

4-, 5-, 6- és 7-Klórmetilindolok előállítása és alkalmazásuk indolváz, elsősorban ergolin és D-gyűrűben módosított ergolinvázak alkaloidok szintézisében

K 75705 sz. pályázat zárójelentése

2009. I. 1. – 2013. VI. 30.

1. FŐ CÉLKITŰZÉSEK

A pályázati munka fő célkitűzése az volt, hogy a címben megadott indolváz vegyületek előállítását tanulmányozzuk és ezzel jelentős előrelépést tegyünk ergolin vázú és rokon gyűrűrendszerek szintézisére. Törekedtünk továbbá arra is, hogy kutatómunkánkban a legmodernebb módszereket (pl. organokatalízis) is felhasználjuk.

Jelentésünk bevezető részét követően tételesen leírjuk, hogy az egyes szintézisek tematikája szerint csoportosítva milyen eredményeket nyertünk. Minden esetben utalunk arra a megjelölt közleményünkre, mely az adott kutatási eredményt leírja.

2. MÓDSZEREK

2.1. NMR spektroszkópiai módszerek

Új termékek, illetve reakciók köztitermékeinek szerkezet-felderítését, szerkezet-igazolását végeztük nagy felbontású (400, 600MHz) NMR spektroszkópiai módszerrel.

A ^1H és ^{13}C rezonancia jelek teljes hozzárendelését a szokásos módon végeztük el, egydimenziós ^1H , ^{13}C , szelektív 1D-TOCSY és 1D-NOESY, valamint kétdimenziós homo- (COSY, TOCSY, NOESY) és heterokorrelált (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) mérések alkalmazásával.

2.2. Organokatalitikus reakciók

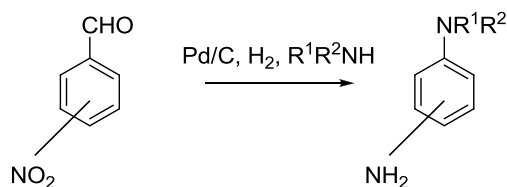
Kutatási programunkban kiemelten kezeltük az organokatalitikus reakciók felhasználhatóságának tanulmányozását. Különösen fontosnak érezzük, hogy enantioszelektív gyűrűzárási reakciókban Michael-Michael organokaszád reakciót és Rauhut-Currier gyűrűzárási eljárást tudtunk sikeresen alkalmazni.

3. KUTATÁSI EREDMÉNYEK

3.1. Az indolváz felépítésére alkalmas dialkilamino-metilanilinek új előállítása

A címben jelzett anilinszármazékok fontos szerepet játszhatnak új indolváz vegyületek előállításában. Ez a körülmény késztetett bennünket arra, hogy behatóan foglalkozunk korábban nem ismert, jó teljesítőképességű szintézisek kidolgozásával.

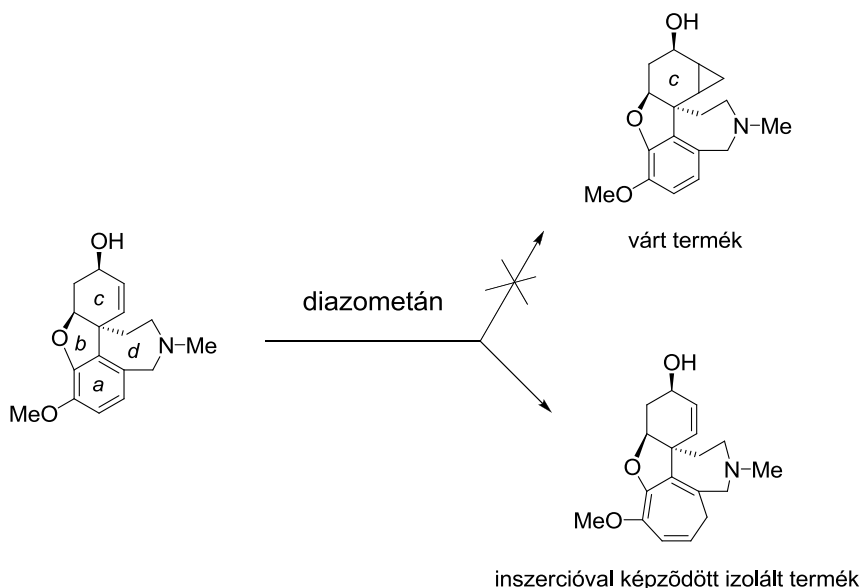
Kimutattuk, hogy a korábban alkalmazott alkilezés – redukció szekvencia helyett célravezető az az eljárás, melynél nitrobenzaldehydeket redukálunk oly módon, hogy egyszerre megy végbe a formilcsoport aminálása és a nitrocsoport redukciója.



Az új módszer kiterjeszhetőnek bizonyult több szekunder aminra, és a termékeket jó termeléssel tudtuk izolálni. Eredményünket az Arkivoc folyóiratban tettük közzé [1].

3.2. Ciklopropanálás helyett metilén-inszerciós reakció végrehajtása Galanthamin-származékok előállításánál

A korábban sikeresen alkalmazott ciklopropanálási reakciókat más alkaloidok ciklopropanált származékainak előállítására is ki kívántuk próbálni. Választásunk a Galantamin-ra esett és a BME munkatársaival kooperálva (Prof. Hazai László professzorral együttműködve) megpróbáltuk elképzelésünket valóra váltani. A kísérletek során azonban a várt ciklopropán származék helyett az aromás gyűrűbe épült be egy metilén csoport és így egy cikloheptatrién származék képződött.

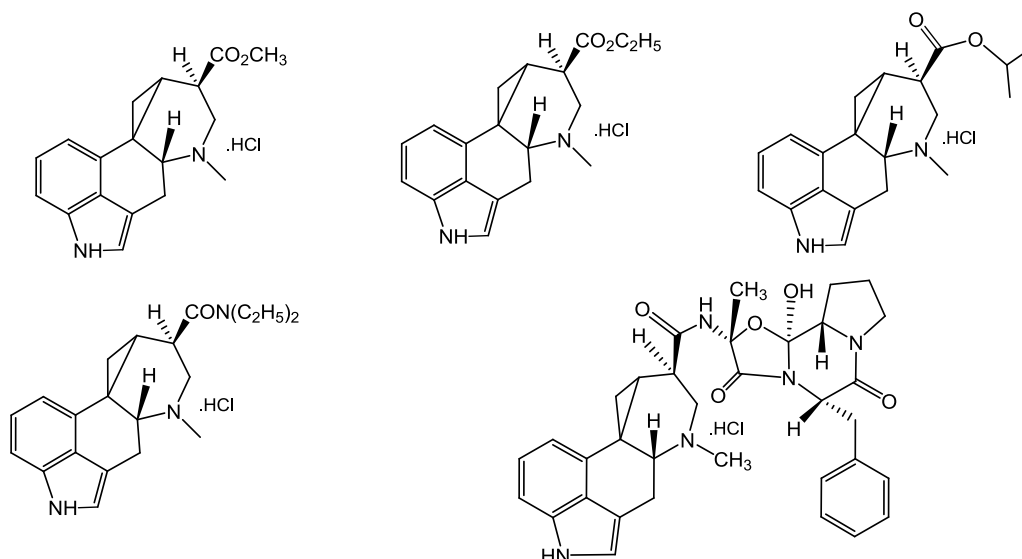


Elméletileg is érdekes eredményeinket a Heterocycles folyóiratban tettük közzé. [2]

3.3. Ergot alkaloidok D-gyűrűjében elhelyezkedő C=C kettőskötés ciklopropanálása

Fontos eredménynek érezzük, hogy sikerült megoldanunk ergot alkaloidok sorában a D gyűrű ciklopropanálását. A módszer általánosíthatónak bizonyult, és ezzel számos új, korábban nem ismert származék előállítására nyílik lehetőség. Fontos jellemzője ennek a módszernek, hogy a legtöbb esetben sztereoselektíven megy végbe a folyamat.

Ciklopropanálással nyert termékek:



Új gyűrűrendszerünkre felfigyelve az NIH keretein belül működő National Cancer Institute vizsgálati mintákat kért és kapott. A fent előállított vegyületek nagy jelentőségűek, mert ezáltal az irodalomban idáig nem ismert, természetes anyagok származékaihoz lehet hozzájutni.

Eredményeinket a Heterocycles folyóiratban közzeltük [3]

3.4. Triciklusos indolszármazékok előállítása aszimmetrikus organokatalízissel

Bifunkcionális cinkona-alkaloid alapú tiokarbamid katalizátorokat szintetizáltunk, melyeket sikeresen alkalmaztunk aszimmetrikus reakciókban. A Michael-Michael-Henry módszerrel királis ciklohexánokat tudtunk kinyerni jó szelektivitással. A módszer sikeresnek bizonyul 3,4-diszubsztituált indol-vegyületek átalakításánál. Rövid előközleményünk a Chemical Listy folyóiratban jelent meg. [4]

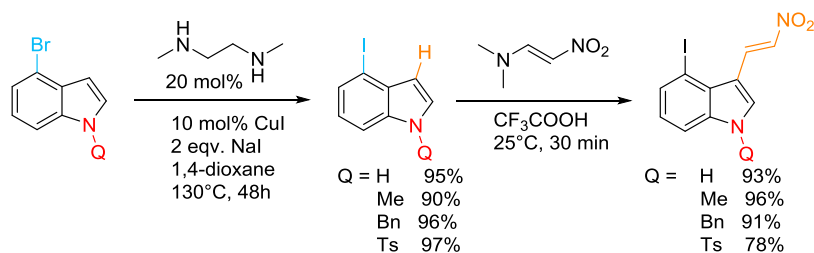
3.5 Secoergolin vázas vegyületek előállítását szolgáló új építőelemek szintézise

Mintogy e kutatássorozatunk közvetlenül jelentésünk összeállításakor zárult le és emiatt kéziratunkat majd csak a közeljövőben nyújtjuk be publikálásra, ezeket az eredményeinket részletesebben ismertetjük. Az organokatalízis egy hatékony eszköz tandem reakciók segítségével történő összetett molekulák előállítására. Kutatócsoportunk a közelmúltban fejlesztett ki egy cinkona alapú bifunkcionális katalizátort, amely kiváló enantioszelektivitással és hozammal segíti elő Michael-addíciós reakciók végbemenetelét.

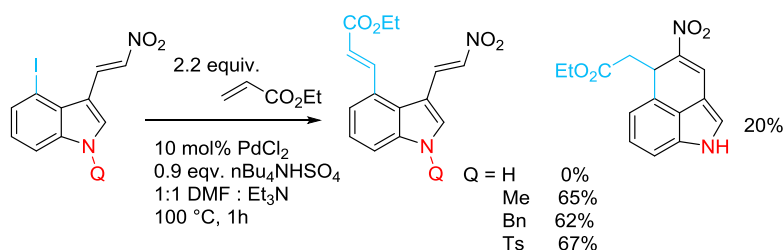
Kutatási programunk célja organokatalitikus eljárások alkalmazása királis építőelemek szintézisében. Továbbá ezen építőelemek felhasználása secoergoline vázas vegyületek előállítására. A szintézis ter-
vünk központi vegyülete egy dielektrofil indol származék volt, amelyet organokatalitikus gyűrűzárási eljárással kívántunk tovább alakítani. Így kutatási munkánk alapvető céljai a következők voltak:

- a dielektrofil szintézisének megtervezés és végrehajtása több grammos tételben;
- az indol dielektrofil alkalmazása organokatalitikus eljárások szubsztrátjaként;
- az így előállított királis építőelemek alkalmazása természetes vegyületek szintézisében.
- Először olyan eljárást fejlesztettünk ki az indol dielektrofil több grammos méretben történő előállításra, amely során nem használtunk mérgező fémorganikus vegyületeket (pl. tallium

organikus vegyületek) vagy kromatográfias tisztítási eljárást. Kiindulási vegyületeként négy különböző 4-brom-indol származékot használtunk (szabad NH csoportot tartalmazót és három különböző módon N-védett változatot).

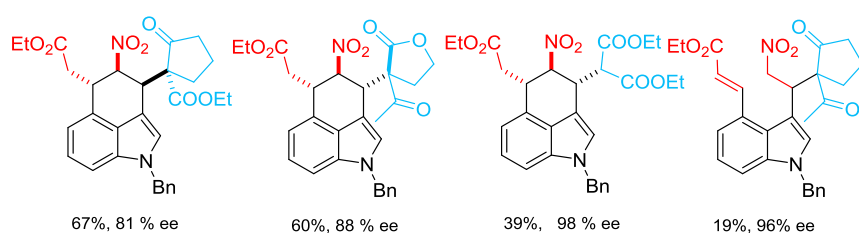


A bróm vegyületek Heck-reakciójával nem sikerült a várt terméket előállítanunk. Így először reaktívabb jód származékokká alakítottuk át ezen anyagokat, majd egy egylépéses módszerrel nitrovinileztük a 3-as helyzetben az indolt. Az így kapott vegyületek közül az N-védett származékok adták Heck-reakcióban etil-akriláttal a kívánt dielektrofileket, a szabad NH esetében csak gyűrűzárt terméket tudtunk izolálni.

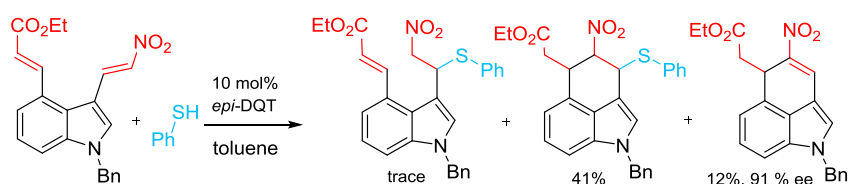


Az előállított dielektrofilek organokatalitikus átalakítására különböző stratégiákat alkalmaztunk. Ezek közül kettő bizonyult sikeresnek enantioszelektív gyűrűzárási reakciókban: a Michael-Michael organokaszád reakció és a Rauhut-Currier gyűrűzárási eljárás.

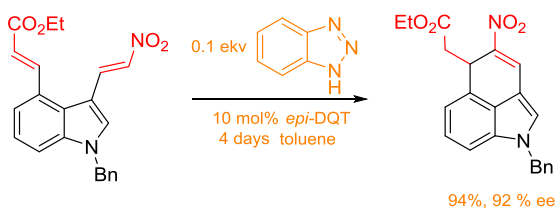
Különböző CH savas nukleofileket alkalmazva sikerrel állítottunk elő triciklusos vegyületeket magas enantio- és diasztereoszélektivitással (d.r. > 9:1).



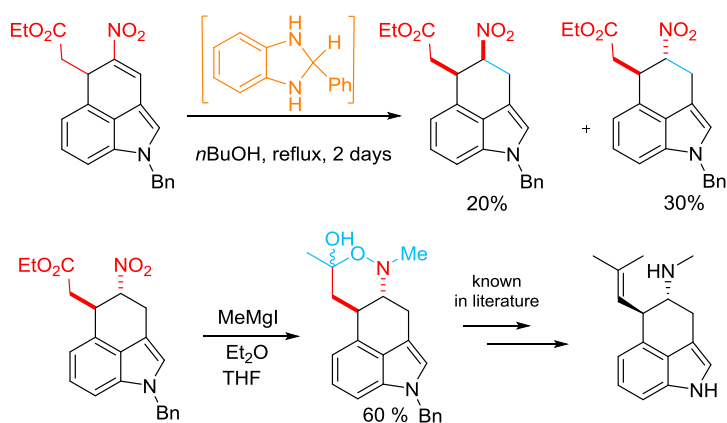
Michael donor vegyületeként tiofenolt használva, egy termék elegyhez jutottunk, amely Michael addukt, Michael-Michael addíciós terméket, valamint triciklusos Rauhut-Currier vegyületet tartalmazott.



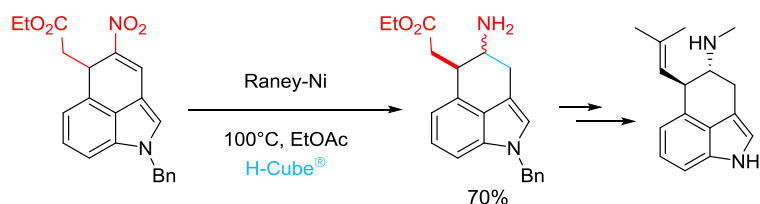
A triciklusos Rauhut-Currier termék jó kiindulási vegyületnek mutatkozott természetes vegyületek előállításához, ezért egy hatékony eljárást fejlesztettünk e vegyület nagy mennyiségű előállításához.



A továbbalakításhoz először a kialakított kettős kötést redukáltuk majd a képződött nitro-vegyületet az irodalmi analógiák alapján Grignard-reakció segítségével alakítottuk tovább tetraciklusos vegyületté, amely a 6,7-secoergoclavine szintézisének egyik kulcs intermedierje.



Ezenkívül, egy új, az irodalomban eddig nem ismert szintetikus utat is kidolgoztunk a 6,7-secoergoline előállítására. Ehhez egyszerre redukáltuk mind a nitro-csoportot, mind a kettős kötést. Mivel ezt az átalakítást csak átfolyó reaktorban lehetett jól megvalósítani, ezért ehhez a lépéshez a Thalesnano által fejlesztett H-Cube-t használtuk, katalizátornak pedig Raney-Ni-t. Az így kapott ciklohexánamin származékot a továbbiakban Grignard-reakcióval és redukzív alkilezéssel lehet előállítani a 6,7-secoergoline.



Összefoglalva, kifejlesztettünk egy új szintetikus utat, amellyel indol alapú dielektrofileket lehet előállítani többgrammos méretben. Az így kapott N-védett indol vegyületeket sikeresen alakítottuk át enantio- és diasztereoselektív organokatalitikus gyűrűzárási reakciókkal. Az így kapott triciklusos királis építőelemek secoergoline vázas alkaloidok előállításához használhatók fel.

Az általunk sikeresnek ítélt kutatássorozat eredményeit, melyeket közvetlenül a projekt lezárásakor nyertünk, a közeljövőben küldjük el publikálásra.

4. Az elvégzett pályázati munka átfogó értékelése

Megítélésünk szerint sikeres és értékes eredményekhez vezető pályázati munkát zártunk. Bár jelentős problémánk merült fel a pályázat végrehajtása során néhány, komoly mértékű személyi változás miatt, ezt sikeresen tudtuk áthidalni új munkatársak bevonásával, valamint pályázati munka fél éves hosszabbításával, melyre az OTKA Iroda 2012-ben engedélyt adott.

Hatékony szintetikus munkát lehetővé tevő új laboratóriumi eszközöket (mágneses keverők) szereztünk be, emellett számítástechnikai eszközök üzembe helyezésével és a ChemDraw rajzoló program legújabb kiadásának segítségével sokrétű munkát végezhetünk el a projektidőszakban. Munkánk eredményét 4 nemzetközi folyóiratban megjelent publikáció ismerteti, emellett legújabb, az organokatalízis felhasználásával nyert eredményeinket a közeljövőben nyújtjuk be publikálásra nívós nemzetközi folyóirathoz.

Munkatársaimmal aktívan vettünk részt hazai és nemzetközi fórumokon, ahol 4 előadást tartottunk konferenciákon szóbeli előadás és poszter formájában.

Irodalomjegyzék

[1] Béla Pete, Csaba Szántay: An improved method for the synthesis of 2-, 3- and 4-dialkylaminomethylanilines **Arkivoc**: 78-83, **2009**

[2] P. Keglevich, P. Kovács, L. Hazai, Zs. Sánta, Zs. Dubrovay, V. Háda, Cs. Szántay Jr., Gy. Kalas, Cs. Szántay: A new derivative of Galanthamine: methylene insertion into the aromatic ring in place of cyclopropanation. **Heterocycles**: **84**, 2, 1171 - 1178, **2012**)

[3] Mária Incze, Gábor, Dörnyei, Péter Kovács, Orsolya Egyed, György Hajós, Csaba Szántay: Cyclopropanation of carbon-carbon double bonds in ring D of ergot alkaloids. **Heterocycles**: **87**, 7, 1553 - 1559, **2013**)

[4] S. Varga, K. Aradi, Cs. Szántay, T. Soós: Synthesis of tricyclic indole derivatives via asymmetric organocatalysis. **Chemické listy**: **106** 257 (**2012**)

[5] Varga Sz., Soós T., Szántay Cs.: Secoergolin vázas vegyületek előállítását szolgáló új építőelemek szintézise. Közlésre előkészítve

Ezúton fejezem ki az OTKA Irodának köszönetemet a hathatós támogatásért, mely lehetővé tette, hogy a tervezett program megvalósulhatott.

Budapest, 2013. szeptember 20.

Szántay Csaba

témavezető