

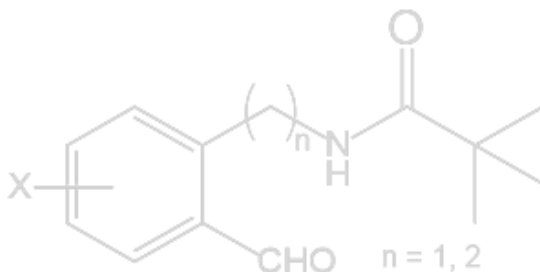


BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

FORMILEZETT *N*-PIVALOIL FENILETIL- ÉS BENZIL-AMINOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA

Tézisfüzet

Készítette: Hargitai Csilla Eszter



Témavezető: Dr. Volk Balázs

Konzulensek: Dr. Simig Gyula

Dr. Nagy Tamás

Koványiné Dr. Lax Györgyi



Készült az Egis Gyógyszergyár Zrt. Hatóanyagfejlesztési Igazgatóságán

Budapest, 2019

1. Bevezetés és irodalmi háttér

Az izokinolinok és részlegesen telített származékaik (dihidro- és tetrahidroizokinolinok) fontos csoportját alkotják a gyógyászati célokra alkalmazható természetes és szintetikus vegyületeknek. A benzil-izokinolin vázas alkaloidok közül a papaverine-t görcsoldóként,¹ a berberine-t antibakteriális és humán ráksejtekkel szembeni citotoxikus hatása miatt használják a gyógyászatban.²

A szintetikus úton előállított izokinolin-származékok változatos biológiai hatással rendelkeznek. A drotaverine a simaizomgörcsök és epeutakat érintő megbetegedések esetén leggyakrabban alkalmazott gyógyszer.³ A rákellenes kutatásban mérföldkőként emlegetik a trabectedint, amely lágy szövetek szarkómáinak kezelésére szolgál.⁴ A nomifensine a noradrenalin és dopamin visszavételt gátolja a szervezetben, ennek eredményeképpen nyugtató, antidepresszáns hatású.⁵

A disszertáció témájához szerkezetileg leginkább hasonló, 1. ábrán látható 1,8-diszubsztituált *N*-acilezett gyógyszerjelölt származékok (**7a,b** és **8**) kalcium-csatorna blokkolók, a krónikus fájdalom csillapításában játszhatnak szerepet.^{6,7}

A tézisfüzet vegyületeinek számozása megegyezik a disszertáció vegyületszámozásával.

¹ S. Mussa, T. J. Guzik, E. Black, M. A. Dipp, K. M. Channon, D. P. Taggart, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **2003**, *126*, 1798–1805.

² K. Zou, Z. Li, Y. Zhang, H. Zhang, B. Li, W. Zhu, J. Shi, Q. Jia, Y. Li, *Acta Pharmacol. Sin.*, **2016**, *38*, 157–167.

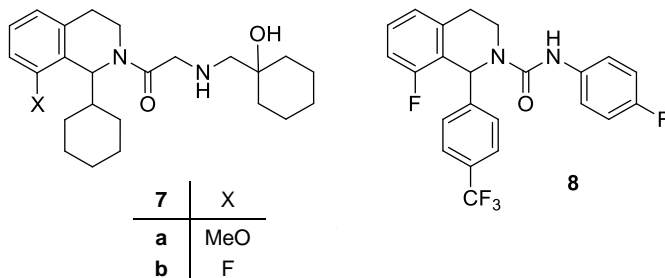
³ D. Tomaszewski, M. Balkota, *J. Biomed. Res. Int.*, **2015**, 1–7.

⁴ I. P. Singh, P. Shah, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2017**, *27*, 17–36.

⁵ R. N. Brogden, R. C. Heel, T. M. Speight, G. S. Avery, *Drugs*, **1979**, *18*, 1–24.

⁶ T. Ogiyama, K. Yonezawa, M. Inoue, N. Katayama, T. Watanabe, S. Yoshimura, T. Gotoh, T. Kiso, A. Koakutsu, S. Kakimoto, J. Shishikura, *J. Bioorg. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 4638–4648.

⁷ N. A. Tamayo, Y. Bo, V. Gore, V. Ma, N. Nishimura, P. Tang, H. Deng, L. Klionsky, S. G. Lehto, W. Wang, B. Youngblood, J. Chen, T. L. Correll, M. D. Bartberger, N. R. Gavva, M. H. Norman, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 1593–1611.

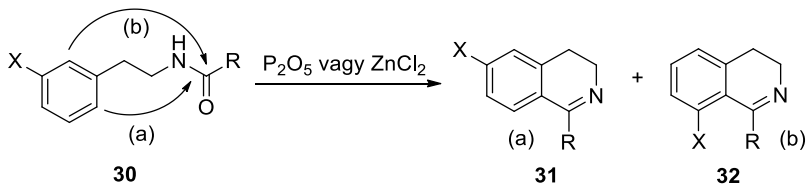


1. ábra. 1,8-Diszubsztituált 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin származékok (**7a,b** és **8**)

Az izokinolinvázas vegyületek előállításának klasszikus módszerei a Bischler-Napieralski (B-N), Pictet-Gams (P-G), Pictet-Spengler (P-S) továbbá az itt nem részletezett Pomeranz-Fritsch (P-F) szintézisek.⁸ A B-N reakciók 3,4-dihidroizokinolinhoz, a P-G gyűrűzárások izokinolinhoz, a P-S módszer pedig tetrahidroizokinolinhoz vezet.

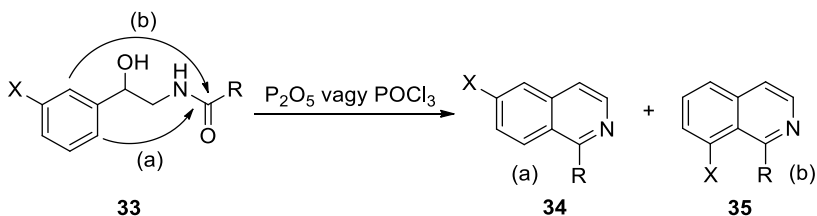
Az aminoalkil oldallánchoz képest *meta*-helyzetű szubsztituenset tartalmazó kiindulási vegyület (**30**, **33**, **36**, 2. ábra) esetében, ha az aromás gyűrű mindkét *orto*-helyzete szubsztituátlan, regioizomerek keletkezésére van lehetőség. Ezek arányát és a gyűrűzáráshoz szükséges reakciókörülményeket a benzolgyűrűn található szubsztituensek elektronikus és szterikus tulajdonságai határozzák meg. A B-N, P-G és P-S reakciókban az ábrán feltüntetett 8-szubsztituált izomerek (**32**, **35**, **38**) keletkezése szterikus okokból rendszerint kedvezőtlen.

Bischler-Napieralski szintézis:

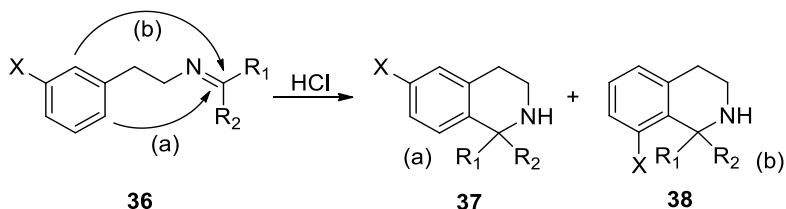


⁸ Bruckner Győző: Szerves Kémia III/1, 520–528. old., Tankönyvkiadó, Budapest, 1964.

Pictet-Gams szintézis:

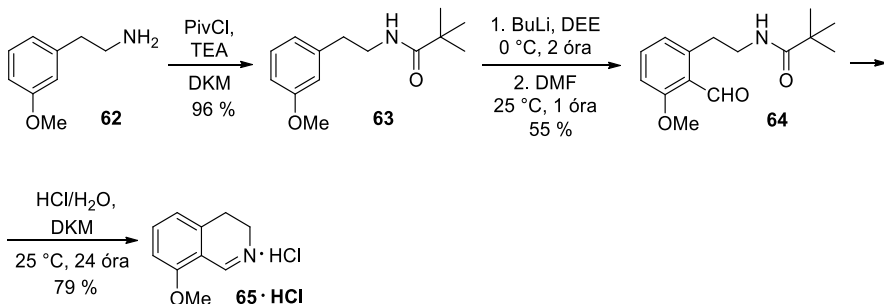


Pictet-Spengler szintézis:



2. ábra. Klasszikus izokinolin szintézisek alkalmazása az aminoalkil lánchoz képest *meta*-helyzetű szubsztituenst tartalmazó származékokon (**30**, **33**, **36**)

Schlosser és Simig egy rövid, egyszerű lépésekből álló, a korábban említett izokinolin előállításoknál több szempontból is előnyösebb szintézist publikált. A kiindulási anyagot (**62**, 3. ábra) első lépésben pivaloil védőcsoporttal látták el. A szintézis következő lépésében, a 3-metoxi-*N*-pivaloil-feniletill-amint (**63**) butillítiummal reagáltatták dietil-éterben 0 °C-on, majd *N,N*-dimetilformamidos kezelés után kapták meg az aromás gyűrűn található szubsztituensek közös *orto*-helyzetében formilezett származékot (**64**). Az ily módon előállt aldehidből a következő lépésben savas körülmények között történő gyűrűzárással megkapták a célvegyületet (**65** · **HCl**).⁹ Az eljárás megvalósításához nem kell erélyes körülményeket alkalmazni és nem merülnek fel regioselektivitási problémák.

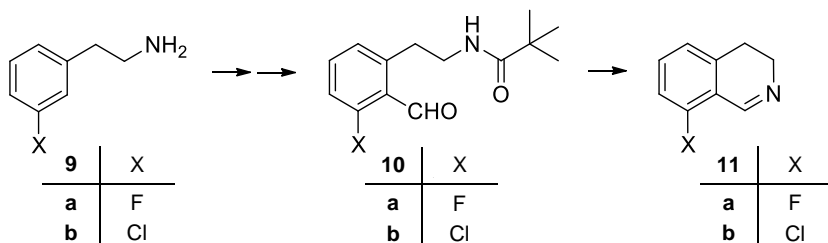


3. ábra. 8-Metoxi-3,4-dihidroizokinolin (**65 · HCl**) előállítása Schlosser-Simig szintézissel

2. Célkitűzés

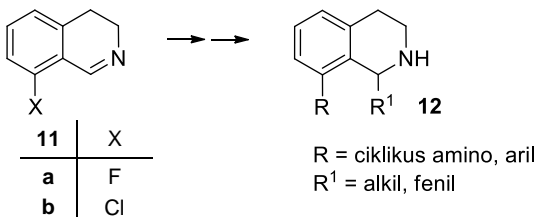
Az Egis Gyógyszergyár Zrt. Hatóanyagfejlesztési Igazgatóságán a formilezett *N*-pivaloil feniletil- és benzil-aminok előállításával és reakcióinak vizsgálatával foglalkozó kutatási témám célkitűzései a következők voltak:

- 8-as helyzetben fluor- vagy klóratommal szubsztituált 3,4-dihidroizokinolinok (**11a,b**) szintéziseinek megvalósítása a megfelelő 3-halogén feniletil-aminokból (**9a,b**) kiindulva, a közös *orto*-helyzetben formilezett intermediereken (**10a,b**) keresztül;

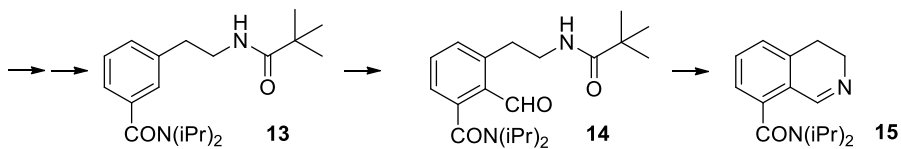


⁹ M. Schlosser, Gy. Simig, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1965–1966.

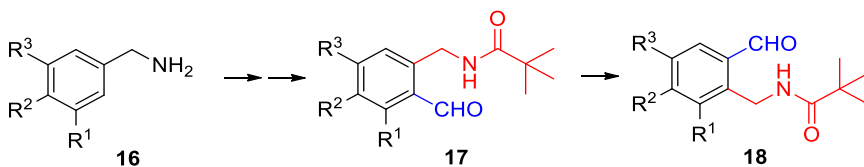
2. 1,8-diszubsztituált 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinok (**12**) előállítása a 8-fluor vagy 8-klór szubsztituált 3,4-dihidroizokinolinokból (**11a,b**);



3. *meta*-helyzetben diizopropilkarbamoil csoportot tartalmazó *N*-pivaloil-feniletil-amin (**13**) litiálási reakciójának vizsgálata és a **14** formil intermedieren keresztül a megfelelő 8-diizopropilkarbamoil-3,4-dihidroizokinolin (**15**) előállítása;



4. *orto*-(pivaloilaminometil)benzaldehyde (**17**) megfelelő benzil-aminokból (**16**) történő előállítása, és **18** vegyületeket eredményező átrendeződési reakcióik vizsgálata.



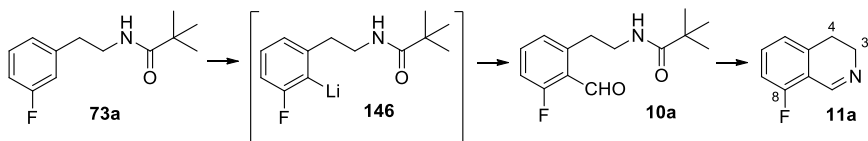
3. Kísérleti módszerek

Vegyületeinket a szerves preparatív kémia szokásos eljárásait alkalmazva állítottuk elő. A reakciók előrehaladását vékonyréteg kromatográfiával (VRK), illetve HPLC-MS mérésekkel követtük. Az előállított anyagokat oszlop- vagy flash kromatográfiával, átkristályosítással, sóképzéssel, valamint preparatív HPLC módszerrel tisztítottuk. Az izolált vegyületek szerkezetét ^1H és ^{13}C -NMR, IR, HRMS, valamint sok esetben elemanalízis, kétdimenziós NMR módszerek és egykristály röntgendiffrakciós mérések segítségével is igazoltuk.

4. Eredmények

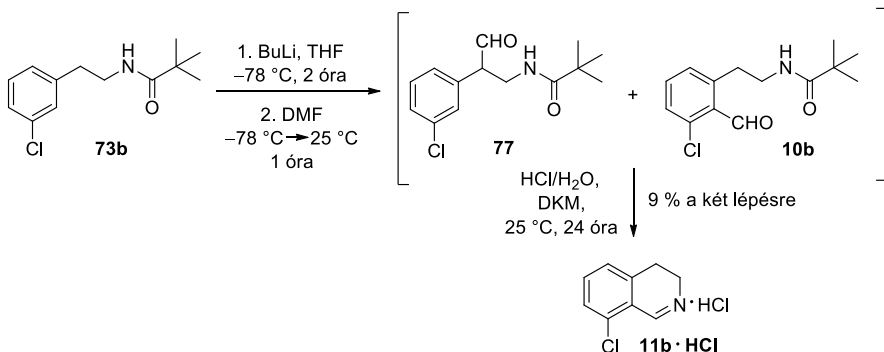
4.1. 8-Halogén-szubsztituált 3,4-dihidroizokinolinok szintézise

Doktori munkám első részében, a formilezett *N*-pivaloil feniletíl-aminok tárgykörével kapcsolatos kutatási témában a 8-fluor-3,4-dihidroizokinolin kulcsintermediert (**11a**, 4. ábra) Schlosser-Simig szintézissel állítottuk elő a megfelelő 3-fluor-*N*-pivaloil-feniletíl-aminból (**73a**), a közös *orto*-helyzetbe történő regioselektív lítiálást követő formilezéssel (**10a**), majd savas gyűrűzárással. A szintézis jó termeléssel játszódott le.



4. ábra. 8-Fluor-3,4-dihidroizokinolin (**11a**) szintézise

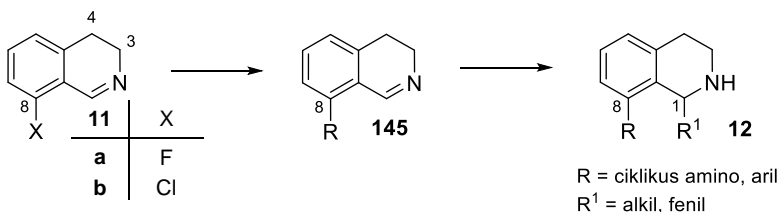
A 3-klor-*N*-pivaloil-feniletíl-amin (**73b**, 5. ábra) hasonló lítiálása és formilezése főtermékként nem a várt **10b** származékot, hanem a benzil-helyzetben formilezett regioizomert (**77**) eredményezte. Míthogy a termékelegy savas kezelése után a **11b** · **HCl** kulcsintermediert csak gyenge termeléssel volt kinyerhető, a vegyületet egy irodalmi eljárás jelentős optimalizálásával is előállítottuk.



5. ábra. 3-Klór-*N*-pivaloil-feniletíl-amin (73b) lítiálása és formilezése

4.2. 1,8-Diszubsztituált 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinok előállítás

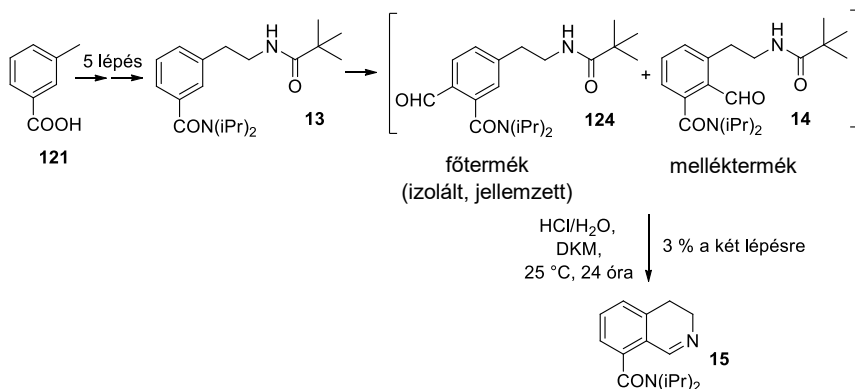
Sikerrel valósítottuk meg potenciális biológiai aktivitással rendelkező, az 1-es helyzetben különböző alkil- vagy fenilszubsztituenst, a 8-as helyzetben különböző ciklikus amino- vagy arilsoportokat tartalmazó 1,8-diszubsztituált 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinok (12, 6. ábra) előállítását. Az célvegyületek szintézisét 8-fluor- és 8-klór-3,4-dihidroizokinolin (11a,b) kulcsintermediereken keresztül végeztük el. A 8-amino származékokat fluor-amin cserével, a 8-aryl származékokat a 8-klór-3,4-dihidroizokinolinból Suzuki-reakcióval állítottuk elő. Ezt követően az 1-es szubsztituenst lítiumorganikus vegyületek addíciójával vezettük be.



6. ábra. 1,8-Diszubsztituált 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin célvegyületeink (12) szintézise

4.3. *Meta*-helyzetben diizopropilkarbamoil csoportot tartalmazó *N*-pivaloil-feniletil-amin lítiálási reakciójának vizsgálata

Kísérleteket végeztünk 8-diizopropilkarbamoil-3,4-dihidroizokinolin (**15**, 7. ábra) előállítására, amelyet a 8-fluor analogon (**11a**) esetében sikeresen alkalmazott szintézissel kívántunk megvalósítani. A 3-diizopropilkarbamoil-*N*-pivaloil-feniletil-amin (**13**) szintézisét 3-metilbenzoesavból (**121**) kiindulva, öt lépésben valósítottuk meg. A **13** vegyület lítiálását és formilezését követően a diizopropilkarbamoil-csoport kevésbé zsúfolt *orto*-helyzetében formilezett származékot (**124**) sikerült izolálnunk főtermékként. Csekély mennyiségű **14** izomer keletkezését igazolta ugyanakkor a keverék savas kezelése után kinyert **15** 3,4-dihidroizokinolin.

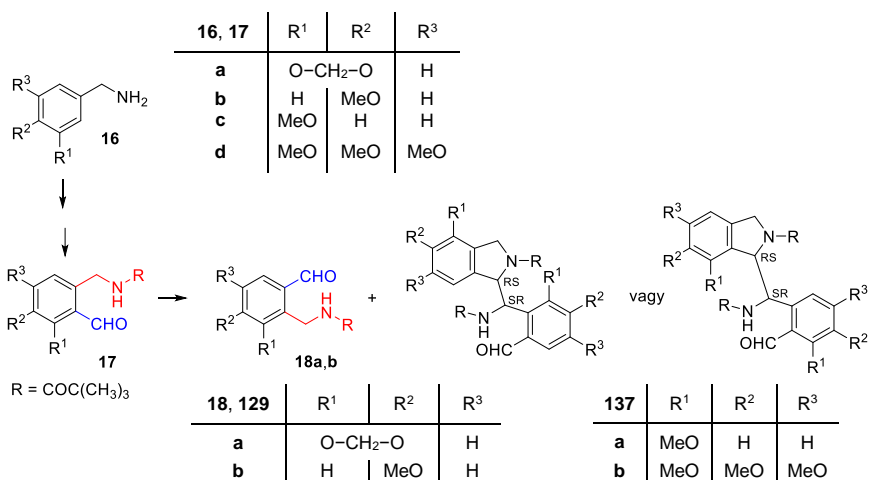


7. ábra. 3-Diizopropilkarbamoil-*N*-pivaloil-feniletil-amin (**13**) lítiálása és formilezése

4.4. Az *orto*-(pivaloilaminometil)benzaldehydeik átrendeződési reakcióinak vizsgálata

Doktori munkám második részében, különböző szubsztitúciós mintázatú *orto*-formil *N*-pivaloil benzil-aminok (**17**, 8. ábra) savkatalizált átrendeződési reakcióit vizsgáltuk. A **17** vegyületeket a megfelelő benzil-aminokból (**16**) kiindulva pivaloil-kloriddal történő acilezéssel, majd irányított *orto*-lítiálást követő formilezéssel állítottuk elő. Az aromás gyűrűn metiléndioxo (**17a**), illetve a pivaloilaminometil oldallánchoz képest *para*-helyzetben metoxi-

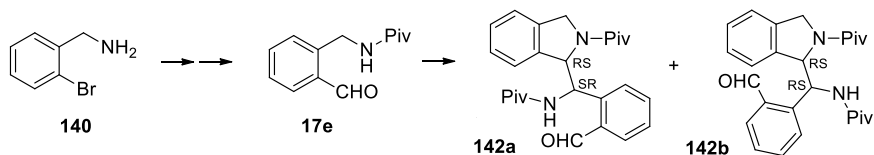
szubsztituenszt tartalmazó vegyület (**17b**) esetében az átrendezett aldehidek (**18a,b**) mellett **129a,b** dimerszerű vegyületeket is kinyertük. A **17c** és **17d** aldehidek hasonló reakciójában csak **137a,b** dimerszerű termékeket sikerült izolálnunk. Az aromás gyűrűn szubsztituált *ortho*-(pivaloilaminometil)benzaldehydeik (**17a–d**) esetében, elméletben négy dimerszerű regioizomer keletkezésére van lehetőség, amelyek mindegyike két diasztereomer racemát. Ezek közül minden esetben kinyertük a legnagyobb mennyiségben keletkezett dimerszerű aldehidet (**129a,b**; **137a,b**). A disszertációban javaslatot tettünk az átrendeződés és a dimerszerű termékek képződésének mechanizmusára.



8. ábra. Különbözőképpen szubsztituált *ortho*-(pivaloilaminometil)benzaldehydeik (**17**) előállítása és átrendeződési reakcióinak vizsgálata

Az aromás gyűrűn szubsztituenszt nem tartalmazó *ortho*-(pivaloilaminometil)benzaldehydet (**17e**, 9. ábra) szintén a megfelelő benzil-aminból (**140**) kiindulva pivaloil-kloriddal történő acilezéssel, majd irányított *ortho*-lítálást követő formilezéssel állítottuk elő. Szubsztituenszek hiányában az átrendeződés ezen a modellvegyületen nem vizsgálható, a dimerszerű aldehidek képződése viszont ez esetben egyszerűsödik, mivel csak két diasztereomer racemát keletkezhet a reakcióban. Az *ortho*-(pivaloilaminometil)benzaldehyddel

(**17e**) végzett savkatalizált átalakulás esetében az *RS-SR* relatív konfigurációjú főtermék (**142a**) mellett diasztereomerét, az *RR-SS* relatív konfigurációjú dimerszerű aldehidet (**142b**) is izoláltuk.



9. ábra. *ortho*-(Pivaloilaminometil)benzaldehyd (**17e**) előállítása és savkatalizált reakciója

A dimerszerű aldehidek (**129a,b**; **137a,b**; **142a,b**) sztereokémiáját egykristály röntgendiffrakciós mérések, illetve NOE mérés segítségével határoztuk meg. DFT számításokkal vizsgáltuk az átrendeződés és a dimerszerű vegyületek képződésének feltételezett mechanizmusát, az így kapott eredmények összhangban voltak a kísérleti tapasztalatokkal.

5. Tézisek

1. 3-Fluor-*N*-pivaloil-feniletil-aminból, a közös *ortho*-helyzetbe történő regioszelektív litiálást követő formilezéssel, majd savas gyűrűzárással hatékony eljárást dolgoztunk ki a klasszikus izokinolin szintézisekkel nehezen hozzáférhető 8-fluor-3,4-dihidroizokinolin előállítására. [I]
2. 8-Fluor-3,4-dihidroizokinolinból kiindulva szintézist dolgoztunk ki a 8-as helyzetben ciklikus aminocsoportot, az 1-es helyzetben különböző alkil- vagy fenilcsoportot tartalmazó 1,8-diszubsztituált 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinok szintézisére. A ciklikus aminocsoportokat fluor-amin cserével, az 1-es helyzetű szubsztituenseket lítiumorganikus vegyületekkel történő addíciós reakciókkal vezettük be. [I]
3. Megállapítottuk, hogy a 3-klor-*N*-pivaloil-feniletil-amin litiálása és formilezése, a megfelelő 3-fluor vegyülettől eltérően, főleg nem a közös *ortho*-helyzetben, hanem a benzil helyzetű szénatomon történik. Minthogy ezzel a módszerrel a 8-klor-3,4-

dihidroizokinolin csak gyenge termeléssel nyerhető ki, egy irodalmi eljárás jelentős optimalizálásával is előállítottuk. [II]

4. 8-Klór-3,4-dihidroizokinolinból kiindulva szintézist dolgoztunk ki a 8-as helyzetben arilcsoportot, az 1-es helyzetben különböző alkil- vagy fenilcsoportot tartalmazó 1,8-diszubsztituált 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinok szintézisére. Az arilcsoportokat Suzuki-keresztkapcsolási reakciókkal, az 1-es helyzetű szubsztituenseket lítiumorganikus vegyületekkel történő addíciós reakciókkal vezettük be. [II]
5. 3-Metilbenzoesavból kiindulva, öt lépésben előállítottuk a 3-diizopropilkarbamoil-*N*-pivaloil-feniletil-amint. Megállapítottuk, hogy ez utóbbi vegyület litiálása és formilezése főként nem a közös *orto*-helyzetben, hanem a diizopropilkarbamoil csoport kevésbé zsúfolt *orto*-helyzetében történik. A kapott izomerkeveréken végrehajtva a savas gyűrűzárási lépést, alacsony hozammal előállítottuk a 8-diizopropilkarbamoil-3,4-dihidroizokinolint. [III]
6. Kimutattuk, hogy a metiléndioxi-csoporttal szubsztituált *orto*-(pivaloilaminometil)benzaldehyd savas körülmények között a regioizomerjévé rendeződik át, és melléktermékként egy dimerszerű aldehidet is izoláltunk. Javaslatot tettünk az átrendeződés és a „dimerképződés” mechanizmusára. [IV]
7. Az *orto*-(pivaloilaminometil)benzaldehyde savkatalizált átalakulási reakcióját további három, az aromás gyűrűn különbözőképpen szubsztituált, illetve további szubsztituenseket nem tartalmazó származékok esetében is megvizsgáltuk. Az izolált dimerszerű termékek szerkezetének meghatározását egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel és kétdimenziós NMR vizsgálatokkal is alátámasztottuk. Ez lehetővé tette az átrendeződés és a „dimerképződés” mechanizmusának pontosabb felderítését, amelyet DFT számításokkal is támogattunk.

6. Alkalmazási lehetőségek

Az izokininok és részlegesen telített származékaik (dihidro- és tetrahydroizokininok) fontos csoportját alkotják a biológiailag aktív vegyületeknek. A doktori munkám során kidolgozott eljárások számos új, potenciális biológiai hatással rendelkező vegyület szintézisét teszik lehetővé. Az előállított 8-halogén-szubsztituált 3,4-dihydroizokininul kulcsintermedierekből a 8-as és 1-es helyzetben található szubsztituensek variálásával változatos szubsztitúciós mintázatú 1,8-diszubsztituált 1,2,3,4-tetrahydroizokininok szintézise valósítható meg.

7. Közlemények

7.1. Az értekezés alapjául szolgáló publikációk

- I. Csilla Hargitai, Tamás Nagy, Judit Halász, Gyula Simig, Balázs Volk. Synthesis of 8-fluoro-3,4-dihydroisoquinoline and its transformation to 1,8-disubstituted tetrahydroisoquinolines. *Molecules*, **2018**, 23, 1280–1290; doi: 10.3390/molecules23061280. IF (2018): 3,060 [HCS: 100 %]
- II. Csilla Hargitai, Tamás Nagy, Judit Halász, Györgyi Koványi-Lax, Gábor Németh, Gyula Simig, Balázs Volk. Synthesis and further transformations of 8-chloro-3,4-dihydroisoquinoline. *Tetrahedron*, **2018**, 74, 7009–7017; doi: 10.1016/j.tet.2018.10.016. IF (2018): 2,379 [HCS: 100 %]
- III. Csilla Hargitai, Tamás Nagy, Judit Halász, Gyula Simig, Balázs Volk. Study on the lithiation reaction of 3-diisopropylcarbamoyl-*N*-pivaloylphenylethylamine. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering*, **2019**, 63, 629–635; doi: 10.3311/PPCh.13770. IF (2018): 1,382 [HCS: 100 %]
- IV. Csilla Hargitai, Györgyi Koványi-Lax, Tamás Nagy, Péter Ábrányi-Balogh, András Dancsó, Judit Halász, Gábor Tóth, Gyula Simig, Balázs Volk. Interesting transformations of methylenedioxy-substituted *ortho*-(pivaloylaminomethyl)-benzaldehyde. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, **2019**, 150, 1121–1125; doi: 10.1007/s00706-019-02395-6. IF (2018): 1,501 [HCS: 100 %]

7.2. Egyéb publikáció

Bence Szilágyi, Csilla Hargitai, Ádám A. Kelemen, Anita Rácz, György G. Ferenczy, Balázs Volk, György M. Keserű. Synthesis and biochemical evaluation of lid-open D-amino acid oxidase inhibitors. *Molecules*, **2019**, *24*, 290–297; doi: 10.3390/molecules24020290. IF (2018): 3,060 [HCS: 25 %]

7.3. Konferencia előadások

- Hargitai Csilla, Nagy Tamás, Simig Gyula, Volk Balázs. 8-Szubsztituált di- és tetrahydroizokinolinok szintézise. *Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése*. Mátrafüred, 2017. 04. 06–07.
- Hargitai Csilla, Nagy Tamás, Simig Gyula, Volk Balázs. 8-Szubsztituált di- és tetrahydroizokinolinok szintézise. *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése*. Balatonszemes, 2017. 05. 15–17.
- Hargitai Csilla, Nagy Tamás, Koványiné Lax Györgyi, Simig Gyula, Volk Balázs. 1,8-Diszubsztituált tetrahydroizokinolinok előállítása. *Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése*. Balatonszemes, 2018. 06. 06–08.