

PhD értekezés tézisei

Új típusú α -aminosavak előállítása és alkalmazásai

Gyórfalvi Szilvia

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerkémiai Intézet, Szeged

2008

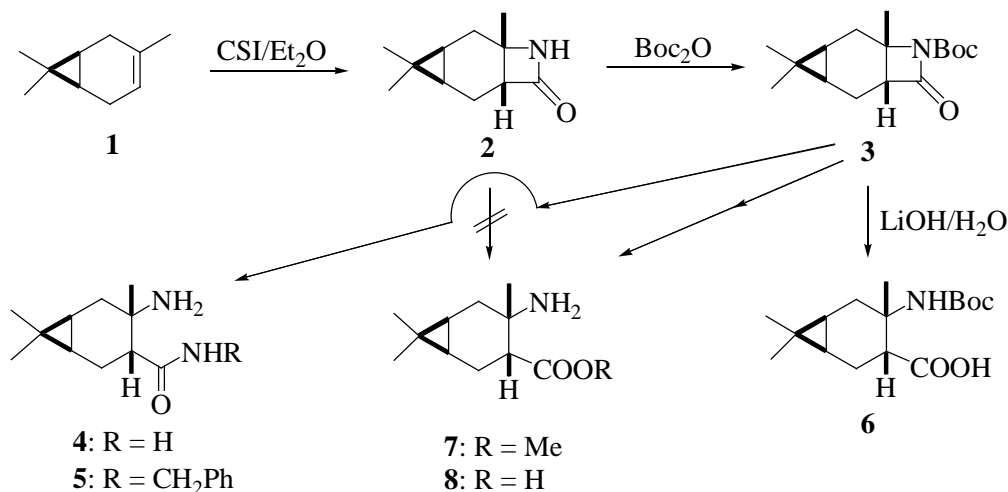
Elzmények és célkitzések

A α -aminosavak – α -analógjaikhoz hasonlóan – kiindulási anyagnak szolgálnak értékes farmakológiai hatással rendelkező peptidok, peptidomimetikumok és heterociklusos vegyületek pl. β -laktám antibiotikumok előállításához. Az elmúlt évtizedben előállított α -aminosavak nagy szerkezeti változatossága e vegyületeket kombinatorikus vegyülettárak közkedvelt alkotóegységeivé tette.

Munkám első szakaszában célunk a (+)-3-karén CSI-addíciójának tanulmányozása, új monoterpénvázas α -aminosav származékok előállítása és 1,3-heterociklusokká alakítása volt. További célunk kitűztük ki telítetlen aliciklusos α -aminosav származékok hidroxifunkcionalizálását jódlaktonizációval. Ezen az úton terveztük az első hidroxil- α -aminosavval, az oryzoxymycinnel analóg vegyületek előállítását. Munkám harmadik részében egy környezetkímélő módszer alkalmazásával, vizes közeg Ugi reakcióval előállított β -laktám vegyülettár felépítésére törekedtünk a reakció körülmények optimalizálásával.

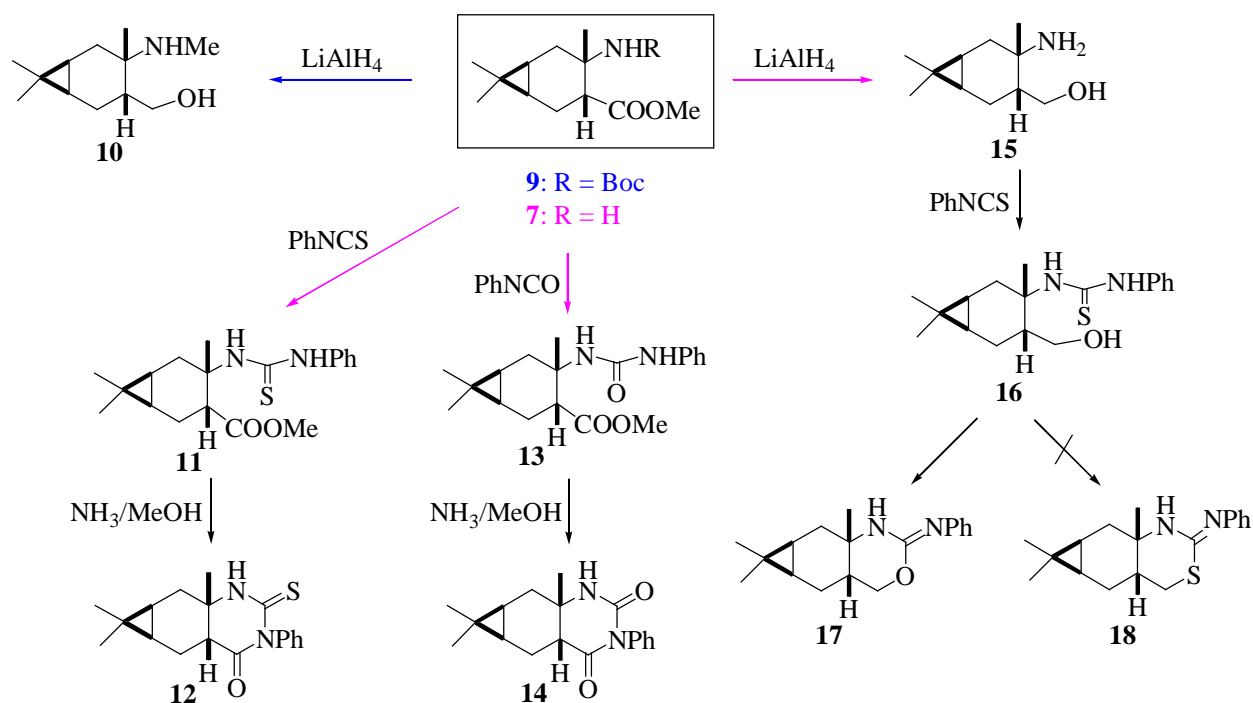
Eredmények és értékelésük

I. Monoterpénvázas α -aminosav származékok előállítása és átalakításai



1. ábra

A (+)-3-karén (1) CSI-addíciójával, régió- és sztereoselektív úton jutottunk a 2 - laktámhoz. Az így kapott azetidion a 8 aminosavvá, illetve a megfelelő 7 etilészterre alakítása a korábban alkalmazott módszerekkel nem járt sikerrel. A savamid kötés aktiválásával nyert 3 N-Boc vegyületben 1 enyhe körülmények között, jó termeléssel a 6 N-védett -aminosavat és két lépésen keresztül a 7 aminosavésztert nyertük. A 7 vegyület enyhe körülmények között végrehajtott hidrolízise a kívánt királis 8 -aminosavhoz vezetett. A 3 azetidiont aminokkal reagáltatva karboxamidokat állítottunk elő. Az ammóniás metanolos reakció N-Boc karboxamidot eredményezett, míg benzilamminnal a megfelelő N-benzil-származékot nyertük. A véd csoport eltávolításával a megfelelő 4 és 5 amidokhoz jutottunk (1. ábra).



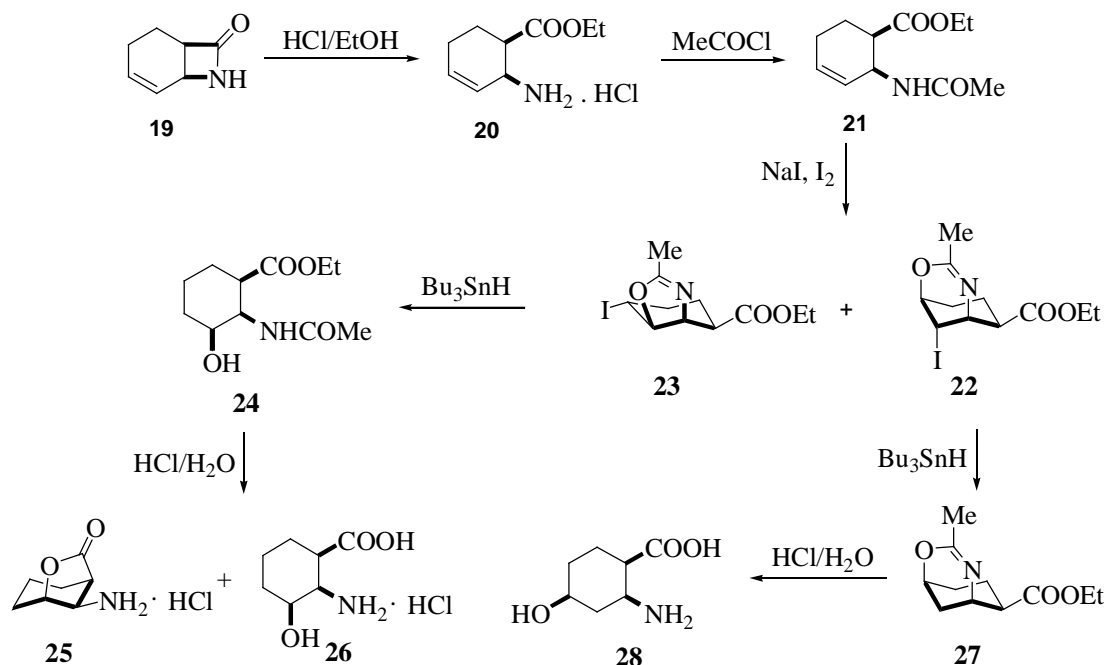
2. ábra

A 9 N-Boc aminosavészter redukciója a 10 N-metil aminoalkoholhoz vezetett. A véd csoport nélküli analógból (7) ugyanezzel a módszerrel a 15 aminoalkoholt nyertük, amiből 1 fenil-izotiocianáttal tiokarbamid-adduktot (16) állítottunk elő. A 16 köztiterméket metil-jodidos kezelést követően lúgos metil-merkaptán eliminációjával a 17 2-fenylimino-1,3-oxazinná alakítottuk. A 7 aminosavésztert fenil-izotiocianáttal reagáltatva a 11 tiokarbamid-

adduktot nyertük, amit ammóniás metanollal gy r be zárva a **12** 2-tioxo-4-pirimidinonhoz jutottunk. A **7** fenil-izocianátos reakciójával keletkez **13** karbamid közttermékb l a **14** 2,4-pirimidindiont állítottuk el (2. ábra).

II. Hidroxi-szubsztituált -aminosavak el állítása jódos gy r zárással

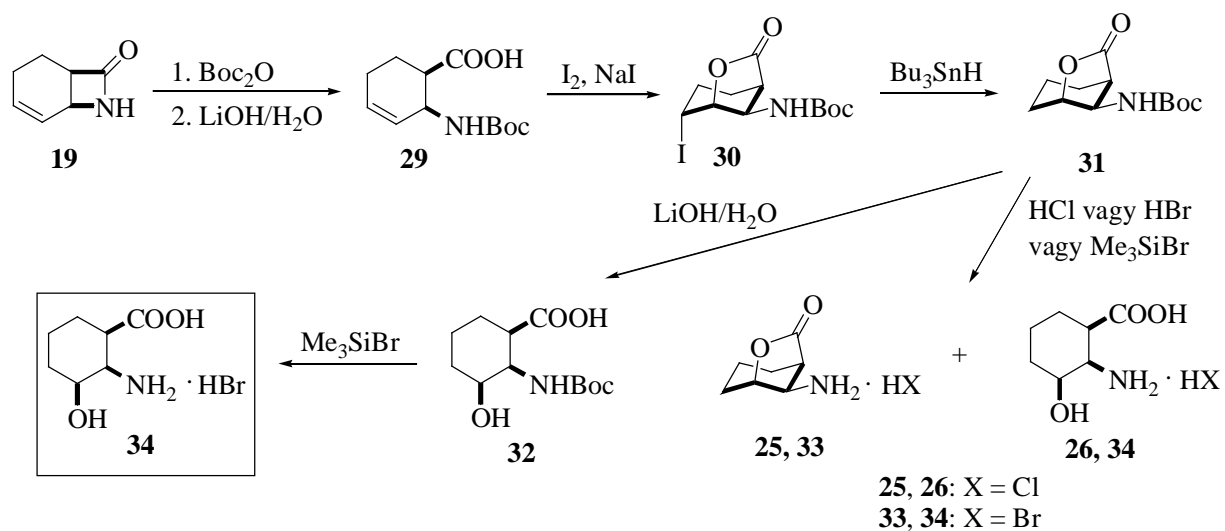
Az 1,3-ciklohexadién CSI addíciójával irodalmi úton a **19** -laktámot nyertük, melynek savas nyitása a **20** aminosavészter hidrokloridot eredményezte. A **20** vegyület acilezésével nyert *N*-acetyl származékot (**21**) jóddal NaI jelenlétében reagáltattuk. A gy r zárás két régióizomert eredményezett: a **22** oxazin és **23** oxazolin 3:7 arányban képz dött a nyerstermék ¹H NMR vizsgálata alapján.



3. ábra

A két vegyület kromatográfiás elválasztását követ en mindkét heterociklus dehalogenezését tributilónhidriddel katalitikus mennyiség azobisz(butironitril) (AIBN) jelenlétében végeztük. Míg a dejódózott oxazin (**27**) savas hidrolízisével a kívánt **28** 4-hidroxi-aminosavhoz jutottunk, addig az analóg **23** oxazol jódeltávolítását követ en a **24** *N*-acetylaminoesztert izoláltuk. A **24** észter savas hidrolízisével a **25** aminolakton és a **26** 3-

hidroxil-aminosav keverékét nyertük (3. ábra). Mivel a fent említett eljárás kevésbé felelt meg az általunk támasztott követelményeknek (kis szelektivitás, több reakciólépés, alacsony termelés), a továbbiakban jódlaktonizációval próbálkoztunk (4. ábra).



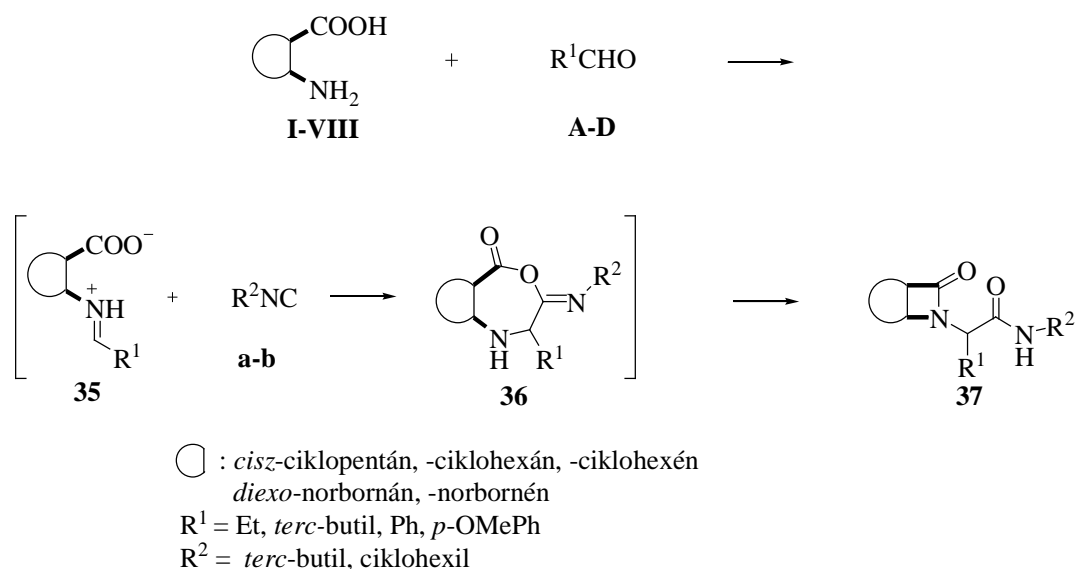
4. ábra

A 3-hidroxi-szubsztituált aminosav el állítását alternatív úton, ugyancsak a **19** - laktámból kiindulva valósítottuk meg. Els lépésben Boc véd csoport beépítésével létrehoztuk a megfelelő *N*-Boc laktámot, majd az így nyert vegyületet **29** *N*-Boc-aminosavvá alakítottuk tovább. A jódlaktonizáció, jód alkalmazásával NaI jelenlétében a **30** jódlaktonhoz vezetett. A jód eltávolítását követően, a lakton gy r nyitásával a **32** *N*-Boc-hidroxi-aminosavhoz jutottunk.

A **31** *N*-Boc-lakton különböző savakkal történő nyitása során a **25**, illetve **33** laktanok és a **26** illetve **34** 3-hidroxi-aminosav különböző arányú elegyét kaptuk (4. ábra). Az eredmények alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a lakton hidrolízisének meg kell el znie a véd csoport eltávolítást, ily módon kivédhet a stabil aminolakton keletkezése. Ennek megfelelően a **31** *N*-Boc-laktont lítium-hidroxiddal nyitottuk, majd az el állított **32** *N*-Boc-hidroxi-aminosavról brómtrimetilszilánnal hasítottuk le a véd csoportot. Így a **34** 3-hidroxi-szubsztituált -aminosav hidrobromidot nyertük.

A jódlaktonizációt kiterjesztettük a (+)- és (-)-**29** vegyületekre is, amib l a megfelelő enantiomertiszta 3-hidroxi-aminosavakat nyertük.

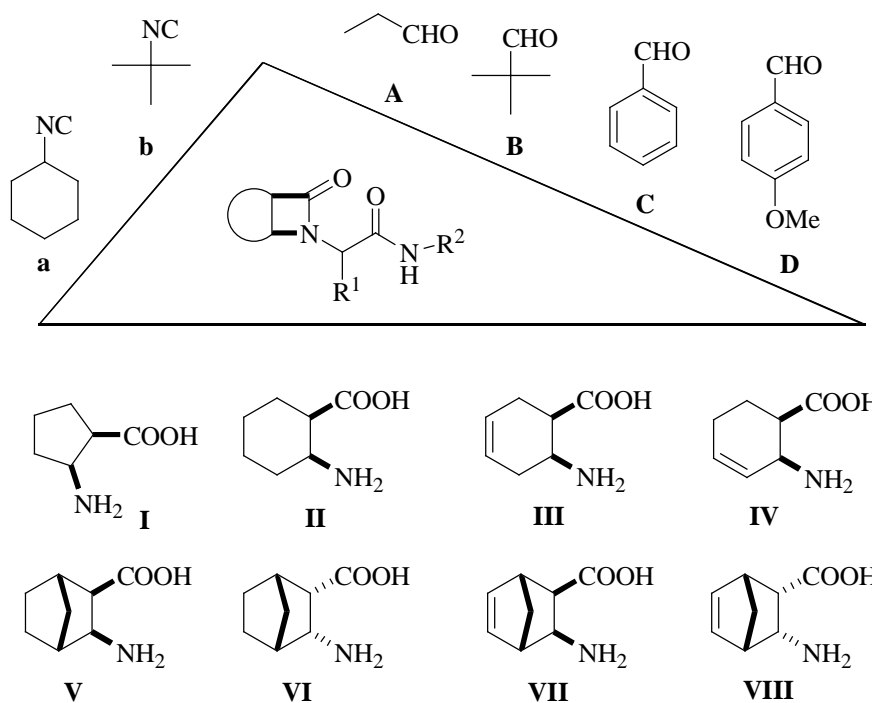
III. Bi- és triciklusos β -laktám vegyülettár el állítása vizes közeg Ugi 4-centrumú 3-komponens reakcióval



5. ábra

A többkomponens reakciók lehet séget adnak nagyszámú vegyület rövid id alatt, párhuzamosan történ el állítására, így kiválóan alkalmasak vegyülettárak felépítésére. Az általunk alkalmazott módosított, 4-centrumú 3-komponens Ugi-reakció (U-4C-3CR) egy aminosav (I-VIII), egy aldehid (A-D) és egy izonitril (a, b) kondenzációs reakciója. Els lépésben az aminosav és az aldehid reakciójával a 35 imin képz dik, melyet izonitrillel reagáltatva a 36 oxazepinonhoz jutunk. A 36 köztitermék *O,N*-acil vándorlással történ átrendez ése a 37 β -laktámot eredményezte (5. ábra).

Korábban számos mono- és biciklusos β -aminosav Ugi reakcióját tanulmányozták. Ezek során MeOH-os közegben, szobah mérsékleten β -laktám vegyülettárat állítottak el , amelyek savas hidrolízise a megfelel aminosav származékot eredményezte. Ugyanezen vegyületek közül két esetben a reakciót vizes közegben is megismételtük. A biztató eredményeket követ en nyolc különböz aliciklusos β -aminosav, három aldehid és két izonitril különböz kombinációit reagáltattuk, így megalkottunk egy 17 bi- és triciklusos β -laktámot tartalmazó vegyülettárat (6. ábra).



6. ábra

A megfelelő α -aminosavat minimális mennyiség vízben oldottuk, majd az aldehid adagolását követően, 1 órás kevertetés után, a képződő imint "in situ" izonitrillel reagáltattuk. A reakciók erőteljes kevertetés mellett szobahőmérsékleten, 1 nap alatt lezajlottak. A feldolgozást követően közepes, néhány vegyületnél jó hozamot értünk el (35-86%).

A reakciók többsége figyelemreméltó diasztereoselektivitással ment végbe, mely egyes esetekben elérte a 100%-ot. A kisebb térkitöltésű alifás aldehidek (**A**, **B**) alkalmazásakor többnyire vízben nem oldódó szilárd termékhez jutottunk, amelyek jó tisztasággal (átlagosan 80%) és hozammal, székkel könnyen izolálhatók voltak. Amennyiben nem tapasztaltunk vízben történő kiválást a terméket szerves oldószeres extrakcióval választottuk el.

Az értekezés anyagához kapcsolódó közlemények

I. Szilvia Gyórfalvi, Zsolt Szakonyi, Ferenc Fülöp

Synthesis and transformation of novel cyclic α -amino acid derivatives from (+)-3-carene

Tetrahedron: Asymmetry **2003**, *14*, 3965-3972. if. 2,634

II. Zsolt Szakonyi, Szilvia Gyórfalvi, Enikő Forró, Anasztázia Hetényi, Norbert De Kimpe, Ferenc Fülöp

Synthesis of 3- and 4-hydroxy-2-aminocyclohexanecarboxylic acids by iodocyclization

Eur. J. Org. Chem. **2005**, *18*, 4017-4023. if. 2,914

III. Iván Kanizsai, Szilvia Gyórfalvi, Zsolt Szakonyi, Reijo Sillanpää, Ferenc Fülöp

Synthesis of bi- and tricyclic β -lactam libraries in aqueous medium

Green Chem. **2007**, *9*, 357-360. if. 4,836

Kumulatív impakt 10,384

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások

IV. Gyórfalvi Szilvia

Egy új királis α -aminosav előállításának és átalakításai

VI. Clauder Ottó Emlékverseny, 2002. szept. 26-28., Budapest

V. Gyórfalvi Szilvia

α -Aminosavak és aminoalkoholok szilárd hordozón történő alkalmazása

“A szegedi ifjú kémikusok támogatásáért” alapítvány ülése, 2003. jan. 16., Szeged

VI. Gyórfalvi Szilvia

Egy új királis α -aminosav előállításának (+)-3-careneből

XXV. Kémiai Előadási Napok, 2003. okt. 28-30., Szeged

VII. Zsolt Szakonyi, Szilvia Gyórfalvi, Ferenc Fülöp

Synthesis and transformations of novel α -amino acid derivatives of enantiomeric

monoterpenes

Workshop, 19 September 2003, Ghent, Belgium

VIII. **Gyónfalvi Szilvia**, Szakonyi Zsolt, Fülöp Ferenc

Telített heterociklusok el állítása egy új monoterpénvázás királis -aminosavból
Congressus Pharmaceuticus Hungaricus, 2003. máj. 8-10., Budapest (Abstr.: P-40)

IX. **Gyónfalvi Szilvia**

Telített 1,3-heterociklusok el állítása (+)-3-karénb l
Vegyészkonferencia, 2003. jún. 26-28., Hajdúszoboszló (Abstr.: P-40)

X. **Gyónfalvi Szilvia**, Szakonyi Zsolt, Fülöp Ferenc

Oryzoxymycin-analóg hidroxí-aminosav sztereoselektív el állítása jódlaktonizációval
“A szegedi ifjú kémikusok támogatásáért” alapítvány ülése, 2004. jan. 14., Szeged

XI. **Szilvia Gyónfalvi**, Zsolt Szakonyi, Enik Forró, Anasztázia Hetényi, Ferenc Fülöp

Synthesis of hydroxyamino acids via iodooxazine and iodolactone intermediates
12th FECEM Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry, 20-24 June 2004,
Siena, Italy

XII. Ferenc Fülöp, Márta Palkó, **Szilvia Gyónfalvi**, Zsolt Szakonyi, Norbert De Kimpe

Synthesis of hydroxylated alicyclic -amino acids
10th Belgian Organic Synthesis Symposium, 12-16 July 2004, Louvain-La-Neuve,
Belgium

XIII. Szakonyi Zsolt, **Gyónfalvi Szilvia**, Forró Enik , Hetényi Anasztázia, Fülöp Ferenc

Hidroxilezett ciklusos -aminosavak szintézise jódlakton és jódoxazin intermediereken keresztül
MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság el adóülése, 2005. május 9-10., Balatonfüred

XIV. Szakonyi Zsolt, **Gyónfalvi Szilvia**, Forró Enik , Hetényi Anasztázia, Fülöp Ferenc

Hidroxí-szubsztituált -aminosavak szintézise jódlakton és jódoxazin intermediereken keresztül
Vegyészkonferencia, 2005. június 28-30., Hajdúszoboszló (Abstr.: P-86)

XV. Kanizsai Iván, **Gyónfalvi Szilvia**, Szakonyi Zsolt, Fülöp Ferenc:

Bi- és triciklusos -laktámok előállítása metanolos és vizes közegben

Heterociklusos Munkabizottsági Ülés, 2006. június 7-9., Balatonszemes

XVI. Iván Kanizsai, **Szilvia Gyónfalvi**, Zsolt Szakonyi, Ferenc Fülöp:

Synthesis of bi- and tricyclic -lactams via Ugi-4C-3C reactions in water and organic media

Bilateral Scientific and Technological Cooperation Workshop (BWTS), 10 July 2006, Ghent, Belgium (pp. 13-15)

