



---

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

## Új izokinolin-származékok szintézise

Tézisfüzet

Szerző: Balog József András  
Témavezető: Dr. Hajós György

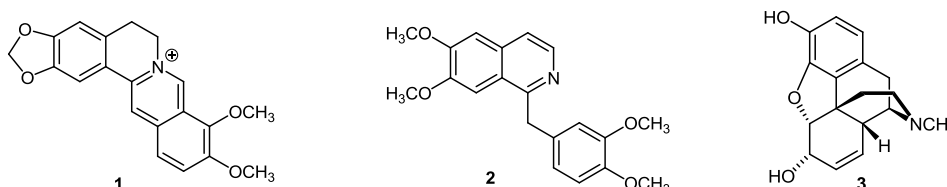
MTA-TTK Szerves Kémiai Intézet



2015

## 1. Bevezetés

Az irodalomban számos, természetes és szintetikus izokinolin-származék fontos szerepet tölt be mind az iparban, mind a gyógyászatban. Több mint 400 származékot ismerünk a természetben megtalálható izokinolin alapú alkaloidok családjában (pl. berberin (1), papaverin (2), morfin (3)).<sup>1</sup>

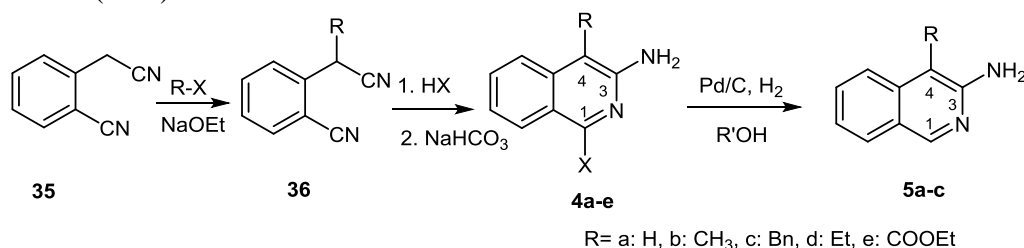


A gyógyászati és ipari felhasználásban mint vérnyomáscsökkentő és értágító, más területeken rovarölő, gombaellenes és fertőtlenítő hatásuk miatt alkalmazzák. Széles körben használják festékként a festék-és textiliparban.

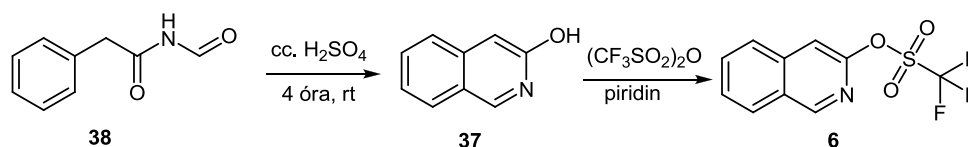
## 2. Irodalmi háttér

Kutatócsoportunkban korábban részletesen foglalkoztak izokinolin-származékok szintézisével. A kutatásoknál a 3-szubsztituált izokinolinok előállítására és továbbalakítására helyezték a hangsúlyt, mely egy viszonylag feltáratlan terület. Sikeres, nagy mennyiségben is alkalmazható szintézist valósítottak meg a 3-amino-1-bromizokinolin (4a) és 4-es pozícióban szubsztituált származékainak (4b-e) esetében irodalmi analógia alapján.<sup>2</sup>

A 4-es helyzetben szubsztituált 3-aminoizokinolin-származékok (4a-e) szintézisének első lépéseként homoftálsavdinitrilt (35) reagáltattak alkil-halogenidekkel bázis jelenlétében. A homoftálsavdinitrilt illetve az alkil-szubsztituált dinitril-származékot (36) HBr vagy HI segítségével gyűrűbe zárták. A gyűrűzárás eredményeként az izokinolin 1-es helyzetében halogénatom (X=Br, I) épült be (4a-e), amelyekből hidrogénezéssel 3-aminoizokinolin-származékokat (5a-c) állítottak elő.



Az izokinolin-3-il-trifluormetánszulfonát (6) szintézisét is megvalósították csoportunkban. *N*-Formil-2-fenilacetamidot (38) tömény kénsavval kezelve 3-hidroxiizokinolinhoz (37) jutottak, melyet piridinben oldva trifluormetilszulfonsav-anhidriddel reagáltatva kapták a 6-os vegyületet.<sup>3</sup>



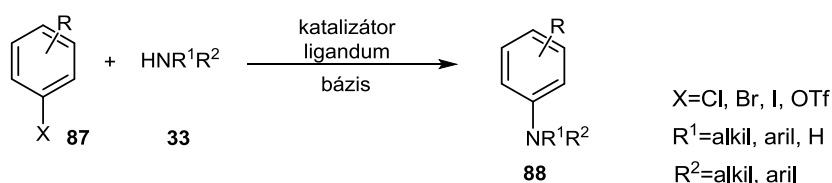
1. Shamma M.: The isoquinolinealkaloids: chemistry and pharmacology, 1972, New York.

2. Johnson, F.; Nasutavicus, W.A. *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 3953.

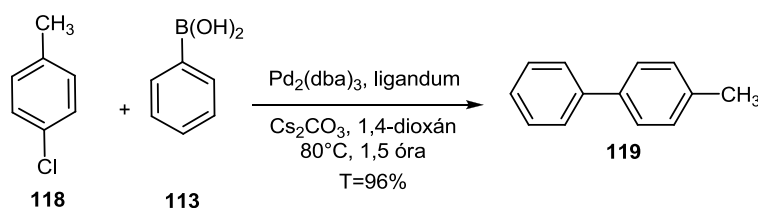
3. Timari, G.; Soos, T.; Hajos, G.; Messmer, A.; Nacsas, J.; Molnar, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, 6, 2831.

Munkánk során a 3-amino-1-brómizokinolin-, 3-aminoizokinolin-származékokat (**4a-e**, **5a-c**) és az izokinolin-3-triflátot (**6**) használtuk kiindulási vegyületeknek. Az izokinolin váz piridin-gyűrűjének módosítására tettünk kísérleteket az 1-, 3- és 4-es pozícióban. Az előállított származékok esetében kerestük a lehetőséget újabb kondenzált gyűrűk kiépítésére. E célból egyik célkitűzésünk az volt, hogy **4-6** származékok változtatásával olyan szubsztituenseket tartalmazó vegyületeket állítsunk elő, melyek gyűrűzárási reakciókba vihetők.

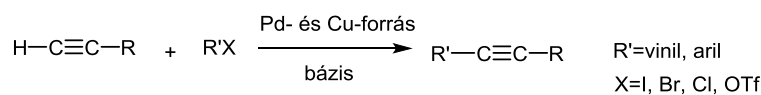
Az izokinolin váz funkcionalizálását különböző keresztkapcsolási módszerek alkalmazásával terveztük megvalósítani. Buchwald-Hartwig keresztkapcsolással szén-nitrogén kötés létesíthető aril-halogenidek (**87**) és aminok (**33**) között, így anilin-származékokhoz (**88**) juthatunk.<sup>4</sup>



Suzuki reakcióval új szén-szén kötés alakítható ki szerves-halogenidek (**118**) és különböző szerves boronsav-származékok (**113**) között, a reakció biaril-származékokat (**119**) eredményez.<sup>5</sup>



Sonogashira keresztkapcsolással pedig terminális alkinek és aril-/vinil-halogenidek között hozhatunk létre új szén-szén kötést tartalmazó vegyületeket (1. ábra).<sup>6</sup>



1. ábra Sonogashira keresztkapcsolás

A felsorolt keresztkapcsolási reakciók katalitikus rendszere 7 összetevővel írható le, melyek változtatásával növelhető a módszerek hatékonysága: szubsztrát, nukleofil partner, Pd-forrás, ligandum, bázis, oldószer és hőmérséklet.

A felvázolt stratégia az izokinolin *a,b,c* oldalán kondenzált gyűrűvázakat eredményezhetett. A kutatásunk során elvégzett módosítások eredményeként három vázszerkezet előállítására nyílt lehetőségünk: 3*H*-pirrolo[2,3-*c*]izokinolin (**128**), dibenzo[*c,f*][1,8]naftiridin (**127**), indazol[3,2-*a*]izokinolin (**132**). A felsorolt gyűrűrendszerek kialakításáról és funkcionalizálásáról csak kevés irodalmi adat áll rendelkezésre.<sup>7,8,9</sup>

4. Guram, A.S.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7901.

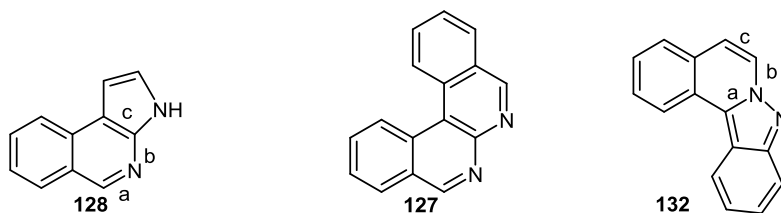
5. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437.

6. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467.

7. Rao, U.N.; Han, X.; Biehl, E.R. *Arkivoc*, **2002**, *X*, 61.

8. Stanforth, S.P. *J. Het. Chem.*, **1987**, *24*, 531.

9. Blight, B.A.; Camara-Campos, A.; Djurdjevic, S.; Kaller, M.; Leigh, D.A.; McMillan, F.M.; McNab, H.; Slawin, A.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 14116.



### 3. Kísérleti módszerek

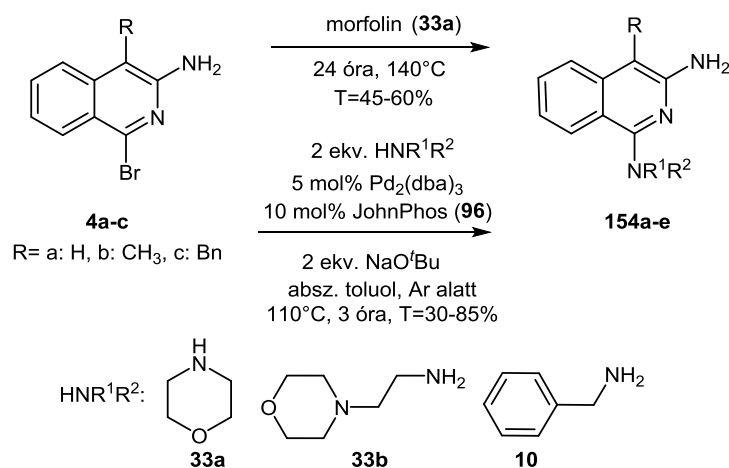
A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók követését vékonyréteg-kromatográfiával végeztük. A szintetizált vegyületek tisztítását átkristályosítással, oldószeres dörzsöléssel és flash vagy oszlop kromatográfiás eljárással oldottuk meg. Az előállított vegyületek szerkezetének azonosítására  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR, kétdimenziós NMR, IR, tömegspektroszkópiai módszereket és elemanalízist alkalmaztunk. A szintetizált kristályos származékokat minden esetben olvadáspontjukkal is jellemeztük.

A keresztkapcsolási reakciókhoz szükséges inert atmoszférát argon gázzal biztosítottuk, ezeket a reakciókat abszolútizált oldószerben végeztük.

A fluoreszcens méréseket korábbi módszerek alapján végezték.

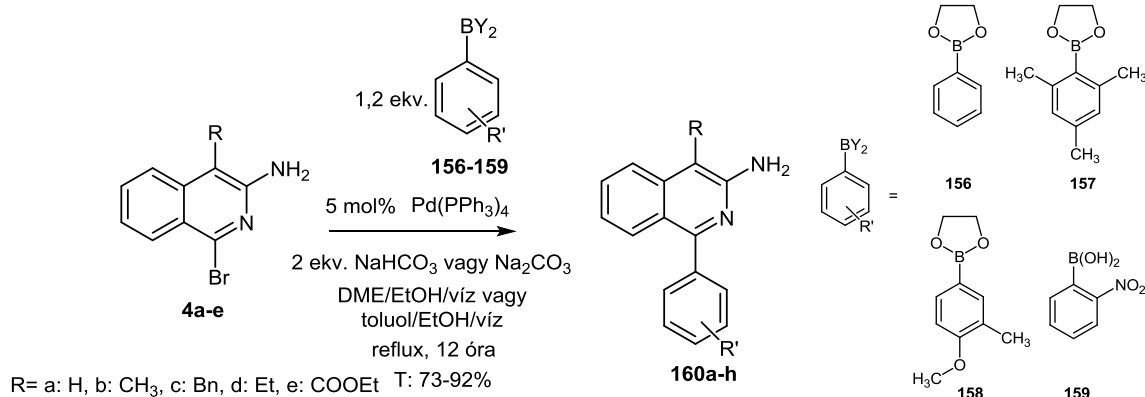
### 4. Eredmények

A 3-amino-1-bromizokinolin és a 4-es pozícióban szubsztituált származékai esetében az 1-es pozícióban található halogénatom nukleofil partnerrel könnyen reakcióba vihető. A **4a-c** vegyületeket magas hőmérsékleten reagáltattuk morfolinnal, 24 órás reakcióidő mellett, és közepes termeléssel izoláltuk a **154a-c** termékeket. A hozam növelésére és a reakcióidő csökkentésére Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási körülményeket alkalmaztunk. A reagensek optimalizálása után  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  katalizátort, JohnPhos (**96**) ligandumot,  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  bázist alkalmaztunk. A módszerrel rövidebb reakcióidő alatt, jobb hozammal szintetizáltuk a várt, morfolinnal (**33a**) szubsztituált termékeket (**154a-c**), és primer aminok (**33b**, **10**) esetében is sikerült közepes termeléssel izolálnunk a kapcsolt származékokat (**154d-e**).



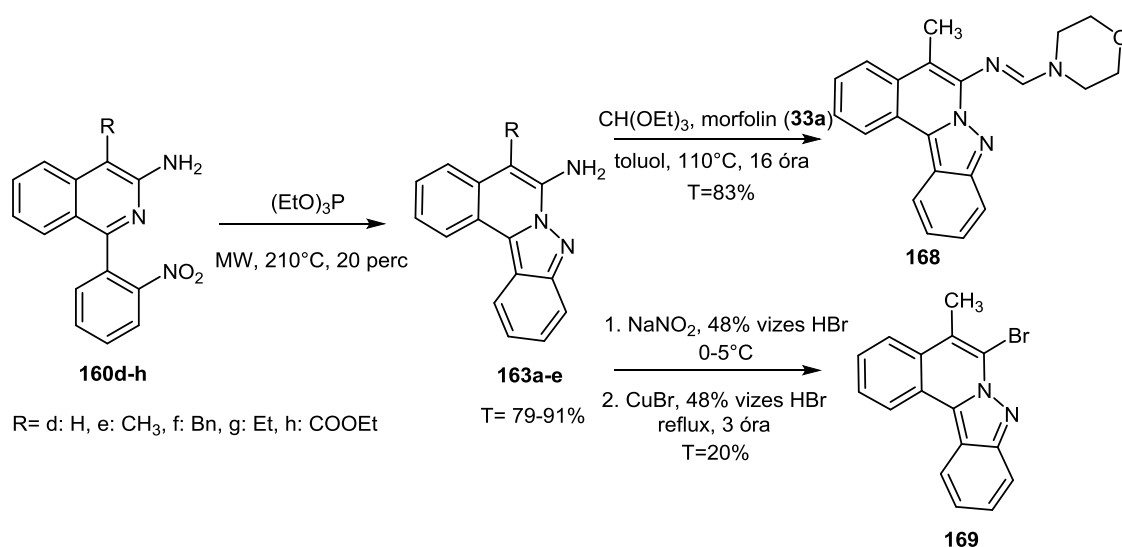
A 3-aminoizokinolin-származékok 1-es pozíciójában levő brómatom helyére szén-halogén kötés helyett új szén-szén kötést alakítottunk ki Suzuki keresztkapcsolási körülményeket alkalmazva. A **154a-e** vegyületek és a különböző szerves boronsavak (**156-159**) reakcióit DME/EtOH vagy toluol/etanol vizes elegyét felhasználva,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  katalizátor és  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$  bázis jelenlétében végeztük el. A várt termékeket (**160a-h**) magas

hozamokkal izoláltuk. A boronsavak aromás fenil-gyűrűi elektronküldő és elektronszívó csoportot is tartalmaztak.



Az 1-(2-nitrofenil)izokinolin-3-amin-származékok (**160d-h**) esetében szerettünk volna gyűrűzárási reakciót megvalósítani. Retroszintetikus analízis segítségével arra a következtetésre jutottunk, hogy *ortho*-nitrofenil intermedieren (**160d-h**) keresztül lehetséges az indazolo[3,2-*a*]izokinolin-6-aminok (**163a-e**) előállítása. Az irodalomban csak néhány helyen található hivatkozás erre a gyűrűvázra, és a leírt termékek halogénatomon kívül nem tartalmaznak más funkciós csoportokat a gyűrűvázon.<sup>8,10,11,12</sup>

A szintetizált 1-(2-nitrofenil)izokinolin-3-amin-származékokból (**160d-h**) kiindulva Cadogan gyűrűzárási reakció segítségével (trietil-foszfít, mikrohullám, 210°C, 20 perc) megkaptuk az indazolo[3,2-*a*]izokinolin-6-amin vegyületeket (**163a-e**). A **163b** vegyület aminocsoportjának módosításaival két új származékot állítottunk elő (**168**, **169**). Egyik esetben a **163b**-t trietil-ortoformiát és toluol elegyében, morfolin (**33a**) jelenlétében forraltuk, így amidin-származékot (**168**) sikerült izolálnunk. A másik esetben a diazotálást HBr jelenlétében elvégezve az aminocsoportot brómatomra cseréltük, így a **169**-es vegyülethez jutottunk.



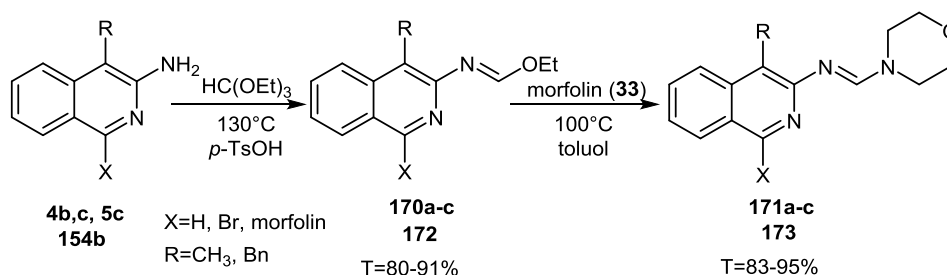
A szerkezeti módosításokat az izokinolin váz 3-as pozíciójában folytattuk. Az aminocsoport átalakításával szerettünk volna új, még nem szintetizált formimidát és amidin-

10. Stanley, A.L.; Stanforth, S.P. *J. Heterocycl. Chem.*, **1994**, *31*, 1399.

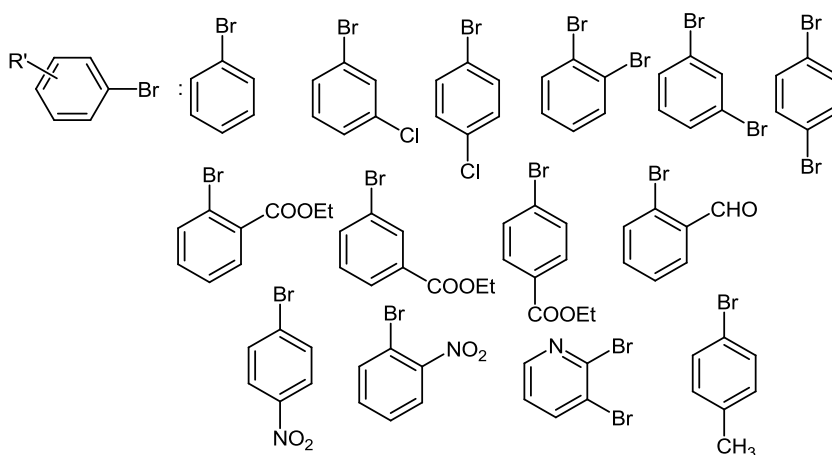
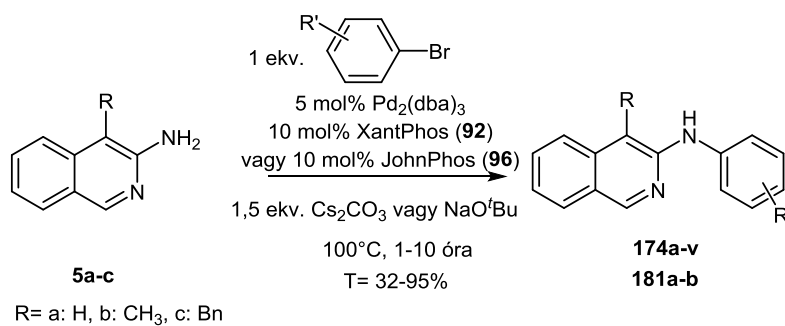
11. Qing-Zhong, Z.; Peng, F.; Yu-Feng, L.; Ning, J. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4262.

12. Zhao, J.; Wu, C.; Li, P.; Ai, W.; Chen, H.; Wang, C.; Larock, R.C.; Shi, F. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6837.

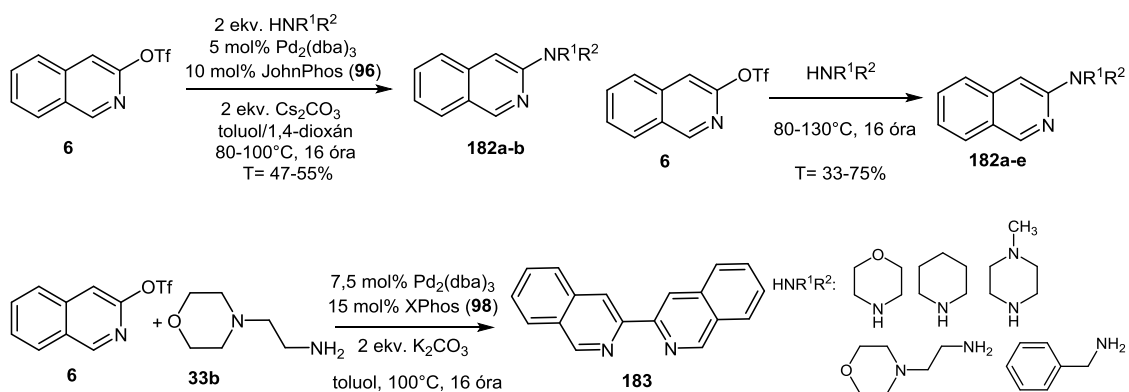
származékokat előállítani. Trietil-ortoformiáttal kezelve a különböző primer aminokat (**4b, c, 5c, 154b**), jó termeléssel jutottunk a formimidát vegyületekhez (**170a-c, 172**). A kapott formimidátokat (**170a-c, 172**) morfolinnal (**33a**) reagáltatva magas hozamokkal izoláltuk az amidin-származékokat (**171a-c, 173**).



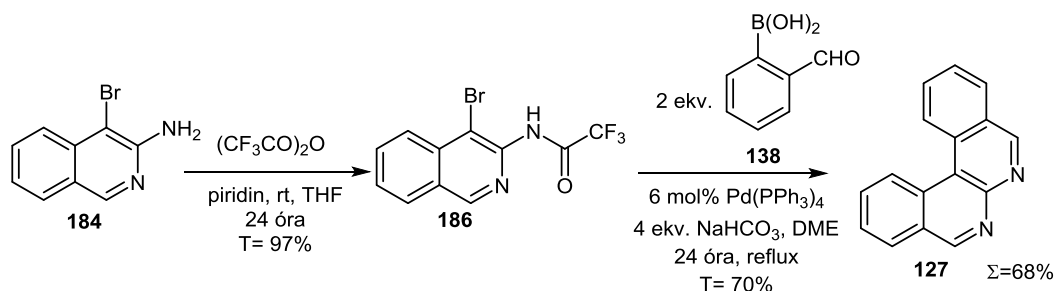
Az **5a-c** vegyületek aminocsoportját különböző szubsztituenseket tartalmazó aril-halogenidekkel reagáltattuk, melyre az irodalomban kevés példa található. Erre a módosításra a már korábbi munkánk során alkalmazott Buchwald-Hartwig eljárást alkalmaztuk.



Az izokinolin-3-triflát (**6**) jól alkalmazható elektrofil partnerként. Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási körülményeket alkalmazva közepes hozammal sikerült szekunder aminok esetében előállítani a várt kapcsolt terméket (**182a,b**), míg primer aminok reakcióiban nem sikerült izolálnunk a várt vegyületeket (**182d,e**), 4-(2-aminoetil)morfolinnal homokapcsolt termékhez jutottunk. Az amin reagenst, mint oldószert alkalmazva melegítés hatására szekunder aminok esetében sikerült jobb hozammal előállítani a várt vegyületeket (**182a-c**), míg primer aminokkal közepes termeléssel szintetizáltuk a termékeket (**182d-e**).



Az irodalomban egyetlen példa található<sup>13</sup> dibenzo[*c,f*][1,8]naftiridin (**127**) előállítására: 4-bromizokinolból kiindulva 3 lépésben bruttó 58%-os termelést értek el, és utolsó lépésben egy speciális eszközt igénylő flash vákuum pirrolízises eljárást alkalmaztak. Munkánk során kidolgozott módszer alapján 3-amino-4-bromizokinolinból (**184**) kiindulva 2 lépésben, bruttó 68%-os termeléssel sikerült előállítani a gyűrűzárt terméket (**127**), egyszerű reakciókörülményeket alkalmazva. A trifluoracetil csoport használatával (**186**) jobb hozamhoz és tisztább reakcióelegyhez jutottunk.



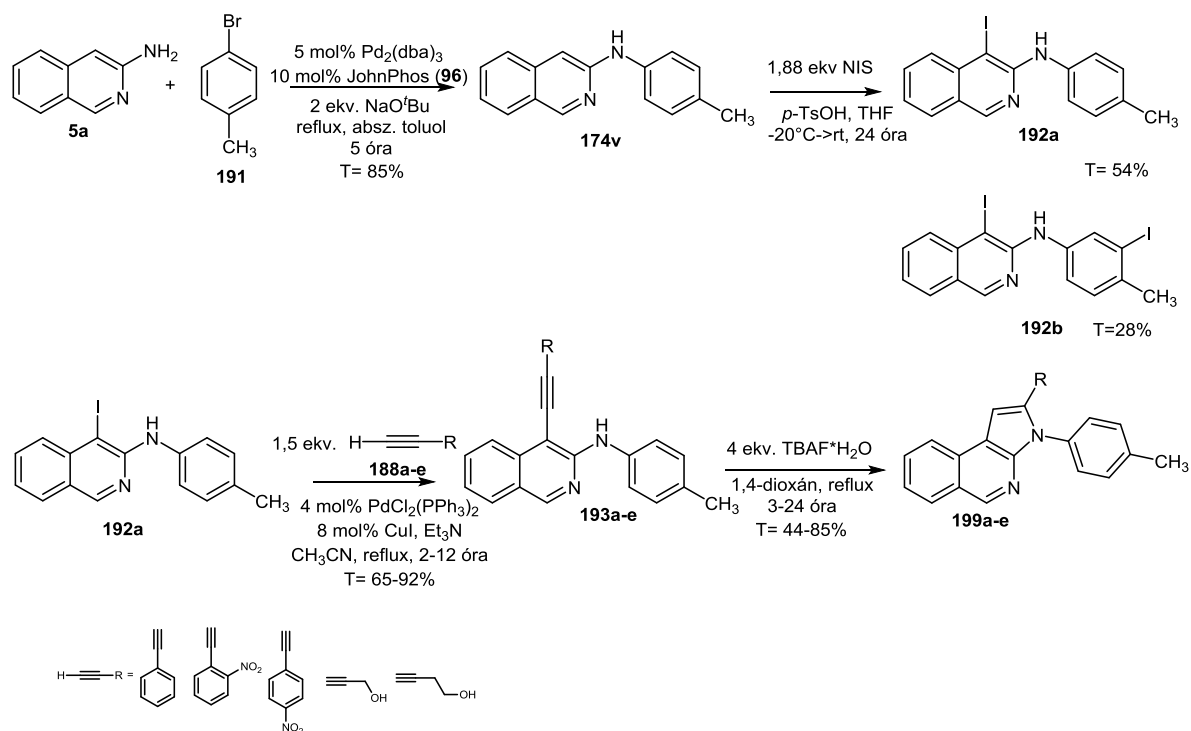
A munkánk során használt izokinolin-származékoknál a 3-as pozícióban egy aminocsoport található, míg a 4-es pozíció könnyen szubsztituálható. Ez a szerkezeti sajáttság lehetővé teszi a 3*H*-pirrolo[2,3-*c*]izokinolin gyűrűrendszer előállítását. A gyűrűváz első szintézisét Biehl és munkatársai<sup>7</sup> írták le. Retroszintetikus analízis során arra következtettünk, hogy a gyűrűzárt termék kialakításához egy olyan intermedierre lesz szükségünk, mely a 4-es pozícióban hármast tartalmaz. Ezt a származékot legegyszerűbben Sonogashira eljárással lehetett előállítani 4-halogenid-izokinolin-3-aminból.

A 3-aminoizokinolint (**5a**) *p*-bromtoluollal (**191**) reagáltattuk Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási körülmények között. Jó termeléssel kaptuk a várt terméket (**174v**). A jódozási reakciót elvégezve a reakcióelegyben két vegyület (**192a,b**) keletkezését tapasztaltuk. Ekkor a melléktermékben a metilcsoporthoz képest *orto*-pozícióban épült be egy második jódatom **192b** esetén. A **192a** vegyületből kiindulva PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N jelenlétében, MeCN oldószerben végezve a keresztkapcsolási reakciókat, sikerült különböző acetilén-származékokkal (**188a-e**) megvalósítani a reakciót.

Az alkin részt tartalmazó intermediereket (**193a-e**) 4 ekvivalens TBAF\*H<sub>2</sub>O reagens jelenlétében,<sup>14</sup> 1,4-dioxánban forraltuk, és magas hozammal sikerült izolálnunk a gyűrűzárt termékeket (**199a-e**).

13. Djurdjevic, S.; Leigh, D.A.; McNab, H.; Parsons, S.; Teobaldi, G.; Zerbetto, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 476.

14. Hiroya, K.; Jouka, R.; Kameda, M.; Yasuhara, A.; Sakamoto, T. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9697.



Az előállított vegyületek közül néhányat fluoreszcens mérésekkel is jellemeztünk. A kapott kvantumhasznosítási tényezők értéke a legtöbb származéknál magas volt ( $\Phi=0,16-0,45$ ), és a fluoreszcens élettartam (4,6-14,4 ns) megfelelt a várt értékeknek.

## 5. Tézisek

- 3-Amino-1-brómizokinolin-származékokat mind termikus, mind Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási körülmények között különböző amin-származékokkal reagáltatva az irodalomban még nem ismert, 1-es pozícióban szubsztituált 3-aminoizokinolinokat állítottunk elő [1].
- Sikeresen alakítottunk ki új, még nem szintetizált vegyületeket Suzuki keresztkapcsolási módszer segítségével 3-amino-1-brómizokinolin-származékok és szerves boronsavak reakciójában [4].
- 3-Amino-1-brómizokinolin-származékokból kiindulva új eljárást alkalmazva indazolo[3,2-a]izokinolin-6-amin vegyületek szintézisét valósítottuk meg. A gyűrűzárt termék aminocsoportjának módosítása amidin- és bróm-származékokhoz vezetett [4].
- Buchwald-Hartwig keresztkapcsolás alkalmazásával 3-aminoizokinolinok és aromás halogenidek reakciója még nem szintetizált *N*-szubsztituált-fenilizokinolin-3-amin származékokat eredményezett [2]. Izokinolin-3-triflát és primer ill. szekunder aminok esetében Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási és termikus körülmények között is sikerült új, 3-as pozícióban szubsztituált izokinolinokat előállítanunk.
- 3-Amino-4-brómizokinolinból kiindulva új, a korábbinál hatékonyabb eljárással valósítottuk meg a dibenzo[*c,f*][1,8]naftiridin szintézisét.
- Reakcióutat dolgoztunk ki szubsztituált 3*H*-pirrolo[2,3-*c*]izokinolin gyűrűrendszerek kialakításához [3].
- Számos, általunk szintetizált új vegyület esetében fluoreszcenciát tapasztaltunk. Ezeket a származékokat alap fotofizikai paraméterekkel jellemeztük [1] [2].



## 6. Alkalmazhatósági lehetőség

A fluoreszcens vizsgálatok alapján elmondható, hogy a 3-aminoizokinolinból kiindulva néhány egyszerű, jól reprodukálható lépés alkalmazásával magas hozamok mellett állíthatók elő aktív fluoreszcens molekulák. A fluoreszcens mérések adatai érdekes kiindulási pontként szolgálhatnak további fotokémiai vizsgálatokhoz. A heterociklusos gyűrűvázakra kidolgozott szintézisek számos új, potenciálisan biológiailag aktív vegyületek szintézisét teszik lehetővé.

## 7. Közlemények

### 7.1. A disszertáció alapját képező közlemények

- [1] József Balog, Zsuzsanna Riedl, György Hajós, Zsombor Miskolczi, László Biczók: **New fluorescent isoquinoline derivatives**, *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 5264-5266.
- [2] József Balog, Zsuzsanna Riedl, György Hajós, Zsombor Miskolczi, László Biczók: **Novel fluorescent isoquinoline derivatives obtained via Buchwald-Hartwig coupling of isoquinolin-3-amines**, *Arkivoc*, **2012**, V, 109-119.
- [3] Bharat Dixit, József Balog, Zsuzsanna Riedl, László Drahos, György Hajós: **New approach for the synthesis of 3H-pyrrolo[2,3-c]isoquinoline derivatives**, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 3560-3565.
- [4] József Balog, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **A straightforward synthesis of indazolo[3,2-a]isoquinolin-6-amines**, *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 5338-5340.

### 7.2. Előadások

1. József Balog, Zsuzsanna Riedl, László Biczók, György Hajós: **Új izokinolin származékok szintézise palládium-katalizált reakciókkal** MTA KK Tudományos Intézeti napok, 2010.
2. József Balog, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Új izokinolin származékok szintézise palládium-katalizált reakciókkal** MTA KK Kálmán Erika Doktori Konferencia, 2011.
3. József Balog, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Új izokinolin származékok előállítása Sonogashira kapcsolással** Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése, Balatonszemes, 2012.
4. József Balog, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Új izokinolin származékok előállítása Sonogashira kapcsolással** MTA TTK Szerves Kémiai Intézet szemináriuma, Budapest, 2012.
5. József Balog, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Új izokinolin származékok előállítása** MTA TTK SZKI, Szerves Kémiai Szeminárium 2013.

### 7.3. Poszterek

1. József Balog, Zsuzsanna Riedl, László Biczók, György Hajós: **Új fluoreszcens izokinolin származékok szintézise** Vegyészkonferencia és 53. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés, Hajdúszoboszló, 2010.
2. József Balog, Zsuzsanna Riedl, László Biczók, György Hajós: **Synthesis of new isoquinoline derivatives by palladium catalyzed reactions** 14<sup>th</sup> Blue Danube Symposium of Heterocyclic Chemistry, Podbanské, 2011.
3. József Balog, Zsuzsanna Riedl, László Biczók, György Hajós: **Synthesis of new isoquinoline derivatives** 15<sup>th</sup> Blue Danube Symposium of Heterocyclic Chemistry, Olomouc, 2013.