

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás program
Programvezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Gyógyszerkémiai Intézet

Témavezető:

Dr. Szakonyi Zsolt

Bi- és trifunkciós monoterpénvázias vegyületek előállítása és alkalmazása

Doktori értekezés tézisei

Gonda Tímea

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Molnár Árpád

Tagok: Prof. Dr. Dombi György, Dr. Szabó Pál

Bíráli bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Báthori Mária

Opponensek: Dr. Huber Imre, Dr. Szöllősi György

Tag: Dr. Szakonyi Gerda

Szeged

2017

Előzmények és célkitűzések

A modern szintetikus kémia egyik dinamikusan fejlődő területe a sztereoszelektív szintézis. Habár az enantiomerek fizikai és kémiai tulajdonságai megegyeznek, az élő szervezetre kifejtett hatásuk jelentősen eltérhet mind minőségben, mind hatáserősségben, ezért a sztereoszelektív szintézismódszerek kiemelt jelentőséggel bírnak a gyógyszeripar számára. Számos módszer áll rendelkezésünkre enantiomertiszta anyagok előállítására akirális vegyületekből. Az egyik lehetőség királis segédanyagok használata, melynek legfőbb hátránya a sztöchiometrikus mennyiségben szükséges alkalmazás, illetve hogy eltávolításuk egy lépéssel meghosszabbítja a szintézist. Elegánsabb módszernek számít a királis katalizátorok alkalmazása, mivel ezek egyik előbb említett hátránnyal sem rendelkeznek, ráadásul alkalmazásukat különösen gazdaságossá teszi, hogy a reakció után legtöbbször visszanyerhetőek. Az enantioszelektív szintézisekkel foglalkozó publikációk és szabadalmak számának exponenciális növekedése egyértelműen jelzi, hogy napjainkban egyre növekvő az igény új sztereoszelektív szintézismódszerek kidolgozására, illetve új királis katalizátorok kifejlesztésére.

A természetes eredetű, optikailag aktív monoterpének kiváló kiindulási anyagai a legkülönbözőbb sztereoszelektív szintéziseknek. Számos növényből nagy mennyiségben, enantiomertisztán kinyerhetőek és könnyen tisztíthatóak, így viszonylag olcsóak más királis építőanyagokhoz, katalizátorokhoz viszonyítva. Használatukat ugyancsak indokolja, hogy kettős kötéseik, oxo- és hidroxil csoportjaik könnyen funkcionálizálhatóak, míg a már meglévő kiralitáscentrumaik könnyíthetik további aszimmetriacentrumok szelektív kiépítését intramolekuláris királis indukció révén.

Az utóbbi évek kutatásai rávilágítottak, hogy monoterpénekből előállított optikailag aktív bi- és trifunkciós vegyületek, például aminoalkoholok és aminodiolok kiváló katalizátorként szolgálhatnak aszimmetrikus átalakításokban, ráadásul a biciklust tartalmazó származékok rögzített konformációjú váza hozzájárulhat a királis indukcióhoz.

Doktori munkám során célul tűztük ki monoterpénekből sztereoszelektív átalakítások révén bi- és trifunkciós vegyületkönyvtárak előállítását. 1,3-Heterociklusok kialakítását is terveztük gyűrűzárási reakciók vizsgálatával. Az előállított vegyületeket, mint potenciális királis katalizátorokat benzaldehid és dietil-cink modellreakciójában terveztük vizsgálni.

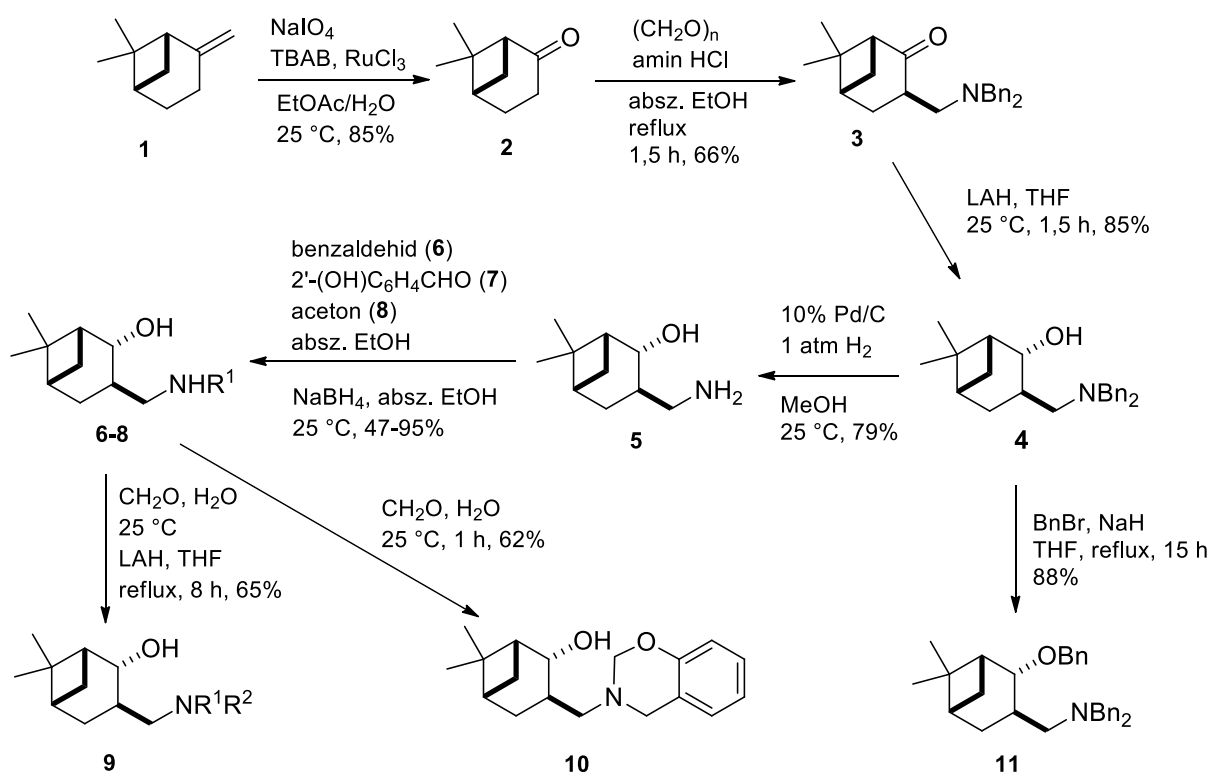
Alkalmazott vizsgálati módszerek

Az előállított termékek elválasztását és tisztítását szilika gél hordozós oszlopkromatográfiával illetve átkristályosítással végeztük. Az új vegyületek jellemzése olvadáspontjukkal, optikai forgatóképességgükkel, NMR és elemi analízis segítségével történt. Az enantiomerfelesleg meghatározása királis állófázisú oszlopon történt gázkromatográffal. A vegyületek térszerkezetének meghatározására két dimenziós NMR mérések (COSY, HSQC, HMBC és NOESY) illetve röntgenkristallográfia állt rendelkezésünkre.

Eredmények

1. Pinánvázás 1,3-aminoalkoholok előállítása

Az aminoalkohol könyvtár előállítása során kereskedelmi forgalomban elérhető β -pinénből indultunk ki, mely oxidációja nopinont eredményezett (2). Nopinontól Mannich-kondenzációval a 3 aminoketonhoz jutottunk. A reakció nagyfokú sztereoselektivitás mellett zajlott, csakúgy mint a ketocsoport redukciója, mely a kulcsintermedier aminoalkoholt (4) eredményezte. További átalakításokkal primer és szekunder származékokhoz jutottunk (5-11) (1. ábra).

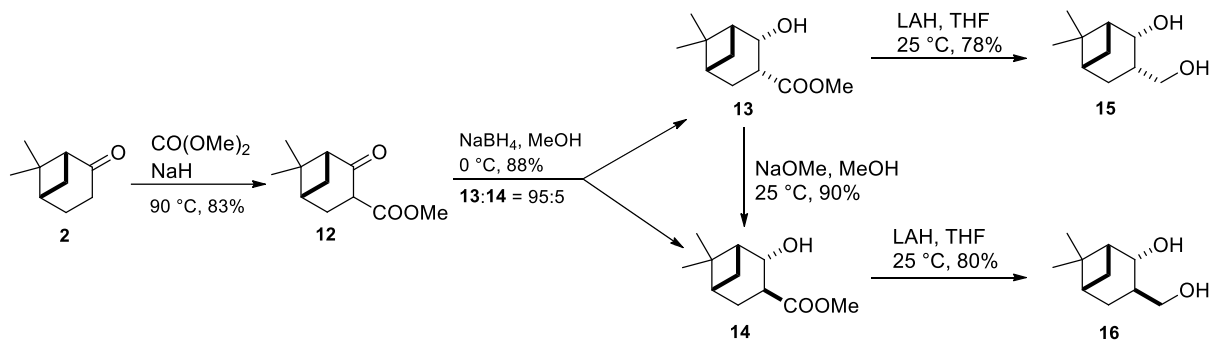


6: $R^1 = \text{Bn}$; 7: $R^1 = 2'-(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$; 8: $R^1 = i\text{-Pr}$; 9: $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Me}$

1. ábra.

2. Pinánvázás 1,3-diolok előállítása

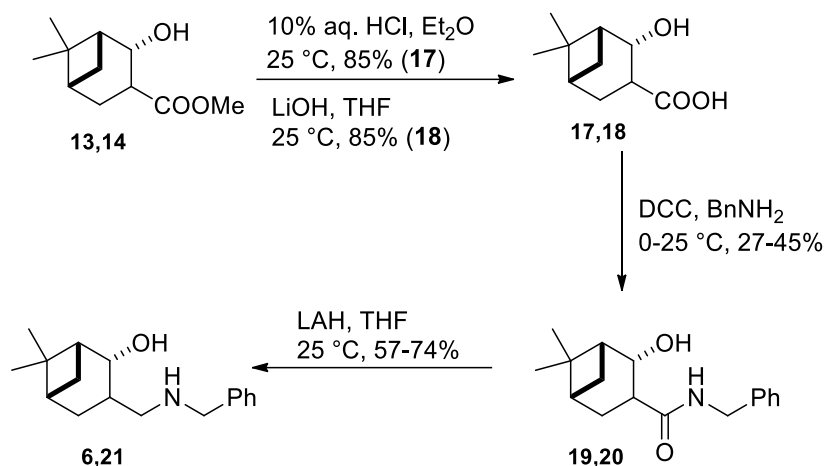
Az irodalomban optikailag aktív 1,3-diolok katalitikus aktivitása is ismert, így ilyen vegyületek előállítását is célul tűztük ki. Szintén nopinonból (**2**) kiindulva a **12** β -oxoésztert állítottuk elő, mely NaBH_4 -del végzett redukciója nagyfokú sztereoselektivitás mellett a major termék *cis*- β -hidroxiésztert (**13**) illetve a kisebb mennyiségben keletkező *transz* vegyületet eredményezte (**14**). Végül az észter funkció redukciójával a kívánt pinánvázás 1,3-diolokhoz jutottunk (**15** és **16**) (2. ábra).



2. ábra

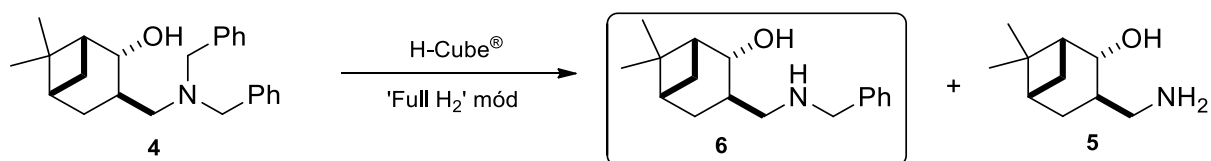
3. A pinánvázás *N*-benzil 1,3-aminoalkoholok alternatív szintézise

Az 1. ábrán bemutatott szintézisút kizárólag *transz* 1,3-aminoalkoholok előállítását teszi lehetővé, a *cis* aminoalkoholok előállítására alternatív szintézisút kidolgozására volt szükség, ehhez kiindulási vegyületként a **13** β -hidroxiésztert választottuk. A báziskatalizálta izomerizáció elkerülése végett a **13** vegyület hidrolízisét savas körülmények között végeztük, míg a *transz* származék (**14**) esetén LiOH került alkalmazásra. A hidroxisavak (**17** és **18**) amidálási reakciója, és az azt követő redukció a **21**-es *cis* *N*-benzil-aminoalkoholt illetve a korábban már előállított *transz* izomert (**6**) eredményezte (3. ábra).



3. ábra

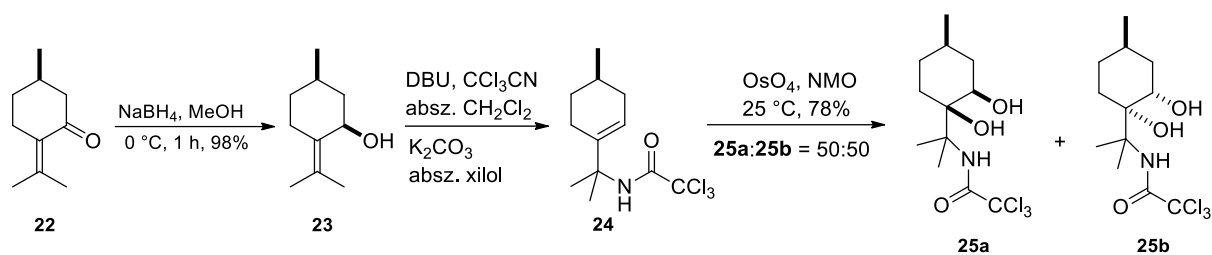
A **6**-os vegyület szelektív szintézisét áramlós kémiai módszerrel is megvalósítottuk H-Cube® készülék alkalmazásával. A debenzilezési reakciót Pd/C és Pd/BaSO₄ katalizátorágyon végeztük. A hőmérséklet, az áramlás sebesség és a nyomás optimalizálásával jobb termelést értünk el, mint a lombikban történő két lépéses előállítás során (4. ábra).



4. ábra

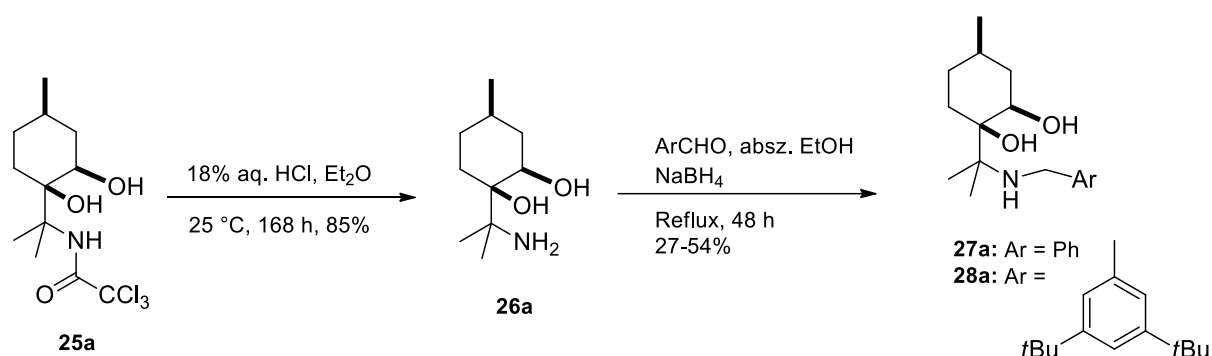
4. Háromfogú aminodiolok szintézise (*R*)-pulegonból

A pulegol (**23**) előállítása irodalmi módszerek alkalmazásával történt kereskedelmi forgalomban megtalálható (*R*)-(+)-pulegonból (**22**). A **23** allilalkohol erős bázis és triklóracetonitril jelenlétében történő Overman-átrendeződése *N*-triklóracetil-védett allilamint (**24**) eredményezett. Az aminodiol struktúrát OsO₄ katalizált dihidroxilációval kívántuk kialakítani, mely reakció izomerkeveréket eredményezett. A nyers termék NMR vizsgálata alapján a keletkező **25a** és **25b** diasztereomerek aránya pontosan 1:1 (5. ábra). A **25a** és **25b** diasztereomerek relatív konfigurációját 2D NMR mérésekkel illetve röntgenkristallográfiával állapítottuk meg.



5. ábra

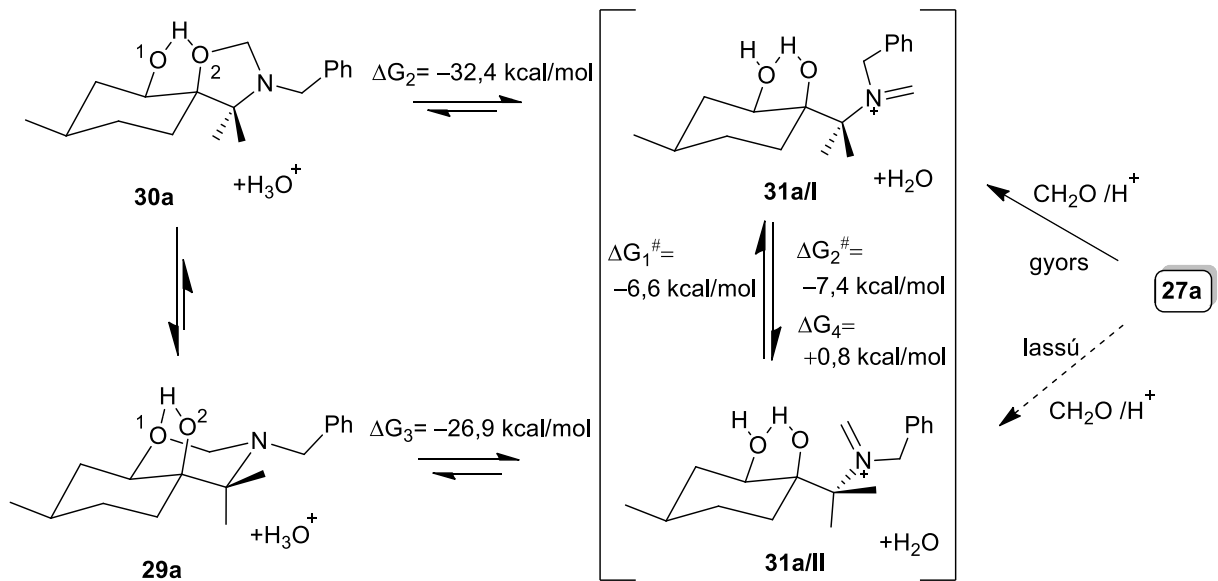
A triklóracetil védőcsoport eltávolítását vizes sósav oldattal való kevertetéssel valósítottuk meg. Az így kapott primer aminodiolt (**26a**) redukzív alkilezési reakcióval alakítottuk szekunder származékokká (**27a**, **28a**) (6. ábra).



5. ábra

6. 1,3-Heterociklusok előállítása és vizsgálata

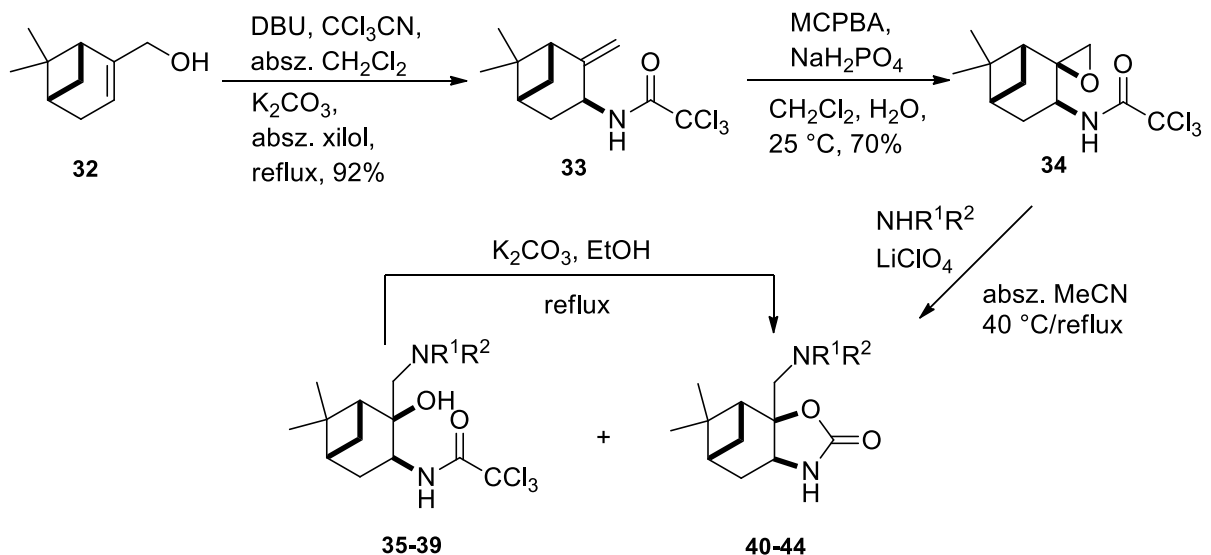
Vizsgáltuk a **27a** vegyület gyűrűzárási készségét is. Attól függően, hogy az aminodiol struktúra mely hidroxil csoportja vesz részt a gyűrűzárási reakcióban 1,3-oxazinok és oxazolidinek képződése is megvalósulhat. Esetünkben a formaldehid oldattal történő kevertetés dinamikusan változó arányú izomerkeveréket eredményezett: mind a vázzal kondenzált oxazin, mind pedig a spiro-oxazolidin megtalálható volt a reakcióelegyben. DFT módszerrel történt kémiai számolások rámutattak, hogy sav katalizált reverzibilis átalakulás (gyűrű-gyűrű tautóméria) megy végbe a két izomer között (7. ábra).



7. ábra

7. Pinánvázás diaminoalkoholok és származékaik előállítása

A szintézis első lépéseként kereskedelmi forgalomban elérhető (1*R*)-(-)-mirtenol irodalomból ismert átalakításával *N*-triklóracetil-védett allil aminhoz (**33**) jutottunk, melynek epoxidálása eredményezte a kulcsintermedier vegyületet (**34**). A diaminoalkohol funkciót az oxirángyűrű aminolízisével alakítottuk ki, mely reakció regioselektíven zajlott (8. ábra).

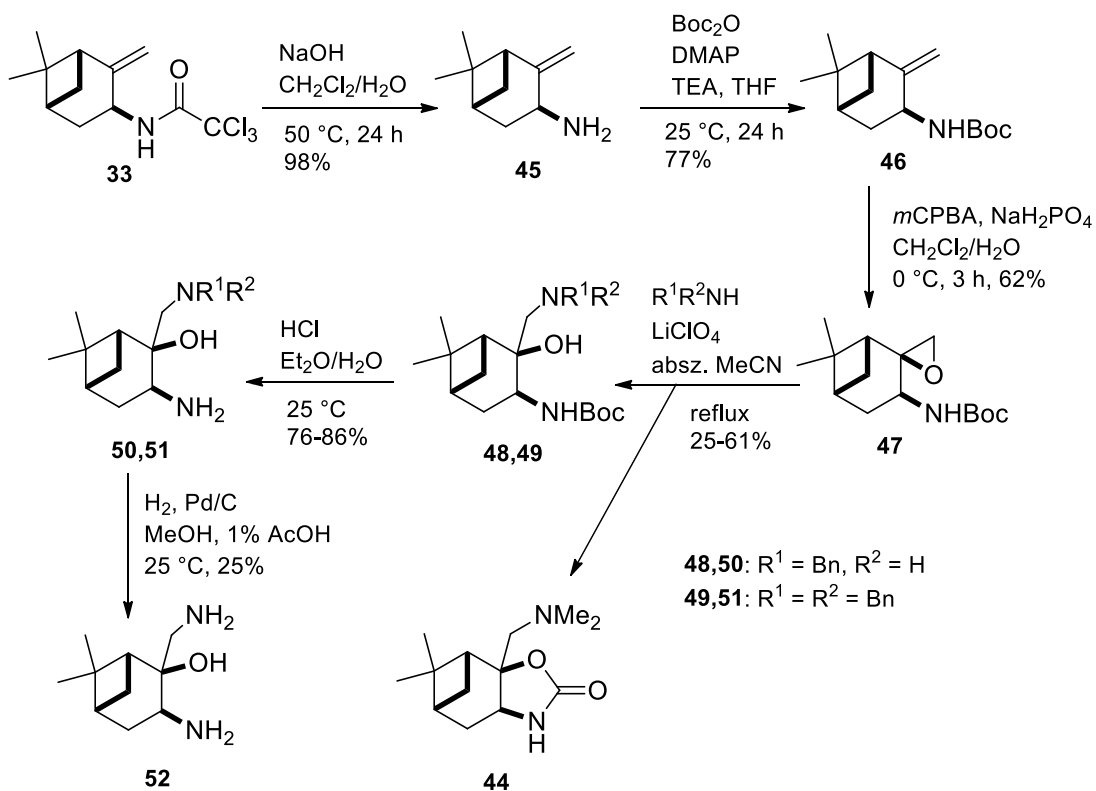


8. ábra

Számos esetben az oxirángyűrű aminolízisét követően egy termális ciklizáció is lejátszódott oxazolidinon típusú származékokat eredményezve. A hőmérséklet, a koncentráció és alkalmazott amin bázicitásának növekedésével ez utóbbi termék képződése volt a kedvezményezett.

Mivel a szintézis során alkalmazott triklóracetil védőcsoport eltávolítása sikertelen volt, ezért további munkánk során – könnyű eltávolíthatósága miatt – választásunk a Boc védőcsoportra esett. A **33** vegyület védőcsoportja bázikus körülmények között eltávolíthatónak bizonyult a **45** vegyületet eredményezve. A Boc védőcsoport felhelyezését követően a kettős kötés epoxidálását végeztük, amely a korábbi tapasztalatainkkal megegyezően nagyfokú sztereoselektivitás mellett zajlott. Az oxirángyűrű nyitása benzilaminnal és dibenzilaminnal a **48** és **49** vegyület keletkezését eredményezte, míg a dimetilaminnal történő reakció során a korábban már előállított oxazolidinon analógot (**44**) izoláltuk.

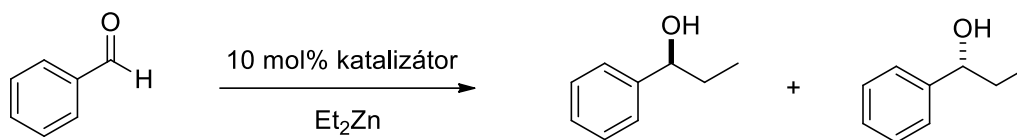
A Boc csoport savas körülmények között könnyen eltávolíthatónak bizonyult, az így nyert sósavas sók felszabadításával az **50** és **51** vegyülethez jutottunk. Az **50**-es származék katalitikus hidrogenolízisével az **52** primer diaminoalkoholhoz jutottunk (9. ábra).



9. ábra

8. Az előállított bi- és trifunkciós vegyületek alkalmazása királis katalizátorként

Az előállított optikailag aktív monoterpénvázas 1,3-aminoalkoholok, 1,3-diolok, aminodiolok, heterociklusok diaminoalkoholok benzaldehid és dietil-cink nukleofil addíciójában kerültek alkalmazásra mint királis katalizátorok (10. ábra)



10. ábra

A pinánvázas 1,3-aminoalkoholok (**5-11**) és diolok (**15** and **16**) modellreakcióban történő alkalmazása esetén alacsony sztereoselektivitást mértünk, melynek oka valószínűleg a sztérikusan kedvezőtlen helyzetű hidroxilcsoport, mely nem teszi lehetővé stabil átmeneti állapot kialakulását az aminoalkohol és a dietilcink molekulái között.

Az (*R*)-pulegonból előállított aminodiolok mérsékelt szelektivitást eredményeztek a modellreakcióban, míg a belőlük előállított heterociklusok (oxazinok, oxazolidinok) alkalmazása esetén kiváló enantioszelektivitást is mértünk ($ee = 90\%$).

Az előállított pinánvázas diaminoalkoholokat és származékaikat a modellreakcióban alkalmazva alacsony illetve jó szelektivitási értékeket mértünk. Az *N*-triklóracetil védett vegyületek alacsony királis indukciót mutattak, míg az oxazolidinon származékok esetén ez kis mértékben emelkedett. Az **50** és **51** termék mérsékelt szelektivitást mutatott. Valószínűsíthető, hogy a hármask helyzetű primer aminocsoport nélkülözhetetlen a stabil átmeneti állapot létrehozásához a katalitikus reakcióban. Az aminometilcsoporton elhelyezett szubsztituensek variálása nem eredményezett szignifikáns változást a katalitikus aktivitásban, ezzel szemben a 2-es helyzetű primer aminocsoport jelenléte drasztikusan csökkentette a szelektivitást.

Összefoglalás

Kereskedelmi forgalomban elérhető monoterpénekből kiindulva a bemutatott kísérleti munka során több mint 50 új vegyület került előállításra és jellemzésre. Az előállított vegyületeket királis katalizátorként kerültek alkalmazásra benzaldehid és dietilcink modellreakciójában.

Az értekezés anyagául szolgáló közlemények

[1] Zsolt Szakonyi, **Tímea Gonda**, Sándor Balázs Ötvös, Ferenc Fülöp

Stereoselective synthesis and transformations of chiral 1,3-aminoalcohols and 1,3-diols derived from nopinone

Tetrahedron: Asymmetry, **2014**, 25, 1138-1145

IF: 2,155

[2] **Tímea Gonda**, Zsolt Szakonyi, Antal Csámpai, Matti Haukka, Ferenc Fülöp

Stereoselective synthesis and application of tridentate aminodiols derived from (+)-pulegone

Tetrahedron: Asymmetry, **2016**, 27, 480-486

IF: 2,126

[3] **Tímea Gonda**, Attila Balázs, Gábor Tóth, Ferenc Fülöp, Zsolt Szakonyi

Stereoselective synthesis and transformations of pinane-based 1,3-diaminoalcohols

Tetrahedron, **2017**, 73, 2638-2648

IF: 2,651*

Egyéb közlemények

[4] **Tímea Gonda**, Péter Bérdi, István Zupkó, Ferenc Fülöp, Zsolt Szakonyi

Stereoselective synthesis, synthetic and pharmacological application of monoterpene-based 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles

International Journal of Molecular Sciences, **2018**, 19, 81-92

IF: 3,226*

Összesített impakt faktor: 10.158

*2016-os impakt faktorok

Az értekezéssel kapcsolatos előadások

Gonda Tímea, Szakonyi Zsolt, Fülöp Ferenc
Monoterpénvázás királis 1,3-aminoalkoholok előállítása, átalakításai és alkalmazása királis katalizátorként
XXXVII. Kémiai Előadói Napok
Szeged, November 3-5, 2014, orális előadás

Tímea Gonda, Zsolt Szakonyi, Ferenc Fülöp
Stereoselective synthesis and application of tridentate aminodiols derived from pulegone
16th Tetrahedron Symposium
Berlin, Németország, Június 16-19, 2015, P1.075, poszter előadás

Gonda Tímea, Szakonyi Zsolt, Fülöp Ferenc
(*R*)-(+)-Pulegonból származtatható monoterpénvázás aminodiolok és 1,3-heterociklusok sztereoszelektív előállítása és alkalmazása
MTA Sztteroid- és Terpenoidkémiai Munkabizottság és az MTA Szegedi Akadémiai Bizottság Szerves és Gyógyszerkémiai Munkabizottsági Ülés
Szeged, Október 12, 2015, orális előadás

Gonda Tímea, Szakonyi Zsolt, Csámpai Antal, Fülöp Ferenc
Királis aminodiolok és diaminoalkoholok sztereoszelektív előállítása és átalakításai
Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés
Balatonszemes, Május 18-20, 2016, orális előadás

Tímea Gonda, Zsolt Szakonyi, Ferenc Fülöp
Synthesis and application of tridentate diaminoalcohols derived from (1*R*)-(-)-myrtenol
Chirality 2016
Heidelberg, Németország, Július 24-27, 2016, P20, poszter előadás

Tímea Gonda, Zsolt Szakonyi, Ferenc Fülöp
Monoterpénvázás diaminoalkoholok előállítása és alkalmazása királis katalizátorként
Pillich Lajos Miniszimpózium
Budapest, Richter Gedeon NyRT, Február 15, 2017, orális előadás