

**Szegedi Tudományegyetem**  
**Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

Képzési program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutató  
Programvezető: Prof. Dr. Szatmári István  
Intézet: Gyógyszerkémiai Intézet  
Témavezető: Prof. Dr. Szatmári István

**Csuvik Oszkár**

**Nitrogén-tartalmú naftol analógok előállítás és továbbalakítása**

**Komplex vizsga bizottság:**

Elnök: Prof. Dr. Kiss Loránd  
Tagok: Prof. Dr. Borbás Anikó  
Prof. Dr. Wölfling János

**Opponensek:**

Elnök: Prof. Dr. Ilisz István  
Opponensek: Dr. Bakai-Bereczki Ilona  
Pápayné Dr. Sár Cecília  
Tagok: Dr. Berkó Szilvia  
Titkár: Dr. Sztojkov-Ivanov Anita

SZEGED

2023

## A. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

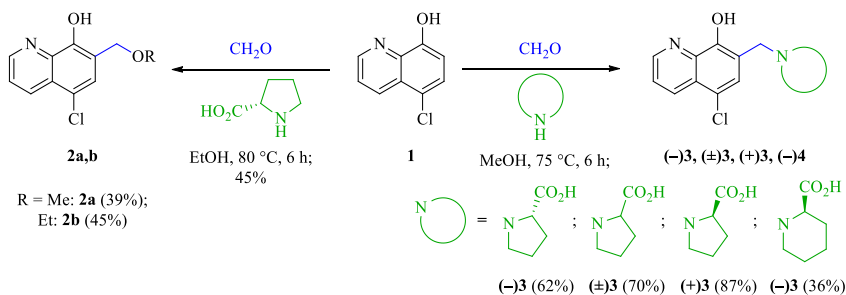
A Mannich reakció egy gyakran alkalmazott szerves kémiai átalakítás, amely egyszeres szén–szén (C–C) kötés kialakulását eredményezi. A reakcióban résztvevő három komponens – egy primer vagy szekunder amin, egy aldehid és egy aktív hidrogén atommal rendelkező vegyület – meglehetősen enyhe körülmények között alakítható tovább a megfelelő aminoalkilezett terméké. A Mannich reakció kulcsmozzanata, hogy az aktív hidrogént lecseréljük egy aminometil csoportra (ha formaldehid az aldehid komponens) vagy pedig egy szubsztituált aminoalkil csoportra (ha bármilyen más formil csoporttal rendelkező vegyület az aldehid komponens), és a reakció során egy moláris ekvivalens mennyiségű víz is keletkezik. Az eljárást Carl Mannichról nevezték el, aki 1912-ben kezdte szisztematikus kutatását e téren. Azonban már előtte is végeztek hasonló kondenzációs reakciókat, amelynek korai példái a Bayer & Co. 1896-os (DE89979) és 1897-es (DE90907, DE92309) szabadalmi eljárásai. Az első szabadalomban a dimetilamin és formaldehid átalakítását írták le fenol és naftol származékokkal, valamint a piperidin, formaldehid és 1-naftol reakcióját. Alkilaminometoxi származékok keletkezését feltételezték, azaz, hogy a fenolos OH hidrogénje reagál el az aldehiddel és aminnal. A szerkezeteket a DE92309 szabadalomban korrigálták, amelyek így már megfelelnek a ma Mannich termékeként ismert szerkezeteknek. Franz Sachs 1898-ban publikálta a piperidin, formaldehid és ftálimid kondenzációjáról szóló munkáját, Herm Hildebrandt pedig 1900-ban számolt be a piperidin és formaldehid transzformációjáról, különböző fenolok illetve 2-naftol segítségével. Mario Betti kutatásai 1900-ban indultak, aki ammóniát, benzaldehidet és 2-naftolt reagáltatott. Kiterjedt munkájának elismeréseként, az eljárásra – amikor naftol vagy fenolos vegyület szolgáltatja az aktív hidrogént a reakcióban – Betti reakcióként, a kondenzációs termékre pedig Betti bázisként hivatkozunk. További kutatók, akik szintén ezt a fajta kondenzációt vizsgálták: van Marle és Tollens, Schäfer és Tollens, Auwers és Dombrowski, Petrenko-Kritschenko és Zoneff, Petrenko-Kritschenko és Petrow, Petrenko-Kritschenko, Petrenko-Kritschenko, Petrenko-Kritschenko és Schöttle. Az utóbbi időben az eljárás jelentős figyelmet kapott az kiindulási anyagok sokoldalúsága, a kíméletes reakciókörülmények alkalmazása és a végtermékek potenciális farmakológiai aktivitása miatt.

A Mannich reakció egyik lehetséges kiterjesztése a nitrogéntartalmú naftol analógok, azaz a hidroxikinolinok (HQ) és hidroxizokinolinok (HIQ) alkalmazása. A 8-hidroxikinolin (8HQ) egyike az elsőként felfedezett bioaktív hidroxikinolinoknak, amely önmagában is antimikrobiális és kelátképző jellemzőkkel bír. Többé-kevésbé hasonló tulajdonságokkal rendelkező származéka a kliokinol, klórkinaldol, kloroxin, broxikinolin, jodokinol, nitroxolin és tilbrokinol. A prokaterol egy  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonista, amelyet asztma kezelésére használnak. Ezzel szemben a propranololnál hatásosabb  $\beta$ -adrenoreceptor blokkolóknak bizonyult egy propranolamin-lánccal szubsztituált 4HQ származék *in vivo* patkánypreparátumon. Az első antibakteriális hatású 3-karboxil-szubsztituált 4HQ-t egy szerencsés véletlennek köszönhetően fedezték fel a klorokin szintézise során; egy gyűrűzáródással járó lépés mellékterméke vezetett a fluorokinolon antibiotikumok kifejlesztéséhez. További 3-karbonsav-származékok és engedélyezett gyógyszerek az elvitegravir (HIV-1 fertőzés kezelésére) és az ivakaftor (cisztás fibrózis kezelésére). Egy rágszálókban és emberben is termelődő endogén metabolit a 4HQ 2-karbonsav származéka, azaz a kinurénsav (KYNA), amely potenciális neuroprotektív szer. Néhány 4HQ- és 3HIQ származékot mátrix metalloproteáz-gátlóként teszteltek; mindazonáltal néhány 6HQ vegyület hatékony lehet a hepatitisz B vírus ellen.

A PhD munkám célja különböző nitrogéntartalmú 1- és 2-naftol analógok Mannich reakciójának és a reakció kiterjeszhetőségének vizsgálata volt szekunder aminok és aldehidek segítségével. 8HQ származékok aminoalkilezését vizsgálták már korábban, de ezen Mannich termékek alacsony vízdékonysággal rendelkeztek, ami nemkívánatos ha szempont a biológiai alkalmazhatóság. Ezért PhD munkám első célkitűzése jobb vízdékonyságú szubsztrátok szintézise volt 5-Cl-8HQ-ból – mint 1-naftol analógból – kiindulva, funkcionizált szekunder aminok és formaldehid felhasználásával. Következő célként 4HQ származékok vizsgálatát tűztük ki, szintén 1-naftol analógiára, mivel korábbi vizsgálatokban a KYNA reaktivitását tesztelték, viszont a homológ 2-(4-hidroxikinolin-2-il)-ecetsavét nem. Ennek megfelelően ez utóbbi vegyület szintézisét és átalakításait terveztük Mannich reakcióval, különböző aldehidek felhasználásával. Mivel a 2-naftol reakciója 2-naftaldehiddel és *N*-benzilmetilaminnal nemvárt átalakulást mutatott korábbi kísérletek során, végső célként fogalmazódott meg a reakció kiterjesztése, vizsgálva a 6HQ és 3HIQ *N*-tartalmú 2-naftol analógokat.

## B. EREDMÉNYEK ÉS DISZKUSSZIÓ

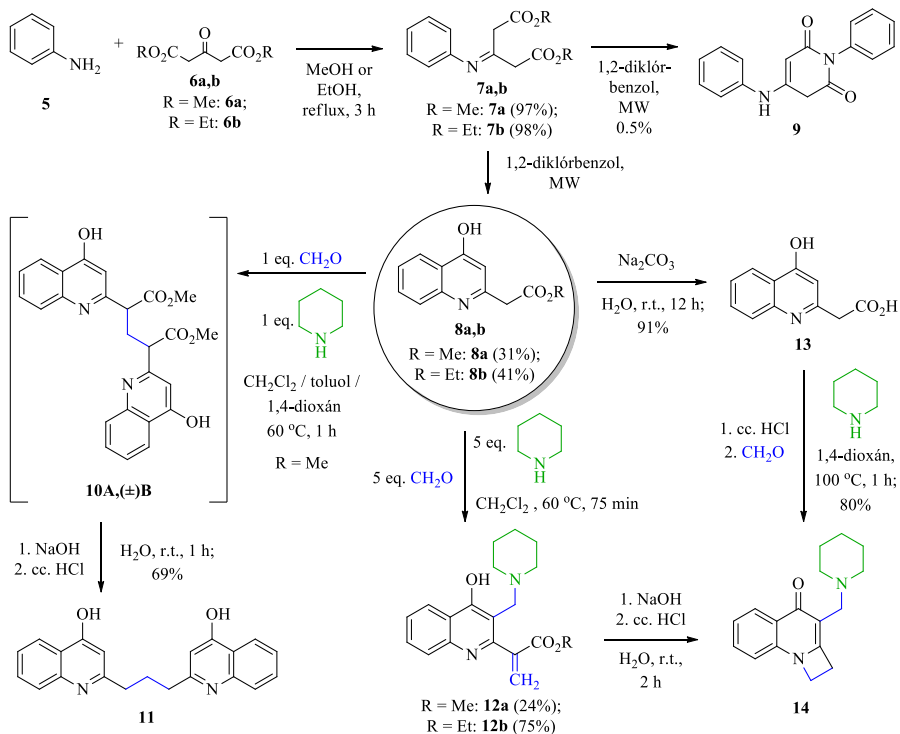
1. Az 5-klór-8-hidroxikinolint (**1**) 1-naftol analógnaként alkalmaztuk a Mannich reakcióban (1. ábra). Az 5-Cl-8HQ, L-prolin és formalin (38%) MeOH-ban és EtOH-ban 80 °C-on történő reakciója metoximetil (**2a**) és etoximetil (**2b**) származékok képződését eredményezte. A hőmérsékletet 75 °C-ra csökkentve a reakció MeOH-ban már a kívánt Mannich termékhez (**-**)**3** vezetett. A vegyületek optimalizált mennyiségének és arányainak alkalmazásával a tisztítási folyamat egyszerűbbé vált, a kívánt tisztaság eléréséhez egy átkristályosítás elegendő volt. A reakciót kiterjesztettük más  $\alpha$ -aminosavakra is, beleértve a racém prolint, D-prolint és D-homoprolint, amelyekből a ( $\pm$ )**3**, (**+**)**3**, illetve (**-**)**4** vegyületeket állítottuk elő.



1. ábra

2. A metil- és etil-2-(4-hidroxikinolin-2-il)-acetát (**8a,b**) előállítására alkalmazott Conrad-Limpach reakciót optimalizáltuk, és visszaszorítottuk a **9** melléktermék nemkívánatos képződését (2. ábra). A **8a,b**, piperidin és paraformaldehid reakciója az oldószertől és a felhasznált ekvivalensektől függően vagy a **10A,(±)B** metilénbisz vegyületet, vagy pedig  $\alpha$ -metilénezett Mannich bázisokat (**12a,b**) eredményezte. A **10A,(±)B** hidrolízise során a vegyület dekarboxileződést szenvedett és a 2,2'-(propán-1,3-diil)bisz(kinolin-4-ol) (**11**) képződéséhez vezetett. A 3-piperidin-1-il-metil-akrilátok (**12a,b**) nátrium-hidroxidos

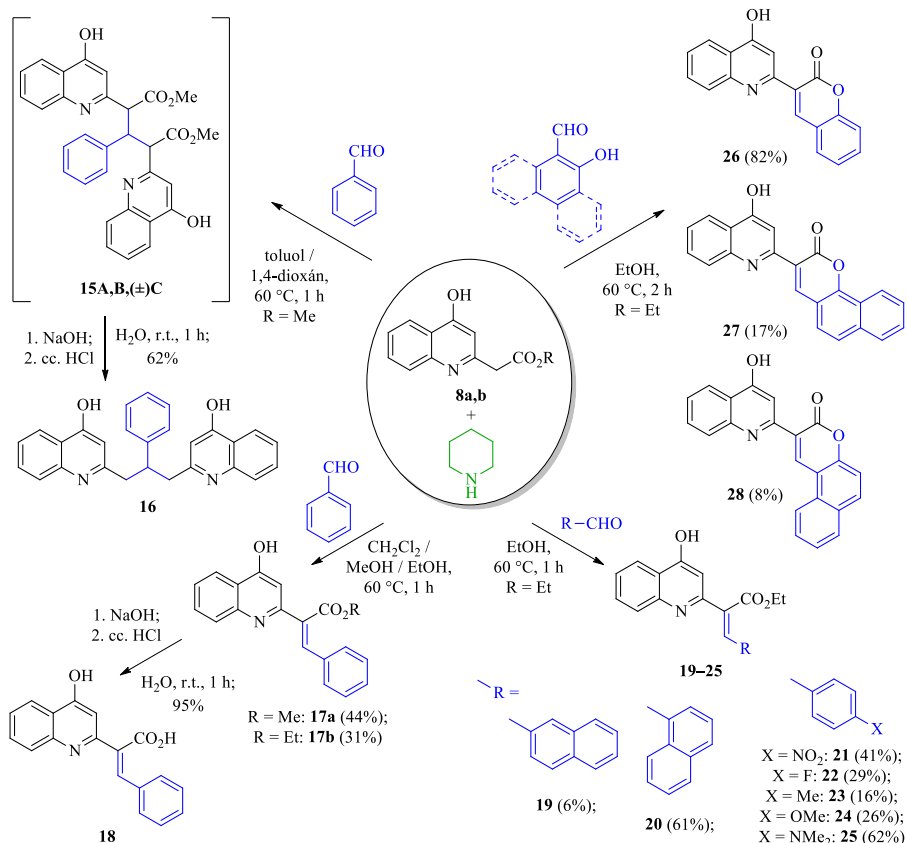
kezelésével az irodalomban új 1*H*-azeto [1,2-*a*]kinolin (**14**) képződött, amely szintézisét a 2-(4-hidrokinolin-2-il)ecetsavból (**13**) kiindulva is megvalósítottuk.



2 ábra.

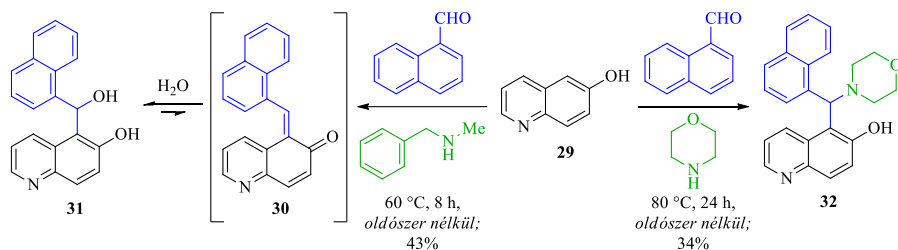
3. A **8a,b** transzformációinak kiterjeszhetőségét aromás aldehidekkel teszteltük (3. ábra). A benzaldehid alkalmazása fenilmetilénbisz származékok (**15A,B,(±)C**) képződését eredményezte, majd az ezt követő hidrolízis során egy fenilpropán származék (**16**) keletkezett. Tehát nem Mannich reakció játszódott le a reakciókörülmények többszöri megváltoztatása után sem, viszont diklórmétán ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )/MeOH/EtOH alkalmazásakor Knoevenagel kondenzáció (**17a,b**) ment végbe. A **17a** hidrolízise a **18**-as karbonsavszármazékhoz vezetett; dekarboxiláció nem történt. A szintézist kiterjesztettük a 2- és 1-naftaldehidekre, valamint néhány *para*-szubsztituált (nitro-, fluor-, metil-, metoxi-, dimetilamino-) benzaldehidre

(19–25). Az *orto*-hidroxibenzaldehyd (szalicilaldehyd) alkalmazásakor intramolekuláris gyűrűzáródás játszódott le, amely egy lakton-tartalmú vázat (26) eredményezett, amely egy 4-hidrokinolin–kumarin hibrid. A benzokumarin származékokat (27 és 28) a megfelelő hidroxinaftaldehidek felhasználásával szintetizáltuk. A biológiai eredményeket tekintve, néhány vegyület szelektivitást mutatott rákos sejtekkel szemben, és a számított pIC50 értékek valamint a Hammett–Brown szubsztituens jó korrelációt adtak.



3. ábra

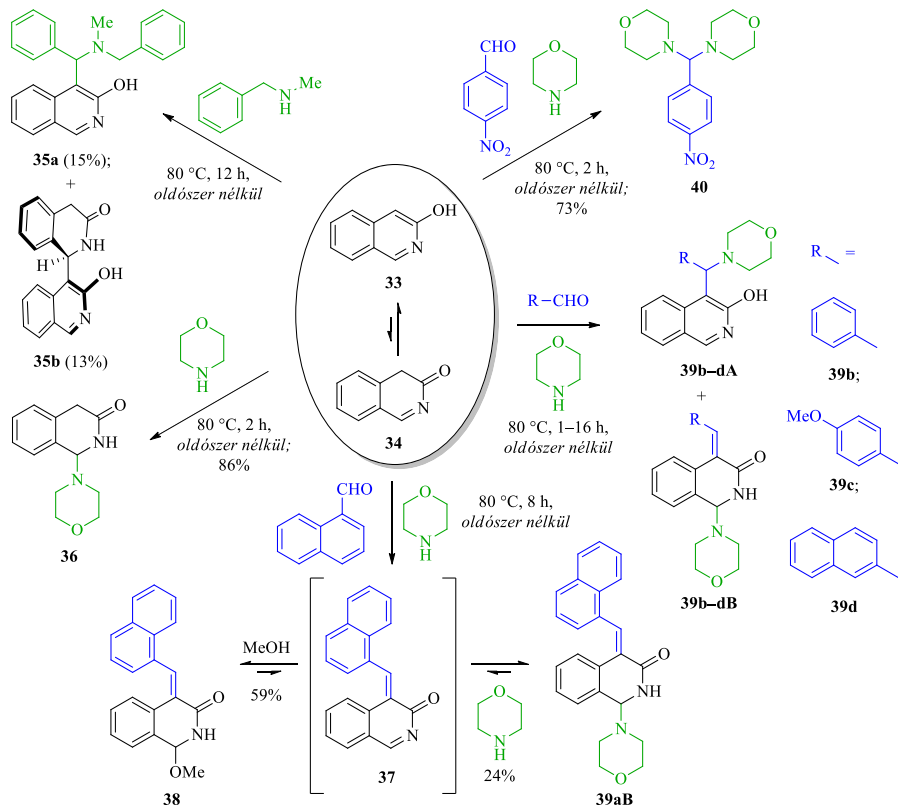
4. A 6-hidroxiikinolint (**29**) *N*-tartalmú 2-naftol analóggént vizsgáltuk a Mannich reakcióban (4. ábra). A reakciók eredményeit erősen befolyásolták az aminkomponensek. A **29** vegyület 1-naftaldehiddel és *N*-benzilmetilaminnal történő aminoalkilezése a **31**-es diol izolálásához vezetett, amely egy vízmolekulával stabilizált *orto*-kinonmetid (**30**). Kialakulása a viszonylag nagyobb koncentrációban jelenlévő hidroxidionoknak tulajdonítható, amelyet a csökkent nukleofilicitású aminkomponens generált. Amikor az aminkomponenst morfolinra cseréltük – amely az alkalmazott reakciókörülmények között inkább nukleofil, mint bázikus jelleget mutatott –, egyetlen főtermékként egy klasszikus Mannich bázist (**32**) izoláltunk.



4. ábra

5. A 3-hidroxiizokinolin (**33**) reaktivitásának vizsgálata nemvárt transzformációkat tárt fel, amely transzformációk aldehidkomponens nélkül, már az amin hozzáadásával végbementek, ami a **33–34** tautomerizációjával magyarázható (5. ábra). Oldószermentes körülmények között lépett reakcióba egymással a **33** és az *N*-benzilmetilamin – utóbbi bomlásának köszönhetően –, így eredményezve a **35a,b**-t. Morfolin esetén a **36**-os aminált izoláltuk, viszont a MeOH nukleofilként való alkalmazásakor nem tapasztaltunk átalakulást. A **33**, 1-naftaldehid és morfolin reakcióját oszlopkromatográfiával dolgoztuk fel MeOH felhasználásával, ekkor a **38** metoxiszubsztituált laktámot azonosítottuk. Amikor azonban a tisztítást és kristályosítást MeOH nélkül végeztük, a **39aB** arilidénszármazékot izoláltuk. Más aldehidek (benzaldehyd, 2-naftaldehid, *p*-OMe-benzaldehid) alkalmazásakor az <sup>1</sup>H NMR elemzések a **39b–dA** klasszikus Mannich termékek és a **39b–dB** arilidénszármazékok párhuzamos képződését mutatták ki. A *p*-NO<sub>2</sub>-benzaldehyd esetében a reakció a **33** bevonása

nélkül játszódott le, ami főtermékként a 4,4'-((4-nitrofenil)metilén)dimorfolint (**40**) eredményezte. A preparatív eredmények alátámasztására DFT modellezési vizsgálatokat végeztünk.



5. ábra



## C. KÖZLEMÉNYEK

### *Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények*

- I. Mészáros, J. P.; Poljarević, J. M.; Szatmári, I.; **Csuvik, O.**; Fülöp, F.; Szoboszlai, N.; Spengler, G.; Enyedy, É. A.

An 8-Hydroxyquinoline–Proline Hybrid with Multidrug Resistance Reversal Activity and the Solution Chemistry of Its Half-Sandwich Organometallic Ru and Rh Complexes.

*Dalton Trans.* **2020**, 49, 7977–7992. DOI: 10.1039/D0DT01256D. **IF.: 4,390**

- II. Pivarcsik, T.; Dömötör, O.; Mészáros, J. P.; May, N. V.; Spengler, G.; **Csuvik, O.**; Szatmári, I.; Enyedy, É. A.

8-Hydroxyquinoline-Amino Acid Hybrids and Their Half-Sandwich Rh and Ru Complexes: Synthesis, Anticancer Activities, Solution Chemistry and Interaction with Biomolecules.

*Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 11281. DOI: 10.3390/ijms222011281. **IF.: 6,208**

- III. **Csuvik, O.**; Szemerédi, N.; Spengler, G.; Szatmári I.  
Synthesis of 4-Hydroxyquinolines as Potential Cytotoxic Agents.

*Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 9688. DOI: 10.3390/ijms23179688. **IF.: 5,600**

- IV. **Csuvik, O.**; Barta, P.; Csámpai, A.; Szatmári I.  
Fine-Tuned Reactivity of N-Containing Naphthol Analogues.

*Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 12329. DOI: 10.3390/ijms232012329. **IF.: 5,600**

- V. **Csuvik, O.**; Szatmári I.  
Synthesis of Bioactive Aminomethylated 8-Hydroxyquinolines via the Modified Mannich Reaction.

*Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 7915. DOI: 10.3390/ijms24097915. **IF.: 5,600**

**Összesített IF.: 27,398**

### *Egyéb közlemény*

- VI. Dobričić, V.; Turković, N.; Ivković, B.; **Csuvik, O.**; Vujić, Z.  
Evaluation of the Lipophilicity of Chalcones by RP-TLC and Computational Methods.  
*JPC-JPlanar Chromat* **2020**, 33, 245–253. DOI: 10.1007/s00764-020-00029-w. **IF.: 0,856**

## D. ELŐADÁSOK

1. **Oszkár Csuvik**, Ferenc Fülöp, and István Szatmári  
Synthesis of hydroxyquinoline-derivatives with antiproliferative activity  
19th Tetrahedron Symposium  
2018. június 26–29., Riva del Garda, Olaszország
2. **Oszkár Csuvik**  
Homológ kinurénsav-származékok szintézise és továbbalakításai  
XLI. Kémiai Előadói Napok  
2018. október 15–17., Szeged
3. **Oszkár Csuvik**, Ferenc Fülöp, Gabriella Spengler, and István Szatmári  
Synthesis of new 4-hydroxyquinolyl acetic acid derivatives  
1<sup>st</sup> Hungarian-Polish Interdisciplinary Scientific Symposium; The pharmaceutical and biological potential of natural origin substances  
2019. szeptember 26–27., Szeged
4. **Oszkár Csuvik**, Ferenc Fülöp, and István Szatmári  
Selective Substitutions of Homologue Kynurenic Acids  
25<sup>th</sup> International Conference on Chemistry  
2019. október 24–26., Kolozsvár, Románia
5. **Oszkár Csuvik**, Ferenc Fülöp, Antal Csámpai, and István Szatmári  
The transformation of nitrogen-containing analogues of 2-naphthol  
26<sup>th</sup> International Conference on Chemistry  
2020. október 30., Kolozsvár, Románia (online)