

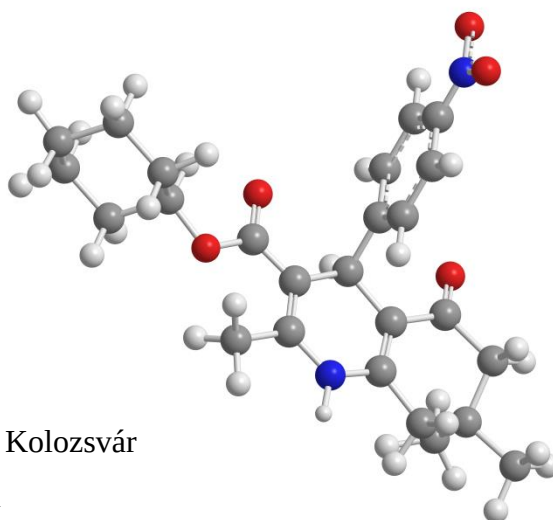


Lifelong
Learning
Programme



Friedrich-Schiller-Universität Jena

Dihidropiridinek szintézise többkomponensű reakció alkalmazásával



Szerző:

Sentes Zsombor-István

Babes-Bolyai Egyetem, Kolozsvár

III. Év Vegyészmérnöki

Témavezetők:

Drd. Richard Nohl

Friedrich-Schiller University, Jena

Dr. Lovász Tamás

Babes-Bolyai Tudományegyetem, Kolozsvár

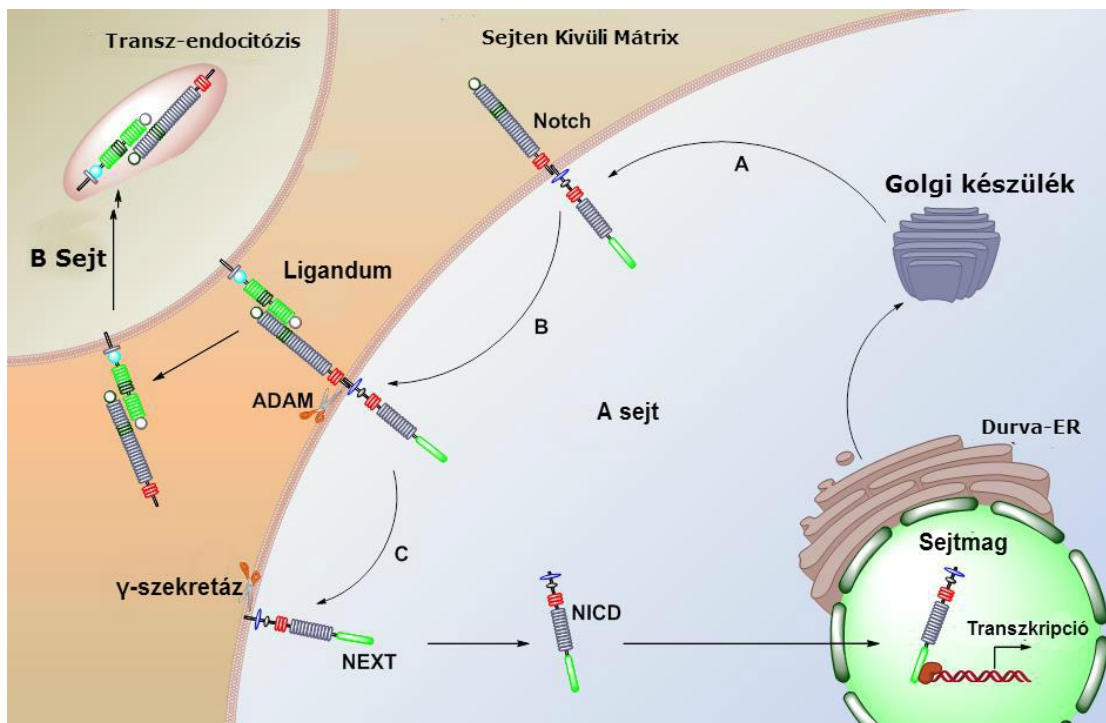
Prof. Dr. Hans-Dieter Arndt

Friedrich-Schiller University, Jena

1. Bevezető

A Notch szignalizációs rendszer egy fontos ligandum-receptor típusú sejt kommunikációs rendszer két szomszédos sejt között. Mind a receptorok, mind a ligandumok transzmembrán régiót tartalmazó sejtfelszíni molekulák, így fontos szerepet játszanak a közvetlen sejt-sejt kölcsönhatások kialakításában:¹ jelentős szerepe van a sejtek differenciálódásában és test homeosztázisának megőrzésében. Mivel a sejtek sorsát jelentősen befolyásolja, ezért az abnormális működése számos rendellenességet és daganatos elváltozást okozhat, mint például a T-sejtes akut limfoblasztos leukémia(T-ALL)²

A Notch-receptorok a sejtekben prekursor molekulaként szintetizálódnak az endoplazmatikus retikulumban (ER), majd a sejt felszínre transzportálódnak. Transzport közben a prekursor fehérjét a transz-Golgi hálózatban egy furinszerű konvertáz enzim proteolitikusan hasítja. A receptor egy extracelluláris alegységből, illetve egy transzmembrán és intracelluláris régiót tartalmazó alegységből álló heterodimerként kerül a sejt felszínre.¹



1. ábra Notch sejtjelzés mechanizmusa³

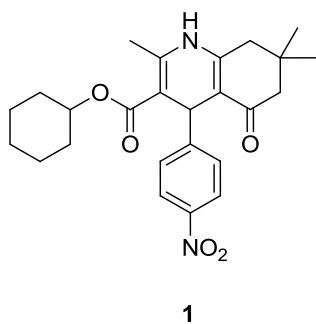
Ahogy az 1.ábra mutatja, a sejten kívüli Notch rekesz (A) interakcióba lép egy Delta/Jagged/Serrate családjába tartozó ligandummal, ami a szomszédos sejten található (B). Az interakció során (C) az ADAM10/17 fehérje először elhasítja a Notch ligandum komplexet majd a γ-szekretáz enzim lehasítja a sejt falról visszamaradó protein részt, hogy ezáltal létrejöjjön a NICD

(Notch intracelluláris domén). Ezután a NICD áthelyeződik a sejtmagba, ahol egy transzkripciósfaktort indít be.⁴

A Notch szignalizációra a folyamat különböző szakaszaiban lehet hatni, elkezdve inhibitorokkal való interakció révén mint például a Numb enzim⁵, glikoziláció az ektodoménen vagy pedig a NICD foszforilációja, hogy a γ -szekretáz hasítási helyén eltéréseket okozzunk. Azáltal, hogy a ligandum-megkötési affinitását, a receptor endocitózis arányát vagy pedig a NICD stabilitását módosítjuk a Notch szignalizáció szakaszaira tudunk hatni. Az abnormális Notch szignalizáció megfékezésére a ligandum kötődés illetve a γ -szekretáz hasítási helyen folynak a vizsgálatok, viszont a γ -szekretáznak nem csak a Notch szignalizációban van szerepe ezért specifikusabb stratégiák kidolgozása előnyös lenne.

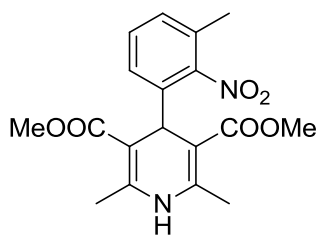
Hogy megfelelő szabályozót találjanak A Jénai Friedrich-Schiller egyetem és Fritz-Lipmann Intézet közösen végzett kutatásában 16,671 kis méretű (<500 Da) molekulát teszteltek le, automatikus mikroszkópot alkalmazva (High Content Screening), hogy hatásukat a Notch szignalizációra kövessék.² Ennek a kutatásnak a következő szakaszába kapcsolódtam be.

Csak öt vegyület volt, ami gátolta a Notch szignalizációt, négy az öt vegyületből a γ -szekretáz szakaszba avatkoztak be. Egy vegyület, a dihidropiridin **1**, azonban az általános szekréciót akadályozta meg az ER előtti lépésben, ezáltal az első molekulává vált, amely a Notch szignalizációs mechanizmus ilyen korai lépésében hat.²

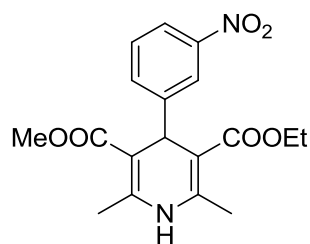


2. Ábra Dihidropiridin **1**, ami a szekréciós utat blokkolja

Az 1,4-dihidropiridinek, mint például a 3. Ábrán látható: nifedipin **2** és nitrendipin **3** kereskedelmileg kaphatóak és általánosan ismertek mivel magas vérnyomás csökkentésére alkalmas gyógyszerek⁶, amelyek Ca^{+2} csatorna blokkoló hatással rendelkeznek⁷. A dihidropiridinek más biológiai aktivásait is széleskörűen kutatják, mint a rák-ellenés⁸, antimikrobiális⁹ és antituberkulotikus hatás¹⁰.



2
Nifedipine



3
Nitrendipine

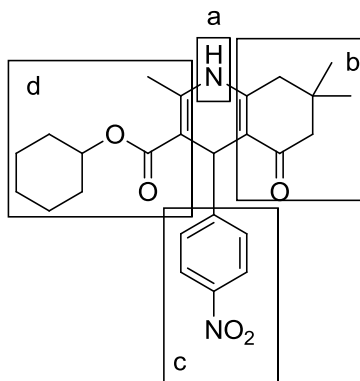
2. ábra Kereskedelmileg kapható dihidropiridinek

A dihidropiridinek számos biológiai aktivitása kapcsolatba hozható a mineralocorticoid receptorra való hatásukkal¹¹. Ennek ellenére a kutatócsoport által letesztelt Ca^{+2} csatorna blokkolót inaktívak voltak a Notch szignalizációra, tehát nem a mineralocorticoid receptor befolyásolásával megy végbe az újfajta hatás.

Az 1-es dihidropiridin származék teljesen új hatással rendelkezik a Notch szignalizációra, ezért szükséges, hogy módosítsuk a molekula szerkezetét, hogy a biológiai aktivitását vizsgáljuk. Ebben a kutatásban 24 új dihidropiridinből álló molekulakönyvtár szintézisét valósítottuk meg, amiben várhatóan hasonló biológiai aktivitású vegyületek találhatók, mint az **1**-es vegyület.

2. Kutatás célja

A kutatás célja új nem szimmetrikus dihidropiridinek szintézise, amelyek lehetséges biológiai aktivitással rendelkeznek. Új vegyületek szintézisekor az **1**-es dihidropiridin a következő szerkezeti elemek változtatásával módosítható: amin rész (**a**), mellékgyűrű nagysága(**b**), aldehid rész (**c**) vagy pedig a β -keto-észter illetve, β -keto-amid molekularész (**d**).(4. Ábra)



4. Ábra Módosítható molekularészek

Mivel a p-nitrofenil származékok valószínűsíthetően karcinogén hatással rendelkeznek, ezért a **c** részen található nitro-csoport lecserélése más funkciós csoportokra előnyös lehet a vegyület gyógyszerészeti alkalmazhatósága szempontjából.

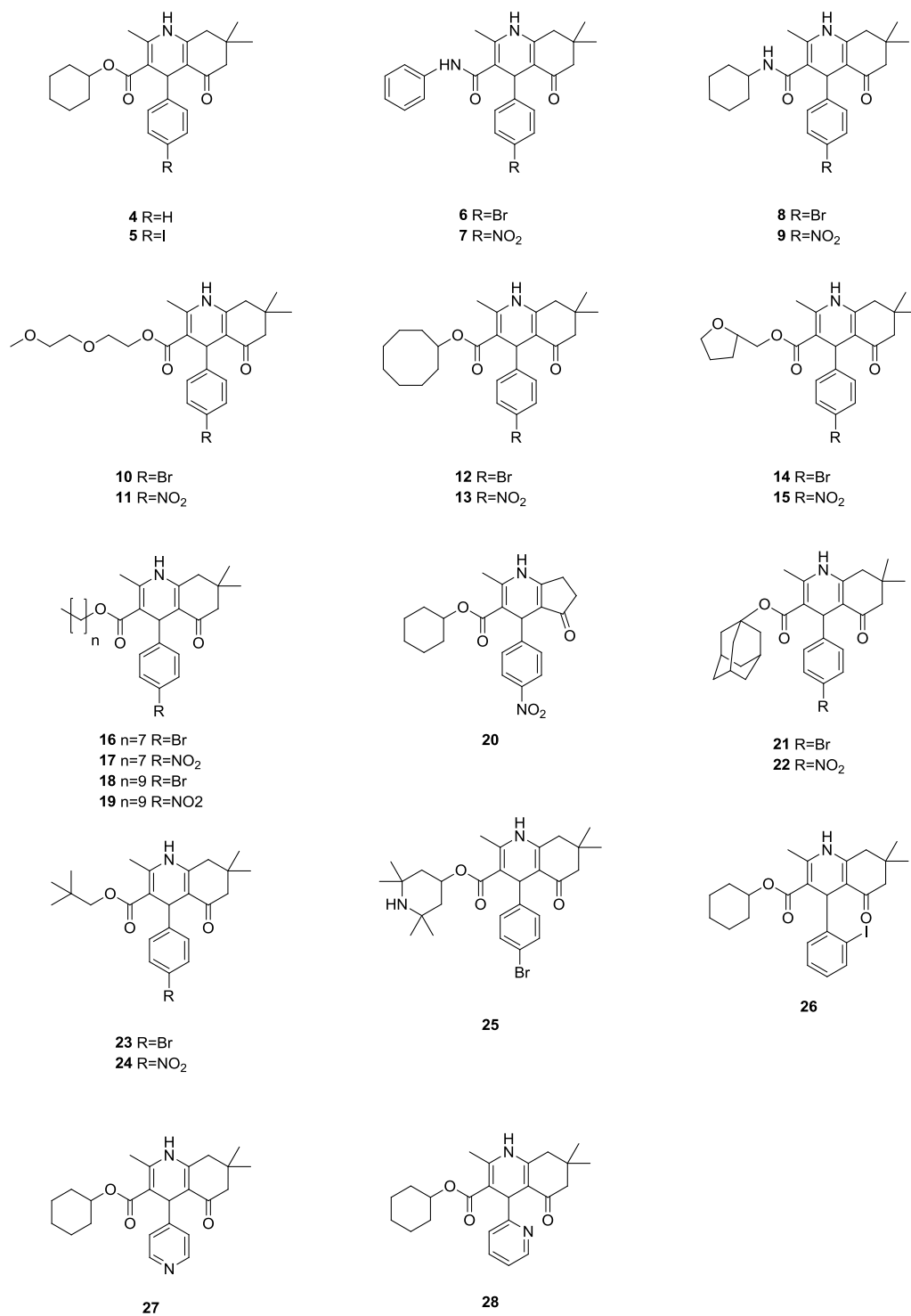
Különböző β -keto észterek és amidok alkalmazása **d** molekularészen egy egyszerű módja a szerkezet változtatásának, annak köszönhetően, hogy ez a molekularész távol esik a reakcióközponttól.

Célunk egy minél több variációval rendelkező molekulakönyvtár szintézise figyelembe véve a **c** és **d** részlet változtatásának lehetőségét.

3. A kutatási eredmények tárgyalása

3.1. Előállított molekulakönyvtár

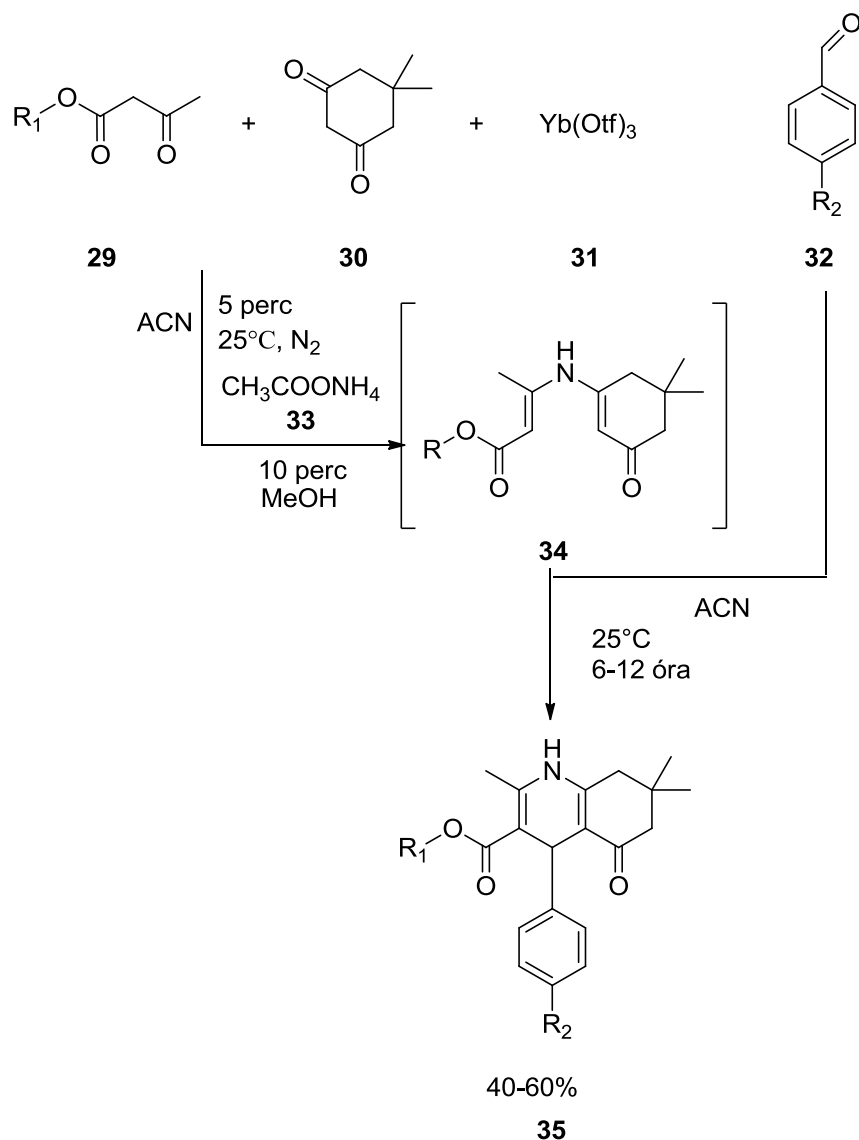
Az általam elvégzett reakciók során az 5. ábrán látható molekulakönyvtár összeállítása vált lehetővé.



5. Ábra Előállított nem szimmetrikus dihidropiridin molekulakönyvtár

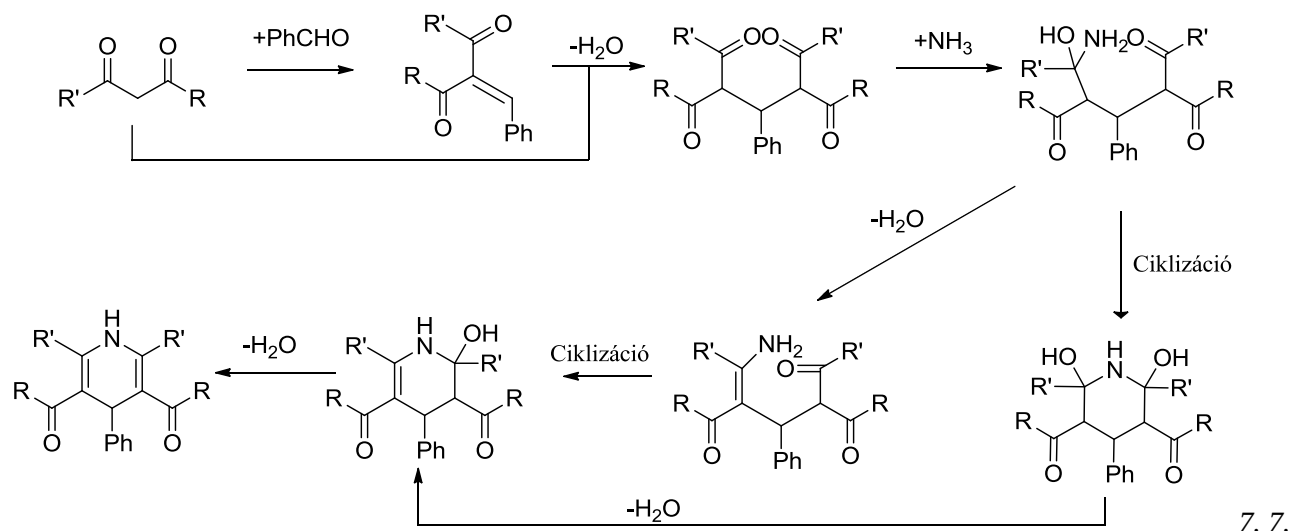
3.2. Dihidropiridinek előállítása

A dihidropiridinek szintézisének eljárása a 6.ábrán látható. A β -keto-észtert **29** és dimedont **30** acetonitrilben feloldjuk egy reakcióedényben. Először az $\text{Yb}(\text{Otf})_3$ **31** Lewis sav katalizátort adjuk a reakcióelegyhez, amihez 5 perc múlva adagoljuk az ammóniumacetátot **33**, hogy kialakuljon a **34** köztitermék. Azáltal, hogy az aldehidet **32** hozzáadjuk a **34**-es köztitermékhez megkapjuk a nem szimmetrikus dihidropiridint **35**, 12 óra szobahőmérsékletű keverés során.



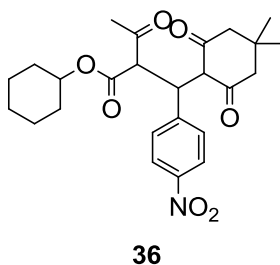
6. ábra Dihidropiridin előállításának módszere

A Hantsch-féle dihidropiridin szintézis mechanizmusa több közti terméken keresztül játszódhat le, ezek közül a Katrizky által javasolt mechanizmus a legrészletesebb¹². A 7. ábrán látható belőle egy általunk végzett szintézisek szempontjából jelentős részlet.



Ábra Katrizky által javasolt mechanizmus¹²

Az általunk próbált reakciók során, ha a nitrogén forrás nem ammónium acetát volt, akkor a dihidropiridin nem tudott kialakulni így sikerült a **36** közti terméket elválasztani a reakcióelegyből, ami megegyezik a Katrizky mechanizmussal.



8. Ábra Elválasztott közti termék

Az általunk használt szintézis eljárásban a prekursorokat lépésenként adagoltuk a reakcióelegyhez. Azáltal, hogy a két különböző diketon (β -keto-észter és dimedon) koncentrációja azonos elkerüljük, hogy két egyforma diketonegység reagáljon az aminnal, szimmetrikus dihidropiridint eredményezve.

Az utolsó vegyület amit adagolunk az aldehid, mivel az ammónium acetátnál sokkal reaktívabb, ezáltal mellékreakciót indíthat be, aminek eredményeképp egy enamin keletkezhet.

Katritzky által ajánlott reakció mechanizmusból látható, hogy vízelimináció játszódik le, ami azt sugallja, hogy a víz jelenléte jelentősen befolyásolhatja a hozamot. Nitrogén atmoszféra és vízmentes oldószerek használata ajánlott.¹²

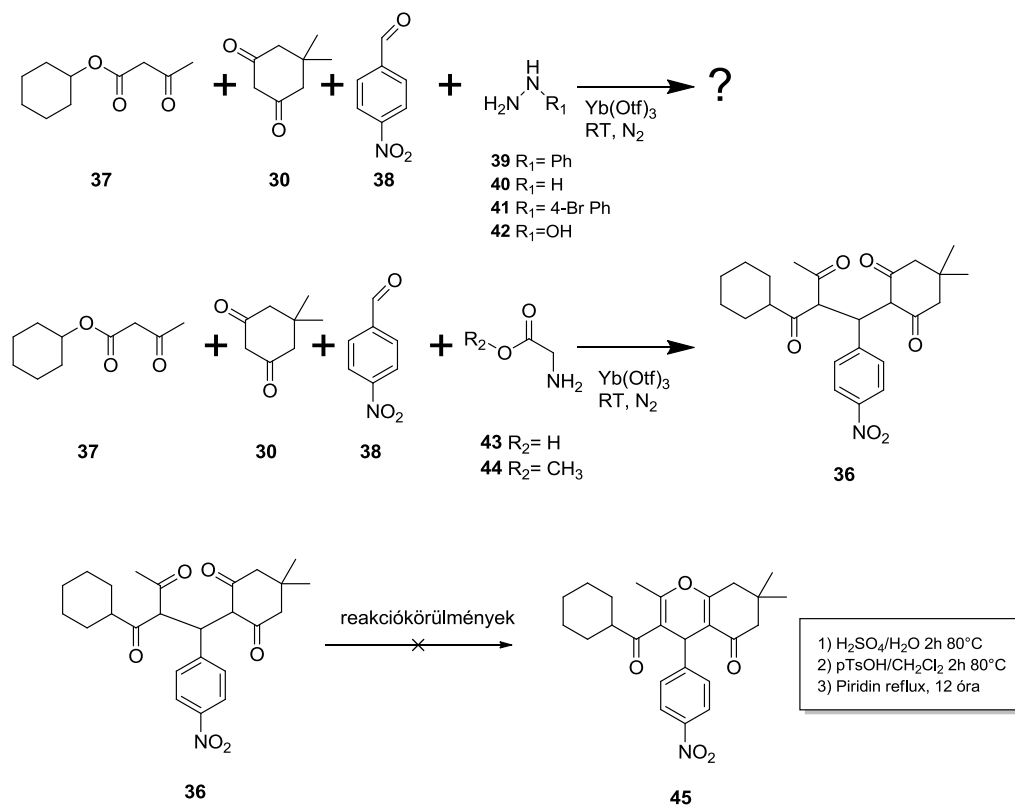
Az $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ egy Lewis sav ami katalizálja a reakciót. Általában a dihidropiridinek előállítása magas hőmérsékletet (80-100°C) és hosszú reakcióidőt igényel¹³, de viszont ezzel a katalizátorral a reakció szobahőmérsékleten és 6-12 óra alatt lejátszódik¹⁴. Más alkalmazható katalizátorok a: ZnO , AlCl_3 , FeCl_3 , de ezekhez képest az $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ előnye az enyhe reakciókörülmény, rövid reakcióidő és újrahasznosíthatóság.¹⁵

3.3. Amin forrás változtatása

Egyik módszer a dihidropiridin szerkezet változtatására az amin rész funkcionálizálása. Ez történhet azáltal, hogy a dihidropiridin amin részén reakciót végzünk, de mivel ez mellékreakciókhoz vezethet, ezért amin forrás lecserélése egy megfelelőbb eljárás lenne.

Természetes ionos nitrogénforrásként ammóniumacetát helyett glicint használtunk. A reakciót káliumacetát pufferrel és nélkül végeztük illetve glicinmetilészterrel. Minden reakció **36** köztitermékhez vezetett a várt dihidropiridin helyett. A 1,5-diketonból **36** gyűrűzárásos vízelvonási reakcióknak volt alávetve, hogy pirán gyűrű alakuljon ki, viszont a tesztelt reakciókörülmények között nem történt gyűrűzáródás.

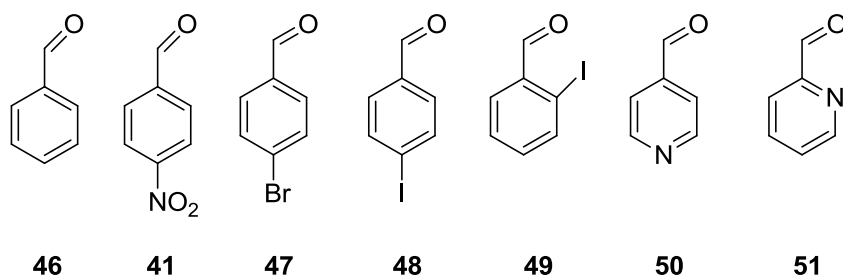
Hidrazint tartalmazó vegyületek is teszteltünk, mivel ezáltal egy szekunder amin rész kapcsolódna közvetlenül a dihidropiridin gyűrűhöz, ami várhatóan hasonló biológiai aktivitással rendelkezne, mint az **1-es** vegyület. Ezek a reakciók nehezen elválasztható vegyületeket eredményeztek. Következtetésként elmondható, hogy ammónium acetátot lecserélő vegyületek alkalmazása még nem sikerült ezen reakciókörülmények között.



9. ábra Az amin részlet funkcionálizálása

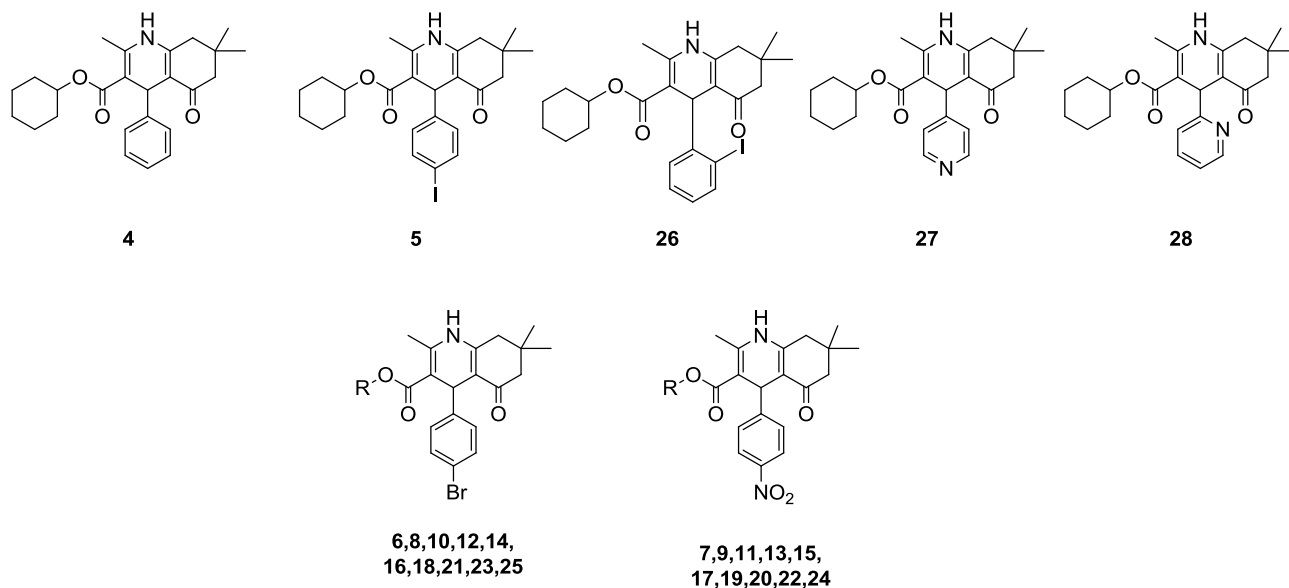
3.4. Aldehyd forrás változtatása

Mivel a nitro-származékokat a máj metabolizálja toxikus és karcinogén közti termékekre, előnyös új dihidropiridinek szintézise, amik nem tartalmaznak nitro csoportokat és azonos a biológiai aktivitásuk az **1-es** vegyülettel. Ezért a 10. ábrán látható aldehidek prekursoroként való felhasználását vizsgáltuk.



10. Ábra Aldehyd források

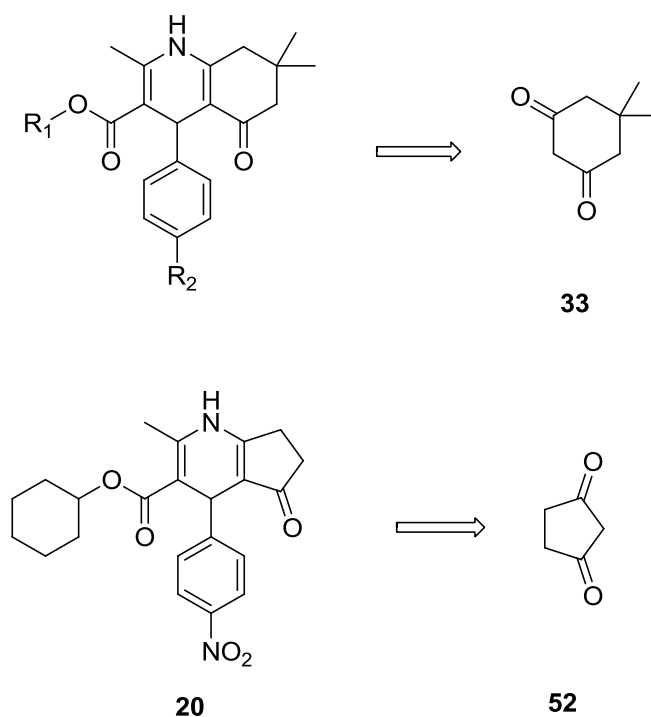
Minden esetben először a bróm-származékok szintézisét hajtottam végre, hogy a β -keto észter és amid prekursorokat leteszteljük, mivel ezek a vegyületek UV-aktivitással rendelkeznek. Az UV-aktivitás azt jelentette, hogy a dihidropiridin vegyületeket könnyen azonosíthatóak a reakcióelegyből vékonyréteg kromatográfiával.



11. ábra Különböző aldehyd forrásból előállított dihidropiridinek

3.5. Dihidropiridin mellékgyűrű

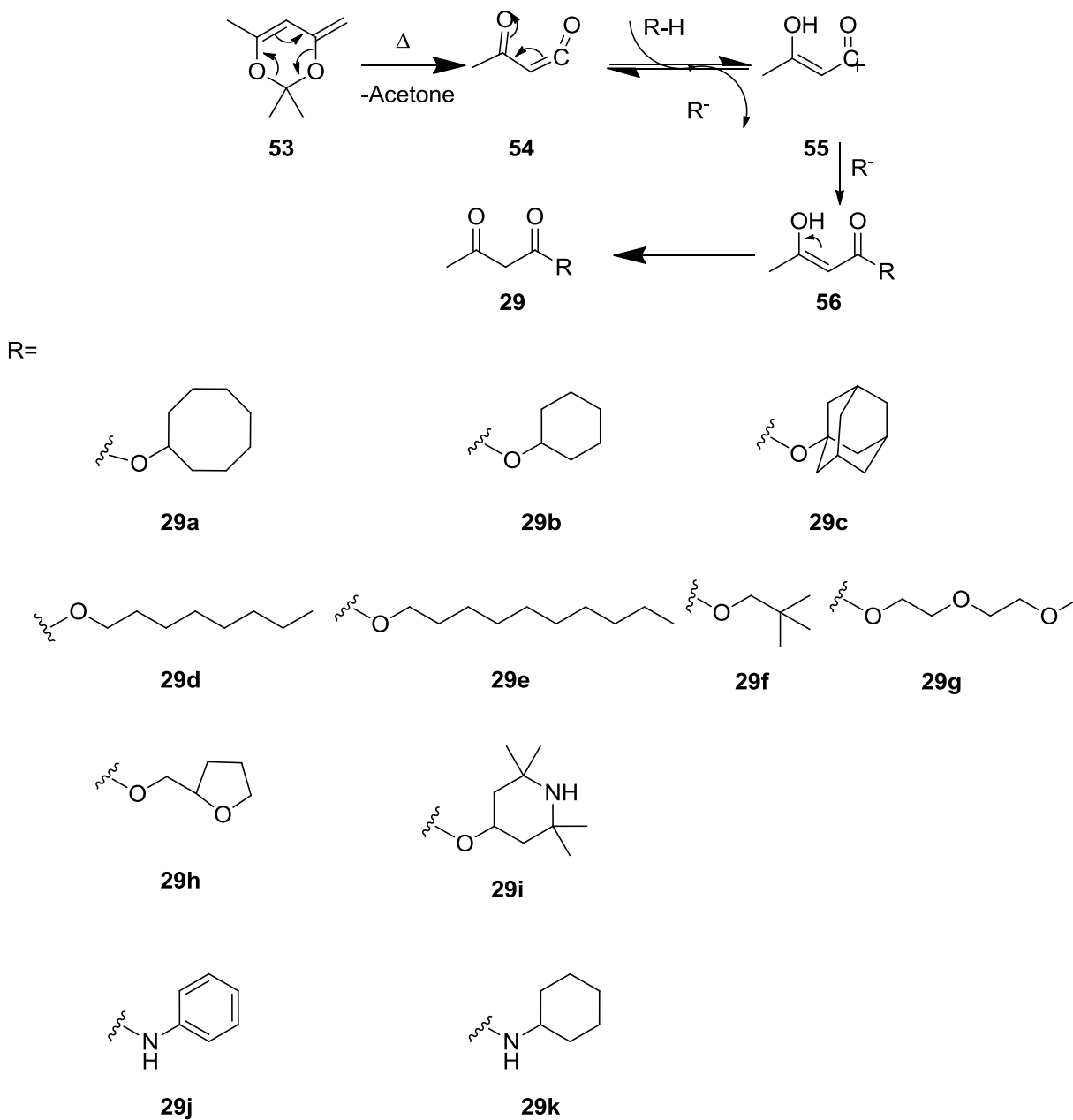
A dihidropiridin mellékgyűrű úgy alakul ki, hogy dihidropiridin szintézisben 1,3-diketonként dimedont alkalmazunk. Egyéb ciklikus diketonokat is lehet alkalmazni a dimedonon kívül különböző gyűrűméret elérése érdekében, mint például 1,3-ciklopentándion¹⁶ **52** ami a **20**-as vegyületet adta. A gyűrűméret változtatásával azonban erélyesebb körülmények és kisebb hatások társult.



12. ábra Mellékgyűrű változtatása

3.6. β -Keto Észterek és β -Keto Amidok szintézise és felhasználása

A 13. ábrán látható egy ajánlott reakciómechanizmus a β -keto észterek és amidok szintézisére, ami Sridharan, Ruiz and Menéndez¹⁷ mechanizmus-javaslatán alapul. A reakció abban különbözik, hogy THF helyett toluolt alkalmaztunk. A reakció során acetone szabadul fel, a dioxanon **56** bomlása révén, így az **55-ös** köztitermék reagálhat a megfelelő alkohollal vagy amiddal.



13. ábra β -keto észterek és amidok szintézise, javasolt előállítási mechanizmusa

Minden előállított β -keto észter és amid felhasználható volt, mint prekursor a dihidropiridin előállítása során. Az előállított β -keto észterek olajok, míg a β -keto amidok szilárd anyagok.

Hogy a minél változatosabb dihidropiridin molekulákat kapjunk, a β -keto észtereket úgy választottuk ki, hogy különböző alkohol részt tartalmazzanak: **29a-c** prekursorokkal a gyűrű méretének hatását vizsgáltuk, a **29d-f** szintézise esetében az alifás molekularészeket tanulmányoztuk, míg **29g** vegyületen a polietilenglikol molekularészt teszteltük. Különböző heterociklikus prekursorokat is előállítottunk, mint **29h-i** vegyületek. A **29j-k** prekursorok előállítására amin reagenst használtunk, hogy vizsgáljuk a dihidropiridin keletkezése megvalósul-e β -keto amid felhasználásával.

4. Gyakorlati rész

4.1. Használt anyagok és jellemzési módszerek

Prekurzorokat mind kereskedelmi forrásból vásároltuk. Oldószereket általános módszerekkel tisztítottuk. Az oldatok bepárlását rotációs vákuumbepárlón végeztük.



A reakciók végbemenetelét Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck vékony-réteg kromatográfiás (VRK) lapokon követtük. Az R_f értékek ezekre a lapokra vonatkoznak,

A reakciókat Radleys Carousel 12 parallel szintetizálóval végeztük. A reakciókat száraz oldószerekkel és nitrogén atmoszférában hajtottuk végre.

Az előállított anyagok tisztítására és a reakcióelegy szétválasztására frakcionált vákuumdesztillációt, átkristályosítást és oszlopkromatográfiát alkalmaztunk. Kromatográfiás oszlophoz 40-60 Mesh Merck típust szilikagélt használtunk.

Az új vegyületeket fizikai adatokkal (forráspont, R_f érték) és spektroszkópai adatokkal (¹H NMR, ¹³C NMR, MS) jellemeztük. Az NMR spektrumokat Bruker Avance 300 NMR készülékkel (¹H-NMR: 300 MHz, ¹³C-NMR: 75 MHz) vettük fel CDCl₃ vagy d₆-DMSO oldatban. A tömegspektrumokat LC-ESI-MS készülékkel mértük.

4.2. Prekurzorok tisztítása

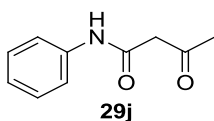
A 2,2,6-trimetil-4H-1,3-dioxin-4-on (dioxinon **53**) vegyület tisztítását csökkentett nyomáson frakcionált desztillációval valósítottuk meg 0,022 mbar nyomáson és 45°C-on.

Az ammónium acetát **33** tisztítása csökkentett nyomáson történő szublimációval valósult meg 0,02 mbár és 80°C.

4.3. β -Keto észterek and β -Keto amidok általános előállítási módszere

Megfelelő alkohol vagy amin (28,95 mmol) és dioxanon (**53** (5 ml, 37,63 mmol, 1,3 ekvivalens) elegyét 5 ml toluolba oldottunk és reflux hőmérsékleten kevertettük 3 órán keresztül. Ezután szobahőmérsékletre hűtöttük és további 12 órán át kevertettük. A keletkezett reakcióelegyet vagy frakcionált vákuumdesztillációval vagy pedig oszlop kromatográfiával választottuk el.

3-oxo-N-fenilbutánamid (29j)



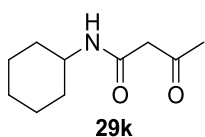
2,83 ml anilint használtunk amin reagensként. A keletkezett 5,63 g nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk Petrol Ether(PE): Etil-acetát(EtAc) 2:3 eluenssel 1 L szilikagél oszlopon. A termék sárga szilárd anyag.

R_f = 0,42

Termelés = 2,4622 g (47%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 2,32 (s. 3 H); 3,58 (s. 2 H); 7,05 - 7,19 (m. 1 H); 7,27 - 7,41 (m. 2 H); 7,54 (d. J=7,64 Hz. 2 H); 9,12 (br. s. 1 H)

N-ciklohexil-3-oxobutanamid (29k)



2,87g ciklohexánamint használtunk reagensként. A keletkezett 6,69 g nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk PE: EtAc 4:1 eluenssel 1 L silicagel oszlopon. Termék halványrózsaszín szilárd anyag

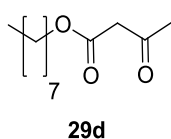
R_f = 0,46

Termelés = 2,827 g (53%)

m/z (%)=184.3 ([M+H⁺],100%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.06 - 1.46 (m. 6 H); 1,49 - 1,79 (m. 3 H); 1,79 - 1,98 (m. 3 H); 2,26 (s. 3 H); 3,38 (s. 2 H); 3,62 - 3,89 (m. 1 H); 6,81 (br. s. 1 H)

Oktil-3-oxobutanoát (29d)

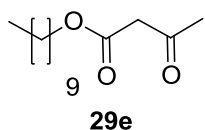


4,57 ml 1-oktanol használtunk alkohol reagensként. A terméket 80% tisztaságra csökkentett nyomáson történő frakcionált desztillációval tisztítottuk 0,015 mbár nyomáson 80°C-on. Ezután a kapott 3,27 g keveréket 500 ml silica oszlopon leoszlopoztunk eluensként PE:EtAc 7:3 eluensként használva.

Termelés = 2,616 g (42%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,73 - 0,95 (m. 3 H); 1,12 - 1,37 (m. 11 H); 1,51 - 1,70 (m. 3 H); 2,18 - 2,33 (m. 3 H); 3,44 (s. 2 H); 3,98 - 4,20 (m. 2 H)

Decil-3-oxobutanoát (29e)

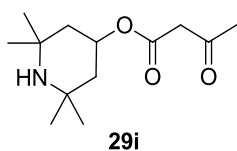


5,31 ml 1-dekanolt használtunk alkohol reagensként. A terméket csökkentett nyomáson történő frakcionált desztillációval tisztítottuk 0,02 mbar nyomáson 104°C-on,

Termelés = 2 g (40%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 0,81 - 0,96 (m. 3 H); 1,15 - 1,41 (m. 15 H); 1,65 (dt. J=13,97. 6,80 Hz. 2 H); 2,28 (s. 3 H); 3,46 (s. 2 H); 4,14 (t. J=6,75 Hz. 2 H)

2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il 3-oxobutanoát (29i)



4,55 g 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-ol használtunk alkohol reagensként.

A 6,2 g nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottunk 1 L silican eluensként diklormetan(DCM):Methanol (MeOH); 9:1 használva. A termék narancssárga színű viszkózus folyadék.

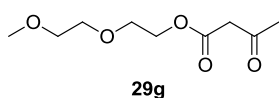
$R_f = 0,25$

Termelés = 2,2 g (31%)

$m/z = 524,5$ [2M+acetonitrile+H⁺]

¹H NMR (300 MHz. DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (s. 7 H); 1,16 (s. 7 H); 1,24 (br. s., 1 H); 1,81 (dd. J=12,01. 3,91 Hz. 2 H); 2,17 (s. 3 H); 3,56 (s. 2 H); 4,98 - 5,25 (m. 1 H)

2-(2-metoxi-etoxi)etil 3-oxobutanoát (29g)



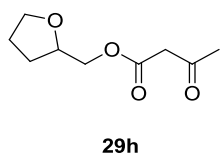
3,69 ml 2-(2-metoxi-etoxi)etanol használtunk alkohol reagensként. A nyers terméket csökkentett nyomáson történő frakcionált desztillációval tisztítottuk 0,035 mbar nyomáson és 100-105° C.

$R_f = 0,2$ (PE:EtAc 50:50)

Termelés = 2,55 g (43%)

¹H NMR (300 MHz. CDCl₃-d) δ ppm 2,24 (s. 3 H); 3,29 - 3,39 (m. 3 H); 3,39 - 3,77 (m. 8 H); 4,10 - 4,37 (m. 2 H)

(Tetrahydrofurán-2-il)metil 3-oxobutanoát (29h);

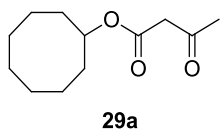


2,81 ml (tetrahydrofurán-2-il)metanol használtunk alkohol reagensként. A nyers terméket csökkentett nyomáson történő frakcionált desztillációval tisztítottuk 0,011 mbar nyomáson és 94°C.

Termelés= 2,78 g (51,4%)

¹H NMR (300 MHz. CDCl₃-d) δ ppm 1,46 - 1,64 (m. 1 H); 1,74 - 2,04 (m. 4 H); 2,23 (s. 3 H); 3,46 (s. 2 H); 3,69 - 3,88 (m. 2 H); 3,96 - 4,24 (m. 3 H)

Ciklooktil 3-oxobutanoát (29a)

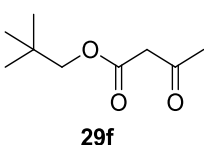


3,82 ml 1-cyclooctanol használtunk alkohol reagensként. A nyers terméket csökkentett nyomáson történő frakcionált desztillációval tisztítottuk 0,021 mbar nyomáson és 94°C.

Termelés = 4,408 g (72%)

¹H NMR (300 MHz. CDCl₃-d) δ ppm 1,45 - 1,84 (m. 16 H); 2,17 - 2,31 (m. 3 H); 3,41 (s. 2 H); 4,80 - 5,19 (m. 1 H)

Neopentil-3-oxobutanoát (29f)



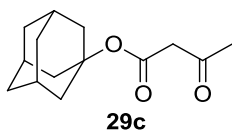
2,542 g 2,2-dimethylpropan-1-ol használtunk alkohol reagensként. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottunk 500 ml silican eluensként PE:EtAc 7:3 használva.

$R_f=0,7$

Termelés = 3 g (75%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 0,94 (s. 9 H); 1,58 (s. 1 H); 1,68 (s. 1 H); 1,98 (d. $J=0,75$ Hz. 1 H); 2,28 (s. 3 H); 3,47 (s. 2 H); 3,84 (s. 2 H)

(3s,5s,7s)-adamantan-1-il 3-oxobutanoát (29c)



4,4 g adamantan-1-ol használtunk alkohol reagensként. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottunk 1,5 L silican eluensként PE:EtAc 6:4 használva.

$R_f=0,36$

Termelés = 1,6 g (25%)

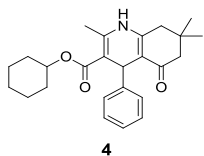
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 1,66 (br. s., 7 H); 2,09 - 2,14 (m. 7 H); 2,17 (br. s., 4 H); 2,25 (s. 3 H); 3,35 (s. 2 H)

4.4. Dihidropiridinek általános előállítási módszere

280,36 mg (2 mmol. 1 ekv.) dimedon **30**. 2 mmol of β -keto észter vagy amid **29** (1 ekv.) és ~100 mg katalitikus mennyiségű $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ **31** (8% tömegszázalék) elegyét 3 ml száraz aceonitrilbe feloldottuk és szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióedényt feltöltöttük nitrogénnel (inert atmoszféra). Öt perc keverés után 156 mg (2 mmol. 1 ekv.) ammónium acetátot **33** adtunk 1 ml száraz MeOH-al együtt a reakcióelegyhez. 10 perc keverés után 2 mmol (1 ekv.) aldehidet **32** adtunk további 2 ml acetonitril kíséretében. A reakció egy éjjelen keresztül keverődött szobahőmérsékleten.

Általános eljárás a termékek elválasztására: a dihidropiridinek esetében az oldószereket elpárologtatjuk, majd a reakcióelegyet feloldjuk etil-acetátban, amit etil-acetát:víz és etil-acetát: telített NaCl-os oldattal történő mosás követ. Miután a szerves fázisokat összegyűjtöttük, az elegyet Na_2SO_4 szárítottuk, leszűrtük és bepároltuk. Ezután a nyers termékhez acetonitrilt adtunk. Hogyha a dihidropiridin az acetonitril hatására kikristályosodott, akkor leszűrtül és petrol-éterrel mostuk. Hogyha nem kristályosodott ki, akkor a reakcióelegyet oszlopkromatográfiával tisztítottuk, amíg ki nem kristályosodott acetonitril hatására. A kapott termékek mind sárga vagy fehér szilárd anyagok.

Ciklohexil 2,7,7-trimetil-5-oxo-4-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát (4)



Általános eljárással végezhető.

Termelés = 160 mg (20%)

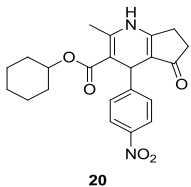
$m/z = 394,3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$

Elemi analízis: C 76,30%. H 7,79%. 3,74% N

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,90 (s. 3 H); 1,07 (s. 3 H); 1,18 - 1,32 (m. 4 H); 1,33 - 1,60 (m. 5 H); 1,69 (d. $J=8,85$ Hz. 1 H); 1,74 - 1,89 (m. 1 H); 2,07 - 2,46 (m. 7 H); 4,50 - 4,80 (m. 1 H); 5,08 (s. 1 H); 6,93 (s. 1 H); 7,28 - 7,33 (m. 1 H); 8,31 - 8,52 (m. 2 H)

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 18,58; 23,12; 23,30; 25,21; 26,69; 29,38; 31,16; 31,50; 32,37; 36,18; 50,54; 70,93; 104,08; 110,26; 125,89; 127,78; 127,89; 145,21; 147,89; 149,68; 166,46; 194,48

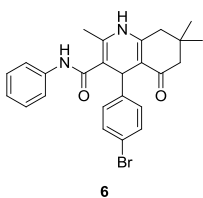
Ciklohexil-2-metil-4-(4-nitrofenil)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-ciklopenta[b]piridin-3-karboxilát(20)



Általános eljárás módosításával elvégezhető reakció: dimedon helyett 1,3-ciclopentadiont használtunk. A reakcióelegyet 12 órát refluxáltattuk és kevertettük. A 988 mg nyers reakció elegyet oszlopkromatográfiával tisztítottuk. először eluensként PE:EtAc 4:1 elegyét, míg másodszor PE:EtAc 1:1 elegyét használtunk 300 ml silikagél oszlopon. A keletkezett 350 mg keveréket silikagél oszlopon eluensként PE:EtAc 3:2 használva oszlopkromatográfiával tisztítottuk. A vegyület azonosítása referencia vegyülettel történt.

Termelés = 100 mg (12,5%)

4-(4-bromofenil)-2,7,7-trimetil-5-oxo-N-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxamid (6)



A reakcióelegyet bepárlását követően etil-acetát hozzáadásakor a termék kikristályosodik, amit ezután leszűrtünk, vízzel, etil acetáttal és petrol éterrel mostuk.

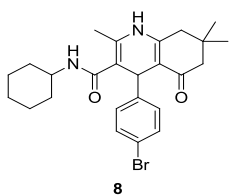
Termelés=456 mg (49%)

$m/z = 465,4 [M+H^+]$

1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (s. 3 H); 1,03 (s. 3 H); 1,84 - 2,09 (m. 4 H); 2,09 - 2,23 (m. 1 H); 2,23 - 2,46 (m. 2 H); 4,95 (s. 1 H); 6,86 - 7,05 (m. 1 H); 7,12 (m. J=8,01 Hz. 2 H); 7,23 (t. J=7,50 Hz. 2 H); 7,38 (m. J=7,92 Hz. 2 H); 7,54 (d. J=7,73 Hz. 2 H); 8,75 (s. 1 H); 9,59 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 17,07; 26,78; 28,97; 32,05; 37,80; 50,32; 107,59; 110,43; 118,71; 119,62; 122,96; 128,43; 129,68; 130,68; 135,16; 139,29; 146,43; 150,61; 167,09; 193,64

4-(4-bromofenil)-N-ciklohexil-2,7,7-trimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxamid (8)



A reakcióelegyet bepárlását követően etil-acetát hozzáadásakor a termék kikristályosodik, amit ezután leszűrtünk; vízzel, etil acetáttal és petrol éterrel mostuk.

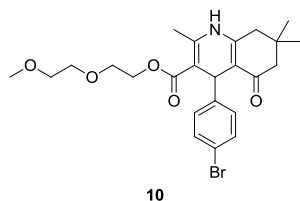
Termelés = 500 mg (53%)

$m/z = 471,5 [M+H^+]$

1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (s. 3 H); 0,93 - 1,25 (m. 8 H); 1,39 - 1,68 (m. 5 H); 1,82 - 2,02 (m. 4 H); 2,02 - 2,18 (m. 1 H); 2,18 - 2,41 (m. 2 H); 3,48 (d. J=7,26 Hz. 1 H); 4,77 (s. 1 H); 7,06 (d. J=8,38 Hz. 2 H); 7,25 - 7,44 (m. 3 H); 8,56 (s. 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 16,85; 24,77; 25,21; 26,85; 28,95; 32,02; 32,22; 32,35; 37,75; 47,43; 50,32; 107,08; 110,66; 118,52; 129,73; 130,49; 133,25; 146,46; 150,82; 166,95; 193,49

2-(2-metoxietoxi)etil 4-(4-bromofenil)-2,7,7-trimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin -
3-karboxilát (10)



Általános tisztítási eljárást alkalmazva nyertük a kívánt terméket.

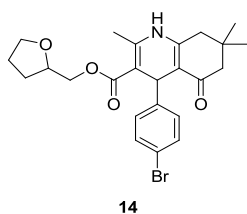
Termelés = 313 mg (32%)

$m/z = 492,3 [M+H^+]$

1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,83 (s. 3 H); 0,90 - 1,10 (m. 3 H); 1,87 - 2,06 (m. 1 H); 2,06 - 2,35 (m. 5 H); 2,35 - 2,54 (m. 2 H); 3,14 - 3,27 (m. 4 H); 3,36 - 3,66 (m. 7 H); 3,81 - 4,17 (m. 2 H); 7,04 - 7,18 (m. 2 H); 7,28 - 7,42 (m. 2 H); 9,13 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 18,31. 26,48. 29,05. 32,14. 35,56. 58,06. 62,59. 68,41. 69,48. 71,25. 102,86. 109,60. 118,69. 129,78. 130,59. 145,73. 146,91. 149,63. 166,60. 194,23

(tetrahydrofuran-2-il)etil-4-(4-bromofenil)-2,7,7-trimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-
hexahidrokinolin-3-karboxilát (14)



Reakcióelegy általános tisztítási eljárással nem kristályosodik ki a termék. A keletkezett 1,15 g nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk szilikagél oszlopon eluensként PE:EtAc 2:3 használva.

$R_f = 0,2$

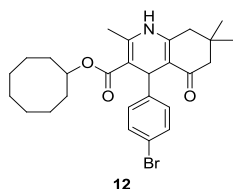
Termelés = 310 mg (33%)

$m/z = 474,3 [M+H^+]$

1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,82 (s. 3 H); 1,00 (s. 3 H); 1,28 - 1,51 (m. 1 H); 1,61 - 1,89 (m. 3 H); 1,90 - 2,07 (m. 1 H); 2,07 - 2,34 (m. 5 H); 2,34 - 2,46 (m. 1 H); 3,52 - 3,78 (m. 2 H); 3,80 - 4,01 (m. 3 H); 4,84 (d. $J=3,82$ Hz. 1 H); 7,11 (m. $J=8,38$ Hz. 2 H); 7,37 (m. $J=8,29$ Hz. 2 H); 9,15 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 18,63; 25,42; 26,71; 27,67; 27,84; 29,32; 32,40; 35,81; 50,44; 65,45; 67,63; 76,22; 102,89; 102,98; 109,91; 118,98; 129,94; 129,99; 130,88; 146,16; 146,23; 147,02; 147,12; 149,85; 166,78; 166,83; 194,53

Ciklooktil-4-(4-bromofenil)-2,7,7-trimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinoline-3-karboxilát
(12)



Bepárolva a reakcióelegyet etil-acetátot hozzáadva leszűrtük. vízzel. Etil-acetáttal és petrol éterrel mostuk.

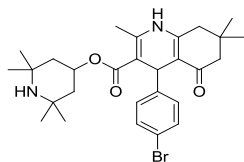
Termelés = 304 mg (30%)

$m/z = 500,3 [M+H^+]$

1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,71 - 0,88 (m. 3 H); 0,99 (s. 3 H); 1,33 (br. s., 2 H); 1,47 (d. $J=7,08$ Hz. 9 H); 1,54 - 1,79 (m. 4 H); 1,85 - 2,05 (m. 1 H); 2,05 - 2,32 (m. 5 H); 2,32 - 2,48 (m. 1 H); 3,44 - 3,70 (m. 1 H); 4,64 - 4,90 (m. 2 H); 7,09 (m. $J=8,48$ Hz. 2 H); 7,37 (m. $J=8,38$ Hz. 2 H); 9,07 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 18,58; 22,40; 22,60; 24,99; 26,67; 26,94; 27,06; 29,34; 30,77; 31,02; 32,37; 36,04; 50,44; 73,46; 103,62; 109,88; 118,88; 130,06; 130,77; 145,56; 147,29; 149,79; 166,17; 194,48

2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-yl-4-(4-bromofenil)-2,7,7-trimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-
hexahidrokinolin-3-karboxilát (25)



25

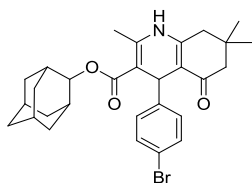
Bepárolva a reakcióelegyet etil-acetátot hozzáadva leszűrtük. vízzel.

Etil-acetáttal és petrol éterrel mostuk.

Termelés = 500 mg(49%)

^1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,81 (s. 3 H); 0,99 (s. 3 H); 1,13 - 1,52 (m. 13 H); 1,61 (t. $J=11,97$ Hz. 1 H); 1,77 (d. $J=10,43$ Hz. 1 H); 1,86 - 2,09 (m. 4 H); 2,16 (d. $J=16,11$ Hz. 1 H); 2,24 - 2,35 (m. 4 H); 2,38 (s. 1 H); 4,76 (s. 1 H); 5,02 (br. s., 1 H); 7,08 (d. $J=8,38$ Hz. 2 H); 7,38 (d. $J=8,29$ Hz. 2 H); 9,35 (s. 1 H)

Adamantan-1-yl-4-(4-bromophenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-karboxilát (21)



21

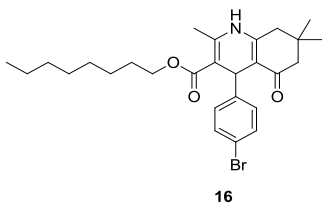
Bepárolva a reakcióelegyet etil-acetátot hozzáadva leszűrtük. vízzel.

etil-acetáttal és petrol éterrel mostuk.

Termelés = 511 mg (49%)

^1H NMR (300 MHz. CDCL $_3$ - d) δ ppm 0,91 (s. 3 H); 1,07 (s. 3 H); 1,62 (br. s., 7 H); 2,01 (br. s., 5 H); 2,06 - 2,37 (m. 10 H); 4,93 (s. 1 H); 5,67 (s. 1 H); 7,09 - 7,23 (m. 2 H); 7,28 - 7,35 (m. 2 H)

Oktil-4-(4-bromophenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrokinolin-3-karboxilát (16)



16

A reakcióelegyből a termék az általános tisztítási eljárása nem

kristályosodik ki a termék. A 1,15 g nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk szilikagél oszlopon eluensként PE:EtAc 3:2 használva.

$R_f=0,4$

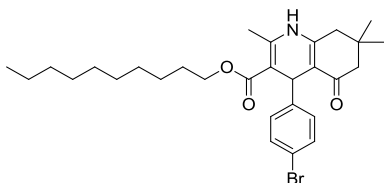
Termelés = 228 mg(23%)

$m/z = 504,3$ [$M+H^+$]

^1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,66 - 0,92 (m. 7 H); 0,99 (s. 4 H); 1,05 - 1,21 (m. 9 H); 1,26 (d. $J=7,17$ Hz. 3 H); 1,46 (kin. $J=6,66$ Hz. 2 H); 1,83 - 2,06 (m. 1 H); 2,06 - 2,34 (m. 6 H); 2,34 - 2,47 (m. 1 H); 3,74 - 4,12 (m. 2 H); 4,82 (s. 1 H); 7,09 (m. $J=8,38$ Hz. 2 H); 7,36 (m. $J=8,38$ Hz. 2 H); 9,11 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 14,22; 18,54; 22,35; 25,77; 26,65; 28,50; 28,89; 29,31; 31,49; 32,37; 35,90; 50,43; 63,34; 103,08; 109,97; 118,93; 129,94; 130,82; 145,97; 147,18; 149,73; 166,91; 194,50

Decil-4-(4-bromophenyl)-2,7,7-trimethyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydrokinolin-3-karboxilát (18)



18

Általános tisztítási eljárást alkalmazva nyertük a kívánt terméket.

Termelés = 450 mg(43%)

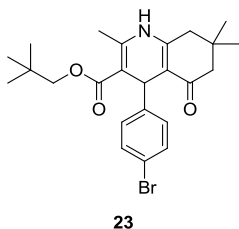
$m/z = 530,5$ [$M+H^+$]

^1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,79 (s. 3 H); 0,81 - 0,89 (m. 3 H); 0,99 (s. 3 H); 1,03 - 1,32 (m. 14 H); 1,45 (kin. $J=6,66$ Hz. 2 H); 1,82 - 2,06 (m. 1 H); 2,06 - 2,33 (m. 5 H); 2,33 - 2,47 (m. 1 H); 3,69 - 4,07 (m. 2 H); 4,82 (s. 1 H); 7,09 (m. $J=8,47$ Hz. 2 H); 7,35 (m. $J=8,38$ Hz. 2 H); 9,11 (s. 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 13,39; 17,71; 21,55; 24,93; 25,82; 27,67; 28,09; 28,13; 28,39; 28,48; 30,73; 31,54; 35,08; 49,61; 62,50; 102,25; 109,14; 118,10; 129,12; 129,99; 145,14; 146,35; 148,90; 166,07; 193,66

Neopentil-4-(4-bromofenil)-2,7,7-trimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát

(23)



Általános tisztítási eljárást alkalmazva nyertük a kívánt terméket.

Termelés = 450 mg (43%)

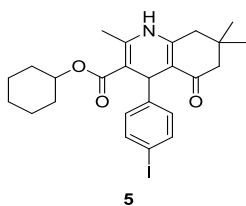
$m/z = 460,4 [M+H^+]$

1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,49 - 0,88 (m. 12 H); 0,98 (s. 3 H); 1,83 - 2,06 (m. 1 H); 2,06 - 2,30 (m. 2 H); 2,30 - 2,45 (m. 4 H); 3,62 (d. $J=1,12$ Hz. 2 H); 4,89 (s. 1 H); 7,11 (m. $J=8,47$ Hz. 2 H); 7,37 (m. $J=8,38$ Hz. 2 H); 9,15 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 18,43; 26,23; 29,06; 30,98; 32,08; 35,34; 50,18; 72,53; 102,41; 109,76; 118,64; 129,56; 130,63; 146,16; 146,58; 149,39; 166,63; 194,26

Ciklohexil-4-(4-jodofenil)-2,7,7-trimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát

(5)



Általános tisztítási eljárást alkalmazva nyertük a kívánt terméket acetonnitrilben történő kristályosítás után.

Yield = 304 mg (29%)

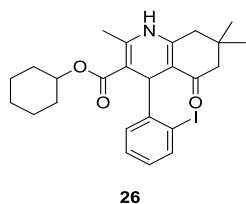
$m/z = 520,3 [M+H^+]$

1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,82 (s. 3 H); 1,00 (s. 3 H); 1,08 - 1,29 (m. 3 H); 1,29 - 1,66 (m. 6 H); 1,70 (d. $J=7,36$ Hz. 1 H); 1,87 - 2,06 (m. 1 H); 2,06 - 2,34 (m. 5 H); 2,34 - 2,46 (m. 1 H); 4,59 (br. s., 1 H); 4,80 (s. 1 H); 6,97 (m. $J=8,29$ Hz. 2 H); 7,55 (m. $J=8,29$ Hz. 2 H); 9,09 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 18,06; 22,62; 22,78; 24,64; 26,16; 28,79; 30,63; 30,93; 31,83; 35,52; 49,89; 70,53; 91,04; 102,98; 109,29; 129,76; 136,12; 145,02; 147,11; 149,28; 165,71; 193,94

Ciklohexil-4-(2-jodofenil)-2,7,7-trimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát

(26)



Az általános szintetikus eljárást alkalmazva kikristályosodik a termék. viszont nem elég tisztán, ezért 255 mg nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottunk. szilikagél oszlopon eluensként PE:EtAc 3:2 használva.

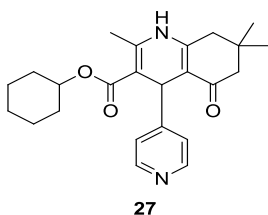
$R_f=0,3$

Termelés = 100 mg (10%)

1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,74 - 0,89 (m. 4 H); 0,94 - 1,34 (m. 9 H); 1,42 - 1,65 (m. 5 H); 1,65 - 1,76 (m. 1 H); 1,81 - 2,04 (m. 1 H); 2,11 (d. $J=16,11$ Hz. 2 H); 2,18 - 2,32 (m. 4 H); 2,32 - 2,46 (m. 1 H); 4,46 - 4,67 (m. 1 H); 4,93 (s. 1 H); 6,71 - 6,88 (m. 1 H); 7,23 (d. $J=4,00$ Hz. 2 H); 7,66 (d. $J=7,73$ Hz. 1 H); 9,02 (s. 1 H)

Ciklohexil-4-(piridin-4-il)-2,7,7-trimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát

(27)



Bepárolva a reakcióelegyet etil-acetátot hozzáadva leszűrtük, vízzel, etil-acetáttal és petrol éterrel mostuk a terméket.

Termelés = 80 mg (10%)

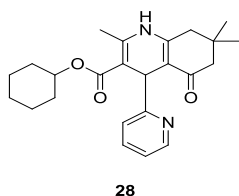
1H NMR (300 MHz. CDCL $_3$ - d) δ ppm 0,90 (s. 3 H); 1,07 (s. 3 H); 1,18 - 1,32 (m. 4 H); 1,33 - 1,60 (m. 5 H); 1,69 (d. $J=8,85$ Hz. 1 H); 1,74 - 1,89 (m. 1 H); 2,07 - 2,46 (m. 8 H); 4,56 - 4,81 (m. 1 H); 5,08 (s. 1 H); 6,93 (s. 1 H); 7,28 - 7,31 (m. 1 H); 8,31 - 8,52 (m.

2 H)

^{13}C NMR (75 MHz. CDCl_3 - d) δ ppm 19,27; 23,56; 23,70; 25,33; 27,05; 29,33; 31,37; 31,77; 32,63; 36,61; 40,95; 50,64; 72,35; 104,60; 110,71; 123,55; 144,73; 148,96; 149,08; 155,61; 166,33; 195,30

Ciklohexil-4-(piridin-2-il)-2,7,7-trimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát

(28)



28

Bepárolva a reakcióelegyet etil-acetátot hozzáadva leszűrtük. vízzel. etil-acetáttal és petrol éterrel mostuk. Mivel még mindig tartalmazott vizet ezért DCM-ben feloldottuk és Na_2SO_4 -szárítottuk. Ezután egy viszkózus olajat nyertünk, amihez PE:aceton 4:1 elegyét adtuk. A kikristályos termékről liofilizálással eltávolítottuk az oldószert.

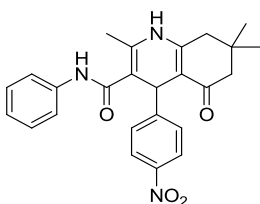
Termelés = 50 mg (7%)

^1H NMR (300 MHz. CDCl_3) δ ppm 0,94 (s. 3 H); 1,06 (s. 3 H); 1,15 - 1,42 (m. 5 H); 1,44 - 1,61 (m. 3 H); 1,70 (d. $J=8,48$ Hz. 1 H); 1,83 (d. $J=10,52$ Hz. 1 H); 2,04 - 2,40 (m. 7 H); 4,66 (t. $J=8,52$ Hz. 1 H); 5,24 (s. 1 H); 7,07 (td. $J=5,15, 3,21$ Hz. 1 H); 7,48 - 7,63 (m. 2 H); 7,98 (s. 1 H); 8,43 (d. $J=4,75$ Hz. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. CDCl_3) δ ppm 19,17; 23,73; 23,83; 25,38; 28,28; 28,48; 31,48; 31,88; 32,83; 39,89; 40,81; 50,72; 72,03; 104,57; 110,45; 121,44; 124,83; 135,59; 145,09; 148,22; 149,58; 164,41; 166,80; 195,50

2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-oxo-N-fenil-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinoline-3-karboxamid

(7)



7

Általános tisztítási eljárást alkalmazva nyertük a kívánt terméket acetonitrilben történő kristályosítás után.

Termelés = 228 mg (29%)

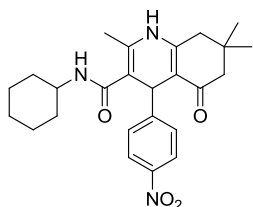
$R_f = 0,1$ (PE:EA 50:50)

$m/z = 432,4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H NMR (300 MHz. $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,88 (s. 3 H); 1,02 (s. 3 H); 1,82 - 2,04 (m. 1 H); 2,04 - 2,11 (m. 3 H); 2,11 - 2,24 (m. 1 H); 2,24 - 2,44 (m. 2 H); 5,09 (s. 1 H); 6,90 - 7,05 (m. 1 H); 7,23 (t. $J=7,87$ Hz. 2 H); 7,42 (m. $J=8,66$ Hz. 2 H); 7,52 (d. $J=7,64$ Hz. 2 H); 8,09 (m. $J=8,75$ Hz. 2 H); 8,88 (s. 1 H); 9,65 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 16,58; 26,21; 28,34; 31,51; 49,65; 106,52; 109,16; 119,11; 122,51; 122,68; 127,90; 128,09; 135,26; 138,61; 145,09; 150,50; 153,95; 166,24; 193,10

N-ciklohexil-2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxamid (9)



9

Bepárolva a reakcióelegyet etil-acetátot hozzáadva leszűrtük. vízzel. etil-acetáttal és petrol éterrel mostuk. Mivel még mindig tartalmazott vizet, ezért acetonitrilben szuszpendáltuk és bepároltuk, majd ezt a műveletet háromszor megismételtük.

Termelés : 250 mg (30%)

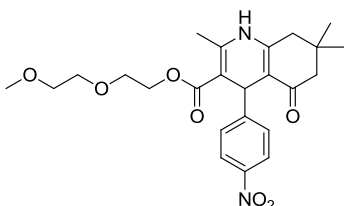
$m/z = 438,4$ $[\text{M}+\text{H}^+]$

Elemi analízis: C 62,53%. H 6,82%. N 6,02%

^1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (br. s., 3 H); 1,01 (br. s., 4 H); 1,08 (br. s., 2 H); 1,16 (br. s., 3 H); 1,57 (br. s., 5 H); 1,77 - 2,04 (m. 4 H); 2,04 - 2,21 (m. 1 H); 2,21 - 2,46 (m. 2 H); 3,47 (br. s., 1 H); 4,94 (s. 1 H); 7,37 (m. $J=8,29$ Hz. 2 H); 7,47 (d. $J=7,64$ Hz. 1 H); 8,08 (m. $J=8,20$ Hz. 2 H); 8,68 (br. s., 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 16,58; 24,50; 24,90; 26,58; 28,57; 31,74; 31,89; 32,04; 47,18; 49,91; 106,25; 109,74; 122,75; 128,40; 133,44; 145,24; 150,98; 154,31; 166,40; 193,19

2-(2-metoxietoxi)etil 2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát (11)



11

Az általános szintetikus eljárást alkalmazva kikristályosodik a termék, viszont nem elég tisztán, ezért 755 mg nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottunk szilikagél oszlopon eluensként PE:EtAc 1:1 használva.

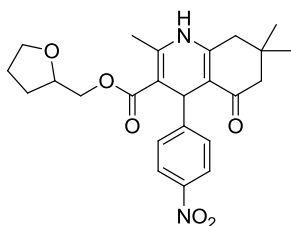
Termelés = 463 mg (51%)

$m/z = 394,3$ [$M+H^+$]

^1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,82 (s. 3 H); 1,00 (s. 3 H); 1,97 (d. $J=16,02$ Hz. 1 H); 2,18 (d. $J=16,11$ Hz. 1 H); 2,24 - 2,37 (m. 4 H); 2,41 (s. 1 H); 3,23 (s. 3 H); 3,36 - 3,67 (m. 6 H); 3,89 - 4,13 (m. 2 H); 4,97 (s. 1 H); 7,43 (m. $J=8,66$ Hz. 2 H); 8,07 (m. $J=8,75$ Hz. 2 H); 9,25 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 18,08; 26,20; 28,71; 31,88; 36,24; 49,78; 57,77; 62,41; 68,10; 69,19; 70,98; 101,93; 108,79; 122,86; 128,52; 145,35; 146,20; 149,82; 154,68; 166,08; 193,95

(Tetrahydrofuran-2-il)metil-2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát (15)



15

Az általános szintetikus eljárást alkalmazva kikristályosodik a termék, viszont nem elég tisztán, ezért 1020 mg nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottunk, szilikagél oszlopon eluensként PE:EtAc 1:1 használva.

$R_f = 0,1$

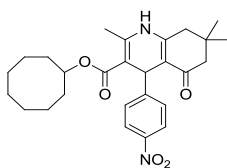
Termelés = 120 mg (15%)

$m/z = 441,3$ [$M+H^+$]

^1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,80 (s. 3 H); 1,00 (s. 3 H); 1,32 - 1,52 (m. 1 H); 1,65 - 1,87 (m. 3 H); 1,91 - 2,03 (m. 1 H); 2,07 (s. 1 H); 2,11 - 2,36 (m. 5 H); 2,41 (s. 1 H); 3,47 - 3,74 (m. 2 H); 3,79 - 4,08 (m. 3 H); 4,89 - 5,07 (m. 1 H); 7,42 (m. $J=8,66$ Hz. 2 H); 8,08 (m. $J=8,75$ Hz. 2 H); 9,26 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 18,40; 25,13; 26,42; 27,39; 27,53; 28,98; 32,14; 36,46; 50,06; 65,26; 67,34; 75,88; 102,04; 109,07; 123,15; 128,71; 145,64; 146,61; 150,05; 154,85; 166,26; 194,24

Ciklooktil 2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát (13)



13

Általános tisztítási eljárást alkalmazva nyertük a kívánt terméket

$R_f = 0,6$

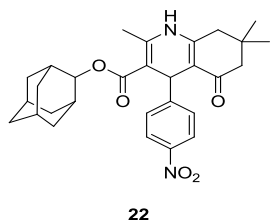
Termelés = 505 mg (55%)

$m/z = 467,3$ [$M+H^+$]

^1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,79 (s. 3 H); 1,00 (s. 3 H); 1,20 - 1,38 (m. 2 H); 1,38 - 1,53 (m. 9 H); 1,60 (br. s., 1 H); 1,67 (br. s., 2 H); 1,96 (d. $J=16,11$ Hz. 1 H); 2,07 - 2,29 (m. 2 H); 2,32 (s. 3 H); 2,36 - 2,48 (m. 1 H); 4,74 (br. s., 1 H); 4,95 (s. 1 H); 7,41 (m. $J=8,48$ Hz. 2 H); 8,09 (m. $J=8,57$ Hz. 2 H); 9,20 (s. 1 H);

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 18,07; 21,80; 22,03; 24,42; 26,10; 26,37; 26,47; 28,71; 30,15; 30,43; 31,82; 36,42; 49,79; 73,09; 102,38; 108,73; 122,80; 128,51; 145,29; 145,78; 149,72; 154,76; 165,36; 193,91

Adamantan-1-il-2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát (22)

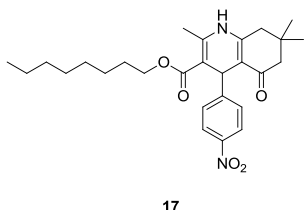


Bepárolva a reakcióelegyet etil-acetátot hozzáadva leszűrtük, vízzel, etil-acetáttal és petrol éterrel mostuk a kristályos terméket.

Termelés = 482,6 mg (51%)

^1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,63 - 0,86 (m. 3 H); 1,00 (s. 3 H); 1,57 (br. s., 6 H); 1,83 - 2,02 (m. 7 H); 2,06 (br. s., 3 H); 2,10 - 2,34 (m. 5 H); 2,34 - 2,46 (m. 1 H); 4,89 (s. 1 H); 7,40 (m. $J=8,85$ Hz. 2 H); 8,11 (m. $J=8,75$ Hz. 2 H); 9,13 (s. 1 H)

Oktil 2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát (17)



Az általános szintetikus eljárást alkalmazva kikristályosodik a termék, viszont nem elég tisztán, ezért 980 mg nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottunk. szilikagél oszlopon eluensként PE:EtAc 7:3 használva.

$R_f=0,6$

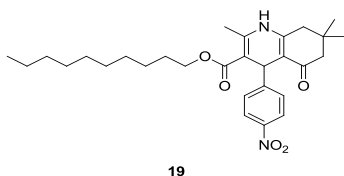
Termelés = 50 mg (5%)

$m/z = 469,5$ $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,56 - 0,92 (m. 6 H); 1,00 (s. 5 H); 1,06 - 1,32 (m. 8 H); 1,33 - 1,59 (m. 2 H); 1,85 - 2,07 (m. 1 H); 2,10 - 2,48 (m. 6 H); 3,70 - 4,09 (m. 2 H); 4,97 (s. 1 H); 7,42 (m. $J=8,57$ Hz. 2 H); 8,09 (m. $J=8,57$ Hz. 2 H); 9,24 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 14,44; 18,87; 22,59; 26,04; 26,91; 28,74; 29,17; 29,53; 31,73; 32,66; 37,13; 50,60; 63,72; 102,69; 109,62; 123,68; 129,26; 146,12; 147,02; 150,51; 155,53; 166,93; 194,76

Decil-2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát (19)



Az általános szintetikus eljárást alkalmazva kikristályosodik a termék, viszont nem elég tisztán, ezért 1020 mg nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítottunk, szilikagél oszlopon eluensként PE:EtAc 7:3 használva.

Termelés = 140 mg (20%)

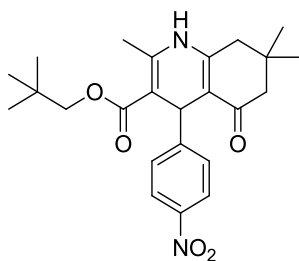
$m/z = 497,5$ $[\text{M}+\text{H}^+]$

^1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,78 (s. 3 H); 0,81 - 0,90 (m. 3 H); 0,91 - 1,15 (m. 10 H); 1,15 - 1,31 (m. 7 H); 1,43 (kin. $J=6,78$ Hz. 2 H); 1,90 - 2,03 (m. 1 H); 2,11 - 2,47 (m. 6 H); 3,66 - 4,06 (m. 2 H); 4,97 (s. 1 H); 7,42 (m. $J=8,85$ Hz. 2 H); 7,96 - 8,15 (m. 2 H); 9,24 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 14,19; 18,57; 22,35; 25,74; 26,63; 28,45; 28,92; 29,18; 29,22; 31,51; 32,37; 36,84; 50,34; 63,43; 102,42; 109,34; 123,38; 128,98; 145,85; 146,72; 150,23; 155,23; 166,64; 194,47

Neopentil-2,7,7-trimetil-4-(4-nitrofenil)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidrokinolin-3-karboxilát

(24)



24

Általános tisztítási eljárást alkalmazva nyertük a kívánt terméket.

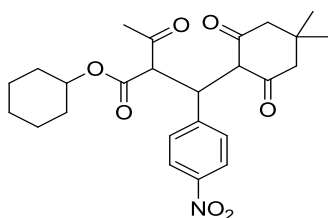
Termelés = 476 mg(53%)

$m/z = 427,3 [M+H^+]$

1H NMR (300 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 0,60 - 0,88 (m. 12 H); 0,99 (s. 3 H); 1,98 (d. $J=16,02$ Hz. 1 H); 2,08 - 2,32 (m. 2 H); 2,32 - 2,47 (m. 4 H); 3,62 (s. 2 H); 5,04 (s. 1 H); 7,43 (m. $J=8,75$ Hz. 2 H); 8,09 (m. $J=8,75$ Hz. 2 H); 9,28 (s. 1 H)

^{13}C NMR (75 MHz. DMSO- d_6) δ ppm 17,92; 25,64; 28,44; 30,41; 31,52; 35,69; 49,54; 72,07; 101,23; 108,50; 122,67; 128,00; 145,06; 146,28; 149,40; 154,01; 165,85; 193,70

Ciklohexil 2-((4,4-dimetil-2,6-dioxociklohexil)(4-nitrofenil)metil)-3-oxobutanoát (36)



36

Általános tisztítási eljárást alkalmazva nyertük a kívánt terméket.

Termelés = 701 mg (76%)

$m/z = 458 [M+H^+]$

Elemi analízis: C 65,75%, H 6,86%, N 3,06%

5. Irodalom

1. Hajdu, M. A Notch-jelátvitel elemei, funkcionális jelentősége és lehetséges kölcsönhatása a TGF β -jelúttal humán B-sejtes non-Hodgkin lymphoma és krónikus lymphoid leukémia sejtek túlélésében, Doktori értekezés, Semmelweis Egyetem, Budapest 2009.
2. Kramer, A.; Mentrup, T.; Kleizen, B.; Rivera-Milla, E.; Reichenbach, D.; Enzensperger, C.; Nohl, R.; Tauscher, E.; Görls, H.; Ploubidou, A.; Englert, C.; Werz, O.; Arndt, H. D.; Kaether, C., *Nature chemical biology* **2013**, 9 (11), 731-8.
3. Nohl, R.; Krämer, A.; Wesolowski, M.; Täuscher, E.; Görls, H.; Kaether, C.; Arndt, H.-D., 2014.
4. (a) Oswald, F.; Tauber, B.; Dobner, T.; Bourteele, S.; Kostezka, U.; Adler, G.; Liptay, S.; Schmid, R. M., *Molecular and cellular biology* **2001**, 21 (22), 7761-74; (b) Ilagan, M. X. G.; Kopan, R., *Cell* **2007**, 128 (6), 1246.e1-1246.e2.
5. Pece, S.; Confalonieri, S.; P, R. R.; Di Fiore, P. P., *Biochimica et biophysica acta* **2011**, 1815 (1), 26-43.
6. (a) Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1981**, 20 (9), 762-769; (b) Scriabine, A., *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **1987**, 9, S3-S7.
7. (a) Triggle, D. J., *The American Journal of Cardiology* **1986**, 58 (8), 3; (b) Dolin, S. J.; Patch, T. L.; Rabbani, M.; Taberner, P. V.; Little, H. J., *Neuropharmacology* **1991**, 30 (3), 217-224.
8. (a) Boer, R.; Gekeler, V., *Drugs Future* **1995**, 20; (b) Prashantha Kumar, B. R.; Masih, P.; Karthikeyan, E.; Bansal, A.; Suja; Vijayan, P., *Medicinal Chemistry Research* **2009**, 19 (4), 344-363.
9. Murthy, Y. L. N.; Rajack, A.; Taraka Ramji, M.; Jeson babu, J.; Praveen, C.; Aruna Lakshmi, K., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, 22 (18), 6016-6023.
10. (a) Wachter, G. A.; Davis, M. C.; Martin, A. R.; Franzblau, S. G., *Journal of medicinal chemistry* **1998**, 41 (13), 2436-8; (b) Kharkar, P. S.; Desai, B.; Gaveria, H.; Varu, B.; Loria, R.; Naliapara, Y.; Shah, A.; Kulkarni, V. M., *Journal of medicinal chemistry* **2002**, 45 (22), 4858-4867.
11. Malaisse-Lagae, F.; Mathias, P. C. F.; Malaisse, W. J., *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1984**, 123 (3), 1062-1068.
12. Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I., *Tetrahedron* **1986**, 42 (20), 5729-5738.
13. Hantzsch, A., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1881**, 14 (2), 1637-1638.

14. Moghaddam, F. M.; Saeidian, H.; Mirjafary, Z.; Sadeghi, A., *J Iran Chem Soc* **2009**, 6 (2), 317-324.
15. Wang, L.-M.; Sheng, J.; Zhang, L.; Han, J.-W.; Fan, Z.-Y.; Tian, H.; Qian, C.-T., *Tetrahedron* **2005**, 61 (6), 1539-1543.
16. Gunduz, M. G.; Safak, C.; Kaygisiz, B.; Kosar, B. C.; Simsek, R.; Erol, K.; Linden, A., *Arzneimittel-Forschung* **2012**, 62 (4), 167-75.
17. Menéndez, J.; Sridharan, V.; Ruiz, M., *Synthesis* **2009**, 2010 (06), 1053-1057.

6. Összefoglalás és következtetések

Dihidropiridin **1**-nek egy teljesen új hatásmódja van a Notch szignalizációra, mivel a jelzésrendszer egy korai szakaszán, a pre-ER kilépési szakaszba, fejt ki a hatását. Ez teszi egyedivé a többi inhibitorhoz képest, mivel a többségük a γ -szekretáz hasítási helyén hat, ami nemcsak a Notch-ra specifikus. A dihidropiridin szerkezetének módosítása előnyös, mivel a hatásmódját lehet így vizsgálni.

Összefoglalva a kutatást tíz β -keto-észter és β -keto-amid prekuzort szintetizáltunk és sikeresen használtunk nem szimmetrikus dihidropiridinek előállítására. Ezen felül számos amin és aldehid prekuzorral hajtottunk végre dihidropiridin szintézist. Végül egy közti terméket sikerült elkülönítenünk, ami igazolja Katrizky által javasolt mechanizmus helyességét.

Következtetésként elmondható, hogy egy 23 új dihidropiridint tartalmazó molekulakönyvtárat sikerült létrehozunk. Az előállított vegyületeket fel lehet használni bioaktivitás mérésre a Notch szignalizáció esetében.²

Köszönetnyilvánítás

A kutatáshoz szükséges anyagi támogatást a 2013-as Erasmus Mobility program biztosította. A laboratóriumot, anyagokat és a szükséges berendezéseket a Jénai Friedrich-Schiller egyetem szolgáltatta.