

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

PhD program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás
Programvezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc
Intézet: Gyógyszerkémiai Intézet
Témavezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc
Dr. Szakonyi Zsolt

Csillag Kinga Karola

**Monoterpénvázas 1,3-diaminok és 3-amino-1,2-diolok
sztereoszelektív szintézise és alkalmazásai**

Szigorlati bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Dombi György
Tagok: Prof. Dr. Molnár Árpád
Dr. Szabó Pál

Bíráló bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Révész Piroska
Opponensek: Dr. Frank Éva
Dr. Fodor Lajos
Tagok: Dr. Tóth Géza
Prof. Dr. Wölfling János

Előzmények és célkitűzések

A királis vegyületek előállítására és felhasználására egyre nagyobb figyelem irányult az elmúlt évtizedben, ugyanis értékes kiindulási anyagai lehetnek aszimmetrikus szintéziseknek, emellett enantiomertiszta formában királis segédanyagként vagy katalizátorként is felhasználhatók enantioszelektív átalakításokra. Ezen vegyületek többsége természetben is előforduló, királis molekulákból származtatható. A királis molekulák iránt az aszimmetrikus szintézisek területén jelentkező egyre növekvő igény maga után vonta az enantiomertiszta katalizátorok előállítására irányuló új módszerek kifejlesztését. Ennek egyik lehetősége optikailag aktív természetes vegyületek már meglévő királis centrumának felhasználásával új aszimmetria centrumok sztereoszelektív létrehozása.

A biciklusos monoterpének természetes, többségében enantiomertiszta, királis vegyületek. Előnyük, hogy a több aszimmetriacentrumot tartalmazó merev, biciklusos váz legtöbbször változatlan a további átalakításokban, illetve jelentősen befolyásolhatja a sztereoszelektivitást új aszimmetriacentrumok kialakítása során. A monoterpének funkcionizálásának egyik leggyakoribb útja a gyűrű kettős kötésének átalakítása. E a módszer optikailag aktív monoterpénváz 1,2-, ill. 1,3-bifunkciós vegyületeket, például β -aminosavakat, 1,3-aminoalkoholokat, diaminokat valamint aminodioloikat eredményez.

Az aldehidek dietilcinkkel történő aszimmetrikus alkilezése klasszikussá vált modellreakció, mely lehetőséget biztosít az 1,2- és 1,3-difunkciós vegyületek katalitikus aktivitásának tanulmányozására. Amíg az 1,2-aminoalkoholok napjaink rendkívül elterjedten alkalmazott katalizátora, addig az aminodiolok és 1,3-diaminok vizsgálatára kevesebb hangsúlyt fektettek. Továbbá ezek az építőelemek kiváló kiindulási anyagként szolgálhatnak változatos nitrogéntartalmú heterociklusok előállítására.

Intézetünk egyik kutatási profilja β -aminosav származékok szintézise, ezen belül a monoterpének funkcionizálása. Ezen előzményekre alapozva a doktori munkám célja új monoterpénváz 3-amino-1,2-diolok valamint 1,3-diaminok sztereoszelektív szintézise az aminodiolok gyűrűzárási készségének tanulmányozása volt. Terveztük továbbá az így előállított di- és trifunkciós származékok katalitikus aktivitásának vizsgálatát dietilcink aldehidekre történő enantioszelektív addíciós reakciójában. A szintézisutak tervezésénél előnybe részesítettük az olyan enantiomertiszta kiindulási vegyületeket, amelyek a kereskedelemben preparatív mennyiségben kaphatók. Választásunk a természetben is előforduló monoterpénekre: a (+)-3-karénra, illetve (-)-mirtentalra esett.

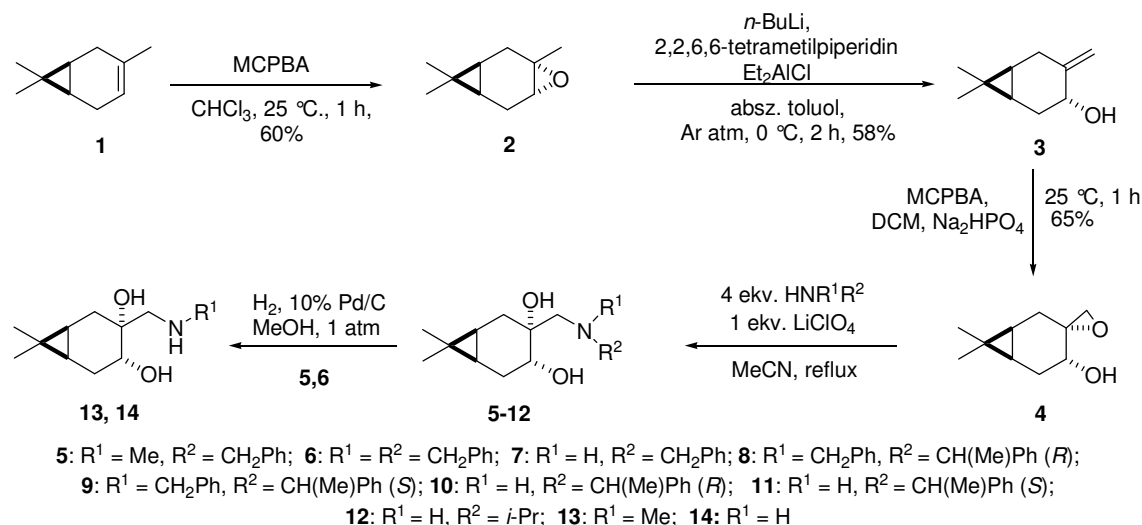
Alkalmazott vizsgálati módszerek

Az általam végzett preparatív reakciók termékeit szilikagél hordozón végzett oszlopkromatográfiával és kristályosítással választottam szét és tisztítottam. Az előállított új vegyületeket olvadáspontjukkal, IR, NMR, tömegspektroszkópiás mérésekkel és elemanalízissel jellemeztem. Az optikailag aktív vegyületeket azonosítása királis HPLC, illetve gázkromatográfiás módszerrel történt. A vegyületek térszerkezetének meghatározására 400 MHz-es NMR készülékkel kétdimenziós (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) mérések készültek.

Eredmények

1. Karánvázás bifunkciós háromfogú ligandumok előállítása

A (+)-3-karén **1** funkcionálizálását irodalmi módszerekkel, ill. azok módosításával valósítottuk meg. A (+)-3-karénból sztereoselektív átalakításokkal egy új, optikailag aktív karánvázás epoxialkoholhoz (**4**) jutottunk. Az oxirán gyűrű felnyitását primer és szekunder aminokkal végeztük el. Az **5** és **6** aminodioloikat katalitikus hidrogénezéssel debenzileztük, így az **13** szekunder, illetve **14** primer aminodioloikhoz jutottunk (1. ábra).

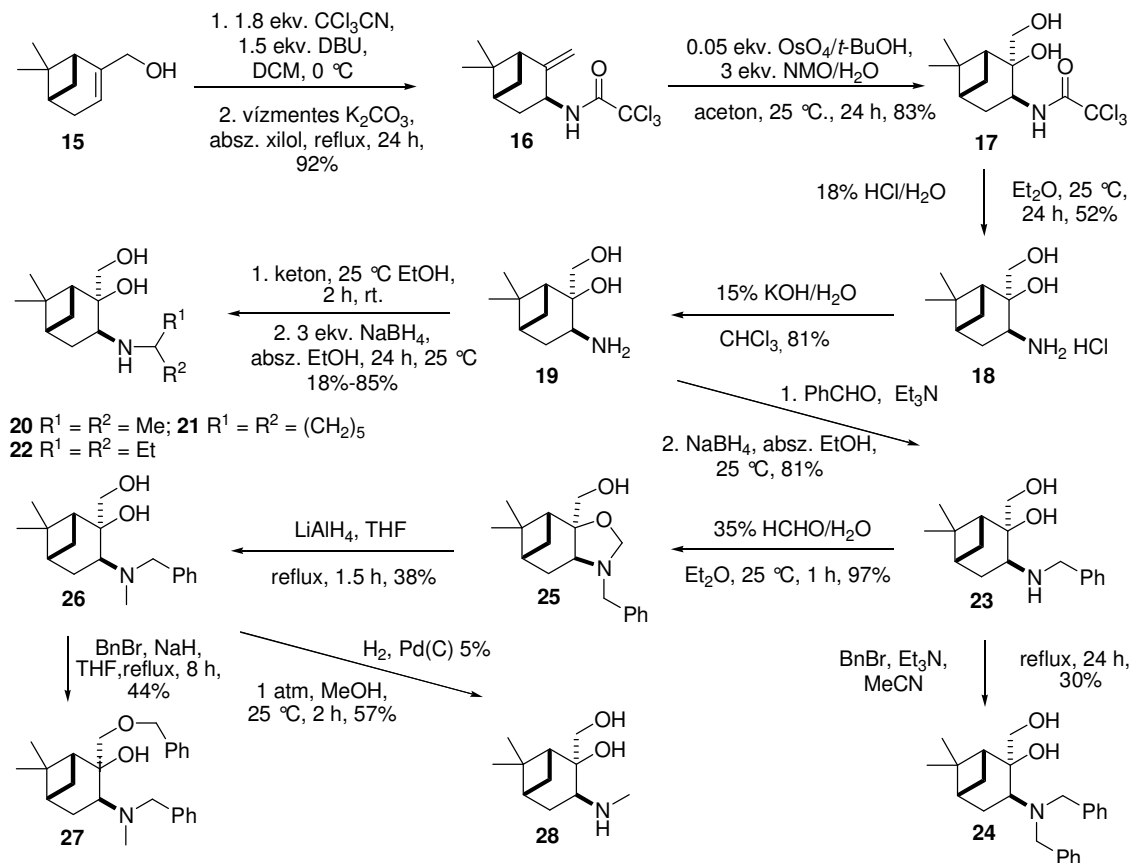


1. ábra

2. Pinánvázás bifunkciós háromfogú ligandumok előállítása

A szintézisek kivitelezése során (-)-mirtenolból (**15**) Overman átrendeződéssel, K₂CO₃ jelenlétében, a **16** allil-triklór-acetamidhoz jutottunk. A szintézis kulcslépése a **17** vegyülethez vezető allil helyzetű kettőskötés ozmium(IV)-tetroxiddal történő dihidroxilálása volt. A

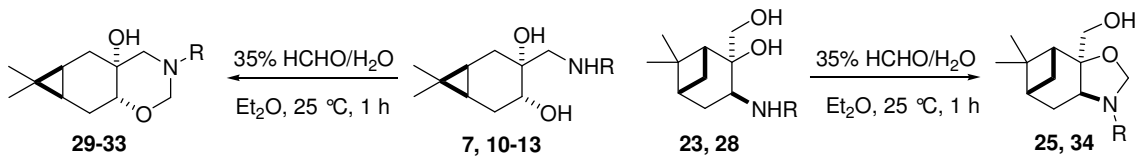
reakció sztereoselektíven ment végbe. A triklóracetil csoport eltávolítását követően a kapott aminodiol-hidroklorid (**18**), illetve a felszabadított bázisa (**19**) különböző pinánvázas *N*-szubsztituált aminodiolok kiindulási anyagául szolgált (2. ábra).



2. ábra

3. Karán- és pinánvázás heterociklusok előállítása

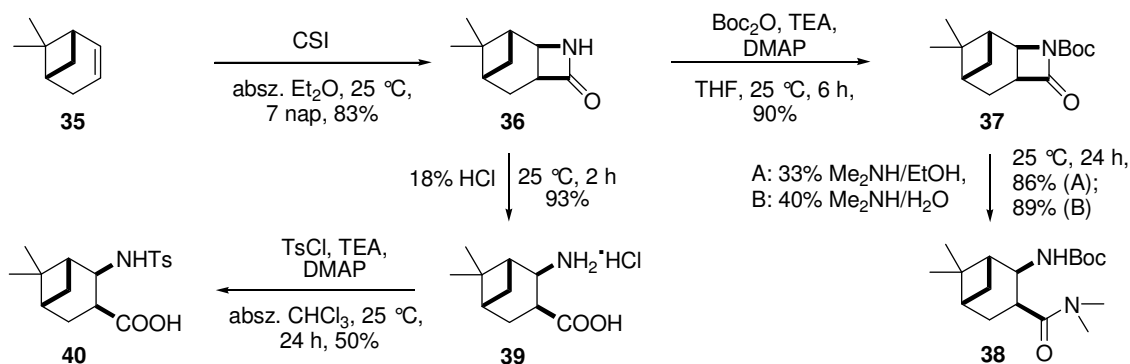
A szekunder aminocsoportot tartalmazó aminodiolokat (**7**, **10-13**, **23** és **28**) formaldehiddel gyűrűbe zárva a gyűrűzárás minden esetben regioselektíven ment végbe, a karánvázás származékok esetében a monoterpénnel kondenzált hattagú 1,3-oxazinok (**29-33**), míg a pinánvázás aminodioloknál a **25** és **34** oxazolidinek keletkeztek (3. ábra).



3. ábra

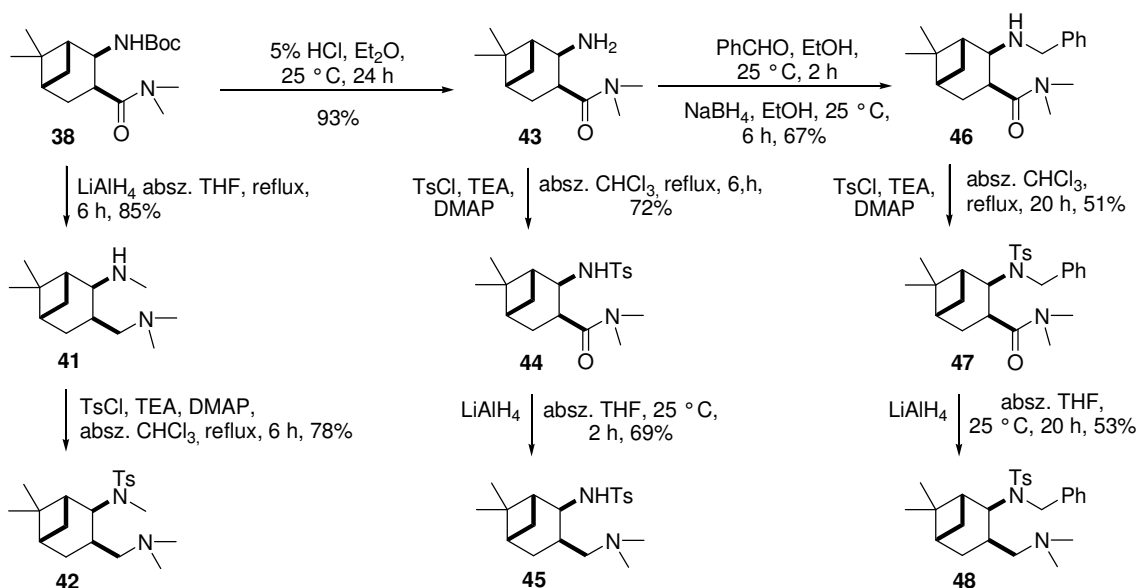
4. Pinánvázás bifunkciós kétfogú ligandumok előállítása

A pinánvázon az 1,3-diamin funkciós csoportok kiépítését a **35** (-)-apopinénből kiindulva valósítottuk meg. A **35** monoterpén kettőskötésére történő klórszulfonil-izocianát (CSI) cikloaddíciója régió- és sztereoselektív módon kizárólag a **36** β -laktámot eredményezte. A **36** azetidionból két lépésben tozilezett aminosavat (**40**), ill. védett aminosavamidot (**38**) állítottunk elő, melyek kiváló kiindulási anyagként szolgáltak tozilezett aminosavamidok és diaminok szintézisében (4. ábra).



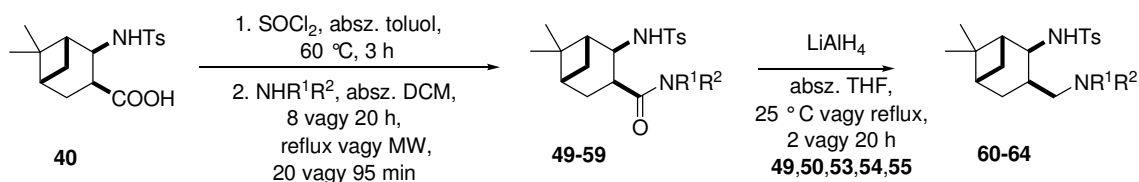
4. ábra

A β -laktámok gyűrűnyitása, majd a tozilezési reakciók **44**, **47** és **49-59** β -aminosavamidokat eredményezte (5. ábra).



5. ábra

A β -aminosavamidok LiAlH_4 -del történő redukciója során kizárólag a **42**, **45**, **48** és **60-64** tozilezett tercier diaminokat sikerült izolálni (6. ábra).

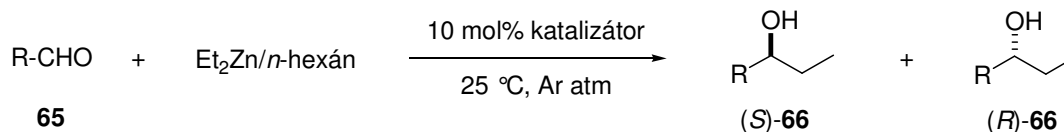


49 and 60 : $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$; **50 and 61** : $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_4$; **51**: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{Ph}$; **52**: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$;
53 and 62: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{Ph}$; **54 and 63**: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{Ph}$; **55**: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$ (*R*);
56: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$ (*S*); **57**: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Me}$; **58 and 64**: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$; **59**: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Ph}$

6. ábra

5. A két- és háromfogú ligandumok alkalmazása királis katalizátorként enantioszelektív átalakításokban

Az optikailag aktív monoterpénvázas két- és háromfogú ligandumokat valamint a monoterpénvázzal kondenzált heterociklusokat dietilcink benzaldehidre történő aszimmetrikus addíciós reakciójában katalizátorként alkalmazva a katalitikus aktivitásukat befolyásoló szerkezeti tényezők, illetve a katalizátorok alkalmazhatóságának vizsgálata történt (7. ábra).



$\text{R} = \text{Ph}$ vagy $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; $3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; $3\text{-MeC}_6\text{H}_4$; 2-naftil; ciklohexil; *n*-butil

7. ábra

A modellreakcióban a karánvázas aminodiolokkal (**5-14**) alacsony enantiomerfelesleg értékeket értünk el, (*R*)- vagy (*S*)-1-fenil-1-propanol **66** keletkezett. Az **5-14** aminodiolok szubsztituensfüggő hatása a modellreakció szelektivására nézve az $\text{NH}_2 < \text{NHR} < \text{NRR}$ irányba növekedett. A **11** *N*-(*S*)-1-feniletill származék alkalmazása során közepes *ee* értéket (*ee* = 37%) értünk el.

A pinánvázas háromfogú aminodiolok (**19-24** és **26-28**) alkalmazása során az enantioszelektivitást a $\text{NH}_2 < \text{NRR} < \text{NHR}$ szubsztituáltság lényegesen befolyásolta, a legnagyobb értéket (*ee* = 61%) a **23** *N*-benzilaminodiol alkalmazása esetén értük el. A modellreakcióban a pinánvázas aminodiol katalizátorok alkalmazásával az *R* szekunder alkohol ((*R*)-**66**) képződött.

A karánvázzal kondenzált **29-33** 1,3-oxazinok kiválóan alkalmazható királis katalizátornak bizonyultak, a legtöbb esetben 90% feletti enantiomerfelesleget értünk el és minden esetben

az (*S*)-**66** szekunder alkohol keletkezett. A **31** (*R*)-1-feniletill származék alkalmazása során 96 %-os enantiomerfelesleggel kaptuk az (*S*)-1-fenil-1-propanolt.

Ezzel ellentétben a pinánvázal kondenzált oxazolidinek (**25** és **34**) katalizátorként történő alkalmazása során lényegesen alacsonyabb királis indukciót tapasztaltunk, a modellreakció főterméke ebben az esetben az (*R*)-**66** szekunder alkohol volt.

A pinánvázal kétfogú ligandumokat **42**, **44**, **45**, **47**, **48** és **49-64** katalizátorként alkalmazva közepes, illetve jó szelektivitást tapasztaltunk. A modellreakció enantioszelektivitása az amid, illetve amin funkció szubsztituáltsága függvényében változott: a primer és tercier β -aminosavamidok, illetve a tercier diaminok esetén az (*R*)-1-fenil-1-propanol volt a major termék, a szekunder β -aminosavamidok esetében a főtermék az *S* enantiomer volt. A primer vagy tercier amid csoportot tartalmazó β -aminosavamidok (**44**, **47**, **49**, **50**, **52-54** és **56**), valamint az 1,3-diaminok (**42**, **45**, **48**, **60-64**) katalizátorként történő alkalmazása során alacsony *ee* értékeket tapasztaltunk. A szekunder amid származékok (**51**, **55-57** és **59**) katalitikus aktivitása egyes esetekben lényegesen jobb volt, a legjobb enantiomerfelesleget (*ee* = 83%) a **59** *N*-fenilamiddal értük el.

A legjobb katalizátor (**31**) alkalmazhatóságának vizsgálata céljából a modellreakciót különböző aromás és alifás aldehidekre is kiterjesztettük és a képződő szekunder alkoholokat mindegyik esetben magas hozammal kaptuk. A legmagasabb *ee* érték 97% volt. A termékek abszolút konfigurációja minden esetben *S* volt.

A kísérleti munka során több mint 50 új, szerkezetileg diverz monoterpénvázal enantiomertiszta aminodiolt, monoterpénvázalal kondenzált heterociklust és β -aminosav származékot állítottunk elő és jellemeztünk.

Az értekezés anyagául szolgáló közlemények:

- [1] Zsolt Szakonyi, **Kinga Csillag**, Ferenc Fülöp:
Stereoselective synthesis of carane-based aminodiols as chiral ligands for the catalytic addition of diethylzinc to aldehydes
Tetrahedron: Asymmetry, **2011**, 22, 1021-1027
IF: 2.652
- [2] **Kinga Csillag**, Lukács Németh, Tamás A. Martinek, Zsolt Szakonyi, Ferenc Fülöp:
Stereoselective synthesis of pinane-type tridentate aminodiols and their application in the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde
Tetrahedron: Asymmetry, **2012**, 23, 144-150
IF: 2.115
- [3] **Kinga Csillag**, Zsolt Szakonyi, Ferenc Fülöp:
Stereoselective syntheses of pinane-based 1,3-diamines and their application as chiral ligands in the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde
Tetrahedron: Asymmetry, **2013**, 24, 553-561
IF: 2.165
- [4] **Csillag Kinga**, Szakonyi Zsolt, Fülöp Ferenc:
Monoterpénvázás 1,2- és 1,3-difunkciós vegyületek sztereoszelektív szintézise és alkalmazása
Magyar Kémikusok Lapja, **2013**, LXVIII, 293-296

A megjelent közlemények összesített impakt faktora: 6.932

Egyéb közlemények

- [5] Katalin Gulácsi, István Németh, Ádám Szappanos, **Kinga Csillag**, Tünde Z. Illyés, Tibor Kurtán, Sándor Antus:
Heck-oxyarylation of 2-phenyl-2H-chromene and 1,2-dihydronaphthalene
Croatia Chemica Acta, **2013**, 86, 137-141
IF: 0.556

Az értekezéssel kapcsolatos előadások

1. **Kinga Csillag**, Zsolt Szakonyi, Tamás A. Martinek, Dávid Lukács, Ferenc Fülöp:
Carene-based aminodiols and 1,3-oxazines as ligands for the enantioselective synthesis of chiral secondary alcohols
FOLDAMERS: Design, Synthesis and Applications
Bologna, October 6-8, 2010, Abstr.: PS-4, p. 50, poszter előadás
2. **Csillag Kinga**:
Karánvázás aminodiolok és 1,3-oxazinok alkalmazása szekunder alkoholok enantioszelektív szintézisében
XXXIII. Kémiai Előadói Napok
Szeged, október 25-27, 2010, Abstr.: p. 139, orális előadás
3. **Csillag Kinga**, Szakonyi Zsolt, Fülöp Ferenc:
Pinán- és karánvázás aminodiolok, 1,3-oxazinok és oxazolidinek sztereoszelektív előállítására és alkalmazására dietilcink és aldehidek reakciójában
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottság Ülése
Balatonszemes, szeptember 26-28, 2011, orális előadás
4. **Csillag Kinga**:
Monoterpénvázás aminodiolok sztereoszelektív szintézise és alkalmazása királis katalizátorként
PhD subjects at the Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Szeged
Szeged, február 23, 2012, orális előadás
5. **Csillag Kinga**, Szakonyi Zsolt, Fülöp Ferenc:
Királis β -aminosav amid és 1,3-diamin származékok sztereoszelektív szintézise és alkalmazásai
MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság Ülése
Balatonszemes, június 5-7, 2013, orális előadás
6. **Csillag Kinga**, Szakonyi Zsolt, Fülöp Ferenc:
Monoterpénvázás 1,3-difunkciós vegyületek sztereoszelektív szintézise és alkalmazása
MKE Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, június 26-28, 2013, Abstr.: P-11, p. 71, poszter előadás