

Ábrahámi Renáta Anita

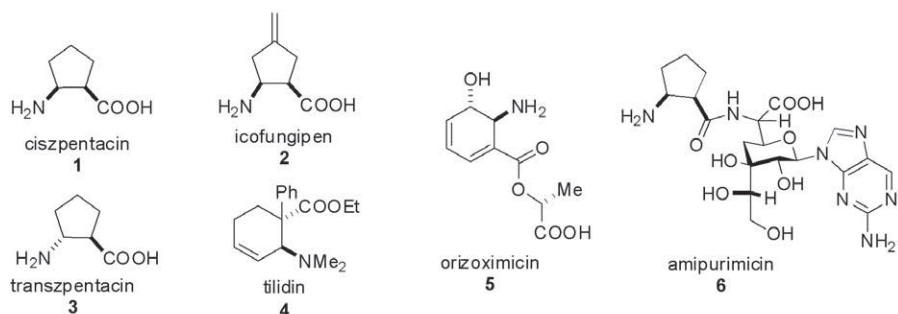
■ SZTE Gyógyszerkémiai Intézet

Fluortartalmú piperidin- és azepánvázas β -aminosavszármazékok szintézisei

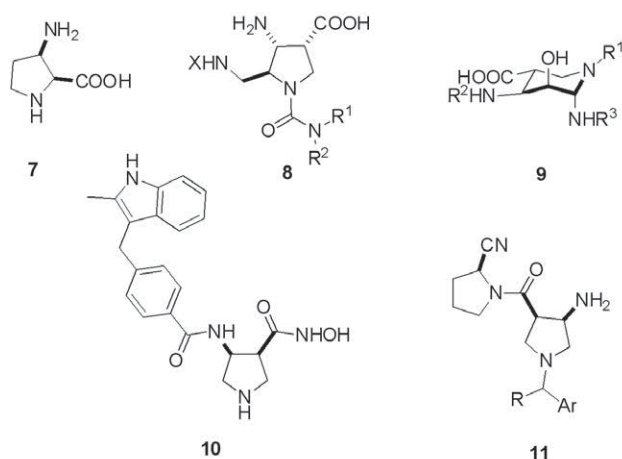
Farmakológiai hatásuknak köszönhetően a ciklusos β -aminosavakra az elmúlt 20 évben egyre nagyobb figyelem irányult a kémikusok, illetve biokémikusok körében. A ciklusos β -aminosavak különböző bioaktív, valamint természetes eredetű vegyületek kulcselemei, β -laktámok prekursorai. E vegyületcsaládon belül a biológiaiilag aktív, farmakológiai szempontból fontos kismolekulák közé tartozik a természetben is előforduló antifungális hatású ciszpentacin (1), exometilén-csoportot tartalmazó származéka, az icofungipen (2), valamint az antibakteriális hatással rendelkező orizoximicin (5). Az aril-szubsztituált származékok közül a tilidin (4) analgetikus hatású (1. ábra) [1].

A bioaktív heterociklusos β -aminosavak legnagyobb csoportját a nitrogéntartalmú heterociklusok alkotják. Az *N*-heterociklusos β -aminosavszármazékok jelentős biológiai aktivitásuk révén fontos vegyületcsalád mind a gyógyszerési kémia, mind a szerves kémia számára. Számos piperidin- vagy pirrolidinvázis β -aminosavszármazék antivirális, illetve antibakteriális hatással rendelkezik. Néhány képviselőjük neuraminidáz-inhibitor tulajdonsága miatt potenciális influenzaellenes szer (2. ábra) [2].

A gyógyszeremolekulák között egyre növekszik a fluortartalmú vegyületek aránya. A fluoratom nagy elektronegativitása révén jelentős változásokat idéz elő a molekulákban, így például megváltozik a molekula polárossága, metabolikus stabilitása, valamint biológiai hatása [3]. Egyes fluortar-



1. ábra. Bioaktív ciklusos β -aminosavszármazékok



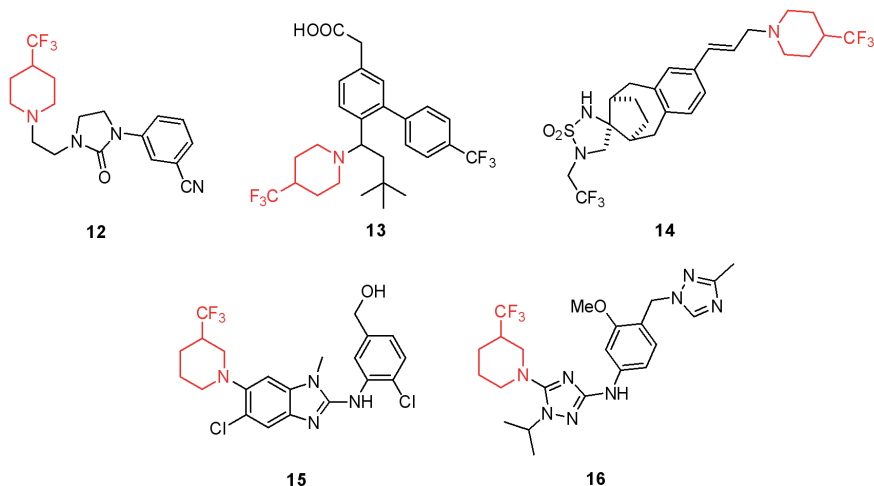
2. ábra. Bioaktív heterociklusos β -aminosavszármazékok

talmú α - és β -aminosavak daganatellenes vagy antibiotikus hatású vegyületek [4]. A gyógyszerési kémiában fokozott figyelem irányul a fluortartalmú pirrolidin- és piperidinszármazékokra, amelyek megtalálhatóak néhány hatóanyagban, például az MK-0657-ben, az MK-0731-ben és a nocaprevirben [5]. Fluortartalmú azepánvázas vegyületekről az irodalomban kevés adat ismert, azonban a változatosan funkcionális analógok fontossága miatt fokozott figyelem irányulhat rájuk a jövőben [6]. Az irodalomban számos olyan bioaktív ve-

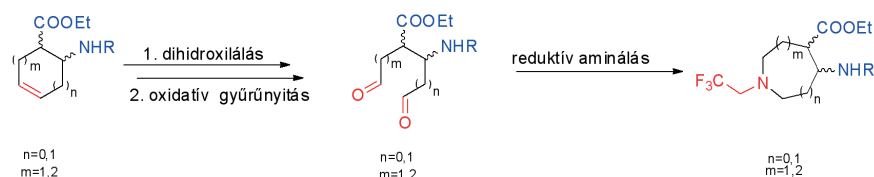
gyület ismert, amely szerkezete trifluorometilpiperidin elemet tartalmaz [7] (3. ábra).

A β -aminosavak biológiai aktivitása, valamint a fluortartalmú szerves molekulák gyógyászati jelentősége miatt kutatómunkánk során célul tűztük ki egyszerű és hatékony sztereo kontrollált szintézismódszerrel, új, trifluorometilcsoportot tartalmazó piperidin- és azepánvázas β -aminoészter regio- és sztereoizomerek előállítását. A szintézis fő lépései: telítetlen ciklusos β -aminosavak olefinok oxidatív hasí-

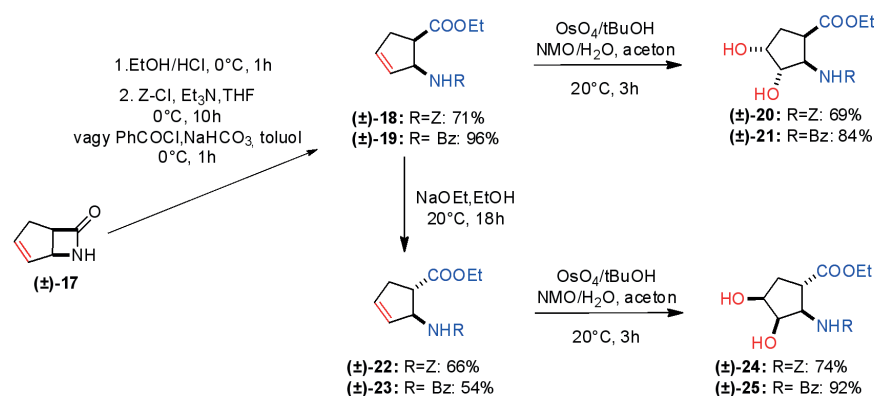
■ A szerző a Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány – a SZAB Szerves és Gyógyszerkémiai Munkabizottsággal és az MKE Csongrád Megyei Csoportjával közösen rendezett – 15. tudományos előadótalálón tartott „Fluortartalmú piperidin- és azepánvázas β -aminosavszármazékok szintézisei” című előadásával Hermez István-díjat nyert.



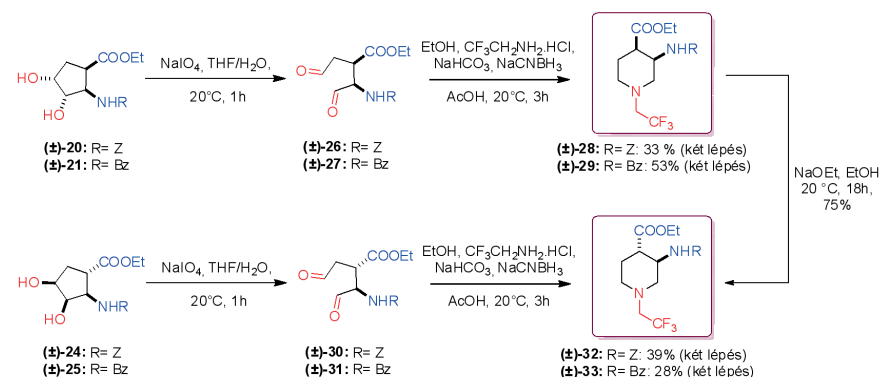
3. ábra. Trifluorometilpiperidin szerkezeti elemet tartalmazó bioaktív vegyületek



4. ábra. Trifluorometilcsoportot tartalmazó vegyületek szintézise



5. ábra. Dihidroxilezett ciklopentánvázis β -aminoészter sztereoizomerek szintézise



6. ábra. Trifluorometilcsoportot tartamazó piperidinvázis β -aminoészter sztereoizomerek szintézise

tása, majd a keletkező diformil-intermedierek redukzív gyűrűzárása a kereskedelmi forgalomban kapható 2,2,2-trifluoretilamin jelenlétében (4. ábra).

A szintézisút első lépéseként biciklusos β -laktám-gyűrű (±)-17 sósavas etanollal 0 °C-on elvégzett nyitását követően benzilklórformiát, valamint benzoil-klorid rea-

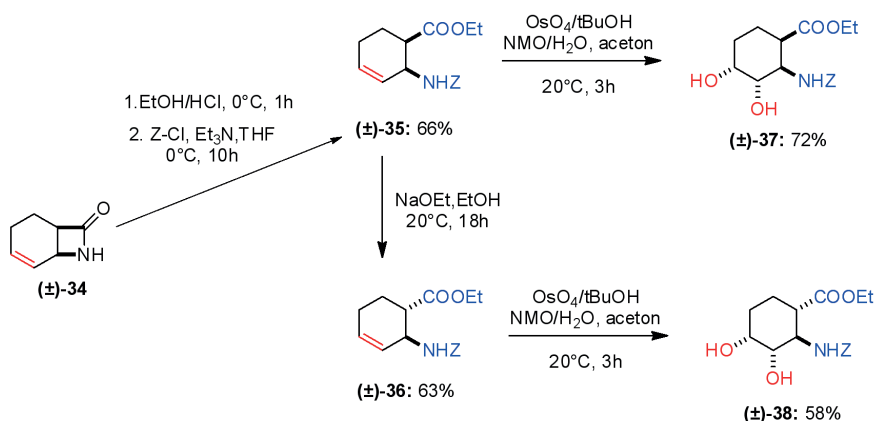
gensekkel bázis jelenlétében megfelelő *N*-védett (±)-18 és (±)-19 *cisz*- β -amino-észtereket nyertük, amelyekből a C=C *cisz*-dihidroxilálását 1,2 ekvivalens NMO-val és katalitikus mennyiségű ozmium-tetroxid-dal végeztük. Ennek eredményeként a megfelelő dihidroxilált (±)-20 és (±)-21 vegyületekhez jutottunk. Az *N*-védett *cisz*- β -aminoészterből nátrium-etiláttal etanolos közegben, izomerizációval állítottuk elő a (±)-22 és (±)-23 *transz*-izomereket, melyek olefinkötésének diollá történő oxidálását elvégezve kaptuk a (±)-24, (±)-25 sztereoizomereket [8] (5. ábra).

A következő lépésben a (±)-20 és (±)-21 diolokat felhasználva nátrium-perjodáttal oxidatív gyűrűnyitást hajtottunk végre, melynek eredményeként a megfelelő instabil (±)-26 és (±)-27 dialdehidszármazékok keletkeztek [8]. Ezeket a diformil-intermediereket izolálás nélkül redukatív aminálással alakítottuk tovább 2,2,2-trifluoretilamin jelenlétében. A reakciót etanolos közegben hajtottuk végre, redukálószerként nátrium-cianoborohidridet alkalmaztunk, valamint katalitikus mennyiségben ecetsavat használtunk. Így kaptuk a megfelelő piperidinvázis (±)-28 és (±)-29 *cisz*- β -aminoészter sztereoizomereket. Hasonló technikával a (±)-24, illetve (±)-25 diolból a (±)-32 és (±)-33 trifluorometilcsoportot tartalmazó piperidinvázis *transz*- β -aminoészterekhez jutottunk. A (±)-32 és (±)-33 *transz*- β -aminoészterek alternatív úton is előállíthatók a (±)-28 és (±)-29 vegyületekből C-4 epimerizációval nátrium-etiláttal etanolos közegben (6. ábra).

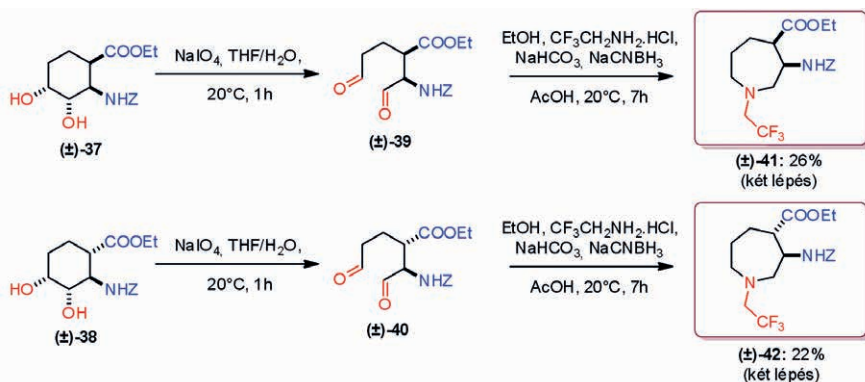
Az előbbihez hasonló útvonalat követve a (±)-34 biciklusos béta-laktámból kiindulva a (±)-35 és (±)-36 β -aminociklohexén-karboxilát izomerekkel elvégezve az oxidációt *cisz*-szelektív dihidroxilálással kaptuk meg a (±)-37 és (±)-38-as vegyületeket (7. ábra).

Mindkét dihidroxilált β -aminoészteren az oxidatív gyűrűnyitást követően redukatív gyűrűzárással kaptuk meg a megfelelő trifluorometilcsoportot tartalmazó azepánvázis β -aminoészter sztereoizomereket (±)-41 és (±)-42 (8. ábra).

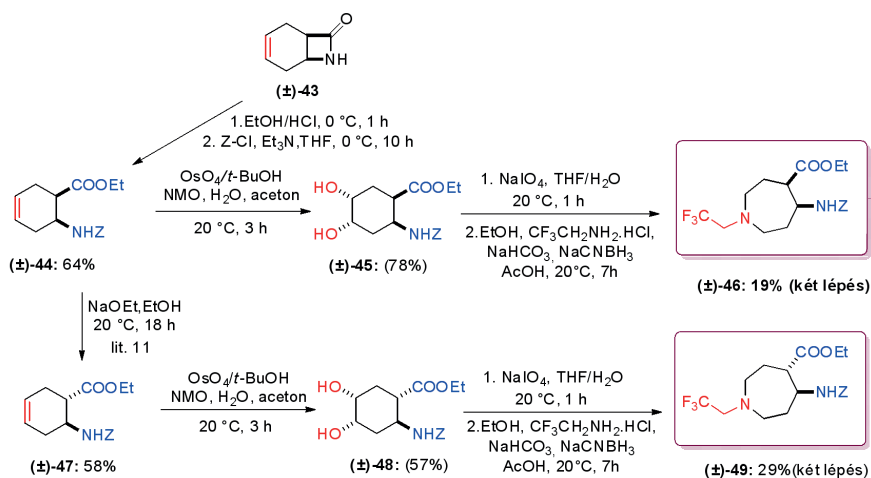
Ezek regioizomerjeit a (±)-43 biciklusos béta-laktámból kiindulva a (±)-44 és (±)-47 β -aminociklohexén-karboxilát sztereoizomerekhez jutottunk. Ezekkel elvégezve a C=C *cisz*-dihidroxilálását OsO₄/NMO rendszerrel kaptuk a megfelelő 4-es és 5-ös helyzetben dihidroxilezett (±)-45, illetve (±)-48 analógokat. Továbbiakban nátrium-perjodáttal elvégezve az oxidatív gyűrűnyitást és a sztereokontrollált gyűrűbővülést, kaptuk a (±)-46 és a (±)-49 számú



7. ábra. Dihidroxilezett ciklohexánvázis β-aminoészter sztereoizomerek előállítása



8. ábra. Trifluorometilcsoportot tartalmazó azepánvázis β-aminoészter sztereoizomerek szintézise – I.



9. ábra. Trifluorometilcsoportot tartalmazó azepánvázis β-aminoészter sztereoizomerek szintézise – II.

azepánvázis trifluorometil-egységet tartalmazó *cis*-, illetve *transz*-sztereoizomereket, ahol a gyűrű N-atomja és a karbamát-csoport között 3 C-atom távolság van (9. ábra).

A szerző köszönetét fejezi ki témavezetőinek, Dr. Kiss Lorándnak és Prof. Fülöp Ferencnek.

IRODALOM

- [1] (a) Kiss, L.; Fülöp, F. Chem. Rev. (2014) 114, 1116. (b) Grygorenko, O. O. Tetrahedron (2015) 71, 5169. (c) Risseuw, M.; Overhand, M.; Fleet, G. W. J.; Simone, M. I. Amino Acids (2013) 45, 613.
- [2] a) L. Kiss, E. Fülöp, Chem. Rev. (2014) 114, 1116. b) B. Kazi, L. Kiss, E. Forró, F. Fülöp, Tetrahedron Lett. (2010) 51, 82.
- [3] (a) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.;

Liu, H. Chem. Rev. (2014) 114, 2432. (b) Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications, Imperial College Press, London 2012. Edited by Gouverneur, V. and Müller, K. (c) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Chem. Soc. Rev. (2008) 37, 320.

- [4] (a) Mikami, K.; Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. Synthesis (2011) 304. (b) Acena, J. L.; Sorochinsky, A. Soloshonok, V. A.; Synthesis (2012) 1591. (c) Salwiczek, M.; Nyakatura, E. K.; Gerling, U. I. M.; Ye, S.; Kokscho, B. Chem. Soc. Rev. (2012) 41, 2135. (d) Absalom, N.; Yamamoto, I.; O'Hagan, D.; Hunter, L.; Chebib, M. Aust. J. Chem. (2015) 68, 23. (e) Qiu, X. L.; Qing, F. L. Eur. J. Org. Chem. (2011) 3261. (f) Vogensen, S. B.; Jørgensen, L.; Madsen, K. K.; Jurik, A.; Borkar, N.; Rosatelli, E.; Nielsen, B.; Ecker, G. F.; Schousboe, A.; Clausen, R. P. Bioorg. Med. Chem. (2015) 23, 2480.
- [5] (a) Orliac, A.; Routier, J.; Charvillon, F. B.; Sauer, W. H. B.; Bombrun, A.; Kulkarni, S. S.; Pardo, D. G.; Cossy, J. Chem. Eur. J. (2014) 20, 3813. (b) Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. E.; Aceña, J. L.; Sánchez-Roselló, M. S. Synlett (2009) 525. (c) Artamonov, O. S.; Slobodyanyuk, E. Y.; Volochnyuk, D. M.; Komarov, I. V.; Tolmachev, A. A.; Mykhailiuk, P. K. Eur. J. Org. Chem. (2014) 3592. (d) Artamonov, O. S.; Slobodyanyuk, E. Y.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. P.; Mykhailiuk, P. K. Synthesis (2013) 45, 225. (e) Verniest, G.; Piron, K.; Van Hende, E.; Thuring, J. W.; Macdonald, G.; Deroose, F.; De Kimpe, N. Org. Biomol. Chem. (2010) 8, 2509. (f) Wu, L.; Chen, P.; Liu, G. Org. Lett. (2016) 18, 960. (g) Yan, N.; Fang, Z.; Liu, Q.; Guo, X. H.; Hu, X. G. Org. Biomol. Chem. (2016) 14, 3469.
- [6] (a) Beng, T. K.; Wilkerson-Hill, S. M.; Sarpong, R. Org. Lett. (2014) 16, 916. (b) Patel, A. R.; Liu, F. Tetrahedron Lett. (2013) 69, 744.
- [7] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, H. Chem. Rev. (2014) 114, 2432
- [8] a) L. Kiss, B. Kazi, E. Forró, F. Fülöp, Tetrahedron Lett. (2008) 49, 340. b) G. Benedek, M. Palkó, E. Wéber, T. A. Martinek, E. Forró, F. Fülöp, Eur. J. Org. Chem. (2008) 3724. c) M. Nonn, L. Kiss, E. Forró, Z. Mucsi, F. Fülöp, Tetrahedron (2011) 67, 4079.
- [9] (a) Kiss, L.; Forró, E.; Martinek, T. A.; Bernáth, G.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. Tetrahedron (2008) 64, 5036. (b) Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. Tetrahedron Lett. (2006) 47, 2855. (c) Cherepanova, M.; Kiss, L.; Fülöp, F. Tetrahedron (2014) 70, 2515. (d) Benedek, G.; Palkó, M.; Wéber, E.; Martinek, T. A.; Forró, E.; Fülöp, F. Tetrahedron: Asymmetry (2009) 20, 2220.

ÖSSZEFOGLALÁS

Ábrahám Renáta Anita: Fluortartalmú piperidin- és azepánvázis β-aminosavszármazékok szintézisei

Kutatómunkánk során új trifluorometilcsoportot tartalmazó piperidin- és azepánvázis β-aminoszter regio- és sztereoizomereket szintetizáltunk. A szintézisút sztereokontrollált, a kiindulási vegyületek szerkezete meghatározza a végtermékek királiscentrumainak a konfigurációját. A sztereokontrollált szintézisút fő lépései a telítetlen biciklusos β-aktámok C=C kettős kötésének oxidatív hasítása, majd a keletkező diformil-intermedierek redukív aminationa 2,2,2-trifluoretilammal.