

PhD értekezés tézisei

**Foszfortartalmú heterociklusos vegyületek
tömegspektrometriás viselkedése és néhány
1,3-*O,N*-heterociklus gyűrű-lánc tautomériája**

Juhász Márta

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszerkémiai Intézet

2008

Témavezetők:

Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Prof. Dr. Kalevi Pihlaja

A. Bevezetés, célkitűzések

Az oxazafoszfordinán gyűrűrendszert tartalmazó vegyületek mint mátrix metalloproteináz inhibitorok, alkiláló típusú rákellenes gyógyszerek építőelmei nagy jelenőséggel bírnak.

Alapvető biológiai és szintetikus szerepük miatt, a 3,1,2-benzoxazafoszfínán-2-oxid (1–14), a nitrogénanalóg 1,3,2-benzodiazafoszfínán-2-oxid (15–31) és a különböző kondenzált vázas 1,3,4,2-oxadiazafoszfínán származékok esetében (32–39) célul tűztük ki, hogy a gyűrűs nitrogén- és foszfor-atomokon lévő szubsztituensek, a *cisz-transz* izoméria és a foszfor sztereokémiájának szerepeit feltérképezzük a diasztereomerpárok 70 eV-os elektronütöközéses ionizációjuk (EI) során végbemenő fragmentációikra.

Számos nitrogénen szubsztituálatlan, öt- és hattagú 1,3-*X,N*-heterociklus ($X = O, S, NR$) szerkezete gyűrűnyílással és gyűrűzárással egymásba alakul, tautomer formákkal jellemezhető. Gyűrű-lánc tautomer karakterük jelentősen befolyásolja ezen heterociklusok reaktivitását és szintetikus alkalmazhatóságát.

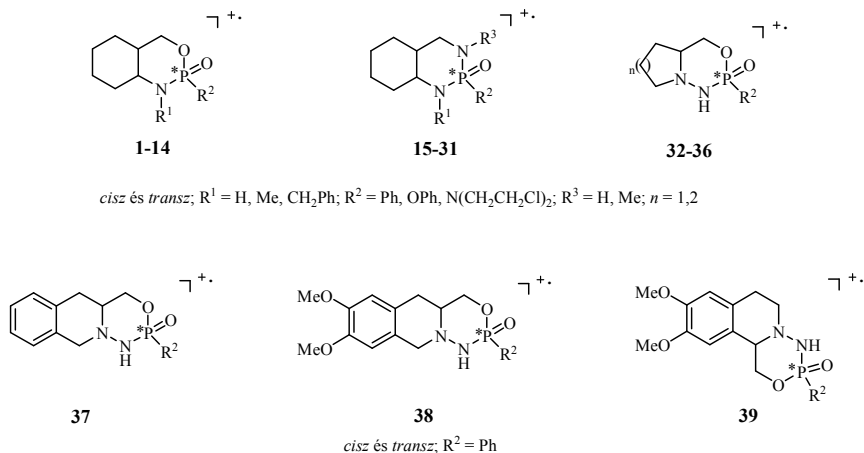
A gyűrű-lánc tautomériát befolyásoló szubsztituenshatások közül korábban oldatban legrészletesebben a 2-helyzetű arilcsoportok elektronikus hatását tanulmányozták. Lineáris korrelációt találtak az egyensúlyok $\log K$ értékei ($K = [\text{gyűrűs forma}]/[\text{nyílt láncú forma}]$) és a 2-aril csoporton lévő X szubsztituensek Hammett-Brown σ^+ paraméterei között (1).

$$\log K = \rho\sigma^+ + f \quad (1)$$

Mivel a gázfázisban kialakuló gyűrű-lánc tautomériára vonatkozóan jóval kevesebb információval rendelkezünk, fontosnak tartottuk, hogy néhány öt és hattagú 1,3-*O,N*-heterociklusos modellvegyületen tanulmányozzuk a 2-aril szubsztituens hatását a kialakuló tautomer egyensúlyokra. A tömegspektrometria alkalmas ilyen egyensúlyok vizsgálatára gázfázisban, azáltal, hogy az egyes tautomer formákhoz rendelt csúcsok relatív gyakoriságait $RA(\%)$ vesszük figyelembe. Célkitűzéseink között szerepelt még, hogy a 4-helyzetű alkil vagy fenil szubsztituensek szerepét is meghatározzuk a kialakuló tautomer egyensúlyokra.

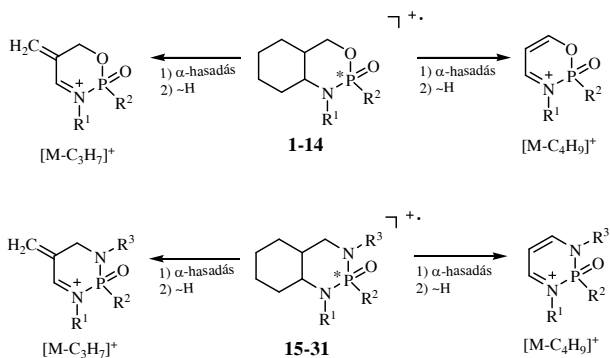
B. Eredmények és értékelésük

1. A ciklopentánnal- vagy ciklohexánnal-kondenzált 3,1,2-benzoxazafoszfínán- (**1–14**), 1,3,2-benzodiazafoszfínán- (**15–31**) és 1,3,4,2-oxadiazafoszfínán-2-oxidok (**32–39**) *cisz* és *transz* izomerjei (1. ábra) hasonló EI tömegspektrumokat adtak, mivel ezen izomer vegyületek gyors gyűrűhasadásos reakciókon mentek keresztül melynek folyamán a vegyületek sztereokémiai sajátosságai megszűntek.



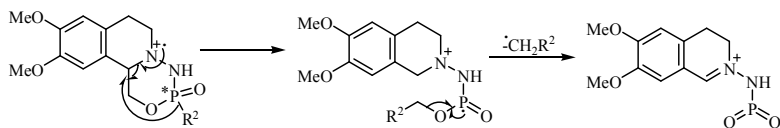
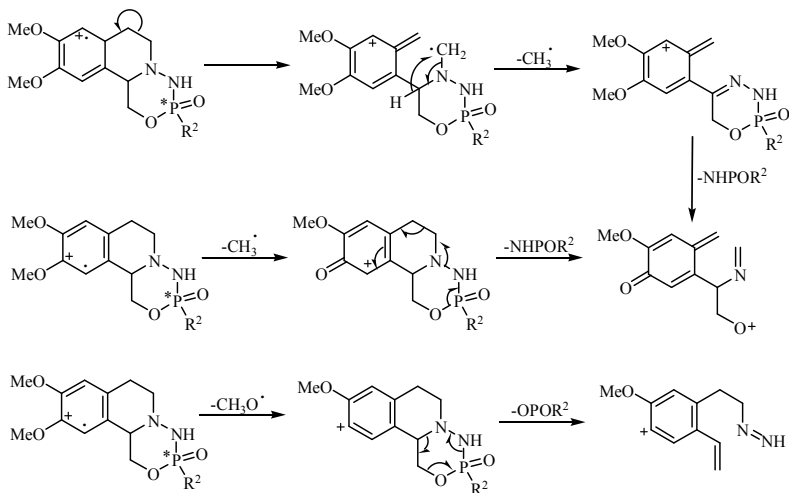
1. ábra

2. A különböző alkilgyökök kihaladása jellemző volt az **1–14** és **15–31** vegyületekre. A $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]^+$ és $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ fragmensionok H-vándorlással végbemenő képződése kedvelt folyamat (2. ábra).

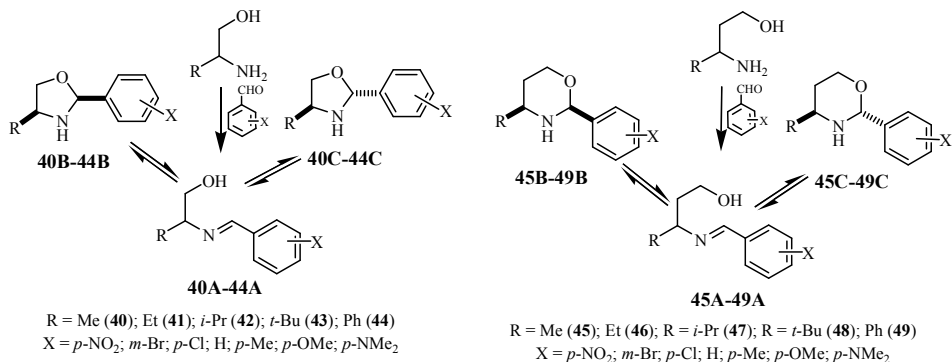


2. ábra

3. A pozitív töltést stabilizáló tényezőknek köszönhetően, a M^{+} (molekulaion) különböző fragmentációs útvonalai játszódtak le a (32–39) oxadiaza vegyületeknél; pl. az aromás részből kiinduló fragmentációk (3a. ábra) vagy az R^2 szubsztituens vándorlása után bekövetkező fragmentációk (3b. ábra).



4. A megfelelő aminoalkoholoknak aromás aldehidekkel végbemenő kondenzációja során képződött 40–49 vegyületek deuterokloroformban háromkomponensű tautomer elegyként (nyílt(A), gyűrűs *cisz*(B) és *transz*(C)) léteztek (4. ábra), míg gázfázisban kétkomponensű tautomer egyensúlyok formájában (nyílt(A), gyűrűs(B+C)), mivel gázfázisban mind a *cisz* mind a *transz* gyűrűs forma ugyanazokat a fragmensionokat szolgáltatja.



4. ábra

5. Mindegyik egyensúly a Hammett egyenlettel volt jellemezhető (1). A 4-alkil szubsztituens sztérikus hatását jellemző V^a (Meyer paraméter) mellett a 2-aryl csoportok különböző elektronikus (induktív és rezonancia) tulajdonságai is hatással volt az oxazolidinek tautomer egyensúlyaira, melyet a következő Hansch-típusú egyenletekkel (2, 3) írtunk le.

$$\log K = k + \rho^R V^a + \rho^X \sigma^{+X} \quad (2)$$

$$\log K = k + \rho^R V^a + \rho_F^X \sigma_F^X + \rho_R^X \sigma_R^X \quad (3)$$

A két egyenlet (2,3) többváltozós regresszió analízisével meghatároztuk a szabad tagot (k) és a független változók (V^a , σ_F^X , σ_R^X) együtthatóit, melyeket az 1. táblázatban foglaltunk össze.

1. táblázat. A *cisz* \rightleftharpoons nyílt ($\log K_B$) illetve *transz* \rightleftharpoons nyílt ($\log K_C$) egyensúlyi állandók többváltozós lineáris regresszió analízise a **40–43** és **45–48** vegyületekre a (3) egyenlet alapján

Egyensúly	k	ρ^R	ρ_F^X	ρ_R^X	r
40–43B \rightleftharpoons 40–43A	-1.532	0.189	0.386	1.114	0.974
40–43C \rightleftharpoons 40–43A	-1.748	0.190	0.567	1.384	0.983
45–48B \rightleftharpoons 45–48A	0.422	^a	0.735	1.607	0.966
45–48C \rightleftharpoons 45–48A	-0.938	^a	0.930	1.590	0.976

^a Nem szignifikáns eredmények.

Szignifikáns összefüggést találtunk a 4-helyzetű alkilszubsztituens sztérikus hatását jellemző Meyer paraméter és az oxazolidinek tautomer egyensúlyai között, mégpedig azt, hogy a 4-alkil csoport térkitöltésének növekedésével nőtt a gyűrűzárt tautomerek aránya, míg a megfelelő 1,3-oxazin származékok egyensúlyaira nem volt szignifikáns hatással.

Ezzel ellenkező tendencia mutatkozott a σ_F^X , σ_R^X paramétereknél, azaz az aril szubsztituensek induktív és rezonancia hatásait leíró paraméterek jelentősebb mértékben befolyásolták az egyensúlyokat a tetrahidro-1,3-oxazinok esetében, mint a megfelelő oxazolidinek esetében.

6. Az oxazolidin származékokra, gázfázisban, kétféle egyensúlyi állandót adtunk meg. Az egyik egyensúlyi állandónál a gyűrűs formához tartozó $[M-CH_2O]^+$ és a nyílt láncú formához rendelhető $[M-CH_2OH]^+$ fragmensionok relatív gyakoriságaival számoltunk. A másik egyensúlyi állandó megadása során a gyűrűs illetve nyíltláncú tautomer formákat jellemző, az előbb megadott fragmensionokon túl, további fragmensionokat is figyelembe vettünk. Az megfelelő 1,3-oxazinszármazékokra a tautomer egyensúlyokat a több fragmensionokat szerepeltető egyensúlyi állandó segítségével tudtuk leírni.

7. Mind az 1,3-oxazinok mind az oxazolidinek esetében, jobb korrelációt kaptunk, ha a regresszió analízisből elhagytuk az erősen elektronküldő csoportokkal szubsztituált származékokat (2a. táblázat) mivel a kialakult végső gázfázisú egyensúlyban, ezen származékok molekulaionjai nyílt láncú formában léteznek.

Amint a 2a és b. táblázatok szemléltetik, a deuterokloroformban kialakult egyensúlyokra jobb korrelációkat értünk el, mint a gázfázisban kialakult megfelelő egyensúlyok esetében.

2a. táblázat. Lineáris regresszió analízis a 4-*t*-Bu-2-aryl-szubsztituált oxazolidin (**43**) és 4-*t*-Bu-2-aryl-szubsztituált 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-1,3-oxazin (**48**) származékokra gáz fázisban

	Egyensúly	Pontok száma	Meredekség ^a (ρ)	Tengelymetszet ^a (f)	Korrelációs koefficiens (r)
70 eV	43(B+C) \rightleftharpoons 43A	6 ^{b,c}	0.69(\pm 0.06)	-1.40(\pm 0.03)	0.987
	48(B+C) \rightleftharpoons 48A	6 ^b	0.54(\pm 0.12)	1.60(\pm 0.06)	0.908
14 eV	43(B+C) \rightleftharpoons 43A	6 ^{b,c}	0.45(\pm 0.10)	-1.45(\pm 0.05)	0.914
	48(B+C) \rightleftharpoons 48A	6 ^b	0.33(\pm 0.02)	1.79(\pm 0.01)	0.996

^a A standard hibák zárójelben megadva. ^b A *p*-NMe₂ származékok a regresszió analízisből kihagyva.

^c $\log K_1 = \log ([M-CH_2O]^+)/([M-CH_2OH]^+) = \log [B+C]/[A]$ egyenlet alapján számolva.

2b. táblázat. Lineáris regresszió analízis a 4-*t*-Bu-2-aryl-szubsztituált oxazolidin (**43**) és 4-*t*-Bu-2-aryl-szubsztituált 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-1,3-oxazin (**48**) származékokra oldatban

	Egyensúly	Pontok száma	Meredekség ^a (ρ)	Tengelymetszet ^a (f)	Korrelációs koefficiens (r)
CDCl ₃	43B \rightleftharpoons 43A	7	0.46(\pm 0.01)	-0.13(\pm 0.01)	0.996
	43C \rightleftharpoons 43A	7	0.54(\pm 0.01)	-0.30(\pm 0.01)	0.996
	43(B+C) \rightleftharpoons 43A	7	0.49(\pm 0.01)	0.10(\pm 0.01)	0.999
	48B \rightleftharpoons 48A	7	0.65(\pm 0.04)	0.63(\pm 0.03)	0.992
	48C \rightleftharpoons 48A	7	0.80(\pm 0.04)	-0.97(\pm 0.03)	0.994
	48(B+C) \rightleftharpoons 48A	7	0.65(\pm 0.03)	0.64(\pm 0.03)	0.993

^a A standard hibák zárójelben megadva.

C. Az értekezés anyagát képező közlemények

- I. **Márta Juhász**, Olli Martiskainen, Zita Zalán, Ferenc Fülöp, Kalevi Pihlaja
Electron ionization mass spectra of phosphorus-containing heterocycles. I.
1,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahydro-2H-3,1,2-benzoxazaphosphinine 2-oxides
Rapid Commun. Mass Spectrom. **2006**, *20*, 433-437. i.f.: 2.680
- II. Olli Martiskainen, **Márta Juhász**, Zita Zalán, Ferenc Fülöp, Kalevi Pihlaja
Electron ionization mass spectra of phosphorus-containing heterocycles. II.
1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-Decahydro-1,3,2-benzodiazaphosphinine 2-oxides
Rapid Commun. Mass Spectrom. **2006**, *20*, 1621-1627. 2.680
- III. **Márta Juhász**, Zita Zalán, Ferenc Fülöp, Kalevi Pihlaja
Electron ionization mass spectra of phosphorus-containing heterocycles. III.
1,3,4,2-Oxadiazaphosphinane 2-oxides
Rapid Commun. Mass Spectrom. **2006**, *20*, 3595-3604. 2.680
- IV. **Márta Juhász**, László Lázár, Ferenc Fülöp
Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 4-alkyl-2-aryl substituted
oxazolidines and tetrahydro-1,3-oxazines
J. Heterocycl. Chem. **2007**, *44*, 1465-1473. 0.776
- V. **Márta Juhász**, Ferenc Fülöp, Kalevi Pihlaja
Substituent effects on the gas-phase ring-chain tautomerism of 3,4,5,6-tetrahydro-
2H-1,3-oxazines
Rapid Commun. Mass Spectrom. **2007**, *21*, 3701-3710. 2.680
- VI. Kalevi Pihlaja, **Márta Juhász**, Henri Kivelä, Ferenc Fülöp
Substituent effects on the ring-chain tautomerism of some 1,3-oxazolidine
derivatives
Rapid Commun. Mass Spectrom. közlésre elfogadva. 2.680

D. Az értekezéssel kapcsolatos előadások

- VII. **Juhász Márta**, Ovcharenko Vladimir, Zalán Zita, Pihlaja Kalevi, Fülöp Ferenc
Néhány *O,N,P*-heterociklus fő fragmentációs útvonalainak tömegspektrometriás vizsgálata
MKE Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30., Abstr.: P-37.
- VIII. **Márta Juhász**, Zita Zalán, Ferenc Fülöp, Kalevi Pihlaja
Mass spectrometric behaviour of 1,3,4,2-oxadiazaphosphinane 2-oxides under electron ionization
24th Informal Meeting on Mass Spectrometry
Ustron, Poland, 14-18 May, 2006, Abstr.: MoPo08.
- IX. Olli Martiskainen, **Márta Juhász**, Zita Zalán, Ferenc Fülöp, Kalevi Pihlaja
Electron ionization mass spectra of phosphorus-containing heterocycles. 1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydro-1,3,2-benzodiazaphosphinine 2-oxides
24th Informal Meeting on Mass Spectrometry
Ustron, Poland, 14-18 May, 2006, Abstr.: MoPo18.
- X. **Márta Juhász**, Olli Martiskainen, Zita Zalán, Ferenc Fülöp, Kalevi Pihlaja
Effects of *N*- and *P*-substitutions on the fragmentations of some *P*-containing heterocycles under EI
17th International Mass Spectrometry Conference
Prague, Czech Republic, 27 August-1 September, 2006, Abstr.: TuP-112.
- XI. **Márta Juhász**, László Lázár, Ferenc Fülöp, Kalevi Pihlaja
Ring-chain tautomerism in 4-alkyl-2-aryl-1,3-oxazolidines
25th Informal Meeting on Mass Spectrometry
Nyíregyháza-Sóstó, 6-10 May, 2007, Abstr.: TuPo19.
- XII. **Juhász Márta**, Lázár László, Fülöp Ferenc
Szubsztituenshatások vizsgálata 4-alkil-2-aryl-1,3-*O,N*-heterociklusok gyűrű-lánc tautomériájában
MKE Centenáriumi Vegyészkonferencia
Sopron, 2007. május 29-június 1., Abstr.: SZ-P-26.