



**GALANTAMIN INTERMEDIEREK ÉS SZÁRMAZÉKOK  
SZINTÉZISE**

**Tudományos Diákköri Konferencia  
2011.**

**Készítette: Ábrahám Janka**

**Témavezető: Dr. Hazai László egyetemi magántanár**

**Konzulens: Dr. Szántay Csaba akadémikus**

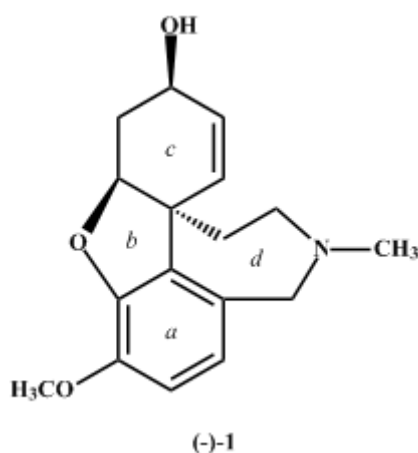
**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem  
Szerves Kémia és Technológia Tanszék**

## **Tartalomjegyzék**

|                     |    |
|---------------------|----|
| Bevezetés           | 3  |
| Célkitűzés          | 5  |
| Irodalmi áttekintés | 7  |
| Saját munkám        | 31 |
| Kísérleti rész      | 43 |
| Összefoglalás       | 51 |
| Irodalomjegyzék     | 55 |

## I. Bevezetés

A **(-)-galantamin (1)** az *Amaryllidaceae* alkaloidok sorába tartozik. Szelektív acetilkolin-észteráz inhibitor. Ausztriában, Svédországban és Angliában az Alzheimer-kór kezelésében alkalmazzák, de már Európa-szerte és az Egyesült Államokban is a galantaminnal kapcsolatos klinikai vizsgálatok az utolsó fázisban vannak. Magyarországon is forgalmazzák Nivalin néven; izomgyengeség jellegű kórképekben és curare-hatás kivédésére ajánlják [1].



1 .ábra

A galantamin élettani hatása kettős: az acetilkolin-észteráz gátlásán, és az agyban a nikotin-receptorok modulációján alapul [2]. Az Alzheimer-kór kialakulásában jelentős szerepet játszik a csökkent acetilkolin-szint, ezért a nikotin-receptorok modulációjára kifejlesztett szerepe révén az acetilkolin felszabadulása lassíthatja a betegség progresszióját. Emellett az egyetlen olyan Alzheimer-kór kezelésére szolgáló ismert szer, amely pozitív hatással van a kognitív teljesítményre (tanulás, emlékezés folyamata), a mindennapi élet tevékenységeire és magatartási zavarokra.

Korábban a galantamint extrakcióval állították elő tölcséres nárciszból (*Narcissus pseudonarcissus* L.) (2. ábra) vagy hóvirág hagymájából (*Galanthus woronowii*) [3]. Az ára igen magas volt; 1994-es adatok szerint kilogrammonként elérte az 50.000 dollárt [4].



2. ábra. *Narcissus pseudonarcissus* L.

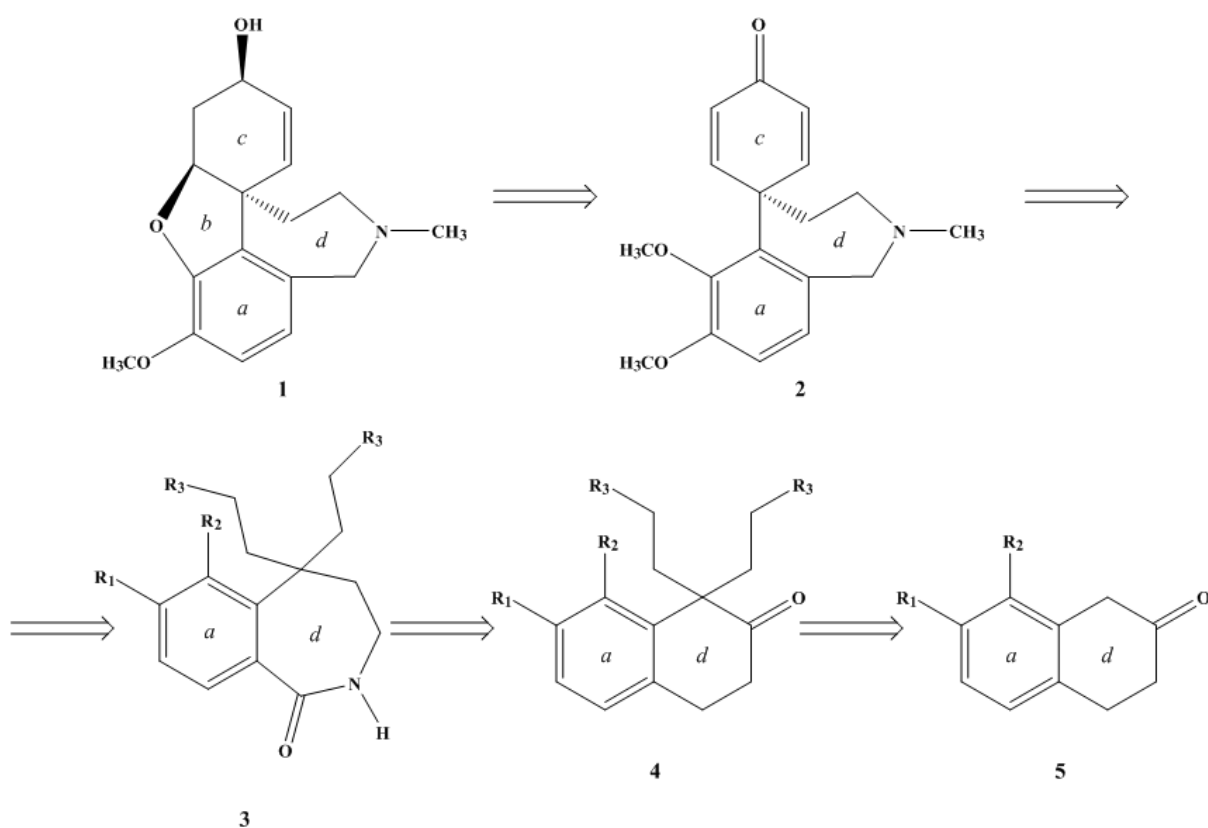
A napjainkra egyre időszerűbbé vált hatásterület, a növekvő igények, a magas ár és a korlátozott alapanyag-ellátás indokolja azokat az erőfeszítéseket, amelyeket különböző kutatócsoportok tesznek a hatékony ipari szintézismódszerek kidolgozására. Az utóbbi időben a galantaminra irányuló kutatások fókuszába került a különböző származékok előállítása is [5, 6].

Az eddig ismert szintézisek többsége a biomimetikus intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolás módszerét alkalmazta a galantamin előállítása során arra a kulcslépésre, amelyben a kvaterner szénatom kialakult. Néhány újabban közölt szintézisben az intramolekuláris Heck-reakció alkalmazásával kapott, benzofuránvázat tartalmazó triciklus felépítése után került sor az azepingyűrű kialakítására (lásd **Irodalmi áttekintés**).

A sikeres acetilkolin-észteráz inhibitorok kifejlesztésére irányuló érdeklődés olyan származékok szintézisét célozza, amelyeknek alapját a galantamin, mint "lead" molekulaszervezet képezi. Az eddig ismert szintézismódszerek azonban kevésbé teszik lehetővé a szerkezet szélesebb körű variációját.

## II. Célkitűzés

A Szántay Csaba akadémikus irányításával működő kutatócsoportunk új, egyszerű reakciókat alkalmazó flexibilis szintézis kidolgozását tervezte meg **galantamin (1)** előállítására. Módszerünk szerint -egyrészt az irodalomban eddig leírtaktól eltérően- a megfelelő *a-d* benzazepingyűrű felépítése után alakítjuk ki a spiro *c* gyűrűt, melyet a *b* gyűrűzárás követ. Másfelől ez a módszer számos, az aromás *a* gyűrűben és a *d* gyűrű nitrogénjén helyettesített származék előállítását teszi lehetővé, mely igen fontos a szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata szempontjából.



3. ábra

A szintézis kiinduló anyaga az aromás gyűrűn megfelelően helyettesített ( $R^1$ ,  $R^2=H$ , MeO) 2-tetralon (**5**), ahol a 2-oxocsoport lehetővé teszi az 1-es helyzetbe olyan helyettesítők beépítését, ahol  $R^3$  a későbbi spirogyűrű (*c*) ciklizálásához alkalmas csoport (**4**). Az azepingyűrű (*d*) kialakítása (**3**) után kerül sor a spiroketon ciklizálására (*c*-gyűrű), melyből azt telítetlen ketonná alakítva (**2**), a metoxicsoprot demetilézése után már lehetőség nyílik eljutni

a galantaminhoz (1) vagy más, aromás gyűrűben, illetve azepin-nitrogénnel helyettesített származékához.

Kutatócsoportunkban a szintézist metoxicsoporthoz nem tartalmazó modellvegyületeken a fenti retroszintetikus út alapján már kidolgozták, illetve eljutottak a megfelelő tetraciklushoz az egy metoxicsoporthoz tartalmazó 8-metoxi-2-tetralonból kiindulva.

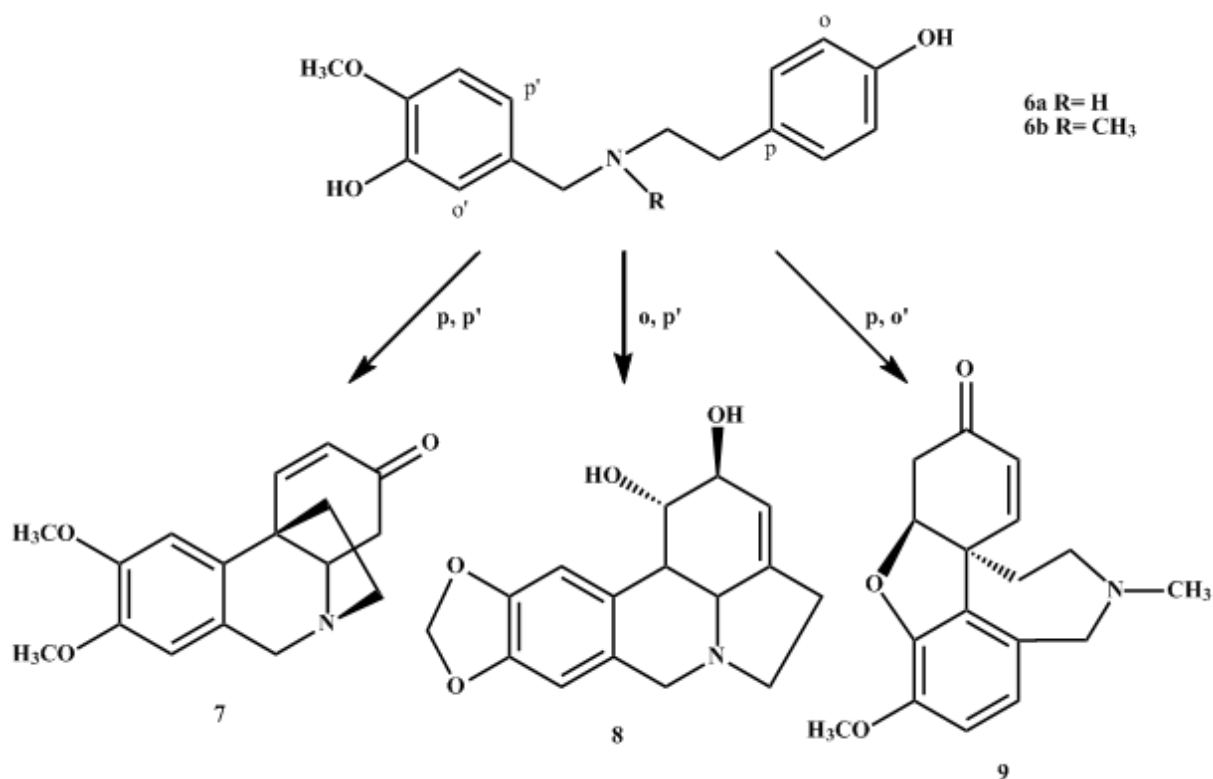
Feladatunk kettős: egyrészt a modellvegyületeken kidolgozott szintézismódszerek segítségével a dimetoxi-helyettesített, így már a galantaminhoz vezető kulcsintermedierek előállítását, másrészt a galantamin szintetikus úton történő módosítása. A származékképzésre irányuló reakciók vizsgálatát az irodalomban ismert számos próbálkozás is indokolja.[6]

### III. Irodalmi áttekintés

A galantamin jelentőségét a gazdag irodalmi adatok is alátámasztják. A vegyületről 2006-ban összefoglaló közlemény jelent meg [5], amely részletesen foglalkozik a galantamin szintézismódszereivel, származékaival és farmakológiájával, így a fejezet első részében csak a legjellemzőbb és fontosabb előállítási módszereket mutatom be. A második részben a saját munkám irodalmi kiindulópontjait adó lényegesebb származékképzési reakciókat veszem sorra.

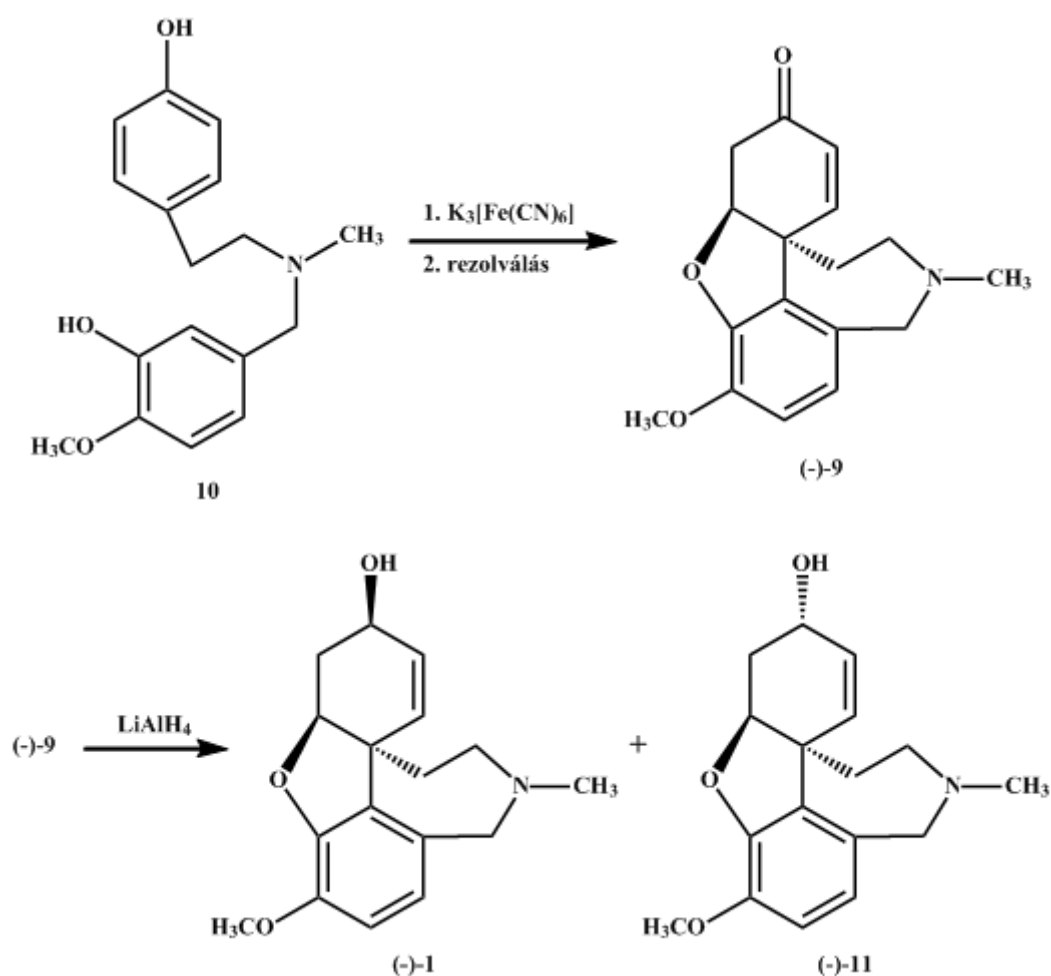
#### A) A galantamin szintézise

Számos természetes vegyület bioszintézisének az intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolás a kulcslépése. Az *Amaryllidaceae* alkaloidok, amelyeknek három fő szerkezeti típusa az oxomaritidin (7), a likorin (8) és a galantamin oxidált prekursora a narwedin (9), norbelladin származékokból (6a, 6b) keletkeznek *in vivo* intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolással [7].



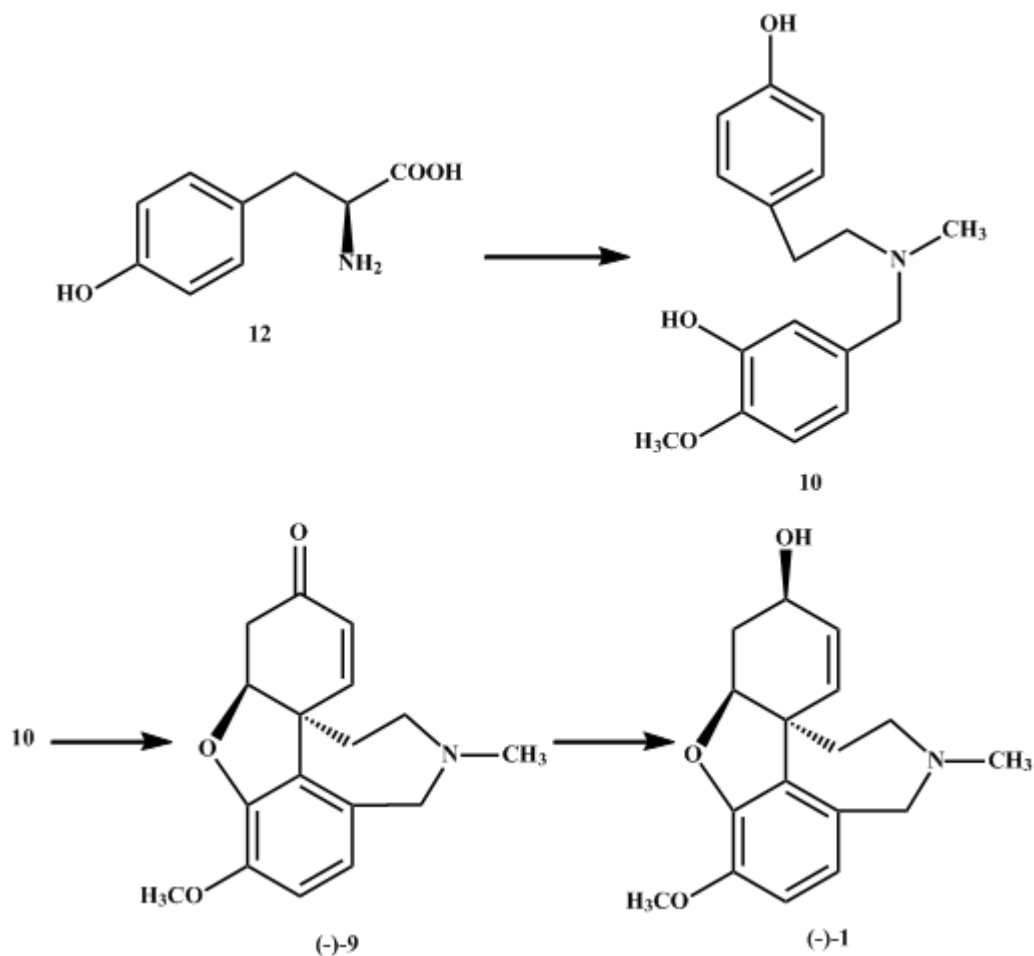
4. ábra

**Barton** és **Kirby** [8] a **10** difenolból kiindulva különböző körülmények között végzett oxidációval jutottak racém narwedinhez alacsony termeléssel. A narwedint rezolválták, majd a (-)-narwedint ((-)-**9**) lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-tal redukálták, és így sikerült szintetizálni (-)-galantamint ((-)-**1**) és (-)-epigalantamint ((-)-**11**) igen alacsony termeléssel. Oxidáló ágensként mangán-dioxidot, ólom-dioxidot, ezüst(I)-oxidot, kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-ot használtak. A módszer preparatív jelentősége csekély, azonban a szintézis során igazolták a galantamin abszolút konfigurációjáról alkotott korábbi elképzeléseket.



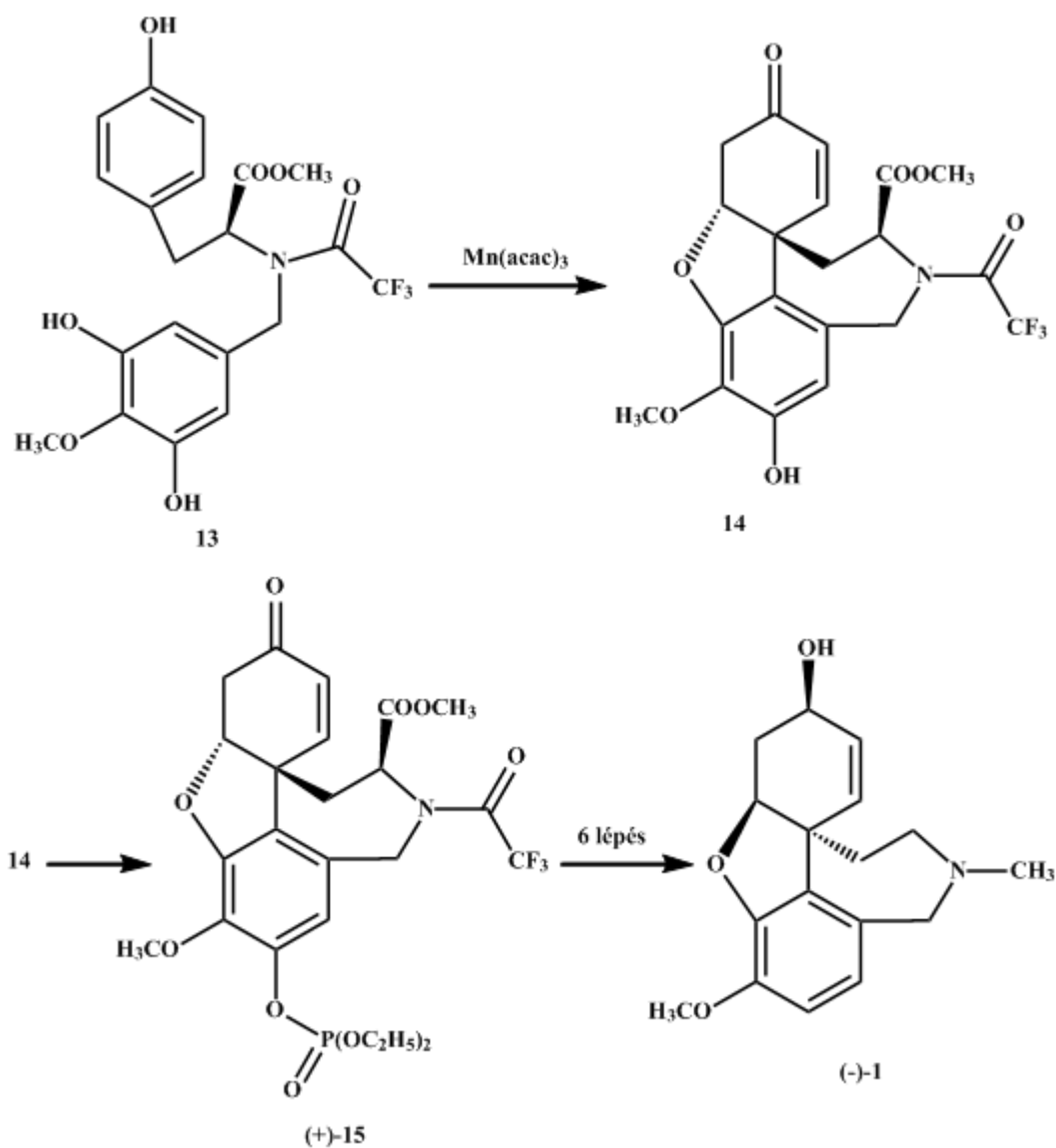
5. ábra

A (-)-galantamin bioszintézise L-tirozinból (**12**) indul [9], *N,O*-dimetilnorbelladin (**10**) *orto-para* intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolásával keletkező (-)-narwedinen ((-)-**9**) keresztül.



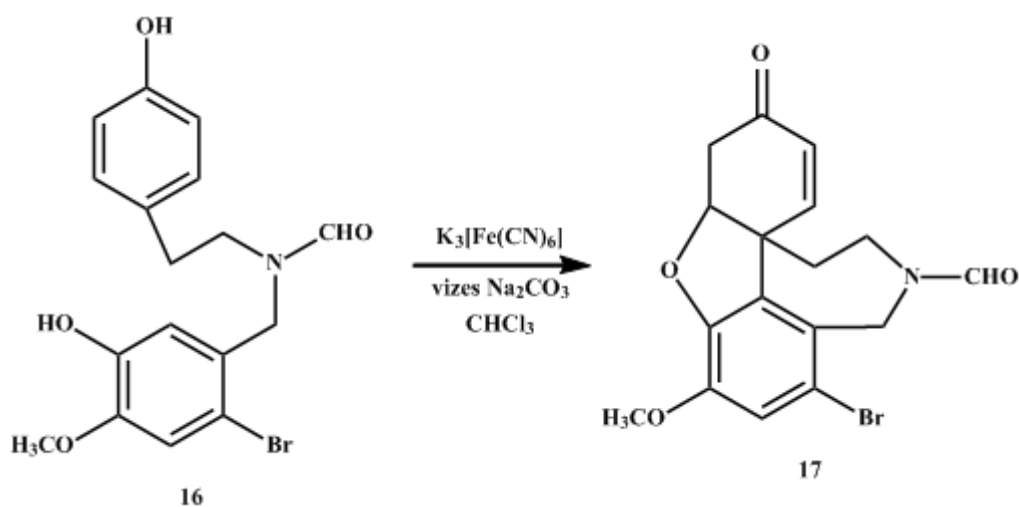
6. ábra

Ezért is választották **Shimizu** és munkatársai [9] a szintézisük alapvegyületének az L-tirozint (**12**), amelyből 77%-os termeléssel állították elő a **13** (-)-norbelladin típusú fenolt, amelyet 5 mol ekvivalens [trisz(acetilacetonát)-mangán(III)] reagenssel oxidáltak acetonitril oldószerben 5 órás forralással (+)-narwedín típusú enonná (**14**). Ezt a vegyületet dietil-klór-foszfáttal reagáltatva (+)-**15** keletkezett, amelyből a (-)-galantaminhoz 6 lépésen keresztül jutottak el, melyek során enantiomer transzformációt alkalmaztak, valamint metoxikarbonil-csoportot amidon keresztül, a foszfát-csoportot a vázról pedig cseppfolyós ammóniában fém nátriummal távolították el.



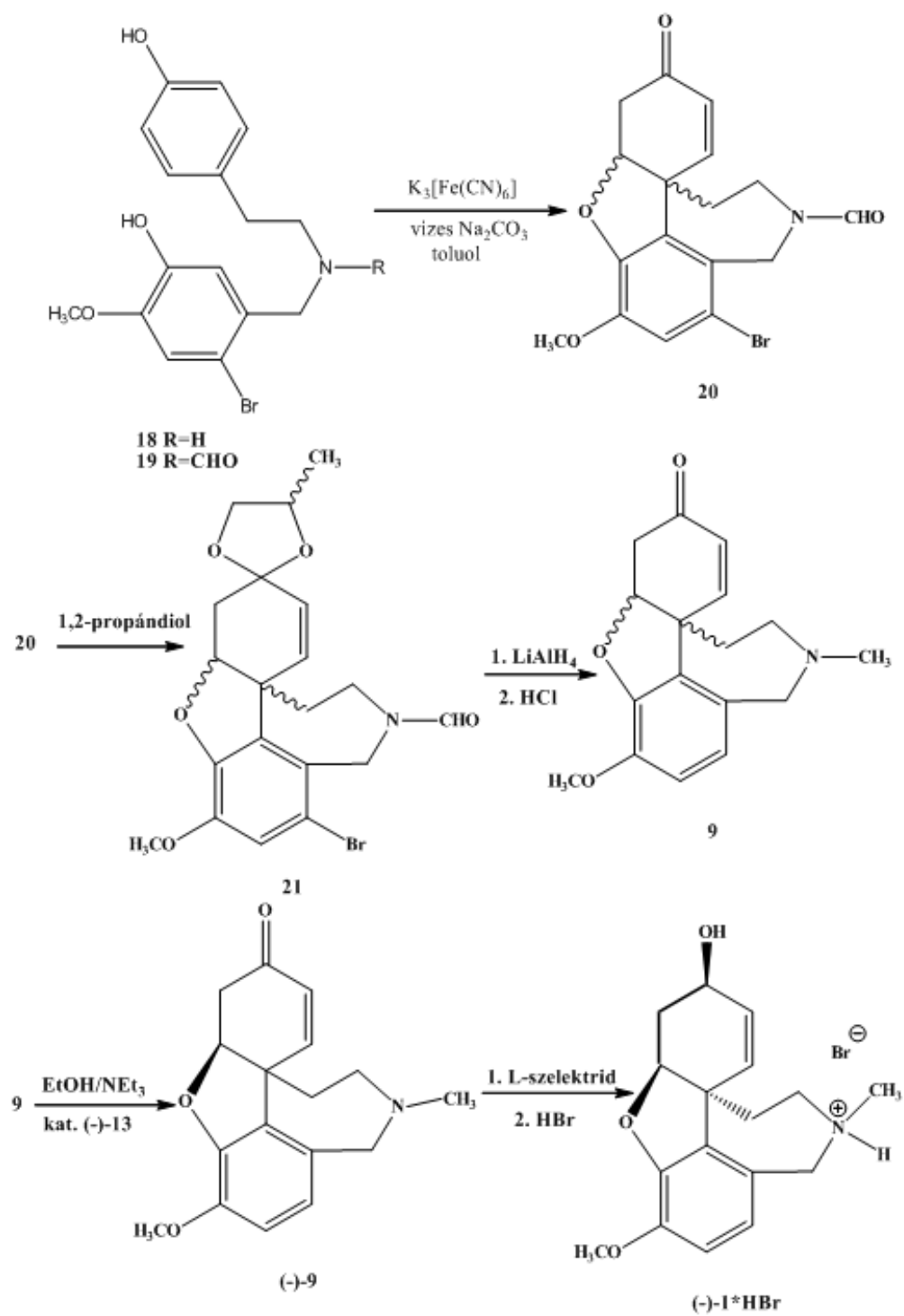
7. ábra

**Szewczyk** és munkatársai [10] kifejlesztettek egy alternatív szintézist, amellyel racém galantamin (**1**) állítható elő. Ehhez a vegyülethez a kereskedelmi forgalomban kapható izovanillinból és tiraminból kiindulva öt lépésben jutottak el kb. 7%-os kitermeléssel. A kulcslépés során a **16** formamidból alakították ki a racém 2-bróm-*N*-demetil-*N*-formil-narwedint (**17**) kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-tal kloroform és vizes nátrium-karbonát kétfázisú elegyében 21%-os kitermeléssel.



8. ábra

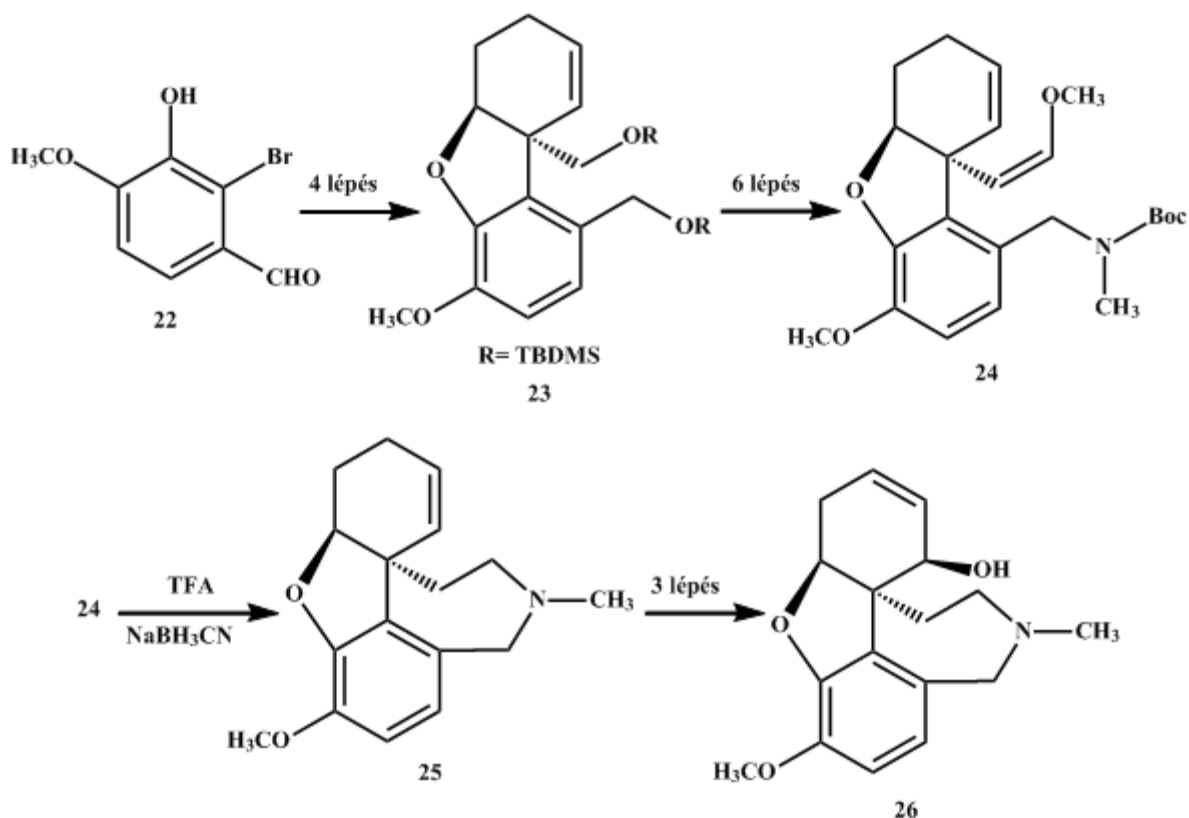
**Czollner** és munkatársai [11] a 3,4-dimeti-benzaldehid metanolban 92 %-os termeléssel végrehajtott brómozásával, és az ezt követő 83%-os kénsavban végzett demetilezéssel jutottak el a 6-bróm-izovanillinig. Ezt 4-(2-aminoetil)-fenollal kondenzálták, a keletkezett imint izolálás nélkül nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal redukálták a **18** vegyületté (termelés: 95%), majd etil-formáttal formilezték (**17**) (termelés: 90%). Az oxidatív ciklizációt 12 kg-os nagyságrendben hajtották végre kálium-[hexaciano-ferrát(III)] segítségével toluol és vizes nátrium-karbonát kétfázisú elegyében, így megkapták a bróm-narwedint (**20**) (45-50%-os termeléssel), amelynek ketocsoportját 1,2-propándiollal védték (**21**) (termelés: 90%), majd száraz levegővel aktivált lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-tal redukálták racém narwedinné (**9**) (termelés: 95%). A racém narwedinből (-)-narwedin alkalmazásával másodfajú aszimmetrikus transzformációval 80%-os termeléssel kapták a (-)-narwedint ((-)-**9**). Ezt L-szelektrid segítségével redukálták (-)-galantaminná ((-)-**1**), majd hidrogén-bromid sót képeztek ((-)-**1\*HBr**) (termelés: 99%).



9. ábra

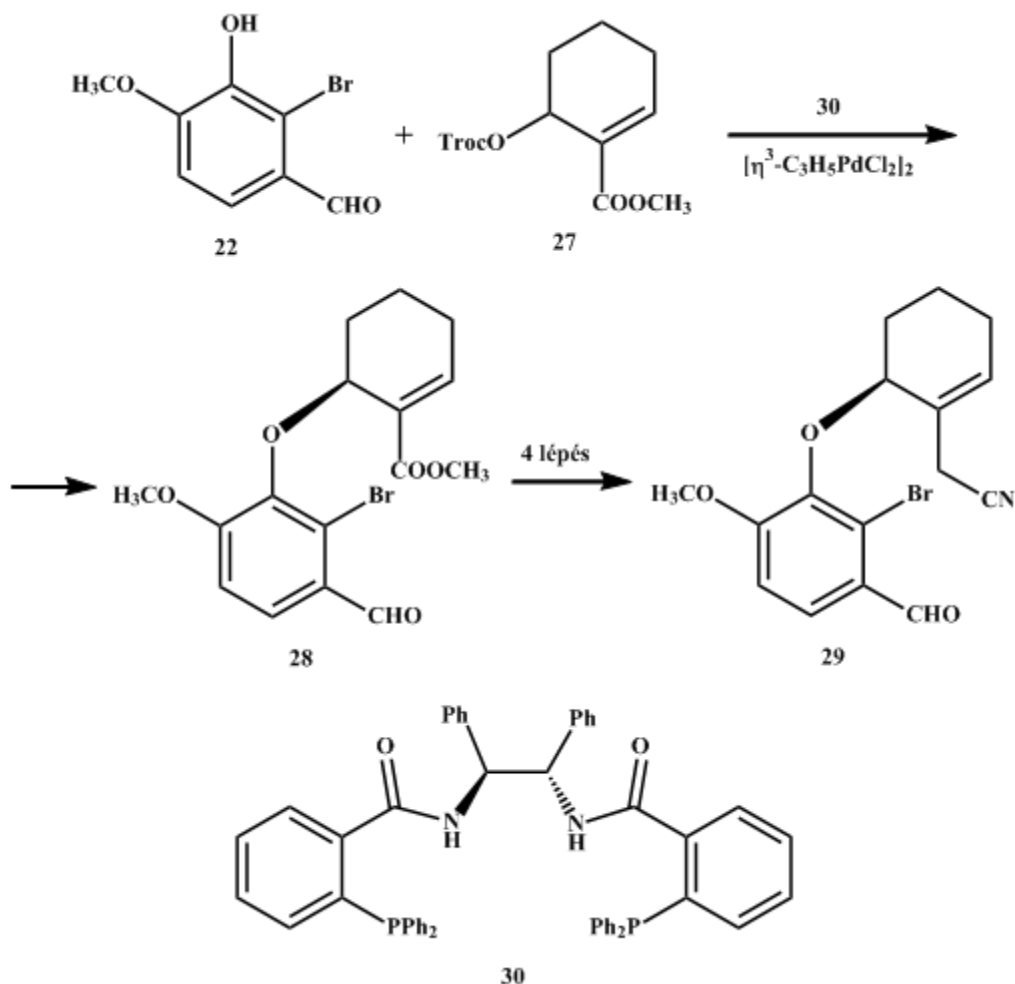
A következőkben azokat a szintéziseket említem meg, melyek során a gyűrű kialakítását nem az intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolással végzik, hanem a benzofuránvázát intramolekuláris Heck-reakcióval alakítják ki, melyet az azepingyűrű bezárása követ.

**Trost** és **Toste** [12] enantioszelektív szintézisük során a 2-bróm-vanillinból (**22**) kiindulva 4 lépésben (köztük intramolekuláris Heck-reakcióval) jutottak el a benzofuránvázát tartalmazó származékhoz (**23**), melyből további átalakítással kapták a vinil-étert (**24**) és a védőcsoport eltávolítása után redukatív aminálás vezetett a 3-dezoxi-galantaminhoz (**25**). Az izolált terméket próbálták (-)-galantaminná alakítani direkt allil-oxidációval (szelén-dioxid, *t*-butil-perbenzoát, réz(I)-bromid), azonban nem jártak sikerrel. Ezért egy 4 lépéses módszert dolgoztak ki, amelyben először a kettős kötésen oxirán gyűrűt alakítottak ki, melyet regioszelektíven bontottak fel nátrium-fenil-szeleniddel. Ezt követően kemoselektíven oxidálták, mely származék melegítés hatására (-)-izogalantamint (**26**) eredményezett, amit Osborn-féle rénium(VII)-katalizátor segítségével alakítottak (-)-galantaminná.



10. ábra

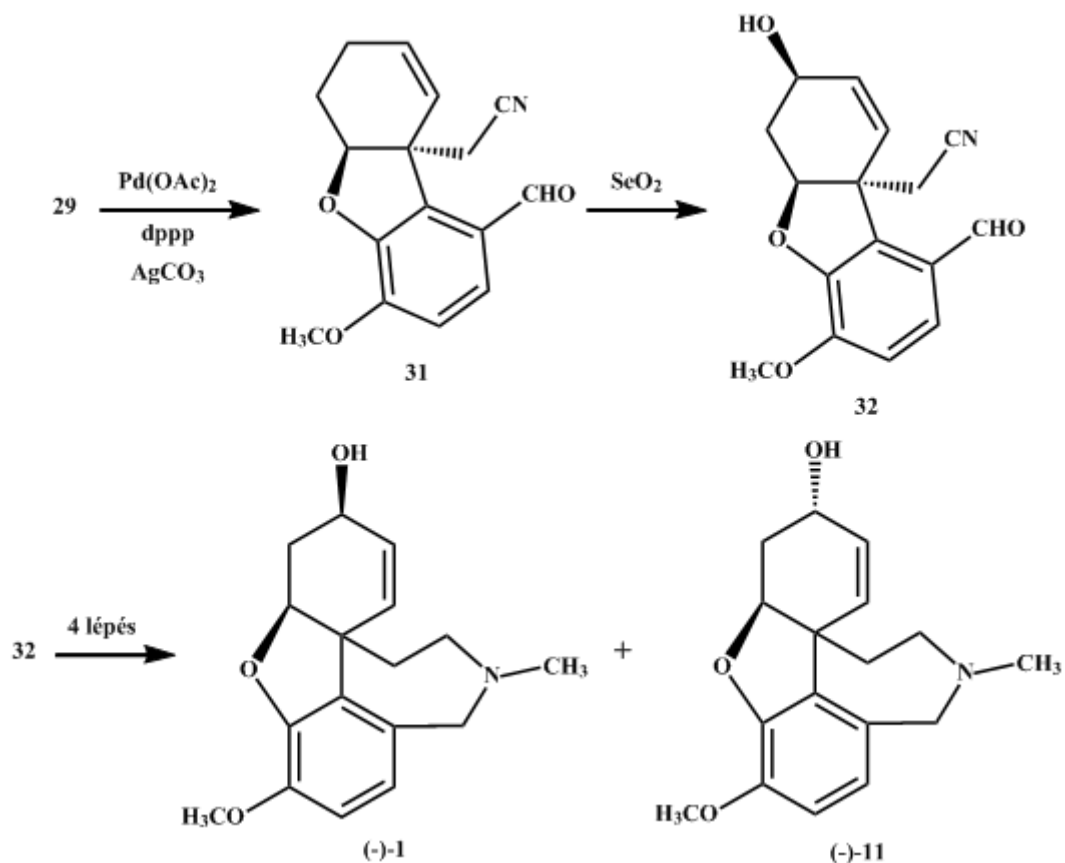
**Trost** és **Tang** [13] kidolgoztak egy újabb enantioszelektív szintézist, amelyben az előzővel megegyezően 2-bróm-vanillinből (**22**) indultak ki, és a kvaterner szénatomot Heck-reakcióval alakították ki. A **22** vegyületet királis reagens (**30**) és palládium-katalizátor jelenlétében reagáltatták a glutáraldehidből két lépésben kialakított **27** ciklohexén-



11. ábra

származékkal, jó termelés mellett jó enantiomerfelesleggel kapták a **28** aril-étert. Ezt négy lépésben alakították át  $\beta,\gamma$ -telítetlen-nitrillé (**29**). Átkristályosítás után 96% enantiomerfelesleget értek el elfogadható termelés mellett. Ezen vegyület alkalmasnak mutatkozott a Heck-reakció megvalósítására, ezért palládium(II)-acetát és bisz(difenilfoszfanyl)propán katalitikus mennyiségének jelenlétében valamint ezüst-karbonát feleslegben forralták toluolban, és jó termeléssel izolálták a benzofurán-származékot (**31**).

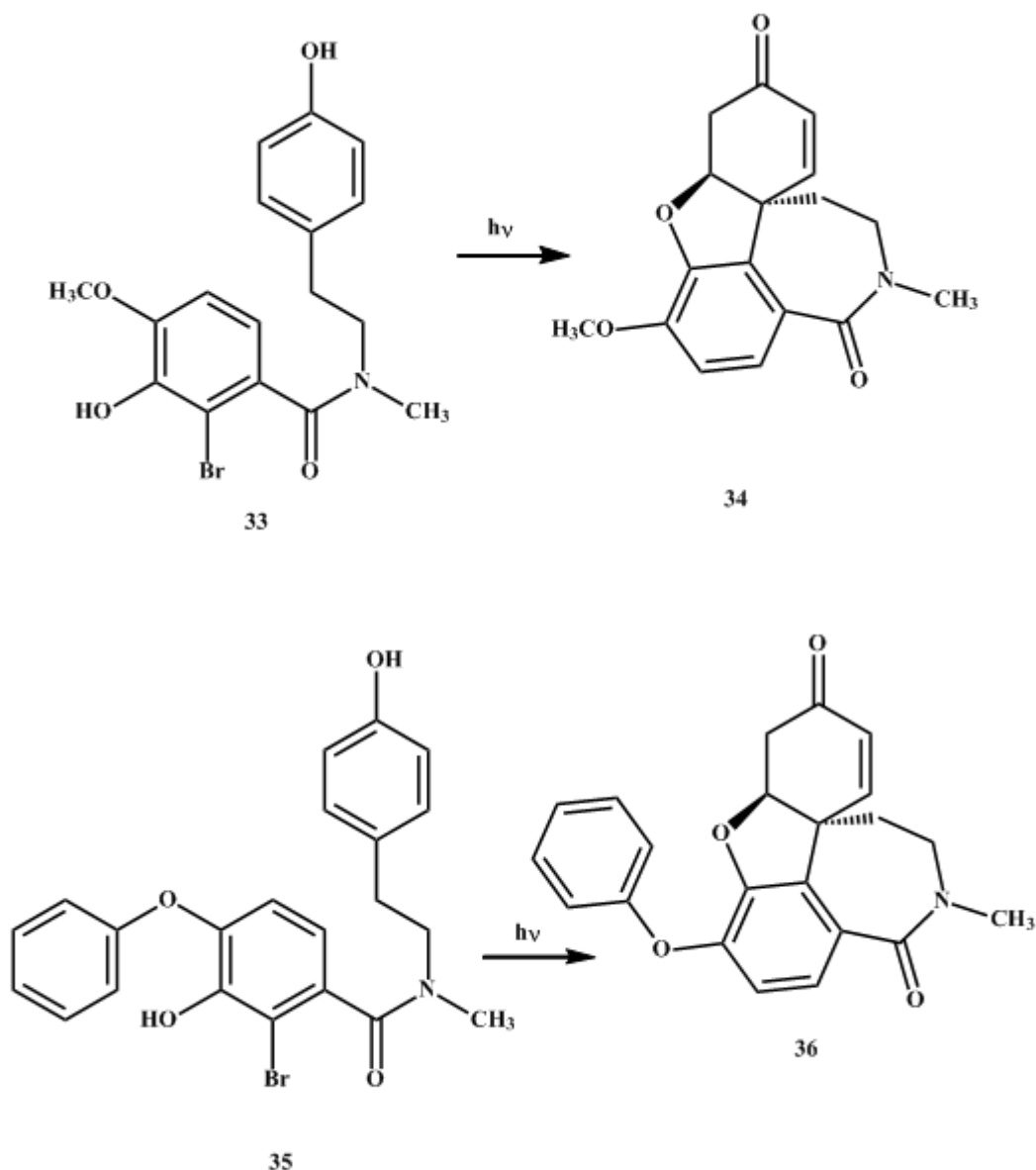
A 3-as helyzetű hidroxicsoportot szelén-dioxiddal alakították ki dioxánban 150°C-on és a reakció gyenge termeléssel eredményezte a **32** hidroxi-vegyületet. A *d*-gyűrűt onepot-reakcióban képezték az aldehid- és nitril-csoportból, és a galantamin (**1**) mellett 6%-kal epigalantamint (**11**) is izoláltak a reakcióelegyből.



12. ábra

2005-ben **Trost** és munkatársai [14] publikáltak egy további enantioszelektív szintézist, mely egyaránt alkalmas a (-)-galantamin valamint a (-)-morfin előállítására.

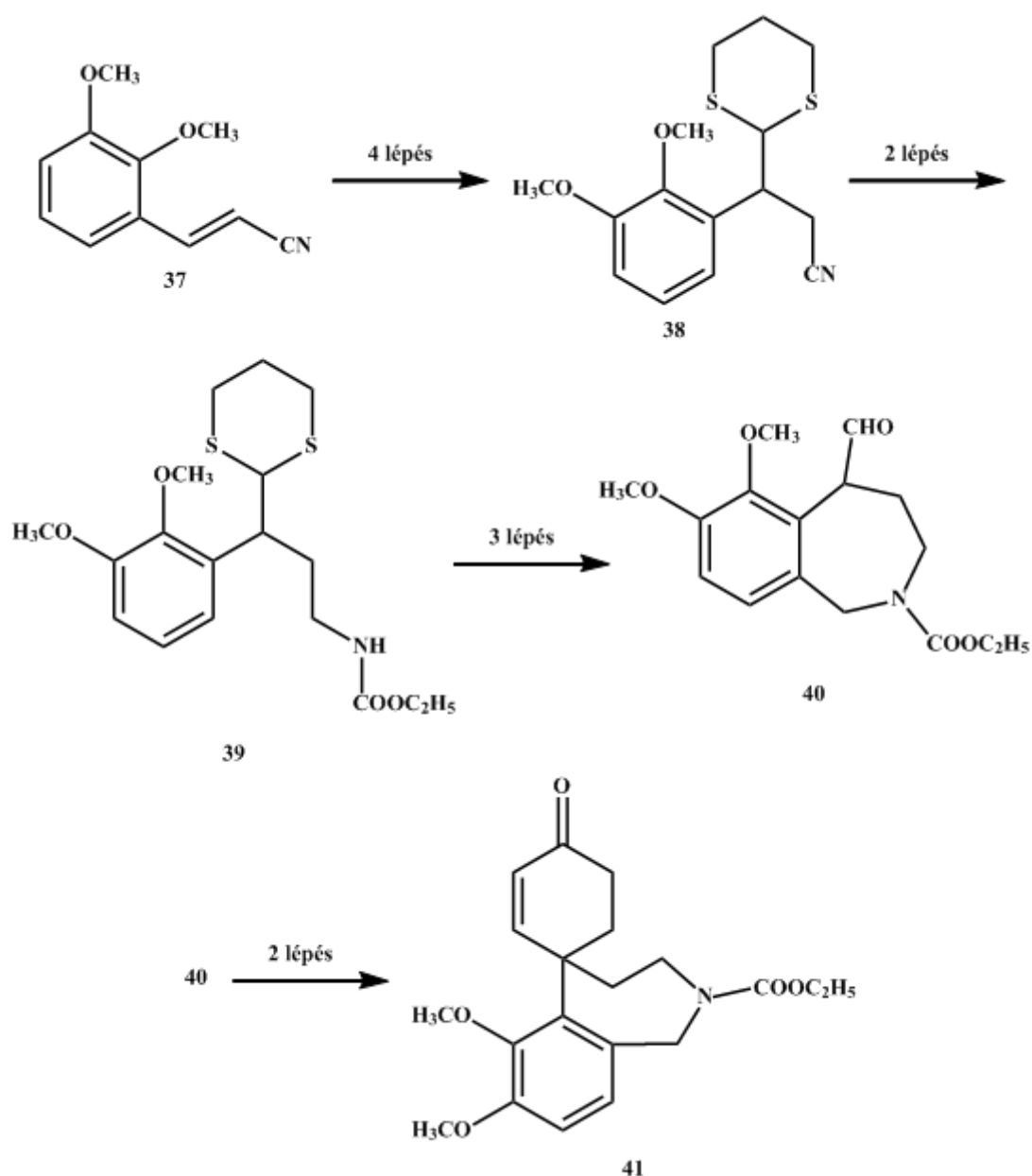
Fotokémiai úton [15] is sikerült eljutni brómfenol-amidokból (**33**, **35**) kiindulva narwedín típusú enonokhoz (**34**, **36**). A reakciókörülmények mindkét esetben hasonlóak voltak, az amidok vizes nátrium-hidroxidos oldatát higanygőz lámpákkal sugározták be 6-8 órán keresztül.



13. ábra

Bár **Sanchez** és munkatársai [16] munkája nem tartozik a galantamin előállítására irányuló kutatások közé, mégis röviden bemutatom, hiszen ebben a közleményben az *Amaryllidaceae* alkaloidokra jellemző tetraciklusos vázat alakították ki a likoramin szintézisekor. 2,3-Dimetoxi-fahéjsavnitrilből (**37**) indultak ki és 4 lépésben a **38** védett aldehidhez jutottak. Ezt követően redukálással, majd etoxikarbonil védőcsoport bevitelével **39** karbamátot állították elő, melynek reakciója formaldehiddel, majd a tioketál hidrolízise eredményezte a **40** benzazepin-származékot. A spirogyűrű kialakításához Michael addíciót majd azt követő cikloaddíciót és dehidratációt végeztek és így jutottak a telítetlen ketonhoz (**41**). Ez a szintézis a többiektől eltérően *a-d* benzazepin gyűrű kiépítése után alakítja ki a

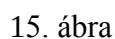
spirogyűrűt, melyet végül a furángyűrű bezárása követ, mely megegyezik a munkahipotézisünkkel.



14. ábra

**Czollner** és munkatársai [17] az előző szintézisben előállított **41** vegyületet brómozták kétféle módon; dibrom-meldrum-sav, valamint benzil-trimetil-ammonium-tribromid jelenlétében, majd a kapott brómszármazékokból (**42a**, **42b**) hidrogén-bromid eliminációt hajtottak végre DBN bázis jelenlétében. Az így előállított dienont (**43a**) intramolekuláris

Kutatócsoportunkban korábban Grewe-ciklizációval kívántuk bezárni az azepingyűrűt. [18] Ehhez izovanillin és *p*-metoxi-fenil-etil-amin reakciójával előállítottuk a **45** szekunder-amin, mely Birch-redukciója eredményezte a **46** enolétereket, valamint a **47** ciklohexén-



Chemical reaction scheme showing the synthesis of compounds 46, 47, 48, and 49.

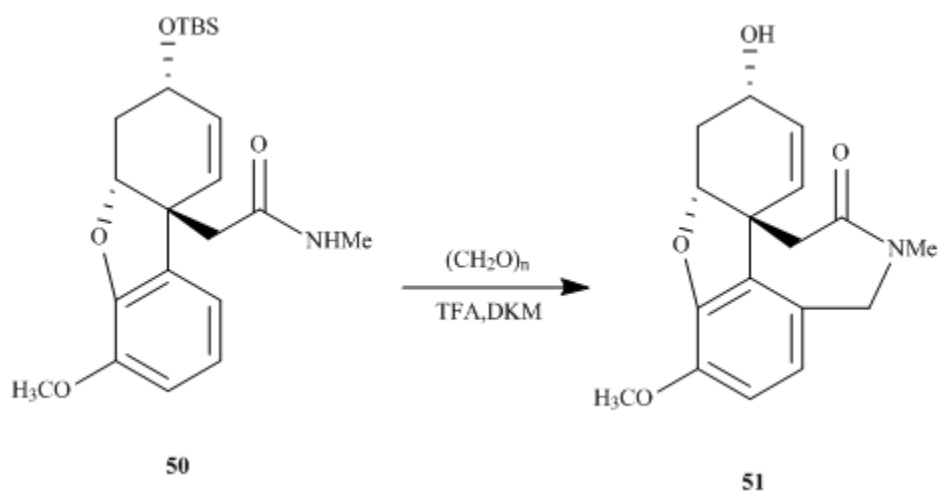
Reaction 1: Compound 45 reacts with  $\text{Li}$  and  $\text{NH}_3(\text{l})$  to form compound 46 and compound 47.

Reaction 2: Compound 47 reacts with  $\text{H}_3\text{PO}_4$  and  $\text{H}_2\text{SO}_4$  to form compound 48 and compound 49.

Reaction 3: Compound 49 is converted back to compound 48 using  $\text{H}_3\text{PO}_4$  and  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

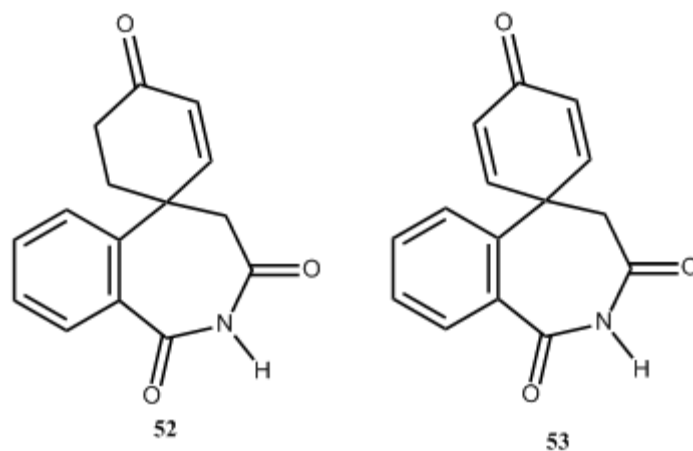
Substituent definition:  $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CHO}$

Japán kutatók 2010-ben leírták a galantamin sztereoszelektív totálszintézisét D-glükózból kiindulva [19], melynek során a *d*-azepingyűrű zárását egy C1-egység bevitelével, formaldehiddel oldották meg kulcsintermedierjéből (**50**). A reakciósorban 12 lépésben jutottak el a (-)-galataminhoz, illetve sikerült előállítaniuk a (+)-galantamint.



17. ábra

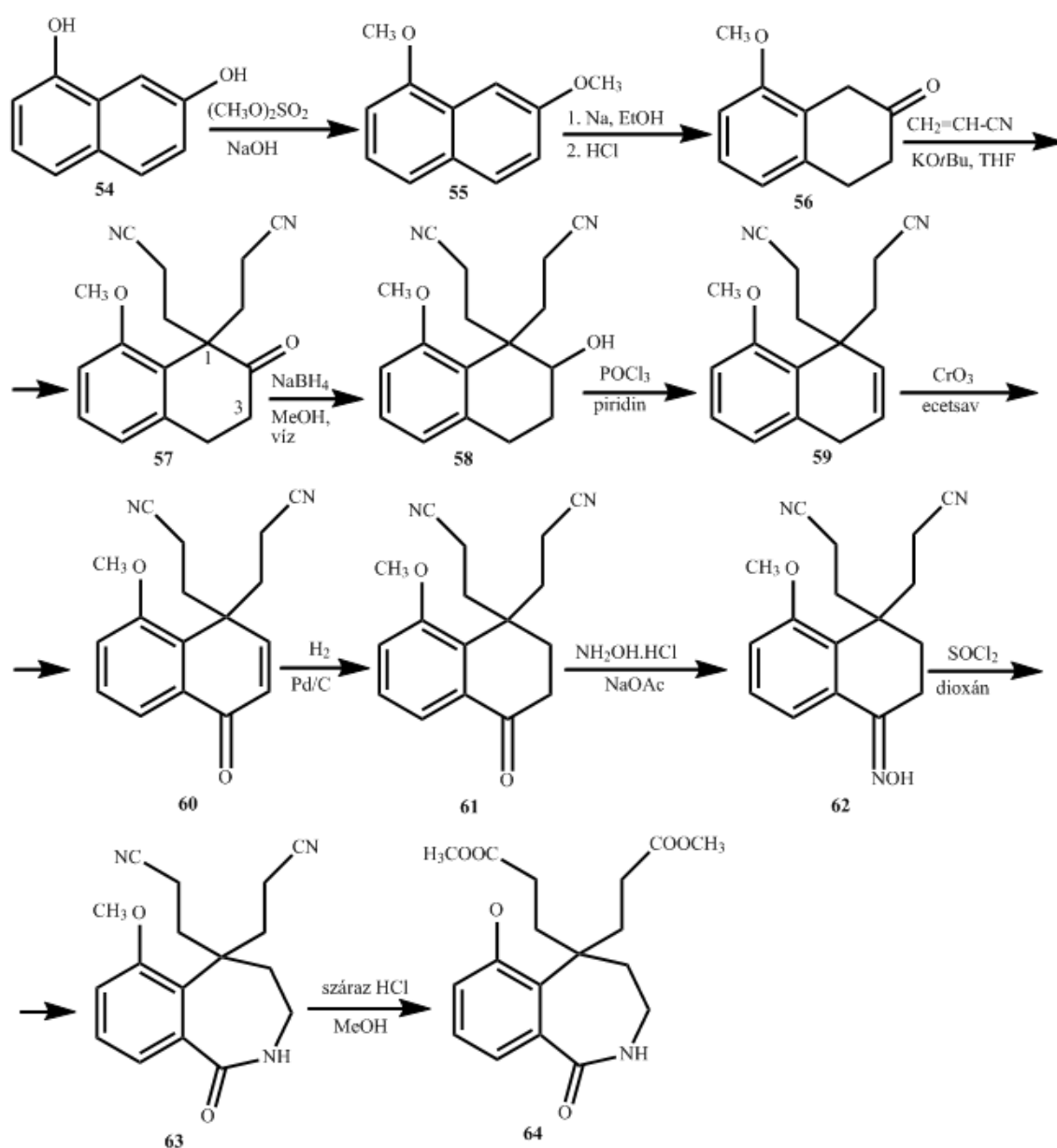
Kutatócsoportunkban korábban már kidolgozták [20] a **Célkitűzés** című fejezetben bemutatott, a galantaminhoz vezető retroszintetikus útnak megfelelő modellszintézist. Ebben az alábbi két fontos intermedier előállítását ismertetik 2-tetralonból kiindulva:



18. ábra

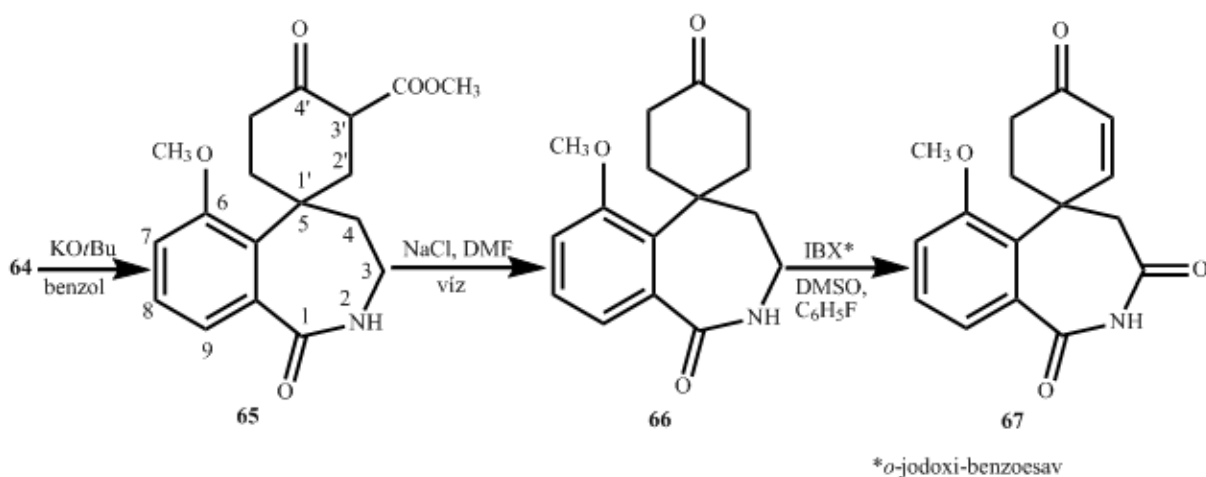
Később a metoxicsoportot nem tartalmazó modellszintézist kiterjesztették a monometoxi sorra [21]. A szintézis kiinduló vegyülete a 8-metoxi-2-tetralon (**56**) ugyan kereskedelemben kapható, de igen drága, ellenben könnyen előállítható az 1,7-dihidroxinaftalin (**54**) bázikus körülmények között dimetil-szulfáttal történő metilezésével, majd az így keletkezett vegyület (**55**) Birch-redukciójával. A 8-metoxi-2-tetralon 1-es helyzetébe jó termeléssel (96%) bevihető két cianoetil csoport akrilnitril segítségével. Az így

nyert ketont (**57**) nátrium-tetrahidroboráttal redukciónak vetették alá, majd a keletkezett alkoholt (**58**) piridinben történő foszfor-oxikloridos forralással kvantitatíve a megfelelő telítetlen származékká (**59**) alakították. Ezután az olefint (**59**) króm-trioxiddal oxidálva 65 %-ban előállították a telítetlen ketont (**60**), melyet csontszenes palládium katalizátoron hidrogéneztek. A telített ketonból (**61**) hidroxilamin segítségével oximot (**62**) állítottak elő, melyet Beckmann-átrendeződésnek vetettek alá tionil-kloriddal dioxánban, mely a megfelelő benzo[c]azepinont (**63**) adta. A nitril csoportokat Pinner-reakcióval alakították észterré metanolban száraz sósavgáz bevezetésével. A terméket (**64**) 96 %-os kitermeléssel sikerült kinyerni. A diészter Dieckmann-kondenzációja benzolban, kálium-*tercier*-butiláttal történt, mely a kívánt spiro termékhez (**65**) vezetett.



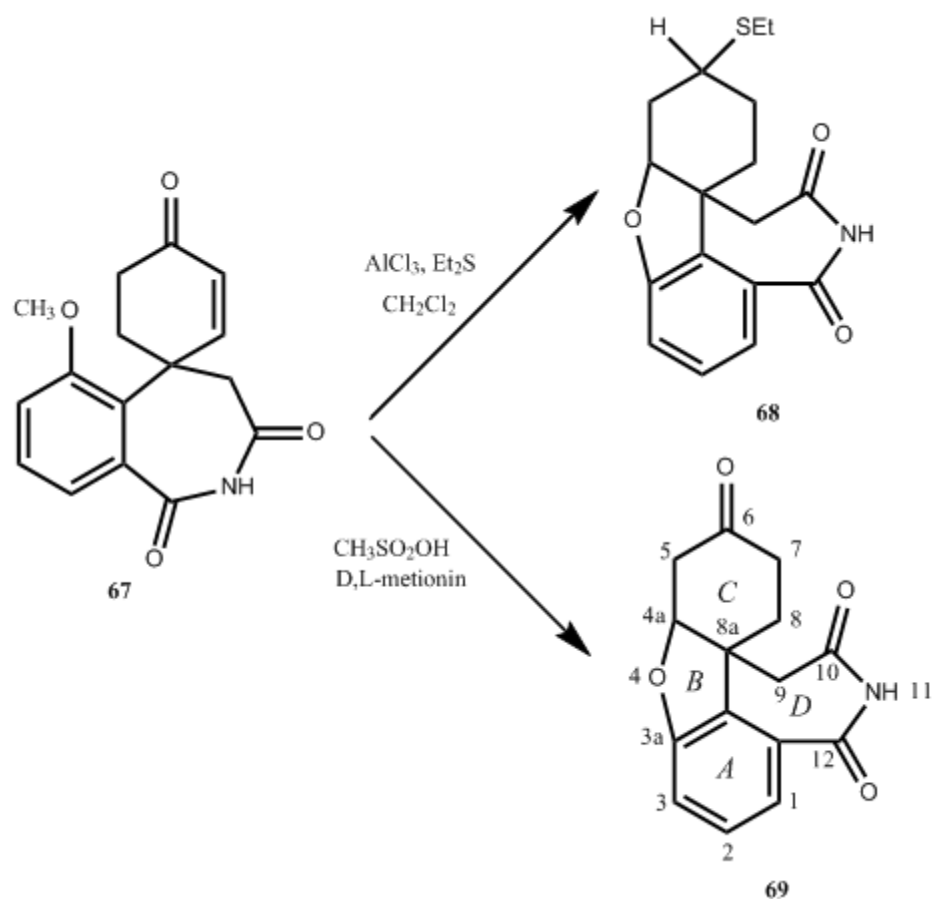
19. ábra

A spiroketon demetoxikarbonilezését a ciklohexanon gyűrűben a szén-szén kettős kötés kialakítása követte Nicolau és társai [22] módszere alapján *o*-jodoxibenzoészavval. A telítetlen kulcsintermediert (**67**) 62 %-os termeléssel sikerült megkapni.



20. ábra

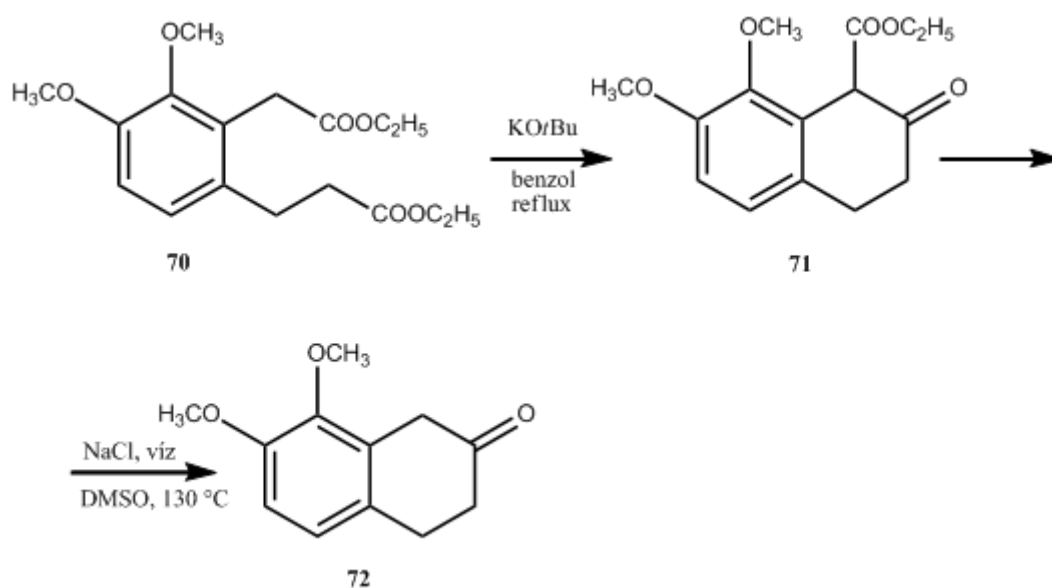
Az így nyert imidet többféle módon is megkísérelték O-demetilezni a narwedinváz kialakítása érdekében. Az alumínium-trikloriddal katalizált dietil-szulfátos reakció egy nem várt diasztereomer elegy képződéséhez vezetett (**68**), míg az egyéb reagensrendszerek nem hoztak lényeges eredményt. A demetilezést később metánszulfonsav/D,L-metionin demetilező rendszerrel kezelve a várt tetraciklust (**69**) közel kvantitatívan (93 %) megkapták.



21. ábra

A fent leírt reakciósor eredménye megerősített bennünket szintetikus stratégiánk helyességében, így tovább haladtunk a racém narwedín felé haladó úton.

A metoxycsoportot nem tartalmazó és a monometoxi-sor vegyületeinek előállításán kívül kutatócsoportunk megoldotta az én feladatom elvégzéséhez szükséges 7,8-dimetoxi-2-tetralon (**72**) egyszerű reakciókat alkalmazó szintézisét is [23]. A kidolgozott szintézis kulcsintermedierje az **70** dikarbonsavészter, melynek Dieckmann-kondenzációja és az azt követő deetoxikarbonilezés vezetett a várt termékhez (**72**).

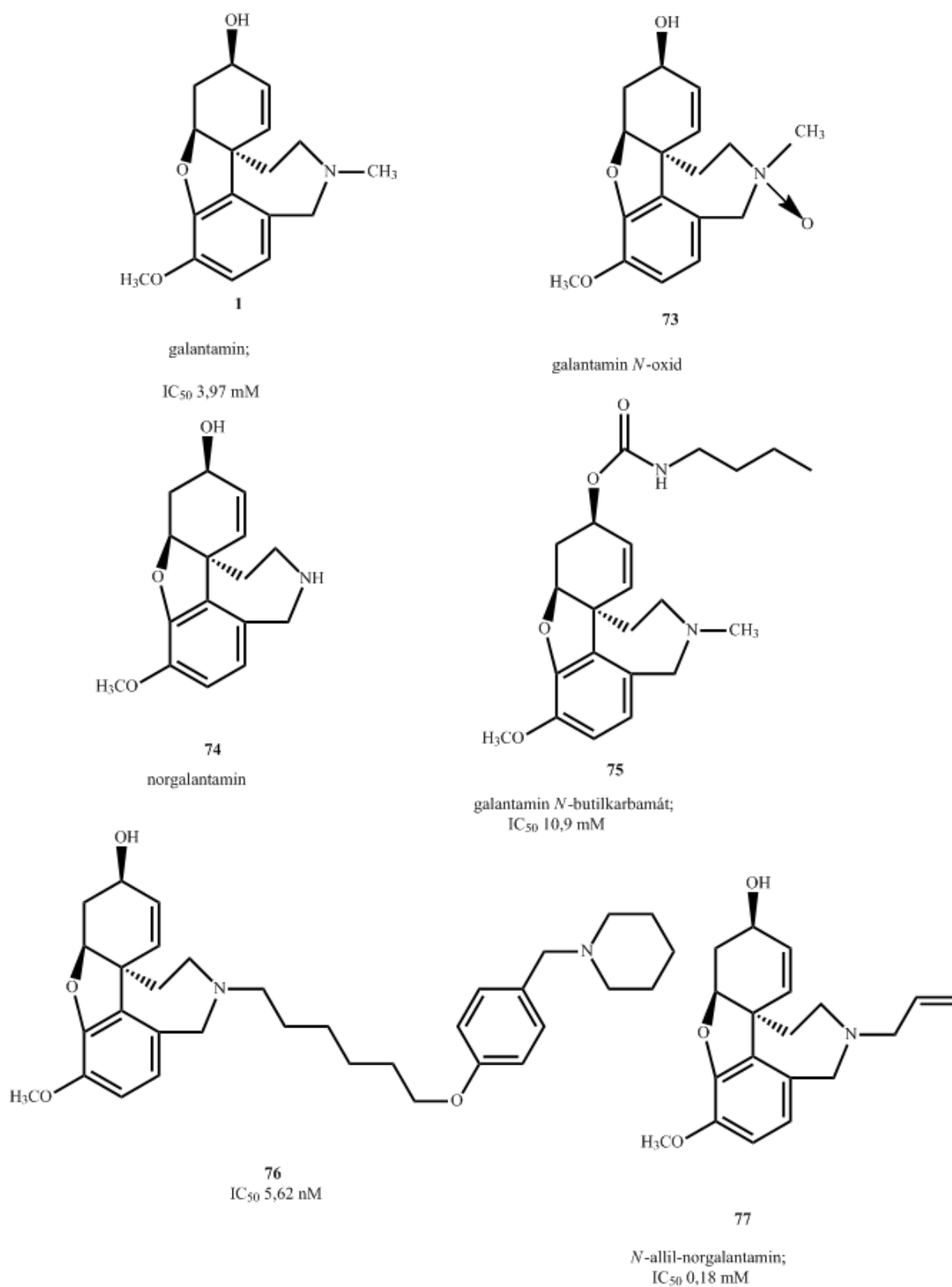


22. ábra

### B) Galantamin származékok szintézise

A fejezet következő részében a galantaminból kiinduló lényegesebb származékképzési reakciókat mutatom be. A galantamint szerkezetéből adódóan vagy a tetraciklus gyűrűin vagy számos funkciós csoportjának (hidroxi-, fenolos hidroxi-, gyűrűs amin) valamelyikén módosították.

A galantamin nitrogénatomja helyettesítését a sikeres *N*-demetilezés tette lehetővé [24]. Ennek során a galantamin-*N*-oxidot (73) vasszulfát-hidráttal reagáltatták metanolban, a reakció a norgalantamint (74) eredményezte. A hidroxi- és az NH-csoporton szubsztituált galantamin-származékok száma több százra tehető, de a szintetizált egyszerűbb származékok közül két vegyület emelhető ki, a galantamin-*N*-butilkarbamát [25] (75) illetve a 76 származék, mely a nitrogénen tartalmaz hosszú szénláncú helyettesítést [26]. Mindkét vegyület igen jó acetilkolinészteráz inhibitor hatást mutat.



23. ábra

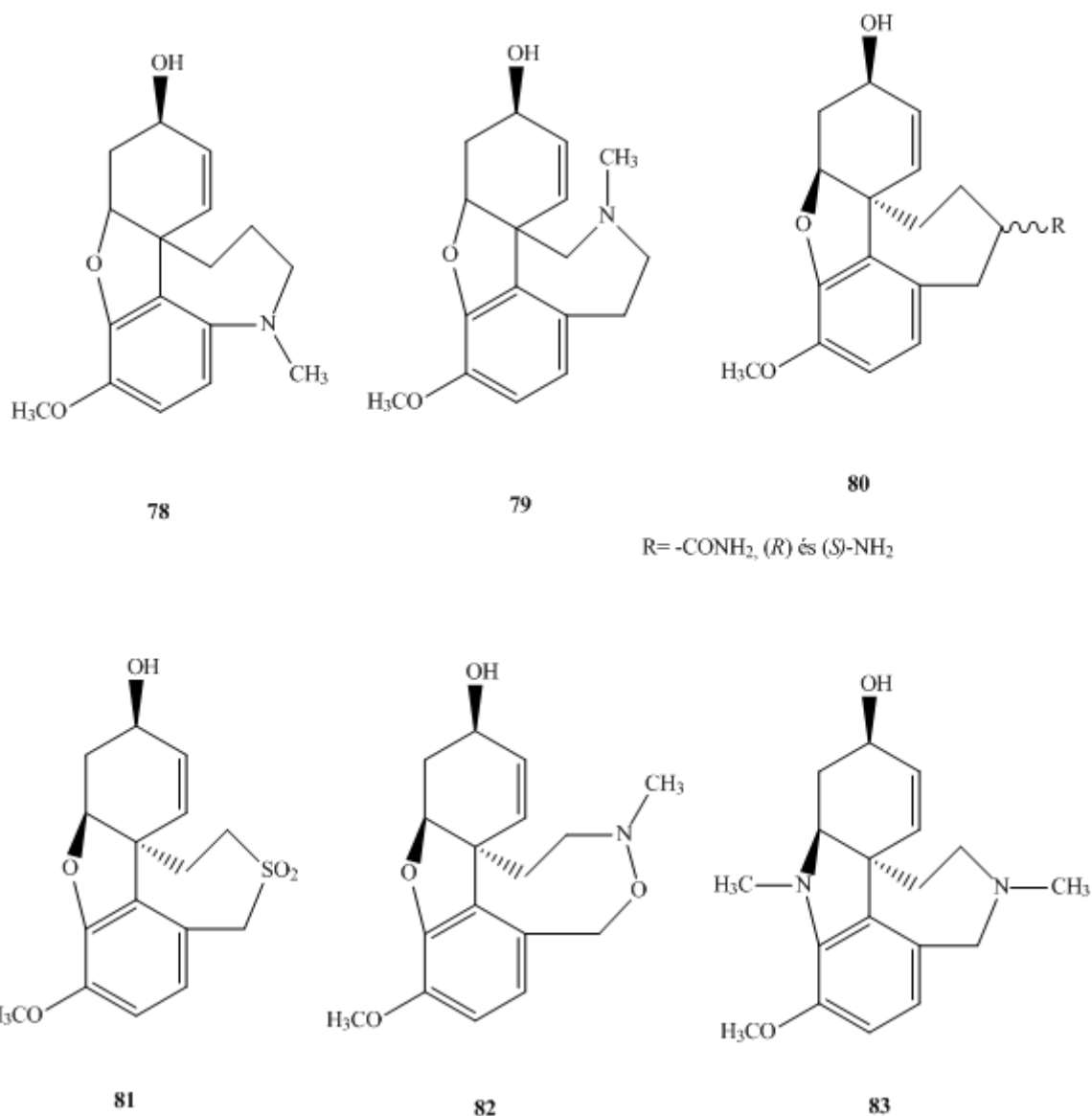
Az aromás gyűrűben 1-es helyen fluort tartalmazó galantamint is előállítottak [27], melyről azonban biológiai hatást nem közöltek.

További galantamin analogonok azok a vegyületek, melyekben a nitrogén az azepingyűrű más pozíciójában van [28]. Ilyen a galantaminnak megfelelő [1]benzazepint **(78)** és a [3]benzazepingyűrűt **(79)** tartalmazó származékok. Az új vegyületek azonban ebben az esetben sem váltották be az előzetes várakozást; feltehetően inaktivitásuk miatt farmakológiai adat nem található az irodalomban.

Olyan származékot is szintetizáltak, ahol az azepingyűrű helyett karbociklusos a gyűrű **(80)** és ezen savamid [29, 30] illetve különböző térállású aminsztituens [31] található. A vegyületek előállításakor az osztrák kutatócsoportban már korábban [32] bevált fenolos oxidációt alkalmazták kulcslépésként a megfelelő intermernél.

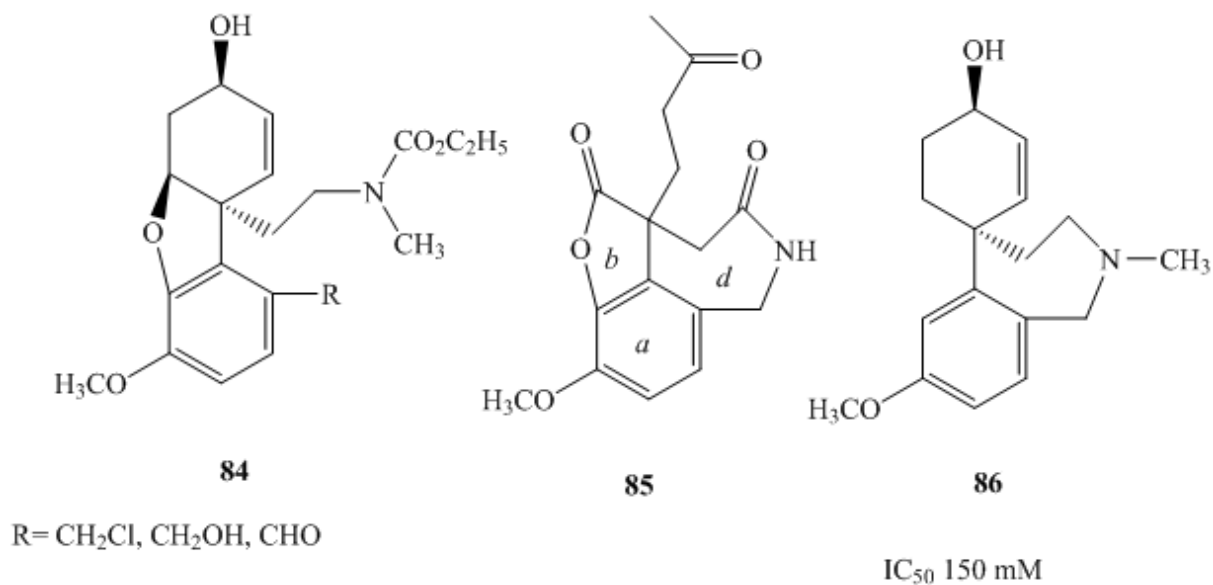
Az azepingyűrűben nitrogén helyett szulfoncsoportot tartalmazó galantamin kén analogonja **(81)** gyakorlatilag hatástalannak bizonyult az acetilkolinészteráz enzim-vizsgálatok során [33]. Az **82** oxazocin-származékot a nyílt láncú galantamin analogonok **(84)** szintéziséneként írták le intermediereként [34] és AChE gátlásra gyenge közepes értéket kaptak.

Változtatták a furángyűrűt is. Mindössze egy származékot írtak le **(83)**, ebben az öttagú gyűrűben az oxigén helyett nitrogénatom van, metilcsoporttal helyettesítve.[35] A szabadalom védi az oxigén helyett kén, szulfoxid illetve szulfoncsoportot tartalmazó molekulát is, de példát csak az aza-analagonra ad.



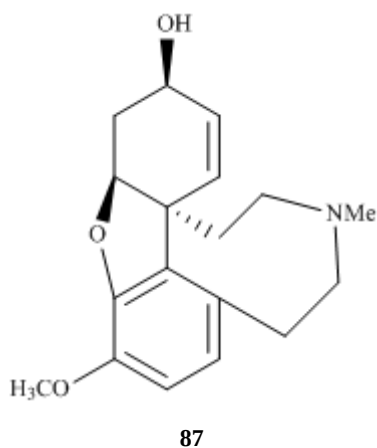
24. ábra

Vizsgálták olyan galantamin analogonok hatását is, melyekben valamelyik gyűrű felnyílt formában volt jelen a szerkezetben. A *d* azepingyűrű felnyílásával kapott származékok (**84**) több nagyságrenddel is alacsonyabb AChE gátló aktivitást mutattak, mint a galantamin. [36]. Az **85** származék, melyben a spirociklohexángyűrű helyett egy oxocsoportot tartalmazó alifás oldallánc található a molekulában, [37] inhibitor hatás tekintetében a galantamin aktivitásának mintegy 70%-át mutatta a vizsgálatok során. A galantamin molekula *b* furángyűrűjét elhagyva (**86**) meglehetősen gyenge acetilkolinészteráz gátlás volt tapasztalható [38].



25. ábra

Egy japán kutatócsoport jelentette meg 2011-ben azt a közleményt [39], melyben egy általuk homogalantaminnak (**87**) nevezett származék előállításáról számolnak be, mely a *d*-gyűrűben egy metilénsoporttal különbözik a galantamintól.

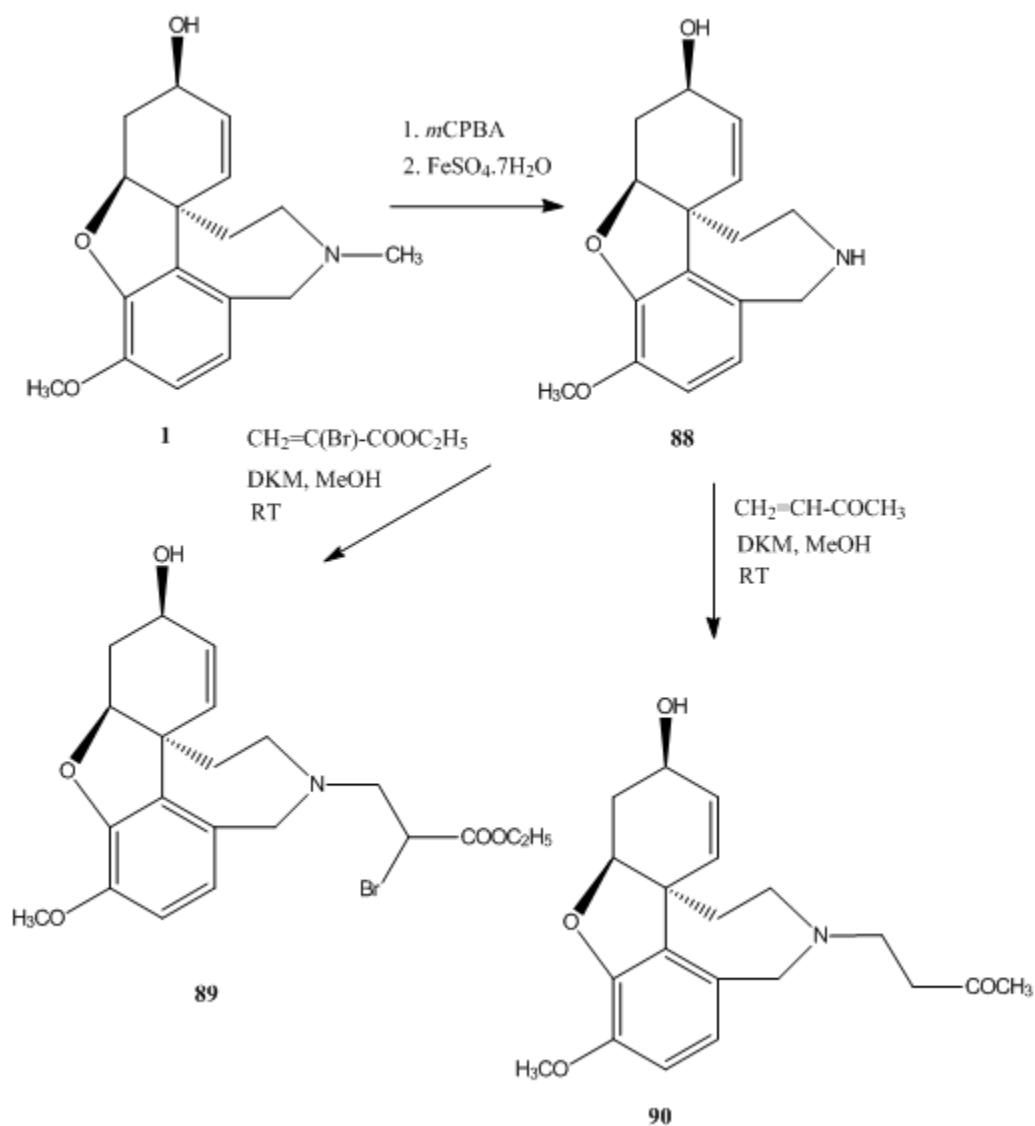


26. ábra

A fentiekben ismertett galantamin-analagonok szinte kimerítik a vegyület szerkezetének változtatásainak lehetőségeit. Ám a vizsgálatok azt igazolják, hogy a terápiás célokra a galantamin a legmegfelelőbb, Alzheimer-kór kezelésére alkalmazható molekula.

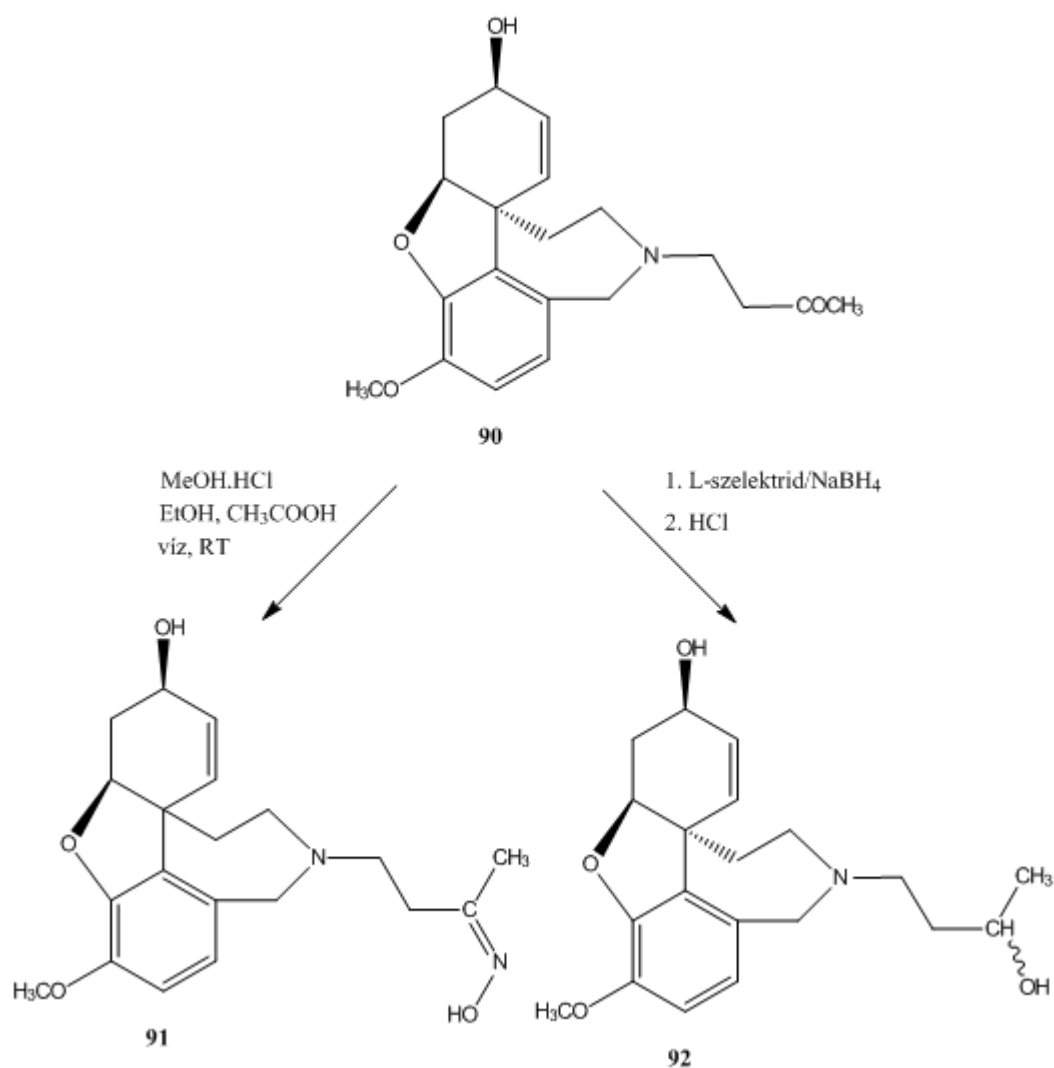
Kutatócsoportunkban is megkíséreltek többféle galantamin-származékot előállítani. Elsőként az azepingyűrű nitrogénjét demetilezték az irodalomban [40] ismert módszerrel. Az így kapott *N*-demetil-galantamin (**88**) Michael-addícióját vizsgálták különböző olefinekkel. A

bróm-etil-akrilát [41] reakciójával eljutottak az ábrán látható termékhez **(89)**, melynek két diasztereomerjét nem választották szét. A metil-vinil-ketonnal történő reakció egy ketont **(90)** eredményezett. Az új galantamin-származék **(90)** a farmakológiai vizsgálatok szerint a fizosztigminnel nagyjából azonos nagyságú acetil-kolinészteráz gátlást mutatott ( $IC_{50}=0,154\ \mu M$ ).



27. ábra

Ezután a butanon-származékból terveztek előállították a megfelelő oximot **(91)**, valamint a ketocsoportot alkohollá **(92)** redukálták. Az így kapott származékok már nem mutattak AChE inhibitor hatást.



28. ábra

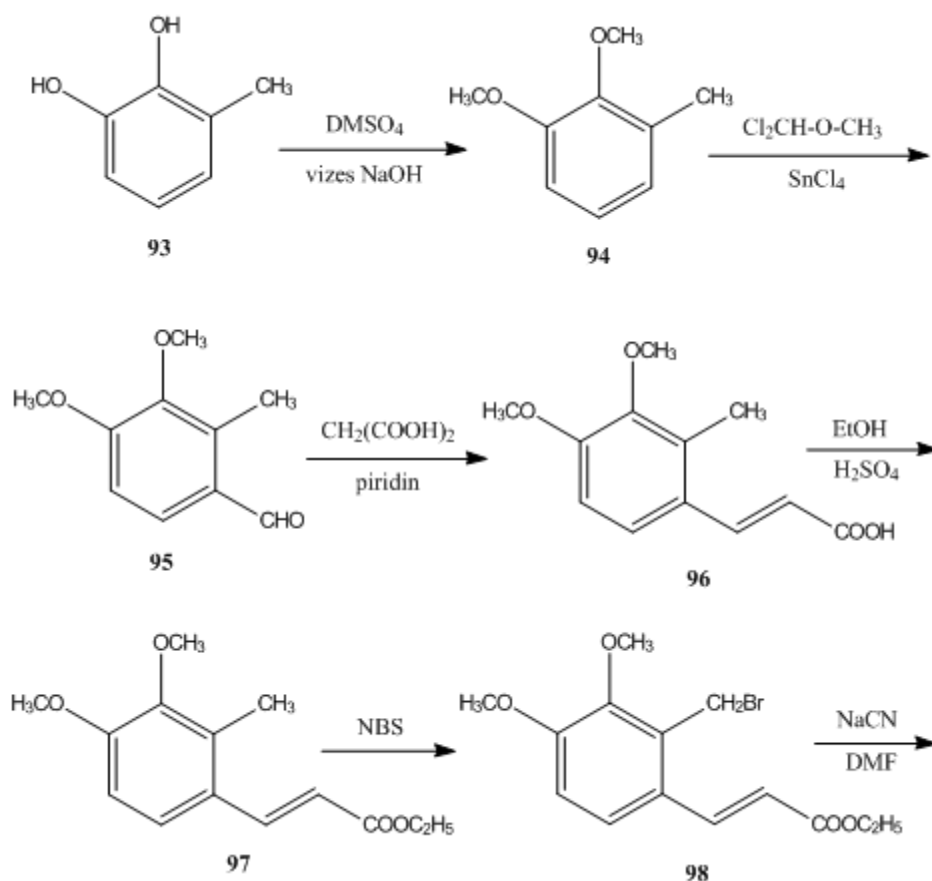
Összességében hatalmas érdeklődés irányul a galantaminra; számos kutatócsoport foglalkozott és foglalkozik jelenleg is a témával, melyet a 2006-ban megjelent összefoglaló közlemény is jelez. [5] Napjainkra olyannyira időszerűvé vált ez a kutatási terület, hogy 2009-ben 127, 2010-ben pedig 185, 2011 szeptemberéig 115-ből 43 publikáció foglalkozott a szintézisével. Azonban ezen közlemények bemutatása nem tartozik diplomamunkámhoz, mert a legjelentősebb szintézisekre ismertetésre szorítkoztam.

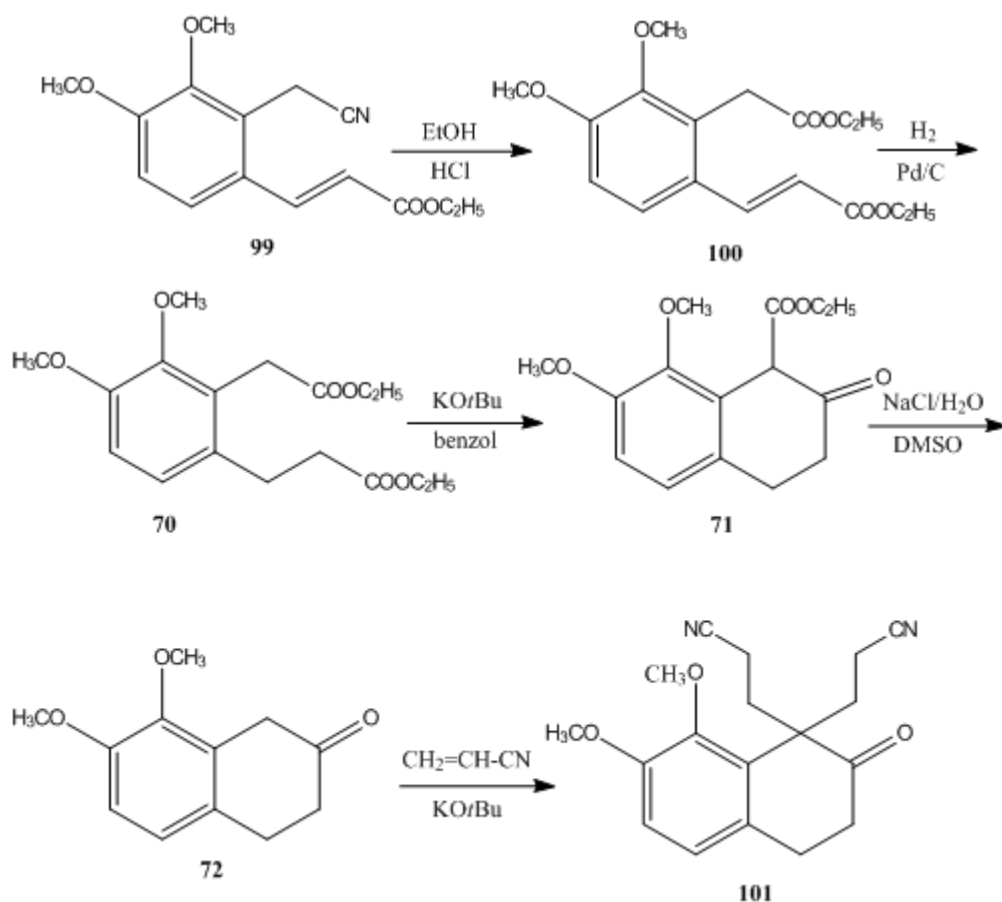
## IV. Saját munkám

A kutatócsoportban végzett munkám során feladataim a következő fő csoportokra oszthatók; az alapanyagul szolgáló 7,8-dimetoxi-tetralon (**72**) előállítását célzó reakciók reprodukciója 10-15 g-os méretekben, valamint a kutatócsoport által a monometoxi-tetralonból kiinduló reakciósorozatra kidolgozott szintézisek végrehajtása dimetoxi-vegyületekkel, hogy ezáltal eljussak a galantaminhoz vezető út kulcsintermedier spirovegyületéhez, illetve a különböző galantamin származékok szintézise.

### A) Galantamin intermedierek szintézise

A saját munkám kiinduló vegyületéhez, a bisz(cianoetil)-tetralon (**101**) előállításához egy korábban kidolgozott szintézismódszer reakcióit végeztem el Szoleczky Petra diplomamunkája [42] és [23] alapján.

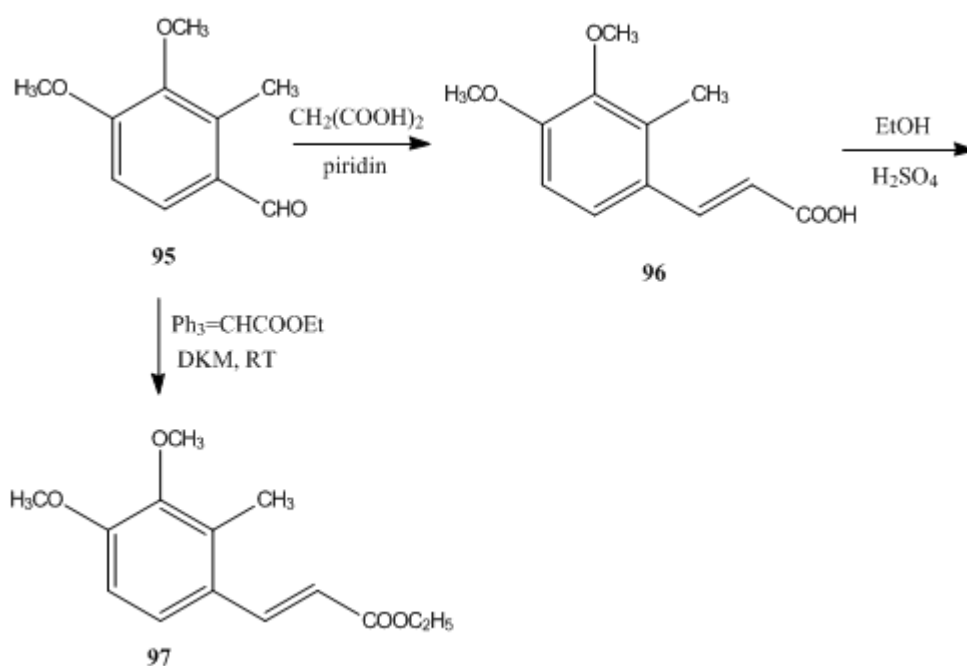




29. ábra

Az előállítás során az említett szintézissor két reakciójánál tértem el a leírtaktól a nemkívánatos oldószerek kiváltásának, a reakció lépésszám csökkentésének, illetve az esetleges termelésjavítás érdekében.

Elsőként a telítetlen észter **(97)** előállítását megelőző reakciót vizsgáltam. Célom az aldehidből **(95)** közvetlenül észtert **(97)** létrehozni a közbenső lépés kiiktatásával Wittig-reakcióval.

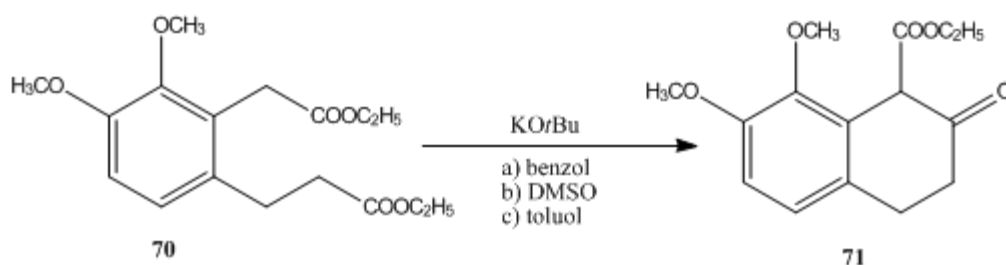


30. ábra

Az aldehidet (**95**) feloldottam diklórmetánban, majd szobahőmérsékletű kevertetés mellett hozzáadtam az etoxikarbonilmetilén-trifenilfoszforánt. A reakció lejátszódása után a terméket (**97**) a Wittig-reagenstől oszlopkromatográfiával választottam el. Ezután preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztításra is szükség volt. Az észtert (**97**) alacsony, 30%-os termeléssel sikerült kinyernem. Minőségét IR spektroszkópiával, illetve NMR vizsgálatokkal is ellenőriztük.

A 7,8-dimetoxi-tetralont (**72**) eredményező Dieckmann-kondenzáció oldószeréül szolgáló benzolt megpróbáltam helyettesíteni dimetil-szulfoxiddal, majd toluollal.

A diésztet (**70**) a kutatócsoport által leírtak szerint a) benzolban oldottam, majd kálium-*tercier*-butilát jelenlétében kevertetem szobahőmérsékleten harminc percen keresztül. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiával választottam el a terméket a szennyezőktől. A gyűrűzárást a leírtakkal analóg módon hajtottam végre b) dimetil-szulfoxidban, illetve c) toluolban.



31. ábra

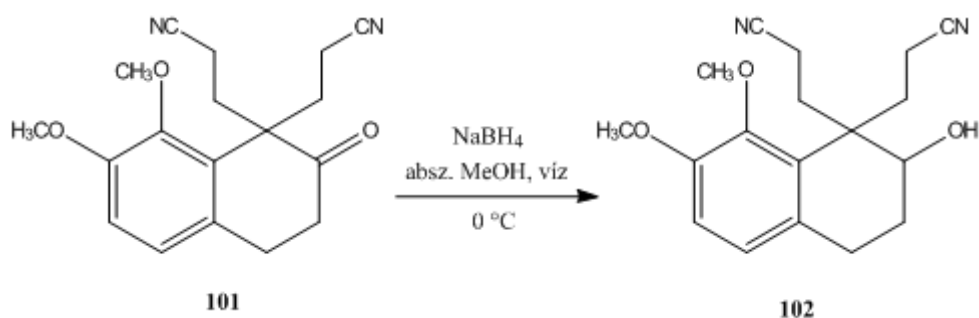
Sajnos egyik oldószerben sem sikerült a benzolban tapasztalt termelési százalékokat (50-55%) megközelíteni.

Bár munkám első része elsősorban az alapanyaggyártást célozta, a fenti eredmények alapján megállapítható, hogy

1. a Wittig-reakció, bár sikeresen végrehajtható, az alacsonyabb termelés miatt nem látszik alkalmasnak arra, hogy a reakciósort eszerint változtassuk,
2. a Dieckmann-kondenzáció benzol oldószerét nem sikerült kiváltanunk;

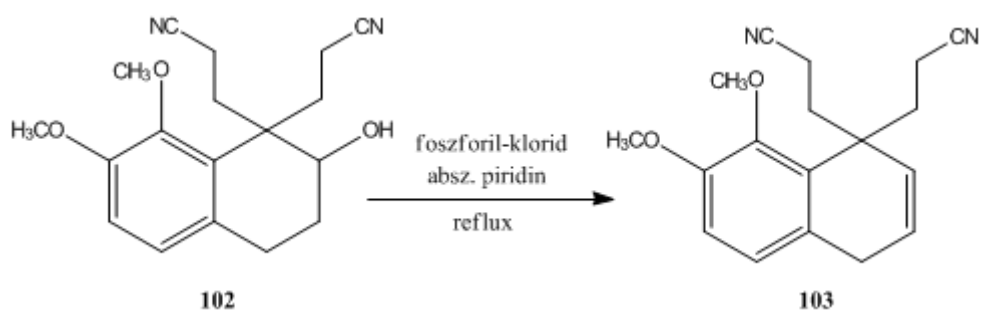
(megjegyzés: az irodalomban az ilyen típusú reakciók nagy részét ma is benzolban végzik).

Munkám másik és fontosabb részeként tovább haladtam a galantaminhoz vezető dimetoxi vegyületek előállításában a metoxicsoportot nem tartalmazó és a monometoxi-helyettesített modellvegyületekre kidolgozott szintézissor alapján.



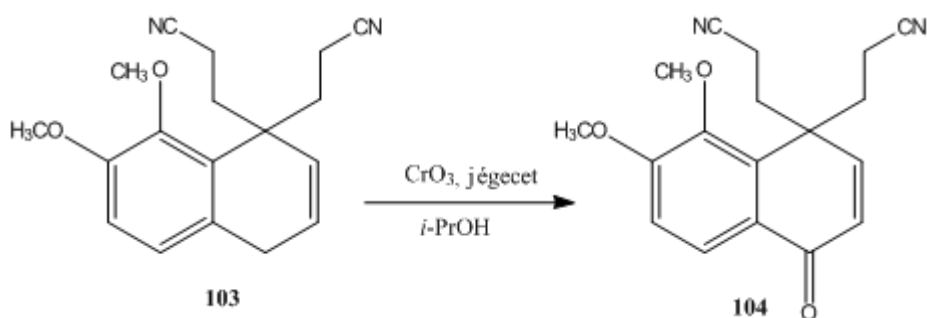
32. ábra

Elsőként a bisz(cianoetil)-tetralont (**101**) metanol-víz elegyben redukáltam nátrium-tetrahidroborát segítségével 0 °C-on. A feldolgozás után kapott szilárd anyagot diizopropil-éterrel eldörzsöltem. A hidroxil-vegyületet (**102**) 86%-os termeléssel sikerült kinyerni.



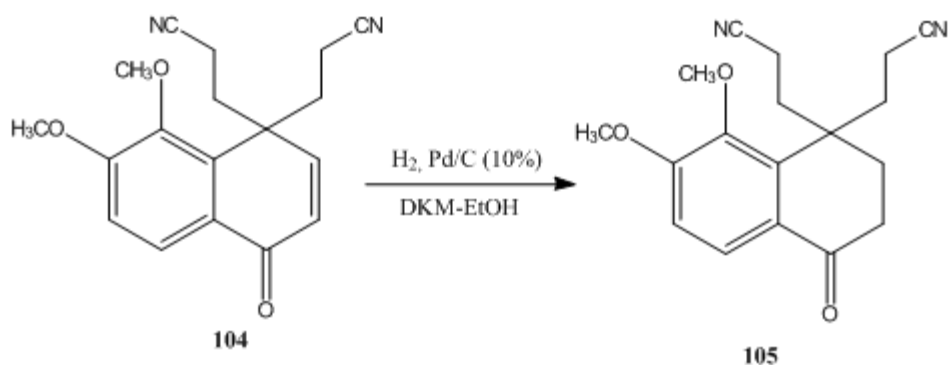
33. ábra

A hidroxi-vegyületet (**102**) piridinben foszforil-kloriddal refluxáltattam 3 órán keresztül, hogy eljussak a dehidratált telítetlen származékhoz (**103**). A feldolgozás után kapott olajos anyagot tisztítás nélkül és hosszabb állás nélkül vittem a következő reakcióba. (Korábban a kutatócsoportban megállapították, hogy az ilyen típusú vegyületeket a levegő oxigénje is oxidálja.)



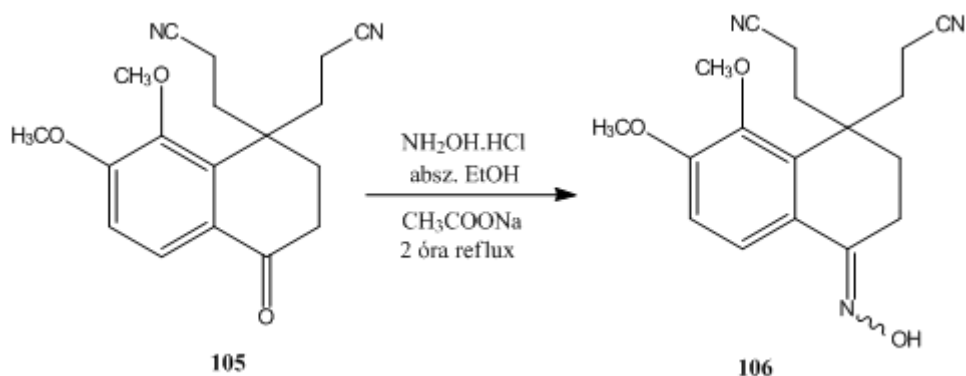
34. ábra

Az előző reakcióval frissen előállított telítetlen vegyületet (**103**) oxidáltam a következő lépésben. Az olajat jégecetben oldottam, majd króm-trioxid vizes-ecetsavas (1:10) oldatát csepegtettem hozzá egy óra alatt, majd további egy órán át kevertettem szobahőmérsékleten. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottam, ami 72% tiszta oxovegyületet (**104**) eredményezett.



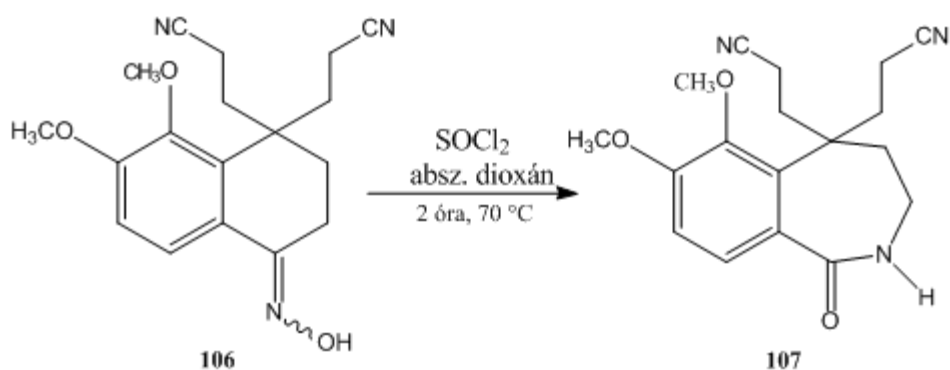
35. ábra

A telítetlen oxovegyületet (**104**) csontszén-palládium katalizátor jelenlétében légköri nyomáson, diklórmetán-etanol 1:1 arányú elegyében hidrogéneztem, így kaptam 67% termeléssel a telített oxovegyületet (**105**).



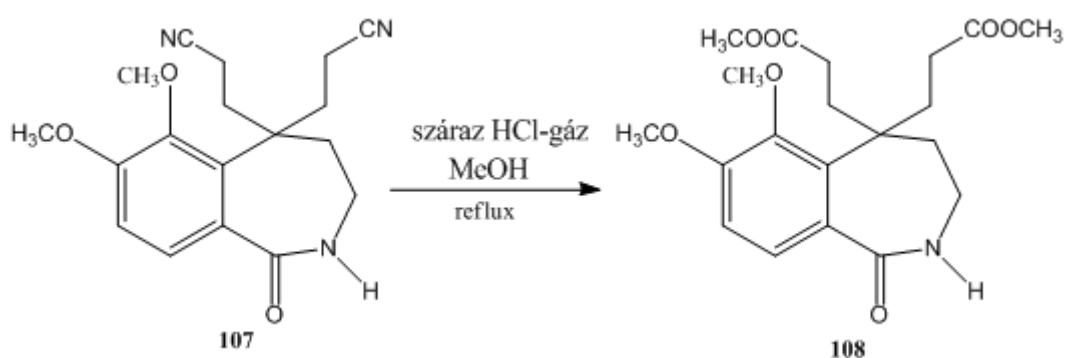
36. ábra

A következő lépésben a telített ketont (**105**) etanolban hidroxil-amin és nátrium-acetát vizes oldatának jelenlétében oximmá alakítottam. A 94%-ban előállított terméket (**106**) vékonyréteg-kromatogramja alapján tisztítás nélkül tovább vihettem a következő Beckmann-reakcióba.



37. ábra

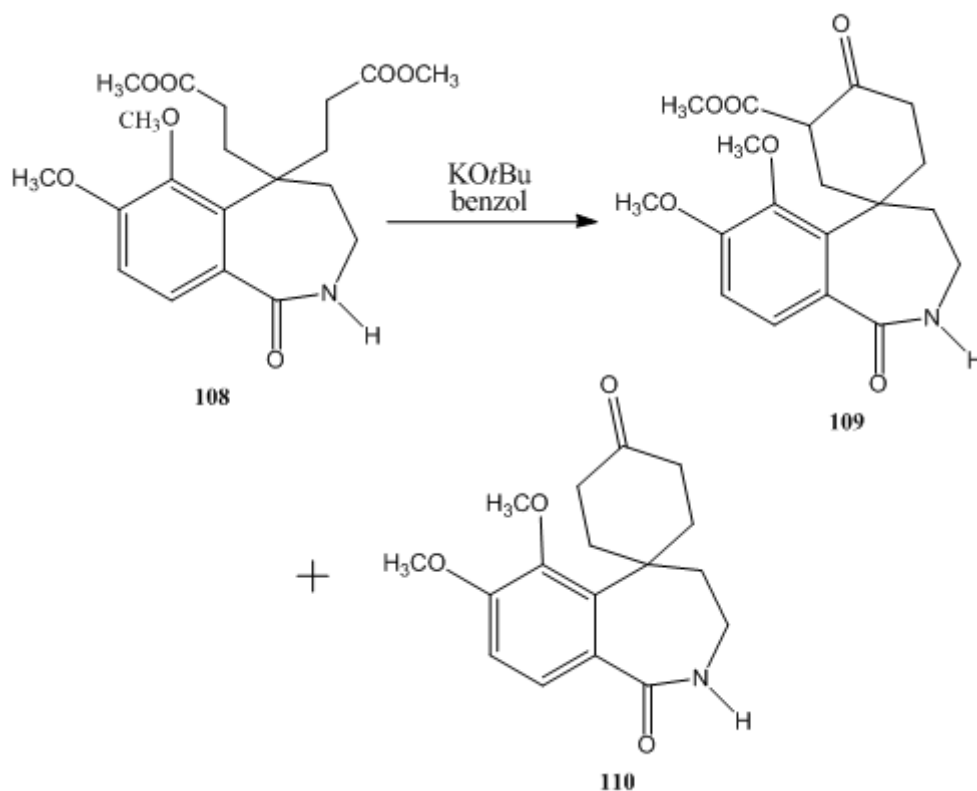
A Beckmann-reakciót kétféle módon hajtottam végre. Először a dioxánban oldott oximot (**106**) 70 °C-on két órán keresztül reagáltattam tionol-klorid dioxános oldatával. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam, így 16,5 % nitrilt (**107**) kaptam. Az alacsony termelés miatt másik módszerrel is megpróbáltam elvégezni a reakciót. Eszerint ugyancsak 70 °C-on dioxánban tionol-kloriddal reagáltattam az oximot (**106**), ám ebben az esetben nem izoláltam a terméket (**107**), hanem tisztítás nélkül tovább vittem a következő Pinner-reakcióba. Így a nyersterméket 95 %-os termeléssel kaptam meg.



38. ábra

A tisztítatlan nyers nitril (**107**) metilészterré (**108**) alakítását metanolban egy óráig száraz sósavgáz bevezetése mellett és további egy óra refluxáltatással hajtottam végre. A kapott termék (**108**) vékonyréteg-kromatogramja alapján szennyezettnek bizonyult, így először oszlopkromatográfia, majd preparatív vékonyréteg-kromatográfia segítségével tisztítottam, ami 20 %-os termelést eredményezett.

A Pinner-reakcióban kapott diészttert (**108**) a következőkben Dieckmann-kondenzációba vittem. A gyűrűzárást benzolban kálium-*tercier*-butiláttal végeztem szobahőmérsékletű kevertetés mellett a 7,8-dimetoxi-tetralont (**72**) eredményező reakcióval analóg módon. A nyers termék preparatív vékonyréteg-kromatogramja alapján két különböző  $R_f$  értékű anyagot sikerült izolálni. Az NMR vizsgálat szerint a nagyobb  $R_f$  értékű főtermék (6,8%) a várt  $\beta$ -oxoészter (**109**), a kisebb  $R_f$  értékű melléktermék (3,3%) a demetoxikarbonileződött spirociklohexanon (**110**). Az eddig nem tapasztalt mellékreakció vizsgálata folyamatban van.

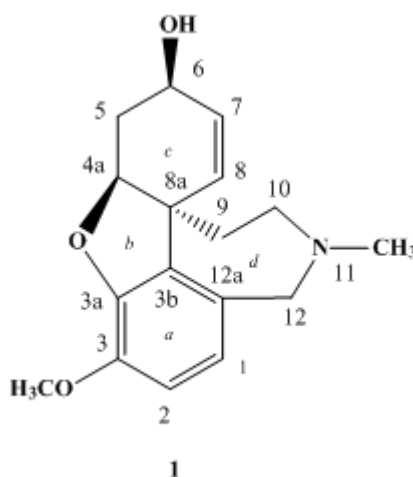


39. ábra

## B) Galantamin származékok szintézise

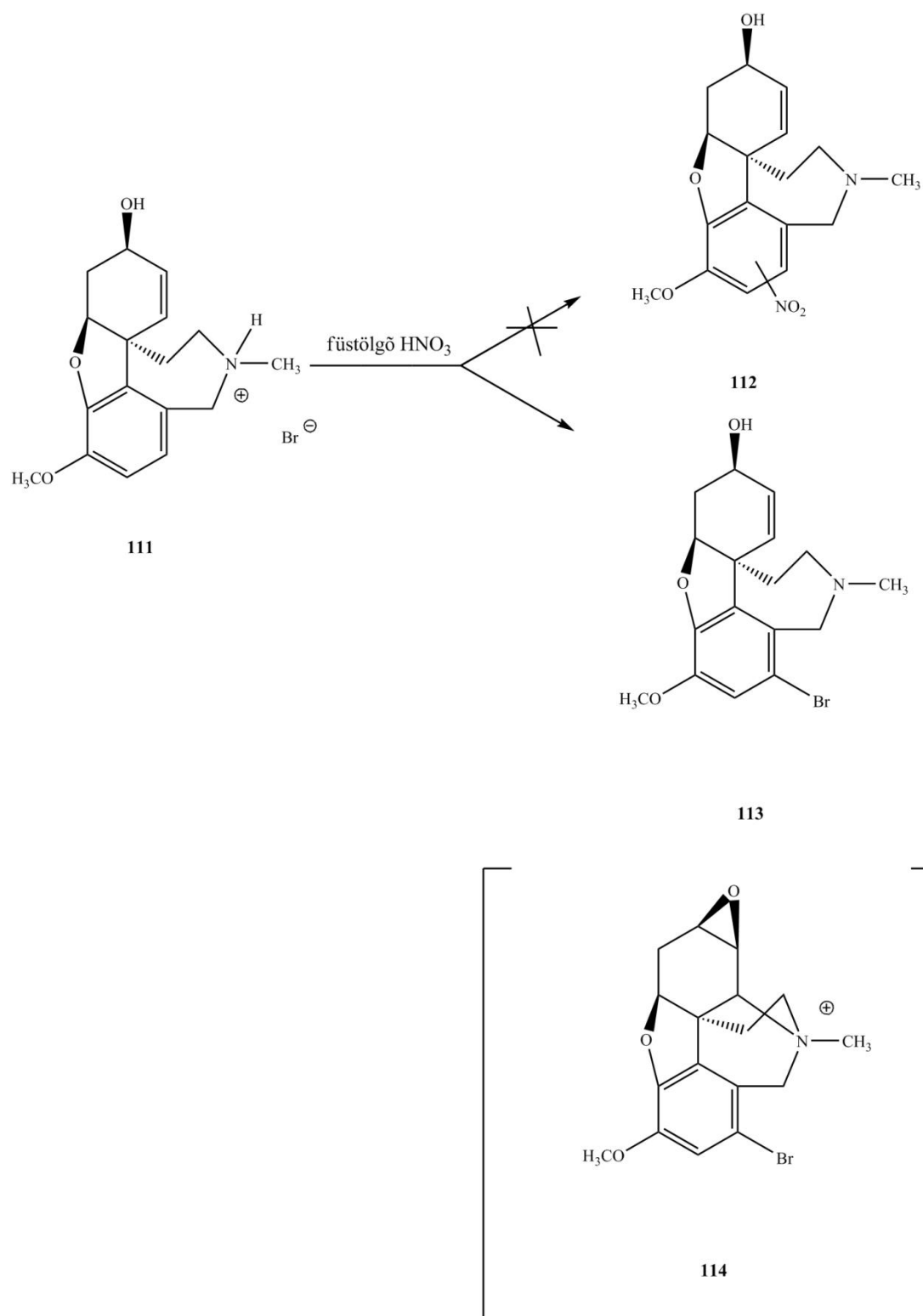
A galantaminnal kapcsolatos munkám második témaköre a különféle származékok előállítását célozta. Kutatócsoportunkban nem volt ismeretlen ez a terület, korábban megkísérelték a nitrogénen helyettesített származékok előállítását a potenciális biológiai hatás reményében, azonban az előállított vegyületek (**91** oxim, illetve **92** alkohol) egyike sem mutatott szignifikáns kolinészteráz gátló hatást, így én már szándékosan az aromás gyűrűt érintő reakciók irányába haladtam kutatásaimmal.

Munkám célja nitrocsoport bevitele volt az aromás gyűrűbe, melyet később esetlegesen redukálva, majd acilezve más szerkezeti részeket tudunk beépíteni a molekulába.



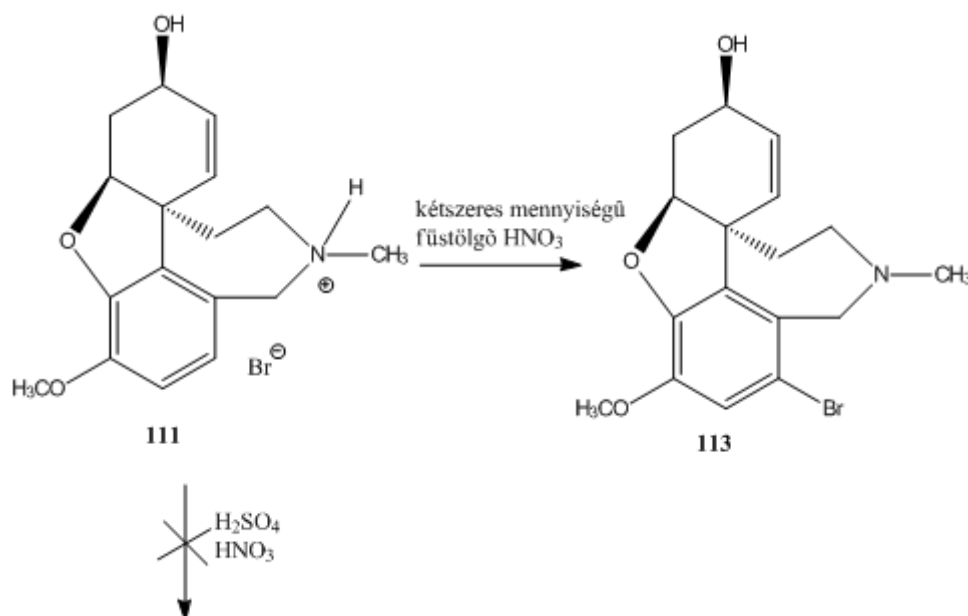
40. ábra

Elsőként kereskedelembe kapható galantamin-hidrobromid sóból (**111**) indultam ki, melyet diklórmétán-jéget 1:1 arányú keverékében két ekvivalens füstölő salétromsavval reagáltattam. A 30 percenként vett kismintát feldolgoztam és vékonyréteg-kromatográfián ellenőriztem a reakció előrehaladását. 90 perc elteltével eltűnt a kiindulási anyag a reakcióelegyből, így feldolgoztam. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztítás után egy brómot tartalmazó terméket (**113**) sikerült izolálni, mely az NMR spektruma szerint az aromás gyűrűben 1-es helyen brómmal helyettesített galantamin-származéknak (**113**) bizonyult. Az irodalomban nem ismeretlen ez a fajta reakció [43, 44]; hidrogénperoxidot használnak oxidálószerként. A mi esetünkben is feltehetően a bromidion oxidációja eredményeként keletkezett bróm reagált az aktivált aromás gyűrűvel. A nyerstermékben kimutattuk a **114** mellékterméket is, melyet azonban izolálnunk nem sikerült.



41. ábra

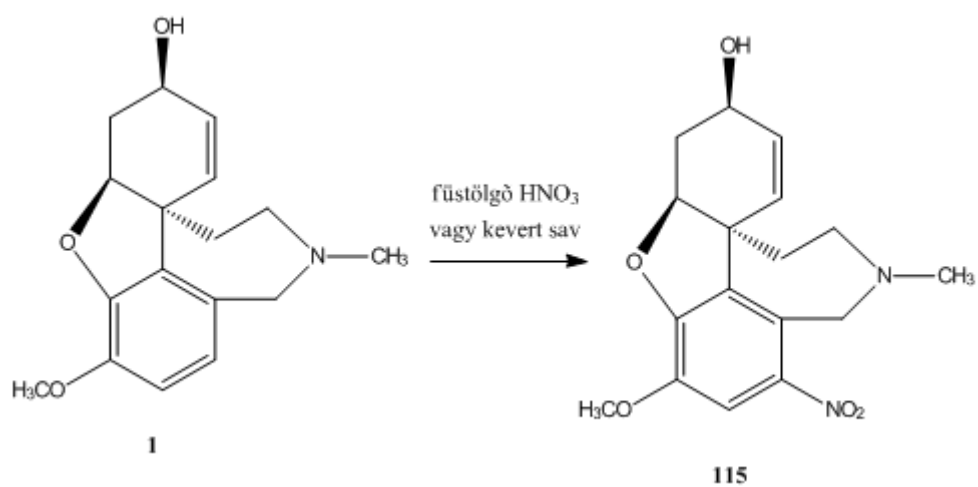
Ezen érdekes eredmények ismeretében tovább folytattuk a nitrálást célzó vizsgálatainkat. Az előbbi reakcióink kiindulási anyagát (**111**) ezúttal kevert savas nitrálásnak vettem alá, ám ez a módszer nem hozott eredményt, az NMR-vizsgálatok alapján visszanyertük a kiindulási galantaminunkat. Később a galantamin-hidrobromidot kétszeres mennyiségű füstölgő salétromsavval reagáltattam abból a célból, hogy megvizsgáljam, vajon a brómszubsztituált galantamin tovább nitrálható-e. A diklórmétán-jégecetes elegybe két ekvivalens füstölgő salétromsavat adagoltam, majd amikor a VRK alapján a kiindulási anyag elfogyott, még egyszer ugyanannyi salétromsavat adtam hozzá és további 90 percig kevertettem -15 °C-on. Ennek izolált terméke a vizsgálatok alapján megegyezik a **113** vegyülettel, így megállapítható, hogy a galantamin-hidrobromid az általunk alkalmazott körülmények között nem alakítható nitro-szubsztituált galantaminná.



42. ábra

A brómozódást elkerülendő, megkíséreltem galantamin bázissal (**1**) elvégezni a salétromsavas nitrálást. A reakciót az eredetivel analóg módon hajtottam végre a bromid sójából frissen felszabadított bázisból. Ennek eredménye már a várt nitrálási reakció volt. A nitrocsoport az 1-es helyzetbe épült be (**115**). Végül vizsgáltam, hogy a galantamin bázis kevert savval történő nitrálása milyen terméket ad. Az eljárást a galantamin-hidrobromid kevert savas nitrálásával megegyező módon végeztem. Az izolált anyagra vonatkozó

vizsgálatok kimutatták, hogy szintén az 1-es helyzetben szubsztitált nitro-származékot sikerült előállítani.



43. ábra

## V. Kísérleti rész

Az olvadáspontokat nem korrigáltuk. Az IR színeképek Zeiss IR 75 és 80 készülékeken, az  $^1\text{H}$ - és a  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumok Varian INOVA-300, Varian INOVA 500 és Varian VNMRS-500 típusú készülékeken, a tömegspektrumok pedig VG-Trio-2 és Finnigan MAT 95SQ tömegspektrométereken készültek. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat Kieselgel 60F<sub>254</sub> (Merck) lapokon végeztük. Az oszlopkromatográfiás elválasztásokhoz Silicagel 60 (Merck) töltetet használtunk. Az eluáló oldószereket az egyes reakcióknál adjuk meg. A kromatográfiás lapok előhívása UV fényben és jódgőz alkalmazásával történt.

### Etil-3-(3,4-dimetoxi-2-metil-fenil)-2-propenoát (97)

1,00 g (5,55 mmol) aldehidet **(95)** feloldottunk 20 ml diklórmétánban. Hozzáadtunk 4,64 g (13,32 mmol) etoxikarbonilmetilén-trifenilfoszforánt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük két órán keresztül. Ezután 2x10 ml nátrium-hidrogénkarbonáttal, majd 2x10 ml vízzel mostuk a szerves fázist, végül magnézium-szulfát felett szárítottuk. A szárítószer kiszűrése után vákuumban eltávolítottuk az oldószert. Oszlopkromatográfia, majd preparatív vékonyréteg-kromatográfia (DKM:MeOH=30:1) segítségével tisztítottuk és így 0,42g (30%) termékhez **(97)** jutottunk.

A kapott termék **(97)** minden tulajdonságában megegyezett a várt anyagával.

### 3,3'-(7,8-Dimetoxi-2-hidroxi-3,4-dihidronaftalin-1,1(2H)-diil)dipropánnitril (102)

3,064 g (9,8 mmol) bisz(cianoetil)-2-tetralont **(101)** feloldottunk 175 ml absz. metanolban, és 1,96 ml vizet adtunk hozzá. Lehűtöttük 0°C-ra és 1,11 g (29,4 mmol) nátrium-tetrahidrido-borátot 45 perc alatt 5-6 részletben beadagoltunk. A hozzáadás után még 10 percig kevertettük, majd koncentrált ecetsavval pH=5-re állítottuk be. Az elegyet vákuumban szárazra pároltuk, majd 100 ml diklórmétánban feloldottuk a maradékot és 50 ml 10%-os nátrium-karbonát oldattal mostuk. A fázisok elválasztása után a szerves fázist 50 ml vízzel mostuk, és MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk. A szárítószer kiszűrése után az oldószert vákuumban

eltávolítottuk, majd a kapott szilárd anyagot 5 ml diizopropiléterrel eldörzsöltük, leszűrtük és még 5 ml-rel mostuk. Így 2,66 g (86%) hidroxi-vegyületet (**102**) kaptunk, o.p.: 88-90 °C.

VRK (Kieselgel, DKM:MeOH=40:1)  $R_f$ =0,23.

IR (KBr): 3500, 3450, 2950, 2250, 1480, 1460, 1450, 1275, 1270, 1030, 800  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,80-1,95 (m, 2H, alifás), 2,0 (br, 1H, OH), 2,05-2,10 (m, 2H, alifás), 2,25-2,42 (m, 4H, alifás), 2,45-2,60 (m, 2H, alifás), 2,75-2,85 (m, 2H, alifás), 3,84 (s, 3H, OMe), 3,90 (dd, 1H, CHO), 3,94 (s, 3H, OMe), 6,78 +6,82 (AB, 2H, aromás) ppm.

### **3,3'-(7,8-Dimetoxi-naftalin-1,1(4H)-diil)dipropánnitril (103)**

5,1 g (16,2 mmol) hidroxi-vegyületet (**102**) feloldottunk 33 ml absz. piridinben, és 2,3 ml (3,7 g, 24,3 mmol) foszforil-kloridot csepegtettünk hozzá. 3 órán keresztül refluxáltattuk, majd ledesztilláltuk vákuumban az oldószert. A maradékot feloldottuk 70 ml koncentrált sósav és víz 1:1 arányú elegyében, majd 3x90 ml diklórmétánnal extraháltuk.  $\text{MgSO}_4$  felett szárítottuk, majd a szárítószer kiszűrése után az oldószert vákuumban eltávolítottuk. Az így kapott olajat tisztítás nélkül vittük a következő oxidációs reakcióba.

VRK (Kieselgel, DKM:MeOH=40:1)  $R_f$ =0,7.

### **3,3'-(7,8-Dimetoxi-4-oxonaftalin-1,1(4H)-diil)dipropánnitril (104)**

8,5 mmol frissen előállított fenti bisz(cianoetil)-dimetoxi-dihidronaftalint (**103**) feloldottunk 75 ml jégcetben és az elegyet lehűtöttük 14-16°C-ra. Hozzácsepegtettünk 3,16 g (31,6 mmol) króm-trioxid vizes-ecetsavas (41,8 ml, 10:1 ecetsav-víz arány) oldatát egy óra alatt. A becsepegtetés után egy órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd 14-16°C-on 90 ml izopropil-alkoholt adagoltunk hozzá 30 perc alatt. A reakcióelegyet 1 órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot megosztottuk 50 ml víz és 45 ml diklórmétán között és szilárd nátrium-karbonáttal pH=8-ig lúgosítottuk. A fázisok elválasztása után a vizes fázist 3x50 ml diklórmétánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázist 50 ml telített sóoldattal mostuk, végül  $\text{MgSO}_4$  felett szárítottuk. Az oldószert vákuumban eltávolítottuk, és a kapott maradékot oszlopkromatográfia (Kieselgél 60; 0,063-0,200 mm, diklórmétán-metanol 100:1, majd 40:1) segítségével tisztítottuk, így 1,9 g (72%) termékhez (**104**) jutottunk.

VRK (Kieselgel DKM:MeOH=40:1)  $R_f$ =0,5.

IR (KBr): 2950, 2230, 1730, 1660, 1630, 1590, 1280, 805  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,73-1,90 (m, 2H, alifás), 1,95-2,08 (m, 4H, alifás), 2,98-3,10 (m, 2H, alifás), 3,99 (s, 3H, OMe), 4,02 (s, 3H, OMe), 6,55 +6,63 (AB, 2H, CH=CH), 7,15 (d, 1H, aromás *OMe mellett*), 8,03 (d, 1H, aromás *keton mellett*) ppm.

### **3,3'-(7,8-Dimetoxi-4-oxo-3,4-dihidronaftalin-1,1(2H)-diil)dipropánnitril (105)**

1,761 g (5,67 mmol) bisz(cianoetil)-dihidro-4-tetralont (**104**) feloldottunk 18 ml diklórmetán és 18 ml etanol elegyében, és 200 mg 10%-os csontszemes palládium katalizátort mértünk be. Légköri nyomáson hidrogénezünk, majd a hidrogénfogyás megszűnése és a katalizátor kiszűrése után az oldatot szárazra pároltuk, a maradékot diizopropiléterrel eldörzsöltük. Így 1,2g (67 %) telített 4-tetralon származékot (**105**) kaptunk, o.p.: 119-122 °C.

VRK (Kieselgel, benzol-metanol 14:3)  $R_f$  =0,6.

IR (KBr): 3430, 2960, 2230, 1690, 1595, 1300, 1280, 830  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,98-2,05 (m, 4H, alifás), 2,19-2,35 (m, 4H, alifás), 2,58-2,65 (m, 4H, alifás), 3,95 (s, 3H, OMe), 3,97 (s, 3H, OMe), 6,99 (d, 1H, aromás *OMe mellett*), 7,95 (d, 1H, aromás *keton mellett*) ppm.

### **3,3'-(7,8-Dimetoxi-4-hidroxiimino-3,4-dihidronaftalin-1,1(2H)-diil)dipropánnitril (106)**

2,562 g (8,2 mmol) ketont (**105**) feloldottunk 90 ml absz. etanolban, majd hozzáadtunk 860 mg (12,37 mmol) hidroxil-amin hidroklorid és 673 mg (8,21 mmol) nátrium-acetát 60 ml vízzel készült oldatát. 2 órán keresztül forraltuk, majd 50 ml jeges vízre öntöttük. 3x40 ml diklórmetánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist  $\text{MgSO}_4$  felett szárítottuk, majd vákuumban bepároltuk. Így 2,537 g (94%) oximhoz (**106**) jutottunk, o.p.: 160-162°C.

VRK (Kieselgel, benzol-metanol 14:3)  $R_f$  =0,5.

IR (KBr): 3500-3300 (széles), 1960, 2240, 1600, 1500, 1470, 1280, 1060, 970, 830  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,77-1,82 (m, 2H, alifás), 1,85-2,00 (m, 2H, alifás), 2,20-2,27 (m, 4H, alifás), 2,50-2,60 (m, 2H, alifás), 2,77-2,83 (m, 2H, alifás), 3,90 (s, 3H, OMe), 3,94 (s, 3H, OMe), 6,92 (d, 1H, aromás *OMe mellett*), 7,72 (d, 1H, aromás *keton mellett*) ppm.

### **3,3'-(6,7-dimetoxi-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5,5-diil)dipropánnitril (107)**

414 mg (1,26 mmol) oximot (**106**) 6,9 ml absz. dioxánban oldottunk. 70°C-on történő kevertetés mellett becsepegtettük 0,5 ml (0,81 g, 6,8 mmol) tionil-klorid 2,8 ml dioxánnal elkészített oldatát. Két órán át tartó 70°C-os kevertetés után a reakcióelegyet jég és telített nátrium-hidrogénkarbonát keverékére öntöttük, majd 3x35 ml diklórmétánnal extraháltuk. A szerves részt magnézium-szulfát felett szárítottuk, majd leszűrtük, végül vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfia (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=10:1) segítségével tisztítottuk és így 68 mg (16,5%) terméket (**107**) kaptunk.

VRK (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH=10:1), *R<sub>f</sub>*=0,3.

IR (KBr): 2950, 2250, 1660, 1600, 1470, 1430, 1300, 1200, 1025, 810 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1,84-1,90 (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 2,15-2,29 (m, 6H, 2 × H<sub>2</sub>-3', 2 × H<sub>x</sub>-2'), 2,32-2,42 (m, 2H, 2 × H<sub>y</sub>-2'), 2,89-2,95 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3), 3,72 (s, 3H, 6-OMe), 3,85 (s, 3H, 7-OMe), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-8), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, H-9), 8,04 (t, 1H, NH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO) δ 12,7 (C-2'), 34,6 (C-3'), 37,9 (C-3), 40,8 (C-4), 45,5 (C-5), 55,7 (7-OMe), 60,8 (6-OMe), 111,3 (C-8), 120,9 (CN), 127,0 (C-9), 129,3 (C-9a), 132,1 (C-5a), 147,4 (C-6), 155,0 (C-7), 171,4 (CON) ppm.

### **Dimetil-3,3'-(6,7-dimetoxi-1-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*c*]azepin-5,5-diil)dipropanoát (108) előállítása a Beckmann-termék (107) tisztítása nélkül**

1,98 g (6 mmol) oximot (**106**) 33 ml absz. dioxánban feloldottunk. Kevertetés mellett 70°C-on becsepegtettük 2,4 ml tionil-klorid 13 ml dioxánnal előre elkészített oldatát. A reakcióelegyet két órán át 70°C-on kevertettük, majd jég és 150 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát keverékére öntöttük és 3x150 ml diklórmétánnal extraháltuk. Magnézium-szulfát felett szárítottuk, csontszenes derítést végeztünk, majd leszűrtük, végül vákuumban szárazra pároltuk. Ebben az esetben a tiszta terméket nem izoláltuk és a nyersterméket (1,87 g, 95%) tisztítás nélkül vittük a következő Pinner-reakcióba.

1,87 g (5,7 mmol) fenti nyers nitrilt (**107**) 50 ml metanollal feloldottunk. Visszafolyó hűtő és jeges hűtés alkalmazása mellett egy órán keresztül száraz sósavgázt vezettünk bele. További egy órán át refluxáltuk, majd lehűlés után vákuumban szárazra pároltuk. Ezután a maradékot megosztottuk 100 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát és 120 ml diklórmétán között. Ezután

a vizes fázist 3x75 ml diklórmetánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, leszűrtük, és vákuumban szárazra pároltuk. A terméket oszlopkromatográfia (DKM:MeOH=40:1), majd preparatív vékonyréteg-kromatográfia (DKM:MeOH=10:1) segítségével tisztítottuk és így 380 mg (20%) terméket (**108**) kaptunk.

VRK (DKM:MeOH=10:1),  $R_f=0,4$ .

IR (KBr): 2950, 2250, 1660, 1600, 1470, 1430, 1300, 1200, 1025, 810  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  1,82-1,88 (m, 2H,  $\text{H}_2$ -4), 2,02-2,24 (m, 8H,  $2 \times \text{H}_2$ -3',  $2 \times \text{H}_2$ -2'), 2,889-2,96 (m, 2H,  $\text{H}_2$ -3), 3,55 (s, 6H,  $2 \times \text{COOMe}$ ), 3,65 (s, 3H, 6-OMe), 3,84 (s, 3H, 7-OMe), 7,04 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, H-8), 7,36 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H, H-9), 7,98 (t, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  29,6 (C-2'), 34,3 (C-3'), 37,9 (C-3), 41,9 (C-4), 45,2 (C-5), 51,3 (COOMe), 55,7 (7-OMe), 60,7 (6-OMe), 110,8 (C-8), 126,9 (C-9), 129,6 (C-9a), 134,0 (C-5a), 147,6 (C-6), 154,9 (C-7), 171,6 (CON), 173,4 (COO) ppm.

**108 Diészter Dieckmann-kondenzációja: Metil-(6,7-dimetoxi-1,4'-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-spiro[benzo[c]azepin-5,1'-ciklohexán]-3'-karboxilát) (109) és 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-spiro[benzo[c]azepin-5,1'-ciklohexán]-1,4'(2H)-dion (110)**

309 mg (0,957 mmol) diésztet (**108**) 12 ml benzolban oldottunk. Szobahőmérsékletű kevertetés mellett hozzáadtunk 243 mg (2,16 mmol) kálium-tercier-butilátot, majd a reakcióelegyet 30 percig kevertettük. Ezután 10 ml vizet öntöttünk hozzá, majd vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot 20 ml 1M sósavval megsavanyítva a pH-ját 2-3-ra állítottuk be, majd 3x20 ml diklórmetánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítottuk, leszűrtük, és vákuumban szárazra pároltuk. A maradék preparatív vékonyréteg-kromatográfiás (DKM:MeOH=15:1) tisztítása során két, különböző  $R_f$  értékű anyagot izoláltunk: a nagyobb  $R_f=0,5$  értékű **109**  $\beta$ -oxoésztet (21 mg, 6,8%) és a kisebb  $R_f=0,33$  értékű demetoxikarbonileződött spirociklohexanont (**110**) (10 mg, 3,3%).

**109**; VRK (DKM: MeOH=15:1),  $R_f=0,5$ .

IR (KBr): 3432, 1659, 1625, 1442, 1306, 1283, 1043, 819, 831  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,52 és 2,06 (2H, 5'- $\text{CH}_2$ ), 1,64 és 2,46 (2H, 6'- $\text{CH}_2$ ), 1,86 és 1,92 (2H, 4- $\text{CH}_2$ ), 2,17 és 3,13 (2H, 2'- $\text{CH}_2$ ), 2,83 és 3,00 (2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3,55 (3H, 6-MeO), 3,75 (3H, észter-MeO), 3,80 (3H, 7-MeO), 6,99 (1H, 8-ArH), 7,29 (1H, 9-ArH), 7,94 (1H, NH), 11,76 (1H, enol-OH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 26,8 (5'-C), 35,7 (2'-C), 37,0 (6'-C), 39,0 (3-C), 41,4 (5,1'-C), 44,0 (4-C), 51,4 (*észter*-MeO), 55,5 (7-MeO), 61,3 (6-MeO), 98,4 (3'-C), 110,3 (8-C), 126,1 (9-C), 129,5 (9a-C), 132,5 (5a-C), 147,7 (6-C), 154,9 (7-C), 168,9 (4'-C(OH)), 172,1 (*amid*-CO), 172,5 (*észter*-CO) ppm.

**110**; VRK ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH=15:1),  $R_f=0,33$ .

IR (KBr): 3420, 1718, 1645, 1461, 1303, 1272, 1247, 1055, 803, 769  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,88 és 2,59 (4H, 2',6'- $\text{CH}_2$ ), 1,96 (4- $\text{CH}_2$ ), 2,17 (4H, 3',5'- $\text{CH}_2$ ), 2,92 (2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 3,64 (3H, 6-MeO), 3,85 (3H, 7-MeO), 7,05 (1H, 8-ArH), 7,33 (1H, 9-ArH), 7,91 (1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 38,5 (C-3',5'), 39,1 (C-3), 39,7 (C-2',6'), 42,5 (C-5,1'), 43,3 (C-4), 55,7 (7-MeO), 61,6 (6-MeO), 110,5 (C-8), 126,2 (C-9), 129,5 (C-9a), 133,3 (C-5a), 147,9 (C-6), 155,1 (C-7), 172,1 (*amid*-CO), 210,2 (*keton*-CO) ppm.

### **Galantamin-hidrobromid nitrálása füstölgő salétromsavval (113)**

368 mg (1 mmol) galantamin-hidrobromidot feloldottunk 2 ml diklórmetán és 2 ml jégcet elegyében. Acetanos-szárazjeges hűtéssel  $-15^\circ\text{C}$ -ra állítottuk be a hőmérsékletet, majd hozzáadtunk 0,09 ml (2 mmol) füstölgő salétromsavat. 30 perc kevertetés után mintát vettünk, cc. $\text{NH}_4\text{OH}$ -dal lúgosítottuk, diklórmetánnal átoldottuk a szerves fázisba, és  $\text{MgSO}_4$ -en szárítottuk. Ezt a mintát a kiindulási anyaggal összefuttatva ellenőriztük a reakció előrehaladását. 3x30 perc után feldolgozható volt az elegy. Először jégre öntöttük, majd cc. $\text{NH}_4\text{OH}$ -dal lúgosítottuk pH=8-ig. Ezután 4x5 ml diklórmetánnal extraháltuk, majd  $\text{MgSO}_4$ -en szárítottuk. Szűrés után vákuumban szárazra pároltuk. A 312 mg nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfián tisztítottuk (DKM:MeOH=7:3). A tisztított termék **(113)** tömege 227 mg (62%).

**113**; VRK ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH=7:3),  $R_f=0,74$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  1.44 (1H, dm,  $J_{gem}=13.5$  Hz,  $\text{H}_{eq}$ -13); 1.95-2.06 (2H, m,  $\text{H}_{ax}$ -13,  $\text{H}_x$ -4); 2.22 (1H, dm,  $J_{gem}=15.5$  Hz,  $\text{H}_y$ -4); 2.24 (3H, s, NMe); 2.83 (1H, brdm,  $\text{H}_{eq}$ -12); 3.15-3.25 (1H, brm~t,  $\text{H}_{ax}$ -12); 3.75 (3H, s, OMe); 4.07 (3H, m~s, H-3,  $\text{H}_2$ -10); 4.38 (1H, d, OH), 4.51 (1H, m~t, H-4a); 5.82 (1H, dd,  $J=10.2$  Hz,  $J=4.5$  Hz, H-2); 6.10 (1H, d,  $J=10.2$  Hz, H-1); 6.97 (1H, s, H-7) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO)  $\delta$  30.9 (C-4); 33.2 (C-13), 41 (br, NMe); 48.3 (C-13a); 52.5 (C-12); 55.9 (OMe); 57.6 (C-10); 59.6 (C-3); 86.9 (C-4a); 112.5 (C-8); 115.4 (C-7); 126.4 (C-1); 127.7 (C-9); 128.9 (C-2); 134.0 (C-9a); 143.7 (C-6); 146.0 (C-5a) ppm.

A nyerstermben kimutattuk a **(114)** mellékterméket is, melyet azonban izolálnunk nem sikerült.

**114**; VRK ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH=7:3),  $R_f$ =0,77.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  2.10 (1H,  $\text{H}_x$ -13); 2.27 (1H, dd,  $J_{\text{gem}}$ =18 Hz,  $J_{\text{H4x-H3}}$ =2.9 Hz,  $\text{H}_x$ -4); 2.42 (1H,  $\text{H}_y$ -13); 2.53 (1H, dd,  $J_{\text{gem}}$ =18 Hz,  $J_{\text{H4y-H4a}}$ =7.5 Hz,  $\text{H}_y$ -4); 3.34 (1H, H-3); 3.58 (3H, s, NMe); 3.75 (1H, H-2); 3.81 (3H, s, OMe); 3.90 (2H,  $\text{H}_2$ -12); 4.52 (1H, H-1), 4.57 (1H, d,  $J_{\text{gem}}$ =15.8 Hz,  $\text{H}_x$ -10); 4.86 (1H, d,  $J_{\text{gem}}$ =15.8 Hz,  $\text{H}_y$ -10); 5.23 (1H, d,  $J$ =7.5 Hz, H-4a); 7.08 (1H, s, H-7) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO)  $\delta$  29.5 (C-4); 35.8 (C-13); 45.3 (C-2); 47.5 (C-13a); 50.0 (C-3); 50.5 (NMe); 56.7 (OMe); 64.6 (C-12); 63.2 (C-10); 71.8 (C-1); 82.8 (C-4a); 108.2 (C-8); 115.5 (C-9); 116.6 (C-7); 131.9 (C-9a); 142.8 (C-5a); 144.3 (C-6) ppm.

### **Galantamin-hidrobromid nitrálása kétszeres mennyiségű füstölő salétromsavval (113)**

368 mg (1 mmol) galantamin-hidrobromidot feloldottunk 2 ml diklórmétán és 2 ml jégcet elegyében. Acetonos-szárazjeges hűtéssel  $-15^\circ\text{C}$ -ra állítottuk be a hőmérsékletet, majd hozzáadtunk 0,09 ml (2 mmol) füstölő salétromsavat. 30 perc kevertetés után mintát vettünk, cc.NH<sub>4</sub>OH-dal lúgosítottuk, diklórmétánnal átoldottuk a szerves fázisba, és MgSO<sub>4</sub>-en szárítottuk. Ezt a mintát a kiindulási anyaggal összefuttatva ellenőriztük a reakció előrehaladását. 3x30 perc után még 0,09 ml (2 mmol) füstölő salétromsavat adtunk hozzá. Ezt további 90 percig kevertettük, majd feldolgoztuk az elegyet. Először jégre öntöttük, majd cc.NH<sub>4</sub>OH-dal lúgosítottuk pH=8-ig. Ezután 4x15 ml diklórmétánnal extraháltuk, majd MgSO<sub>4</sub>-en szárítottuk. Szűrés után vákuumban szárazra pároltuk. A 285 mg nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfián tisztítottuk ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH=7:3). A tisztított termék **(113)** tömege 121 mg (33%).

### **Galantamin nitrálása füstölő salétromsavval (115)**

368 mg (1 mmol) galantamin-hidrobromidot megosztottunk 10 ml diklórmétán és 10 ml 10 %-os Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> között. A vizes fázist 10 ml diklórmétánnal mostuk, majd az egyesített

szerves fázist  $\text{MgSO}_4$ -on szárítottuk, leszűrtük, majd vákuumban szárazra pároltuk. Az így felszabadított 300 mg (1,04 mmol) galantamin bázist feloldottuk 2 ml diklórmetán és 2 ml jégcet elegyében. Acetonos-szárazjeges hűtéssel  $-15^\circ\text{C}$ -ra állítottuk be a hőmérsékletet, majd hozzáadtunk 0,075 ml (1,63 mmol) füstölő salétromsavat. 30 perc kevertetés után mintát vettünk, cc. $\text{NH}_4\text{OH}$ -dal lúgosítottuk, diklórmetánnal átoldottuk a szerves fázisba, és  $\text{MgSO}_4$ -en szárítottuk. Ezt a mintát a kiindulási anyaggal összefuttatva ellenőriztük a reakció előrehaladását. 5x30 perc után feldolgozható volt az elegy. Először jégre öntöttük, majd cc. $\text{NH}_4\text{OH}$ -dal lúgosítottuk pH=8-ig. Ezután 4x5 ml diklórmetánnal extraháltuk, majd  $\text{MgSO}_4$ -en szárítottuk. Szűrés után vákuumban szárazra pároltuk. Az így kapott sárga olajos nyertermék tömege 186 mg. Ezt preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (DKM:MeOH=7:3). A tisztított termék **(115)** tömege 20 mg (6%).

VRK ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH=7:3),  $R_f=0,7$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  1.50 (1H,  $\text{H}_x$ -9); 2.04 (1H,  $\text{H}_y$ -9); 2.08 (1H,  $\text{H}_x$ -5); 2.26 (3H, s, NMe); 2.27 (1H,  $\text{H}_y$ -5); 2.84 (1H,  $\text{H}_x$ -10); 3.22 ( $^1\text{H}$ ,  $\text{H}_y$ -10); 3.82 (3H, s, OMe); 4.10 (1H, H-6); 4.10 (1H, d,  $J=16$  Hz,  $\text{H}_x$ -12); 4.15 (1H, d,  $J=16$  Hz,  $\text{H}_y$ -12); 4.55 (1H, d,  $J=5$  Hz, OH); 4.67 (1H, H-4a); 5.87 (2H, dd,  $J=10.5$  Hz,  $J=4.5$  Hz, H-7); 6.20 (1H, d,  $J=10.5$  Hz, H-8); 7.40 (1H, s, H-2) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO)  $\delta$  30.5 (C-5); 32.7 (C-9); 48.4 (C-8a); 52.5 (C-10); 53.2 (C-12); 56.0 (OMe); 59.3 (C-6); 88.0 (C-4a); 108.0 (C-2); 126.2 (C-12a); 129.5 (C-7); 134.5 (C-3b); 142.5 (C-3); 143.0 (C-1); 150.4 (C-3a) ppm.

### Galantamin nitrálása kevert savval (115)

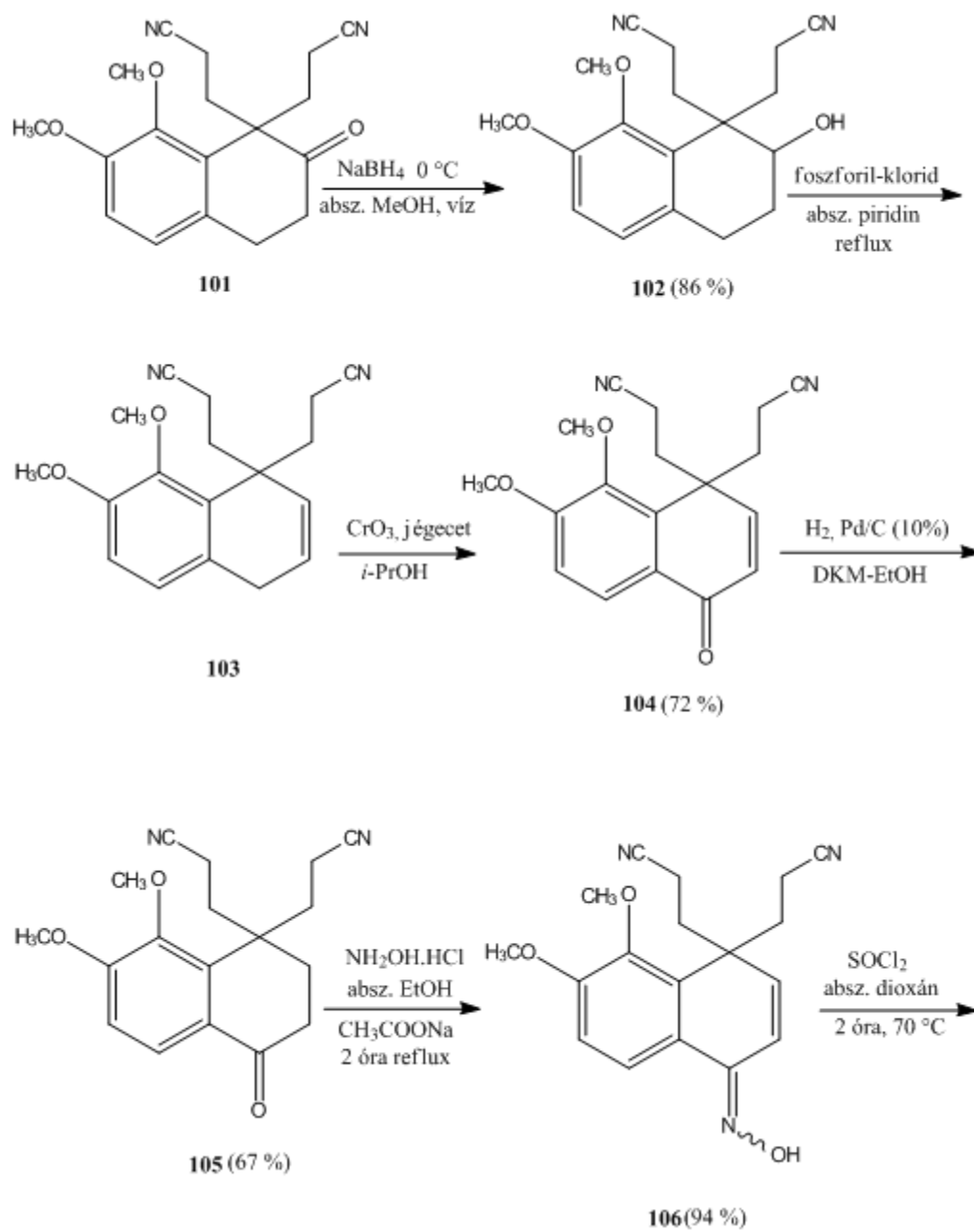
368 mg (1 mmol) galantamin-hidrobromidot megosztottunk 10 ml diklórmetán és 10 ml 10 %-os  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  között. A vizes fázist 10 ml diklórmetánnal mostuk, majd az egyesített szerves fázist  $\text{MgSO}_4$ -on szárítottuk, leszűrtük, majd vákuumban szárazra pároltuk. A frissen felszabadított 293 mg (1,02 mmol) galantamint feloldottuk 2 ml diklórmetán és 2 ml jégcet elegyében és  $0^\circ\text{C}$ -ra hűtöttük. Hozzáadagoltuk a nitráló savkeverék elegyét, melyet előzőleg 0,067 ml cc. $\text{HNO}_3$  és 0,04 ml cc. $\text{H}_2\text{SO}_4$  összekeverésével állítottunk elő. 30 perc kevertetés után megismételtük a savkeverék beadagolását, majd 90 perc után feldolgoztuk az elegyet. Először jeges vízre öntöttük, majd cc. $\text{NH}_4\text{OH}$ -dal lúgosítottuk pH=8-ig. Ezután 4x15 ml diklórmetánnal extraháltuk, majd  $\text{MgSO}_4$ -en szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A 220 mg nyerterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiásan tisztítottuk (DKM:MeOH=7:3). A tisztított termék **(115)** tömege 63 mg (19%).

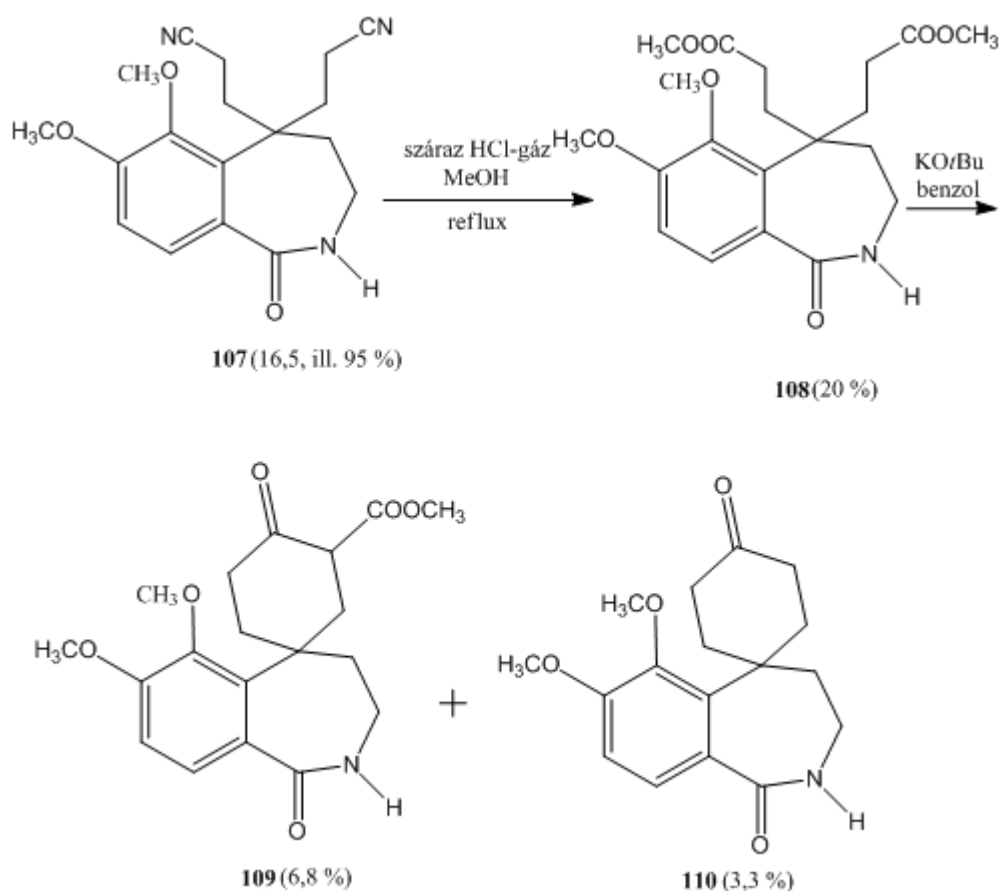
## VI. Összefoglalás

Munkám során fő feladatomból volt a galantaminhoz **(1)** vezető dimetoxi-vegyületek előállítása a metoxicsoportot nem tartalmazó és a monometoxi-helyettesített modellvegyületekkel analóg szintézissor alapján (30. ábra). Tekintettel arra, hogy a kísérletsorozat folytatása nagyobb mennyiségű alapanyagot igényel, így elvégeztem a kutatócsoport által korábban kidolgozott bisz(cianoetil)-tetralon **(101)** előállítására irányuló szintézissor reakcióinak reprodukcióját 10-15 g-os méreteken, illetve részletesen vizsgáltam két reakciólépést.

A reprodukciós munka során az **96** aldehiddől közvetlenül észtert **(98)** hoztam létre Wittig-reakcióval a reakció lépésszám csökkentésének érdekében. Később a 7,8-dimetoxi-tetralonhoz **(72)** vezető Dieckmann-kondenzáció oldószeréül szolgáló benzolt próbáltam meg kiváltani dimetil-szulfoxiddal, majd toluollal. Az említett részletesen vizsgált reakciók ugyan a várt terméket adták, ám az alacsony termelés miatt nem alkalmazhatók a kívánt célokra.

A modellvegyületeken kidolgozott dimetoxi-helyettesített származékok szintézisében bisz(cianoetil)-tetralonból **(101)** indultam ki. Metanolos-vizes közegben redukáltam nátrium-tetrahidroborát segítségével, így jutottam el a **102** hidroxil-vegyülethez. Ennek dehidratálása foszforil-kloridos forralással történt. A frissen előállított telítetlen vegyületet **(103)** vizes-ecetsavas közegben króm-trioxiddal oxidáltam, majd a telítetlen oxoszámazékot **(104)** csontszén-palládium katalizátor jelenlétében hidrogéneztem légköri nyomáson, hogy eljussak a telített ketonhoz **(105)**. Ezt hidroxil-aminnal reagáltatva megkaptam a **106** oximot. A következő Beckmann-reakciót kétféle módon hajtottam végre: a tionil-klorid jelenlétében előállított nitrilt **(107)** először tisztítás után, másodszer tisztítás nélkül vittem tovább a Pinner-reakcióba. A nitril-csoport metil-észterre alakítását metanolos közegben száraz sósavgáz bevezetése mellett végeztem el, így jutottam a **108** vegyülethez. A diészter **(108)** Dieckmann-kondenzációját kálium-*tercier*-butilát jelenlétében benzolban hajtottam végre szobahőmérsékleten. Ez a reakció két különböző terméket eredményezett: a várt  $\beta$ -oxoészter **(109)** mellett kisebb mennyiségben demetoxikarbonileződött spirociklohexanon **(110)** keletkezett. A főtermék spirovegyület **(109)** a galantaminhoz **(1)** vezető út fontos intermediérének tekinthető.

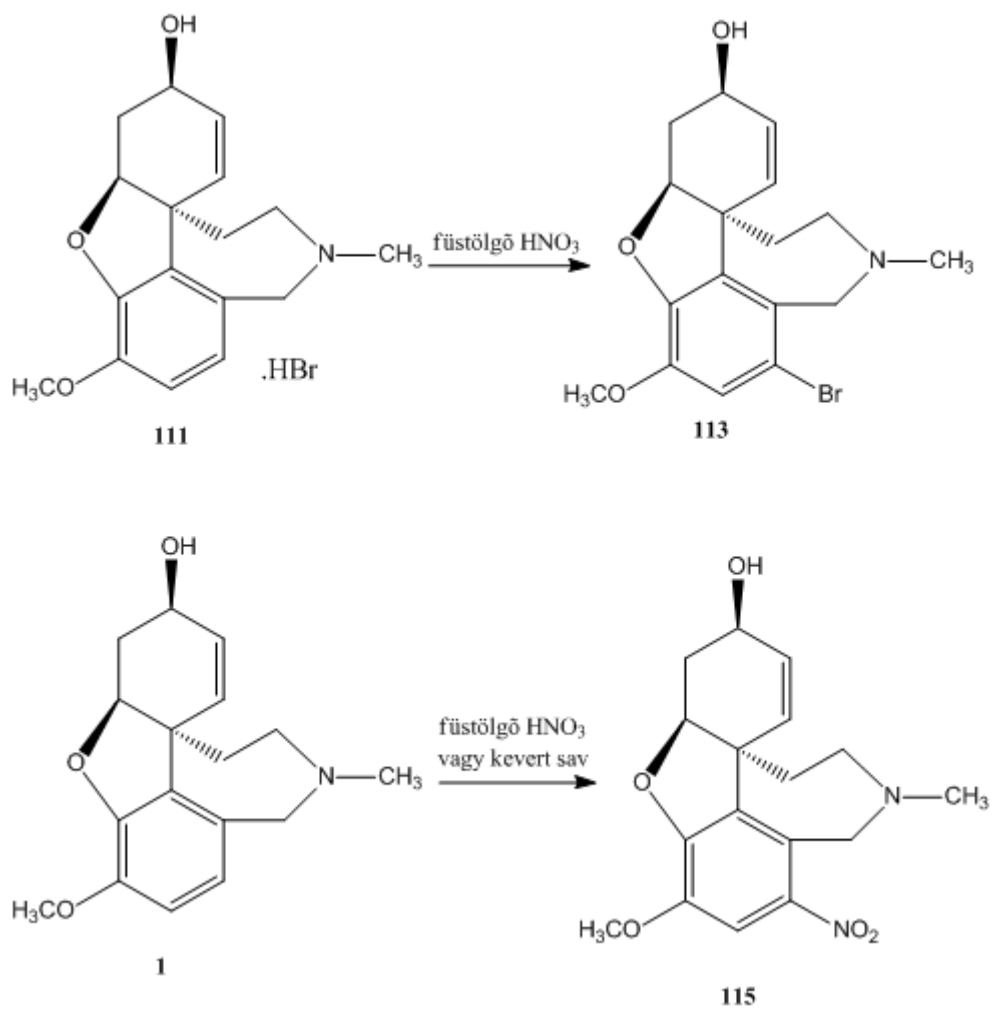




44. ábra

A szintetikus munkán kívül megkíséreltem különböző nitrálási reakciókat végezni a galantamin bázison (**1**), illetve hidrobromid sóján (**111**), annak érdekében, hogy a bevitt nitrocsoporthoz később redukálva, majd acilezve további helyettesített galantamin származékokhoz jussunk. Először elvégeztem a galantamin-hidrobromid nitrálását füstölgő salétromsavval, mely meglepetésünkre egy oxidációs reakció eredményeképp az 1-es helyzetben brómot tartalmazó termék (**113**) keletkezését mutatta. Vizsgáltam, hogy a kétszeres füstölgő salétromsavas nitrálás vajon további helyettesítők beépülését eredményezi-e, azonban az itt nyert termék szintén az 1-bróm-származék volt. Az ezt követő galantamin-hidrobromidból kiinduló kevert savas nitrálás során nem volt észlelhető semmilyen reakció lejátszódása, csak a kiindulási anyagot sikerült visszanyerni. A továbbiakban a sójából frissen felszabadított galantamin bázis reakcióit tanulmányoztam. Előbb elvégeztem a nitrálást füstölgő salétromsavval, majd kevert savval az előzőekkel analóg módon. A füstölgő salétromsavas és a kevert savas nitrálás ugyanazt a terméket, az 1-es pozícióban nitrohelyettesített vegyületet (**115**) eredményezte, tehát a bázis elég aktív ahhoz, hogy mindkét

körülmény mellett a származékképzési reakciónk célvegyületét nyerjük. A galantamin aromás gyűrűjébe helyettesítőket beépítő reakciók a későbbiekben fontos származékok képzésének lehetnek alapjai.



45. ábra

## Irodalomjegyzék

- [1] Pharmindex Kompendium 1995/96, Medimedia Információs Kft.
- [2] Maelicke, A., Samochocki, M., Jostock, R., Fehrenbacher, A., Ludwig, J., Albuquerque, E. X., Zerlin, M.: *Biol. Psychiatry*, **2001**, 49, 279-288.
- [3] Wildman, W. C.: *The Alkaloids*, **1960**, Vol. 6., 338.
- [4] Shieh, W.-C., Carlson, J. A.: *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5463-5465.
- [5] Marco-Contelles, J., Carreiras, M. C., Rodríguez, C., Villaroya, M., Garcia, A. G.: *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 116-133.
- [6] Herke, K., Gorka-Kereskényi, Á., Hazai, L., Szántay, Cs.: *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2010**, 116, 72-76.
- [7] Shimizu, K., Tomioka, K., Yamada, S., Koga, K.: *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, 26, 3765-3771.
- [8] Barton, D. H. R., Kirby, G. W.: *J. Chem. Soc.*, **1962**, 806-817.
- [9] Shimizu, K., Tomioka, K., Yamada, S., Koga, K.: *Heterocycles*, **1977**, 8, 277-282.
- [10] Szewczyk, J., Lewin, A. H., Carroll, F. I.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 1809-1811.
- [11] Czollner, L., Frantsits, W., Küenburg, B., Hedenig, U., Fröhlich, J., Jordis, U.: *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 15, 2087-2088.
- [12] Trost, B. M., Toste, F. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 45, 11262-11263.
- [13] Trost, B. M., Tang, W.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 15, 2795-2797.
- [14] Trost, B. M., Tang, W., Toste, F. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 42, 14785-14803.
- [15] Kametani, T., Yamaki, K., Terui, T., Shibuya, S., Fukumoto, K.: *J. Chem. Soc. Perkin 1.*, **1972**, 12, 1513-1516.
- [16] Sanchez, I. H., Soria, J. J., Lopez, F. J., Larazza, M. I., Flores, H. J.: *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 157-163.
- [17] Czollner, L., Treu, M., Froehlich, J., Kueenburg, B., Jordis, U.: *Arkivoc*, **2001**, 1, 191-200.
- [18] Lukács, A., Szabó, L., Hazai, L., Szántay, Cs., Jr., Mák, M., Gorka, Á.: *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5843-5850.
- [19] Kato, T., Tanimoto, H., Yamada, H., Chida, N.: *Heterocycles*, **2010**, 82, 563-579.
- [20] Gorka, A., Hazai, L., Szántay, Cs., Jr., Háda, V., Szabó, L., Szántay, Cs.: *Heterocycles*, **2005**, 65, 1359-1371.

- [21] Herke, K., Hazai, L., Hudák M., Sz., Ábrahám, J., Sánta, Zs., Háda, V., Szántay, Cs., Jr., Szántay Cs.: *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246.
- [22] (a) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S.: *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7596.  
 (b) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. J.: *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3183.  
 (c) K. C. Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. J.: *Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2245.
- [23] Gorka, A., Czuczai, B., Szoleczky, P., Hazai, L., Szántay, Cs., Jr., Háda, V., Szántay, Cs.: *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 2371-2378.
- [24] Mary, A.; Renko, D. Z.; Guillou, C.; Thal, C.: *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5151-5152.
- [25] Han, S. Y.; Sweeney, J. E.; Bachman, E. S.; Schweiger, E. J.; Forloni, G.; Coyle, J. T.; Davis, B. M.; Jouillé, M. M.: *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 673-687.
- [26] Ping, J.; Rong, S.; Jing, Z.; Liang, F.; Quiaojun, H.; Bo, Y.; Yongzhou, H.: *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 772-784.
- [27] Knesl, P.; Yousefi, B. H.; Mereiter, K.; Jordis, U.: *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5701-5703.
- [28] Lewin, A. H.; Szewczyk, J.; Wilson, J. W.; Carroll, F. I.: *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7144-7152.
- [29] Treu, M.; Fröhlich, J.; Jordis, U.: *Mendeleev Commun.* **2002**, 12, 52-53.
- [30] Treu, M.; J.; Jordis, U.: *Molecules*, **2002**, 7, 374-381.
- [31] Treu, M.; Mereiter, K.; Hametner, C.; Fröhlich, J.; Jordis, U.: *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 1167-1171.
- [32] Czollner, L.; Frantsist, W.; Küenburg, B.; Hedenig, U., Fröhlich, J.; Jordis, U.: *Tetrahedron Lett.* **1988**, 39, 2087-2088.
- [33] Treu, M.; J.; Jordis, U.; Mereiter, K.: *Heterocycles*, **2001**, 55, 1727-1735.
- [34] Herlem, D.; Martin, M.-T.; Thal, C.; Guillou, C.: *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2389-2391.
- [35] Guillou, C.; Bernard, C.; Gras, J.-L.: WO 2002/102803; *Chem. Abstr.* **2002**, 138, 39446.
- [36] Vanlaer, S.; De Borggraeve, W. M.; Voet, A.; Gielens, C.; De Maeyer, M.; Compennolle, F.: *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2571-2581.
- [37] Chandrasekhar, S.; Basu, D.; Sailu, M.; Kotamraju, S.: *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4882-4884
- [38] Liang, P.-H.; Hsin, L.-W.; Pong, S.-L.; Hsu, C.-H.; Cheng, C.-Y. J.: *Chin. Chem. Soc.* **2003**, 50, 449.

- [39] Yamamoto, N., Fujii, H., Imaide, S., Hirayama, S., Nemoto, T., Inokoshi, J., Tomoda, H., Nagase, H.: *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 2257-2260.
- [40] Jordis, U., Treu, M., Hirnschall, M., Fröhlich, J., Czollner, L., Kälz, B., Kälz, T., Kühnhackl, P.: WO 03/080623 (2003).
- [41] Gordon-Gray, C. G., Whiteley, C. G.: *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1977**, 2040-2046.
- [42] Szoleczky Petra: Diplomamunka, BME, 2006.

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetemet fejezem ki Szántay Csaba akadémikusnak a szakmai irányításért, Dr. Hazai László egyetemi magántanárnak a téma vezetéséért, Szabó Évának és Timkó Gyulánának az IR spektrumok felvételéért, ifj. Szántay Csabának az NMR spektrumok felvételéért és kiértékelésükben nyújtott segítségéért és Hegedűs Katalinnak a munkám során nyújtott segítségéért és a családomnak a folyamatos támogatásért.