



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

**CIKLOALKANOINDOL ALAPVÁZ KIALAKÍTÁSA PERICIKLIKUS  
REAKCIÓVAL, A REAKCIÓK VIZSGÁLATA, OPTIMALIZÁLÁSA ÉS  
SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA**

Tézisfüzet

Készítette: Kupai Katalin okl. vegyészmérnök  
Témavezető: Dr. Novák Lajos egyetemi tanár  
Konzulensek: Dr. Hornyánszky Gábor e. docens  
Dr. Király Imre kutató mérnök

Készült a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem  
Szerves Kémia és Technológia Tanszékén

2013



## 1. Bevezetés, célkitűzés

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia, majd később a Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő, Dr. Novák Lajos által vezetett kutatócsoporthoz 2003-ban csatlakoztam, Dr. Hornyánszky Gábor közvetlen irányítása mellett.

A modern társadalom fejlettségének köszönhetően a népesség előregszik és egyre nagyobb hányadánál fordul elő időskori demencia. Az agy egyes területeiben (agykéreg, hippocampus) szelektív szövetelhalás következik be, melynek eredményeként, ill. ezzel egyidejűleg csökken az agyi ingerület-átvitel egy fontos résztvevőjének az acetilkolinnak a részaránya. A számos kutatási irányzat egyike az acetilkolinészteráz enzim (AChE) gátlásán keresztül tesz kísérletet a betegség szinten tartására, ill. előrehaladásának lassítására. Az enzim az agyban természetes úton keletkező acetilkolin gyors metabolizálásával, csökkent neurotranszmitter szintet, un. kolinerg deficitet eredményez.

### ***A Physostigmine és a Phenserine, mint AChE-gátlók***

Az afrikai kalabár bab (*Physostigma venesoum*) izombénító hatását már benszültött törzsek is ismerték, ami a növényben található alkaloid a *Physostigmin* (**1**) AChE-gátló hatásának köszönhető, amit az enzim karbamoilezésével ér el.

### 1.ábra

A *Physostigmine*-nek, mint „lead”-molekulának számos származékát készítettek el kedvezőbb toxicitási, ill. aktivitási mutatók reményében, melyek közül a (-)-*Phenserine* (**2**) kiemelkedően kedvező biológiai és farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkezik.

A (-)-*Phenserine* (**2**) *in vitro* vizsgálatai során igazolták, hogy hatása kettős, az enzimgátlás mellett mintegy 30%-kal csökkenti a neurotoxikus amiloid fehérje képződését is. Sajnos azonban a klinikai vizsgálatok nem hozták meg a várt eredményt.

Ekkor a figyelem a (+)*Phenserine*-re, az enantiomerjére irányult. (**3**, Posiphen®). Ez utóbbi hatóanyag különbsége enantiomerjétől, hogy relatíve kisebb aktivitással kötődik az AChE-enzimen, viszont közel azonos vagy nagyobb arányban szorítja vissza az (amyloid prekursor protein) APP szintézisét. Ennek megfelelően a kívánt intenzitású AChE-gátlást nagyobb dózis mellett még kisebb APP szint elérésével teszi lehetővé. Mindezek mellett a (+)*Phenserin*-t sikerrel alkalmazták állatkísérletes összejt terápiában is.

A Posiphen® fejlesztői 2010-es bejelentésükben a klinikai vizsgálatok pozitív tapasztalatairól számoltak be.

Célunk olyan *Phenserine* analogonok előállítására volt, melyek a C gyűrűn heteroatomot nem tartalmaznak. A kutatócsoportban korábban végzett kísérletekben megállapították, hogy *N*-cikloalkenil szubsztituált anilinek (**4a-c**) és *N*-metilszármazékaik (**5a,b**) aza-Claisen átrendeződését spontán gyűrűzáródás követi, a kívánt triciklusos alapvázat eredményezve (2. ábra).

## 2. ábra

Kutatómunkám során először az 5-metoxi-szubsztituált tartalmazó származék előállításával foglalkoztam, mely lehetőséget kínál a célmolekula kialakítására. Új tisztítási eljárást dolgoztam ki, amivel a fellépő bomlás visszaszorítható, Az így nyert gyűrűzart vegyületből a karbamát rész már könnyen kialakítható.

Előállítottam bróm- és klór-szubsztituált cikloalkanoindol vegyületeket, melyekből később keresztkapcsolási reakciót alkalmazva további származékokat állítottam elő.

Az átrendeződés és a gyűrűzárás mechanizmusát számítási kémia segítségével modelleztük, illetve új lehetséges utat vázoltunk, mely termodinamikailag és kinetikailag is kedvezőbb. A reakciókat különböző körülmények között megvizsgálva optimalizáltam azokat.

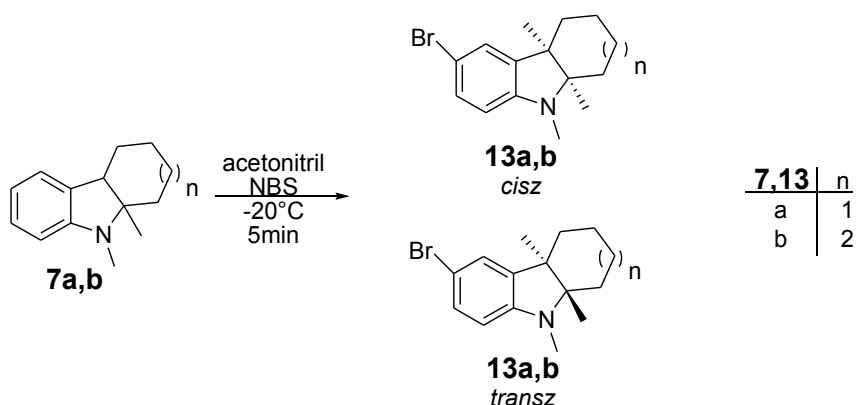
## 2. A metoxi- és halogén szubsztituenst tartalmazó cikloalkanoindol analogonok előállítása

Metoxi-szubsztituált N-cikloalkenil-N-metil-anilinek esetében a gyűrűzés termékei elbomlottak. Amikor a tisztítás során a kissé savas szilikagélt neutrális alumíniumoxid géltre cseréltem, a bomlás háttérbe szorítható volt, és a kívánt gyűrűzart terméket izoláltam. Az elkülönített gyűrűzart vegyületből (**18**, 6. ábra) a végtermékek már könnyen nyerhetők.

Így sikerült az öttagú cikloalkánt tartalmazó származékon túl, két új, a 6 és a 7 tagú fenilkarbamát-származékot előállítanom (**10**, **11**, **12**).

3. ábra

Brómot tartalmazó származékok esetében a gyűrűzés körülményei között halogénvesztés történt, így szubsztituens nélküli cikloalkanoindol-származékot (**7**) sikerült izolálni. Ezért a későbbi keresztkapcsolásos reakciókhoz szükséges vegyületeket (**cisz-13a,b**) N-bróm-szukcinimid alkalmazásával állítottam elő (4. ábra).



4. ábra

Megvizsgáltam 4-brómanilinszármazékokat és 5-brómindolt, hogy a gyűrűzés körülményei között hogyan viselkednek. Azt tapasztaltam, hogy csak az indol esetében történik brómvesztés. Ezen vegyületek kérdéses helyzetében - 4-es pozíció – kiszámoltuk a

szén- illetve brómatomok parciális töltéseloszlását. Szignifikáns különbség nem adódott az anilinszármazékok és az indol között, ezért feltételezhető, hogy a reakció nem ionos mechanizmusú. Így azt feltételezzük, hogy a reakció gyökös mechanizmussal játszódik le, ami egyébként gyakori a brómvegyületek esetében. Ezt támasztja alá az a tény is, hogy klór-szubsztituens esetében a jelenséget nem tapasztaltam.

### 5. ábra

Klór-szubsztituens esetében kissé alacsonyabb hőmérsékleten (140-150°C) sikerült gyűrűzárt termékeket (**14**) izolálni, de a kátrányosodás ebben az esetben sem volt elkerülhető (5. ábra). Később azonban kiderül, hogy ez a vegyület, Suzuki kapcsolásra nem alkalmas.

### 3. Számításos kémia alkalmazása a mechanizmus vizsgálatára

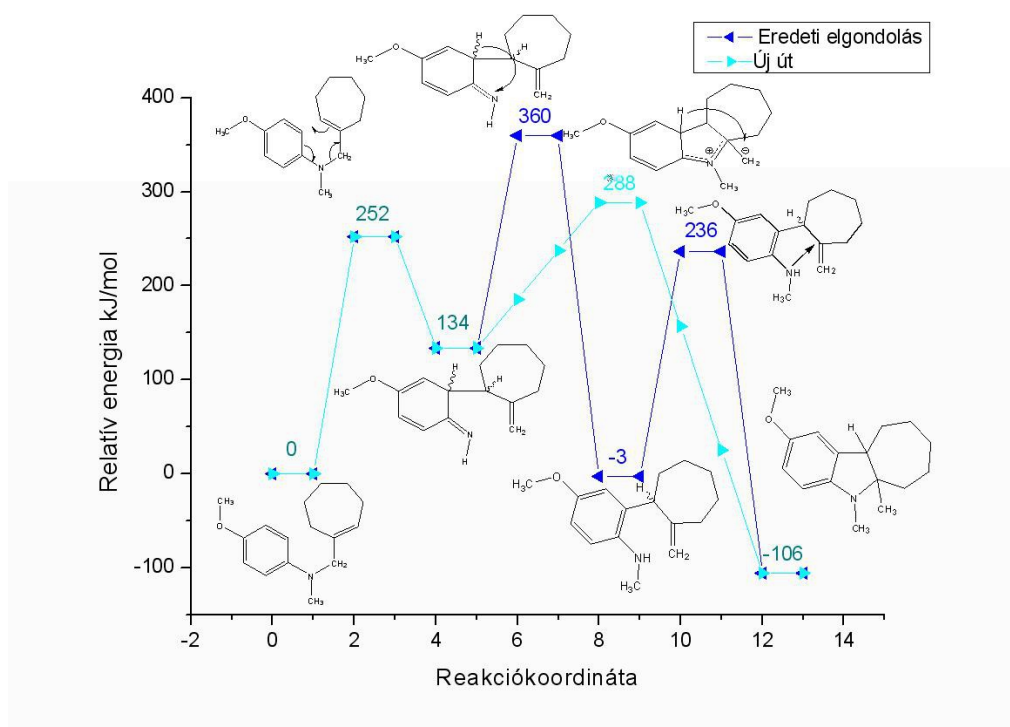
Korábbi feltételezésünk az volt, hogy a gyűrűzárási reakció során a molekulában először egy [3,3]-szigmatróp átrendeződés történik (**16**), amit rearomatizáció követ, majd az *exo* helyzetű kettős kötés egyrészt berendeződik a gyűrűbe (**17**), másrészt megtörténik a gyűrű záródása (6. ábra). Az átrendeződés mechanizmusát kvantumkémiai módszerrel is alá kívántam támasztani.

### 6. ábra

A reakció 3 elemi lépésből áll, és a rearomatizációs lépéshez szükséges energia is elég magasnak adódott. Ez arra ösztönzött, hogy új mechanizmustervet dolgozzunk ki.

7. ábra

Feltételezésünk szerint az első szigmatróp átrendeződést egy újabb periciklikus lépés egy Alder-én reakció követ. Az utóbbit számításaink is valószínűsítették (1. diagram).



1. diagram

Így mind kinetikailag (alacsonyabb aktiválási energia), mind termodinamikailag (eggyel kevesebb elemi reakció) kedvezőbb reakcióutat sikerült felvázolni.

A várt eredménynek megfelelően katalizátor alkalmazása még tovább csökkent a reakcióhoz szükséges energiamennyiséget.

#### 4. A gyűrűzárás optimalizálása

Korábbi kísérleteimben a gyűrűzárási reakciókat szulfolánban végeztem katalitikus mennyiségű  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  jelenlétében. A gyűrűzárásnak a 170-180°C kedvez, míg ennél alacsonyabb és magasabb hőmérsékleten a gyűrűzárt termék keletkezése csökkent.

Ionos folyadékból a termék (**7a**, 4. ábra) egyszerű extrakcióval kinyerhető, ami lehetővé teszi gázkromatográfiás vizsgálatokkal a reakció lefutásának nyomon követését is.

Így lehetőség nyílt a reakcióelegy töménységének, az adagolás módjának, a katalizátor töménységének, illetve mennyiségének, és a reakció hőmérsékletének a reakcióra gyakorolt hatását megfigyelni

Ezeket a tapasztalatokat figyelembe véve megállapíthatjuk, hogy a gyűrűzárási reakciónak kedvez a magasabb hőmérséklet, töményebb reakcióelegy és katalizátor alkalmazása, amit egy részletben adunk a reakcióelegyhez. Ezeket figyelembe véve a gyűrűzárást elvégeztem az első táblázatban látható körülmények között: 185-190°C-on 500 mg anyagot 500 ml ionos folyadékban oldottam, és az 1:1 hígítású katalizátort egy részletben adtam a reakcióelegyhez. Így kaptam az eddigi legjobb eredményt.

hőmérséklet	idő	<b>5a</b>	<b>7a</b>	<b>9a</b>	melléktermékek
°C	perc	GC %	GC %	GC %	GC %
190	5	0	68	4	28

1. táblázat

Az ionos folyadékok alkalmazása a reakcióelegy könnyebb feldolgozásra és környezetkímélőbb technológia kidolgozására is lehetőséget adnak.

A reakció elvégezve mikrohullámú körülmények között, a várt eredménynek megfelelően a gyűrűzárás megtörtént, mind szulfolánban, mind ionos folyadékban is.

Az oldószermentes körülmény kipróbálása azonban nem várt eredményt hozott. Gyenge termeléssel, de sikerül gyűrűzárt terméket (**7a**) izolálni. Ez azért meglepő, mert korábban termikus körülmények között oldószermentes közegben nem sikerült gyűrűzárt terméket kiperarálnunk.

	oldószer nélkül	szulfolán	ionos folyadék (BMIM- BF <sub>4</sub> )
--	-----------------	-----------	--



	<i>GC% (cis/transz)</i>	<i>GC% (cis/transz)</i>	<i>GC% (cis/transz)</i>
termikus	–	26 / 14	34 / 9,3
mikrohullámú	10 / 5,4	17,2 / 8,5	18,1 / 7,6

2. táblázat

Ennek magyarázata lehet, hogy termikus esetben mire a célhelyig eljut a hő, a katalizátor elbomolhat, elpárologhat, és a kiindulási anyag is elkátrányosodhat.

## 5. Keresztkapcsolási reakciók

További származékképzés céljából Suzuki kapcsolást végeztem a már korábban előállított halogénvegyületekkel.

## 8. ábra

Az első két esetben a kapcsolódás jó hatásfokkal lejátsszódik. Abban az esetben, ha kapcsolóágensként *p*-nitro-fenilboronsavat használtam, a várt termék jóval kisebb mennyiségben volt izolálható. A nitrocsoport dezaktiváló hatása a reakcióban érvényesül, ez azt jelenti, hogy a termelés alacsonyabb lett, közel harmadára esett vissza.

A Suzuki kapcsolás során a C gyűrű tagszáma lényegesen nem befolyásolta a reakció eredményét.

## 6. Tézisek

- 1) Új tisztítási eljárás alkalmazásával előállítottam kétfajta metoxi-szubsztituált 6- és 7-tagú cikloalkán gyűrűt tartalmazó triciklusos alapvázat (karbazol és oktahidrociklohept[*b*]indol), melyből kialakítottam két új *Phenserine* analogont.<sup>1,3</sup>
- 2) Kvantumkémiaili számításokkal alátámasztottam szubsztituált *N*-cikloalkenil-*N*-metil-anilinek gyűrűzárási reakciójának mechanizmusát. A reakció során két periciklikus, egy aza-Claisen és egy Alder-én reakció követi egymást. Az új mechanizmus egy elemi lépéssel kevesebbet tartalmaz és energiaszükséglete is kisebb, így kinetikailag és termodinamikailag is kedvezőbb.<sup>3</sup>
- 3) A reakciókörülmények változtatásával kimutattam az *N*-cikloalkenil-*N*-metil-anilin és 4-metoxiszármazékának gyűrűzáródási lépését befolyásoló tényezők hatását. Az *N*-cikloalkenil-*N*-metil-anilin gyűrűzáródási reakciójában mikrohullámú körülmények között, oldószer használata nélkül is sikerült karbazolvázat kialakítani, míg termikus körülmények között ez nem volt lehetséges.<sup>4</sup>
- 4) Kimutattam, hogy a 4-bróm-cikloalkenilmetil-*N*-metilanilin-származékok gyűrűzárási reakciójában brómvesztés történik, és a folyamat feltételezésünk szerint gyökös mechanizmussal játszódik le.<sup>2</sup> A reakció körülményei között anilinszármazékok (4-brómanilin, 4-bróm-2-metilanilin és a 4-bróm-*N,N*,2-trimetilanilin) esetében nem, de az 5-brómindol esetében szintén történik brómvesztés.
- 5) Palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakcióval előállítottam hat új, várhatóan APP szintézist gátló vegyületet. A vegyületeket 3 fajta arilbórsav (4-fenoxifenil, 4-trifluormetilfenil és 3-nitrofenil) és 2 féle bróm-szubsztituált triciklusos alapváz (karbazol és oktahidrociklohept[*b*]indol) kombinációjával hoztam létre.<sup>2</sup>

## 7. A PhD dolgozat alapját képező közlemények:

1. Király I., Hornyánszky G., **Kupai K.**, Novák L.: Synthesis of cycloalkanoindoles, the carba analogs of *physostigmine*  
*Heterocycles* **2008**, 75, 43-56.

IF: 1,014 független idéző: 2

2. **Kupai K.**, Hornyánszky G., Bánóczy G., Novák L.: Facile synthesis of cycloalkanoindole derivatives by aza-Claisen rearrangement  
*Monatshefte für Chemie - Chemical Monthl.* **2012**, 143, 1663-1669

IF: 1,532

3. **Kupai K.**, Hornyánszky G., Bánóczy G., Kolonits P., Novák L.: A Convenient Method For The Preparation Of Cyclohepta[b]indole Derivatives  
*Central European Journal of Chemistry* **2012**, 10, 91-95

IF: 1,073

4. **Kupai K.**, Hornyánszky G., Novák L.: Investigation of the preparation of cycloalkano-indole derivative in ionic solvent  
*Periodica Politechnica* **2013**, közlésre elfogadva

IF: 0,27

K. Kupai, G. Hornyánszky, L. Novák, Budapest, *Doktoráns Konferencia*, 2009, előadás

K. Kupai, I. Király, G. Hornyánszky, L. Novák, Marosvásárhely, *XV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, 2009, előadás

K. Kupai, I. Király, G. Hornyánszky, L. Novák, Kolozsvár, *XIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, 2008, előadás

K. Kupai, I. Király, G. Hornyánszky, L. Novák, Hajdúszoboszló, *Vegyészkonferencia*, 2008, poszter

K. Kupai, G. Hornyánszky, L. Novák, Budapest, *Doktoráns Konferencia*, 2006, előadás

## 8. Egyéb közlemények

A. Tomin, G. Hornyánszky, K. **Kupai**, Zs. Dorkó, L. Ürge, F. Darvas, L. Poppe, Lipase-catalyzed kinetic resolution of 2-methylene-substituted cycloalkanols in batch and continuous-flow modes, *Process Biochem.*, **2010**, 45, 859-863.

IF: 2,444

A. Tomin, K. Kupai, G. Hornyánszky, L. Poppe, Sopron, *Centenárium Vegyészkonferencia*, 2007 poszter

G. Hornyánszky, I. Király, K. Kupai, L. Novák, Sopron, *Centenárium Vegyészkonferencia*, 2007, előadás