

PhD értekezés tézisei

**Cikloalkán-vázás heterociklusok és 1,3-bifunkciós  
vegyületek szintézise**

**Balázs Árpád**

Témavezetők: Dr. Szakonyi Zsolt

Prof. Dr. Fülöp Ferenc

Szegedi Tudományegyetem

Gyógyszerkémiai Intézet

Szeged

2010



## Előzmények és célkitűzések

Az aliciklusos  $\beta$ -aminosavak és származékaik, mint az 1,3-aminoalkoholok, 1,3-diaminok és  $\beta$ -aminoészterek fontos szerepet játszanak mind az alap mind az alkalmazott kutatásban. Bizonyított farmakológiai hatásuk (pl. icofungipen, tramadol) mellett kémiai szempontból is igen érdekesek. Kiindulási anyagként szolgálhatnak változatos nitrogéntartalmú heterociklusok előállítására, emellett enantiomertiszta formában aszimmetrikus segédanyagként vagy katalizátorként is felhasználhatók enantioszelektív átalakításokra. Így a doktori munkám célja  $\beta$ -aminosav származékok készítése, alkalmazása és átalakításuk új szintetikus módszerekkel.

A monoterpének kiváló kiindulási anyagok enantiomertiszta aliciklusos vegyületek előállításához. Ezért tűztük ki célul új  $\alpha$ -pinánvázas 1,3-aminoalkoholok és 1,3-diaminok előállítását, valamint alkalmazásukat dietil-cink aldehidekre történő enantioszelektív addíciós reakciójában. Az  $\alpha$ -pinén előnye más monoterpénnel szemben egyrészt, hogy mindkét enantiomere nagy mennyiségben elérhető, másrészt az, hogy a zsúfolt biciklusos pinánváztól nagyfokú aszimmetria transzfer várható enantioszelektív átalakításokban. Az optikailag aktív 1,3-aminoalkoholok szintézise mellett további célunk volt egy egyszerű és rövid módszer kidolgozása aliciklusos *N*-szubsztituált 1,3-aminoalkoholok előállítására, mivel ezek készítése általában több lépéses és időigényes folyamat.

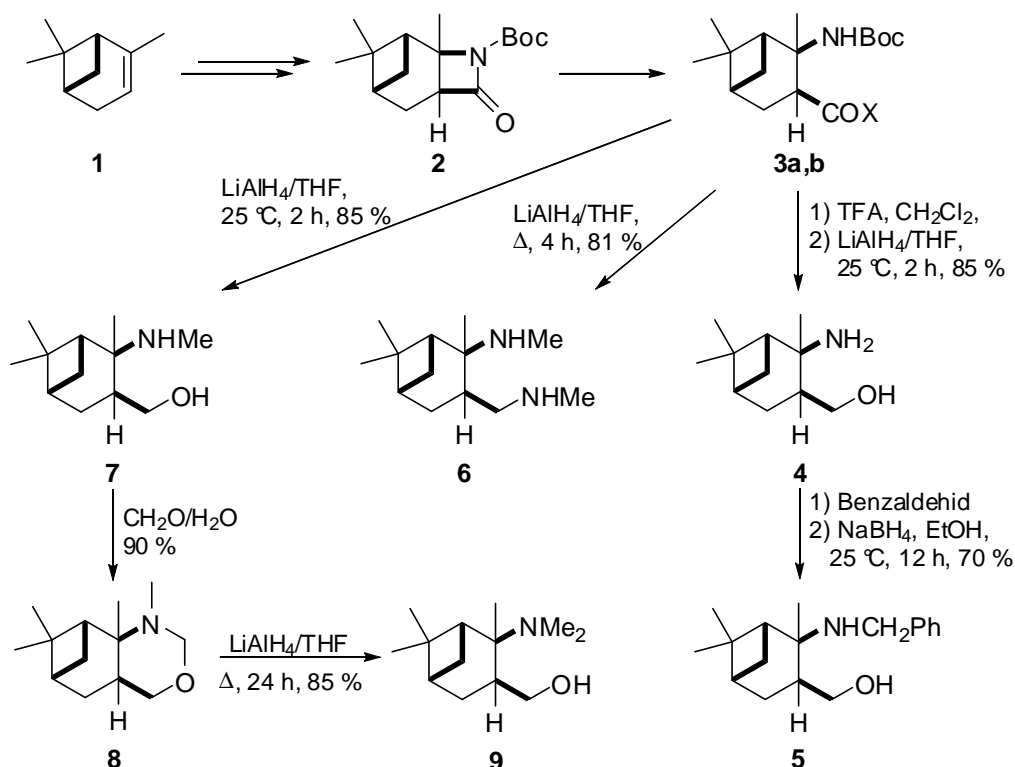
Amíg a hattagú, cikloalkánnal kondenzált heterociklusok szintézisére számos példa található az irodalomban, addig a hét- és nyolctagú analógoké kevésbé dokumentált. Az ilyen típusú vegyületek nagyban gazdagítanak a nitrogén tartalmú heterociklusok népes családját, ezért további célunk volt modern szintetikus módszerekkel (mikrohullámú besugárzás, palládium(II)-katalizált reakciók) hét- és nyolctagú, nitrogén tartalmú heterociklusok előállítása  $\beta$ -aminosav származékokból.

## Alkalmazott vizsgálati módszerek

Félmikro méretű preparatív reakciókat végeztem, melyek termékeit szilikagél hordozón végzett oszlopkromatográfiával és frakcionált kristályosítással választottam szét és tisztítottam. Az új vegyületeket olvadáspontjukkal, IR, NMR, tömegspektroszkópiás mérésekkel és elemanalízissel jellemeztem. Az optikailag aktív vegyületeket királis gázkromatográfiás módszerrel választottuk el és azonosítottuk. Bonyolultabb szerkezeteknél 400, 500 és 600 MHz-es NMR készülékekkel kétdimenziós (COSY, HSQC, HMBC, NOESY), és egy esetben röntgendiffrakciós mérések készültek.

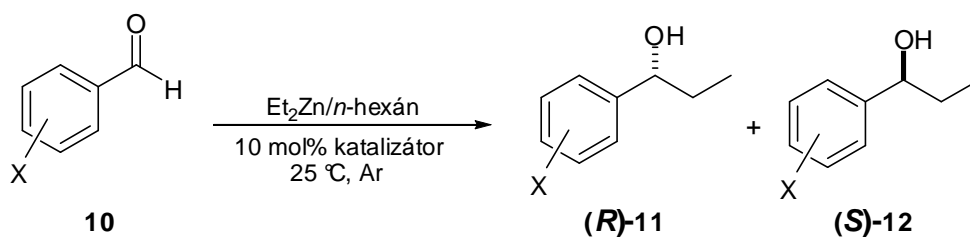
## Eredmények\*

1. A (+)- és (-)- $\alpha$ -pinénből kiindulva új, enantiomertiszta  $\gamma$ -aminoalkoholokat (**4**, **5**, **7**, **9**) és diamint (**6**) állítottunk elő, az 1. ábrán látható szintézisúton. A klórszulfonil-izocianát  $\alpha$ -pinénre (**1**) történő addíciója régió- és sztereoselektív, ezért adott a  $\beta$ -laktámból (**2**) nyert termékek konfigurációja.



1. ábra

2. Az így kapott 1,3-aminoalkoholokat (**4**, **5**, **7**, **9**) és diamint (**6**) királis katalizátorként alkalmaztuk az optikailag aktív szekunder alkoholokat eredményező dietil-cink aromás aldehidekre történő addíciójában (2. ábra).



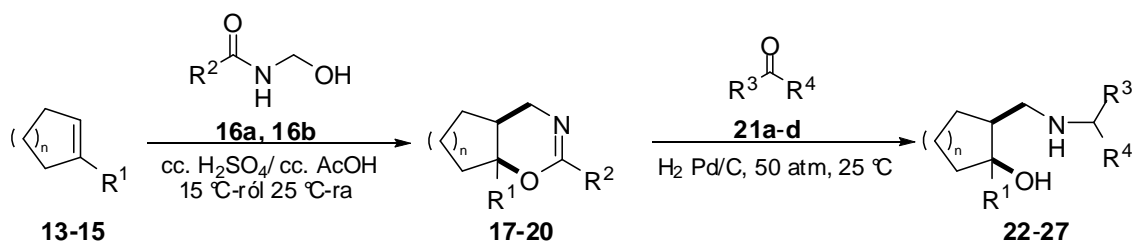
2. ábra

A **6**-os diamin nem mutatott enantioszelektivitást, a **7**-es *N*-metil-aminoalkohol pedig csak mérsékelt enantioszelektivitással és *R* szelektivitással eredményezte az 1-aryl-1-propanolokat.

\* A vegyületszámozás megegyezik a disszertációban alkalmazottal.

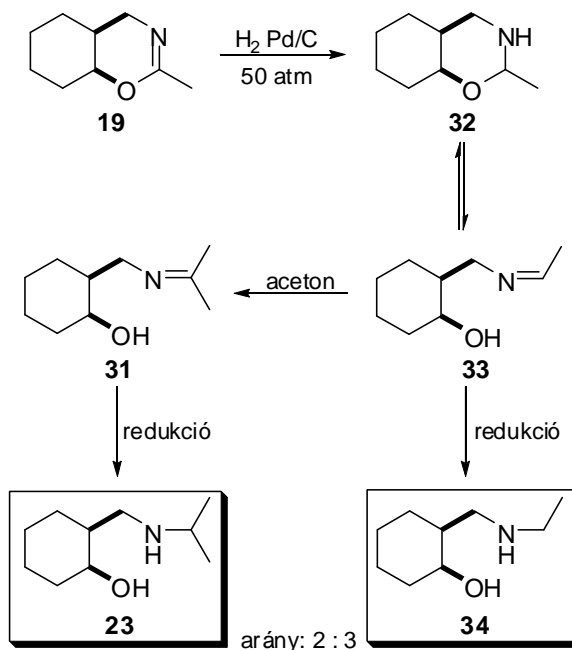
A 9-es *N,N*-dimetil származék mutatta a legjobb hozamokat és enantioszelektivitást (72 %) is, de *S* szelektivitással. Tudomásunk szerint ez az első példa a nitrogén-szubsztituens függő enantioszelektivitás változására az 1,3-aminoalkoholok körében. Kísérleti eredményeink egyezést mutattak az elvégzett molekula-modellezési számításokkal.

3. Egy egyszerű, egylombikos eljárással aliciklusos *N*-szubsztituált 1,3-aminoalkoholokat (**22-27**) állítottunk elő, 1,3-oxazinok (**17-20**) ketonok (**21a-d**) jelenlétében végzett redukciójával (3. ábra).



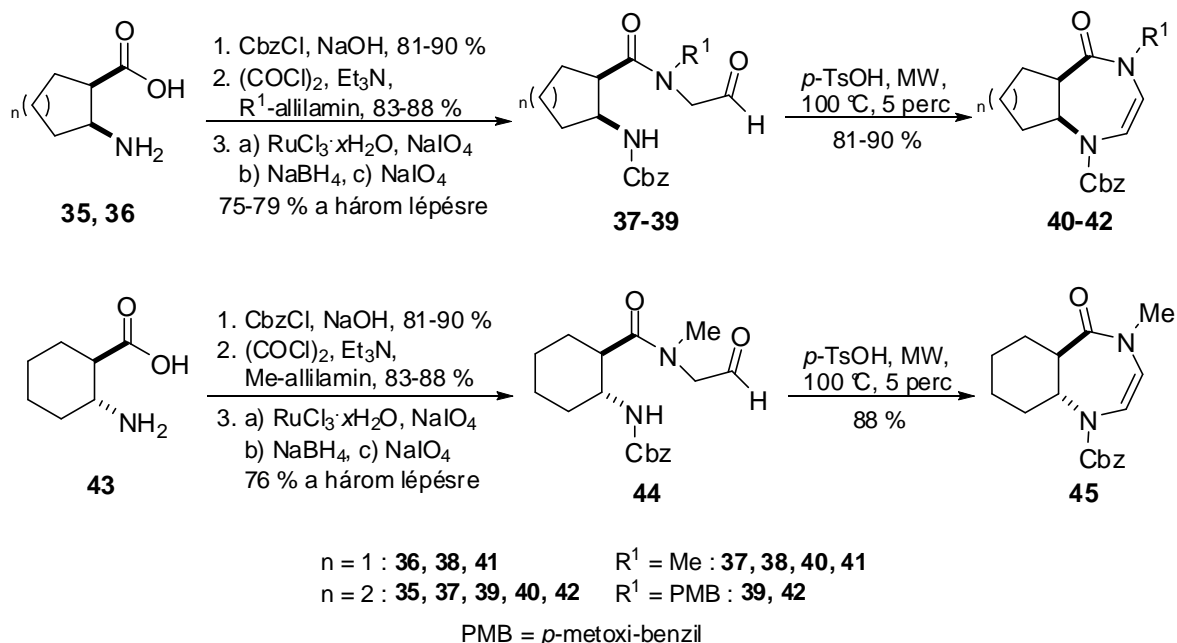
3. ábra

4. Megállapítottuk, hogy a reakció két úton is végbemehet: a klasszikus redukzív debenzilezést követő Schiff-bázis képzéssel, vagy az oxazin részleges redukcióját követő gyűrű-lánc tautomerelegy lánc formájának transziminálásával. Feltételezésünket sikeresen alátámasztottuk a 2-metil-szubsztituált oxazin (**19**) átalakításával, ahol debenzilezés nem lehetséges (4. ábra).



4. ábra

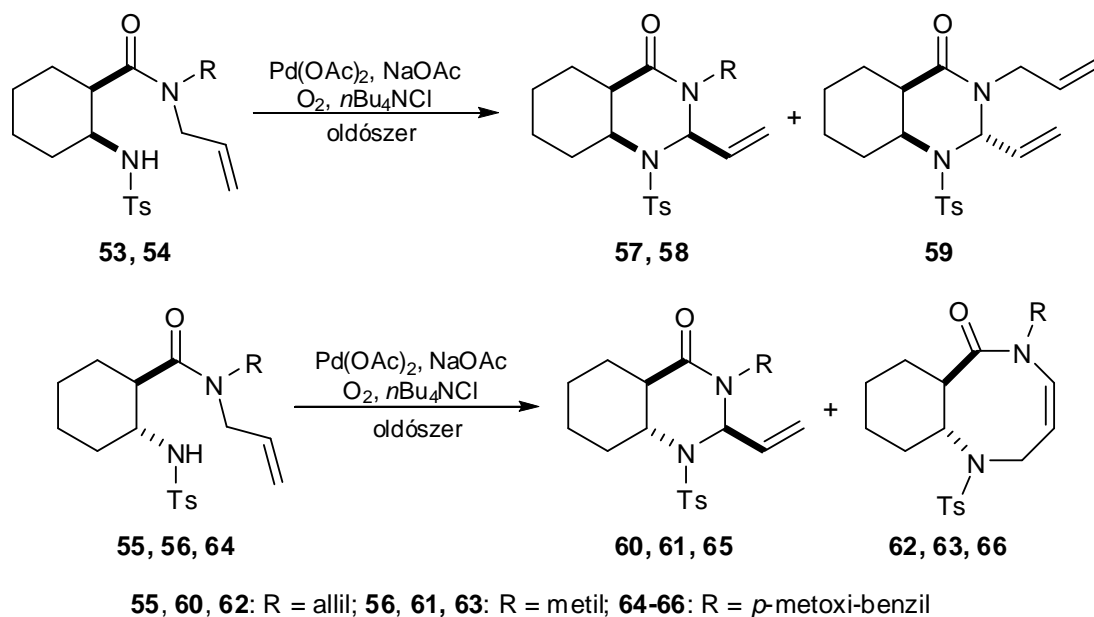
**5.** Hatékony, mikrohullámmal segített módszert dolgoztunk ki cikloalkánnal kondenzált 5*H*-1,4,6,7-tetrahidro-1,4-diazepin-5-onok (**40-42** és **45**) előállítására, a megfelelő Cbz-védett *cisz*-, és *transz*-ciklohexán- és *cisz*-ciklopentán-formilmetil-karboxamidok (**37-39**, **44**) gyűrzésével (5. ábra). A kiindulási formilmetil-karboxamidokat a megfelelő allil-karboxamidok RuO<sub>4</sub>-katalizált dihidroxilálásával, majd oxidatív hasításával nyertük.



5. ábra

A kidolgozott módszer magas hozamú, és nem aliciklusos  $\beta$ -aminosav származékokra is alkalmaztuk.

**6.** Jó termelésű módszert dolgoztunk ki ciklohexánnal kondenzált 2-vinilpirimidin-4-onok (**57-61**, **65**) és 1,5-diazocin-6-onok (**62**, **63**, **66**) előállítására, palládium(II)-katalizált, oxidatív aminálási reakcióban, tozilcsoporttal védett *cisz*- és *transz*-*N*-allil-2-aminociklohexán-karboxamidokból (**53-56**, **64**) kiindulva (6. ábra). A reakció körülményeket optimalizáltuk, és azt találtuk, hogy 10 mol % palládium-acetát és 1 ekvivalens tetrabutilammónium-klorid jelenlétében, 100 °C-on, tiszta oxigén atmoszférában végzett reakciók szolgáltatják a legjobb hozamokat.

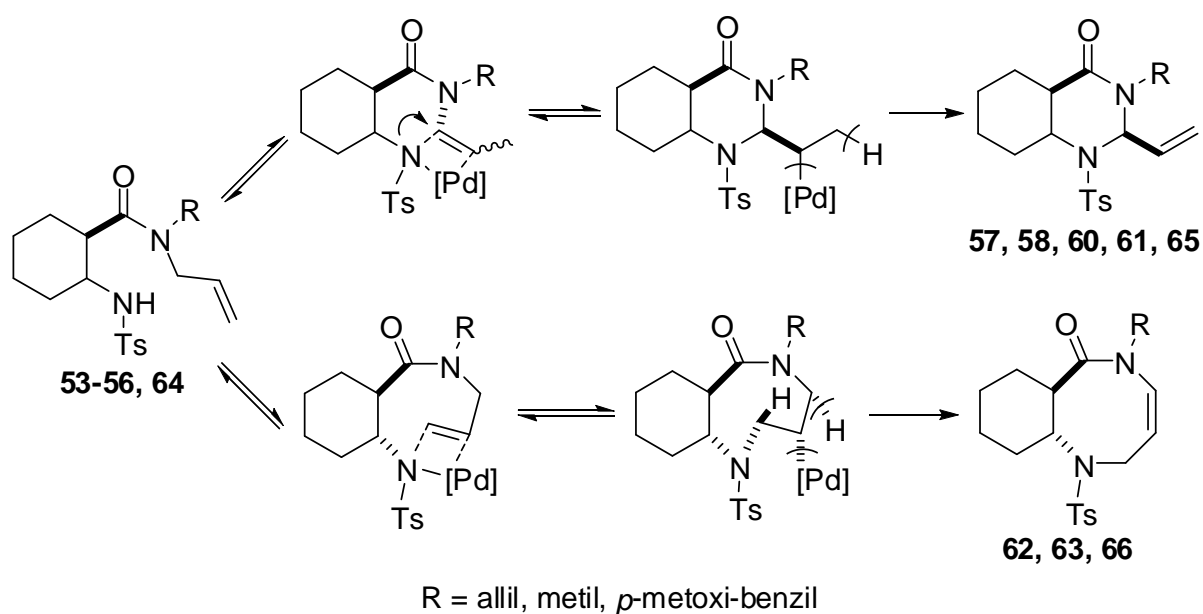


6. ábra

**7.** Azt tapasztaltuk, hogy a *cisz* kiindulási anyagok diasztereoselektíven 2-vinilpirimidin-4-onokat, a *transz* vegyületek pedig régiószelktíven 1,5-diazocin-6-onok (főtermék) és 2-vinilpirimidin-4-onok (melléktermék) elegyét szolgáltatták.

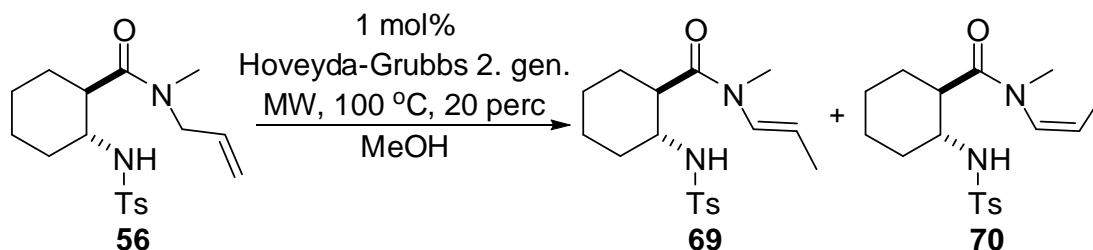
**8.** Megállapítottuk, hogy az alkalmazott oldószer is jelentős hatást gyakorol a régiószelktivitásra, és az acetonitrilben végzett reakciók mutatják a legjobb szelektivitást az 1,5-diazocin-6-onok képződésére.

**9.** A kísérleti eredményeink alapján a reakció lehetséges lefutását is vizsgáltuk, mely szerint a reakció valószínűleg egy aminopalladálás/ $\beta$ -hidrid eliminációs úton megy végbe (7. ábra).



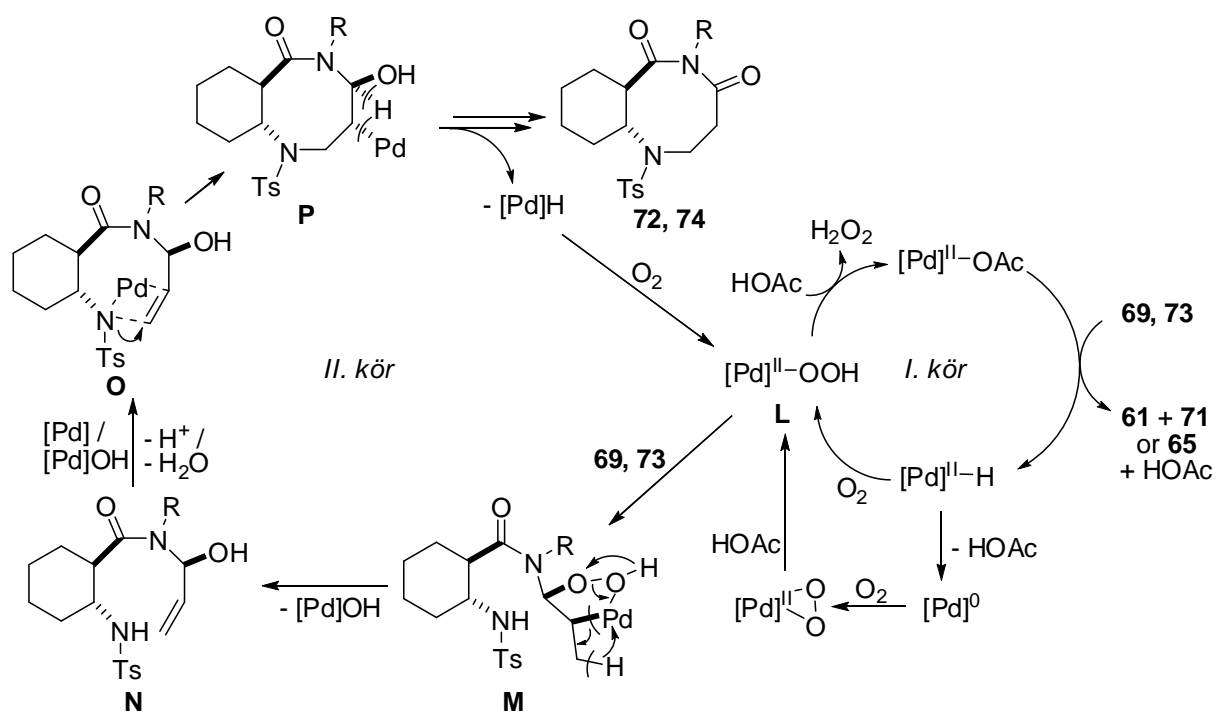
7. ábra

**10.** Mikrohullámmal segített, új, allil-propenil izomerizációs módszert fejlesztettünk ki a **69** modellvegyület előállítására azért, hogy kísérleti eredményekkel támasszuk alá feltételezéseinket (8. ábra).



8. ábra

**11.** Kísérletünkben nem várt módon egy 1,5-diazocin-4,6-dion típusú (**72**) vegyület képződött, amely keletkezését egy új palládium(II)-katalizált dominó oxidáció/oxidatív aminálási reakcióval magyaráztuk (9. ábra).



**65, 73, 74:** R = *p*-metoxi-benzil; **61, 69, 71, 72:** R = metil

9. ábra

**12.** Munkám során összesen 50 új, szerkezetileg diverz alicikus vegyületet állítottam elő és jellemeztem.



## Az értekezés anyagául szolgáló közlemények

1. Zsolt Szakonyi, **Árpád Balázs**, Tamás A. Martinek, Ferenc Fülöp:  
Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by  $\gamma$ -amino alcohols derived from (+)- and (-)- $\alpha$ -pinene  
*Tetrahedron: Asymmetry* **17**, 199-204 (2006)  
If: 2,796
2. **Árpád Balázs**, Zsolt Szakonyi, Ferenc Fülöp:  
Synthesis of alicyclic *N*-substituted 1,3-amino alcohols via 1,3-oxazines  
*J. Heterocyclic Chem.* **44**, 403-406 (2007)  
If: 0,899
3. **Árpád Balázs**, Erik Van der Eycken, Ferenc Fülöp:  
A novel, microwave-assisted method for the synthesis of alicyclic condensed 5*H*-1,4,6,7-tetrahydro-1,4-diazepin-5-ones  
*Tetrahedron Lett.* **49**, 4333-4335 (2008)  
If: 2,538
4. **Árpád Balázs**, Anasztázia Hetényi, Zsolt Szakonyi, Reijo Sillanpää, Ferenc Fülöp:  
Solvent-enhanced diastereo- and regioselectivity in the Pd(II)-catalyzed synthesis of six- and eight-membered heterocycles via *cis*-aminopalladation  
*Chem. Eur. J.* **15**, 7376-7381 (2009)  
If: 5,454

**A megjelent közlemények összesített impakt faktora: 11,687**

## Az értekezéssel kapcsolatos előadások

1. Martinek Tamás, Szakonyi Zsolt, **Balázs Árpád**, Fülöp Ferenc: Ab initio modeling of enantioselective catalysis in the application of 1,3-amino alcohols with a monoterpene skeleton  
MTA, Elméleti kémiai munkabizottság ülése  
Budapest, január 27, 2005.
2. Szakonyi Zsolt, **Balázs Árpád**, Martinek Tamás, Fülöp Ferenc: Synthesis and application of chiral 1,3-difunctional compounds with a monoterpene skeleton;  
Vegyészkonferencia  
Hajdúszoboszló, június 28-30, 2005, P-85.
3. **Árpád Balázs**, Zsolt Szakonyi, Tamás Martinek, Ferenc Fülöp: Synthesis of Monoterpene skeleton 1,3-difunctional compounds and their application in enantioselective transformations; Semi-centennial conference of Semmelweis University, Faculty of Pharmacy; Hungarian Academy of Sciences;  
Budapest, October 12-14, 2005, P-5.
4. **Balázs Árpád**: Preparation of secondary 1,3-amino alcohols via the reductive transamination of 1,3-oxazines  
Szegedi Ifjú Kémikusokért Alapítvány előadóülés  
Szeged, január 17, 2006. Különdíj
5. **Balázs Árpád**: Regioselective ring closing reactions of 2-tosylaminocyclohexane-1-carboxylic acid derivatives via palladium(II)-catalyzed oxidative amination;  
XXIX. Kémiai Előadói Napok  
Szeged, október 30-31, 2006.
6. **Balázs Árpád**: Ciklohexánnal kondenzált heterociklusok szintézise, Pd(II)-katalizált oxidatív aminálással  
VIII. Clauder Ottó Emlékverseny  
Budapest, Április 12-13, 2007. Különdíj
7. **Balázs Árpád**, Szakonyi Zsolt, Hetényi Anasztázia, Fülöp Ferenc: Ciklohexánnal kondenzált heterociklusok szintézise, Pd(II)-katalizált oxidatív aminálással  
Centenárium Vegyészkonferencia

Sopron, május 29-június 1, 2007, SZ-P-2.

8. **Árpád Balázs**, Zsolt Szakonyi, Anasztázia Hetényi, Ferenc Fülöp: Synthesis of cyclohexane-fused six- and eight-member heterocycles via Pd(II)-catalyzed intramolecular oxidative amination;  
15<sup>th</sup> European Symposium on Organic Chemistry  
Dublin, Ireland, July 8-13, 2007, P18.
9. **Balázs Árpád**: Ciklohexánnal kondenzált heterociklusok szintézise, Pd(II)-katalizált oxidatív aminálással  
MTA, Heterociklusos munkabizottsági ülés  
Balatonszemes, szeptember 12-14, 2007.
10. **Árpád Balázs**, Erik Van der Eycken, Ferenc Fülöp: Synthesis of Cyclohexane-fused Six- and Eight-Membered Heterocycles via Pd(II)-Catalyzed Intramolecular Oxidative Amination  
11<sup>th</sup> Sigma-Aldrich Organic Synthesis Meeting  
Spa, Belgium, December 6-7, 2007, P2.
11. **Balázs Árpád**, Erik Van der Eycken, Fülöp Ferenc: Egy új, mikrohullámmal segített módszer aliciklusokkal kondenzált 1,4,6,7-tetrahidro-1,4-diazepin-5-onok előállítására  
MTA, Heterociklusos munkabizottsági ülés  
Balatonszemes, május 21-23, 2008.
12. **Balázs Árpád**, Hetényi Anasztázia, Szakonyi Zsolt, Fülöp Ferenc: Ciklohexánnal kondenzált hat- és nyolctagú heterociklusok szintézise Pd(II)-katalizált oxidatív aminálással. Egy új Pd(II)-katalizált dominó reakció  
MTA, Heterociklusos munkabizottsági ülés  
Balatonszemes, május 20-22, 2009.