# Új tetrahidrokinolin származékok diasztereoszelektív előállítása a *terc*-amino effektus révén

Doktori tézisek

**Dr. Deme Ruth**

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Mátyus Péter, D.Sc., egyetemi tanár

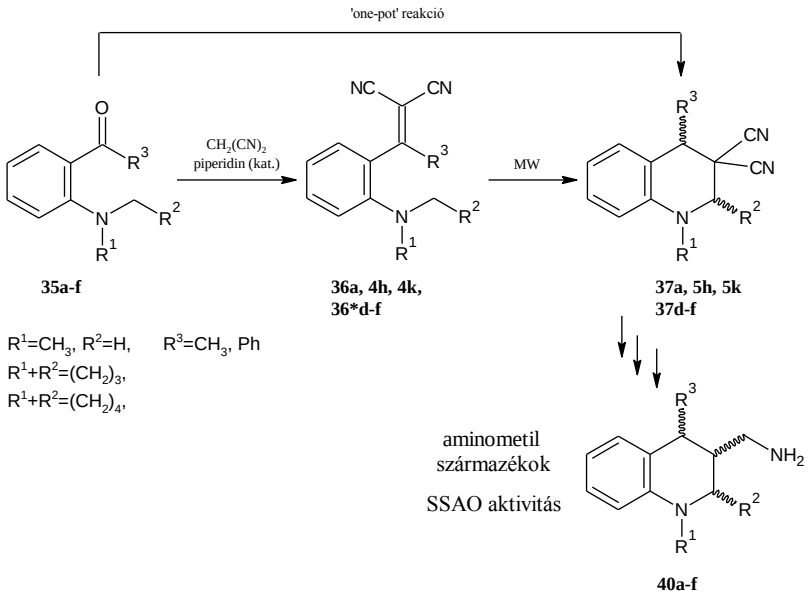
Hivatalos bírálók: Dr. Hosztafi Sándor, C.Sc.
Dr. Kónya Krisztina, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tekes Kornélia, D.Sc.
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kálai Tamás, D.Sc.
Dr. Őrfi László, Ph.D.

Budapest
2016

## Bevezetés

A Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézetében a *terc*-amino effektus területén folyó kutatás keretében 2-(dialkilamino)aceto- és benzofenon származékokból kiindulva Knoevenagel kondenzációt követő gyűrűzárási reakciók alkalmazásával különféle tetrahidrokinolinokat állítottunk elő (1. ábra).




1 ábra: Tetrahidrokinolin származékok előállítása

Az így keletkezett, két új sztereogén centrumot tartalmazó gyűrűzárt termékek további átalakítása révén, biológiai hatás szempontjából is értékesnek ígérkező vegyületek előállítására nyílt lehetőségünk.

## Célkitűzések

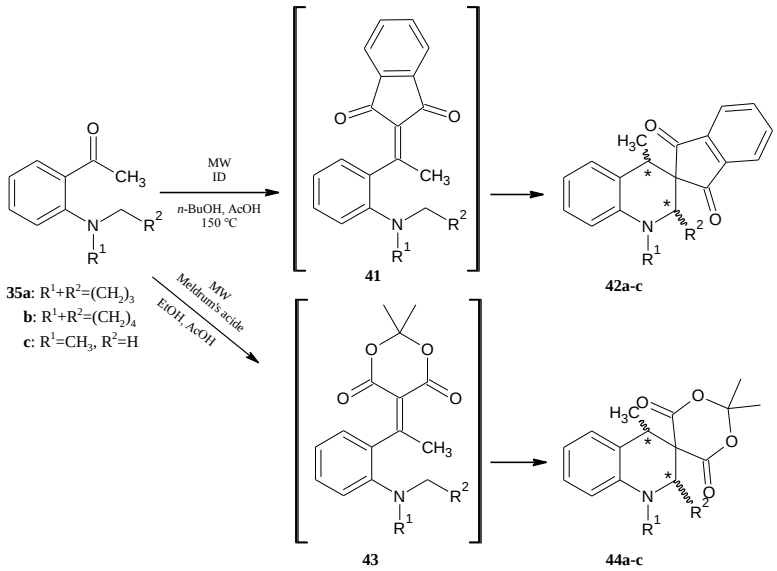
1) Munkám elsődleges célja a *terc*-amino effektus vizsgálata volt nitrogén tartalmú kondenzált heterociklusos vegyületek esetében az alábbiak szerint:

a) diasztereoszelektivitási szempontból - mikrohullámú körülmények között kivitelezett 2-vinil-*N*,*N*-dialkilanilinek gyűrűzárási reakciói, a lehetséges diasztereomerek és azok arányának meghatározása,

b) diasztereomer arány függése a szubsztituensek méretétől,

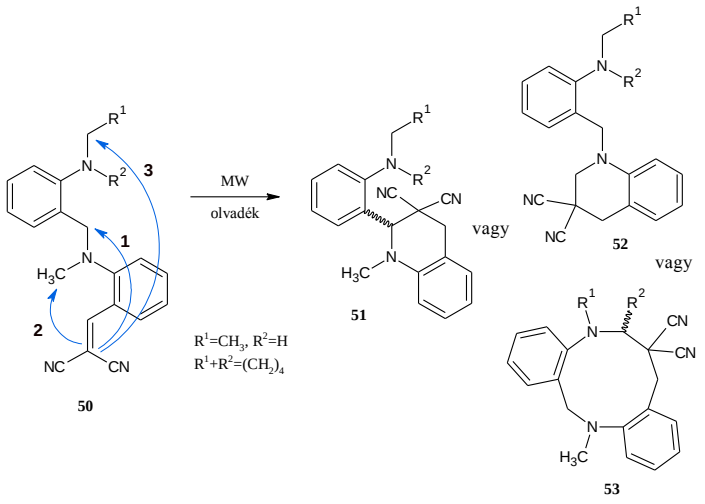
c) a *terc*-amino effektus mechanizmusával kapcsolatos korábbi megállapítások alátámasztása és/vagy kiegészítése (Reinhoudt és munkatársai),

d) gyűrűzárás sebességét befolyásoló szubsztituensek hatása - erősebb elektronszívó csoportok (1,3-indándion és Meldrum sav) jelenlétében végbemenő reakciók. Az így keletkezett spirociklusos vegyületek sztereokémiai eredményeinek vizsgálata (diasztereomer párok keletkezése és azoknak aránya) (2. ábra).




2. ábra: Új spirociklusos vegyületek előállítása a *terc*-amino effektus révén

2) Mátyus és munkatársai a Szerves Vegytani Intézetben régóta foglalkoznak szemikarbazidszenzitív aminoxidáz (SSAO) enzimre ható vegyületek kutatásával. E projekt keretében, az általuk kidolgozott eljárás alkalmazásával, feladatom volt néhány aminometil-tetrahidrokinolin származék előállítása; ezek a vegyületek biológiai vizsgálatra is kerültek (1. ábra).



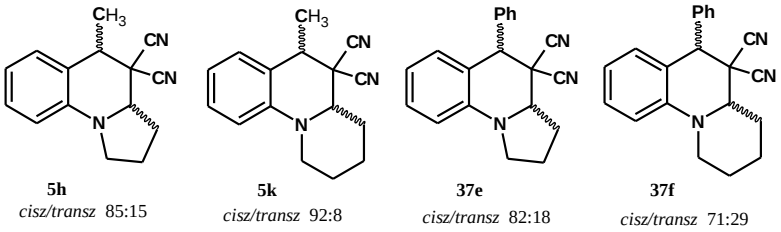

3. ábra: A *terc*-amino effektus kiterjesztése áthidalt biaril rendszerekre

3) További célként tűztük ki a gyűrűzárás regio-szelektivitásának vizsgáltát metilamino-*N*-metil csoporttal áthidalt biaril rendszereken. A lehetséges gyűrűzárási útvonalak közepes méretű vagy makrociklusos vegyületek előállítására adnak lehetőséget (3. ábra).

**Módszerek**

Elsőként, kutató csoportunk által már korábban alkalmazott 'one-pot' reakció körülmények között (1. MW, $CH_2(CN)_2$, $H_2O$, 2. MW, $CF_3COOH$) állítottuk elő a gyűrűzárt vegyületeket. A metil csoporttal szubsztituált származékokat ($R^3$=$CH_3$) jó hozzammal kaptuk és a reakció sztereoszelektivitását tekintve kizárólag a *cisz* izomer képződött.

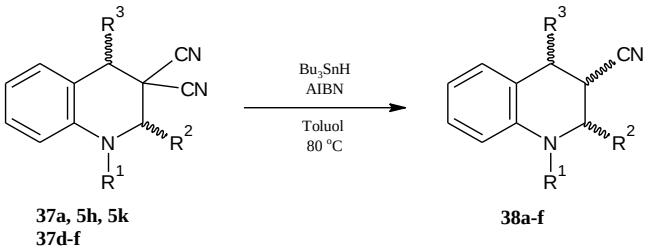
Másodszor, a gyűrűzárást egy kétlépéses reakció úton valósítottuk meg mikrohullámú körülmények között. A **36a, 4h**, **4k**, és **36d-f** vinil vegyületek *terc*-amino effektus szerinti gyűrűzárási reakcióját oldószer nélkül, ömledékben végeztük el, így a **37a, 5h**, **5k**, és **37d-f** tetrahidrokinolin származékokat kaptuk. A nyers termék isomer arányát minden esetben NMR és/vagy HPLC méréssel határoztuk meg (4. ábra).




4. ábra: Nyers termékek diasztereomer aránya

A diasztereomerek kromatográfiás elválasztásával kapott *cisz* és *transz* izomerek relatív konfigurációját NMR spektroszkópiával ($^{1}H$, $^{13}C$ NMR, HSQC, HMBC, NOE) határoztuk meg.

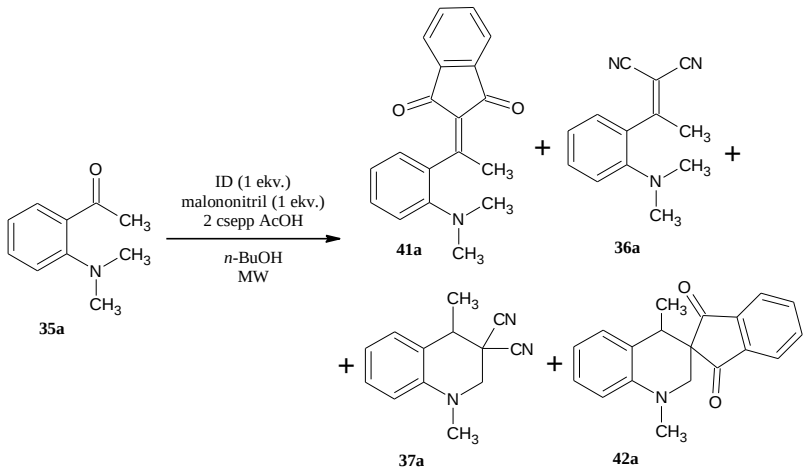
A gyűrűzárt vegyületek denitrilezési reakcióját gyökös redukcióval végeztük el tributil-ónhidriddel (5. ábra). Mivel az $R^3$ szubsztituens metil vagy fenil csoport, a várható diasztereomerek száma négy, de a reakció során, az NMR mérések alapján csak kettő keletkezett. Oszlopkromatográfia segítségével sikerült elválasztanunk a disztereomereket, majd a következő lépéshez tiszta izomert használtuk fel.




5. ábra: Geminális dinitril származékok ciano csoportjának kemoszelektív reduktív eliminációja

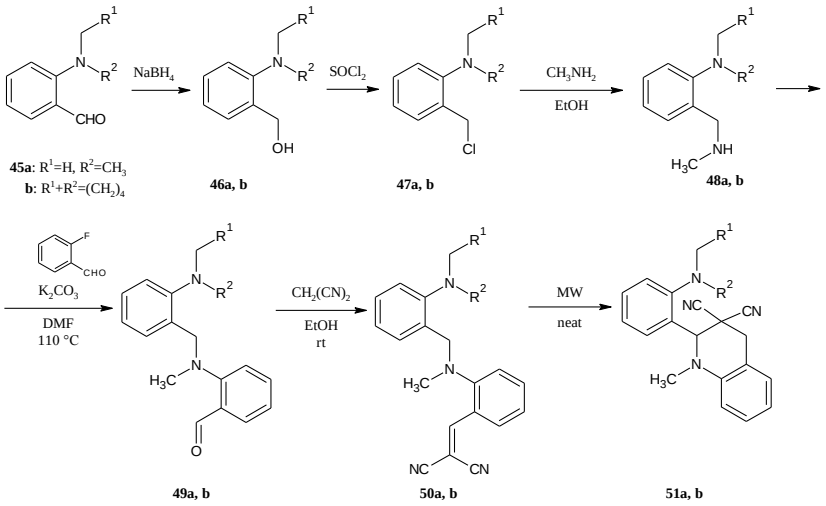
A **40a-f** aminometil-tetrahidrokinolinokat a **38a-f** nitrilekből az Intézetben Mátyus és munkatársai által kidolgozott módszerrel nyertem.

Továbbá, 2-dialkilamino-acetofenon és 2-dialkilamino-benzofenon származékokból kiindulva vizsgáltuk a szubsztituensek hatását a gyűrűzárás sebességére, majd összehasonlítottuk a malononitrillel végzett reakciókkal (6. ábra). Ezekhez a reakciókhoz 1,3-indándiont (ID) és Meldrum savat használtunk, melyek alkalmazása a sztereokémiai eredmények vizsgálata mellett, új spirociklusos vegyületek előállítását is lehetővé tették (**42a-c**, **44a-c**).




6. ábra: Malononitrillel és ID-al végzett kompetíciós kísérlet

Végül, a *terc*-amino effektus metilamino-*N*-metil csoporttal áthidalt biaril rendszerekre történő kiterjesztését vizsgáltuk (7. ábra).




7. ábra: A *terc*-amino effektus kiterjesztése biaril rendszerekre

Elméletileg ezek a vegyületek három lehetséges úton formálhatnak gyűrűt, azonban a reakció során regioszelekíven csak a hattagú gyűrűt tartalmazó tetrahidrokinolin származék képződött. Független kísérleti (DSC) és kvantumszámítási (PM3, DFT) munkák is összhangban vannak a kísérlet eredményeivel.

**Eredmények**

A gyűrűzárási reakciók sztereokémiai eredményeit tekintve minden esetben *cisz*-diasztereoszelektivitást tapasztaltunk. A diasztereomereket oszlopkromatográfiával vagy félpreparatív HPLC-vel választottuk el és a diasztereomerek relatív konfigurációját NOE kölcsönhatások és a vicinális csatolási konstansok alapján határoztuk meg.

A gyűrűzárt dinitril vegyületek megfelelő prekurzorai voltak az irodalomban ismert SSAO szubsztrátként viselkedő aminometil származékoknak. A gyűrűzárt dinitril származékokból további három lépéssel (kemoszelektív denitrilezés, nitril redukció védőcsoport jelenlétében, védőcsoport eltávolítása) előállított aminometil származékok SSAO aktivitását patkány aorta preparátumon vizsgáltuk két referens vegyület jelenlétében (4-fenilbutilamin, mint szubsztrát és 2-brómetilamin, mint szelektív irreverzibilis gátló).

Erősebb elektronszívó csoporttal (ID és Meldrum sav) ellátott vinil vegyületek gyűrűzárási reakcióinak vizsgálata során is a spirociklusos gyűrűzárt termékek disztereoszelektív módon keletkeztek. Kompetíciós kísérlettel igazoltuk, hogy a gyűrűzárási reakciók gyorsabban végbementek a dinitril származékokhoz képest. Valamennyi diasztereomert elválasztottuk és karakterizáltuk.

A *terc*-amino effektus kiterjeszthetőségét metilamino-*N*-metil csoporttal áthidalt biaril rendszereken vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a reakció regioszelektív módon megy végbe, kizárólag csak a hattagú gyűrűzárt termék keletkezik oldószermentes, mikrohullámú körülmények között.

**Következtetések**

1) A kondenzált tetrahidrokinolin származékok előállítására gyors és hatékony diasztereoszelektív gyűrűzárási reakciót alkalmaztunk, ami a *terc*-amino effektus jelenségén alpul.

a) A gyűrűzárás során szelektíven minden esetben a *cisz* izomer keletkezett, függetlenül attól, hogy az $R^3$ szubsztituens metil vagy fenil csoport volt.

b) A gyűrűzárási reakció sebessége gyorsabb volt ciklusos szekunder amin jelenlétében (pirrolidino és piperidino), alifás származékkal (dimetil-amino) összehasonlítva.

c) Összegezve a saját és Reinhoudt kutató csoportjának korábbi eredményeit, azt a megállapítást tehetjük, hogy a *cisz*/*transz* izomertermékek képződési aránya nemcsak a

kiindulási vinil vegyület rotamereiben fellépő sztérikus viszonyokra vezethető vissza, hanem a Curtin-Hammet elv értelmében a vinil rotamerektől a diasztereomertermékekhez vezető átmeneti állapotok aktiválási energiájának a különbségétől is függ.

d) A kompetíciós kísérletek eredményeiből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a malononitrillel szubsztituált vinil vegyület gyorsabban képződik, mint az ID-al szubsztituált származék, azonban a gyűrűzárás gyorsabban végbemegy az utóbbi vinil vegyület esetében.

2) A gyűrűzárt dinitril származékok nitril csoportjának kemoszelektív reduktív eliminációja szintén diasztereomer párokat eredményezett, melyek elválasztása és teljes karakterizálása is megtörtént.

Az általam előállított aminometil-tetrahidrokinolin vegyületek (**40a-f**) között, hasonlóan az Intézetben már korábban előállított aminometil-tetrahidrokinolinokhoz, SSAO enzimet befolyásoló vegyületeket is azonosítottak. E jelen munka során, két vegyületünk mérsékelt enzim gátlást mutatott, melyek feltehetően egy reverzibilis SSAO gátló hatással rendelkező molekulakönyvtár tagjait képviselhetik. Egy vegyület pedig a $K_m$ adata alapján nagyobb affinitással rendelkezett a referens szubsztráthoz képest. A farmakológiai eredményeket tekintve, ezek a származékok további biológiai kísérletek kiinduló pontjai lehetnek.

3) A *terc*-amino effektus kiterjeszthetőségét metilamino-*N*-metil csoporttal áthidalt biaril rendszereken vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a reakció regioszelektív módon ment végbe, kizárólag csak a hattagú gyűrűzárt termék keletkezett. Ezt a szelektivitást termokémiai és kinetikai szempontokkal magyaráztuk.

**Saját publikációk jegyzéke**

**A dolgozat témájában megjelent közlemények**

Bottino P., Dunkel P., Schlich M., Galavotti L., **Deme R.**, Regdon G. Jr., Bényei A., Pintye-Hódi K., Ronsisvalle G., Mátyus P.: Study on the scope of *tert*-amino effect: New extensions of type 2 reactions to bridged biaryls. *J. Phys. Org. Chem*., **25**, 1033-1041 (**2012**) *IF 1.578 (2012)*

**Deme R.**, Schlich M., Mucsi Z., Karvaly G., Tóth G., Mátyus P.: Versatile synthesis of novel tetrahydro-quinolines as potentially active semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) inhibitors *via tert*-amino effect.
*Arkivoc* (V) 164-196 (**2016**) *IF 1.177 (2015)*

**Egyéb közlemények**

Énzsöly A., Dunkel P., Czompa A., **Deme R.**, Gyires K., Magyar K., Németh J., Mátyus P.: Szemikarbazid-szenzitív amin oxidáz gátlók mint új hatóanyagok gyulladásos szembetegségek kezelésére: Szelektív inhibitoroktól új típusú több-támadáspontú gyulladás-gátló gyógyszerjelöltig.
*Magyar Tudomány*, **6**, 48-52 (**2012**) *IF-*

Mátyus P., Huleatt P., Chai C.L.L., Sperlágh B., Khoo M.L., Magyar K., Papp-Behr Á., **Deme R.**, Túrós Gy., Gyires K.: New arylalkenylpropargylamine derivatives exhibiting neuroprotective action for the treatment of neurodegenerative diseases.
Lajstromszám: PCT/HU2013/000122 esp@cenet link. Benyújtás éve: 2013. Közzététel éve: **2013**.

Huleatt P.B., Khoo M.L., Chua Y.Y., Tan T.W., Liew R.S., Balogh B., **Deme R.**, Gölöncsér F., Magyar K., Sheela D.P., Ho H.K., Sperlágh B., Mátyus P., Chai C.L.L.: Novel arylalkenylpropargyl-amines as neuroprotective, potent, and selective monoamine oxidase B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease.
*J. Med. Chem*. **58**(3), 1400-1419 (**2015**) *IF 5.589 (2015)*

Payrtis M., Sághy É., Mátyus P., Czompa A., Ludmerczki R., **Deme R.**, Sándor Z., Helyes Zs., Szőke É.: A novel 3-(4,5-diphenyl-1,3-oxazol-2-yl)propanal oxime compound is a potent transient receptor potential ankyrin 1 and vanilloid 1 (TRPA1 and V1) receptor antagonist.
*Neuroscience* **324**, 151-162 (**2016**) *IF 3.231 (2015)*