

PhD értekezés tézisei

Funkcionalizált β -aminosavak szintézisei gyűrűnyitó/keresztmetatézis reakcióval

Kardos Márton

Témavezetők:

Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Prof. Dr. Kiss Loránd

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszerkémiai Intézet

2017

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

PhD program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás
Programvezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc
Intézet: Gyógyszerkémiai Intézet
Témavezetők: Prof. Dr. Fülöp Ferenc
Prof. Dr. Kiss Loránd

Kardos Márton

**Funkcionalizált β -aminosavak szintézisei gyűrűnyitó/keresztmetatézis
reakcióval**

Szigorlati bizottság:

Elnök: Dr. Dombi György
Tagok: Dr. Molnár Árpád
Dr. Dormán György

Bíráló Bizottság:

Elnök: Dr. Martinek Tamás
Opponensek: Dr. Csámpai Antal
Dr. Szöllősi György
Tagok: Dr. Perjési Pál
Dr. Hunyadi Attila

1. Bevezetés, és célkitűzések

Az elmúlt két évtizedben, a sokrétű biológiai potenciáljuknak köszönhetően, a β -aminosavak egyre nagyobb figyelmet nyertek mind a szerves kémiában mind pedig a gyógyszerkémiaiában. Egyes képviselőik úgy, mint a természetben is előforduló ciklopentánvázis ciszpentacin, illetve az ikofungipen, gombaellenes hatással rendelkeznek. A konformációsán gátolt ciklusos β -aminosavak értékes építőelemek új típusú peptidok szerkezetének kialakításában is.

A metatézis reakciókat már az 1960-as évek óta alkalmazzák a szintetikus kémiában C–C kettős kötés kialakítására, de a valódi sikert számukra, a Ru-alapú, úgynevezett Grubbs katalizátorok térnyerése hozta el (1990-es évektől). Számos természetes eredetű, illetve biológiailag aktív vegyületet állítottak elő ezzel a technikával.

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetének egyik kutatási területe a funkcionizált ciklusos β -aminosavak szintézisei és átalakításai. Számos regio- illetve sztereoszelektív technikát alkalmaztak ilyen típusú vegyületek szintéziséire, de mindezekig a metatézis reakciók nem nyertek alkalmazást e vegyületcsalád kémiai transzformációiban.

Doktori munkám során célunk volt, feszült bi- és triciklusos vegyületekből kiindulva alkenilcsoporttal funkcionizált β -aminosav illetve β -laktám származékok szintézisei, sztereonkontrollált gyűrűnyitó metatézis reakciók alkalmazásával. Az így kapott telítetlen β -aminosavszármazékokat, ezt követően keresztmetatézis reakción keresztül funkcionizáltuk, amelyek bizonyos esetekben kemoselektív módon játszódtak le. Egyes divinilcsoporttal szubsztituált ciszpentacin származékokat enantiomertiszta formában is előállítottunk, β -laktám enzim-katalizált gyűrűnyitási reakciójával.

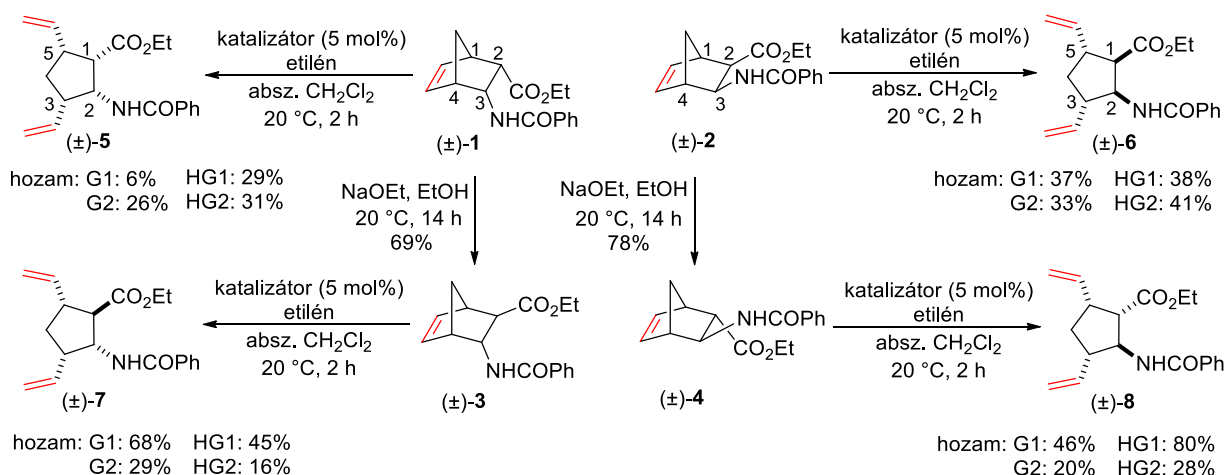
2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A reakciótermékek tisztítását oszlopkromatográfiás módszerrel, és/vagy kristályosítással valósítottam meg. Az új vegyületek karakterizálását, olvadáspontmérés, elemanalízis, NMR, illetve tömegspektroszkópiás módszerekkel végeztem el. Az optikailag aktív vegyületek ee értékeinek meghatározása gázkromatográfiás- (GC), vagy nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) mérésekkel történt. A vegyületek sztereokémiai karakterizálása NMR, és röntgendiffrakciós méréssel történt.

3. Eredmények és diszkusszió

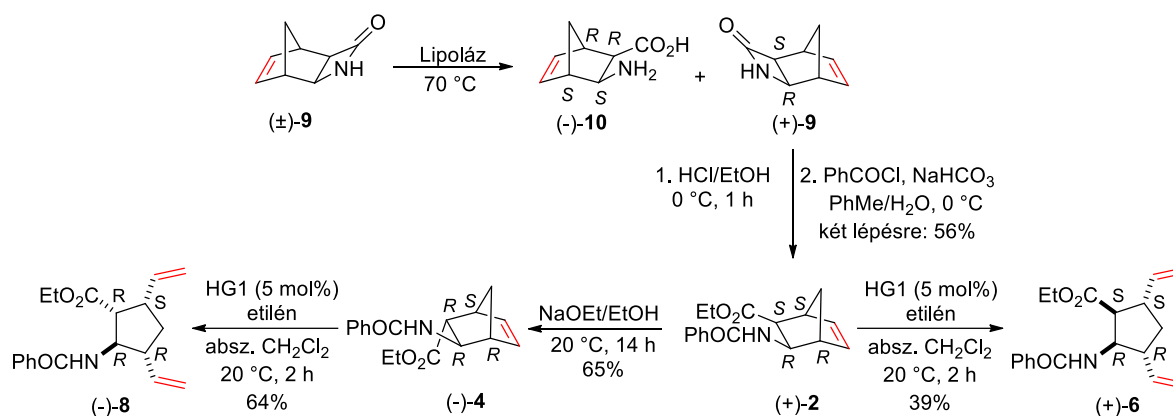
3.1. Difunkcionalizált ciszpentacin és transzpentacin származékok sztereokontrollált szintézisei norbornénvázaz β -aminosavak gyűrűnyitó metatézis reakciójával

A szintetikus stratégiánk első lépésében, a biciklusos ($\pm$)-1 és ($\pm$)-2 *diendo*- és *diexo*-norbornénvázaz β -aminosavszármazékokat készítettük el. A ciszpentacin sztereoizomerek számának növelése érdekében, NaOEt-os izomerizáción keresztül, előállítottuk a ($\pm$)-3 és ($\pm$)-4 epimer β -aminosavésztereket is. Gyűrűnyitó metatézis reakcióval, sztereokontrollált módon, változó hozamokkal szintetizáltuk a divinilcsoporttal szubsztituált ciszpentacin származékokat [($\pm$)-5, ($\pm$)-6, ($\pm$)-7, és ($\pm$)-8]. A metatézis reakciókat Ru tartalmú [Grubbs 1 (G1), Grubbs 2 (G2), Hoveyda-Grubbs 1 (HG1) vagy Hoveyda-Grubbs 2 (HG2)] katalizátorok alkalmazásával, etilén illetve argon atmoszféra alatt hajtottuk végre (1. ábra).



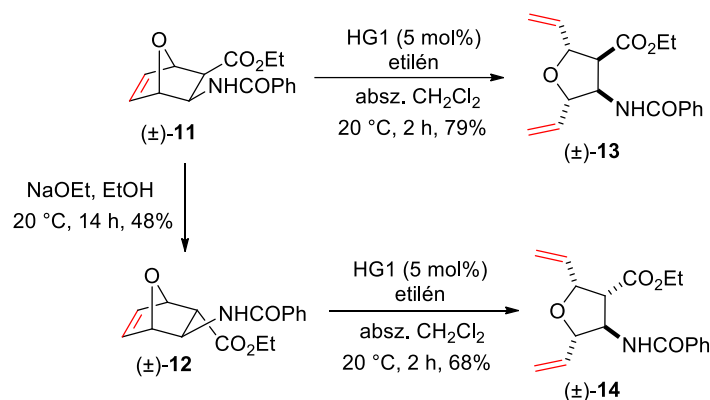
1. ábra

A divinilcsoporttal funkcionizált ($\pm$)-6 ciszpentacin, és ($\pm$)-8 transzpentacin származékokat optikailag aktív formában is előállítottuk, a ($\pm$)-9 racém biciklusos β -laktám lipoláz enzim rezolválásával. Az így kapott (+)-9 enantiomertiszta β -laktámot a racém formával megegyező úton alakítottuk tovább (etanolízis, benzoilezés, gyűrűnyitó metatézis, vagy etanolízis, benzoilezés, epimerizáció, és ezt követő gyűrűnyitó metatézis reakció), így jutva el a (+)-6 és (–)-8 optikailag aktív ciszpentacin származékokhoz (2. ábra).



2. ábra

Figyelembe véve az oxigéntartalmú ciklusos β -aminosavak jelentőségét, a fentebb vázolt egy lépéses sztereokontrollált módszert alkalmaztuk a $(\pm)\text{-13}$ és $(\pm)\text{-14}$ divinilcsoporttal funkcionizált tetrahidrofuránvázus β -aminoészterek előállítására. Ehhez első lépésben előállítottuk a megfelelő metatézis szubsztrátumokat a $(\pm)\text{-11}$ *diexo*- illetve $(\pm)\text{-12}$ *endo-exo*-norbornézvázus β -aminoésztereket. Ezt követően gyűrűnyitó metatézis reakció alkalmazásával (etilén atmoszféra alatt, HG1 katalizátor jelenlétében), jó hozammal izoláltuk a $(\pm)\text{-13}$ és $(\pm)\text{-14}$ divinil-szubsztituált monociklusos termékeket (3. ábra).

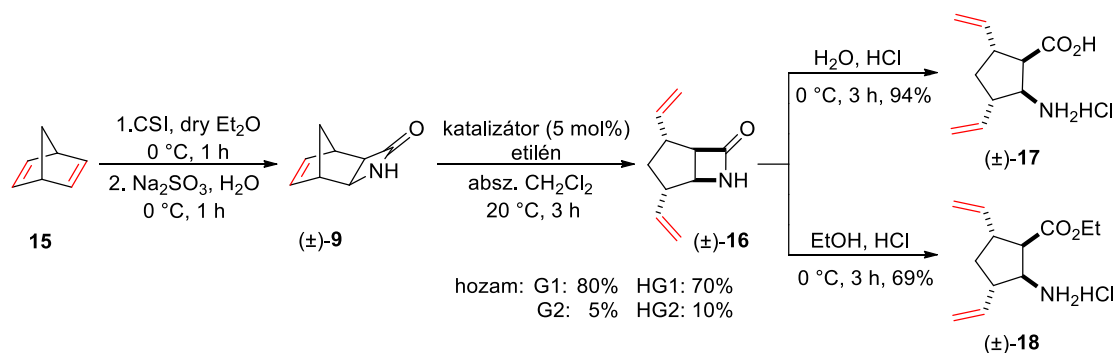


3. ábra

3.2 Difunkcionalizált azetidinon és β -aminosavszármazékok sztereokontrollált, egy lépéses szintézisei kondenzáltvázus β -laktámokból gyűrűnyitó metatézis reakcióval

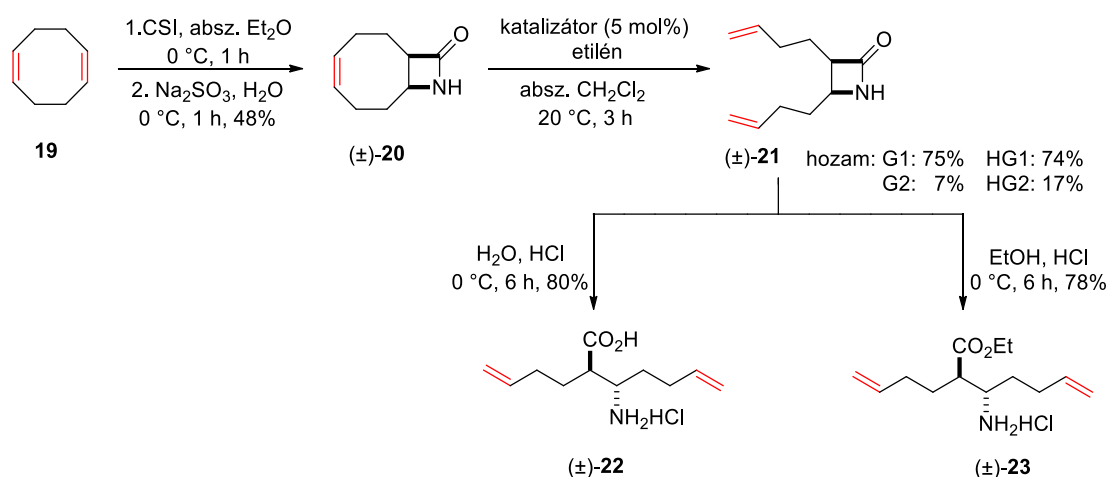
A fentiekben leírt szintetikus stratégiát terjesztettük ki, a $(\pm)\text{-16}$ difunkcionalizált biciklusos vázzal rendelkező β -laktám szintéziséhez. A $(\pm)\text{-9}$ kiindulási metatézis szubsztrátot, klórszulfonil-izocianát (CSI) **15** norbornadiénre történő sztereoszelektív addíciójával, majd azt követő Na_2SO_3 -os hidrolízisével állítottuk elő. Gyűrűnyitó metatézis reakción keresztül

[metatézis katalizátor jelenlétében (G1, G2, HG1 vagy HG2), etilén atmoszféra alatt], változó hozamokkal (5%-80%) izoláltuk a (±)-**16** divinilcsoporttal funkcionizált β-laktámvázás vegyületet. Utolsó lépésben, olefinkötéseket tartalmazó ciszpentacin származékokat állítottunk elő [(±)-**17** és (±)-**18**], a heterogyűrű alkoholízisével, illetve savas hidrolízisével (4. ábra).

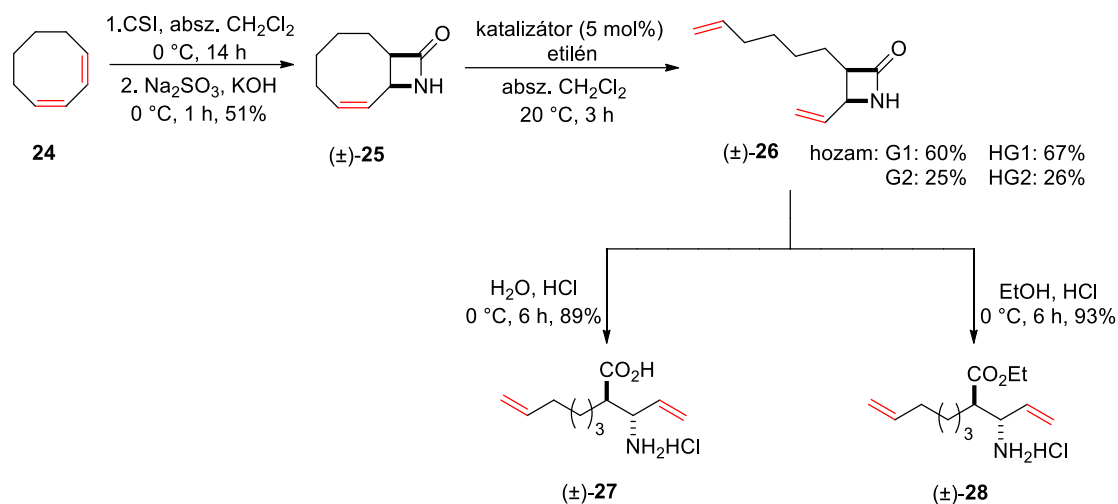


4. ábra

Szintetikus stratégiánkat követve, a (±)-**20** illetve (±)-**25** biciklusos β-laktámvázás vegyületeket is elkészítettük, a megfelelő kiindulási dién (**19** és **24**) illetve, klórszulfonil-izocianát (CSI) 2+2 cikloaddíciós reakcióján keresztül. Ezt követően, elvégeztük a gyűrűnyitó metatézis reakciókat a korábban vázolt körülményeket alkalmazva [metatézis katalizátor jelenlétében (G1, G2, HG1 vagy HG2), etilén atmoszféra alatt], és sikeresen izoláltuk a (±)-**21** és (±)-**26** monociklusos, olefinkötéseket tartalmazó, β-laktám származékokat. A négytagú heterociklusok savas hidrolízisével, illetve alkoholízisével, nyíltláncú β-aminosavszármazékokhoz jutottunk [(±)-**22**, (±)-**23**, (±)-**27**, és (±)-**28**], melyekben az aminosav és a karboxilfunkció egymáshoz viszonyítva *anti* térállásban helyezkedik el (5. és 6. ábra).



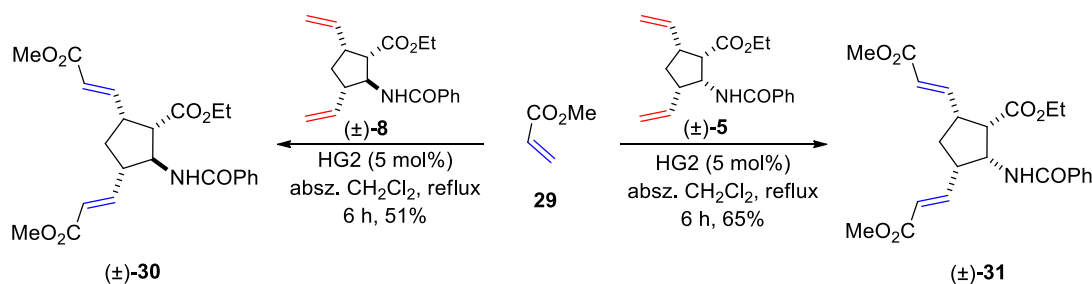
5. ábra



6. ábra

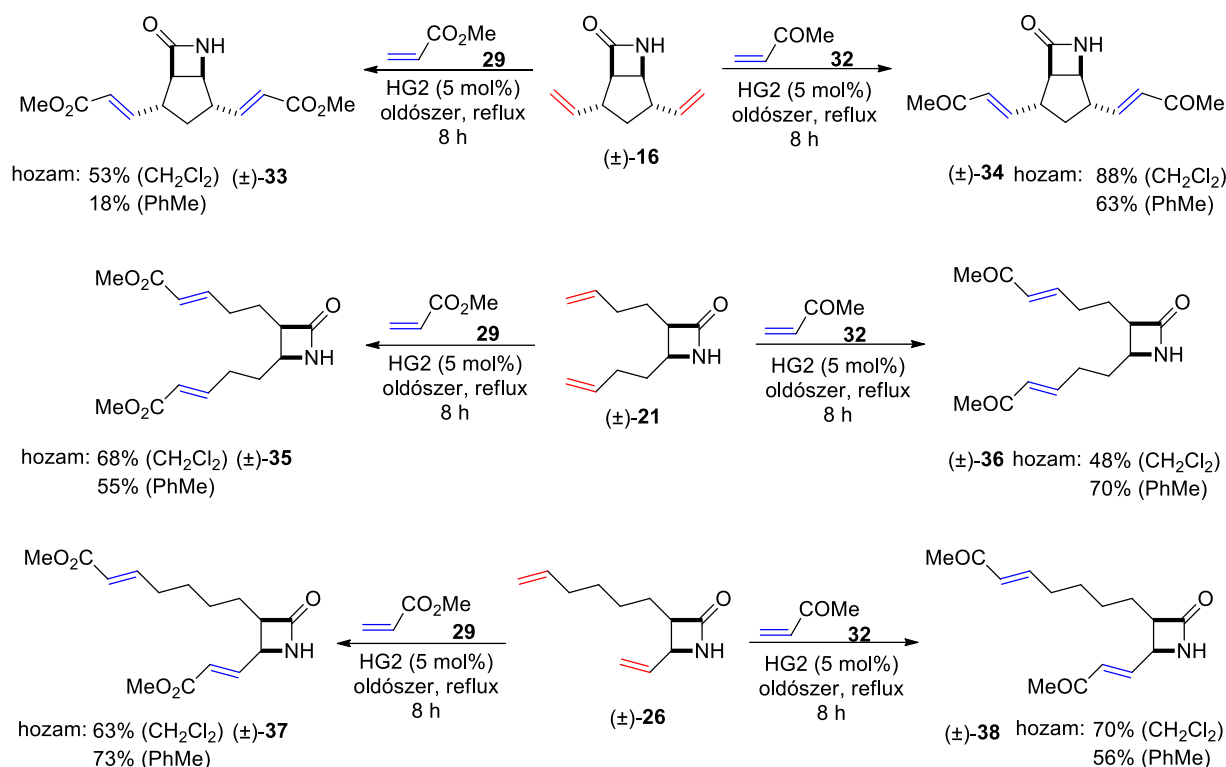
3.3. Szén–szén kettős kötés funkcionálizálása β-aminosav illetve β-laktám származékokon α,β-telítetlen karbonilvegyületekkel keresztmetatézis reakcióval

A korábban szintetizált (±)-5 és (±)-8 divinil-szubsztituált ciszpentacin sztereoizomereket kapcsoltuk metil-akriláttal, HG2 katalizátor jelenlétében, így jutva el a (±)-30 és (±)-31 triészter funkciót tartalmazó β-aminosavszármazékokhoz. Érdeemes megjegyezni, hogy a (±)-31 vegyület azonos volt egy korábbi, alternatív útvonalon a kutatócsoportunk által előállított molekulával, amely *E* geometriával rendelkezett (7. ábra).



7. ábra

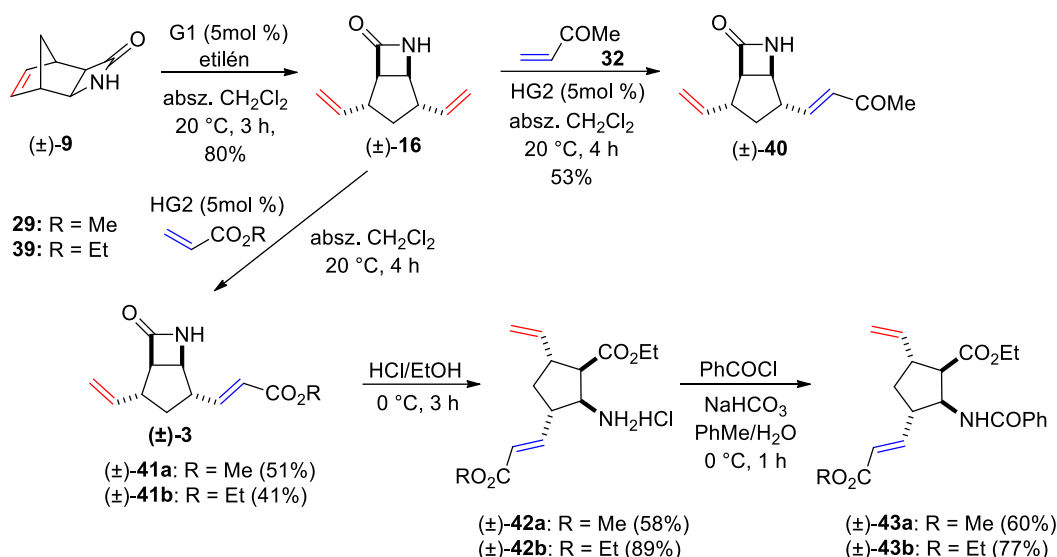
A C–C kettős kötés funkcionálizálást a ciszpentacin származékok után, elvégeztük a bi- illetve monociklusos β-laktámvázas vegyületeken [(±)-16, (±)-21, és (±)-26] is. Ezekben az esetekben a keresztkapcsolási reakciót metil-akrilát mellett, metil-vinil-ke-tonnal is végrehajtottuk, HG2 katalizátorral absz. oldószerekben (diklórmétán, vagy toluol). Fontos megjegyezni, hogy a keresztmetatézis reakciók sztereokontrollált módon mentek végbe, és minden esetben *E* geometriával (nagy *J* értékek, melyek összhangban állnak a korábbi irodalmi adatokkal) izoláltuk a végtermékeket [(±)-33, (±)-34, (±)-35, (±)-36, (±)-37, és (±)-38].



8. ábra

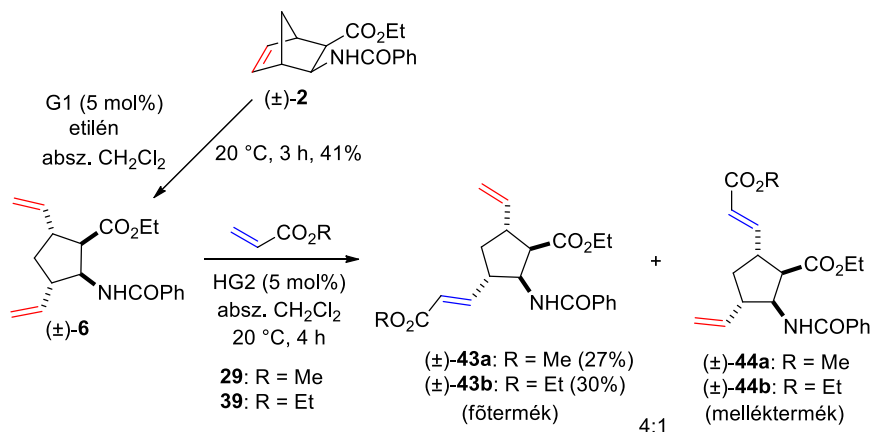
3.4. Funkcionalizált β -aminosav és β -laktám származékok szintézisei kemoszelektív keresztmetatézis reakcióval

Kísérleti munkánk során arra lettünk figyelmesek, hogy alkalmasan megválasztva a reakciókörülményeket, bizonyos C–C kettős kötéssel rendelkező molekulák esetében, a keresztmetatézis reakciók kemoszelektíven mentek végbe. Elsőként a ($\pm$)-16 divinil-szubsztituált biciklusos β -laktám származékot kapcsoltuk metil-vinil-ketonnal, illetve akrilészterrel (29 és 36) HG2 katalizátor jelenlétében. Oszlopkromatográfiás tisztítás után, ($\pm$)-40 és ($\pm$)-41a,b monokapcsolt termékeket, ahol az α,β -telítetlen karbonilcsoport az amid-nitrogén közelében helyezkedik el, közepes hozammal izoláltuk. Szintetikus stratégiánk utolsó szakaszában, a megfelelő β -laktám vázas vegyületekből [($\pm$)-41a,b] kiindulva, etanolízist követő benzoilezési reakcióval, ($\pm$)-43a,b ciszpentin származékokat állítottunk elő. A keresztmetatézis reakció során tapasztalt kemoszelektivitás, feltételezésünk szerint, a katalizátor klóratomja, illetve a ($\pm$)-16 kondenzált β -laktám N-H csoportja között létrejövő H-kötéses kölcsönhatás eredménye (9. ábra).



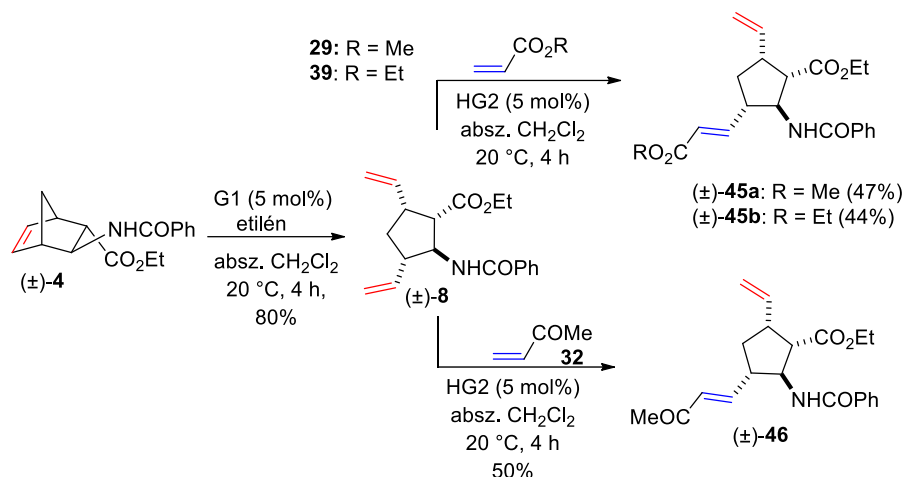
9. ábra

Ezt követően, a $(\pm)\text{-6}$ divinl-szubsztituált ciszpentacin származékot reagáltattuk a megfelelő akrilészterrel (29 vagy 39), HG2 katalizátor jelenlétében, absz. diklórometánban. Várakozásunkkal ellentétben, ebben az esetben a keresztmetatézis reakció, nem volt teljes mértékben szelektív, és $(\pm)\text{-43a,b}$ illetve $(\pm)\text{-44a,b}$ monokapcsolt regioizomereket eredményezett (10. ábra).



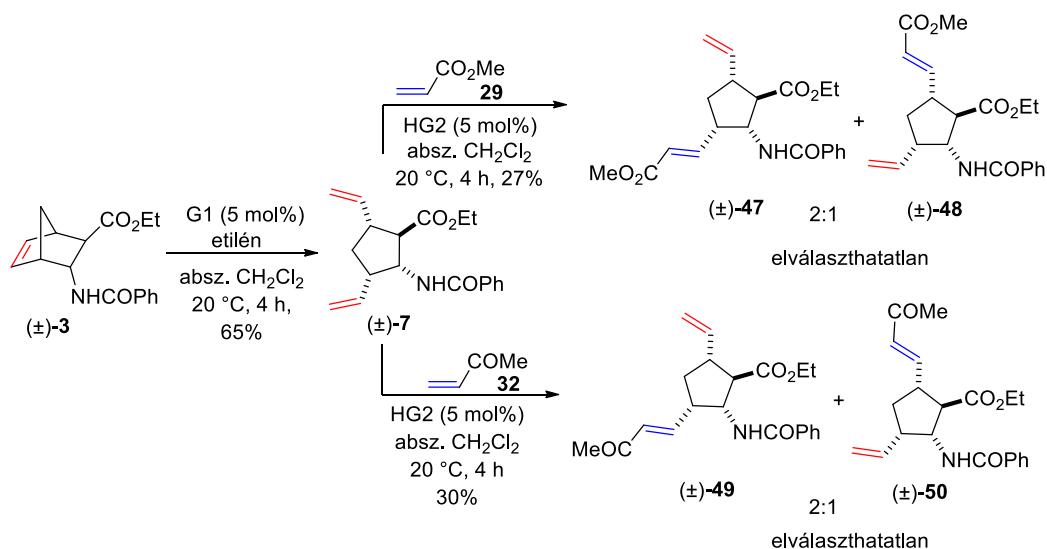
10. ábra

A kemoszelektív keresztmetatézis kapcsolást, kiterjesztettük $(\pm)\text{-8}$ difunkcionalizált transzpentacin származékokra is, ahol a $(\pm)\text{-6}$ vegyületnél tapasztaltakkal ellentétben, (ugyanakkor azonosságot mutatva $(\pm)\text{-16}$ β -laktám vázas vegyülettel) a reakciók egyetlen monokapcsolt terméket adtak [$(\pm)\text{-45a,b}$ és $(\pm)\text{-46}$] (11. ábra).



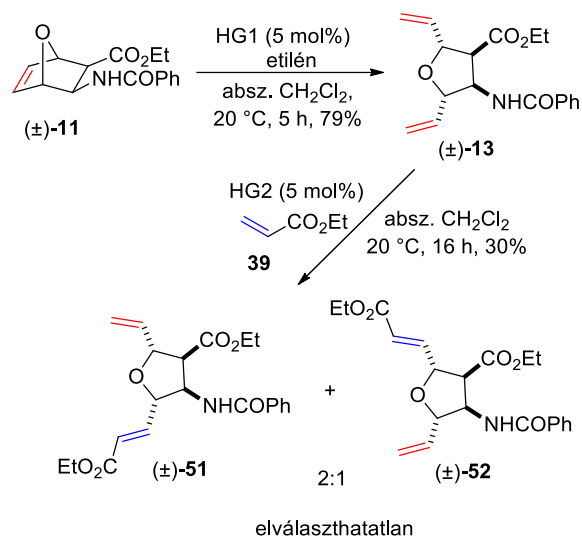
11. ábra

Érdekes módon, amikor $(\pm)$ -7 *exo-endo* transzpentacin származékot vittük keresztmetatézis reakcióba a megfelelő α,β -telítetlen oxovegyületekkel (**29** és **32**), a $(\pm)$ -8 *transz* β -aminosavészternél tapasztaltakkal ellentétben, elválaszthatatlan $(\pm)$ -47/ $(\pm)$ -48 és $(\pm)$ -49/ $(\pm)$ -50 regioizomer elegyhez jutottunk. Az ismertetett eredmények fényében jól látható, hogy a $(\pm)$ -16 β -laktám származéknál bemutatott H-kötésen kívül, egyéb tényezők is (pl: sztérikus hatás) befolyásolják a kemoszelektivitás mértékét a $(\pm)$ -6, $(\pm)$ -7, és $(\pm)$ -8 vegyületek esetében (12. ábra).



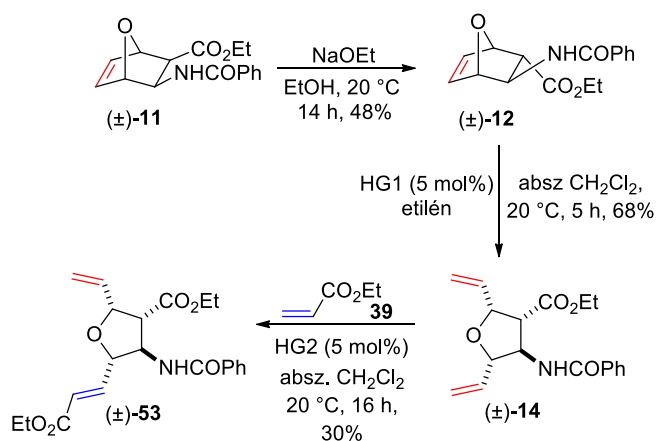
12. ábra

A keresztmetatézis reakciókat elvégeztük (±)-**13** divinil-szubsztituált tetrahidrofurán vázas β-aminosavészter és etil-akrilát között is, HG2 katalizátorral. Analóg módon a (±)-**6** karbociklusos származékkal, amikor az észter, illetve a védett amino funkció *cisz* relatív térállású, a keresztmetatézis reakció (±)-**51**/(±)-**52** (elválaszthatatlan) regioizomer elegyet eredményezett (13. ábra).



13. ábra

Várakozásunknak megfelelően, a keresztmetatézis reakció (±)-**14** difunkcionalizált oxatranszpentacin és etil-akrilát között, hasonlóan a (±)-**8** *transz* β-aminosavészterhez, szelektíven játszódott le, és egyetlen (±)-**53** monokapcsolt terméket adott (14. ábra).



14. ábra

4. Közlemények és előadások

Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények listája

- I. Loránd Kiss, **Márton Kardos**, Enikő Forró, Ferenc Fülöp
Stereocontrolled one-step synthesis of difunctionalised cispentacin derivatives through ring-opening metathesis of norbornene β -amino acids
Eur. J. Org. Chem. **2015**, 1283. **IF: 3.068***
- II. **Márton Kardos**, Loránd Kiss, Ferenc Fülöp
Stereocontrolled synthesis of difunctionalized azetidinones and $\beta^{2,3}$ -amino acid derivatives from cyclodienes by ring-opening and cross-metathesis reactions
Asian. J. Org. Chem. **2015**, 4, 1155. **IF: 3.275***
- III. **Márton Kardos**, Loránd Kiss, Matti Haukka, Santos Fustero, Ferenc Fülöp
Olefin-bond chemodifferentiation through cross-metathesis reactions: a stereocontrolled approach to functionalized $\beta^{2,3}$ -amino acid derivatives
Eur. J. Org. Chem. **2017**, 1894. **IF: 3.068***

*A 2015-ös impakt faktorokat tüntettem fel.

Az értekezéssel kapcsolatos előadások

- I. **Kardos Márton**, Kiss Loránd, Fülöp Ferenc
Telítetlen ciklusos β -aminosavak átalakításai metatézis reakcióval
MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése
Balatonszemes, 2014. Május 21-23, orális előadás
- II. **Kardos Márton**
Funkcionalizált cispentacin származékok sztereokontrollált szintézise biciklusos β -aminosavakból gyűrűnyitó metatézissel
XXXVII. Kémiai Előadói Napok
Szeged, 2014. November 3-5, orális előadás
- III. Kiss Loránd, **Kardos Márton**, Forró Enikő, Fülöp Ferenc
Funkcionalizált cispentacin származékok sztereokontrollált szintézise biciklusos β -aminosavakból gyűrűnyitó metatézissel
XX. Nemzetközi Vegyészkonferencia
Kolozsvár, Románia, 2014. November 6-9, poszter előadás

IV. **Kardos Márton**

Funkcionalizált $\beta^{2,3}$ -aminosav származékok sztereokontrollált szintézisei
gyűrűnyitó/keresztmetatézissel

*A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány 14. Tudományos
Előadói ülése*

Szeged, 2015. Április 29, orális előadás

V. **Kardos Márton, Kiss Loránd, Fülöp Ferenc**

Funkcionalizált $\beta^{2,3}$ -aminosav származékok sztereokontrollált szintézisei
biciklusos β -laktámok gyűrűnyitó/keresztmetatézisével

MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése

Balatonszemes, 2015. Május 27-29, orális előadás

VI. **Kardos Márton, Kiss Loránd, Fülöp Ferenc**

Kemoszelektív keresztmetatézis β -aminosavszármazékokon

MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése

Balatonszemes, 2016. Május 18-20, orális előadás