



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Természettudományi és Informatikai Kar

Szerves Kémiai Tanszék

TDK dolgozat

**Új, fluortartalmú funkcionalizált ciklusos
 β -aminosavszármazékok szintézise**

KÉSZÍTETTE:

Remete Attila Márió

Vegyész MSc szak

TÉMAVEZETŐK:

Dr. Kiss Loránd

egyetemi adjunktus

Dr. Wölfling János

tanszékvezető egyetemi tanár

Szeged

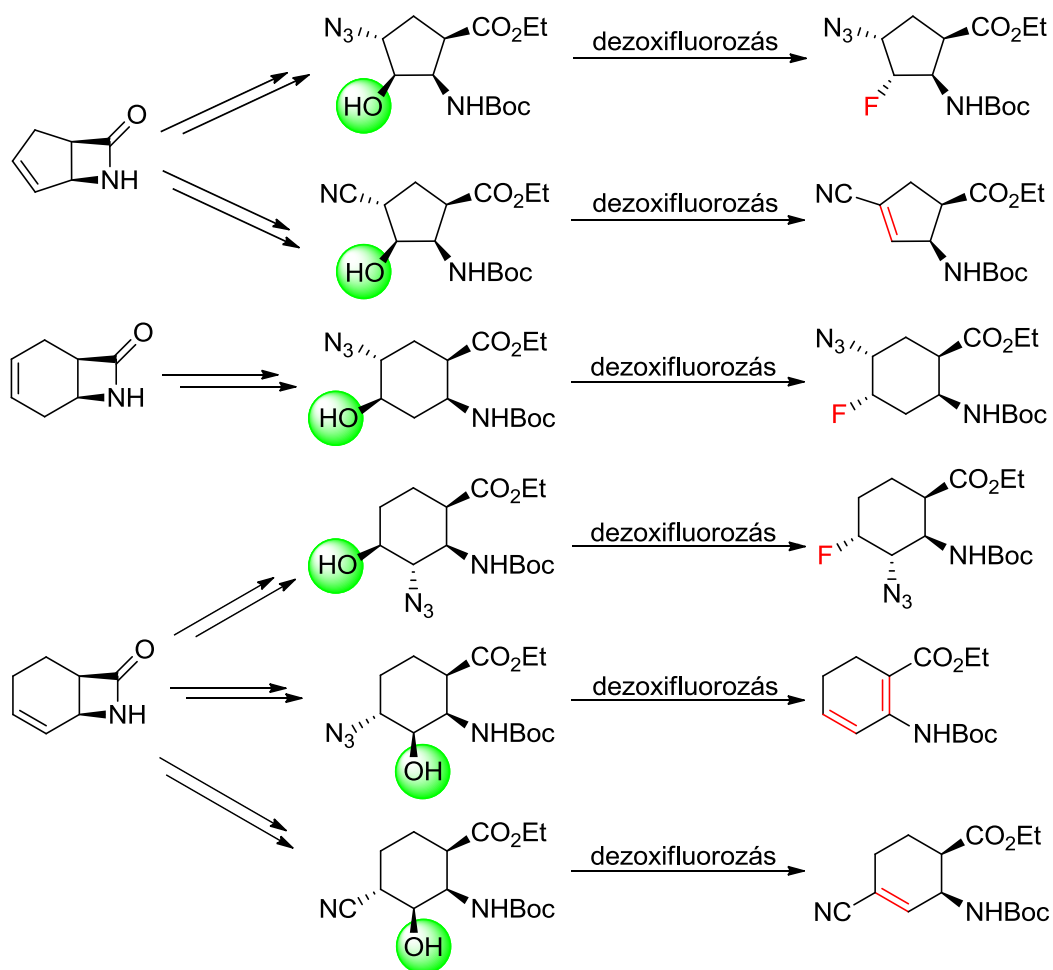
2014

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés, irodalmi előzmények	3
1.1. Fluortartalmú bioaktív vegyületek	3
1.2. Főbb fluorozási módszerek	6
1.2.1. Elektrofil fluorozás	6
1.2.2. Nukleofil fluorozás	7
1.2.3. Egyéb fluorozási eljárások	9
1.3. Ciklusos aminosavak és β -aminosavak	10
1.4. Fluorozott aminosavak	11
1.4.1. Fluortartalmú α -aminosavak	11
1.4.2. Fluortartalmú β -aminosavak	14
2. Célkitűzések	16
3. A kutatómunka eredményei	17
3.1. Dezoxifluorozás	17
3.2. Kiindulási anyagok	19
3.3. Fluorozott ciklohexánvázis β -aminosavszármazékok előállítása	20
3.3.1. Azidszubsztituenst tartalmazó vegyületek	20
3.3.1. Nitrilszubsztituenst tartalmazó vegyületek	21
3.4. Fluorozott ciklopentánvázis β -aminosavszármazékok előállítása	22
3.4.1. Azidszubsztituenst tartalmazó vegyületek	22
3.4.1. Nitrilszubsztituenst tartalmazó vegyületek	23
3.5. Kísérleti rész; a szintetizált anyagok jellemzése	24
4. Összefoglalás	31
5. Irodalomjegyzék	32
<i>Köszönetnyilvánítás</i>	36

Tartalmi összefoglaló

Korábbi kutatómunkánk során szintetizált, hidroxilcsoportot is tartalmazó öt- és hattagú gyűrűs β -aminosavszármazékokból hidroxil-fluor cserével (dezoxifluorozással) 3 új, fluortartalmú ciklusos β -aminosavszármazékokat és 3 eliminációs terméket állítottuk elő (Boc=*tert*-butiloxikarbonil):



A vegyületek szerkezetét NMR-spektroszkópiai módszerekkel (¹³C-NMR, ¹H-NMR, HMBC) igazoltuk.

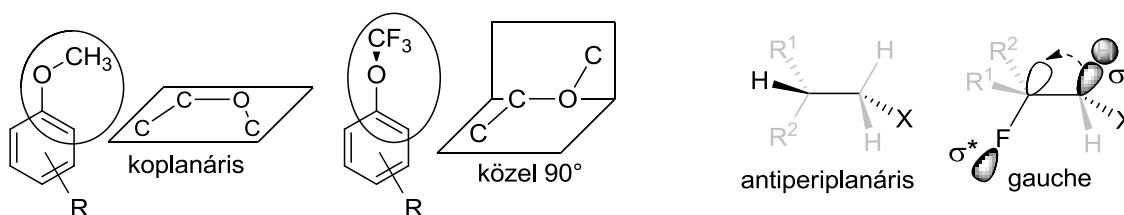
Kulcsszavak: β -aminosavak, dezoxifluorozás

1. Bevezetés, irodalmi előzmények

1.1. Fluortartalmú bioaktív vegyületek

Noha a szerves fluorvegyületek igen ritkák a természetben, alkalmazásuk egyre elterjedtebb. Jelenleg az összes gyógyszermolekula körülbelül 20-25%-a tartalmaz fluort, ez az arány az agrokemikáliák körében még magasabb.^[1] Ennek oka a fluor és a C-F egység egyedi tulajdonságaiban rejlik.

A fluoratom igen nagy elektronegativitása, mérete a hidrogénatom és a hidroxilcsoport közötti (van der Waals-sugarak: 1,47 Å F-ra, 1,20 Å H-re és 1,57 Å O-re)^[2]. Egy gyengén poláros C-H molekularész közel izosztérikus, ám erősen poláros C-F egységre cserélése komoly változásokat okozhat a molekula egészének polaritásában és a konformációs egyensúlyokban (1.1. ábra).

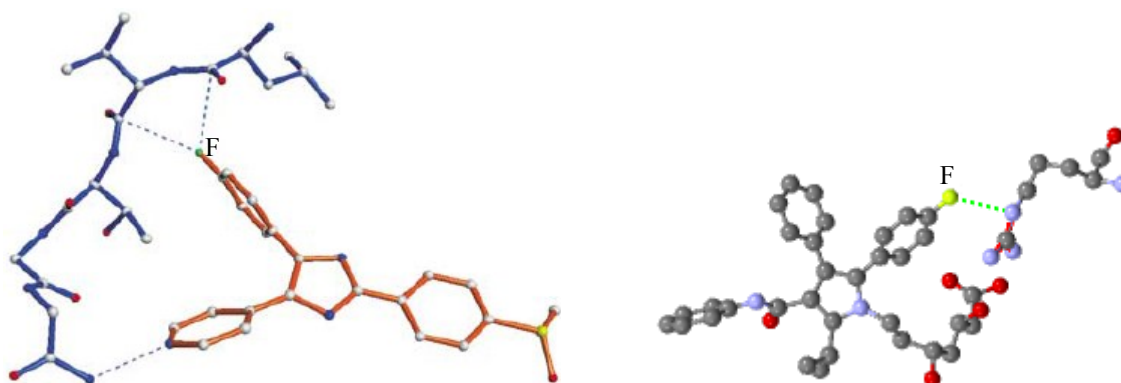


1.1. ábra. Balra: metoxibenzolok és trifluormetoxibenzolok legstabilabb konformációjának összehasonlítása (R-csoport *m*- vagy *p*-helyzetben). A fluorozás miatt a bekarikázott rész diéderes szöge 0°-ról általában 80°-90°-ra nő.^[1-3] Jobbra: a fluorozás által kiváltott *gauche* effektus (X: nagy elektronegativitású atom) és magyarázata. (Sztérikusan antiperiplanár állás lenne kedvezőbb a F és X között!)^[2]

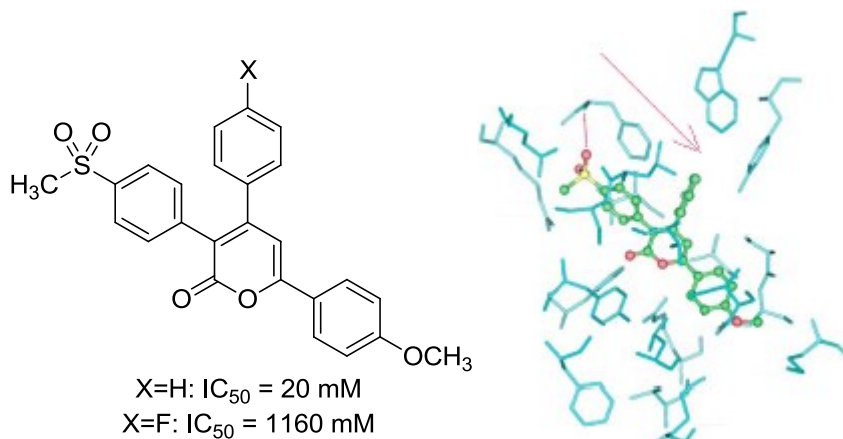
A hidrogén-fluor csere általában polárisabbá teszi a közeli molekularészeket, ám a F gyenge hidrogénhíd-akceptor tulajdonsága miatt a hidratáció mégsem kedvezményezett. Ez az úgynevezett poláros hidrofobicitás. A kovalensen kötött, parciálisan negatív fluor ugyanakkor kedvező elektrosztatikus kölcsönhatásokat tud kialakítani dipólusok pozitív részével, illetve (különösen erősen) fémionokkal.^[3-5] Emiatt a megfelelő helyre bevitt F-atomok segítségével befolyásolható a gyógyszermolekulák fehérjékhez kötődése: ha a kötődés eredményeként a molekula valamely C-H részlete egy (részlegesen) pozitív centrumhoz kerül közel, akkor ezen egység fluorozása erősebb kötődést fog eredményezni (1.2. ábra).^[1,3,6] Ám a gyógyszermolekula apoláros zsebekben elhelyezkedő C-H egységeit fluorozva a kötődés gyengébbé válik (1.3. ábra).^[7] Néha a F gyenge hidrogénhidak kialakításában is részt vesz.^[1,3]

A C-F kötés kiugró erőssége ($E_{\text{köt(C-H)}} \approx 410 \text{ kJ/mol}$, $E_{\text{köt(C-F)}} \approx 490 \text{ kJ/mol}$) és a fluor elektronszívása miatt a jól elhelyezett fluoratomok alkalmasak a molekulák metabolizmussal szembeni ellenálló képességének növelésére is. Például az 1.4. ábra

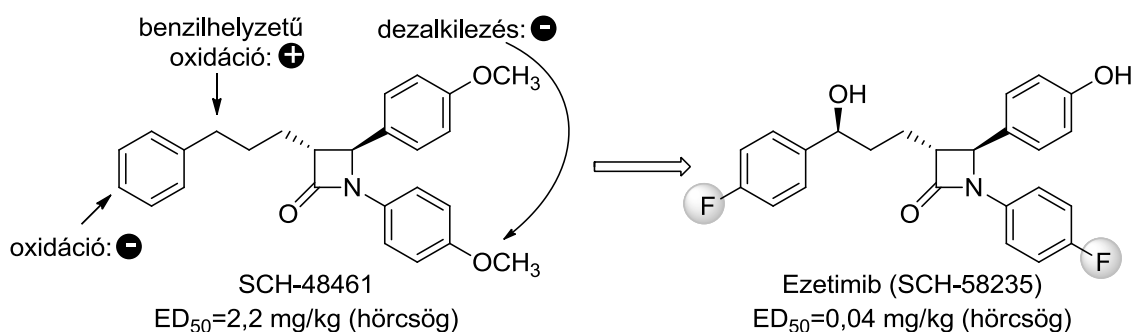
bal oldalán látható, koleszterin felszívódását gátló molekula hatását (metabolizmusának ismeretében kiválasztott kulcspozíciók fluorozásával) lényegesen sikerült megnövelni *in vivo*.^[3]



1.2. ábra. Bal oldal: C-F...C=O kölcsönhatások a p38 kináz és egy fluorozott inhibitora között (felső két szaggatott vonal).^[3] Jobb oldal: C-F...N^{δ+} kölcsönhatás az atorvasztatin és a HMG-CoA reduktáz argininje között (átl. N-F távolság: 2,89 Å).^[1,6]



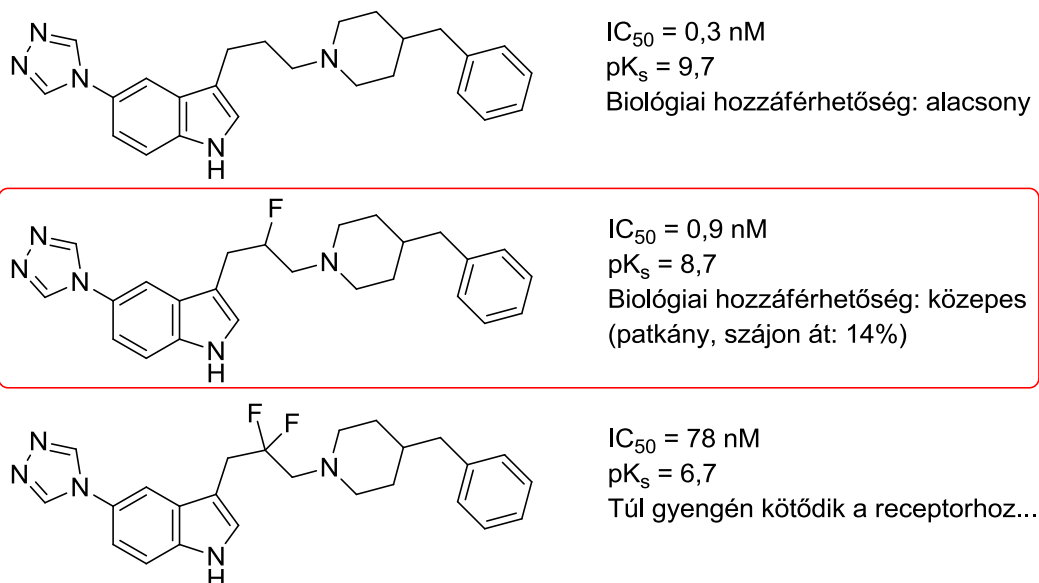
1.3. ábra. COX-2 enzim kölcsönhatása 3,4,6-trifenil-pirán-2-on típusú inhibitorokkal. A fluor a nyíllal jelölt helyre kerül, egy apoláros zseb belsejébe. Ez energetikailag kedvezőtlen, gyengíti a kötődést. (IC₅₀: 50%-os inhibícióhoz szükséges koncentráció.)^[7]



1.4. ábra. Metabolitikus stabilitás javítása fluorozással (ED₅₀: a népesség 50%-ánál hatást kiváltó dózis)^[3]

A fluorozás számos esetben erősen befolyásolja a molekula kötődését és farmakokinetikai paramétereit. A fluoratom elektronvonzása megnöveli a közelében levő

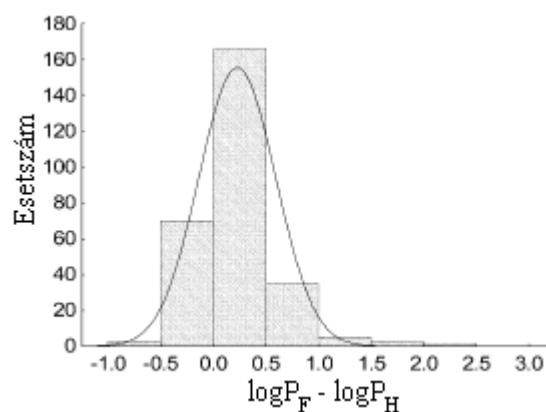
csoportok savasságát (vagy bázicitásukat csökkenti), ami hatással van a molekula pH függvényében vett eloszlásgörbéjére.^[1-3] A különböző mértékben protonált formák felszívódásának eltérései pedig kihatnak a *biológiai hozzáférhetőségre* (1.5. ábra).^[3]



1.5. ábra. Fluorozás hatása indolszármazékok 5-HT_{1D} receptorhoz kötődésre és a biológiai hozzáférhetőségre. A monofluorszármazék mutatja a legjobb kombinációt (még nem kötődik túl gyengén a receptorhoz, de már jól felszívódik).^[3]

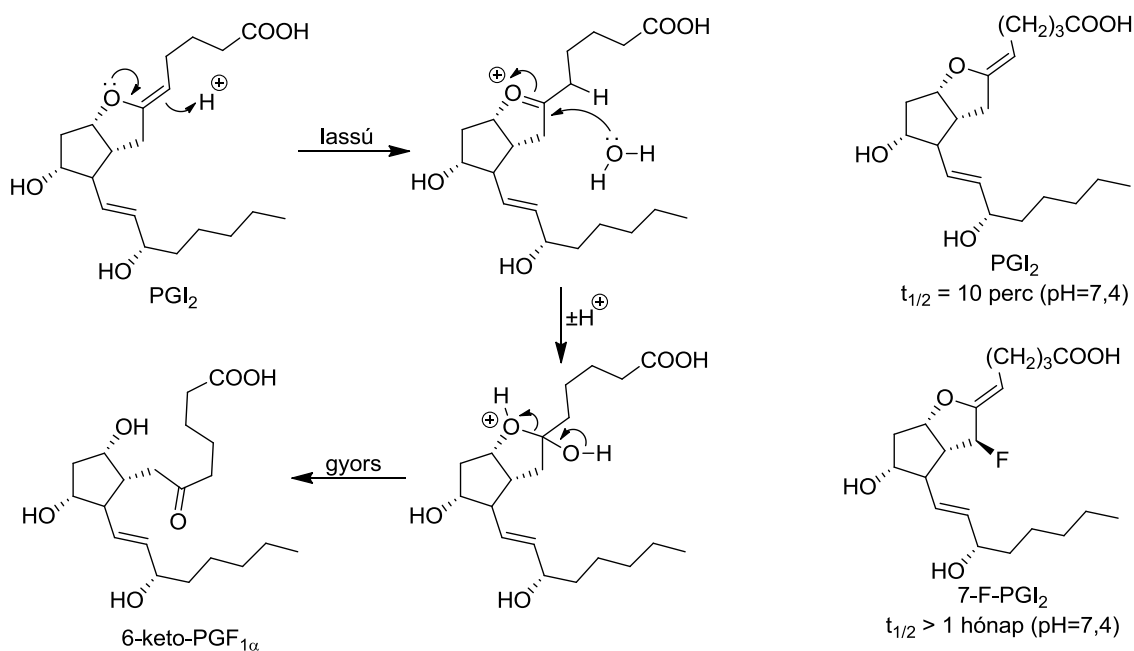
A lipofilitást (membránokon való áthatolási képességet) is befolyásolja a fluorozás. [A lipofilitást általában oktanol-víz rendszerben mért megoszlási hányadossal jellemzik: $\log[\text{molekula}]_{\text{oktanol}} - \log[\text{molekula}]_{\text{víz}} = \log P$.] Egyrészt a fluoratom megváltoztathatja a membránokon jobban áthatoló semleges formák fiziológiás pH-n mérhető arányát (a pK_s -értékeken keresztül). Másrészt módosítja a molekula polaritását, ami a molekula és a membránalkotók közötti van der Waals kölcsönhatások befolyásolásával hat a lipofilitásra.^[1-3] (Például $\log P_{1,1\text{-difluoretán}} = 0,75$ miközben $\log P_{\text{etán}} = 1,81$; és $\log P_{1\text{-fluorpentán}} = 2,33$ míg $\log P_{\text{pentán}} = 3,11$.)^[2] Az 1.6. ábra mutatja be a hatás várható mértékét.

Az induktív elektronvonzás a molekula reaktivitását is megváltoztatja.^[2,8] Például a PGI₂ prosztaglandin felezési ideje fiziológiás körülmények között 10 perc (az enoléter rész savkatalizált hidrolízise miatt), ám a 7-helyzetű H-atomot fluorral



1.6. ábra. Fluorozás hatása a lipofilitásra: a Roche adatbázisban szereplő, egyetlen fluoratomban különböző 293 vegyületpár logP értékeinek eltérése.^[3]

helyettesítve a hidrolízis sebessége nagymértékben lecsökken: a F elektronszegényebbé teszi a kettős kötést, így a sebességhatározó protonmegkötési lépés lényegesen lelassul (1.7. ábra).^[2]



1.7. ábra. Prostaglandin hidrolízisének mechanizmusa (balra), valamint fluorozás hatása a bomlást jellemző felezési időre (jobbra).^[2]

1.2. Főbb fluorozási módszerek

A fluoratom bevitele egy molekulába (a fluor egyedi sajátosságai miatt) rendszerint nehezebben megoldható, mint más halogéneké. A módszerenként változó bonyodal-makat leküzdvé mára számos jól használható szintézisutat dolgoztak ki.

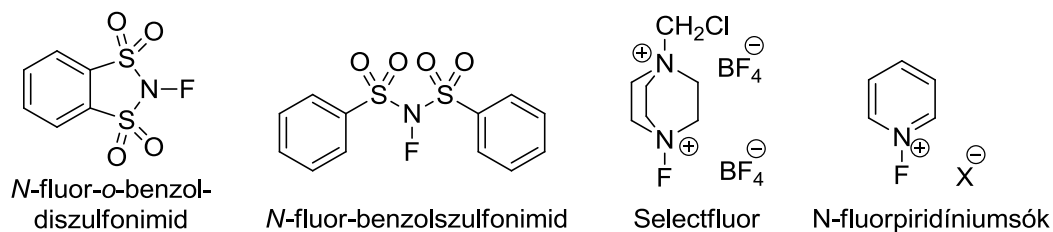
1.2.1. Elektrofil fluorozás

Az elektrofil fluorozás során valamilyen elektrongazdag C=C kötést (aromás gyűrűvel konjugált alkének, enoléterek, enolátok...) tartalmazó vegyületet jó távozó csoporthoz kötött fluort tartalmazó reagenssel alakítunk át.

Az első elektrofil fluorozószerek a xenon-difluorid, a perkloril-fluorid (FOClO₃) és a szerves hipofluoritok (pl. CF₃COOF, CF₃OF) voltak. Hátrányaik miatt (a perkloril-fluorid erősen oxidál, míg a hipofluoritok súlyosan mérgező és illékony anyagok; ráadásul mindkettő robbanást okozhat szerves oldószerekkel érintkezve) ma főleg a XeF₂-ot alkalmazzák közülük, de erős oxidáló volta miatt ezt is csak korlátozottan.^[9]

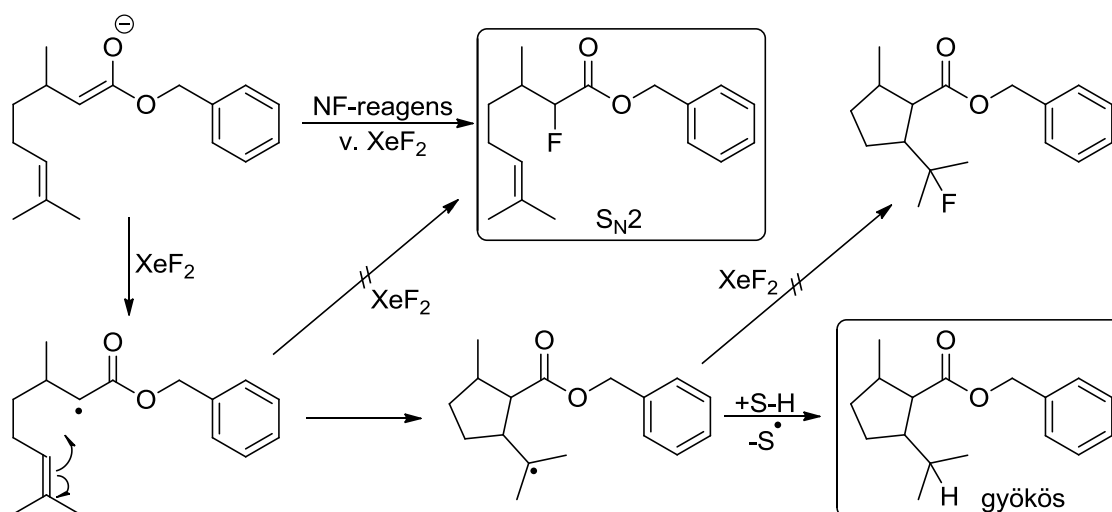
A napjainkban leggyakrabban használt elektrofil fluorozószerek az NF-reagensek, amelyek (nevükből következően) nitrogénhez kötött fluort tartalmaznak, és a

nitrogénatomon levő pozitív töltés vagy a vele konjugálódó elektronvonzó csoportok eredményezik a fluor „elektrofilitását”. Néhány példa látható az 1.8. ábrán.



1.8. ábra. Gyakran használt NF-reagensek elektrofil fluorozáshoz

A reakciómechanizmus komoly vita tárgya.^[10] Egyfelől, az NF-reagensek fluorozási készsége és első redukciós potenciálja szorosan összefüggnek egymással (ez a reagensek finomhangolására is lehetőséget ad), ami kétlépéses mechanizmusra utal: először elektrontranszfer történik a fluorozandó vegyületről az NF-reagensre, majd egy F-transzfer visszafelé.^[9] Továbbá az NF-reagensek F-atomja (a szerkezeti adottságok dacára is) negatívan polározott,^[10] ami nehezíti rajta az S_N2 reakciót. Másrészt viszont α -helyzetben 5-hexenil-jellegű csoporttal szubsztituált enolátok elektrofil fluorozásakor a feltételezett reaktánsgyökökből várt átrendeződött termékek vagy nem mutathatóak ki, vagy (XeF_2 használatakor) egy fluorozással kompetitív reakcióúton alakulnak tovább: oldószerről történő H-absztrakció révén redukciós terméké alakulnak (1.9. ábra).^[11]



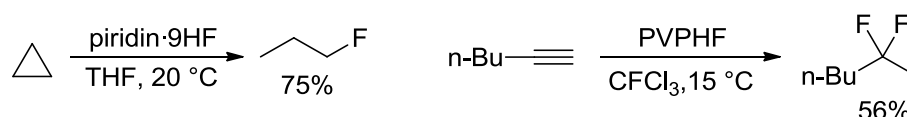
1.9. ábra. Az elektrofil fluorozás S_N2 -mechanizmusára utaló reakció (S-H =oldószer)^[11]

1.2.2. Nukleofil fluorozás

A nukleofil fluorozás során fluoridionnal reagáltatunk elektrofil részecskét (általában egy jó távozó csoportot leszorítva). A fluoridion rossz távozó csoport (az erős C-F kötés miatt), ami nehezíti a visszafelé történő reakciót, ám nukleofilitása igen erősen oldószerfüggő. Protikus oldószerekben az erős szolvatáció miatt csak nagyon gyengén

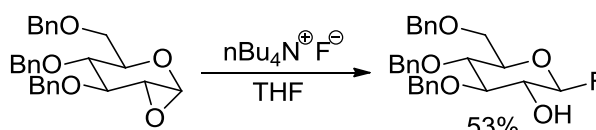
nukleofil, ám poláris aprotikus oldószerekben drasztikusan megugrik a nukleofilitása (és a bázikussága is), különösen, ha az ellenkation nagyméretű (pl. $n\text{Bu}_4\text{N}^+$).^[9]

A hidrofluorozás során alkénekből protonálással létrehozott karbokationok reagálnak fluoridionokkal. A reakció cseppfolyós HF-dal jól megvalósítható, ám a gyakorlatban lényegesebben könnyebben kezelhető, kötött HF-et tartalmazó reagenseket alkalmaznak (pl. $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$).^[9] Néhány példa látható az 1.10. ábrán.



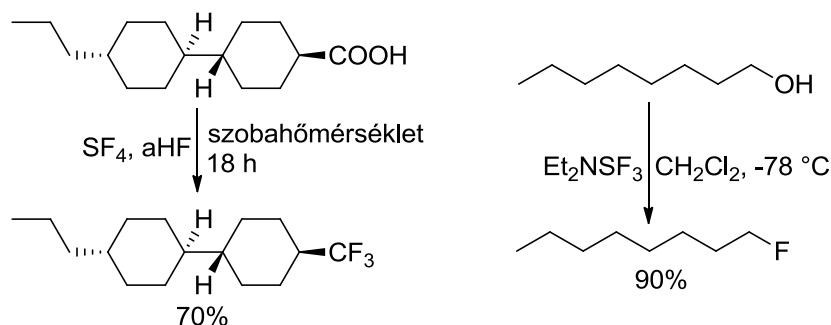
1.10. ábra. Példák hidrofluorozásra (PVPFH=polivinilpiridin-hidrofluorid)^[9]

Epoxidok is felnyithatóak fluoridionnal. Az előző bekezdésben tárgyalt savas, kötött HF-tartalmú reagensek $\text{S}_{\text{N}}1$, míg a tetrabutilammónium-fluorid $\text{S}_{\text{N}}2$ jellegű mechanizmussal hajtja végre a folyamatot (1.11. ábra).^[9] A reakció katalizálható Lewis-savas fémkomplexeikkel, ilyen módon enantioszelektívvé is tehető a reakció.^[9,12]



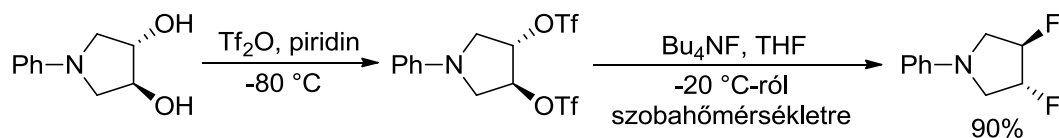
1.11. ábra. Epoxidnyitás fluoridionnal^[9]

Meglevő funkciós csoportok átalakításával is lehet fluorozni. A legerterjedtebb a dezoxifluorozás, amikor OH-t cserélünk F-ra, karbonilcsoportot alakítunk át CF_2 -vé vagy COOH -t CF_3 -má. A reakcióhoz először α -fluorénaminokat használtak, majd a kéntetrafluoridot és származékait (pl. dietilaminokéntrifluorid vagy DAST, illetve [bisz(2-metoxietil)aminokéntrifluorid] vagy Deoxofluor).^[9] A legújabb reagensek a Fluolead (4-*tert*-butil-2,6-dimetilfenil-kéntrifluorid)^[13] és a Xtalfluor-sorozat^[14] (difluorszulfíniumsók, példaként a Xtalfluor-E képlete: $[\text{Et}_2\text{N}=\text{SF}_2]^+\text{BF}_4^-$). Néhány példa látható az 1.12. ábrán.



1.12. ábra. Dezoxifluorozási reakciók^[9]

Hidroxilcsoportot fluoratomra cserélni két lépésben is lehetséges: először az OH-t kell jó távozó csoporttá alakítani (pl. mezilát, tozilát, vagy triflát), majd ezt a távozó csoportot THF-ben tetrabutilammónium-fluoriddal leszorítani (1.13. ábra).^[9]



1.13. ábra. Hidroxilcsoport fluorra cserélése két lépésben ($\text{Tf}=\text{CF}_3\text{SO}_2$, triflát)^[9]

1.2.3. Egyéb fluorozási eljárások

Szintetikus szempontból az elektrofil és a nukleofil fluorozás a legjelentősebb, ám számos más eljárás is ismert. Többségük korlátozottan alkalmazható, de fontos termékeket lehet velük olcsón előállítani - emiatt többet is ipari léptékben alkalmaznak.

A CoF_3 használatával végzett fluorozás történeti szempontból érdekes. Csak perfluorozásra alkalmas (főleg alkánoknál használták), a körülmények erősen oxidatívak (a mechanizmus egyelektronos oxidációkon alapul). A CoF_2 mellékterméket fluorgázzal lehet regenerálni. Más magas oxidációs állapotú fém-fluoridok (AgF_2 , MnF_3) is alkalmasak a reakcióra, hasonló módszer a gázfázisban Cu katalizátor segítségével F_2 -gázzal végrehajtott fluorozás is.^[9]

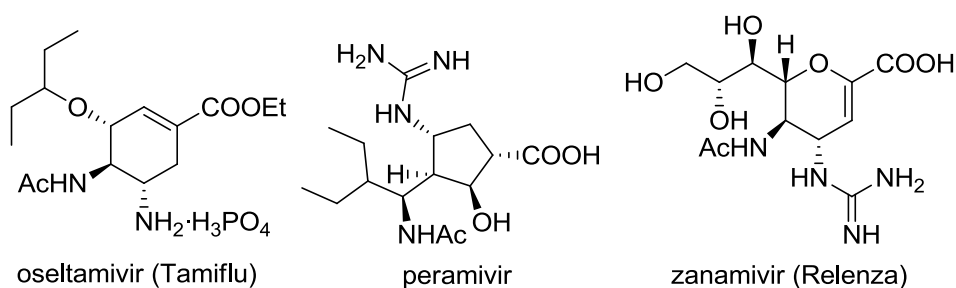
Az elektrokémiai fluorozás során Ni felületén elektrolitikusan létrehozott magas oxidációs állapotú fluoridokkal (NiF_3 , NiF_4) perfluorozzuk a reaktánst. A kiindulási anyagot cseppfolyós HF-ban oldják fel $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on, majd 4,5 V-tól 6 V-ig terjedő feszültséggel elektrolizálják. A termékek oldhatósága a fluorozás mértékének növekedésével egyre jobban lecsökken, végül a perfluorozott termékek egy külön fázisba gyűlnek össze a reakcióedény alján. Az eljárásnak két fő limitáló tényezője van. Az első, hogy csak perfluorozásra alkalmas. A második, hogy a reaktáns oldhatóságának megfelelőnek kell lennie a folyékony HF-ban, emiatt csak funkcionális vegyületek (éterek, szulfonsavak, karbonsavak stb.) alakíthatóak át.^[9] Az eljárás főbb ipari méretű alkalmazásai a következők gyártása: trifluorecetsav (szerves reakciókhoz), perfluoroktánszulfonsav és perfluoroktánsav (felületaktív anyagok), valamint trifluormetánszulfonsav (szerves reakciókhoz, illetve fém-triflátok előállításához).

A halogéncsere alapja a C-F kötésnek a többi szén-halogén kötéshez viszonyítva nagy erőssége (termodinamikai hajtóerő). A kivitelezés többféleképp is megoldható. Halogénezett alkánokat Lewis-sav katalizátor jelenlétében HF-dal reagáltatva, a fluoridion képes a koordináció által jobb távozó csoporttá tett halogenidet kiszorítani. A

reakcióidőtől függően teljes vagy részleges csere érhető el.^[9] A reakciót ipari méretekben használták freonok gyártására, és ma is jelentős alkalmazása a freonpótló HFC-k (részlegesen fluorozott szénhidrogének) gyártása. Példa a HFC-134a előállítására: $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CClH} + 4 \text{ HF} \rightarrow \text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{F} + 3 \text{ HCl}$ (gázfázis, Cr-vegyület katalizátor).^[15] Alkil-bromidok és -jodidok ezüst-fluoriddal is átalakíthatóak alkil-fluoridokká AgBr, illetve AgI csapadék keletkezése közben. Magasabb forráspontú alkil-halogenidek poláros oldószerekben (pl. dietilén-glikol) alkálifém-fluoridokkal melegítve is átalakíthatóak alkil-fluoridokká (a fluoridok nagyobb illékonyságuk miatt szelektíven kidesztillálhatóak a reakcióelegyből, így eltolható az egyensúly).^[9]

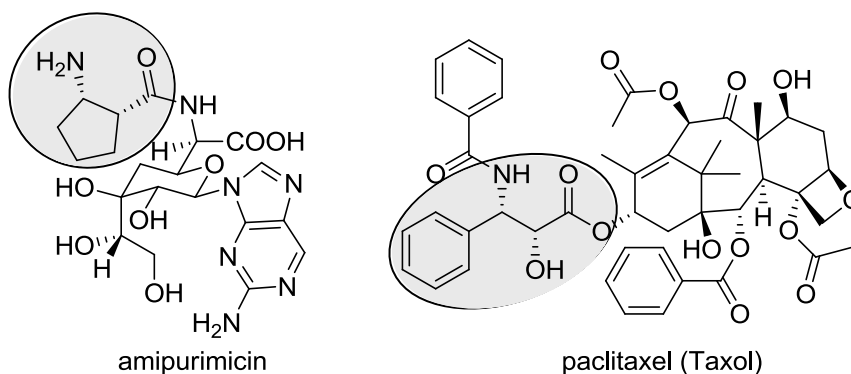
1.3. Ciklusos aminosavak és β -aminosavak

A ciklusos aminosavak multifunkciós származékai nagy jelentőséggel bírnak. Legismertebb képviselőik az 1.14. ábrán látható vírusellenes hatású oseltamivir, peramivir és zanamivir. Ezen vegyületek számos módosított származéka is figyelemre méltó farmakológiai hatással rendelkezik.^[16-26]



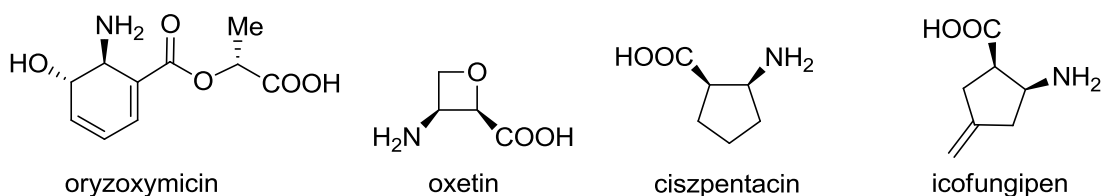
1.14. ábra. Multifunkciós ciklusos aminosav gyógyszermolekulák

A β -aminosavak megtalálhatóak alegységként különböző természetes vegyületekben (például az 1.15. ábrán látható amipurimicin antibiotikumban és paclitaxel daganatellenes vegyületben), valamint kiindulási anyagok lehetnek farmakológiailag aktív β -laktámok és peptidek szintézisének.^[27-36]

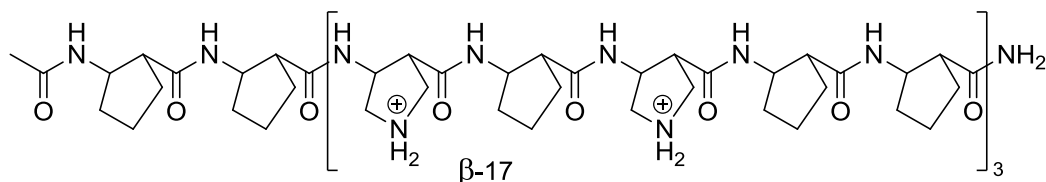


1.15. ábra. Természetes molekulák β -aminosav alegységei

A vegyületcsoport legfontosabb tagjai a gyűrűs β -aminosavak. Ezek számos egyszerűbb származéka mutat bioaktivitást: például az oryoxymicin és az oxetin antibiotikum, míg a ciszpentacin és az icofungipen antibiotikus és antifungális hatású (1.16. ábra). Komoly érdeklődésre tartanak számot új típusú biológiailag aktív peptidek építőelemeiként is: a ciklusos β -aminosavak konformációinak számát a gyűrű korlátozza, így a belőlük felépített peptidek (amellett, hogy a β -peptidekre jellemző módon igen ellenállóak proteázokkal szemben) kiszámíthatóbb másodlagos szerkezeteket hozhatnak létre, mint az alifás β -aminosavakból állóak (1.17. ábra).^[27-35]



1.16. ábra. Bioaktív β -aminosavszármazékok



1.17. ábra. Magaininhoz hasonló antibiotikus aktivitást mutató, ám a véresejteket kevésbé károsító 17 aminosavból álló β -peptid^[35]

Az utóbbi évtizedben potenciális gyógyászati jelentőségük miatt egyre nagyobb figyelem irányult a szelektíven funkcionális ciklusos β -aminosavakra is.^[37,38]

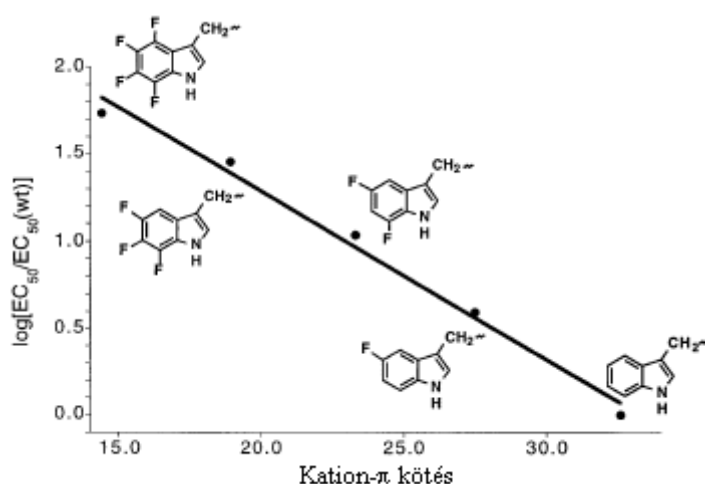
1.4. Fluorozott aminosavak

A fluortartalmú aminosavak egyre növekvő jelentőséggel bírnak a gyógyászatban, mert számos esetben előnyösebb tulajdonságokkal rendelkeznek, mint nem fluorozott rokon vegyületeik.^[39] A megnövelt kémiai stabilitás (lassabb metabolizmus), illetve a megváltoztatott lipofilitás és savasság hasznos lehet gyógyszerként való használatuknál. A feltörekvőben levő peptidalapú bioaktív molekulák esetében a fluorozás által előidézett konformációs változások (különösen a *gauche* effektus) is előnyösek lehetnek.

1.4.1. Fluortartalmú α -aminosavak

Az α -aminosavak élő szervezetben betöltött létfontosságú szerepére való tekintettel számos természetes vagy szintetikus tagjuknak állították elő fluorozott származékait. Ezeket alkalmazására számos lehetőség nyílik.^[40]

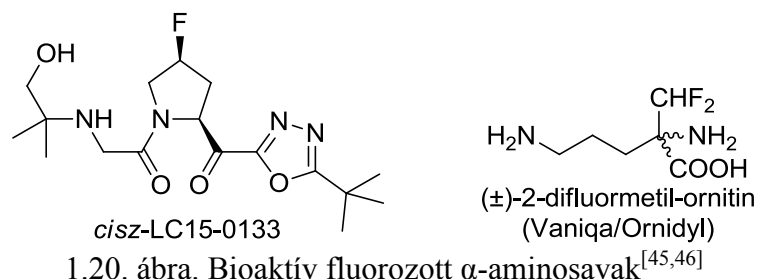
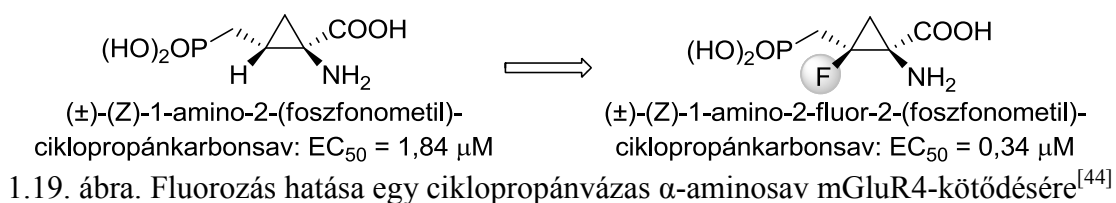
Bizonyos fluorozott α -aminosavak (pl. 4-fluor-fenilalanin, 3-fluor-tirozin, 6-fluor-triptofán) gyakran beépíthetők fehérjékbe (természetes párjuk helyére) anélkül, hogy komolyabb szerkezeti változást okoznának.^[40,41] ^{19}F -NMR jelük (illetve fluor-triptofánok esetén fluoreszcenciájuk) segítségével nyomon követhetők a fehérje konformációs változásai (hő hatására történő denaturálódás, ligandum kötése stb.), továbbá eltérő savasságuk, redoxpotenciáljuk vagy reakciókészségük miatt a fehérje által végrehajtott reakció mechanizmusának felderítésére is használhatóak.^[41] Például fluorozott triptofánok segítségével megállapítható volt, hogy az nAChR acetilkolin-receptorban a négy triptofánból csak az α 149-helyzetű vesz részt a receptor agonistájának kation- π kölcsönhatással való megkötésében (1.18. ábra).^[42]



1.18. ábra. Az nAChR receptor α 149-helyzetű aminosavának hatása a fehérje aktivitására: a π -komplexálási képességet csökkentve az aktivitás is lecsökken. A fehérjék felét aktiváló koncentráció a natív receptor esetén EC_{50} , míg az α 149-módosított receptornál $\text{EC}_{50}(\text{wt})$. A többi Trp cseréje nem járt számottevő hatással.^[42]

Némely ^{18}F -jelzett α -aminosav alkalmas PET-CT képalkotásra (pl. a 6- ^{18}F -DOPA idegrendszeri daganatok diagnosztikájában ígéretes).^[43]

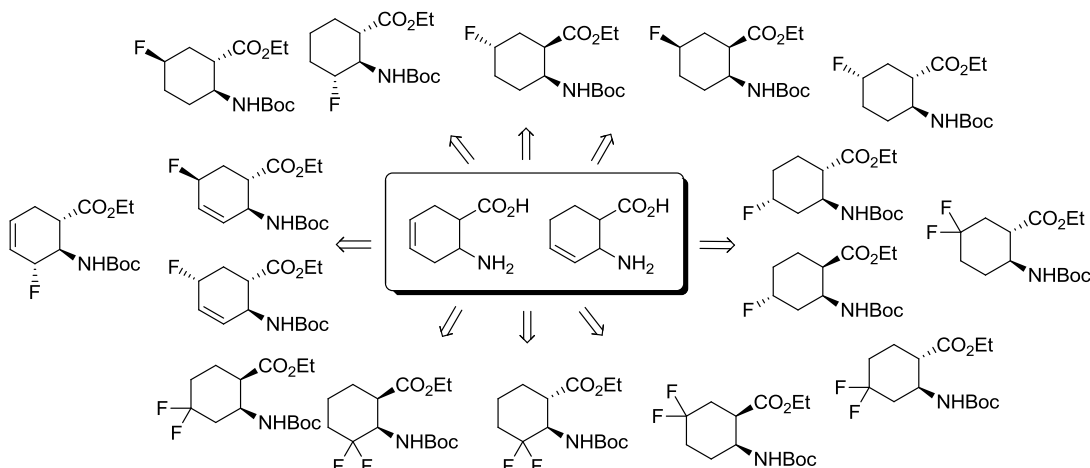
Számos fluorozott α -aminosav mutat kedvező biológiai aktivitást. A glutaminsav-agonista ($\pm$)-(Z)-1-amino-2-foszfonometilciklopropánkarbonsav esetén az mGluR4-receptorhoz való affinitást közel hétszeresre növelte a 2-helyzetű fluorozás (1.19. ábra).^[44] A 2-es típusú cukorbetegség kezelésében játszhat szerepet a dipeptidil peptidáz IV blokkolása, amiben a *cis*-LC15-0133 jelű vegyület komoly aktivitást mutat (1.20. ábra).^[45] Az ornitin dekarboxilázt blokkoló eflornitin (2-difluormetil-ornitin) két kereskedelmi forgalomban levő gyógyszer hatóanyaga: a Vaniqa krém esetén a szőr növekedését lassító hatást, míg az Ornidyl injekció esetén az álomkórt okozó egysejtűre (*Trypanosoma*) való szelektív mérgező hatását használják ki (1.20. ábra).^[46]



1.4.2. Fluortartalmú β-aminosavak

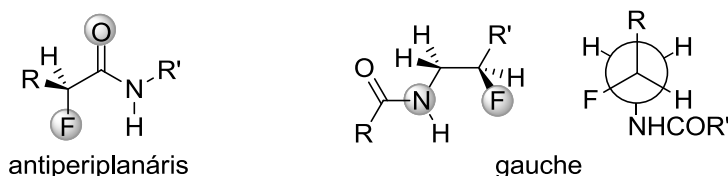
A β-aminosavak iránti fokozott érdeklődés hamar kiterjedt fluorozott származékaikra is. Több szintézisutat is kidolgoztak, és sok vegyületet állítottak elő. Ezek nagy része azonban alifás β-aminosavak α-helyzetben mono- vagy difluorozott származéka, illetve trifluorometilcsoportot tartalmazó származéka volt.^[39,47,48]

A ciklusos β-aminosavak F-tartalmú származékai lényegesen kevesebb figyelmet kaptak.^[39,47,48] Főleg geminális difluorszármazékok szintézisét publikálták. Mono- és difluorozott ciklohexánvázás β-aminosavak szintézisére az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében dolgoztak ki módszereket: cikloalkénvázás aminosavakat sztereo- és regioselektíven hidroxiláltak jódlakton, illetve jódoxazinon köztiterméken át, majd az OH-t fluorra cserélték (1.21. ábra).^[49,50] Az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében számos más fluortartalmú ciklusos β-aminosavszármazékot is előállítottak.^[49-53]



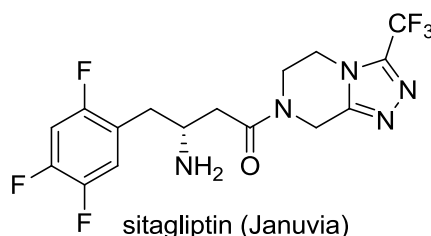
1.21. ábra. Az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében szintetizált fluorozott hattagú gyűrűs β-aminosavszármazékok^[49]

Mivel a β -aminosavak egyik legígéretesebb felhasználási területe proteolízisnek ellenálló β -peptidek szintézise (és ezek farmakológiai lehetőségeinek vizsgálata), emiatt a fluorozás konformációra gyakorolt hatásait alaposabban megvizsgálták. Megállapították, hogy az α -helyzetű fluoratom a karboniloxigénhez viszonyítva antiperiplanáris állást kedvel, míg az amidcsoport nitrogénjéhez képest β -helyzetű fluor a N-hez képest *gauche* konformációt kedvel (1.22. ábra).^[54]



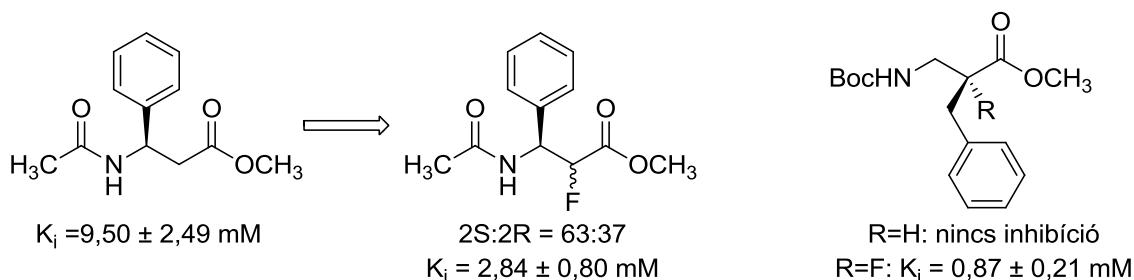
1.22. ábra. Peptidekben levő fluoratomok preferált konformációi^[54]

A fluorozott β -aminosavak felhasználása egyre szélesebb körű. Jelentősége miatt a dipeptidil-peptidáz 4 inhibitor sitagliptint (1.23. ábra) emelném ki, ami foszfátjaként Januvia néven van forgalomban 2-es típusú cukorbetegség kezelésére.^[54]

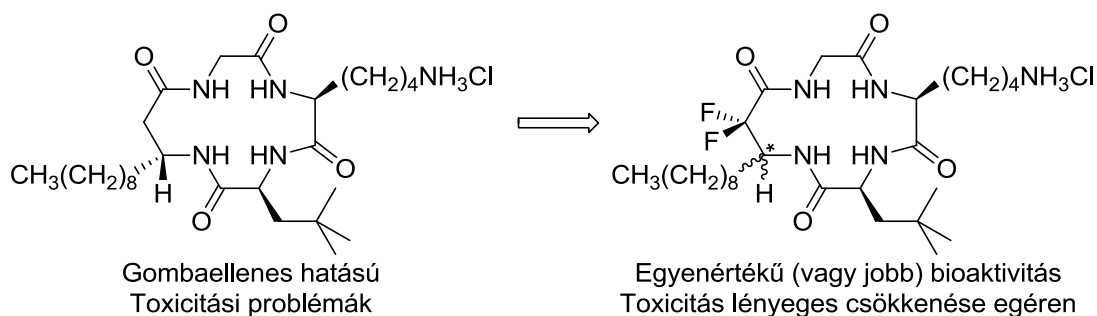


1.23. ábra. Sitagliptin: 2-es típusú cukorbetegség kezelésére használt fluorozott β -aminosav gyógyszermolekula^[54]

A fluorozás többféle változást is eredményezhet. A szerin proteázok közé tartozó α -kimotripszin némely β -aminosav inhibitorának aktivitását lényegesen javította (1.24. ábra).^[55] Egy fluorozott rodopeptin-származék esetében viszont a toxicitás javult, miközben a gombaellenes hatás egyenértékű maradt vagy jobb lett (1.25. ábra).^[54]

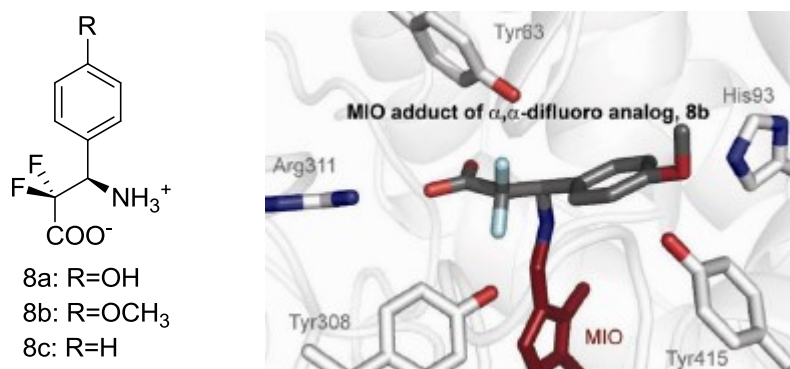


1.24. ábra. Fluorozás hatása α -kimotripszin inhibitor β -aminosavszármazékokra (K_i : az enzim-szubsztrát komplex disszociációs állandója)^[55]



1.25. ábra. Fluorozás hatása rodopeptinre (a jobb oldali vegyület egy enantiomer, de a csillaggal jelölt kiralitáscentrum konfigurációját nem határozták meg)^[54]

A fluorozás miatt megnőtt kémiai stabilitás enzimmechanizmusok tanulmányozására is felhasználható. Az aminomutáz enzimek működésének felderítése ennek jó példája: ezek az enzimek az NH_2 -csoportot és a hozzá képest vicinális H-t „kicserélve” α - és β -aminosavak egymásba alakítására képesek, az aromás oldalláncú aminosavak átalakítását végző alcsoportjuk ehhez 4-metilidén-1*H*-imidazol-5-on (MIO) kofaktort alkalmaz. A *Streptomyces globisporus* tirozin aminomutáz enzimének aminocsoporthoz képest vicinális hidrogént nem tartalmazó α,α -difluorozott β -tirozinszármazékokkal képzett komplexeit röntgendiffrakcióval vizsgálva egyértelműen kiderült, hogy a MIO elektrofil metilénecsoportja az amint és nem az aromás gyűrűt támadja (1.26. ábra).^[54,56]



1.26. ábra. Balra: *S. globisporus* tirozin aminomutáz enzim fluorozott β -aminosav inhibitorai. Jobbra: egy enzim-inhibitor komplex szerkezete (MIO = 4-metilidén-1*H*-imidazol-5-on, a vegyületek eredeti számozását megtartottam).^[56]

2. Célkitűzések

Tekintettel a fluorozott β -aminosavak iránti érdeklődésre és a ciklusos aminosavak fontosságára, kutatómunkánk céljaul új, fluortartalmú öt- és hattagú gyűrűs β -aminosav-származékok szintézisét választottuk.

Szintézisutunk kiindulási anyagaiként a Gyógyszerkémiai Intézetben korábban előállított, hidroxilcsoportot is tartalmazó öt- és hattagú gyűrűs β -aminoésztereket használtunk. Ezek hidroxilcsoportját dietilaminokéntrifluoriddal, illetve Deoxofluorral cseréltük fluoratomra.

A kapott termékek szerkezetét egy-és többdimenziós NMR-spektroszkópai módszerekkel állapították meg. A szerkezetek ismeretében felvázoltuk a termékekhez vezető valószínű reakcióutakat.

3. A kutatómunka eredményei

3.1. Dezoxifluorozás

Kutatómunkánk során dietilaminokéntrifluoriddal, illetve Deoxofluorral végzett dezoxifluorozást használtunk a fluoratom beviteléhez, ezért itt részletesebben is jellemezni kívánom a módszert, a felhasznált reagenseket és a reakció mechanizmusát.

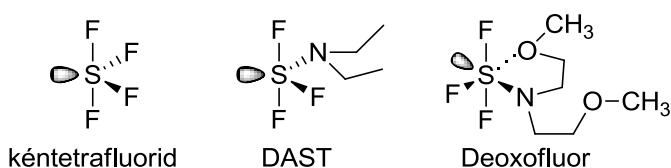
A dezoxifluorozás olyan nukleofil fluorozási eljárás, melynek során egyetlen reagenssel $-OH \rightarrow -F$, $>C=O \rightarrow >CF_2$ vagy $-COOH \rightarrow -CF_3$ átalakításokat hajtunk végre. A felhasznált reagens két szerepkört tölt be: egyrészt jó távozó csoporttá alakítja az oxigéntartalmú csoportokat, másrészt az ezt követő nukleofil szubsztitúcióhoz szükséges fluoridiont szolgáltatja.

Az általunk felhasznált reagentsek a kén tetrafluorid származékai. Maga az SF_4 az első dezoxifluorozó ágensek közé tartozik: származékaihoz képest nagyobb reaktivitású (különösen a karboxilcsoport trifluormetillé alakításában), ami cseppfolyós HF-ban (ahol az elektrofilabb SF_3^+ részecske képződik belőle) még inkább megnő. Hátránya, hogy igen reaktív és gáz halmazállapotú, emiatt kezelése nehézkes.^[9]

A dietilaminokéntrifluorid (DAST) a jobban kezelhető dezoxifluorozó reagentsek fejlesztésére tett erőfeszítések eredménye. Toluolos oldatban jól kezelhető folyadék, vízzel hevesen reagál, az SF_4 -nél valamivel kisebb reaktivitású (jóval nehezkesebben végzi el a $-COOH \rightarrow -CF_3$ átalakítást, valamint 1,2-diketonok dezoxifluorozásában sem annyira hatékony). Hátránya, hogy melegítve diszproporcionálódik kén tetrafluoriddá és bisz(dietilamino)-kéndifluoriddá, és az utóbbi termék robbanékony.^[9,14]

A Deoxofluort [bisz(2-metoxietil)aminokéntrifluorid] a DAST után fejlesztették ki, kevésbé robbanásveszélyes reagentsek után kutatva. A DAST-hoz hasonló szerkezetű és reaktivitású folyadék, azonban az egyik éteres oxigén intramolekuláris koordinációja miatt stabilabb, biztonságosabb annál (termikus bomlása lassabb és kevésbé exoterm, így jóval kisebb a robbanás esélye).^[57,58]

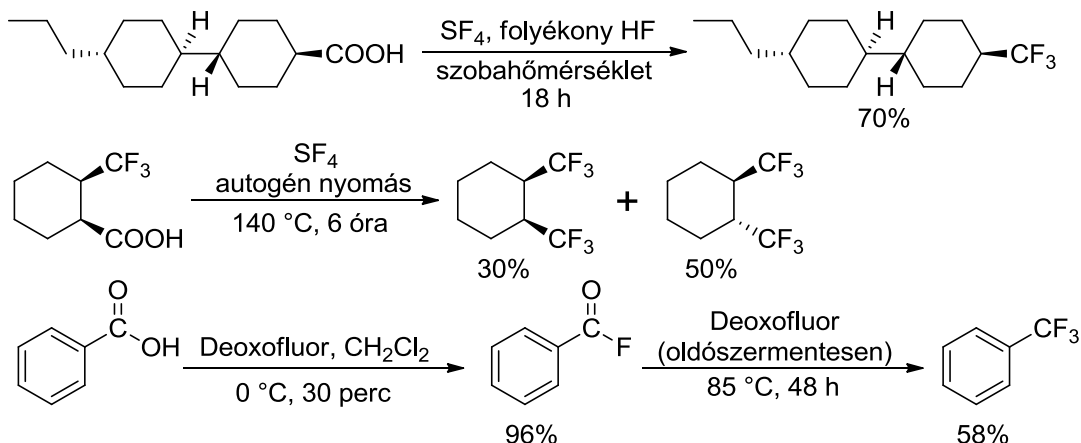
A három reagens szerkezete a 3.1. ábrán, reaktivitásuk összehasonlítása pedig a 3.1. táblázatban és a 3.2. ábrán látható.



3.1. ábra. Dezoxifluorozó reagentsek: kén tetrafluorid és származékai

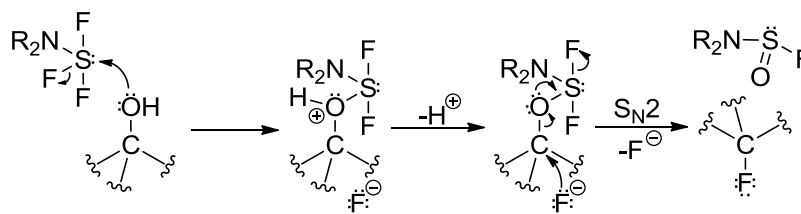
Átalakítás	SF ₄	DAST	Deoxofluor
-COOH → -CF ₃	Jó	Nehézkes	Nehézkes
>C=O → >CF ₂	Kiváló	Jó	Jó
-OH → -F	Kiváló	Kiváló	Kiváló

3.1. táblázat. Kén-fluorid dezoxifluorozó ágensek aktivitásának összehasonlítása^[9,57,58]



3.2. ábra. Dezoxifluorozó reagensek aktivitása a karboxil→trifluormetil átalakításban. Jól látható, hogy folyékony HF-ban a kén-tetrafluorid erősebbé válik; valamint hogy a Deoxofluor sokkal lomhábban végzi el az átalakítást.^[9,58,59]

Mint azt ezen pont elején említettem, kutatómunkánk során mind DAST-ot, mind Deoxofluort használtunk hidroxil-fluor cserére. Mivel az elért hozamok és szelektivitások nagyon hasonlóak voltak, ezért a továbbiakban csak R₂NSF₃-ként hivatkozok a dezoxifluorozó reagensekre. Az OH-F csere mechanizmusa a 3.3. ábrán látható^[9] (amennyiben stabil karbéniumion tud kialakulni, az utolsó lépés S_N1 úton is lejátszódhat, racemizáció kíséretében).



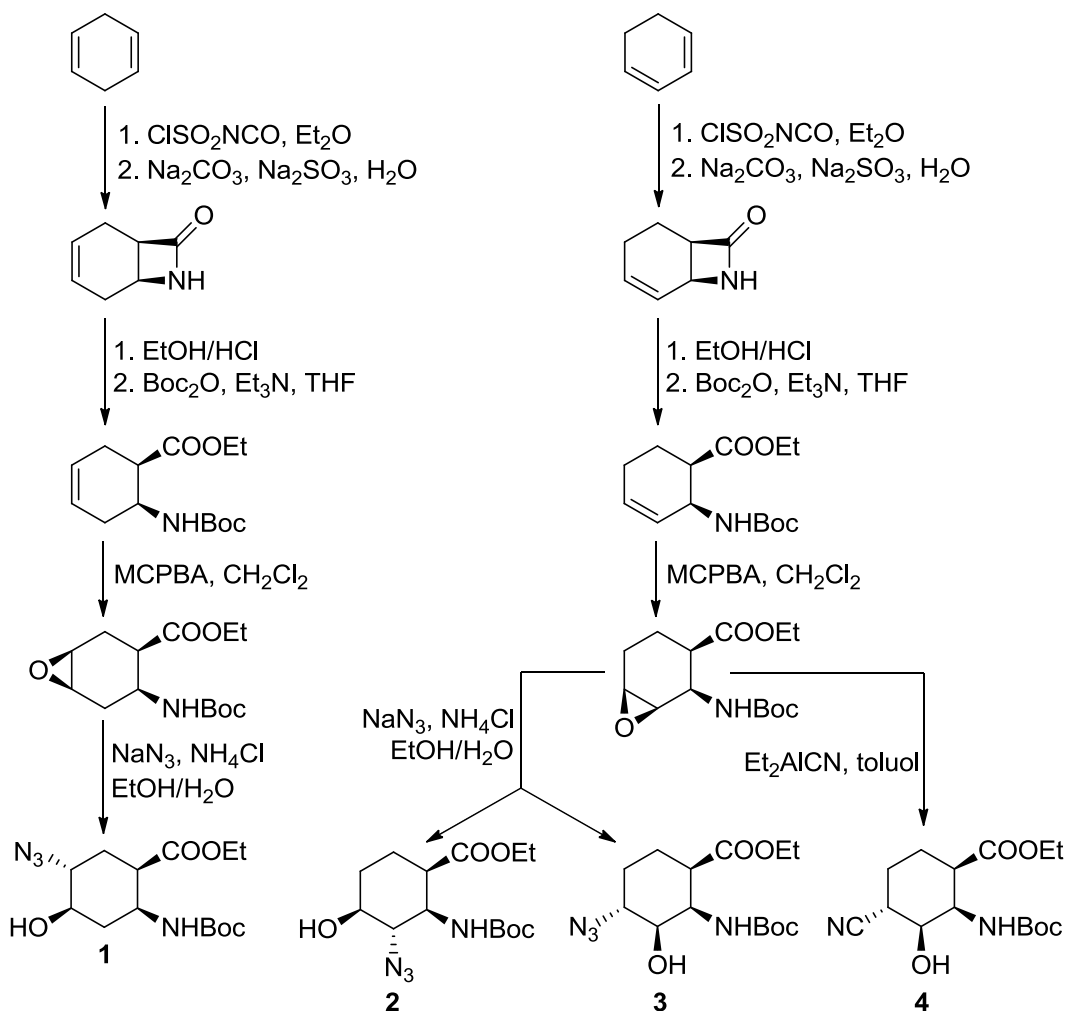
3.3. ábra. A hidroxil-fluor csere mechanizmusa (R=Et vagy CH₃OCH₂CH₂)^[9]

A hidroxil-fluor csere során jelentkező leggyakoribb mellékreakciók az elimináció (a fluoridion a használt apoláros közegben nem csak jó nukleofil, de jó bázis is) és a keletkezett savas hidrogén-fluorid által kiváltott másodlagos folyamatok (ide sorolható az üvegfelületek megmarása is). Az első problémán hűtéssel lehet segíteni (a hőmérséklet növelése az eliminációnak kedvez, mert nagyobb a részecskeszám és így az entrópia növekedése); míg a másodikon a reakcióelegyhez adott, nem nukleofil bázissal.

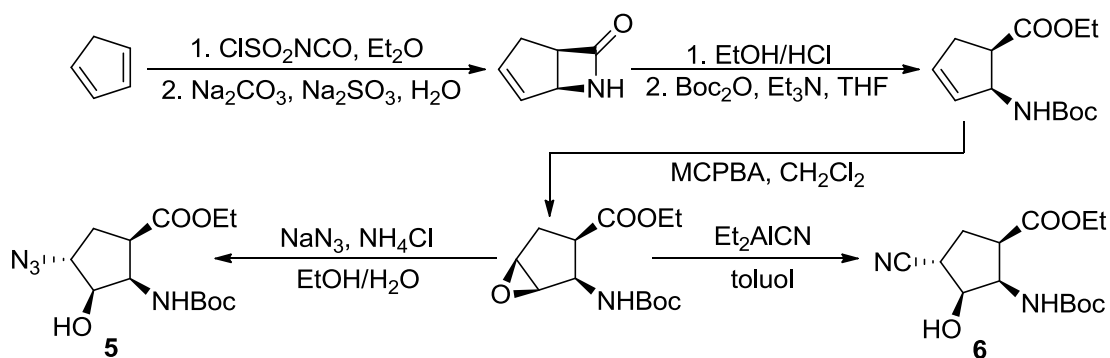
Kutatómunkánk során némely reakció hozamát NaHCO_3 hozzáadása valóban megnövelte, ugyanakkor a HF az általunk használt, mmol-os méretekben NaHCO_3 nélkül sem okozott látható károsodást a felhasznált üvegeszközökben.

3.2. Kiindulási anyagok

Kutatómunkánk során kiindulási anyagként az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében korábban már szintetizált, hidroxilcsoportot is tartalmazó öt- illetve hattagú ciklusos β -aminosavszármazékokat használtuk. A szintézisutak a 3.4. és 3.5. ábrákon láthatóak. Az epoxidálás diasztereoszelektivitását az okozza, hogy az $-\text{NHBoc}$ csoport H-hidas kölcsönhatással a perkarbonsavat a gyűrű NHBoc felőli oldalára orientálja. Az epoxidnyitások regio- és sztereoszelektivitását az epoxid konformerei közötti egyensúly és a kedvezményezett gyűrűnyitás határozza meg (például a 3.4. ábrán látható hattagú gyűrűk esetén az epoxidnak két félszék konformere van, és a székalkatú gyűrűt eredményező oxiránnyitás kedvezményezett a csavart kádat eredményezővel szemben).^[60]



3.4. ábra. A ciklohexánvázás kiindulási anyagokhoz vezető reakcióút (MCPBA: *meta*-klórperbenzoesav, Boc: *tert*-butiloxikarbonil)^[60]

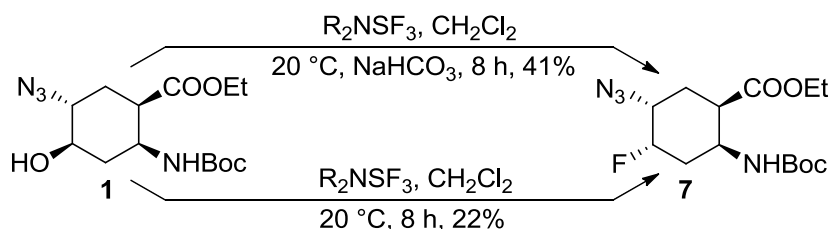


3.5. ábra. A ciklopentánvázis kiindulási anyagokhoz vezető reakcióút^[30]

3.3. Fluorozott ciklohexánvázis β -aminosavszármazékok előállítása

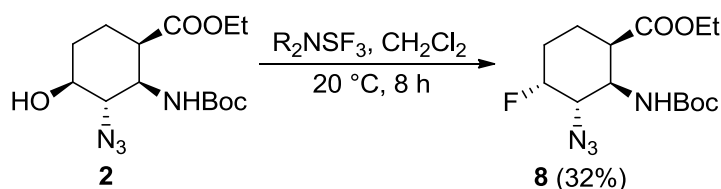
3.3.1. Azidszubsztituenst tartalmazó vegyületek

Az 1,4-ciklohexadiénből nyerhető **1** aminoésztert diklórmétánban 20 °C-on dezoxifluorozva 22%-os hozammal fluorozott terméket kaptunk (3.6. ábra). A hozamot 41%-ra sikerült növelni NaHCO_3 hozzáadásával. A terméket oszlopkromatográfián tisztítottuk, szerkezetét ^1H -NMR és ^{13}C -NMR spektrumai alapján határoztuk meg. A fluorozás inverzióval ($\text{S}_{\text{N}}2$ úton) játszódott le (lásd 3.3. ábra).



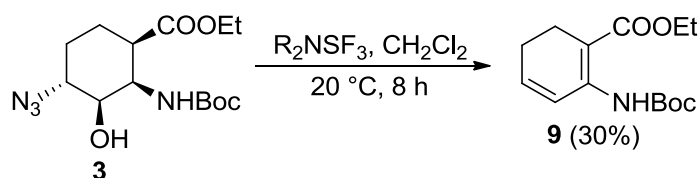
3.6. ábra. Az **1** jelű vegyület dezoxifluorozása

Az 1,3-ciklohexadiénből előállítható **2** vegyületet diklórmétánban 20 °C-on dezoxifluorozva 32%-os hozammal a **8** jelű fluorozott terméket kaptuk, amelyet oszlopkromatográfián tisztítottunk (3.7. ábra). A termék szerkezetét ^1H -NMR spektruma alapján határoztuk meg, a fluorozás ismét $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmussal zajlott le.



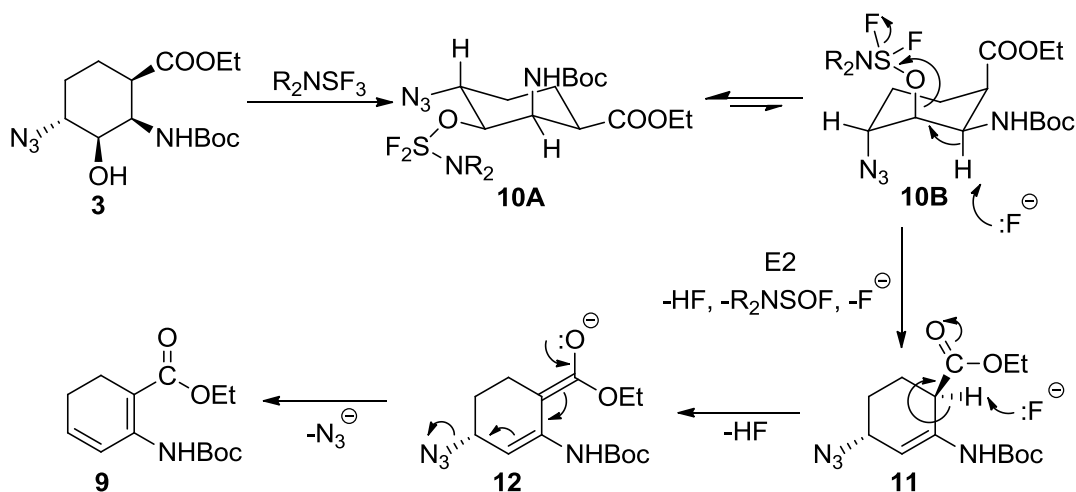
3.7. ábra. A **2** jelű β -aminosavszármazék dezoxifluorozása

Az 1,3-ciklohexadiénből nyerhető **3** vegyületet diklórmétánban 20 °C-on dezoxifluorozva 30%-os hozammal a **9** jelű eliminációs terméket kaptuk (3.8. ábra). A terméket oszlopkromatográfián tisztítottunk, szerkezetét ^1H -NMR spektruma alapján határoztuk meg.

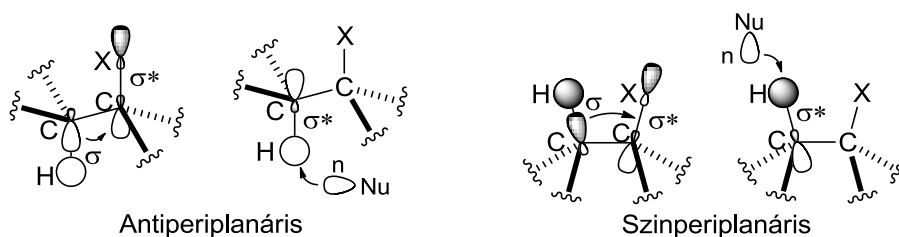


3.8. ábra. A **3** jelű vegyület dezoxifluorozása

A **9** termékhez vezető valószínű reakcióút a 3.9. ábrán látható: a reagens jó távozó csoporttá alakítja a hidroxilt, majd a fluoridion hatására E2 típusú elimináció történik. Az E2 típusú eliminációnál a távozó csoportnak és a lehasítandó protonnak periplanáris (lehetőleg antiperiplanáris) térállásúnak kell lennie a megfelelő orbitál-átlapolódás érdekében (3.10. ábra), emiatt a **10A** és **10B** konformerek közül csak a **10B** tud egyféléképp átalakulni a telítetlen **11** köztiterméké. Ez még mindig tartalmaz egy savas protont a karboxilcsoporthoz képest α -helyzetben (a protonlehasítással keletkező karbanion negatív töltése konjugáció révén az észtercsoport oxigénjein stabilizálódik), így a fluoridion képes E1cb eliminációt kiváltani (az azidion jó távozó csoport, a HN_3 pK_s -e 4,6). A két elimináció végeredményeként kapjuk a **9** terméket.



3.9. ábra. A **9** termékhez vezető valószínű reakcióút

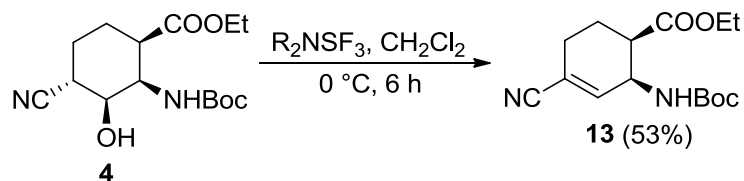


3.10. ábra. Az E2 reakciót lehetővé tevő konformációk (n=nemkötő elektronpár)

3.3.2. Nitrilszubsztituenset tartalmazó vegyületek

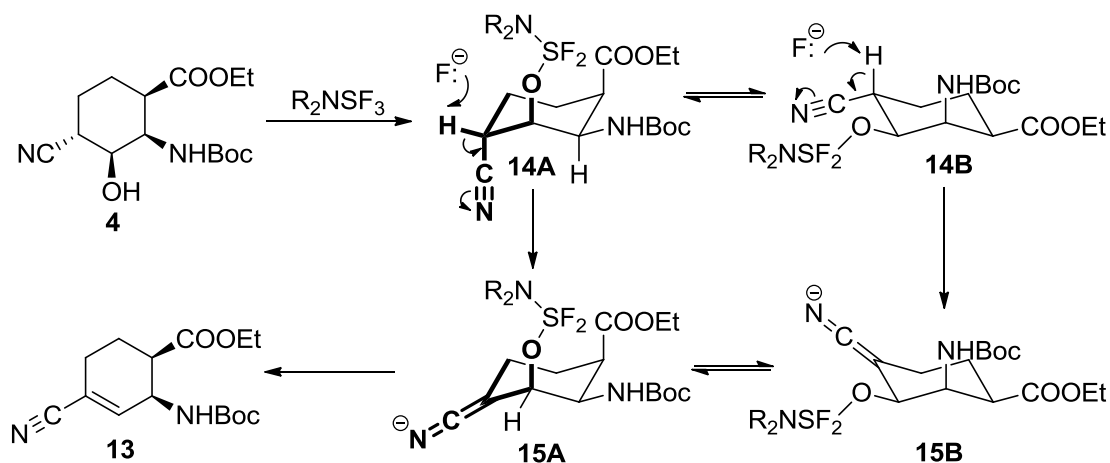
Az 1,3-ciklohexadiénből szintetizálható **4** vegyületet dezoxifluorozva (diklórmetános oldat, 0 °C) 53%-os hozammal a **13** jelű telítetlen termék képződött (3.11. ábra). Az

oszlopkromatográfiásan tisztított termék szerkezetét ^1H -NMR és ^{13}C -NMR spektrumai alapján határoztuk meg.

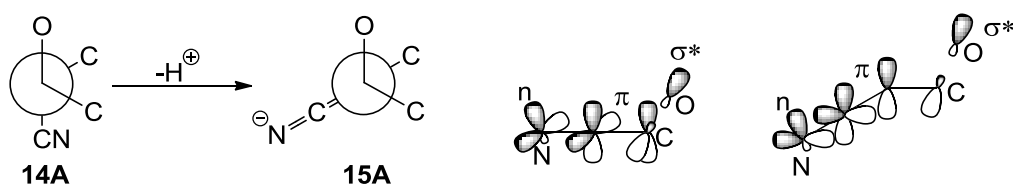


3.11. ábra. A **4** jelű aminoészter dezoxifluorozása

A valószínűsíthető reakcióút a **4** jelű vegyület OH-jának jó távozó csoporttá alakításával kezdődik (3.12. ábra). Mivel a nitrilcsoport konjugatív elektronvonzása révén könnyű lehasítani a hozzá képest α -helyzetű protont (a keletkezett karbaniont delokalizáció stabilizálja), így a **15** jelű mezomer anion képződik. Ennek **15A** jelű konformerében elfogadható az orbitálok átlapolódása az eliminációhoz (3.13. ábra), így végeredményben E1cb eliminációval képződik a **13** termék.



3.12. ábra. A **13** termékhez vezető valószínűsíthető reakcióút



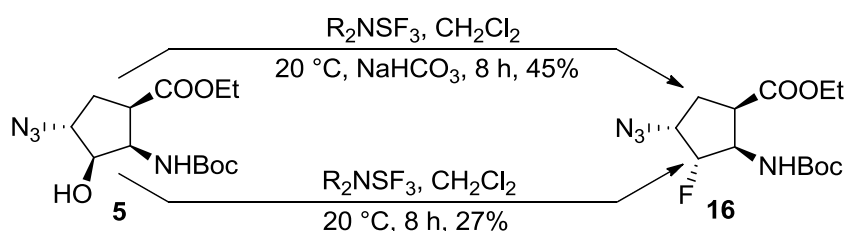
3.13. ábra. Orbitál-átlapolódások a **15A** konformerben. Balra: a 3.12. ábrán vastaggal jelölt részek Newman-projekciója a gyűrűbeli C-C kötéssel párhuzamosan nézve. Középen: a C=C kötés π -pályájának átlapolódása a C-O kötés σ^* -orbitáljával a gyűrűbeli C-C kötéssel párhuzamosan nézve. Jobbra: ugyanez merőlegesen nézve.

3.4. Fluorozott ciklopentánvázás β -aminosavszármazékok előállítása

3.4.1. Azidszubsztituenst tartalmazó vegyületek

Az 1,3-ciklohexadiénből nyerhető **5** jelű aminoésztert diklórmétánban 20 °C-on dezoxi-

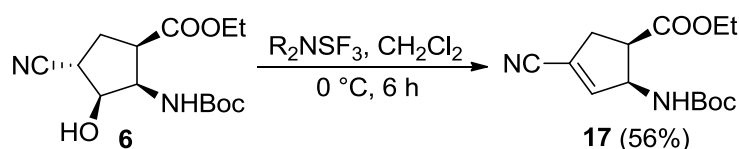
fluorozva NaHCO_3 nélkül 27%-os hozammal, míg NaHCO_3 jelenlétében 45%-os hozammal kaptunk fluorozott terméket (3.14. ábra). A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk, szerkezetét ^1H -NMR és ^{13}C -NMR spektrumai alapján határoztuk meg. A fluorozás a várt módon $\text{S}_{\text{N}}2$ úton, inverzió kíséretében játszódott le.



3.14. ábra. Az **5** jelű β -aminosavszármazék dezoxifluorozása

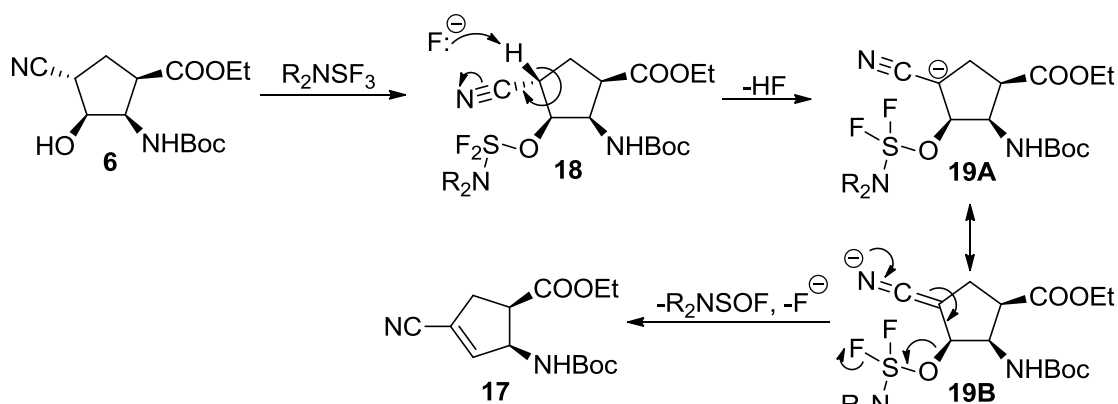
3.4.2. Nitrilszubsztituenset tartalmazó vegyületek

Az 1,3-ciklohexadiénből nyerhető **6** jelű aminoésztert diklórmetánban 0 °C-on dezoxifluorozva 56%-os hozammal egy eliminációs termék volt nyerhető (3.15. ábra). A termék tisztítása oszlopkromatográfiásan történt, szerkezetét ^1H -NMR és ^{13}C -NMR spektrumai alapján határoztuk meg.



3.15. ábra. A **6** jelű vegyület dezoxifluorozása

A reakció során vélhetőleg E1cB elimináció játszódott le, a **4** vegyület dezoxifluorozásánál látottakhoz hasonlóan (3.16. ábra).



3.16. ábra. A **17** termékhez vezető vélhető reakcióút

3.5. Kísérleti rész; a szintetizált anyagok jellemzése

Általános kísérleti módszer azidszubsztituált fluorozott β -aminosav-származékok előállítására:

A β -aminosavszármazékot (1 mmol) CH_2Cl_2 -ban (10 mL) oldjuk, szükség esetén szilárd NaHCO_3 -ot adunk hozzá, majd Ar atmoszféra alatt, 20 °C-on 2 ekvivalens 50%-os toluolos Deoxofluor- vagy DAST-oldatot csepegtetünk az elegyhez. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 8 órán át kevertetjük, majd meghígítjuk 30 mL CH_2Cl_2 -vel. A szerves fázist NaHCO_3 telített vizes oldatával mossuk (2×20 mL), megszáritjuk Na_2SO_4 -on, majd a szárítószer kiszűrése után bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (szilikagél oszlop, *n*-hexán/EtOAc 9:1 eluens).

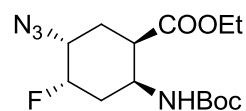
Általános kísérleti módszer nitrilszubsztituált fluorozott β -aminosavszármazékok előállítására:

A β -aminosavszármazékot (1 mmol) CH_2Cl_2 -ban (10 mL) oldjuk, majd Ar atmoszféra alatt, 0 °C-on 2 ekvivalens 50%-os toluolos Deoxofluor- vagy DAST-oldatot csepegtetünk az elegyhez. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 6 órán át kevertetjük, majd meghígítjuk 30 mL CH_2Cl_2 -vel. A szerves fázist NaHCO_3 telített vizes oldatával mossuk (2×20 mL), megszáritjuk Na_2SO_4 -on, majd a szárítószer kiszűrése után bepároljuk. A nyerstermék tisztítása oszlopkromatográfiásan történik (szilikagél oszlop, eluens: *n*-hexán/EtOAc 9:1).

A szintetizált anyagok jellemzése:

A szintetizált vegyületek főbb adatai lentebb találhatóak. Az olvadáspontok mérése Kofler-készülékkel történt. A vékonyréteg-kromatográfiához standard szilikagéllal bevont Al-lapot használtunk. Az NMR-spektrumok felvétele Bruker DRX 400 spektrométerrel történt, oldószerként CDCl_3 -at, illetve DMSO-t használva. Az NMR-adatoknál a zárójelek tartalma: csúcs jellemzése (rövidítések feloldása: s=szingulett, t=triplett, m=multipllett, brs=széles jel), majd a jelet adó hidrogének száma (a jel alatti terület alapján), végül a jelet adó molekularészlet megnevezése.

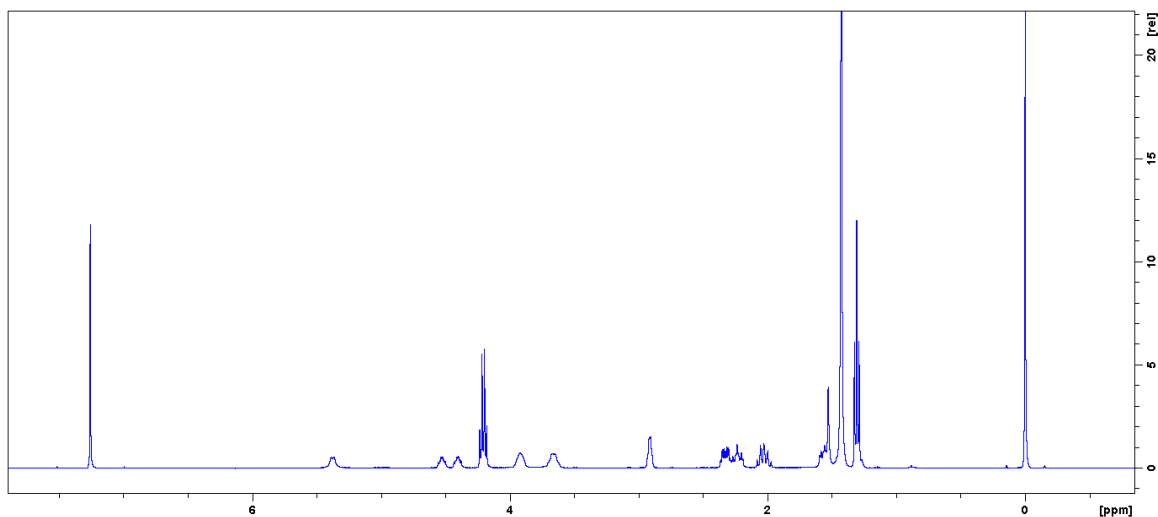
Etil-(1*R,2*S**,4*S**,5*R**)-5-azido-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-fluorciklohexánkarboxilát (7)**



Fehér szilárd anyag, op. 95-97 °C. Kitermelés: 41%.

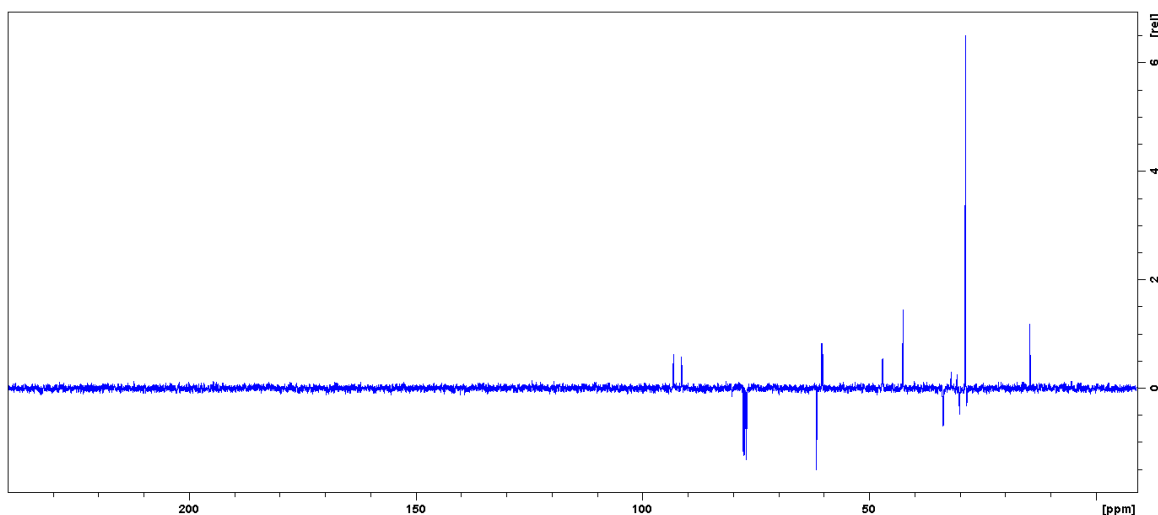
$R_f = 0,65$ (eluens: hexán/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,34$ (t, 3H, CH_3); 1,46 (s, 9H, *t*-Bu); 1,60-1,65 (m, 1H, CH_2); 2,02-2,11 (m, 1H, CH_2); 2,22-2,40 (m, 2H, CH_2); 2,93-2,97 (m, 1H, H-1); 3,68-3,73 (m, 1H, H-2); 3,93-3,97 (m, 1H, H-5); 4,20-4,28 (m, 2H, OCH_2); 4,43-4,58 (m, 1H, H-4); 5,41 (brs, 1H, N-H).



Etil-(1*R**,2*S**,4*S**,5*R**)-5-azido-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-fluorciklohexánkarboxilát $^1\text{H-NMR}$ spektruma

$^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 14,5$; 30,1; 31,8; 33,8; 42,5; 47,1; 60,5; 61,6; 77,7; 91,4; 93,1; 168,5; 170,2.



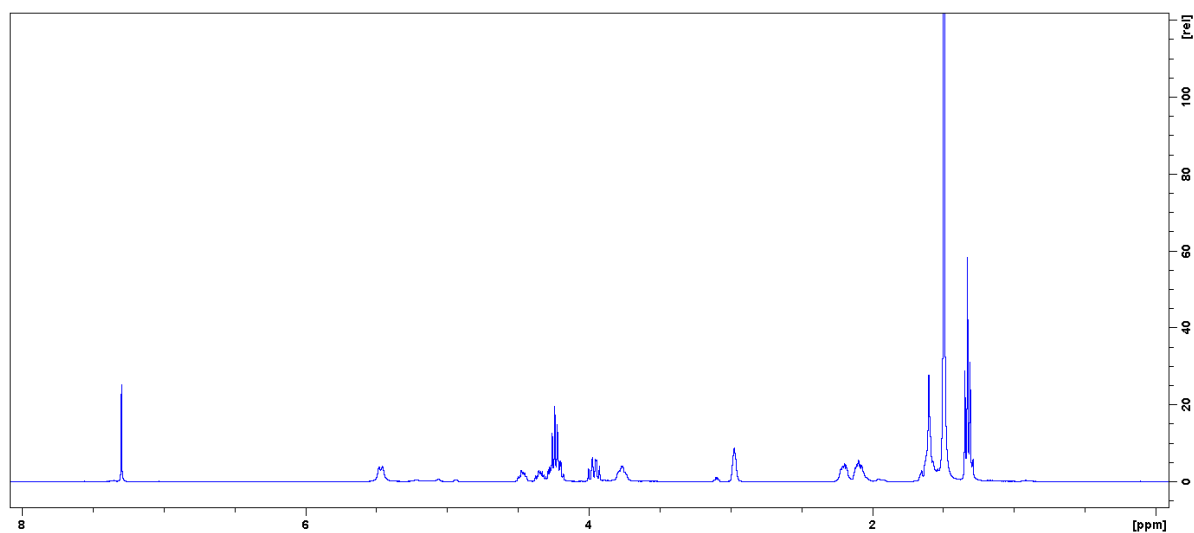
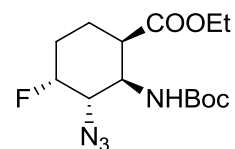
Etil-(1*R**,2*S**,4*S**,5*R**)-5-azido-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-fluorciklohexánkarboxilát DEPT $^{13}\text{C-NMR}$ spektruma

Etil-(1*R,2*R**,3*S**,4*R**)-3-azido-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-fluorciklohexánkarboxilát (8)**

Fehér szilárd anyag, op. 90-93 °C. Kitermelés: 32%.

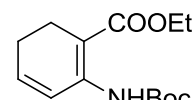
R_f = 0,60 (eluens: hexán/EtOAc 2:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 1,36 (t, 3H, CH₃); 1,41 (s, 9H, *t*-Bu); 2,08-2,14 (m, 1H, CH₂); 2,15-2,26 (m, 1H, CH₂); 2,96-3,01 (m, 1H, H-1); 3,75-3,84 (m, 1H, H-2); 3,91-3,99 (m, 1H, H-3); 4,19-4,28 (m, 2H, OCH₂); 4,29-4,45 (m, 1H, H-4); 5,43 (brs, 1H, N-H).



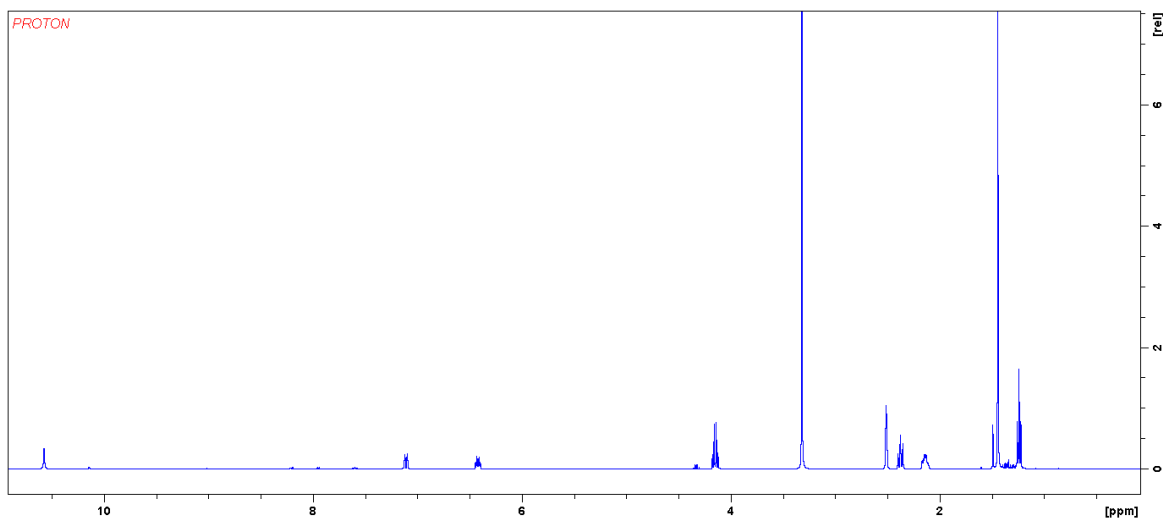
Etil-(1*R**,2*R**,3*S**,4*R**)-3-azido-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-fluorciklohexánkarboxilát ¹H-NMR spektruma

Etil-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)ciklohexa-1,3-diénkarboxilát (9)



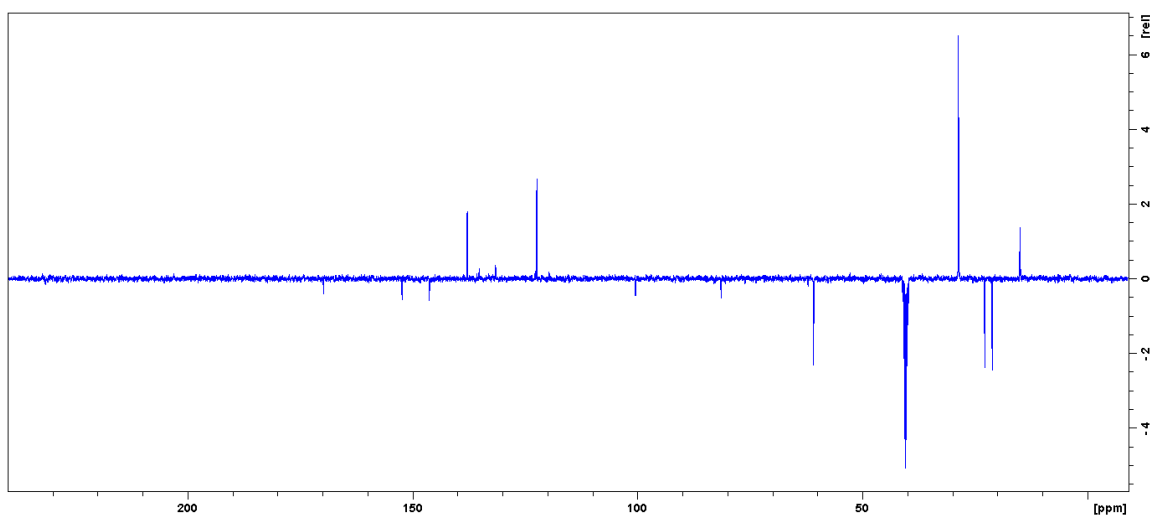
Fehér szilárd anyag, op. 45-46 °C. Kitermelés: 30%.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO): $\delta(\text{ppm}) = 1,31$ (t, 3H, CH_3); 1,47 (s, 9H, *t*-Bu); 2,12-2,18 (m, 2H, CH_2); 2,36-2,43 (m, 2H, CH_2); 4,08-4,15 (m, 2H, OCH_2); 6,44-6,53 (m, 1H, H-4); 7,06-7,11 (m, 1H, H-3); 10,6 (brs, 1H, N-H).



Etil-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)ciklohexa-1,3-diénkarboxilát ^1H -NMR spektruma

^{13}C -NMR (400 MHz, DMSO): $\delta(\text{ppm}) = 15,0$; 21,2; 22,8; 28,6; 60,9; 81,4; 100,4; 122,4; 137,8; 146,2; 152,3; 169,7.

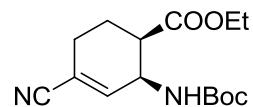


Etil-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)ciklohexa-1,3-diénkarboxilát
DEPT ^{13}C -NMR spektruma

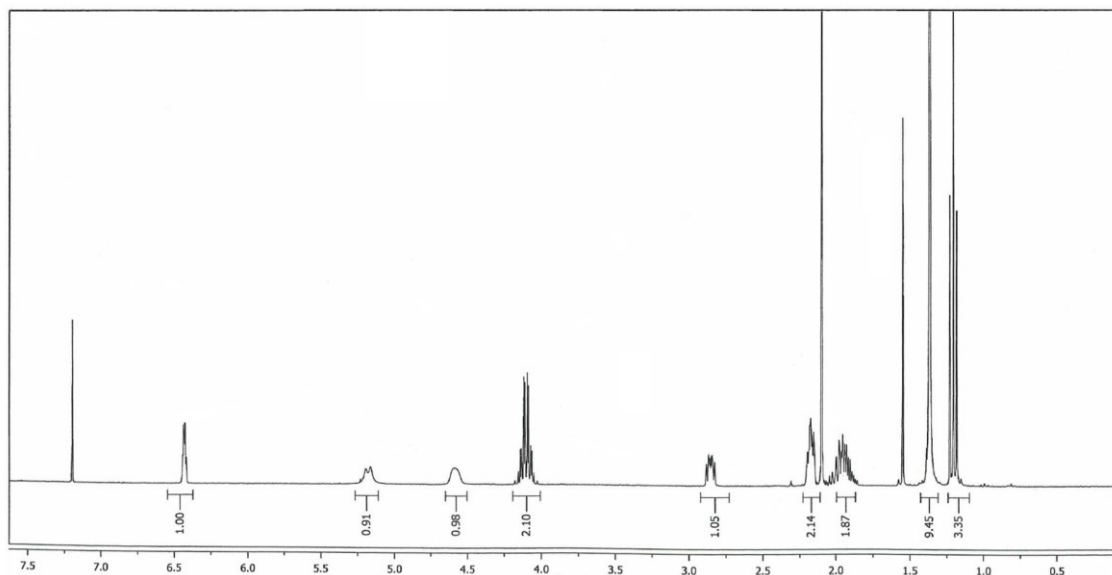
Etil-(1*R,2*S**)-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-cianociklohex-3-énkarboxilát (13)**

Fehér szilárd anyag, op. 72-75 °C. (hexán) Kitermelés: 53%.

R_f = 0,55 (eluens: hexán/EtOAc 4:1).

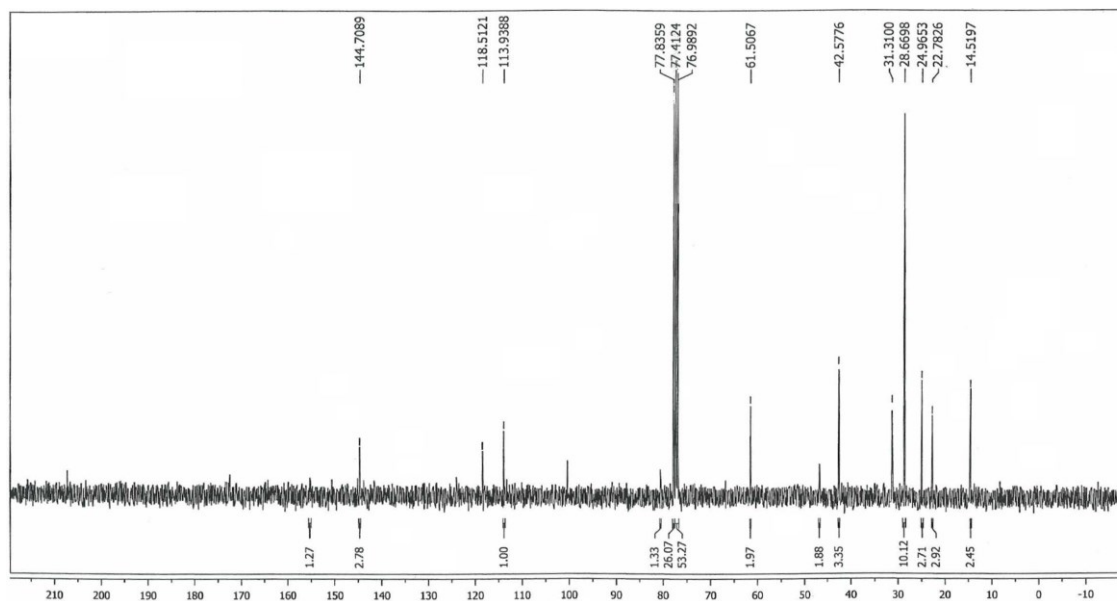


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 1,23 (t, 3H, CH₃); 1,30 (s, 9H, *t*-Bu); 1,76-2,02 (m, 2H, CH₂); 2,17-2,23 (m, 2H, CH₂); 2,76-2,80 (m, 1H, H-1); 4,02-4,21 (m, 2H, OCH₂); 4,52-4,60 (m, 1H, H-2); 5,46 (brs, 1H, N-H); 6,42-6,48 (m, 1H, H-3).



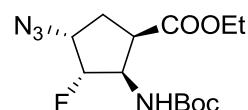
Etil-(1*R**,2*S**)-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-cianociklohex-3-énkarboxilát
¹H-NMR spektruma

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 14,5; 22,8; 25,0; 28,7; 31,3; 42,8; 61,5; 80,9; 101,2; 113,9; 118,5; 144,7; 156,0.



Etil-(1*R**,2*S**)-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-cianociklohex-3-énkarboxilát
¹³C-NMR spektruma

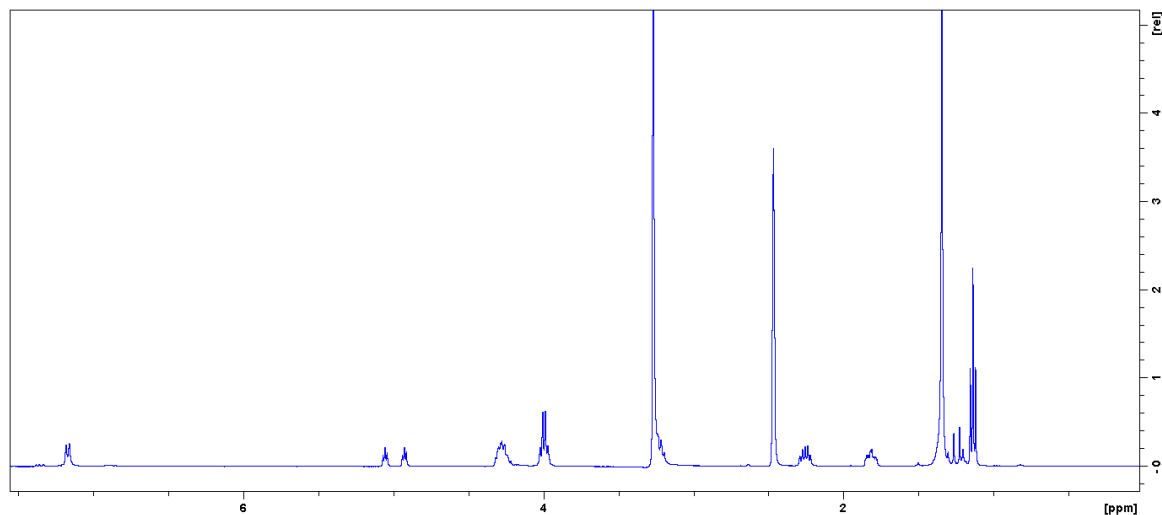
Etil-(1*R,2*R**,3*S**,4*R**)-4-azido-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-3-fluorciklopentánkarboxilát (16)**



Fehér szilárd anyag, op. 94-96 °C. Kitermelés: 45%.

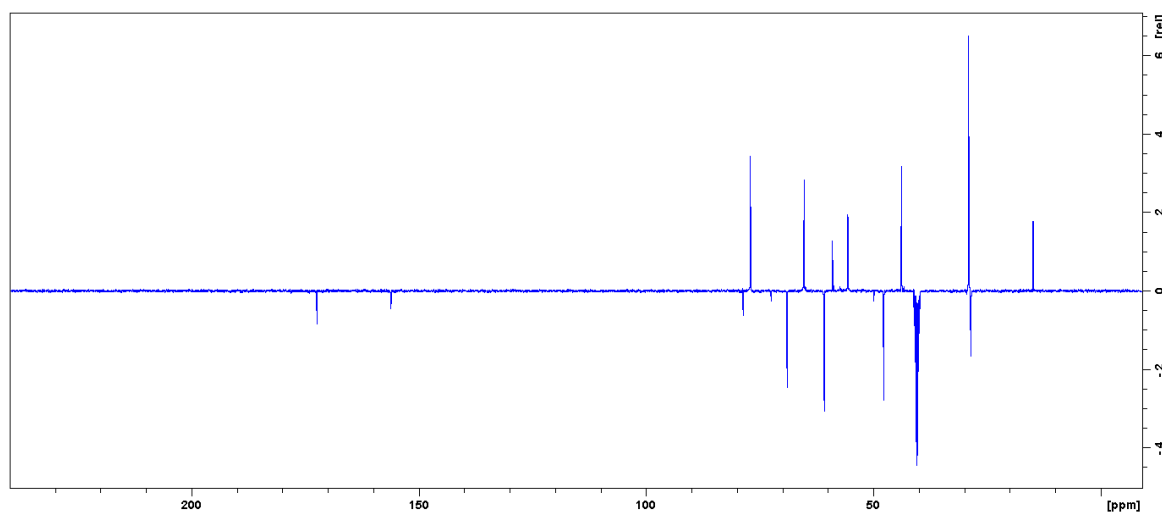
$R_f = 0,6$ (eluens: hexán/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): $\delta(\text{ppm}) = 1,15$ (t, 3H, CH_3); 1,38 (s, 9H, *t*-Bu); 1,70-1,76 (m, 1H, CH_2); 2,25-2,32 (m, 1H, CH_2); 3,22-3,30 (m, 1H, H-1); 3,98-4,14 (m, 2H, OCH_2); 4,28-4,32 (m, 2H, H-2 és H-4); 4,85-5,10 (m, 1H, H-3); 7,24 (brs, 1H, N-H).



Etil-(1*R**,2*R**,3*S**,4*R**)-4-azido-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-3-fluorciklopentánkarboxilát $^1\text{H-NMR}$ spektruma

$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 14,8$; 28,9; 29,0; 43,6; 55,8; 60,1; 61,2; 88,0; 96,0; 97,9; 170,5; 172,0.

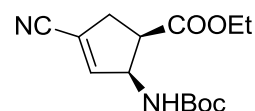


Etil-(1*R**,2*R**,3*S**,4*R**)-4-azido-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-3-fluorciklopentánkarboxilát DEPT $^{13}\text{C-NMR}$ spektruma

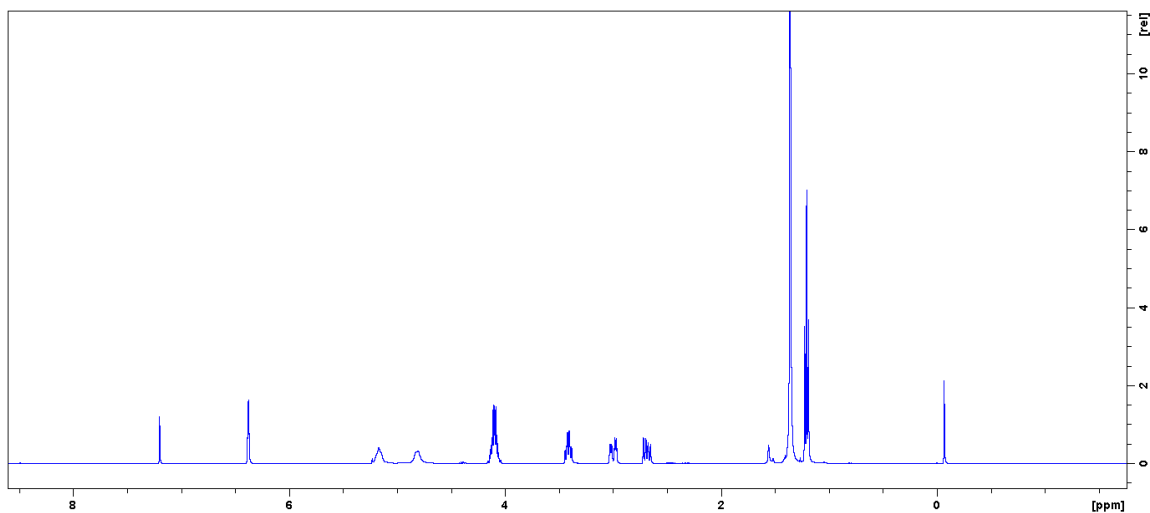
Etil-(1*R,2*S**)-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-cianociklopent-3-énkarboxilát (17)**

Fehér szilárd anyag, op. 145-148 °C. (hexán) Kitermelés: 53%.

$R_f = 0,55$ (eluens: hexán/EtOAc 4:1).

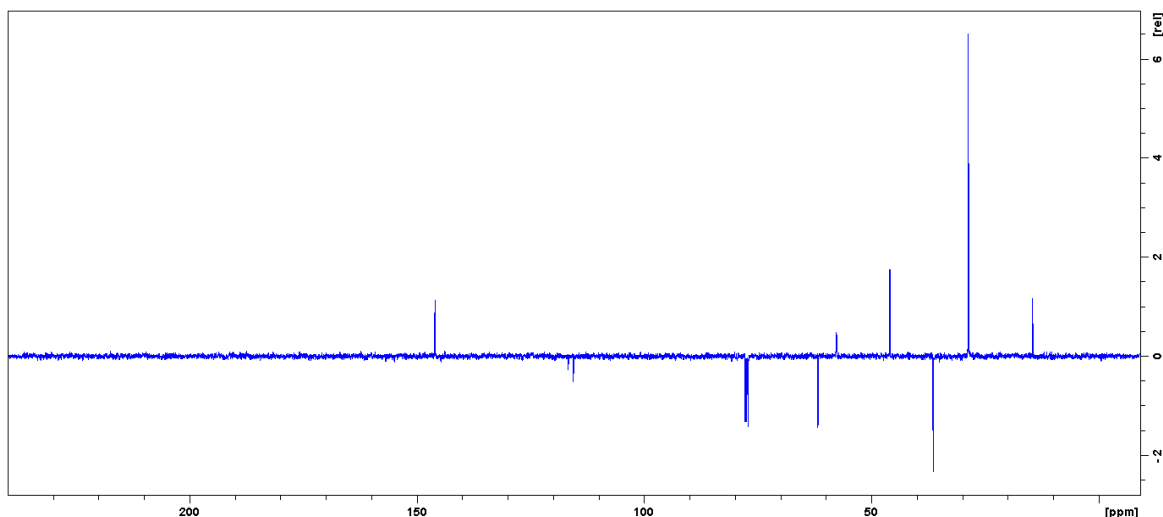


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,31$ (t, 3H, CH_3); 1,46 (s, 9H, *t*-Bu); 2,74-2,83 (m, 1H, CH_2); 3,06-3,14 (m, 1H, CH_2); 3,47-3,54 (m, 1H, H-1); 4,16-4,24 (m, 2H, OCH_2); 4,88 (brs, 1H, N-H); 5,25-5,30 (m, 1H, H-2); 6,47-6,49 (m, 1H, H-3).



Etil-(1*R**,2*S**)-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-cianociklopent-3-énkarboxilát
 $^1\text{H-NMR}$ spektruma

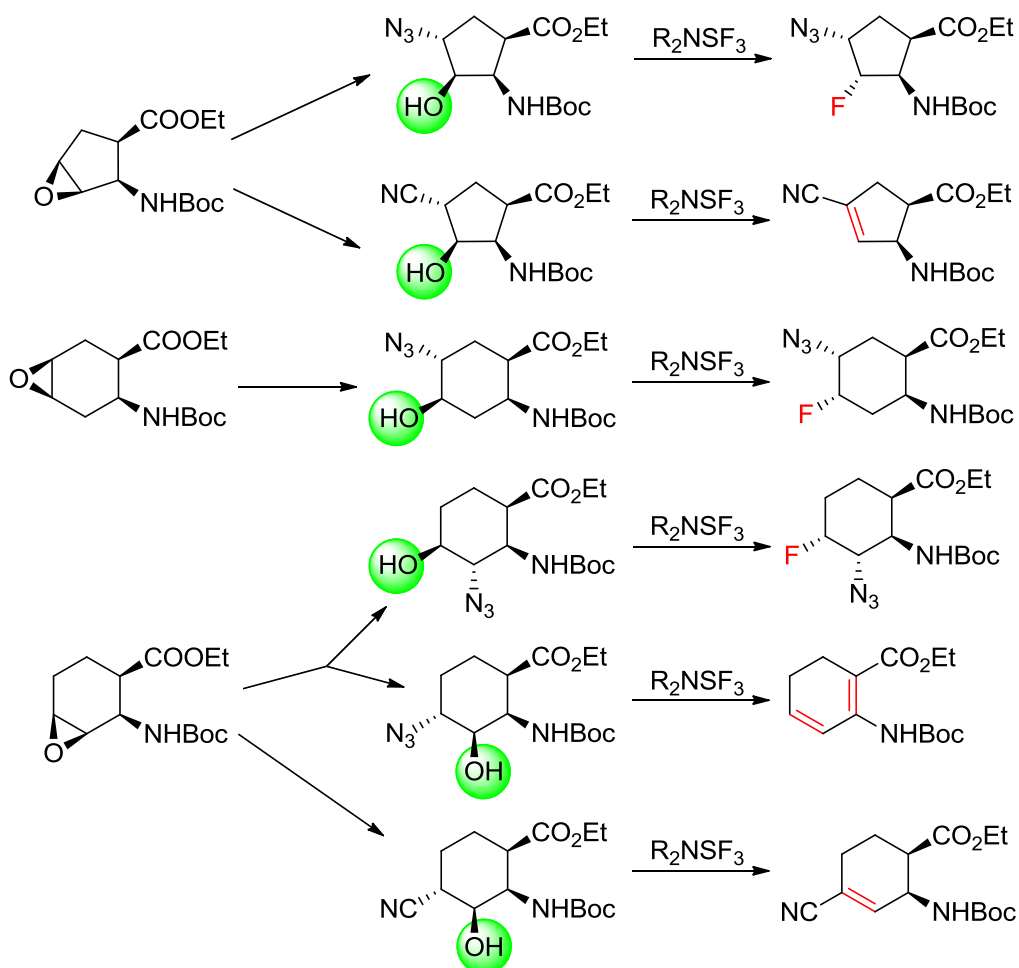
$^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 14,5$; 28,6; 36,4; 45,9; 57,7; 61,7; 80,2; 115,5; 116,7; 146,0; 158,5; 170,4.



Etil-(1*R**,2*S**)-2-(*tert*-butoxikarbonilamino)-4-cianociklopent-3-énkarboxilát
DEPT $^{13}\text{C-NMR}$ spektruma

4. Összefoglalás

Biciklusos laktámokból nyerhető, hidroxilcsoportot is tartalmazó multifunkciós ciklusos β -aminoészterek dezoxifluorozásával 3 új, fluortartalmú β -aminosavszármazékot és 3 eliminációs terméket sikerült előállítani. A termékeket oszlopkromatográfiás úton tisztítottuk, szerkezetüket NMR-spektroszkópai módszerekkel azonosítottuk.



R=etil vagy 2-metoxietil, Boc=*tert*-butiloxikarbonil

5. Irodalomjegyzék

- [1] Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881
- [2] Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320
- [3] Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637
- [4] Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359
- [5] Biffinger, J. C.; Kim, H. W.; DiMugno, S. G. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 622
- [6] Istvan, E. S.; Deisenhofer, J. *Science* **2001**, *292*, 1160
- [7] Gakh, A. A.; Burnett, M. N. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 88
- [8] Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2001**, *41*, 443
- [9] Kirsch, P. *Synthesis of Complex Organofluorine Compounds*. In: Modern Fluoroorganic Chemistry, Wiley, Weinheim, **2004**, 25
- [10] Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214
- [11] Differding, E.; M. Rüegg, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3815
- [12] Kalow, J. A.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3268
- [13] Umemoto, T.; Singh, R. P.; Xu, Y.; Saito, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18199
- [14] L'Heureux, A.; Beaulieu, F.; Bennett, C.; Bill, D. R.; Clayton, S.; LaFlamme, F.; Mirmehrabi, M.; Tadayon, S.; Tovell, D.; Couturier, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3401
- [15] Dolbier Jr., W. R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157
- [16] Kiss, L.; *Magy. Kém. Foly.* **2011**, 17.
- [17] Wen, W.-H.; Wang, S.-Y.; Tsai, K.-C.; Cheng, Y.-S. E.; Yang, A.-S.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4074.
- [18] Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3239.
- [19] Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Orita, H.; Uchamaru, T.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12616.
- [20] Mohan, S.; McAtamney, S.; Haselhorst, T.; von Itzstein, M.; Pinto, B. M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7377.
- [21] Calveras, J.; Nagai, Y.; Sultana, I.; Ueda, Y.; Higashi, T.; Shoji, M.; Sugai, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4284.

- [22] Lu, W. J.; Chen, Y. L.; Ma, W. P.; Zhang, X. Y.; Luan, F.; Liu, M. C.; Chen, X. G.; Hu, Z. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 569.
- [23] Watson, K. G.; Cameron, R.; Fenton, R. J.; Gower, D.; Hamilton, S.; Jin, B.; Krippner, G. Y.; Luttick, A.; McConnell, D.; MacDonald, S. J. F.; Mason, A. M.; Nguyen, V.; Tucker, S. P.; Wu, W-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1589.
- [24] Li, J.; Zheng, M.; Tang, W.; He, P-L.; Zhu, W.; Li, T.; Zuo, J-P.; Liu, H.; Jiang, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5009.
- [25] Weiwer, M.; Chen, C-C.; Kemp, M. M.; Linhardt, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2611.
- [26] Honda, T.; Kubo, S.; Masuda, T.; Arai, M.; Kobayashi, Y.; Yamashita, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2938.
- [27] Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Synthesis of carbocyclic β -amino acids*. In: Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol. 1 (Ed. A. B. Hughes) Wiley, Weinheim, **2009**, 367.
- [28] Kiss, L.; Fülöp, F. *Synlett* **2010**, 1302.
- [29] Fülöp, F.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 323.
- [30] Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8786.
- [31] Porter, E. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11516.
- [32] Roy, O.; Faure, S.; Aitken, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5981.
- [33] Torres, E.; Acosta-Silva, C.; Rua, F.; Alvarez-Larena, A.; Parella, T.; Branchadell, V.; Ortuno, R. M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5669.
- [34] Fernandez, D.; Torres, E.; Aviles, F. X.; Ortuno, R. M.; Vendrell, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3824.
- [35] Porter, E. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7324
- [36] Patočka, J. *Mil. Med. Sci. Lett.* **2011**, *80*, 2
- [37] Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4438
- [38] Nonn, M.; Kiss, L.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9942
- [39] Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3261
- [40] Salwiczek, M.; Nyakatura, E. K.; Gerling, U. I. M.; Ye, S.; Koksche, B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2135
- [41] Meng, H.; Clark, G. A.; Kumar, K. *Fluorinated Amino Acids and Biomolecules in Protein Design and Chemical Biology*. In: Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology (Ed. Iwao Ojima) Wiley, **2009**, 411

- [42] Zhong, W.; Gallivan, J.P.; Zhang, Y.; Li, L.; Lester, H. A.; Dougherty, D. A. *PNAS* **1998**, *95*, 12088
- [43] Kilbourn, M. R.; Shao, X. *Fluorine-18 Radiopharmaceuticals*. In: *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Ed. Iwao Ojima) Wiley, **2009**, 361
- [44] Lemonnier, G.; Lion, C.; Quirion, J.-C.; Pin, J.-P.; Goudet, C.; Jubault, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4716
- [45] Kim, B. C.; Kim, K.-Y.; Lee, H.-B.; Shin, H. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 626
- [46] <http://en.wikipedia.org/wiki/Eflornithine>
- [47] Mikami, K.; Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V.; Sorochinsky, A. *Synthesis* **2011**, 3045
- [48] Aceña, J. L.; Simón-Fuentes, A.; Fustero, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 928
- [49] Kiss, L.; Nonn, M.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Synthesis of fluorinated β -aminocyclohexane-carboxylate stereo- and regioisomers*. COST Meeting Foldamers 2012, előadás
- [50] Nonn, M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Stereo- and regioselective synthesis of fluorinated cispentacins*. 3rd International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences, poszter
- [51] Kiss, L.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Stereo- and Regioselective Synthesis of Difluorinated Cyclic β -amino Acid Derivatives*. 3rd International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences, poszter
- [52] Kiss, L.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, F. *A stereocontrolled novel synthesis of fluorinated cispentacins*. International Symposium on Fluorous Technologies 2013, poszter
- [53] Kiss, L.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Fluorinations around functionalized alicyclic β -amino acids*. Paris 2013 Symposium on Foldamers, poszter
- [54] March, T. L.; Johnston, M. R.; Duggan, P. J.; Gardiner, J. *Chem. Biodiversity* **2012**, *9*, 2410
- [55] Peddie, V.; Pietsch, M.; Bromfield, K. M.; Pike, R. N.; Duggan, P. J.; Abell, A. D. *Synthesis* **2010**, 1845
- [56] Montavon, T. J.; Christianson, C. V.; Festin, G. M.; Shenb, B.; Bruner, S. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3099
- [57] Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048
- [58] Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, *17*, 2561

- [59] Alexeenko, A. N.; Nazaretian, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 241
- [60] Remete, A. M. *Multifunkciós ciklohexánvázis β -aminosavak szelektív szintézise*
2012, BSc szakdolgozat

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, Dr. Kiss Loránd egyetemi adjunktusnak és Dr. Wölfling János tanszékvezető egyetemi docensnek a munkám során felmerülő elméleti és gyakorlati problémák megoldásában nyújtott segítségért és iránymutatásért.

2014.04.22.