

**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

**Biológiailag aktív szénsavszármazékok vizsgálata és
felhasználásuk az *imidacloprid*, *phenserine* és *desloratadine*
származékainak szintézisében**

Tézisfüzet

Készítette: Király Imre
okl. vegyészmérnök

Témavezető: Dr. Novák Lajos
tud. tanácsadó

Konzulensek: Dr. Hornyánszky Gábor
egyetemi adjunktus

Dr. Volk Balázs
főosztályvezető-helyettes

Készült a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és
TechnológiaTanszékén

valamint

az EGIS Gyógyszergyár Nyrt. Kémiai Kutatási Főosztályán

2010

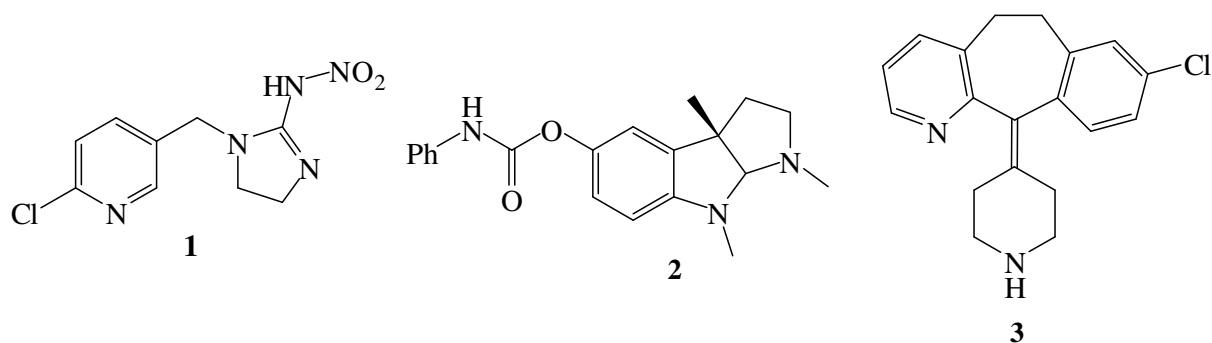
1. Bevezetés, célkitűzés

A biológiailag aktív hatóanyagok – növényvédőszer, gyógyszerhatóanyagok – között jelentős számban fordulnak elő szénsavszármazékok, melyek előállításai jellemzően a megfelelően kiválasztott származékok felhasználásával történnek. Közvetlen, széndioxidból-szénsavból induló származékképzés elvétve fordul elő szerves preparatív szintézisekben.

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia, majd később a Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő, Dr. Novák Lajos által vezetett kutatócsoport sikeresen állított elő az *imidacloprid*-dal (**1**, nitroguanidin-származék, növényvédőszer) analóg szerkezetű vegyületeket (1. ábra). Doktori munkám első részében célul tűztük ki az *imidacloprid* (**1**) egy újabb származékának és egy aktív metabolitjának előállítását, az alkalmazott szénsavszármazékok reaktivitásának vizsgálatát.

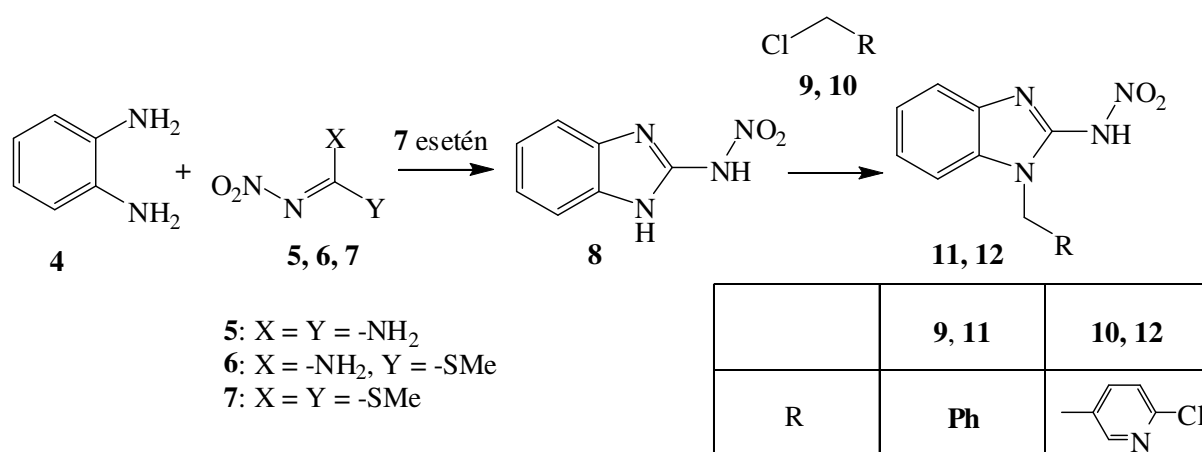
A kutatócsoport kísérleteket végzett Alzheimer-kór kezelésére alkalmas vegyületek szintézisére, e munka keretében feladatul kaptam az ACE-gátló hatással rendelkező *phenserine* (**2**, fenilkarbamát, gyógyszerhatóanyag) cikloalkano analogonjának szintézisét.

Az EGIS Gyógyszergyár Nyrt. Kémiai Kutatási Főosztályán Dr. Volk Balázs és Dr. Simig Gyula vezetésével sikerült a *desloratadine* (**3**, antihisztamin - gyógyszerhatóanyag) előállításának egy olyan technológiáját megvalósítani, melyben a hatóanyag szén-dioxiddal reagálva nagy tisztaságú, ismeretlen szerkezetű, kristályos „adduktot” eredményez. Bekapcsolódva az EGIS Gyógyszergyár Nyrt. kutatócsoportjának munkájába további célkitűzésem volt a *desloratadine*-CO₂ „addukt” léptéknövelhető előállításának kidolgozása, valamint a képződött termék szerkezetének meghatározása.



2. Az imidacloprid származékainak szintézise

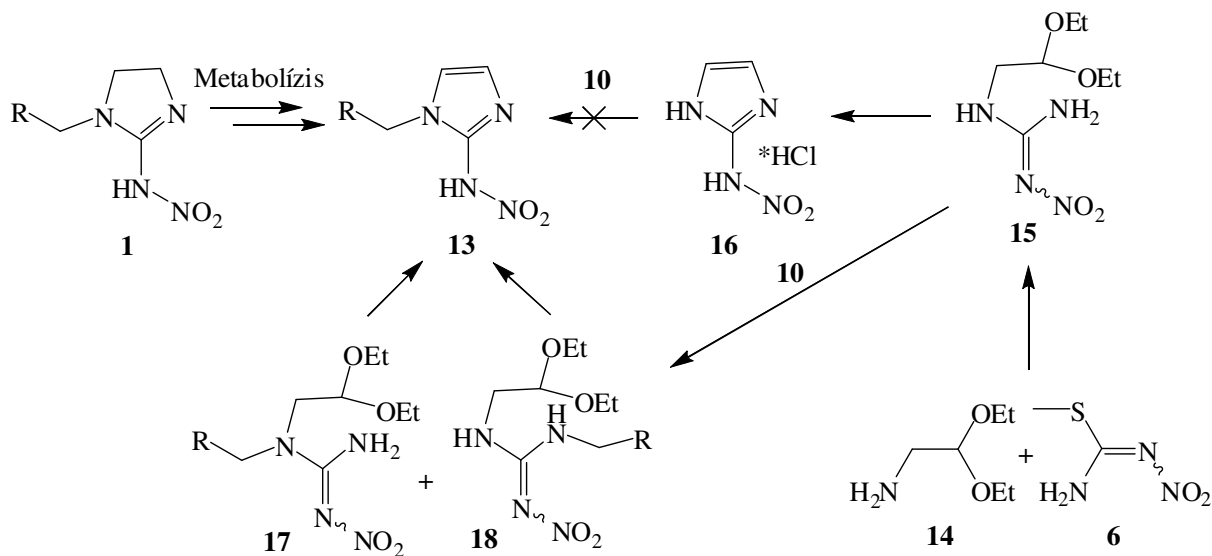
Az *imidacloprid* benzolgyűrűvel kondenzált származékának (**12**) előállításához a benzimidazol szerkezeti részlet kialakítását *o*-feniléndiamin (**4**) és egy megfelelően aktív szénsavszármazék (**7**) reakciójával sikerült megvalósítani (2. ábra). A gyűrűzárást az **5**-ös és a **6**-os vegyületekkel végezve nem jutottunk a kívánt benzimidazol származékhoz (**8**).



2. ábra

A végterméket a benzimidazol származék alkilezésével nyertük, mind a modellvegyület (**11**), mind a célvegyület (**12**) esetében.

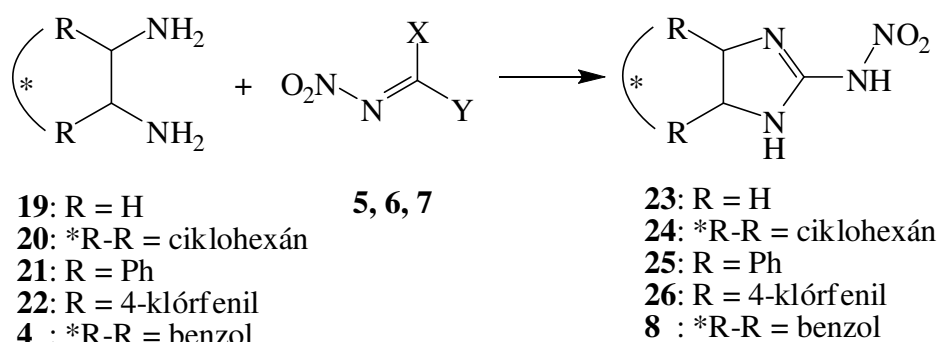
Az *imidacloprid* aktív metabolitjának (**13**) szintéziséhez a **14**-es és a **6**-os képletszámú vegyületekből kiindulva állítottuk elő a tervezett imidazol (**16**) származékot (3. ábra).



3. ábra

Szemben a benzimidazol származéknál tapasztaltakkal az imidazol-gyűrű alkilezését nem sikerült analóg módon végrehajtanunk. Kerülőutat választva, a **15**-tel jelölt vegyület alkilezését a gyűrűzárás előtt elvégezve, regioizomer-keverékhez jutottunk (**17**, **18**), melyeket egymástól elválasztottunk és jellemeztünk. Ez utóbbi komponenseket külön-külön, savas körülmények között reagáltatva, mindkét esetben ugyanahhoz a vegyülethez, a várt termékhez (**13**) jutottunk (3. ábra).

Az alkalmazott szénsavszármazékok reaktivitásának vizsgálatához az **5**-tel, **6**-tal és **7**-tel jelölt vegyületeket különböző aminok (**19-22**, **4**) segítségével gyűrűzárásra készítettük standardizált körülmények között.



4. ábra

A termelési adatok az alábbiak szerint alakultak (1. táblázat):

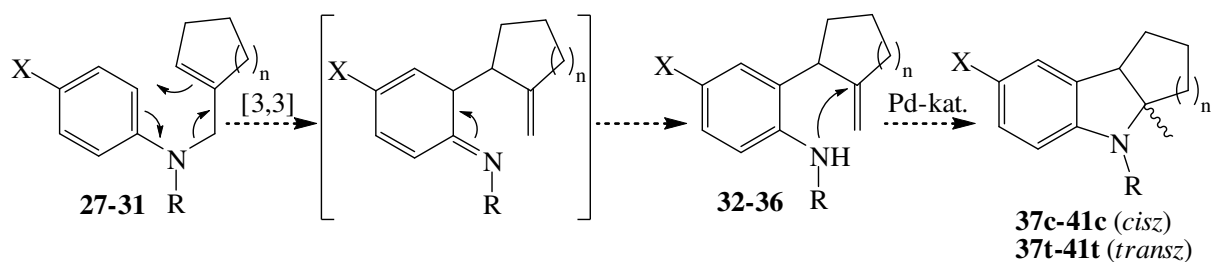
| Izolált termelési adatok [%] | | Alkalmazott aminok | | | | |
|--|----------|--------------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | | 19 | 20 | 21 | 22 | 4 |
| Alkalmazott szénsav- származékok | 5 | 57 | 62 | nem reagált | nem reagált | nem reagált |
| | 6 | 65 | 84 | 61 | 74 | nem reagált |
| | 7 | 61 | 90 | 88 | 99 | 67 |

1. táblázat

Az aromás gyűrűt nem tartalmazó aminok valamennyi savszármazékkal készségesen reagálnak, aromás szubsztitúció esetén a nitroguanidin, már nem hajlandó a gyűrűkialakításra, kondenzált gyűrű előállítására pedig egyedül a **7**-tel jelölt vegyület használatával volt megvalósítható.

3. A phenserine cikloalkanoindol analogjának előállítása

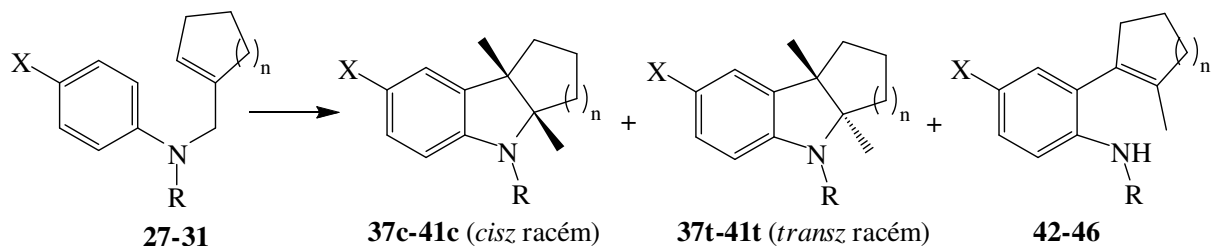
A cikloalkanoindol alapváz szintézisét [3,3] szigmatróp, aza-Claisen átrendeződés, majd azt követő katalitikus gyűrűzárás segítségével terveztük megvalósítani (5. ábra).



| Szubsztrát | X-csoport | R-csoport | n | Termékek |
|------------|-----------|-----------|---|-----------------|
| 27 | H | H | 1 | 37c, 37t |
| 28 | H | H | 2 | 38c, 38t |
| 29 | H | H | 3 | 39c, 39t |
| 30 | MeO | H | 1 | 40c, 40t |
| 31 | MeO | Me | 1 | 41c, 41t |

5. ábra

Megkísérelve az átrendezést **32-36** vegyületekké, a képződött termékek szétválasztása az esetek zömében három komponens izolálására/azonosítására vezetett, melyek meglepetésre a triciklusos termékek (**37c-41c, 37t-41t**) valamint átrendeződött, de nem gyűrűzárta vegyületek (**42-46**, 6. ábra, 2. táblázat).



6. ábra

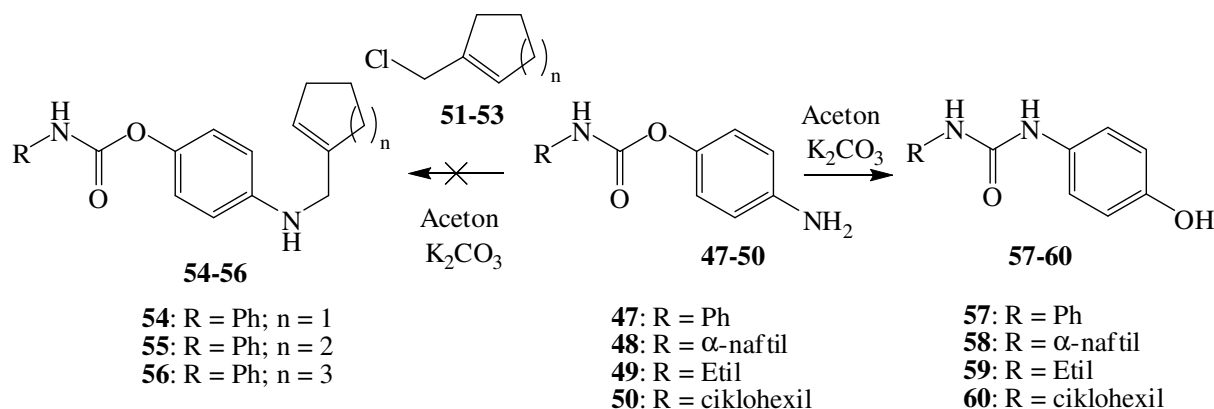
A gyűrűzárásra vonatkozó, izolált termelési adatokból (2. táblázat) látható, hogy a gyűrűzárás lejátszódása esetén a *cisz* termékkepződés a kedvezményezett, ill. öttagú gyűrűs szubsztrátoknál *transz* komponenst nem sikerült izolálnunk.

| Szubsztrát | X | R | n | Gyűrűzárt termék <i>cisz</i> | | Gyűrűzárt termék <i>transz</i> | | Izomerizált termék | |
|------------|-----|----|---|------------------------------|----|--------------------------------|---|--------------------|----|
| | | | | | | | | | |
| 27 | H | H | 1 | 37c | 50 | 37t | - | 42 | 8 |
| 28 | H | H | 2 | 38c | 20 | 38t | 7 | 43 | 6 |
| 29 | H | H | 3 | 39c | 27 | 39t | 9 | 44 | 9 |
| 30 | OMe | H | 1 | 40c | 40 | 40t | - | 45 | 11 |
| 31 | OMe | Me | 1 | 41c | - | 41t | - | 46 | 53 |

2. táblázat

A modellvegyületek (**37c-39c**, **37t-39t**) mellett a továbblépésben fontos, metoxi-csoportot tartalmazó szubsztrátok (**30**, **31**) reakciói eltérő eredményekre vezettek. Feltehetően sztérikus okok miatt az *N*-metil-csoportot tartalmazó származék (**31**) reakciójában nem keletkezett izolálható mennyiségben triciklusos termék. Ezért a szükséges vegyületet (**41c**) a gyűrűzárt **40c** származék utólagos *N*-metilezésével állítottuk elő.

Kísérleteket végeztünk a végtermék karbamát-funkciójának a szintézissor egy korábbi lépésében történő kialakítására. Ehhez a **47**-es vegyület alkilezését terveztük a megfelelő ciklusos halogenidekkel (**51-53**, 7. ábra). Várakozásainkkal ellentétben az **54-56** alkilezett származékok helyett az **57**-tel jelölt átrendeződött termékhez jutottunk az alkilező ágens minőségétől függetlenül. Ugyanezt a jelenséget tapasztaltuk abban az esetben is, amikor alkilező ágens távollétében 'vakpróbát' végeztünk. Megfigyeléseinket további karbamát származékokra (**48**, **49**) is általánosítottuk.



7. ábra

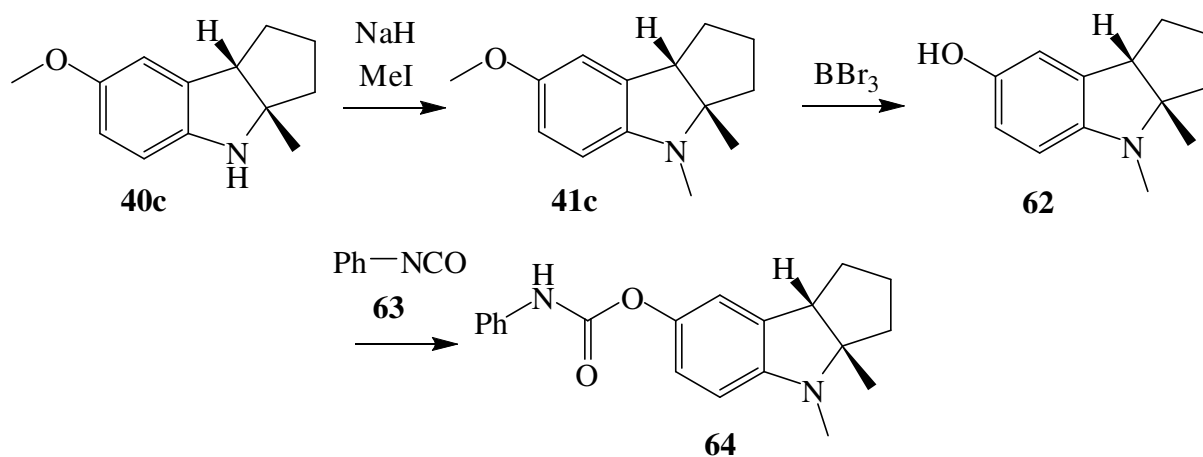
A báziskatalizált átrendeződési folyamatra vonatkozó izolált termelési adataink alapján (3. táblázat) az átésztereződési folyamat főként aromás vegyületeknél (**47**, **48**) jellemző.

Alifás származékok esetében a karbamát-karbamid átrendeződés csekély mértékű (**59**), ill. nem megfigyelhető (**60**).

| Szubsztrát | R-csoport | Termelés[%] | Termék |
|------------|-------------------|-------------|-----------|
| 47 | Ph- | 74 | 57 |
| 48 | α -naftil- | 60 | 58 |
| 49 | Etil- | 17 | 59 |
| 50 | Ciklohexil- | - | 60 |

3. táblázat

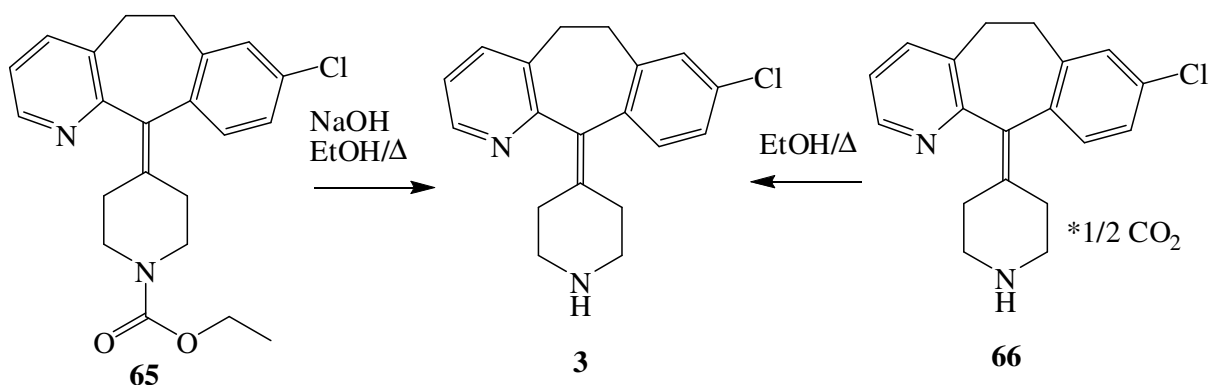
A nem várt átrendeződési reakció tehát megghiúsította egy alternatív reakciósor alkalmazását, ezért visszatérve a szakirodalomból ismert eljárásokhoz a **41c** vegyület dezmetilezésével, majd a képződött hidroxil vegyület (**62**) és fenil-izocianát (**63**) reakciójával jutottunk el a kívánt végtermékig (**64**).



8. ábra

4. A *desloratadine* bázis és CO₂-os adduktja előállításának léptéknövelése

A fejlesztési kísérletek kiindulópontja az EGIS Gyógyszergyár Nyrt. két korábbi szabadalma^{a,b}. Konkurens bejelentésekből és saját tapasztalatainkból valószínűsíthető volt, hogy a *desloratadine* bázis (3), előállítási technológiája további optimalizálási lehetőségeket rejt magában (9. ábra). Egy a szabadalmi mozgásterünket korlátozó bejelentésben^c, oltalom alá került azt általunk is kiválasztott etanol, mint reakcióközeg, és a forrponi hőmérséklet, mint reakciókörmény.



9. ábra

Megoldást nyomásálló, acél szerkezetű autoklávok használata kínált, amelyek segítségével túlnyomás alatt, az etanol légköri nyomáson mért forrponitját meghaladva tudtuk végrehajtani a *loratadine* (65) hidrolízisét. Az új technológia eredményeként kedvező termelési és tisztasági adatok mellett jutottunk a célvegyülethez (8. táblázat).

Az eljárás további előnye az alkalmazott bázis mennyiségének csökkenése, ill. az hogy léptéknövelt kísérletekben is reprodukálható eredménnyel szolgáltatta a végterméket.

A kutatócsoportban először előállított és jellemzett *desloratadine*-CO₂ addukt (66), mint a bázisképzés szubsztrátja csupán elvi jelentőségű, viszont segítségével igen nagy tisztaságban juthatunk a célvegyülethez (8. táblázat).

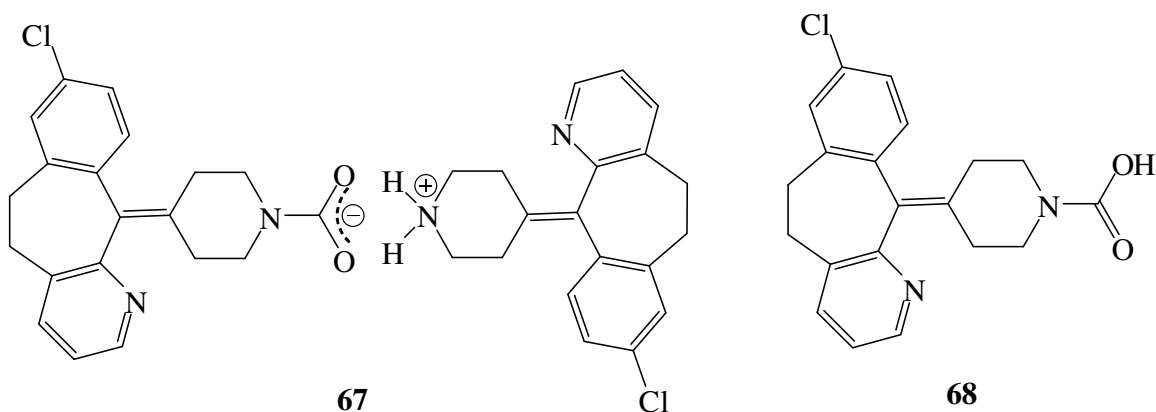
| Szubsztrát | Oldószer | NaOH [mól ekvivalens] | Termelés [%] | Minőség (HPLC) [%] |
|------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|
| 65 | MeOH ^c | 10,5 | 94 | 99,8 |
| 65 | EtOH ^c | 10,5 | 88,7 | 99,5 |
| 65 | 2-Metoxietanol ^a | 6-7 | 91,5 | 99,1 |
| 65 | EtOH | 3,75 | 94, 96 ^d | 99 |
| 66 | EtOH ^b | - | 63,0 | 99,8 |
| 66 | EtOH | - | 87 ^e | 99,97 |

^aWO2006003479; ^bWO2008050162; ^cWO 2004029039; ^dMéretnövelt, 1,5 kg *loratadine*-ból iduló gyártás; ^eJavított eljárás.

8. táblázat

5. A desloratadine-CO₂ addukt szerkezete

A kutatócsoportban korábban megfigyelt és jellemzett^a *desloratadine*-CO₂ (**66**) komplex pontos szerkezetének igazolásához tanulmányoztuk a szakirodalomban fellelhető hasonló vegyületek szilárd- és oldatfázisban mért spektrális tulajdonságait, melyek megerősítették azt a feltételezést, hogy a keresett szerkezet a molekuláris addukttal szemben, kovalens vegyületben (**67**) köti meg a CO₂-ot. Erre engedtek következtetni a szokatlanul nagy stabilitást és gyenge oldhatóságot mutató vizsgálati eredmények is.



10. ábra

Ugyancsak az ammónium-karbamát szerkezetet támasztják alá a bázis, és a bázis CO₂-dal, valamint ¹³CO₂-dal képzett komplexeinek szilárd ¹³C-NMR vizsgálati eredményei.

Látszólagos ellentmondást mutatnak viszont a szilárdfázisú eredményekkel az oldatfázis vizsgálati tapasztalatai. A komplex (**67**) oldatából végzett rutin vizsgálatok során, mindössze a piperidin-gyűrű kémiai eltolódásainak változása (¹H-NMR) sejteti a CO₂ jelenlétét, ill. a *desloratadine*-nal korreláló karbonil-jel nem látható a spektrumokban.

Véleményünk szerint magyarázatot jelenthet a tapasztalt ellentmondásokra, ha feltételezzük egy dinamikus egyensúly létrejöttét az oldatban az amin (**2**), a CO₂, a minta/oldószer víztartalma, valamint a képződött komponensek (**67**, **68**) és a hidrogén-karbonát ion között. Az NMR mérés standard (rutin) vizsgálati körülményei esetében, a gyors egyensúlyi folyamatok eredőjét látjuk, amely így nem ad információt a CO₂ „helyét” illetően. Ugyanakkor az egyensúlyi rendszert befolyásolva (oldószerhatás, vizsgálati hőmérséklet) az egyes egyensúlyi komponensek, így a szabad karbaminsav is (**68**) megfigyelhetővé válnak, és indirekt módon lehetővé teszik az ammónium-karbamát szerkezet igazolását oldatfázisban is.

6. Tézisek

Sikeresen megvalósítottuk az *imidacloprid* benzolgyűrűvel kondenzált származékának, valamint egyik aktív metabolitjának szintézisét. Az előállítások során alkalmazott szénsavszármazékokat standardizált körülmények között különböző típusú diaminokkal reagáltatva megállapítottuk, hogy a dimetil nitroditioimidokarbonát rendelkezik a legaktívabb gyűrűzárási készséggel.

Aza-Claisen átrendeződés segítségével megvalósítottuk a *phenserine* ciklopentanoindol származékának a szintézisét. Kimutattuk, hogy a reakciósorban az aza-Claisen átrendeződés körülményei között spontán gyűrűzáras történik, amely a számunkra szükséges triciklusos alapvázat szolgáltatja. Utóbbi jelenséget kiterjesztettük hat- és héttagú cikloalkanoindol származékokra is.

A *phenserine* fenilkarbamát-funkciójának alternatív kialakítása közben nem várt karbamát-karbamid átalakulást észleltünk, mely megfigyelésünket további alkilkarbamátok esetében is igazoltunk.

Kidolgoztunk egy léptéknövelhető, szabadalmilag független technológiát a *desloratadine* és CO₂-dal alkotott vegyületének előállítására, mellyel kedvező termelési és tisztasági paraméterek mellett juthatunk el a célvegyületekig.

Megfelelő körülményeket választva igazoltuk a *desloratadine*-CO₂ vegyület szerkezetét, mint ammónium-karbamát származék.

Bizonyítottuk az oldatfázisban jelentkező egyensúlyok létezését, és azonosítottuk az egyensúlyi komponenseket, így a szabad karbaminsavat is.

7. A PhD dolgozat alapját képező közlemények:

1. Novák L., Hornyánszky G., **Király I.**, Rohály J., Kolonits P., Szántay Cs.: Preparation of new imidacloprid analogues

Heterocycles **2001**, 55, 1, 45-58. IF: 0,970; FID: 8

2. **Király I.**, Hornyánszky G., Novák L.: Investigation of amino-Claisen rearrangement in the synthesis of the derivatives of *phenserine*

Periodica Polytechnica Ser. Chem. Eng. **2003**, 47, 1, 70-71. IF: - ;

3. **Király I.**, Hornyánszky G., Kupai K., Novák L.: Synthesis of cycloalkanoindoles, the carba analogs of *physostigmine*

Heterocycles **2008**, 75, 1, 43-56. IF: 0,980; FID: 2

4. Mezei T., Volk B., **Király I.**, Simig Gy.: A new Addition compound of *desloratadine* with carbon dioxide

Organic Process Research & Development **2008**, 12, 855-859. IF: 1,905;