

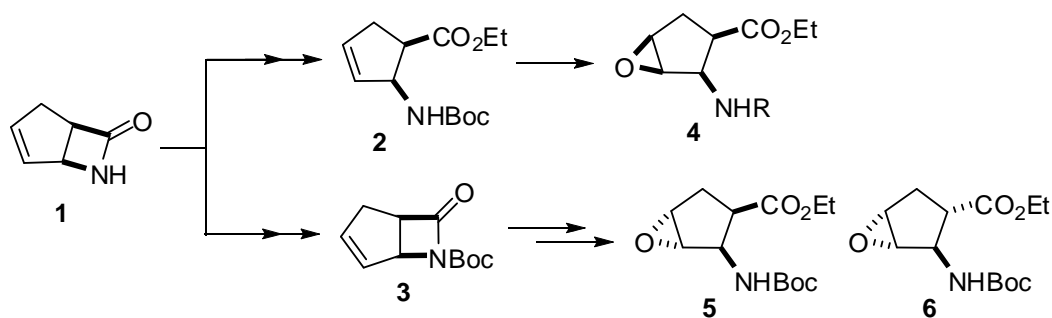
## Aliciklusos $\beta$ -aminosavak szelektív funkcionálizálása

### Részletes szakmai jelentés (OTKA67970)

Az aliciklusos  $\beta$ -aminosavak szelektív funkcionálizálását három szintézis stratégia szerint végeztük. Mindhárom megközelítés a ciklusos  $\beta$ -aminosavak gyűrűjében levő szén-szén kettős kötés funkcionálizálásán alapult. Az első technika szerint a gyűrű olefin kötésének sztereoszelektív epoxidálási reakcióját követő szelektív oxirán nyitással és egyéb transzformációkkal építettük ki az új funkciókat. A második funkcionálizálási stratégia a gyűrű szén-szén kettős kötésére történő 1,3-dipoláris cikloaddíción alapult, míg a harmadik funkcionálizálás kulcseleme az aliciklusos  $\beta$ -aminosavak oxidatív gyűrűnyitását követő redukzív gyűrűzárás volt.

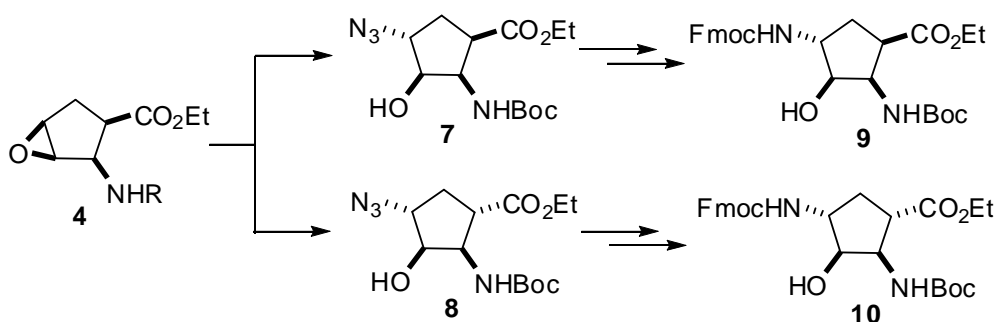
#### 1. Aliciklusos $\beta$ -aminosavak regio- és sztereoszelektív funkcionálizálása sztereoszelektív epoxidálást követő átalakításokkal:

A biciklusos  $\beta$ -laktámból (**1**) nyert aminoészterre (**2**) illetve *N*-védett azetidionra (**3**) történő epoxidálási reakció során sztereoszelektíven, ellentett szelektivitással a *cis*- (**4**) illetve *transz*-epoxi aminoésztereket (**5**, **6**) állítottuk elő, amelyek fontos intermediereknek bizonyultak különböző regio- és sztereoszelektív funkcionálizálási reakciókban (1. ábra, Kiss L et al *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8786).

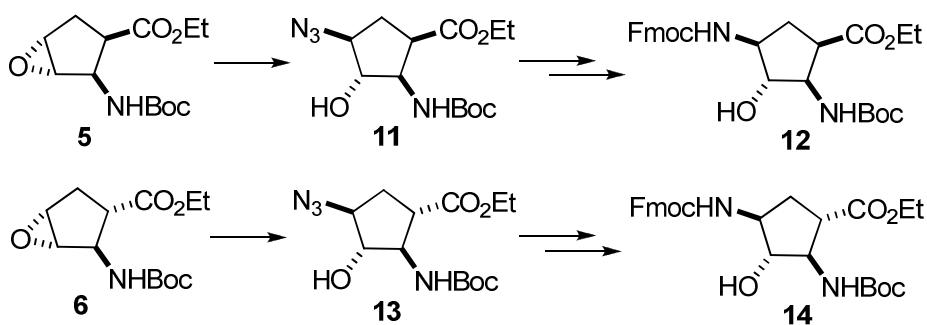


1. ábra

Ezeket az epoxi aminoésztereket (**4-6**)  $\text{NaN}_3$ -al történő regio szelektív oxirán gyűrűnyitással majd ezt követő redukcióval és acilezéssel ortogonálisan védett  $\beta,\gamma$ -diaminokarbonsavészterek sztereoizomerjeivé (**9**, **10**, **12**, **14**) alakítottuk át (2. és 3. ábra).



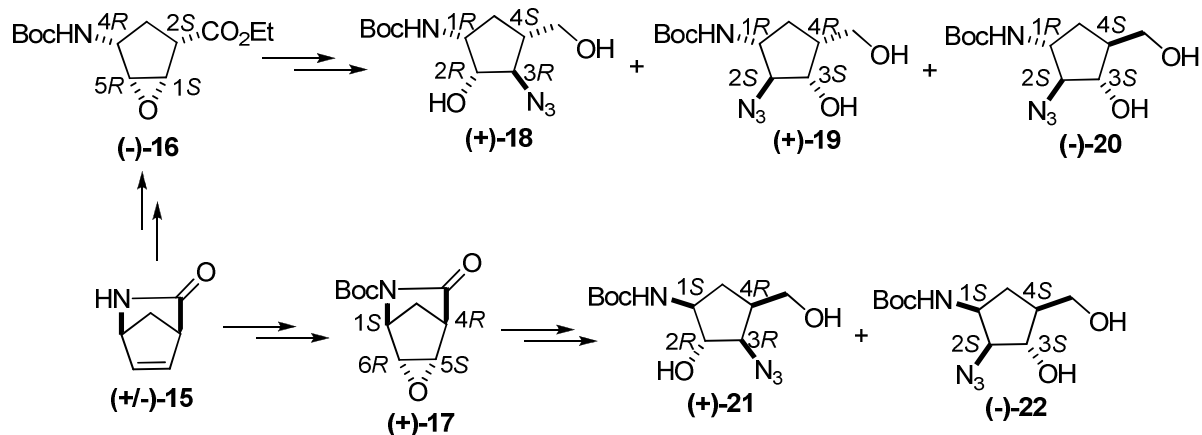
2. ábra



3. ábra

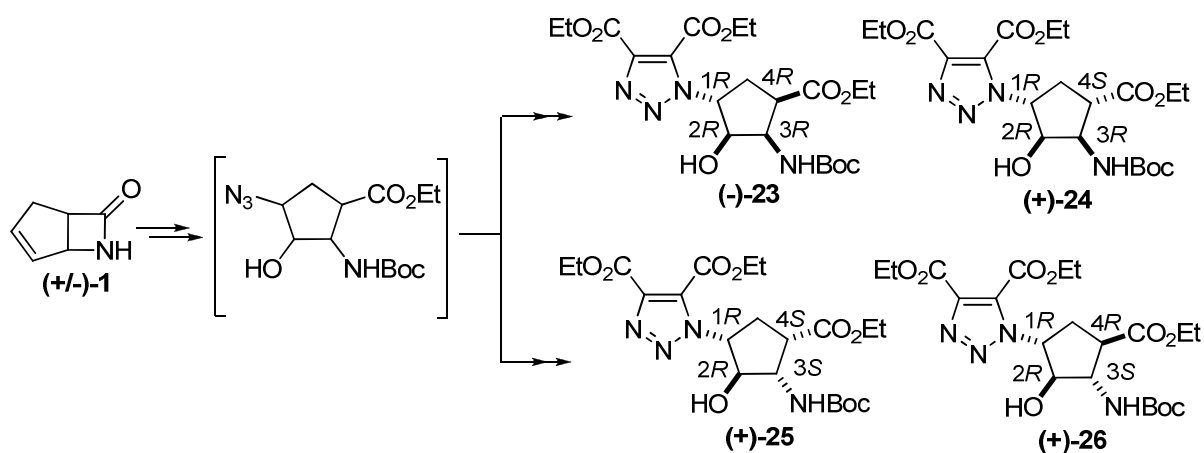
A fenti vegyületek enantiomerjeit is előállítottuk az enantiomer tiszta biciklusos laktámból [(*-*)-**1**] kiindulva, melyhez a racém vegyület (**1**) enzimes rezolválásával jutottunk (Kiss L et al *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8786).

Hasonló átalakításokat alkalmazva (enzimes laktám nyitás, szelektív epoxidálás és azidolízis) a biciklusos  $\gamma$ -laktámból (**15**) kiindulva funkcionáliszt ciklopentanolok sztereo- és regioizomerjeit (**18-22**) állítottuk elő enantiomer tiszta formában (4. ábra, Kiss L et al *Synthesis* **2010**, 153).



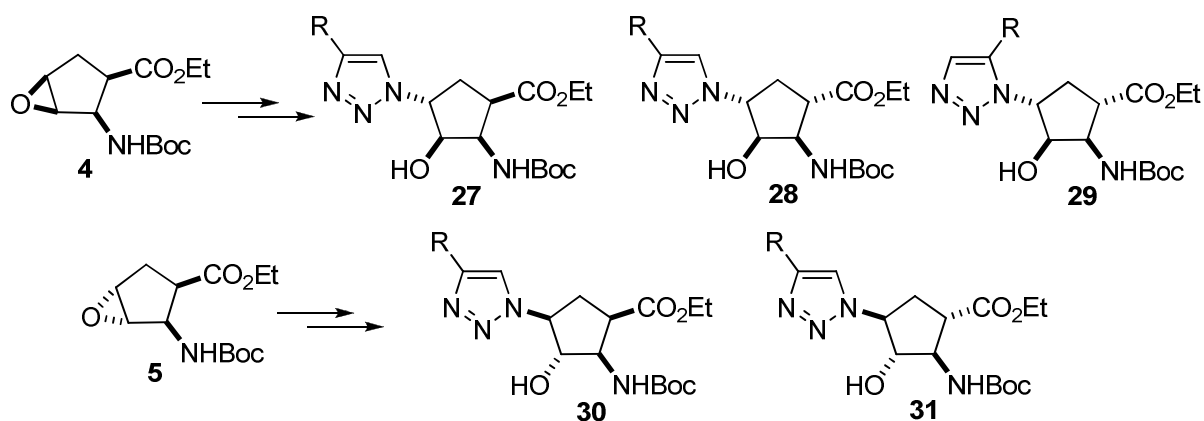
4. ábra

Az előállított azido észterek valamint azido alkoholok sztereo- és regioizomerjei értékes intermediereként funkcionáltak triazol-szubsztituált ciszpentacin származékok valamint triazol módosított nukleozid analógok szintéziséhez is. Azid-alkin dipoláris cikloaddícióval, szimmetrikus alkint alkalmazva, triazol-szubsztituált ciszpentacin sztereoizomereket (**23-26**) állítottuk elő enantiomer tiszta formában. A reakciókat termikus úton hajtottuk végre, fémkatalizátorok alkalmazása nélkül (5 ábra, Kiss L et al *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, *19*, 2856).



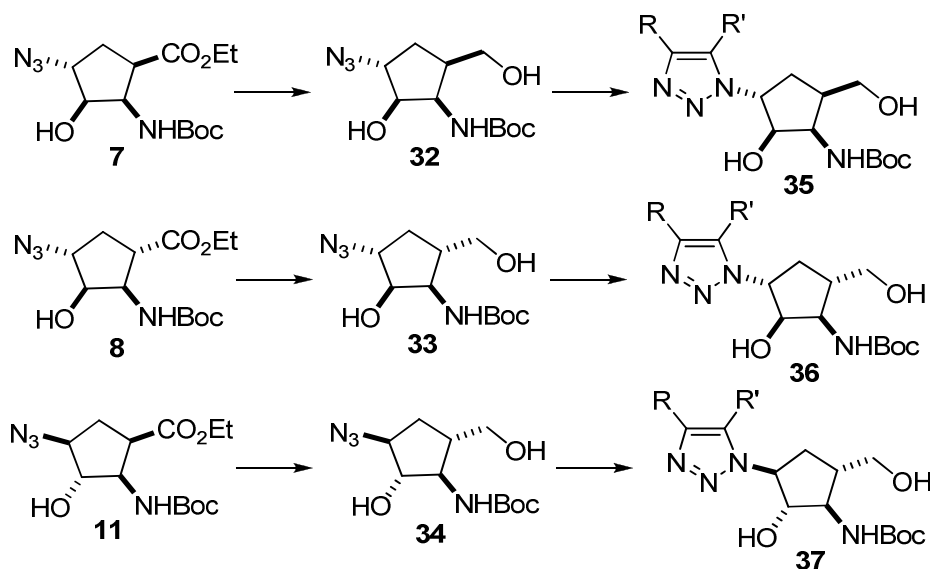
5. ábra

Újabb triazol szubsztituált származékokat szintézisét is elvégeztük nemszimmetrikus alkineket alkalmazva az azid-alkin dipoláris cikloaddícióban. A Cu(I)-katalizált (R = -CO<sub>2</sub>R, alkil, aril) körülmények között magas regioselektivitással az 1,4-diszubsztituált származékok keletkeztek. Érdekes módon, a cikloaddíció magas hozammal aktivált alkinekkal (R= -CO<sub>2</sub>R) termikus úton is lejátszódott (6 ábra, Kiss L et al *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3599).



6. ábra

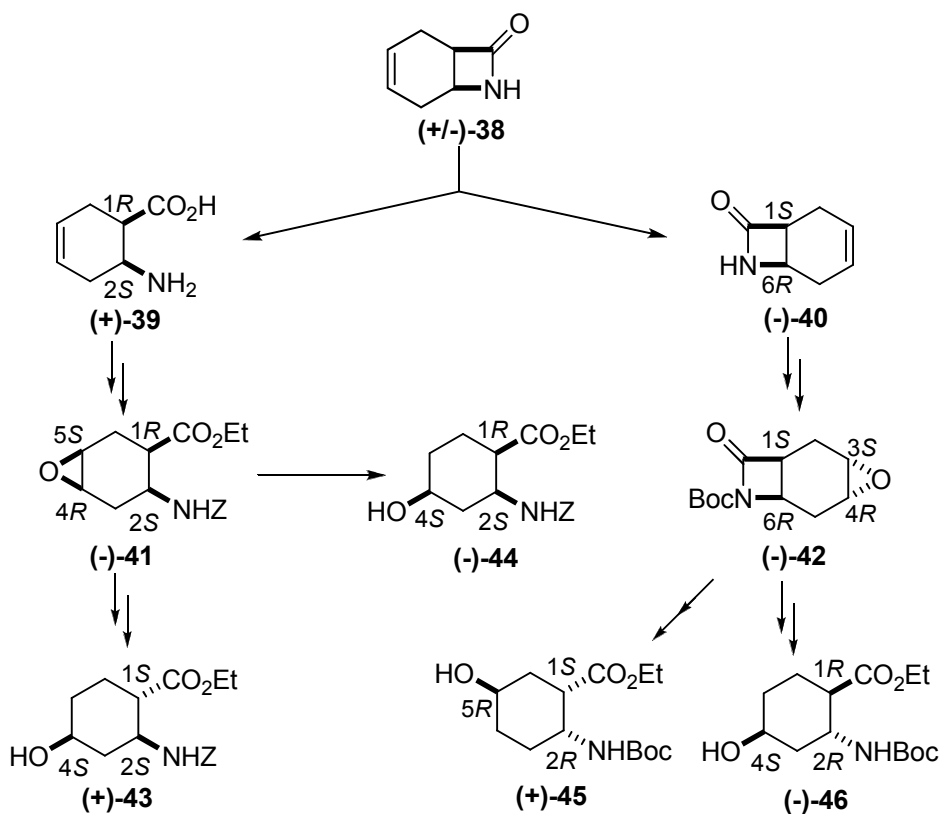
Azido alkoholokra (**32-34**) végrehajtv a Huisgen dipoláris azid-alkin cikloaddíciót regioszelektíven a megfelelő triazol-szubsztituált amino alkoholok sztereoizomerjeit (**35-37**) kaptuk meg (7. ábra, Kiss L et al *Lett. Org. Chem.* közlés alatt).



7. ábra

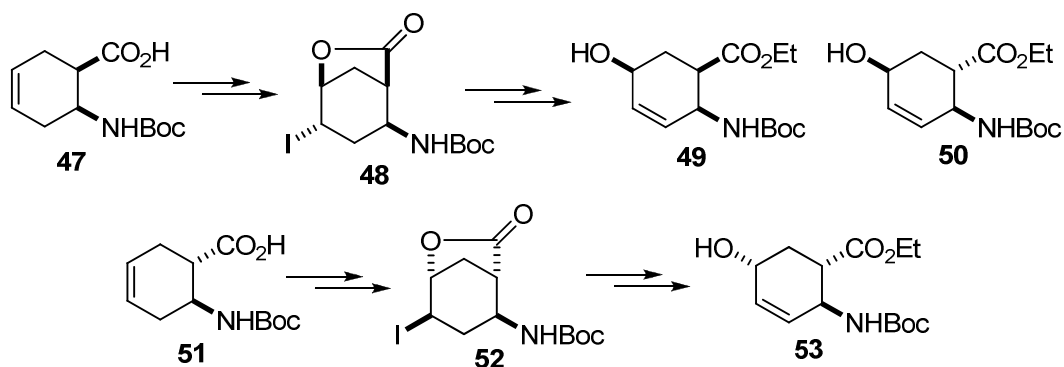
A fenti 1,2,3-triazol-módosított aminosavak illetve amino alkoholok szintéziséhez hasonlóan az enzimés rezolválással nyert enantiomertiszta biciklusos  $\gamma$ -laktámból (**15**) kiindulva újabb triazol-szubsztituált származékok enantiomerjeit állítottuk elő, melyeknek jelentős farmakológiai hatású vegyületek analógjai (Kiss L et al *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3599; Kiss L et al *Lett. Org. Chem.* közlés alatt).

Az alicikusos  $\beta$ -aminosavak egyik értékes családját a hidroxilált származékaik alkotják (ezen a területen végzett korábbi munkák összefoglalója: Palkó M et al *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 3063; Kiss L et al *Synlett* **2010**, 1302). A sztereoselektív epoxidálási és regioszelektív oxirán nyitási technikát felhasználva újabb ciklohexánvázás hidroxilált  $\beta$ -aminosavak szintézisét oldottuk meg. A racém azetidionon (**38**) enzimés rezolválásával nyert enantiomertiszta aminosav [(+)-**39**] és  $\beta$ -laktám [(-)-**40**] továbbalakításával regio- és sztereoselektív úton építettük ki a hidroxil funkciót (**43-46**) az aminosavak ciklohexán vázán (8. ábra, Kiss L et al *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5036).



8. ábra

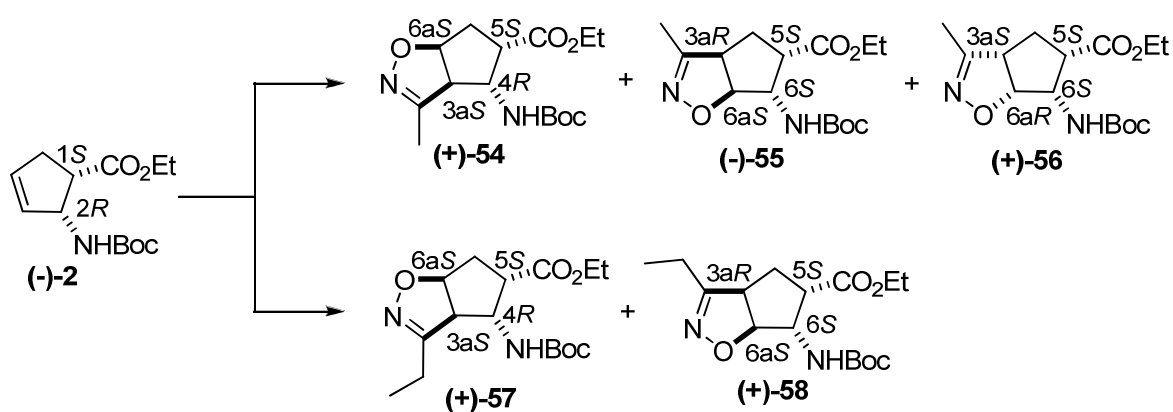
Regio- és sztereoszelektív jódlaktonizációval, majd az ezt követő lakton gyűrűnyitással újabb hidroxilált ciklohexénvázus aminosav származékokat állítottunk elő (**49**, **50**, **53**), melyek kettős kötésük révén további funkcionálizálásra nyújtanak lehetőséget (9. ábra, Forró E et al *Molecules* **2010**, *15*, 3998).



9. ábra

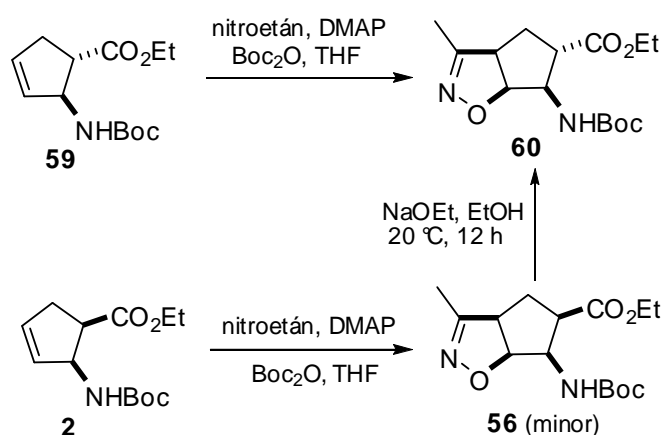
## 2. Aliciklusos $\beta$ -aminosavak szelektív funkcionálizálása 1,3-dipoláris cikloaddícióval:

Öttagú heterogyűrűk kialakítására, valamint olefinek funkcionálására széles körben alkalmazott módszer a különböző dipoláris reagensekkel végzett 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakció. A ciklopenténvázás *cisz*- $\beta$ -aminosavészterre (**2**) nitril-oxidok generálásával (nitroalkán, DMAP, Boc<sub>2</sub>O) végzett cikloaddíciós reakció nem volt szelektív, izoxazolin-*gyűrűvel* kondenzált ciszpentacín származékok izomerjeit eredményezte (**54-58**; **54:55:56** = 6:1:0.7), azonban ezeket sikerült elválasztani és izolálni (10. ábra, Kiss L et al *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2605).



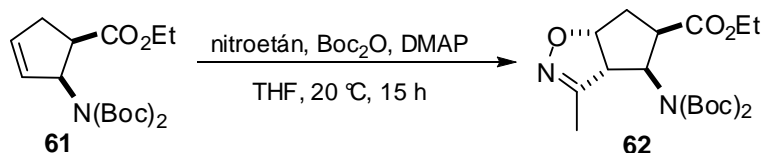
10. ábra

Meglepő kísérleti eredményt tapasztaltunk, amikor a reakciót, ugyanolyan körülmények között a ciklopenténvázás *transz*- $\beta$ -aminosavészterre hajtottuk végre. Ennek során szelektíven csak egyetlen izoxazolinvázás termék (**60**) képződött, sőt ennek *cisz* analógja (**56**) a korábbi kísérletekben minor terméként keletkezett (11. ábra). E kísérleti eredményeket számolásokkal is alátámasztottuk (Nonn M et al *Tetrahedron*, beküldés alatt).



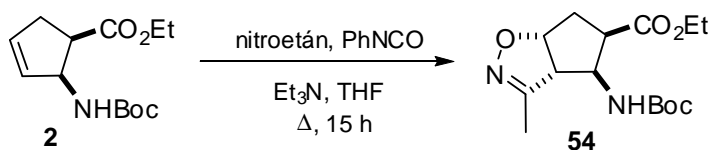
11. ábra

Mivel a *cisz*-aminoészterre (2) végrehajtott cikloaddíció — miközben a nitril-oxidokat nitroalkán, DMAP, Boc<sub>2</sub>O reagensek segítségével generáltuk — nem volt szelektív, ezért újabb kísérleteket végeztünk azzal a céllal, hogy a cikloaddíciós terméket szelektíven állítsuk elő. Az egyik stratégia szerint kétszeresen védett aminoészterre hajtottuk végre a cikloaddíciót, melynek során szelektíven, feltehetően szterikus okok miatt, csak egy izoxazolin gyűrűvel kondenzált aminoészter (62) keletkezett (12. ábra).



12. ábra

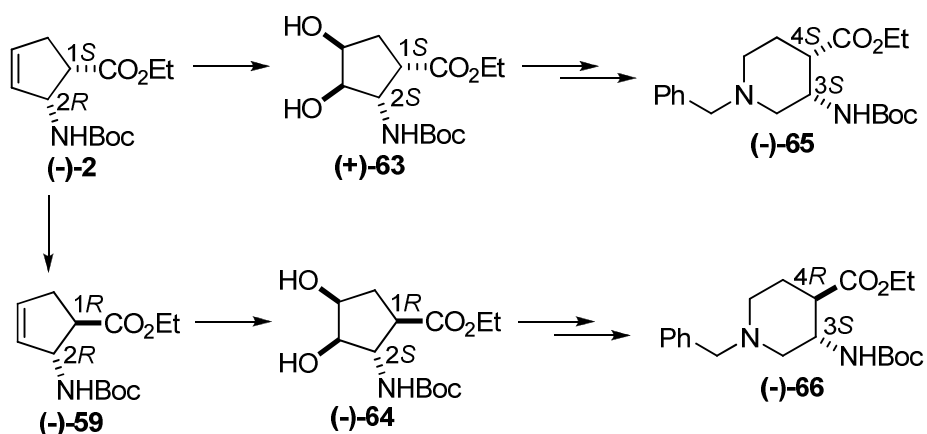
A másik megközelítés során a nitril-oxid generálásának módszerén változtattunk (nitroalkán, fenil-izocianát, Et<sub>3</sub>N), melynek eredményeként ugyancsak szelektíven csak egy izoxazolinvázas aminoészter (54) keletkezett (12. ábra).



13. ábra

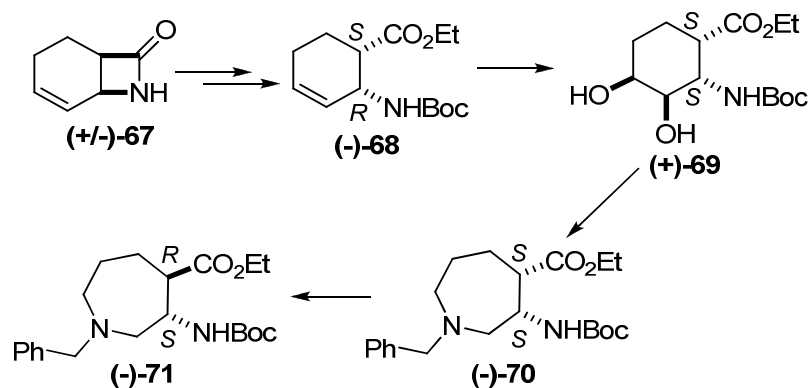
### 3. Heteroatomot tartalmazó ciklusos $\beta$ -aminosavak szintézise oxidatív gyűrűnyitással és redukzív gyűrűzárással:

A ciklusos aminosavak gyűrűjében levő szén-szén kettős kötésének funkcionálizálása lehetőséget nyújt új típusú heteroatomot tartalmazó ciklusos  $\beta$ -aminosavak előállítására is. A szintézis stratégia a gyűrű kettős kötésének funkcionálizálását követő gyűrűnyitáson majd az ezt követő gyűrűzáráson alapult. A *cisz*- [(-)-2] illetve *transz*-2-aminociklopenténkarboxilátból [(-)-59] diasztereoselektív dihidroxilálás (OsO<sub>4</sub>) során a megfelelő aminoésztereket állítottuk elő [(+)-63 és (-)-64]. A vicinális diol származékok oxidatív szén-szén kötéshasítása (NaIO<sub>4</sub>) során keletkező dialdehid intermedierekből redukatív aminálással (BnNH<sub>2</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN) gyűrűzárás során új piperidinvázus  $\beta$ -aminoésztereket [(-)-65 és (-)-66] állítottuk elő enantiomer tiszta formában (14. ábra, Kiss L et al *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 339).



14. ábra

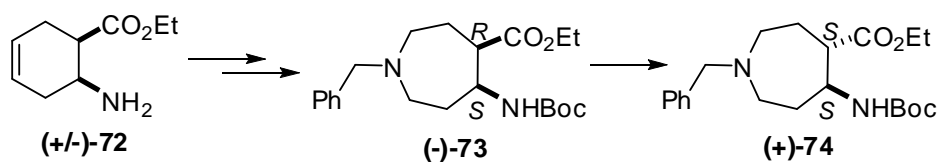
A fenti módszert kiterjesztettük újabb héttagú, azepánvázás  $\beta$ -aminosavak szintézisére is. A ciklohexénvázás aminosavakban a szén-szén kettősének helyzete lehetőséget adott N-tartalmú heterogyűrűs  $\beta$ -aminosav származékok regioizomerjeinek előállítására is. Így a **(-)-68** etil-2-aminociklohex-3-énkarboxiláttól előállított dihidroxi aminoészter gyűrűnyitásával majd az ezt követő gyűrűzáródással a **(-)-70** és **(-)-71** azepánvázás  $\beta$ -aminoészterekhez jutottunk (15 ábra, Kazi B et al *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 82).



15. ábra

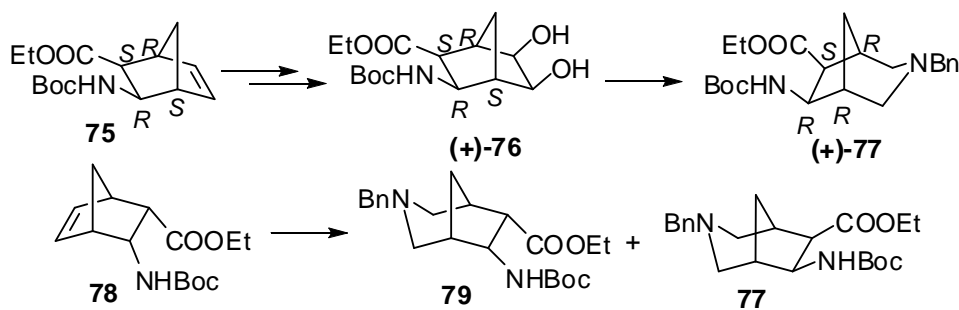
Újabb típusú, N-atomot tartalmazó héttagú gyűrűs  $\beta$ -aminosavészterekhez [**(-)-73** és **(+)-74**] a **(+/-)-72** ethyl-2-aminociklohex-4-énkarboxiláttól kiindulva, a gyűrűhasítási és gyűrűbővülési stratégiát követve jutottunk (16 ábra, Kazi B et al *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 82).





**16. ábra**

A szintézismódszer alkalmas volt biciklusos, *N*-tartalmú  $\beta$ -aminokarbonsav származékok előállítására is. Az *exo*- illetve *endo*-norbornénvázás  $\beta$ -aminoészterekkel (**75**, **78**) elvégezve a transzformációkat a biciklusos *N*-áthidalt származékokat [(+)-**77**, **79**] állítottuk elő (17 ábra, Kazi B et al *Arkivoc* **2010**, ix, 31).



**17. ábra**