

PhD értekezés tézisei

**Fluortartalmú *N*-heterociklusok sztereokontrollált
szintézise oxidatív gyűrűnyitást követő redukív
aminálással**

Ábrahám Renáta Anita

Témavezető:

Prof. Dr. Kiss Loránd

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszerkémiai Intézet

2019

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

PhD program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás
Programvezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Gyógyszerkémiai Intézet
Témavezető: Prof. Dr. Kiss Loránd

Ábrahám Renáta Anita

**Fluortartalmú *N*-heterociklusok sztereokontrollált szintézise oxidatív gyűrűnyitást
követő redukív aminálással**

Szigorlati bizottság:

Elnök: Dr. Lázár László
Tagok: Dr. Dombi György
Dr. Szabó Pál

Bíráló bizottság:

Elnök: Dr. Hohmann Judit
Opponensek: Dr. Frank Éva
Dr. Péter Mária
Tagok: Dr. Tóth Géza
Dr. Berkó Szilvia

1. Bevezetés és célkitűzések

A fluortartalmú szerves molekulák a természetben ritkán fordulnak elő, de számos kutatási területen jelentős érdeklődésre tettek szert. A fluoratom beépítése nagy változásokat idéz elő egy adott molekula fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságaiban, megváltozhat a polárosság, metabolikus stabilitás vagy a biológiai hatás. A gyógyszermolekulák között egyre növekszik a fluortartalmú vegyületek aránya, és ez a szám várhatóan az elkövetkező években tovább nő

A telített nitrogén tartalmú heterociklusos származékok jelentős biológiai aktivitásuk révén fontos vegyületcsalád mind a gyógyszerészet, mind a szerves kémia számára. Számos nitrogén tartalmú telített ciklusos aminsármazék antibiotikus, analgetikus, antidepresszáns, daganatellenes és antivirális hatással rendelkezik. A szakirodalom szerint két főbb érdeklődési terület áll a jelenlegi gyógyszerkutatás középpontjában: a fluortartalmú szerves vegyületek, és a *N*-tartalmú heterociklusos molekulák.

A fluorozott biomolekulák kiemelkedő fontossága miatt intézetünkben nagy hangsúlyt fektetnek a fluorozásokra. Kutatómunkánk célja egyszerű és hatékony sztereo kontrollált szintézismódszer kidolgozása új, szubsztituált, fluortartalmú *N*-heterociklusok előállítására. A szintézisút fő lépései funkcionizált cikloalkének olefin kötésének oxidatív hasítását követően a keletkező diformil-intermedierek redukzív aminálása a kereskedelmi forgalomban kapható fluortartalmú aminokkal.

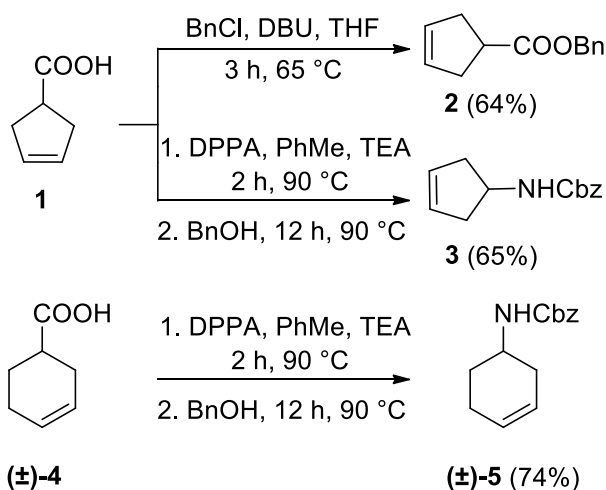
2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

Az általam végzett reakciók termékeit szilikagél hordozón végzett oszlopkromatográfiával és kristályosítással választottam szét és tisztítottam. Az előállított új vegyületeket olvadáspontjukkal, NMR, tömegspektroszkópiás mérésekkel és elemanalízissel jellemeztem.

3. Eredmények és értékelésük

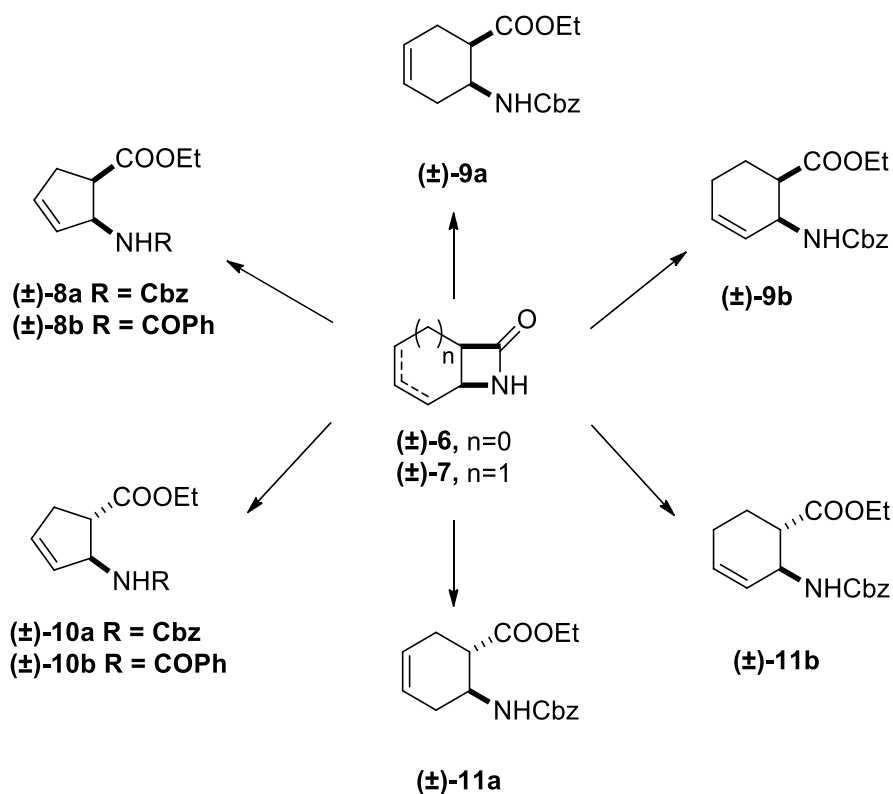
3.1. A kiindulási anyagok szintézise

A szintézisút első lépéseként a kiindulási anyagok szintézisét valósítottuk meg az irodalomban ismert módszerek alkalmazásával. Öt- és hattagú szubsztituált cikloalkéneket **2**, **3**, és (\pm)-**5**, a kereskedelmi forgalomban kapható ciklopent-3-én-karbonsav **1**, és ciklohex-3-én-karbonsav (\pm)-**4** észterezési reakciójával, valamint Curtius lebontással állítottuk elő. (*1. ábra*)



1. **ábra** Öt- és hattagú szubsztituált cikloalkének szintézise

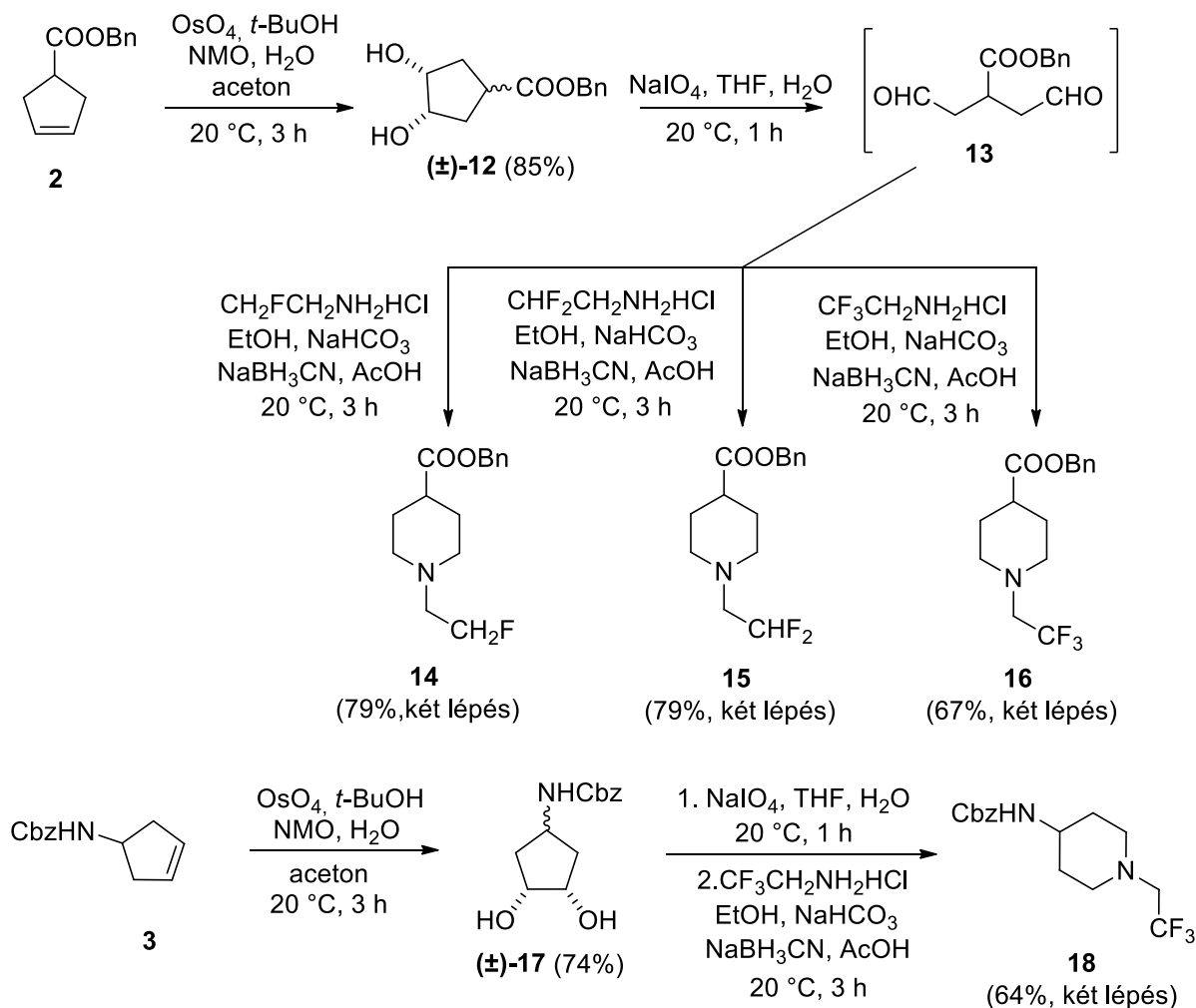
Telítetlen biciklusos β -laktám (\pm) -**6** és (\pm) -**7** átalakításával nyert *N*-védett β -aminociklopenténkarboxilátot (\pm) -**8a,b** és β -aminociklohexénkarboxilátot (\pm) -**9a,b** két különböző védőcsoport (Cbz és CPh) jelenlétében, kiindulási vegyületként alkalmaztuk a további reakciókhoz. C-1 epimerizációval a megfelelő *transz* β -aminokarboxilát izomerekhez jutottunk (\pm) -**10a,b** és (\pm) -**11a,b** (2. *ábra*).



2. **ábra** *N*-védett β -aminociklopenténkarboxilát és β -aminociklohexénkarboxilát szintézise

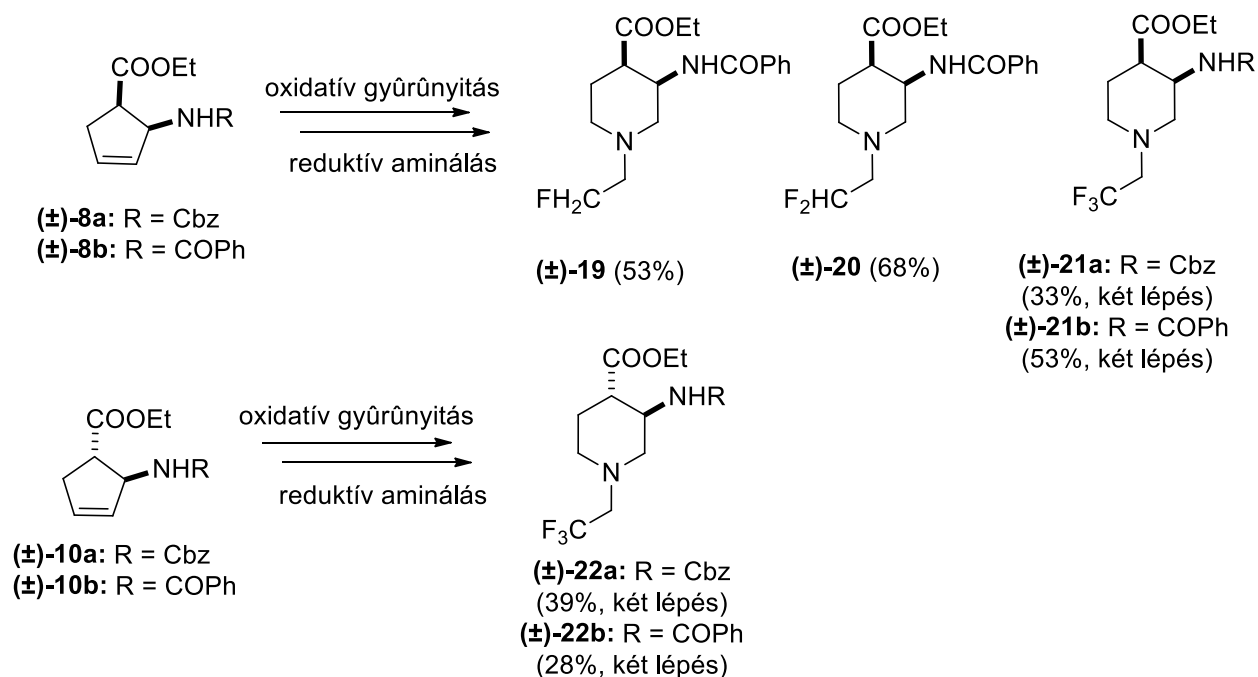
3.2. Fluortartalmú piperidinvázis származékok szintézise

Fluortartalmú **14**, **15**, **16** és **18** vegyületek szintézisét, az oxidatív gyűrűnyitás során keletkezett instabil diformil-intermedierek redukív aminálásával valósítottuk meg, a kereskedelmi forgalomban kapható fluortartalmú aminokkal (3. ábra).



3. ábra Funkcionalizált piperidin származékok szintézise

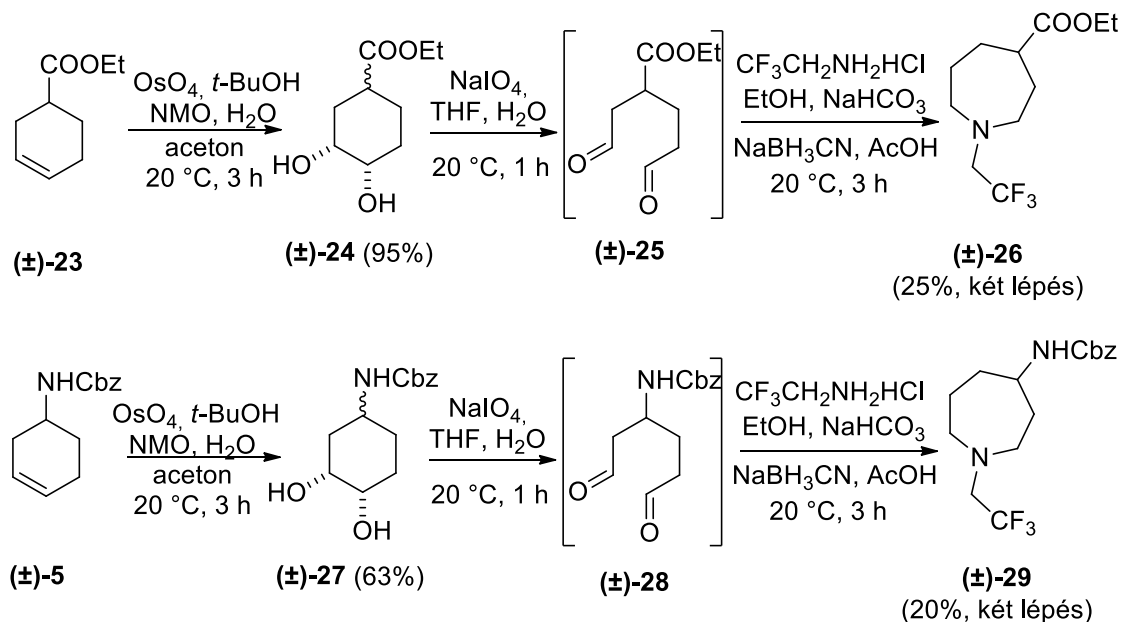
A **(±)-8a,b** és **(±)-10-a,b** telítetlen β -aminoészerekből piperidinvázis β -aminosavszármazékokat állítottunk elő [**(±)-19**, **(±)-20**, **(±)-21a,b**, és **(±)-22a,b**]. A szintézisút sztereokontrollált, a kiindulási vegyületek szerkezete egyértelműen meghatározza a **(±)-19**, **(±)-20**, **(±)-21a,b**, és **(±)-22a,b** termékek királiscentrumát. (4. ábra).



4. ábra Fluortartalmú piperidinvázás β-aminosavszármazékok szintézise

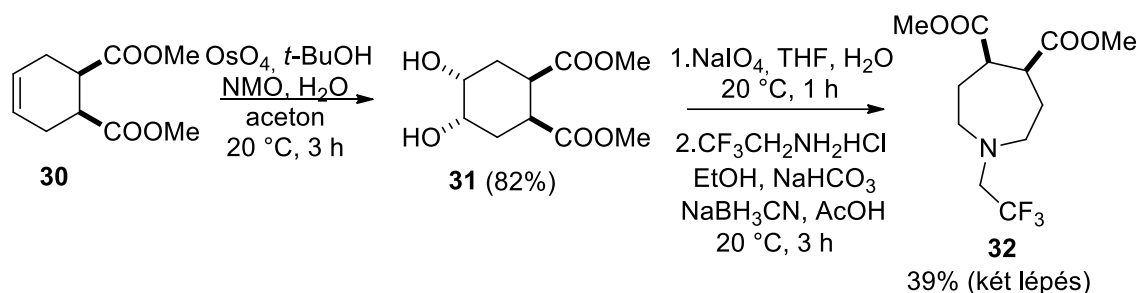
3.3. Fluortartalmú azepánvázás vegyületek szintézise.

Etil-ciklohex-3-én-karboxilátot (**(±)-23**) és ciklohexénamint (**(±)-5**) alkalmazva kiindulási vegyületként, jutottunk el a (**(±)-26-os** és (**(±)-29-es**) trifluormetil-csoportot tartalmazó azepánvázás termékekhez, oxidatív gyűrűnyitást követő redukzív gyűrűbővüléssel (5. ábra).



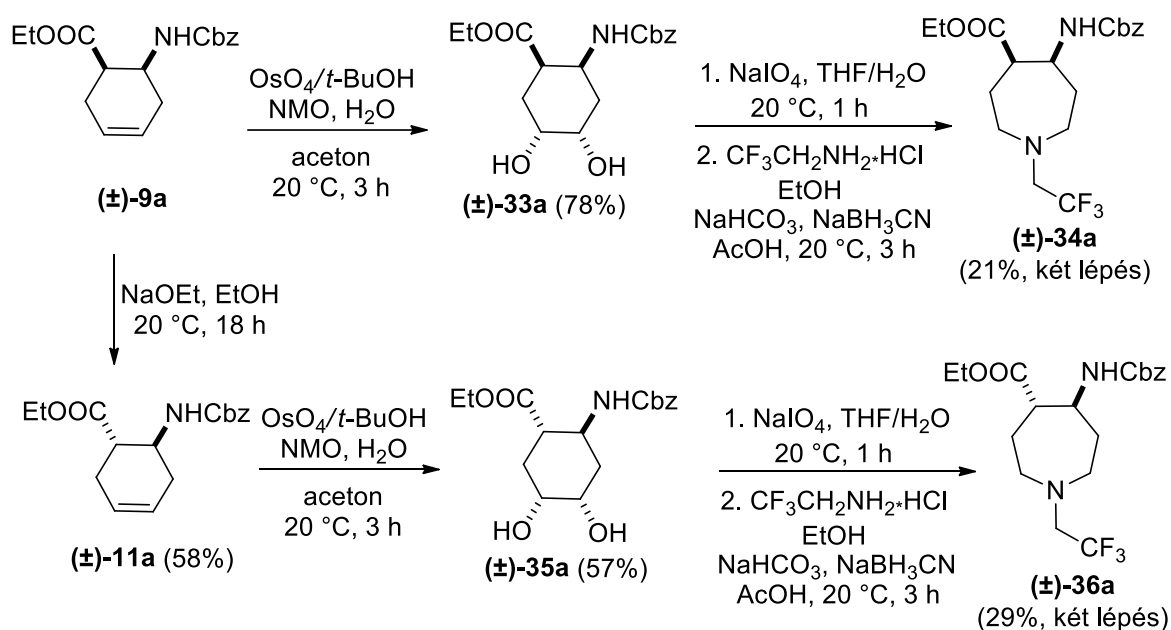
5. ábra Funkcionalizált azepánvázás vegyületek szintézise

Ugyanezen szintézisutat követve állítottuk elő a **32-es** azepánvázis terméket a kereskedelmi forgalomban elérhető ciklohexéndikarbonsav-diészterből **30** (6. ábra)



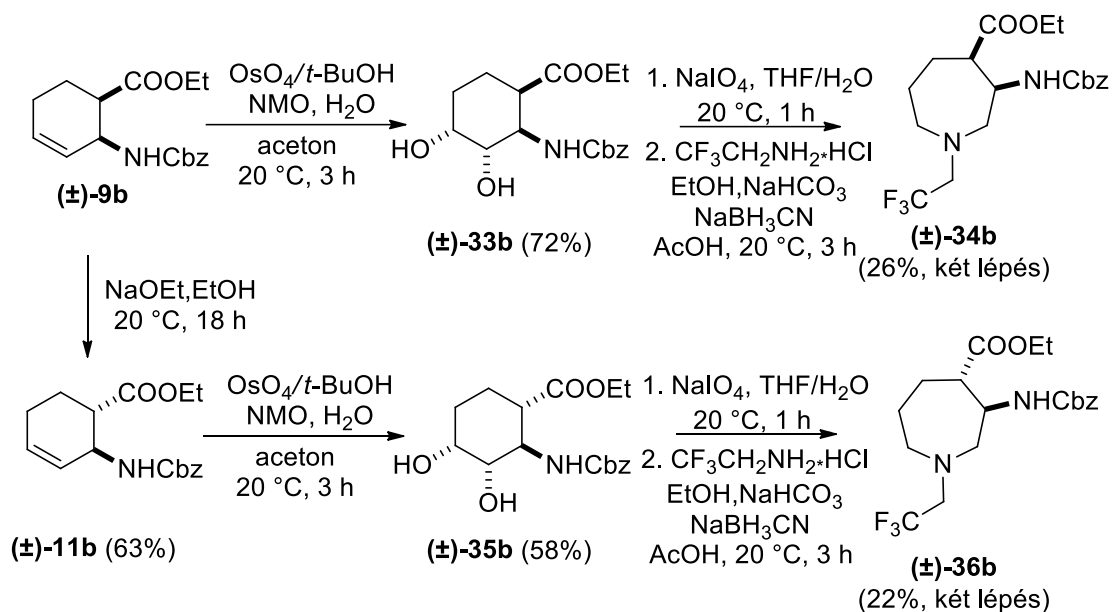
6. ábra Diszubstituált fluortartalmú azepánvázis vegyület szintézise

A (\pm)-**34a** és (\pm)-**36a** azepánvázis trifluormetilcsoportot tartalmazó sztereoizomereket az előbbihez hasonló útvonalat követve a (\pm)-**9a** és (\pm)-**11a** béta-aminociklohexénkarboxilátokból kiindulva állítottuk elő. Ezeknél a sztereoizomerektől a gyűrű *N*-atomja 3 C-atomnyi távolságra van a karbamát *N*-atomjától (7. ábra).



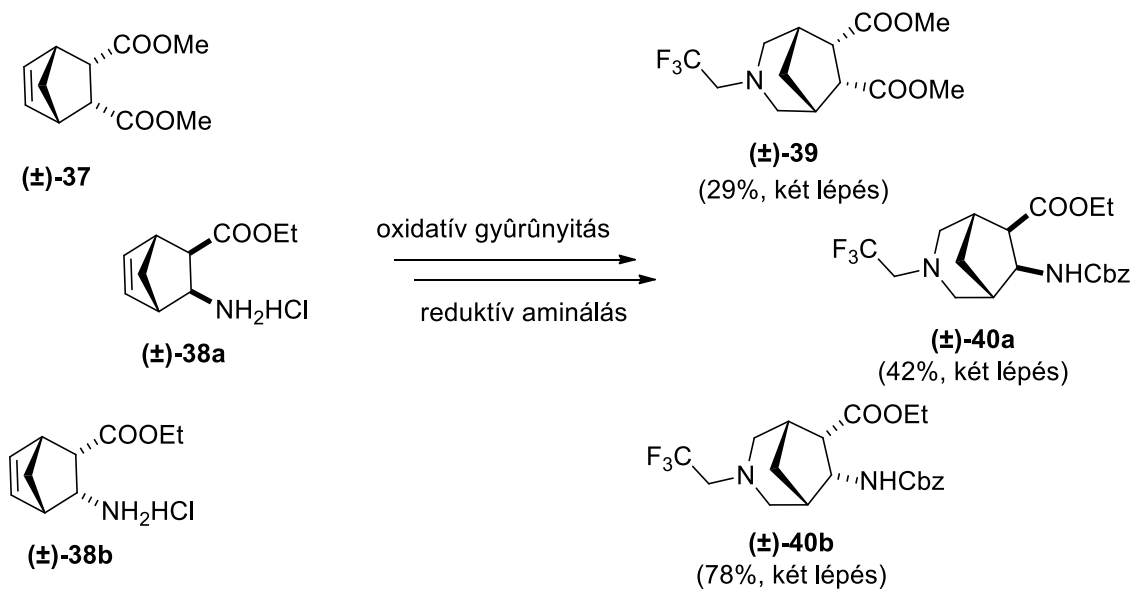
7. ábra Fluortartalmú *cisz* és *transz* azepánvázis β -aminoészterek szintézise

Ezen termékek regioizomerjeit is sikerült előállítani a (\pm)-**9b** és (\pm)-**11b** anyagokból kiindulva, így jutottunk el a (\pm)-**34b** és (\pm)-**36b** azepánvázis trifluormetilcsoportot tartalmazó sztereoizomerekhez. A (\pm)-**34b** és (\pm)-**36b** azepánvázis termékekben a gyűrű *N*-atomja 2 C-atomnyi távolságra van a karbamát *N*-atomjától (8. ábra).



8. ábra Fluortartalmú *cisz* és *transz* azepánvázás β -aminoészterek szintézise

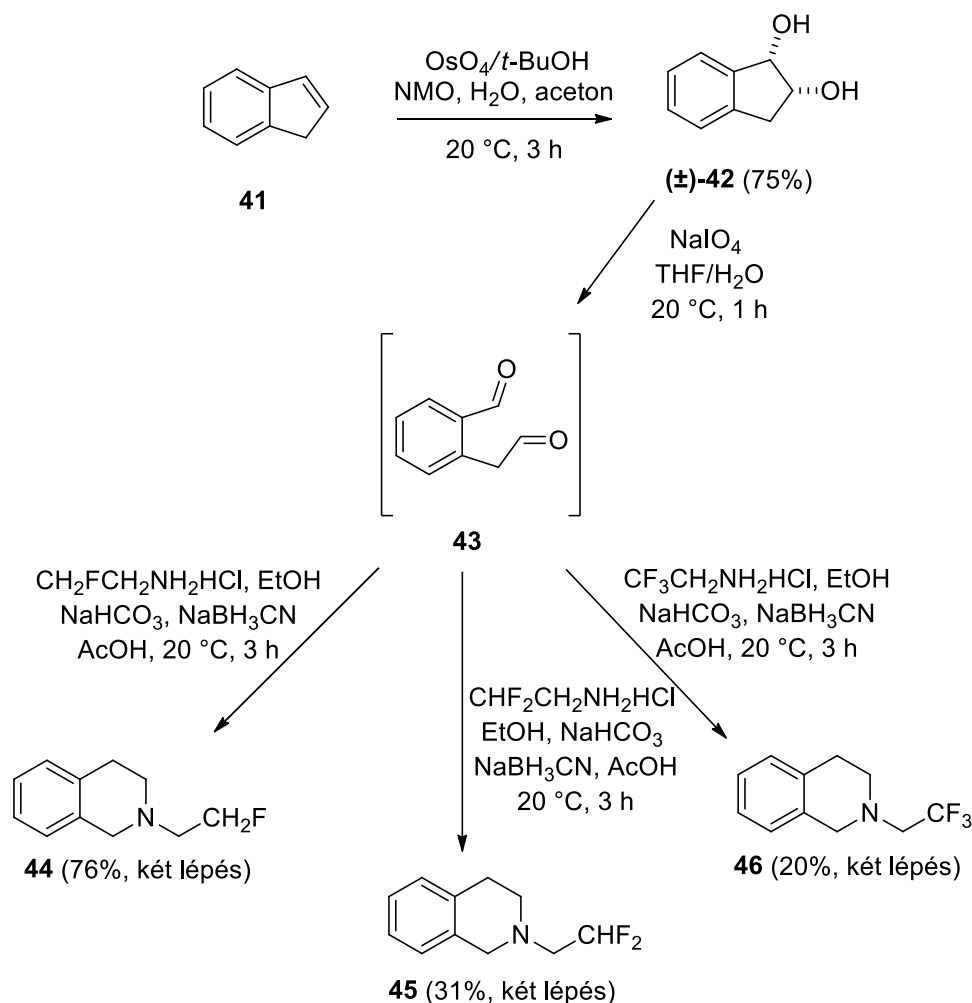
Norbornén-dikarbonsav-diészterrel, *diexo*- és *diendo*-norbornén-béta-aminoészterrel követve a sztereokontrollált szintézisutat, C-C kettős kötés oxidatív gyűrűnyitását követő redukzív aminálással jutottunk a **(±)-39**, **(±)-40a** és **(±)-40b** termékekhez. (9. ábra).



9. ábra Fluortartalmú *N*-biciklusos azepán származékok szintézise

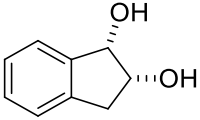
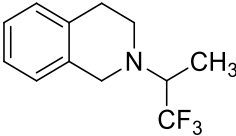
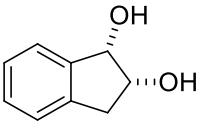
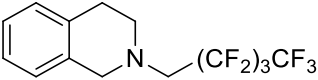
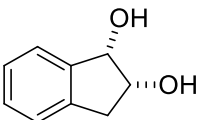
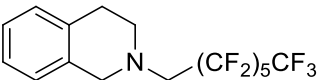
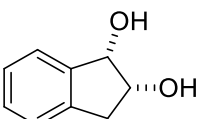
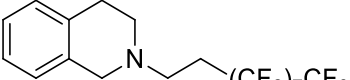
3.4. Fluortartalmú 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinvázas vegyületek szintézise

Indénből (**41**) az oxidatív gyűrűnyitást követő redukív gyűrűbővülés során a **44-es**, **45-ös**, és **46-os** fluortartalmú tetrahidroizokinolinvázas végtermékekhez jutottunk (10. ábra).



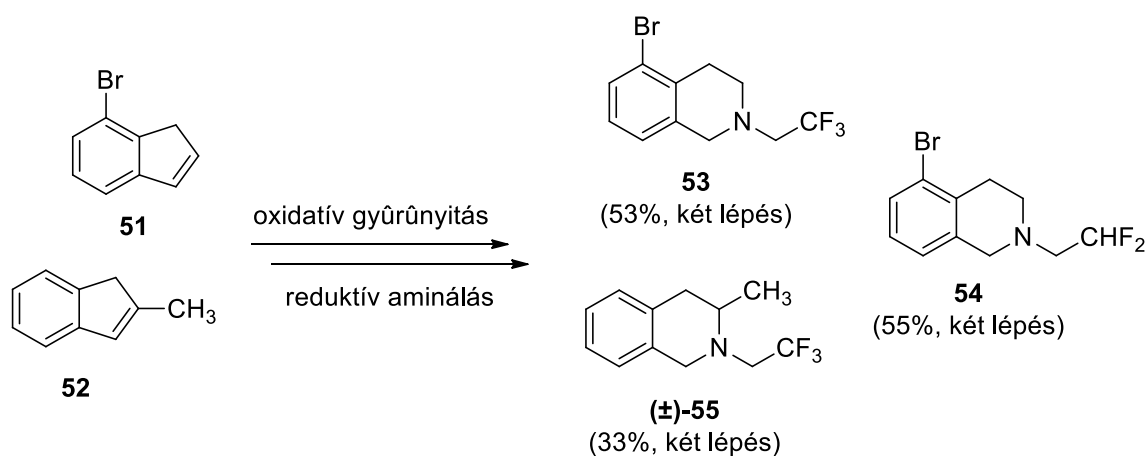
10. ábra Új szintézismódszer a 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinvázas vegyületek előállítására

Munkánk folytatásaként a szintetikus technika kiterjesztése volt a cél, egyéb, fluor tartalmozó aminokat alkalmazva. Így a **(±)-42-es** diollal elvégezve az oxidatív gyűrűnyitást valamint a redukív gyűrűbővülést a kereskedelmi forgalomban kapható fluortartalmú aminokkal, jutottunk el a **47**, **48**, **49**, **50-es** fluortartalmú tetrahidroizokinolinvázas termékekhez (1. táblázat).

Diol	Fluortartalmú amin	Termék	Kitermelés (%) (két lépés)
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CF}_3$	 (47)	34
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$	 (48)	24
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-(\text{CF}_2)_5\text{CF}_3$	 (49)	53
	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$	 (50)	28

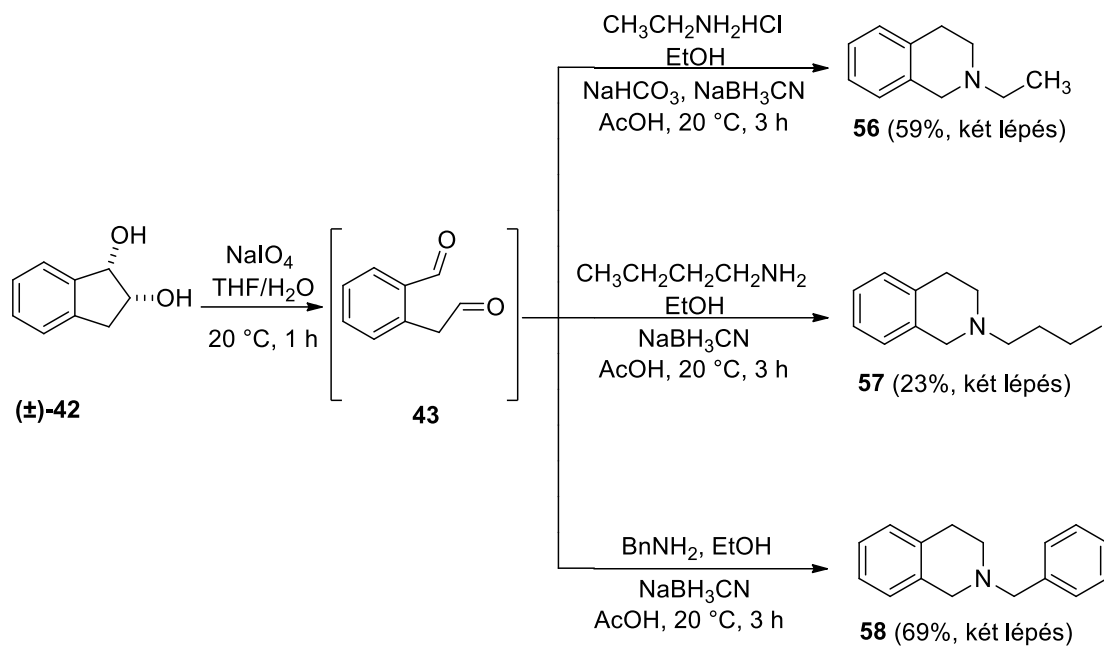
1. táblázat Új fluortartalmú tetrahydroizokinolinvázas termékek szintézise **47–50**

A szintetikus módszert kiterjesztettük, kiindulási vegyületként 7-bróm-1H-indént (**51**) és 2-metil-1H-indént (**52**) használtunk (11. ábra).



11. ábra Új fluortartalmú szubsztituált tetrahydroizokinolinvázas vegyületek szintézise

Kutatómunkánk további célja a szintézis módszer általánosítása volt, így a redukív aminálást elvégeztük etilammal, *n*-butilammal illetve benzilammal is. Eredményül új szintetikus technikával állítottuk elő a már ismert **56**, **57** és **58-as** termékeket (12. ábra).



12.ábra A kidolgozott szintetikus módszer általánosítása

Közlemények és előadások

Az értekezés alapját képező közlemények:

- I. **Ábrahám, R. A.**; Kiss, L.; Barrio, P.; Fülöp, F.:
Synthesis of fluorinated piperidine and azepane β -amino acid derivatives
Tetrahedron **2016**, *72*, 7526-7535.
- II. **Ábrahám, R. A.**:
Fluortartalmú piperidin- és azepánvázis β -aminosavszármazékok szintézisei
Magyar Kémikusok Lapja 2017/4. 106-108.
- III. **Ábrahám, R. A.**; Kiss, L.; Fustero, S.; Fülöp, F.:
Functionalized dialdehydes as promising scaffolds for access to heterocycles and β -amino acids: Synthesis of fluorinated piperidine and azepane derivatives
Synthesis **2017**, *49*, 1206–1213.
- IV. **Ábrahám, R. A.**; Fustero, S.; Fülöp, F.; Kiss, L.:
A de novo synthetic access route to 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives
Synlett, **2018**, *29*, 2066-2070.

Egyéb közlemények:

- V. Kiss, L.; Forró, E.; Orsy Gy.; **Ábrahám, R. A.**; Fülöp, F.:
Stereo- and Regiocontrolled Syntheses of Exomethylene Cyclohexane -Amino Acid Derivatives
Molecules **2015**, *20*, 21094-21102.

Az értekezéssel kapcsolatos előadások

- VI. **Ábrahám, R. A.**:
Fluortartalmú piperidin és azepánvázis β -aminosavszármazékok szintézisei
A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány és a SZAB Szerves és Gyógyszerkémiai Munkabizottsága 15. tudományos előadóülése
Szeged, Magyarország, Május 12, 2016, orális előadás
- VII. **Ábrahám, R.A.**; Kiss, L.; Fülöp, F.:
Fluortartalmú piperidin és azepánvázis β -aminosavszármazékok szintézisei
MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság Ülése
Balatonszemes, Magyarország, Május 18-20, 2016, orális előadás
- VIII. Kiss, L.; **Ábrahám, R. A.**; Fustero, S.; Fülöp, F.:
Synthesis of Trifluoromethylated Piperidine and Azepane β -Amino Acid Derivatives
Bremen FluorineDays 2016
Bremen, Németország, Július 7-3, 2016, Abstr.: P05, poszter előadás
- IX. **Ábrahám, R. A.**; Kiss, L.; Fustero, S.; Fülöp, F.:
Synthesis of trifluoromethylated piperidine and azepane derivatives
8th Central European Conference „Chemistry towards Biology“

- Brno, Csehország, Augusztus 28- szeptember 1, 2016, Abstr.: P-01, poszter előadás
- X. **Ábrahám, R. A.**; Kiss, L.; Fustero, S., Fülöp, F.:
Trifluormetilcsoportot tartalmazó piperidin és azepánvázis vegyületek szintézise
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '16
Herceghalom, Magyarország, Szeptember 15-16, 2016, orális előadás
- XI. **Ábrahám, R. A.**:
Trifluormetilcsoportot tartalmazó piperidin és azepánvázis β -aminosavszármazékok szintézisei
Clauder Ottó Emlékverseny
Budapest, Magyarország, Október 20-21, 2016, orális előadás
- XII. **Ábrahám, R. A.**; Kiss, L.; Fülöp, F.:
Fluortartalmú, funkcionizált *N*-heterociklusok sztereokontrollált szintézisei
Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság Ülése
Mátrafüred, Magyarország, Április 6-7, 2017, orális előadás
- XIII. **Ábrahám, R. A.**; Kiss, L.; Fülöp, F.:
Új sztereokontrollált szintézisutak fluortartalmú *N*-heterociklusok előállítására
Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság Ülése
Balatonszemes, Magyarország, Május 15-17, 2017, orális előadás
- XIV. Kiss, L.; **Ábrahám, R. A.**; Fülöp, F.:
Functionalized dialdehydes: promising scaffolds for the access of fluorinated heterocycles and highly functionalized β -amino acids
XVII. International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry
Galway, Írország, Május 28-31, 2017, orális előadás
- XV. **Ábrahám, R. A.**; Kiss, L.; Fülöp, F.:
Új sztereokontrollált szintézisutak fluorozott *N*-heterociklusok előállítására
Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, Magyarország, Június 19-21, 2017, Abstr.: P-01, poszter előadás
- XVI. **Ábrahám, R. A.**; Fülöp, F.; Kiss, L.:
Új szintézisút fluorozott 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinvázis vegyületek előállítására
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '17
Szeged, Magyarország, Szeptember 11-12, 2017, orális előadás
- XVII. **Ábrahám, R. A.**; Fülöp, F.; Kiss, L.:
Novel synthesis of fluorinated 1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline derivatives
7th BBBB International Conference on Pharmaceutical Sciences
Balatonfüred, Magyarország, Október 5-7, 2017, Abstr.: P1F-4, poszter előadás
- XVIII. **Ábrahám, R. A.**:
Új, trifluormetilcsoportot tartalmazó piperidin- és azepánvázis vegyületek szintézisei
Magyar Tudomány Ünnepe- 2016/2017 évi UNKP program támogatását elnyert hallgatók eredményei
Szeged, Magyarország, November 9, 2017, orális előadás

