



**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

---

**BIOLÓGIAILAG AKTÍV NITROGÉN-HETEROCIKLUSOK  
SZINTÉZISE PALLÁDIUM-KATALIZÁLT REAKCIÓKKAL**

*Ph. D. Értekezés tézisei*

**Készítette: Fekete Melinda**

**Témavezető: Dr. Novák Lajos**

**Szerves Kémia és Technológia Tanszék**

**2007**

## I. Bevezetés, célkitűzések

Doktori munkámat a Szerves Kémia Tanszék Alkaloidkémiai Kutatócsoportjába bekapcsolódva készítettem el. Kutatómunkám során három, kémiaiilag különböző vegyületcsoporttal foglalkoztam, melyek várhatóan farmakológiai aktivitást mutatnak:

- triptaminvázas vegyületek, melyektől szerotonerg kötődést és jó barrier-átjutást vártunk
- kinolinvázas vegyületek, melyek szelektív szerotonerg aktivitást mutathatnak
- vindolinszármazékok, melyekről – a *Vinca* alkaloidokhoz hasonló – sejtosztódásgátló hatást feltételeztünk.

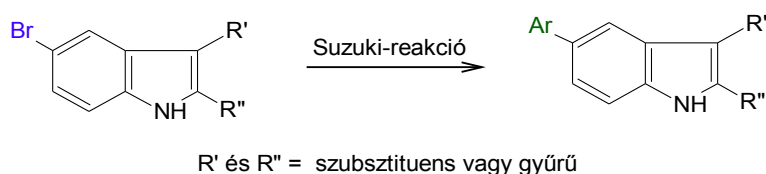
Szintetikus munkám során mindhárom vegyületcsoport esetében palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciókat alkalmaztam az alapvázak szubsztitúciójára. Feladatom volt a reakciókörülmények – katalizátor, ligandum, oldószer és bázis – optimalizálása, valamint az új származékok szintézise.

Az endogén molekulákhoz hasonló szerkezetű vegyületektől a szerkezet-hatás összefüggés miatt az endogén anyaghoz hasonló receptorkötődés és hatás várható. Ezt az összefüggést már régen felismerték a kutatók és az új gyógyszerek kifejlesztésénél ki is használják.

A szerotonin rendszerre ható vegyületek nagy része triptamin származék. Például az *N,N*-dietiltriptamin antagonistaként hat a szerotonerg receptorokra, míg a bufotenin (dimetilszerotonin) esetében az agonista hatást lehet a gyógyszeres terápiában felhasználni.

Ismeretes, hogy az aromás gyűrűvel szubsztituált aminosavak (pl. triptofán) nagy kiterjedésű lipofil felülete lehetővé teszi a receptorokhoz való jobb kötődést és a membránokon, barrieréken való átjutást (pl. vér-agy gát).

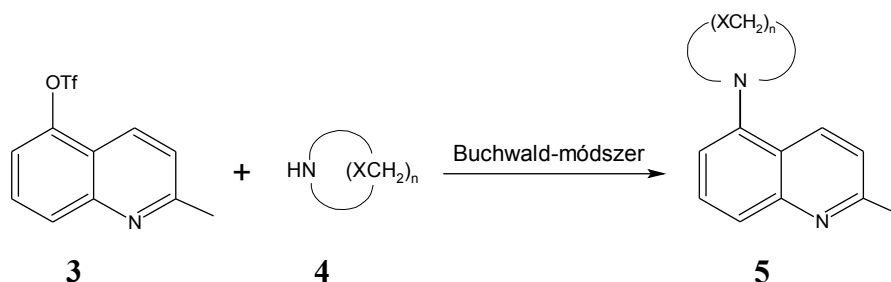
Az előbb leírtakat szem előtt tartva, kísérleti munkám célja olyan triptaminszármazékok előállítás volt, melyek 5-ös helyzetben aromás gyűrűt tartalmaznak. Az ilyen típusú vegyületektől 5-HT-receptor kötődést és jó barrier-átjutást vártunk.



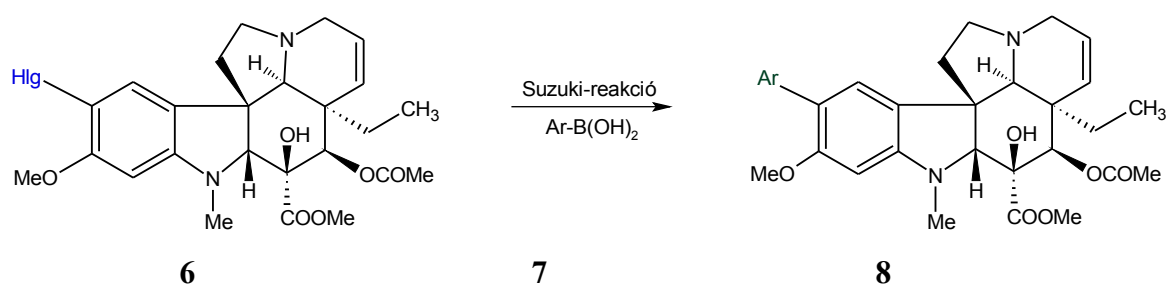
**1**

**2**

A molekulaszerkezet megfelelő tervezésével előállíthatók olyan vegyületek, melyek célzottan és szelektíven kötődnek több receptorhoz is: Ezek előnye, hogy többféle gyógyszerhatást fejtenek ki, viszont nem lépnek fel farmakokinetikai kölcsönhatások a különböző hatóanyagok között. Az 5-ös helyzetben cikloalkilaminokkal szubsztituált kinaldinszármazékoktól szelektív 5-HT-receptor kötődés várható, valamint a szerkezet továbbépíthető egy SSRI egység kialakítása céljából.



Doktori munkám harmadik részében *Vinca* alkaloidok származékaival foglalkoztam. A *Catharanthus roseus* nevű kutyatejféleből izolált vincristin és vinblastin bisz-indol alkaloidok mint leukémia ellenes szerek vannak forgalomban. A szintén e növényből kinyerhető vindolin – mely a vincristin és vinblastin monomere – csak gyenge leukémia ellenes aktivitást mutat. Mivel a vincristin és vinblastin tulajdonképpen 15-ös helyzetben catharantinnal szubsztituált vindolinszármazékok, a hatás fokozása, és a mellékhatások csökkentése érdekében a vindolint 15-ös helyzetben aromás csoportokkal szubsztituáltam.

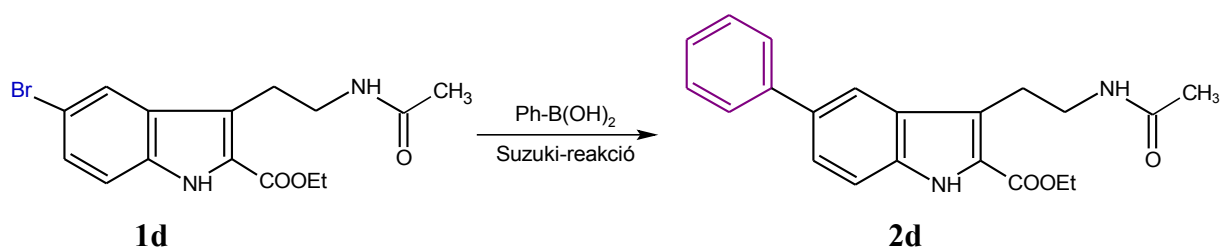


Szintetikus munkám során feladatomban volt az új származékok előállítása Suzuki- illetve Buchwald-reakcióval, valamint a kapcsolási módszer kifejlesztése és optimalizálása.

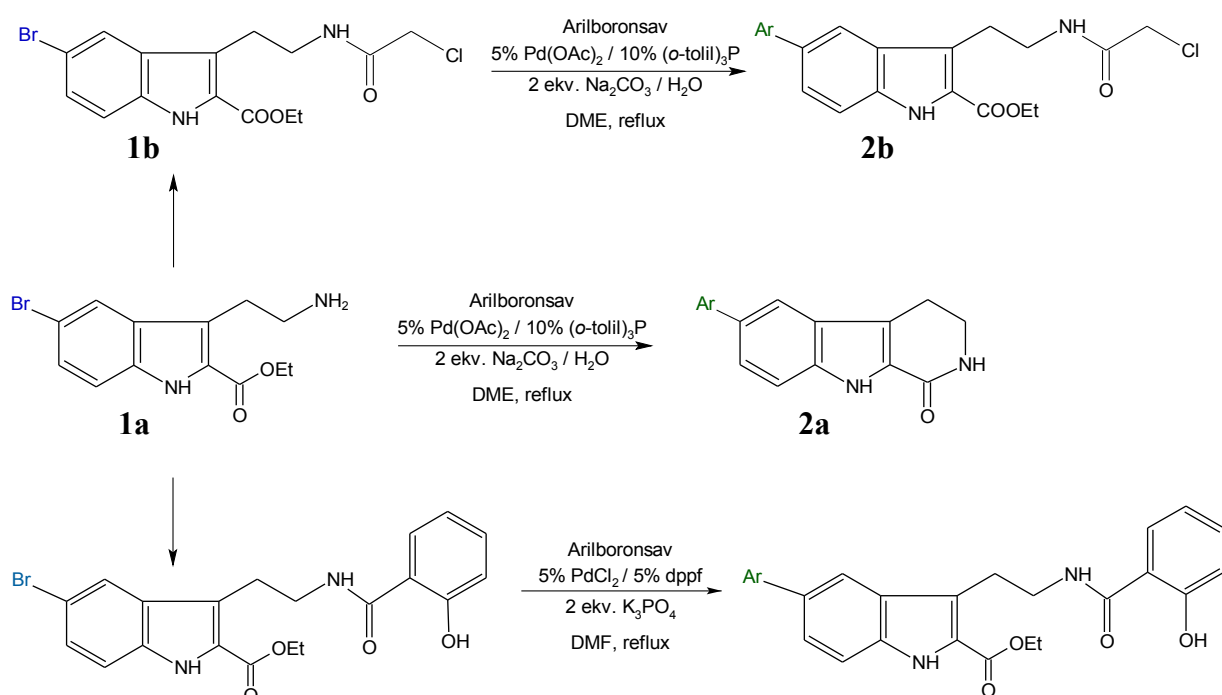
## 2. Eredmények

### 2.1. 5-Ariltriptamin származékok előállítása

Az 5-bróm-triptamin-2-karbonsav etilésztert (**1a**) valamint *N*-acilezett származékait (**1b**, **1c**) fenilboronsavakkal szubsztituáltam. Az alkalmazott reakciókörülmények **1a** esetén  $\beta$ -karbolin gyűrű kialakulásához vezettek. Mivel a reakciók **1a** és **1b** esetében is gyenge konverzióval mentek végbe, a Suzuki-reakció paramétereit egy sor kísérletben optimalizáltam.



Az optimalizáláshoz **1d**-t választottam modellvegyületként. A reakció négy paraméterét (katalizátor, ligandum, bázis, oldószer) összesen 13, nagyrészt az irodalomban fellelhető kombinációban változtattam. A legjobb konverziót  $\text{PdCl}_2$  katalizátor, *bisz*(difenilfoszfino)ferrocén (dppf) ligandum,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  bázis jelenlétében, dimetilformamid oldószerben értem el. A további származékok (**2c**) előállításához ezt a módszert alkalmaztam.



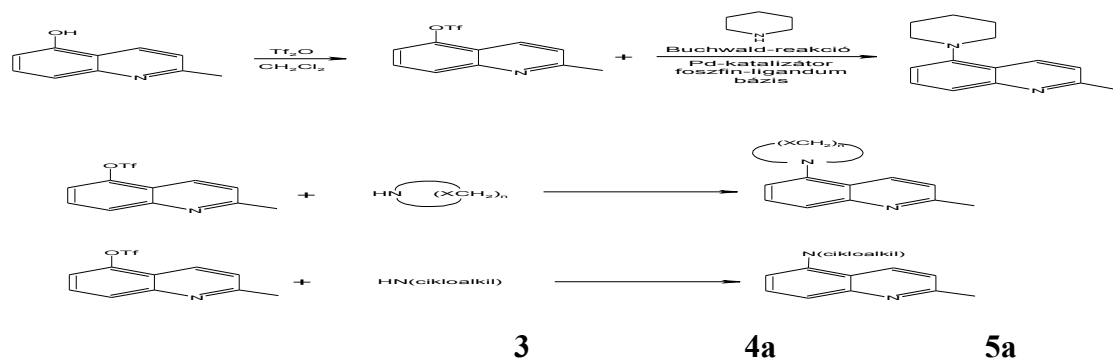
**1c****2c**

1. Táblázat

	arilboronsav (7) Ar=	2a	2b	2c
		Termelés (%)		
<b>a</b>	fenil-	33	55	35
<b>b</b>	4-metilfenil-	19	20	28
<b>c</b>	4-fenoxifenil-	30	27	32
<b>d</b>	3,5-bisz(trifluorometil)fenil-	42	62	44
<b>e</b>	3,5-difluorofenil-	29	37	52

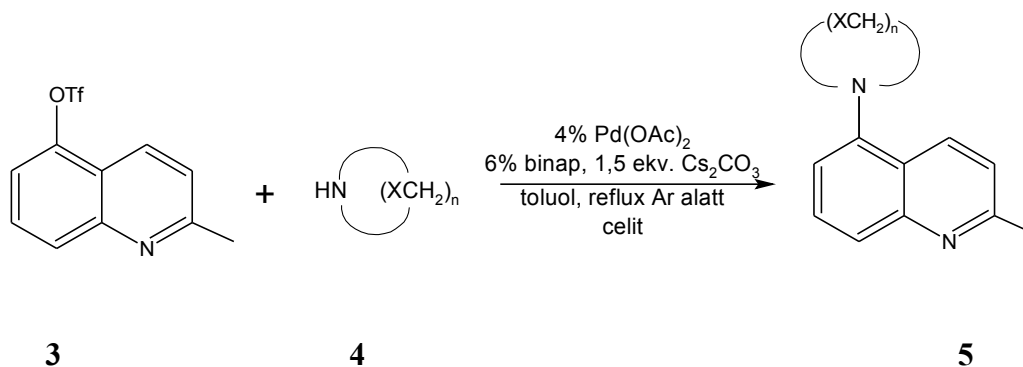
## 2.2. *N*-szubsztituált aminokinaldinok előállítása

Az *N*-(cikloalkil)aminokinaldinok szintézisét 5-hidroxicinaldinból kiindulva, kinaldin-5-trifláton keresztül, palládium-katalizált kapcsolással terveztem. Modellvegyületként az 5-piperidinilkinaldint (**5a**) választottam, melynek szintézisét Buchwald-reakcióval 16 kísérletben optimalizáltam.



A kinaldin-5-triflát (**3**) és a piperidin (**4a**) kapcsolására sikerült megtalálni a megfelelő reakciókörülményeket: 4%  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  katalizátor, 6% binap (2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftil), 1,5 ekv.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  jelenlétében a kiindulási anyagokat toluolban, argon atmoszféra alatt 5 órán keresztül forralva a kinaldin-5-triflát (**3**) 99%-ban a várt terméké (**5a**) alakult át.

A sikeres optimalizálás után a kinaldin-5-triflátot különböző ciklusos aminokkal reagáltattam (2. Táblázat). A reakciókhoz az optimalizálás során kiválasztott reakciókörülményeket alkalmaztam.



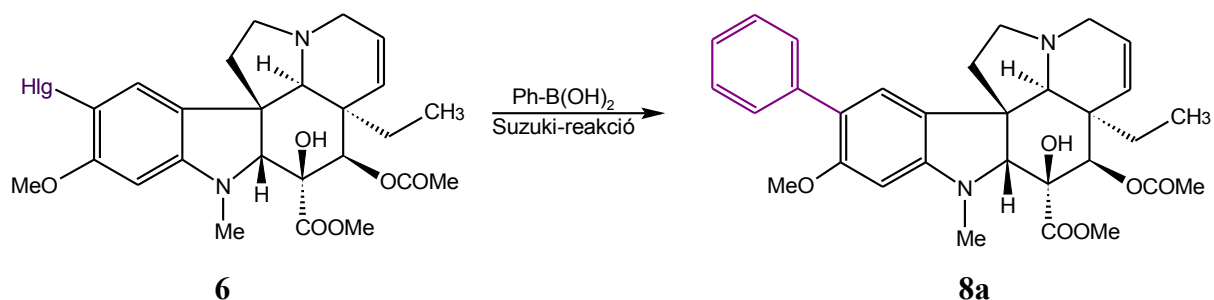
A szubsztitúció optimalizált paramétereit nemcsak alifás, hanem aromás aminok – pl. 2-aminopiridin – esetén is alkalmazhatóak.

2. Táblázat

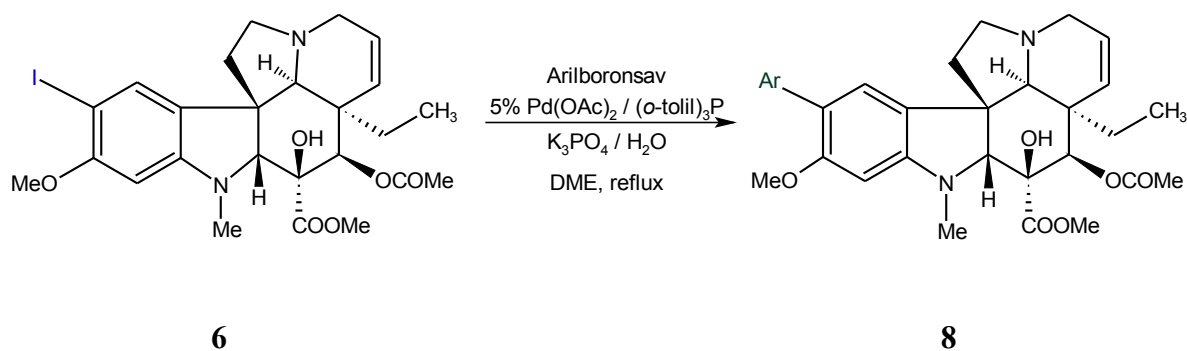
	<b>4</b>	<b>5</b> GC term.( %)
<b>a</b>	piperidin	99
<b>b</b>	piperazin	53
<b>c</b>	morfolin	99
<b>d</b>	2,6-dimetilmorfolin	63
<b>e</b>	pirrolidin	99
<b>f</b>	8-metoxibenzazepin	18

### 2.3. Vindolinszármazékok előállítása

A vindolin molekula 15-ös pozíciójának aromás csoportokkal való szubsztitúcióját a 15-halogénszármazékokból (6) kiindulva valósítottam meg. A 15-bróm- és jódvindolin Suzuki-reakcióját fenilboronsavval összesen 17 kísérletben optimalizáltam. A 15-brómvindolin esetében csak gyenge konverziót értem el, ezért a kiindulási anyagot 15-jódvindolinra változtattam. A szubsztituenscseré megdöbbentően nagy reaktivitás-növekedést okozott: a konverzió 24%-ról 92%-ra javult, csupán a Br-I csere eredményeképpen.



A szubsztituált fenilvindolinok előállításához a legjobb konverziót mutató reakciókörülményeket alkalmaztam: katalizátorként Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot, ligandumként (*o*-tolil)<sub>3</sub>P-t használtam, bázisként pedig K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> vizes oldatát. A kiválasztott körülmények alkalmasak voltak a csökkent aromaticitású 5-klór-2-tiofenilboronsav, az 1-naftilboronsav és a vinilboronsav dibutilészter kapcsolására is.



3. Táblázat

	Arilboronsav (7) Ar=	Termelés (%) <b>8</b>
<b>a</b>	fenil-	40
<b>b</b>	4-metilfenil	32
<b>c</b>	4-metoxifenil-	nem izolált
<b>d</b>	4-fenoxifenil-	26
<b>e</b>	3-nitrofenil-	69
<b>f</b>	3,5-difluorofenil-	54
<b>g</b>	3,5-bisz(trifluorometil)enil-	63
<b>h</b>	1-naftil-	35
<b>i</b>	5-klór-2-tiofenil-	nem izolált

Tapasztalataimat a palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciókról a következőképpen foglalnám össze:

A katalizátor-komplex szerkezetét már több esetben meghatározták, ám a szerkezet-aktivitás összefüggéseket még nem ismerjük. Ezért érdemes, sőt, általában szükséges optimalizálást végezni lehetőségeinkhez mérten.

A várt eredményt nem feltétlenül egy új, méregdrága katalizátor, vagy foszfinligand fogja meghozni, az oldószer és a bázis megváltoztatása, a katalizátor : ligandum arány helyes megválasztása is lényeges javulást hozhat a termelésben.

Preparatív munkám során elsősorban a különböző palládium-katalizált kapcsolási reakciók alkalmazhatósága, felhasználása területén szereztem tapasztalatot. Eredményeimet három, nemzetközileg elfogadott angol nyelvű folyóiratban publikáltuk (1-3.).

### 3. Irodalomjegyzék

#### A tézis alapjául szolgáló közlemények:

1. M. Fekete, M.Törincsi, L. Novák: Palladium-catalyzed amination of quinaldine-5-triflate; *Central European Journal of Chemistry*, 2007, elfogadva
2. M. Fekete, P. Kolonits, Ngo Thi Hien, L. Novák: Synthesis of Novel Tryptamine and  $\beta$ -Carboline Derivatives via Palladium-Catalyzed Reaction of Bromotryptamine with Organic Boronic Acids *Central European Journal of Chemistry* Vol. 3, 4, 792, (2005)
3. M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák: Preparation of New Vindoline Derivatives by Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction *Heterocycles*, Vol. 65, 1, 165-171, (2005)
4. Fekete M., Kolonits P., Novák L.: Új indolvázias vegyületek előállítása Suzuki-reakcióval; XI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, *Konferenciakiadvány*, 274-278, (2005)
5. Fekete M., Kolonits P., Novák L.: Új vindolinszármazékok előállítása Suzuki-reakcióval; X. Nemzetközi Vegyészkonferencia, *Konferenciakiadvány*, 211-215, (2004)



### **Egyéb közlemények:**

8. Keglevich Gy., Chuluunbaatar T., Dajka B., Namkhainyambuu BA., Fekete M., Kollar L., Toke L. : The dual reactivity of 1-(2,4,6-trialkylphenyl)phospholes having a flattened P-pyramid *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* 177 (8-9) 1991 - 1992 (2002)
9. Keglevich Gy., Fekete M., Chuluunbaatar T., Dobo A., Bocskei Zs., Toke L. : Convenient method for the reduction of the double-bond of cyclic vinylphosphine oxides using borane. *Magyar Kémiai folyóirat* 107 (12) 533 - 537 (2001)
10. Keglevich Gy., Fekete M., Chuluunbaatar T., Dobo A., Harmat V., Toke L. : One-pot transformation of cyclic phosphine oxides to phosphine-boranes by dimethyl sulfide-borane. *Magyar Kémiai folyóirat* 107 (12) 538 - 543 (2001)
11. Keglevich Gy., Fekete M., Chuluunbaatar T., Dobo A., Harmat V., Toke L. : One-pot transformation of cyclic phosphine oxides to phosphine-boranes by dimethyl sulfide-borane *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* 160 (24) 4451 - 4455 (2000)
12. Keglevich Gy., Fekete M., Chuluunbaatar T., Dobo A., Bocskei Zs., Toke L. : Convenient method for the reduction of the double-bond of cyclic vinylphosphine oxides using borane *Synthetic Communications* 30 (23) 4221 - 4231 (2000)

### **Előadások, posztterek:**

1. Fekete M., Kolonits P., Novák L., Új indolvázias vegyületek előállítása Suzuki-reakcióval; XI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Csíkszereda, 2006.
2. M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák: Preparation of new indole derivatives by palladium catalyzed cross-coupling reaction; I. European Chemistry Congress, Budapest, 2006, poszter
3. Fekete M., Kolonits P., Novák L., Új indolvázias vegyületek előállítása Suzuki-reakcióval; XI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2005.
4. Fekete M., Kolonits P., Novák L.: Új indolvázias vegyületek előállítása Suzuki-reakcióval; Magyar Kémikusok Egyesülete Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2005.
5. Hazai L., Fekete M., Új vindolinszármazékok szintézise; II. Medichem, 1. Konferencia, 2005.
6. Fekete M., Kolonits P., Novák L., Új vindolinszármazékok előállítása Suzuki-reakcióval; X. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2004.
7. Fekete M., Novák L.: Új indolvázias vegyületek előállítása Suzuki-reakcióval; MTA Terpenoidkémiai és Elemorganikus Munkabizottság, 2004.
8. Fekete M., Szerves Kémia Tanszék: Új indolvázias vegyületek előállítása Suzuki-reakcióval. BME Vegyész-mérnöki Kar, I. Doktoráns Konferencia, 2003.
9. Novák L., Hazai L., Szabó L., Fekete M., Gorka Á., Szántai Cs.: Új vindolinszármazékok előállítása és vizsgálata. BME Szerves Kémia Tanszék: II. Medichem Konferencia 2002.