

PhD értekezés tézisei

**Hidroxi-szubsztituált aliciklusos β -aminosav származékok
szintézise és sztereokémiája**

Benedek Gabriella

Témavezető:

Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszerkémiai Intézet

2010

**Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

PhD program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás
Programvezető: Dr. Fülöp Ferenc akadémikus
Intézet: Gyógyszerkémiai Intézet
Témavezető: Dr. Fülöp Ferenc akadémikus

Benedek Gabriella

**Hidroxi-szubsztituált aliciklusos β -aminosav származékok
szintézise és sztereokémiája**

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Molnár Árpád az MTA doktora
Tagok: Dr. Dombi György kandidátus
Dr. Szabó Pál kandidátus

Bírálnói bizottság:

Elnök: Dr. Báthori Mária az MTA doktora
Opponensek: Dr. Tóth Géza az MTA doktora
Dr. Wölfling János az MTA doktora
Tagok: Dr. Ötvös Ferenc PhD
Dr. Csányi Erzsébet PhD

A. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A β -aminosavak és származékaik nagyszámú, természetes eredetű biológiailag aktív vegyületben megtalálhatók. Fontos képviselőjük a természetben is előforduló, gombaellenes hatással rendelkező (1*R*,2*S*)-2-amino-ciklopentánkarbonsav (ciszpentacin), valamint szintetikus 4-metilén analógja, az Icofungipen. A 2-aminocikloalkánkarbonsavak építőelemül szolgálhatnak biológiailag aktív peptidek módosult származékainak előállításában. Sokoldalúan használt kiindulási anyagok a gyógyszerkutatásban, a kombinatorikus kémiában, valamint aliciklusokkal kondenzált telített heterociklusok szintézisére is széleskörűen alkalmazhatók. A hidroxib-aminosavak számos természetes vegyület építőelemeként fordulnak elő, (pl. orizoximycin, taxol) illetve fontos szerepet játszanak gyógyszervegyületek szintézise során.

A β -aminosav származékok növekvő jelentőségét szem előtt tartva, doktori munkám fő célja volt egyszerű, ugyanakkor hatékony módszerek kifejlesztése új, aliciklusos hidroxib-aminosav származékok előállítására. Az új ciklopentán-, ciklohexán- és ciklooktánvázis, mono- és dihidroxiszubsztituált- β -aminosav származékok előállítása a megfelelő β -laktámból képzett aminosavak, valamint aminosav-észterek gyűrűiben található telítetlen kötés funkcionálisálásával történt. A munkám további célja volt az alkalmazott mono- és dihidroxilálási módszerek régió- és diaszteroselektivitásának vizsgálata.

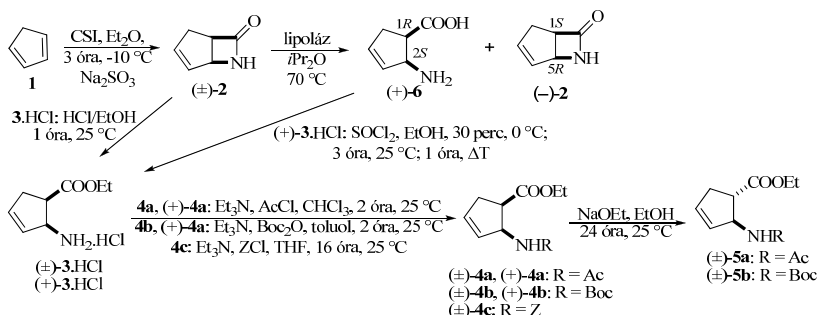
B. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

A reakciók kivitelezése félmikro méretben történt. Az előállított anyagok tisztaságát és a termékegyek szétválasztását kristályosítással, valamint oszlopkromatográfiával végeztük. Az új származékokat fizikai állandóikkal (olvadáspont, optikai forgatás), spektroszkópiai adatokkal (NMR) és elemi analízis adatokkal jellemeztük. A kiindulási anyagok és a termékek enantiomertisztaságát GC és HPLC mérésekkel ellenőriztük. Az előállított anyagok térszerkezetét NMR és röntgendiffrakciós mérésekkel bizonyítottuk.

C. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

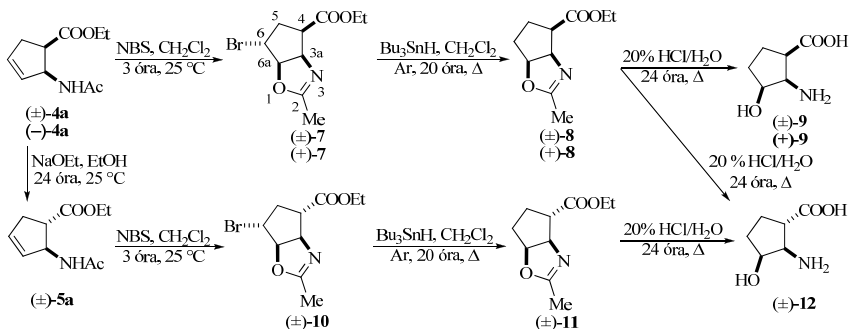
I. Mono- és dihidroxi-szubsztituált ciklopentánvázás β -aminosavak előállítása

Klórszulfonil-izocianátnak ciklopentadiénre (**1**) történő régio- és sztereoselektív addíciójával a (\pm)-**2** azetidint kaptuk. A (\pm)-**2** β -laktám sósavas etanolos gyűrűnyitásával a (\pm)-**3** etilészterhez jutottunk, amelynek amino csoportját acetil, Boc illetve Z-csoporttal acileztük. A (\pm)-**4a** N-acetil- és a (\pm)-**4b** N-Boc-védett aminosav-észterek NaOEt-os izomerizációjából 37-51%-os hozammal kaptuk a (\pm)-**5a** és (\pm)-**5b** *transz* N-acil aminosav-észtereket (1. ábra).



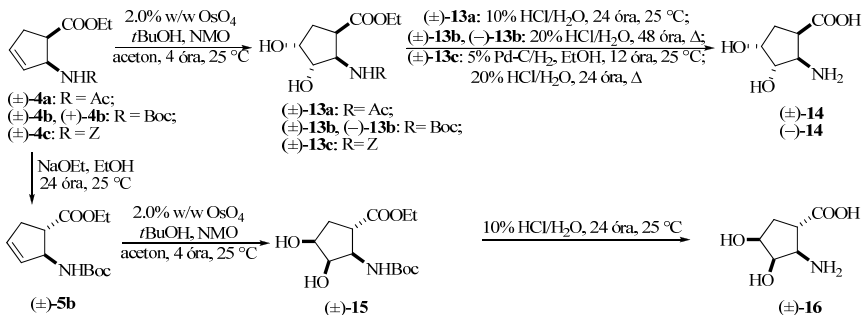
1. ábra

A (\pm)-**4a** *cisz*- és a (\pm)-**5a** *transz*-N-acetil észter N-bróm-szukcinimiddal szobahőmérsékleten végrehajtott reakciója 71-86%-os hozammal eredményezte a (3aR*,4R*,6R*,6aR*)-((\pm)-**7**) és a (3aR*,4S*,6R*,6aR*)-6-bróm-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-ciklopenta-oxazol-4-karbonsav-etilésztert ((\pm)-**10**). A (\pm)-**7** és (\pm)-**10** biciklusos vegyületek halogén-csoportjának szelektív redukciója, majd az ezt követő savas hidrolízise után főtermékként mindkét esetben az (1S*,2R*,3S*)-2-amino-3-hidroxiciklopentánkarbonsavat ((\pm)-**12**) nyertük. A várt *all-cisz*-(\pm)-**9** aminosavat a kristályosítási anyalug tisztításával izoláltuk (2. ábra).



2. ábra

Az *cisz*-2-acetilaminociklopent-3-én-karbonsav-etilészter ((±)-**4a**), *cisz*- és *transz*-2-*terc*-butoxikarbonilaminociklopent-3-én-karbonsav-etilészter ((±)-**4b**, (±)-**5b**) valamint az *cisz*-2-benziloxikarbonilaminociklopent-3-én-karbonsav-etilészter ((±)-**4c**) dihidroxilálását acetons közegben OsO₄-al, NMO segédkatalizátor jelenlétében történő oxidációval valósítottuk meg (3. ábra). Az előállított (1*R**,2*S**,3*S**,4*R**)-2-acetilamino-3,4-dihidroxiciklopentánkarbonsav-etilészter ((±)-**13a**), a (±)-**13b** *N*-Boc, a (±)-**13c** *N*-Z-védett származék, illetve az (1*R**,2*R**,3*S**,4*R**)-2-*terc*-butoxikarbonilamino-3,4-dihidroxiciklopentánkarbonsav-etilészter ((±)-**15**) dezacilezését és hidrolízisét követően kaptuk az (1*R**,2*R**,3*S**,4*R**)-2-amino-3,4-dihidroxiciklopentánkarbonsavat ((±)-**14**) és az (1*S**,2*R**,3*S**,4*R**)-2-amino-3,4-dihidroxiciklopentánkarbonsavat ((±)-**16**) (3. ábra).

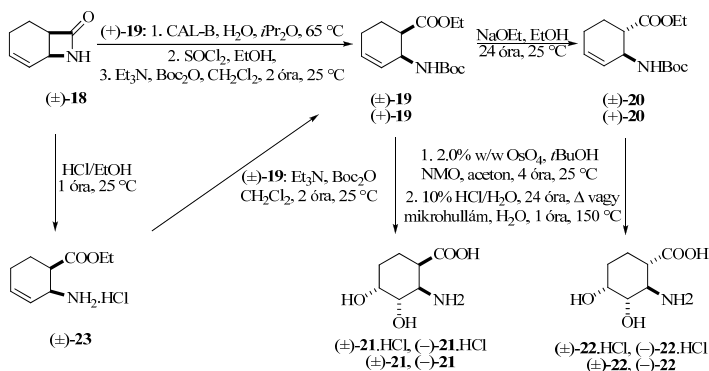


3. ábra

Az optikailag aktív (+)-**9** mono- és (-)-**14** dihidroxi-szubsztituált 2-aminociklopentánkarbonsavak előállítását a racém szintézissel azonos módon történt. A kiindulási (+)-**6** aminosavat a (±)-**2** racém β-laktám lipoláz-katalizált gyűrűnyitásával nyertük, majd azt követően a (+)-**3** észtert SOCl₂-os észteresítéssel, etanolos közegben állítottuk elő (1. ábra).

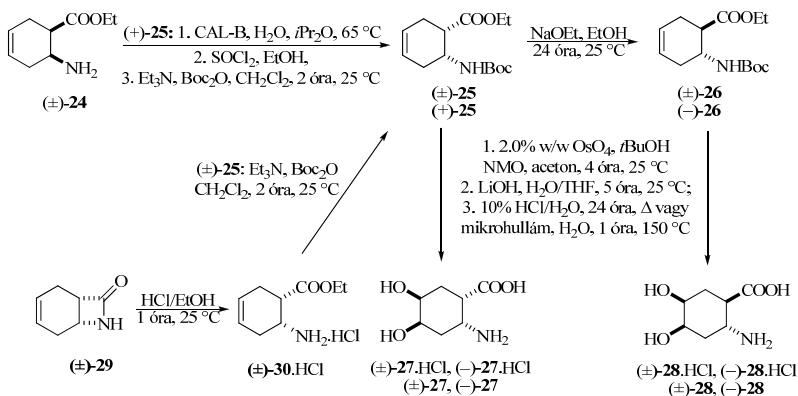
II. Dihidroxi-szubsztituált ciklohexánvázás β-aminosavak előállítása

A CAL-B katalizált racém (±)-**18** β-laktám vagy (±)-**24** etilészter hidrolízis termékeként kapott (1*R*,2*S*)-2-*tert*-butoxikarbonilamino-ciklohex-3-én-karbonsav-etilészter ((+)-**19**) és az (1*S*,2*R*)-2-*tert*-butoxikarbonilamino-ciklohex-4-én-karbonsav-etilészter ((+)-**25**) esetében is végrehajtottuk az OsO₄ katalizált dihidroxilálási reakciót. A kapott termékek NaOEt-al etanolban végzett izomerizációja, a *transz* (+)-**20** és (-)-**26** termékeket eredményezte. A már ismert, savas közegű védőcsoport eltávolítás mellett a végtermékek hozamainak növelése érdekében egy nemrégiben publikált módszert is alkalmaztunk. Vizes közegben 150 °C-on 1 órán át végzett mikrohullámú besugárzás 70-77%-s termeléssel eredményezte a kívánt (1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)- és az (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-2-amino-3,4-dihidroxiciklohexánkarbonsavat ((-)-**21**, és (-)-**22**), valamint az (1*S*,2*R*,4*R*,5*S*)- és az (1*R*,2*R*,4*R*,5*S*)-2-amino-4,5-dihidroxiciklohexánkarbonsavat ((-)-**27**, és (-)-**28**) (4. és 5. ábra).



4. ábra

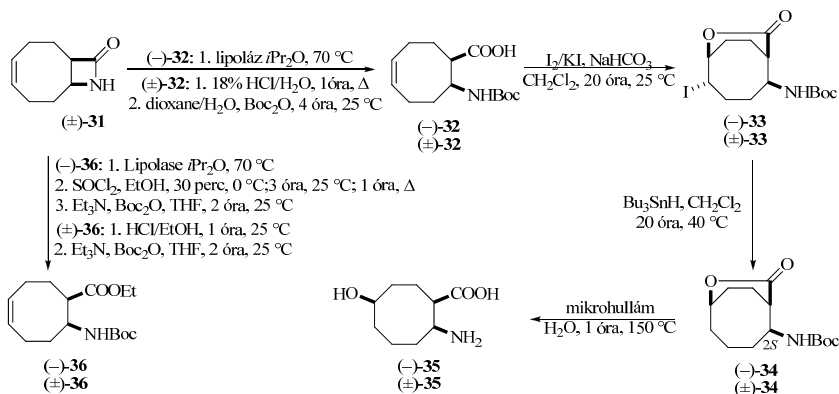
A racém dihidroxi származékokat a (\pm) -**18** és a (\pm) -**29** β -laktámok sósavas etanolos közegű gyűrűnyitásával, majd az azt követő amino csoport védésével kapott termékekből állítottuk elő (4. és 5. ábra).



5. ábra

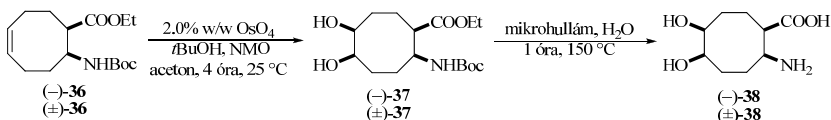
III. Mono- és dihidroxi-szubsztituált ciklooktánvázás β -aminosavak előállítása

Az irodalomból jól ismert jód-laktonizációs reakciót alkalmaztuk az $(1R,2S,6R)$ -2-amino-6-hidroxiciklooktánkarbonsav $(-)$ -**35** előállítására. A (\pm) -**31** azetidionon lipoláz-katalizált hidrolízis eredményeként kapott optikailag aktív $(1R,2S)$ -2-*tert*-butoxikarbonilaminociklookt-5-én-karbonsav $(-)$ -**32** I_2/KI -al kétfázisú közegben történő reakciója a $(-)$ -**33** jód-laktont eredményezte. Tributílonhidrides jód-redukciót és a mikrohullámú reaktorban elvégzett hidrolízist követően 99%-os enantiomerfelesleggel kaptuk az $(1R,2S,6R)$ -2-amino-6-hidroxi-ciklooktánkarbonsavat $(-)$ -**35** (6. ábra).



6. ábra

A dihidroxilálási reakciót kiterjesztettük a ciklooctánvázis származékok előállítására is. Az (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-amino-5,6-dihidroxiciklooctánkarbonsav ((-)-38) előállítása a (-)-36 karbonsav-etilészter OsO₄-al, NMO jelenlétében végbemenő reakciójával történt. A védőcsoport eltávolítására itt is mikrohullámú besugárzást alkalmaztunk (7. ábra).



7. ábra

A racém (\pm)-35 mono- és (\pm)-38 dihidroxiciklooctán-vázis β -aminosavakat a (\pm)-31 β -laktám vizes sósavas vagy sósavas etanolos gyűrűnyitását követő amino csoport véddéssel kapott származékok átalakításaival előállítottuk elő. (6. és 7. ábra).

D. SZERKEZETVIZSGÁLAT

A sztereokémiát az előállított vegyületeknél egy- és kétdimenziós ¹H és ¹³C NMR mérésekkel bizonyítottuk. A (\pm)-14 és (\pm)-16 dihidroxiciklopentánkarbonsavak esetén az térszerkezetet kémiai úton is alátámasztottuk, kihasználva az 1,2-diszubsztituált cikloalkánok gyűrűzárási reakcióit. A (\pm)-27 és a (\pm)-28 dihidroxiciklohexánkarbonsav

végtermékek térszerkezetének bizonyítására MOE 2008.10 molekula-modellező programot is használtunk. A (±)-**35** és (±)-**38** ciklooktánvázás mono- és dihidroxiszármazék esetében pedig a röntgendiffrakciós mérések kétségtelenül alátámasztották a térszerkezeteket.

E. AZ ÉRTEKEZÉS ANYAGÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- I. Gabriella Benedek**, Márta Palkó, Edit Wéber, Tamás A. Martinek, Enikő Forró, Ferenc Fülöp:
Efficient synthesis of hydroxy-substituted cispentacin derivatives
Eur. J. Org. Chem. **2008**, 3724–3730.
i.f.: 3,016
- II. Gabriella Benedek**, Márta Palkó, Edit Wéber, Tamás A. Martinek, Enikő Forró, Ferenc Fülöp:
Efficient synthesis of 3,4- and 4,5-dihydroxy-2-amino-cyclohexanecarboxylic acid enantiomers
Tetrahedron: Asymmetry **2009**, 20, 2220-2225.
2,796
- III.** Róbert Berkecz, István Ilisz, **Gabriella Benedek**, Ferenc Fülöp, Daniel W. Armstrong, Antal Péter:
High-performance liquid chromatographic enantioseparation of 2-aminomono- and dihydroxycyclopentanecarboxylic and 2-aminodihydroxycyclohexanecarboxylic acids on macrocyclic glycopeptide-based phases
J. Chromatogr. A. **2009**, 1216, 927-932.
3,756
- IV.** Márta Palkó, **Gabriella Benedek**, Enikő Forró, Edit Wéber, Mikko Hänninen, Reijo Sillanpää, Ferenc Fülöp:
Synthesis of mono- and dihydroxy-substituted 2-aminocyclooctanecarboxylic acid enantiomers
Tetrahedron: Asymmetry **2010**, 21, 957-961.
2,796

A megjelent közlemények összesített impakt faktora: 12,364

F. AZ ÉRTEKEZÉSEL KAPCSOLATOS ELŐADÁSOK

- V. **Benedek Gabriella:**
Ciklopenténnvázas β -aminosav-származékok diasztereo- és régi szelektív hidroxilálása
„A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért” Alapítvány tudományos előadói ülése,
Szeged, 2007. január 17.
- VI. **Gabriella Benedek,** Márta Palkó, Loránd Kiss, Tamás A. Martinek, Ferenc Fülöp:
Efficient syntheses of hydroxy-substituted β -aminocyclopentanecarboxylic acids
Blue Danube Symposia on Heterocyclic Chemistry (BDSCH) 12,
June 10-13, 2007, Tihany, Hungary, Abstr.: PO-6.
- VII. **Benedek Gabriella:**
Ciklopenténnvázas β -aminosav-származékok diasztereo- és régi szelektív hidroxilálása
Magyar Tudomány ünnepe – PhD hallgatóink eredményei
Szeged, 2007. november 6.
- VIII. **Benedek Gabriella,** Palkó Márta, Wéber Edit, Martinek A. Tamás, Forró Enikő, Ferenc Fülöp:
Hidroxilált ciszpentacín származékok előállítása
MKE Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, 2008. június 19-21., Abstr.: P-2.
- IX. **Gabriella Benedek,** Márta Palkó, Edit Wéber, Tamás A. Martinek, Enikő Forró, Ferenc Fülöp:
Efficient Syntheses of hydroxy-substituted cispentacin derivatives
XXIIIrd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry
September 9-13, 2008, Antwerp, Belgium, Abstr.: P022.
- X. **Gabriella Benedek,** Márta Palkó, Edit Wéber, Tamás A. Martinek, Enikő Forró, Ferenc Fülöp:
Efficient syntheses of hydroxy-substituted β -aminocyclohexanecarboxylic acids
COST Action CM0803, Foldamers: building blocks, structure and function
September 24-26, 2009, Szeged, Hungary, Abstr.: P05.