



**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

---

**Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar**

**GALANTAMIN INTERMEDIEREK ÉS SZÁRMAZÉKOK  
SZINTÉZISE**

**TDK DOLGOZAT**

*Készítette:* **Lengyel Zsófia**  
IV. éves BSc hallgató

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

*Konzulens:* **Dr. Szántay Csaba**  
akadémikus

**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

**Szerves Kémia és Technológia Tanszék**

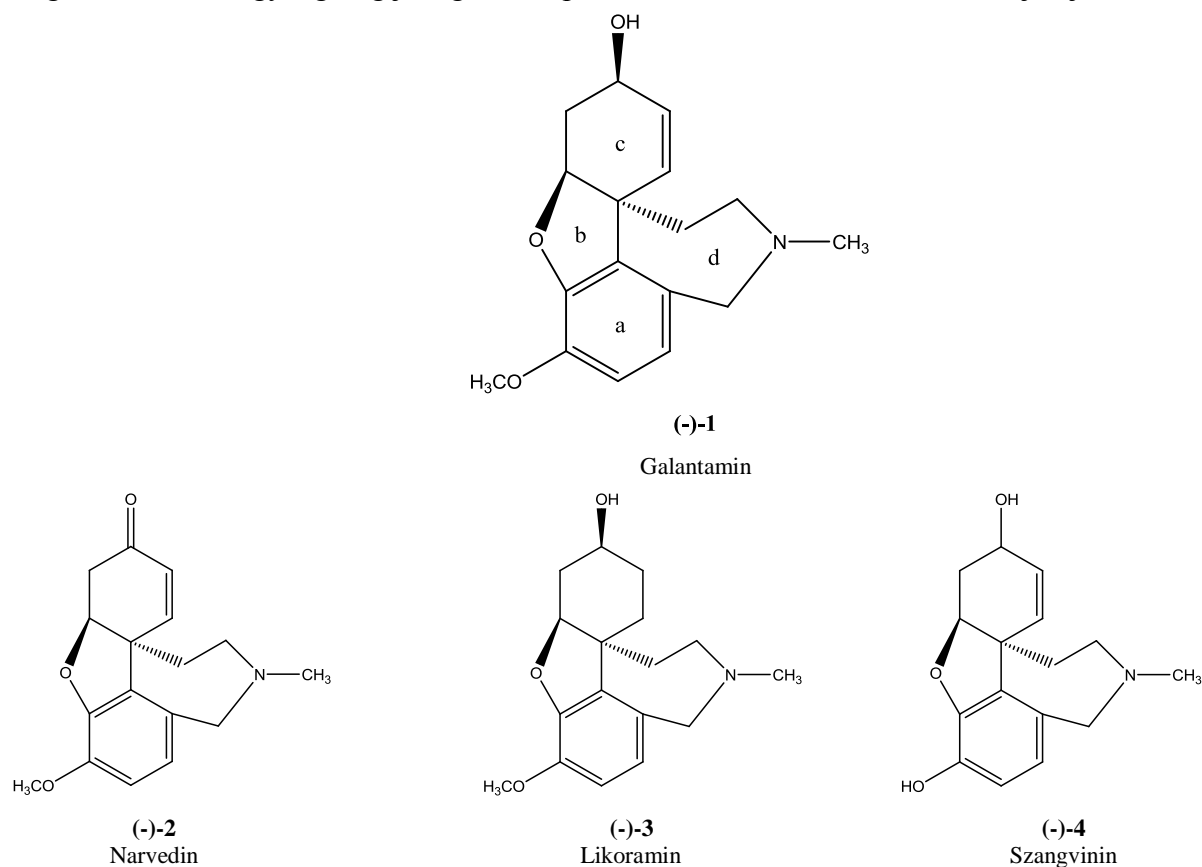
**Budapest, 2012**

## Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	3
2. Célkitűzés.....	5
3. Irodalmi áttekintés.....	7
3.1. A galantamin szintézise.....	7
3.2. Galantamin-származékok szintézise.....	17
4. Saját munkám.....	23
4.1. Galantamin intermedierek szintézise.....	23
4.2. Galantamin-származékok előállítása.....	31
5. Kísérleti rész.....	33
6. Összefoglalás.....	40
7. Irodalomjegyzék.....	43
8. Köszönetnyilvánítás.....	45

# 1. Bevezetés

A (-)-galantamin [(-)-1] az *Amaryllidaceae* alkaloidok sorába tartozik a narvedin [(-)-2], likoramin [(-)-3] és szangvinin [(-)-4] vegyületekkel együtt. A gyógyászatban ma már világszerte alkalmazzák: Ausztriában, Svédországban és Angliában az Alzheimer-kór kezelésére használják, de már Európa-szerte és az Egyesült Államokban is a galantaminnal kapcsolatos vizsgálatok az utolsó fázisban vannak. Magyarországon Nivalin néven van forgalomban, izomgyengeség jellegű kórképekben és kurare-hatás kivédésére ajánlják<sup>1</sup>.



1. ábra: Galantamin [(-)-1] és rokonszármazékai

A galantamin élettani hatása kettős: részben szelektív acetilkolin-észteráz, illetve butirilkolin-észteráz inhibitor, részben nikotin-receptor modulátor<sup>2</sup>.

Az Alzheimer-kór kialakulásában nagy szerepet játszik a csökkent acetilkolin-szint. A galantamin a nikotin-receptorok modulációjára kifejlesztett szerepe révén acetilkolint szabadít fel, mely lassíthatja a betegség előrehaladását. Mindemellett ez az egyetlen olyan Alzheimer-kór kezelésére szolgáló ismert szer, mely pozitív hatással van a kognitív teljesítményre (emlékezés folyamata, tanulás), a mindennapi élet tevékenységeire és magatartási zavarokra.

Korábban a galantamint extrakcióval állították elő nárciszból (*Narcissus Pseudonarcissus* L., 2. ábra) vagy a hóvirág (*Galanthus Woronowii*) hagymájából<sup>3</sup>, ám így az ára igen magas volt: 1994-es adatok szerint kilogrammja elérte az 50.000 dollárt<sup>4</sup>. A növekvő igények, a magas ár és a korlátozott alapanyag-ellátás indokolja azokat az erőfeszítéseket, amelyeket különböző kutatócsoportok tesznek a hatékony ipari szintézismódszerek kidolgozására.



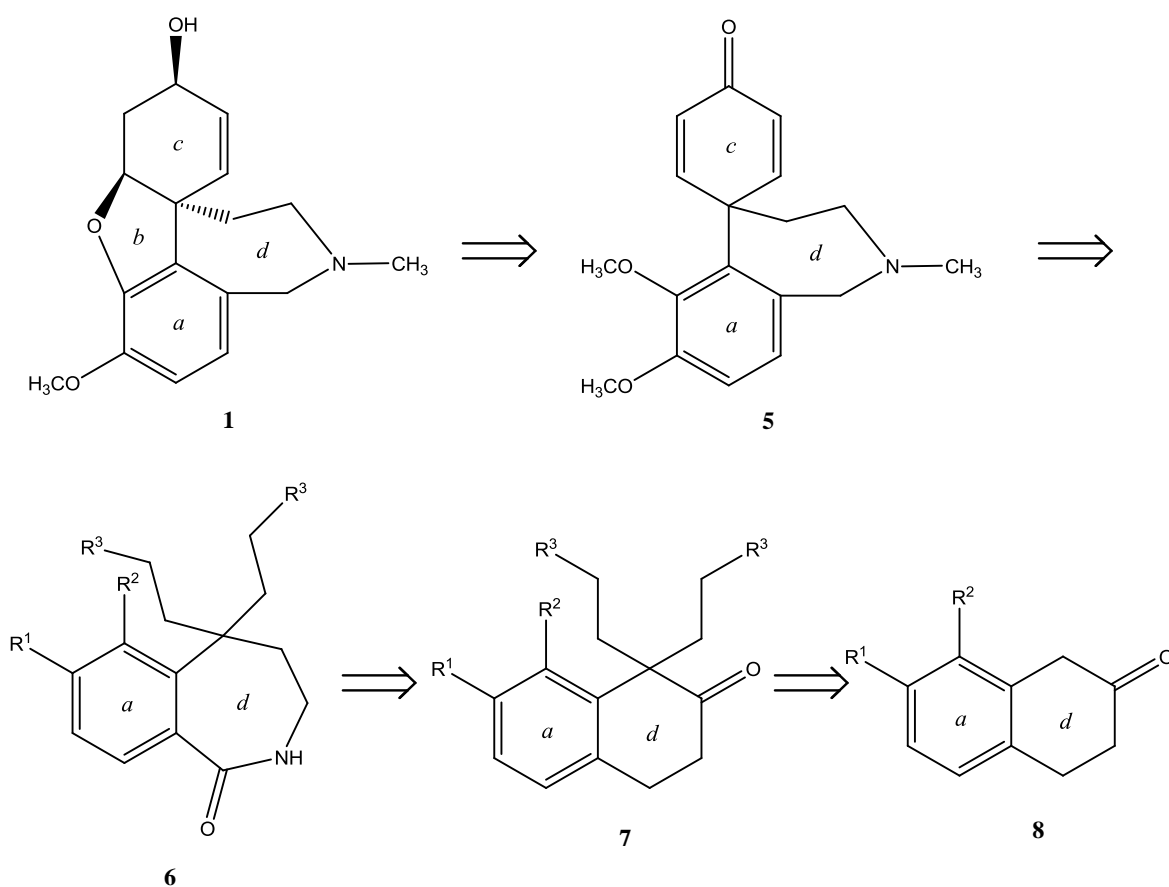
2. ábra: *Narcissus Pseudonarcissus* L.

Az eddig ismert szintézisek többsége a biomimetikus intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolás módszerét alkalmazta a galantamin előállításánál, amelyben a kvaterner szénatom kialakult. Egy másik lényeges módszer az intramolekuláris Heck-reakció, amikor is a benzofuránvázat tartalmazó triciklus felépítése után került sor az azepingyűrű kialakítására (lásd Irodalmi áttekintés).

Az utóbbi időben a galantamint, mint „lead” molekulaszervezetet használják olyan származékok szintézisére, melyek acetilkolin-észteráz inhibitorokként viselkedhetnek. Az eddig ismert szintézismódszerek (lásd Irodalmi áttekintés) azonban kevésbé teszik lehetővé a szerkezet szélesebb körű variációját

## 2. Célkitűzés

A Szántay Csaba akadémikus irányításával működő kutatócsoportnak egy olyan új szintézismódszert sikerült kidolgoznia a galantamin (**1**) előállítására, mely egyszerű reagenseket, alapanyagokat és egyszerű reakciókat alkalmaz. Eszerint – az irodalomban leírt eddigi módszerektől eltérően – a megfelelő *a-d* benzazepingyűrű felépítése után alakítják ki a spiro *c* gyűrűt, amelyet a *b* gyűrűzárás követ. Ez a módszer lehetővé teszi számos aromás *a* gyűrűben és *d* gyűrű nitrogénjén helyettesített származék előállítását, s ez igen fontos a szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata szempontjából.



3. ábra: Retroszintézis

A szintézis kiinduló anyaga az aromás gyűrűn megfelelően helyettesített ( $R^1$ ,  $R^2=H$ , OMe) 2-tetralon származék (**8**). Az oxocsoport lehetővé teszi olyan helyettesítők beépítését az 1-es helyzetbe, ahol  $R^3$  a későbbi spirogyűrű (*c*) ciklizálására alkalmas csoport (**7**). Először kialakítják az azepingyűrűt (*d*), majd ezután sor kerül a spiroketon ciklizálására (*c*), melyet

aztán telítetlen ketonná (**5**) alakítanak. A metoxicsoprot demetilezése után már lehetőség nyílik eljutni a galantaminhoz (**1**) vagy annak valamilyen származékához.

Mivel a szintézishez szükséges 2-tetralon származék előállítása hozzáférhetetlen kiindulási anyagokból indul ki, a csoport kidolgozott egy 10 lépésből álló reakciósorozatot a 7,8-dimetoxi-2-tetralon (**84**) előállításához. A feladatomban kettős: egyrészt az említett kulcsintermedier előállítását célzó reakciók optimalizálása, másrészt új galantamin-származékok szintézise.

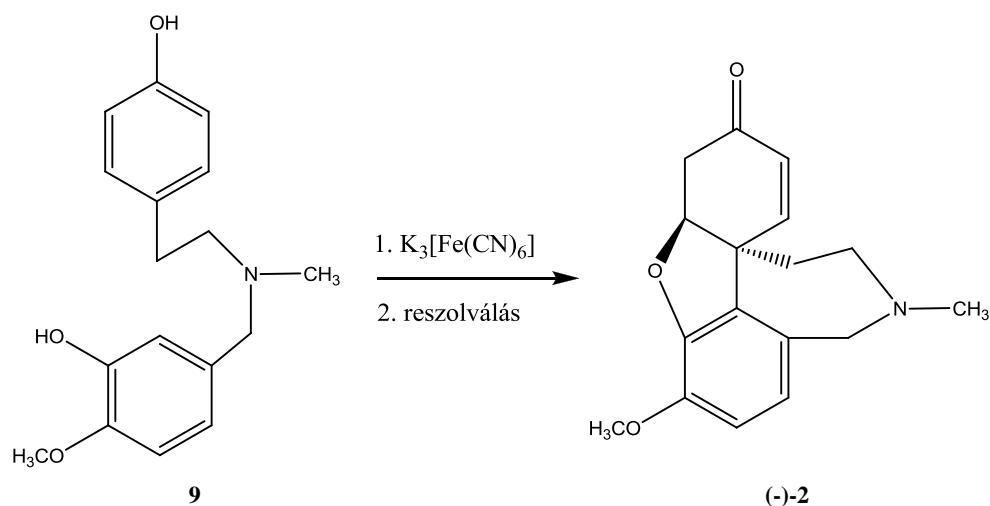
### 3. Irodalmi áttekintés

Az irodalomban kutatva számos módszert találunk a galantamin és származékainak előállítására, ez is alátámasztja a vegyület jelentőségét. 2006-ban megjelent egy összefoglaló közlemény<sup>5</sup>, amely részletesen foglalkozik a galantamin szintézismódszereivel, származékaival és farmakológiájával. A fejezet első részében így csak a fontosabb előállítási módszereket mutatom be, a második részében pedig néhány származékképzési reakciót ismertetek.

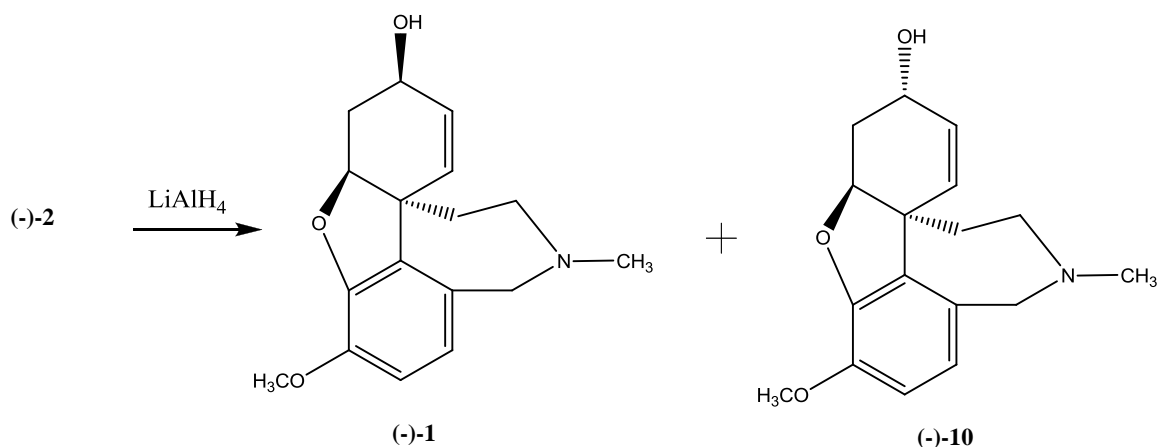
#### 3.1. A galantamin szintézise

Az eddig ismert szintézisek többsége norbelladin (**9**) származékokból kiindulva az *intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolás* módszerét alkalmazta a galantamin előállítására.

Barton és Kirby<sup>6</sup> a **9** difenolból indultak ki és különböző körülmények között oxidációt végeztek, így racém narvedinhez jutottak alacsony termeléssel. A narvedint rezolválták, majd a (-)-narvedint [(-)-**2**] lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-tal redukálva sikerült szintetizálni a (-)-galantamint [(-)-**1**] és az (-)-epigalantamint [(-)-**10**] igen alacsony termeléssel. Oxidáló ágensként mangán-dioxidot, ólom-dioxidot, ezüst(I)-oxidot és kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-ot használtak. A módszer preparatív jelentősége csekély, azonban a szintézis során igazolták a galantamin abszolút konfigurációjáról alkotott korábbi elképzeléseket.

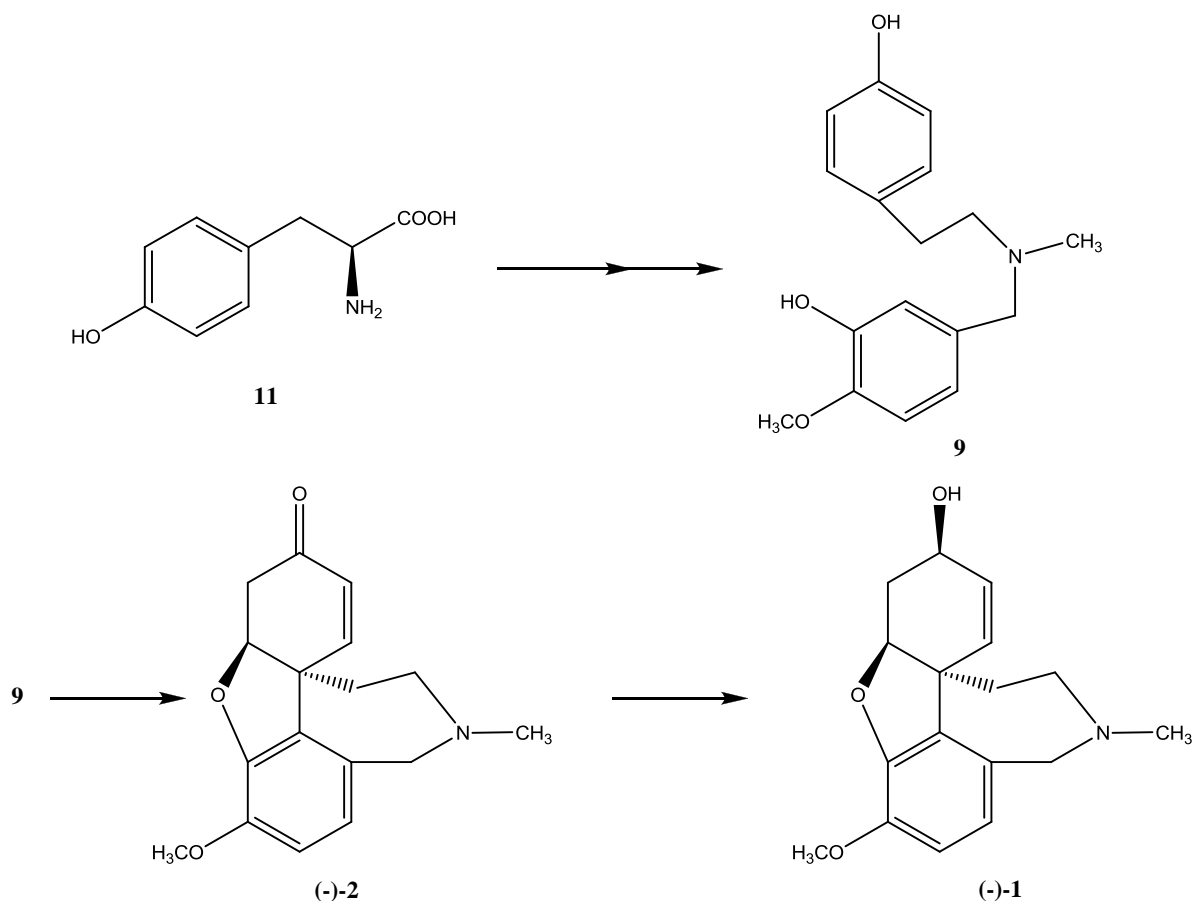


4. ábra: (-)-Narvedin [(-)-**2**] szintézise



5. ábra: Barton-Kirby féle galantamin [(-)-1] szintézis

A (-)-galantamin bioszintézisének<sup>7</sup> kiinduló anyaga az L-tirozin (**11**). A reakció N,O-dimetilnorbelladin orto-para intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolásával keletkező (-)-narvedinen [(-)-2] keresztül megy.

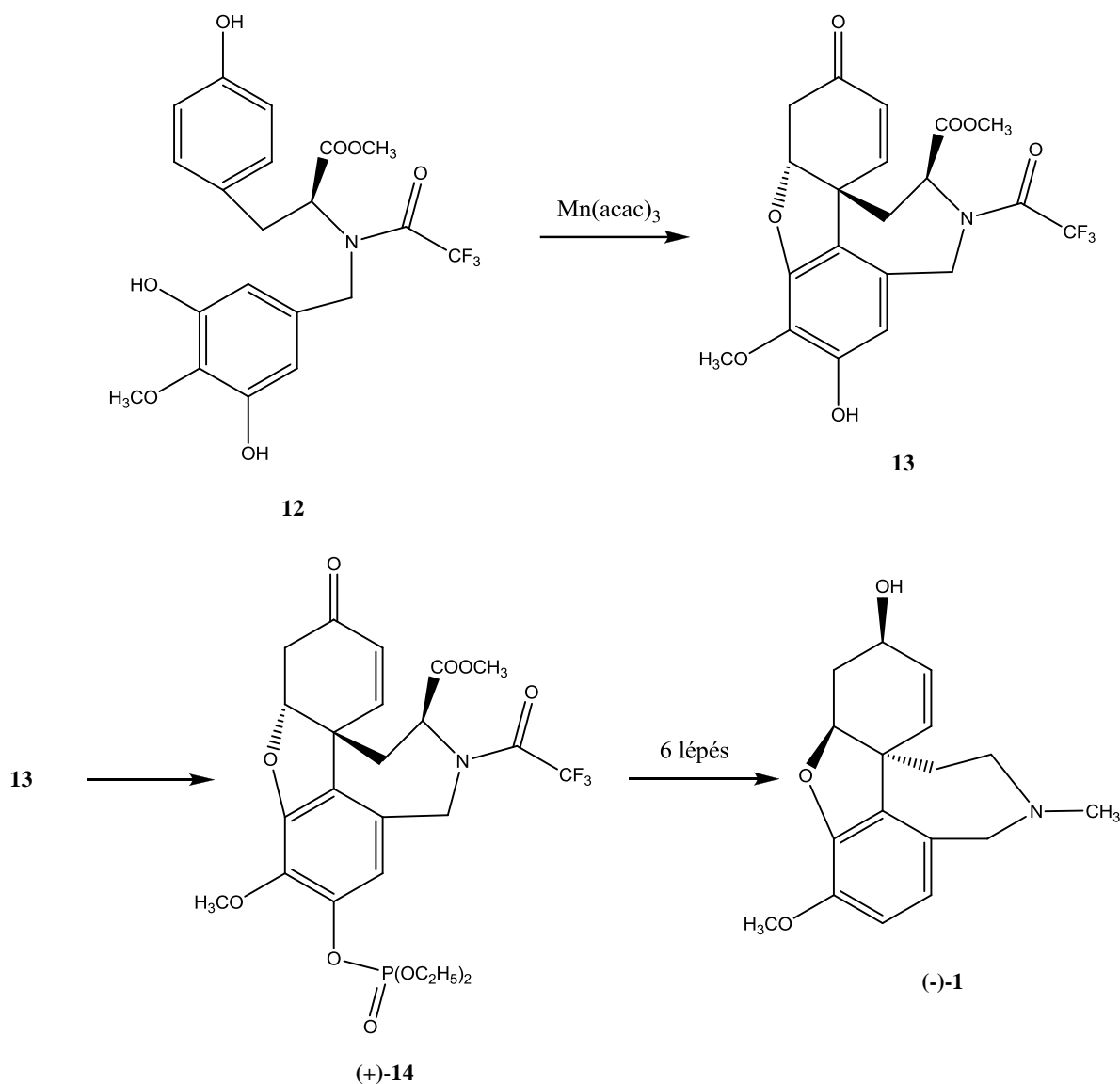


6. ábra: Galantamin [(-)-1] bioszintézise

Shimizu és munkatársai<sup>7</sup> így szintézisük alapvegyületének az L-tirozint (**11**) választották, melyből elég magas, 77%-os kitermeléssel sikerült előállítaniuk a (-)-norbelladin



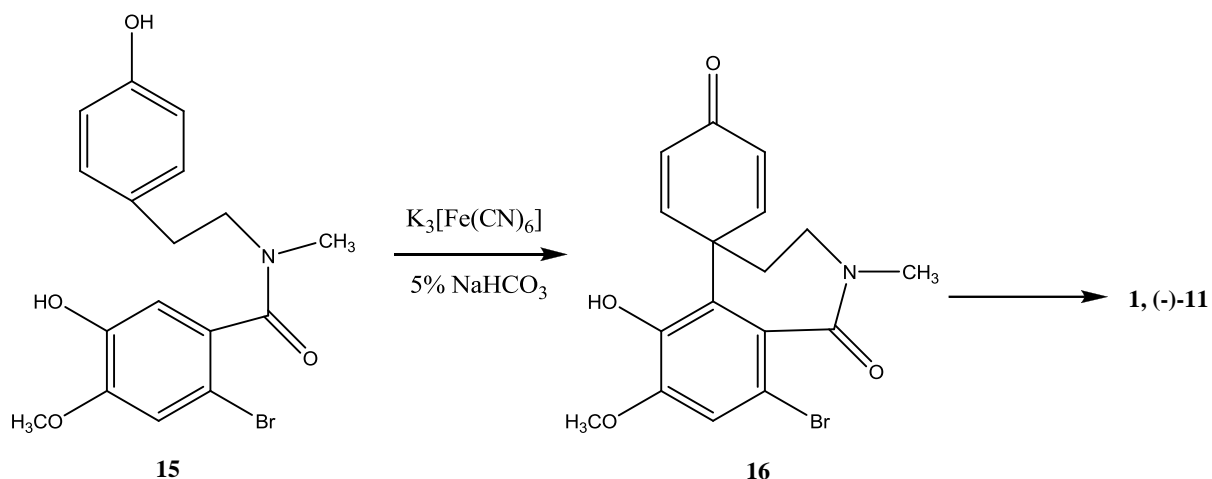
(**12**) típusú fenolt. Ezt 5 ekvivalens [tris(acetilacetonát)-mangán(III)] reagenssel oxidálták acetonitrilben 5 órás forralással (+)-narvedin típusú enonná (**13**). Ezt a vegyületet dietil-klór-foszfáttal reagáltatva a (+)-**14** keletkezett, amelyből a (-)-galantaminhoz [(-)-**1**] 6 lépésen keresztül jutottak el. Később a **13** vegyület előállításának módszerét tovább finomították<sup>8</sup>, ennek következtében a termelést 15%-kal sikerült növelni.



7. ábra: A (+)-**14** vegyület és galantamin [(**-**)-**1**] szintézise

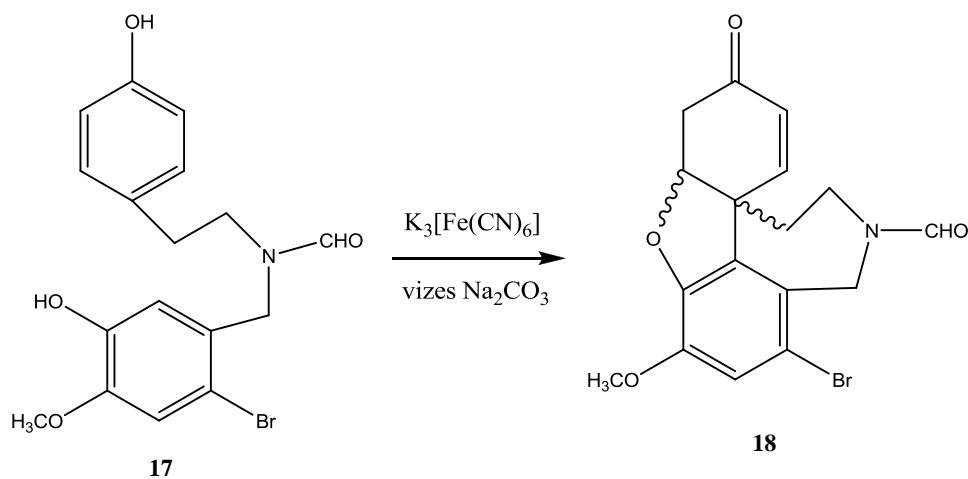
Vlahov és munkatársai<sup>9</sup> a **15** vegyületből indultak ki. Oxidáló ágensként kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-ot használtak kloroformban és 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében a reakcióelegyet 60 °C-on, 90 percen keresztül kevertették. A narvedin típusú dienont (**16**) így 15%-os termeléssel kapták meg. A továbbiakban mikrobiológiai

transzformációt hajtottak végre, végül lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-tal végzett redukálás után megkapták a racém galantamint (**1**) és az (-)-epigalantamint [(-)-**11**].

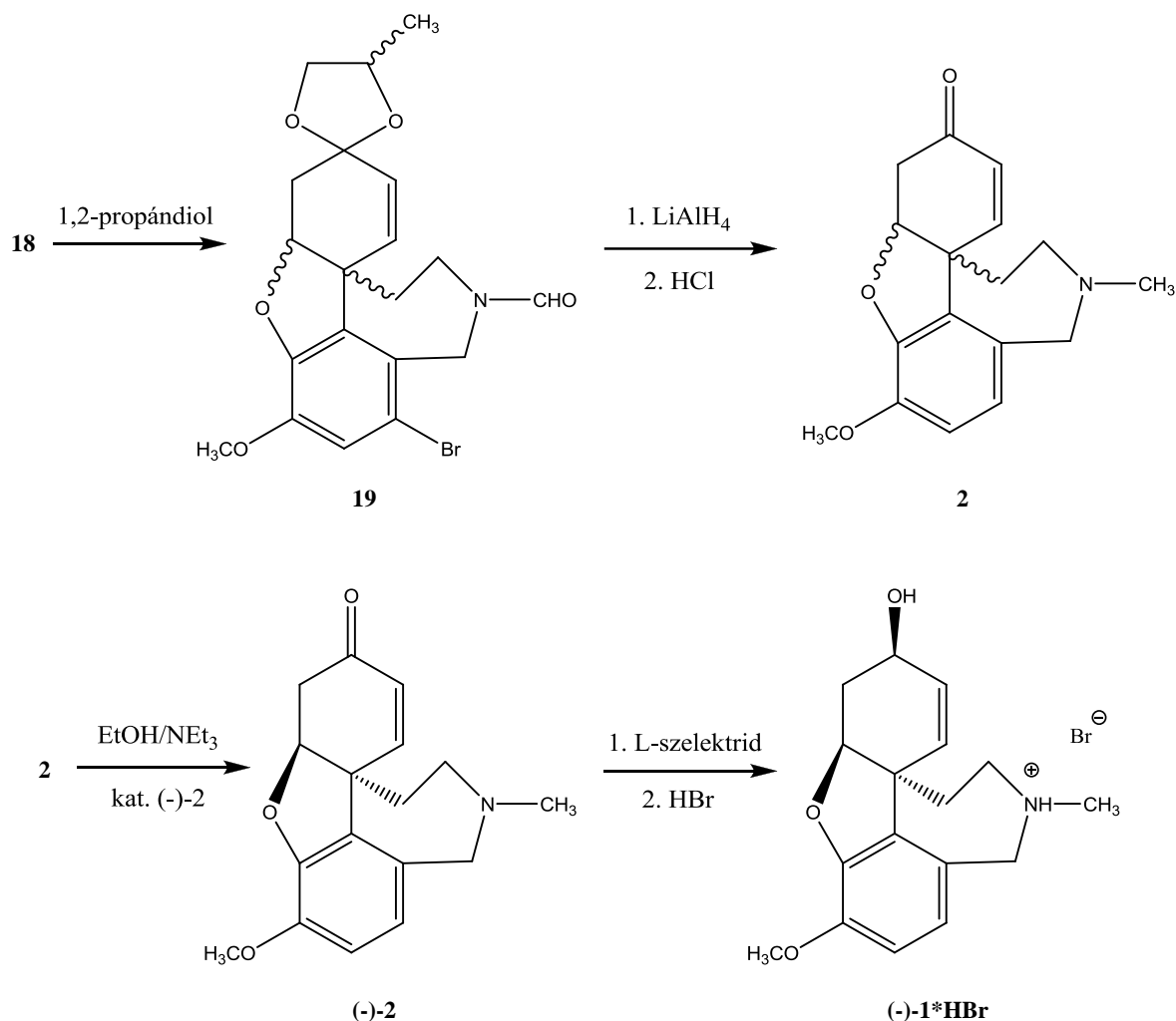


8. ábra: A galantamin (**1**) és epigalantamin [(-)-**11**] előállítása

Czollner és munkatársai<sup>10</sup> 3,4-dimetoxibenzaldehyd metanolban végrehajtott bromozásával, és az ezt követő 83%-os kénsavban végzett demetilézéssel jutottak el a 6-brom-izovanillinig. Ezt 4-(2-aminoetil)-fenollal kondenzálták, a keletkezett imint nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal redukálták, majd etil-formáttal formilezték és így kapták a **17**-es vegyületet. Az oxidatív ciklizációt kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-tal hajtották végre toluol és vizes nátrium-karbonát elegyében, így jutottak a bróm-narvedinhez (**18**) 45-50%-os termeléssel. Ezt követően a ketocsoportot 1,2-propándiollal (**19**) védték, majd száraz levegővel aktivált lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-tal redukálták racém narvedinné (**2**). A racém narvedinből (-)-narvedin alkalmazásával másodfajú aszimmetrikus transzformációval 80%-os termeléssel kapták a (-)-narvedint [(-)-**2**]. Ezt L-szelektrid segítségével redukálták (-)-galantaminná [(-)-**1**], majd hidrogén-bromid sót képeztek belőle [(-)-**1**\*HBr].



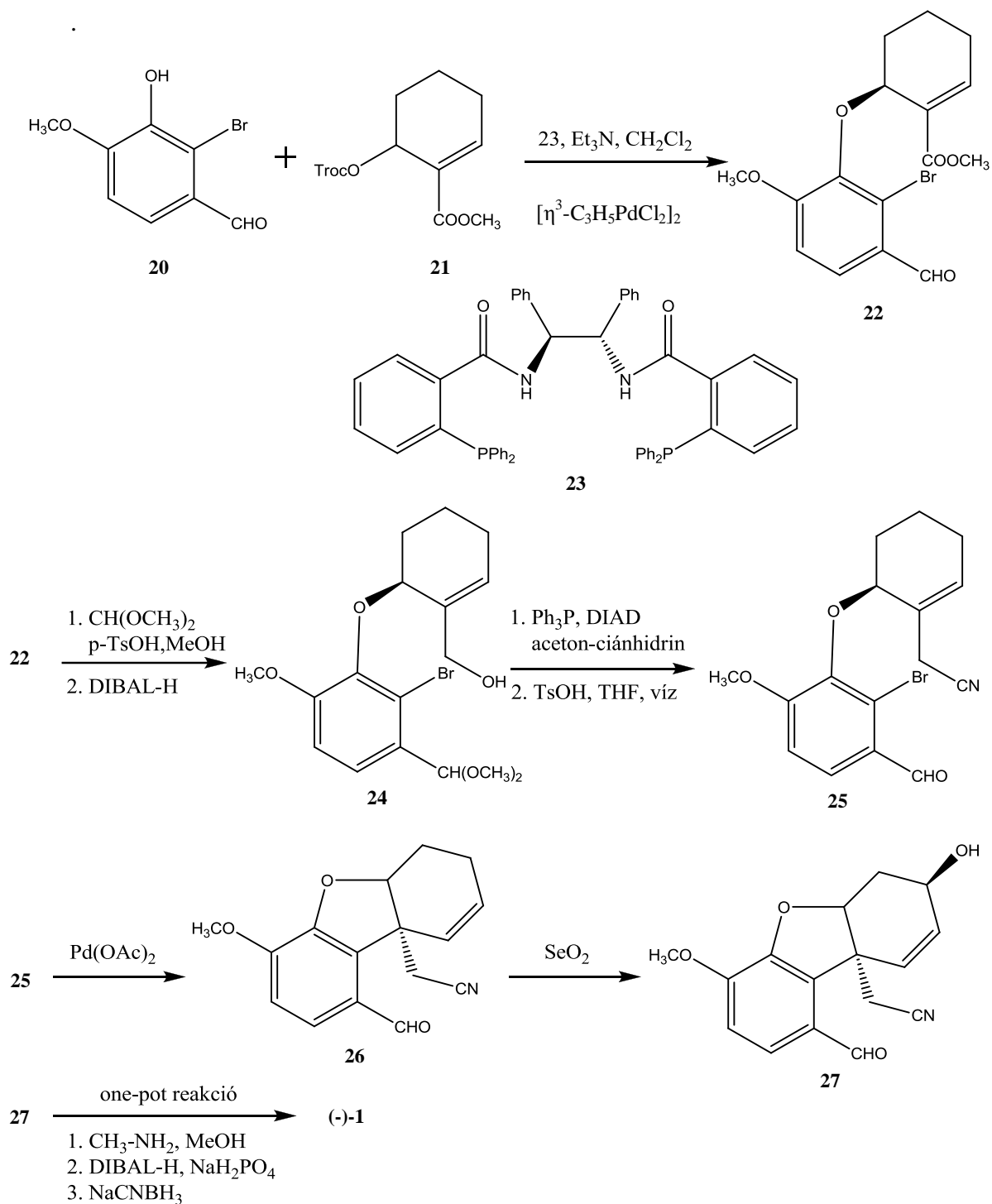
9. ábra: Bróm-narvedin (**18**) előállítása



10. ábra: A galantamin sójának **[(-)-1\*HBr]** szintézise

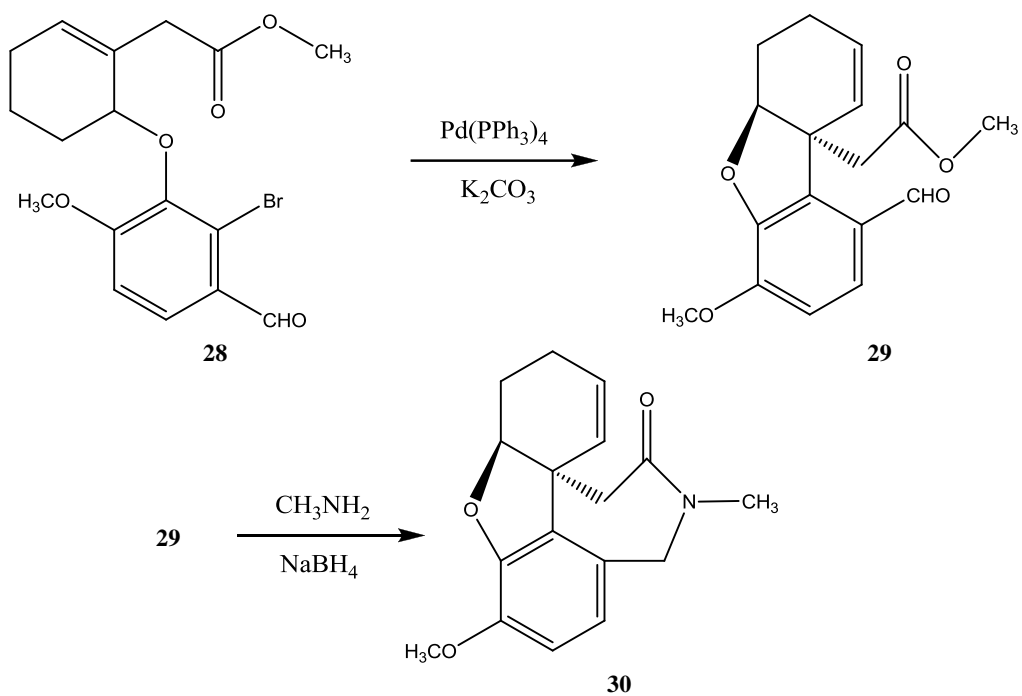
A következőkben olyan szintéziseket említek meg, melyek nem az intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolást használják a gyűrű kialakítására, hanem intramolekuláris *Heck-reakcióval* kialakítják a benzofuránvázat, majd bezárják az azepingyűrűt.

A *Trost-féle* enantioszelektív szintézis<sup>11,12</sup> kiindulási anyagai a 2-bróm-izovanillin (**20**) és a triklóretoxikarbonil-csoporttal helyettesített ciklohexenol-észter (**21**). A két vegyület palládium-katalizálta reakciója a **23** királis ligand jelenlétében a **22** arilétert eredményezte. Ezután az aldehid-funkciót trimetil-ortoformiáttal védték, és az észtercsoportot DIBAL-H alkalmazásával a megfelelő alkohollá (**24**) redukálták. A **25** telítetlen nitrilt módosított Mitsunobu-reakcióval állították elő, majd az aldehidről eltávolították a védőcsoportot. A **25** vegyület Heck-reakciója a **26** benzofuránhoz vezetett, melynek szelén-dioxiddal végrehajtott reakciója a galantaminnak megfelelő térállású **27** hidroxivagyületét adta. Végül a galantaminhoz **[(-)-1]** one-pot reakcióval sikerült eljutniuk.



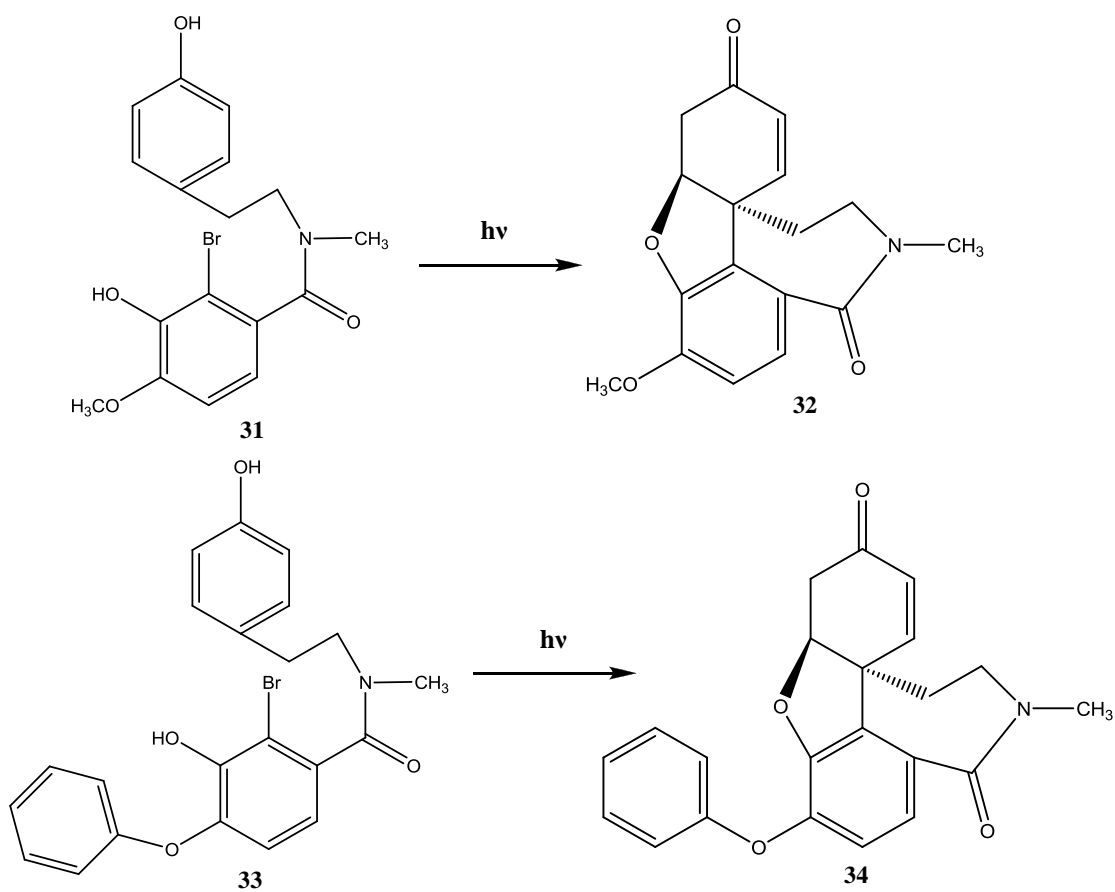
11. ábra: Trost-féle enantioszelektív szintézis

*Pilger és munkatársai*<sup>13</sup> szintén a Heck-reakciót alkalmazták a 2-bróm-izovanillin származékból (28) történő benzofurán származék (29) előállítására. A tetraciklusos galantamin-vázat (30) metil-amin és nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal végzett redukív aminálással kapták. Terveik szerint a továbbiakban az amid redukciójával és az allil-helyzet funkcionálizálásával juthatnak el a racém galantaminhoz (1).



12. ábra: Pilger-féle szintézis

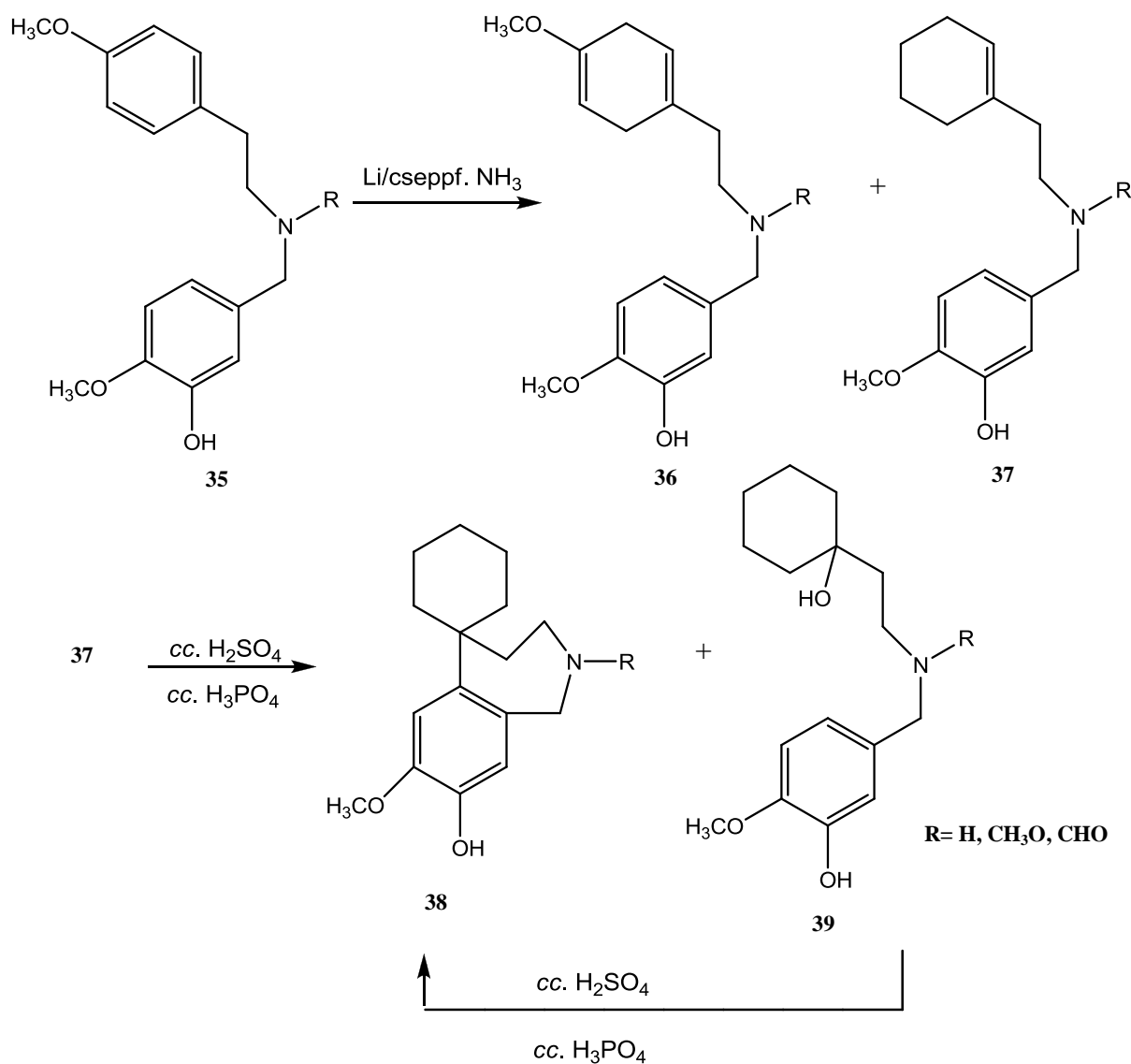
A galantamin előállítására a intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolás és Heck-reakción kívül *egyéb módszerek* is léteznek.



13. ábra: Előállítás fotokémiai úton

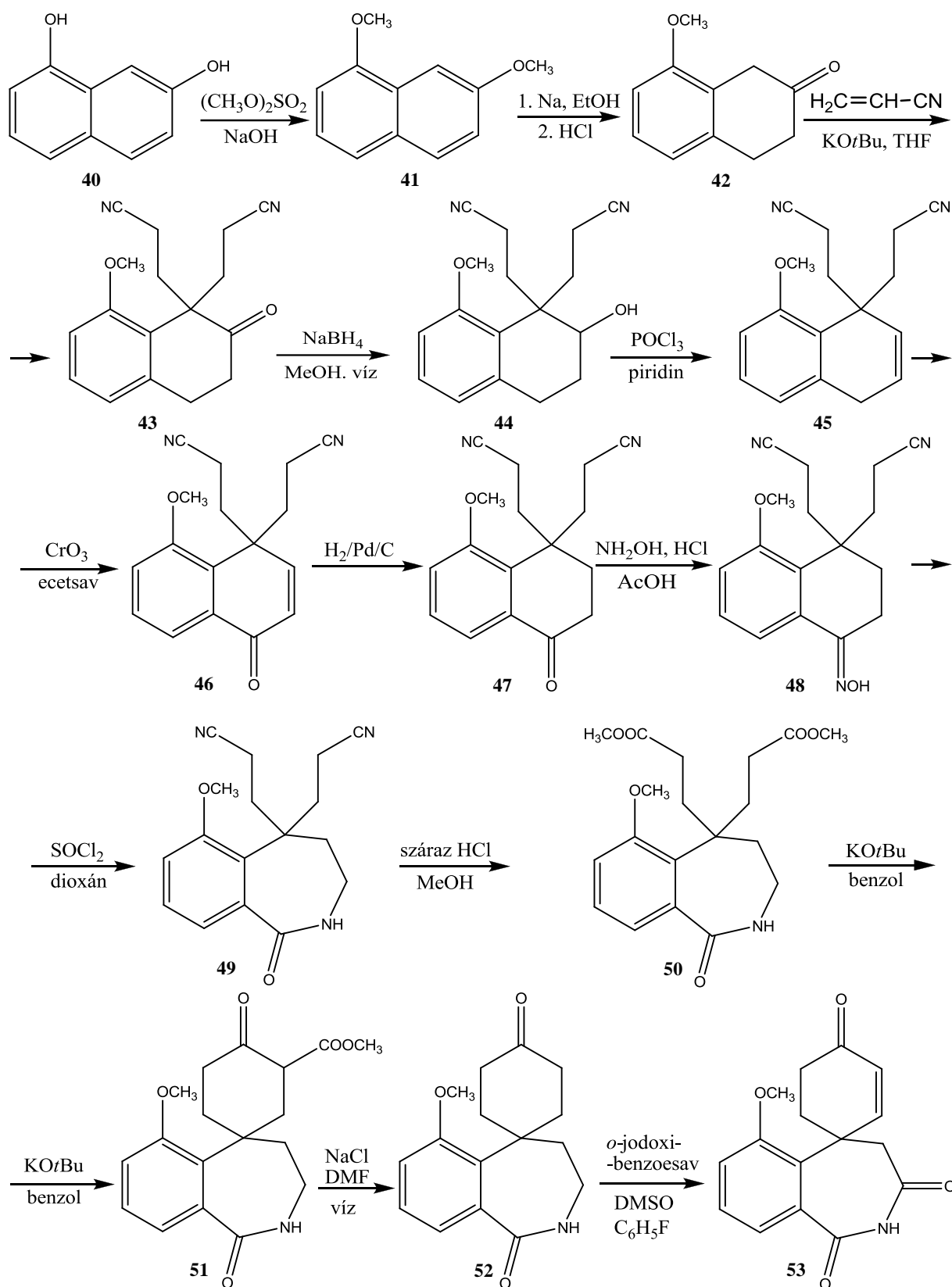
Így például fotokémiai úton<sup>14</sup> is sikerült eljutni narvedin típusú enonokhoz (**32,34**) brómfenol-amidokból (**31,33**) kiindulva. A reakció során az amidok vizes nátrium-hidroxidos oldatát higanygőz lámpákkal sugározták be 6-8 órán keresztül.

Kutatócsoportunkban korábban *Grewe-ciklizációval* próbálták bezárni az azepingyűrűt<sup>15</sup>. A **35** amin Birch-redukciójával kapták a **36** enolétereget, valamint a **37** ciklohexén-származékokat. Terveik szerint a **36** vegyület Grewe-ciklizációjával juthattunk volna el a spiro-szubsztituált-benzazepinhez, azonban a reakciót különböző körülmények között, többféle kiindulási vegyülettel is elvégezték, ám csak mellékreakciók mentek végbe. Egyedül a ciklohexén-részt tartalmazó vegyületet (**37**) sikerült gyűrűvé zárni (**38**), így ez volt az első eset, hogy a héttagú-gyűrű kialakítása Grewe-ciklizációval történt.



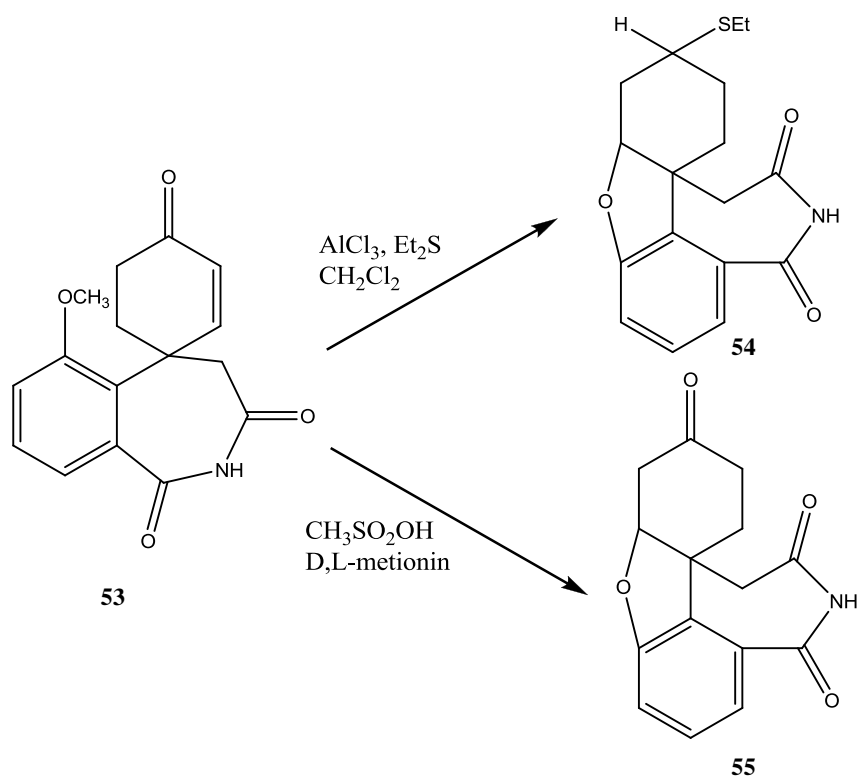
14. ábra: Héttagú-gyűrű kialakítása Grewe-ciklizációval

Kutatócsoportunkban korábban már kidolgozták az előző fejezetben bemutatott retroszintetikus útnak megfelelő modellszintézist<sup>16</sup>. Később a metoxicsoprotot nem tartalmazó szintézist kiterjesztették a monometoxi sorra is<sup>17</sup>.



15. ábra: Kutatócsoportunk szintézissora

A szintézis kiinduló vegyülete a 8-metoxi-2-tetralon (**42**), melyet az 1,7-dihydroxinaftalin (**40**) dimetil-szulfáttal történő metilezésével és az így keletkezett vegyület (**41**) Birch-redukciójával állítottak elő. A **42** vegyület 1-es helyzetébe jó termeléssel sikerült bevinniük két cianoetil csoportot akrilnitril segítségével. Az így nyert ketont (**43**) nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal redukálták, majd a keletkezett alkoholt (**44**) piridinben történő foszfor-oxikloridos forralással kvantitatíve a megfelelő telítetlen származékká (**45**) alakították. A következőkben az olefint (**45**) króm-trioxiddal oxidálták, ezzel előállítva a telítetlen ketont (**46**), melyet aztán csontszenes palládium katalizátor mellett hidrogéneztek. A telített ketonból (**47**) hidroxilamin segítségével oximot képeztek (**48**), melyet aztán tionil-kloriddal dioxánban, Beckmann-átrendeződéssel benzo[c]azepinonná alakították (**49**). A nitrilcsoportokat Pinner-reakcióval alakították észterré. A kívánt spiroterméket (**51**) Dieckmann-kondenzációval állították elő benzolban, kálium-*tercier*-butiláttal. A spiroketon demetoxikarbonilezését a ciklohexanon gyűrűben a szén-szén kettős kötés kialakítása követte Nicolau és társai módszere<sup>18</sup> alapján *o*-jodoxibenzoészavval. Az így nyert imidet (**53**) többféle módon is próbálták O-demetilezni:



16. ábra: O-demetilezési reakciók

Az alumínium-trikloriddal katalizált dietil-szulfidos reakció egy nem várt diasztereomer elegy képződéséhez vezetett (**54**). Végül a demetilezést metánszulfonsav/D,L-metionin demetilező rendszerrel sikerült megoldani.



A metoxicsoportot nem tartalmazó és a monometoxi-sor vegyületeinek előállításán kívül kutatócsoportunk megoldotta a 7,8-dimetoxi-2-tetralon **(84)** egyszerű reakciókat alkalmazó szintézisét<sup>19</sup> is, melyet majd a **Saját munkám** című fejezetben részletesen is ismertettek.

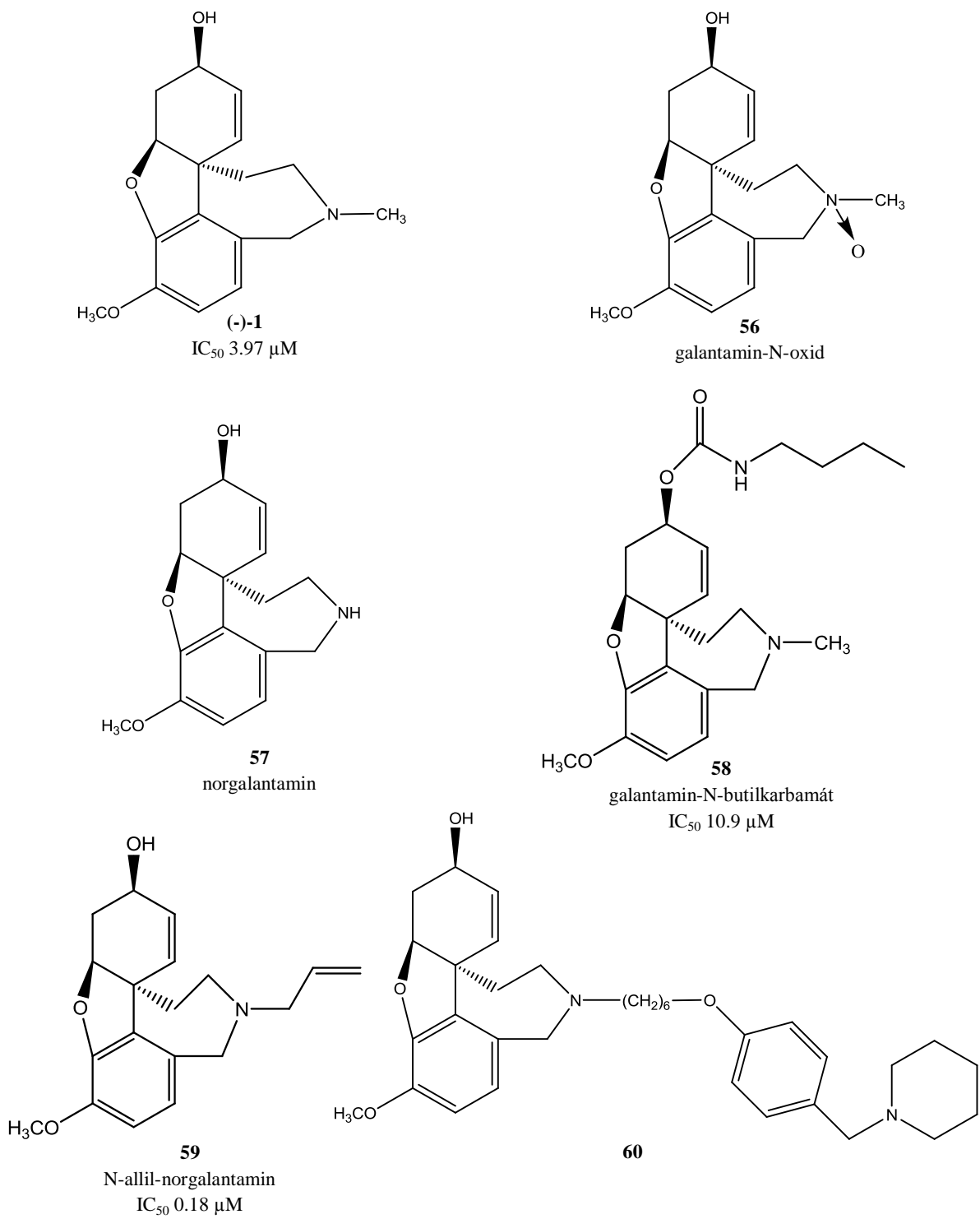
### 3.2. Galantamin-származékok szintézise

A következő részben néhány fontosabb származékképzési reakciót mutatok be. A funkciós csoportok (fenolos hidroxil-, gyűrűs NH-, hidroxil-csoport) módosításán kívül az egyes gyűrűs szerkezeti részek megváltoztatására is számos példát találhatunk az irodalomban.

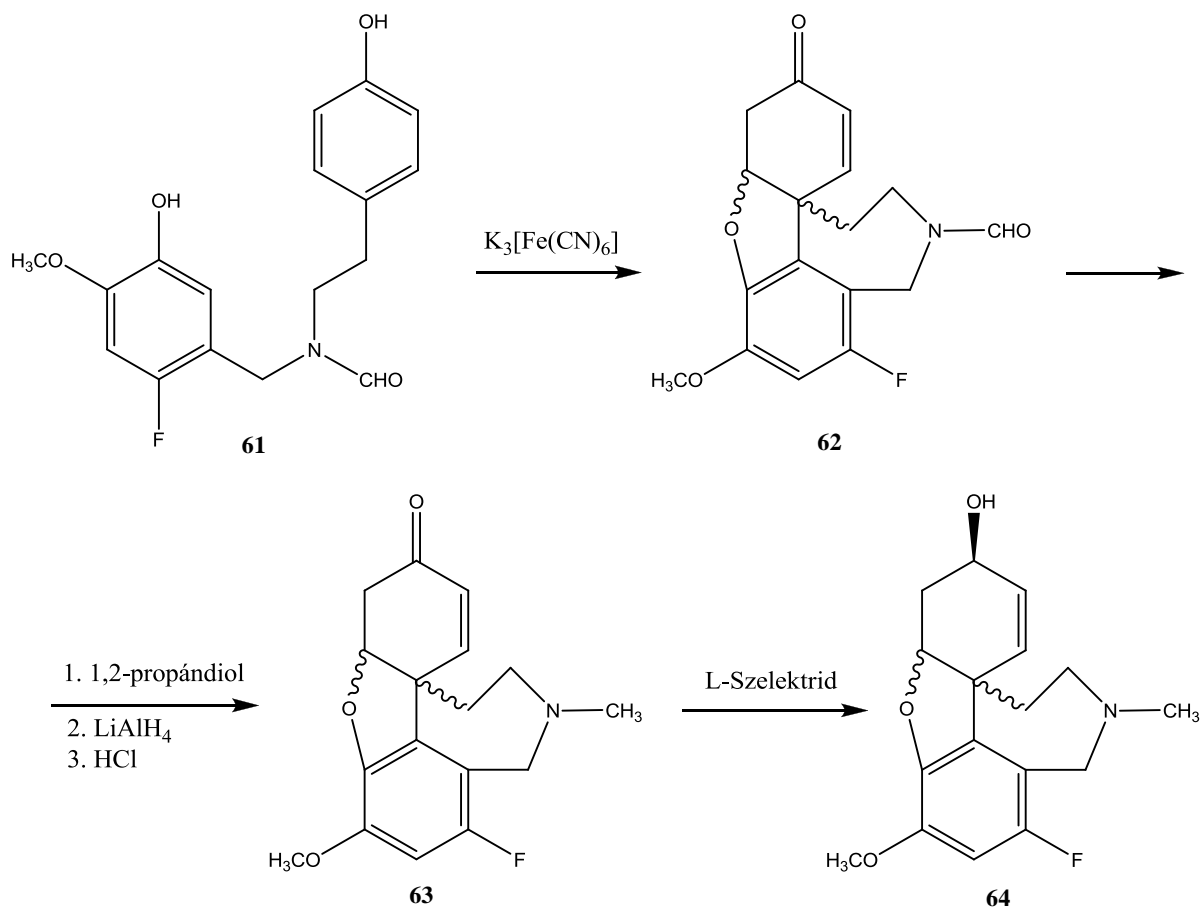
A hidroxil-csoporton és a nitrogénen szubsztituált származékok száma több százra tehető. A galantamin nitrogénatomján történő helyettesítést a Guillou és társai által kivitelezett sikeres N-demetilezés<sup>20</sup> tette lehetővé, melyet nemklasszikus Polonovski-reakcióval vittek véghez. Ennek során galantamin-N-oxidot **(56)** vasszulfát-hidrátal reagáltattak metanolban, 10 °C-on és így 76%-os termeléssel megkapták a norgalantamint**(57)**.

Ezen származékok közül kettő fontosabb vegyület emelhető ki: a galantamin-N-butilkarbamát<sup>21</sup> **(58)**, illetve az a származék, mely a nitrogénen hosszú szénláncú helyettesítést<sup>22</sup> **(59)** tartalmaz. Mindkét vegyület kiemelkedően jó acetilkolinészteráz inhibitor hatást mutat. (17.ábra)

Szintetizáltak olyan galantamin-származékot is, mely az aromás gyűrűben fluort tartalmaz<sup>23</sup>. (18.ábra) A fluoratomot már a szintézis elején beépítették a megfelelő helyre, majd ezt az intermediert **(61)** intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolással tetraciklussá **(62)** alakították. Ily módon eljutottak a fluort tartalmazó narvedinhez **(63)**, melyet L-szelektriddel redukálva racém fluorgalantamint **(64)** kaptak. Az enantiomereket elválasztották egymástól, ezekről azonban biológiai hatást nem közöltek.



17. ábra: Galantamin-származékok 1



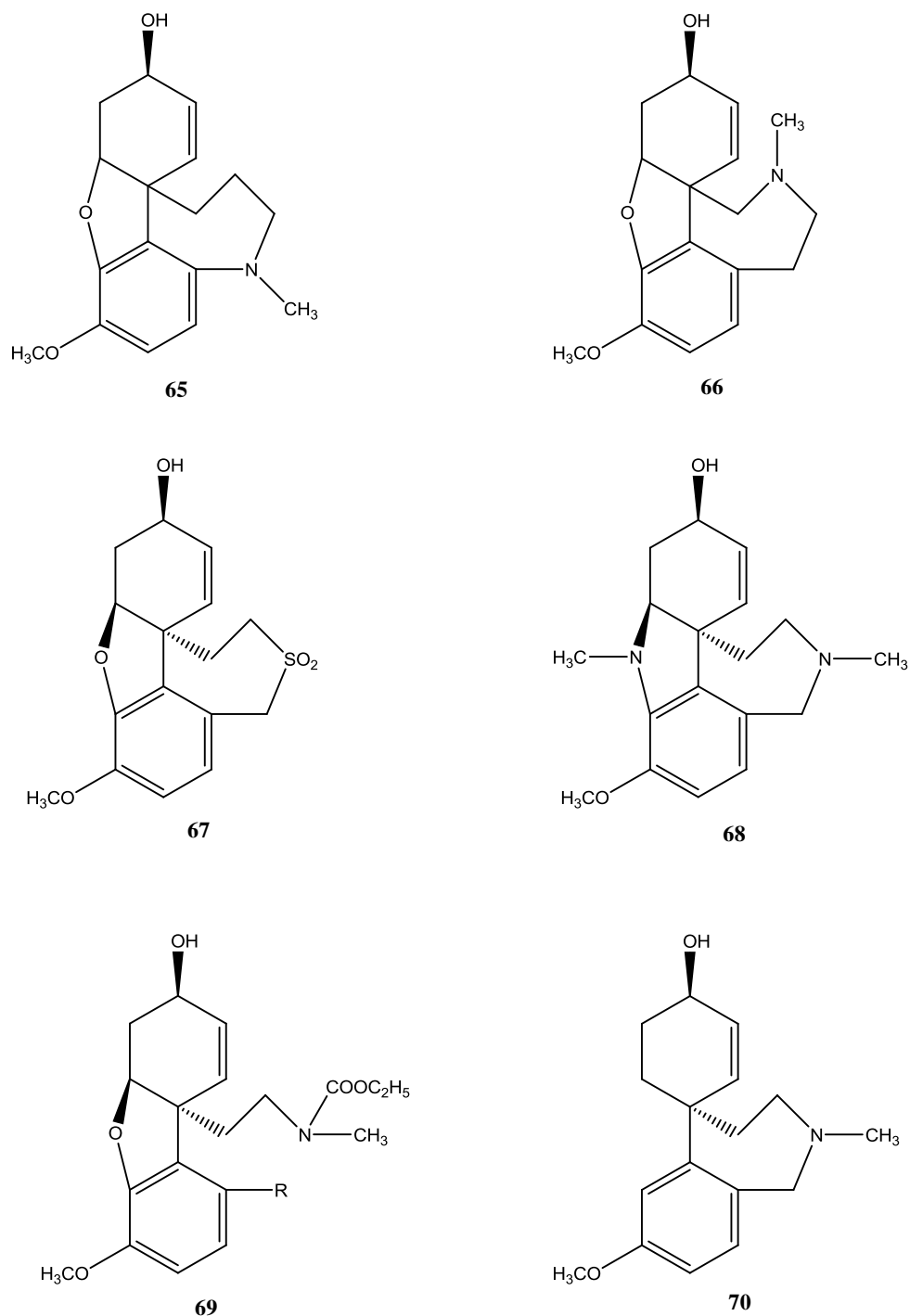
18.ábra: A fluorgalantamin szintézise

Sikerült olyan galantamin analogonokat is előállítani, melyekben a nitrogén az azepingyűrű más pozíciójában van<sup>24</sup>. Ilyenek a galantaminnak megfelelő [1]benzazepint (**65**) és a [3]benzazepint (**66**) tartalmazó származékok.

Vizgálták a galantamin kéntartalmú analogonját<sup>25</sup> (**67**) is, ez azonban az acetilkolinészteráz-enzim vizsgálatok során hatástalannak bizonyult.

Változtatták a furán gyűrűt<sup>26</sup> is: egy olyan származékot (**68**) írtak le, amelyben az öttagú gyűrűben az oxigén helyett metilcsoporttal helyettesített nitrogénatom van.

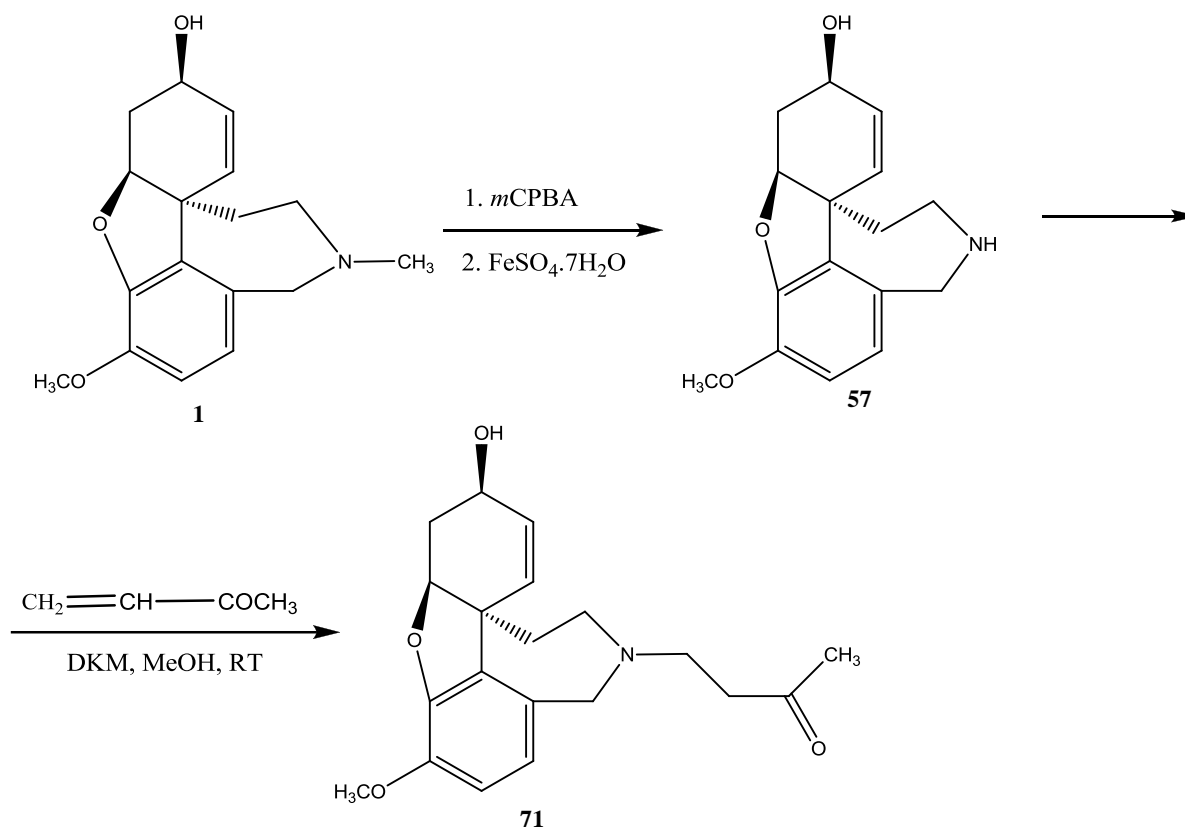
Vizgáltak olyan származékokat is, ahol valamelyik gyűrű felnyílt formában volt jelen a szerkezetben. A *d* azepingyűrű felnyílásával kapott származékok<sup>27</sup> (**69**), illetve azok az analogonok ahol a *b* furángyűrűt hagyták el<sup>28</sup> (**70**), lényegesen rosszabb inhibitor hatást mutattak a galantaminhoz képest.



19.ábra: Galantamin-származékok 2

Kutatócsoportunknak is sikerült többféle galantamin-származékot előállítani. A nitrogént először demetilzték az irodalomban ismert módszerrel<sup>29</sup>, majd az így kapott N-demetil-galantamin (**57**) Michael-addícióját vizsgálták különböző olefinekkel. A metil-vinil-ketonnal történő reakció egy olyan vegyületet (**71**) eredményezett, melynek acetilkolin-

észteráz gátló hatása a galantaminnál jobbnak bizonyult, farmakológiai vizsgálatok szerint ez a gátlás a fizosztigminnel nagyjából azonos nagyságú ( $IC_{50}=0,154 \mu M$ ).



20.ábra: 71 vegyület szintézise

A következőkben a butanon-származékból (71) megfelelő oximot (72) állítottak elő, valamint a ketocsoportot alkohollá redukálták (73). Az így kapott galantamin analogonok azonban már nem mutattak acetilkolin-észteráz inhibitor hatást.

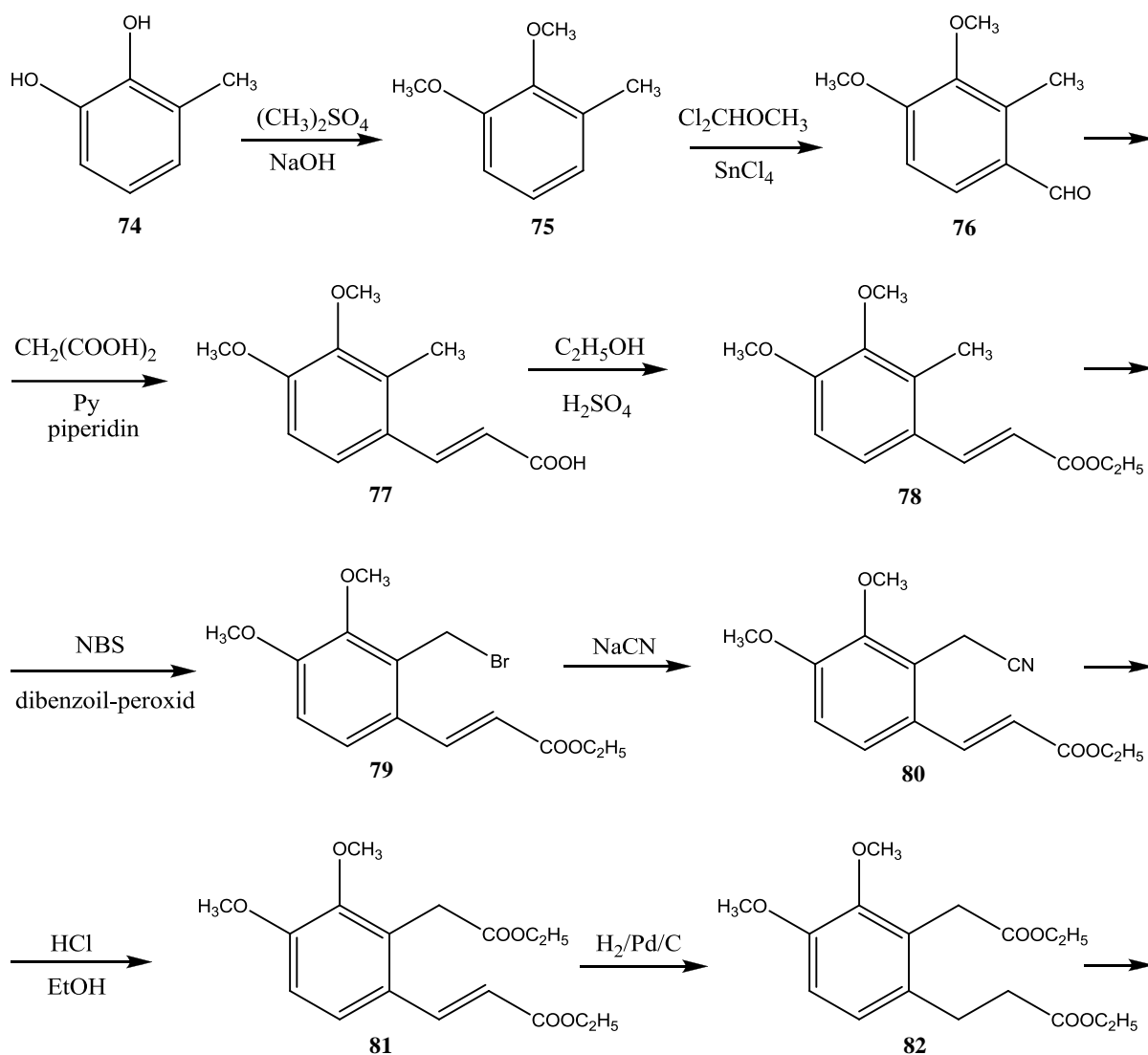


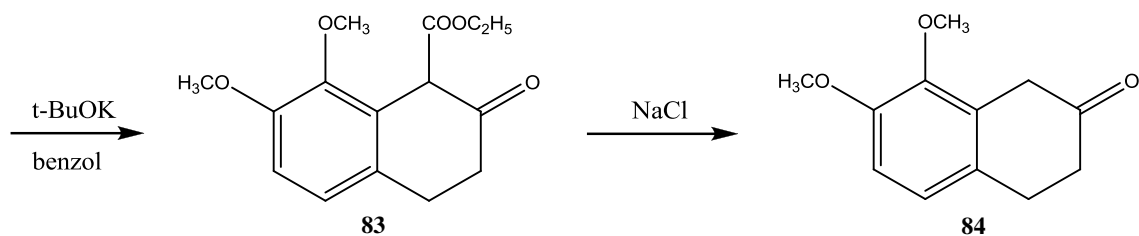
## 4. Saját munkám

A kutatócsoportban végzett munkám során két fő feladatom volt. Egyrészt az intermedier 7,8-dimetoxi-2-tetralon (**84**) szintézisét célzó reakciókat újragvizsgáltam és igyekeztem egy egyszerűbb vagy éppen környezetbarátabb megoldást találni azok kivitelezésére, másrészt céлом volt különböző galantamin-származékok előállítása.

### 4.1. Galantamin intermedierek szintézise

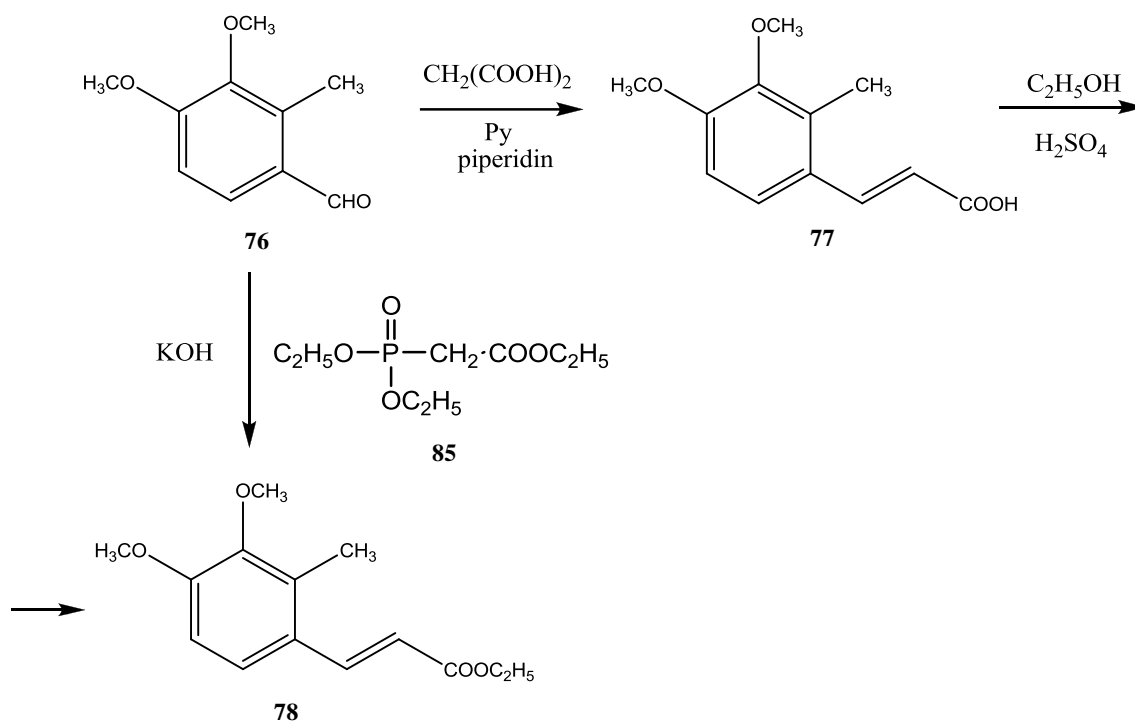
A 2-tetralon-származék a **Célkitűzés** fejezetben ismertetett retroszintézishez szükséges alapanyag. Mivel ezen vegyület szintézise hozzáférhetetlen kiindulási anyagokból építkezik, csoportunk kidolgozott egy 10 lépésből álló reakciósorozatot a 7,8-dimetoxi-2-tetralon (**84**) előállítására<sup>19,30</sup>.





**22. ábra: 7,8-dimetoxi-2-tetralon (84) szintézise**

Elsőként a telítetlen észter (**78**) előállítását vizsgáltam meg, melyet eddig két lépésben végeztek el: először szintetizálták a karbonsavat (**77**), majd azt etanollal észterezték. Céлом az volt, hogy a második lépést kiiktassam és az aldehidből (**76**) közvetlenül észtert (**78**) állítsak elő Wittig-Horner-reakcióval.



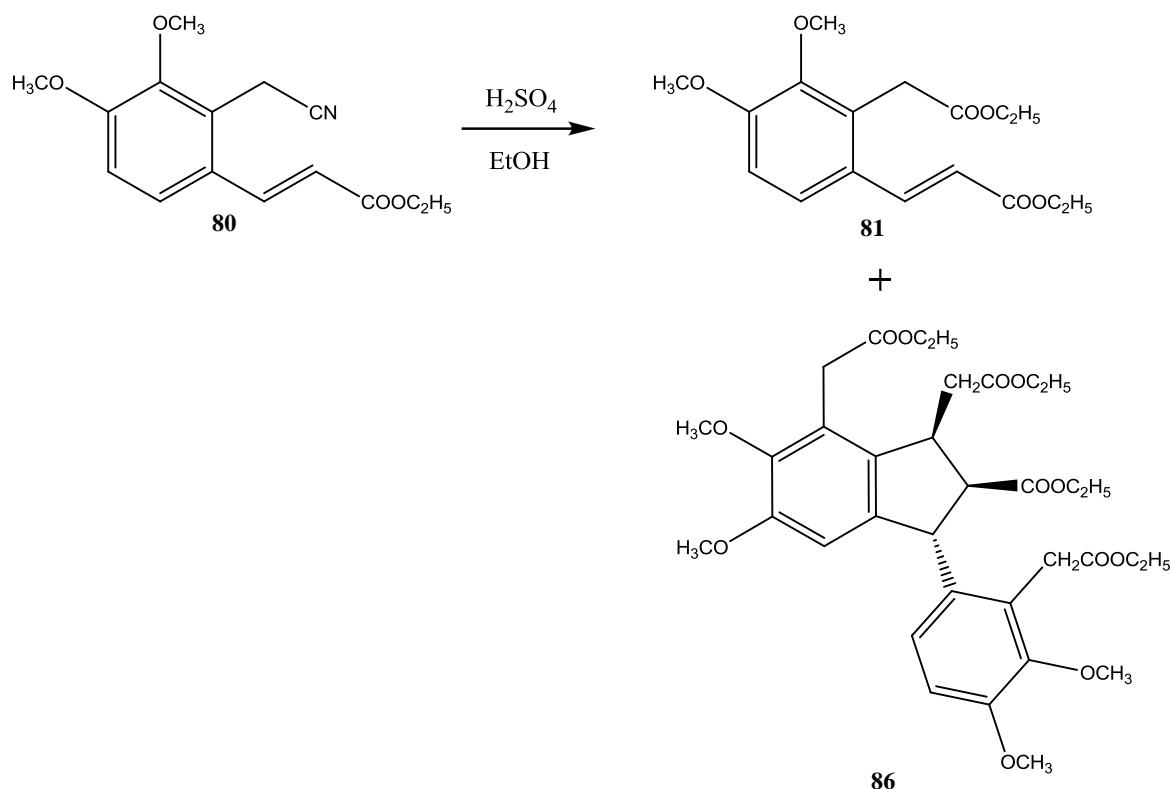
**23. ábra: Wittig-Horner-reakció**

Az aldehidet (**76**) feloldottam tetrahydrofuranban, majd hozzáadtam a trietil-foszfonoacetát reagenst (**85**). A keveréket tetrahydrofuran és porított kálium-hidroxid elegyéhez csöpögtettem, majd az elegyet 30 percen keresztül kevertetem. A feldolgozás után a nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam, így az észtert 56%-os termeléssel sikerült kinyernem.

A reakciót elvégeztem tízszeres mennyiséggel is, ez 48%-os termelést eredményezett.



A gyűrű második észter csoportját eredetileg Pinner-reakcióval alakították ki, melyhez sósavgázt használtak, ám én elvégeztem a reakciót kénsavval is. Bár a kénsav szintén korrozív, de könnyebben kezelhető a sósavgáznál.



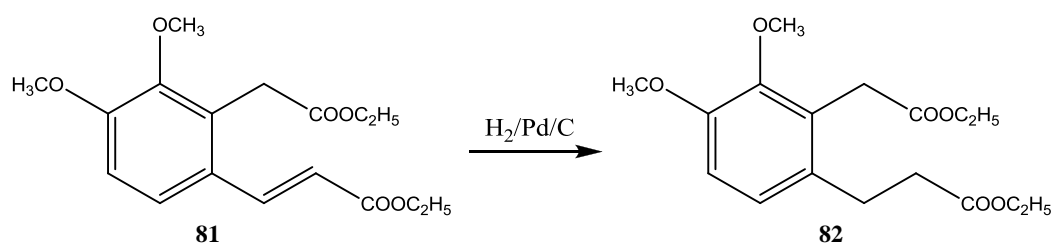
24. ábra: Pinner-reakció

A nitrilt (**80**) feloldottam etanolban, majd koncentrált kénsavat adtam hozzá, és az elegyet 6 órán keresztül, 130 °C-on kevertetem.

A preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztítás után a várt főterméket (**81**) 4%-os kitermeléssel sikerült kinyernem.

A reakció érdekessége, hogy melléktermékként egy 3 kiralitáscentrumú vegyületet (**86**) kaptam, melynek minőségét NMR és IR spektroszkópiával is ellenőriztem, keletkezése körülményeinek vizsgálata azonban még folyamatban van.

A kettős kötés telítése, a **82** vegyület előállítása hidrogénezéssel történt, atmoszférikus nyomáson. Mivel ez idő- és energiaigényes folyamat, Dr. Hegedűs László segítségével megismételtük a reakciót nyomás alatt, autoklávban is.

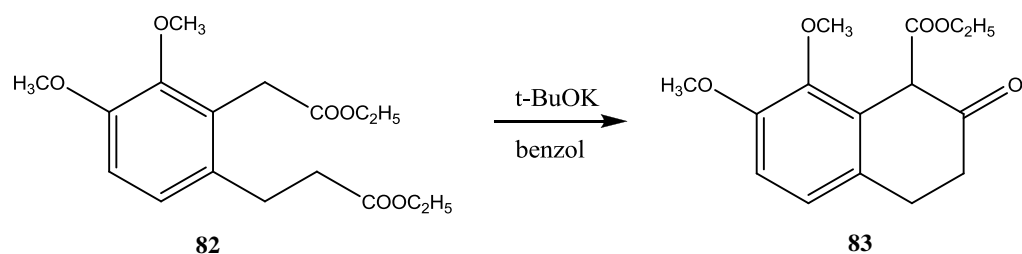


25. ábra: Hidrogénezés

Az telítetlen észtert (**81**) metanolban feloldottuk, katalizátorként pedig csontszenes palládiumot használtunk. A reakció fél óra alatt végbement a szokásos két óra helyett, nagy kitermeléssel, mely igen nagy előrelépést jelentett.

A nyomás alatti hidrogénezést végrehajtottuk tízszeres mennyiséggel is, ekkor szintén a várt terméket kaptuk kvantitatív termeléssel.

A következőkben a Dieckmann-kondenzációval foglalkoztam. A gyűrűzárást kálium-*tert*-butilát bázis jelenlétében, benzol oldószerben hajtották végre. Mivel a benzol az egészségre káros anyag (karcinogén), megpróbáltam egy másik oldószerrel helyettesíteni. Az oldószerekről készült összefoglaló táblázat a 27. Ábrán látható.



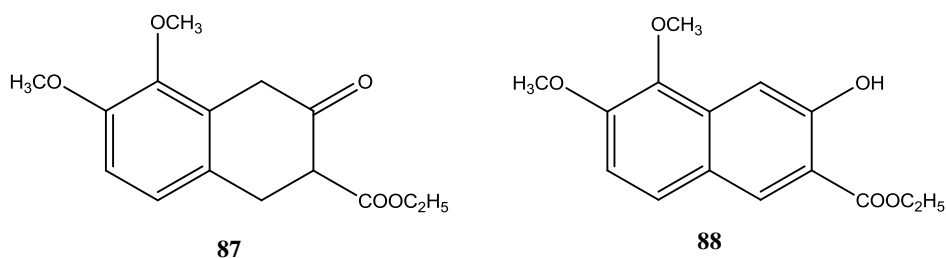
26. ábra: Dieckmann-kondenzáció

	Oldószer	Kitermelés	Melléktermék(ek)
1.	Benzol	50-55%	<b>87,88</b>
2.	Toluol	17%	—————
3.	Dietil-éter	15%	jelentéktelen mennyiségű
4.	THF	14%	<b>88,89</b>
5.	Acetonitril		bomlástermékek
6.	DMS		bomlástermékek
7.	DKM	22%	<b>88,89,90</b>
8.	<i>Terc</i> -butanol	15%	tautomer elegy ( <b>87,91</b> )
9.	<i>Terc</i> -butil-metiléter	24%	több-komponensű, nem egységes szennyező
10.	<i>Terc</i> -butilbenzol	21%	—————

27. ábra: A Dieckmann-kondenzáció oldószerei

Az egyes oldószerek esetén a kutatócsoport által leírt reakciókörülményeken nem változtattam, tehát a diésztert (**82**) feloldottam az adott oldószerben, majd argon atmoszféra alatt hozzáadtam a kálium-*terc*-butilátot. A reakcióelegyet fél órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetem, majd feldolgozás után preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam.

Benzollal végzett reakció esetén a várt terméket (**83**) 50-55%-os termeléssel sikerült kinyerniük, ám két melléktermék (**87,88**) is keletkezett:



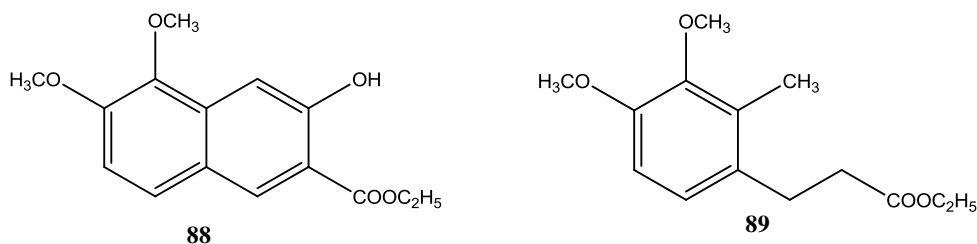
**28. ábra: Benzollal végzett reakció melléktermékei (87,88)**

A táblázatból egyértelműen kiderül, hogy az összes oldószer esetén a termelés jóval alacsonyabb volt, mintha a reakciót benzollal végeztük volna.

Toluol és dietil-éter esetén a termelés ugyan alacsony volt, de a két oldószer előnye, hogy melléktermék nem vagy csak jelentéktelen mennyiségben keletkezett.

Tetrahidrofuránban végzett reakció során két másik vegyület (**88,89**) keletkezésével is számolnom kellett, melyeket nem tudtam elválasztani egymástól, szerkezetüket NMR és MS spektroszkópiával sikerült megállapítani:

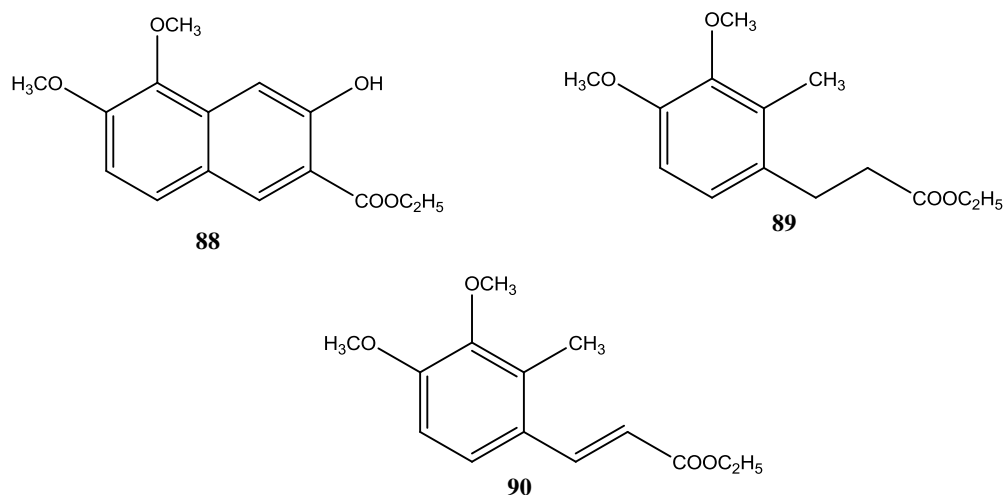
:



**29. ábra: Melléktermékek (88,89) THF oldószer esetén**

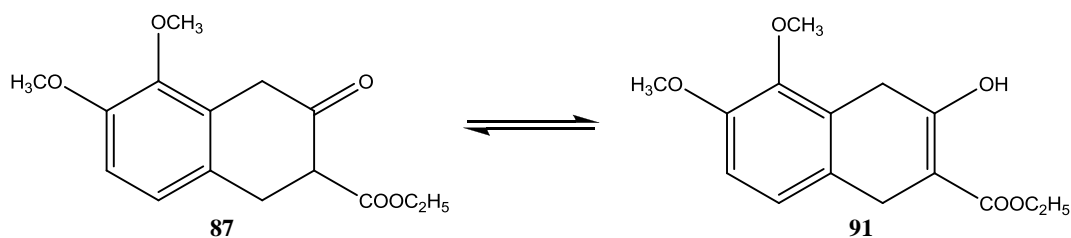
Acetonitrillel, illetve dimetil-szulfoxiddal elvégezve a reakciót tiszta anyagot nem sikerült izolálnom, csak bomlástermékeket kaptam.

Diklórmetán esetén, bár a termelés néhány százalékkal nagyobb volt a többi oldószerhez képest, három melléktermék keletkezését tapasztaltam, melyeket szintén nem tudtam elválasztani egymástól. Az NMR spektrum szerint itt is megjelent a tetrahidrofurán esetén tapasztalt **88** és **89** vegyület, ám itt egy új melléktermék is keletkezett (**90**).



30. ábra: DKM-ban végzett reakció melléktermékei (88,89,90)

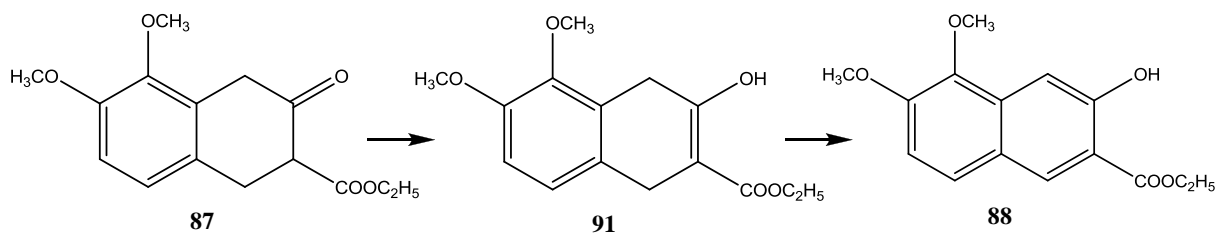
A reakciót *tert*-butanolban kivitelezve melléktermékként az alábbi tautomer elegyet (87,91) sikerült izolálnom:



31. ábra: *Tert*-butanolban izolált tautomer elegy

A Dieckmann-kondenzációt elvégeztem *tert*-butil-metiléterben és *tert*-butilbenzolban is. Mindkét esetben a többi oldószerhez képest pár százalékkal nagyobb termelést kaptam, egységes szennyező jelenlétét pedig nem sikerült kimutatnom.

Megvizsgáltuk az egyes melléktermékek keletkezésének okát is. A **89** és **90** vegyületek feltehetően degradációs termék vagy előző reakciók szennyezései. A *tert*-butanol esetén keletkezett tautomer elegy (**87**, **91**) fordított Dieckmann-kondenzáció eredménye, tehát a másik alfa-szénatomon történt a reakció kezdőlépése, a deprotonálódás. A **88** keletkezését pedig az alábbi spontán átalakulással lehet magyarázni:



**32. ábra: 88 keletkezése spontán átalakulással**

Munkám első részében céлом az egyes reakciók optimalizálása volt. A fenti eredmények alapján megállapíthatjuk, hogy:

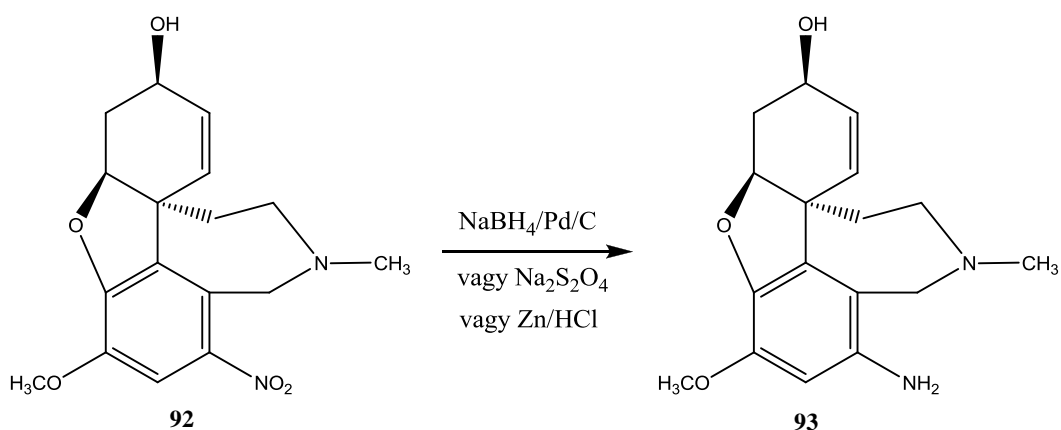
- bár a Wittig-Horner-reakció sikeresen végrehajtható, nem érdemes alkalmazni az alacsony termelés miatt
- a Pinner-reakcióban a sósvagázt kénsavval nem sikerült kiváltani
- a nyomás alatti hidrogénezés sikeresnek mondható; gyorsabban és egyszerűbben kivitelezhető, a reakcióidő lecsökkent, a termelés kvantitatív
- a Dieckmann-kondenzáció benzol oldószerét nem sikerült helyettesíteni, egyik oldószerben végzett reakció kitermelése sem érte el a benzolnál tapasztalt 50-55%-os kitermelést

(megjegyzés: az irodalomban az ilyen típusú reakciók nagy részét még mindig benzolban végzik)

## 4.2 Galantamin-származékok előállítása

Munkám második felében célom galantamin-származékok előállítása volt. Kutatócsoportunknak nem volt ismeretlen ez a terület, korábban már előállítottak nitrogénnel helyettesített analogonokat (**72**, **73**). Sikerült az 1-es helyzetben szubsztituált nitro-származékot (**92**) is előállítani<sup>31</sup>. Feladatomban volt a nitro-galantamin redukálása aminná, hogy később lehetőség nyíljon más szerkezeti részek beépítésére.

Három féle redukálószerrel próbáltam elvégezni a reakciót, elsőként nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal.



33. ábra: Nitro-galantamin (**92**) redukálása

A nitro-galantamint (**92**) metanolban feloldottam, majd az oldat lehűtése után hozzáadtam a csontszenes palládium katalizátort és a nátrium-[tetrahidrido-borát(III)] redukálószerrel. A reakcióelegyet fél órán át kevertettem  $10\text{ }^\circ\text{C}$ -on, majd feldolgoztam.

Tiszta anyagot nem sikerült izolálni, bár az MS spektrum kimutatta a várt termék (**93**) jelenlétét.

A következőkben nátrium-ditionit redukálószerrel próbálkoztam. A nitro-galantaminhoz (**92**) etanolt és vizet adtam, majd reflux hőmérsékletre melegítettem az elegyet, beadagoltam a nátrium-ditionitot és 15 perc forralás után feldolgoztam. Preparatív vékonyréteg-kromatográfia segítségével próbáltam tisztítani, ám ebben az esetben sem sikerült tiszta anyagot előállítanom.

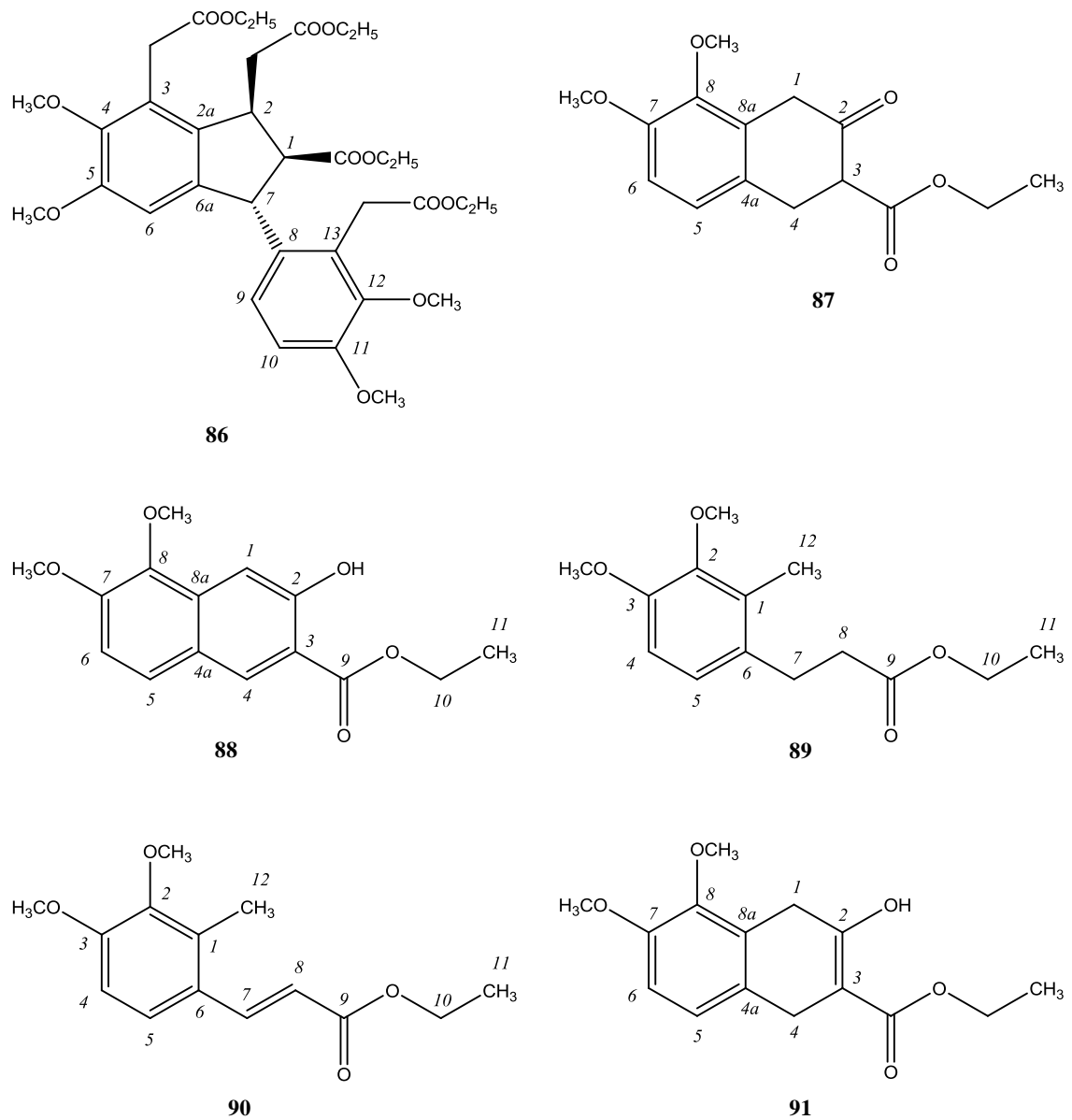
Harmadik redukálószerként cink/sósavat alkalmaztam. A nitro-galantamint (**92**) 90 °C-on keverés közben feloldottam etanol-jégecet elegyében, majd cinkport adtam hozzá. 45 perc reflux után a nem oldódódó részt kiszűrtem, majd az elegyet ammóniával és diklórmetánnal mostam. Az elegyet szárazra pároltam és feldolgoztam. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam, ám tiszta terméket most sem sikerült izolálnom.

Mindhárom reakció esetében az MS spektrum kimutatta a várt amin (**93**) jelenlétét, ám sajnos az anyagot tisztán nem sikerült izolálnom. Ennek okát még jelenleg is vizsgáljuk.



## 5. Kísérleti rész

Az olvadáspontokat nem korrigáltuk. Az NMR és MS spektrumok a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Laboratóriumában készültek. Az infravörös szinképek Zeiss IR 75 és 80, a  $^1\text{H-NMR}$  és  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumok Varian INOVA 300, Varian INOVA 500, Varian INOVA 800 és Varian VNMRS-500, az MS felvételek VG-Trio-2 és Finnigan MAT 95SQ típusú készülékeken készültek. A vegyületek MS spektrumai megfelelnek a várt szerkezetnek. A közölt NMR asszignációk során a következő számozásokat alkalmaztuk:



34. ábra: NMR asszignációk során alkalmazott számozás

A vékonyréteg-kromatográfias vizsgálatokat Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) lapokon végeztük, az előhívást UV fényel, illetve jóddal végeztük. A preparatív vékonyréteg-kromatográfias elválasztásokhoz különböző rétegvastagságú (0,25; 0,5; 1 mm) 20\*20 cm-es üveglapokat (Merck) használtunk, az adszorbens Kieselgel 60 PF<sub>254+366</sub> (Merck) volt. Előhívás UV fényel történt. Az eluáló oldószereket az egyes reakcióknál adjuk meg.

### **Etil-3-(3,4-dimetoxi-2-metil-fenil)-2-propanoát (78)**

1 g (5,55 mmol) aldehidet (76) feloldottuk 5,6 ml tetrahidrofuránban, majd ehhez 1,1 ml (1,25 g; 5,55 mmol) trietil-foszfonoacetát (85) reagenst adtunk. Az elegyet hozzácepegtettük 623 mg (0,0111 mmol) porított KOH és 11 ml tetrahidrofurán oldatához. A reakcióelegyet 30 percen keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, majd vákuumban szárazra pároltuk. A visszamaradt anyagot 22 ml vízben elszuszpendáltuk, majd extraháltuk 3x22 ml diklórmétánnal. Az egyesített szerves fázist 22 ml vízzel mostuk, majd MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk. Végül a szárítószer kiszűrése után vákuumban eltávolítottuk az oldószert. A preparatív vékonyréteg-kromatográfias (hexán:etil-acetát=1:1) tisztítás után 0,73 g (56%) termékhez (78) jutottunk.

A kapott termék (78) minden tulajdonságában megegyezett a várt anyagával<sup>19</sup>.

### **Etil-3-(3,4-dimetoxi-2-metil-fenil)-2-propanoát (78) – méretnövelés**

11,091 g (61,5 mmol) aldehidet (76) feloldottunk 50 ml tetrahidrofuránban, majd hozzáadtunk 12,2 ml (13,8 g; 61,5 mmol) trietil-foszfonoacetát (85) reagenst. Az elegyet hozzácepegtettük 6,9 g (123 mmol) porított KOH és 50 ml tetrahidrofurán oldatához ( a folyamat során a hőmérséklet 50 °C-ra emelkedett, majd visszahűlt). Az elegyet egy órát kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután feldolgoztuk a reakciót: hozzáadtunk 200 ml vizet, a fázisok elválasztása után a vizes fázist 2x200 ml diklórmétánnal mostuk. Az egyesített szerves fázist még mostuk 200 ml vízzel, majd MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk. A szárítószer kiszűrése után vákuumban szárazra pároltuk, így 7,313 g (48%) terméket (78) sikerült kinyernünk. A kapott termék (78) minden tulajdonságában megegyezik a várt anyagával<sup>19</sup>.

### Etil-3-(3,4-dimetoxi-2-etoxikarbonilmetil-fenil)-2-propanoát (81)

1 g (3,6 mmol) nitrilt (**80**) feloldottunk 4 ml etanolban, majd 1 ml koncentrált kénsavat adtunk hozzá. Az elegyet 6 órán keresztül 130 °C-on kevertettük. Ezután lehűtöttük jeges fürdőben, 10 ml vízzel hígítottuk, majd 3x15 ml diklórmétánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist mostuk 2x20 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-tal, majd 20 ml vízzel. Végül MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk, majd a szárítószer kiszűrése után vákuumban szárazra pároltuk. A preparatív vékonyréteg-kromatográfiás (hexán:etil-acetát=2:1) tisztítás során különböző R<sub>f</sub> értékű anyagot izoláltunk: a nagyobb R<sub>f</sub>=0,6 értékű **81** diészter (49 mg; 4%) és egy kisebb R<sub>f</sub>=0,33 értékű **86** mellékterméket (134 mg; 6%).

A **81** minden tulajdonságában megegyezett a várt anyagéval<sup>19</sup>.

**86**; VRK (hexán-etil-acetát=2:1), R<sub>f</sub>=0,33

IR (KBr): 2940, 1728, 1601, 1456, 1155, 1029, 809, 695 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (800 MHz, DMSO) δ 1.09 (3H, t, 1-CH<sub>3</sub>); 1.17 (9H, m, 3-CH<sub>3</sub>, 2-CH<sub>3</sub>, 13-CH<sub>3</sub>); 2.40 (1H, dd, J<sub>gem</sub>= 17.5 Hz, J<sub>2H</sub>= 2.5 Hz, 2-CH<sub>2x</sub>); 2.66 (1H, dd, J<sub>gem</sub>= 17.5 Hz, J<sub>2H</sub>= 9.9 Hz, 2-CH<sub>2y</sub>); 3.45 (1H, dd, J<sub>2H</sub>= 7.5 Hz, J<sub>7H</sub>= 10.8 Hz, H-1); 3.59 (3H, s, OMe); 3.62 (2H, m, 3-CH<sub>2</sub>); 3.65 (3H, s, OMe); 3.72 (3H, s, 12-OMe); 3.79 (3H, s, 11-OMe); 3.85 + 3.90 (2x1H, AB, J<sub>gem</sub>= 16.7 Hz, 13-CH<sub>2</sub>); 3.90 (2H, m, 1-OCH<sub>2</sub>); 3.97 (1H, ddd, J<sub>CH<sub>2x</sub></sub>= 2.5 Hz, J<sub>1H</sub>= 7.5 Hz, J<sub>CH<sub>2y</sub></sub>= 9.9 Hz, H-2); 4.01 (2H, m, 2-OCH<sub>2</sub>); 4.07 (2H, m, 13-OCH<sub>2</sub>); 4.10 (2H, m, 3-OCH<sub>2</sub>); 4.81 (1H, d, J<sub>1H</sub>= 10.8 Hz, H-7); 6.22 (1H, s, H-6); 6.72 (1H, d, J<sub>orto</sub>= 8.8 Hz, H-9); 6.95 (1H, d, J<sub>orto</sub>= 8.8 Hz, H-10) ppm

<sup>13</sup>C NMR (200 MHz, DMSO) δ 13.7 (1-CH<sub>3</sub>); 14.0 (2-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>, 13-CH<sub>3</sub>); 31.4 (13-CH<sub>2</sub>); 32.5 (3-CH<sub>2</sub>); 34.6 (2-CH<sub>2</sub>); 40.3 (C-2); 46.5 (C-7); 55.4 (11-MeO); 57.6 (C-1); 59.7 (4-OMe); 55.7 (5-OMe); 59.9 (12-OMe); 60.0 (1-OCH<sub>2</sub>, 2-OCH<sub>2</sub>, 13-OCH<sub>2</sub>); 60.4 (3-OCH<sub>2</sub>); 108.0 (C-6); 112.2 (C-10); 123.3 (C-9); 123.7 (C-3); 128.5 (C-13); 133.5 (C-8); 135.6 (C-2a); 140.2 (C-6a); 146.2 (C-12); 146.4 (C-4); 150.6 (C-11); 151.9 (C-5); 171.1 (3-CO); 171.3 (2-CO); 171.5 (13-COO); 171.9 (1-COO) ppm

### **Etil-3-(3,4-dimetoxi-2-etoxikarbonilmetil-fenil)-propanoát (82)**

4,0 g (0,012 mol) telítetlen észtert (**81**) feloldottunk 60 ml metanolban és hozzáadtunk 0,4 g Selcat Q-6 (10% Pd/C) katalizátort, melyet előzőleg 40 ml metanolban szuszpendáltunk. A hidrogénezést autoklávban hajtottuk végre, nyomás alatt (5-10 bar). A reakció fél óra alatt végbement, a várt terméket (**82**) kvantitatív termeléssel kaptuk meg. A kapott termék (**82**) minden tulajdonságában megegyezik a várt anyaggal<sup>19</sup>.

### **Etil-3-(3,4-dimetoxi-2-etoxikarbonilmetil-fenil)-propanoát (82) – méretnövelés**

22,81 g (0,071 mol) telítetlen észtert (**81**) feloldottunk 300 ml metanolban és hozzáadtunk 2,2 g Selcat Q-6 (10% Pd/c) katalizátort, melyet előzőleg 50 ml metanolban szuszpendáltunk. A hidrogénezést autoklávban hajtottuk végre, nyomás alatt (5-10 bar). A reakció fél óra alatt végbement, a várt terméket (**82**) kvantitatív termeléssel kaptuk meg. A kapott termék (**82**) minden tulajdonságában megegyezik a várt anyaggal<sup>19</sup>.

### **7,8-dimetoxi-1-etoxikarbonil-2-tetralon (83)**

400 mg (1,233 mmol) telített diésztert (**82**) feloldottunk 20 ml oldószerben, majd argonos közegben, kevertetés mellett hozzáadtunk 321 mg (2,86 mmol) kálium-*tercier*-butilátot. A reakcióelegyet 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd 1 ml vizet adtunk hozzá a kálium-*tercier*-butilát megbontása céljából. Ezután vákuumban szárazra pároltuk, majd megosztottuk 20 ml 1 mólos HCl oldat és 20 ml diklórmétán között. A vizes fázist mostuk 3x20 ml diklórmétánnal, majd az egyesített szerves fázist még mostuk 60 ml vízzel. Végül MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk, majd a szárítószer kiszűrése után vákuumban szárazra pároltuk. Minden oldószer esetén preparatív vékonyréteg-kromatográfiával (hexán-etil-acetát=2:1) tisztítottuk az anyagot, s az alábbi kitermeléseket kaptuk:

- a) Toluol oldószerben: 58 mg (17%) termék (**83**)
- b) Dietil-éter oldószerben: 50 mg (15%) termék (**83**)

- c) Tetrahydrofuran oldószerben: 47 mg (14%) várt termék (**83**) és 21 mg (6%) melléktermékek keverék (**88,89**)
- d) Acetonitril oldószerben: bomlástermékek
- e) Dimetil-szulfoxid oldószerben: bomlástermékek
- f) Diklórometán oldószerben: 76 mg (22%) várt termék (**83**) és 34 mg (10%) melléktermékek keveréke (**88,89,90**)
- g) *Tercier*-butanol oldószerben: 49 mg (15%) várt termék (**83**) és 50 mg (15%) melléktermékek keveréke (**87,91**)
- h) *Tercier*-butil.-metiléter oldószerben: 84 mg (24%) termék (**83**)
- i) *Tercier*-butilbenzol oldószerben: 73 mg (21%) termék (**83**)

Az egyes esetekben **83** termék minden tulajdonságában megegyezett a várt anyaggal<sup>19</sup>.

**(87)** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) d 1.15 (3H, t, CH<sub>3</sub>); 3.18 (2H, m, H-4); 3.53 (1H, d,  $J_{\text{gem}}=21$  Hz, H<sub>x</sub>-1); 3.65 (1H, m, H-3); 3.69 (3H, s, 8-OMe); 3.70 (1H, d,  $J_{\text{gem}}=21$  Hz, H<sub>y</sub>-1); 3.78 (3H, s, 7-OMe); 4.09 (2H, m, OCH<sub>2</sub>); 6.91 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=8.5$  Hz, H-6); 6.97 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=8.5$  Hz, H-5) ppm

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO) d 14.0 (CH<sub>3</sub>); 30.8 (C-4); 38.0 (C-1); 53.7 (C-3); 55.7 (7-OMe); 59.7 (8-OMe); 60.6 (OCH<sub>2</sub>); 111.2 (C-6); 123.2 (C-5); 126.8 (C-8a); 126.9 (C-4a); 145.4 (C-8); 150.9 (C-7); 169.3 (COO); 204.5 (C-2) ppm

**(88)** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) d 1.38 (3H, t, CH<sub>3</sub>); 3.84 (3H, s, 8-OMe); 3.95 (3H, s, 7-OMe); 4.41 (2H, q, CH<sub>2</sub>); 7.31 (1H, s, H-1); 7.34 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=8$  Hz, H-6); 7.80 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=8$  Hz, H-5); 8.46 (1H, s, H-4); 10.38 (1H, brs, OH) ppm

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO) d 13.9 (CH<sub>3</sub>); 56.4 (7-OMe); 61.4 (CH<sub>2</sub>); 60.3 (8-OMe); 103.9 (C-1); 113.4 (C-6); 114.1 (C-3); 122.9 (C-4a); 126.2 (C-5); 132.5 (C-8a); 132.6 (C-4); 139.9 (C-8); 150.6 (C-7); 155.4 (C-2); 168.4 (COO) ppm

**(89)** <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) d 1.16 (3H, t, CH<sub>3</sub>); 2.14 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 2.51 (2H, t, H-8); 2.77 (2H, t, H-7); 3.65 (3H, s, 2-OMe); 3.74 (3H, s, 3-OMe); 4.04 (2H, q, H-10); 6.79 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=8.5$  Hz, H-4); 6.84 (1H, d,  $J_{\text{orto}}=8.5$  Hz, H-5) ppm

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO) d 11.4 (C-12); 14.1 (C-11); 27.5 (C-7); 34.2 (C-8); 55.5 (3-OMe); 59.4 (2-OMe); 59.8 (C-10); 109.9 (C-4); 123.7 (C-5); 129.4 (C-1); 131.5 (C-6); 146.7 (C-2); 150.7 (C-3); 172.3 (COO) ppm

**(90)**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO) d 1.25 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ); 2.27 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 3.67 (3H, s, 2-OMe); 3.83 (3H, s, 3-OMe); 4.18 (2H, q,  $\text{CH}_2$ ); 6.40 (1H, d,  $J_{\text{transz}} = 16.0$  Hz, H-8); 6.94 (1H, d,  $J_{\text{orto}} = 8.5$  Hz, H-4); 7.53 (1H, d,  $J_{\text{orto}} = 8.5$  Hz, H-5); 7.79 (1H, d,  $J_{\text{transz}} = 16.0$  Hz, H-7) ppm  
 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO) d 11.5 (C-12); 14.2 (C-11); 55.7 (3-OMe); 59.8 (2-OMe); 59.9 ( $\text{CH}_2$ ); 110.5 (C-4); 117.1 (C-8); 123.1 (C-5); 126.0 (C-6); 131.4 (C-1) 141.6 (C-7); 146.6 (C-2); 154.0 (C-3); 166.4 (COO) ppm

**(91)**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO) d 1.28 (3H, t,  $\text{CH}_3$ ); 3.52 (2H, m, H-4); 3.53 (2H, m, H-1); 3.73 (3H, s, 8-OMe); 3.78 (3H, s, 7-OMe); 4.24 (2H, q,  $\text{OCH}_2$ ); 6.93 (1H, d,  $J_{\text{orto}} = 8.5$  Hz, H-6); 6.97 (1H, d,  $J_{\text{orto}} = 8.5$  Hz, H-5); 12.25 (1H, s, OH) ppm  
 $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO) d 14.1 ( $\text{CH}_3$ ); 27.0 (C-4); 28.4 (C-1); 55.7 (7-OMe); 59.6 (8-OMe); 60.5 ( $\text{OCH}_2$ ); 95.1 (C-3); 111.7 (C-6); 123.3 (C-5); 125.4 (C-8a); 125.8 (C-4a); 145.3 (C-8); 150.2 (C-7); 168.8 (C-2); 171.4 (COO) ppm

### **Nitro-galantamin redukálása nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal (93)**

58 mg (0,175 mmol) nitro-galantamint (**92**) feloldottunk 4,5 ml metanolban, majd az elegyet kevertetés mellett lehűtöttük 10 °C-ra. Hozzáadtunk 145 mg csontszenes palládium katalizátort, majd argonos atmoszféra alatt 99 mg (2,625 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tot részleteiben beadagoltunk. Fél órát kevertettük 10 °C-on. Ezután kiszűrtük a katalizátort, majd pár csepp ecetsavval elbontottuk a maradék nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-ot. Az elegyet vákuumban szárazra pároltuk, majd a visszamaradt anyagot feloldottuk 20 ml diklórmétánban és extraháltuk 20 ml 10%-os nátrium-karbonáttal. A vizes fázist mostuk 2x10 ml diklórmétánnal. Az egyesített szerves fázist még mostuk 20 ml vízzel, majd  $\text{MgSO}_4$  felett szárítottuk. A szárítószer kiszűrése után az elegyet szárazra pároltuk. Tiszta, egységes anyagot nem sikerült izolálnunk

### **Nitro-galantamin redukálása nátrium-ditionittal (93)**

200 mg (0,602 mmol) nitro-galantaminhoz hozzáértünk 6,5 ml etanolt és 6,5 ml vizet. Az elegyet reflux hőmérsékletre melegítettük, majd részletekben beadagoltunk 810,4 mg (4,67 mmol) nátrium-ditionitot. 15 perc refluxáltatás után az elegyet lehűtöttük, majd vákuum alatt lepároltuk róla az etanolt. A maradék anyagot extraháltuk 3x10 ml diklórmétánnal. Az egyesített szerves fázist  $\text{MgSO}_4$  felett szárítottuk, vákuumban szárazra pároltuk. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiával próbáltuk tisztítani, ám egységes anyagot nem sikerült izolálnunk.

### **Nitro-galantamin redukálása cink/sósavval (93)**

88 mg (0,265 mmol) nitro-galantamint  $90\text{ }^\circ\text{C}$ -on, kevertetés közben feloldottunk 6 ml etanol és 0,25 ml jégecet elegyében. Ezután hozzáadtunk 57,3 mg cinkport, majd 45 percen keresztül refluxáltattuk a reakcióelegyet. A megadott idő letelte után a reakcióelegyből kiszűrtük a nem oldódó részeket, majd azt mostuk cc.  $\text{NH}_4\text{OH}$ -val, illetve diklórmétánnal, majd a szűrletet szárazra pároltuk. A maradék anyagot megosztottuk 30 ml víz és 30 ml diklórmétán között. A vizes fázist mostuk 3x30 ml diklórmétánnal, majd 3x20 ml kloroformmal. Az egyesített szerves fázist  $\text{MgSO}_4$  felett szárítottuk, majd vákuumban szárazra pároltuk. Preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottuk, ám egységes anyagot nem sikerült izolálnunk.

## 6. Összefoglalás

A galantaminnal végzett munkám fő feladata intermedierek szintézise, reakciók optimalizálása volt. Megvizsgáltam a 7,8-dimetoxi-2-tetralon 10 lépéses szintézissorát és igyekeztem hatékonyabb megoldást találni egyes reakciókra. Munkám második része új galantamin-származékok előállítását célozta.

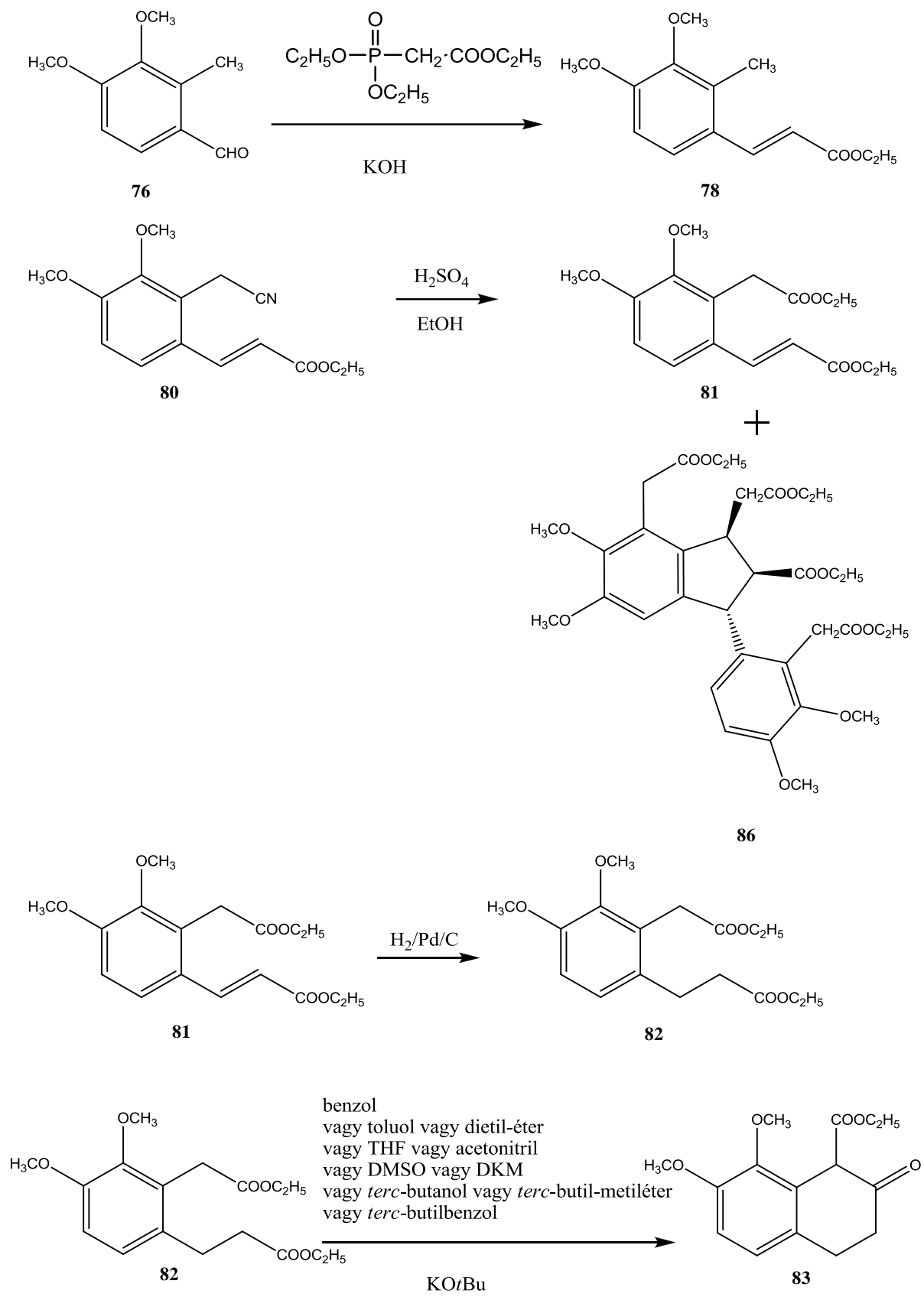
Az optimalizálás során a **76** aldehidből közvetlenül észtert (**78**) állítottam elő Wittig-Horner-reakcióval. Céлом a szintézissor lépésszámának csökkentése volt. Reagensként trietil-foszfonoacetátot (**85**) és kálium-hidroxidot használtam. Bár a reakció sikeresen végbement, nem érdemes Wittig-Horner-reakciót használni az alacsony termelés miatt.

A következőkben a Pinner-reakcióval foglalkoztam, céлом az volt, hogy a sósavgázt kénsavval helyettesítsem. A **81** terméket sikerült előállítani, de nagyon alacsony termeléssel. Érdekességként a **86** melléktermék keletkezése említhető, melynek vizsgálata jelenleg is folyamatban van.

Sikeresen előállítottam a **82** diésztert nyomás alatti hidrogénezéssel, csontszenes palládium katalizátort alkalmazva. A reakció kivitelezése így nemcsak egyszerűbb lett, de jóval gyorsabb is, mely nagy előrelépést jelentett az eredetileg atmoszférikus körülmények között végrehajtott hidrogénezéshez képest.

A **83** termék előállítása Dieckmann-kondenzációval történik. A reakció oldószereként benzolt használtak, ám mivel ez az egészségre káros, igyekeztem azt egy másik oldószerral kiváltani. A szintézist elvégeztem toluolban, dietil-éterben, tetrahidrofuránban, acetonitrilben, dimetil-szulfoxidban, diklórmétánban, *tercier*-butanolban, *tercier*-butil-metiléterben és *tercier*-butilbenzolban is. Minden esetben a benzolhoz képest jóval alacsonyabb termeléssel sikerült csak izolálni a várt anyagot (**83**), illetve két esetben – acetonitril, dimetil-szulfoxid - csak bomlástermékeket kaptam. Ezen adatok ismeretében elmondható, hogy a Dieckmann-kondenzáció benzol oldószert nem sikerült helyettesíteni.

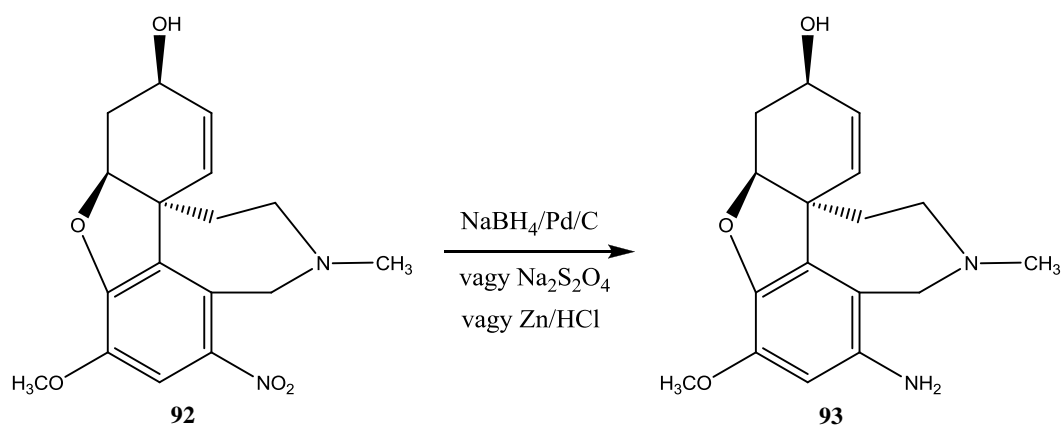




35. ábra: Összefoglalás 1.

A kutatócsoportnak korábban már sikerült előállítani a nitro-galantamint<sup>31</sup>, így munkám második felében célom a nitro-csoport redukálása volt aminná. Ez az új származék a későbbiekben lehetőséget adott volna további szerkezeti részek beépítésére – így például acilezésre.

Három redukálószerrel próbáltam ki: nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-ot csontszénen palládium katalizátor mellett, nátrium-ditionitot és cink/sósavat. Sajnos egyik esetben sem sikerült tiszta, egységes terméket izolálnom, ám minden reakció alkalmával az MS spektroszkópia bizonyította a várt amin jelenlétét.



36. ábra: Összefoglalás 2.

## 7. 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* (1), 116-133.
6. Barton, D. H. R.; Kirby, G. W.: *J. Chem. Soc.*, **1962**, 806-817
7. Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.; Koga, K.: *Heterocycles*, **1977**, *8*, 277-282.
8. Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S., Koga, K.: *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26* (12), 3765-3771.
9. Vlahov, R.; Krikorian, D.; Spassov, G.; Chinova, M.; Vlahov, I.; Parushev, S; Snatzke, G.; Ernst, L.; Kieslich, K.; Abraham, W.-R.; Sheldrick, W. S.: *Tetrahedron*, **1989**, *45* (11) 3329-3345
10. Czollner, L., Frantsits, W., Küenburg, B., Hedenig, U., Fröhlich, J., Jordis, U.: *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39* (15), 2087-2088.
11. Trost, B. M., Toste, F. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 45, 11262-11263.
12. Trost, B. M., Tang, W.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 15, 2795-2797.
13. Pilger, C.; Westermann, B.; Florke, U.; Fels, G.: *Synlett.*, **2000**, *8*, 1163-1165
14. Kametani, T., Yamaki, K., Terui, T., Shibuya, S., Fukumoto, K.: *J. Chem. Soc. Perkin I.*, **1972**, *12*, 1513-1516.
15. Lukács, A., Szabó, L., Hazai, L., Szántay, Cs., Jr., Mák, M., Gorka, Á.: *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5843-5850.
16. Gorka, A., Hazai, L., Szántay, Cs., Jr., Háda, V., Szabó, L., Szántay, Cs.: *Heterocycles*, **2005**, *65*, 1359-1371.
17. Herke, K., Hazai, L., Hudák M., Sz., Ábrahám, J., Sánta, Zs., Háda, V., Szántay, Cs., Jr., Szántay Cs.: *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246.

18. (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.
19. Gorka, A., Czuczai, B., Szoleczky, P., Hazai, L., Szántay, Cs., Jr., Háda, V., Szántay, Cs.: *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 2371-2378.
20. Mary, A.; Renko, D. Z.; Guillou, C.; Thal, C.: *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5151-5152.
21. 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.
22. Ping, J.; Rong, S.; Jing, Z.; Liang, F.; Quiaojun, H.; Bo, Y.; Yongzhou, H.: *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 772-784.
23. Knesl, P.; Yousefi, B. H.; Mereiter, K.; Jordis, U.: *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5701-5703
24. Lewin, A. H.; Szewczyk, J.; Wilson, J. W.; Carroll, F. I.: *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7144-7152.
25. Treu, M.; J.; Jordis, U.; Mereiter, K.: *Heterocycles*, **2001**, *55*, 1727-1735.
26. Guillou, C.; Bernard, C.; Gras, J.-L.: WO 2002/102803; *Chem. Abstr.* **2002**, *138*, 39446.
27. Vanlaer, S.; De Borggraeve, W. M.; Voet, A.; Gielens, C.; De Maeyer, M.; Compennolle, F.: *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2571-2581.
28. Liang, P.-H.; Hsin, L.-W.; Pong, S.-L.; Hsu, C.-H.; Cheng, C.-Y. J.: *Chin. Chem. Soc.* **2003**, *50*, 449.
29. Jordis, U., Treu, M., Hirsenschall, M., Fröhlich, J., Czollner, L., Kälz, B., Kälz, T., Kühnhackl, P.: WO 03/080623 (2003).
30. Szoleczky Petra: Diplomamunka, BME, 2006.
31. Ábrahám Janka: Diplomamunka, BME, 2011

## **8. Köszönetnyilvánítás**

Szeretnék köszönetet mondani a kutatócsoport minden tagjának, Szántay Csaba akadémikusnak a szakmai irányításért, Dr. Hazai László egyetemi magántanárnak a téma vezetésért és Hegedűs Katalinnak a munkám során nyújtott segítségéért. Köszönettel tartozom Dr. Hegedűs Lászlónak, aki segített kivitelezni a nyomás alatti hidrogénezést, továbbá köszönöm ifj. Dr. Szántay Csabának és munkatársainak az NMR spektrumok felvételét és kiértékelését.