

PhD értekezés tézisei

**Nukleofil fluorozó reagensek alkalmazása gyűrűs
 β -aminosavszármazékok előállítására és átalakításaira**

Remete Attila Márió

Témavezető:

Prof. Dr. Kiss Loránd

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszerkémiai Intézet

2018

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola

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

Gyógyszerkémiai Intézet
Témavezető: Prof. Dr. Kiss Loránd

Remete Attila Márió

**Nukleofil fluorozó reagensek alkalmazása gyűrűs
 β -aminosavszármazékok előállítására és átalakításaira**

Szigorlati Bizottság:

Elnök: Dr. Molnár Árpád
Tagok: Dr. Dombi György
Dr. Szabó Pál

Bíráló Bizottság:

Elnök: Dr. Martinek Tamás
Bírálok: Dr. Pápayné Sár Cecília
Dr. Mernyák Erzsébet
Tagok: Dr. Mándity István
Dr. Hunyadi Attila

1. Bevezetés, célkitűzések

Az elmúlt évtizedekben a fluorozás nagy jelentőségre tett szert, mivel a nagy elektronegativitású fluoratom beépítése nagymértékben befolyásol olyan kulcsfontosságú farmakológiai tulajdonságokat, mint a metabolizmus, a lipofilitás és a biológiai hozzáférhetőség. A fluorozott gyógyszermolekulák előnyös tulajdonságaiknak köszönhetően gyakorivá váltak, arányuk az újonnan elfogadott gyógyszerek között körülbelül 20-25%.

A gyűrűs aminosavak igen fontosak a gyógyszerkémiai számára. Gyűrűs természetükből fakadóan konformációsán gátoltak, ami ígéretes építőelemekké teszi őket új, bioaktív peptidek előállításánál. Számos természetes vagy szintetikus gyűrűs aminosavszármazék mutat releváns biológiai aktivitást, többek között engedélyezett gyógyszermolekulák is.

A fluorozás jelentősége miatt érdeklődés irányult a fluorozott gyűrűs aminosavszármazékokra is. Azonban ezen a vegyületcsaládon belül a fluorozott gyűrűs β -aminosavszármazékok kevés figyelmet kaptak. Ezért ilyen molekulák szintézise fontos kutatási témává vált a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetében, és nukleofil fluorozó reagensek segítségével számos fluorozott gyűrűs β -aminosavszármazék előállítását valósították meg.

Doktori munkám különböző típusú fluorozott, funkcionizált gyűrűs β -aminosavszármazékok szintézisére fókuszált. A kutatómunka célja ezen vegyületek új szintézisutakon történő előállítása volt, szelektíven epoxidált vagy dihidroxilált gyűrűs β -aminosavszármazékokból kiindulva, dezoxifluorozó reagensek alkalmazásával. Nagy hangsúlyt fektettünk a szubsztrátfüggésre (beleértve a szomszédcsoport-effektusokat is), a szelektivitásra, és a funkciós csoportok közötti kemodifferenciációra.

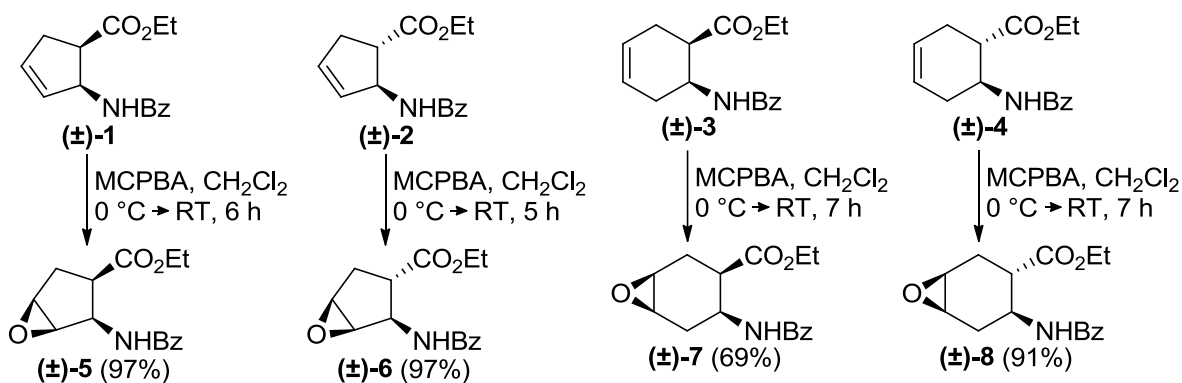
2. Alkalmazott módszerek

Az előállított anyagok tisztítását oszlopkromatográfias módszerrel (szilikagél) végeztem. Az új vegyületek karakterizálását olvadáspont mérések, elemanalízis, NMR spektroszkópiai technikák valamint tömegspektrometria felhasználásával hajtottam végre. A vegyületek szerkezetének és sztereokémiájának felderítésére kétdimenziós NMR technikákat (COSY, HSQC, és NOESY) és röntgendiffrakciós méréseket is felhasználtam.

3. A kutatómunka eredményei

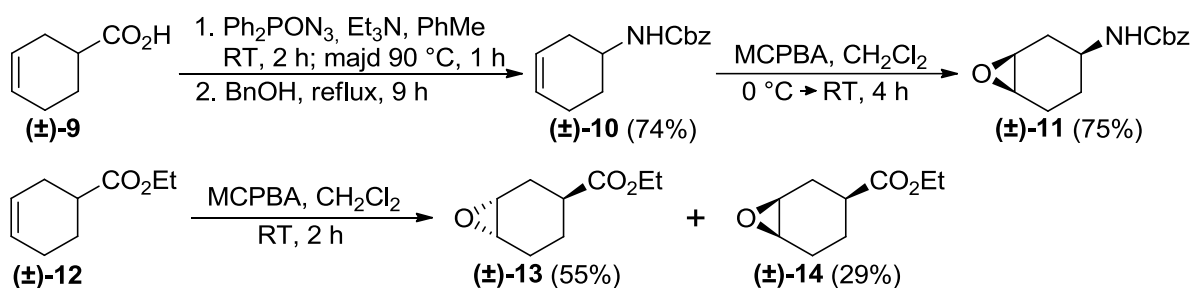
3.1.1. Epoxiaminoészterek szintézise

A kiindulási, β -aminoészterrel kondenzált oxiránok szintézise β -laktámokból nyerhető telítetlen, gyűrűs β -aminoészterek sztereoszelektív epoxidálásával történt (*1. ábra*).



1. ábra. β -Aminoészterek sztereoszelektív epoxidálása

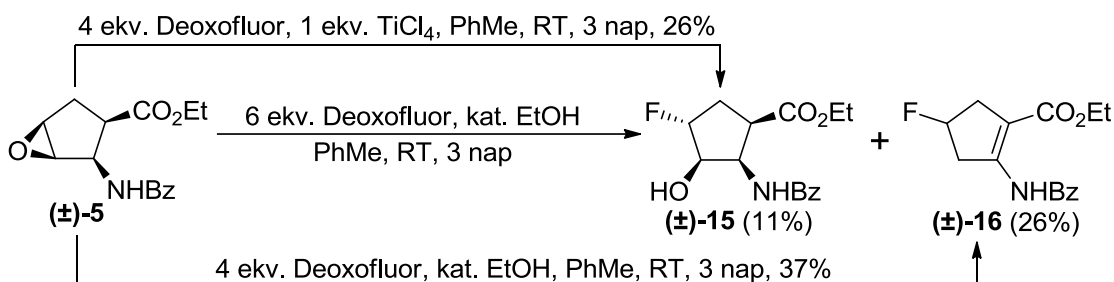
Néhány más oxidáns is előállítottunk, hogy az észtercsoport és a védett aminocsoport hatásait külön is tanulmányozhassuk. A $(\pm)\text{-10}$ ciklohex-3-énaminszármazék esetében, amit ciklohex-3-énkarbonsavból nyertünk Curtius-átrendeződéssel, az epoxidálás sztereoszelektív volt, míg az etil ciklohex-3-énkarboxilát $(\pm)\text{-12}$ esetében termékelegy keletkezett (2. ábra).



2. ábra. Monofunkcionalizált biciklusos oxiránok szintézise

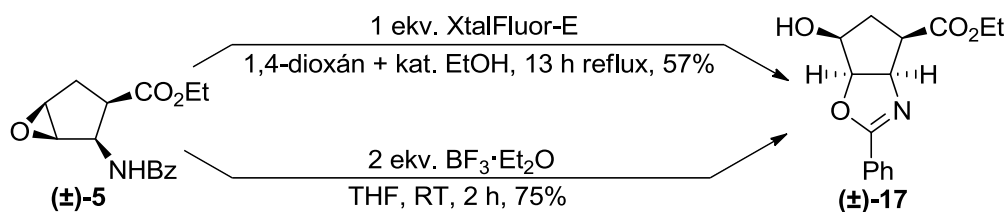
3.1.2. Fluorozási reakciók

Először az $(\pm)\text{-5}$ oxirán reakcióit tanulmányoztuk. Kezdetben katalitikus mennyiségű EtOH-t adtunk a reakcióelegyekhez. Így egy kevés HF keletkezett, ami az oxirángyűrű elektrofil aktiválása révén segítheti a gyűrűnyitást. Absz. PhMe-ban 6 ekv. Deoxofluorral a $(\pm)\text{-15}$ fluorhidrin és a fluorozott, telítetlen $(\pm)\text{-16}$ termék is képződött, míg 4 ekv. reagenssel csak a $(\pm)\text{-16}$ -os termék. Más katalizátorokkal is megkíséreltük az oxirángyűrű elektrofil aktiválását és TiCl_4 jelenlétében a $(\pm)\text{-15}$ fluorhidrint nyertük (3. ábra).



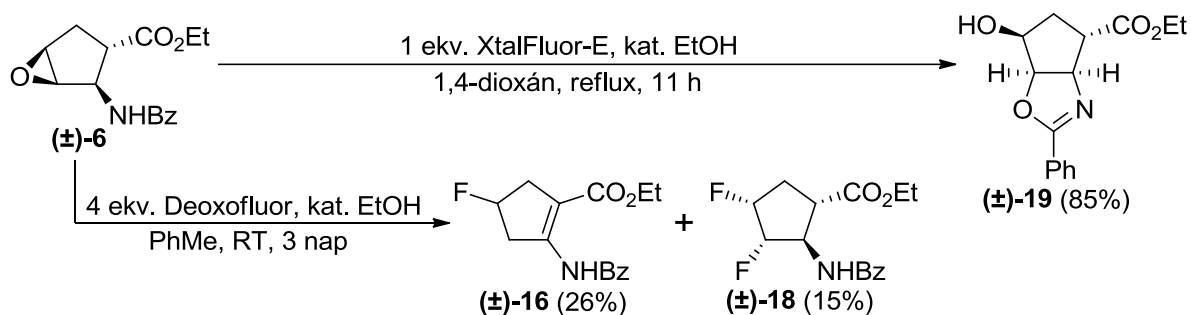
3. ábra. Az $(\pm)\text{-5}$ epoxid reakciói Deoxofluorral

A Deoxofluor–Lewis sav rendszerekkel végzett kísérleteink során $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -tal is reagáltattuk az (\pm) -**5** oxiránt, ami a (\pm) -**17** heterociklust eredményezte a védett aminocsoport részvételének köszönhetően. XtalFluor-E reagenssel hasonló eredményt értünk el (4. ábra).



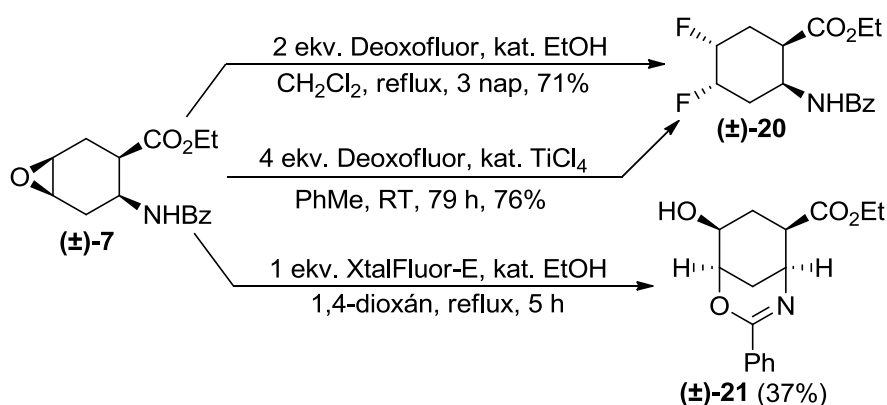
4. ábra. Az (\pm) -**5**-ös epoxid reakciói XtalFluor-E és $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ reagenssekkel

A (\pm) -**6** epoxidot Deoxofluorral katalitikus mennyiségű EtOH jelenlétében reagáltatva a telítetlen (\pm) -**16** és a difluorozott (\pm) -**18** származékok keletkeztek. XtalFluor-E hatására a heterociklusos (\pm) -**19** vegyület képződött (5. ábra).



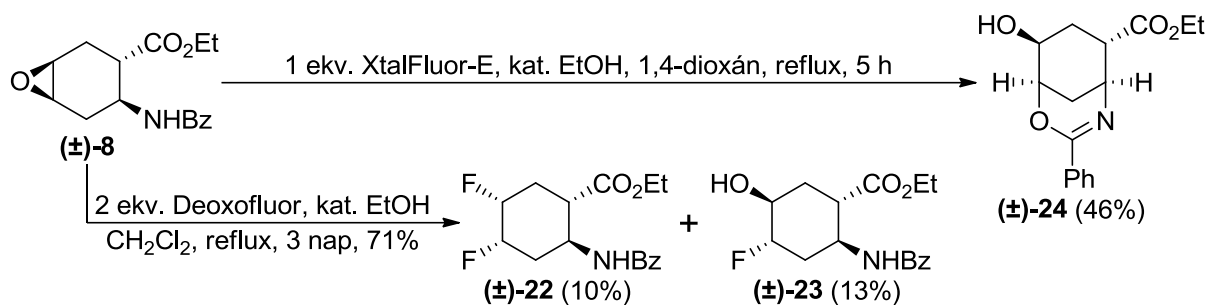
5. ábra. A (\pm) -**6**-os epoxid fluorozásai

Amikor a (\pm) -**7** oxiránt reagáltattuk Deoxofluorral EtOH jelenlétében, a CH_2Cl_2 -ban való refluxáltatás bizonyult a leghatékonyabbnak: a difluorozott (\pm) -**20** terméket 71%-os hozammal kaptuk. EtOH helyett TiCl_4 -ot használva a hozam 76%-ra nőtt. XtalFluor-E hatására a (\pm) -**7** epoxidból a gyűrűzárt (\pm) -**21** termék keletkezett (6. ábra).



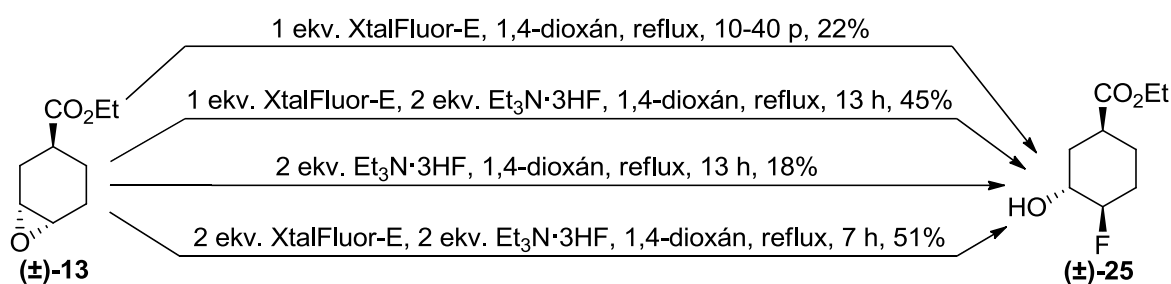
6. ábra. A (\pm) -**7** oxirán reakciói nukleofil fluorozó reagenssekkel

A (\pm) -**8** vegyületből EtOH jelenlétében Deoxofluor hatására alacsony hozamban a (\pm) -**22** és (\pm) -**23** termékek keletkeztek. XtalFluor-E-vel a gyűrűzárt (\pm) -**24** termék képződött (7. ábra).



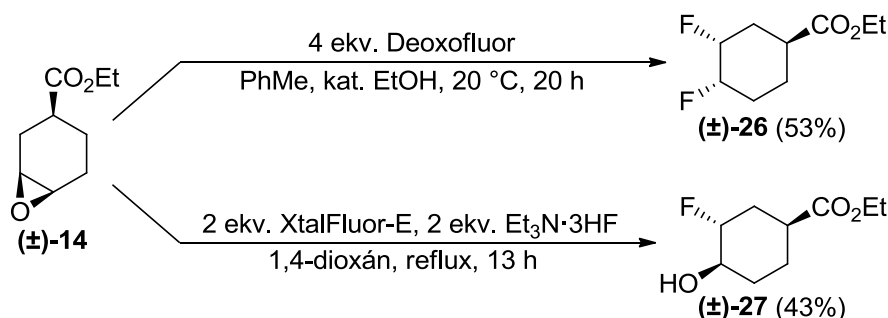
7. ábra. Nukleofil fluorozó reagensek reakciói a $(\pm)\text{-8}$ epoxiddal

A $(\pm)\text{-13}$ *transz*-epoxiciklohexánkarboxilátot Deoxofluorral reagáltatva nem kaptunk termékeket. Amikor XtalFluor-E-t és $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ -ot alkalmaztunk változó mennyiségekben, a reakcióelegyekből a $(\pm)\text{-25}$ fluorhidrin volt izolálható 22-51% hozammal. (8. ábra).

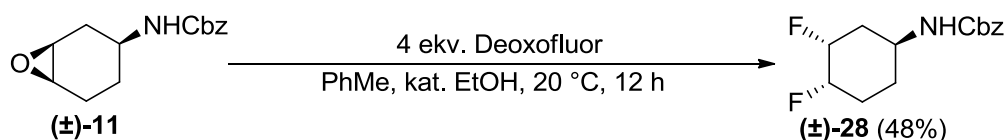


8. ábra. A $(\pm)\text{-13}$ oxirán szelektív gyűrűnyitása nukleofil fluorozó reagensekkel

A $(\pm)\text{-14}$ *cisz*-epoxiciklohexánkarboxilátot Deoxofluorral reagáltatva a difluorozott $(\pm)\text{-26}$ származékot kaptuk, a *transz* izomertől eltérő módon. XtalFluor-E-vel és $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ -dal a $(\pm)\text{-14}$ oxirán *transz* izomerjéhez hasonlóan reagált (9. ábra). Az epoxiaminociklohexán-származék $(\pm)\text{-11}$ -ből Deoxofluorral a difluorozott $(\pm)\text{-28}$ -as termék képződött (10. ábra).



9. ábra. A $(\pm)\text{-14}$ epoxid gyűrűnyitása nukleofil fluorozó reagensekkel

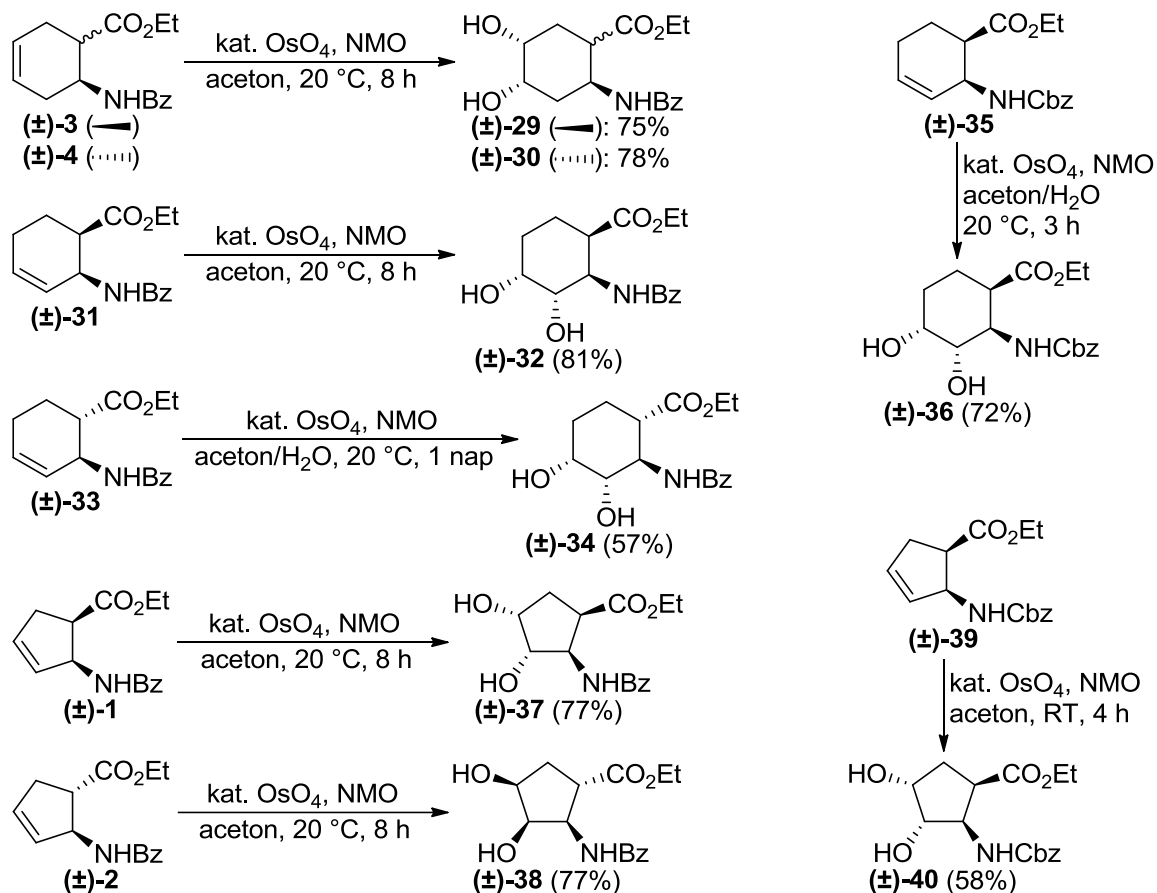


10. ábra. A $(\pm)\text{-11}$ epoxid gyűrűnyitása Deoxofluorral

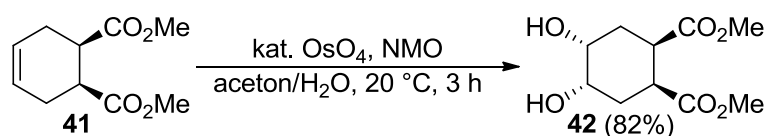
3.2. Funkcionalizált diolok kemoszelektív, szubsztrátfüggő fluorozásai

3.2.1. A diolok előállítása

A kiindulási diolokat telítetlen β -aminoészterek és a **41** diészter katalitikus mennyiségű OsO_4 -dal *N*-metilmorfolin-*N*-oxid (NMO) jelenlétében végzett *cis*-dihidroxilálásával nyertük (11-12. ábra).



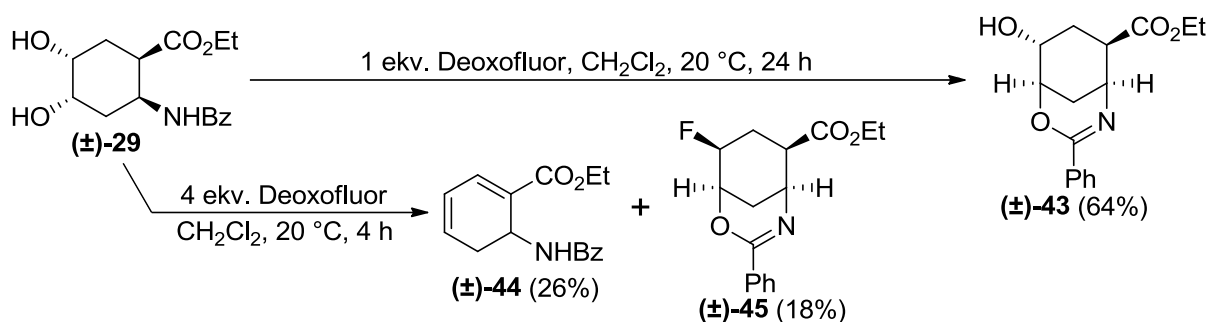
11. ábra. Dihidroxilált cikloalkánvázis β -aminosavszármazékok szintézise



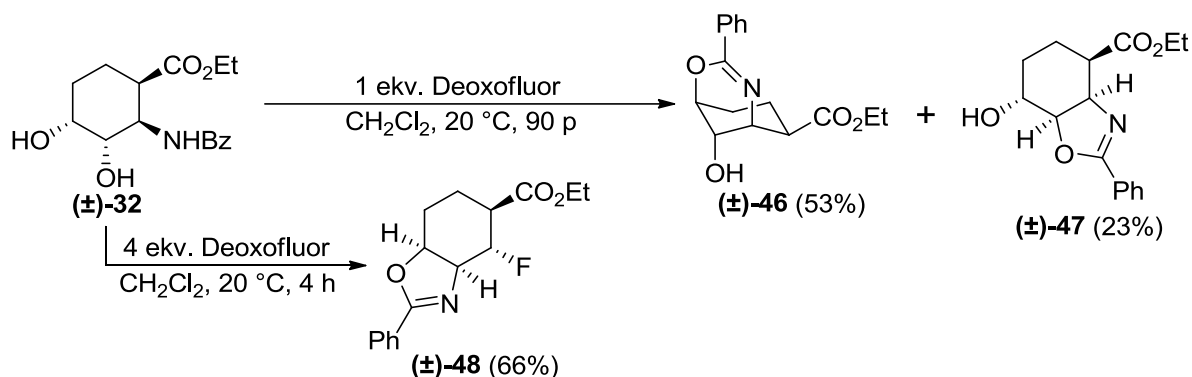
12. ábra. A dihidroxilált diészter **42** szintézise

3.2.2. Fluorozási reakciók

1 ekv. Deoxofluor a (\pm)-**29** diolt a (\pm)-**43** gyűrűzárt terméké alakította. 4 ekv. Deoxofluor alkalmazása a telítetlen β -aminoészter (\pm)-**44**-et és a fluorozott oxazin (\pm)-**45**-öt eredményezett (13. ábra). A β -aminosavszármazék (\pm)-**32** reakciója 1 ekv. reagenssel két gyűrűzárt terméket eredményezett: a hattagú heterociklust tartalmazó (\pm)-**46**-ot és az öttagút tartalmazó (\pm)-**47** vegyületet. Fölös Deoxofluorral a fluorozott aminosavszármazék (\pm)-**48** keletkezett, amelyben a nitrogénatom γ helyzetben van a CO_2Et csoporthoz képest (14. ábra).

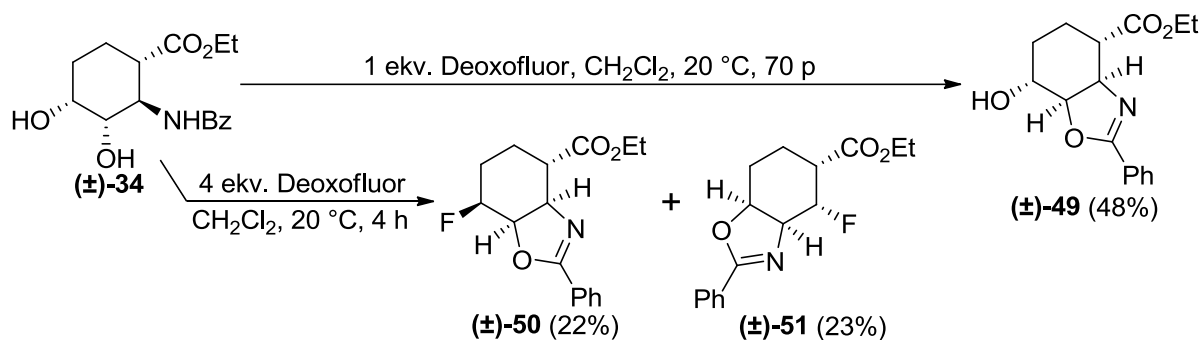


13. ábra. A 4,5-dihidroxi-2-aminociklohexánkarboxilát $(\pm)\text{-29}$ fluorozása



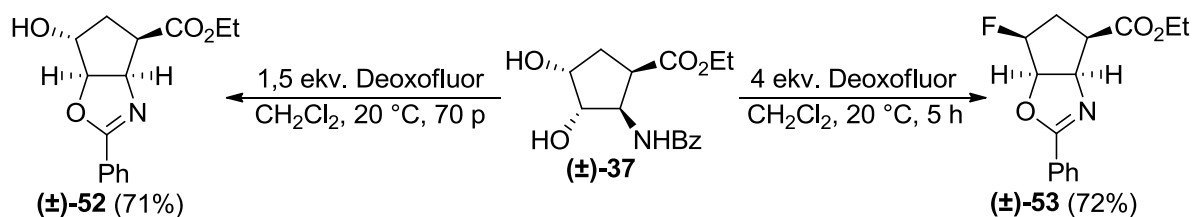
14. ábra. A dihidroxilált β -aminosavszármazék $(\pm)\text{-32}$ reakciója Deoxofluorral

Az előző vegyülettel C-1 epimer $(\pm)\text{-34}$ diolt 1 ekv. Deoxofluorral reagáltatva egyetlen termék keletkezett, a gyűrűzárt $(\pm)\text{-49}$, a $(\pm)\text{-47}$ oxazolin epimerje. Ez alapján a C-3 atomon levő OH-csoport reaktívabb. 4 ekv. reagens hatására két fluorozott heterogyűrűs termék keletkezett (15. ábra), az $(\pm)\text{-51}$ vegyületben a N-atom ismét γ helyzetben van a CO_2Et csoporthoz képest.



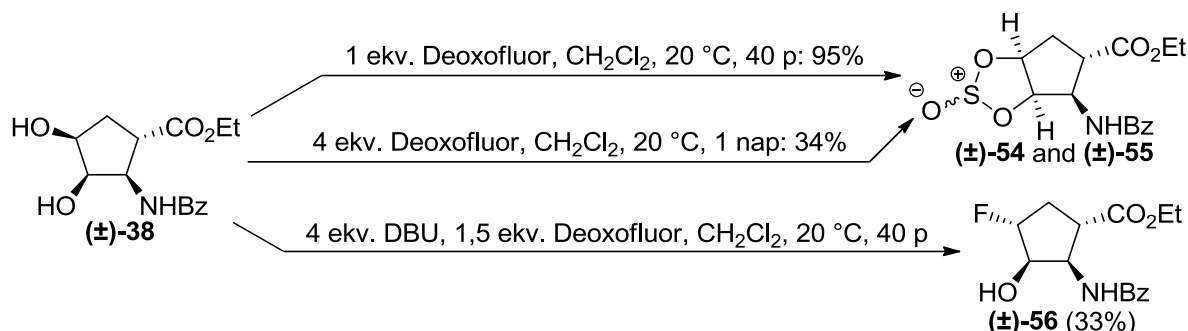
15. ábra. A $(\pm)\text{-34}$ diol reakciói Deoxofluorral

1,5 ekv. Deoxofluor hatására a $(\pm)\text{-37}$ -es diol az $(\pm)\text{-52}$ -es gyűrűzárt terméké alakult. Fölös reagens hatására az $(\pm)\text{-53}$ fluorozott oxazolint kaptuk (16. ábra).



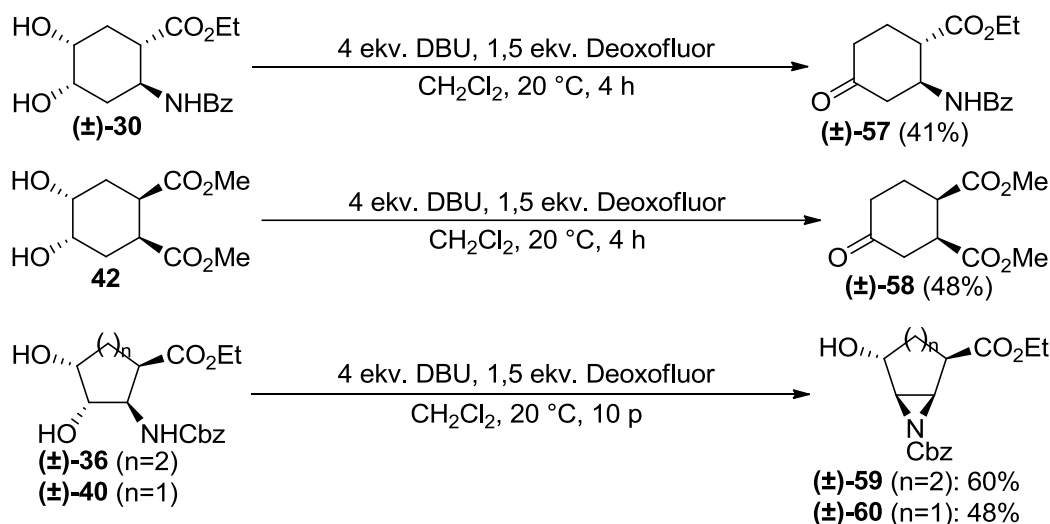
16. ábra. A $(\pm)\text{-37}$ -es diol fluorozásai

A (±)-**38** diolt Deoxofluorral reagáltatva gyűrűs szulfitek diasztereomer elegye keletkezett. Ennek elkerülése érdekében megkíséreltük a deoxifluorozást DBU jelenlétében, ami az (±)-**56** fluorhidrin képződéséhez vezetett (17. ábra).



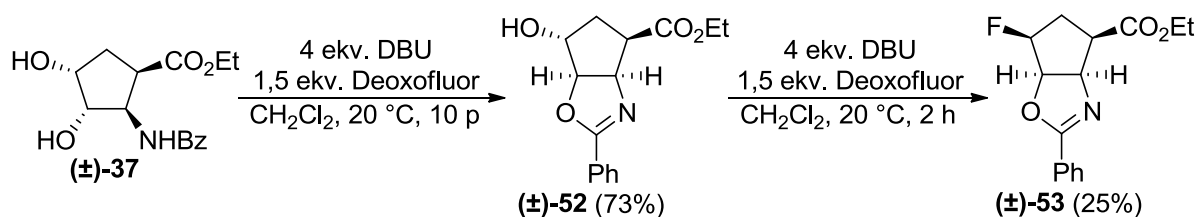
17. ábra. A (±)-**38** diol reakciói Deoxofluorral DBU jelenlétében, illetve anélkül

Deoxofluor és DBU együttes hatására a (±)-**30** és **42** vegyületek az (±)-**57** és (±)-**58** ketoszarmazékokká dehidratálódtak. A (±)-**36**-os és (±)-**40**-es *N*-Cbz-védett β-aminoészterekből hasonló körülmények között az (±)-**59** és (±)-**60** aziridinek képződtek (18. ábra).



18. ábra. A (±)-**30**, (±)-**36**, (±)-**40** és **42** diolok reakciói Deoxofluorral és DBU-val

A dihidroxi-β-aminoészter (±)-**37** és Deoxofluor reakciójában az (±)-**52** oxazolin gyorsabban és valamivel hatékonyabban képződött DBU jelenlétében. Az izolált (±)-**52** vegyületet DBU jelenlétében fluorozva, az (±)-**53**-as fluorozott termék keletkezett (19. ábra).

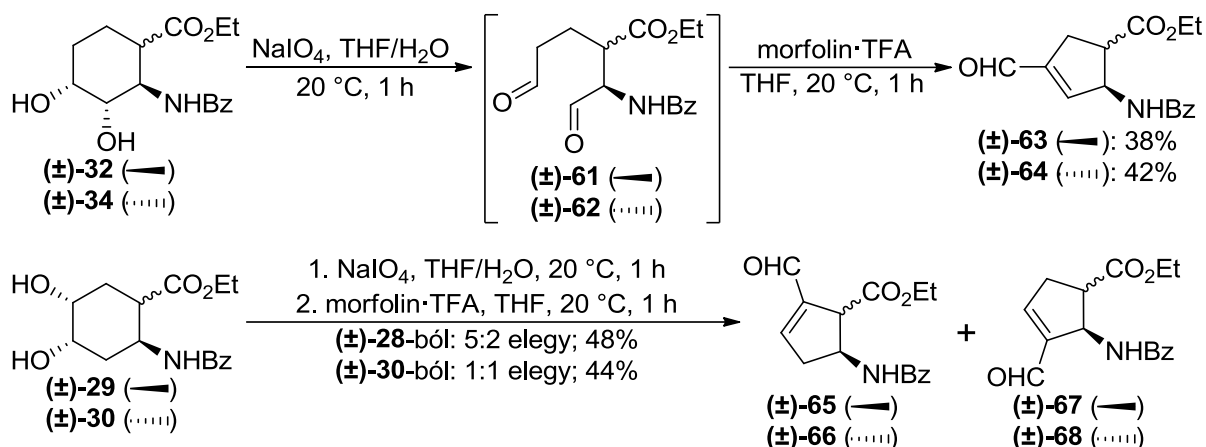


19. ábra. A dihidroxi-β-aminoészter (±)-**37** reakciója Deoxofluorral és DBU-val

3.3. Funkcionalizált diolszarmazékok átalakítása gyűrűnyitás/gyűrűszűkítésen és szubsztrátfüggő fluorozáson keresztül

3.3.1. Formilszubsztituált gyűrűs β -aminoészterek szintézise

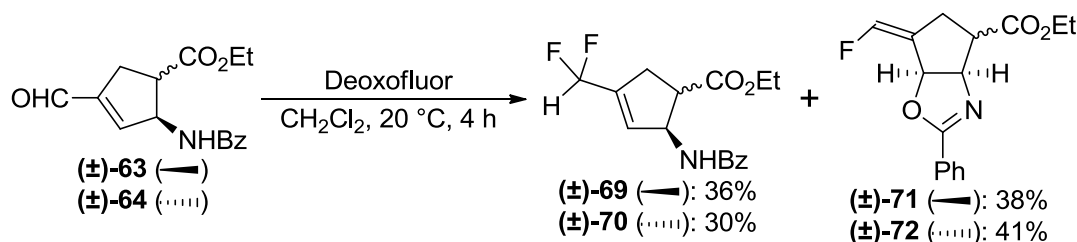
A (\pm)-**32** és (\pm)-**34** 3,4-dihidroxi- β -aminoészterek gyűrűjét perjodáttal oxidatívan felnyitva, majd a kapott dialdehideket aldolreakciónak alávetve kizárólag a (\pm)-**63**-as és (\pm)-**64**-es telítetlen aldehidek képződtek. A (\pm)-**29**-es és (\pm)-**30**-as 4,5-dihidroxi- β -aminoészterek hasonló átalakítása telítetlen aldehidek keverékeihez vezetett (20. ábra).



20. ábra. A (\pm)-**29**, (\pm)-**30**, (\pm)-**32** és (\pm)-**34** diolok gyűrűnyitása/gyűrűszűkítése

3.3.2. Fluorozási reakciók

A (\pm)-**63** és (\pm)-**64** aldehideket DAST-tal vagy Deoxofluorral reagáltatva kétféle termék keletkezett: a várt CHF_2 -tartalmú szarmazékok és fluorvinil-tartalmú vegyületek (21. ábra).

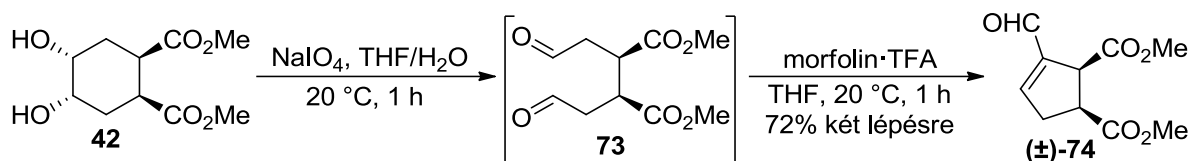


21. ábra. A (\pm)-**63** és (\pm)-**64** aldehidek fluorozása

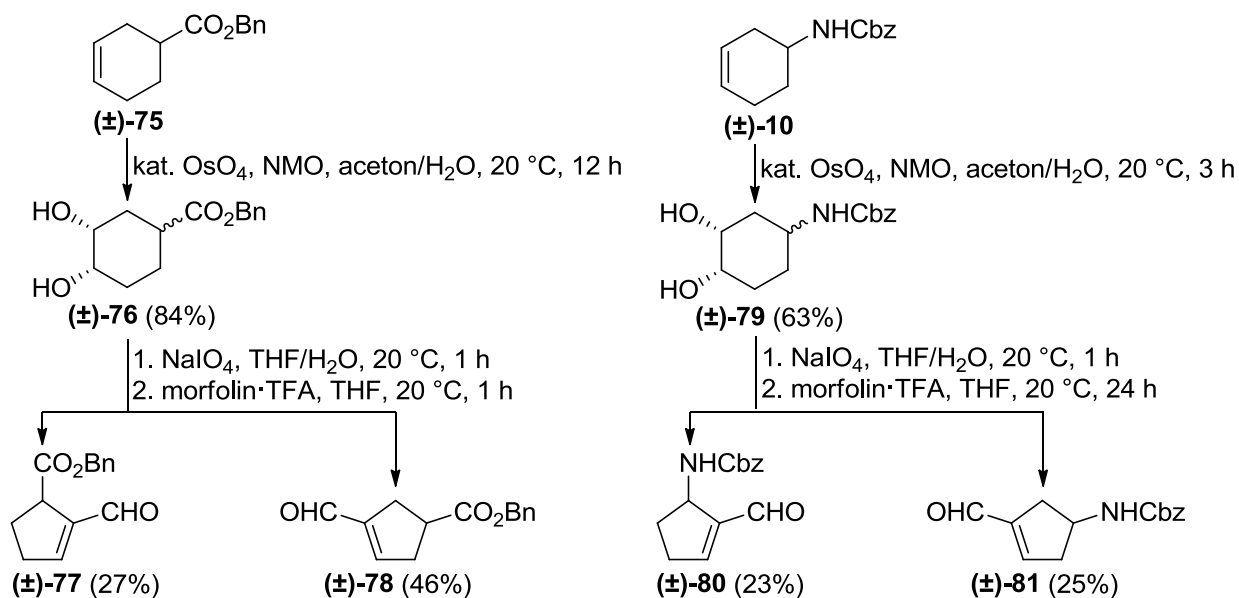
3.3.3. A módszer kiterjesztése

A fenti szintetikus stratégiát ki kívántuk terjeszteni más funkcionizált ciklohexándiolokra is, különös hangsúllyal a fluorozási körülményekre. A **42**-es szimmetrikus diolból egyetlen telítetlen aldehyd keletkezett (22. ábra). Ezzel ellentétben a (\pm)-**76** és (\pm)-**79** diasztereomer elegyekből (amelyeket a (\pm)-**75**-ös észter és a (\pm)-**10**-es *N*-Cbz-védett amin dihidroxilálásával állítottunk elő) két-két aldehyd képződött (23. ábra). A stratégia további kiterjesztéseként a biciklusos (\pm)-**84** aldehidet is előállítottuk a **82**-es *N*-benzil-*cis*-z-tetrahidroftálimidből sztereoselektív

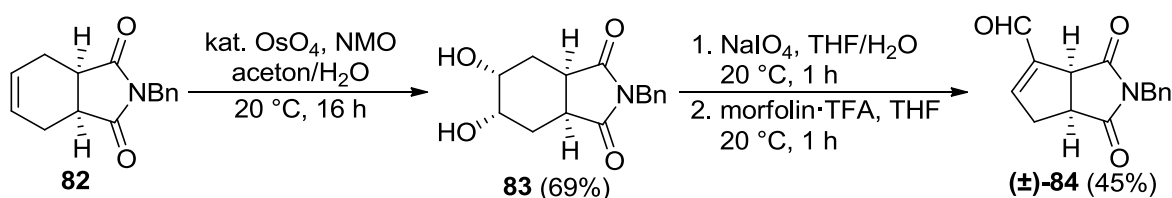
dihidroxilálással, oxidatív gyűrűnyitással és intramolekuláris aldolreakcióval (24. ábra). Ezen aldehidek fluorozása a kívánt CHF₂-tartalmú termékeket szolgáltatta (25. ábra).



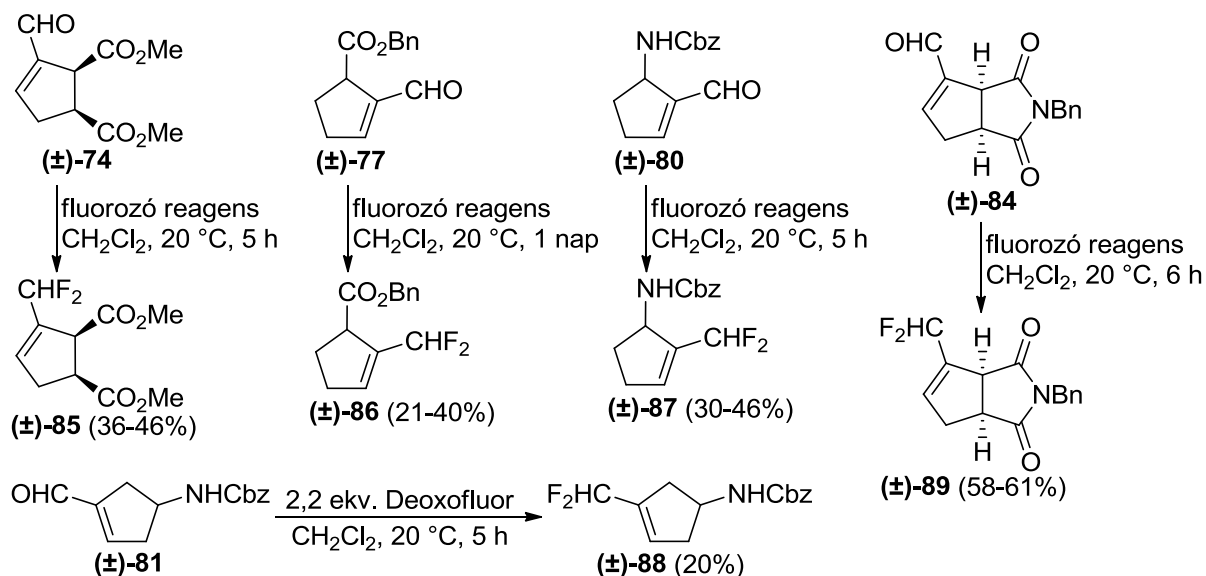
22. ábra. A 42-es diol átalakítása a (±)-74 telítetlen aldehiddé



23. ábra. Telítetlen aldehidek szintézise monofunkcionalizált cikloalkénekből



24. ábra. A biciklusos telítetlen aldehid (±)-84 előállítása



25. ábra. Telítetlen aldehidek reakciói nukleofil fluorozó reagensekkel

Közlemények és tudományos előadások

Az értekezés alapjául szolgáló tudományos közlemények listája:

- I. **Remete, A. M.**; Nonn, M.; Fustero, S.; Fülöp, F.; Kiss, L.:
A Stereocontrolled Protocol to Highly Functionalized Fluorinated Scaffolds through a Fluoride Opening of Oxiranes
Molecules **2016**, *21*, 1493 **IF: 2.861**
- II. **Remete, A. M.**:
Új, fluortartalmú funkcionizált ciklusos β -aminosavszármazékok szintézise
Magyar Kémikusok Lapja, 2017/2, 41
- III. **Remete, A. M.**; Fülöp, F.; Kiss, L.:
Fluorination of some functionalized cycloalkenes through epoxidation and oxirane opening with Deoxofluor or XtalFluor-E
Fluorine Notes, Volume #4 (113), July - August **2017**
- IV. **Remete, A. M.**; Nonn, M.; Fustero, S.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L.:
Fluorination of some highly functionalized cycloalkanes: chemoselectivity and substrate dependence
Beilstein J. Org. Chem. **2017**, *13*, 2364 **IF: 2.330**
- V. **Remete, A. M.**; Nonn, M.; Fustero, S.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L.:
Fluorine-Containing Functionalized Cyclopentene Scaffolds Through Ring Contraction and Deoxofluorination of Various Substituted Cyclohexenes
Eur. J. Org. Chem. **2018**, 3735 **IF: 2.882***

Egyéb közlemények:

- VI. Kiss, L.; **Remete, A. M.**; Nonn, M.; Fustero, S.; Sillanpää, R.; Fülöp, F.:
Substrate-dependent fluorinations of highly functionalized cycloalkanes
Tetrahedron **2016**, *72*, 781 **IF: 2.651**
- VII. Nonn, M.; **Remete, A. M.**; Fülöp, F.; Kiss, L.:
Recent advances in the transformations of cycloalkane-fused oxiranes and aziridines
Tetrahedron **2017**, *73*, 5461 **IF: 2.377**
- VIII. **Remete, A. M.**; Nonn, M.; Fustero, S.; Fülöp, F.; Kiss, L.:
Synthesis of fluorinated amino acid derivatives through late-stage deoxyfluorinations
Tetrahedron **2018**, *74*, 6367 **IF: 2.377***

*2017-es impact factor

Az értekezéssel kapcsolatos tudományos előadások listája:

- I. Kiss, L.; **Remete, A. M.**; Nonn, M.; Fustero, S.; Fülöp, F.:
Synthesis of Fluorinated β -Amino Acid Scaffolds Through Fluoride Opening of Cycloalkane-Fused Oxiranes or Aziridines
Bremen FluorineDays 2016
Bréma, Németország, 2016. július 3-7, absztr.: P06, poszter előadás
- II. **Remete, A. M.**; Kiss, L.; Nonn, M.; Fustero, S.; Fülöp, F.:
An Insight Into the Substrate Dependent Chemoselective Fluorination of Highly Functionalized Cycloalkanes

17th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry

Linz, Ausztria, 2017. augusztus 30 – szeptember 2, absztr.: PO57, poszter előadás

III. **Remete, A. M.**; Kiss, L., Nonn, M.; Fustero, S.; Fülöp, F.:

Fluortartalmú ciklusos építőelemek szintézisei fluoriddal történő aziridin és oxirán nyitással

MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság Ülése

Balatonszemes, Magyarország, 2016. május 18-20, orális előadás

IV. **Remete, A. M.**; Fülöp, F.; Kiss, L.:

Funkcionalizált cikloalkánok fluorozásai: kemoszelektivitás és szubsztrátfüggés

MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság Ülése

Balatonszemes, Magyarország, 2017. május 15-17, orális előadás

V. **Remete, A. M.**; Nonn, M.; Fülöp, F.; Kiss, L.:

Fluortartalmú funkcionizált aliciklusos illetve heterociklusos építőelemek szelektív szintézisei

MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság Ülése

Mátrafüred, Magyarország, 2018. ápr. 12-13, orális előadás

VI. **Remete, A. M.**; Nonn, M.; Fülöp, F.; Kiss, L.:

Funkcionalizált, fluortartalmú aliciklusos építőelemek szubsztrátfüggő és szelektív szintézisei

MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság Ülése

Balatonszemes, Magyarország, 2018. június 6-8, orális előadás

VII. **Remete, A. M.**; Fülöp, F.; Kiss, L.:

„Late-stage” nukleofil fluorozások háromdimenziós, funkcionizált molekulák körében

Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '18

Szeged, Magyarország, 2018. szeptember 6-7, orális előadás

Egyéb tudományos előadások:

VIII. **Remete, A. M.**; Kiss, L.; Nonn, M.; Wölfling, J.; Fülöp, F.:

Fluorinations of Highly Functionalized Alicyclic Beta-Amino Acids

ICOS-20

Budapest, Magyarország, 2014. június 29 – július 4, absztr.: P-94, poszter előadás

IX. **Remete, A. M.**; Kiss, L.:

Fluortartalmú ciklusos β -aminosavszármazékok szintézise

XXXVI. Kémiai Előadói Napok

Szeged, Magyarország, 2013. október 28-30, absztr.: p. 349, orális előadás

X. **Remete, A. M.**; Kiss, L.; Wölfling, J.:

Új, fluortartalmú funkcionizált ciklusos β -aminosavszármazékok szintézisei

XXXVII. Kémiai Előadói Napok

Szeged, Magyarország, 2014. november 3-5, absztr.: p. 156, orális előadás

XI. **Remete, A. M.**; Kiss, L., Nonn, M.; Fülöp, F.:

Multifunkciós gyűrűs aminosav-származékok szerkezetfüggő fluorozása

MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság Ülése

Balatonszemes, Magyarország, 2015. május 27-29, orális előadás

