



Remete Attila Márió

■ SZTE Gyógyszerkémiai Intézet

Új, fluortartalmú funkcionális ciklusos β -aminosavszármazékok szintézise

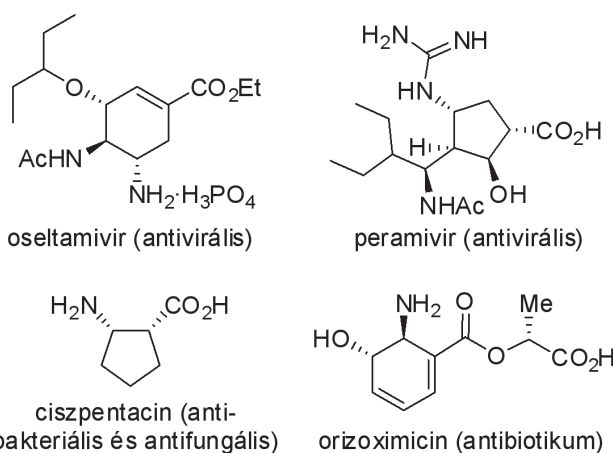
A funkcionális aliciklusos aminosavszármazékok iránt az utóbbi években növekvő érdeklődés tapasztalható mind szintetikus, mind gyógyszerkémiai szempontból. Az antivirális hatású ciklohexánvázú oseltamivir (Tamiflu) [1, 2] és a ciklopentánvázú peramivir [3, 4] ennek a vegyületcsoportnak két fontos képviselője (1. ábra). Az elmúlt 15 évben számos analógjuk szintézisét és biológiai vizsgálatát hajtották végre. [5–7]

Bár a természetben ritkábbak α - és γ -analógjaiknál, a β -aminosavak biológiai szempontból jelentős molekulák a gyógyszerkutatásban és a peptidkémiaiban. Különösen értékesek a gyűrűs β -aminosavszármazékok, melyek számos egyszerűbb képviselője mutat biológiai aktivitást (1. ábra, alsó sor). [8–10]

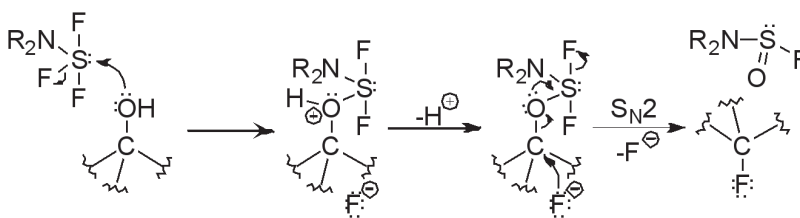
A fluortartalmú szerves molekulák fontos gyógyászati jelentőséggel bírnak. Egyfelől, az igen erős C–F kötés és a fluor nagy elektronvonzása miatt a jól elhelyezett fluoratomok alkalmasak a molekulák metabolizmussal szembeni ellenálló képességének növelésére. Továbbá, a fluorozás hatással van a molekulák lipofilitására, célpontjukhoz való kötődésére, pK_s értékeire és biológiai hozzáférhetőségére. Emiatt a fluorozott molekulák előállítása a szintetikus és gyógyszerkémia kiemelt területe lett, és a fluorozott anyagok száma folyamatosan emelkedik (a gyógyszerkémia 25%-a tartalmaz legalább egy fluoratomot). [11–14]

A β -aminosavak iránti fokozott érdeklődés kiterjedt a fluorozott származékaikra is. Több szintézisutat is kidolgoztak, és

* A szerző a Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásért Alapítvány 13. tudományos előadójaként tartott „Új, fluorozott multifunkcionális ciklusos β -aminosavszármazékok szintézise” című előadásával Hermecz István-díjat nyert.



1. ábra. Bioaktív gyűrűs aminosavszármazékok



2. ábra. A Deoxofluorral végzett hidroxil-fluor csere mechanizmusa (R = 2-metoxietil)

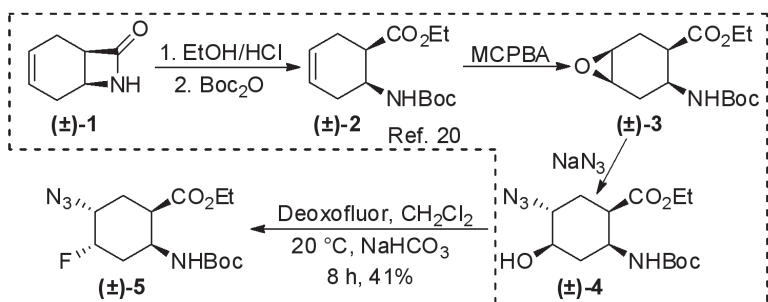
nagyszámú vegyületet állítottak elő korábban. Ezek nagy része azonban alifás β -aminosav származéka volt, gyűrűs rokonokra kevesebb figyelem irányult. [15,16] Ezért az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében ciklusos β -aminosavak fluorozott származékainak előállítását végezték el, és szelektív módszerekkel számos képviselőjüket szintetizálták. [17–19]

Munkánk során ezen kutatási irány folytatásaként, a több sztereocentrumot tartalmazó, funkcionális gyűrűs aminosavak fontosságát is tekintetbe véve, multifunkcionális fluorozott gyűrűs β -aminosavszármazékokat terveztünk előállítani hidroxilezett vegyületek dezoxifluorozásával. Tanulmányozni kívántuk a szubsztituen-

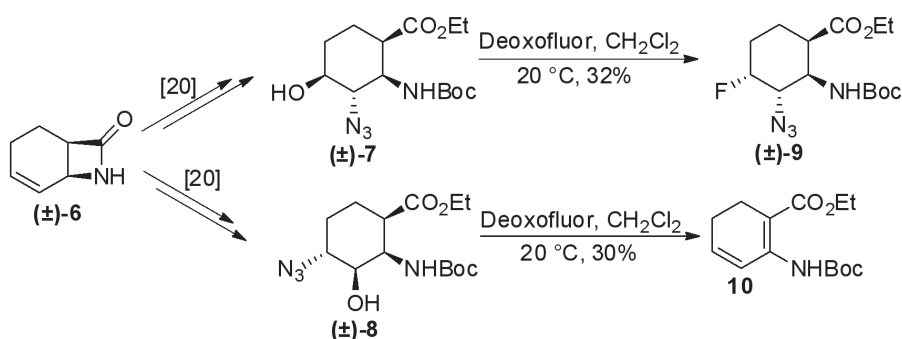
sek hatását is a kulcslépés, a Deoxofluorral [bis(2-metoxietil)-aminokéntrifluorid] végzett OH-F csere (mechanizmus: 2. ábra) kimenetelére.

Először a (\pm)-1 laktámból a heterogyűrű felnyitásával, sztereoselektív epoxidálással, majd regioselektív oxirán gyűrűnyitással előállítható (\pm)-4 észtert [20] reagáltattuk Deoxofluorral. Inverzió következtében a kívánt (\pm)-5 terméket kaptuk, a reakció hozama NaHCO_3 jelenlétében 22%-ról 41%-ra nőtt (3. ábra).

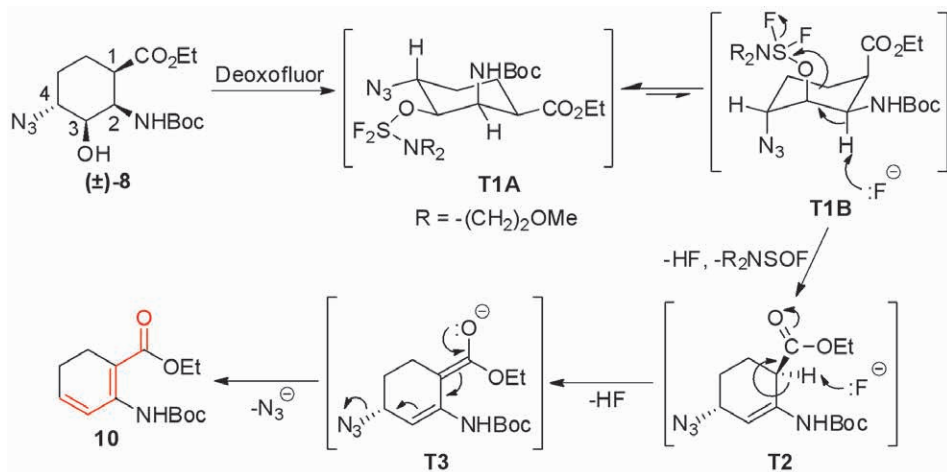
Azzal a céllal, hogy a (\pm)-5 vegyület újabb izomerjeit szintetizáljuk, a (\pm)-7 és (\pm)-8 hidroxilezett ciklohexánvázú azidoésztereket fluoroztuk. (Ezen vegyületek a (\pm)-1 biciklusos laktámmal regioizomer (\pm)-6



3. ábra. Az (±)-1 laktámból nyerhető azidoészter dezoxifluorozása



4. ábra. Az (±)-6 laktámból nyerhető azidoészterek dezoxifluorozása



5. ábra. A **10** vegyülethez vezető reakciót. A keletkezett konjugált rendszer pirossal kiemelve

vegyületből állíthatóak elő [20], a (±)-4 azidoészter előállításával analóg módon.) Érdekes módon, míg a (±)-7 észter reakciója Deoxofluorral a kívánt fluorozott multifunkciós ciklohexánszármazék (±)-9-et eredményezett 32%-os kitermeléssel, addig (±)-8 jelű regio- és sztereoizomerjéből egy nagymértékben telítetlen gyűrűs β-aminoészter képződött 30%-os hozammal (4. ábra).

Ennek oka, hogy a reakció során keletkező fluoridion nemcsak nukleofil, hanem bázikus is – így nemcsak szubsztitúció, hanem elimináció is bekövetkezhet. A (±)-8 jelű azidoészter esetében az 5. ábrán látható reakciósor játszódik le. Először E2

elimináció következik be. Ehhez a jó távozó csoporttá tett OH-csoportnak és a lehasadó protonnak antiperiplanáris térállásúnak kell lennie, ami a **T1** köztiterméknek csak a **B** konformerében tud megvalósulni (egyféle módon). Ezt követően az észtercsoporthoz képest α-helyzetű aktív hidrogén lehasítása, majd azidion eliminációja révén E1cb eliminációval keletkezik a **10** termék. Ezen második elimináció hajtóereje a kiterjedt konjugáció kialakulása (5. ábra, pirossal kiemelt rész).

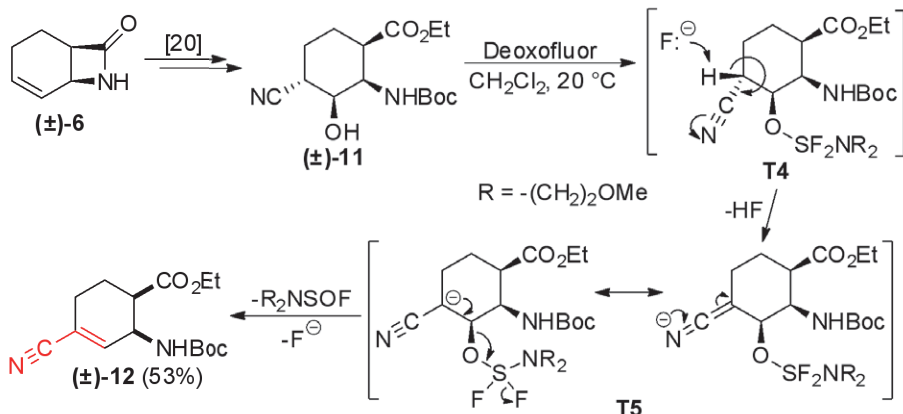
A (±)-6 laktámból egy hidroxilezett ciklohexánvázis cianoészter is előállítható [20]. Ennek reakciója Deoxofluorral fluorozott vegyület helyett azonban jó hozammal

(53%) eliminációs terméket eredményezett. Ennek oka a hidroxilcsoporthoz képest β-helyzetű cianocsoport jelenléte: a **T4** köztitermék C-4-es atomján könnyen deprotonálható, a kapott nitrilstabilizált mezomer karbanion pedig a jó távozó csoporttá tett hidroxilt leszorítja (6. ábra). A reakció során (a **10** vegyület esetéhez hasonlóan) konjugált termék jön létre.

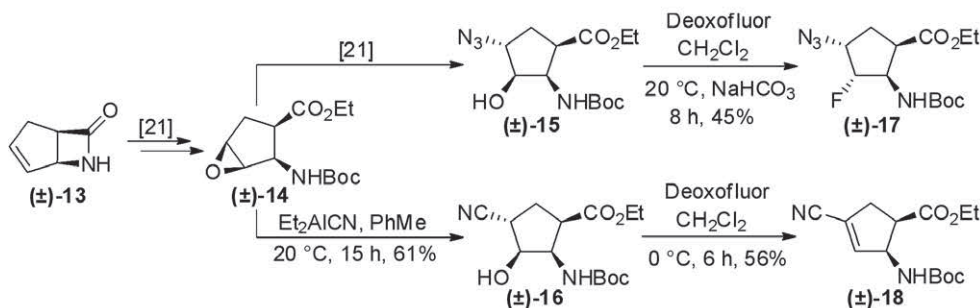
Munkánkat multifunkciós ciklopentán-származékok transzformációival folytattuk. A (±)-13 telítetlen laktámból a heterogyűrű felnyitásával és sztereo szelektív epoxidálással a (±)-14 oxirán nyerhető [21], amit két irányban alakítottunk tovább. Nátrium-azidos regio szelektív oxiránnyitással kapható a (±)-15 hidroxilezett azidoészter [21], amiből hataggyűrűs analogjainhoz hasonlóan, Deoxofluorral inverzióval a kívánt (±)-17 fluorozott származékot kaptuk. A kitermelés NaHCO₃ jelenlétében 27%-ról 45%-ra nőtt (7. ábra). A másik útvonal során a (±)-14 vegyületet dietilaluminium-cianidral reagáltattuk a ciklohexánvázis analogokra már publikált módszer szerint. A reakció regio szelektív volt, a kapott (±)-16 nitril szerkezetét röntgendiffrakciós mérés is igazolta (8. ábra). A (±)-16 vegyület Deoxofluorral a (±)-11 vegyülethez hasonlóan eliminációs terméket [(±)-18] adott 56%-os hozammal (7. ábra).

A következő lépésben a (±)-15 és (±)-16 vegyületek regio- és sztereoizomereit szándékoztunk dezoxifluorozni. Ezen izomerek szintézisének kulcsintermediere a (±)-13 laktámból a (±)-19 *transz*-észteren [22] keresztül előállítható (±)-20 epoxid volt. Ennek a korábban már publikált eljárás szerinti azidolízise a (±)-21 [21] és (±)-22 regioizomereket eredményezte 2:1 arányban. Oszlopkromatográfiás elválasztást követően mindkettőt reagáltattuk Deoxofluorral, ám míg a (±)-22 izomerből a kívánt fluorozott (±)-23 termék keletkezett 22%-os hozamban, addig a (±)-21 izomer nem reagált. A (±)-20 epoxid reakciója Et₂AlCN-dal az azidolízissel ellentétben csak egy terméket eredményezett, a (±)-24 nitrilt. Ennek fluorozása a vele izomer (±)-16 vegyületnél tapasztalt módon eliminációval a (±)-25 terméket adta (9. ábra).

Munkánkat összefoglalva: változatosan funkcionális, fluort és több sztereo centrumot is tartalmazó ciklusos β-aminosav-származékokat állítottunk elő. Ehhez sztereo szelektív epoxidálást követő regio szelektív oxiránnyitással szelektíven kiépített hidroxilcsoportot cseréltük fluorra Deoxofluorral. A reakció szubsztrátfüggését vizsgálva megállapítható, hogy a reakció ki-

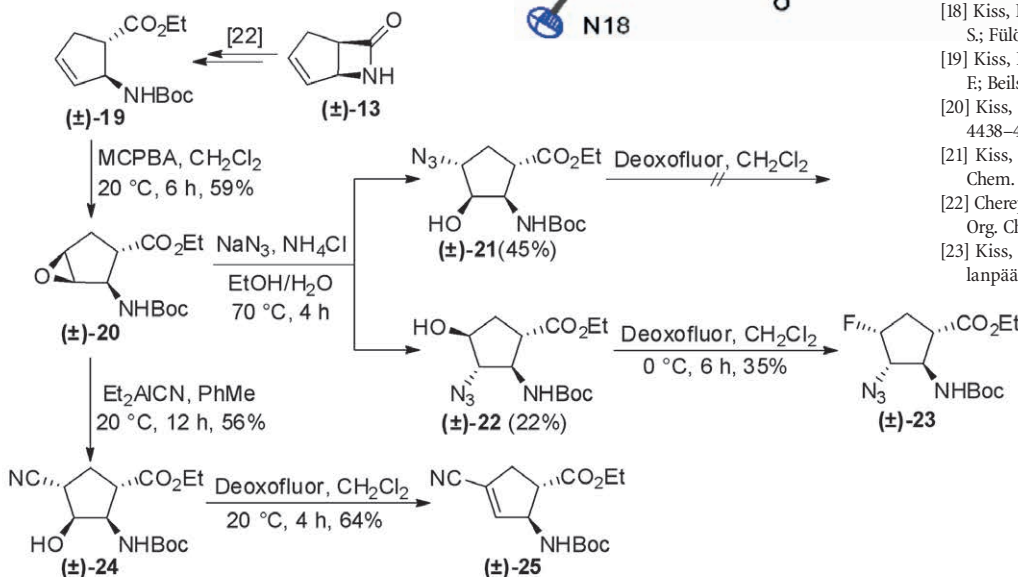


6. ábra. Az (±)-6 laktámból nyerhető cianoészter dezoxifluorozása. A keletkezett konjugált rendszer pirossal kiemelve

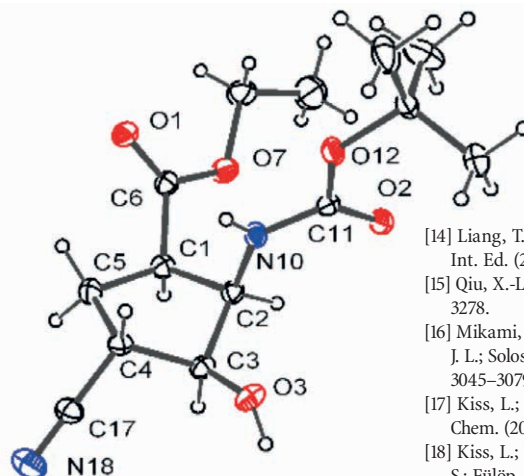


7. ábra. Az (±)-14 epoxidból nyerhető multifunkciós ciklopentánvázis vegyületek dezoxifluorozása

menetelét a funkciós csoportok minősége és pozíciója nagymértékben befolyásolja: az OH-csoporthoz képest β-helyzetben levő cianocsoport az E1cb eliminációt tette kedvezményezetté, míg β-helyzetű azidcsoport esetében az esetek jelentős részében a dezoxifluorozás a kívánt fluorozott terméket eredményezte. A fenti eredményeinket nemzetközi folyóiratban is publikáltuk. [23]



8. ábra. Az (±)-16 vegyület röntgendifrakciós úton megállapított szerkezete



[14] Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* (2013) 52, 8214–8264.
 [15] Qiu, X.-L.; Qing, F.-L.; *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 3261–3278.
 [16] Mikami, K.; Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V.; Sorochinsky, A.; *Synthesis* (2011) 3045–3079.
 [17] Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, E.; *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 4993–5001.
 [18] Kiss, L.; Nonn, M.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, E.; *Eur. J. Org. Chem.* (2014) 4070–4076.
 [19] Kiss, L.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, E.; Beilstein *J. Org. Chem.* (2013) 9, 1164–1169.
 [20] Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, E.; *Tetrahedron* (2012) 68, 4438–4443.
 [21] Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, E.; *J. Org. Chem.* (2007) 72, 8786–8790.
 [22] Cherepanova, M.; Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, E.; *Eur. J. Org. Chem.* (2014) 403–409.
 [23] Kiss, L.; Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Sillanpää, R.; Fülöp, E.; *Tetrahedron* (2016) 72, 781–787.

9. ábra. Az (±)-20 epoxidból nyerhető multifunkciós ciklopentánvázis vegyületek dezoxifluorozása