

**Nitroxidokhoz és elővegyületeikhez kapcsolt heterociklusok szintézise:
új, bioaktív és szenzor vegyületek előállítása**

PhD értekezés

Bognár Balázs

**Programvezető és a Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Sümegi Balázs
Témavezető: Prof. Dr. Kálai Tamás**

PTE ÁOK

**Pécs
2009**

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Célkitűzés.....	6
3. Nitroxid típusú szabad gyökös vegyületek	8
3.1. Nitroxidok csoportosítása, reakciói	8
3.2. A nitroxidcsoport kémiai reakciói	9
3.3. Az elektronspinrezonancia (ESR) spektroszkópia alapjai	11
4. Heterociklusokhoz kapcsolt nitroxidok előállítása	14
4.1. Új, paramágneses heterociklusok (benzazolok, pirrol, oxazol, kinolin, tiadiazol) szintézise.....	14
4.1.1. Irodalmi előzmények	14
4.1.2. Saját eredmények.....	15
4.1.2.1. Nitroxidokhoz σ -kötésen keresztül kapcsolt heterociklusos vegyületek szintézise.....	15
4.1.2.2. Nitroxidokkal kondenzált heterociklusok szintézise	17
4.2. Új benzimidazol-származékok szintézise	19
4.2.1. Irodalmi áttekintés	19
4.2.2. Saját eredmények.....	21
5. Kettősen jelölő szenzormolekulák előállítása.....	25
5.1. Irodalmi háttér.....	25
5.2. Saját eredmények.....	28
5.2.1. Paramágneses és diamágneses 4-nitrobenzofurazán származékok szintézise	28
5.2.2. Paramágneses és diamágneses kumarinszármazékok szintézise	29
5.2.3. Paramágneses pirénszármazékok szintézise	29
5.2.4. Új, paramágneses BODIPY-származékok szintézise	30
5.2.5. Paramágneses Nílus-vörös (Nile red) származékok szintézise.....	33
5.2.6. Paramágneses fenantrolinszármazékok szintézise.....	34
6. Paramágnesesen módosított szívre ható szerek szintézise és vizsgálata	38
6.1. Irodalmi háttér.....	38
6.2. Paramágneses amidaron származékok szintézise és vizsgálata.....	40

6.3. Új paramágneses és diamágneses verapamil származékok szintézise és vizsgálata	45
6.3.1. Nitrilcsoportban módosított verapamil származékok szintézise.....	45
6.3.2. Nor-verapamil származékok szintézise	47
7. Kísérleti rész	50
8. Összefoglalás	87
9. Irodalomjegyzék	90
10. Köszönetmondás	98

1. Bevezetés

A Föld oxidatív légköre az élet feltétele. Az oxigén egy- és kételektronos átalakulásai a biokémiai folyamatok szükségszerű velejárói. Nagy reakciókészségük és viszonylag rövid élettartamuk azonban megnehezítette tanulmányozásukat és gyakorlati alkalmazásukat. Az első stabil gyököt, a triarilmetán-gyököt, Gomberg izolálta 1900-ban.¹ A gyökös vegyületek vizsgálatát nagymértékben elősegítette az elektronspinrezonancia-spektroszkópia (ESR) felfedezése, majd fejlődése, amellyel a gyökök mind homogén, mind heterogén rendszerben jól tanulmányozhatók. Ennek hatására az 1960-as évektől ez az új tudományterület hatalmas fejlődésnek indult. Orosz kutatók, főként Rozantsev és munkatársai olyan stabilis szabadgyökös szerves vegyületeket írtak le, ahol a párosítatlan elektron a nitrogén és az oxigén között delokalizálódik.^{2,3} Ezeket amerikai kutatók, elsősorban McConnell és munkatársai a már akkor létező fehérje funkciócsoport reagensekkel módosították, így jutottak az első spinjelölő (SL) reagensekhez.⁴

Az elmúlt két évtizedben sorra jelentek meg olyan közlemények, amelyek a nitroxidok klasszikus alkalmazásán (spinjelölés) túl egyéb (pl. kooxidáns, kontrasztanyag, spincsapda, polimerkémiai segédanyag, szerves ferromágnes) alkalmazását is tárgyalják, de kimutatták azt is, hogy ezek a vegyületek, valamint amin prekursoraik antioxidáns hatással, szuperoxid dizmutáló és kataláz hatással is rendelkeznek.

A heterociklusos vegyületek területén csaknem ötven éve végeznek tudományos kutatómunkát a Pécsi Tudományegyetem Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetében (korábban POTE, Központi Kutató Laboratórium, Kémia), különös tekintettel a várhatóan biológiailag aktív vegyületek szintézisére. Majd az 1970-es évek közepétől Dr. Hideg Kálmán, Dr. H. Hankovszky Olga és munkatársaik a paramágneses pirrolin, pirrolidin és piperidin nitroxidok szintézisével kezdtek foglalkozni. Az azóta eltelt időszakban számos spincsapdát, spinjelölt biomolekulát (aminosavak, zsírsavak, stb.), két módszerrel (ESR és fluoreszcencia) követhető kettős indikátort és farmakológiailag aktív szabad gyökös vegyületet állítottak elő az intézetben. Más kutatócsoportok, ill. kutatócsoportunk megfigyelései alapján állíthatjuk, hogy a 2,2,5,5-tetrametilpirrol(id)in, 2,2,6,6-tetrametilpiperidin gyűrűkkel, ill. ezek oxidált származékaival történő módosítás kedvezően befolyásolja a módosított alapmolekula aktivitását és hatásspektrumát. A korábbi megfigyelések alapján érdekes feladatnak tűnt olyan

biológiailag aktív vegyületek szintézise, amelyek az eredeti vegyület hatásának megtartása mellett antioxidáns hatásúak is.

Diákkörösként 2003-ban kapcsolódtam be a PTE ÁOK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetének kutatói tevékenységébe, majd 2006-tól már mint PhD hallgató folytattam a megkezdett munkát. Disszertációm alapját az elmúlt 5 évben előállított és vizsgált vegyületek képezik.

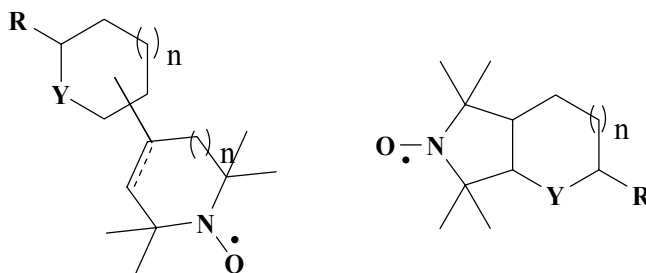
A tudományos eredményeket négy fejezetbe rendezve mutatom be. Az első fejezet a nitroxidok főbb típusairól, hatásairól és az ESR spektroszkópiás vizsgálatokról szól. A másodikban új heterociklusokhoz kapcsolt nitroxidokról számolok be. A harmadik és a negyedik fejezetben kettősen (spin és fluoreszcens) jelölő anyagok, illetve antioxidáns hatású kardiovaszkuláris gyógyszerek szintézisét és vizsgálatát mutatom be. Az értekezést az „Összefoglalás” és az „Irodalomjegyzék” zárja.

A disszertáció alapjául szolgáló irodalmakat római számmal hivatkozom, míg az egyéb irodalmakat arab számmal jelöltem.

2. Célkitűzés

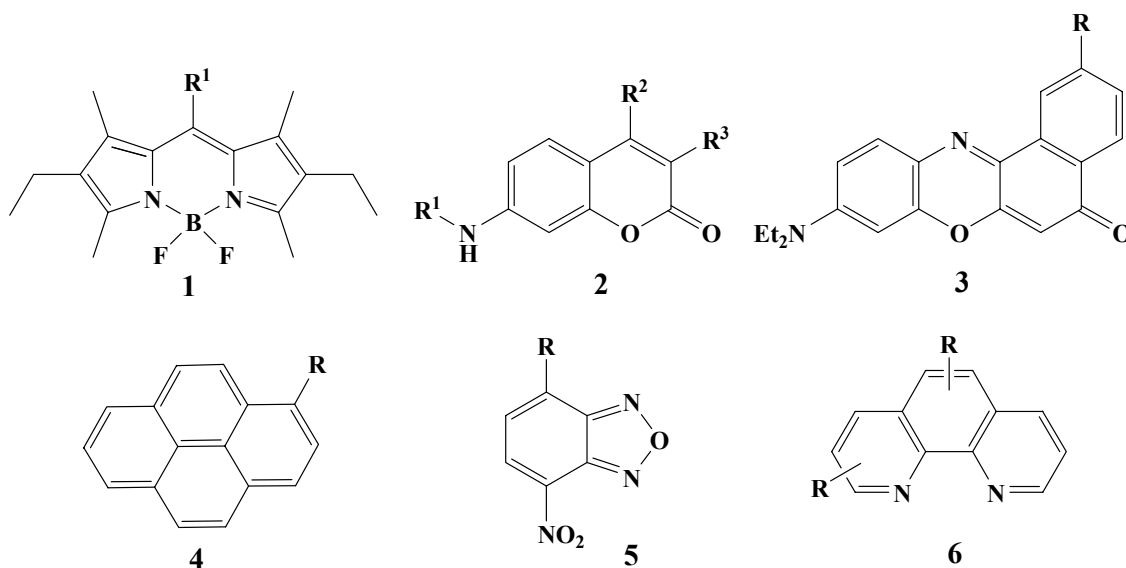
2.1. Heterociklusokhoz kapcsolt nitroxidok szintézise

A természetben előforduló szerves vegyületek többsége tartalmaz valamilyen heterociklust. Napjainkban a szintetikus heterociklusos vegyületek száma rohamosan nő, a bővülő bioaktív vegyületek túlnyomó hányada is ebbe a vegyületcsaládba tartozik. Ezért célul tűztük ki szén-szén, vagy szén-heteroatom kötésen keresztül, a heteroatomot tartalmazó gyűrűhöz kapcsolt, vagy a gyűrűvel anellált nitroxidok szintézisét.



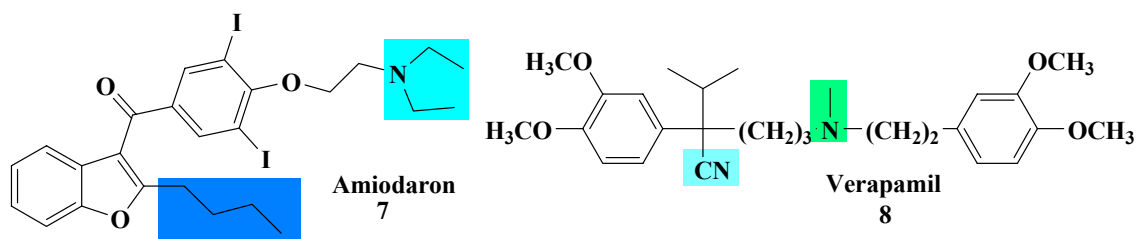
2.2. Kettősen jelölő (spin és fluoreszcens) nitroxidok szintézise és vizsgálata

A spin és fluoreszcens jelölő vegyületek nagy előnye, hogy két, egymást kiegészítő és érzékeny módszert egyesítve tudjuk vizsgálni az oxidációs-redukációs folyamatokat. Célunk különböző hullámhosszon gerjeszthető és emittáló kettős szenzorvegyületek szintézise volt, ezért más-más tartományban elnyelő fluoreszcens alapmolekulákat, mint a BODIPY (1), a kumarin (2), a Nílus-vörös (3), a pirén (4), a nitrobenzofurazán (5) vagy a fenantrolin (6), módosítottunk öt- és hattagú gyűrűs nitroxidokkal.



2.3. Paramágnesesen módosított szívre ható szerek szintézise és vizsgálata

Iszkémiás folyamatok során toxikus reaktív gyökök képződnek, melyek szöveti károsodáshoz vezethetnek. Ezek a folyamatok gátolhatók szívizomzatba bejutó nitroxidokkal. Az intézetünkben korábban előállított, sztérikusan gátolt pirrolidinnel módosított szívre ható szerek, a Vaughan Williams osztályozás szerinti I. osztályú H-2545 és mexiletin, valamint az anginás panaszok kezelésére használt trimetazidin, kardioprotektív hatásúak is voltak. További antiaritmiás vegyületekre is szeretnénk volna kiterjeszteni a vizsgálatokat, ezért a III. osztályba sorolt amiodaront (7), valamint a IV. osztályba tartozó verapamilt (8) módosítottuk sztérikusan gátolt, 5- és 6-tagú nitroxidokkal és prekurzoraikkal.

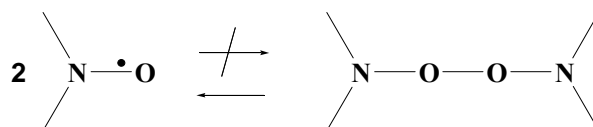


Amiodaron és verapamil gyógyszermolekulák tervezett módosításai.

3. Nitroxid típusú szabad gyökös vegyületek

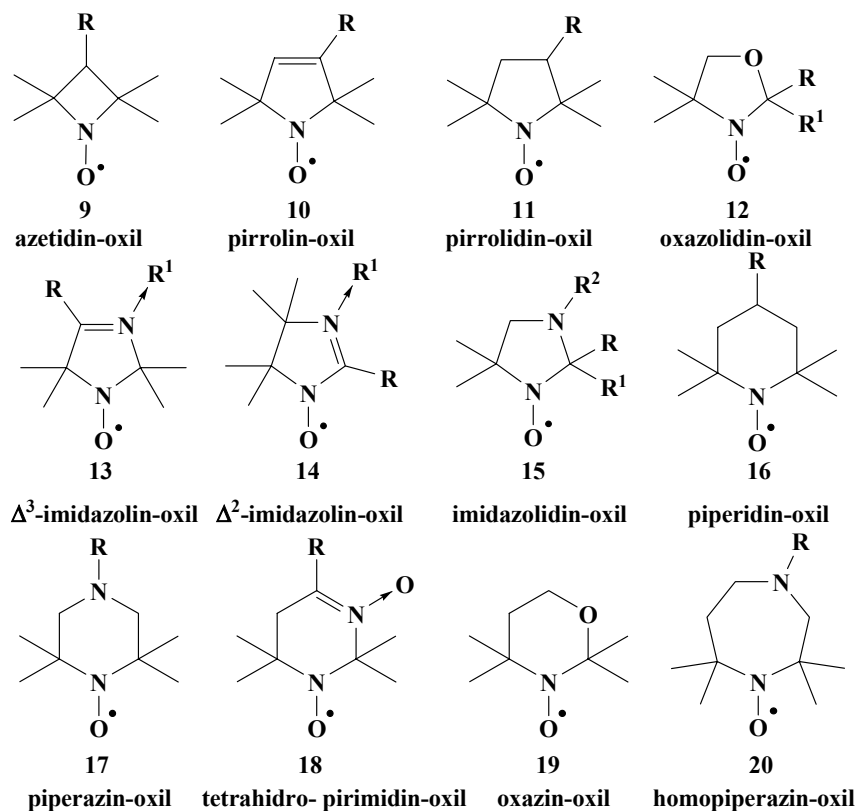
3.1. Nitroxidok csoportosítása, reakciói

A biokémiai, biofizikai kutatásoknál használt nitroxidokkal szemben támasztott követelmény, hogy tiszta formában izolálhatók, tárolhatók legyenek, és a jelölés körülményei között is megőriznék stabilitásukat. A nitroxid típusú gyökök stabilitását a nitrogén és az oxigén atom közötti három π -elektron delokalizációja is biztosítja, a kötés energiája felülmúlja az esetleges dimerizációval létrejövő O-O kötés energiáját, így a molekulák összekapcsolódása nem jön létre.⁵



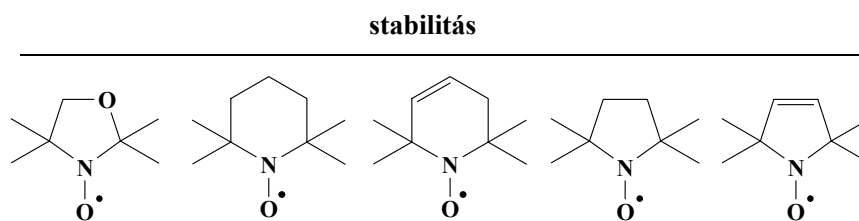
A stabilitás kritériuma, hogy az α -szénatomhoz nem kapcsolódhat hidrogén, mert az ilyen nitroxid nitronná és hidroxilaminná diszproporcionálódik, további stabilizáló tényező, hogy az α -szénatom alkilcsoportjai árnyékolják a paramágneses centrumot.⁶⁻⁷

A nitroxid funkciócsoportot különböző gyűrűrendszerek tartalmazhatják. Néhány gyakrabban előforduló típus (1. ábra):⁸



1. ábra: Gyakrabban előforduló gyűrűs nitroxidok.

A gyűrűk stabilitását nagy mértékben befolyásolja egy másik heteroatom, annak jellege, a gyűrű tagszáma, illetve telítettsége. Spinjelölésre a legstabilisabb, szinte teljesen planáris pirrolingyűrűs vegyületeket a legcélszerűbb alkalmazni (2. ábra).⁹⁻¹⁰



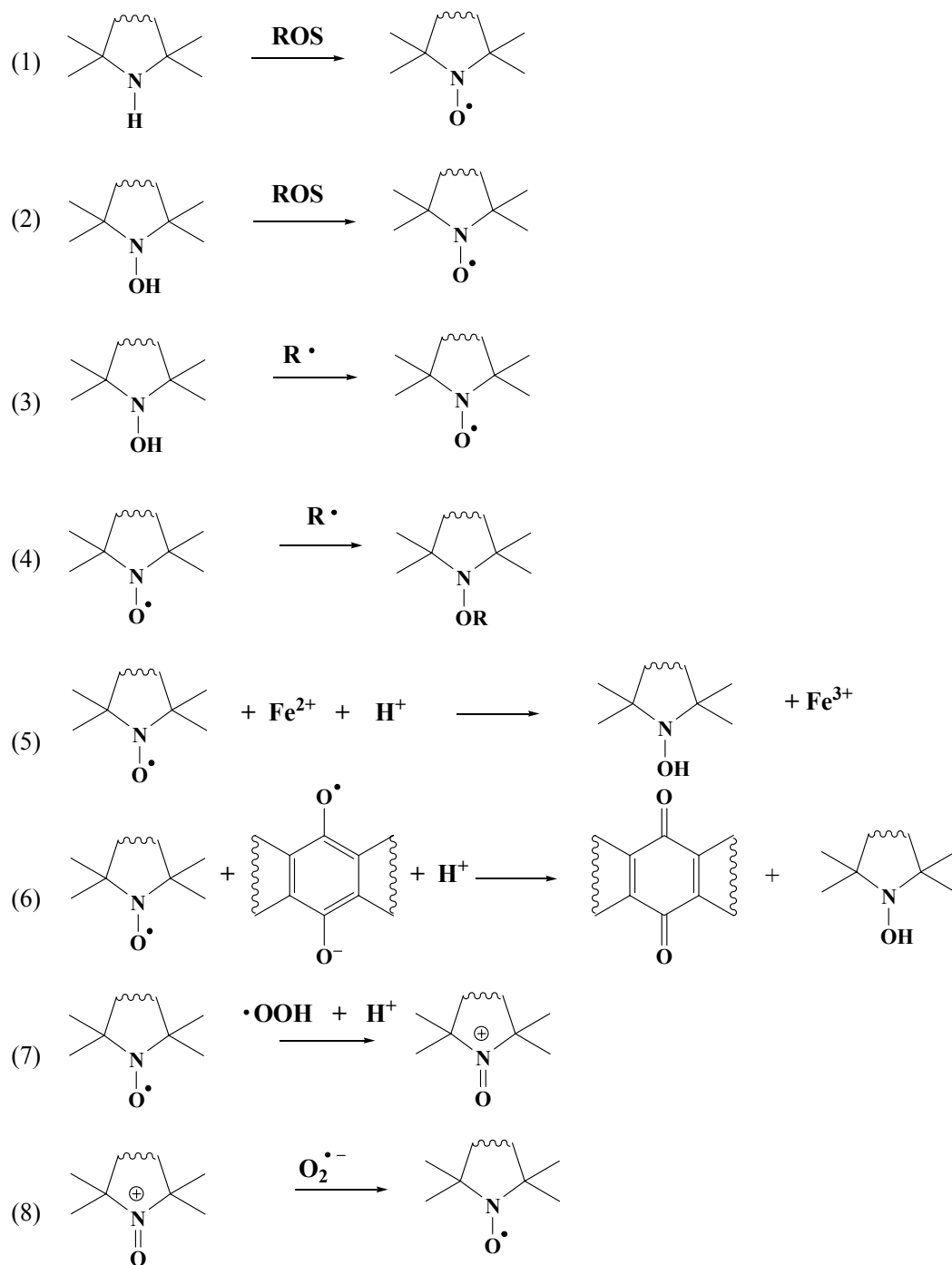
2. ábra: Gyűrűs nitroxidok stabilitásának változása.

Intézetünkben elsősorban pirrolingyűrűs nitroxidok szintézisével, illetve kisebb mértékben piperidin-, piperidin-, imidazolin- és tetrahidropiridin-vázás spinjelölők szintézisével foglalkozunk.

3.2. A nitroxidcsoport kémiai reakciói

A nitroxidok a szabad gyökökre jellemzően, rekombinációs, diszproporcionálódási, oxidációs-redukációs reakciókban vesznek részt. A fejezetben elsősorban a biológiai rendszerekben lejátszódó reakciókat foglalom össze, mivel ez a „Paramágnesesen módosított szívre ható szerek szintézise és vizsgálata” című fejezet alapját képezi.

A nitroxidok és szekunder amin prekursoraik nem-enzimatis antioxidánsként viselkednek. A diamágneses származékok Reaktív Oxigén, és Nitrogén Származékokkal (ROS, RNS) igen enyhe körülmények között stabilis nitroxidcsoportot hordozó szabad gyökké oxidálhatók (1, 2, 3).¹¹ A képződött nitroxid gyök sztérikus árnyékoltsága miatt viszonylag inert marad. Enyhe redukáló ágensek (tokoferol, aszkorbinsav, hidrokinon, Fe^{2+}) képesek a gyököt heterociklusos diamágneses *N*-hidroxilaminná redukálni (5, 6). A nitroxid más gyökökkel rekombinációs reakcióban *O*-alkilezett származékká (4),¹² ROS-ok hatására nagyon reakcióképes *N*-oxoimmóniummá alakul (7). A képződött oxónium só oxidálószerként viselkedik, az alkoholokat aldehidekké, a szuperoxidgyök aniont oxigénné alakítja, miközben nitroxiddá redukálódik (8).¹³ Krishna és munkatársai azt találták, hogy a nitroxid-*N*-oxoimmónium rendszer szuperoxid diszmutáló (SOD) hatással is rendelkezik, bár fiziológiás körülmények között (pH=7,4) ez az aktivitás kb. ezredrésze a Cu,Zn-SOD enzim aktivitásának (3. ábra).¹⁴



2. ábra: A nitroxidok és prekurzorainak *in vivo* reakciói.

Az oxidációs-redukciós reakciókat *in vitro* is elvégezhetjük. Az amin hidrogén-peroxiddal, átmeneti-fém katalizálta reakcióban,^{2,3} vagy az *N*-hidroxilamin ólom-dioxiddal, vagy oxigén hatására nitroxiddá oxidálódik, amely vaspor/jégecetes reakcióval aminná,¹⁵ sósavas etanolban hidroxilaminná redukálható.¹⁶ Az erős savak a paramágneses jelleget megszüntetik. A protonált nitroxid diszproporcionálódáson keresztül oxónium sóvá és hidroxilaminná alakul.^{17,18}

3.3. Az elektronspinrezonancia (ESR) spektroszkópia alapjai¹⁹⁻²¹

Az ESR spektroszkópia paramágneses rendszerek (kompenzálatlan spinű atomok, részlegesen betöltött héjú fémionok, szabad gyökök) vizsgálatára alkalmas. A módszer nagy érzékenysége mellett (a paramágneses anyagra vonatkoztatva $10^{-7} - 10^{-8}$ M koncentrációjú oldatok is vizsgálhatók) lehetőséget ad mind homogén, mind heterogén rendszerek vizsgálatára halmazállapottól függetlenül. A paramágneses centrum környezetében lévő elektromos és mágneses terek perturbáló hatása folytán a vizsgált rendszer energianívói specifikusan megváltoznak. Ez lehetőséget nyújt a molekulaszervezet finomabb részleteinek vizsgálatára, a kölcsönhatások mélyebb megértésére, valamint biológiai problémák tanulmányozására.²²

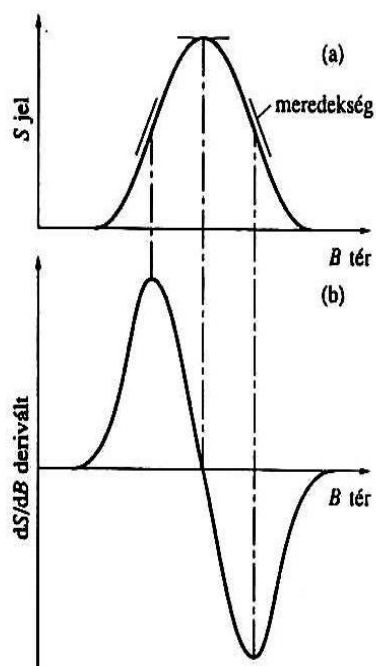
A párosítatlan spinű elektronnak mágneses térben két lehetséges energiaállapota lehet annak következtében, hogy a spin mágneses momentuma a külső elektromágneses térrel azonos, vagy ellentétes irányba mutat. Külső elektromágneses tér jelenlétében átmenetek indukálhatók a két energiaállapot között. Az átmenetek létrehozásának feltétele a következő egyenlettel írható le: $\Delta E = h\nu = g_e\mu_b B$

Ahol g a giromágneses tényező, értéke ≈ 2 , μ_b a Bohr-magneton, B a mágneses tér, h a Planck-állandó, ν a mikrohullámú frekvencia. A gyakorlatban állandó frekvencia mellett, a mágneses térerősség változtatásával vizsgálják az energiaabszorpciót. Az ESR készülékeket a térerősség szerint csoportosítják (4. ábra):²³

Név	ν (GHz)	λ (cm)	B (G)
L	1,1	27	390
S	3	10	1070
X	9,5	3,2	3400
K	24	1,2	8600
Q	35	0,85	12500
W	95	0,31	34000
-	360	0,083	128000

4. ábra: ESR készülékek csoportjai.

Technikai okokból az abszorpciós görbe [$S = S(B)$] első differenciálhányadosát [$dS/dB = f(B)$] ábrázolják (5. ábra):

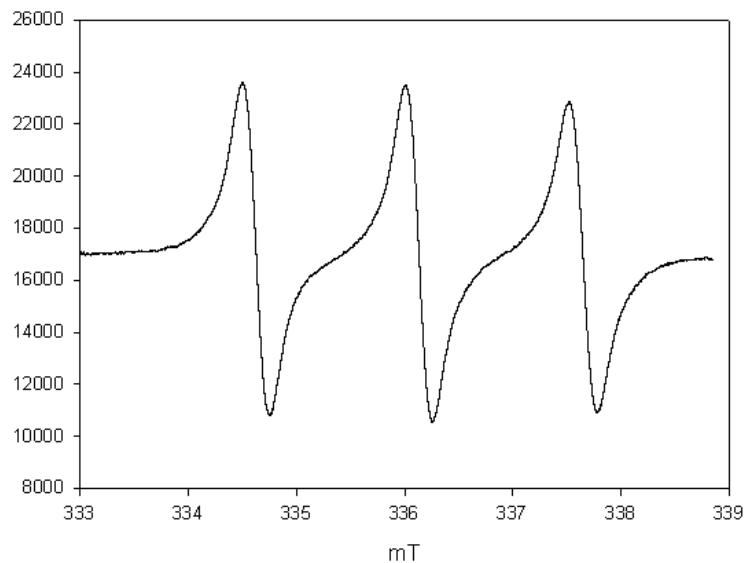


5. ábra ESR abszorpciós görbe első deriváltja.

Az ESR spektrumból nyerhető információk:

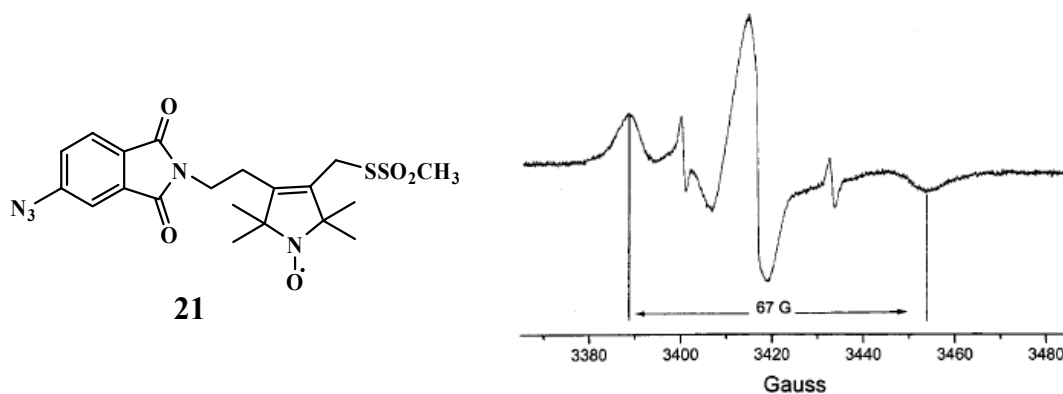
- A spektrumvonal szélességét és alakját befolyásolják a molekuláris mozgások, valamint a párosítatlan elektronnak a környezetével történő kölcsönhatása.
- Az abszorpciós görbe alatti terület arányos a mintában lévő párosítatlan elektronok számával.
- A g-faktor: Teljesen szabad elektron esetében $g_e = 2,0023$, ezt azonban az alkalmazott tér és a környező ionok elektromos tere által indukált lokális elektronáramok módosítják. Elsősorban a szabad gyök térbeli helyzetéről és szimmetriaviszonyairól nyújt információt.
- Hiperfinom szerkezet: az egyedi spektrumvonalak felhasadását jelenti, melynek oka a párosítatlan elektron közelében lévő, zérustól különböző mágneses momentumú magok mágneses terével történő kölcsönhatás.

A nitroxid gyököt hordozó molekulák oldatainak tipikus ESR-spektruma – az elektronspin és a ^{14}N magspin közötti izotrop hiperfinom kölcsönhatás következtében – három azonos intenzitású jelből áll (6. ábra).



6. ábra: A nitroxidok oldatainak ESR spektruma.

A gyök igen érzékeny a mobilitást befolyásoló tényezőkre, ha az oldat hőmérsékletét csökkentjük vagy nő a viszkozitás, a gyök forgómozgása lelassul, a spektrum aszimmetrikussá válik /anizotrópia/. A szabad gyök forgómozgásában immobilitás lép fel akkor is, ha valamilyen makromolekulához kapcsolódik /spinjelölés/. A kísérleti és elméleti kutató munkák eredményeként a gyök mozgásaihoz, helyzeteihez tartozó spektrum változások jól szimulálhatók, így a spinjelölt makromolekulák mozgását befolyásoló környezetről a spektrumok analízisével pontos információk nyerhetők (7. ábra).^{24,25}



7. ábra: A **21** vegyülettel jelölt papain ESR spektruma.²⁵

4. Heterociklusokhoz kapcsolt nitroxidok előállítása

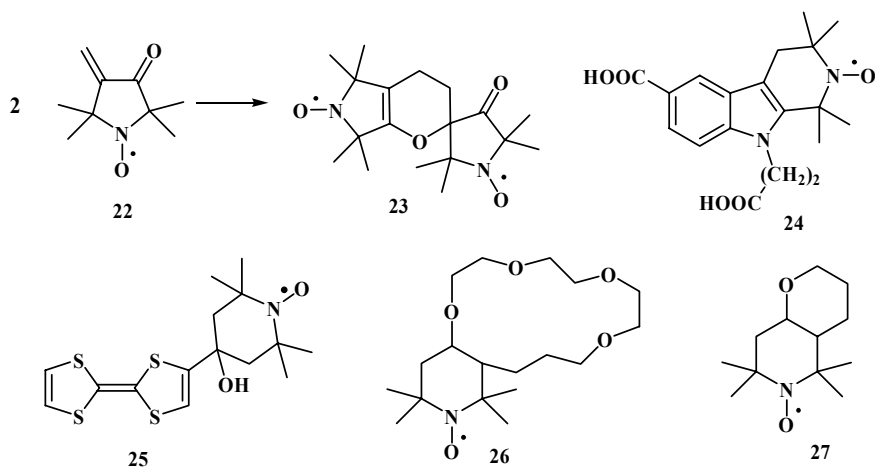
Ebben a fejezetben főleg a pirrolin, piperidin nitroxidokkal anellált, illetve kapcsolt aromás heterociklusok szintézisét foglalom össze. A vegyületek előállítását „klasszikus” módszerekkel, és palládium katalizálta keresztkapcsolásos reakciókkal valósítottuk meg. A fejezetet két részben taglalom:

1. Új, paramágnesesen módosított heterociklusok (benzoxazol, benzotiazol, pirrol, oxazol, kinolin, tiadiazol) szintézise.
2. Új, nitroxidokhoz kapcsolt benzimidazol-származékok szintézise.

4.1. Új paramágneses heterociklusok (benzazolok, pirrol, oxazol, kinolin, tiadiazol) szintézise.

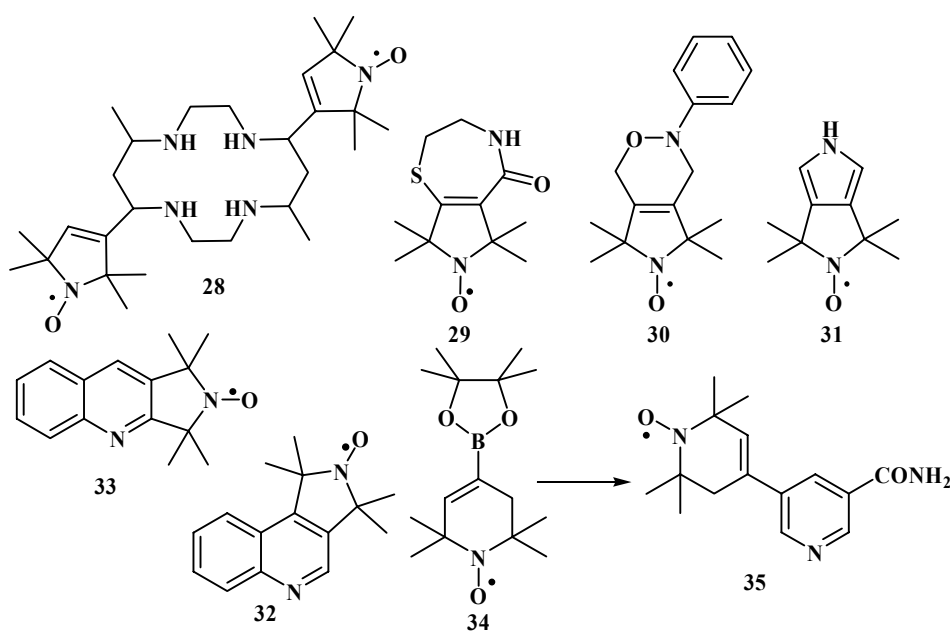
4.1.1. Irodalmi előzmények

A heterociklusokhoz a nitroxidok egy vagy két σ -kötésen keresztül kapcsolhatók. Utóbbi esetben a vegyületek lehetnek kondenzált- vagy spirovegyületek. Számos, heterociklushoz kondenzált, ill. kapcsolt pirrolin, tetrahidropiridin és piperidin nitroxidot szintetizáltak, bár ezek száma elmarad az egyéb, paramágnesesen módosított vegyületcsaládba tartozó vegyületek számától. Orosz kutatók állították elő az exociklusos kettőskötést tartalmazó keton (**22**) dimerizációjával keletkező pirano[2,3-c]pirrol biradikális vegyületet (**23**),²⁶ illetve a bifunkcionális spinjelölő paramágneses tetrahidrokarbazol analogont (**24**).²⁷ Kumai és munkatársai tetratiofulvalénhez kapcsolt piperidin nitroxidot (**25**)²⁸ állítottak elő, míg kínai kutatók paramágneses koronaéter (**26**) szintézisekor használt 1,5-diol mellékreakciójával a perhidro-2*H*-pirano[3,2-c]piridin vázat tartalmazó vegyülethez (**27**) jutottak (10. ábra).²⁹



10. ábra: Nitroxidokkal kapcsolt, ill. anellált heterociklusok.

Intézetünkben az első heterociklusokhoz kapcsolt nitroxid, a Hankovszky és munkatársai által előállított ciklám (**28**) típusú vegyület volt.³⁰ A 1990-es évek végén Kálai és munkatársai pirrolidinnel anellált tiazepint (**29**) szintetizáltak,³¹ majd az ezt követő néhány évben számos publikációban számoltak be új, nitroxidhoz kapcsolt és anellált heterociklusok szintéziséről. Paramágneses diénből kiindulva Diels-Alder-reakcióval a **30** oxazin vázas vegyülethez,³² míg a szimmetrikus paramágneses dibromvegyülettel a toluolszulfonsavamidot alkilezve, majd DDQ-val aromatiszálva és a képződő tozilcsoportot hidrolizálva 2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-pirrolo[3,4-c]pirrolhoz (**31**) jutottak.³³ A bróm- α,β -telítetlen-aldehidből palládium katalizálta reakciókban 2-amino-boronsavval angulárisan kondenzált (**32**), míg anilinnel lineárisan kondenzált (**33**) paramágneses kinolint kaptak, a **34** boronsav és az 5-bróm-nikotinamid Suzuki-reakciójával nitroxiddal egy σ -kötésen keresztül kapcsolt spinjelölt nikotinamidot (**35**) állítottak elő (11. ábra).³⁴



11.ábra: Intézetünkben korábban előállított, nitroxidokkal módosított heterociklusok.

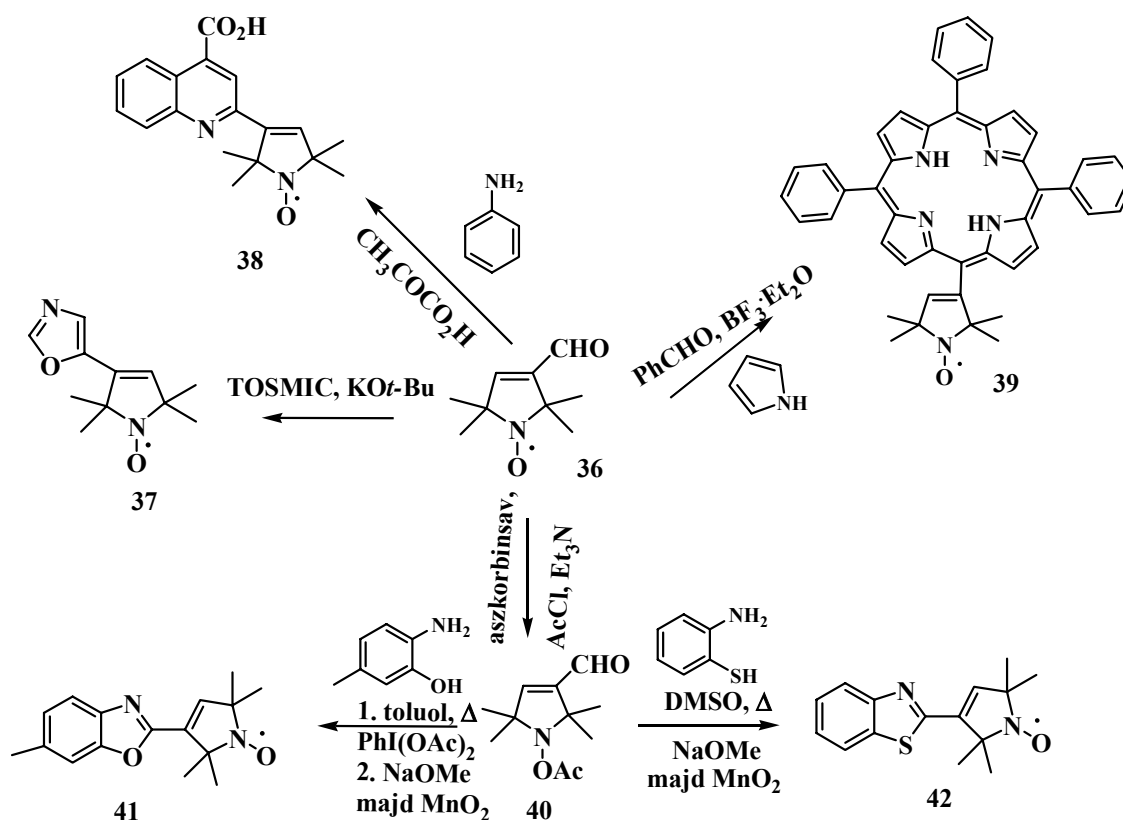
4.1.2. Saját eredmények

4.1.2.1. Nitroxidokhoz σ -kötésen keresztül kapcsolt heterociklusos

vegyületek szintézise

A paramágneses pirrolin gyűrűvel szubsztituált hetrociklusokat a **36**³⁵ aldehidből kiindulva valósítottuk meg. A **36** nitroxidból klasszikus gyűrűzárási reakciókkal kinolinhoz vagy oxazolhoz kapcsolt nitroxidokat állítottunk elő. Van Leusen-

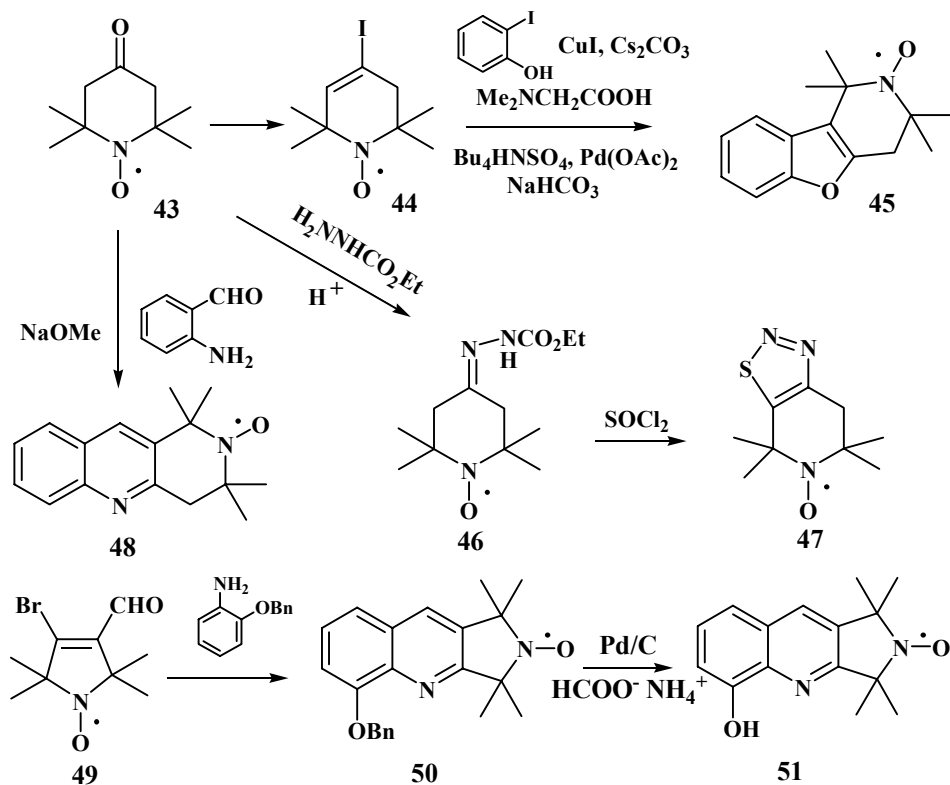
szintézissel nátrium-metilát jelenlétében TOSMIC-kal reagáltatva a **37**, nitroxiddal 5-ös helyzetben szubsztituált oxazolhoz,³⁶ Doebner-szintézissel anilinnel és piroszőlősavval reagáltatva³⁷ a **38** paramágneses kinolin-4-karbonsavhoz jutottunk. A **36** aldehidet 4 ekvivalens pirrrollal és 3 ekvivalens benzaldehiddel reagáltatva $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ katalizált reakcióban, majd ezt követő DDQ-s oxidációban gyenge hozammal (3%) sikerült előállítani a **39** porfirinszármazékot, de főtermékként az 5,10,15,20-tetrafenilporfirin képződött.³⁸ Az 5-metil-2-aminofenolt a **36** aldehid *O*-acetát származékával (**40**)³⁹ kondenzáltatva, majd ezt követő $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ -os oxidációval,⁴⁰ végül a védőcsoportot nátrium-metiláttal eltávolítva **41** benzoxazolt állítottuk elő. Benztiazol származékot is a **40** vegyületből kiindulva sikerült izolálni, mivel a nitroxidot az aromás tiol hosszabb melegítés hatására *N*-hidroxilaminná redukálja aromás diszulfid keletkezése közben. Az *O*-acetátot (**40**) 2-amino-tiofenollal DMSO-ban melegítve, majd a terméket elszappanosítva kaptuk a **42** 2-szubsztituált benztiazol származékot (12. ábra).¹



12. ábra: Heterociklusokhoz kapcsolt nitroxidok "klasszikus" szintézisei.

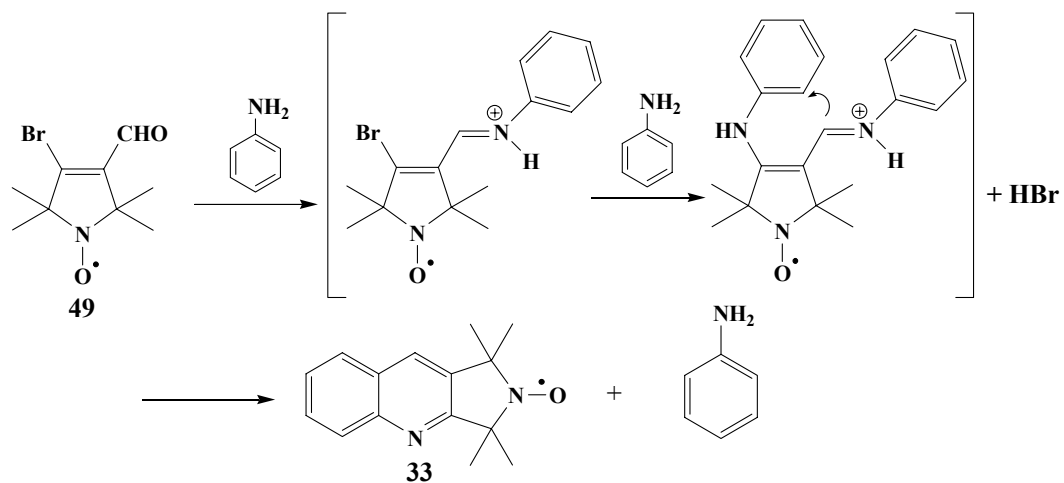
4.1.2.2. Nitroxidokkal kondenzált heterociklusok szintézise

A hattagú nitroxidokkal kondenzált heterociklusok szintézisét a **43**³ ketonból és a **44**⁴¹ jódvegyületből kiindulva valósítottuk meg. A viniljodid (**44**) és 2-jódfenol CuI katalizálta keresztkapcsolási reakciójával, majd ezt követően a képződött aril-vinil-éter Heck-reakciójával **45** paramágneses benzofuránt állítottunk elő Ma, D. és munkatársai nyomán.⁴² A 4-oxo-Tempo (**43**) etil-karbazáttal hidrazonszármazékká (**46**) alakult, ennek szulfinil-kloridos gyűrűzárási reakciója 27%-os összhozammal a tiadiazolhoz kondenzált hattagú nitroxidhoz (**47**) vezetett.⁴³ Friedländer-kinolin szintézisben a **43** ketont 2-amino benzaldehidel reagáltatva, **48** nitroxidot állítottunk elő. Az irodalmi áttekintésben bemutatott pirrolidin nitroxiddal kondenzált kinolin szintézisét kiterjesztettük az anilin alkiloxi származékaira is. A β -bróm- α,β -telítetlen-aldehidet (**49**)³¹ a 2-benziloxi-anilinnel reagáltatva 2,3,8-triszubsztituált kinolint (**50**), majd a benzilcsoport eltávolítása után komplexképző paramágneses 8-hidroxi-kinolin analogont (**51**) kaptunk. További származékok szintézisével is próbálkoztunk, de tapasztalataink szerint ez a reakció dezaktiváló csoportot tartalmazó anilinszármazékokkal nem, vagy igen gyenge termeléssel játszódott le (13. ábra).⁴⁴



13. ábra: Heterociklusokkal anellált nitroxidok szintézise.

Irodalmi adatok alapján első lépésben egy anilin és az aldehid (**49**) haloimint képez, amelyre anilin addíciónalódik, ezt HBr kihasadása után intramolekuláris aromás elektrofil szubsztitúció, és egy anilin kilépés követi (14. ábra).⁴⁵

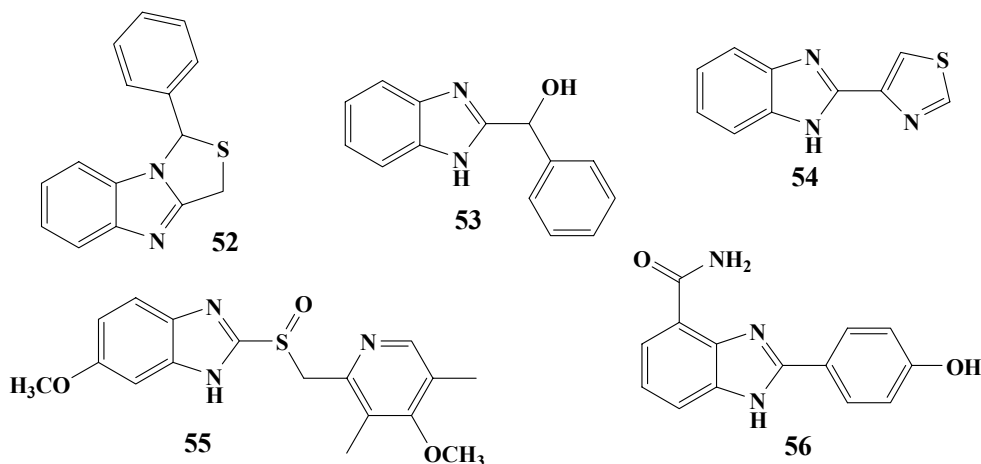


14. ábra: Kinolinváz szintézisének mechanizmusa β -bróm- α,β -telítetlen-aldehidből kiindulva.

4.2. Új benzimidazol-származékok szintézise

4.2.1. Irodalmi áttekintés

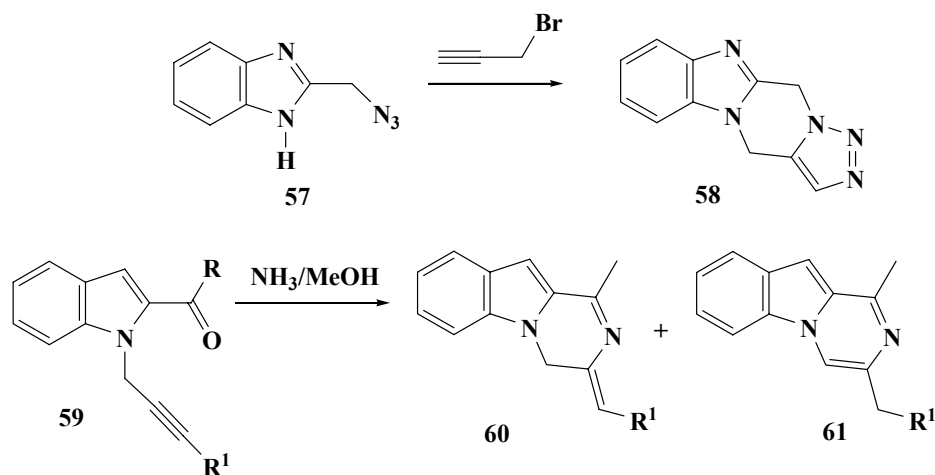
A benzimidazol-származékoknak széleskörű biológiai aktivitása ismert. Ilyenek például a vírusszaporodást gátló 1-fenil-1*H*,3*H*-tiazolo[3,4-*a*]benzimidazol (**52**)⁴⁶ és 2-hidroxibenzil-benzimidazol (HBB, **53**),⁴⁷ a féregűző tiabendazol (**54**),⁴⁸ a gyomorsavszekréció-gátló omeprazol (**55**),⁴⁹ vagy a Poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) enzimet gátló vegyület (NU-1085, **56**)⁵⁰ (15. ábra).



15. ábra: Biológiailag aktív benzimidazol származékok.

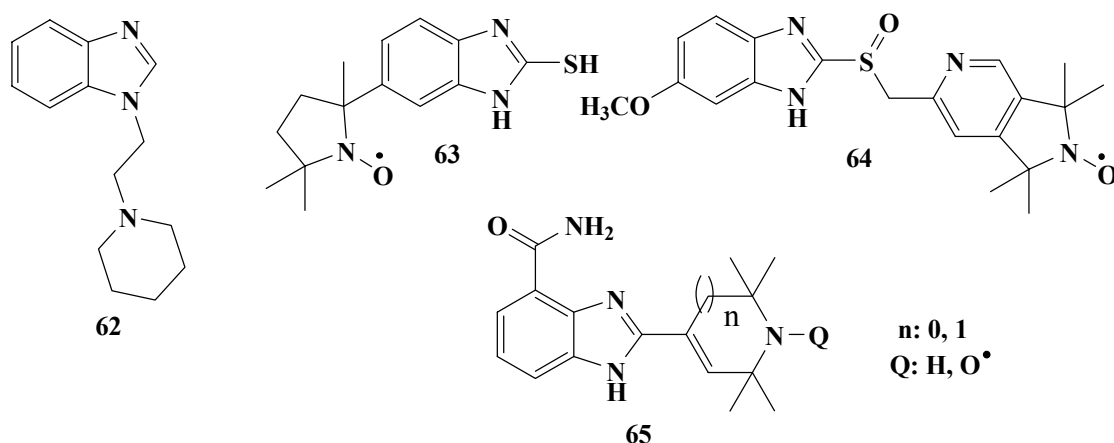
Hideg és Hankovszky az 1960-as évek közepén kezdett el foglalkozni benzimidazolok szintézisével. Phillips-módszerrel orto-fenilén-diaminból és karbonsavakból állítottak elő új származékokat.^{51,52} Új módszereket dolgoztak ki az alapváz szintézisére, melynek során tiosavammal, illetve izo-nikontinsavhidraziddal reagáltatva az o-fenilén-diamint jó kitermeléssel 2-szubsztituált benzimidazolokhoz jutottak.⁵³ Ezen utóbbi módszerek előnye, hogy általánosíthatók benzazolok előállítására.

A pirazino[1,2-*a*]-benzimidazolokhoz több szintézis úttal is eljuthatunk, primer amint 1-(2-klóretil)-2-klórmetil-benzimidazollal alkilezve⁵⁴ vagy intramolekuláris ciklizációval 1-(2-hidroxietil)-2-karboxamido-benzimidazolból.⁵⁵ Hideg és Hankovszky 2-azidometil-benzimidazolból (**57**) propargil-bromiddal történő alkilezés után, 1,3-dipoláris cikloaddícióval triazollal anellált pirazino-benzimidazolt (**58**),⁵⁶ míg olasz kutatók 1-alkinil-2-karbaldehid-1*H*-indolokból (**59**) kiindulva endo és exo kettős kötést tartalmazó pirazino[1,2-*a*]indolokat (**60**, **61**) állítottak elő (16. ábra).⁵⁷



16. ábra: Pirazinnal anellált indolok és benzimidazolok szintézise.

Az intézetben korábban előállított 1-(1-etil-2-piperidinil)benzimidazol (H-635, **62**) gyomorsav-szekréció gátló hatású.^{58,59} Az 1970-es évek közepétől az intézet munkatársainak figyelme a stabilis nitroxid gyökök felé fordult, kézenfekvőnek tűnt a biológiai rendszerekben sokat vizsgált heterociklusok módosítása antioxidáns farmakofór csoporttal. Az első paramágneses benzimidazolt (**63**) Hankovszky és munkatársai 2,5,5-trimetil-2-(3,4-diaminofenil)pirrolidin-1-oxidból lúgos közegben CS₂-vel reagáltatva állították elő.⁶⁰ Kálai és munkatársai piridinnel anellált nitroxidból kiindulva, a gyomorsavszekréció-gátló omeprazol gyógyszer paramágneses analogonját (**64**) állították elő.⁶¹ A **64** vegyületnek a savszekréció gátlás mellett jelentős antioxidáns hatása is van. Intézetünkben előállított 4-karboxamido-benzimidazolok (**65**) kettős hatásának (antioxidáns és PARP-gátló) bizonyultak (17. ábra).^{62,63}



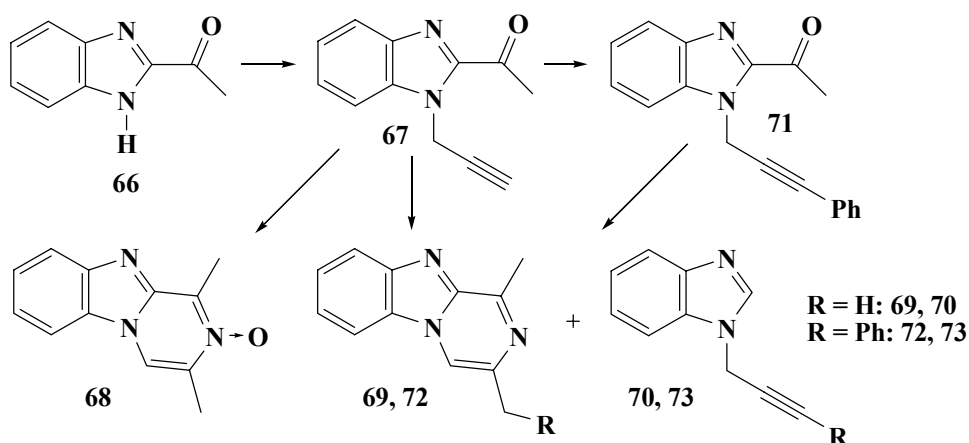
17. ábra: Az intézetben korábban előállított benzimidazol származékok.

4.2.2. Saját eredmények

A fejezetben 1-es és 2-es helyzetben szubsztituált-benzimidazolok szintézisét mutatom be. Céljaink között szerepelt vélhetően biológiailag aktív, illetve pH érzékeny ESR aktív vegyületek előállítása.

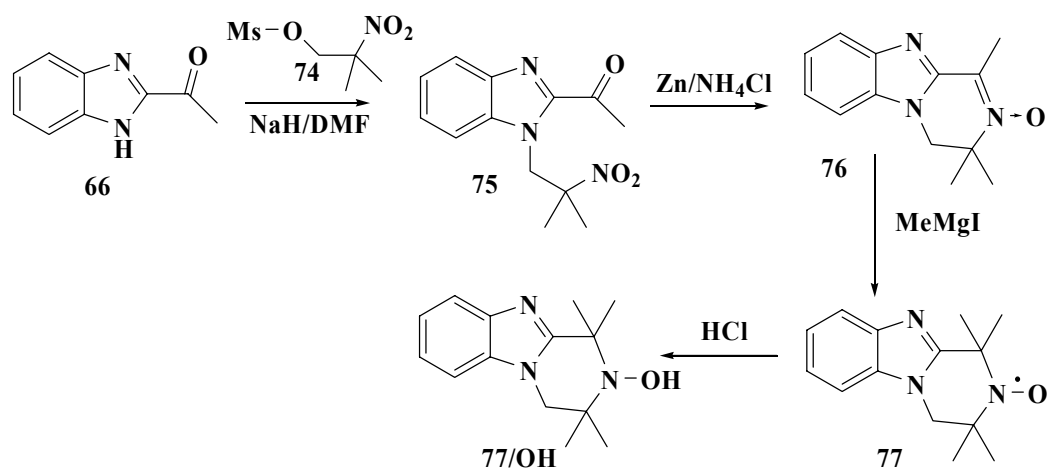
A **66** ketont⁶⁴ propargil-bromiddal kálium-karbonát jelenlétében alkileztük, majd a **67** alkinil ketont hidroxilaminnal vizes etanolban oximmá alakítottuk, amely 6-exo-dig ciklizációval a **68** nitront eredményezte. A reakciót metanolos ammóniával végezve két terméket izoláltunk, az egyik az 1,3-dimetilpirazino[1,2-*a*]benzimidazol (**69**), a másik az 1-propargil-benzimidazol (**70**) volt, mert a kiindulási vegyület a reakció közben részben dezacetileződött. Ilyen típusú dezacetileződést lengyel kutatók írtak le jóval erélyesebb körülmények között.⁶⁵

A gyűrűzárásos reakciót a **67** vegyületből palládium(0) és réz(I) katalizálta Sonogashira-kapcsolással jódbenzollal előállított, **71** alkinil is elvégeztük, aromás [1,2-*a*]pirazino-, és 2-dezacetilezett benzimidazolokhoz (**72**, **73**) jutottunk (18. ábra).^{II}



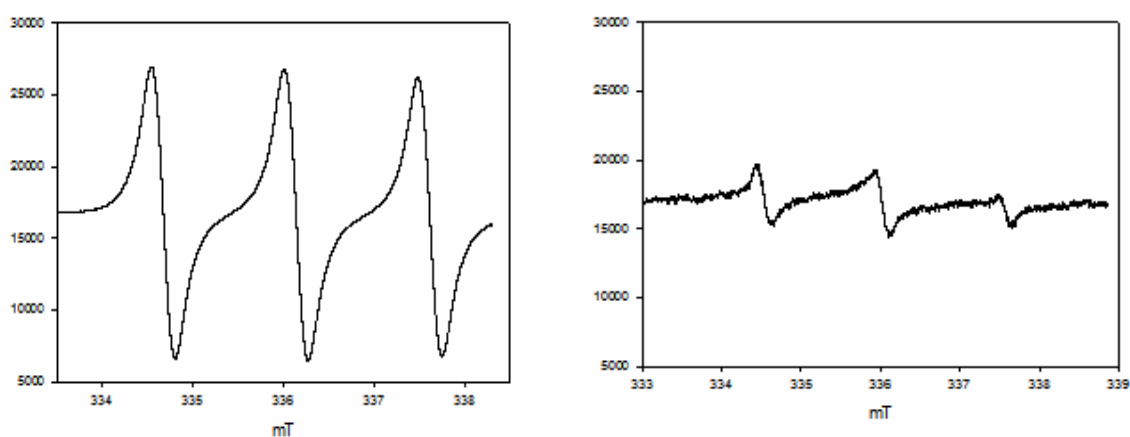
18. ábra: [1,2-*a*]pirazino-benzimidazolok szintézise.

Nitroxiddal anellált származékot is előállíthatunk a **66** vegyületből kiindulva. Az alapvázat DMF-ben alkileztük NaH segítségével a **74** meziláttal. A **75** nitro-ketont cink/ammónium-kloridos redukzív gyűrűzárással a **76** nitronná alakítottuk, majd ezt Grignard-reakcióban metilmagnézium-jodiddal reagáltatva és a képződött *N*-hidroxilamint MnO₂-dal oxidálva kaptuk a paramágneses **77** 1,1,3,3-tetrametil-3,4-dihidropirazino[1,2-*a*]benzimidazol-2-oxilt (19. ábra).



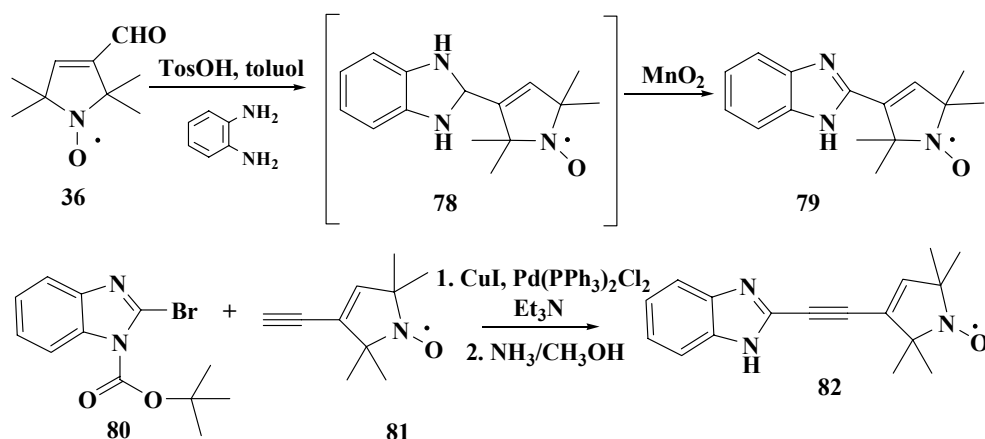
19. ábra: Pirazino-nitroxiddal anellált benzimidazol szintézise.

Számos kóros elváltozás során a károsodott szövetek pH-ja csökken, ennek kimutatására Potapenko és munkatársai ESR aktív pH szenzorokat állítottak elő, vegyületeik közül a 4-[bisz(2-hidroxietyl)amino]-2-piridin-2,5,5-trietyl-1*H*-imidazol-1-oxil *in vivo* vizsgálatok során stabilnak és pH 1,8-6 közötti tartományban savra érzékenynek bizonyult.⁶⁶ A benzimidazzal anellált 77 nitroxidtól is azt reméltük, hogy savérzékeny ESR aktív szenzor lehet, de tapasztalataink szerint erősen savas közegben (pH=2) diamágneses származékká redukálódik (77/OH). Ezt szemlélteti az ESR triplétt jelentős csökkenése (20. ábra).



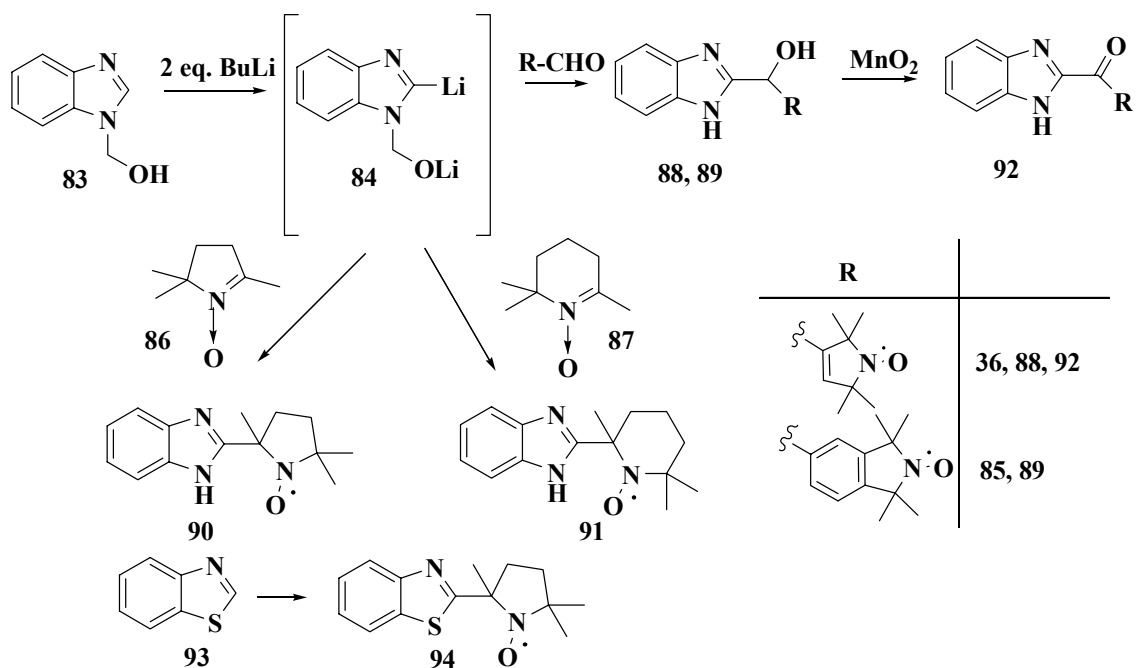
20. ábra: A 77 nitroxid ESR spektruma semleges és savas közegben.

A 2-helyzetben heterociklussal, pl. 3-pirrolidin-1-oxil csoporttal helyettesített benzimidazolat Phillips-reakcióval, karbonsavakkal sósavas oldatban nem tudtuk előállítani, ezért a PARP-gátlóknál bevált módszerrel, **36** aldehidből³⁵ a **78** nitroxidon keresztül, a **79** vegyületet, míg az *N*-Boc-2-bróm-benzimidazol (**80**)⁶⁷ és a **81** alkin Sonogashira-reakciójával az alkin összekötőcsoportot tartalmazó vegyületet (**82**) állítottuk elő (21. ábra).



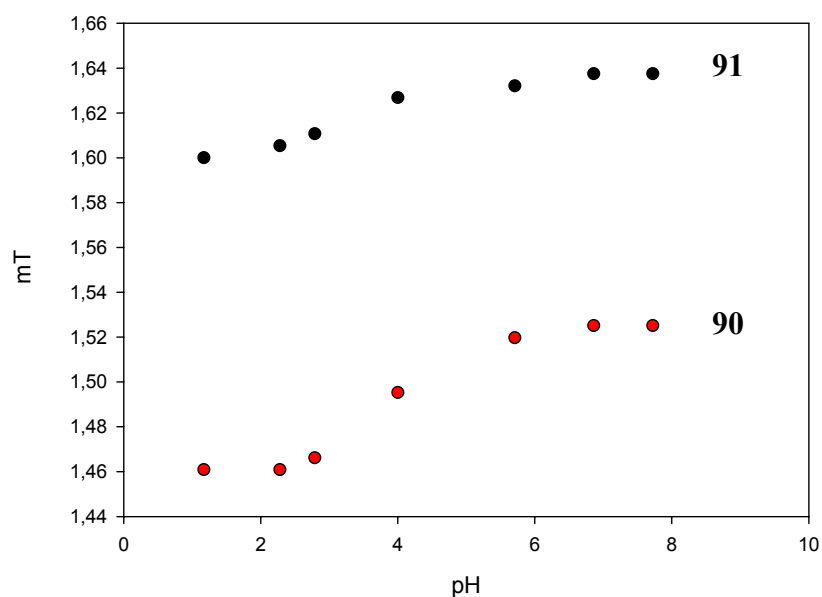
21. ábra 2-szubsztituált benzimidazolok szintézise.

Az 1-hidroximetil-benzimidazolt (**83**)⁶⁸ két ekvivalens butillítiummal **84** vegyületté alakítottuk,⁶⁹ majd ezt követően aldehidekkel (**36**, **85**⁷⁰), illetve 5- és 6-tagú nitronokkal (**86**⁷¹, **87**⁷²) reagáltattuk. Így a **88**, **89**, **90**, **91** vegyületek kaptuk, melyek közül a **89** származék a HBB (**53**) paramágneses analogonjának tekinthető. A **88** alkoholt MnO₂-dal ketonná (**92**) oxidáltuk, amely további szintézisekre ad lehetőséget. A nitroxidokkal közvetlenül kapcsolt benzimidazolat (**90**, **91**) pH érzékeny szenzorként használtuk. A benziazolt (**93**) litiálva, majd a **86** nitronnal reagáltatva előállítottuk a **94** benziazol származékot is (22. ábra).



22. ábra: 2-szubsztituált benzazolok szintézise litiált benzazolok nukleofil reakcióival.

A **90**, **91**, **94** paramágneses vegyületeket pH 2-8 közötti pufferben vizsgáltuk. A benzimidazol-származékot (**94**) nem, de a benzimidazol származékokat (**90**, **91**), az orosz kutatók eredményeihez hasonlóan, pH 2-6 között érzékenynek találtuk, melyet a spektrumban a csúcsok közötti csatolás növekedése mutat (23. ábra), bár a 0,04 vagy 0,06 mT-ás növekedés elmarad az orosz kutatók eredményeitől.⁶⁶



23. ábra A **90**, **91** nitroxidok ESR csatolásának változása a pH függvényében.

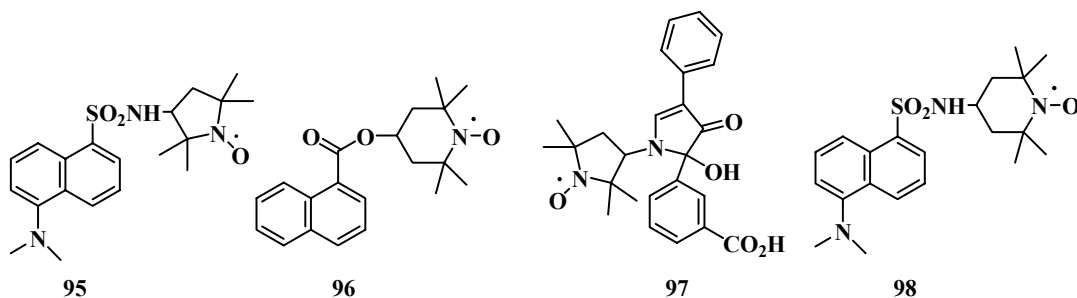
5. Kettősen jelölő szenzormolekulák előállítása

5.1. Irodalmi háttér

A fluoreszkáló kromofórok egyre nagyobb szerepet játszanak biofizikai, biokémiai és analitikai vizsgálatokban. A szabad gyökök csökkentik, vagy kioltják a fluoreszcens festékek fluoreszcenciáját, ezért a módszer alkalmas stabilis gyök képződésével vagy megszűnésével járó reakciók vizsgálatára. Ha stabil nitroxidot alkalmazunk a fluorofór mellett, a fluoreszcencia gyengülése arányos a gyök mennyiségének növekedésével. Ez ESR spektroszkópiával jól követhető. A fluoreszcencia kioltás négy fő mechanizmus szerint történhet.⁷³⁻⁷⁵

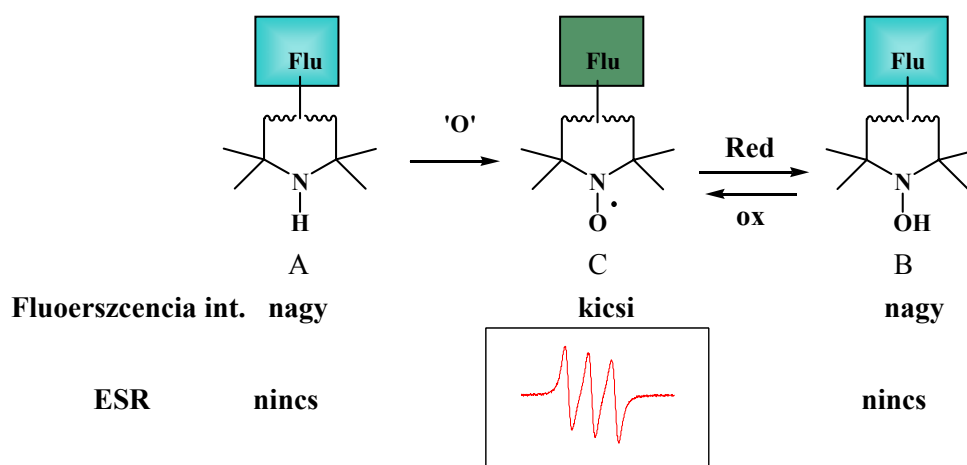
- A fluoreszkáló donor és egy akceptor molekula közötti dipól-dipól kölcsönhatás révén (Förster-mechanizmus).
- Az alapállapotú donor és akceptor közötti spontán elektronátmenet által (Dexter-mechanizmus).
- Spin-pálya csatolás során bekövetkező szingulett-triplett átmenet révén.
- Töltések szétválásával járó elektronátmenet következtében.

Green és munkatársai különböző polaritású oldószerekben oldott poliaromás vegyületek di-*tert*-butilnitroxiddal történő fluoreszcencia kioltását vizsgálták.⁷⁵ A folyamat sebességi állandója $7-28 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ értéknek adódott, ezért diffúziókontrollált folyamatot feltételeztek, a kioltás mechanizmusára pedig elektroncserélődéssel járó szingulett-triplett átmenetet javasoltak. Az első, nitroxidhoz kovalens kötéssel kapcsolt molekulát, a **95** danzilezett nitroxidot Griffith és Stryer alkalmazta a spinjelölt dinitrofenil-haptén rotációs relaxációs idejének a meghatározásához.⁷⁶ Blough a **96** és **97** nitroxidokkal kapcsolt fluorofórok esetében Green-hez hasonlóan a kioltás mechanizmusára szingulett-triplett átmenetet valószínűsített.^{77,78} Intézetünk munkatársai orosz és izraeli kutatókkal együttműködve a **98** danzilezett hattagú nitroxid kioltási mechanizmusát vizsgálták, és szérumalbuminban töltés szétválási mechanizmust is feltételeztek a szingulett-triplett átmenet mellett.⁷⁹ Likhtenshtein és Blough kutatásai alapján egyes vegyületek esetében a kioltást több mechanizmus együttes hatása okozza. Ezek függhetnek a gyűrű tagszámától (redoxpotenciáljától), az alkalmazott oldószer polaritásától, a fluorofor jellegétől és a donor-akceptor vegyületeket összekötő lánc hosszától, merevségétől (24. ábra).



24. ábra: Korábban szintetizált és vizsgált fluorofór-nitroxid, (donor-akceptor) vegyületek.

A nitrogén oxidációs állapota jelentősen befolyásolja a fluoreszcencia intenzitását. A diamágneses származékok, mint a sztérikusan gátolt szekunder amin (**A**) és hidroxilamin (**B**), vagy a nitroxid és egy alkil gyök reakciójában képződő N-O-éter erősebben (akár 1 nagyságrenddel nagyobb a kvantumhatásfok) fluoreszkálnak, mint a paramágneses gyökös (**C**) vegyületek. A „C-szerkezetű” vegyületek azonban akár 10^{-8} M-os koncentrációban detektálhatóak ESR spektroszkópiával (25. ábra). Az ilyen típusú fluorofór-nitroxid vegyületeket - mivel a változás mind ESR, mind fluoreszcencia spektroszkópiával követhető - kettősen jelölő reagenseknek vagy kettős szenzoroknak nevezték el.

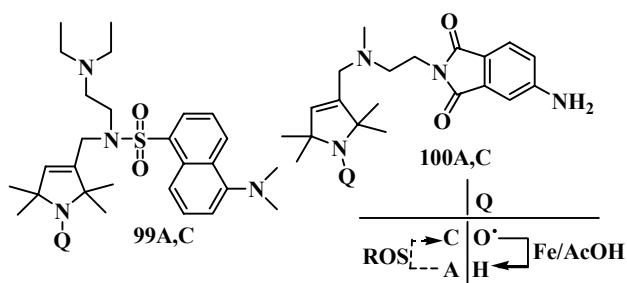


25. ábra: A kettősen jelölő molekulák ESR és fluoreszcencia sajátosságainak változása a nitrogén oxidációs állapotától függően.

A kettős-szenzorok további nagy előnye, hogy a fluoreszcencia detektálás lehetősége miatt a redukálószer, oxidálószer vagy szabad gyökök akár nanomólos koncentrációban is kimutathatók.

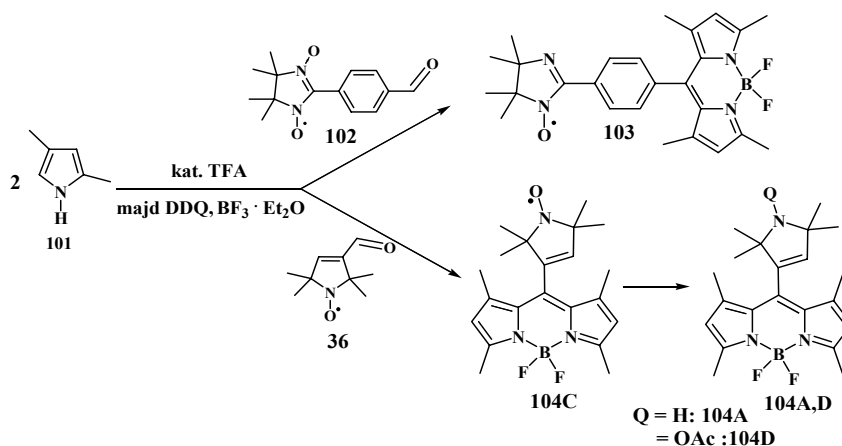
Kálai és munkatársai danzil-kloridot reagáltatva 3-amino-nitroxiddal paramágneses DanePy származékot (**99C**) állítottak elő, majd azt sztérikusan gátolt szekunder aminná (**99A**) redukálták. 351 nm-en történő gerjesztés során „C” és „A”

forma emissziós intenzitásának aránya kb. 5,5-szörös volt.⁸⁰ A DanePy **99A** vegyületet az MTA-SzBK kutatóival együttműködve sikeresen alkalmazták növényekben abiotikus stressz körülmények között (UV-B sugárzás és fotoinhibíciót okozó nagy intenzitású megvilágítás) képződő ROS kimutatására.^{81,82} Intézetünkben állították elő a **100C** és **A** fluoreszcens amino-ftálimideket is. A diamágneses „A” származékhoz savat vagy fémiont (Fe^{3+}) adva a fluoreszcencia intenzitás négyszeresére nő. A hatás az összekötőlánc bázisos nitrogénatomjának nemkötő elektronpárja és a szingulett állapotban levő fluorofor között létre jövő fotoindukált elektrontranszfer (PET) gátlásával magyarázható, ha előbbi nem protonálódott vagy nem képzett fémionnal komplexet. A fémion hatására bekövetkező serkentést a **100C** vegyületnél nem észlelték, mivel ott a nitroxid kioltó hatása a domináns (26. ábra).⁸³



26. ábra: Paramágneses DanePy és aminoftálimid származékok.

Kálai és munkatársai 2,4-dimetil-pirrolt (**101**) reagáltattak paramágneses aldehidekkel (**36**, **102**) trifluorecetsav (TFA) katalizált folyamatban, majd DDQ-val történő aromatiszációval és azt követő bórtrifluorid-éterátos reakcióval 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacén-származékokat (BODIPY) (**103**, **104C**) állítottak elő (27. ábra). A **102** vegyület esetében ezen reakciókörülmények között a nitronil-nitroxid redukciója is bekövetkezett, ezért termékként csak az imino-nitroxidot (**103**) sikerült izolálni.^{84,85}



27. ábra: Spinjelölt BODIPY származékok szintézise.

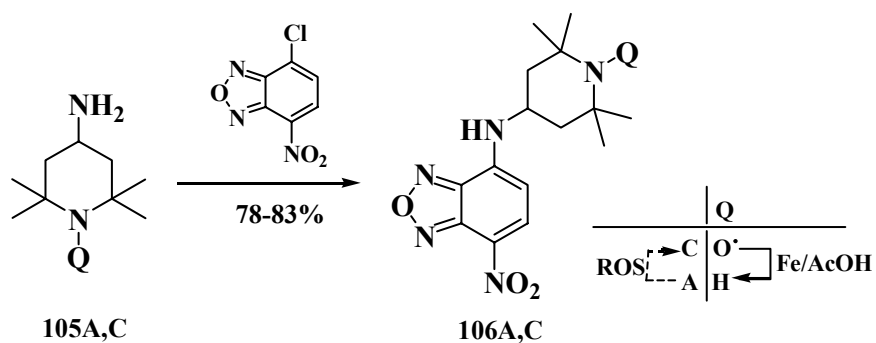
A mérések során a **103** nitroxid redukciója aszkorbinsavval és az iminonitrogén egyidejű protonálása eredményezett csak intenzív fluoreszcenciát. A **104** származékai között a fluoreszcencia intenzitás nitroxid (C) < amin (A) < O-acetát (D) irányban nő, mivel a pirrolingyűrű nitrogénatomjának nemkötő elektronpárja és a BODIPY fluorofor π -elektronrendszere között is fellép fotoindukált elektrontranszfer (PET).

5.2. Saját eredmények

Ebben a fejezetben öt- és hattagú gyűrűs nitroxidok különböző fluoroforokhoz (BODIPY, Nílus-vörös, kumarin, pirén, fenantrolin) történő kapcsolásáról számolok be. A különböző fluoroforok más-más hullámhosszon fluoreszkálnak, ennek figyelembe vétele a biológiai vizsgálatok szempontjából lényeges. Az előállított nitroxid-fluorofor vegyületek optikai sajátságait ill. azok változását vizsgáltuk.

5.2.1. Paramágneses és diamágneses 4-nitrobenzofurazán származékok szintézise

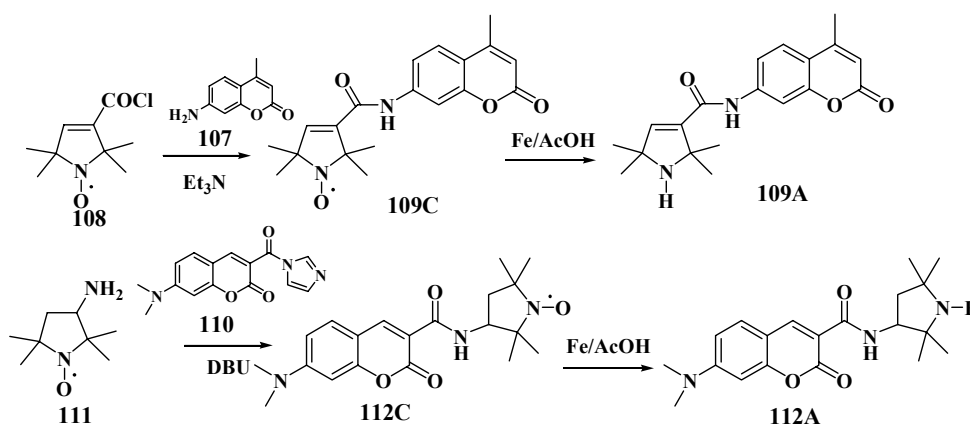
A **105C** paramágneses amin vagy a **105A** 4-amino-2,2,6,6-tetrametil-piperidin és 7-klór-4-nitrobenzofurazán száraz etil-acetátban végzett aromás nukleofil szubsztitúciós reakciójával⁸⁶ sárgán fluoreszkáló kettős szenzor vegyületeket (**106A, C**) állítottunk elő 78-83%-os termeléssel (28. ábra). A kapott diamágneses **106A** és a paramágneses **106C** vegyületek közötti fluoreszcencia intenzitás különbsége közel 33-szoros volt, amit a donor és az akceptor közelségével (a nitroxid 4-aminocsoportját is a fluorofor részének tekinthetjük) magyarázhatunk. A vegyületek emissziója 470 nm-en gerjesztve, hasonlóan a danzil-származékokhoz, 530 nm körül jelentkezik.^{III}



28. ábra: Paramágneses és diamágneses nitrobenzofurazán származékok szintézise.

5.2.2. Paramágneses és diamágneses kumarinszármazékok szintézise

A kumarinszármazékokat széles körben alkalmazzák PET-en alapuló kemoszenzorokban és reagensként, más fluoreszkáló vegyületek előállítására, nagy Stokes-eltolódása és kvantumhatásfoka miatt. Szintéziseinket a kedvezőbb fluoreszcens sajátosságokkal rendelkező 7-aminokumarin-származékokból kiindulva valósítottuk meg. A 4-metil-7-aminokumarint (**107**) 108^3 savkloriddal acileztük, majd a kapott **109C** nitroxidot vaspor/jégeccel a **109A** aminná redukáltuk (29.ábra). A **109A** vegyületnél fellépő intramolekuláris töltésátvitel a fluoreszcencia kioltásához vezet, ezért a diamágneses (A) vegyület és paramágneses (C) párja között acetónitrilben mindössze 10% emissziós intenzitásbeli különbséget tapasztaltunk. Ezen vegyületek további hátránya volt az alacsony gerjesztési (322 nm) és emissziós (382 nm) hullámhosszuk, ezért a 7-dimetilamino-3-karboxikumarint⁸⁷ választottuk fluorofornak. A karboxilcsoportot 1,1'-karbonil-diimidazollal reagáltattuk, majd a kapott imidazoliddal (**110**) acileztük a **111** amint, 55%-os termeléssel. A kapott **112C** vegyületet ezután vaspor/jégeccel redukcióval **112A** aminná redukáltuk. Az „C” és „A” forma emissziós intenzitásának aránya 25-szörösére nőtt, és a gerjesztési (413 nm) és az emissziós (462 nm) hullámhosszak is kedvezőbbek voltak a **109A** és **109C** kumarinszármazékokhoz képest.^{III}

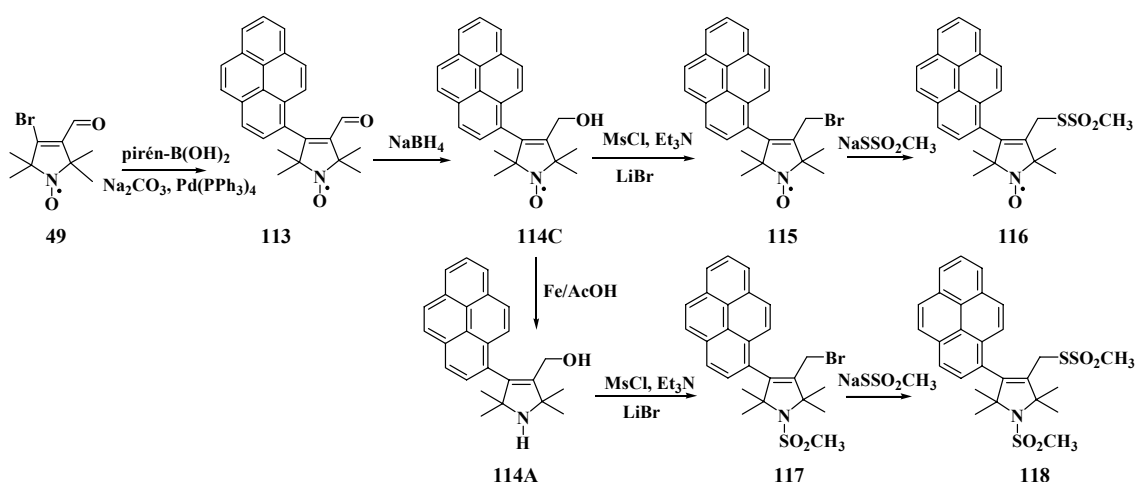


29. ábra: Aminokumarin származékok szintézise.

5.2.3. Paramágneses pirénszármazékok szintézise

A paramágneses pirénszármazékok szintézisével szerettünk volna hosszú fluoreszcens élettartammal rendelkező kettős szenzorokat előállítani. A pirén-1-boronsavat β -brom- α,β -telítetlen-aldehiddel (**49**) reagáltattuk Suzuki-reakcióban, majd **113** aldehidet NaBH₄-del **114C** alkohollá redukáltuk. Ezt meziláton és bromvegyületen (**115**) keresztül **116** metántioszulfonáttá alakítottuk. Az így nyert kettősen jelölő SH-

specifikus reagens fluoreszcens életideje mindössze 0,7 ns volt, ezért a **114C** alkoholt **114A** diamágneses aminná alakítottuk. Az amin (**114A**) kvantumhatásfoka, valószínűleg a nitrogén nemkötő elektronpárjának PET effektusából kifolyólag, alig tér el a **114C** paramágneses pirénétől (0,082 ill. 0,067). Ezért a **114A** vegyületet két ekvivalens metánszulfonsav-kloriddal reagáltattuk, így a pirrolgyűrű nitrogénjét szulfonamidként védve, meziláton és a **117** brómvegyületen keresztül **118** diamágneses metántioszulfonátot sikerült előállítanunk. Ennek a kvantumhatásfoka mintegy 3,5-ször (0,28) nagyobb volt a **114A** származékénál és fluoreszcens életidejét is sikerült 2,9 ns-ra növelni (30. ábra). A szimultán fluoreszcens és spinjelölés nehézségei feloldhatóak, ha a fehérje ugyanazon helyét módosítjuk egy paramágneses, majd utána egy fluoreszkáló diamágneses, hasonló alakú és szerkezetű molekulával, mint pl. **116** és **118** vegyületek. Az így kapott ESR, valamint a fluoreszcencia spektroszkópiával nyert információk reményeink szerint jól hasznosíthatók a fehérjemolekula szerkezetének felderítésére.^{III}



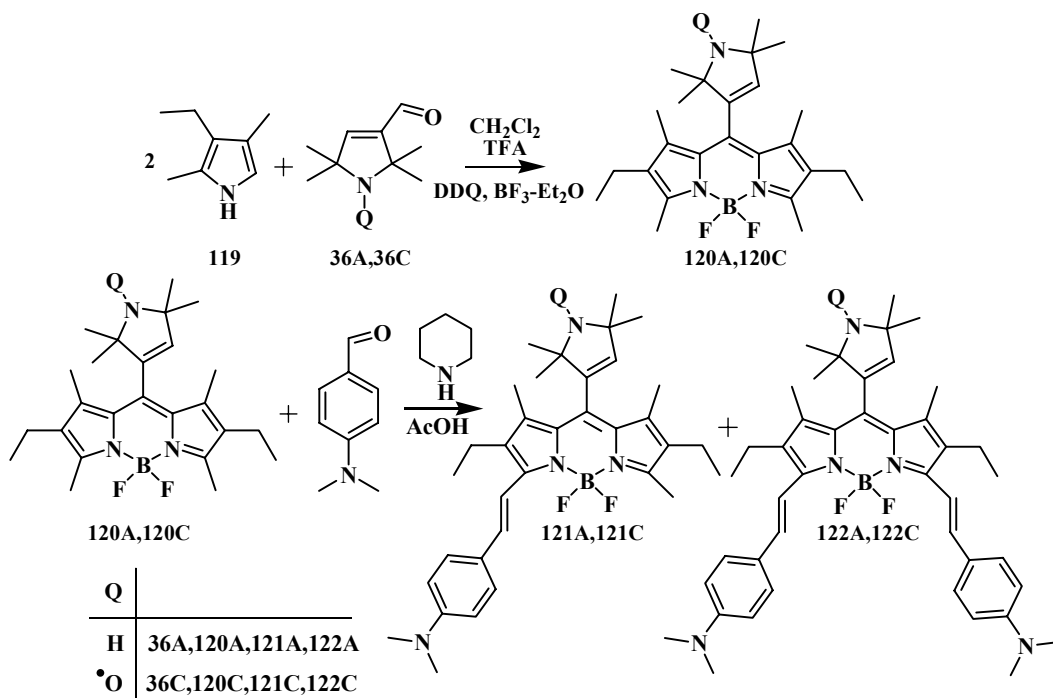
30. ábra: Paramágneses és diamágneses pirénszármazékok szintézise.

5.2.4. Új, paramágneses BODIPY-származékok szintézise

A BODIPY alapváz szintézisét Haugland és munkatársai dolgozták ki,⁸⁸ lényege hogy savkatalizált kondenzációs reakcióban összekapcsolódik a két pirrolgyűrű, majd ezt aromatiszáció és bórtrifluorid-éterátos komplex képzés követi. Ennek a fluorofornak előnye a nagy a moláris abszorpciós együtthatója, nem érzékeny a közeg pH változásaira és az oldószerek polaritására, valamint a gerjesztési/emissziós hullámhossz hangolható.⁸⁹ Ugyanakkor hátránya az alacsony vízoldhatósága és a gerjesztési és az emissziós hullámhosszak közötti kis (15-20 nm) különbség. Kálai és Hideg 500-550 nm között gerjeszthető BODIPY származékokat szintetizáltak.⁸⁵ Most a célunk az volt, hogy magasabb hullámhosszon elnyelő paramágneses származékot állítsunk elő, mivel

a növényi fluorofórok általában rövidebb hullámhosszon fluoreszkálnak, így a biológiai vizsgálatok során ezek nem zavarják a méréseket, illetve mind a növényi, mind az állati (humán) szövetek a hosszabb hullámhosszú fényre transzparensnek.

Első lépésben a korábban már bemutatott módon, a 3-etil-2,4-dimetil-pirrolt (119) 36A és 36C aldehidekkel trifluoecetsav (TFA) katalizált folyamatban kondenzáltatva, majd DDQ-val történő aromatiszációval és azt követő bórtrifluorid-éterátos reakcióval, 120C paramágneses és 120A diamágneses BODIPY származékot állítottunk elő.⁸⁴ A vegyületek abszorpciós maximuma 540 nm-nél, míg emissziós hullámhossza 560 nm volt. Az amin (120A) és a nitroxid (120C) kvantumhatásfoka, valószínűleg a nitrogén nemkötő elektronpárja következtében fellépő PET effektusnak köszönhetően, közel azonos volt (0,315 ill. 0,194 metanolban, 0,417 ill. 0,3 dioxánban). Deniz és munkatársai nyomán⁹⁰ a 120A és 120C vegyületeket Knoevenagel-reakcióban 4-dimetilamino-benzaldehiddel reagáltattuk piperidin bázis és jéget jelenlétében, így 4-dimetilaminosztiril csoporttal mono- és biszkonjugált BODIPY származékokat (121, 122) kaptunk (31. ábra). Ezek emissziós és abszorpciós hullámhossza jóval meghaladja az alapvegyületekét (>600 nm), és jelentősen nőtt a Stokes-eltolódás is, a dimetilamino csoport következtében jelentkező töltésátvitel azonban nagyságrendekkel csökkenti a fluoreszcenciát mind a paramágneses (121C, 122C) mind a diamágneses (121A, 122A) származékok esetében (1. táblázat).

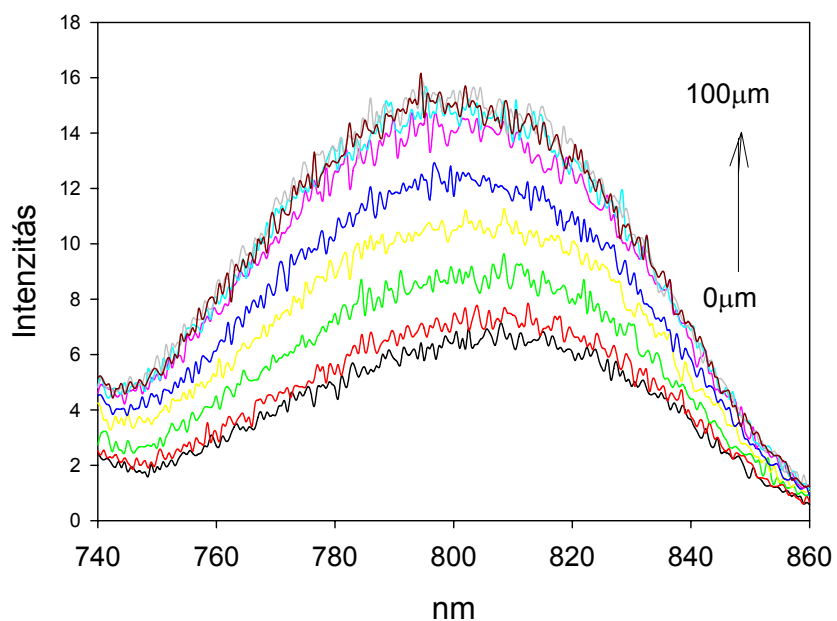


31. ábra: Új, spinjelölt BODIPY származékok szintézise.

	oldószer	ϵ	λ_{ex}	λ_{em}	Φ
120C	MeOH	$4,79 \times 10^4$	535	558	0,194
120A	MeOH	$3,59 \times 10^4$	541	560	0,315
121C	MeOH	$2,81 \times 10^4$	629	695	0,0051
121A	MeOH	$2,82 \times 10^4$	642	788	0,0013
122C	MeOH	$1,42 \times 10^4$	730	785	0,0001
122A	MeOH	$1,49 \times 10^4$	600	697	0,0025
120C	dioxán		541	561	0,3082
120A	dioxán		540	559	0,4173
121C	dioxán		626	678	0,025
121A	dioxán		615	676	0,052
122C	dioxán		652	766	0,0117
122A	dioxán		648	772	0,039

1. táblázat: BODIPY származékok spektroszkópai adatai.

A **122C** vegyületet nátrium-aszorbáttal titráltuk. A redukció során képződött hidroxilamin (**122B**) mintegy 2,5-szer erőteljesebben fluoreszkált, mint a paramágneses származék (**122C**), ezért a vegyület alkalmas lehet redukciós-oxidációs folyamatok vizsgálatára a magasabb hullámhosszú tartományokban (32. ábra).

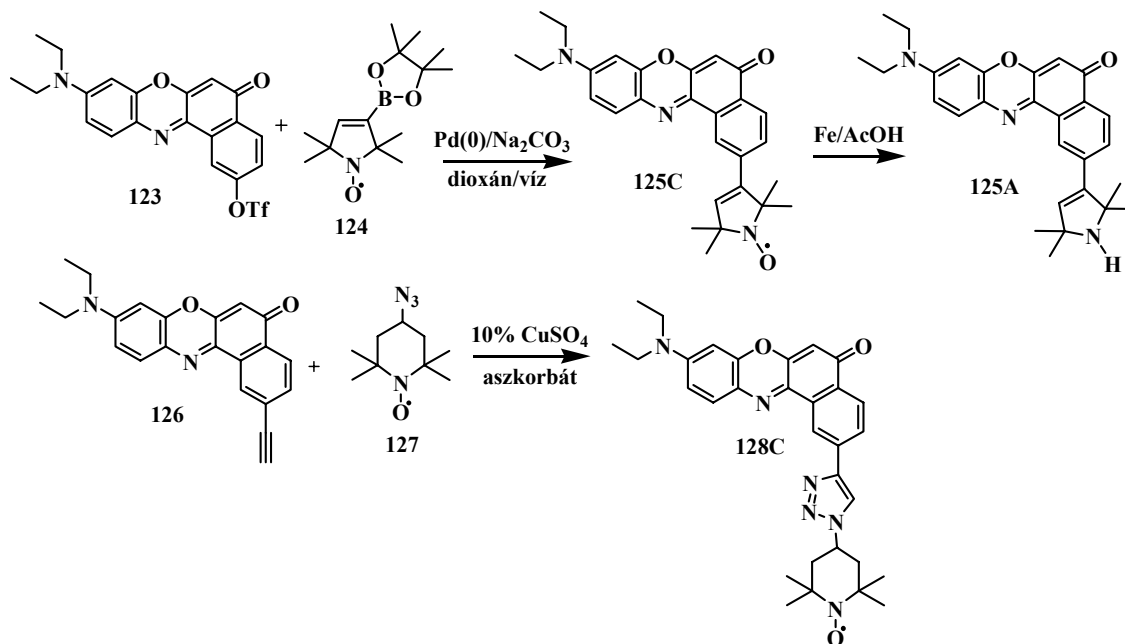


32. ábra: A **122C** vegyület ($50\mu\text{m}$) titrálása nátrium-aszorbáttal ($0-100\mu\text{m}$).

5.2.5. Paramágneses Nílus-vörös (Nile red) származékok szintézise

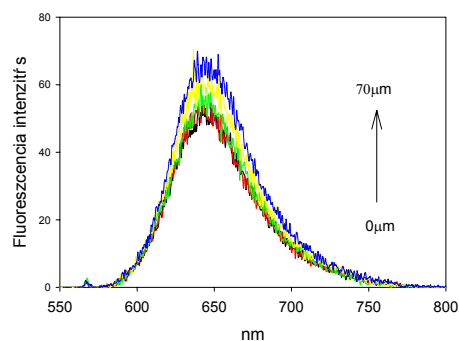
A Nílus-vörös fenoxazin alapú fluoreszcens festék, melynek apoláris oldószerekben nagy a kvantumhatásfoka, és nagy az abszorpciós és emissziós hullámhosszak közötti eltolódás (554 ill. 638 nm). A vegyület hátránya viszont az, hogy poláris oldószerekben drasztikusan lecsökken a fluoreszcenciája, az elnyelési maximuma pedig vizes oldatban 600 nm fölé emelkedik. Az alapvázat dietilamino-nitrozofenol és 1-naftol kondenzációs reakciójában állították elő, de a naftol szubsztituált származékaival jól variálható az alapváz.⁹¹

Korábban leírt módon előállítottuk a 9-dietilamino-5-oxo-5*H*-benzo[*c*]fenoxazin-2-*il*-trifluorometánszulfonátot (**123**),⁹² majd palládium(0) katalizálta Suzuki-reakcióban reagáltattuk a **124** boronsavval,⁹³ így a **125C** paramágneses Nílus-vöröst kaptuk. A nitroxidot ezután vaspor/jégecettel **125A** sztérikusan-gátolt aminná redukáltuk, amelyet növényi stressz vizsgálatokban szeretnénk felhasználni. A fenoxazin típusú vegyületekre jellemzően a vegyületek kvantumhatásfoka metanolban jóval kisebb, mint dioxánban (**125A** esetében 0,22 ill. 0,795, míg a **125C** esetében 0,038 ill. 0,185), valamint az abszorpciós maximum is mintegy 40 nm-rel hosszabb hullámhosszon van. Ezeknek a származékoknak előnye, hogy erőteljesen fluoreszkálnak, de az amin (**125A**) oldószertől függően a nitroxidnál (**125C**) mintegy 5x-7x nagyobb kvantumhatásfokkal rendelkezik. A nátrium-aszkorbátos titrálást a **125C** vegyülettel is elvégeztük, a képződött **125B** hidroxilamin fluoreszcencia serkentése azonban nem volt számottevő. A triflátból irodalmi analógok alapján, Sonogashira-kapcsolással, és azt követően védőcsoport eltávolítással,⁹³ 2-etinil-benzo[*a*]fenoxazint (**126**) állítottunk elő, majd az acetilén és a **127** azid Cu(I) katalizálta „click”-reakciójában paramágneses, triazollal kapcsolt Nílus-vöröst szintetizáltunk. A donor-akceptor közötti távolság növelésével azonban a nitroxid kioltó hatása lecsökkent, a **128C** fluoreszcencia intenzitása közel megegyezett a **125A** diamágneses Nílus-vörös származékéval (33-34. ábra).



33. ábra: Paramágneses és diamágneses Nílus vörös származékok szintézise.

	oldószer	ϵ	λ_{ex}	λ_{em}	Φ
125C	MeOH	$1,55 \times 10^4$	567	638	0,038
125C	dioxán		530	584	0,185
125A	MeOH	$3,32 \times 10^4$	573	640	0,22
125A	dioxán		529	578	0,795
128C	MeOH	$4,01 \times 10^4$	572	638	0,2214
128C	dioxán		531	585	0,616



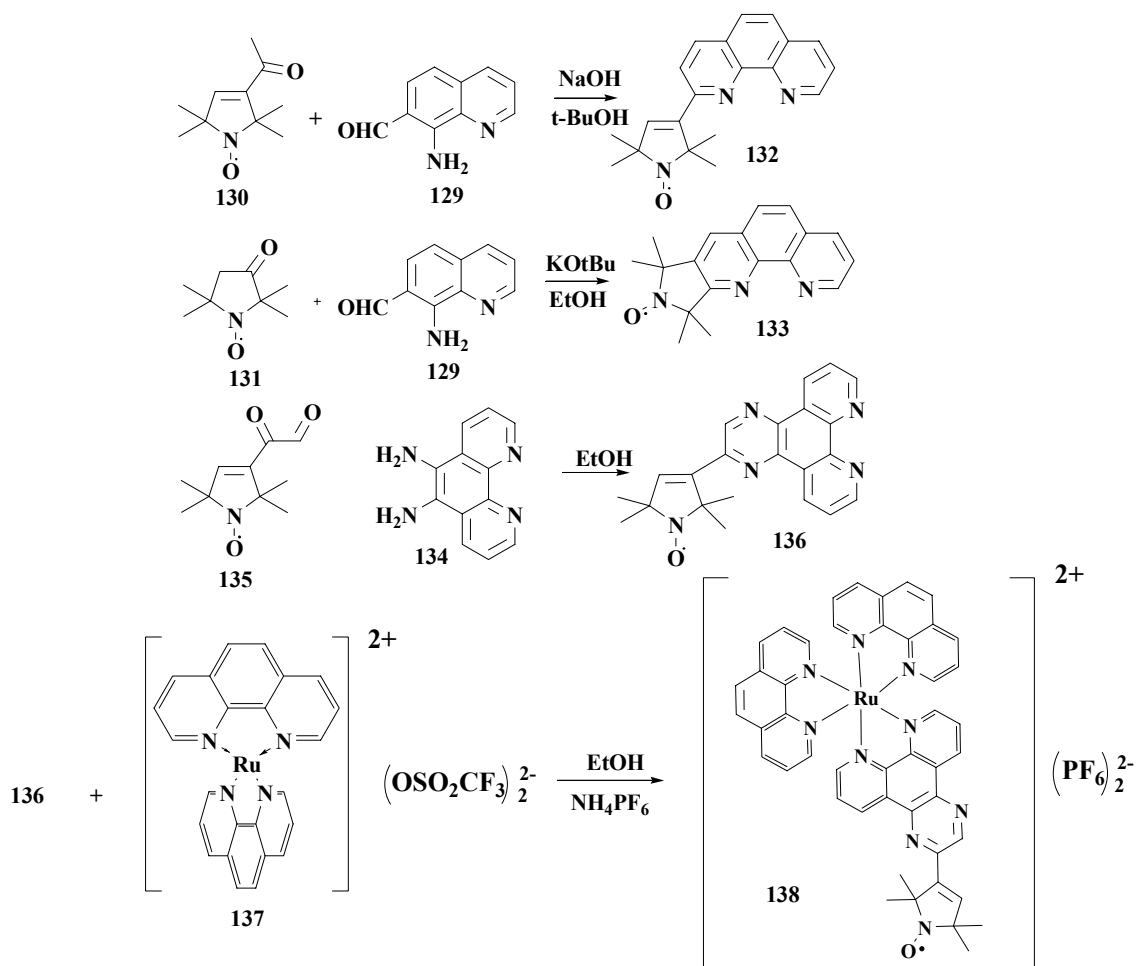
34. ábra: Nílus vörös származékok spektroszkópiai adatai és a 125C vegyület ($50 \mu\text{m}$) titrálása nátrium-aszorbáttal ($0-70 \mu\text{m}$).

5.2.6. Paramágneses fenantrolinszármazékok szintézise

A fenantrolin és származékai az aromás *N*-donorcsoportjaik révén könnyen képeznek komplexet különböző fémionokkal. E sajátáguknál fogva metalloenzimek működésének modellezésénél, illetve a réz-fenantrolin-komplexeiket és származékaikat DNS-hez kötődő molekulák jelzésére, makromolekulák kölcsönhatásainak tanulmányozására használták. A fenantrolinok komplexképző sajátágát analitikában az átmeneti fémek kimutatásánál hasznosítják.⁹⁴⁻⁹⁶

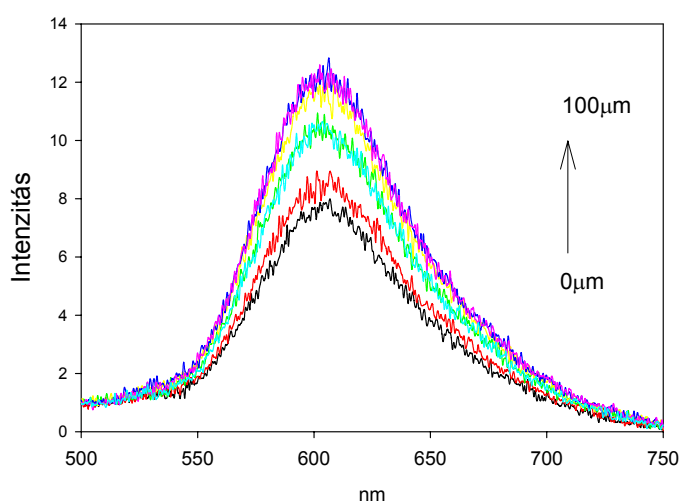
Hosszú életidejű és hosszú hullámhosszon elnyelő fluorofórok előállítása céljából paramágneses fenantrolin származékokat szintetizáltunk, annak reményében,

hogy a komplexképző sajátosságát sem veszítjük el. Friedländer-reakcióban,⁹⁷ lúgos alkoholokban főzve, kondenzáltattuk a 8-amino-7-karbaldehydet (**129**) a **130** és a **131** paramágneses ketonokkal. Az így nyert nitroxidok (**132**, **133**) azonban nem komplexálták a vas(II) ionokat, amit mi sztérikus hatásokkal magyaráztunk. Az 5,6-diamino-1,10-fenantrolin (**134**) és a **135**⁹⁸ 1,2-dikarbonil vegyület reakciójában előállított pirrolin-nitroxiddal kapcsolt pirazino[2,3-f][1,10]fenantrolin (**136**) azonban már az alapvegyülethez hasonlóan jó komplexképző. A ruténium(II) diimin származékokkal alkotott komplex vegyületei igen kedvező fotofizikai és fotokémiai tulajdonságokkal rendelkeznek: kitüntetett stabilitás, nagy kvantumhatásfokú emisszió, erős fényelnyelés a látható fény tartományában.⁹⁹ Ezért a **137** triflátot és a **136** nitroxidot etanolban főzve, majd a terméket NH_4PF_6 -tal kicsapatva^{100,101} előállítottuk a **138** paramágneses komplex vegyületet (35. ábra).

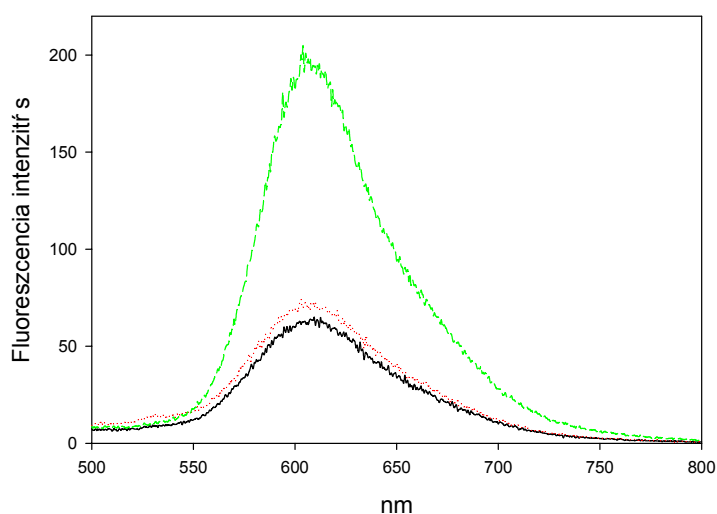


35. ábra: Kettősen jelölő fenantrolinok szintézise.

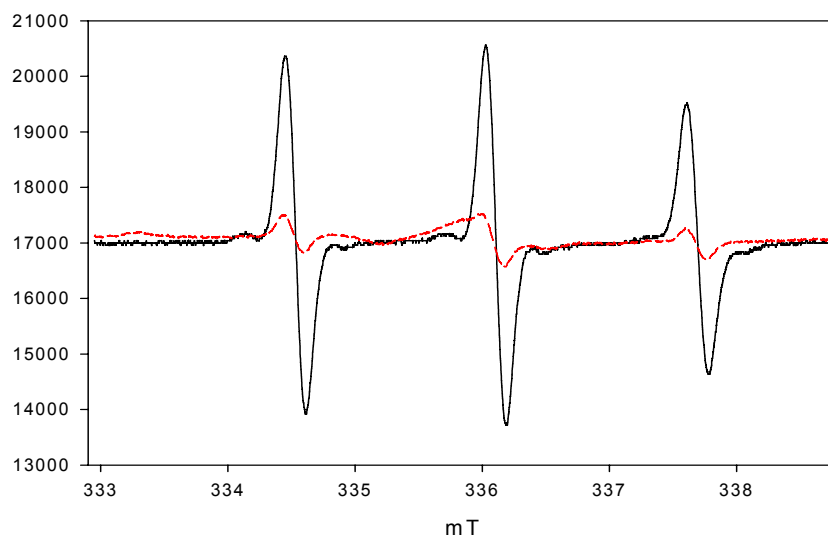
A spektroszkópiai mérések alapján a **138** komplex metanolban nagy Stokes-eltolódással (λ_{ex} : 453 nm, λ_{em} : 600 nm) és viszonylag alacsony kvantumhatásfokkal rendelkezik (Φ : 0,054). Nátrium-aszorbátos titrálás alapján a **122C** konjugált BODIPY származéknál kevésbé érzékeny, de a **125C** Nílus-vörösnél jobb redox szenzornak tűnik (36. ábra),¹⁰² Ugyanakkor a vegyület alkalmas lehet kettős szálú DNS vizsgálatára, mivel a komplex fluoreszcenciájának intenzitása jelentősen nő a DNS-hez való kötődés során (37. ábra), továbbá a kötődés ESR spektroszkópiával is követhető a jel anizotróppá válása következtében (38. ábra).



36. ábra: A **138** vegyület ($50\mu\text{m}$) titrálása nátrium-aszorbáttal ($0\text{-}100\mu\text{m}$).



37. ábra: A **138** emissziós spektruma: $50\mu\text{M}$ **138** (50 mM NaCl and 5 mM Tris) pufferben (fekete), $50\mu\text{M}$ **138** és $1,0\text{ mM}$ nátrium-aszorbát pufferben (piros), $50\mu\text{M}$ **138** és $270\mu\text{M}$ DNS pufferben (zöld), λ_{ex} : 453 nm.



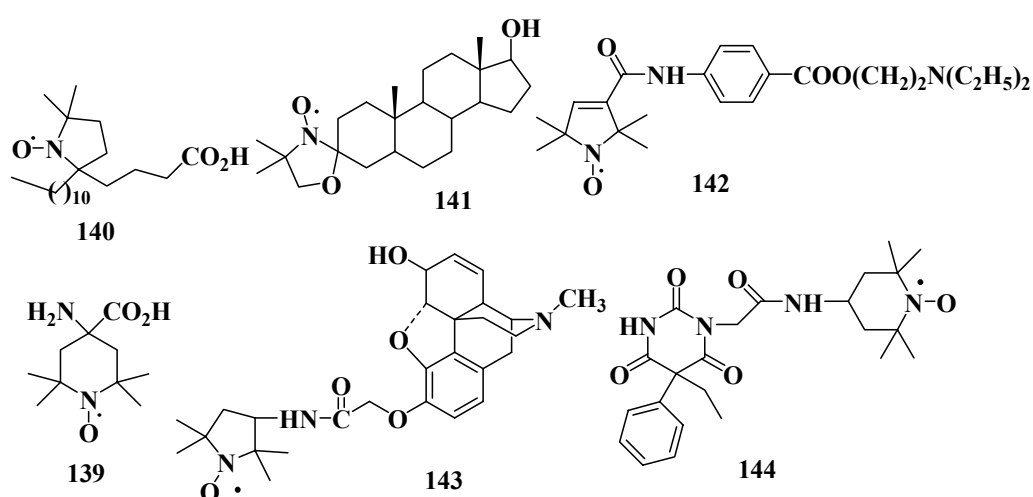
38. ábra: 50 μM **138** (fekete), illetve 50 μM **138** és 270 μM DNS (piros) ESR spektruma pufferben.

6. Paramágnesesen módosított szívre ható szerek szintézise és vizsgálata

A nitroxidokat egyre szélesebb körben alkalmazzák biológiai rendszerek szerkezetének, funkciójának felderítésében. Erre a célra paramágneses aminosavakkal módosított fehérjéket, enzim szubsztrátokat, vagy membránt felépítő zsírsavakat állítottak elő. A nitroxidok párosítatlan elektronjuk révén be tudnak kapcsolódni az élőszervezetekben lejátszódó redox folyamatokba is: pl. szuperoxid dizmutálás, reaktív oxigén származékok csapdázása. Ezért az utóbbi időben egyre több közleményben számoltak be paramágnesesen módosított biológiailag aktív vegyületek szintéziséről és vizsgálatáról is.

6.1. Irodalmi háttér

Az első nitroxidokkal módosított biológiailag aktív molekulák közé tartozik a **139** TOAC (aminosav), a **140** paramágneses doxil zsírsav, vagy a **141** szteroid származék, amelyet Hubbell és McConnell a kettős lipid membránok tanulmányozására használtak.¹⁰³ Hideg és munkatársai állították elő a helyi érzéstelenítő prokain spinjelölt származékát (**142**),¹⁰⁴ amelynek megoszlási koefficiensét dimirisztin-foszfátidil-kolin kettősmembrán modellen is vizsgálták.¹⁰⁵ Az 1970-es években számos, központi idegrendszerre ható spinjelölt vegyületet szintetizáltak, mint például paramágneses kodeint, morfint (**143**),¹⁰⁶ barbitursavat (**144**) (39. ábra).¹⁰⁷



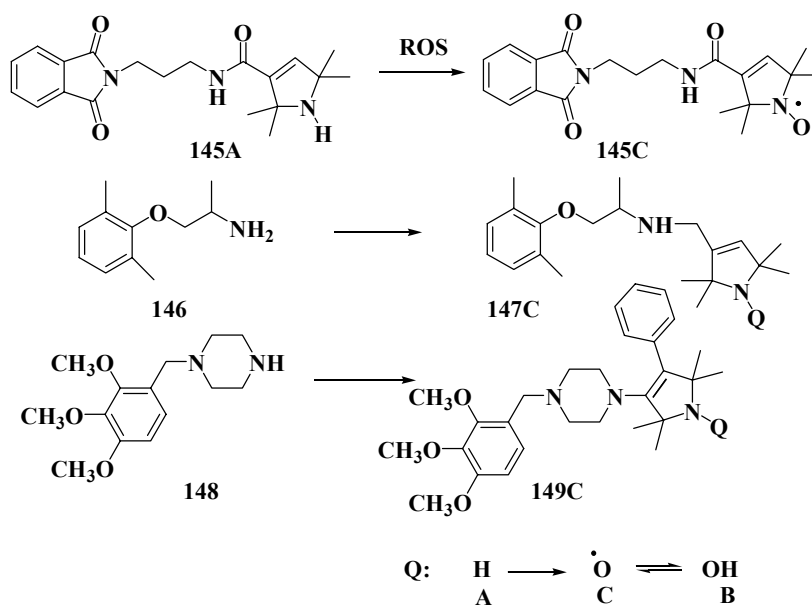
39. ábra: Paramágnesesen módosított biomolekulák.

Intézetünkben az elmúlt 30 évben számos biológiailag aktív nitroxidnak, illetve azok diamágneses származékainak szintéziséről és vizsgálatáról számoltak be. Ezek között tumorgátló,¹⁰⁸ neuroprotektív,¹⁰⁹ antivirális,³⁰ vérlemezkeaggregáció-gátló,¹¹⁰ gyomorsavszekekráció-gátló⁶⁰ vegyületek egyaránt szerepelnek.

Az 1980-as években Hideg és Hankovszky a Vaughan Williams osztályozás szerinti IB osztályba tartozó vegyületeket szabadalmaztattak. Ezek közül a klinika II. fázisig sikeresen eljutott **145A** (H-2545) ftálimid származék szívizom membránban akkumulálódó kardioprotektív, antiarritmiás vegyület.¹¹¹ A vegyületről később bebizonyosodott, hogy a kardioprotektív hatását úgy fejt ki, hogy *in vivo* stabilis szabadgyökös vegyületté (**145C**, H-2954) oxidálódik.^{112,113} A H-2954 vegyület szintén rendelkezik mérsékelt kardioprotektív hatással. A **145A** vegyületről állatkísérletes modellen kiderült, hogy képes megakadályozni az antraciklinek oxidatív metabolizmusa folytán fellépő szívizom károsodást is.¹¹⁴

A hatásmechanizmus igazolása céljából a klinikumban használt, IB osztályba tartozó mexiletint (**146**) is módosították sztérikusan gátolt pirrolin-nitroxiddal és diamágneses elővegyületeivel.¹⁵ Amerikai kutatókkal együttműködve vizsgálták iszkémiás/reperfúziós kísérletben a vegyületek hatását, a vizsgálatok során **147A** vegyület 25 µM-os koncentrációban alkalmazva 78%-ban visszaállította a Robinson-indexet (RPP, rate-pressure product), míg a mexiletin csak 17%-ban. A hatást azzal magyarázták, hogy a pirrolingyűrű csapdázza az iszkémia közben keletkező ROS-okat, amire a **147C** gyökké metabolizálódó **147A** amin ESR triplettjének megjelenése is utalt.¹¹⁵

Az idült anginás panaszok kezelésére használt antiiszkémiás gyógyszer, a trimetazidin (**148**) antioxidáns farmakofórokkal módosított származékai (**149**) is alátámasztották azt az elvet, hogy az alapmolekula nitroxidokkal vagy diamágneses származékaikkal történő módosítása az alapvegyület hatásspektrumát kedvezően befolyásolja.¹¹⁶ Ezt az elvet tovább követve módosítottuk a Vaughan Williams osztályozás szerint a III, ill. IV csoportba sorolt amiodaront (**7**) és verapamilt (**8**) (40. ábra).



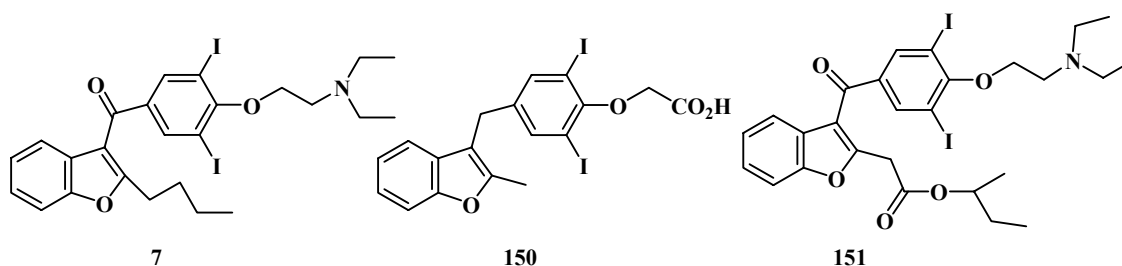
40. ábra: Pirrolin nitroxiddal és szterikusan gátolt amin származékával módosított kardioprotektív szerek.

6.2. Paramágneses amidaron származékok szintézise és vizsgálata

Az amidaront (7) széleskörben használják a terápiában, mint antiaritmiás gyógyszert, mivel a jelenleg használt szívgyógyszerek közül az egyik leghatásosabb.¹¹⁷ Tartós kezelés esetén azonban komoly mellékhatásokkal is kell számolni. Ennek fő oka, hogy aktív metabolitja, az *N*-dezetil-amidaron^{118,119} nagyon lassan ürül ki a szervezetből, pajzsmirigy rendellenességek, alveolitis, májkárosodás, fényérzékenység, izomgyengeség valamint neurológiai tünetek (ataxia és tremor) léphetnek fel.¹²⁰ Újabb vizsgálatok azt mutatták, hogy az amidaron homolitikus dehidrogénezése során keletkező aril-gyök is felelős lehet a mellékhatások egy részéért.¹²¹

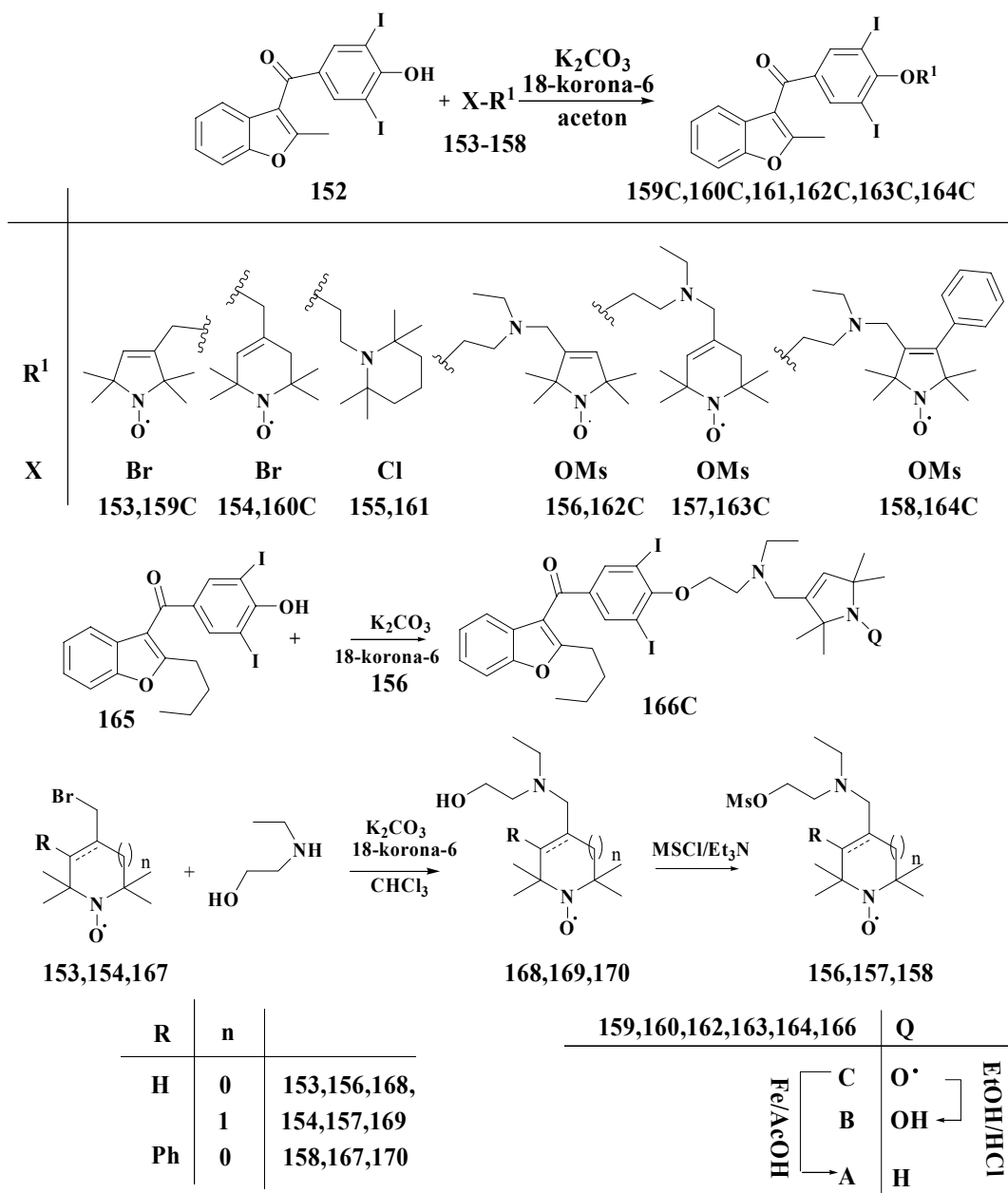
Ezek kiküszöbölése érdekében számos kutató foglalkozik az amidaron molekula funkciós csoportjainak olyan módosításával, mely a mellékhatásokat csökkentve a fő terápiás hatást megtartja. Számos kísérlet során bizonyítást nyert, hogy a toxicitás csökkent a jód nélküli molekulákban, de az antiaritmiás hatás is szinte teljesen elveszett, ezért más szerkezeti változtatásokkal próbáltak meg előnyösebb hatást elérni. A **150** (KB1300015)¹²² vegyület esetében a butil oldalláncot metilre, a bázisos oldalláncot pedig savasra cserélték, illetve a karbonilcsoportot metilencsoporttá redukálták. A vegyület állatkísérletes modellen nem növelte a vér LDL koleszterin szintjét, szemben az amidaronnal (7), így csökkentve a gyógyszeresedés során esetlegesen bekövetkező infarktus kockázatát. Svéd kutatók a butilcsoport helyére *szek*-butoxikarbonilmetil csoportot építettek be (**151**, ATI-2042) (41. ábra).¹²³ Azt

tapasztalták, hogy ezek az észterek a szervezetben észterázok hatására karbonsavvá alakulnak, így az amidaronhoz képest vízdékönyőbbak. Ez előnyös, mert növekedett az aktivitás, gyorsabb volt a kiürülés és kevesebb a mellékhatás is. Ezek alapján hosszú időtartamú kezelés esetén biztonságosabb lehet ezen észterek használata (41. ábra).



41. ábra: Az amidaron és kevésbé toxikus származékainak szerkezete.

Az amidaron származékok szintézisének a **150**¹²² vegyület kedvezőbb tulajdonságait figyelembe véve a **152** vegyület módosítását kezdeményeztük. A **152** jódfenol száraz acetonos oldatát kálium-karbonát és katalitikus mennyiségű fázistranszfer 18-korona-6 jelenlétében alkileztük paramágneses bromidokkal (**153**,¹²⁴ **154**¹²⁵), *N*-klóretilpiperidinnel (**155**¹²⁶), vagy metánszulfonát-észterekkel (**156**, **157**, **158**). Így a **159C**, **160C**, **161**, **162C**, **163C**, **164C** vegyületeket kaptuk 35-62 %-os termeléssel. A **165** butil oldalláncot tartalmazó molekula fenolos hidroxilcsoportjai is alkileztük a **156** metánszulfonsav-észterrel, ez **166C** vegyületet adta. A **168**, **169**, **170** alkoholokat az *N*-etil-etanolamin allil-bromidokkal (**153**, **154**, **167**) való alkilezésével állítottuk elő. Ezután az alkoholokat (**168**, **169**, **170**) metánszulfonil-kloriddal trietil-amin savmegkötő jelenlétében metánszulfonsav-észterekké (OMs) (**156**, **157**, **158**) alakítottuk. A metánszulfonsav-észtereket tisztítás nélkül használtuk fel a **152**, **165** fenolok éteresítésére. A nitroxidokat („C forma”) ezután hidroxilaminná („B forma”) alakítottuk sósavgázzal töltött etanolban főzve, illetve vaspör/jégecetes redukcióval a sztérikusan gátolt szekunder aminná („A forma”) redukáltuk (42. ábra).^{IV}



42. ábra: Paramágneses és diamágneses amiodaron analogonok szintézise.

Az új vegyületeket, a PTE ÁOK Biokémia és Orvosi Kémiai Intézetében tesztelték. Elsődlegesen a mitokondrium-membrán áteresztő képességének (MPT, Mitochondrial Permeability Transition) változását vizsgálták. Az amiodaron (7) és az előállított származékok egyaránt gátolják az MPT-t, azonban a mechanizmusukban különböznek. A **160A**, **162A** megszünteti a kalciumionok hatására a membránban kialakuló ATP-H₂O antiporterek működését, míg pl. **160B**, **161**, **162B** molekulák a klasszikus MPT gátló Cyclosporin A-hoz (CsA) hasonló sajátságokat mutatnak. Az amiodaron (7) gátló hatása már $3,9 \pm 0,8 \mu\text{M}$ koncentráció mellett mutatkozott, kevéssel

magasabb dózisban ($4,2 \pm 0,7 \mu\text{M}$) a mitokondriumok duzzadását figyeltük meg, amely a membránpotenciál összeomlásához vezethet. A **159A**, **159C**, **160A**, **162A**, **162B** származékaink esetében azt tapasztaltuk, hogy az amiodaronhoz hasonlóan már $10 \mu\text{M}$ -os koncentráció alatt kifejtik hatásukat az MPT-re. Amíg a **160A** és **162A** vegyület ED_{50} koncentrációja ($7,9 \pm 0,8 \mu\text{M}$, illetve $11,9 \pm 1,8 \mu\text{M}$), alig magasabb az amiodaronnál, addig a CsA agonista **162B** csak lényegesen nagyobb dózisban ($36,2 \pm 3,2 \mu\text{M}$) okozott membránpotenciál összeomlást. A **162B** vegyülethez hasonlóan dietil-aminoetil oldalláncot tartalmazó 3-fenil-pirrolidin származék (**164B**) nem közelítette meg az alapvegyület hatását, míg a tetrahidro-piridin származék (**163B**) majdnem olyan hatásos volt, mint a **162B** (2. táblázat).

A vegyületek hatását iszkémiás-reperfúziós (I/R) kísérletekben is teszteltük, leghatásosabbnak ebben az esetben is a **162B** vegyületet találtuk. A H9C2 szívizomsejteken, valamint a WRL-68 májsejteken végzett toxicitás vizsgálatok során vegyületeink többsége kedvező hatásúnak bizonyult. A szerkezet-biológiai hatás vizsgálatokban legjobbnak talált (**162B**) vegyülettel partnereink részletesebb biológiai kísérleteket is végeztek. *In vivo* biológiai vizsgálatokban a **162B** hatásosabbnak tűnt az amiodaronnál, és antioxidáns hatásúnak is bizonyult.^{127,V}

Származékok	IC ₅₀	ED ₅₀
Amiodaron 1	3,9 ± 0,8 μM	4,2 ± 0,7 μM
159C	8,1 ± 1,4 μM	20,1 ± 2,2 μM
159A	6,1 ± 0,5 μM	13,4 ± 3,0 μM
160C	15,8 ± 2,1 μM	21,8 ± 2,2 μM
160B	35,4 ± 5,1 μM	51,3 ± 6,1 μM
160A	2,1 ± 0,2 μM	7,9 ± 0,8 μM
161	> 100 μM	123,5 ± 9,7 μM
162B	4,9 ± 0,5 μM	36,2 ± 3,2 μM
162A	3,1 ± 0,4 μM	11,9 ± 1,8 μM
166B	55,9 ± 6,4 μM	29,7 ± 4,8 μM
166A	52,7 ± 4,9 μM	39,2 ± 4,3 μM
163B	12,6 ± 3,8 μM	> 100 μM
163A	13,7 ± 3,3 μM	11,6 ± 3,8 μM
164B	21,2 ± 4,3 μM	33,7 ± 2,8 μM

2. táblázat: Az amiodaron származékok MPT gátló koncentrációja /IC₅₀/ és effektív dózisa /ED₅₀/.

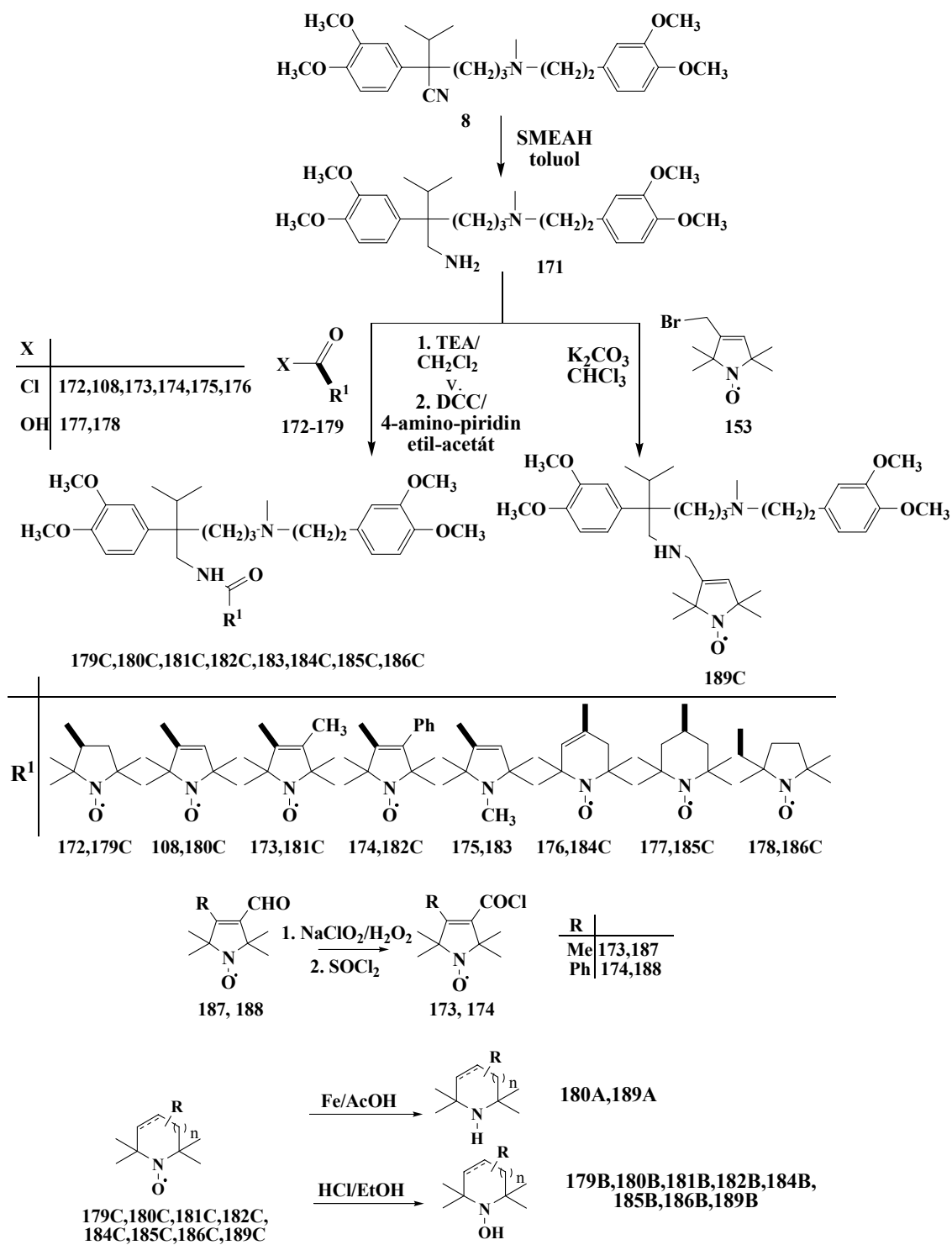
6.3. Új paramágneses és diamágneses verapamil származékok szintézise és vizsgálata

Az L-típusú kalcium-csatorna gátló hatása révén az antiaritmiás szerek IV. osztályába sorolható a verapamil.¹²⁸ Elsősorban angina pectoris, kamrai, pitvari aritmiák kezelésére használják, de alkalmazható még hipertóniára és néhány neurológiai betegségben is.¹²⁹ Az újabb biológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a verapamil magas affinitású szubsztrátja a P-glikoproteinek, így gátolja a multidrug rezisztenciát (MDR).^{130,131} Korábbi kutatócsoportok eredményei alapján a két aromás gyűrű, a nitrilcsoport és a tercier amin egyaránt szükségesek a Ca²⁺-csatorna gátlásához.¹³²⁻¹³⁶ Intézetünk paramágneses, szívre ható szerek területén elért eredményei alapján redukált nitril- valamint tercier aminocsoporton nitroxidokkal módosított verapamil származékokat állítottunk elő.

6.3.1. Nitrilcsoportban módosított verapamil származékok szintézise

A verapamilt (**8**) toluolban SMEAH-hal redukálva állítottuk elő a **171**¹³⁷ primer amint, majd ezt acileztük paramágneses savkloridokkal (**172**, **108**,³ **173**, **174**, **175**, **176**) diklórmetánban trietilamin bázis jelenlétében, így a **179C**, **180C**, **181C**, **182C**, **183**, **184C** vegyületeket kaptuk. Az instabil paramágneses karbonsavak (**177**¹³⁸, **178**¹³⁹) esetében a diciklohexil-karbodiimides (DCC) kapcsolást alkalmaztuk katalitikus mennyiségű 4-dimetilamino-piridin jelenlétében, így a **185C**, és **186C** vegyületekhez jutottunk. A **187**, **188** paramágneses aldehidek¹⁴⁰ nátrium-klorit/hidrogén-peroxidos oxidációjával karbonsavakat kaptunk, majd ezeket SOCl₂-dal reagáltatva állítottuk elő a **173**, **174** savkloridokat.

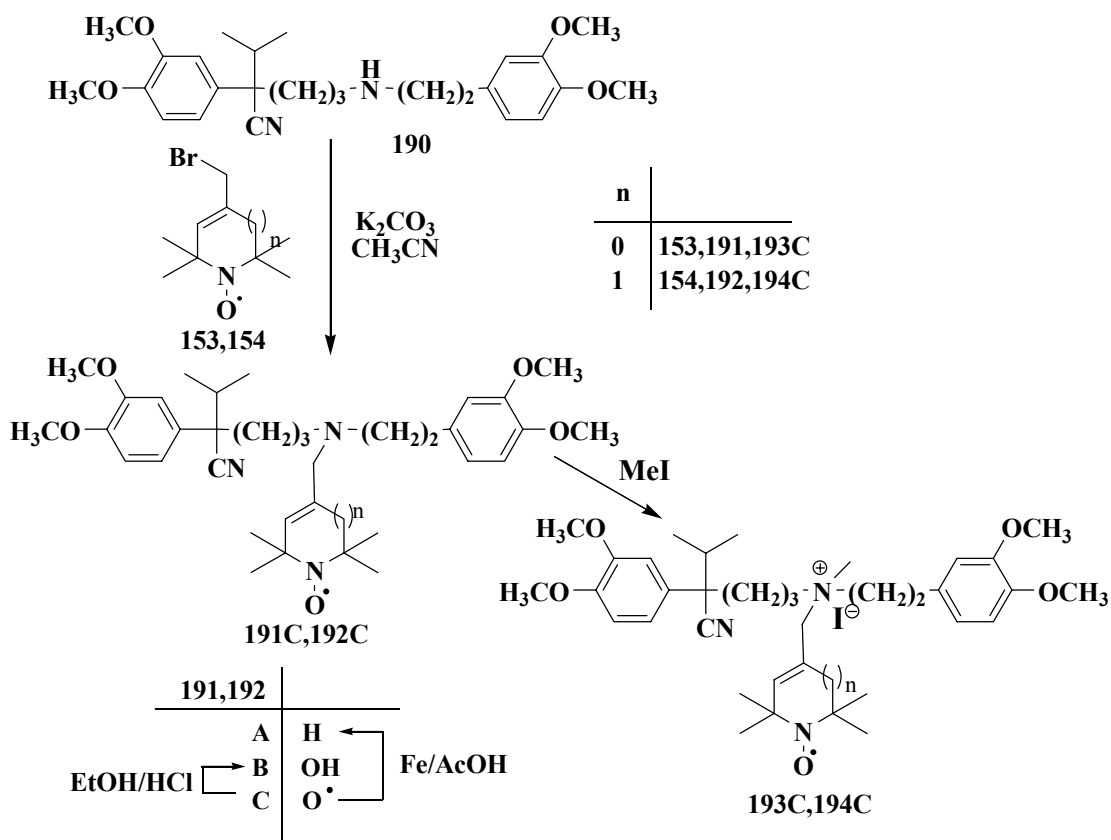
A szerkezet-hatás összefüggések további vizsgálatához, a **171** amint a **153** allil-bromiddal alkilezve, előállítottuk a két bázikus nitrogént hordozó **189C** verapamil származékot is. A nitroxidokat (**179C**, **180C**, **181C**, **182C**, **183**, **184C**, **185C**, **186C**, **189C**) ezután sósavas etanolban főzve vízzoldékonyabb hidroxilamin sóvá (**179B**, **180B**, **181B**, **182B**, **184B**, **185B**, **186B**, **189B**) alakítottuk. A **180C**, **189C** vegyületek diamágneses, szekunder amin származékát (**180A**, **189A**) is előállítottuk vaspör/jégecetes redukcióval (43. ábra).



43. ábra: Nitrilcsoportban módosított verapamil származékok szintézise.

6.3.2. Nor-verapamil származékok szintézise

A nor-verapamilt (**190**)¹⁴¹ pirrolidin- és a tetrahydro-piridin-nitroxidokkal (**153**, **154**) acetonitrilben, K₂CO₃ bázis jelenlétében alkilezve állítottuk elő a **191C**, **192C** paramágneses verapamil analogonokat. Majd ezeket vízdékonyabb, ezért biológiai vizsgálatokban jobban alkalmazható vegyületekké alakítottuk. Vaspor/jégecettel aminná (**191A**, **192A**), illetve sósvággázzal telített etanollal hidroxilamin sósvas sóvá (**191B**, **192B**) redukáltuk. Metil-jodidban oldva permanens töltéssel rendelkező kvaterner sókká alakítottuk a nitroxidokat, így sikerült előállítanunk a **193C**, **194C** vízdékony paramágneses verapamil származékokat (44. ábra).



44. ábra: A nor-verapamil paramágneses és diamágneses módosításai.

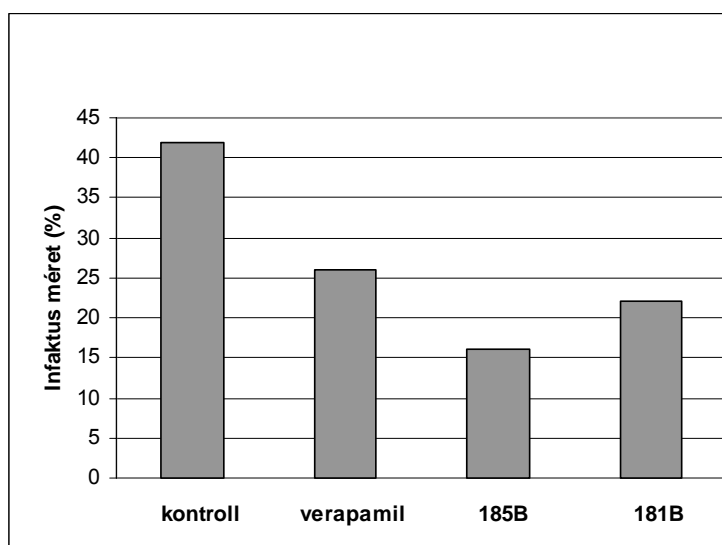
Közreműködő partnereink (P. Kuppusamy és munkatársai) az Ohio-i egyetemen *in vitro* antioxidáns mérésekkel tesztelték az új vegyületeket (3. táblázat). A piros színnel kiemelt származékok esetén iszkémia-reperfúziós vizsgálatokat is végeztek Langendorff-módszer szerint perfundált izolált patkányszíveken.

	SZUPEROXID GYÖK ELIMINÁCIÓ (%)	PEROXIL GYÖK ELIMINÁCIÓ (%)	TOXICITÁS CHO (%)	TOXICITÁS HSMC (%)
verapamil	2,11 ± 4,23	60 ± 3,5	61,03 ± 6,2	55,95 ± 7,87
179B	100	100	62,1 ± 9,1	40,2 ± 3,8
180A	34,9 ± 2,5	84,1 ± 3,8	53,5 ± 11,0	53,7 ± 4,5
180B	55,2 ± 3,2	14,9 ± 17,8	48,9 ± 4,8	59,1 ± 4,5
181B	100	100	60,0 ± 3,6	39,7 ± 4,2
182B	100	100	68,3 ± 7,4	47,5 ± 3,0
183	60,7 ± 0,2	89,8 ± 1,8	55,5 ± 8,0	48,7 ± 5,2
184B	100	100	46,1 ± 12,4	33,1 ± 6,9
185B	100	90,1 ± 3,4	50,3 ± 10,4	40,2 ± 3,5
186B	100	100	54,0 ± 6,4	44,0 ± 6,2
189B	100	100	63,6 ± 6,5	43,3 ± 7,3
191A	70,6 ± 3,3	92,2 ± 0,5	74,0 ± 3,4	64,8 ± 7,1
191B	100	100	66,7 ± 3,0	58,6 ± 4,8
192A	68,2 ± 7,6	90,6 ± 1,5	95,3 ± 0,5	91,1 ± 0,5
192B	100	100	64,8 ± 5,6	57,2 ± 5,4
193C	73,8 ± 3,0	47,9 ± 5,3	48,3 ± 11,0	41,9 ± 5,1
194C	48,1 ± 2,7	40,4 ± 1,8	61,9 ± 5,7	33,4 ± 6,6

3. táblázat: Verapamil származékok peroxid- és szuperoxid-gyök elimináló képessége, valamint toxicitás vizsgálata.

A 3. táblázatban látható, hogy származékaink képesek eliminálni a toxikus peroxi- és szuperoxid-gyököket. Az aminometil-csoporton alkilezett és acilezett vegyületek, biológiai paramétereik alapján, jobban képesek csapdázni a szuperoxid és a peroxid gyököket, mint a verapamil. A vizsgálatok során a paramágneses sók (**194C**, **195C**) kevésbé voltak hatékonyak, mint a diamágneses származékok, általában a hidroxilaminok mutatták a legjobb eredményeket, számos hidroxilamin (**190B**, **192B**, **193B**, **185B**, **180B**) mindkét reaktív oxigén intermediert gyakorlatilag 100%-ban közömbösítette.

A **181B**, **185B** vegyületek I_{CaL} -csatorna gátló hatását, és szívvédő hatását is vizsgáltuk, Langendorff izolált patkányszíven végzett iszkémiás-reperfúziós kísérletben. Mindkét vegyület a verapamilhoz hasonlóan gátolta a kalcium-csatornák működését. I/R vizsgálatok alapján kardioprotektív hatásuk az antioxidáns farmakofór csoportnak köszönhetően kifejezettebb, mint az alapvegyületé (45. ábra).^{142,VI} Ugyanakkor igazolódott, hogy a nitrilcsoport nem esszenciális a kalcium-csatorna gátló hatáshoz, savamiddal helyettesíthető.



45. ábra: A verapamil, a **185B** és a **181B** vegyületek hatása az infarktus méretre.

7. Kíséleti rész

Az olvadáspontokat Boetius olvadáspont-mérővel határoztuk meg. A vegyületek mikroanalízisét Fisons EA 1110 CHNS elemvizsgálóval végeztük. A tömegspektrumok Finnigan Automass-Multi vagy VG TRIO-2 készülékekkel készültek EI módban (70 eV). ESI-TOF MS méréseket BioTOF II tömegspektrométerrel (Bruker Daltonics, Billerica, MA) végeztük. Az NMR vizsgálatok Varian Unity Inova 400 WB NMR készüléken készültek, a jel eltolódást TMS-hez viszonyítottuk. Az IR spektrumokat Specord M85 spektrofotométerrel vettük fel. Az ESR spektrumokat Miniscope MS 200 készüléken 10^{-5} M koncentrációjú CHCl_3 oldatban vettük fel. A paramágneses vegyületek a nitroxidokra jellemző triplett vonalat adták, ($a_N = 14,4\text{-}16,5$ G). A moláris extinkciós koefficienseket (ϵ), és az abszorpciós maximumokat Specord 40 (Jena analytic) UV spektrofotométerrel határoztuk meg. A fluoreszcens spektrumok dioxánban, acetonitrilben, MeOH-ban, PBS pufferben vagy Tris pufferben Perkin Elmer LS50B spektrofluoriméterrel készültek, 5 vagy 10 nm-es réssel. A kvantumhasznosítási tényezők meghatározásához MeOH-ban oldott krezil-ibolyát ($\lambda_{\text{ex}}=640$ nm, $\Phi'=0,54$) vagy 0,1 M-os NaOH-ban oldott fluoreszeint ($\lambda_{\text{ex}}=496$ nm, $\Phi'=0,95$) vagy 0,1 M H_2SO_4 -ban oldott kinint ($\lambda_{\text{ex}}=350$ nm, $\Phi'=0,577$) használtunk. Az életidőket ISS K2 multifrekvencia fázis fluoriméterrel glikogénre vonatkoztatva határoztuk meg. A vegyületeket Merck 60 szilikagélen (0,040-0,063 mm) tisztítottuk, míg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat TLC Merck GF₂₅₄ vékonyréteg-kromatográfiás lapon végeztük.

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-3-oxazol-5-il-2,5-dihidro-1H-pirrol (37)

Az aldehid **36** (168 mg, 1,0 mmol) metanolos (10 ml) oldatához frissen készített NaOMe oldatot (115 mg Na 7 ml metanolban oldva), majd tozimetil-izocianidot (234 mg, 1,2 mmol) adtunk. Ezt követően 4 órát visszafolyatós hűtő alatt főztük. Lehűlés után az oldószert lepároltuk, a maradékhoz vizet (10 ml) és diklórmetánt (15 ml) adtunk, a szerves fázist elválasztottuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrés után bepároltuk, végül szilikagél oszlopon flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc, 4:1).

Kitermelés 159 mg (77%), sárga kristály, op. 90-92 °C, R_f 0,23 (hexán/EtOAc, 2:1). IR (nujol): 1650 (C=N), 1620, 1545 (C=C) cm^{-1} . MS EI m/z (%): 207 (M^+ , 32),

192 (84), 177 (50), 41 (100). Elemanal. $C_{11}H_{15}N_2O_2$ Számított: C 63,75; H 7,30; N 13,52. Mért: C 63,87; H 7,13; N 13,48.

2-(1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-kinolin-4-karbonsav (38): Anilin (465 mg, 5,0 mmol), a **36** aldehid (840 mg, 5,0 mmol) és piroszőlősav (660 mg, 7,5 mmol) etanolos (10 ml) oldatát 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt refluxoltattuk, majd éjszakára állni hagytuk. Az elegyet szűrtük, a csapadékot etanollal (5 ml) mostuk, majd levegőn szárítottuk.

Kitermelés 388 mg (25%), sárga kristály, op. 258-260 °C, R_f 0,58 (MeOH). IR (nujol): 1705 (C=O), 1630 (C=C) cm^{-1} . MS EI m/z (%): 311 (M^+ , 3), 297 (18), 281 (100), 266 (21). Elemanal. $C_{18}H_{19}N_2O_3$ Számított: C 69,44; H 6,15; N 9,00. Mért: C 69,25; H 6,17; N 8,90.

5-(1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-10,15,20-trifenilporfirin (39): Fényvédett helyen benzaldehidet (636 mg, 6,0 mmol), **36** aldehidet (336 mg, 2,0 mmol) és pirrolt (536 mg, 8,0 mmol) oldottunk CH_2Cl_2 -ban (400 ml). 10 percen át nitrogént buborékolattunk az elegyen keresztül, majd $BF_3 \cdot Et_2O$ -ot (0,2 ml) adtunk hozzá, és 1 órát kevertettük szobahőn N_2 alatt. DDQ-t (1,36 g, 6,0 mmol), illetve további 1 órás kevertetés után Et_3N -t (4,04 g, 40 mmol) adtunk a keverékhez. A kapott barna olajat ezután felszárítottuk szilikagélre és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/ CH_2Cl_2 3:1).

Kitermelés 40 mg (3%), barna kristály, op. 80-82 °C. UV/Vis (MeOH): 224, 413, 511, 544, 588, 644 nm. IR (nujol): 1690 (C=N), 1660, 1635, 1610 (C=C) cm^{-1} . MS ESI: 676 $[M+H]^+$. Elemanal. $C_{46}H_{38}N_5O$ Számított: C 81,63; H 5,66; N 10,35. Mért: C 81,59; H 5,57; N 10,30.

1-Acetoxi-3-formil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (40):

A **36** nitroxidot (1,68 g, 10,0 mmol) feloldottuk dioxánban (30 ml), majd aszkorbinsav oldatot (8,8 g, 50,0 mmol 10 ml vízben oldva) adtunk az elegyhez és nitrogén alatt 40 °C-on 15 percig kevertettük. A halványsárga oldatot kloroformmal (2 x 20 ml) extraháltuk és nitrogén alatt $MgSO_4$ -on szárítottuk. A szárítószeres keverékhez ezután acetil-kloridot (860 mg, 11,0 mmol), majd lassan Et_3N -t (1,1 g, 11,0 mmol) csepegtettünk 10°C alatt tartva a hőmérsékletet, majd 1 órát kevertettük szobahőmérsékleten. A keveréket leszűrtük, a szűrletet bepárooltuk, majd sós vizet

(10 ml) és EtOAc-ot (15 ml) adtunk hozzá. A szerves fázist elválasztottuk, vizes fázist mostuk EtOAc-tal (2 x 10 ml), majd az egyesített szerves fázist szárítottuk (MgSO₄), szűrtük, és flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/Et₂O 4:1).

Kitermelés 1,28 g (61%), fehér kristály, op. 51-53 °C, R_f 0,26 (hexán/Et₂O, 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (bs, 12H, 4CH₃-), 2,12 (s, 3H, CH₃CO), 6,54 (s, 1H, vinil proton), 9,63 (s, 1H, formil proton). MS EI *m/z* (%): 211 (M⁺, 4), 196 (6), 169 (35), 154 (89), 43 (100). IR (nujol): 1760, 1680 (C=O), 1620 (C=C) cm⁻¹. Elemanal. C₁₁H₁₇NO₃ Számított: C 62,54; H 8,11; N 6,63. Mért: C 62,34; H 8,03; N 6,54.

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-3-(6-metil-benzoxazol-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol (41):

1. *O*-acetátot (**40**, 2,11g, 10,0 mmol), 2-amino-5-metilfenolt (1,23 g, 10,0 mmol) és TosOH·H₂O-t (95 mg, 0,5 mmol) toluolban (50 ml) oldottunk, majd vízleválasztó feltét alatt főztük 3 órát. Miután lehűlt, a toluolt lepároltuk, a maradékot CH₂Cl₂-ban (25 ml) oldottuk, vízzel (10 ml) mostuk, szárítottuk MgSO₄-on, majd újra szűrtük és bepároltuk. A maradékot száraz acetonitrilben (15 ml) oldottuk, PhI(OAc)₂-ot (3,19 g, 11,0 mmol) adtunk hozzá, és 30 percet szobahőn kevertettük. Az oldószert lepároltuk, a maradékhoz vizet (15 ml) és CHCl₃-ot (20 ml) adtunk, a szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, szűrtük, bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/Et₂O 2:1)

Kitermelés 1,41 g (45%), fehér kristály, op. 115-117 °C, R_f 0,37 (hexán/Et₂O, 2:1). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (s, 3H, CH₃-), 1,38 (s, 3H, CH₃-), 1,58 (s, 3H, CH₃-), 1,63 (s, 3H, CH₃-), 2,17 (s, 3H, CH₃CO), 2,45 (s, ArCH₃), 6,64 (s, 1H, vinil proton), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, ArH), 7,50 (s, 1H, ArH). IR (nujol): 1765 (C=O), 1640 (C=N), 1600, 1520 (C=C) cm⁻¹.

2. A tisztított *O*-acetátot (1,25 g, 4,0 mmol) MeOH-ban (10 ml) oldottuk, NaOMe-t oldatot (10 mg Na 5 ml MeOH-ban oldva) adtunk hozzá, majd szobahőmérsékleten állni hagytuk 2 órát. Az oldószert lepároltuk, a maradékhoz CHCl₃-ot (20 ml) és telített NH₄Cl oldatot (10 ml) adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, MgSO₄-on szárítottuk, majd MnO₂-ot (87 mg, 1,0 mmol) adtunk az oldathoz, és 15 percen át O₂-t buborékolattunk az elegyen keresztül. A keveréket szűrtük, bepároltuk, és flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/Et₂O, 2:1).

Kitermelés 867 mg (80 %), **40** *O*-acetátra vonatkoztatott kitermelés (36%), sárga kristály, op. 113-114 °C, R_f 0,35 (hexán-Et₂O, 2:1). IR (nujol): 1630 (C=N), 1590, 1520 (C=C) cm⁻¹. MS EI m/z (%): 271 (M⁺, 38), 256 (34), 241 (88), 226 (100). Elemanal. C₁₆H₁₉N₂O₂ Számított: C 70,83; H 7,06; N 10,32. Mért: C 70,97; H 7,04; N 10,21.

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-3-(benzotiazol-2-il)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (42):

O-acetátot (**40**) (2,11 g, 10,0 mmol) és 2-aminotiofenolt (1,25 g, 10,0 mmol) oldottunk száraz DMSO-ban, majd az oldatot 2 órát keresztül 90 °C-on tartottuk. Miután lehűlt, az oldószert lepároltuk, a maradékot Et₂O-ben (20 ml) oldottuk, vízzel (10 ml) mostuk, szárítottuk MgSO₄-on, majd újra szűrtük és bepároltuk. A maradékot MeOH-ban (10 ml) oldottuk, NaOMe-t oldatot (23 mg Na 5 ml MeOH-ban oldva) adtunk hozzá, majd szobahőmérsékleten állni hagytuk 2 órát. A metanolt lepároltuk, a maradékhoz telített NH₄Cl oldatot (10 ml) adtunk, majd kloroformmal (2 x 15 ml) extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, MgSO₄-on szárítottuk, majd MnO₂-ot (87 mg, 1,0 mmol) adtunk az oldathoz, és 15 percen át O₂-t buborékolattunk az elegyen keresztül. A keveréket szűrtük, bepároltuk, és flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/Et₂O, 2:1).

Kitermelés 900 mg (33%), sárga kristály, op. 66-68 °C, R_f 0,40 (hexán/Et₂O, 2:1). MS EI m/z (%): 273 (M⁺, 21), 258 (16), 243 (17), 228 (100). IR (nujol): 1630 (C=N), 1610, 1580 (C=C) cm⁻¹. Elemanal. C₁₅H₁₇N₂OS Számított: C 65,90; H 6,27; N 10,25; S 11,73. Mért: C 66,05; H 6,13; N 10,24; S 11,78.

2-Oxil-1,1,3,3-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-2*H*-benzo[4,5]furo[3,2-*c*]piridin (45): A **44** vinil-jodid (280 mg, 1,0 mmol), 2-jódfenol (330 mg, 1,5 mmol), Cs₂CO₃ (684 mg, 2,1 mmol), CuI (19 mg, 0,1 mmol), *N,N*-dimetilglicin hidroklorid (42 mg, 0,3 mmol) keverékét dioxánban (4 ml) oldottuk, majd 24 órát főztük 90 °C-on N₂ alatt. Miután lehűlt, lepároltuk a dioxánt, a maradékot EtOAc-ban (10 ml) oldottuk, majd vízzel (10 ml) mostuk. Elválasztás után a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagél oszlopon flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán-EtOAc, 4:1). Ezután a tisztított aril-vinil-étert (167 mg 45%) száraz DMF-ben (2 ml) oldottuk majd Paar-készülékben hozzáadtuk NaHCO₃ (105 mg, 1,0 mmol), 200 mg porrá őrölt 4Å-ös molekula szita, Bu₄NHSO₄ (152 mg, 0,45 mmol), és Pd(OAc)₂ (6 mg, 0,025 mmol) keverékéhez. Az edénybe 10 percen át argont vezettünk, majd lezárva 100°C-on 12 órát főztük. Miután lehűlt, éterrel (10 ml) hígítottuk az

elegyet, és telített NH₄Cl oldatot (10 ml) adtunk hozzá. A szerves fázist elválasztottuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/Et₂O, 2:1).

Kitermelés 56 mg (51%, a **44** vegyületre vonatkoztatott termelés 23%), vörös kristály, op. 61-62 °C, R_f 0,57 (hexán/Et₂O, 2:1). IR (nujol): 1680, 1640, 1585 (C=C) cm⁻¹. MS EI *m/z* (%): 244 (M⁺, 13), 214 (13), 199 (50), 171 (100). Elemanal. C₁₅H₁₈NO₂ Számított: C 73,74; H 7,43; N 5,73. Mért: C 73,59; H 7,56; N 5,80.

2-Oxil-1,1,3,3-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-2H-benzo[b]-[1,6]naftiridin (48):

Frissen előállított 2-aminobenzaldehid (363 mg, 3,0 mmol) és a **43** keton (510 mg, 3,0 mmol) száraz EtOH-os (15 ml) oldatához NaOMe oldatot (76 mg Na 5 mL MeOH-ban oldva) adtunk, majd az oldatot 3 órán át főztük. Miután lehűlt, az oldószert lepároltuk, a maradékhoz vizet (10 ml) és CHCl₃-ot (15 ml) adtunk, a szerves fázist elválasztottuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrés után bepároltuk, végül szilikagél oszlopon flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc, 4:1).

Kitermelés 260 mg (34%), vörös kristály, op. 53-55 °C, R_f 0,43 (hexán/EtOAc, 2:1). IR (nujol): 1640 (C=N), 1610, 1590 (C=C) cm⁻¹. MS EI *m/z* (%): 255 (M⁺, 27), 225 (18), 210 (100). Elemanal. C₁₆H₁₉N₂O Számított: C 75,26; H 7,50; N 10,97. Mért: C 75,13; H 7,64; N 11,00.

N'-(1-Oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ildién)-hidrazinkarbonsav etil észter (46):

A **43** ketont (850 mg, 5,0 mmol), etil-karbazátot (520 mg, 5,0 mmol), AcOH-at (0,1 ml) oldottunk EtOH-ban (15 ml), és főztük, amíg a keton el nem reagált (~5 óra). Miután lehűlt, bepároltuk, a maradékhoz kloroformot (20 ml) és vizet (10 ml) adtunk, majd elválasztottuk a fázisokat. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (CHCl₃/Et₂O, 1:4).

Kitemelés 973 mg (76%), narancsos-rózsaszínes kristály, op. 115-117 °C, R_f 0,25 (CHCl₃/Et₂O, 2:1). IR (nujol): 3205 (NH), 1695 (C=O), 1530 (C=N) cm⁻¹. MS EI *m/z* (%): 256 (M⁺, 18), 226 (8), 211 (82), 41 (100). Elemanal. C₁₂H₂₂N₃O₃ Számított: C 56,23; H 8,65; N 16,39. Mért: C 56,39; H 8,81; N 16,50.

5-Oxil-4,4,6,6-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-5H-1,2,3-tiadiazolo[4,5-c]piridin (47):

Száraz diklórmetánban (20 ml) szuszpendáltuk a **46** vegyületet (512 mg, 2,0 mmol), 0 °C-on SOCl₂-ot (4.76 g, 40,0 mmol) adtunk hozzá, majd szobahőmérsékleten 6 órát kevertettük. Az elegyet bepároltuk, kloroformban oldottuk (15 ml), majd kevertetés közben NaNO₂ oldatot (138 mg, 2,0 mmol 5,0 ml vízben oldva) adtunk hozzá, és további 10 percig kevertettük. A szerves fázist elválasztottuk, MgSO₄-on szárítottuk, majd MnO₂-ot (174 mg, 2,0 mmol) adtunk az oldathoz, és 15 percen át O₂-t buborékolattunk az elegyen keresztül. A keveréket szűrtük, bepároltuk, és flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/ EtOAc, 2:1).

Kitermelés 152 mg (36%), sötét sárga kristály, op. 80-82 °C, R_f 0,70 (hexán/EtOAc, 2:1). IR (nujol): 1570 (C=C) cm⁻¹. MS EI *m/z* (%): 212 (M⁺, 14), 182 (10), 139 (40). Elemanal. C₉H₁₄N₃OS Számított: C 50,92; H 6,65; N 19,79; S 15,10. Mért: C 51,03; H 6,80; N 19,90; S 14,99.

5-Benziloxi-2-oxil-1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-b]kinolin (50):

Az aldehidet (**49**) (1,23 g, 5,0 mmol) DMF-ben (10 ml) oldottuk, 2-benziloxianilint (1,09 g, 5,5 mmol) adtunk az oldathoz, majd 120 °C-on főztük 3 órát. Miután lehült, lepároltuk a DMF-ot, a maradékot CHCl₃-ban (15 ml) oldottuk, majd 10%-os K₂CO₃ oldattal (10 ml) mostuk. Elválasztás után a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, az oldószert lepároltuk. A maradékot szilikagél oszlopon flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc, 4:1).

Kitermelés 763 mg (44%), sárga kristály, op. 130-132 °C, R_f 0,49 (hexán/EtOAc, 2:1). IR (nujol): 1680 (C=N), 1600, 1560 (C=C) cm⁻¹. MS EI *m/z* (%): 347 (M⁺, 1), 317 (2), 226 (12), 91 (100). Elemanal. C₂₂H₂₃N₂O₂ Számított: C 76,05; H 6,67; N 8,06. Mért: C 76,04; H 6,70; N 8,09.

5-Hidroxi-2-oxil-1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-b]kinolin (51):

Az 5-benziloxi-kinolin (**50**) (347 mg, 1,0 mmol) és HCO₂NH₄ (630 mg, 10,0 mmol) száraz MeOH-os (15 ml) oldatához Pd/C-t (100 mg, 10%) adtunk N₂ alatt, majd az elegyet 2 órán át kevertettük. TLC-vel követtük a reakciót, és további Pd/C-t (30 mg) és HCO₂NH₄-ot (189 mg) adtunk hozzá. Miután lehült, az elegyet Celiten szűrtük,

metanollal (10 ml) mostuk majd az oldószert lepároltuk, a maradékot CHCl_3 -ban (20 ml) oldottuk, sós vízzel (10 ml) mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, MgSO_4 -on szárítottuk, majd MnO_2 -ot (87 mg, 1,0 mmol) adtunk az oldathoz, és 15 percen át O_2 -t buborékolattunk az elegyen keresztül. A keveréket szűrtük, bepároltuk, és flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/ EtOAc, 2:1).

Kitermelés 168 mg (65%), sárgásbarna kristály, op. 206-208 °C, R_f 0,58 (hexán/EtOAc, 2:1). IR (nujol): 3160 (OH), 1610 (C=C) cm^{-1} . MS EI m/z (%): 257 (M^+ , 49), 243 (100), 227 (55), 212 (52). Elemanal. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ Számított: C 70,02; H 6,66; N 10,89. Mért: C 70,11; H 6,55; N 10,69.

1-(1-Prop-2-inil-1H-benzimidazol-2-il)etanon (67):

A keton (66) (3,20 g, 20,0 mmol) és K_2CO_3 (3,03 g, 22,0 mmol) acetoniriles (20 ml) oldatához propargil-bromidot (2,61g, 22,0 mmol) adtunk, majd 3 órán keresztül refluxoltattuk az elegyet. Az elegy lehülése után a csapadékot kiszűrtük, majd az oldószert lepároltuk, a maradékot EtOAc-ban (30 ml) feloldottuk, sós vízzel (10 ml) mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/ Et_2O , 2:1).

Kitermelés 3,48g (88 %), fehér kristály, op. 112-113 °C, R_f 0,25 (hexán/ Et_2O , 2:1). MS EI (70 eV): m/z (%): 198 (M^+ , 71), 169 (100), 155 (58), 43 (46). IR (nujol): 2105 (C≡C), 1687 (C=O), 1615, 1605 (C=C), 1580 (C=N) cm^{-1} . ^1H NMR: δ =7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,32 (s, 1H). Elemanal. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ Számított: C 72,71; H 5,08; N 14,13. Mért: C 72,65; H 5,00; N 14,21.

1-[1-(3-Fenilprop-2-inil)-1H-benzimidazol-2-il]etanon (71):

Jódbenzolt (2,04g, 10,0 mmol) oldottunk vízmentes Et_3N -ban (10 ml), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -ot (700 mg, 1,0 mmol) és CuI -ot (95 mg, 0,5 mmol) adtunk az oldathoz, majd N_2 alatt kevertettük 15 percig. Ezután csepegtettük hozzá a száraz Et_3N -ban (5 ml) oldott alkint (67) (1,98 g, 10,0 mmol), majd 5 órán át kevertettük az elegyet. A keveréket EtOAc-tal (20 ml) hígítottuk, Celiten szűrtük, további EtOAc-tal (5 ml) mostuk, majd bepároltuk. A maradékot EtOAc-ban (30 ml) feloldottuk, vízzel (10 ml)

mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/Et₂O, 2:1).

Kitermelés 1,72 g (63%), fehér kristály, op. 84-85 °C, R_f 0,27 (hexán/Et₂O, 2:1). MS EI *m/z* (%): 274 (M⁺, 85), 231 (69), 115 (100), 43 (46). ¹H NMR: δ=7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47-7,28 (m, 7H), 5,68 (s, 2H), 2,85 (s, 3H). IR (nujol): 1695 (C=O), 1610 (C=C), 1585 (C=N). Elemanal. C₁₈H₁₄N₂O Számított: C 78,81; H 5,14; N 10,21. Mért: C 78,77; H 5,08; N 10,16.

1,3-Dimetil-benzimidazo[1,2-a]pirazin-2-oxid (68):

A **67** keton (990 mg, 5,0 mmol), NH₂OH·HCl (513 mg, 7,5 mmol) és NaOAc (615 mg, 7,5 mmol) EtOH-os (10 ml) és vizes (4 ml) oldatát 3 órán át refluxoltattuk. Az elegy lehülése után bepároltuk, a maradékhoz vizet (10 ml) adtunk, majd kloroformmal (30 ml) extraháltuk. A CHCl₃-mos fázist elválasztottuk, szűrtük és bepároltuk, majd ezt követő kromatográfiás tisztítással (CHCl₃/Et₂O/MeOH, 10:5:1) izoláltuk a kéken fluoreszkáló pirazino vegyületet.

Kitermelés 745 mg (70 %), sárga kristály, op. 228-230 °C, R_f 0,34 (CHCl₃/Et₂O/MeOH, 8:3:1), fluoreszcenciás paraméterek (λ_{ex} / λ_{em} : 362/422 nm acetonitrilben). MS EI *m/z* (%): 213 (M⁺, 50), 197 (100), 155 (35), 42 (45). IR (nujol): 1610 (C=C), 1580 (C=N) cm⁻¹. ¹H NMR: δ=8,15 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). Elemanal. C₁₂H₁₁N₃O Számított: C 67,59; H 5,20; N 19,71. Mért: C 67,62; H 5,15; N 19,65.

Pirazino[1,2-a]benzimidazolok előállítás, általános eljárás (69, 72):

A 7,0 M-os metanos ammóniában oldottuk a **67** (990 mg, 5,0 mmol) vagy **71** (1,37g, 5,0 mmol) acetilén vegyületet, majd az oldatokat Paar-készülékben 10 órát főztük 120 °C-on. Miután lehültek az oldatok, a metanolt lepároltuk, a maradékokat oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (CHCl₃/Et₂O). A kitermelés a különböző származékok esetében 32-46% volt. A **69** (λ_{ex} / λ_{em} : 363/425 nm acetonitrilben) és **72** (λ_{ex} / λ_{em} : 365/427 nm acetonitrilben) vegyületek a **68** pirazinhoz hasonlóan kéken fluoreszkáltak.

1,3-Dimetil-pirazino[1,2-a]benzimidazol (69): Kitermelés 443 mg (45%), fehér kristály, op. 102-104 °C, R_f 0,40 (CHCl₃/Et₂O/CH₃OH, 8:3:1). MS EI m/z (%): 197 (M⁺, 38), 156 (100), 129 (73), 102 (29). IR (nujol): 1632 (C=C), 1585 (C=N) cm⁻¹. ¹H NMR: δ =8,02–7,40 (m, 5H), 2,98 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), Elemanal. C₁₂H₁₁N₃ Számított: C 73,07; H 5,62; N 21,03. Mért: C 73,10; H 5,55; N 21,14.

1-Prop-2-inil-1H-benzimidazol (70): Kitermelés 358 mg (46%) fehér kristály, op. 38-40 °C, R_f 0,32 (CHCl₃/Et₂O/CH₃OH, 8:3:1). ¹H NMR: δ =8,17 (s, 1H), 8,02–7,40 (m, 4H), 4,94 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 2,4 Hz, 1H). IR (nujol) 2105 (C≡C), 1620 (C=C), 1590 (C=N). Elemanal. C₁₀H₈N₂ Számított: C 76,90; H 5,16; N 17,94. Mért: C 76,83; H 5,20; N 17,88.

3-Benzil-1-metil-pirazino[1,2-a]benzimidazol (72): Kitermelés 432 mg (32%), sárga kristály, op. 55-58 °C, R_f 0,77 (CHCl₃/Et₂O/CH₃OH, 8/3/1). MS EI m/z (%): 273 (M⁺, 73), 272 (72), 258 (12), 77 (41), 43 (100). IR (nujol) 1620, 1610 (C=C), 1580 (C=N) cm⁻¹. ¹H NMR: δ =8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38-7,25 (m, 6H), 4,18 (s, 2H), 2,99 (s, 3H). Elemanal. C₁₈H₁₅N₃ Számított: C 79,10; H 5,53; N 15,37. Mért: C 79,08; H 5,49; N 15,18.

1-(3-Fenilprop-2-inil)-1H-benzimidazol (73): Kitermelés 406 mg (35%), fehér kristály, op. 102-103 °C, R_f 0,50 (CHCl₃/Et₂O/CH₃OH, 8/3/1). MS EI m/z (%): 232 (M⁺, 65), 115 (100). IR (nujol): 1605 (C=C), 1580 (C=N) cm⁻¹. ¹H NMR: δ =8,33 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43-7,25 (m, 7H), 5,19 (s, 2H). Elemanal. C₁₆H₁₂N₂ Számított: C 82,73; H 5,21; N 12,06. Mért: C 82,64; H 5,20; N 11,99.

Metánszulfonsav-2-metil-2-nitropropil-észter (74):

2-metil-2-nitropropanolt (2,38 g, 20,0 mmol) és Et₃N-t (2,22 g, 22,0 mmol) CH₂Cl₂-ban (20 ml) oldottunk, kevertetés közben 0 °C-on metánszulfonsav-kloridot (2,52 g, 22,0 mmol) csepegtettünk az oldatba, majd 1 órát kevertettük. A szerves fázist sós vízzel (15 ml) mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk. A maradékot hexán/Et₂O-ból átkristályosítottuk.

Kitermelés 3,46 g (88%), fehér kristály, op. 40-43 °C. MS EI m/z (%): 197 (M⁺, 1>), 151 (26), 79 (91), 55 (100). IR (nujol): 1550 (NO₂) cm⁻¹. ¹H NMR:

$\delta = 4,47$ (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). Elemanal. $C_5H_{11}NO_5S$ Számított: C 30,45; H 5,62; N 7,10; S 16,26. Mért: C 30,21; H 5,66; N 7,03; S 16,11.

1-[1-(2-metil-2-nitropil)-1H-benzimidazol-2-il]-etanon (75):

NaH (240 mg, 10,0 mmol) száraz THF-os (20 ml) oldatához csepegtettük a **66** keton (1,60 g, 10,0 mmol) száraz DMF-os oldatát (5 ml) 0 °C-on, majd 30 percig kevertettük. Ezután adtuk hozzá a **74** mezilát (3,94 g, 20,0 mmol) száraz DMF-os (5 ml) oldatát, és refluxoltattuk 12 órán keresztül. Miután lehült, bepároltuk, a maradékhoz kloroformot (30 ml) és vizet (10 ml) adtunk, majd elválasztottuk a fázisokat. A szerves fázist $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot oszlop-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc, 1:2).

Kitermelés 861 mg (33%), fehér kristály, op. 134 °C, R_f 0,54 (hexán/EtOAc 2:1). MS EI m/z (%): 261 (M^+ , 65), 215 (100), 173 (62), 43 (42). IR (nujol): 1685 (C=O), 1605 (C=C), 1580 (C=N), 1535 (NO_2) cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 7,88$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). Elemanal. $C_{13}H_{13}N_3O_3$ Számított: C 59,76; H 5,79; N 16,08. Mért: C 59,75; H 5,81; N 16,03.

1,3,3-Trimetil-3,4-dihidro-benzimidazo[1,2-a]pirazin-2-oxid (76):

A **75** vegyület (1,30 g, 5,0 mmol) THF-os oldatát (30 ml) kevertettük NH_4Cl (401 mg, 7,5 mmol) vizes (5 ml) oldatával. Ezután részletekben Zn port (1,3 g, 20,0 mmol) adagoltunk 15 °C alatt tartva az oldat hőmérsékletét. A keveréket leszűrtük, metanollal (20 ml) mostuk, bepároltuk. A maradékhoz sós vizet (10 ml) adtunk, majd kloroformmal extraháltuk (2 x 15 ml), a szerves fázist szárítottuk $MgSO_4$ -on, szűrtük, bepároltuk, a maradékot flash-kromatográfiásan tisztítottuk ($CHCl_3/Et_2O/CH_3OH$, 8:3:0,5).

Kitermelés 554 mg (48%), fehér kristály, op. 126-130 °C, R_f 0,5 ($CHCl_3/Et_2O/CH_3OH$, 8:3:1). MS EI m/z (%): 239 (M^+ , 100), 213 (65), 198 (32), 42 (66). IR (nujol): 1605 (C=C), 1580 (C=N) cm^{-1} . 1H NMR: $\delta = 7,88$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48-7,30 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). Elemanal. $C_{13}H_{15}N_3O$ Számított: C 68,10; H 6,59; N 18,33. Mért: C 68,03; H 6,62; N 18,38.

2-Oxil-1,1,3,3-tetrametil-3,4-dihidro-benzimidazo[1,2-a]pirazin (77):

Frissen készített CH_3MgI Et_2O -es (240 mg Mg és 1,42 g CH_3I 20 ml Et_2O -ben) oldatához $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on hozzáadtuk a nitron (76) (1,19 g, 5,0 mmol) száraz THF-os (10 ml) oldatát N_2 alatt. Hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 1 órán át refluxoltattuk, és kevertettük az elegyet. Miután lehűlt, vizes NH_4Cl -dal (10 ml) megbonttuk, a szerves fázist elválasztottuk, majd a vizes fázist extraháltuk CHCl_3 -mal (10 ml). Az egyesített szerves fázisokat MgSO_4 -on szárítottuk, majd MnO_2 -ot (870 mg, 10,0 mmol) adtunk az oldathoz, és 15 percen át O_2 -t buborékolattunk az elegyen keresztül. A keveréket szűrtük, bepároltuk, és flash kromatográfiásan tisztítottuk ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$, 2:1).

Kitermelés 342 mg (28%), sárgásbarna kristály, op. $62\text{--}64\text{ }^\circ\text{C}$, R_f 0,30 ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$, 2:1). IR (nujol): 1600 (C=C), 1575 (C=N) cm^{-1} . ESR: triplet, $a_N=14,9\text{ G}$ (CHCl_3). MS EI m/z (%): 244 (M^+ , 89), 199 (100), 171 (90), 41 (71). Elemanal. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ Számított: C 68,83; H 7,43; N 17,20. Mért: C 68,77; H 7,48; N 17,05.

3-(1H-Benzimidazo-2-il)-1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-pirrol (79):

O-feniléndiamin (1,08 g 10,0 mmol), a 36 aldehid (1,68 g, 10,0 mmol) és katalitikus mennyiségű TosOH· H_2O (100 mg) toluolos (40 ml) oldatát Dean-Stark feltétellel ellátott visszafolyatós hűtő alatt forraltuk 4 órán keresztül. Az oldat lehűlése után lepároltuk a toluolt, a maradékot CHCl_3 -ban (30 ml) felvettük, aktivált MnO_2 -ot (1,74 g, 20,0 mmol) adtunk hozzá, majd 1 órán keresztül refluxoltattuk. Miután lehűlt, Celiten leszűrtük a keveréket, bepároltuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$, 2:1).

Kitermelés 1,18 g (46%), sárga kristály, op. $203\text{--}205\text{ }^\circ\text{C}$, R_f 0,24 ($\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$, 2:1). MS EI m/z (%): 256 (M^+ , 30), 242 (29), 226 (53), 211 (100). IR (nujol): 3300 (NH), 1615 (C=C), 1580 (C=N) cm^{-1} . Elemanal. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ Számított: C 70,29; H 7,08; N 16,39. Mért: C 70,27; H 7,08; N 16,44.

3-(1H-Benzimidazol-2-il-etinil)-1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (82):

1. A 80 vegyület (1,48 g, 5,0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (350 mg, 0,5 mmol) és CuI (48 mg, 0,25 mmol) száraz Et_3N -os (30 ml) oldatát 15 percig kevertettük nitrogén atmoszféra alatt, majd hozzáadtuk a 81 alkin (820 mg, 5,0 mmol) száraz trietilaminos

(10 ml) oldatát. Ezután szobahőmérsékleten kevertettük 5 órát, az elegyet Celiten szűrtük, EtOAc-tal (20 ml) mostuk, majd bepároltuk. A maradékot CH₂Cl₂-ban (50 ml) oldottuk, vízzel (20 ml) mostuk, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, majd MnO₂-ot (87 mg, 1,0 mmol) adtunk az oldathoz, és 15 percen át O₂-t buborékolattunk az elegyen keresztül. Szűrtük, bepároltuk, majd azt követő kromatográfiás tisztítással (CHCl₃/Et₂O, 2:1) izoláltuk a **82** alkin Boc védett származékát.

Kitermelés 1,12 g, (59%), sárga kristály, op. 95-97 °C, R_f 0,59 (CHCl₃/Et₂O, 2:1). MS EI *m/z* (%): 380 (M⁺, 1>), 279 (5), 235 (23), 149 (23), 57 (100). IR (nujol): 1750 (C=O), 1600 (C=C), 1570 (C=N) cm⁻¹. Elemanal. C₂₂H₂₆N₃O₃ Számított: C 69,45; H 6,89; N 11,04. Mért: C 69,40; H 6,83; N 11,12.

2. Az észtert (760 mg, 2,0 mmol) NH₃/MeOH 7,0 M-os oldatban (5 ml) oldottuk, majd Paar-készülékben 18 órát állni hagytuk. Ezután az oldatot leszűrtük, bepároltuk, a maradékot CHCl₃-ban (30 ml) oldottuk, majd sós vízzel (10 ml) mostuk, és MgSO₄-on szárítottuk. Szűrés után az oldószert lepárolva nyertük a (**82**) nitroxidot.

Kitermelés 493 mg (88%), halványsárga csapadék, op. 176-179 °C, R_f 0,62 (CHCl₃/Et₂O/CH₃OH, 8:3:1). MS EI *m/z* (%): 280 (M⁺, 14), 250 (100), 235 (82), 43(81). IR (nujol): 3150 (NH), 1605, 1595 (C=C), 1575 (C=N) cm⁻¹. Elemanal. C₁₇H₁₈N₃O Számított: C 72,83; H 6,47; N 14,99. Mért: C 72,82; H 6,43; N 14,90.

1-Hidroximetil-benzimidazol lítiálása és kapcsolása elektrofilekkel (88, 89, 90, 91):

Száraz THF-ban (20 ml) 1-hidroximetil-benzimidazolt (**83**) (1,48 g, 10,0 mmol) oldottunk, majd -78 °C-on *n*-butillítiumot (8 ml, 20,0 mmol 2,5M hexánban) csepegtettünk az oldatba nitrogén alatt. A reakcióelegyet további 30 percig kevertettük -20 °C-on, majd -78 °C-ra való visszahűtés után cseppenként adtuk hozzá az aldehidek (**36** vagy **85**) (10,0 mmol) vagy a nitronok (**86** vagy **87**) (10,0 mmol) THF-os (10 ml) oldatát. Majd újabb 45 perces -78 °C-on történő kevertetés után hagytuk a hőmérsékletet szobahőmérsékletre emelkedni, és vizes NH₄Cl oldattal (20 ml) megbontottuk az elegyeket. 10 perc kevertetés után a szerves fázisokat elválasztottuk, és a vizes fázisokat CHCl₃-mal (2 x 30 ml) extraháltuk. A szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A bepárlási maradékokat CHCl₃-ban (30 ml) feloldottuk, az alkoholok (**88, 89**) esetében PbO₂-ot (2,39 g, 10,0 mmol), míg a **90** és **91** vegyületek esetében MnO₂-ot (870 mg, 10,0 mmol) adtunk az oldatokhoz, majd 30 percen át O₂-t

buborékoltattunk azokon keresztül. Az elegyeket leszűrtük, bepároltuk, majd azt követő kromatográfiás tisztítással (CHCl₃/Et₂O/CH₃OH, 8:3:1) izoláltuk a nitroxidokat (**88**, **89**, **90**, **91**) 15-72%-os kitermeléssel.

3-[(1H-Benzimidazol-2-il)-hidroximetil]-1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (88**):** Kitermelés 2,05 g (72%), sárga kristály, op. 210-212 °C, R_f 0,28 (CHCl₃/Et₂O/CH₃OH, 8/3/1). MS EI *m/z* (%): 286 (M⁺, 8), 256 (20), 239 (100), 41 (49). IR (nujol): 3200 (NH), 1620 (C=C), 1590 (C=N) cm⁻¹. Elemanal. C₁₆H₂₀N₃O₂ Számított: C 67,11; H 7,04; N 14,67. Mért: C 67,10; H 7,00; N 14,64.

5-[(1H-Benzimidazol-2-il)-hidroximetil]-2-oxil-1,1,3,3-tetrametil-1,3-dihidroizoindol (89**):** Kitermelés 1,84 g (55%), sárga kristály, op. 206-209 °C, R_f 0,23 (CHCl₃/Et₂O/CH₃OH, 8:3:1). MS EI *m/z* (%): 336 (M⁺, 7), 306 (6), 273 (15), 218 (36), 118 (80), 43 (100). IR (nujol): 3495 (OH), 3250 (NH), 1615 (C=C), 1585 (C=N) cm⁻¹. Elemanal. C₂₀H₂₂N₃O₂ Számított: C 71,41; H 6,59; N 12,49. Mért: C 71,25; H 6,44; N 12,36.

2-(1H-Benzimidazol-2-il)-1-oxil-2,5,5-trimetilpirrolidin (90**):** Kitermelés 488 mg (20%), sárga kristály, op. 136-139 °C, R_f 0,63 (CHCl₃/Et₂O/CH₃OH, 8:3:1). MS EI *m/z* (%): 244 (M⁺, 40), 214 (11), 190 (11), 158 (100). IR (nujol): 3200 (NH), 1610 (C=C), 1580 (C=N) cm⁻¹. Elemanal. C₁₄H₁₈N₃O Számított: C 68,83; H 7,43; N 17,20. Mért: C 68,88; H 7,39; N 17,15.

2-(1H-Benzimidazol-2-il)-1-oxil-2,6,6-trimetilpiperidin (91**):** Kitermelés 387 mg (15%), narancssárga kristály, op. 42-43 °C. R_f 0,66 (CHCl₃/Et₂O/CH₃OH, 8:3:1). IR (nujol): 3200 (NH), 1605 (C=C), 1580 (C=N) cm⁻¹. MS EI *m/z* (%): 258 (M⁺, 40), 228 (31), 172 (82), 159 (100). Elemanal. C₁₅H₂₀N₃O Számított: C 69,74; H 7,80; N 16,27. Mért: C 69,57; H 7,77; N 16,20.

(1H-Benzimidazol-2-il)-(1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)metanon (92**):**

A **88** alkohol (572 mg, 2,0 mmol) CHCl₃-os (20 ml) oldatához aktív MnO₂-ot (870 mg, 10,0 mmol) adtunk, majd 1 órán át refluxoltattuk. A elegyet szűrtük, MgSO₄-on szárítottuk, bepároltuk, a maradékot flash kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc, 2:1).

Kitermelés 428 mg (63 %), sárga kristály, op. 196-197 °C, R_f 0,42 (hexán/EtOAc, 2:1). MS EI m/z (%): 284 (M^+ , 2), 283 (8), 268 (59), 139 (72), 41(100). IR (nujol): 3305 (NH), 1640 (C=O), 1615 (C=C), 1580 (C=N) cm^{-1} . Elemanal. $C_{16}H_{18}N_3O_2$ Számított: C 67,59; H 6,38; N 14,78. Mért: C 67,61; H 6,40; N 14,74.

2-(Benziazol-2-il)-1-oxil-2,5,5-trimetilpirrolidin (94):

Benziazolt (**93**) (1,35 g, 10,0 mmol) oldottunk száraz THF-ban (20 ml), majd -78 °C-on N_2 gáz alatt *n*-butillítiumot (4 ml, 20,0 mmol 2,5M hexánban) csepegtettünk az oldatba. A reakcióelegyet további 30 percig kevertettük -78 °C-on, majd hozzáadtuk a **86** nitron (1,27 g, 10,0 mmol) THF-os (10 ml) oldatát. Ezután azonnal hagytuk a hőmérsékletet szobahőmérsékletre emelkedni, majd vizes NH_4Cl oldattal (20 ml) megbontottuk az elegyet. 15 perc kevertetés után a szerves fázist elválasztottuk, és a vizes fázist $CHCl_3$ -mal (2 x 30 ml) extraháltuk. A szerves fázist $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A maradékot $CHCl_3$ -ban (30 ml) feloldottuk, majd MnO_2 -ot (870 mg, 10,0 mmol) adtunk az oldathoz, és 20 percen át O_2 -t buborékolattunk az elegyen keresztül. Szűrtük, bepárlás után a maradékot flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/EtOAc, 2:1).

Kitermelés 1,91 g (77%), sárga kristály, op. 102-104 °C, R_f 0,54 (hexán/EtOAc, 2:1). MS EI m/z (%): 261 (M^+ , 38), 231 (10), 216 (8), 175 (100). IR (nujol): 1605 (C=C), 1585 (C=N) cm^{-1} . Elemanal. $C_{14}H_{17}N_2OS$ Számított: C 64,34; H 6,56; N 10,72; S 12,27. Mért: C 64,28; H 6,55; N 10,74; S 12,11.

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karbonsav-(4-metil-kumarin-7-il)amid (109C):

4-metil-7-aminokumarint (**107**) (350 mg, 2,0 mmol) és Et_3N -t (202 mg, 2,0 mmol) oldottunk vízmentes THF/DMF 1:1 arányú keverékében (10 ml), majd kevertetés közben adtuk hozzá a savklorid (**108**) (404 mg, 2,0 mmol) THF-os (5 ml) oldatát. Ezután az elegyet kevertettük és refluxoltattuk 2 órán keresztül, majd éjszakára szobahőmérsékleten állni hagytuk. Az oldószert lepároltuk, majd a maradékot $CHCl_3$ -ban (15 ml) feloldottuk, sós vízzel (10 ml) mostuk, a szerves fázist $MgSO_4$ -on

szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (CHCl₃/Et₂O, 2:1).

Kitermelés 307 mg, (45 %), halványsárga kristály, op. 259-260 °C, R_f 0,3 (CHCl₃/Et₂O, 2:1). MS EI *m/z* (%): 341 (M⁺, 1), 311 (6), 205 (84), 147 (100). IR (nujol) ν = 3400 (NH), 1720 (C=O), 1650, 1690 (C=O), 1520 (Ar) cm⁻¹. Elemanal. C₁₉H₂₁N₂O₄ Számított: C 66,85; H 6,20; N 8,21. Mért: C 66,80; H 6,07; N 8,03.

7-Dimetilaminokumarin-3-karbonsav-(1-oxil-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il)amid (112C):

A 7-dimetilamino-3-karboxikumarin (932 mg, 4,0 mmol) és az 1,1'-karbonildiimidazol (648 mg, 4,0 mmol) száraz CH₂Cl₂-os (10 ml) oldatát 14 órát kevertettük szobahőn, majd hozzáadtuk a DBU-t (608 mg, 4,0 mmol) és a **111** amin (628 mg, 4,0 mmol) CH₂Cl₂-os (5 ml) oldatát és 3 órán át visszafolyatós hűtő alatt refluxoltattuk. Az oldat lehülése után a szerves fázist NaHCO₃ oldattal (10 ml), majd sós vízzel (10 ml) mostuk. A szerves fázist elválasztottuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc és CHCl₃/Et₂O).

Kitermelés 818 mg (55 %), sárga kristály, op. 215-217 °C, R_f 0,32 (CHCl₃/ Et₂O, 2:1). MS EI *m/z* (%): 372 (M⁺, 23), 299 (6), 216 (100). IR (nujol) ν = 3400 (NH), 1680 (C=O), 1660 (C=O), 1630, 1590 (Ar), 1525 (Ar) cm⁻¹. Elemanal. C₂₀H₂₆N₃O₄ Számított: C 64,48; H 7,04; N 11,29. Mért: C 64,50; H 7,00; N 11,12.

7-Klór-4-nitrobenzofurazán reakciója aminokkal (106A, 106C), általános eljárás:

7-klór-4-nitrobenzofurazán (997 mg, 5,0 mmol) és Et₃N (505 mg, 5,0 mmol) száraz EtOAc-os (10 ml) oldatához kevertetés közben hozzáadtuk az aminokat (**105A** vagy **105C**) (5,0 mmol), majd az oldatokat 2 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Az oldatokat ezután sós vízzel (10 ml) mostuk, a szerves fázisokat elválasztottuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A maradékok flash-kromatográfiás tisztítása (CHCl₃/Et₂O, CHCl₃/MeOH) után 78-83%-os kitermeléssel a narancsos-vöröses kristályokat kaptunk.

1-Oxil-2,2,6,6-tetrametil-4-(4-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-7-

ilamino)piperidin 106C: Kitermelés 1,38 g (83 %), op. 258-260 °C, R_f 0,23 (CHCl₃/Et₂O, 2:1). MS EI m/z (%): 334 (M^+ , 14), 320 (16), 304 (7), 205 (100). IR (nujol) ν = 3420 (NH), 1610 (Ar), 1580, 1545 (NO₂), 1510 (Ar) cm⁻¹. Elemanal. C₁₅H₂₀N₅O₄ Számított: C 53,87; H 6,03; N 20,95. Mért: C 53,79; H 5,99; N 20,78.

2,2,6,6-Tetrametil-4-(4-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-7-ilamino)piperidin

106A: Kitermelés 1,24 g (78 %), op. 193-195 °C, R_f 0,12 (CHCl₃ : MeOH, 9:1). MS: m/z (%): 319 (M^+ , 32), 304 (100), 269 (3). IR (nujol) ν = 3400 (NH), 1600 (Ar), 1580, 1550 (NO₂), 1510 (Ar) cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃+DMSO-d₆): δ : 8,33 (br d, 1H, ArH), 6,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H, ArH), 4,15 (br, 1H, N-CH), 1,86 (br, 2H, CHH), 1,42 (br, 2H, CHH), 1,30 (s, 6H, CH₃), 1,15 (s, 6H, CH₃). Elemanal. C₁₅H₂₁N₅O₃ Számított: C 56,40; H 6,63; N 21,94. Mért: C 56,28; H 6,52; N 21,82.

Nitroxidok redukciója aminokká, általános eljárás a 109A, 112A, 114A

vegyületek előállítására:

Jégecetben (10 ml) feloldottuk a **109C**, **112C**, **114C** származékokat (2,0 mmol), vasport (1,12 g, 20 mmol) adtuk hozzá, 70 °C-ra melegítettük, és ezen a hőmérsékleten további 30 percen át kevertettük az oldatokat. Amint beindult a reakció, abbahagytuk a melegítést, és szobahőmérsékleten állni hagytuk 1 órát, vízzel hígítottuk (30 ml), majd dekantáltuk. Az oldatokat szilárd K₂CO₃-tal lúgosítottuk, kloroformmal extraháltuk (3 x 15 ml). A szerves oldatot MgSO₄-on szárítottuk, bepárooltuk, végül kromatográfias oszlopon tisztítottuk (CHCl₃/MeOH), a kitermelés 35-62% volt.

2,2,5,5-Tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karbonsav-(4-metil-kumarin-7-

il)amid (109A): Kitermelés 405 mg (62 %), fehér kristály, op. 281-283 °C, R_f 0,23 (CHCl₃/MeOH, 9:1). MS EI m/z (%): 326 (M^+ , 1), 311 (11), 110 (100). IR (nujol) = 3400 (NH), 1690 (C=O), 1605 (Ar), 1565, 1520 (Ar) cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃+DMSO-d₆): δ : 9,09 (bs, 1H, CONH), 7,67 (dd, $J_{5,6}$ = 8,7 Hz, $J_{6,8}$ = 2,0 Hz, 1H, C6-H), 7,56 (d, $J_{6,8}$ = 2,0 Hz, 1H, C8-H), 7,42 (d, $J_{5,6}$ = 8,7 Hz, 1H, C5-H), 6,42 (s, 1H, C3-H), 6,07 (s, 1H, C4'-H), 2,31 (s, 3H, C4-CH₃), 1,39 (s, 6H, CH₃), 1,24 (s, 6H, CH₃). Elemanal. C₁₉H₂₂N₂O₃ Számított: C 69,90; H 6,80; N 8,59. Mért: C 69,89; H 6,77; N 8,45.

7-Dimetilamino-kumarin-3-karbonsav-(1-oxil-2,2,5,5-tetrametilpirrolidin-3-il) amid (112A): Kitermelés 271 mg (38 %), sárga kristály, op. 210-212 °C, R_f 0,58 (CHCl₃/MeOH, 9:1). MS EI m/z (%): 357 (M⁺, 24), 342 (6), 216 (64), 99 (100). IR (nujol) ν = 3450 (NH), 1690 (C=O), 1620 (Ar), 1520 (Ar) cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ : 8,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H, CONH), 8,66 (s, 1H, C4-H), 7,69 (d, $J_{5,6}$ = 8,2 Hz, 1H, C5-H), 6,81 (dd, $J_{5,6}$ = 8,2 Hz, $J_{6,8}$ = 2,4 Hz, 1H, C6-H), 6,62 (d, $J_{6,8}$ = 2,4 Hz, 1H, C8-H), 4,25 (dt, J_{NHCH} = 9,2 Hz, J_{CHCH} = 7,6 Hz, 1H, NCH), 3,06 (s, 6H, NCH₃), 2,00 (m, 1H, CHH), 1,65 (m, 1H, CHH), 1,14, 1,12, 1,09, 0,99 (4s, 4×3H, C-CH₃). Elemanal. C₂₀H₂₇N₃O₃ Számított: C 67,19; H 7,62; N 11,76. Mért: C 67,20; H 7,59; N 11,66.

3-Hidroximetil-4-(pirén-1-il)-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (114A): Kitermelés 249 mg (35 %), fehér kristály, op. 185-187 °C, R_f 0,2 (CHCl₃/MeOH, 9:1). MS EI m/z (%): 355 (M⁺, 11), 340 (100), 310 (46). IR (nujol) ν = 3500 (OH), 1600 (Ar), 1555, 1540, 1510 (Ar) cm⁻¹. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ : 8,28-7,79 (m, 9H, pirén CH's), 4,28 (bt, J = 5,0 Hz, 1H, OH), 3,74 és 3,65 (dAB, J_{CHOH} = 5,0 Hz, J_{AB} = 12,0 Hz, 2H CH₂OH), 1,50, 1,42, 1,33, 0,99 (4s, 4×3H, CH₃). Elemanal. C₂₅H₂₅NO Számított: C 84,46; H 7,09; N 3,94. Mért: C 84,39; H 7,02; N 3,80.

3-Formil-1-oxil-4-(pirén-1-il)-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (113):

Az aldehid **49** (988 mg, 4,0 mmol) és Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,2 mmol) dioxános (15 ml) oldatába 5 percen át N₂ gázt buborékolattunk, majd pirén-1-boronsavat (984 mg, 4,0 mmol) és 10 %-os Na₂CO₃ oldatot (10 ml) adtunk hozzá. Ezután az oldatot 2 órán át refluxoltatuk N₂ alatt. Miután kihűlt, a dioxánt lepároltuk, a maradékhoz vizet (10 ml) adtunk, majd EtOAc-tal (2 x 20 ml) extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A maradékot flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/Et₂O, hexán/EtOAc).

Kiterelés 1,13g (77%), halványsárga kristály, op. 200-202 °C, R_f 0,53 (hexán/EtOAc, 2:1). MS EI m/z (%): 368 (M⁺, 40), 338 (7), 323 (100). IR (nujol) ν = 1660 (C=O), 1640 (Ar), 1570, 1530 (Ar) cm⁻¹. Elemanal. C₂₅H₂₂NO₂ Számított: C 81,49; H 6,02; N 3,80. Mért: C 81,40; H 5,97; N 3,72.

3-Hidroximetil-1-oxil-4-(pirén-1-il)-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (114C):

Az aldehidet (**113**) (736 mg, 2,0 mmol) EtOH-ban (10 ml) oldottuk, NaBH₄-et (228 mg, 6,0 mmol) adtunk hozzá, majd az elegyet fél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Miután lepároltuk az oldószert, a maradékot telített NH₄Cl oldatban (10 ml) szuszpendáltuk, majd CHCl₃-mal (2 x 15 mL) extraháltuk. Elválasztás után a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot szilikagél oszlopon flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc).

Kitermelés 510 mg (69%), sárga kristály, op. 183-185 °C, R_f 0,16 (hexán/EtOAc, 2:1). MS EI *m/z* (%): 370 (M⁺, 31), 340 (12), 296 (46), 239 (100). IR (nujol) $\nu = 3500$ (OH), 1600 (Ar), 1550, 1540, 1510 (Ar) cm⁻¹. Elemanal. C₂₅H₂₄NO₂ Számított: C 81,04; H 6,53; N 3,78. Mért: C 80,95; H 6,48; N 3,77.

Általános eljárás az allil-bromidok előállítására (117, 115):

Az alkoholok **114A** vagy **114C** (2,0 mmol) száraz CH₂Cl₂-os (15 ml) oldatához Et₃N-t (222 mg, 2,2 mmol a **114C** esetében) vagy (444 mg, 4,4 mmol a **114A** esetében), majd kevertetés mellett 0 °C-on száraz CH₂Cl₂-ban (3 ml) oldott metánszulfonsav-kloridot (252 mg, 2,2 mmol **114C** esetében) vagy (504 mg, 4,4 mmol **114A** esetében) adtunk. Egy órás szobahőmérsékleten történő kevertetés után vízzel (15 ml) mostuk az oldatokat, a szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A kapott mezilátokat acetonban (20 ml) oldottuk, majd LiBr (348 mg 4,0 mmol) hozzáadása után szobahőmérsékleten 1 órát kevertettük és visszafolyatós hűtő alatt refluxoltattuk az oldatokat. Kihűlés után az acetont lepároltuk, a maradékokhoz vizet (10 ml) és EtOAc-ot (20 ml) adtunk. A szerves fázist elválasztottuk, MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot flash kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc és CHCl₃/Et₂O).

3-Brómmetil-1-oxil-4-(pirén-1-il)-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (115): Kitermelés 390 mg (45 %), sárga kristály, op. 205-207 °C, R_f 0,63 (hexán/EtOAc, 2:1). MS EI *m/z* (%): 434/432 (M⁺, 14/14), 402/404 (2/2), 338 (4), 297 (30), 239 (100). IR (nujol) $\nu = 1600, 1550, 1520$ cm⁻¹. Elemanal. C₂₅H₂₃BrNO Számított: C 69,29; H 5,35; N 3,23. Mért: C 69,18; H 5,32; N 3,16.

3-Brómmetil-1-metánszulfonil-4-(pirén-1-il)-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (117): Kitermelés 357 mg (36%), sárga kristály, op. 84-86 °C, R_f 0,55 (hexán/EtOAc, 2:1). MS EI m/z (%): 497/495 (M^+ , 8/8), 482/480 (19/19), 436 (12), 281 (39), 79 (100). IR (nujol) ν =1600 (Ar), 1560, 1520 (Ar) cm^{-1} . Elemanal. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2\text{S}$ Számított: C 62,90; H 5,28; N 2,82. Mért: C 62,84; H 5,22; N 2,68.

Metántioszulfonátok szintézise, általános eljárás (116, 118):

A **115** vagy **117** allil-bromidokat (1,0 mmol) és $\text{NaSSO}_2\text{CH}_3$ -ot (268 mg, 2,0 mmol) oldottunk aceton/víz 3:1 elegyben (20 ml), majd 45 percig refluxoltattuk az oldatokat. Miután kihültek, bepároltuk az elegyeket, a maradékhoz EtOAc-ot (20 ml) és vizet (10 ml) adtunk, majd elválasztottuk a fázisokat. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. A kitermelés 39-49 % volt.

3-Metántioszulfonilmetil-1-oxil-4-(pirén-1-il)-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (116): Kitermelés 227 mg (49 %), op. 84-86 °C, R_f 0,30 (hexán/EtOAc, 2:1). MS EI m/z (%): 464 (M^+ , 6), 434 (6), 239 (28), 43 (100). IR (nujol) ν =1600 (Ar), 1550, 1520 (Ar) cm^{-1} . Elemanal. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}_2$ Számított: C 67,21; H 5,64; N 3,01. Mért: C 67,24; H 5,60; N 2,95.

3-Metántioszulfonilmetil-1-metánszulfonil-4-(pirén-1-il)-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (118): Kitermelés 205 mg (39%), op. 245-248 °C, R_f 0,22 (hexán/EtOAc, 2:1). MS EI m/z (%): 527 (M^+ , 26), 512 (43), 448 (17), 239 (52), 79 (100). IR (nujol) ν =1600 (Ar), 1560, 1510 (Ar) cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3): δ : 8,27-7,77 (m, 9H, pirén $\text{CH}'\text{s}$), 3,60 (s, 2H, CH_2), 3,17 (s, 3H, SSO_2CH_3), 2,43 (s, 3H, NSO_2CH_3), 1,94, 1,84, 1,78, 1,52 (4s, 4 \times 3H, CCH_3). Elemanal. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}_3$ Számított: C 61,45; H 5,54; N 2,65. Mért: C 61,39; H 5,39; N 2,56.

BODIPY alapváz szintézise, általános eljárás (120A, 120C):

A **36A** vagy **36C** aldehidek (1,0 mmol) diklórmétános (30 ml) deoxigenált oldatához 3-etil-2,4-dimetil-pirrolt (**119**) (244 mg, 2,0 mmol), majd TFA-t (2 csepp a **36C** illetve 1,05 mmol a **36A** esetében) adtunk. 10 órás kevertetés után DDQ-t (227 mg, 1,0 mmol) adtunk az elegyekhez, majd 30 perc múlva 0 °C-ra hűtöttük az oldatokat. Ezután $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ -t (2,0 ml) és $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ -ot (2,0 ml) csepegtettünk az oldatokhoz, és

további 40 percig szobahőmérsékleten kevertettük azokat. Az oldatokat telített NaHCO₃ oldattal (20 ml) mostuk, a szerves fázisokat elválasztottuk, majd MgSO₄-on szárítottuk. A nitroxid esetében MnO₂-ot (87 mg, 1,0 mmol) adtunk az oldathoz, és 30 percen át O₂-t buborékolattunk az elegyen keresztül. A MgSO₄-os keverékeket szűrtük, bepároltuk, majd azt követő kromatográfiás tisztítással 10-35%-os kitermeléssel vöröses-ibolyás kristályokat kaptunk.

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-3-[4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-2,6-dietil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacén]-2,5-dihidro-1H-pirrol (120C): Kitermelés 44 mg (10%), op. 150-152 °C, R_f 0,47 (hexán/EtOAc, 2:1). MS EI *m/z* (%): 442 (M⁺, 25), 427 (62), 412 (50) 370 (100), 355 (86). Elemanal. C₂₅H₃₅BF₂N₃O Számított: C 67,88; H 7,97; N 9,50. Mért: C 67,87; H 7,86; N 9,53.

2,2,5,5-Tetrametil-3-[4,4-difluoro-1,3,5,7-tetrametil-2,6-dietil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacén]-2,5-dihidro-1H-pirrol (120A): Kitermelés 150 mg (35%), op. 135-137 °C, R_f 0,3 (CHCl₃:Et₂O:MeOH, 8:3:1). MS EI *m/z* (%): 427 (M⁺, 51) 412 (9), 370 (100), 355 (66). ¹H NMR (CDCl₃): δ: 5,75 (s, 1H, CH); 2,5 (s, 6H, 2CH₃), 2,37-2,32 (m, 4H, 2CH₂), 2,26 (s, 6H, 2CH₃), 1,81 1,69, (2s, 12H, 4CH₃), 1,01 (t, *J* = 6,7 Hz, 6H, CH₃). Elemanal. C₂₅H₃₆BF₂N₃ Számított: C 70,26; H 8,49; N 9,83. Mért: C 70,20; H 8,46; N 9,75.

BODIPY-származékok Knoevenagel-kondenzációja, általános eljárás (121A, 121C, 122A, 122C)

A **120A** vagy **120C** vegyület (1,0 mmol) benzolos (50 ml) oldatához 4-(N,N-dimetilamino)benzaldehydet (596 mg, 4 mmol), piperidint (0,6 ml) és jégacetet (0,5 ml) adtunk, majd az oldatokat Dean-Stark-vízleválasztófeltét alatt 5 órán keresztül főztük. A benzolt lepároltuk, a maradékokhoz NaHCO₃ oldatot (20 ml) adtunk, majd EtOAc-tal extraháltuk (2 x 20 ml), a szerves fázisokat szárítottuk MgSO₄-on, szűrtük, bepároltuk. Ezt követő flash kromatográfiás tisztítással kaptuk a kék, vagy zöld színű vegyületeket. A kitermelés 10-45%-os volt.

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-3-[3-(*N,N*-dimetilaminosztiril)-4,4-difluoro-1,5,7-trimetil-2,6-dietil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacén]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (121C):

Kitermelés 57 mg (10%), op. 200-202 °C, R_f 0,29 (hexán/EtOAc, 2:1). MS ESI: 574 $[M+H]^+$. Elemanal. $C_{34}H_{44}BF_2N_4O$ Számított: C 71,20; H 7,73; N 9,77. Mért: C 71,10; H 7,73; N 9,72.

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-3-[3,5-bisz(*N,N*-dimetilaminosztiril)-4,4-difluoro-1,7-dimetil-2,6-dietil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacén]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (122C):

Kitermelés 320 mg (45%), op. 222-223 °C, R_f 0,22 (hexán/EtOAc, 2:1). MS ESI: 704 $[M+H]^+$. Elemanal. $C_{43}H_{53}BF_2N_5O$ Számított: C 73,29; H 7,58; N 9,94. Mért: C 73,18; H 7,53; N 9,90.

2,2,5,5-Tetrametil-3-[3-(*N,N*-dimetilaminosztiril)-4,4-difluoro-1,5,7-trimetil-2,6-dietil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacén]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (121A): Kitermelés 84 mg (15%), op. 137-139 °C, R_f 0,29 (CHCl₃/Et₂O/MeOH, 8:3:1). MS ESI: 559 $[M+H]^+$. ¹H NMR (CDCl₃): δ : 7,84-7,61 (m, 4H, ArH), 7,59, 7,49 (2s, 2H, 2CH), 5,85 (s, 1H, CH), 3,22-3,18 (m, 6H, 2 NCH₃), 2,84 (s, 3H, CH₃), 2,75-2,63 (m, 4H, 2CH₂), 2,33 (s, 6H, 2CH₃), 1,92, 1,71 (2s, 12H, 4CH₃), 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 6H, CH₃). Elemanal. $C_{34}H_{45}BF_2N_4$ Számított: C 73,11; H 8,12; N 10,03. Mért: C 73,15; H 8,25; N 10,01.

2,2,5,5-Tetrametil-3-[3,5-bisz(*N,N*-dimetilaminosztiril)-4,4-difluoro-1,7-dimetil-2,6-dietil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacén]-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (122A):

Kitermelés 280 mg (40%), op. >360 °C, R_f 0,28 (CHCl₃/Et₂O/MeOH, 8:3:1). MS ESI: 690 $[M+H]^+$. ¹H NMR (CDCl₃): δ : 7,85-7,60 (m, 8H, ArH), 7,55-7,41 (m, 4H, 4CH), 5,86 (s, 1H, CH), 3,19-3,16 (m, 12H, 4NCH₃), 2,70-2,63 (m, 4H, 2CH₂), 2,35 (s, 6H, 2CH₃), 1,92, 1,70 (2s, 12H, 4CH₃), 1,20 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H, CH₃). Elemanal. $C_{43}H_{54}BF_2N_5$ Számított: C 74,88; H 7,89; N 10,15. Mért: C 74,83; H 7,76; N 10,10.

9-Dietilamino-2-(1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-il)-benzo[a]fenoxazin-5-on (125C):

Dioxán/víz 4:1 (10 ml) elegyben feloldottuk a triflátot (**123**) (466 mg, 1,0 mmol), majd hozzáadtuk a Na₂CO₃-ot (106 mg, 1,0 mmol), a Pd(Ph₃)₄ (0,05 mmol) katalizátort és a **124** boronsavat (293 mg, 1,1 mmol). Az oldatot főztük és kevertettük 10 órán keresztül N₂ gáz alatt, majd miután lehűlt lepároltuk a dioxánt, sós vizet (10 ml) adtunk az elegyhez, és EtOAc-tal (2 x 20 ml) extraháltuk. A szerves fázist MgSO₄-on

szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc 4:1).

Kitermelés: 185 mg (40%), vörös kristály, op. 240-242 °C, R_f 0,5 (CHCl₃/Et₂O, 2:1).

MS EI m/z (%): 441 (M⁺, 14), 426 (100), 396 (12), 277 (12), 206 (36). Elemanal.

C₂₈H₃₀N₃O₃ Számított: C 73,66; H 6,62; N 9,20. Mért: C 73,48; H 6,56; N 9,15.

9-Dietilamino-2-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-benzo[a]fenoxazin-5-on (125A):

Lsd. **109A**. Kitermelés 22 mg (51%), vöröses-ibolyás kristály, op. 233-235 °C, R_f (CHCl₃:Et₂O, 2:1). MS EI m/z (%): 441 (M⁺, 12), 426 (100), 396 (13), 309 (18), 206 (44). ¹H NMR (CDCl₃): δ : ()8,56 (s, 1H, ArH), 8,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, ArH), 7,73 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H, ArH), 7,50 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, ArH), 6,85 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H, ArH), 6,67 (s, 1H, ArH), 6,30 (s, 1H, C=CH-C=O), 6,25 (s, 1H, CH), 3,52-3,47 (q, 4H, CH₂), 1,70, 1,61 (2s, 12H, 4CH₃), 1,15 (t, $J = 7$ Hz, 6H, CH₃). Elemanal. C₂₈H₃₁N₃O₂ Számított: C 76,16; H 7,08; N 9,52. Mért: C 76,10; H 7,01; N 9,43.

9-Dietilamino-2-[3-(1-oxil-2,2,5,5-piperidin-4-il)-3H-[1,2,3]triazolo-benzo[a]fenoxazin-5-on (128):

CuSO₄·5H₂O-t (25 mg, 0,1 mmol) és nátrium-aszkorbátot (222 mg, 1,1 mmol) adtunk a **127** azid (1,0 mmol) és a **126** vegyület (197 mg, 1,0 mmol) DMF/H₂O 1:1 (20 ml) oldatához. Az elegyet ezután 10 órán át szobahőmérsékleten kevertettük N₂ alatt. Ezután a keveréket CH₂Cl₂-nal (30 ml) hígítottuk, a szerves fázist szárítottuk MgSO₄-on, szűrtük, bepároltuk, a maradékot kromatográfiásan tisztítottuk.

Kitermelés 245 mg (45%), vörös kristály, op. 264-265 °C, R_f 0,61 (CHCl₃/Et₂O/MeOH, 8:3:1). MS EI m/z (%): 539 (M⁺, 3), 472 (40), 332 (20), 41 (100). Elemanal.

C₃₁H₃₅N₆O₃ Számított: C 69,00; H 6,54; N 15,57. Mért C 69,01; H 6,49; N 15,41.

8-Amino-7-karbaldehid Friedländer-reakciója, általános eljárás (132, 133):

Paar-készülékben 8-amino-7-karbaldehidet (**129**) (172 mg, 1,0 mmol) és **130** vagy **131** ketonokat (1,0 mmol) oldottunk alkoholban (5 ml) (EtOH a **130**, míg *t*-BuOH a **131** esetében), és 5 percig N₂-t buborékolattunk át az oldatokon. Ezután hozzáadtuk a bázisokat (1,1 mmol) (NaOH a **130**, míg *t*-BuOK a **131** esetében) majd 15 órán keresztül főztük a reakcióelegyet. Lehűlés után vizet (15 ml) adtunk az oldatokhoz, majd CH₂Cl₂-nal (3 x 20 ml) extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on

szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékokat szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (CHCl₃/Et₂O 2:1).

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-3-[1,10]-fenantrolin-2-il-2,5-dihidro-1H-pirrol (132):

Kitermelés 130 mg (40%), sárga kristály, op. 238-240 °C, R_f 0,53 (CHCl₃/MeOH, 9:1). MS EI *m/z* (%): 318 (M⁺, 5), 288 (74), 273 (100). Elemanal. C₂₀H₂₀N₃O Számított: C 75,45; H 6,33; N 13,20. Mért: C 74,92; H 6,29; N 13,29.

9-Oxil-8,8,10,10-tetrametil-8,10-dihidro-1,9,11-triaza-ciklopenta[b]fenantrén (133):

Kitermelés 140 mg (48%), sárga kristály, op. 144-146 °C, R_f 0,57 (CHCl₃/MeOH, 9:1). MS EI *m/z* (%): 292 (M⁺, 74), 277 (25), 262 (100), 247 (69). Elemanal. C₁₈H₁₈N₃O Számított: C 73,95; H 6,21; N 14,37. Mért C 74,19; H 6,18; N 14,38.

2-(1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)dipirido[3,2-a:2',3'-c]kinoxalin (136):

5,6-Diamino-1,10-fenantrolint (**134**) (210 mg, 1,0 mmol) és **135** ketoaldehydet (196 mg, 1,0 mmol) absz. etanolban (10 ml) oldottunk, majd a reakcióelegyet 4 órán át refluxoltattuk. Ezután az EtOH-t lepároltuk, a maradék kromatográfiás tisztítása után 70% os kitermeléssel izoláltuk a **136** nitroxidot.

Kitermelés 260 mg (70%), sárga kristály, op. 230-232 °C, R_f 0,29 (CHCl₃/MeOH, 9:1). MS EI *m/z* (%): 370 (M⁺, 12), 356 (25), 340 (100), 325 (23). Elemanal. C₂₂H₂₀N₅O Számított: C 71,33; H 5,44; N 18,91. Mért: C 71,16; H 5,49; N 18,94.

[Ru(fen)₂-2-(1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)dipirido [3,2-a:2',3'-c]kinoxalin](PF₆)₂ só (138)

Etanolban (20 ml) oldottuk a **136** nitroxidot (185 mg, 0,5 mmol) és a triflátot (**137**) (380 mg, 0,5 mmol), majd 6 órán keresztül refluxoltattuk az oldatot. Miután kihűlt, az oldathoz NH₄PF₆-ot (82 mg, 0,5 mmol) adtunk, a kivált csapadékot szűrtük. Kitermelés 390 mg (80%), narancsos-barnás kristály, op. >360 °C, R_f 0,1 (CHCl₃:MeOH, 9:1). MS ESI: 979 [M²⁺+PF₆⁻]⁺. Elemanal. C₄₆H₃₆F₁₂N₉OP₂Ru Számított: C 49,25; H 3,23; N 11,24 Mért: C 49,02; H 3,20; N 11,08.

**Dijódfenolok alkilezése; általános módszer 159C, 160C, 161, 162C, 163C, 164C
vegyületek előállítására**

A dijódfenol származékok **152, 165** (2,0 mmol) acetonos oldatához (30 ml) elporított K_2CO_3 -ot (303 mg, 2,2 mmol, a **155**-es vegyület esetében 580 mg, 4,2 mmol) és 18-korona-6-ot (10 mg) adtunk, majd 10 percig szobahőmérsékleten kevertettük. A **153, 154, 156, 157, 158** vegyületek (2,2 mmol) acetonos (10 ml) oldatát csepegtetve, kevertetés közben adtuk az elegyekhez, illetve a **155**-es esetén részletekben 2,2 mmol sósavas sót adtunk. Az oldatokat 24 órán át refluxoltattuk. Miután lehültek az oldatok leszűrtük, majd lepároltuk az acetont. A maradékot etil-acetátban (20 ml) feloldottuk, sós vízzel (10 ml) mostuk, a fázisok szétválasztása után a szerves fázist $MgSO_4$ -tal szárítottuk, majd leszűrtük és bepároltuk. A képződő olajakat oszlopkromatográfias módszerrel tisztítottuk (hexán/ Et_2O , vagy hexán/ $EtOAc$). A kitermelés a különböző származékok esetében 35-62% volt.

**2-Metil-3-[3,5-dijód-4-(1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-
ilmetil)oxibenzoil]benzofurán (159C):** Kitermelés 551 mg (42%), op. 179-182 °C.
Elemanal. $C_{25}H_{24}I_2NO_4$ Számított: C 45,75; H 3,69; N 2,13. Mért: C 45,71; H 3,64; N
2,05.

**2-Metil-3-[3,5-dijód-4-(1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-
ilmetil)oxibenzoil]benzofurán (160C):** Kitermelés 469 mg (35%), op. 167-168 °C.
Elemanal. $C_{26}H_{26}I_2NO_4$ Számított: C 46,59; H 3,91; N 2,09. Mért: C 46,55; H 3,88; N
1,94.

**2-Metil-3-{3,5-dijód-4-[2-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)etil]oxibenzoil}-
benzofurán (HCl) (161):** Kitermelés 698 mg (52 %), op 151-153 °C. 1H NMR ($CDCl_3$)
 δ : 1,42 (6H, s, CH_3), 1,60 (2H, m, CH_2), 1,77 (2H, m, CH_2), 1,79 (6H, s, CH_3), 2,57
(3H, s, CH_3), 2,73 (2H, m, CH_2), 3,45 (2H, t, $J = 8,6$ Hz, CH_2), 4,72 (2H, t, $J = 8,6$ Hz,
 CH_2), 7,29 (2H, m, aromás CH), 7,46 (2H, m, aromás CH), 8,18 (2H, s, aromás CH).
Elemanal. $C_{27}H_{32}ClI_2NO_3$, Számított: C 45,82; H 4,56; N 1,98. Mért: C 45,76;
H 4,52; N 1,82.

2-Metil-3-(3,5-dijód-4-{2-[N-etil-N-(1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)etil]}oxibenzoil)benzofurán (162C): Kitermelés 843 mg (58 %), olaj. Elemanal. $C_{29}H_{33}I_2N_2O_4$ Számított: C 47,89; H 4,57; N 3,85. Mért: C 47,81; H 4,55; N 3,71.

2-Butil-3-(3,5-dijód-4-{2-[N-etil-N-(1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)etil]}oxibenzoil)benzofurán (166C): Kitermelés 600 mg (39 %), op. 31-33 °C. Elemanal. $C_{32}H_{39}I_2N_2O_4$ Számított: C 49,95; H 5,11; N 3,64. Mért: C 49,85; H 5,03; N 3,56.

2-Metil-3-(3,5-dijód-4-{2-[N-etil-N-(1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilmetil)etil]}oxibenzoil)benzofurán (163C): Kitermelés 756 mg (51%), olaj. Elemanal. $C_{30}H_{35}I_2N_2O_4$ Számított: C 48,60; H 4,76; N 3,78. Mért: C 48,42; H 4,70; N 3,92.

2-Metil-3-(3,5-dijód-4-{2-[N-etil-N-(1-oxil-4-fenil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)etil]}oxibenzoil)benzofurán (164C):

Kitermelés 860 mg (49%), olaj. Elemanal. $C_{35}H_{37}I_2N_2O_4$ Számított: C 52,32; H 4,64; N 3,49. Mért: C 52, 18; H 4,50; N 3,25.

N-hidroxilamin sók előállítása, általános módszer a 159B, 160B, 162B, 163B, 164B, 166B vegyületek előállítására:

Hidrogén-kloriddal telített etanolban feloldottuk a **159C, 160C, 162C, 163C, 164C, 166C** szabad gyököket (1,0 mmol), majd 30 percig refluxoltattuk. Az elegyeket bepároltuk, majd acetonnal, vagy éterrel átkristályosítottuk. A kitermelés 55-71% volt.

2-Metil-3-[3,5-dijód-4-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)oxibenzoil]benzofurán HCl só (159B): Kitermelés 471 mg (68 %), op. 164-166 °C. Elemanal. $C_{25}H_{26}ClI_2NO_4$ Számított: C 43,28; H 3,78; N 2,02. Mért: C 43,31; H 3,70; N 1,95.

2-Metil-3-[3,5-dijód-4-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilmetil)-oxibenzoil]benzofurán HCl só (160B): Kitermelés 424 mg (60 %), op. 201-203 °C. Elemanal. $C_{26}H_{28}ClI_2NO_4$ Számított: C 44,12; H 3,99; N 1,98. Mért: C 44,06; H 3,91; N 1,86.

2-Metil-3-(3,5-dijód-4-{2-[N-etil-N-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)etil]}oxibenzoil)benzofurán 2HCl só (162B): Kitermelés 504 mg (63 %), op. 127-130 °C. Elemanal. $C_{29}H_{36}Cl_2I_2N_2O_4$ Számított: C 43,47; H 4,53; N 3,50. Mért: C 43,40; H 4,45; N 3,39.

2-Butil-3-[3,5-dijód-4-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilmetil)-oxibenzoil]benzofurán 2HCl só (166B): Kitermelés 463 mg (55 %), op. 112-114 °C. Elemanal. $C_{32}H_{42}Cl_2I_2N_2O_4$ Számított: C 45,57; H 5,02; N 3,32. Mért: C 45,40; H 4,93; N 3,22.

2-Metil-3-(3,5-dijód-4-{2-[N-etil-N-(1-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-ilmetil)etil]}oxibenzoil)benzofurán 2HCl só (163B): Kitermelés 489 mg (60%), op. 170-172 °C. Elemanal. $C_{30}H_{38}Cl_2I_2N_2O_4$ Számított: C 44,19; H 4,70; N 3,44. Mért: C 43,96; H 4,78; N 3,24.

2-Metil-3-(3,5-dijód-4-{2-[N-etil-N-(1-hidroxi-4-fenil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)etil]}oxibenzoil)benzofurán 2HCl só (162B): Kitermelés 550 mg (60%), op. 180-182 °C. Elemanal. $C_{35}H_{38}I_2N_2O_4$ Számított: C 52,25; H 4,76; N 3,48. Mért: C 52,06; H 4,82; N 3,38.

159A, 160A, 162A, 163A, 166A vegyületek előállítás

Lsd. **109A** recept alapján.

2-Metil-3-[3,5-dijód-4-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)oxibenzoil]benzofurán HCl só (159A): Kitermelés 256 mg (40 %), op. 222-224 °C. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,55 (6H, s, CH_3), 1,66 (6H, s, CH_3), 2,48 (3H, s, CH_3), 4,60 (2H, s, CH_2), 6,05 (1H, s, =CH), 7,30 (1H, m, aromás CH), 7,37 (1H, m, aromás CH), 7,45 (1H, m, aromás CH), 7,66 (1H, m, aromás CH), 8,19 (2H, s, aromás CH), 9,28 (2H, bs, NH HCl). Elemanal. $C_{25}H_{26}ClI_2NO_3$ Számított: C 44,30; H 3,87; N 2,07. Mért: C 44,21; H 3,75; N 1,91

2-Metil-3-[3,5-dijód-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilmetil)oxibenzoil]benzofurán HCl só (160A): Kitermelés 235 mg (36 %), op. 231-233 °C. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,45 (6H, s, CH_3), 1,50 (6H, s, CH_3), 2,41 (2H, bs, CH_2), 2,48 (3H, s, CH_3), 4,48 (2H, s, CH_2), 5,94 (1H, s, =CH), 7,29 (1H, m, aromás CH), 7,37 (1H, m, aromás CH), 7,44 (1H, m, aromás CH), 7,65 (1H, m, aromás CH),

8,18 (2H, s, aromás CH), 8,88 (2H, bs, NH·HCl). Elemanal. C₂₆H₂₆ClI₂NO₃ Számított: C 45,14; H 4,08; N 2,02. Mért: C 45,03; H 4,00; N 1,94.

2-Metil-3-(3,5-dijód-4-{2-[N-etil-N-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)etil]}oxibenzoil)benzofurán 2 HCl só (162A): Kitermelés 363 mg (51 %), op. 132-134 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,10 (3H, t, *J* = 7,0 Hz, CH₃), 1,29 (6H, s, CH₃), 1,34 (6H, s, CH₃), 2,56 (3H, s, CH₃), 2,68 (2H, q, *J* = 7,0 Hz, CH₂), 3,06 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, CH₂), 3,16 (2H, bs, CH₂), 4,12 (2H, t, *J* = 6,5 Hz, CH₂), 5,56 (1H, s, =CH), 7,24 (1H, m, aromás CH), 7,30 (1H, m, aromás CH), 7,42 (1H, m, aromás CH), 7,47 (1H, m, aromás CH), 8,20 (2H, s, aromás CH). Elemanal. C₂₉H₃₆Cl₂I₂N₂O₃ Számított: C 44,35; H 4,62; N 3,57. Mért: C 44,31; H 4,55; N 3,44.

2-Butil-3-(3,5-dijód-4-{2-[N-etil-N-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)etil]}oxibenzoil)benzofurán 2 HCl só (166A): Kitermelés 294 mg (39 %), op. 127-130 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,90 (3H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₃), 1,09 (3H, t, *J* = 7,0 Hz, CH₃), 1,25 (6H, s, CH₃), 1,29 (6H, s, CH₃), 1,35 (2H, m, CH₂), 1,75 (2H, qv, *J* = 7,5 Hz, CH₂), 2,67 (2H, q, *J* = 7,0 Hz, CH₂), 2,83 (2H, t, *J* = 7,5 Hz, CH₂), 3,05 (2H, t, *J* = 6,6 Hz, CH₂), 3,15 (2H, s, CH₂), 4,11 (2H, t, *J* = 6,6 Hz, CH₂), 5,54 (1H, s, =CH), 7,22 (1H, m, aromás CH), 7,28 (1H, m, aromás CH), 7,40 (1H, m, aromás CH), 7,46 (1H, m, aromás CH), 8,19 (2H, s, aromás CH). Elemanal. C₃₂H₄₂Cl₂I₂N₂O₃ Számított: C 46,45; H 5,12; N 3,39. Mért: C 46,36; H 4,99; N 3,24.

2-Metil-3-(3,5-dijód-4-{2-[N-etil-N-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilmetil)etil]}oxibenzoil)benzofurán 2HCl só (163A): Kitermelés 303 mg, (38%) op. 155-157 °C. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,08 (3H, t, *J* = 7,2 Hz, CH₃), 1,54 (6H, s, CH₃), 1,58 (6H, s, CH₃), 2,30 (2H, bs, CH₂), 2,55 (3H, s, CH₃), 2,65 (2H, q, *J* = 7,2 Hz, CH₂), 3,01 (2H, t, *J* = 6,4 Hz, CH₂), 3,13 (2H, bs, CH₂), 4,10 (2H, t, *J* = 6,4 Hz, CH₂), 5,50 (1H, s, =CH), 7,24 (1H, m, aromás CH), 7,30 (1H, m, aromás CH), 7,42 (1H, m, aromás CH), 7,47 (1H, m, aromás CH), 8,20 (2H, s, aromás CH). Elemanal. C₃₀H₃₈Cl₂I₂N₂O₃ Számított: C 45,08; H 4,79; N 3,50. Mért: C 44,99; H 4,86; N 3,40.

N-etil-etanolamin alkilezése, általános eljárás a 168, 169, 170 vegyületek előállítására:

A 2-etilamino-etanol (891 mg, 10,0 mmol), és **153** (2,54 g, 11,0 mmol), **154** (2,72 g, 11,0 mmol) vagy **167** (11,0 mmol) brómvegyület, 18-korona-6 (10 mg) és K₂CO₃ (1,51 g, 11,0 mmol) keverékét CHCl₃-ban (25 ml) oldottuk, majd 4 órán keresztül kevertetve refluxoltattuk. A szervesen sós vízbe leszártuk, a szűrletet sós vízzel mostuk (10 ml), a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk. A szárítószer leszűrése után az oldatot bepároltuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (CHCl₃/Et₂O) eleggyel. A kitermelés 56-75% volt.

1-Oxil-3-{{etil-(2-hidroxietyl)-amino}-metil}-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (168): Kitermelés 1,8 g (75 %), sárga olaj. MS EI *m/z* (%): 241 (M⁺, 4), 211 (5), 210 (7), 138 (28), 102 (100). Elemanal. C₁₃H₂₅N₂O₂ Számított: C 64,69; H 10,44; N 11,61. Mért: C 64,60; H 10,32; N 11,51.

1-Oxil-4-{{etil-(2-hidroxietyl)-amino}-metil}-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (169): Kitermelés 1,4 g (56%) vörös olaj. MS EI *m/z* (%): 255 (M⁺, 7), 225 (7), 224 (10), 167 (8), 152 (22), 102 (100). Elemanal. C₁₄H₂₇N₂O₂ Számított: C 65,84; H 10,97; N 10,97. Mért: C 66,03; H 10,52; N 11,05.

1-Oxil-3-{{etil-(2-hidroxietyl)-amino}-metil}-4-fenil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (170): Kitermelés 1,43 g (45%), sárga olaj. MS EI *m/z* (%): 317 (M⁺, 1), 287 (2), 214 (20), 56 (100). Elemanal. C₁₉H₂₉N₂O₂ Számított: C 71,89; H 9,21; N 8,82. Mért: C 71,76; H 9,03; N 8,66.

Metánszulfonsav-észterek előállítása, általános eljárás (156, 157, 158):

A **168, 169, 170** (5,0 mmol) alkoholok CH₂Cl₂-os oldatához (10 ml), trietil-amint (550 mg, 5,5 mmol) adunk, majd jeges vizes hűtés mellett metánszulfonsav-klorid (630 mg, 5,5 mmol) CH₂Cl₂-al (2 ml) készült oldatát csepegtetjük hozzá, ezután 0 °C-on egy órán keresztül kevertetjük. Az elegyet vízzel (5 ml) mossuk, a szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk. Szűrés és bepárlás után a metánszulfonsav-észtert (**156, 157, 158**) azonnal felhasználjuk az alkilezéshez.

Paramágneses karbonsavak előállítása, általános eljárás

MeCN-H₂O (5:3, 20 ml) elegyben oldottuk az aldehideket **188** vagy **189** (2,0 mmol), a KH₂PO₄-ot (1,03 mmol) és a H₂O₂-ot (30%, 0,2 ml), majd kevertetés közben 0°C-on 30 perc alatt hozzáadtuk NaClO₂ (400 mg, 4,4 mmol) vizes (10 ml) oldatát. Egy óras szobahőmérsékleten történő kevertetés után Na₂S₂O₅-ot (200 mg) adtunk az oldatokhoz, sósavval (1,0 M) savanyítottuk, majd EtOAc-tal (2 x 30 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítottuk (MgSO₄), szűrtük, bepárooltuk, a visszamaradt keverékeket flash oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. A kitermelés 45-55% volt. Majd a kapott karbonsavakat a korábban leírt módon³ savkloridokká alakítottuk.

3-Karboxi-4-metil-1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5 dihidro-1H-pirrol:

Kitermelés 220 mg 55%; sárga kristály, op. 205 °C (szubl.) MS EI *m/z* (%): 198 (M⁺, 88), 183 (100), 168 (46), 153 (21). Elemanal. C₁₀H₁₆NO₃ Számított: C 60,59; H 8,14; N 7,07. Mért: C 60,7; H 7,98; N 7,27.

3-Karboxi-4-fenil-1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5 dihidro-1H-pirrol:

Kitermelés 235 mg 45%, halvány-sárga kristály, op. 190-192 °C. MS (EI) *m/z* (%): 260 (M⁺, 100), 245 (70), 230 (17), 91 (42), 77 (36). Elemanal. C₁₅H₁₈NO₃ Számított: C 69,21; H 6,97; N 5,38. Mért: C 69,4; H 6,8; N 5,18.

A 171 amin acilezése sav-kloridokkal, általános eljárás (179C-184C):

Az amin (**171**) (917 mg, 2,0 mmol) és Et₃N (222 mg, 2,2 mmol) száraz CH₂Cl₂-os (30 ml) oldatához 0 °C-on kevertetés közben csepegtetve adtuk hozzá a száraz CH₂Cl₂-ban (5 ml) oldott **172-177** sav-kloridokat (2,2 mmol), majd 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük az oldatokat. Ezután sós vízzel (10 ml) mostuk az elegyeket, a szerves fázist elválasztottuk, MgSO₄-on szátítottuk, szűrtük, bepárooltuk, a maradékot flash-kromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc és CHCl₃/Et₂O). 50-69%-os kitermeléssel kaptuk az amidokat, mint barna olajokat vagy krisályokat.

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin-3-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid (179C):

Kitermelés 664 mg (53%); barna olaj. MS EI *m/z* (%): 626 (M⁺, 9), 475 (16), 594 (2), 151 (100). Elemanal. C₃₆H₅₆N₃O₆ Számított: C 68,98; H, 9,00; N, 6,70. Mért: C 69,18; H 8,90; N 6,66.

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid (180C):

Kitermelés 850 mg (68%); halvány-barna olaj MS EI m/z (%): 624 (M^+ , 3), 594 (10), 458 (59), 151 (100). Elemanal. $C_{36}H_{54}N_3O_6$ Számított: C 69,20; H 8,71; N 6,73. Mért: C 69,16; H 8,80; N 6,68.

1-Oxil-2,2,4,5,5-pentametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)ethyl]metilamino]-2-izopropil-pentilamid (181C):

Kitermelés 690 mg (54%); sárgás-barna olaj MS EI m/z (%): 638 (M^+ , 1), 487 (9), 303 (54), 151 (66), 43 (100). Elemanal. $C_{37}H_{56}N_3O_6$ Számított: C 69,56; H 8,84; N 6,58. Mért: C 69,55; H 8,61; N 6,51.

1-Oxil-2,2,5,5-tetrametil-4-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid (182C):

Kitermelés 700 mg (50%); barna kristály; op. 75-77 °C. MS ESI: 701 ($[M+1]^+$, 100). Elemanal. $C_{42}H_{58}N_3O_6$ Számított: C 71,97; H 8,34; N 5,99. Mért: C 71,89; H 8,11; N 5,71.

1,2,2,5,5-Pentametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid (183):

Kitermelés 711 mg (57%); narancssárga olaj MS EI m/z (%): 623 (M^+ , <1), 608 (1) 472 (20), 151 (45), 43 (100). 1H NMR (D_2O) : 6,91-6,87 (d, ArH, 2H); 6,85-6,79 (d, ArH, 2H); 6,70 (d, ArH, 2H); 6,16 (s, CH, 1H); 3,75, 3,74, 3,73, 3,71 (4s, 4OCH₃, 12H); 3,65-3,55 (t, NCH₂, 2H); 3,14-3,0 (m, 2NCH₂, 4H); 2,85-2,80 (t, CH₂, 2H); 2,79 (s, NCH₃, 3H); 2,65 (s, NCH₃, 3H); 2,0-1,85 (m, CH₂, 2H); 1,82-1,70 (t, CH₂, 2H); 1,50, 1,43, 1,38, 1,31 (4s, 4CH₃, 12H); 1,25-1,19 (m, CH, 1H); 0,73 (d, $J = 6,6$ Hz, CH₃, 3H); 0,70 (d, $J = 6,2$ Hz, CH₃, 3H). Elemanal. $C_{37}H_{57}N_3O_5$ Számított: C 71,23; H 9,21; N 6,74. Mért C 71,25; H 8,90; N 6,63.

1-Oxil-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid (184C):

Kitermelés 638 mg (50%); barna kristály; op. 106-108 °C. MS EI m/z (%): 638 (M^+ , <1), 487 (7) 472 (2), 156 (62), 43 (100). Elemanal. $C_{37}H_{56}N_3O_6$ Számított: C 69,56; H 8,84; N 6,58. Mért: C 69,48; H 8,9; N 6,46.

A 171 amin acilezése savakkal, általános eljárás (185C, 186C)

A savak (177, 178) (2,0 mmol), a 171 amin (917 mg, 2,0 mmol) és 4-dimetilamino-piridin (12 mg, 0,1 mmol) száraz EtOAc-os (20 ml) oldatát 10 percig szobahőn kevertettük, majd DCC-t (412 mg, 2,0 mmol 10 ml EtOAc-ban oldva) adtunk hozzá. 24 órás szobahőmérsékleten történő kevertetés után, az elegyeket szűrtük, bepároltuk, a maradékokat $CHCl_3$ -ban (30 ml) feloldottuk, és sós vízzel (20 ml) mostuk. Elválasztás után, a szerves fázisokat $MgSO_4$ -on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk, a maradékokat oszlopkromatográfiásan tisztítottuk ($CHCl_3/Et_2O$, 2:1).

1-Oxil-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-karboxilsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid (185C):

Kitermelés 600 mg (46%), narancssárga kristály, op. 52-54°C. MS ESI: 641 $[M+1]^+$. Elemanal. $C_{37}H_{58}N_3O_6$ Számított: C 69,34; H 9,12; N 6,56. Mért: C 69,54; H 9,56; N 6,54.

N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentil-2-(1-oxil-2,5,5-trimetil-pirrolidin-2-il)-acetamid (186C):

Kitermelés 538 mg (42%); sárga olaj MS EI m/z (%): 626 (M^+ , 1), 475 (5) 151 (100). Elemanal. $C_{36}H_{56}N_3O_6$ Számított: C 68,98; H 9,00; N 6,70. Mért: C 68,74; H 8,96; N 6,53.

3-[(2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-metilamino]-2-izopropil-pentilamino)etil]-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-iloxil (189C):

Az amin (171) (917 mg, 2,0 mmol), a 153 allil-bromid (466 mg, 2,2 mmol), K_2CO_3 (303 mg, 2,2 mmol) és 18-korona-6 (50 mg) száraz $CHCl_3$ -os (30 ml) oldatát kevertettük és főztük 8 órán keresztül. A reakció lejátszódása után az elegyet leszűrtük, vízzel (15 ml) mostuk, $MgSO_4$ -on szárítottuk, bepároltuk, a maradékot kromatográfiásan tisztítottuk ($CHCl_3/Et_2O$). Kitermelés 450 mg (36 %), fehér kristály,

op. 65-67°C. MS EI m/z (%): 610 (M^+ , 6), 459 (2) 278 (33), 181 (38), 151 (100).
Elemenal. $C_{36}H_{56}N_3O_5$ Számított: C 70,78; H 9,24; N 6,88. Mért: C 70,75; H 9,2; N 6,71.

Nor-verapamil (190) alkilezése, átlános eljárás (191C, 192C)

Nor-verapamil (191) (880 mg, 2,0 mmol), **153** vagy **154** (2,2 mmol) brómvegyület, 18-korona-6 (50 mg) és K_2CO_3 (303 mg, 2,2 mmol) keverékét acetonitrilben (40 ml) oldottuk, 8 órán keresztül kevertetés közben refluxoltattuk. A szerves oldatot leszártuk, az oldószerrel lepercoltuk, a maradékokat $CHCl_3$ -ban (40 ml) oldottuk, sós vízzel (20 ml) mostuk, a szerves fázisokat szárítottuk $MgSO_4$ -on. A szárítószer leszűrése után az oldatot bepárooltuk, a maradékokat oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán/EtOAc). A kitermelés 48-61% volt.

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)-amino]-2-izopropil-pentánnitril (191C):

Kitermelés 723 mg (61%); narancssárga olaj MS EI m/z (%): 592 (M^+ , 1), 441 (22) 426 (19), 151 (67), 43 (100). Elemenal. $C_{35}H_{50}N_3O_5$ Számított: C 70,91; H 8,50; N 7,09. Mért: C 70,87; H 8,43; N 7,22.

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilmetil)amino]-2-izopropil-pentánnitril (192C):

Kitermelés 580 mg (48%); barna olaj MS EI m/z (%): 606 (M^+ , 1), 455 (33) 289 (85), 151 (100). Elemenal. $C_{36}H_{52}N_3O_5$ Számított: C 71,25; H 8,64; N 6,92. Mért: C 71,29; H 8,54; N 7,09.

Kvaterner sók előállítása, általános eljárás (193C, 194C)

A **192C** vagy **193C** nitroxidokat (2,0 mmol) metil-jodidban (5 ml) oldottuk, majd Paar-készülékben 50°C-on főztük 48 órán keresztül az elegyeket. Miután kihültek, étert (5 ml) adtunk az oldatokhoz, így a képződött sók 60-70% -os kitermeléssel kikristályosodtak a keverékből.

[4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil]-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(1-oxil-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-ilmetil)metilammónium-jodid (193C):

Kitermelés 1,0 g (70%); halványsárga kristály; op. 110-112 °C. Elemanal. C₃₆H₅₃IN₃O₅ Számított: C 58,85; H 7,27; N 5,72. Mért: C 58,56; H 7,17; N, 5,67.

[4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil]-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(1-oxil-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilmetil)metilammónium-jodid (194C):

Kitermelés 0,928 g (62%); sárga kristály; op. 167-170 °C. Elemanal. C₃₇H₅₅IN₃O₅ Számított: C 59,35; H 7,40; N 5,61. Mért: C 59,15; H 7,25; N 5,69.

***N*-hidroxilamin sók előállítása (179B, 180B, 181B, 182B, 184B, 185B, 186B, 199B, 191B, 192B).**

Lsd. **159B** recept alapján.

1-Hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-pirrolidin-3-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid 2 HCl só (179B):

Kitermelés 470 mg (67%); fehér kristály, op. 122-124 °C. ¹H NMR (D₂O) : 6,90 (d, *J* = 8 Hz, ArH, 2H); 6,87 (s, ArH, 2H); 6,73 (d, *J* = 8,7 Hz, ArH, 2H); 4,79-4,71 (t, CH, 1H); 3,78, 3,76, 3,75, 3,72 (4s, 4OCH₃, 12H); 3,52-3,46 (t, NCH₂, 2H); 3,31-3,19 (t, NCH₂, 2H); 3,12 (s, NCH₂, 2H); 2,86-2,81 (t, CH₂, 2H); 2,79 (s, NCH₃, 3H); 2,09 (t, CH₂, 2H); 2,14 (d, *J* = 7,5 Hz, CH₂, 2H); 1,99-1,92 (m, CH₂, 2H); 1,78-1,69 (m, CH₂, 2H); 1,37 (s, CH₃, 3H); 1,335 (d, *J* = 6 Hz, CH₃, 3H); 1,27 (s, CH₃, 3H); 1,15 (d, *J* = 6, 5 Hz, CH₃, 3H); 1,10-1,02 (m, CH, 1H); 0,77 (d, *J* = 6 Hz, CH₃, 3H); 0,70 (d, *J* = 6,6 Hz, CH₃, 3H). Egyes csúcsok esetében duplettek jelentkeztek a diasztereomer párok képződése miatt. Elemanal. C₃₆H₅₈Cl₂N₃O₆ Számított C 61,79; H 8,35; N 6,00. Mért: C 61,58; H 8,23; N 5,87.

1-Hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid 2 HCl só (180B):

Kitermelés 530 mg (76%); fehér kristály, op. 120-121 °C. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) : 6,93 (d, *J* = 11 Hz, ArH, 2H); 6,85 (d, *J* = 8,3 Hz, ArH, 2H); 6,68, 6,70 (2s, ArH, 2H); 6,15 (d, *J* = 5,5 Hz, CH, 1H); 3,77, 3,73, 3,71, 6,70 (4s, 4OCH₃, 12H); 3,28 (s, NCH₂, 2H); 3,20-3,01 (m, NCH₂, 4H); 2,88-2,84 (t, CH₂, 2H); 2,63 (s, NCH₃, 3H); 2,20-2,12

(m, CH₂, 4H); 2,06 (s, CH₃, 6H); 1,60 (s, CH₃, 3H); 1,51 (s, CH₃, 3H); 1,32-1,20 (m, CH, 1H); 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, CH₃, 3H); 0,68 (d, *J* = 6,8 Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₆H₅₆Cl₂N₃O₆ Számított: C 61,97; H 8,09; N 6,02. Mért: C 61,86; H 8,01; N 5,81.

1-Hidroxi-2,2,4,5,5-pentametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid 2 HCl só (181B):

Kitermelés 505 mg (71%); fehér kristály, op. 123-125 °C. ¹H NMR (D₂O) : 6,92 (s, ArH, 2H); 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, ArH, 2H); 6,76 (d, *J* = 9,1 Hz, ArH, 2H); 3,77 (s, 2OCH₃, 6H); 3,75 (s, 2OCH₃, 6H); 3,65-3,55 (t, NCH₂, 2H); 3,30-3,25 (m, NCH₂, 2H); 3,09-3,06 (t, NCH₂, 2H); 2,92-2,88 (m, CH₂, 2H); 2,83 (s, NCH₃, 3H); 2,78 (s, CH₃, 3H); 2,0-1,92 (m, CH₂, 2H); 1,71-1,64 (t, CH₂, 2H); 1,55, 1,42, 1,37, 1,34 (4s, 4CH₃, 12H); 0,96-0,92 (m, CH, 1H); 0,76 (d, *J* = 6,6 Hz, CH₃, 3H); 0,72 (d, *J* = 5,5 Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₇H₅₈Cl₂N₃O₆ Számított: C 62,44; H 8,21; N 5,90. Mért: C 62,25; H 8,08; N 5,74.

1-Hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-4-fenil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid 2 HCl só (182B):

Kitermelés 503 mg (65%); fehér kristály, op. 121-123 °C. ¹H NMR (D₂O) : 7,40 (d, *J* = 7 Hz, ArH, 2H); 7,33-7,30 (m, ArH, 2H); 7,10 (d, *J* = 6 Hz, ArH, 2H); 6,94-6,86 (m, ArH, 4H); 6,63-6,56 (t, ArH, 1H); 3,78 (s, OCH₃, 6H); 3,77, 3,75 (2s, 2OCH₃, 6H); 3,63-3,56 (t, NCH₂, 2H); 3,49-3,42 (t, NCH₂, 2H); 3,25 (s, NCH₂, 2H); 2,96-2,89 (m, CH₂, 2H); 2,80 (s, NCH₃, 3H); 1,67-1,60 (m, CH₂, 4H); 1,58, 1,48, 1,46, 1,40 (4s, 4CH₃, 12H); 0,86-0,75 (m, CH, 1H); 0,59 (d, *J* = 7,2 Hz, CH₃, 6H). Elemanal. C₄₂H₆₀Cl₂N₃O₆ Számított: C 65,19; H 7,81; N 5,43. Mért: C 64,99; H 7,66; N 5,29.

1-Hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid 2 HCl só (184B):

Kitermelés 448 mg (63%); fehér kristály, op. 125-127 °C. ¹H NMR (D₂O) : 6,94 (d, *J* = 9 Hz, ArH, 2H); 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, ArH, 2H); 6,81, 6,73 (2s, ArH, 6H); 6,14 (s, CH, 1H); 3,76, 3,74 (2s, 4OCH₃, 12H); 3,67 (s, NCH₂, 2H); 3,28-3,16 (t, NCH₂, 2H); 3,11-2,98 (t, NCH₂, 2H); 2,93-2,85 (m, CH₂, 2H); 2,79 (s, NCH₃, 3H); 1,96 (s, CH₂, 2H); 1,76-1,65 (t, CH₂, 2H); 1,60-1,54 (m, CH₂, 2H); 1,50-1,40 (m, CH₃, 12H); 1,20-1,11 (m, CH, 1H); 0,75 (d, *J* = 6,6 Hz, CH₃, 6H). Elemanal. C₃₇H₅₈Cl₂N₃O₆ Számított: C, 62,44; H 8,21; N 5,90. Mért: C 62,31; H 8,15; N 5,75.

1-Hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid 2 HCl só (185B):
Kitermelés 428 mg (60%); halványsárga kristály, op. 143-145 °C ¹H NMR (D₂O) : 6,90 (d, *J* = 6,6 Hz, ArH, 2H); 6,84 (d, *J* = 6,9 Hz, ArH, 2H); 6,74 (s, ArH, 2H); 4,75-4,60 (m, CH, 1H); 3,76-3,73 (2s, 4OCH₃, 12H); 3,65-3,55 (t, NCH₂, 3H); 3,29-3,21 (t, NCH₂, 2H); 3,10 (s, NCH₂, 2H); 2,90-2,83 (m, CH₂, 2H); 2,81 (s, NCH₃, 3H); 2,19-2,13 (t, CH₂, 2H); 1,99-1,91 (d, CH₂, 2H); 1,76-1,69 (m, CH₂, 4H); 1,50, 1,39, 1,30, 1,28 (4s, 4CH₃, 12H); 1,20-1,11 (m, CH, 1H); 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, CH₃, 3H); 0,72 (d, *J* = 6,6 Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₇H₆₀Cl₂N₃O₆ Számított: C 62,26; H 8,47; N 5,89. Mért: C 62,13; H 8,38; N 5,71.

N-(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentil-2-(1-hidroxi-2,5,5-trimetil-pirrolidin-2-il)acetamid 2 HCl só (186B):
Kitermelés 440 mg (63%); fehér kristály, op. 108-110 °C. ¹H NMR (D₂O) : 6,98 (d, *J* = 8,3 Hz, ArH, 2H); 6,88 (d, *J* = 11,0 Hz, ArH, 2H); 6,82, 6,73 (2s, ArH, 2H); 3,80, (d, *J* = 2,3 Hz, OCH₃, 3H); 3,75, (d, *J* = 3,1 Hz, OCH₃, 3H); 3,72, 3,67 (2s, 2OCH₃, 6H); 3,50-3,47 (m, CH₂CO, 2H); 3,45 (s, NCH₂, 2H); 3,33-3,19 (m, NCH₂, 2H); 3,18-3,04 (m, NCH₂, 2H); 2,83-2,86 (t, CH₂, 2H); 2,69 (s, NCH₃, 3H); 2,05-1,98 (m, CH₂, 2H); 1,85-1,72 (m, CH₂, 2H); 1,42, 1,39, 1,30 (3CH₃, 9H); 1,26-1,21 (m, CH, 1H); 1,20 (t, *J* = 7 Hz, CH₂, 2H); 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, CH₂, 2H); 0,78 (d, *J* = 6,8 Hz, CH₃, 3H); 0,74 (d, *J* = 5,6 Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₆H₅₈I₂N₃O₆ Számított: C 61,79; H 8,35; N 6,00. Mért: C 61,68; H 8,20; N 5,82.

1-Hidroxi-3-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-metilamino]-2-izopropil-pentilamino)metil]-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol 3 HCl só (189B):
Kitermelés 530 mg (73%); fehér kristály, op. 122-124°C. ¹H NMR (D₂O) : 6,93 (d, *J* = 9,7 Hz, ArH, 2H); 6,82 (d, *J* = 6,1 Hz, ArH, 2H); 6,76 (s, ArH, 2H); 5,20 (s, CH, 1H); 3,80, 3,78, 3,74, 3,73 (4s, 4OCH₃, 12H); 3,69 (s, NCH₂, 2H); 3,40 (s, NCH₂, 2H); 3,38-3,30 (m, NCH₂, 2H); 3,20-3,10 (m, NCH₂, 2H); 2,84 (NCH₃, 3H); 2,78 (t, CH₂, 2H); 2,28-2,18 (k, CH₂, 2H); 1,87-1,80 (t, CH₂, 2H); 1,55, 1,42, 1,48, 1,42 (4s, 4CH₃, 12H); 1,28-1,20 (m, CH, 1H); 0,90 (d, *J* = 6,0 Hz, CH₃, 3H); 0,79 (d, *J* = 5,9 Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₆H₅₉Cl₃N₃O₅ Számított: C 60,03; H 8,26; N 5,83. Mért: C 59,94; H 8,19; N 5,73.

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-ilmetil)amino]-2-izopropil-pentánnitril 2 HCl só (191B):

Kitermelés 525 mg (79%); fehér kristály, op. 122-124°C. ¹H NMR (D₂O) : 6,95 (d, *J* = 7,2 Hz, ArH, 2H); 6,85 (d, *J* = 9,1 Hz, ArH, 2H); 6,72 (s, ArH, 2H); 5,85 (s, CH, 1H); 3,77 (s, 2OCH₃, 6H); 3,75, 3,74 (2s, 2OCH₃, 6H); 3,38 (s, NCH₂, 2H); 3,29-3,20 (t, NCH₂, 2H); 3,17-3,09 (t, NCH₂, 2H); 2,90-2,80 (t, CH₂, 2H); 2,22-2,10 (k, CH₂, 2H); 1,98-1,90 (m, CH₂, 2H); 1,43, 1,40, 1,37, 1,32 (4s, 4CH₃, 12H); 1,30-1,20 (m, CH, 1H); 1,06 (d, *J* = 6,5 Hz, CH₃, 3H); 0,63 (d, *J* = 5,9 Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₅H₅₂Cl₂N₃O₅: Számított: C 63,15; H 7,87; N 6,31. Mért: C 63,07; H 7,74; N 6,15.

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(1-hidrox-2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilmetil)amino]-2-izopropil-pentánnitril 2 HCl só (192B):

Kitermelés 468 mg (69%); fehér kristály, op. 164-166 °C. ¹H NMR (D₂O) : 6,93 (d, *J* = 9,5 Hz, ArH, 2H); 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, ArH, 2H); 6,72 (s, ArH, 2H); 5,79 (s, CH, 1H); 3,77 (s, 2 OCH₃, 6H); 3,75, 3,74 (2s, 2 OCH₃, 6H); 3,40 (s, NCH₂, 2H); 3,27-3,20 (t, NCH₂, 2H); 3,19-3,14 (t, NCH₂, 2H); 2,89-2,80 (t, CH₂, 2H); 2,23 (s, CH₂, 2H), 2,20-2,10 (k, CH₂, 2H); 1,96-1,90 (m, CH₂, 2H); 1,45, 1,40, 1,39, 1,35 (4s, 4CH₃, 12H); 1,24-1,16 (m, CH, 1H); 1,06 (d, *J* = 6,2 Hz, CH₃, 3H); 0,66 (s, *J* = 6,0 Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₆H₅₄Cl₂N₃O₅ Számított: C 63,61; H 8,01; N 6,18. Found: C 63,44; H 7,82; N 6,02.

Nitroxidok redukciója aminokká (181A, 190A, 192A, 193A)

Lsd. 109A recept alapján.

2,2,5,5-Tetrametil-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-3-karbonsav-[(2-(3,4-dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamid (180A):

Kitermelés 620 mg (51%); sárga olaj MS EI m/z (%): 609 (M⁺, 4), 594 (10) 458 (59), 151 (100). ¹H NMR (CDCl₃): 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, ArH, 2H); 6,78 (d, *J* = 7,9 Hz, ArH, 2H); 6,69 (s, ArH, 2H); 6,38 (s, CH, 1H); 3,86, 3,85, 3,84, 6,83 (4s, 4 OCH₃, 12H); 3,56-3,52 (s, NCH₂, 2H); 3,15-3,10 (t, NCH₂, 2H); 3,04-2,98 (t, NCH₂, 2H); 2,97-2,90 (t, CH₂, 2H); 2,65 (s, NCH₃, 3H); 2,25-2,16 (m, CH₂, 2H); 1,81-1,78 (m, CH₂, 2H); 1,48 (d, *J* = 6,0 Hz, CH₃, 6H); 1,62 (s, CH₃, 3H); 1,57 (s, CH₃, 3H); 1,21-1,17 (m, CH, 1H);

0,80 (d, $J = 6,2$ Hz, CH₃, 3H); 0,77 (d, $J = 6,0$ Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₆H₅₅N₃O₅ Számított: C 70,90; H 9,09; N 6,89. Mért: C 70,84; H 9,12; N 6,93.

3-[(2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]metilamino]-2-izopropil-pentilamino)metil]-2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol (189A):

Kitermelés 548 mg (46%); sárga olaj MS EI m/z (%): 590 (M⁺, < 1), 580 (2), 444 (40), 278 (94), 151 (100). ¹H NMR (D₂O) HCl sóra: 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, ArH, 2H); 6,82 (d, $J = 7,1$ Hz, ArH, 2H); 6,79 (s, ArH, 2H); 5,32 (s, CH, 1H); 3,80, 3,78, 3,74, 3,73 (4s, 4OCH₃, 12H); 3,65 (s, NCH₂, 2H); 3,42 (s, NCH₂, 2H); 3,40-3,30 (m, NCH₂, 2H); 3,25-3,14 (m, NCH₂, 2H); 2,86 (NCH₃, 3H); 2,82 (t, CH₂, 2H); 2,28-2,19 (k, CH₂, 2H); 1,88-1,82 (t, CH₂, 2H); 1,50, 1,42, 1,48, 1,42 (4s, 4CH₃, 12H); 1,26-1,14 (m, CH, 1H); 0,90 (d, $J = 6,2$ Hz, CH₃, 3H); 0,79 (d, $J = 5,9$ Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₆H₅₇N₃O₄ Számított: C 72,57; H 9,64; N 7,05. Mért: C 72,45; H 9,53; N, 7,13

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(2,2,5,5-tetrametil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilmetil)amino]-2-izopropil-pentánnitril (191A):

Kitermelés 462 mg (40%); ságásbarna olaj, MS EI m/z (%): 577 (M⁺, <1), 562(1), 426(58), 151(63), 138(100). ¹H NMR (D₂O) : 6,86 (d, $J = 7,0$ Hz, ArH, 2H); 6,77 (d, $J = 6,6$ Hz, ArH, 2H); 6,63 (s, ArH, 2H); 5,30 (s, CH, 1H); 3,88, 3,87 (2s, OCH₃, 6H); 3,84 (s, OCH₃, 6H); 2,92 (s, NCH₂, 2H); 2,59-2,57 (t, 2NCH₂, 4H); 2,46-2,42 (m, CH₂, 2H); 2,07- 2,03 (k, CH₂, 2H); 2,05-1,99 (t, CH₂, 2H); 1,50-1,49 (2s, CH₃, 12H); 1,24-1,20, (m, CH, 1H); 1,18, (d, $J = 7$ Hz, CH₃, 3H); 0,79 (d, $J = 6,8$ Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₅H₅₁N₃O₄ Számított: C 72,75; H 8,90; N 7,27. Mért: C 72,77; H 8,83; N 7,22.

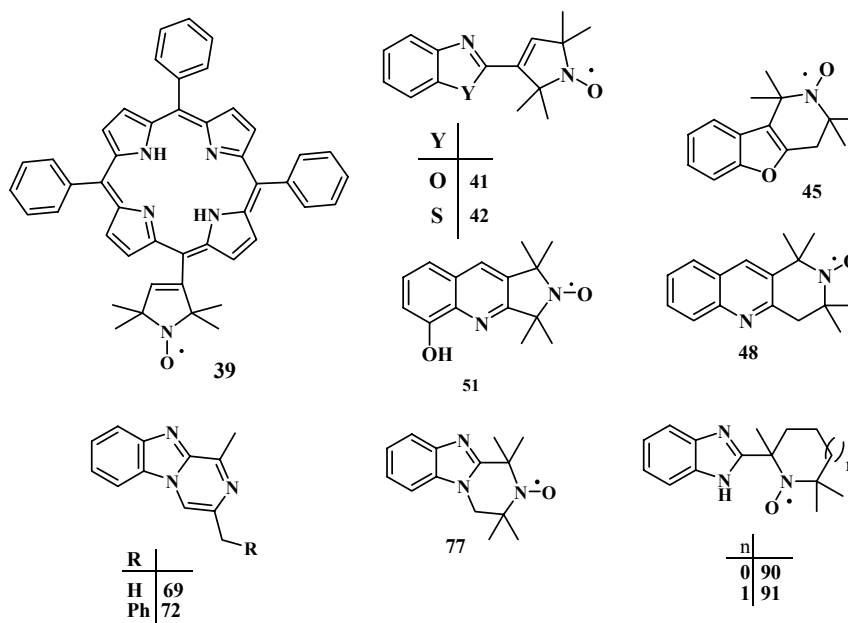
2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilmetil)amino]-2-izopropil-pentánnitril (192A):

Kitermelés 450 mg (38%); halványbarna olaj MS EI m/z (%): 591 (M⁺, <1), 576(1), 440(30), 151(100). ¹H NMR (D₂O) : 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, ArH, 2H); 6,76 (d, $J = 6,9$ Hz, ArH, 2H); 6,64, 6,61 (2s, ArH, 2H) 5,35 (s, CH, 1H); 3,87, 3,86 (2s, OCH₃, 6H); 3,83 (s, OCH₃, 6H); 2,90 (s, NCH₂, 2H); 2,59-2,54 (t, NCH₂, 2H); 2,53-2,49 (t, NCH₂, 2H); 2,48-2,38 (m, CH₂, 2H); 2,21 (s, CH₂, 2H); 2,07-2,03 (k, CH₂, 2H); 2,02-1,96 (t, CH₂, 2H); 1,52 (s, CH₃, 6H); 1,45, 1,42 (2s, CH₃, 6H); 1,26-1,22 (m, CH, 1H); 1,16 (d, $J = 6,5$ Hz, CH₃, 3H). 0,78 (d, $J = 7$ Hz, CH₃, 3H). Elemanal. C₃₆H₅₃N₃O₄ Számított: C 73,06; H 9,03; N 7,10. Mért: C 72,96; H 9,04; N 7,08.

8. Összefoglalás

A PTE ÁOK Szerves és Gyógyszerkémiai Intézetében végzett munkám során célunk volt új szintézisutakkal kapott, heterociklussal kapcsolt vagy anellált nitroxidok, paramágnesesen módosított, antioxidáns hatású és kettősen jelölő (fluoreszcens és spin) szenzorvegyületek szintézise.

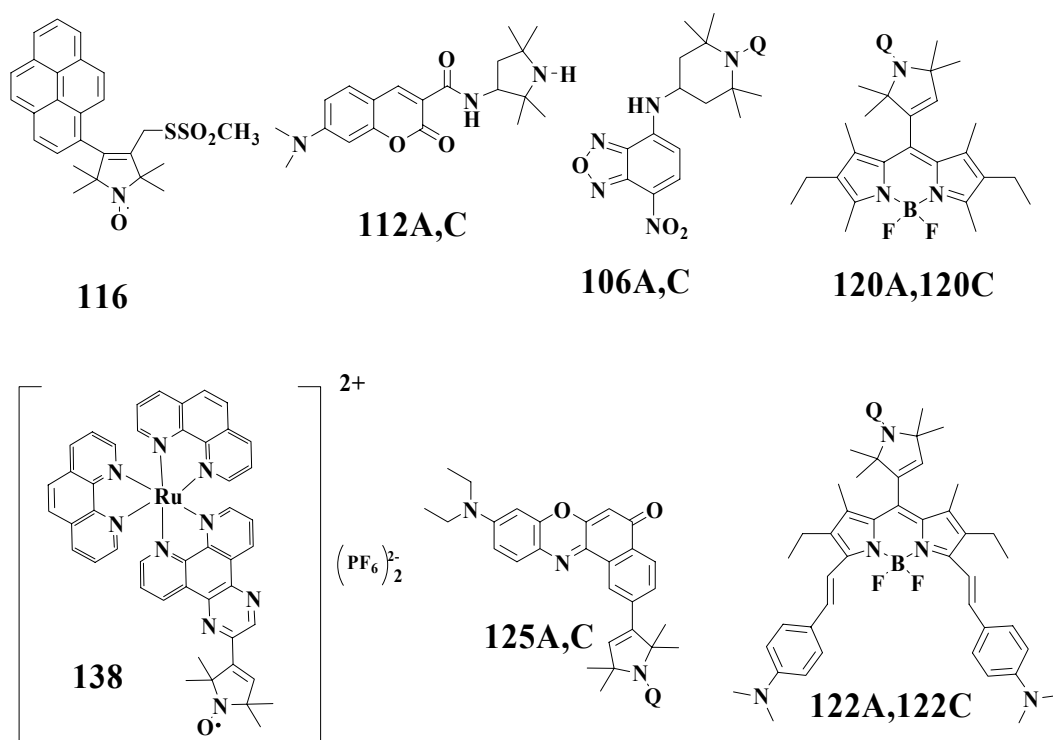
Klasszikus szintetikus módszerekkel a paramágneses aldehidekből, valamint ketonból paramágnesesen módosított heterociklusokat szintetizáltunk, például porfirint (39), benzazolokat (41, 42) és kinolinnal anellált nitroxidokat (48, 51). A 45 benzofurán származékot a 44 viniljodid és 2-jódfenol CuI katalizálta keresztkapcsolási reakciójával, majd ezt követő a Heck-reakciójával állítottunk elő. Új, pirazino[1,2-a]benzimidazolokat (69, 72, 77) szintetizáltunk. A 77 tetrahidropirazino[1,2-a]benzimidazol-vázás nitroxid pH-szenzorként nem vált be, a nitroxidokkal 2-szubsztituált benzimidazolok (90, 91) ESR spektruma pH függést mutatott, a pH 2-6 közötti tartományban. (46. ábra).



46. ábra: Új, pirrolin és piperidin nitroxidokkal kapcsolt és anellált heterociklusok szintézise

Ezek a heterociklusokhoz kapcsolt nitroxidok reményeink szerint szenzor vegyületekként, vagy enzimgátlóként (pl. kináz gátlók) és antioxidáns kismolekulaként hasznosíthatók.

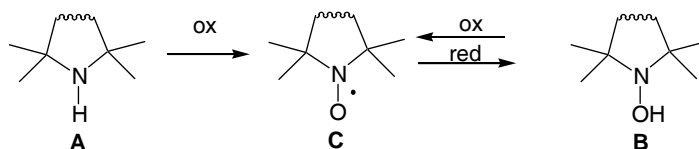
A fluorofór vegyületekhez kapcsolt nitroxidok dinamikus kioltási mechanizmusban csökkentik a fluoreszcenciát. Ha a nitroxid hidroxilaminná redukálódik vagy széngyökkel rekombinálódik, a fluoreszcencia felerősödik. Ezek a folyamatok mind ESR spektroszkópiával, mind fluoreszcencia spektroszkópiával követhetővé válnak, ezért nevezik ezeket a vegyületeket kettős szenzor vegyületeknek. Intézetünkben számos, különböző hullámhosszon fluoreszkáló donor-akceptor vegyületet állítottak elő korábban. Célunk új, más-más hullámhosszokon (370-790 nm) emittáló kettős (spin és fluoreszcens) szenzorok kifejlesztése volt, amelyek a legkülönbözőbb alkalmazási területeken teszik lehetővé a redox folyamatok követését. Az előállított pirén (**116**), kumarin (**112**), nitrobenzofurazán (**106**), Nílus-vörös (**125**), fenantrolin (**138**), BODIPY származékok (**120**, **122**) közül a konjugált BODIPY (**122**) származék tűnt a legjobb redox szenzornak. A különböző származékok vizsgálata alapján a kettős szenzor vegyületek érzékenysége annál nagyobb, minél közelebb van egymáshoz a donor és az akceptor molekularész (47. ábra).



47. ábra: Új, kettős szenzor vegyületek.

Tervezzük további fluorofórok nitroxidokhoz való kapcsolását a szenzorvegyületek további optimalizálása céljából.

Intézetünk kutatóinak több mint 2 évtizedes koncepciója, hogy a nitroxidok („C forma”) és redukált származékaik („A és B forma”) antioxidáns, ill. farmakofor csoportként viselkednek. de a metabolizis folyamán „A forma” „B” és „C formává” oxidálódik illetve a B és C forma között redox egyensúly alakul ki (48. ábra).

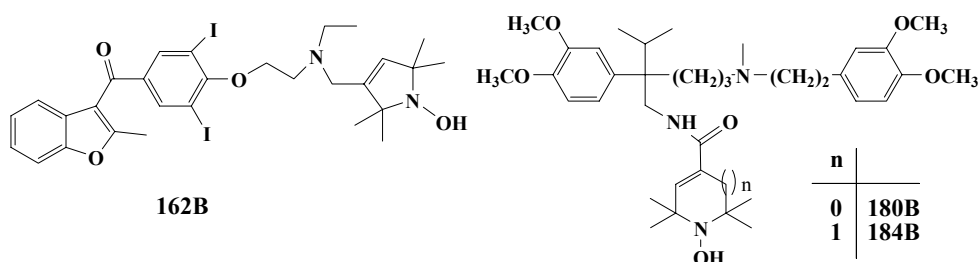


48. ábra: A paramágnesesen módosított gyógyszermolekulák oxidált és redukált formái.

A nitroxidokkal és elővegyületeikkel módosított amidaron (7) és verapamil (8) származékokkal célunk olyan bioaktív vegyületek előállítása volt, amelyek megtartják az alapvegyületek (amidaron, verapamil) kedvező hatásait, és azoknak hatásspektrumát antioxidás tulajdonsággal bővítik.

2-Metil-benzofuránból kiindulva dietil-aminoetil oldalláncban módosított amidaron analogonokat állítottunk elő. Az elsődleges biológiai vizsgálatok (MPT, toxicitás, organikus foszfátok visszaállítása perfúzióban) alapján a **162B** vegyület kedvezőbb toxicitási paraméterek mellett ugyanolyan hatékonysággal rendelkezett, mint az amidaron.

Új, nitrilcsoportban és aminocsoportban módosított verapamil származékokat állítottunk elő. Ezek a vegyületek (**180B**, **184B**) antioxidáns hatás mellett, megtartották a verapamil Ca^{2+} -csatorna gátló hatását, és iszkémia/reperfúzió esetén az eredeti verapamilhoz képest kedvezőbben befolyásolták a Langendorff-szív fiziológias paramétereit (49. ábra).



49. ábra: Új, nitroxidokkal és diamágneses prekursoraikkal módosított szívre ható szerek.

Reményeink szerint a disszertációban és a hat publikációban közölt eredményeink bővíthetik a nitroxidokról és prekursoraikról szerzett ismereteket és az előállított, új vegyületek további biológiai/analitikai hasznosítására is sor kerül majd.

9. Irodalomjegyzék

1. Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.
2. Rozantsev, E.G.; Neiman, M. B. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 491.
3. Rozantsev, E. G. "Free Nitroxyl Radicals", Plenum press, New York, N. Y. **1970**.
4. Griffith, H. O.; McConnell, H. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1966**, *55*, 8.
5. Mahoney, L. R.; Mendehall, G. D.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8610.
6. Mendehall, G. D.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6390.
7. Brier, R.; Rassat, A. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2891.
8. Zhdanov, R. I. *Nitroxyl Radicals and Non-radical Reactions of Free Radicals In Bioactiv Spin Labels*, Zhdanov, R. I. (Ed.) Springer-Verlag, **1992**, p. 25.
9. Brasch, R. C.; McNamara, M. T.; Ehman, R. L.; Couet, W. R.; Tozer, T. N.; Sosnovsky, G.; Rao, M. N. U.; Prakash, I. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 335.
10. Couet, W. R.; Brasch, R. C.; Sosnovsky, G.; Toter, T. N. *Magn. Reson. Imag.* **1985**, *3*, 83.
11. Kálai, T.; Hideg, É.; Vass, I.; Hideg, K. *Free. Rad. Biol. Med.* **1998**, *24*, 649.
12. Murayama, K.; Morimura, S.; Yoshioka, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 1640.
13. Krishna, M.C.; Russo, A.; Mitchell, J. B.; Goldstein, S.; Hafini, H.; Samuni, A. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 26026.
14. Mitchell, J. B.; Krishna, M.C.; Samuni, A.; Kuppusamy, P.; Hahn, S.; Russo, A. *Toxicology of the Human Environment* (Rhodes, H. C. Ed.) Taylor and Francis: London, 2000, pp 113-138.
15. Sár, P. C.; Kálai, T.; Bárócz, M. N.; Jerkovich, Gy.; Hideg, K. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2929.
16. Krishna, M. C.; Degraff, W.; Hankovszky, H. O.; Sár, P. C.; Kálai, T.; Jekő, J.; Russo, A.; Mitchell, J. B.; Hideg, K. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3477.
17. Neimann, M. B.; Mairanovsky, S. G.; Kovarskaya, B. M.; Rosantsev, E. G.; Gintsberg, E. G. *Akad. Nauk. SSSR. Bull.*, (Eng.) **1964**, 1424.
18. Hofman, B. M.; Eames, T. B. *J. Am. Chem Soc.* **1969**, *91*, 2169.
19. Gerson, F.; Huber, W. *Electron Resonance Spectroscopy of Organic Radicals*, Eiley-VCH: Weinheim, 2003.
20. Belágyi, J. *MTA Biol. Oszt. Közl.* **1967**, *10*, 355.

21. Rockenbauer, A. ESR spektroszkópia in: *Molekulaspektroszkópia*, Kovács, I.; Szőke, J. (Ed.) p. 556, Akadémiai Kiadó: Budapest, 1987.
22. Likhtenstein, G. I. The Methods of Spin Labelling, Double-labelling Techniques in: *Biophysical Labelling Methods in Molecular Biology*, Cambridge University Press, Cambridge, 1993.
23. Rieger, P. H. *Electron Spin Resonance*, 2007.
24. Griffith, O. H.; Waggoner, A. S. *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 17.
25. Lösel, R. M.; Philipp, R.; Kálai, T.; Hideg, K.; Trommer, W. E. *Bioconjugate Chem.* **1999**, *10*, 578.
26. Shapiro, A. B.; Pavlikov, V. V.; Rozantsev, E. G. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1977**, *232*, 398.
27. Rozantsev, E. G.; Shapiro, A. B.; Komzolova, N. N. *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **1965**, 1100.
28. Nakatsuji, S.; Satoki, S.; Suzuki, K.; Enoki, T.; Kinoshita, N.; Anzai, H. *Synthetic Metals* **1995**, *71*, 1819.
29. Zhang, Y-K.; Shen, D-K. *Z. Naturforsch.* **1993**, *48b*, 505.
30. Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Lex, L.; Kulcsár, Gy.; Halász, H. A. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1432.
31. Kálai, T.; Balog, M.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **1998**, 1476.
32. Kálai, T.; Balog, M.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **1999**, 973.
33. Kálai, T.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **2000**, 831.
34. Kálai, T.; Jekő, J.; Berente, Z.; Hideg, K. *Synthesis* **2006**, 439.
35. Hideg, K.; Hankovszky, H. O.; Lex, L.; Kulcsár, G. *Synthesis* **1980**, 911.
36. van Leusen, A. M.; Hoogenboom, B. E.; Siderius, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2369.
37. Pflum, D. A. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry* (Li, J. J. Ed.) Wiley: Hoboken, 2005, pp 407-410.
38. Lindsey, J. S.; Prathapan, S.; Johnson, T. E.; Wagner, R. W. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8941.
39. Hideg, K.; Sár, P. C.; Hankovszky, H. O.; Tamás, T.; Jerkovich, G. *Synthesis* **1993**, 390
40. Varma, R. S.; Saini, K. R.; Prakash, O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2621.
41. Kálai, T.; Jekő, J.; Berente, Z.; Hideg, K. *Synthesis* **2006**, 439.
42. Ma, D.; Cai, Q.; Xie, X. *Synlett* **2005**, 1767.

43. Hurd, C. D.; Mori, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5359.
44. Sampathkumar, N. M.; Kumar, N. V.; Rajendram, S. P. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2019.
45. Bera, R.; Dhananjaya, G.; Singh, S. N.; Ramu, B.; Kiran, S. U.; Kumar, P. R.; Mukkanti, K.; Manojit Pal, M. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 582.
46. Chimirri, A.; Grasso, S.; Monforte, P.; Rao, A.; Zappala, M.; Monforte, A. M.; Pannecouque, C; Witvrouw, M.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Antivir. Chem. Chemother.* **1999**, *10*, 211.
47. Tamm, I.; Overmann, R. J. *Virology*, **1957**, *3*, 185.
48. Smith, C. M.; Reynard, A. M. *Textbook of Pharmacology* **1992**, 919.
49. Kromer, W. *Digestion* **1995**, *56*, 443.
50. White, A. W.; Almassy, R.; Calvert, H. A.; Curtin, N. J.; Griffin, R. J.; Hostomsky, Z.; Maegley, K.; Newell, D. R.; Srinivasan, S.; Golding, B. T. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4084.
51. Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 172.
52. Weidenhagen, R. *Ber.* **1936**, *69*, 2263.
53. Hideg, K.; Hankovszky, H. O. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 2365.
54. Matric, H.; Day, A. R. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1511.
55. Edwards, W. B.; Day, A. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1519.
56. Hideg, K.; Hankovszky, H. O. *Synthesis* **1978**, 313.
57. Abiatti, G.; Arcadi, A.; Bellinazzi, A.; Beccalli, E.; Rossi, E.; Zanzola, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4088.
58. Méhes, Gy.; Decsi, L.; Várszegi, K. M.; Hideg, K.; Hankovszky, H. O. *J. Pharm. Pharmac.* **1966**, *18*, 551.
59. Hideg, K.; Hankovszky, H. O. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1967**, *53*, 271.
60. Hankovszky, H. O; Hideg, K; Lovas, J.; Rockenbauer, A.; Győr, M.; Sohár, P. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 1392.
61. Kálai, T.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synthesis* **2000**, 831.
62. Alexy, T.; Tóth, A.; Marton, Z.; Horváth, B.; Koltai, K.; Fehér, G.; Késmárky, G. Kálai, T.; Hideg, K.; Sümegi, B.; Tóth, K. *J. Cardiovasc. Pharm.* **2004**, *43*, 423.
63. Kálai, T.; Balog, M.; Szabó, A.; Gulyás, G.; Jekő, J.; Sümegi, B.; Hideg, K. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1619.

64. Dubey, P. K.; Kumar, C. R.; Babu, B. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2003**, *42*, 3128.
65. Serafin, B.; Glowczyk, J. *Rozn. Chem.* **1976**, *50*, 1211.
66. Potapenko, P. I.; Foster, M. A.; Lurie, D. J.; Kirilyuk, I. A.; Hutchison, J. M. S.; Girigor'ev, I. A.; Bagryanskaya, E. G.; Khramtsov, V. V. *J. Mag. Res.* **2006**, *182*, 1.
67. Nadipuram, A. K.; David, W. M.; Kumar, D.; Kerwin, S. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4543.
68. Hideg, K.; Hankovszky, H. O. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1966**, *49*, 303; *Chem. Abstr.* **1968**, *69*, 51956.
69. Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2949.
70. Bottle, S. E.; Gillies, D. G.; Hughes, D. L.; Micallef, A. S.; Smirnov, A. I.; Sutcliffe, L. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **2000**, *2*, 1285.
71. Delpierre, G. R.; Lamchen, M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4693.
72. Tasz, M. K.; Plenat, F.; Cristau, H. J.; Skowronski, R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *57*, 143.
73. Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; Kluwer Academic/Plenum Press: New York, 1999.
74. Lozinsky, E.; Shames, A. I.; Likhtenstein, G. I. *Recent Res. Devel. Photochem. Photobiol.* **2001**, *5*, 41.
75. Green, S. A.; Simpson, D. J.; Zhou, G.; Ho, P. S.; Blough, N. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7337.
76. Stryer, L.; Griffith, H. O. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1965**, *54*, 1785.
77. Green, S. A.; Simpson, D. J.; Zhou, G.; Ho, P. S.; Blough, N. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7337.
78. Herbelin, S. E.; Blough, N. V. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 8470.
79. Vogel, V. R.; Rubtsova, E. T.; Likhtenstein, G. I.; Hideg, K. *J. Photochem. Photobiol. A* **1994**, *83*, 229.
80. Kálai, T.; Hideg, É.; Vass, I.; Hideg, K. *Free Rad. Biol. Med.* **1998**, *24*, 649.
81. Hideg, É.; Ogawa, K.; Kálai, T.; Hideg, K. *Physiol. Plant.* **2001**, *112*, 10.
82. Hideg, É.; Barta, C.; Kálai, T.; Vass, I.; Hideg, K.; Asada, K. *Plant Cell. Physiol.* **2002**, *43*, 1154.
83. Hankovszky, H. O.; Kálai, T.; Hideg, É.; Jekő, J.; Hideg, K. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 975.

84. Kálai, T.; Hideg, É.; Jekő, J.; Hideg, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8497.
85. Kálai, T.; Hideg, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10352.
86. Matsushita, Y.; Takahahi, M.; Moriguchi, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 333.
87. Song, A.; Wang, X.; Lam, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1755.
88. Haugland, R. P. *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*, 10th ed., Eugene: **2005**.
89. Thoresen, L. H.; Kim, H.; Welch, M. B.; Burghart, A.; Burgess, K. *Synlett* **1998**, 1276.
90. Deniz, E.; Isbasar, G. C.; Bozdemir, Ö. A.; Yildirim, L. T.; Siemiarczuk, A.; Akkaya, E. U. *Organic Lett.* **2008**, *10*, 3401.
91. Jose, J.; Burgess, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11021.
92. Han, J.; Jose, J.; Mei, E.; Burgess, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1684.
93. Kálai, T.; Jekő, J.; Hideg, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8395.
94. Brandt, W. W.; Dwyer, F. P.; Gyárfás, D. E. *Chem. Rev.* **1954**, *54*, 953.
95. Qi, D.; Tann, C. M.; Haring, D.; Distefano, M. D. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3081.
96. Barnham, K. J.; Kenche, V. B.; Ciccotosto, G. D.; Smith, D. P.; Tew, D. J.; Liu, X.; Perez, K.; Cranston, G. A.; Johansse, T. J.; Vlitakis, I.; Bush, A. I.; Masters, C. L.; White, A. R.; Smith, J. P.; Cherny, R. A.; Cappai, R. *PNAS* **2008**, *105*, 6813.
97. Riesgo, E. C.; Jin, X.; Thummel, R. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3017.
98. Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Goldammer, E. V.; Matuszak, E.; Kolkenbrock, H.; Tschesche, H.; Wenzel, H. R. *Biochim. Biophys. Acta* **1987**, *916*, 152.
99. Hartshorn, R. M.; Barton, J. K. *Am. J. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5919.
100. Sullivan, B. P.; Salmon, D. J.; Meye, T. J. *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 3334.
101. Bodige, S.; Macdonnell, F. M. *Tetrahedron Letters.* **1997**, *38*, 8159.
102. Ottaviani, M. F.; Ghatlia, N. D.; Bossmann, S. H.; Barton, J. K.; Dürr, H.; Turro, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8946.
103. Hubbell, W. L.; McConnell, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 314.
104. Hideg, K.; Lex, L.; Hankovszky, H. O.; Tigyi, J. *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 781.
105. Miyazaki, J.; Hideg, K.; Marsh, D. *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1103*, 62.
106. Leute, R.; Ullmann, E. F.; Goldstein, A.; Gerzenberg, L. A. *J. Am. Med. Assoc.* **1972**, *221*, 1231.
107. Montgomery, N. R.; Holtzman, J. L.; Leute, R. K.; Dewes, J. S.; Bolz, G. *Clin. Chem.* **1975**, *21*, 221.

108. Selvendiran K.; S.; Kuppusamy M. L.; Bratasz A.; Tong L.; Rivera B. K.; Rink C.; Sen C. K.; Kálai T.; Hideg K.; Kuppusamy P. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2009**, *3*, 959.
109. Kálai, T.; Mugesh, G.; Roy, G.; Sies, H.; Berente, Z.; Hideg, K. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3564.
110. Alexy, T.; Tóth, T.; Márton, Zs.; Horváth, B.; Koltai, K.; Fehér, G.; Késmárky, G.; Kálai, T.; Hideg, K.; Sümegi, B.; Tóth, K. *J. Cardiovasc. Pharm.* **2004**, *41*, 423.
111. Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Bódi, I.; Frank, L. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1138.
112. Shankar, R.A.; Hideg, K.; Zweier, J.L.; Kuppusamy, P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *292*, 838.
113. Twomey, P.; Taira, J.; DeGraff, W.; Mitchell, J. B.; Russo, A.; Krishna, M. C.; Hankovszky, H. O.; Frank, L.; Hideg, K. *Free Rad. Biol. Med.* **1997**, *22*, 909.
114. Deres, P.; Halmosi, R.; Tóth, A.; Kovács, K.; Pálfi, A.; Habon, T.; Czopf, L.; Kálai, T.; Hideg, K.; Sümegi, B.; Tóth, K. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2005**, *45*, 36.
115. Li, H.; Xu, K. Y.; Zhou, L.; Kálai, T.; Zweier, J. L.; Hideg, K.; Kuppusamy, P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, *295*, 563.
116. Kálai, T.; Khan, M.; Balog, M.; Kutala, K. V.; Kuppusamy, P.; Hideg, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5510-5516.
117. Singh, S. N.; Fletcher, R. D.; Fisher, S. G.; Singh, B. N.; Lewis, H. D.; Deedwania, P.C.; Massie, B. M.; Colling, C.; Lazzeri, D. *N. Eng. J. Med.* **1995**, *333*, 77.
118. Wilson, B. D.; Lippmann, M. L. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1990**, *141*, 1553.
119. Vrobel, T. R.; Miller, P. E.; Mostow, N. D.; Rakita, L. *Progr. Cardiovasc. Dis.* **1989**, *31*, 393.
120. Myers, J. L.; Kennedy, J. L.; Plump, V. *J. Hum. Pathol.* **1987**, *18*, 349.
121. Nicolescu, C. A.; Comeau, J. L.; Hill, B. C.; Bedard, L. L.; Takahashi, T.; Brien, J. F.; Racz, W. J.; Massey, T. E. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2007**, *220*, 60.
122. Carlsson, B.; Singh, B. N.; Temciuc, M.; Nilsson, S.; Li, Y-L.; Mellin, C.; Malm, J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 623.
123. Druzgala, P.; Milner, P. G. *Pat. US 2002/0193428A1*.
124. Hankovszky, H. O.; Hideg, K.; Lex, L. *Synthesis* **1980**, 914.

125. Csekő, J.; Hankovszky, H. O.; Hideg, K. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 940.
126. Robertson, J.; Biel, J. H.; DiPerro. *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 381.
127. Pálfi, A. The role of intracellular signaling in the cardioprotective effect of poly (ADP-ribose) polymerase inhibition. PhD dissz., **2007** PTE ÁOK.
128. Mannhold, R.; Steiner, R.; Haas, W.; Kaufmann, R. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1978**, *302*, 217.
129. Mannhold, R.; Zierden, P.; Bayer, R.; Rodenkirchen, R.; Steiner, R. *Arzneim. Forsch./Drug Res.* **1983**, *5*, 773.
130. Ford, J. M.; Hait, W. N. *Pharmacol. Rev.* **1990**, *42*, 155.
131. Al-Shawi, M. K.; Omote, H. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 45688.
132. Mitani, K.; Yoshida, T.; Sakurai, S.; Morikawa, K.; Iwanaga, Y.; Koshinaka, E.; Kato, H.; Ito, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 373
133. Dei, S.; Romanelli, M. N.; Scapecchi, S.; Teodori, S.; Chiarini, A.; Gualtieri, F. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2219.
134. Butora, G.; Bláha, L.; Rajsner, M.; Helfert, I. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992**, *57*, 1967.
135. Teodori, E.; Ettore, D.; Garnier-Suriellot, A.; Gualtieri, F.; Manetti, D.; Romanelli, M. N.; Scapecchi, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1873.
136. Triggle, J. D. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *74*, 1.
137. Theodore, L. J.; Nelson, W. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1309.
138. Rauckman, E. J.; Rosen, G. M.; Abou-Donia, M. B. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 564.
139. Hideg, K.; Lex, L. *J. Chem. Soc., Perkin I.* **1987**, 1117.
140. Dalcanale, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567.
141. Neugebauer, G. *Cardiovasc. Res.* **1978**, *12*, 247.
142. Mandal, R.; Kutala, K.V.; Khan, M.; Mohan, K. I.; Varadharaj, S.; Sridhar, A.; Carnes, C. A.; Kálai, T.; Hideg, K.; Kuppusamy, P. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2007**, *323*, 119.

Disszertáció alapjául szolgáló cikkek jegyzéke:

- I Synthesis of New, Paramagnetically Modified Heterocycles.
Kálai, T.; Bognár, B.; Jekó, J.; Hideg, K. *Synthesis* **2006**, 2573-2579.
- II Synthesis of Benzimidazoles Condensed with, or Linked to, Nitroxides or Heterocyclic *N*-Oxides. Bognár, B.; Kálai, T.; Hideg, K. *Synthesis* **2008**, 2439-2445.
- III Synthesis of New Double (Spin and Fluorescence) Sensor Reagents and Labels.
Bognár, B.; Ósz, E.; Hideg, K.; Kálai, T. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, 43, 81-86.
- IV Synthesis and Evaluation of the Permeability Transition Inhibitory Characteristics of Paramagnetic and Diamagnetic Amiodarone Derivatives.
Kálai, T.; Várbíró, G.; Bognár, Z.; Pálfi, A.; Hantó, K.; Bognár, B.; Ósz, E.; Sümegi, B.; Hideg, K. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 2629-2636.
- V Novel SOD-mimetic permeability transition inhibitor agent protects ischemic heart by inhibiting both apoptotic and necrotic cell death
Bognár, Z.; Kálai, T.; Pálfi, A.; Hantó, K.; Bognár, B.; Márk, L.; Szabó, Z.; Tapodi, A.; Radnai, B.; Sárszegi, Z.; Szántó, Á.; Gallyas, F.; Hideg, K.; Sümegi, B.; Várbíró, G. *Free Rad. Biol. Med.* **2006**, 41, 835.
- VI Cardioprotection by HO-4038, a novel verapamil derivative, targeted against ischemia and reperfusion-mediated acute myocardial infarction
Mohan, I. K.; Khan, M.; Sheik Wisel, Selvendiran, K.; Sridhar, K.; Carnes, C. A.; Bognár, B.; Kálai, T.; Hideg, K.; Kuppasamy, P. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2009**, 296, 140.

Köszönetmondás

Köszönetet mondok dr. Kálai Tamás és dr. Hideg Kálmán egyetemi tanároknak, a kémiai tudományok doktorainak munkám szakmai irányításáért. Köszönöm dr. P. Sár Cecília egyetemi docensnek támogatását, és az évek során nyújtott segítségét. Köszönetet mondok dr. Jekő József főiskolai tanárnak a tömegspektrometriai mérésekért, dr. Ősz Erzsébetnek, dr. Berente Zoltánnak és Gulyás Gergelynek az NMR vizsgálatokért.

Köszönöm a hazai és külföldi együttműködő partnerek Prof. Periannan Kuppusamy és munkatársainak (OSU, Columbus, USA), Prof. Sümegi Balázs és munkatársainak (PTE ÁOK) a biológiai vizsgálatokban nyújtott segítségét. Köszönöm dr. Fehér Andrea, Kulcsár Győző, doktoranduszok és diákkörösök, Balog Mária, Csokona Viola, Kish Krisztina, Lamperth Éva, Lazsányi Noémi, Fekete Tímea, Bős Tamás vegyésztechnikusok, dr. Deák Ivánné titkárnő és Sajóvölgyi Gábor kisegítők munkáját. Köszönet illeti az intézet előző munkatársait dr. Hankovszky Olgát, dr. Lex Lászlót, dr. Csekő Józsefet, dr. Kulcsár Gyulát, Halász Aladárnét, Huszár Teréziát, Kneif Józsefnét, Lovas Lászlónét és Ott Miklósnét, akik nagyban hozzájárultak a téma megalapozásához az 1970-es és 80-as években. Köszönöm a POTE és a PTE ÁOK volt és jelenlegi vezetőinek, alkalmazottainak, hogy a kutatáshoz szükséges infrastruktúrát biztosították.

Köszönöm hozzátartozóimnak, barátaimnak, akik az elmúlt években támogattak és a napi gondoktól mentesítve lehetővé tették, hogy a kutatómunkámra koncentrálnassak.