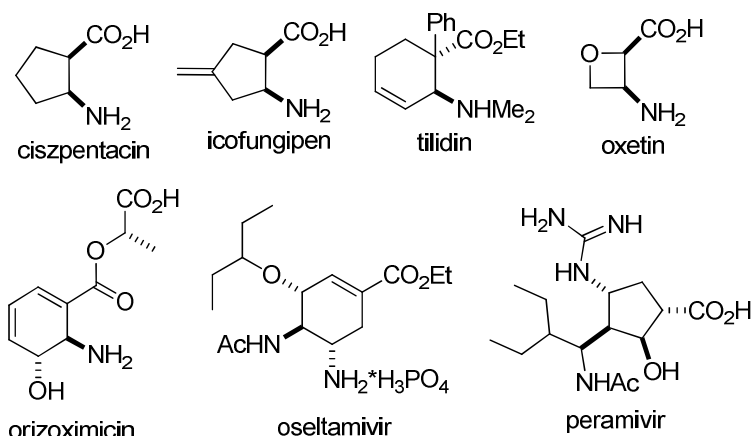


Új multifunkcionalizált ciklusos β -aminosavak szelektív szintézisei és bioaktív vegyületekké történő átalakításai

Részletes szakmai zárójelentés (K100530)

Kutatómunkánk során szelektív, regio- és sztereokontrollált szintetikus eljárásokat dolgoztunk ki aliciklusos β -aminosavak, mint potenciális bioaktív származékok (néhány bioaktív ciklusos aminosav származék szerkezetét az 1. ábra tartalmazza) funkcionálására, amelyeket a megfelelő cikloalkénnvázak származékai olefinkötésének alakításaival hajtottunk végre. A szelektív és kontrollált szintetikus technikák a következő megközelítéseken alapultak:

- oxidatív gyűrűnyitást követő szelektív funkcionizálások
- dipoláros cikloaddícióval történő szelektív funkcionizálások
- sztereokontrollált funkcionizálások gyűrűnyitó/keresztmetatézis reakciókkal
- funkcionizálások sztereoszelektív aziridinálását követő regioszelektív aziridin nyitással
- funkcionizálások szubsztárfüggő palládium-katalizált keresztkapcsolási reakciókkal
- funkcionizálások sztereoszelektív oxiránképzést követő átalakításokkal
- fluortartalmú aliciklusos β -aminosav származékok regio- és sztereoszelektív szintézisei

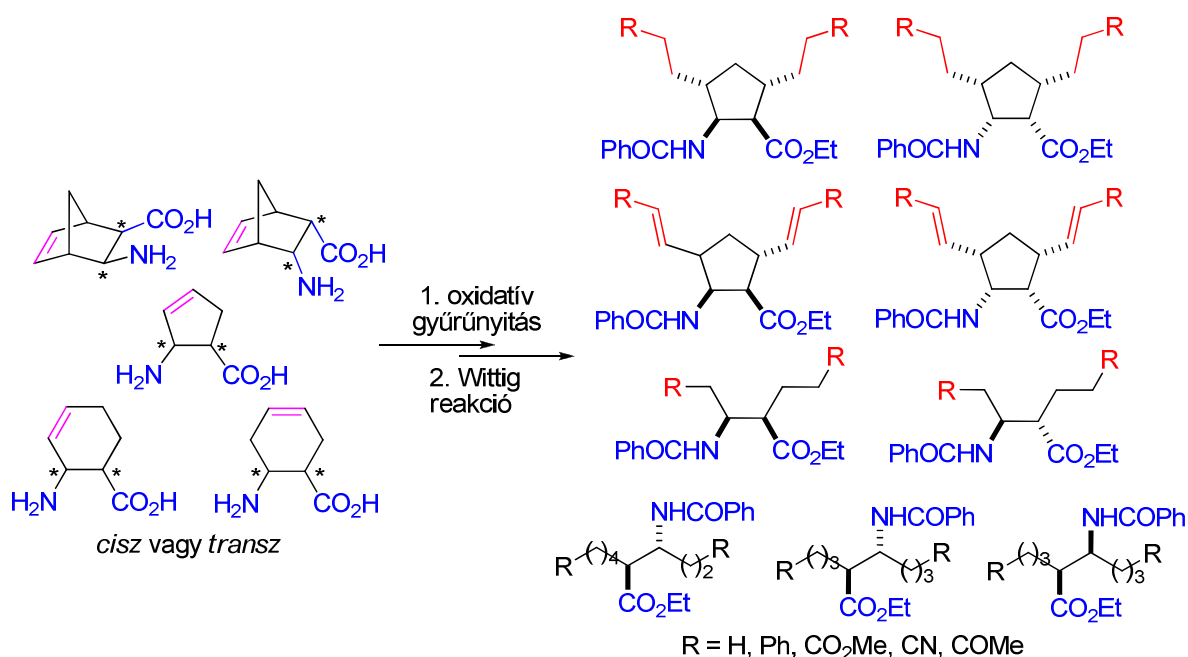


1. ábra

(i) Ciklusos β -aminosav származékok oxidatív gyűrűnyitással történő sztereokontrollált funkcionizálásai

Sztereokontrollált szintetikus stratégia funkcionizált aliciklusos β -aminosav származékok szintéziseire a *diexo*-norbornénnvázak β -aminosavak C-C kettős kötésének oxidatív gyűrűnyitását követő átalakításai voltak. A szintézisút kulcslépése az olefinkötés oxidatív gyűrűnyitása során keletkező diformil intermedierek különböző foszfor-ildekkel történő továbbalakításai volt, melynek eredményeképpen sztereokontrollált módon 3,5-diszubsztituált *cis-pentacin* regio- és sztereoizomereket állítottunk elő. (Kiss L, Cherepanova M, Forró E, Fülöp F: A novel access route to functionalized cispentacins from norbornene β -amino acids. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2102–2107. IF

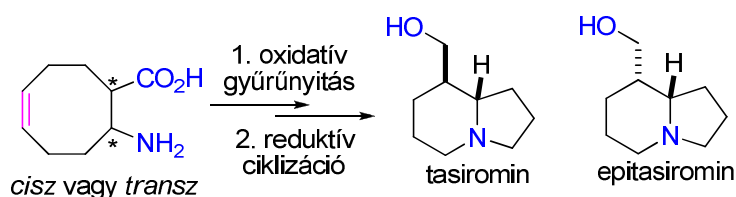
5.92. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/26344/>). Hasonló stratégiát követve a *diendo* származékokból újabb funkcionáliszt sztereoizomerekhez jutottunk (Cherepanova M, Kiss L, Sillanpaa R, Fülöp F: Synthesis of novel functionalized cispentacins through C-C oxidative cleavage of *diendo*-norbornene β -amino acid. *RSC Advances* **2013**, 3, 9757-9763. IF 2.52. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/31583/>) (2. ábra). A korábban kidolgozott sztereokontrollált technikát aciklusos $\beta^{2,3}$ -diszubsztituált aminoészterek sztereoizomerjeinek szintézisére is alkalmaztuk. Az enantiomertiszta *cisz*- illetve *transz*-2-aminociklopentén- illetve ciklohexénkarboxilátokból kiindulva oxidatív gyűrűnyitás során nyert diformil- β -aminosav származékok továbbalakításaival változatosan funkcionáliszt vegyületek szintéziséit végeztük el. E sztereo-specifikus szintézis során a termékek sztereokontrollált módon képződtek, a kiindulási vegyületek szerkezete meghatározza a termékek kiralitáscentrumainak konfigurációját; a *cisz* konfigurációjú ciklusos β -aminosav származékok az *anti*- míg a *transz* kiindulási vegyületek a *szin* térállású aciklusos származékokat eredményezik (Cherepanova M, Kiss L, Forró E, Fülöp F: A de novo stereocontrolled approach to syn and anti disubstituted acyclic $\beta^{2,3}$ -amino acid enantiomers. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 403-409. IF 3.34. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/14730/>. Cherepanova M, Kiss L, Fülöp F: Stereocontrolled transformation of cyclohexene beta-amino esters into syn- or anti-difunctionalized acyclic $\beta^{2,3}$ -amino acid derivatives. *Tetrahedron* **2014**, 70, 2515-2522. IF 2.80. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/14726/>) (2. ábra).



2. ábra

A telítetlen ciklusos aminosavak oxidatív gyűrűnyitási átalakítása kézenfekvő megközelítés volt a természetes *tasiromin* és *epitasiromin* alkaloidok új szintézisére is. A nyolctagú ciklusos *cisz*- illetve *transz*- β -aminosavak oxidatív gyűrűnyitását követő redukzív gyűrűzárással ezen alkaloidokat sikerült

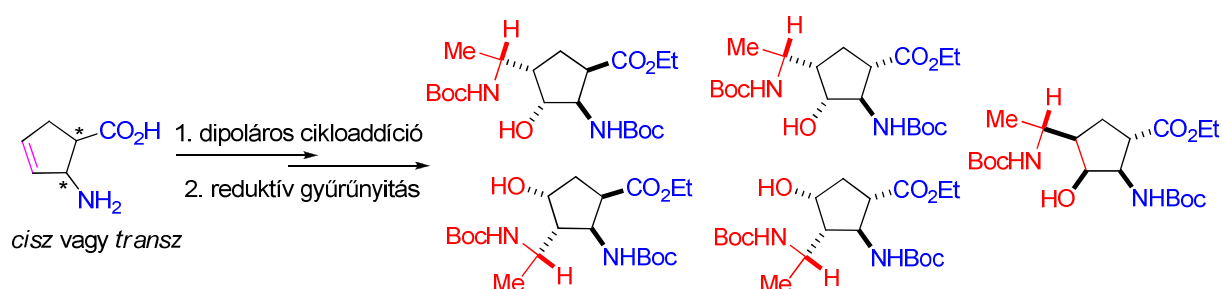
előállítani (Kiss L, Forró E, Fülöp F: Novel stereocontrolled syntheses of tashiromine and epitashiromine. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 596–603. IF 2.82. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/26340/>) (3. ábra).



3. ábra

(ii) Ciklusos β -aminosav származékok dipoláros cikloaddícióval történő szelektív funkcionálizálásai

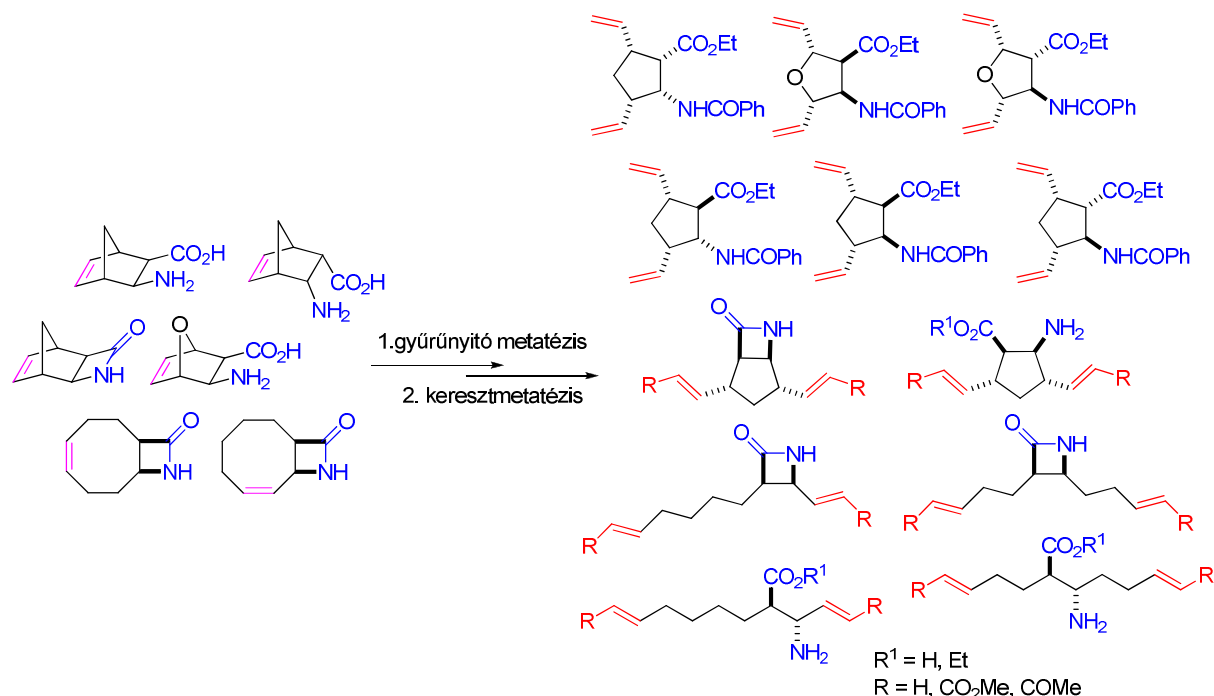
Az aliciklusos β -aminosavak funkcionálizálását a gyűrű olefin kötéseire történő 1,3-dipoláris cikloaddícióval és az ezt követő további átalakításokkal végeztük el. A reakciókat ciklopenténvázus β -aminosavak C-C kettős kötéseire nitril-oxidokkal hajtottuk végre, majd ezt követően az izoxazolingyűrű reaktív nyitásával funkcionáliszt β -aminociklopentánkarboxilátok regio- és sztereoizomerjeihez jutottunk. E vegyületek az antivirális *peramivir* β -aminosav módosított analógjaiként is funkcionálhatnak (Nonn M, Kiss L, Sillanpää R, Fülöp F: Synthesis of highly functionalized β -aminocyclopentanecarboxylate stereoisomers by reductive ring opening reaction of isoxazoles. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 100-106. IF = 1.52. <http://real.mtak.hu/31585/>). A nitril-oxidokkal történő funkcionálizálást alkalmaztuk új, multifunkcionáliszt ciklohexánvázus β -aminosavszármazékok regio- és sztereoizomerjeinek szintézisére is (Nonn M, Kiss L, Sillanpää R, Fülöp F: Selective nitrile oxide dipolar cycloaddition for the synthesis of highly functionalized β -aminocyclohexanecarboxylate stereoisomers. *Tetrahedron* **2012**, 68, 9942-9948. IF 3.06. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/31590/>) (4. ábra).



4. ábra

(iii) Karbociklusos β -aminosav származékok sztereokontrollált funkcionálizálásai gyűrűnyitó/keresztmetatézis reakciókkal

A norbornénvázás illetve oxanorbornénvázás aminosavakból illetve β -laktámokból gyűrűnyitó metatézis reakció alkalmazásával újabb funkcionizált *cispentacin* illetve tetrahidrofuran vázás (amely az antibakteriális *oxetin* ötagú analógja) β -aminosav származékok sztereoiszomerjeihez jutottunk. A vinil-csoportokkal szubsztituált *cispentacin* származékokat keresztmetatézis reakció körülményei között sikeresen továbbalakítottuk, melynek során reakciócentrumokban gazdag trifunkcionalizált aliciklusos származékokat állítottunk elő (Kiss L, Kardos M, Forró E, Fülöp F: Stereocontrolled one-step synthesis of difunctionalised cispentacin derivatives through ring-opening metathesis of norbornene β -amino acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1283–1289. IF 3.15. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/26341/>. Kardos M, Kiss L, Fülöp F: Stereocontrolled synthesis of difunctionalized azetidinones and $\beta^{2,3}$ -amino acid derivatives from cyclodienes by ring opening and cross-metathesis reactions. *Asian. J. Org. Chem.* **2015**, 1155-1159. IF 3.32. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/31595/>) (5. ábra).

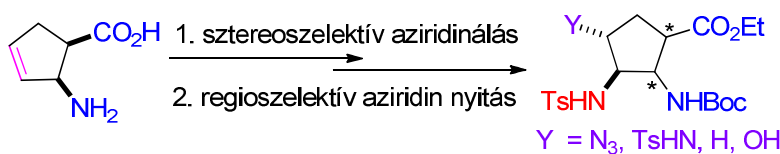


5. ábra

(iv) Karbociklusos β -aminosav származékok funkcionizálásai sztereoszelektív aziridinálását követő regioszelektív aziridin nyitással

A telítetlen ciklusos β -aminoészterek olefinkötésének kontrollált aziridinálásával, *cis*-sztereoszelektíven szintetizáltunk aziridinvázzal kondenzált karbociklusos β -aminoésztereket. Ezeket különböző nukleofilekkel reagáltatva regioszelektív aziridin nyitás során, ortogonálisan védett di- illetve triaminociklopentánkarboxilátok sztereoiszomerjeit állítottuk elő (Nonn M, Kiss L, Forró E, Sillanpää R, Fülöp F: Synthesis of densely functionalized cispentacin derivatives through selective aziridination and aziridine opening reactions: orthogonally protected di- and

triaminocyclopentanecarboxylates. *Tetrahedron* **2014**, 70, 8511-8519. IF 2.80. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/19588/>) (6. ábra).



6. ábra

(v) Aril-szubsztituált aliciklusos β -aminosav származékok szubsztrátfüggő szintézisei

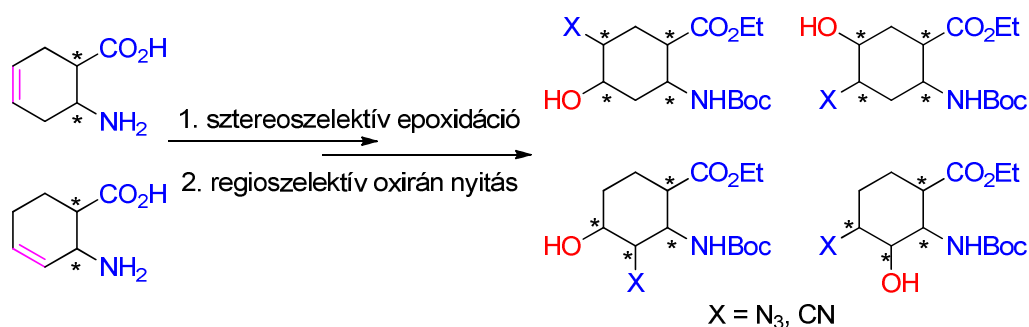
Telítetlen ciklusos β -aminosavakból, a palládium-katalizált keresztkapcsolással, a Heck-reakció körülményei között, szubsztrátfüggő transzformációk során, π -elektronrendszerben gazdag, a peptidkémiaiban is értékes, aril-szubsztituált származékokat sikerült előállítani, amelyek a *tilidin* analgétikum analógjainak is tekinthetők (Nonn M, Kiss L, Hänninen M, Fülöp F: An insight into the synthesis of novel aryl-substituted alicyclic β -amino acid derivatives through substrate-directed palladium-catalysed regio- and stereoselective cross-coupling. *RSC Advances* **2015**, 5, 13628–13634. IF 3.70. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/26342/>) (7. ábra).



7. ábra

(vi) Sztereoszelektív oxiránképzést követő átalakítások

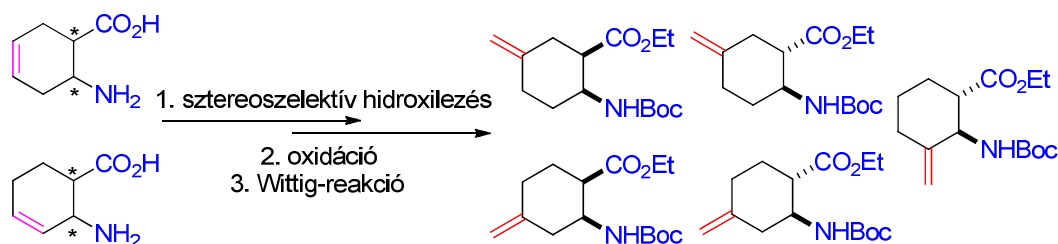
Aliciklusos β -aminosavak funkcionizálására alkalmazott szelektív stratégia a β -aminocikloalkénkarboxilátok C-C kettős kötésének diasztereoszelektív epoxidálását követő regioszelektív oxirán gyűrűnyitás volt. A β -aminociklohex-4-én- illetve a β -aminociklohex-3-énkarboxilátokból kiindulva diasztereoszelektív epoxidálási reakciót követően regioszelektív oxirán nyitás során királis információkban gazdag, azid- illetve nitril funkcionizált ciklohexánvázás β -aminosavszármazékok sztereoizomerjeit, mint β -aminosav módosított *oseltamivir* prekurzorokat, állítottuk elő. (Kiss L, Forró E, Fülöp F: Selective syntheses of novel highly functionalized β -aminocyclohexanecarboxylic acids. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4438-4443. IF = 2.89. <http://real.mtak.hu/31589/>) (8. ábra).



8. ábra

A triazol-szubsztituált β -aminosav származékok előállítására kidolgozott szintetikus eljárásokat áramlós kémiai módszerek alkalmazásával, a katalitikus szintézismódszerek továbbfejlesztésével és optimalizálásával is elvégeztük. Áramlós technikákat alkalmazva, azid-alkin dipoláris cikloaddíciós reakciókkal új, 1,2,3-triazol-módosított *ciszpentacin* származékok és különböző ferrocenil-triazol-szubsztituált ciklusos β -aminosavak regio- és sztereoizomerjeinek szelektív szintéziseit végeztük el (Ötvös S B, Mándity I M, Kiss L, Fülöp F: Alkyne-azide cycloadditions with copper powder in a high-pressure continuous-flow reactor: high-temperature conditions vs. the role of additives. *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 800-808. IF 4.50 OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/31580/>. Ötvös S, Georgiádes Á, Mándity I, Kiss L, Fülöp F: Efficient continuous-flow synthesis of novel 1,2,3-triazole-substituted β -aminocyclohexanecarboxylic acid derivatives with gram-scale production. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1508–1516. IF 2.80. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/31579/>).

A regio- illetve sztereoszelektív epoxidálást valamint jódlaktonképzést alkalmazva hattagú exometilén β -aminosav származékok regio- és sztereoizomerjeit, mint az *icofungipen* antifungális hatású vegyület ciklohexénvázas analógjait készítettük el (Kiss L, Forró E, Orsy G, Ábrahám R, Fülöp F: Stereo- and regiocontrolled synthesis of exomethylene cyclohexane β -amino acid derivatives. *Molecules* **2015**, 20, 21094–21102. IF 2.42. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/31231/>) (9. ábra).

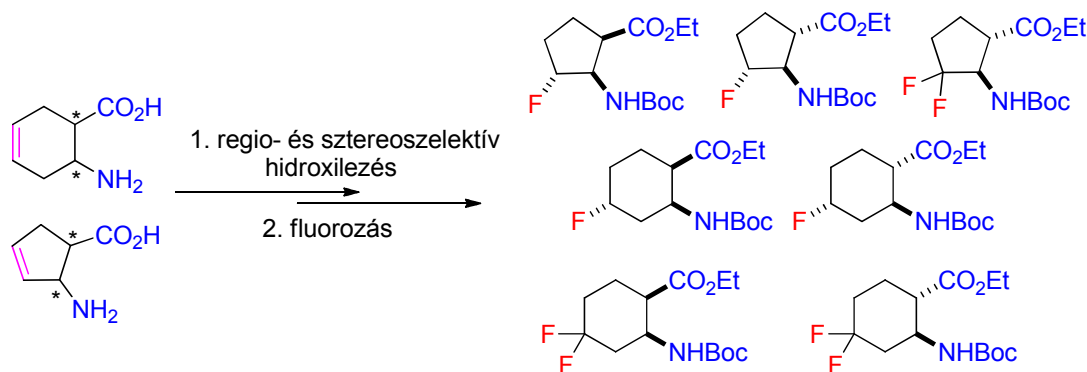


9. ábra

(vii) Fluortartalmú aliciklusos β -aminosav származékok regio- és sztereoszelektív szintézisei

Fluorozott β -aminosav származékok szelektív szintéziseire a különféle funkcionálizálási szintetikus eljárásokat alkalmaztuk, amelyek során szelektív hidroxilezést követően hidroxil-fluor illetve oxo-difluor cseréket hajtottunk végre.

Regio- és sztereoszelektív szintetikus módszert dolgoztunk ki új, fluortartalmú ciklohexánvázás β -aminosavszármazékok előállítására. A karbciklusos β -aminosavak olefinkötésének regio- és sztereoszelektív jódoxazinképzés és heterogyűrű nyitással elvégzett hidroxilezését követő fluorozással építettük ki a fluor atomot az aminoésztereken (Kiss L, Nonn M, Sillanpää R, Fustero S, Fülöp F: Efficient regio- and stereoselective access to novel fluorinated β -aminocyclohexanecarboxylates. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1164-1169. IF 2.80. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/31578/>). Fluorozott *ciszpentacin* származékok előállítását a *cisz*- illetve *transz*-2-aminociklopent-3-énkarboxilátokból kiindulva jódoxazolidinon képzésen alapuló hidroxilezést követő fluorozással végeztük el. Az enantiomertiszta β -aminoészter vázán kialakított oxocsoport fluorozása során a difluorozott *ciszpentacin* jobbra- és balraforgató enantiomerjeit készítettük el (Kiss L, Nonn M, Forró E, Sillanpää R, Fustero S, Fülöp F: A Selective synthesis of fluorinated cispentacin derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4070-4076. IF 3.34. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/14731/>) (10. ábra).

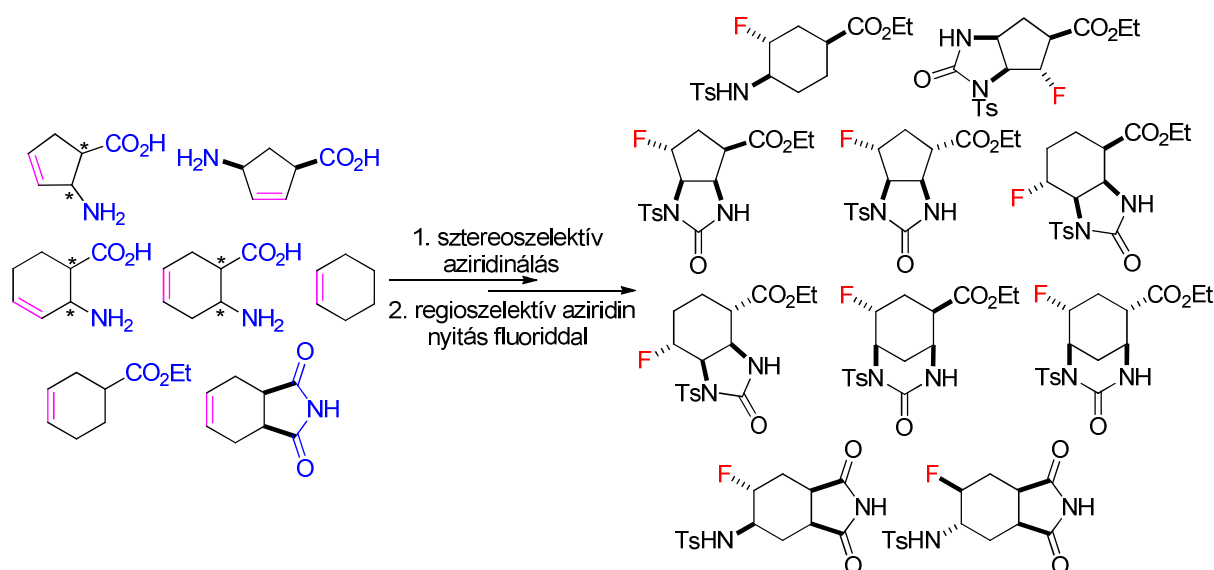


10. ábra

Izoxazolingyűrűvel kondenzált ciklopentán β -aminosavak redukzív átalakításai során nyert vegyületek hidroxil csoportjuk révén lehetőséget nyújtottak több sztereogén centrumot tartalmazó, fluortartalmú *ciszpentacin* származékok szintézisére is (Nonn M, Kiss L, Hänninen MM, Sillanpää R, Fülöp F: Synthesis of highly functionalized fluorinated cispentacin derivatives. *Chem. Biodiv.* **2012**, 9, 2571-2581. IF 1.59. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/31586/>). Tanulmányoztuk öt- illetve hattagú polifunkcionalizált aliciklusos β -aminosav származékok szubsztrát-kontrollált fluorozásait (Kiss L, Remete AM, Nonn M, Fustero S, Sillanpää R, Fülöp F: Substrate-dependent fluorinations of highly functionalized cycloalkanes. *Tetrahedron* **2016**, doi.org/10.1016/j.tet.2015.12.017. IF 2.64. OTKA K100530).

Új megközelítést dolgoztunk ki a fluor atom szerves vegyületekbe történő szelektív bevitelére, amely technika az olefinkötés szelektív aziridinálásán, majd az ezt követő Xtal-Fluor-al végrehajtott aziridin nyitáson alapult. E technika kiterjesztésével, különféle ciklusos funkcionális vegyületek szelektív és kontrollált fluorozásával az eljárást általánosítottuk (Nonn M, Kiss L, Haukka M, Fustero S, Fülöp F: A novel and selective fluoride opening of aziridines by XtalFluor-E. Synthesis of fluorinated diamino

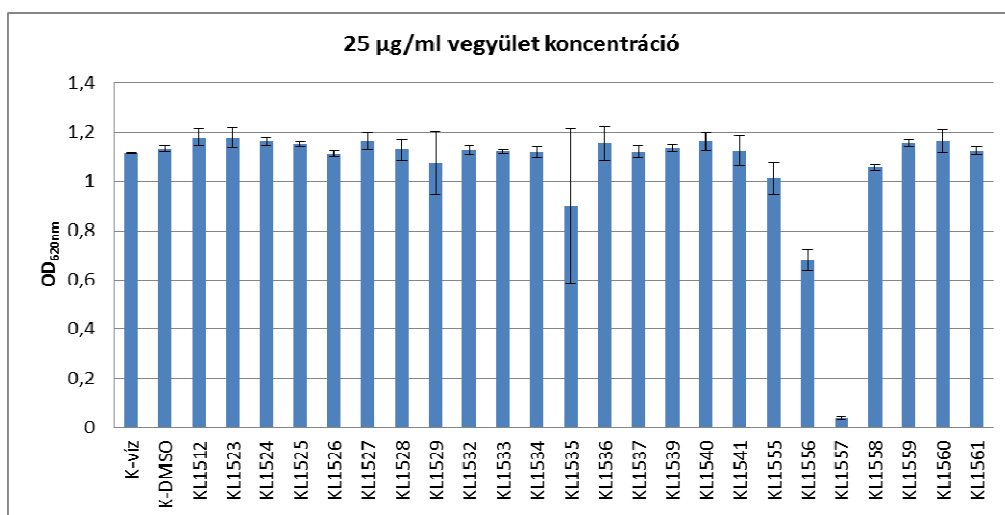
acid derivatives. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1074-1077. IF 6.32. OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/26344/>) (11. ábra).



11. ábra

Funkcionalizált ciklusos β -aminosavak antifungális hatásának vizsgálata

Kutatómunkánk során a gombaellenes hatású ciklusos β -aminosavak a *ciszpentacin* illetve *icofungipen* funkcionalizált analógjainak biológiai vizsgálatait (*Candida albicans*) vizsgálatait végeztük el. A várt hatás azonban elmaradt (KL1557: *ciszpentacin*). Funkcionalizált β -aminosavak további biológiai vizsgálatait folyamatban vannak.



A támogatott kutatómunkához kapcsolódó összefoglaló közlemények

A beszámolási időszakban egy átfogó közleményt írtunk, amely széleskörűen összefoglalja és tárgyalja az aliciklusos illetve heterociklusos β -aminosavak kémiáját.

1. Kiss L, Fülöp F: Synthesis of carbocyclic and heterocyclic β -aminocarboxylic acids. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1116–1169. IF 41.3. (OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/16710/>).

2. Kiss L, Cherepanova M, Fülöp F: Recent advances in the stereoselective syntheses of acyclic $\beta^{2,3}$ -amino acids. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2049-2069. IF 2.82. (OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/26343/>).
3. Kiss L, Nonn M, Fülöp F: Syntheses of isoxazoline-based amino acids by cycloaddition of nitrile oxides and their conversion to highly functionalized bioactive amino acid derivatives. *Synthesis* **2012**, 44, 1951–1963. IF 2.26. (OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/31588/>).
4. Nonn M, Kiss L, Forró E, Sillanpää R, Mucsi Z, Fülöp F: Izoxazolin gyűrűvel kondenzált ciszpentacin származékok szintézise. *Magy. Kém. Foly.* **2013**, 119 (4), 151-156. (OTKA K100530. <http://real.mtak.hu/31582/>).

Egyéb, a beszámolási időszak alatt megjelent kooperációs eredményeket tárgyaló közlemények

1. Rahman M, Inman M, Kiss L, Janssen L: Reverse-mode NCX-current in mouse airway smooth muscle: Na^+ - and voltage-dependence, contributions to Ca^{2+} -influx and contraction, and altered expression in a model of allergen-induced hyperresponsiveness. *Acta Physiologica* **2012**, 205, 279-291. IF = 3.14.
2. Callebaut G, Mangelinckx S, Kiss L, Sillanpää R, Fülöp F, De Kimpe N: Asymmetric synthesis of α,β -diamino acid derivatives with an aziridine-, azetidine- and γ -lactone skeleton via Mannich-type additions across α -chloro-N-sulfinylimines. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2326-2338. IF 3.80.
3. Callebaut G, Colpaert F, Nonn M, Kiss L, Sillanpää R, Törnroos KW, Fülöp F, De Kimpe N, Mangelinck S: Asymmetric synthesis of chlorisothreonine derivatives via syn-stereoselective Mannich-type additions across N-sulfinyl- α -chloroimines. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3393. IF 3.57.
4. Petrus A, Duicu, OM, Sturza, A, Noveanu L, Kiss L, Danila M, Bacsko I, Jost N, Muntean DM: Modulation of mitochondrial respiratory function and ROS production by novel benzopyran analogues. *Can. J. Physiol, Pharmacol.* **2015**, 93, 811-818. IF 1.80.
5. Muntean D M, Kiss L, Jost N, Baczkó I: ATP-Sensitive potassium channel modulators and cardiac arrhythmias: An Update. *Current Pharm. Design* 2015, 21, 1091-1102. IF 3.29.
6. Petrus A, Duicu O M, Sturza, A, Noveanu L, Kiss L, Danila M, Bacsko I, Jost N, Muntean D M: Novel mitochondrial potassium channel openers modulate mitochondrial respiration and ROS production in isolated rat heart mitochondria. *Eur. J. Clin. Invest.* 2015, 45, 28-28. IF 2.73.
7. Baczkó I, Leprán I, Kiss L, Muntean D M, Light PE: Future perspectives in the pharmacological treatment of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias in heart failure. *Current Pharm. Design* **2015**, 21, 1011-1029. IF 3.29.