

1,2,3,4-Tetrahydroizokinolin-1-karbonsav származékok előállítása izocianid alapú háromkomponensű reakcióval

SCHUSTER Ildikó, SZTOJKOV-IVANOV Anita, LÁZÁR László és FÜLÖP Ferenc*

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös utca 6., 6720, Szeged, Magyarország

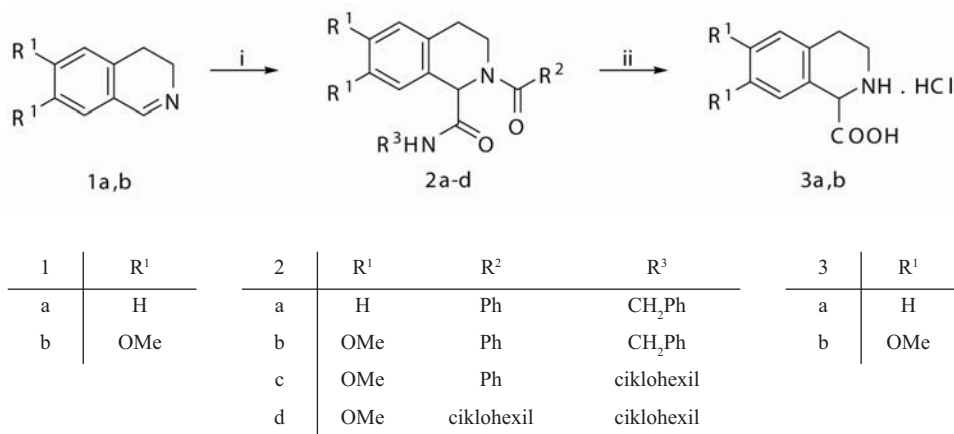
1. Bevezetés

A termékek szubsztituenseinek viszonylag egyszerűen elérhető módosítási lehetőségei miatt a többkomponensű reakciókat széleskörűen alkalmazzák nagy szerkezeti változatosságú vegyülettárak létrehozására a diverzitás-orientált szerves szintézisekben és a gyógyszerkutatásban.¹⁻⁴ A többkomponensű reakciók egyik leggyakoribb típusa az α -acilaminokarboxamid-származékok előállítására szolgáló Ugi-reakció, mely egy karbonsav, egy amin, egy karbonilvegyület és egy izocianid komponens egyszerű, enyhe reakciókörülmények között lezajló kondenzációján alapul. Nagyszámú példa bizonyítja, hogy az Ugi-reakció a preparatív szerves kémiai különféle területein felhasználható változatos szerkezetű, gyakran értékes biológiai hatást mutató termékek – pl. heterociklus vegyületek, peptidszármazékok, természetes anyagok – előállítására.^{5,6,11-13}

Az Ugi-reakció módosításának többféle lehetősége ismert. Mivel a kondenzáció imínium intermedien keresztül játszódik le, az amin és a karbonilvegyület helyett iminek is használhatók. A gyűrűs iminek közül az Ugi-reakcióban korábban sikeresen alkalmaztak 3,4,5,6-

tetrahidropiridineket,¹⁴ 5,6-dihidro-2H-1,3-oxazinokat illetve 2H-1,3-benzoxazinokat.¹⁵ A karbonsav komponens helyettesítésére pedig CH-savakat^{7,8} vagy klórformiát észtereket^{9,10} is használtak.

Az Ugi reakció heterociklusos kémia alkalmazásával,^{16,17} valamint a difunkciós tetrahydroizokinolinok kémiájával^{18,19} kapcsolatos korábbi kutatásaink folytatásaként célul tűztük ki, hogy további adatokat gyűjtsünk az Ugi-reakció érvényességi határaitól a heterociklusos kémiában. Tanulmányozni kívántuk (i) a 3,4-dihydroizokinolin-származékok imin komponensként történő alkalmazásának lehetőségét 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsav-származékok előállítására,^{**} (ii) néhány királis sav hatását a kondenzáció sztereokémiai kontrolljára, valamint (iii) a karbonsav komponens benzil-klórformiáttal történő helyettesítését. Ez utóbbi módosítástól azt reméltük, hogy az így nyert Ugi-kondenzációs termékek könnyen és szelektíven eltávolítható *N*-benziloxikarbonil (Cbz) csoportja 2-szubsztituátlan 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karboxamidok könnyű előállítását teszi lehetővé.



1. Ábra. Reakciókörülmények: (i) R²COOH, R³NC, MeOH, szobahőm., 1-3 nap (49-65%); (ii) 10% HCl, forralás, 5-40 óra, (70-76%).

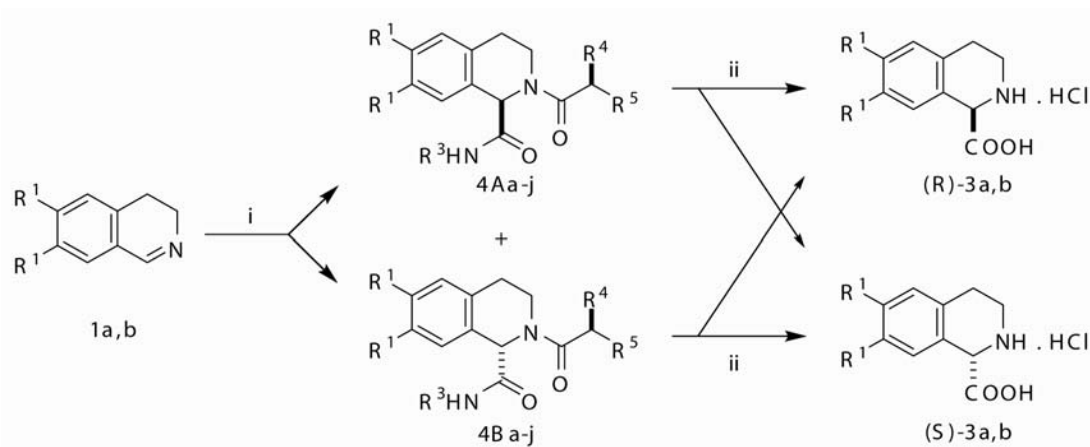
2. Eredmények és értékelésük

Amikor a 3,4-dihydroizokinolint (1a) vagy a 6,7-dimetoxi-3,4-dihydroizokinolint (1b) metanolban, szobahőmérsékleten, benzoessavval vagy ciklohexánkarbonsavval és benzil- vagy ciklohexil-izocianiddal reagáltattuk, 2-acil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karboxamidokat (2a-d) kaptunk

49-65%-os termeléssel (1. ábra). A 2a és 2d vegyületek 10%-os vizes sósavas hidrolízise a megfelelő 3a és 3b tetrahydroizokinolin vázas α -aminosavakat szolgáltatott. Ez a dihydroizokinolinokból kiinduló, kétlépéses (háromkomponensű Ugi-kondenzáció, majd a diamid intermedierek hidrolízise) eljárás az 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsav előállításának új módszere.

* Főszerző. Tel.: 62/545-562; fax: 62/545-705; e-mail: fulop@pharm.u-szeged.hu

** Eredeti közleményünk³¹ megjelenése óta a 3,4-dihydroizokinolinok Ugi-reakcióiban történő felhasználásának több példája^{7,8,20} ismert.



1/3	R ¹	4	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	A gyorsabban eluálódó és a lassabban eluálódó diasztereomerek aránya a nyerszemékben (termelés)
a	H	a	H	CH ₂ Ph	OH	Ph	45 (37) : 55 (30)
b	OMe	b	H	CH ₂ Ph	<i>N</i> -ftaloil	Me	51 (2) : 49 (22)
		c	H	ciklohexil	OH	Ph	50 (32) : 50 (21)
		d	H	ciklohexil	<i>N</i> -ftaloil	Me	47 (12) : 53 (18)
		e	H	<i>t</i> Bu	OH	Ph	50 (25) : 50 (26)
		f	OMe	CH ₂ Ph	OH	Ph	48 (22) : 52 (20)
		g	OMe	CH ₂ Ph	<i>N</i> -ftaloil	Me	45 (8) : 55 (22)
		h	OMe	ciklohexil	OH	Ph	49 (30) : 51 (26)
		i	OMe	ciklohexil	<i>N</i> -ftaloil	Me	50 (0) : 50 (15)
		j	OMe	<i>t</i> Bu	OH	Ph	50 (0) : 50 (19)

2. Ábra. Reakciókörülmények: (i) R⁴R⁵CHCOOH, R³NC, MeOH, szobahőm., 1-3 nap (15-67%); (ii) 10% HCl, forralás, 5-40 óra, (70-76%).

A tetrahydrozocinolin-1-karbonsav (1-TIK) és származékai gyakran használt építőelemek a heterociklusos és peptidkémiai, valamint a gyógyszerkutatóban.²¹⁻²³

Hogy megvizsgáljuk királis nemracém savak hatását a kondenzáció sztereokémiai kimenetelére, az **1a** és **1b** dihydrozocinolinokat L-mandulasav, vagy *N*-ftaloil-L-alanin jelenlétében reagáltattuk izocianidokkal. Az 4a-j nyerszemékek ¹H NMR spektruma alapján megállapítottuk, hogy a diasztereomer karboxamidok (**4A** és **4B**) valamennyi esetben közel 1 : 1 arányban képződtek, vagyis az aszimmetrikus indukció mértéke elhanyagolható (2. ábra). A legnagyobb mértékű (de igen gyenge) szelektivitást (10% diasztereomer felesleg) a **4a** és a **4g** vegyületek képződése során tapasztaltuk. Megfigyeléseink összhangban vannak az irodalmi adatokkal, melyek szerint a királis nemracém karbonsavak más Ugi-reakciókban is csak csekély, vagy elhanyagolható mértékben befolyásolták a képződő termékek sztereokémiáját.^{4,5,24-26}

Bár a királis nemracém savakkal nyert Ugi-termékek **A** és **B** diasztereomereit a legtöbb esetben (**4a-h**) oszlopkromatográfiával sikerült szétválasztanunk, a kötéseken menti rotáció, illetve a királis szénatomok közötti nagy távolság miatt relatív konfigurációjukat NMR spektrumaikból nem tudtuk meghatározni. Ugyancsak megghiúsultak röntgenkristallográfiás szerkezetmeghatározásra alkalmas

kristályminták előállítására irányuló próbálkozásaink is. Emiatt az izolált izomerekre csak mint kromatográfiásan gyorsabban eluálódó (G), vagy lassabban eluálódó (L) diasztereomerekre hivatkozhatunk.

1. Táblázat. A tetrahydrozocinolin-1-karbonsavak **3a** vagy **3b** enantiomer aránya (HPLC alapján) a nyerszemékben, mely **4a-i** savas hidrolízisével készült 10%-os HCl-at használva.

Vegyület*	Reflux idő (óra) 100% konverzió	Enantiomer arány
4a (G)	17.5	83 : 17
4a (L)	20	13 : 87
4b (G)	16.5	12 : 88
4b (L)	9	63 : 37
4c (L)	7	33 : 67
4d (G)	40	42 : 58
4d (L)	40	77 : 23
4e (L)	13	27 : 73
4f (G)	15	73 : 27
4f (L)	5	22 : 78
4g (G)	12	20 : 80
4g (L)	40	60 : 40
4i	40	75 : 25

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

Enantiomer-tiszta 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsavak előállítására megkíséreltük a **4a-h** Ugi- termékek szétválasztott diasztereomereinek savas hidrolízisét a racém vegyületekre (**2**) már sikeresen alkalmazott módszer szerint. A hidrolízis termékek HPLC analízise azonban azt mutatta, hogy a **3a** és **3b** aminosavak enantiomerei csak gyenge enantiomer felesleggel (16-76%) keletkeztek, vagyis a hidrolízis során részleges racemizáció lejátszódott le (1. táblázat). A hidrolízis termékek szilikagélén történő oszlopkromatográfiás tisztítása során még ez az alacsony enantiomer felesleg is teljesen elveszett. A **3a** és **3b** tetrahydroizokinolin-1-karbonsavak, mint gyűrűs α -fenilglicin analógok racemizációs hajlama nem példa nélküli, összhangban áll az α -fenilglicin racemizációjával, mely még savas közegben is könnyen bekövetkezik.²⁷

2. Táblázat. Az 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsav enantiomereinek HPLC-alapú aránya a nyers termékben, mely a **4d** mozgékonyabb diasztereomereinek savas hidrolízisekor keletkezett 10%-os sósavas forralással

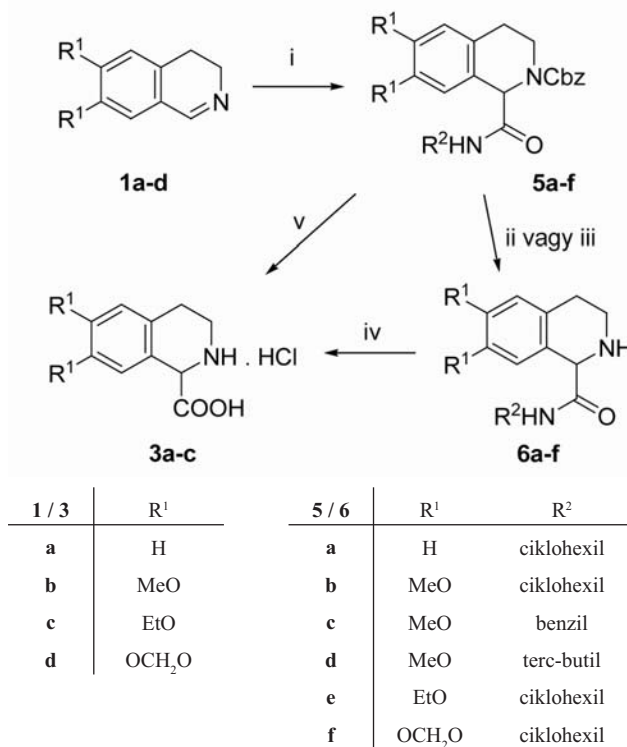
Idő (óra)	Konverzió (%)	Enantiomer arány
1	~0	–
3	~0	–
5	~0	–
10	15	23 : 77
15	21	42 : 58
25	75	42 : 58
40	100	42 : 58

A savas körülmények között lejátszódó racemizáció jellemzésére HPLC-vel követtük a **4d** gyorsabban eluálódó diasztereomereinek 10%-os sósavval végzett forralását. A 2. táblázatban összefoglalt adatok a konverziót követő gyors racemizációt jelzik, majd 15 óra elteltével az enantiomer arány elért egy állandó (48 : 52) értéket. A forralást 10%-os trifluorecetsavval végezve hasonló racemizációs eredményeket kaptunk.

Díaz és munkatársai a közelmúltban számoltak be nitrogéntartalmú aromás heterociklusokból klórformiátokkal nyert acilazínium sók Ugi-típusú, izocianidos kondenzációjáról.⁸ Eljárásuk analógiájára a 6,7-dimetoxi-3,4-dihydroizokinolint (**1b**) szobahőmérsékleten, kloroformban, benzil-klórformiáttal és ciklohexil-izocianiddal reagáltattuk. A reakcióelegy vizes feldolgozását követően 89%-os termeléssel az **5b** diamidot kaptuk. A reakció érvényességi határait vizsgálva mind a dihydroizokinolin, mind az izocianid komponensek változtatásával kipróbáltuk a reakciót, melynek során közepes-jó termeléssel az **5a-f** diamidok képződtek (3. ábra). Az Ugi-reakció vizes közegű, környezetbarát, „zöld”- változatainak^{17,28} ismeretében az **1b** kapcsolását benzil-klórformiáttal és ciklohexil-izocianiddal vízben is megkíséreltük, de az **5b** terméket a szerves közegű reakciónál csak jóval alacsonyabb (24%) termeléssel izoláltuk.

A benzil-karbamát csoport eltávolítására a szokásos, jól ismert eljárásokat: hidrogenolízist, illetve savas hidrolízist alkalmaztunk (3. ábra).²⁹ Az **5a-f** hidrogénezése légköri

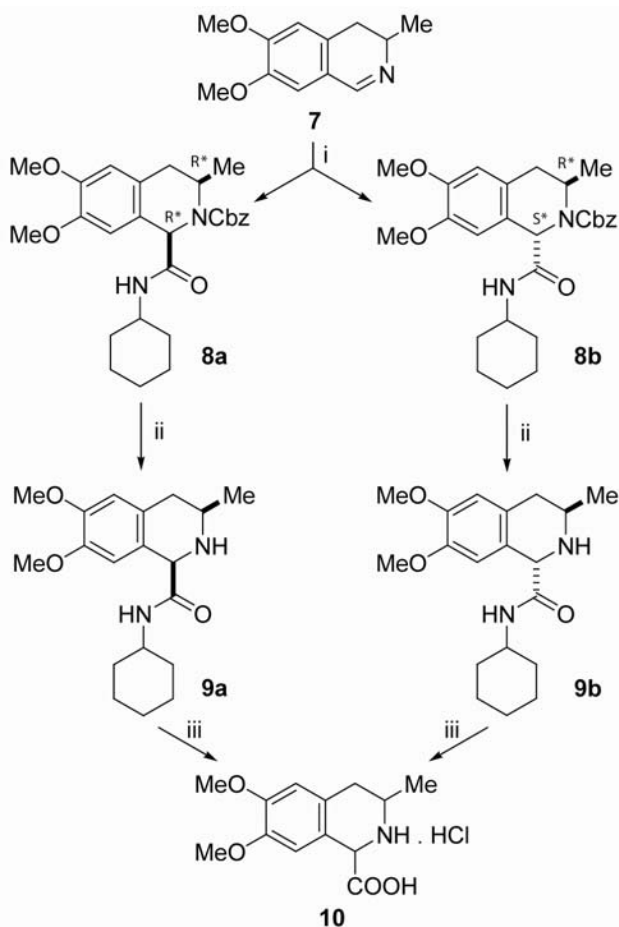
nyomáson, palládium-csontszén katalizátor jelenlétében a 61-89%-os termeléssel megfelelő 2-szubsztituátlan 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karboxamidokat (**6a-f**) eredményezett. Valamivel jobb hozamot (83-95%) sikerült elérnünk az **5a-f** jégecetes hidrogén-bromiddal történő savas hidrolízise során, amikor a **6a-f** bázisokhoz a képződő hidrobromid sók lúgos kezelésével jutottunk.



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

Az **5a,b** és **6a,b,e** vegyületeket 10%-os sósavban forralva a megfelelő 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsavak hidroklorid sóit (**3a-c**) kaptuk (3. ábra). A 2-szubsztituátlan karboxamidok (**6a,b,e**) hidrolízise gyorsabban ment végbe, mint az *N*-Cbz-szubsztituált vegyületeké (**5a,b**). A 6,7-metiléndioxi származékok (**5f** és **6f**) hidrolízise – vélhetően az erőteljes reakciókörülmények között felnyíló 1,3-dioxalán gyűrű és a képződő vegyületek reaktivitása miatt – komplex termékegyhez vezetett, melyből a kívánt aminosavat nem tudtuk izolálni.

Abból a célból, hogy megvizsgáljuk a kiindulási dihydroizokinolin 3-metil-szubsztitúciójának hatását a reakció sztereokémiájára, illetve hogy 3-metil-szubsztituált tetrahydroizokinolin-1-karbonsav-származékokat állítsunk elő, a kapcsolást 3-metil-6,7-dimetoxi-3,4-dihydroizokinolinból (**7**) kiindulva is végrehajtottuk (4. ábra). A nyers termék ¹H NMR spektrumában a 3-H multiplettek integráljai azt mutatták, hogy az 1,3-diszubsztituált tetrahydroizokinolin *cisz* és *transz* izomerei (**8a,b**) számottevő diasztereoselektivitás nélkül, közel 1 : 1 arányban keletkeztek. A 3-Me csoport sztérikus gátlása miatt a **8a** és **8b** izomerek alacsonyabb össztermeléssel keletkeztek, mint 3-szubsztituátlan analógjuk (**5b**).



4. **Ábra.** Reakciókörülmények: (i) PhCH₂OCOCl, ciklohexil izocianid, CHCl₃, szobahőm., 24 óra, majd H₂O, szobahőm., 30 perc, ezt követő frakcionált kristályosítás (**8a**: 31%, **8b**: 44%), (ii) H₂ (1 atm), Pd/C, EtOH, szobahőm., 6 óra (56-68%), (iii) 10% HCl, forralás, 40 h (30-32%).

A frakcionált kristályosítással szétválasztott **8a** és **8b** diasztereomerek relatív konfigurációját NOESY mérésekkel határoztuk meg. NOE kölcsönhatást figyeltünk meg a 3-Me és az NH között a **8a**, illetve a 3-Me és az 1-H között a **8b** esetén. A **8a**, ill. a **8b** *N*-Cbz csoportjának hidrogenolízisével a megfelelő karboxamid diasztereomereket (**9a** és **9b**) kaptuk. A **9a**, ill. a **9b** 10%-os sósavas forralása során egyaránt azt tapasztaltuk, hogy a hidrolízis során a diasztereomer tisztaság teljesen elvész és a *cis*- és *transz*-6,7-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsav hidroklorid 1 : 1 arányú elegye (**10**) keletkezik. Ez a jelenség is az α -fenilglicin és a tetrahydroizokinolin-1-karbonsavak savas közegben bekövetkező, könnyű racemizációjával magyarázható.³⁰ A **10** aminosav diasztereomereinek szétválasztására irányuló próbálkozásaink kudarcot vallottak.*

3. Összefoglalás

A dihydroizokinolinok, karbonsavak és izocianidok 3-komponensű Ugi-kondenzációjával 49-67%-os termeléssel 2-acil-*N*-szubsztituált-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karboxamidokat nyertünk, melyeket savas hidrolízissel a

megfelelő 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsavakká alakítottunk. Királis nemracém savakat használva a kondenzációban csupán igen gyenge diasztereoselektív itást tapasztaltunk. A tetrahydroizokinolin-1-karbonsavak racemizációs hajlama miatt a királis-*N*-szubsztituent tartalmazó, diasztereomer-tiszta savamidok hidrolízisének nagyfokú racemizáció jellemezte. A 3,4-dihydroizokinolinok benzil-klórformiátos és izocianidos kapcsolásával 46-89%-os termeléssel 2-benziloxikarbonil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karboxamidokat állítottunk elő. Az *N*-Cbz csoport szelektív hidrogenolízisével, ill. hidrolízisével a 2-szubsztituátlan tetrahydroizokinolin-1-karboxamidokat kaptuk, melyek további hidrolízise a megfelelő tetrahydroizokinolin-1-karbonsavakat szolgáltatja.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az OTKA kutatásaikhoz nyújtott támogatásáért (K 075433).

Hivatkozások

- Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.*, **2003**, *10*, 51-80.
- Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2005**, *9*, 266-276.
- Dondoni, A.; Massi, A. *Acc. Chem. Res.*, **2006**, *39*, 451-463.
- Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Riva, R. In *Multicomponent Reactions*, Zhu, J.; Bienaymé, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- Dömling, A. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 17-89.
- Akritopoulou-Zanze I. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2008**, *12*, 324-331.
- Shaabani, A.; Soleimani, E.; Khavasi, H. R. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4743-4747.
- Shaabani, A.; Soleimani, E.; Moghimi-Rad, J. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 1277-1281.
- Díaz, J. L.; Miguel, M.; Lavilla, R. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3550-3553.
- Tron, G. C.; Zhu, J. *Synlett*, **2005**, 532-534.
- Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3169-3210.
- Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1133-1144.
- El Kaim, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2153-2171.
- Maison, W.; Lützen, A.; Kosten, M.; Schlemminger, I.; Westerhoff, O.; Martens, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1999**, *23*, 3515-3525.
- Gröger, H.; Hatam, M.; Martens, J. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 7173-7180.
- Gedey, S.; Van der Eycken, J.; Fülöp, F. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1967-1969.
- Kanizsai, I.; Szakonyi, Z.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9113-9116.
- Zalán, Z.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2883-2891.
- Szalmári, I.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3881-3883.
- Ngouansavanh, T.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5775-5778.
- Ho, B.; Crider, A. M.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 265-286.
- Bunin, B. A.; Dener, J. M.; Kelly, D. E.; Paras, N. A.; Tario, J. D.; Tushup, S. P. *J. Comb. Chem.*, **2004**, *6*, 487-496.
- Li, J. J.; Wang, H.; Qu, F.; Musial, C.; Tino, J. A.; Robl, J. A.; Slusarchyk, D.; Golla, R.; Seethala, R.; Dickinson, K.; Giupponi, L.; Grover, G.; Slep, P.; Flynn, N.; Murphy, B. J.; Gordon, D.; Kung, M.; Stoffel, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,

*A vegyületek előállításának részletei, valamint fizikai és analitikai jellemzésük az eredeti közleményekben található.^{31,32}

- 2005, 15, 1799-1802.
24. Ziegler, T.; Kaisers, H.-J.; Schlömer, R.; Koch, C. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8397-8408.
25. Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4771-4774.
26. Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 1602-1634.
27. Shiraiwa, T.; Sakata, S.; Fujishima, K.; Kurokawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 191-195.
28. Kanizsai, I.; Gyónfalvi, S.; Szakonyi, Z.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Green Chem.*, **2007**, 9, 357-360.
29. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's protective groups in organic synthesis*. Wiley-Interscience, Hoboken, **2007** pp. 748-756.
30. Paál, T. A.; Liljebblad, A.; Kanerva, L. T.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5269-5276.
31. Schuster, I.; Sztojkov-Ivanov, A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Lett. Org. Chem.*, **2007**, 4, 102-108.
32. Schuster, I.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Synth. Commun.* (közlésre elfogadva)

Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic Acid Derivatives via Ugi Reactions

The three-component Ugi reactions of 3,4-dihydroisoquinolines, isocyanides and acids furnished 2-acyl-N-substituted-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamides in moderate to good yields. Chiral, non-racemic acids induced only poor diastereoselectivities in the condensations. The three-component reactions of 3,4-dihydroisoquinolines, isocyanides and benzyl chloroformate furnished 2-benzyloxycarbonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carbox-

amides in moderate to good yields. Hydrogenolysis or selective hydrolysis of the benzyloxycarbonyl group provided 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxamides. Hydrolysis of the carboxamides gave the corresponding 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic acids. The hydrolysis of the separated diastereomers provided the corresponding amino acid in racemic form or with low enantiomeric excesses due to their readiness to racemization.