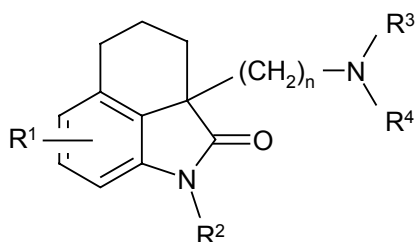


A PhD értekezés tézisei

I. Bevezetés, célkitűzés

A szerotonin (5-hidroxitriptamin, 5-HT) az emberi szervezet egyik fontos ingerületátvivő anyaga. A 14 szerotonin receptor-altípus közül a legújabban felfedezett az 5-HT₇ receptor. Ennek a receptornak az élettani funkciója nem teljesen tisztázott, de feltételezik, hogy szerepet játszik számos, a központi idegrendszerrel kapcsolatos betegségben.

A Meiji Seika japán gyógyszergyár kutatói 1997-ben szabadalmat jelentettek be triciklusos, 2a,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*cd*]indol-2-on alapvázat tartalmazó, szelektíven az 5-HT₇ receptorra ható vegyületek előállítására, valamint ezek depresszió- és szorongásellenes szerekként történő felhasználására vonatkozóan.



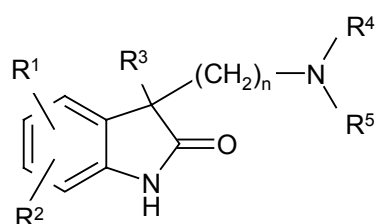
R¹ = H, halogén, alkil, OH stb.

R² = H, alkil, aralkil

R³, R⁴ = különböző szubsztituensek

n = 2-6

Meiji Seika



R¹, R² = H, F, Cl, Me stb.

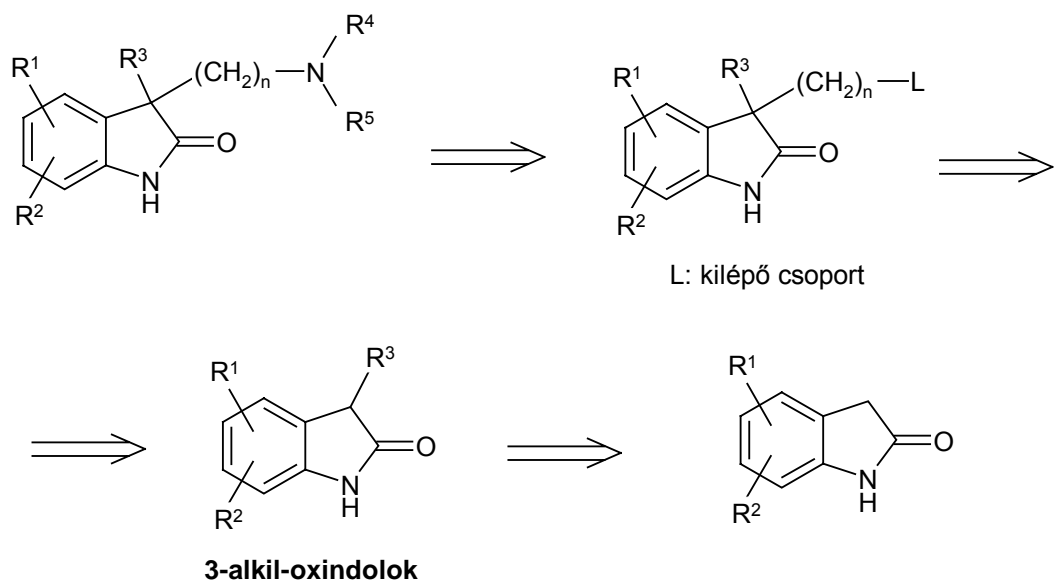
R³ = H, alkil

R⁴, R⁵ = különböző szubsztituensek

n = 3-6

Egis célvegyületek

Az Egis Gyógyszergyár Rt. Kémiai kutatási főosztályán azt a célt tűztük ki magunk elé, hogy a fenti lead vegyületekből a telített karbociklus „kinyitásával” levezethető, új, szabadalmi szempontból független, oxindol vázat tartalmazó vegyületek előállítására racionális szintézisutat dolgozzunk ki.



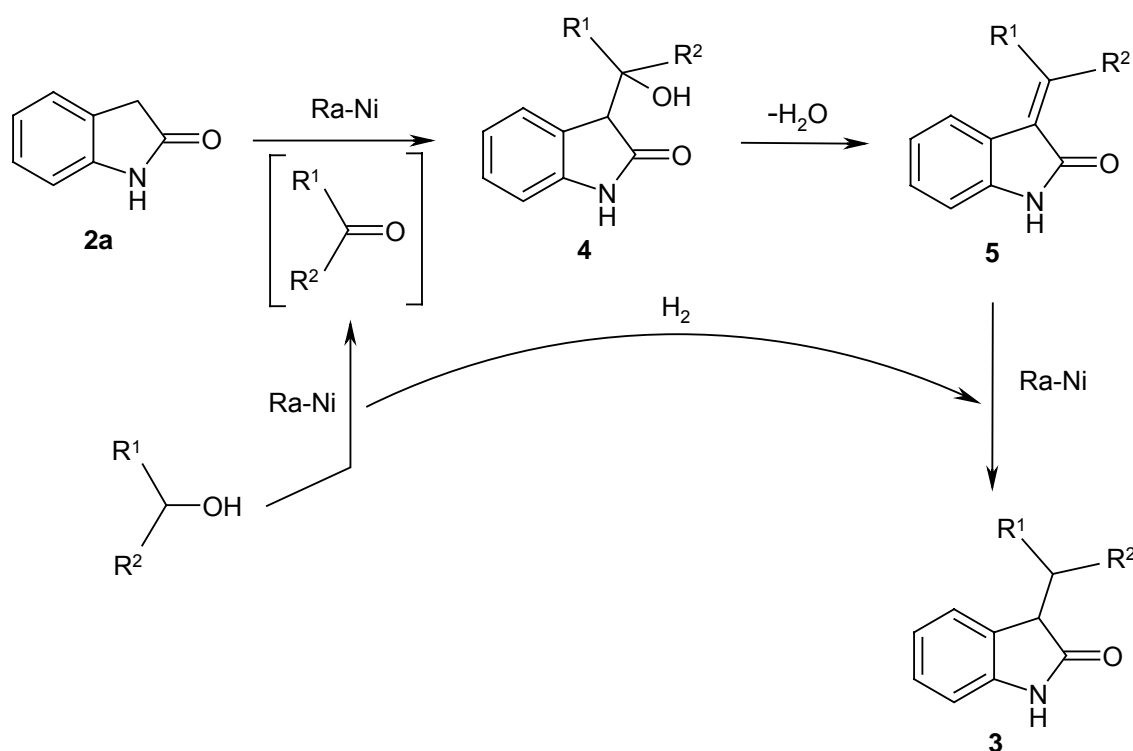
A retroszintetikus elemzésből kiderül, hogy a szintézisút 3-alkiloxindolok előállítását követeli meg. Célul tűztük ki tehát e vegyületcsalád oxindolokból történő egyszerű, méretnövelhető előállításának megvalósítását.

II. Vizsgálati módszerek

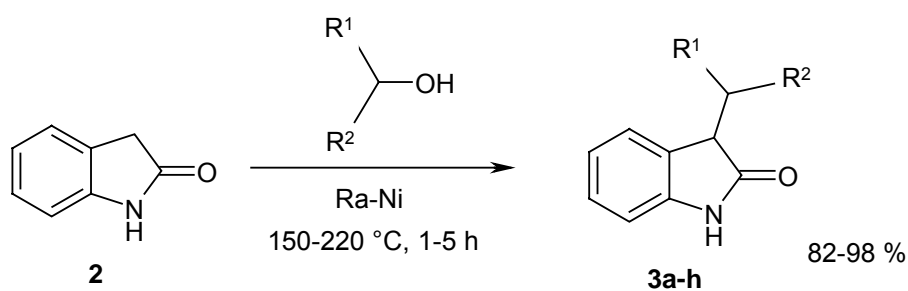
A kutatómunka során a preparatív szerves kémia módszereit alkalmaztuk. A reakciókat vékonyréteg kromatográfiával követtük. Az előállított vegyületek szerkezetének meghatározásához a spektroszkópai módszerek közül az IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ és MS technikákat használtuk. A reakciómechanizmus vizsgálata céljából bizonyos termékelegyeket GC-MS módszerrel vizsgáltunk. Egy-egy vegyület esetén HPLC-s elválasztást, illetve röntgendiffrakciós vizsgálatot is végeztünk.

III. Új tudományos eredmények

1. Wenkert 1958-ban felismerte, hogy oxindol és alkoholok reakciójában, tízszeres tömegű Raney-nikkel jelenlétében, rendkívül hosszú reakcióidők alatt 3-alkiloxindolok keletkeznek. A bonyolult reakció elemi lépéseit az alábbi ábra mutatja:

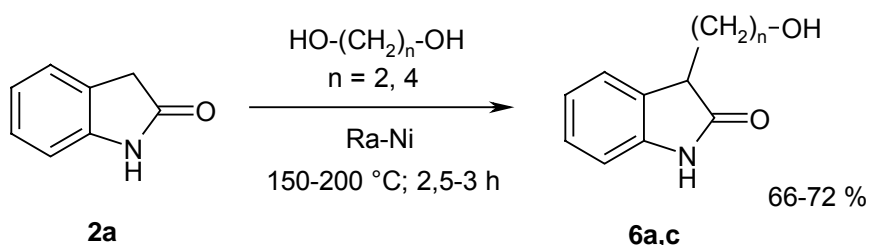


Wenkert nem reprodukálható, méretnövelésre alkalmatlan reakcióját alapvetően új reakciókörülmények között végezve a gyakorlatban is jól alkalmazható eljárásá fejlesztettük. Az oxindol (**2a**) alkilezését sikerrel valósítottuk meg különböző primer és szekunder alkoholokkal, autoklávban, ekvivalensnél kisebb tömegű (0,1 g/mmol oxindol) Raney-nikkel jelenlétében.



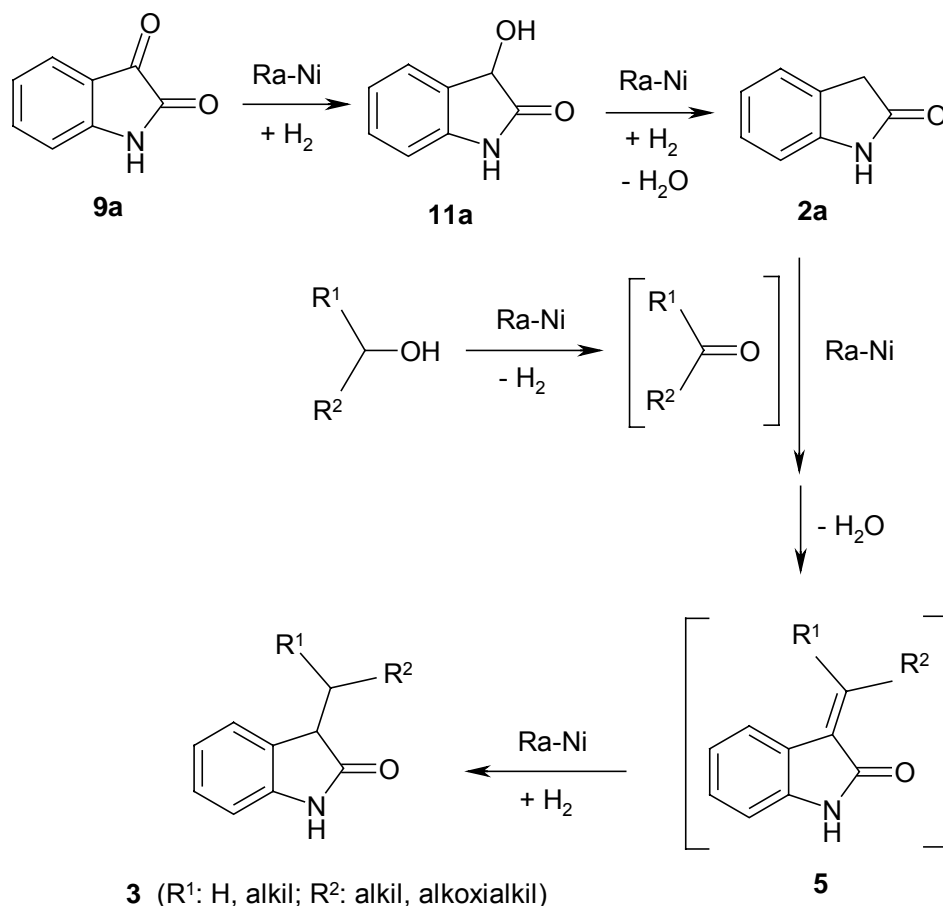
	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
R ¹	H	Me	Ph	Me	Pr	<i>i</i> -Pr	Bn	-(CH ₂) ₅ -
R ²	H	H	H	Me	H	H	H	

2. Sikerrel valósítottuk meg a reakció méretnövelését etanollal és *i*-butanollal, 50 g-os sarzsméretig, ez a katalizátor fajlagos mennyiségének további csökkentését tette lehetővé, de a reakcióidő növekedését eredményezte (8-10 óra).
3. A reakció szintetikus kémiai értékét tovább növeli, hogy a módszert sikerült 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok (**6**) előállítására is kiterjeszteni, az alkoholok helyett diolokat használva reagensként és egyúttal oldószerként is. Az oxindolból (**2a**) diolokkal – az alkoholokkal történő alkilezési reakcióban alkalmazott körülmények között – kaptuk a megfelelő 3-(ω -hidroxialkil)oxindolokat (**6**). A reakciót elvégeztük etilén-glikollal, 66 %-os termeléssel jutva **6a** hidroxietilezett termékhez, melynek csak többlépéses szintézisútvai voltak leírva az irodalomban. A reakció bután-1,4-diollal is kivitelezhető, 72 %-os termeléssel szolgáltatja az irodalomban nem ismert 3-(4-hidroxibutil)oxindolt (**6c**). A termékként kapott 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok (**6**) terminális hidroxilcsoportja könnyen módosítható, így ez a vegyületcsalád értékes intermedierje lehet szerves és gyógyszerkémiai szintéziseknek.

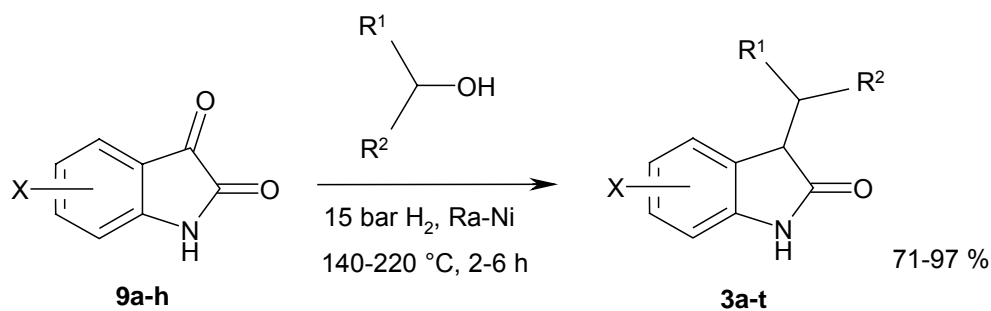


Megvalósítottuk a hidroxialkilezési reakció méretnövelését bután-1,4-diollal, 50 g-os sarzsméretig. Megfigyeltük, hogy reagensként elegendő kb. 4,5 ekvivalens diolt alkalmazni, oldószerként THF is használható a reakcióban.

4. Az oxindolokat gyakran izatin redukciójával állítják elő. Felismertük, hogy az izatin (**9a**) redukciója oxindollá (**2a**) és ez utóbbi 3-alkilezése alkoholokkal Raney-nikkel jelenlétében, hidrogén atmoszférában egy edényben megoldható. Az összetett reakció elemi lépéseit az alábbi ábra mutatja:



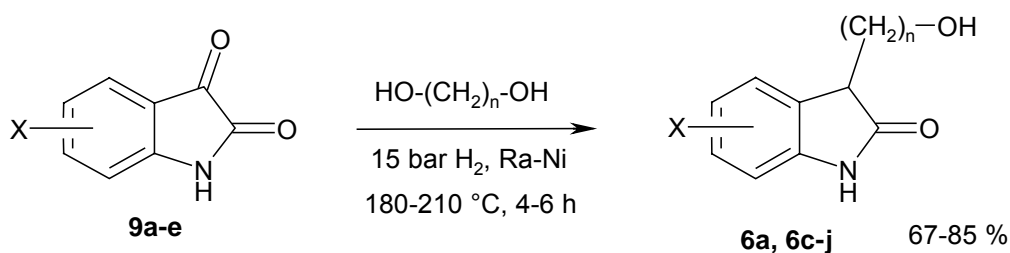
5. A reakciót kiterjesztettük számos alkoholra, megvalósítva ezzel a 3-alkiloxindolok izatinból induló első egylépéses szintézisét. Megállapítottuk továbbá, hogy a reakció az aromás gyűrűn hidrogénezéssel szemben ellenálló szubsztituenseket (F, Me, Et, *i*-Pr, MeO) tartalmazó izatinokkal is végrehajtható. Sikeres volt a reakció méretnövelése különböző izatinokkal, 70 g körüli sarzsméretekkkel is. A méretnövelt reakciókban a Raney-nikkel fajlagos felhasználását tovább csökkentettük, izatinra számítva egészen 0,17 tömegekvivalensig (0,43 mól ekvivalens).



	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3k
R ¹	H	Me	Ph	Me	Pr	<i>i</i> -Pr	Bn	-(CH ₂) ₅ -	3-MeO-Ph
R ²	H	H	H	Me	H	H	H		H
X	H	H	H	H	H	H	H	H	H

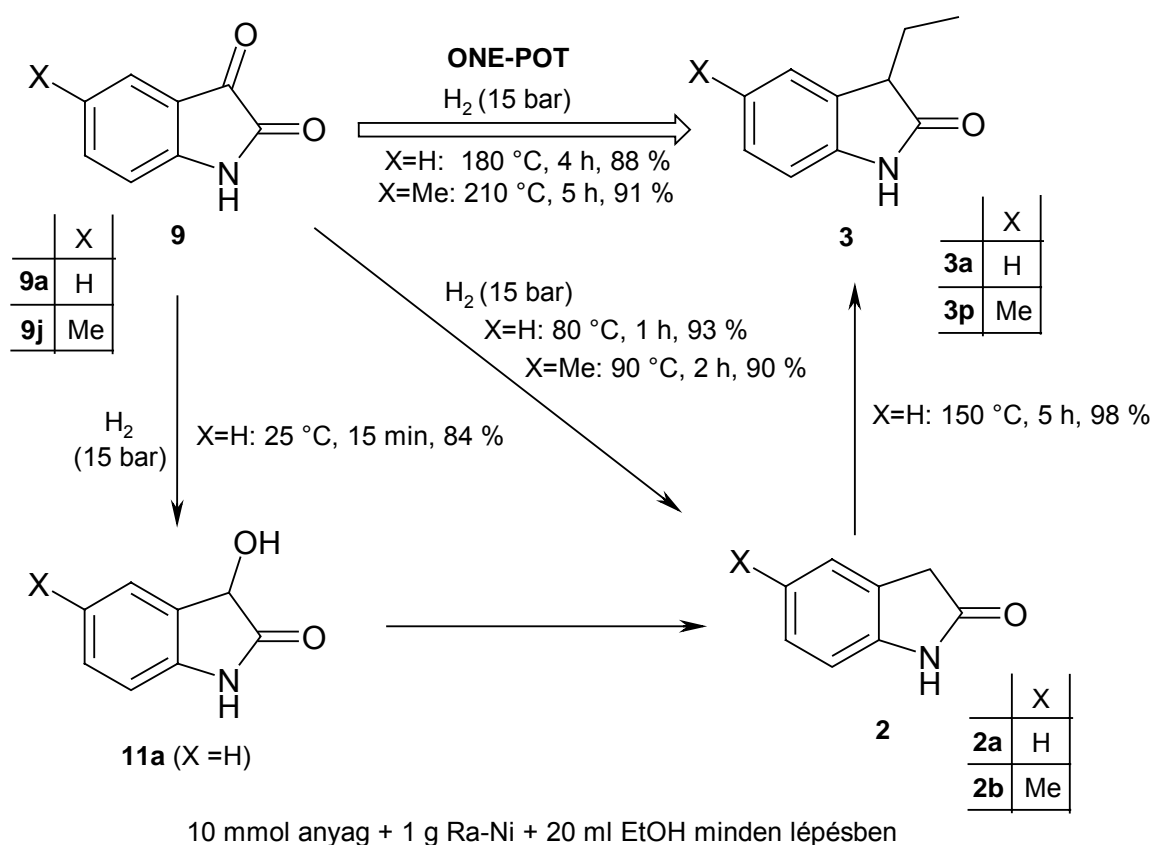
	3l	3m	3n	3o	3p	3q	3r	3s	3t
R ¹	2-Me-Ph	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	CH ₂ OMe
R ²	H	H	H	H	H	H	H	H	H
X	H	5-F	6-F	5-Me	7-Me	7-Et	7- <i>i</i> -Pr	7-MeO	H

6. Az oxindolokhoz hasonlóan az izatinokból induló reakciókat is sikerült kiterjesztenünk diolokra. Az izatinok (**9**) reakciója etilenglikollal, bután-1,4-diollal és pentán-1,5-diollal 200 °C körüli hőmérsékleten jó termeléssel szolgáltatva a 3-(ω -hidroxialkil)oxindolokat (**6**). A reakció méretnövelése izatinból (**9a**) és 5-fluorizatinból (**9b**) indulva bután-1,4-diollal és pentán-1,5-diollal is jó termeléssel játszódott le.

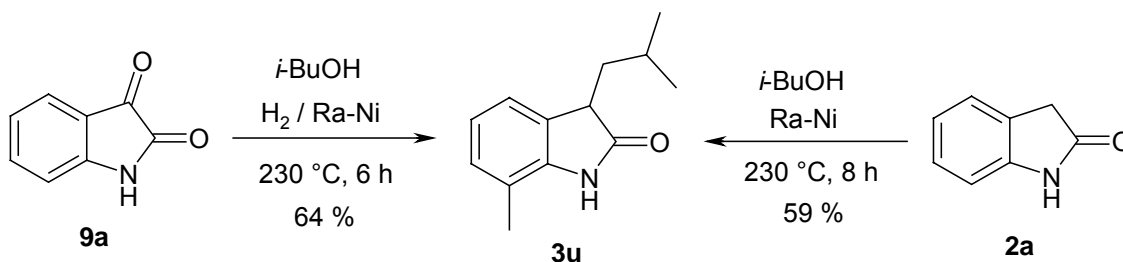


	6a	6c	6d	6e	6f	6g	6h	6i	6j
X	H	H	5-F	6-F	5-Me	7-Me	H	5-F	6-F
n	2	4	4	4	4	4	5	5	5

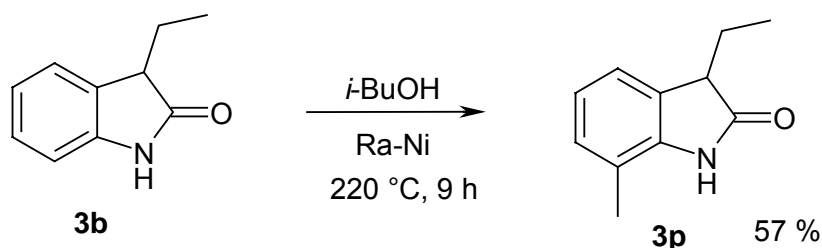
7. A 3-alkiloxindolok (**3**) izatinokból (**9**) történő előállítását részletesen is vizsgáltuk. Az izatin (**9a**) redukciója 3-hidroxioxindollá (**11a**) Raney-nikkel katalizátorral, etanolban 15 bar hidrogénnyomáson, szobahőmérsékleten 15 perc alatt elvégezhető. Erélyesebb körülmények között (80 °C, 1 óra) az izatin redukciója oxindol (**2a**) fokon állítható meg. Még magasabb hőmérsékleten és hosszabb reakcióidő alatt (150 °C, 5 óra) az eddig csak oldószerként szereplő etanol is reagenssé válik, az oxindol (**2a**) a korábban leírtaknak megfelelően 3-etiloxindollá (**3b**) alkilezhető; ez a reakciólépés nem igényel hidrogénatmoszférát. Látható, hogy az egyes reakciólépések között hőmérséklet tekintetében nagy a különbség, így a reakció tetszés szerinti fokon megállítható, és preparatív célra alkalmazható.



8. Felismertük, hogy ha izatint (**9a**) és izobutil-alkoholt Raney-nikkel jelenlétében a 3-alkilezési reakcióhoz szükségesnél erőteljesebb körülmények (230 °C, 6 h) között reagáltatunk, a 3-alkilezés mellett 7-metilezés is történik. Ugyanilyen átalakulást figyeltünk meg oxindolt (**2a**) izobutil-alkohollal vagy propanollal hasonló körülmények között reagáltatva.



Megállapítottuk, hogy a váratlan és regioszelektív 7-metilezés 3-etil- (**3b**) és 3,3-dietiloxindolból (**12a**) is végbemegy.



- A 7-metilezési reakció mechanizmusát 3-etil- (**3b**) és 3,3-dietiloxindol (**12a**) kiindulási vegyületekkel tanulmányoztuk. Megállapítottuk, hogy a 7-es helyzetű metilcsoport forrásául különböző alkoholok (pl. propanol, *i*-butanol) mellett az oldószerként használt diglim, vagy paraformaldehid is szolgálhat. Feltételezésünk szerint alkoholok vagy diglim alkalmazása esetén is az *in situ* keletkező formaldehid a primer reagens. Vizsgálatokat végeztünk az oxindol nitrogénatomjának szerepére és a lehetséges köztitermék szerkezetére vonatkozóan, ezeknek lényeges szerepük lehet az észlelt 7-es helyzetű regioszelektivitásban. A kísérleti tapasztalatok alapján Fries-típusú mechanizmust valószínűsítettünk.
- A laboratóriumunkban előállított 105, valamint az átfogó irodalomkutatás során feldolgozott további 254 oxindolszármazék ^{13}C -NMR eltolódásai alapján modellt állítottunk fel az oxindolok vázszénatomokra vonatkozó szubsztituens effektusainak meghatározására. A számított effektusok segítségével a szubsztituált oxindolok vázszénatomjainak ^{13}C -NMR eltolódásai megbízhatóan becsülhetők.

IV. Az értekezés tárgykörével kapcsolatos publikációk és előadások listája

Cikkek:

Raney nickel-induced 3-alkylation of oxindole with alcohols and diols

Balázs Volk, Tibor Mezei, Gyula Simig, *Synthesis*, **2002**, 595-597.

New one-pot synthesis of 3-alkyl- and 3-(ω -hydroxyalkyl)oxindoles from isatins

Balázs Volk, Gyula Simig, *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 3991-3996.

New routes to oxindole derivatives

Márta Porcs-Makkay, Balázs Volk, Rita Kapiller-Dezsőfi, Tibor Mezei, Gyula Simig, *Monatshefte für Chemie (Chemical Monthly)*, **2004**, 135, 697-711.

Interpretation of substituent-induced ^{13}C NMR chemical shifts of oxindoles

Rita Kapiller-Dezsőfi, Balázs Volk, *New Journal of Chemistry*, **2004**, közlésre elfogadva.

Unexpected 7-methylation of oxindoles

Balázs Volk, Rita Kapiller-Dezsőfi, Gyula Simig, előkészületben.

Szabadalmak:

Alkiloxindolok piperazin származékai

Volk Balázs, Barkóczy József, Gacsályi István, Pallagi Katalin, Simig Gyula, Mezei Tibor, Gigler Gábor, Lévay György, Móricz Krisztina, Leveleki Csilla, Sziray Nóra, Kapillerné Dezsőfi Rita, Szénási Gábor, Egyed András, Hársing László
HU 04/00953 (2004. 05. 11.)

Alkiloxindolok piperazin származékai

Volk Balázs, Barkóczy József, Gacsályi István, Pallagi Katalin, Simig Gyula, Mezei Tibor, Gigler Gábor, Lévay György, Móricz Krisztina, Leveleki Csilla, Sziray Nóra, Kapillerné Dezsőfi Rita, Szénási Gábor, Egyed András, Hársing László
HU 04/00954 (2004. 05. 11.)

Dialkiloxindolok piridin származékai

Volk Balázs, Barkóczy József, Gacsályi István, Pallagi Katalin, Simig Gyula, Mezei Tibor, Gigler Gábor, Lévay György, Móricz Krisztina, Leveleki Csilla, Sziray Nóra, Kapillerné Dezsőfi Rita, Szénási Gábor, Egyed András, Hársing László
HU 04/00955 (2004. 05. 11.)

Alkiloxindolok piridin származékai

Volk Balázs, Barkóczy József, Gacsályi István, Pallagi Katalin, Simig Gyula, Mezei Tibor, Gigler Gábor, Lévay György, Móricz Krisztina, Leveleki Csilla, Sziray Nóra, Kapillerné Dezsőfi Rita, Szénási Gábor, Egyed András, Hársing László
HU 04/00956 (2004. 05. 11.)

Dialkioxindolok piperazin származékai

Volk Balázs, Barkóczy József, Gacsályi István, Pallagi Katalin, Simig Gyula, Mezei Tibor, Gigler Gábor, Lévy György, Móricz Krisztina, Leveleki Csilla, Sziray Nóra, Kapillerné Dezsőfi Rita, Flórián Endréné, Szénási Gábor, Egyed András, Hársing László
HU 04/00957 (2004. 05. 11.)

Előadások:

Oxindolok C-alkilezése alkoholokkal, Raney-nikkel jelenlétében

Volk Balázs

A Magyar Kémikusok Egyesülete Egis Gyógyszergyári Csoportjának előadói ülése, 2002. május 29.

New routes to oxindole derivatives

Márta Porcs-Makkay, Balázs Volk, Tibor Mezei, Gyula Simig

10th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bécs, 2003. szeptember 3-6.

Oxindolok váratlan 7-metilezése

Volk Balázs, Kapillerné Dezsőfi Rita, Simig Gyula

MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonszemes, 2004. május 20-21.

Poszterek:

Raney nickel-induced 3-alkylation of oxindole with alcohols and diols

Balázs Volk, Tibor Mezei, Gyula Simig

XVIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, Barcelona, 2002. szeptember 1-5.

Oxindolok ¹³C-NMR spektrumának becslése a szubsztituens hatások meghatározásával

Kapillerné Dezsőfi Rita, Volk Balázs

Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28.

3-Alkil- és 3-(ω -hidroxialkil)oxindolok one-pot szintézise izatinokból

Volk Balázs, Simig Gyula

Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28.

One-pot reductive alkylation of isatins to 3-alkyl- and 3-(ω -hydroxyalkyl)oxindoles

Balázs Volk, Gyula Simig

XVIIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, Koppenhága-Malmö, 2004. augusztus 15-19.

Preparation of 3-alkyl- and 3-(ω -hydroxyalkyl)oxindoles from isatins

Balázs Volk, Tibor Mezei, Gyula Simig

XXIst European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Sopron, 2004. szeptember 12-15.

V. A doktori értekezés tárgykörével nem kapcsolatos publikációk, előadások, szabadalmak

Cytochrome P450 catalyzed nitric oxide synthesis: a theoretical study

György M. Keserű, Balázs Volk, György T. Balogh, *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, **2000**, *17*, 759-767.

Cytochrome P450 catalyzed nitric oxide synthesis

Balázs Volk, György T. Balogh, György M. Keserű

Hungarian-German-Italian-Polish Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Budapest, 2001. szeptember 2-6. (poszter előadás).

Új desloratadine pszeudopolimorf

Mezei Tibor, Simig Gyula, Lukács Gyula, Porcs-Makkay Márta, Volk Balázs, Molnár Enikő, Hoffmanné Fekete Valéria, Szent-Királyi Zsuzsanna

HU 04/01373 (2004. 07. 07.)