

PhD értekezés tézisei

**TETRAHIDROIZOKINOLIN-VÁZAS DIFUNKCIÓS VEGYÜLETEK
SZINTÉZISE ÉS ÁTALAKÍTÁSAI**

Schuster Ildikó

Témavezetők:

Dr. Lázár László és Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszerkémiai Intézet

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

2010

A. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

Az izokinolin váz számos biológiailag aktív természetes anyagban és szintetikus molekulában megtalálható, közülük többet különféle terápiás céllal a gyógyászatban is alkalmaznak. Ilyen származék a simaizomgörcs-oldó papaverin, a köhögéscsillapító noszkapin, a köptető hatású emetin, az ACE-gátló vérnyomáscsökkentő kinapril, az izomrelaxáns tubokurarin és a dopamin-agonistaként hánytató hatású, ill. a Parkinson-kór kezelésére használatos apomorfin. Az izokinolinváz vegyületek kedvező terápiás hatásai és változatos preparatív szerves kémiai alkalmazásai miatt nagyszámú, különféle funkciós csoportot tartalmazó aromás és részlegesen telített izokinolinszármazékot állítottak elő. A racém vegyületek mellett számos izokinolinszármazék enantiomertiszta formában történő szintézisének aszimmetrikus módszerét is kifejlesztették.

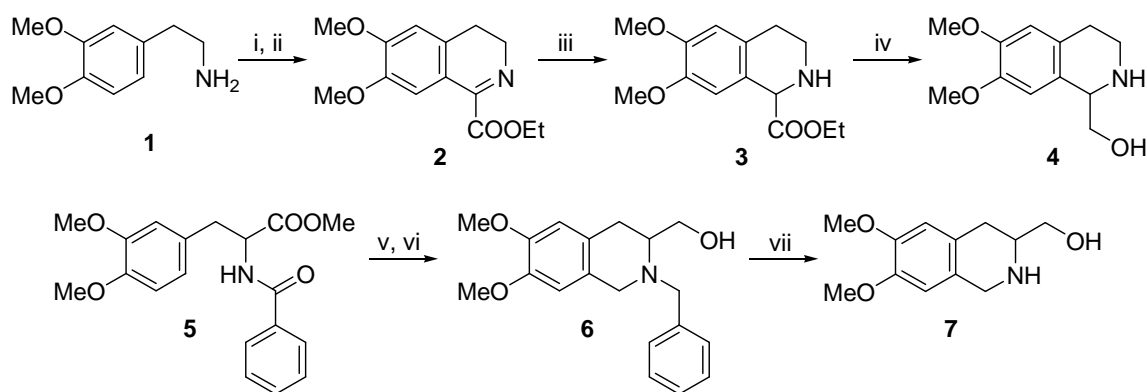
A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetében több évtizede foglalkoznak difunkciós 1- és/vagy 3-szubsztituált 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinok szintézisével és átalakításaival. E munkák során számos tetrahidroizokinolinnal kondenzált, öt- és hattagú, 1,3-, 1,2,3- és 1,2,3,4-heterociklust állítottak elő a megfelelő tetrahidroizokinolin-váz 1,2- és 1,3-aminoalkoholok, hidrazino alkoholok, ill. diaminok gyűrűzárásaival. A szintetizált triciklusok térszerkezetének vizsgálata során azt tapasztalták, hogy e vegyületek konformációs, valamint gyűrű-lánc tautomer egyensúlyát mind a szubsztituensek, mind a szubsztituált atomok relatív konfigurációi nagymértékben befolyásolják.

A Gyógyszerkémiai Intézetben folyó szisztematikus kutatásokhoz kapcsolódóan, doktori munkám során célul tűztük ki néhány tetrahidroizokinolin-váz 1,2- illetve 1,3-aminoalkohol szintetikus alkalmazhatóságának vizsgálatát. Tanulmányozni kívántuk az aminoalkohol foszfor-, ill. és kénatomot tartalmazó reagensekkel végzett gyűrűzárási reakcióit, valamint az ezekben képződő nitrogén-hídfős 1,2,3-heterociklusok konformációs egyensúlyát befolyásoló szerkezeti hatásokat.

Doktori munkám másik részében 3,4-dihidroizokinolinok 3-komponensű Ugi-reakciókban (U-3CR) történő alkalmazási lehetőségeinek vizsgálatával foglalkoztam. Célunk volt, hogy új, egyszerű módszert találjunk tetrahidroizokinolin-1-karbonsav-származékok szintézisére. Munkánk során azt is vizsgálni kívántuk, hogy nemracém királis savakkal befolyásolható-e a reakció sztereoszelektivitása.

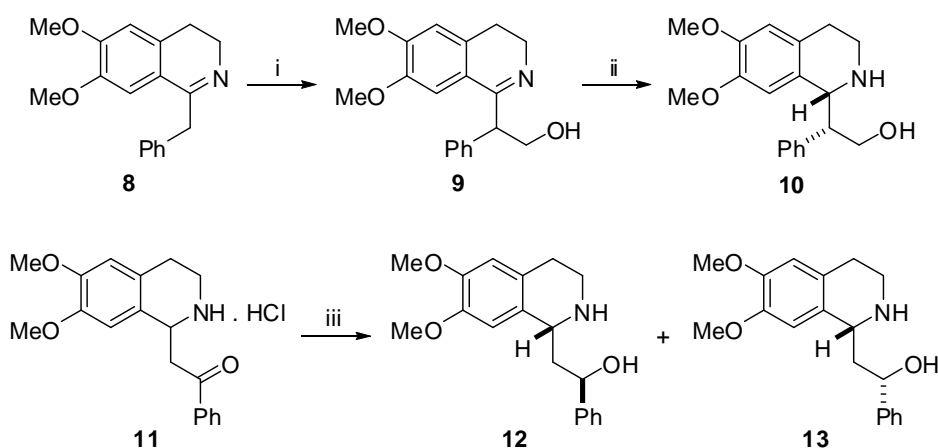
B. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

1. A tervezett gyűrűzárások kiindulási anyagául szolgáló tetrahydroizokinolin-vázás 1,2- és 1,3-aminoalkoholokat (**4**, **7**, **10**, **12** és **13**) irodalmi módszerek szerint állítottuk elő. A régióizomer **4** és **7** vegyületekhez homoveratrilaminból (**1**) illetve racém *N*-benzoi-3,4-dimetoxifenilalanin metilészterből (**5**) kiindulva jutottunk. Az alkoholos funkciós csoportot mindkét esetben a megfelelő karbonsav-észter LiAlH₄-es redukciójával alakítottuk ki, melyre a tetrahydroizokinolin váz kiépítése után (**4**), illetve előtt (**7**) került sor (1. ábra).



Reakciókörülmények: (i) (COOEt)₂, 140°C; (ii) POCl₃, toluol/EtOH; (iii) H₂, 5% Pt/C, EtOH, szobahőm.; (iv) LiAlH₄, THF, (v) LiAlH₄, THF, forralás, 5 óra; (vi). CH₂O, HCl, H₂O, forralás, 6 óra; (vii) H₂, 10% Pd/C, MeOH, 30 bar, 40°C, 30 óra.

1. ábra



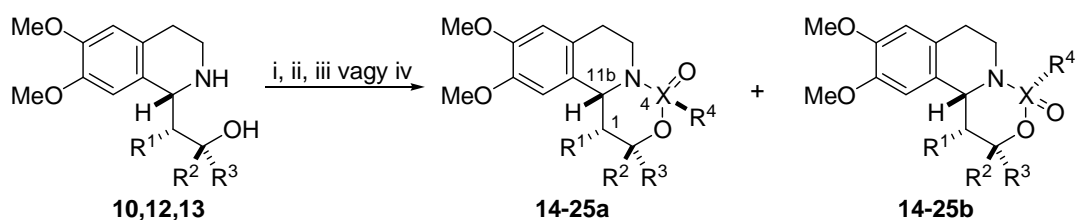
Reakciókörülmények: (i) CH₂O, NaOEt, EtOH, szobahőm.; (ii) NaBH₄, MeOH, 0 °C → szobahőm., majd szobahőm.; (iii) NaBH₄, MeOH, 0 °C → szobahőm., majd szobahőm., 3 óra, majd frakcionált kristályosítás.

2. ábra

Az (1*R**,1'*R**)-1-(1'-fenil-2'-hidroxietil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydroizokinolint (**10**) az 1-benzil-6,7-dimetoxi-3,4-dihydroizokinolin (**8**) hidroximetilezett származékának (**9**)

sztereoselektív NaBH₄-es redukciójával nyertük. Az 1-(2'-fenil-2'-hidroxietil)-szubsztituált tetrahydroizokinolinokhoz (**12** és **13**) a megfelelő β-amino keton származék (**11**) NaBH₄-es redukciójával jutottunk. Az irodalmi adatokkal ellentétben, a redukció nyers-termékének frakcionált kristályosításával mind az (1*R**,2'*R**), mind az (1*R**,2'*S**) diasztereomereket (**12** és **13**) sikerült izolálnunk (2. ábra).

2. A fenilszubsztituált tetrahydroizokinolin-1-etanolok (**10**, **12** és **13**) fenilfoszfonil dikloriddal, bisz(2-klóretil)foszforamid dikloriddal, tionil-kloriddal vagy szulfuril-kloriddal végzett gyűrűzárási reakcióival új, 1- ill. 2-fenilszubsztituált 4-[bisz-(2-klóretil)amino]- és 4-fenil-9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazafoszfino[4,3-*a*]izokinolin 4-oxidokat (**14-19**), valamint 9,10-dimetoxi-1,6,7,11b-tetrahydro-2*H*-1,2,3-oxatiazino[4,3-*a*]izokinolin 4-oxidokat (**20-22**) és 4,4-dioxidokat (**23-25**) állítottunk elő (3. ábra).

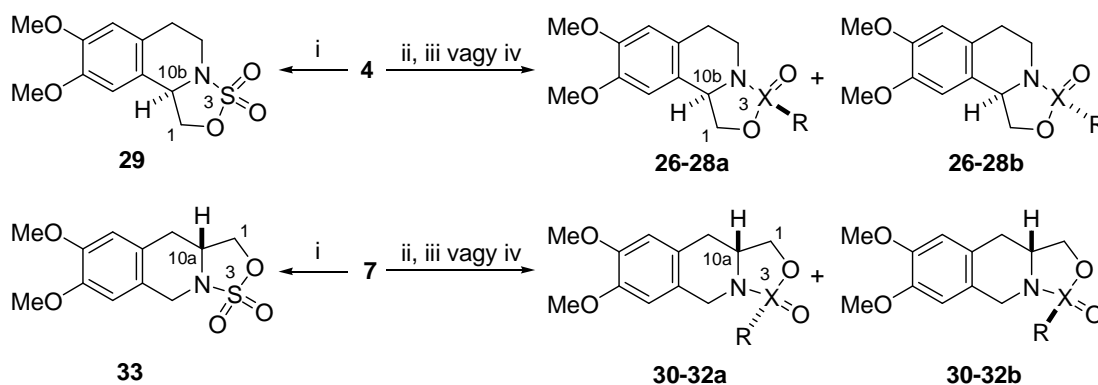


Vegyület	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Diasztereomer arány (a : b) a nyers-termékben	Diasztereomer-felesleg (<i>de</i>)
14	Ph	H	H	Ph	P	55 : 45	10%
15	Ph	H	H	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	P	~0 : ~100	~100%
16	H	Ph	H	Ph	P	55 : 45	10%
17	H	Ph	H	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	P	45 : 55	10%
18	H	H	Ph	Ph	P	55 : 45	10%
19	H	H	Ph	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	P	45 : 55	10%
20	Ph	H	H	elektronpár	S	~0 : ~100	~100%
21	H	Ph	H	elektronpár	S	22 : 78	56%
22	H	H	Ph	elektronpár	S	16 : 84	68%
23	Ph	H	H	O	S	-	-
24	H	Ph	H	O	S	-	-
25	H	H	Ph	O	S	-	-

Reakciókörülmények: (i) PhPOCl₂, CH₂Cl₂, Et₃N, 6 °C → szobahőm., majd szobahőm., 24 óra; (ii) (ClCH₂CH₂)₂NPOCl₂, CH₂Cl₂, Et₃N, szobahőm., 48 óra. (iii) SO₂Cl₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -15°C → szobahőm., 2 óra, majd szobahőm., 48 óra; (iv) SOCl₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -15°C → szobahőm., 2 óra, majd szobahőm., 48 óra.

3. ábra

3. A régióizomer, tetrahydroizokinolin vázas 1,2-aminoalkoholok (**4** és **7**) előző pontban felsorolt P- és S-tartalmú reagensekkel végzett gyűrűzárásaival további új gyűrűrendszerek első képviselőit, 1,5,6,10b-tetrahidro-1,3,2-oxazafoszfolo[4,3-*a*]izokinolinokat (**26**, **27**), 1,5,10,10a-tetrahidro-1,3,2-oxazafoszfolo[3,4-*b*]izokinolinokat (**30**, **31**), 1,5,6,10b-tetrahidro-1,2,3-oxatiazolo[4,3-*a*]izokinolinokat (**28**, **29**) és egy 1,5,10,10a-tetrahidro-1,2,3-oxatiazolo[3,4-*b*]izokinolint (**32**) állítottunk elő (4. ábra).



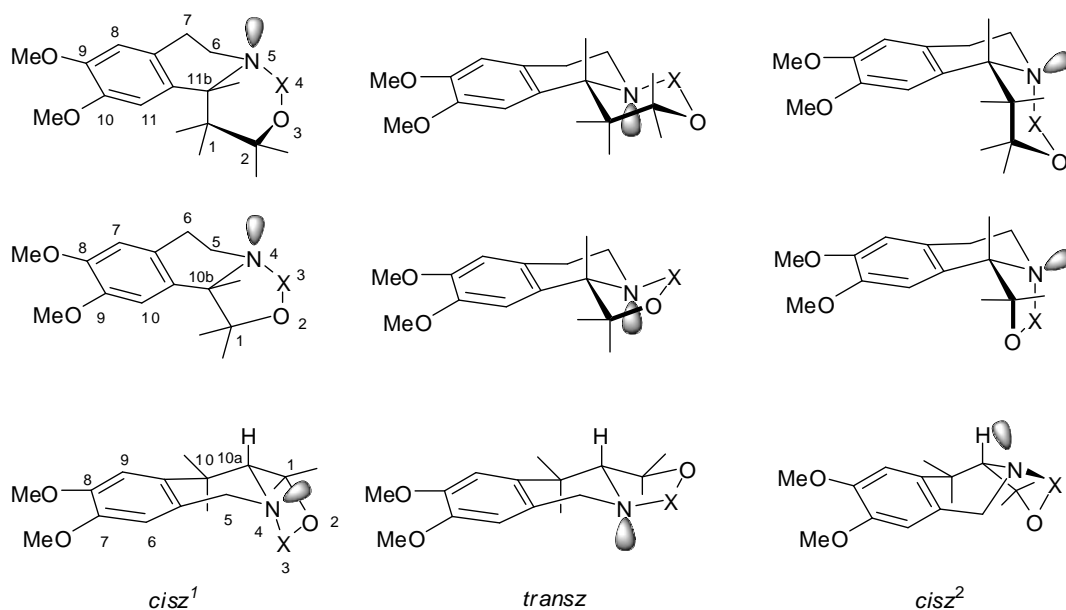
Vegyület	X	R	Diasztereomer arány (a : b) a nyertermékben	Diasztereomer felesleg (<i>de</i>)
26	P	Ph	50 : 50	0%
27	P	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	55 : 45	10%
28	S	elektronpár	80 : 20	60%
30	P	Ph	42 : 58	16%
31	P	N(CH ₂ CH ₂ Cl) ₂	43 : 57	14%
32	S	elektronpár	~100 : ~0	~100%

Reakciókörülmények: (i) PhPOCl₂, CH₂Cl₂, Et₃N, 6 °C → szobahőm., majd szobahőm., 24 óra; (ii) (ClCH₂CH₂)₂NPOCl₂, CH₂Cl₂, Et₃N, szobahőm., 48 óra; (iii) SO₂Cl₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -15 °C → szobahőm., 2 óra, majd szobahőm., 48 óra; (iv) SOCl₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -15 °C → szobahőm., 2 óra, majd szobahőm., 48 óra.

4. ábra

4. A gyűrűzárásokban képződő nyertermékek NMR spektrumai azt mutatták, hogy a P atomhoz kapcsolódó szubsztituens és az annelációs hidrogén relatív helyzetében (*cisz* illetve *transz*) különböző diasztereomerek arányát – az egyetlen disztereomerként képződő **15b** vegyület kivételével – sem a P-szubsztituens, sem az aminoalkohol típusa vagy szubsztituense nem befolyásolta számottevően. A tionil-kloridos gyűrűzárások esetén azonban jelentős disztereoselektivitást (*de*: 56-100%) tapasztaltunk: az S=O csoportot és az annelációs hidrogént *cisz* helyzetben tartalmazó diasztereomerek képződtek főtermékként. A P-, ill. S-epimer diasztereomerek keverékét a legtöbb esetben oszlop-kromatográfiával sikerült szétválasztanunk.

5. Az NMR analízis és az elméleti DFT számítások azt mutatták, hogy az 1-, ill. 2-fenil-szubsztituált tetrahidro-1,3,2-oxazafoszfino[4,3-*a*]izokinolin 4-oxidok (**14-19**) konformációja független a fenil-szubsztituens pozíciójától és a C-2 relatív konfigurációjától. Azt találtuk, hogy a B/C gyűrűk kapcsolódásának geometriáját a P-szubsztituenstől függetlenül befolyásolja a P=O csoportot és az anellációs hidrogént (H-11b) *transz* helyzetben tartalmazó vegyületek (**a** diasztereomer) *cisz*¹ konformációval jellemezhetőek, míg *cisz* helyzetű P=O csoport és anellációs hidrogén (**b** diasztereomer) esetén a B/C gyűrűk *transz* kapcsolódásúak (5. ábra).



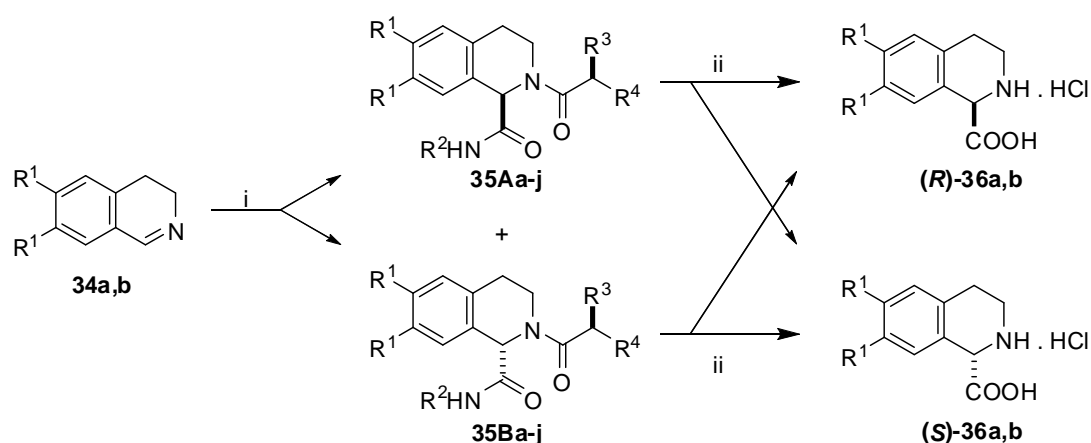
A B/C gyűrűk lehetséges kapcsolódásai 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinnal angulárisan, illetve lineárisan kondenzált, telített, 5- és 6-tagú 1,2,3-O,X,N-heterociklusokban

5. ábra

6. Az 1-, ill. 2-fenil-szubsztituált tetrahidro-1,2,3-oxatiazino[4,3-*a*]izokinolin 4-oxidok és 4,4-dioxidok esetén a fenilcsoport pozíciója jelentősen befolyásolta a kedvezményezett konformációt: míg az 1-fenil-szubsztituált származékok (**20b** és **23**) esetén a B/C gyűrűk *transz* kapcsolódásúak, a 2-fenil-szubsztituált analógok (**21b**, **22b**, **24**, **25**) konformációs egyensúlya – a C-2 relatív konfigurációjától függetlenül – a *cisz*¹ forma irányába tolódott el.
7. A tetrahidroizokinolinnal angulárisan, ill. lineárisan kondenzált 1,2,3-oxatiazolidinek (**28**, **29**, **32** és **33**) és 1,3,2-oxazafoszfolidinek (**26**, **27**, **30** és **31**) NMR spektroszkópiás vizsgálata arra utalt, hogy a vegyületek heterogyűrűi igen flexibilisek és a konformációs egyensúlyt az egyes konformerek gyors egymásba alakulása jellemzi. Az NMR adatok és a DFT számítások alapján megállapítottuk, hogy az egyensúlyban általában két konformer

vesz részt. Az analóg oxazolo[4,3-*a*]-, ill. [3,4-*b*]izokinolin térszerkezetével összehasonlítva, a kén ill. a foszforatom beépítése jelentősen megváltoztatta a triciklusos váz kedvezményezett konformációját. Mind az angulárisan, mind a lineárisan kondenzált 1,3,2-oxazafoszfolidinek (**26**, **27** és **30**, **31**) esetén azt találtuk, hogy – a homológ **14-19** vegyületekhez hasonlóan – a B/C gyűrűkapcsolódás geometriáját a P-atom relatív konfigurációja határozza meg.

8. Megállapítottuk, hogy az 1-szubsztituátlan 3,4-dihidroizokinolinok (**34**) az Ugi-reakcióhoz jól használható kiindulási anyagok: metanolos oldatban, szobahőmérsékleten savakkal és izocianidokkal 2-acil- (**35**), ill. 2-benziloxikarbonil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-karboxamidokká (**37**) alakulnak. A **35** és **37** vegyületek savas hidrolízisével 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-karbonsavakat (**36**) kaptunk (6. és 7. ábra). A kétlépéses eljárás (Ugi-kondenzáció és a karboxamid intermedier ezt követő hidrolízise) a tetrahidroizokinolin-1-karbonsavak előállításának új módszere.



34/36	R ¹	35	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Diasztereomer arány (termelés)*	Diasztereomer felesleg (<i>de</i>)
a	H	a	H	CH ₂ Ph	OH	Ph	45 (37) : 55 (30)	10%
b	OMe	b	H	CH ₂ Ph	NPhth	Me	51 (2) : 49 (22)	2%
		c	H	ciklohexil	OH	Ph	50 (32) : 50 (21)	0%
		d	H	ciklohexil	NPhth	Me	47 (12) : 53 (18)	6%
		e	H	Bu ^t	OH	Ph	50 (25) : 50 (26)	0%
		f	OMe	CH ₂ Ph	OH	Ph	48 (22) : 52 (20)	4%
		g	OMe	CH ₂ Ph	NPhth	Me	45 (8) : 55 (22)	10%
		h	OMe	ciklohexil	OH	Ph	49 (30) : 51 (26)	2%
		i	OMe	ciklohexil	NPhth	Me	50 (0) : 50 (15)	0%
		j	OMe	Bu ^t	OH	Ph	50 (0) : 50 (19)	0%

*A gyorsabban és a lassabban eluálódó diasztereomer aránya és termelése

Reakciókörülmények: (i) R²NC, R³R⁴CHCOOH, MeOH, szobahőm., 1-4 nap; (ii) 10% HCl, forralás, 5-40 óra.

6. ábra

9. A 3,4-dihidroizokinolinok királis, nemracém savak jelenlétében végzett izocianidos kondenzációiban csupán csekély mértékű diasztereoselektivitást (*de*: 0-10%, 6. ábra) tapasztaltunk. A oszlopkromatográfiával szétválasztott diamid diasztereomerek savas hidrolízise nem vezetett enantiomertiszta termékhez: jelentős mértékű racemizációval a **36a,b** 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-karbonsavak enantiomereinek keveréke keletkezett.

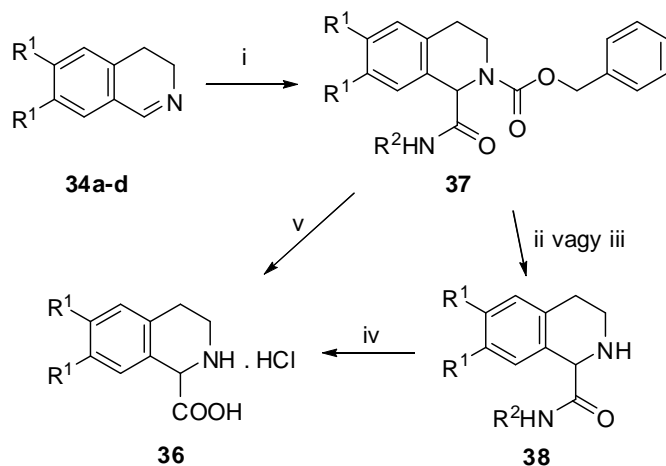
1. táblázat

Tetrahidroizokinolin-1-karbonsavak (**36a** vagy **36b**) HPLC-vel meghatározott enantiomer arányai a **35a-g** vegyületek 10%-os sósavas hidrolízisével képződő nyertermékekben

Vegyület*	Forralási idő (óra) 100% konverzió esetén	Enantiomer arány	Enantiomer felesleg (<i>ee</i>)
35a (G)	17.5	83 : 17	66%
35a (L)	20	13 : 87	74%
35b (G)	16.5	12 : 88	76%
35b (L)	9	63 : 37	26%
35c (L)	7	33 : 67	34%
35d (G)	40	42 : 58	16%
35d (L)	40	77 : 23	54%
35e (L)	13	27 : 73	46%
35f (G)	15	73 : 27	46%
35f (L)	5	22 : 78	56%
35g (G)	12	20 : 80	60%
35g (L)	40	60 : 40	20%

* (G) = gyorsabban eluálódó diasztereomer, (L) = lassabban eluálódó diasztereomer

10. A 2-benziloxikarbonil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-karboxamidok (**37**) N-szubsztituensét a szokásos katalitikus hidrogénezéssel vagy jégecetes hidrogén-bromidos kezeléssel távolítottuk el. A képződő 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-karboxamidok (**38**) savas hidrolízise a megfelelő 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin-1-karbonsavakhoz (**36**) vezetett (7. ábra).



34/36	R ¹	37	R ¹	R ²	38	R ¹	R ²
a	H	a	H	ciklohexil	a	H	ciklohexil
b	OMe	b	MeO	ciklohexil	b	MeO	ciklohexil
c	EtO	c	EtO	ciklohexil	c	EtO	ciklohexil
d	OCH ₂ O	d	OCH ₂ O	ciklohexil	d	OCH ₂ O	ciklohexil
		e	MeO	CH ₂ Ph	e	MeO	CH ₂ Ph
		f	MeO	Bu ^t	f	MeO	Bu ^t

Reakciókörülmények: (i) PhCH₂OCOCI, R²NC, CHCl₃, szobahőm., 5-24 óra, majd H₂O, szobahőm., 30 perc (46-89%); (ii) 1. 33% HBr/AcOH, 30 perc, szobahőm., 2. NaOH (83-95%); (iii) H₂ (1 atm), Pd/C, EtOH, szobahőm., 4-6 óra (61-89%), (iv) 10% HCl, foralás, 20-25 óra (62-76%). (v) 10% HCl, forralás, 20-65 óra (36-76%).

7. ábra

C. KÖZLEMÉNYEK

A tézis alapját képező közlemények

- I. **I. Schuster**, A. Sztojkov-Ivanov, L. Lázár, F. Fülöp:
Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic Acid Derivatives via Ugi Reactions
Lett. Org. Chem., **2007**, 4, 102. **IF: 0.981**
- II. **I. Schuster**, A. Koch, M. Heydenreich, E. Kleinpeter, E. Forró, L. Lázár, R. Sillanpää, F. Fülöp:
Synthesis and Conformational Analysis of Tetrahydroisoquinoline-fused 1,3,2-Oxazaphospholidines and 1,2,3-Oxathiazolidines
Eur. J. Org. Chem., **2008**, 1464-1472. **IF: 3.016**
- III. **I. Schuster**, A. Koch, M. Heydenreich, E. Kleinpeter, L. Lázár, F. Fülöp:
Synthesis and Conformational Analysis of Phenyl-substituted 1,3,2-Oxazaphosphino[4,3-*a*]- and 1,2,3-Oxathiazino[4,3-*a*]isoquinolines
J. Mol. Struct., **2008**, 888, 124-137. **IF: 1.594**
- IV. **I. Schuster**, L. Lázár, F. Fülöp:
A Convenient Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic Acid Derivatives via Isocyanide-Based Three-Component Reactions
Synth. Commun., accepted for publication. **IF: 0.981**

Egyéb közlemények

- V. I. Starke, **I. Schuster**, F. Fülöp and E. Kleinpeter:
Mass Spectra of Tetrahydroisoquinoline-fused 1,3,2-O,N,P and 1,2,3-O,S,N-heterocycles—Influence of Ring Size, Ring Fusion, Heteroatom and Substituent Effects, and the Stereochemistry on Fragmentation
Rapid Commun. Mass Spectrom., **2008**, 22, 1519-1527. **IF: 2.772**

D. AZ ÉRTEKEZÉSEL KAPCSOLATOS ELŐADÁSOK

- VI. **Schuster Ildikó:**
Tetrahydroizokinolin-1-karbonsav származékok előállítása Ugi-reakcióval
A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány Tudományos Előadóülése
Szeged, 2005. január 12.
- VII. **Schuster Ildikó, Sztojkov-Ivanov Anita, Lázár László, Fülöp Ferenc:**
Ugi-reakció – új szintézismódszer tetrahydroizokinolin-1-karbonsav-származékok előállítására
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése
Balatonszemes, 2005. május 25-27.
- VIII. **Schuster Ildikó, Sztojkov-Ivanov Anita, Lázár László, Fülöp Ferenc:**
Tetrahydroizokinolin-1-karbonsav származékok előállítása Ugi-reakcióval
MKE Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30. Abstr.: P-78, 128. old.
- IX. Ines Starke, Erich Kleinpeter, **Ildikó Schuster**, László Lázár, Ferenc Fülöp:
Fragmentation of P,S-containing Isoquinolines (*Stereochemical aspects*)
Tagung der Deutschen Gesellschaft für Massenspektrometrie
Mainz, 2006. március 3. Abstr.: P3-16.
- X. **Schuster Ildikó:**
Izokinolinnal kondenzált foszfor- és kéntartalmú heterociklusok szintézise és szerkezetvizsgálata
PhD előadói napok
Szeged, 2006. május 3.
- XI. **Schuster Ildikó, Andreas Koch, Matthias Heydenreich, Erich Kleinpeter, Lázár László, Fülöp Ferenc:**
Izokinolinnal kondenzált foszfor- és kéntartalmú heterociklusok szintézise és szerkezetvizsgálata
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság ülése
Balatonszemes, 2006. június 7-9.
- XII. **Schuster Ildikó, Andreas Koch, Matthias Heydenreich, Erich Kleinpeter, Lázár László, Fülöp Ferenc:**
Régioizomer 1,3,2-oxazafoszfolo- és 1,2,3-oxatiazoloizokinolinok szintézise és konformációanalízise
Centenárium Vegyészkonferencia
Sopron, 2007. május 29 - június 1. Abstr. SZ-P-50, 368. old.