

Funkcionalizált azaheterociklusok sztereokontrollált szintézisei reaktív aminálást követő gyűrűzárásokkal†

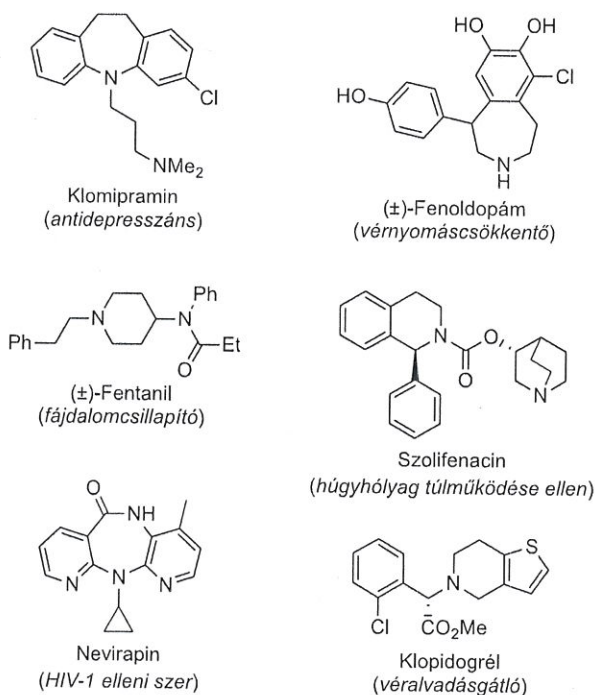
OUCHAKOUR Lamiaa^b, REMETE Attila Márió^b, NOVÁK T. Tamás^a, NONN Melinda^b és KISS Loránd^{a,*}

^aSzerves Kémiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont, 1117 Budapest, Magyar tudósok körútja 2.

^bSzegedi Tudományegyetem, Gyógyszerkémiai Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

1. Bevezetés

A funkcionalizált azaheterociklusok jelentős vegyületcsaládot alkotnak a szerves és gyógyszerkémiaiban. Számos bioaktív természetes szénvegyület (pl. alkaloidok, antibiotikumok, aminosavak, vitaminok) tartalmaz ilyen alegységet, és sok szintetikus *N*-heterociklusos származék is biológiai aktivitással rendelkezik. Ennek megfelelően a gyógyászatban is számos (természetes vagy szintetikus) azaheterociklusos molekulát alkalmaznak.¹⁻⁶ Néhány példa az 1. ábrán látható.^{1,4-6}

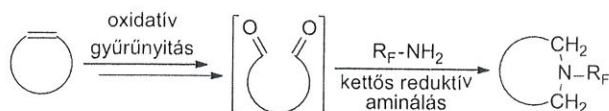


1. ábra. *N*-heterociklusos gyógyszermolekulák

A fluoratom és a szén-fluor kötés számos különleges tulajdonsággal rendelkezik. Ezekből adódóan a szerves molekulába történő fluorbevitel gyakran előnyösen változtatja meg a kémiai és biológiai tulajdonságokat (pl. stabilitás, lipofilitás). Végeredményben a gyógyszer-molekulák és a mezőgazdasági vegyszerek között egyre több a fluorozott

származék (jelenleg az újonnan elfogadott kismolekulás gyógyszerek kb. 30%-a fluortartalmú).⁷⁻⁹

Az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetének egyik kutatási területe a fluortartalmú kismolekulák szintézisei.¹⁰⁻³³ Ennek keretein belül (a fluorozás és az *N*-heterociklusos jelentőségét is figyelembe véve, 3. ábra) már korábban is sor került fluortartalmú azaheterociklusok (főleg β -aminosavszármazékok) szintéziseire, cikloalkénvázas vegyületek oxidatív gyűrűnyitása (dihidroxilálás, majd peroxidos diolhasítás), majd a kapott dialdehidok fluorozott aminokkal végzett kettős reaktív aminálása révén (2. ábra).²⁷⁻²⁸ Kutatómunkánk egyik célja a sztereokontrollált, gyűrűbővítéssel járó módszer kiterjesztése volt újabb szubsztátokra.²⁹⁻³² A következő célunk egy jobb, környezetbarátabb eljárás kifejlesztése volt.³³



2. ábra. Fluortartalmú *N*-heterociklusok szintézise telítetlen gyűrűs vegyületekből. R_F = fluortartalmú alkilcsoport.

2. Eredmények

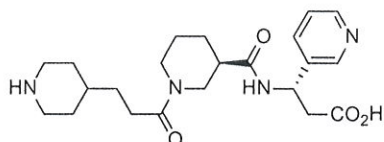
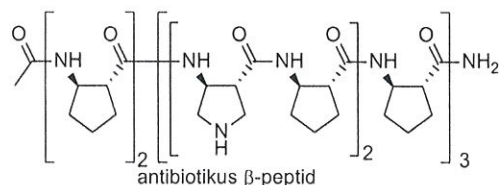
2.1. A telítetlen kiindulási aminosavszármazékok szintézisei

A ciklusos β - és γ -aminosavak számos képviselője bioaktivitást mutat, illetve peptidok és foldamerek építőelemeiként is ígértesek.³⁴⁻³⁷ Néhány *N*-heterociklusos példa a 3. ábrán látható.³⁶⁻³⁷ Ezért egyik célunk fluortartalmú azaheterociklusos β - és γ -aminosavszármazékok szintézise volt a megfelelő cikloalkénvázas szubsztátokból gyűrűbővítéssel (lásd 2. ábra).

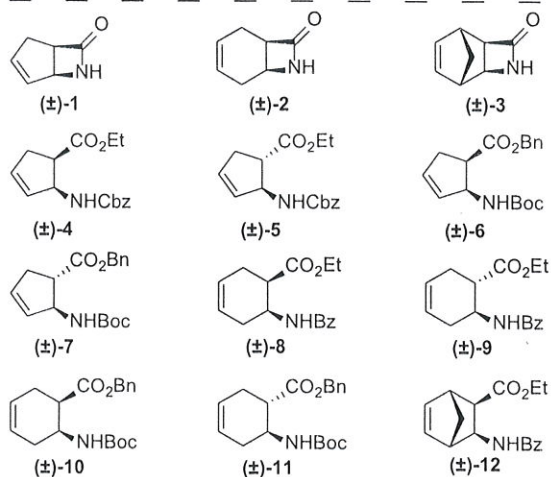
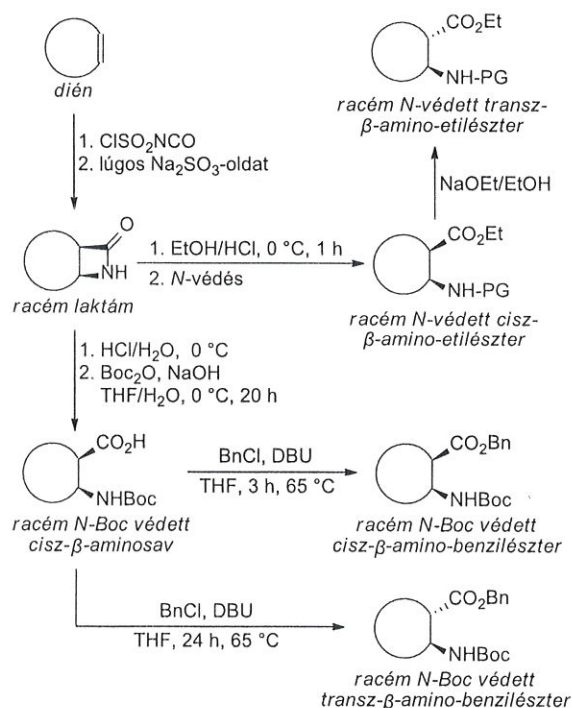
A β -aminoészter kiindulási anyagok előállítása az Intézetben már bejáratott úton történt (4. ábra). Első lépésben ciklopentadiént, 1,4-ciklohexadiént, illetve norbornadiént klórszulfonil-izocianáttal reagáltattunk. A [2+2] cikloaddícióval keletkező *N*-klórszulfonil-laktámot nem izoláltuk, hanem a reakcióelegy lúgos-szulfitos feldolgozásával részlegesen hidrolizáltuk laktámmá.³⁸⁻⁴⁰

† Ouchakour Lamiaa azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó összefoglaló téziszűzet alapján készült

* Tel.: +36 1 386 2400; e-mail: kiss.lorand@ttk.hu



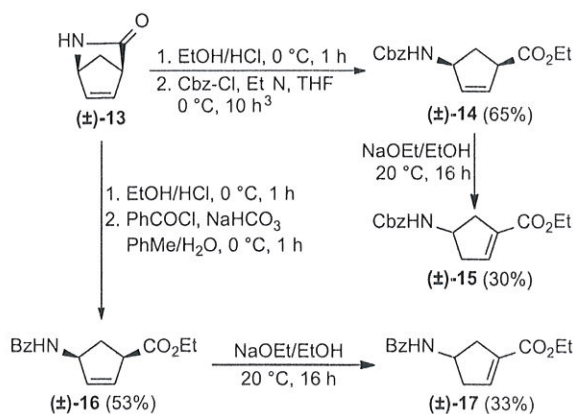
Elarofiban (RWJ-53308): vérárvadásgátló hatás

3. ábra. *N*-heterociklusos β -aminosav egységet tartalmazó bioaktív vegyületek4. ábra. β -Aminoészter kiindulási anyagok és előállításuk. DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én.

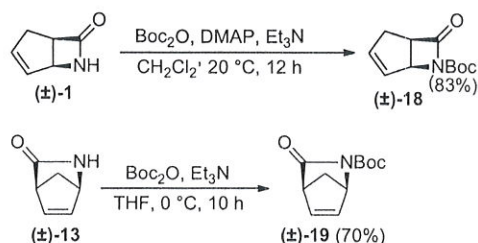
E laktámok savas etanolízise a *cisz*- β -amino-etilészterek hidrokloridjait eredményezi, amelyek reakciója Cbz-Cl vagy PhCOCl reagensekkel a kívánt *N*-védett *cisz*- β -amino-etilésztereket adja. E vegyületekből nátrium-etoxid-dal végzett epimerizációval nyerhetők az *N*-védett *transz*- β -amino-etilészterek.^{16,41-43}

Az analóg benzilészterek előállításához a laktámokat savas hidrolízisnek vetettük alá, majd a kapott *cisz*- β -aminosav-hidrokloridokat Boc_2O -val reagáltatva előállítottuk az *N*-Boc védett *cisz*- β -aminosavakat. Ezeket DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én) jelenlétében benzil-kloriddal reagáltatva 3 óra alatt csak *O*-alkilezés megy végbe (és *N*-Boc védett *cisz*- β -amino-benzilészterek képződnek), míg a reakcióidőt 24 órára növelve a báziskatalizált epimerizáció is végbemegy (és *N*-Boc védett *transz*- β -amino-benzilészterek keletkeznek). Fontos, hogy a kapott benzilészterek ortogonálisan védettek (a Boc csoport enyhe savas kezeléssel, míg az *O*-benzilcsoport hidrogenolízissel szelektíven lehasítható), ez növeli a belőlük előállítható termékek szintetikus potenciálját is.³²

A *cisz*- γ -aminoészter kiindulási anyagokat szintén ismert úton állítottuk elő, Vince-laktámból savas etanolízist követő *N*-védéssel. A *cisz* vegyületeket nátrium-etoxid-dal kezelve az észtercsoporthoz képest α -helyzetű proton lehasadt ugyan, de a várt epimerizáció helyett $\text{C}=\text{C}$ kötésvándorlás következett be (5. ábra). Ennek oka a kiterjedt konjugáció [a (±)-15 és (±)-17 termékekben az olefinkötés és a karbonilcsoport konjugált helyzetű].²⁹

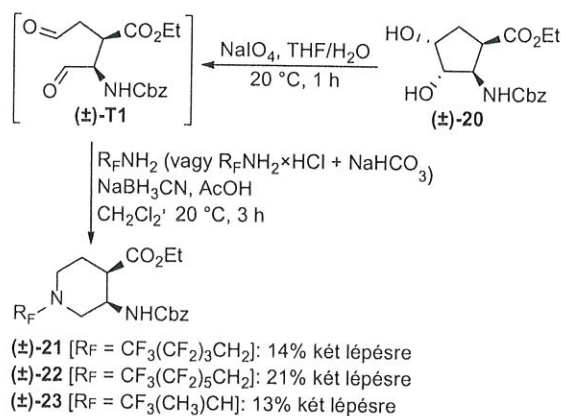
5. ábra. γ -Aminoészter kiindulási anyagok előállítása

Két *N*-Boc védett laktámot is előállítottunk (6. ábra).^{29,32}

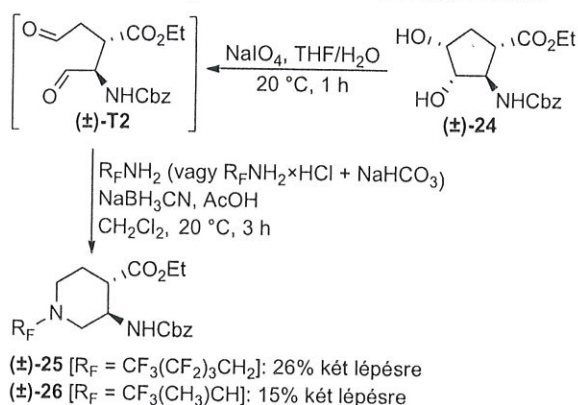
6. ábra. *N*-Boc védett laktámok előállítása, (DMAP: 4-dimetilaminopiridin)

2.2. Piperidinvázis β -aminosavszármazékok szintézisei

A (\pm) -20 diolt, illetve (\pm) -24 jelű sztereoizomerét vetettük alá oxidatív gyűrűnyitásnak. E diolok a (\pm) -4, illetve (\pm) -5 aminoészterek katalitikus mennyiségű OsO_4 -al, sztöchiometrikus mennyiségű *N*-metilmorfolin-*N*-oxid (NMO) jelenlétében végzett diasztereoszelektív *szin*-dihidroxilálásával állíthatók elő.¹⁶ A diolokból perjodát hatására keletkező (\pm) -T1 és (\pm) -T2 dialdehydeket bomlékonyságuk miatt izolálás nélkül vetettük alá a redukatív aminálásnak. Ez utóbbi lépés során a dialdehydet az aminnal (vagy NaHCO_3 jelenlétében az amin hidrokloridjával) 10 percig kevertettük szobahőmérsékleten diklórmetánban, majd nátrium-cianoborohidrid és pár csepp ecetsav hozzáadása után a megadott ideig folytattuk a kevertetést. A kívánt piperidinvázis aminoészterek mérsékelt hozammal keletkeztek (7-8. ábra).³⁰



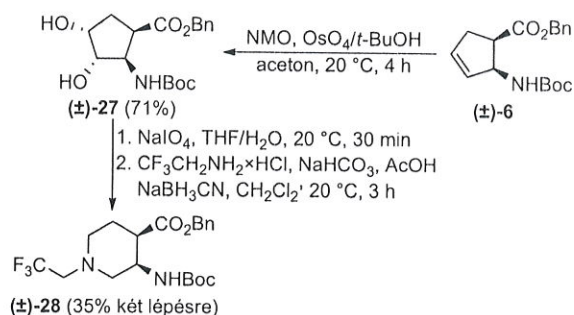
7. ábra. Piperidinvázis β -aminoészterek szintézise a (\pm) -18 diolból



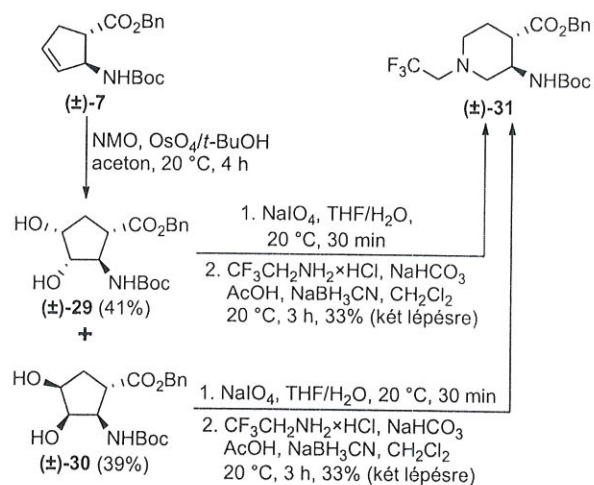
8. ábra. Piperidinvázis β -aminoészterek szintézise a (\pm) -24 diolból

Ezt követően az ortogonálisan védett (\pm) -6 és (\pm) -7 aminoésztereket dihidroxiláltuk. Érdekes módon a (\pm) -7 vegyület átalakulása nem volt diasztereoszelektív, két diol képződött közel azonos mennyiségben, ami feltehetően szterikus okokkal magyarázható a termékek képződése, a benzilészter funkció térgátlása szolgálhat ehhez a jelenséghez magyarázatul. Ez amiatt furcsa, mert a legtöbb cikloalkénvázis β -aminoésztert az OsO_4 csak a kevésbé térgátolt oldalról támadja, és egyetlen termék képződik (pl. a (\pm) -5 etilészter dihidroxilálása során kizárólag a (\pm) -24 diol kelet-

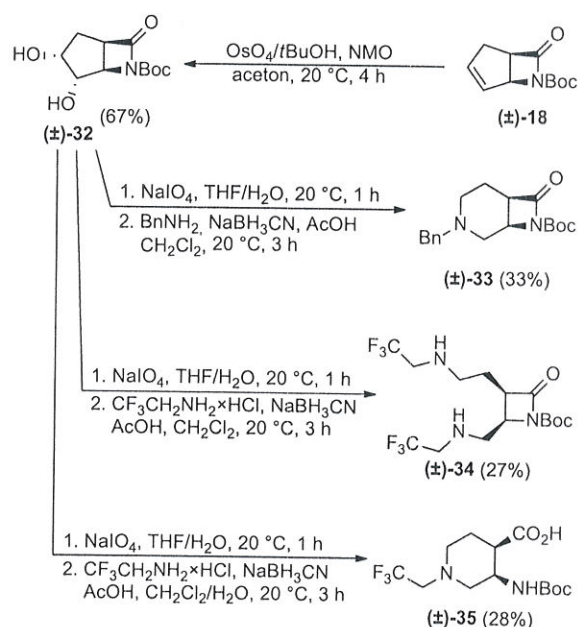
kezik). A kapott (\pm) -27, (\pm) -29 és (\pm) -30 vegyületeket perjodátos diolhasítással, majd 2,2,2-trifluoetilammal végzett kettős redukatív aminálással sikeresen átalakítottuk a kívánt piperidinvázis (\pm) -28 és (\pm) -31 termékekké (9-10. ábra).³²



9. ábra. Piperidinvázis β -aminoészterek szintézise a (\pm) -6 vegyületből. (NMO: *N*-metilmorfolin-*N*-oxid).



10. ábra. Piperidinvázis β -aminoészterek szintézise a (\pm) -7 vegyületből

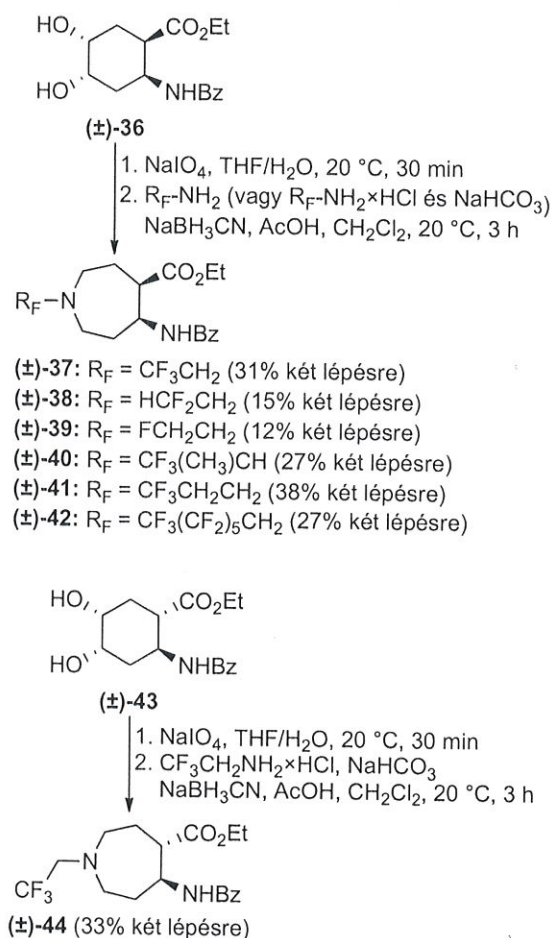


11. ábra. Piperidinvázis vegyületek szintézise a (\pm) -18 laktámból

Végül az *N*-Boc védett (\pm)-**18** laktámot vetettük alá a szintetikus protokollnak (diasztereoselektív dihidroxilálás, perjodátos hasítás, majd redukív aminálás). A végeredmény nagyban függött a redukív aminálás körülményeitől (11. ábra). Vízmentes körülmények között benzilammal a kívánt piperidinnel kondenzált (\pm)-**33** laktámot kaptuk. Ugyanezen körülmények között, de benzilamin helyett 2,2,2-trifluoretilamint használva a dialdehyd közttermék két aminomolekulával reagált, és elmaradt a gyűrűzáródás. A ciklizációval járó kettős redukív amináláshoz a 2,2,2-trifluoretilamint $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ elegyben kellett alkalmazni, de ebben az esetben a reakciót a laktámgyűrű hidrolízise kísérte.³²

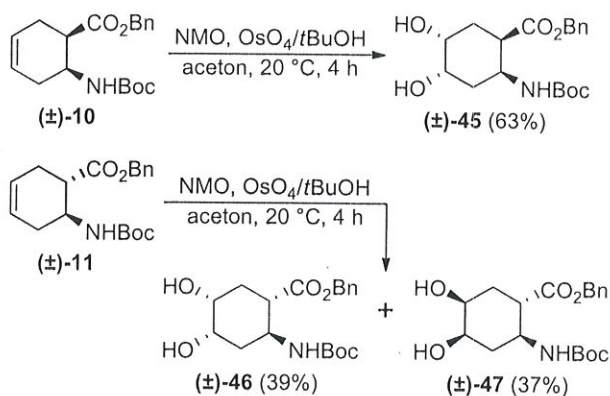
2.3. Azeopánvázis β -aminosavszármazékok szintézise

Figyelembe véve az azeopángyűrűs vegyületek gyógyászati jelentőségét (lásd pl. a klomipramint, a (\pm)-fenoldopámot az 1. ábrán),^{4,6} a fenti szintézisutat ki kívántuk terjeszteni azeopánvázis β -aminoészterek előállítására. Először a korábban már ismert (\pm)-**36** és (\pm)-**43** jelű dihidroxilált ciklohexánvázis β -aminoészterek⁴² gyűrűjét hasítottuk fel perjodáttal, majd a kapott dialdehydekeket különféle fluortartalmú aminokkal redukív aminálásnak vetettük alá (12. ábra).^{30,32}

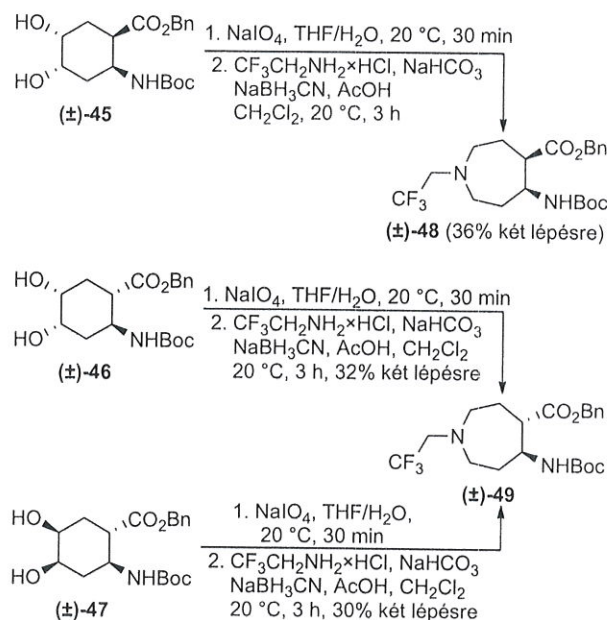


12. ábra. Azeopánvázis vegyületek szintézise a (\pm)-**36** és (\pm)-**43** diolokból

Ezt követően elvégeztük a (\pm)-**10** és (\pm)-**11** benzilészterek dihidroxilálását (13. ábra). Az utóbbi vegyület esetében (ciklopenténvázis analógjához, a (\pm)-**7** jelű molekulához hasonlóan) a folyamat nem volt sztereoselektív, két termék keletkezett közel 1:1 arányban. Az előállított (\pm)-**45**, (\pm)-**47** és (\pm)-**49** diolokból perjodátos hasítással, majd trifluoretilammal végzett redukív aminálással a kívánt azeopánvázis, ortogonálisan védett β -aminoészterek keletkeztek mérsékelt hozammal (14. ábra).³²

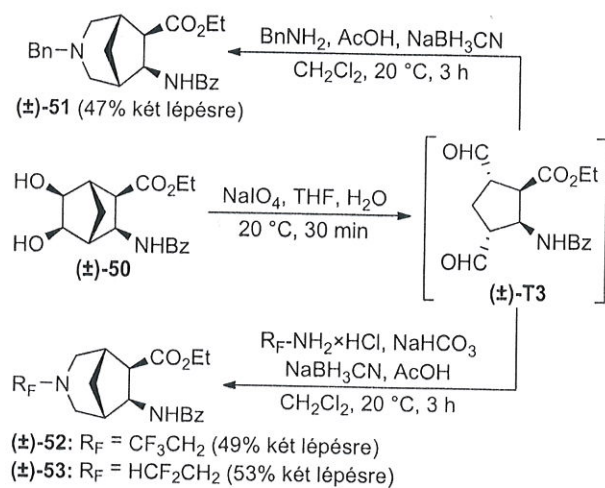


13. ábra. A (\pm)-**10** és (\pm)-**11** benzilészterek dihidroxilálása



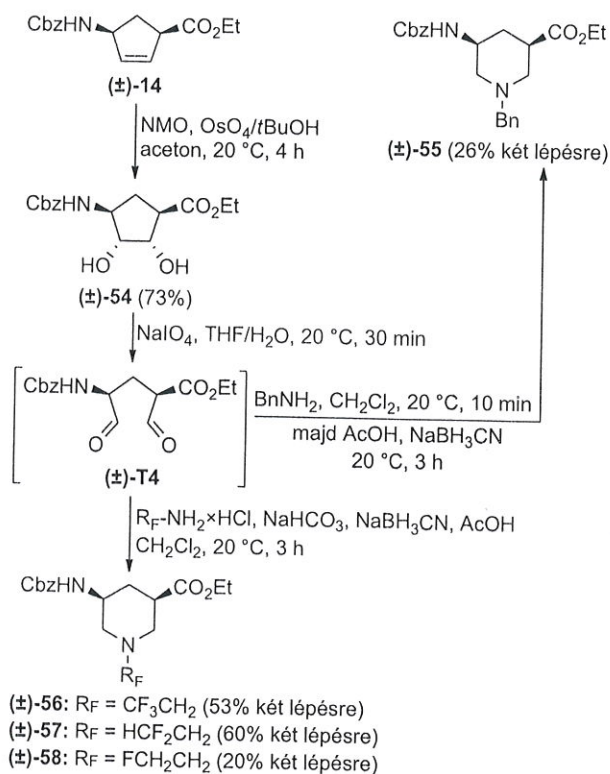
14. ábra. Ortogonálisan védett azeopánvázis β -aminoészterek szintézise

Végül a már ismert [a (\pm)-**12** β -aminoészter dihidroxilálásával előállítható]⁴³ (\pm)-**50** diol átalakítására került sor. Az oxidatív hasítással kapott (\pm)-**T3** dialdehydből fluorozott és fluort nem tartalmazó aminokkal is jó hozamban keletkeztek a kívánt biciklusos termékek (15. ábra).³²

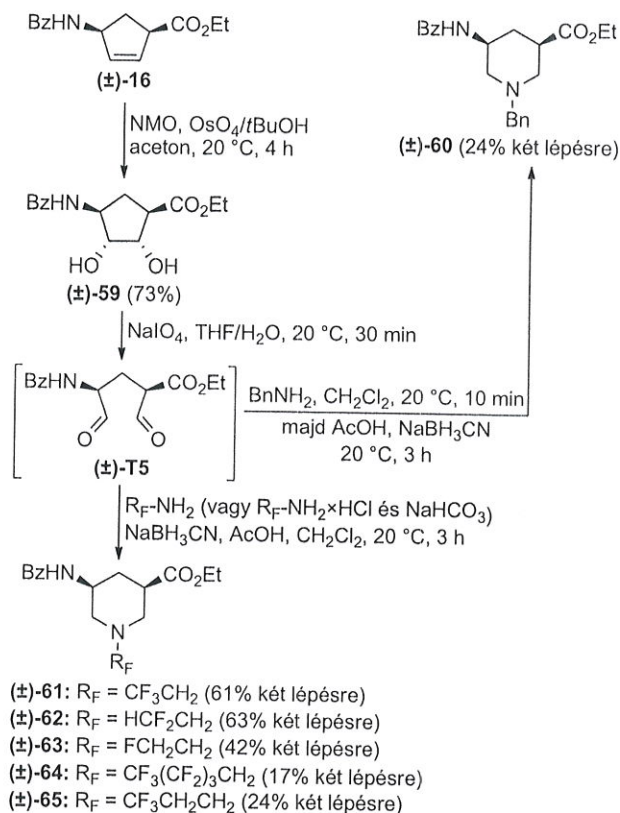


15. ábra. Áthidalt azepángyűrűs β-aminoészterek szintézise

2.4. Piperidinvázis γ-aminosavszármazékok szintézise



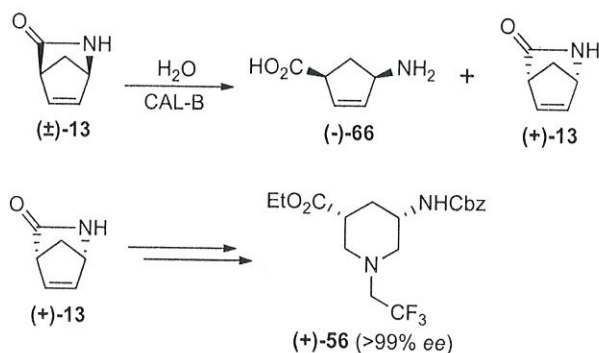
16. ábra. N-Cbz védett piperidinvázis γ-aminoészterek szintézisei



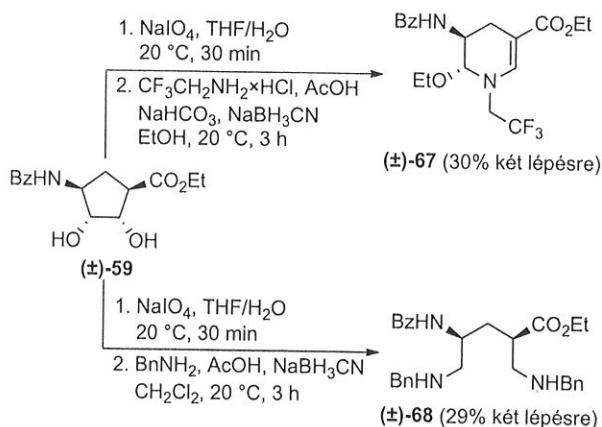
17. ábra. N-Bz védett piperidinvázis γ-aminoészterek szintézisei

A piperidinvázis γ-aminosavszármazékok előállításának első lépése a (±)-14 és (±)-16 vegyületek dihidroxilálása volt. Ez sztereoselektíven a (±)-54 és (±)-59 diolokat eredményezte. Ezeket perjodáttal kezeltük, majd végrehajtottuk a redukciós aminálást. Amennyiben az amin (vagy az amin-hidrokloridot és NaHCO_3 -ot) az ecetsav és a cianoborohidrid előtt 10 perccel adtuk az elegyhez, a kívánt N-heterociklusos termékek keletkeztek (16-17. ábra).²⁹

Intézetünkben korábban már kidolgozták a Vince-laktám kinetikus rezolválását (az egyik enantiomer *Candida antarctica* B lipázzal szelektíven hidrolizálható).⁴⁴ Az így hozzáférhető (+)-13 laktámból az 5. ábrán és 16. ábrán látható szintézisutatót követve sikeresen előállítottuk a (+)-56 γ-aminoésztert (18. ábra).²⁹ Ezzel bemutattuk, hogy a 16-17. ábrán látható vegyületek enantiomertiszta formában is hozzáférhetőek, ami többek között az esetleges jövőbeli biológiai hatásvizsgálatok során igen hasznos lehet.

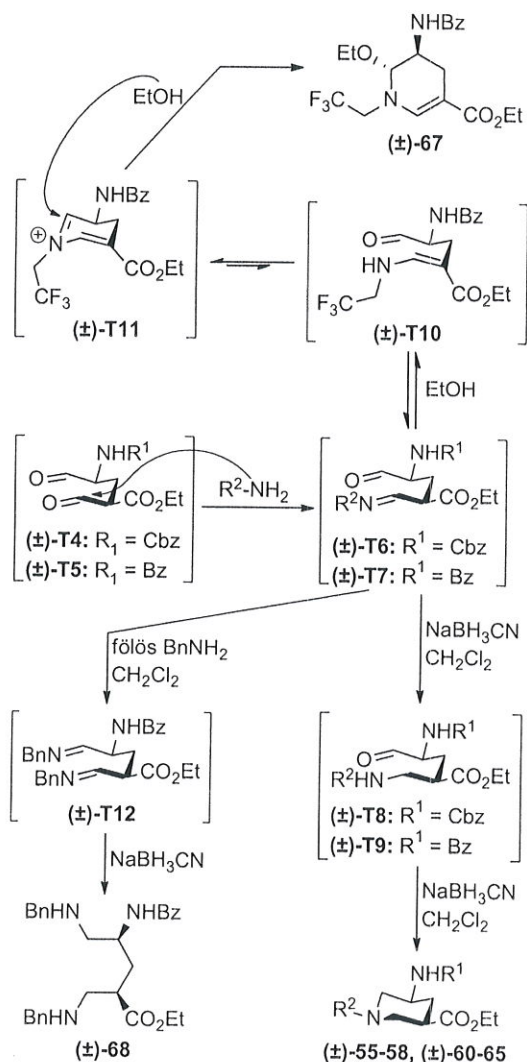
18. ábra. Enantiomertiszta (+)-56 γ -aminoészter előállítás

További kísérleteink megmutatták, hogy a redukzív aminálás végeredménye érzékenyen függ a reakció körülményeitől. Amennyiben a (±)-T5 dialdehyd redukzív aminálását etanolban végeztük, a redukció elmaradt, és 1 molekula EtOH nukleofil addíciója révén az aminál és énamin szerkezeti egységeket tartalmazó (±)-67 termék keletkezett. Másik érdekes tapasztalatunk volt, hogy ha a (±)-T5 dialdehyd diklórmétános oldatához az NaBH₃CN-t és az ecetsavat nem 10 perccel az amin-hidroklorid és az NaHCO₃ után adtuk hozzá, hanem azokkal egy időben, akkor a kettős redukatív aminálás gyűrűzáródás nélkül történt, és a (±)-68 vegyület képződött (19. ábra).²⁹



19. ábra. A redukzív aminálás körülményeinek hatása a folyamatra

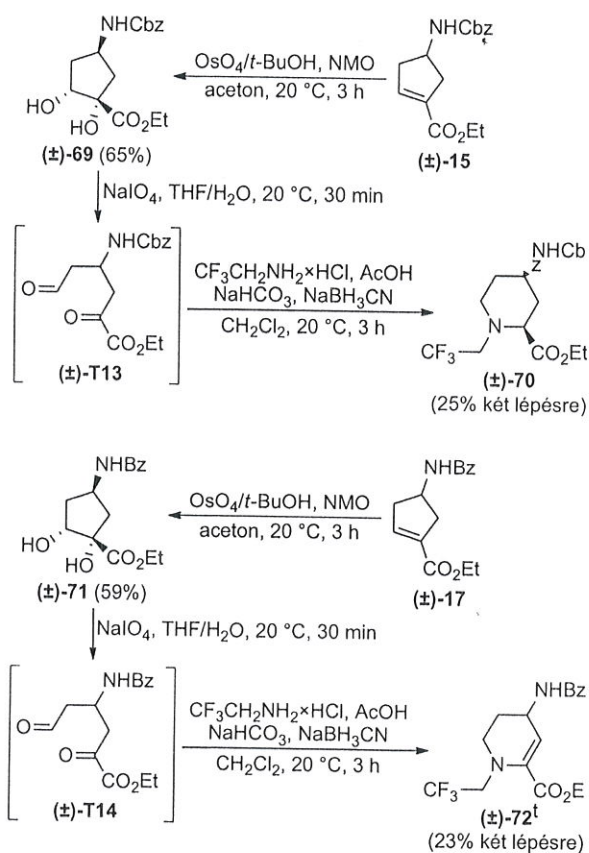
A fenti folyamatok feltételezett mechanizmusát a 20. ábra mutatja be. Figyelemre érdemes, hogy a (±)-T4 és (±)-T5 közttermékek aktív metincsoportjai nem racemizálódtak (noha az egyikhez formil- és észtercsoport is kapcsolódik). A kiindulási anyagok *cis* szerkezetének megmaradásához az is hozzájárulhat, hogy a (±)-T8 és (±)-T9 közttermékek gyűrű-záródása egy hattagú gyűrűs átmeneti állapotban keresztül történik, ahol az észter- és az aminocsoport diekvatoriális elrendeződése kedvezményezett.²⁹



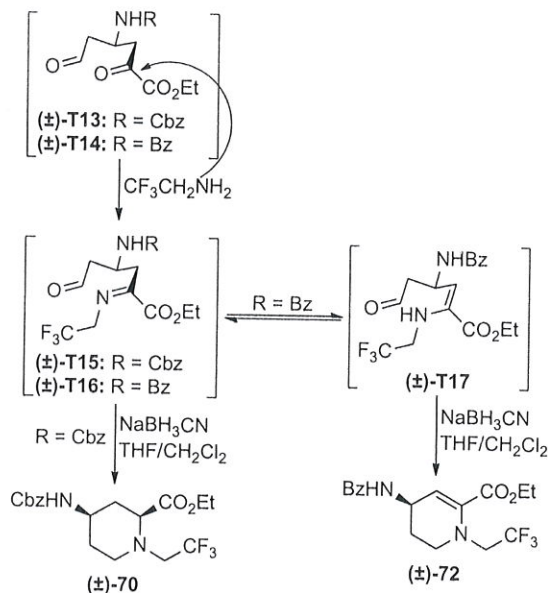
20. ábra. A 16-19. ábrákon látható redukzív aminálások mechanizmusai

Ezt követően regioizomer piperidinvázis γ -aminoészterek előállítását tűztük ki célul (21. ábra). Az első lépés a (±)-15 és (±)-17 γ -aminoészterek dihidroxilálása volt, ami sztereo-szelektíven játszódott le. Az *N*-Cbz védett (±)-69 diolból oxidatív gyűrűhasítással, majd 2,2,2-trifluoretilammal végzett redukzív aminálással a várt (±)-70 termék keletkezett. Az *N*Bz védett (±)-71 diol azonos körülmények között viszont a tetrahidropiridinvázis (±)-72 terméket adta.²⁹

Feltételezhető, hogy az amin először a (±)-T13 és (±)-T14 intermedierekben található α -oxoészter egység oxocsoport szénatomját támadja. A képződött konjugált iminek közül az *N*-Cbz védett (±)-T15 redukálódik aminná, amit egy diasztereoselektív intramolekuláris redukatív aminálás követ, a (±)-70 terméket eredményezve. Az *N*-Bz védett (±)-T16 imin viszont a (±)-T17 énaminná tautomerizálódik, amelyen végbe-megy ugyan az intramolekuláris redukatív aminálás, de közben az énamin egység redukciója elmarad (22. ábra).²⁹



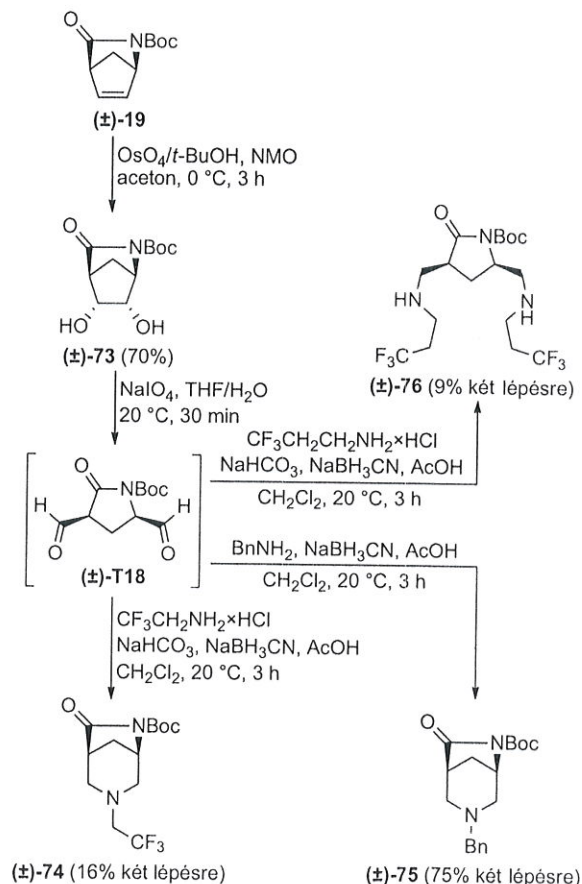
21. ábra. Azaheterociklusos γ -aminoészterek előállítása a (±)-15 és (±)-17 telítetlen szubsztátokból



22. ábra. A (±)-70 és (±)-72 vegyületek képződésének mechanizmusa

Végül piperidingyűrűvel kondenzált γ -laktámok szintézisét kíséreltük meg. Az *N*-Boc védett Vince-laktám (±)-19 dihidroxilálása sztereoselektíven a (±)-73 terméket adta, amelyet NaIO₄ a (±)-T18 diformilpirrolidinonná alakít. E köztitermék redukív aminálása 2,2,2-trifluoretila-

minnal, illetve benzilammal gyűrűzáródással járt, ám 3,3,3-trifluorpropilammal alkalmazva a ciklizáció elmaradt és a diaminolaktám (±)-76 keletkezett (23. ábra).²⁹



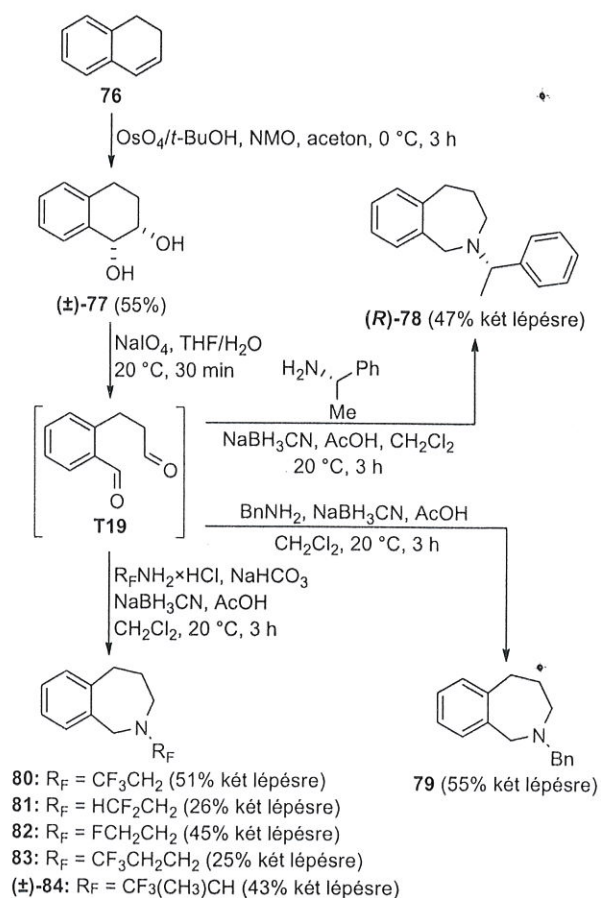
23. ábra. Fluortartalmú γ -laktámok szintézisei redukív aminálás révén

2.5. Benzazepinek szintézise

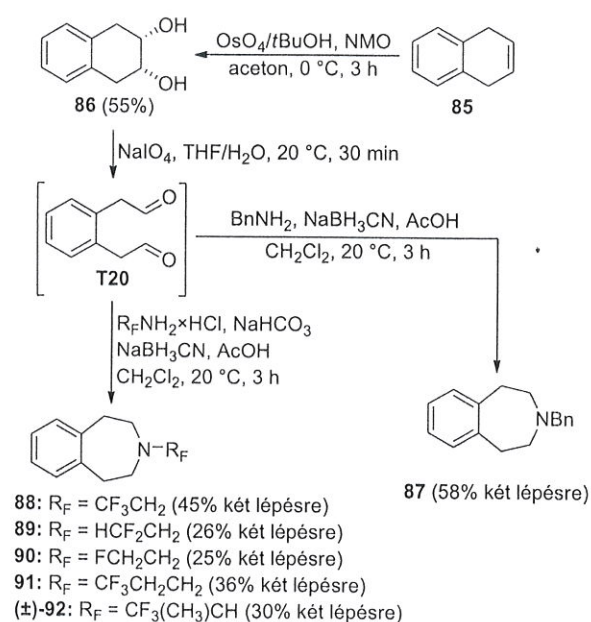
Számos benzazepinvázis vegyületet alkalmaznak gyógyszerként (lásd pl. a klomipramint, a (±)-fenoldopámot az 1. ábrán),^{4,6} ezért célul tűztük egy új szintetikus stratégia kidolgozását ilyen vegyületek (főleg fluortartalmú képviselőik) előállítására. Ezt könnyen hozzáférhető dihidronaftalinnal gyűrűbővítésével kívántuk elérni (az alapelv a 2. ábrán látható).

Először a 76 jelű 1,2-dihidronaftalint vetettük alá dihidroxilálásnak, amit a keletkezett (±)-77 diol peroxidos hasítása követett. A képződő T19 dialdehidet (*R*)- α -metilbenzilammal vagy benzilammal reagáltatva gyűrű-záródással járó kettős redukív aminálás révén a kívánt (R)-78 és 79 jelű benzazepinek keletkeztek. Az előbbi vegyület keletkezése igazolja, hogy a szintézismódszer enantiomertiszta termékek előállítására is alkalmas. Ezt követően a redukív aminálást fluorozott aminokkal is eredményesen elvégeztük (24. ábra).³¹

A módszert 1,4-dihidronaftalinra is sikeresen kiterjesztettük (25. ábra).³¹



24. ábra. Benzo[c]azepinek szintézisei



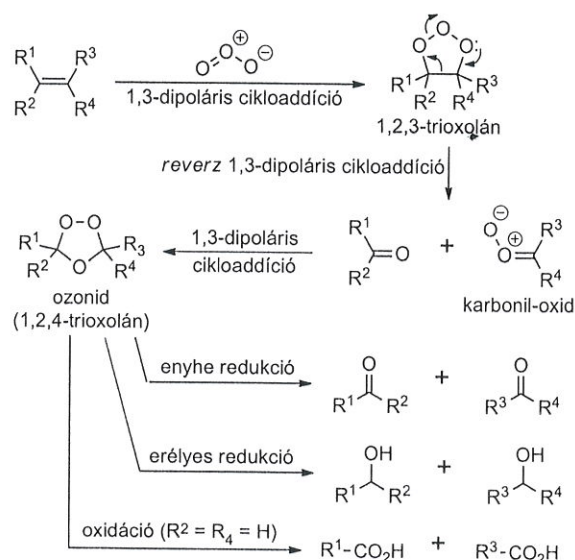
25. ábra. Benzo[d]azepinek szintézisei

2.6. N-heterociklusok szintézise ozonolízis/reduktív aminálás révén

Az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb figyelem irányult a kémiai folyamatok környezeti hatásaira és fenntarthatóságára. Fontos céllá vált a gazdaságosság, az energia-hatékonyság, a biztonság növelése, a hulladékképződés csökkentése (különösen a veszélyes, pl. mérgező hulladékoké), az atomhatékonyság növelése és a megújuló alapanyagok használata. Néhány gyakori megoldás e problémákra: katalitikus eljárások használata (ezek tipikusan nagyobb atomhatékonyságúak a nemkatalitikus folyamatoknál), a folyamatok egy reakcióedényben történő végrehajtása („one-pot” eljárások, ezek a tisztítási lépések számának csökkentése révén csökkentik a hulladék-képződést és időt takarítanak meg), oldószermentes körülmények használata (csökkenti a hulladékképződést), vagy környezetbarát oldószerek alkalmazása (ez a képződő hulladék ártalmasságát csökkenti).⁴⁵⁻⁴⁸

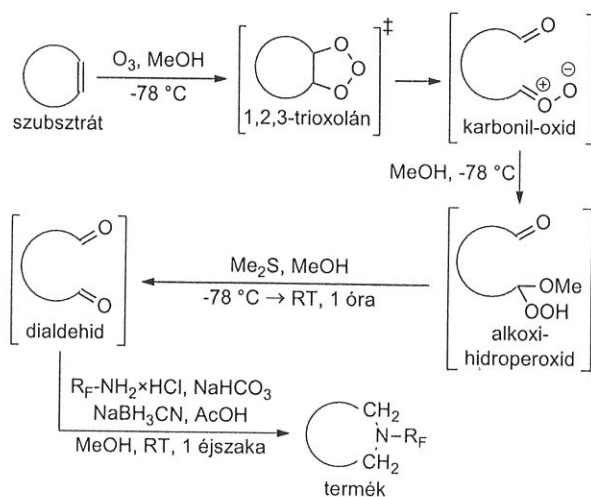
A cikloolefinek oxidatív gyűrűnyitásának eddig tárgyalt kétlépéses megoldása (dihidroxilálás ozmium-tetroxid-dal, majd a kapott diol hasítása perjodáttal) sajnos nem igazán felel meg a fenti kritériumoknak. A dihidroxilálás során a sztöchiometrikus mennyiségű NMO kooxidáns alkalmazása csökkenti ugyan a hulladék nehézfém-tartalmát (sztöchio-metrikus mennyiségű OsO₄ helyett katalitikus mennyiség is elég), de teljesen nem szünteti meg a problémát és a keletkező N-metilmorfolin növeli a szerves hulladék mennyiségét. A diolhasítás során pedig sztöchiometrikus mennyiségű szervesetlen hulladék (NaIO₃) keletkezik. Az sem ideális, hogy a végterméken kívül a diol köztterméket is oszlopkromatográfiás eljárással szükséges tisztítani, mert ez növeli az oldószer, illetve szilikagél igényt.

Az oxidatív gyűrűnyitásra vonatkozó szakirodalmat áttekintve figyelmünk az ozonolízisre irányult. A folyamat mechanizmusa a 26. ábrán látható: az ózon és az alkén egymás utáni periciklusos reakciólépések eredményeként 1,2,4-trioxolánná alakul, amely több irányba is továbbalakítható. Mivel az ózon bomlékony, ezért helyben állítják elő ózongenerátorral (ez csendes elektromos kisüléseket vezet át levegőn, amelynek hatására annak oxigéntartalma részben ózonná alakul át) és a reakciót általában szárazjeges hűtéssel hajtják végre.⁴⁹⁻⁵¹



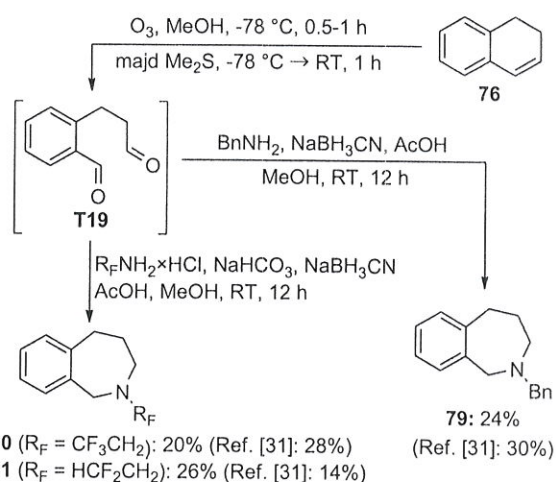
26. ábra. Az ozonolízis mechanizmusa és az ozonidok néhány lehetséges továbbalakítása

Amennyiben az ozonolízis végcélja a megfelelő oxoegyületek előállítása (ez volt a helyzet a mi esetünkben), a folyamatot célszerű metanolban végre-hajtani. Ez esetben a karbonil-oxid az alkohollal reagál, és alkoxi-hidroperoxidok keletkeznek (lásd 27. ábra), amelyek kevésbé robbanékonyak az ozonidoknál és könnyebben redukálódnak. A redukció több módon is megvalósítható (pl. Ph_3P , Zn/AcOH vagy Me_2S).⁴⁹⁻⁵⁰



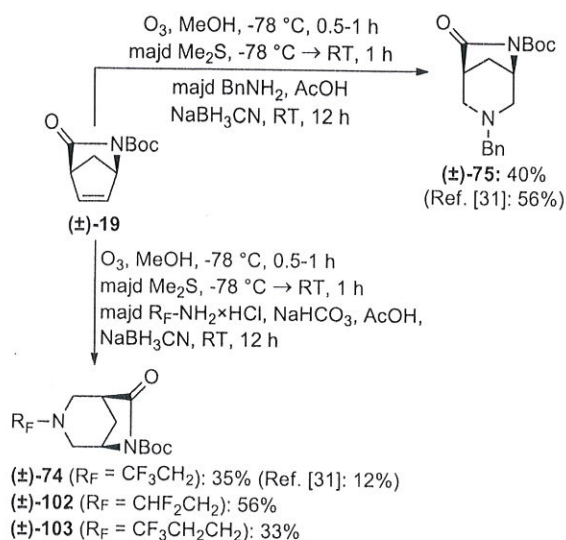
27. ábra. Fluortartalmú *N*-heterociklusok szintézise ozonolízis/reduktív aminálás révén

Összességében egy háromlépéses „one-pot” eljárás körvonalazódott előttünk (27. ábra). A cikloalkén szubsztrát ozonolízise metanolban (dimetil-szulfidos redukzív feldolgozás mellett) a dialdehyd köztermék metanolos oldatát eredményezi, amely közvetlenül használható a redukatív amináláshoz. A korábbi módszerhez képest ez a szintézisút lényegesen „zöldebbnek” tűnt: jóval kevesebb szerves, illetve szervetlen hulladék keletkezik (az oxidatív gyűrűnyitáshoz csak elektromos áramra, levegőre és dimetil-szulfidra van szükség; továbbá egyedül a végterméket kell oszlopkromatográfiás eljárással tisztítani), nem igényel drága és mérgező ozmium-tetroxidot, valamint kisebb az időigénye. A részlépések számának csökkenésétől az összhozam javulását is vártuk.³³

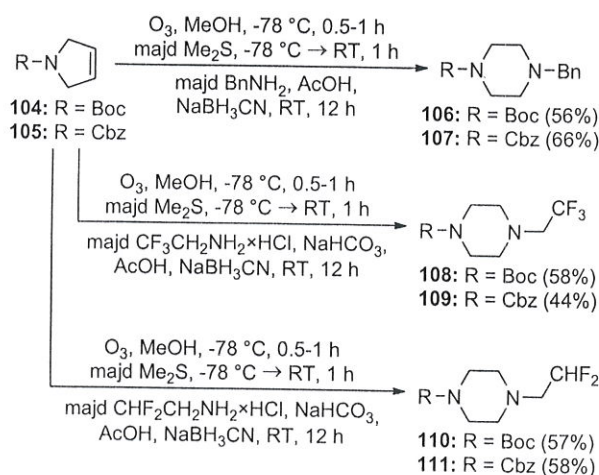


28. ábra. Benzo[c]azepinek szintézisei ozonolízis/reduktív aminálás révén

Ezután célul tűztük ki a szintézisút kiterjesztését. A **104** és **105** *N*-védett 3-pirrolinok átalakítására került sor. Benzilaminnal és fluorozott aminokkal is a kívánt piperazinok képződtek közepes termeléssel (32. ábra).³³



31. ábra. Ozonolízis/reduktív aminálás a (±)-19 γ -laktámon



32. ábra. Ozonolízis/reduktív aminálás *N*-védett 3-pirrolinokon

3. Összefoglalás

Kutatómunkánk első felében egy egyszerű megközelítést alkalmaztunk fluortartalmú, funkcionizált azahe-tero-ciklusos vegyületek sztereokontrollált előállítására. Először oxidatív gyűrűnyitást hajtottunk végre telítetlen gyűrűs szubsztrátokon (ez 2 lépésben történt, OsO_4/NMO rendszerrel végrehajtott dihidroxilálást követő perjodátos diolhasítással), majd a kapott dialdehideket izolálás nélkül reduktív aminálásnak vetettük alá 1 ekvivalens aminnal (vagy amin-hidrokloriddal). Főleg fluortartalmú aminokat alkalmaztunk (fluorozott építőelem stratégia). Az esetek többségében gyűrűzáródással járó kettős reduktív aminálás történt, és a kívánt *N*-heterociklusos termékek képződtek. A teljes folyamat gyűrűbővüléssel járt.²⁹⁻³²

A β - és γ -aminoészter kiindulási anyagokat könnyen elérhető telítetlen biciklusos β - és γ -laktámok hetero-gyűrűjének nyitásával állítottuk elő. Az elsődlegesen keletkező termékekben az aminocsoport és az észtercsoport relatív térállása *cisz*. β -Aminoészterek esetében bázikus közegben végzett epimerizációval (ezt az észtercsoporthoz képest α -helyzetű aktív hidrogén teszi lehetővé) a *transz* diasztereomerek is hozzáférhetők. A γ -aminoészterek analóg kezelése epimerizáció helyett a $\text{C}=\text{C}$ kötés vándorlásával járt, de a kapott regioizomer γ -aminoészterek is alkalmas kiindulási anyagoknak bizonyultak. Végül néhány *N*-Boc védett laktámot is előállítottunk.^{16,29,32,38-43}

A ciklopenténvázis β -aminoészterek átalakítása fluorozott piperidinvázis vegyületekké (köztük ortogonálisan védett származékokká) problémamentesen lezajlott, bár a termékek hozama alacsony vagy mérsékelt volt. A ciklopenténvázis *N*-Boc védett (±)-18 laktám analóg átalakítása azonban csak benzilaminnal sikerült (2,2,2-trifluoretilaminnal vízmentes körülmények között a piperidingyűrű záródása elmaradt, míg víz jelenlétében a laktámgyűrű hidrolitikus nyitása kísérte).^{30,32}

Ciklohexénvázis β -aminoészterekből azepánvázis, míg norbornénvázis β -aminoészterekből áthidalt azepánvázis fluortartalmú *N*-heterociklusokat szintetizáltunk mérsékelt, illetve jó hozammal.^{30,32}

A regioizomer ciklopenténvázis γ -aminoészterek fluoro-zott piperidinekké történő átalakítását sikeresen megvalósítottuk. Enantiomertiszta Vince laktámból kiindulva demonstráltuk, hogy a szintézisút alkalmas enantiomertiszta termékek előállítására is. Megállapítottuk, hogy a reakció kimenetele érzékeny az oldószerre és a reagensok adagolási sorrendjére. Az *N*-Boc védett (±)-19 γ -laktámból is sikerrel szintetizáltunk áthidalt piperidinvázis vegyületeket.²⁹

A szubsztrátkört kiterjesztettük 1,2- és 1,4-dihidronaftalin-ra is, amelyekből fluortartalmú benzazepineket szintetizáltunk mérsékelt hozamban.³¹

Kutatómunkánk második felében egy új, rövidebb és környezetbarátabb szintézisutat dolgoztunk ki: a telítetlen kiindulási anyagot ozonolízisnek vetettük alá reduktív feldolgozás mellett, majd a kapott dialdehid-oddal végrehajtottuk a reduktív aminálást. Ez a „one-pot” eljárás jól bevált változatos fluortartalmú *N*-heterociklusok (benzo[c]azepinek, piperidin- és azepánvázis β -amino-észterek, áthidalt piperidinvázis γ -laktámok) szintézisére. A már ismert termékek esetében az összhozam magasabb volt, mint a korábbi eljárással. A ciklopenténvázis *N*-Boc védett (±)-18 laktám átalakítása során az új módszer olyan fluortartalmú, piperidinvázissal kondenzált β -laktámok szintézisére is lehetővé tette, ami az eredeti eljárással nem volt lehetséges. A módszer fluortartalmú piperazinok szintézisére is kiterjesztettük.³³

Köszönetnyilvánítás

A kutatást a K 119282 és FK 134586 nyilvántartási számú NKFIH/OTKA pályázatok, a GINOP-2.3.2-15-2016-00014, GINOP-2.3.2-15-2016-00034 és GINOP-2.3.2-15-2016-00038), az EFOP-3.6.1-16-2016-00008 projekt, valamint az EMMI 20391-3/2018/FEKUSTRAT pályázata támogatta.

Hivatkozások

- Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
<https://doi.org/10.1021/jm501100b>
- Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859.
<https://doi.org/10.1021/jm4017625>
- Aniszewski, T. *Alkaloids. Chemistry, Biology, Ecology, and Applications. Second edition*, Elsevier, Amsterdam, **2015**. ISBN: 978-0-444-59433-4.
<https://doi.org/10.1016/C2011-0-04166-2>
- Banfi, L.; Basso, A.; Lambruschini, C.; Moni, L.; Riva, R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 382–408.
<https://doi.org/10.1007/s10593-017-2065-1>
- McMahon, T. C.; Medina, J. M.; Yang, Y.-F.; Simmons, B. J.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4082–4085.
<https://doi.org/10.1021/jacs.5b01589>
- Murphy, R. L.; Montaner, J. *Expert Opin. Investig. Drugs* **1996**, *5*, 1183–1199.
<https://doi.org/10.1517/13543784.5.9.1183>
- Han, J.; Kiss, L.; Mei, H.; Remete, A. M.; Ponikvar-Svet, M.; Sedgwick, D. M.; Roman, R.; Fustero, S.; Moriwaki, H.; Soloshonok, V. A. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4678–4742.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01263>
- Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633–10640.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00830>
- Ogawa, Y.; Tokunaga, E.; Kobayashi, O.; Hirai, K.; Shibata, N. *iScience* **2020**, *23*, 101467.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101467>
- Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6528–6534.
<https://doi.org/10.1039/c1ob05648d>
- Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4993–5001.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201100583>
- Nonn, M.; Kiss, L.; Hänninen, M. M.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Chem. Biodivers.* **2012**, *9*, 2571–2580.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.201200323>
- Kiss, L.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1164–1169.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.9.130>
- Kiss, L.; Nonn, M.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4070–4076.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201402121>
- Nonn, M.; Kiss, L.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, F.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1074–1077.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00182>
- Ábrahám, R. A.; Kiss, L.; Barrio, P.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7526–7535.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.10.005>
- Kiss, L.; Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 781–787.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.12.017>
- Kiss, L.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 3376–3381.
<https://doi.org/10.1002/asia.201601046>
- Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Molecules* **2016**, *21*, 1493.
<https://doi.org/10.3390/molecules21111493>
- Kiss, L.; Petrovski, Á.; Vass, C.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, F. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 3049–3052.
<https://doi.org/10.1002/slct.201700403>
- Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2364–2371.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.13.233>
- Remete, A. M.; Nonn, M.; Fustero, S.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3735–3742.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201800057>
- Nonn, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Fluorine Notes* **2018**, *116*.
<https://doi.org/10.17677/fn20714807.2018.01.01>
- Remete, A. M.; Benke, Z.; Kiss, L. *Fluorine Notes* **2019**, *127*.
<https://doi.org/10.17677/fn20714807.2019.06.02>
- Remete, A. M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Fluorine Notes* **2017**, *113*.
<https://doi.org/10.17677/fn20714807.2017.04.02>
- Remete, A. M.; Novák, T. T.; Nonn, M.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 2562–2575.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.16.208>
- Ábrahám, R. A.; Kiss, L.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Synthesis* **2017**, *49*, 1206–1213.
<https://doi.org/10.1055/s-0036-1588396>
- Ábrahám, R. A.; Fustero, S.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Synlett* **2018**, *29*, 2066–2070.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1609494>
- Ouchakour, L.; Ábrahám, R. A.; Forró, E.; Haukka, M.; Fülöp, F.; Kiss, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2202–2211.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201801540>
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201900384>
- Ouchakour, L.; Nonn, M.; Kiss, L. *Fluorine Notes* **2019**, *122*.
<https://doi.org/10.17677/fn20714807.2019.01.01>
- Ouchakour, L.; Nonn, M.; D'hooghe, M.; Kiss, L. *J. Fluorine Chem.* **2020**, *232*, 109466.
<https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109466>
- Nonn, M.; Kara, D.; Ouchakour, L.; Forró, E.; Haukka, M.; Kiss, L. *Synthesis* **2021**, *53*, 1163–1173.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1706637>
- Ouchakour, L.; Nonn, M.; Remete, A. M.; Kiss, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *28*, 3874–3885.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202100540>
- Kiss, L.; Fülöp, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1116–1169.
<https://doi.org/10.1021/cr300454h>
- Ott, G. R.; Asakawa, N.; Lu, Z.; Liu, R.-Q.; Covington, M. B.; Vaddi, K.; Qian, M.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Traskos, J. M.; Decicco, C. P.; Duan, J. J.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 694–699.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.059>
- Porter, E. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7324–7330.
<https://doi.org/10.1021/ja0260871>
- Damiano, B. P.; Mitchell, J. A.; Giardino, E.; Corcoran, T.; Haertlein, B. J.; de Garavilla, L.; Kauffman, J. A.; Hoekstra, W. J.; Maryanoff, B. E.; Andrade-Gordon, P. *Thromb. Res.* **2001**, *104*, 113–126.
[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(01\)00353-X](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(01)00353-X)
- Benedek, G.; Palkó, M.; Weber, E.; Martinek, T. A.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3724–3730.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200800345>
- Kiss, L.; Forró, E.; Martinek, T. A.; Bernáth, G.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5036–5043.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.03.068>

40. Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 573–575.
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2003.12.034>
41. Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8786–8790.
<https://doi.org/10.1021/jo701332v>
42. Cherepanova, M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2515–2522.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.02.063>
43. Kiss, L.; Cherepanova, M.; Forró, E.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2102–2107.
<https://doi.org/10.1002/chem.201203183>
44. Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5263–5268.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200800723>
45. Bryan, M. C.; Dillon, B.; Hamann, L. G.; Hughes, G. J.; Kopach, M. E.; Peterson, E. A.; Pourashraf, M.; Raheem, I.; Richardson, P.; Richter, D.; Sneddon, H. F. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6007–6021.
<https://doi.org/10.1021/jm400250p>
46. McElroy, C. R.; Constantinou, A.; Jones, L. C.; Summerton, L.; Clark, J. H.; *Green Chem.* **2015**, *17*, 3111–3132.
<https://doi.org/10.1039/C5GC00340G>
47. Bandichhor, R.; Bhattacharya, A.; Diorazio, L.; Dunn, P.; Fraunhofer, K.; Gallou, F.; Hayler, J.; Hickey, M.; Hinkley, B.; Hughes, D.; Humphreys, L.; Kaptein, B.; Mathew, S.; Oh, L.; Richardson, P.; White, T.; Wuyts, S. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 863–874.
<https://doi.org/10.1021/op500167y>
48. Marion, P.; Bernela, B.; Piccirilli, A.; Estrine, B.; Patouillard, N.; Guilbot, J.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2017**, *19*, 4973–4989.
<https://doi.org/10.1039/C7GC02006F>
49. Ornum, S. G. V.; Champeau, R. M.; Pariza, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990–3001.
<https://doi.org/10.1021/cr040682z>
50. Pappas, J. J.; Keaveney, W. P.; Gancher, E.; Berger, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4273–4278.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)76049-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)76049-7)
51. Vaz, M.; Courboin, D.; Winter, M.; Roth, P. M. C. *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1589–1597.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.1c00008>
52. Coldham, I.; Price, K. N.; Rathmell, R. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2111–2119.
<https://doi.org/10.1039/b303670g>

Application of reductive amination for the stereocontrolled synthesis of functionalized azaheterocycles

Functionalized azaheterocycles are highly important in synthetic and medicinal chemistry. Various bioactive natural products (e.g. alkaloids, antibiotics, amino acids, vitamins) contain such subunits, and a high number of synthetic *N*-heterocyclic compounds have considerable biological activity. As a consequence, many natural and synthetic azaheterocyclic molecules are in regular clinical use. For example, clomipramine is an antidepressant, (±)-fenoldopam is an antihypertensive agent, (±)-fentanyl is a painkiller, solifenacin is used to treat overactive bladder, nevirapine is an antiviral agent against the HIV-1 virus, while clopidogrel is an antiplatelet medication.^{1–6}

The fluorine atom is small and the most electronegative element. The C–F bond is very strong, highly polar but its further polarization is difficult. Therefore it favors orthogonal multipolar interactions over hydrogen bonding. Thanks to the above special properties, introduction of fluorine atoms into organic molecules often changes their chemical and pharmacological properties (such as stability and lipophilicity) beneficially. As a result, an increasing number of drugs and agrochemicals are fluorinated (currently, 30% of newly applied small-molecule drugs are organofluorine compounds).^{7–9}

In the Institute of Pharmaceutical Chemistry at the University of Szeged, synthesis of fluorine-containing functionalized small molecules is a traditional research topic.^{10–33} Taking into account the importance of *N*-heterocycles and fluorination, synthesis of fluorine-containing azaheterocycles (mainly β -amino acid derivatives) was also actively researched in the Institute, and a three-step method was developed to synthesize the target compounds from functionalized cycloalkenes. First, oxidative ring opening of the unsaturated substrates was accomplished in two steps (dihydroxylation with the OsO₄/NMO system, then cleavage of the formed diols with periodate). The resulting dialdehydes were unstable, so they were subjected to reductive amination with 1 equiv of fluorinated amine (or its hydrochloride) without isolation. Under these conditions, double reductive amination was accompanied by cyclization and *N*-fluoroalkylated *N*-heterocyclic products were formed.^{27–28} To sum up, this synthesis pathway is

accompanied by ring expansion, it is stereocontrolled (the chiral centers of the cycloolefin substrates remain intact), and utilizes fluorinated building blocks for fluorine introduction.

Our first goal was the extension of the above described synthetic method to new substrates.^{29–32} The necessary β - and γ -amino ester substrates were prepared via heteroring opening of easily accessible unsaturated bicyclic β - and γ -lactams. In the primarily formed *N*-protected amino esters, the relative arrangement of the two functional groups is *cis*. However, under basic conditions, *cis* β -amino esters underwent epimerization (thanks to the active hydrogen in α -position relative to the ester group) which made *trans* β -amino esters accessible too. This epimerization was usually achieved by NaOEt in EtOH. The case of *N*-Boc protected benzyl esters (which were prepared from the *N*-Boc protected *cis* β -amino acids with BnBr and DBU in THF under reflux) was exceptional because epimerization of these molecules depended on the reaction time of the benzylation (3 hours: only *O*-benzylation, 24 hours: *O*-benzylation and epimerization). Analogous treatment of γ -amino esters with NaOEt in EtOH resulted in C=C bond migration (extended conjugation) instead of epimerization. Fortunately, the obtained regioisomeric γ -amino esters were also suitable substrates of our protocol. Finally, some *N*-Boc protected unsaturated lactams were also prepared.^{16,29,32,38–43}

Transformation of β -amino esters with a cyclopentene skeleton into fluorinated piperidine β -amino esters (including orthogonally protected derivatives) was not problematic, although the yields were moderate or low. Analogous transformation of an *N*-Boc protected β -lactam with a cyclopentene skeleton, however, succeeded only with benzylamine. With 2,2,2-trifluoroethylamine, closure of the piperidine ring did not happen under anhydrous conditions and a diamino lactam was formed; while in the presence of water closure of the piperidine ring was accompanied by hydrolytic lactam ring opening.^{30,32}

Synthesis of fluorinated *N*-heterocyclic β -amino esters with an azepane skeleton (from β -amino esters with a cyclohexene skel-

eton) or a bridged azepane skeleton (from β -amino esters with a norbornene skeleton) succeeded in moderate to good yields.^{30,32}

Amongst γ -amino esters, transformation of *cis* 4-aminocyclopent-2-enecarboxylates into fluorinated piperidine γ -amino esters was successful. Using enantiopure Vince lactam, we demonstrated that our synthetic pathway is suitable for the preparation of enantiopure products which could be highly advantageous for testing the bioactivity of the products. We also found that the outcome of the reaction is sensitive to the used solvent and to the order in which the reagents were added. Transformations of the regioisomeric conjugated γ -amino esters also succeeded, and to our surprise, provided the products as single diastereoisomers. Finally, oxidative ring opening/reductive amination of *N*-Boc protected Vince lactam provided the desired bridged piperidine products.²⁹

The substrate scope of the dihydroxylation/periodate cleavage/reductive amination method was extended to 1,2- and 1,4-dihydronaphthalene as well. This enabled the preparation of fluorine-containing benzazepines in moderate yields.³¹

In the last decades, sustainability and environmental consequences of chemical processes received increasing attention ('green chemistry'). Improving safety and atom economy, reduction of waste formation (especially for dangerous wastes), and use of renewable feedstocks became important goals.⁴⁵⁻⁴⁸ Unfortunately, the above described method (dihydroxylation with OsO_4 /NMO, then cleav-

age of the formed diols with periodate) does not match these criteria. Although the application of a stoichiometric amount of NMO co-oxidant greatly reduces heavy metal waste formation during dihydroxylation (instead of stoichiometric amounts of OsO_4 , catalytic amounts are enough), the formed stoichiometric quantity of *N*-methylmorpholine contributes to organic waste. Furthermore, the diol cleavage step produces stoichiometric amounts of inorganic waste (NaIO_3). Finally, its solvent requirement is relatively high (both the final product and the diol intermediate have to be purified by column chromatography).

With these in mind, our second goal was the development of a new, shorter and more environmentally friendly synthetic pathway. The result was a one-pot method: oxidative ring opening of the unsaturated substrate was accomplished via ozonolysis in methanol (and reductive workup with Me_2S), and the obtained dialdehyde solution was directly subjected to reductive amination. Various fluorinated *N*-heterocycles (benzo[*c*]azepines, β -amino esters with a piperidine or azepane skeleton, γ -lactams with a bridged piperidine skeleton) were obtained successfully. Compared with the earlier method, overall yields were also improved. Ozonolysis/reductive amination of an *N*-Boc protected β -lactam with a cyclopentene skeleton enabled the synthesis of fluorinated piperidine-fused β -lactams which were inaccessible by our earlier method. The method was also extended for the access of fluorine-containing piperazines.³³