



**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémiai Technológia Tanszék**

**Benzilpiperidin és benzilpirrolidin származékok
általánosítható, iparilag alkalmazható
szintézise**

Ph.D. értekezés tézisei

**Készítette: Proszenyák Ágnes
okl. vegyészmérnök**

**Témavezető: Dr. Ágai Béla
egyetemi docens**

**Konzulens: Dr. Faigl Ferenc
egyetemi tanár**

2004

I. Bevezetés

Az NMDA (N-metil-D-aszparaginsav) receptorok normálistól eltérő aktivitása számos neurodegeneratív és pszichiátriai betegség előidézője lehet, ezért az utóbbi néhány évben jelentősen megnövekedett az érdeklődés az NMDA receptor antagonisták, mint új farmakológiai terület iránt.

Doktori munkám szorosan kapcsolódik a Richter Gedeon Rt. új, szelektív NR2B altípusú NMDA receptor antagonisták előállítását célzó kutatásához. A szerkezet - biológiai hatás összefüggés feltárásához szubsztituált benzilcsoportot tartalmazó piperidinek előállítása volt szükséges. Meg kívánták vizsgálni továbbá, hogy benzilpiperidin egység helyettesítése benzilpirrolidinnel, valamint a nitrogén bázicitásának megszüntetése a benzilhelyettesített N-heterociklusban milyen változásokat eredményez a végső molekula biológiai hatásában.

Doktori munkámban különböző módon helyettesített benzilcsoportot tartalmazó piperidinek és pirrolidinek előállítását kaptam feladatul, különös tekintettel az eljárás általánosíthatóságára, méretnövelhetőségére és ipari megvalósíthatóságára. Ezek a vegyületek potenciálisan szelektív NMDA receptor antagonisták, valamint más farmakológiai értékes anyagok bioblokkjai.

A tézisfüzetben szereplő általános képletekben a legelső szám a piridin/piperidin gyűrűhöz 4-es, a középső a 3-as és a legutolsó szám a 2-es pozícióban kapcsolódó származékot jelöli. A képletszámok az értekezés képletszámainak felelnek meg.

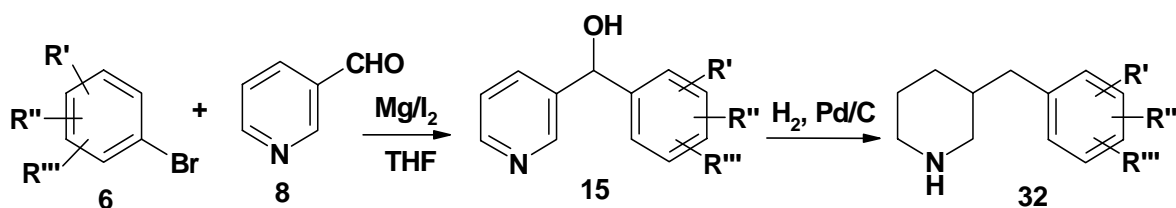
II. Vizsgálati módszerek

A kutatómunka során a preparatív szerves kémia módszereit alkalmaztam. A termékek szerkezetigazolását NMR, IR, GC-MS technikával végeztük.

III. Új tudományos eredmények

1. 3-Benzilpiperidinek előállítása

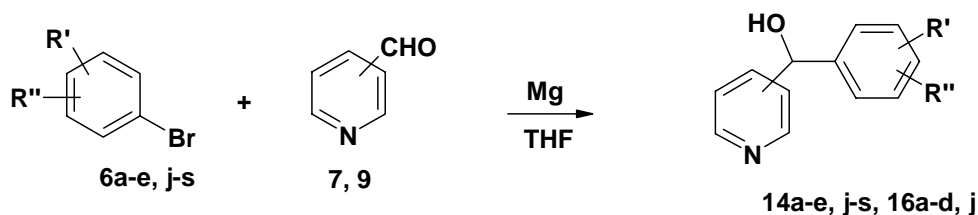
A különböző arilbromidokból (6) készült Grignard-reagens és a kereskedelemben kapható piridin-3-aldehid (8) reakciója jó termeléssel (60-86 %) eredményezte az aril-piridinmetanolokat (15), amelyek katalitikus hidrogénezésekor (Pd/C katalizátoron, ecetsavban, 8-10 bar nyomáson, 60-80 °C hőmérsékleten) a megfelelő 3-benzilpiperidineket (32) kaptuk egy-edényes megoldással (termelés: 62-91 %, 1. ábra).



1. ábra

2. 2- és 4-Benzilpiperidinek előállítása, I.

Az arilbromidok és piridin-2 ill. 4-aldehidek Grignard-reakciója hasonlóan jó eredményekkel szolgáltatta 14 és 16 vegyületeket (64-95 %, 2. ábra).

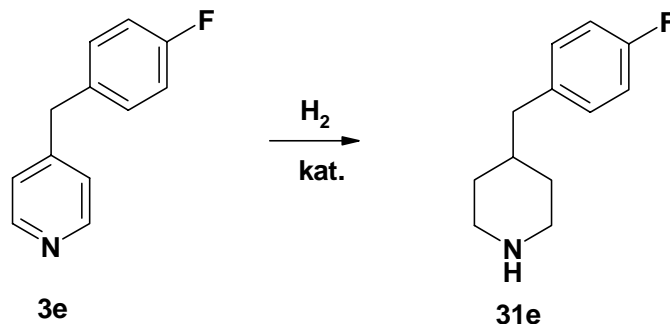


2. ábra

Bizonyos származékok katalitikus hidrogénezésekor azonban a kívánt benzilpiperidin mellett/helyett aril-piperidinmetanolok keletkeztek. Megállapítottuk, hogy a benzilhelyzetű hidroxilcsoport hidrogenolízise nagymértékben függ az α -hidroxi-benzilcsoport helyzetétől, valamint a benzolgyűrű helyettesítőjétől, és az aril-piperidinmetanolok nem prekursorai a benzilpiperidineknek. A redukció körülményeit kellett oly módon változtatnunk, hogy csak az OH-csoport eltávolítását követően történjen meg a piridin gyűrű telítése, azaz valódi konszekutív reakció játszódjon le.

3. Kinetikai vizsgálatok

Megvizsgáltuk az oldószernek, a hőmérsékletnek, a katalitikusan aktív fémnek és a katalizátor mennyiségének a 4-(4-fluorbenzil)piridin heteroaromás gyűrű telítési sebességére és a konverzióra gyakorolt hatását (3. ábra).



3. ábra

Az oldószer hatása: Savmentes közegben a redukció lassú volt, és a reakciósebesség folyamatosan csökkent a reakció előrehaladása során. A gyűrűtelítés savas közegben gyorsan, teljes mértékben lejátszódott.

A katalitikusan aktív fémek hatása: Ecetsavban az aktívszén-hordozós palládium, platina és ródium aktív katalizátorok a benzilpiridinek gyűrűtelítésében, míg a ruténium nem alkalmas ebben a redukcióban.

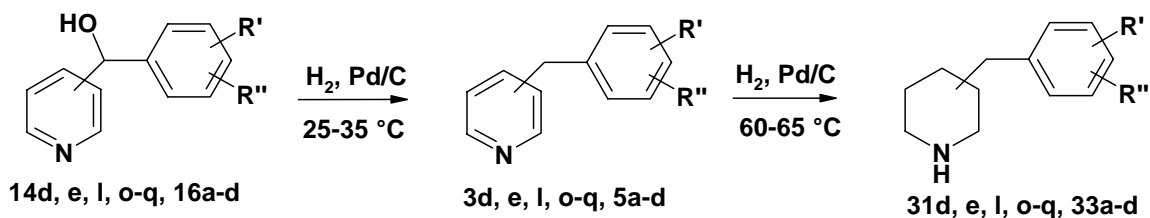
A katalizátor mennyiségének a hatása: A különböző katalizátor/szubsztrátum aránynál felvett konverzió görbék linearitása azt mutatja, hogy a hidrogénezési reakció ecetsavban a szubsztrátumra nézve elsőrendű. A különböző reakciók kezdeti reakciósebességei közel azonosak voltak, ami azt jelenti, hogy a redukció sebességmeghatározó lépése a felületi kémiai reakció.

A hőmérséklet hatása: A hőmérsékletet 70 °C-ról 30 °C-ra csökkentve a kezdeti reakciósebesség 1/8-ra csökkent. Ennek tükrében várható, hogy az arilpiridilmetanolok alacsony hőmérsékleten végrehajtott redukciója során, a piridingyűrű lassú telítése miatt, a hidroxilcsoport eltávolításának kedvező körülmények között a hidrogenolízis befejeződik anélkül, hogy számottevő mértékű gyűrűtelítés bekövetkezne. Ezt követően a benzilpiridinek redukcióját már magasabb hőmérsékleten (60-70 °C) érdemes végezni a gyors reakció érdekében.

Az Arrhenius-egyenes meredekségéből számított látszólagos aktiválási energia értéke (45,3 kJ/mol) további igazolása annak, hogy a hidrogénezés során a sebességmeghatározó lépés a felületi kémiai reakció.

4. 2- és 4-Benzilpiperidinek előállítása, II.

A kinetikai vizsgálatok eredménye alapján kétlépéses eljárást fejlesztettünk ki, amelynek során első lépésben alacsonyabb hőmérsékleten, ásványi sav jelenlétében, protikus oldószerben 1 molekvivalens hidrogén felvételével végbemegy az OH-csoport hidrogenolízise. Ezt követően a piridingyűrű telítését ecetsavban, 60-65 °C-on végeztük (4. ábra).



4. ábra

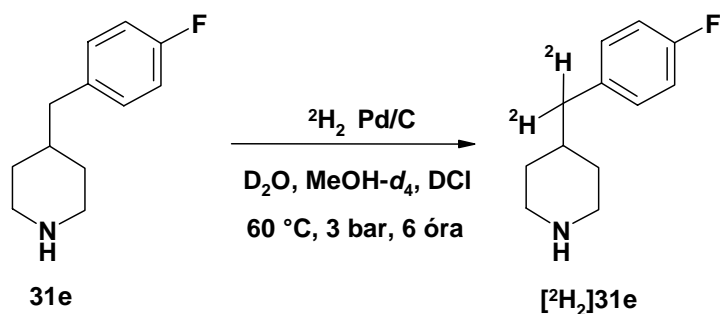
Mivel a két lépés különválasztása anyagvesztéssel jár, ezért kidolgoztuk a módszer egy- edényes megoldását is. A „hőmérséklet programozott katalitikus hidrogénezés” során a redukciót protikus oldószerben ásványi sav jelenlétében alacsonyabb hőmérsékleten végeztük 1 ekvivalens hidrogén felvételéig, majd ezután a hőmérsékletet 60-65 °C-ra emeltük a piridingyűrű gyors telítése céljából (bruttó termelés: 62-86 % **31**, **33**).

Bebizonyítottuk, hogy eljárásunk kiterjeszhető aril-piridilmetanonok redukciójára is, azaz a karbinolok mellett ezek magasabb oxidációs fokú prekursorai, a ketonok is alkalmas kiindulási anyagok lehetnek benzilpiperidinek előállítására. Természetesen ilyenkor 2 ekvivalens hidrogén elfogyása után emelhető a redukció hőmérséklete.

Számos benzilpiperidin (**31**, **32**, **33**) származékot állítottunk elő egyszerűen, két lépésben, jó termeléssel. Külön kiemelendők az eljárás környezetvédelmi előnyei. Olyan, az irodalomból eddig ismert technológiákban felhasznált környezetkárosító anyagokat sikerült eliminálnunk a technológiából, mint a tionilklorid, trifenilfoszfin, hidrazinhidrát, hidrogénjodid, hidrogénbromid, vörös foszfor stb. A kanalizálandó vizes anyalúg csak magnéziumsókat tartalmaz, a Grignard-reakció és a katalitikus hidrogénezés oldószerei, valamint a katalizátor visszaforgatható.

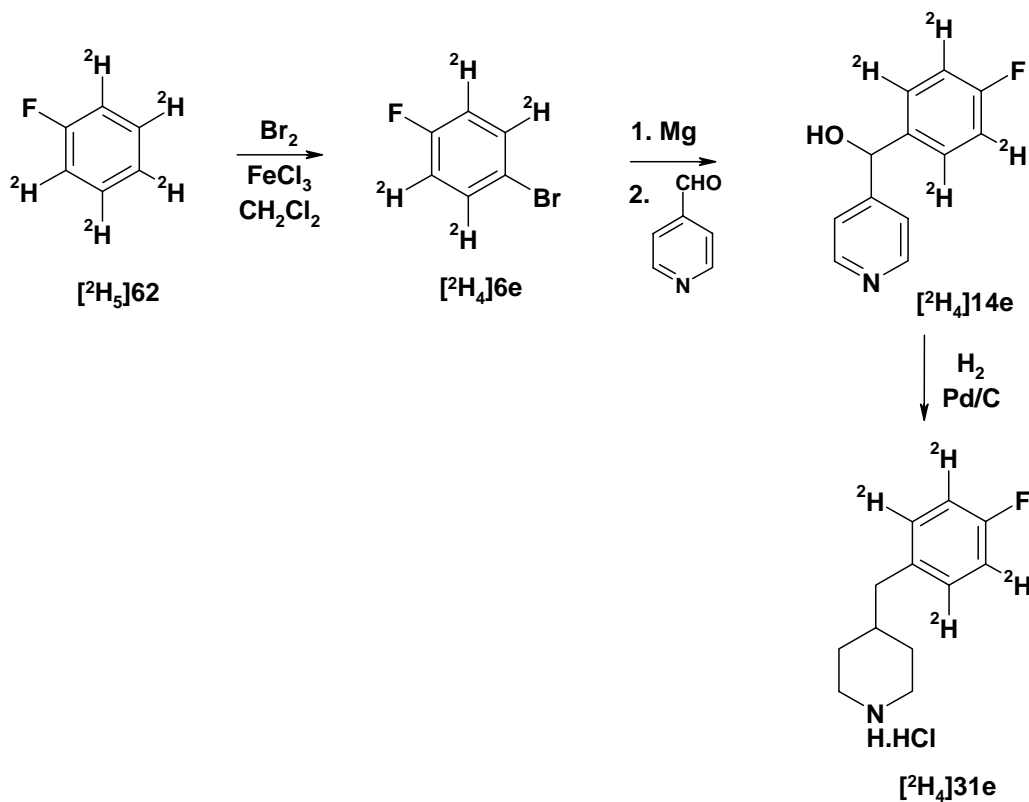
5. Deutériummal jelzett származékok előállítása

Megállapítottuk, hogy a közvetlen deutérium gázzal való gyűrűtelítés a gyors, Pd/C katalizált H/D csere miatt nem alkalmazható egységes deuterált származék előállítására. Kidolgoztuk a 4-(4-fluorbenzil)piperidin (**31e**) benzilhelyzetű H/D cseréjét, amellyel a d_2 , illetve a d_6 (d_4 -ből kiindulva) származékokat szintetizáltuk (5. ábra).



5. ábra

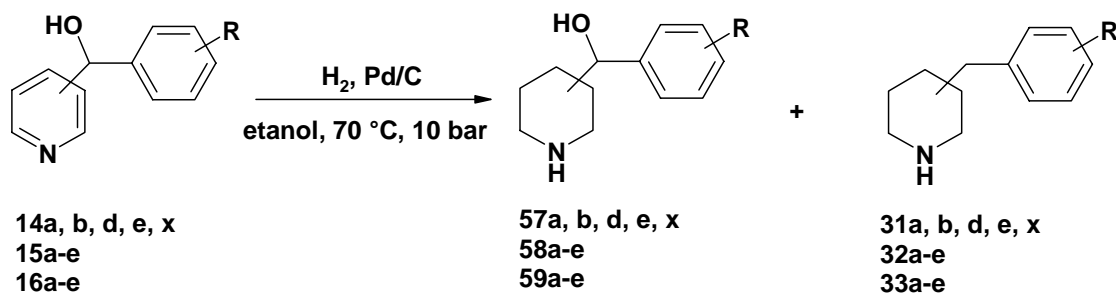
Bebizonyítottuk, hogy az általunk kidolgozott megoldás alkalmas az aromásgyűrűben deutérium atomot tartalmazó származékok előállítására (pl.: **31e** d_4 származéka, 6. ábra).



6. ábra

6. Aril-piperidilmetanolok előállítása

Az aril-piridilmetanolok (**14**, **15**, **16**) katalitikus hidrogénezése során a redukció körülményeinek megváltoztatásával előállítottunk aril-piperidilmetanolokat (**57**, **58**, **59**) az irodalmi megoldásnál lényegesen enyhébb reakciókörülmények között (7. ábra).

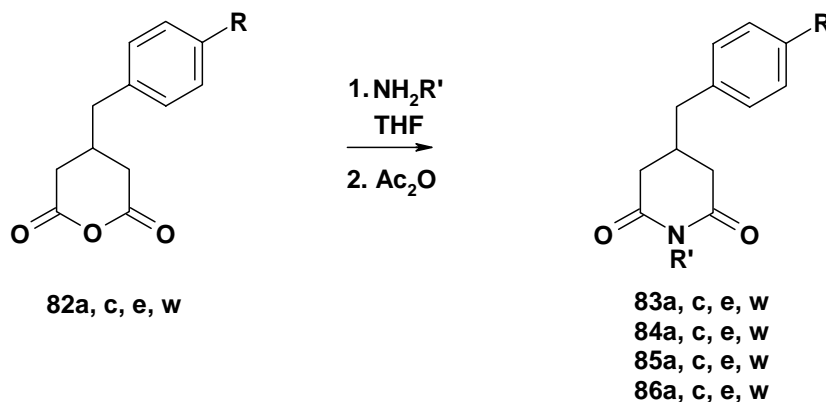


7. ábra

Az aril-2-piperidilmetanolok (**59**) diasztereomerjeit elválasztottuk, és biciklusos uretánképzésen keresztül megállapítottuk, hogy a nagyobb mennyiségben (80:20 arányban) képződő izomer *eritro* konfigurációjú. A reakciókörülmények megváltoztatásával sikerült az eredeti 80:20 diszteteromer arányt 93:7-re eltolni.

7. Benzilpiperidin-2,6-dionok előállítása

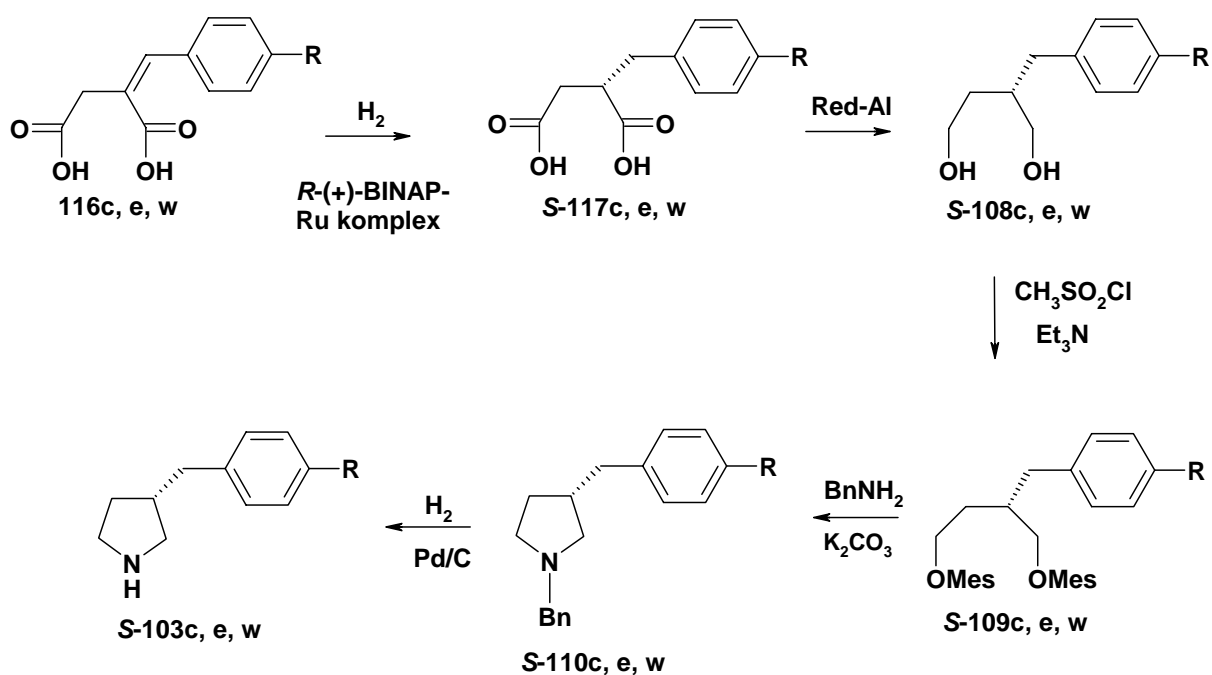
A benzilpiperidinek bázikus karakterének megszüntetése céljából 3-arilglutársavanhidridek (**82**) és különböző aminok gyűrűzárásán alapuló eljárással számos benzilpiperidin-2,6-diont (**83**, **84**, **85**, **86**) állítottunk elő (16 származék, 8. ábra).



8. ábra

8. Benzilpirrolidinek előállítása

A biológiai hatás – szerkezet összefüggés feltáráshoz szükséges **103** képletű 3-benzilpirrolidinek előállítására 2-benzilbután-1,4-diolok (**108**) ciklizálásán alapuló sztereoselektív szintézist dolgoztuk ki, amely több lehetőséget is teremt enantiomertiszta 3-benzilpirrolidinek előállítására. Végül kidolgoztunk az egyik megoldást jelentő, az arilidénborostyánkősav (**116**) kettős kötésének aszimmetrikus hidrogénezésén alapuló eljárást (9. ábra).



9. ábra

A benzilpiperidin és benzilpirrolidin származékok általánosítható szintézise nagy számú, potenciálisan NR2B altípus szelektív NMDA receptor antagonistá előállítását tette lehetővé. A szerkezet - biológiai hatás összefüggés feltárást követően ennek a munkának az eredményeként egy kiválasztott vegyület vizsgálata már a klinikai fázisban van.

A disszertációhoz kapcsolódó publikációk:

1. Ágai, B.; Nádor, A.; Proszenyák, Á.; Tárkányi, G.; Faigl, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7897-7900. A facile synthesis of 3-(substituted benzyl)piperidines.
2. Ágai, B.; Proszenyák, Á.; Tárkányi, G.; Vida, L.; Faigl, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3623-3632. Convenient, Benign and Scalable Synthesis of 2- and 4-Substituted Benzylpiperidines.
3. Proszenyák, Á.; Ágai, B.; Hegedűs, L.; Faigl, F. *Applied Cat. A: General* **2004**, *269*, 249-253. Hydrogenation of a 4-benzylpyridine derivative over supported precious metal catalysts.
4. Barta-Szalai, G.; Borza, I.; Bozó, É.; Kiss, Cs.; Ágai, B.; Proszenyák, Á.; Keserű, M. Gy.; Gere, A.; Kolok, S.; Galgóczy, K.; Horváth, Cs.; Farkas, S.; Domány, Gy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3953-3956. Oxamides as novel NR2B selective NMDA receptor antagonists.
5. Proszenyák, Á.; Ágai, B.; Tárkányi, G.; Vida, L.; Faigl, F. *J. of Labelled Compounds and Radiopharma.* (közlésre benyújtva). Convenient methods for synthesis of d₄, d₂ and d₆ isotopomers of 4-(4-fluorobenzyl)pyridine.

A disszertáció anyagát nem képező publikáció:

1. Faigl, F.; Thurner, A.; Farkas, F.; Proszenyák, Á.; Valacchi, M.; Mordini, A. *ARKIVOC* **2004**, (vii), 59-59. Time dependent efficiency of optical resolution of amino oxiranes with O,O'-dibenzoil-(R,R)-tartaric acid.

Előadások:

1. Proszenyák Ágnes, Nádor Adrienn, Tárkányi Gábor, Faigl Ferenc, Ágai Béla *MTA Heterociklusus Munkabizottsági Ülés* Balatonszemes, **2002**. Benzil-piperidinek racionális szintézise.
2. Proszenyák Ágnes, Kállai Mariann, Tárkányi Gábor, Faigl Ferenc, Ágai Béla *XXV. Kémiai Előadói Napok Szeged*, **2002**. Benzil-piperidinek racionális szintézise.
3. Proszenyák Ágnes, Ágai Béla, Faigl Ferenc, Tárkányi Gábor, Kállai Mariann *EMT VII. Nemzetközi Vegyészkonferencia* Kolozsvár, 258-260. **2002**. Preventív környezetvédelem a gyógyszeripari intermedier gyártásban.
4. Proszenyák Ágnes, Ágai Béla, Vida László, Tárkányi Gábor, Faigl, Ferenc *EMT VIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia* Kolozsvár, 262-264. **2003**. Fenil-piperidil-metanolok kemoszelektív redukciója.

Poszter bemutatása:

1. Proszenyák Ágnes, Kállai Mariann, Ágai Béla, Tárkányi Gábor, Faigl Ferenc *Vegyészkonferencia* Hajdúszoboszló, **2002**. Szubsztituáltbenzil-piperidinek új, racionális szintézise.
2. Bartáné Szalai Gizella, Ágai Béla, Proszenyák Ágnes, Demeter Ádám, Kolok Sándor, Domány György *Vegyészkonferencia*, Hajdúszoboszló, **2002**. Új NR2B altípus szelektív NMDA receptor antagonisták.
3. Proszenyák Ágnes, Ágai Béla, Tárkányi Gábor, Vida László, Faigl Ferenc *10th Belgian Organic Synthetic Symposium*, Belgium, Louvain-La-Neuve, **2004**. Facile and convenient synthesis of benzylpiperidines and phenylpiperidylmethanols.