

Kiss Loránd

■ SZTE Gyógyszerkémiai Intézet

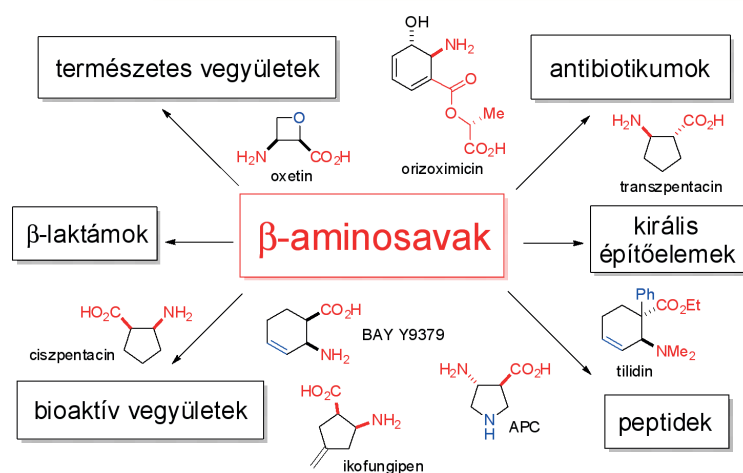
Fluorozások az SZTE Gyógyszerkémiai Intézetében: játék a molekulákkal és a reagensekkel

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetének nemzetközi mércével mérve is magas színvonalú kutatási irányvonalait már évtizedekkel korábban két kiváló kémikus, Bernáth Gábor és Fülöp Ferenc tevékenysége határozta meg. Az ő nevékhöz fűződik az intézetben egy új kutatási terület megalapozása, a ciklusos β -aminosavak kémiája, amely területen, mai szemmel nézve, a nemzetközi kémikustársadalom egyik vezető kutatócsoportja az SZTE Gyógyszerkémiai Intézete. Ezt jól jelzi az elmúlt két és fél évtizedben az ezen a tudományterületen megjelent publikációk, illetve szabadalmak száma és színvonala.

Az antifungális hatású *ciszpentacin* cik-

lopentánvázis β -aminosavnak 1990-es felfedezésével kezdődően a ciklusos β -aminosavakra, illetve származékaikra egyre növekvő figyelem irányult az elmúlt 25 évben. Jóllehet nem annyira elterjedtek, mint α -analógjaik, a β -aminosavak is előfordulnak a természetben, illetve bioaktív vegyületek kulcselemei is lehetnek. Néhány kismolekulájú ciklusos β -aminosav, a *ciszpentacin* mellett például az *oxetin*, az *orizoximicin*, a *BAY9379* vagy az *ikofungipen*, antifungális, illetve baktériumellenes hatással rendelkezik (1. ábra) [1, 2].

A ciklohexénvázis, fenil-szubsztituált β -aminoészter, a *tilidin* forgalomban levő analgetikum. A ciklusos, konformációsan gátolt β -aminosavak különböző új típusú,

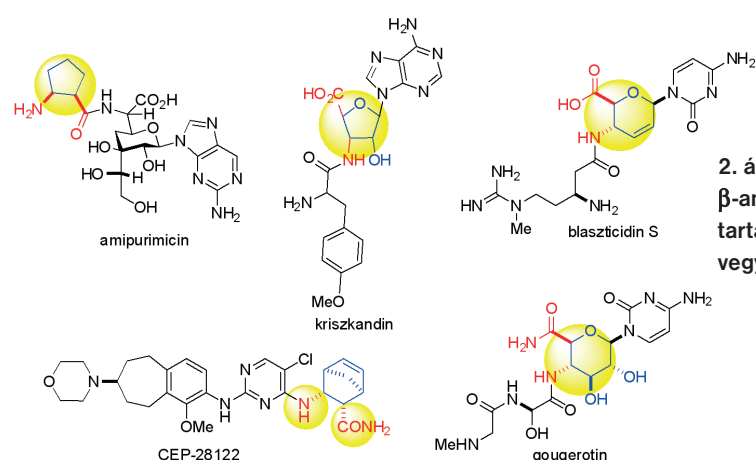


1. ábra. Néhány kis molekulájú ciklusos β -aminosav

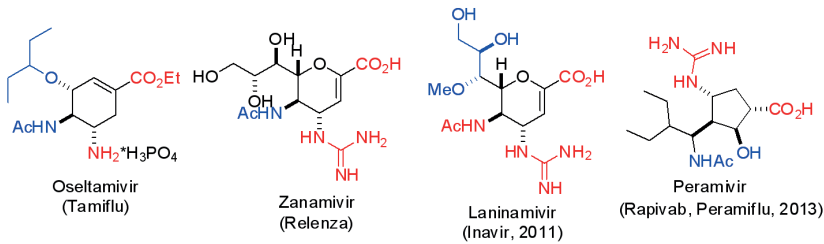
biológiailag aktív peptidok építőelemeiként alkalmazhatók. A hetero-, illetve karbociklusos β -aminosavak, amelyeknek karboxil-, illetve aminocsoportjai sztereogén centrumhoz kapcsolódnak, nemcsak kismolekulájú egységekként, hanem komplexebb szerkezetű bioaktív vegyületek, úgy-

mint antibiotikumok, tumor-, illetve vírusellenes szerek komponenseiként (*amipurimicin*, *kriszkandin*, *blaszticidin* stb.) is ismertek (2. ábra) [1, 2].

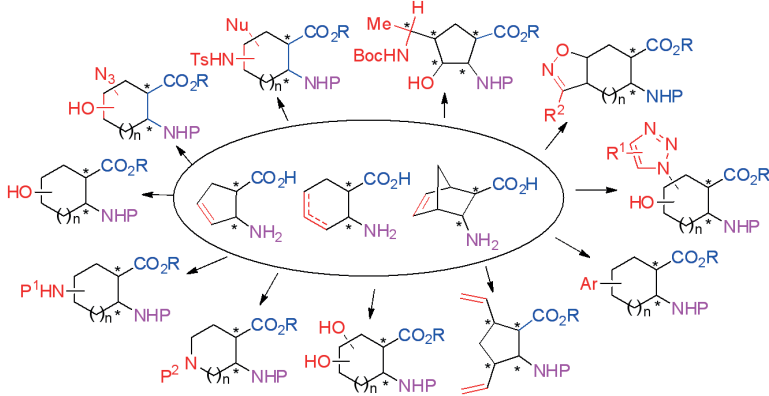
Miután a Debreceni Egyetemen 2002-ben megszereztem a PhD-fokozatot (témavezetőm Antus Sándor volt), bekapcsolód-



2. ábra. Ciklusos β -aminosavelemet tartalmazó bioaktív vegyületek



3. ábra. Néhány antivirális, funkcionizált ciklusos aminosavszármazék

4. ábra. Funkcionizált ciklusos β -aminosavszármazékok

tam a szegedi Gyógyszerkémiai Intézet munkájába, és ennek kutatócsoportjában kezdtem el 2003-ban a kutatást.

Számos antivirális, illetve baktériumellenes hatású szer is ismert, amelyek szerkezete funkcionizált ciklusos aminosavelemet tartalmaz. Ezek közül néhány, például a *Tamiflu* (*Oseltamivir*), *Relenza* (*Zanamivir*), *Peramiflu* (*Peramivir*, *Rapivab*) vagy az *Inavir* (*Laninamivir*) forgalomban található ismert vírusellenes gyógyszerek (3. ábra).

Ennek eredményeként a funkcionizált ciklusos aminosavszármazékok, bioaktív vegyületek analógjainak szintézisei egyre növekvő figyelmet nyertek az elmúlt két

évtizedben [1, 2]. Így esett a választás 2006-ban a ciklusos β -aminosavak módosított származékainak szintéziseire, a β -aminosavszármazékok szelektív szintéziseire, illetve kontrollált funkcionizálásaira, melynek eredményeként különböző típusú szelektív és változatosan funkcionizált származékokat szintetizáltunk e vegyületcsoportból (4. ábra), [1–6, illetve hivatkozások].

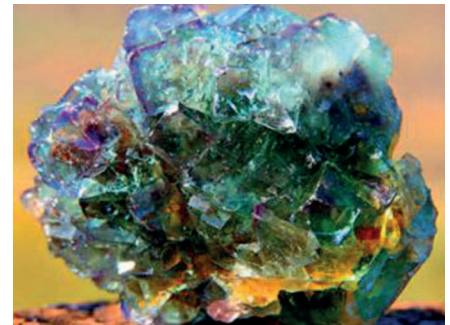
Biológiai jelentőségüknek köszönhetően a fluortartalmú szerves molekulák egyre nagyobb figyelmet nyertek az elmúlt években. A fluor latin eredetű szó, jelentése „folyás, olvadás”, a halogének közül a legreaktívabb, az összes közül pedig a leg-

5. ábra. A fluor a periódusos rendszerben

PERIODIC TABLE OF THE ELEMENTS

http://www.ktf-fgk.elte.hu/periodikus/

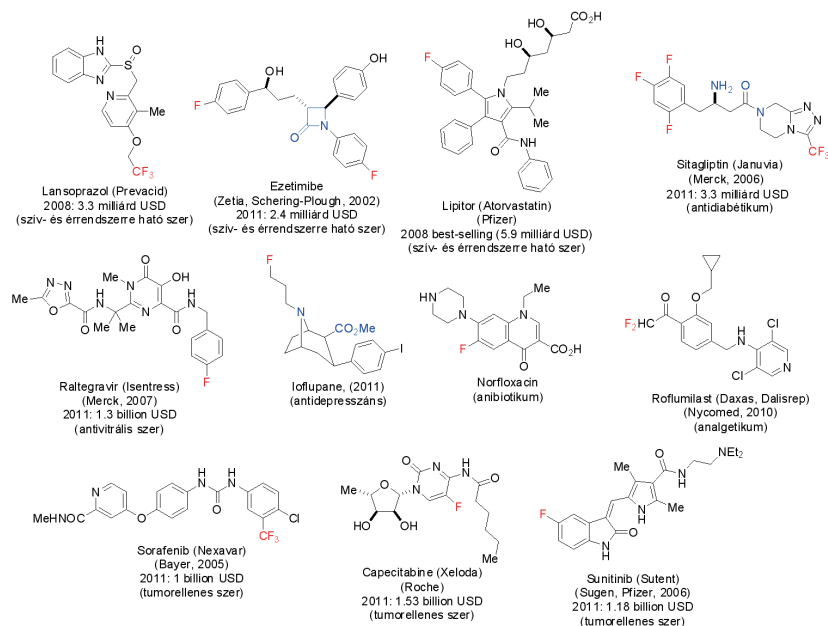
- F-atom: nagy elektronegativitás, kis térfogat
- C–F kötés (485 kJ/mol, 116 kcal/mol):
- oxidatív, termikus és metabolikus stabilitás
- poláros jelleg
- H–F csere: fizikai kémiai és biológiai tulajdonságok nagyfokú változása
 - a molekula sav-bázis tulajdonságainak megváltozása
 - magas dipólusmomentum, hidrogénkötések
 - hidrofób jelleg (poláros hidrofób tulajdonság)
 - reaktivitás, stabilitás
- biológiai tulajdonságok megváltozása
- fluortartalmú szerves vegyületek: a természetben ritkák; a jelenleg forgalomba kerülő gyógyszer-molekulák **1/2-e legalább egy fluoratomot tartalmaznak**



A fluoritkristály

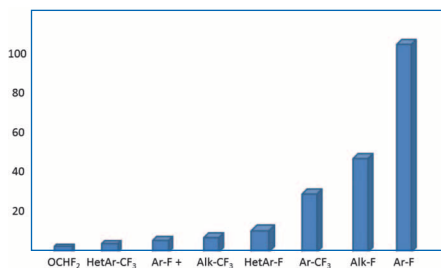
elektronegatívabb elem. Annak ellenére, hogy a fluor a 13. legelterjedtebb elem (a halogének közül pedig a legelterjedtebb) a természetben nem fordul elő elemi állapotban, majdnem kizárólag szerves vegyületekben – úgy, mint a NaF, CaF₂ (fluorit, lásd a képen), Na₃AlF₆ (kriolit), Ca₅(PO₄)₃F (fluorapatit). Ismereteink szerint a természetben mindössze tizenhárom szerves fluortartalmú molekula létezik, ezért a fluortartalmú szerves vegyületek laboratóriumi és ipari szintéziseire egyre nagyobb figyelem irányult az elmúlt két évtizedben, különösen a különböző bioaktív természetes vegyületek fluorozott analógjainak szintézisei nyertek jelentős szerepet. A fluoratomra jellemző a kis térfogat (0,64 Å atomi rádiusz), nagy elektronegativitás (4,0 pauling), valamint a szén-fluor kötés poláros, nagy energiájú (485 kJ/mol; kötés-hossz: sp³ C–F = 1,39 Å, sp² C–F = 1,34 Å) kötés.

A fluoratom valamint a szén-fluor kötés sajátos tulajdonságainak köszönhetően, ha egy adott molekulában egy hidrogénatomot vagy egy funkciócsoportot fluoratomra cserélünk, nagymértékben megváltoznak a molekula fizikai, kémiai illetve biológiai tulajdonságai (5. ábra) [7]. Ha egy hatóanyagba fluoratomot viszünk be, ez általában a hatás megnövekedésével jár. Jóllehet a fluortartalmú szerves molekulák gyakorlatilag hiányoznak a természetből, érdekes módon a napjainkban forgalomba kerülő gyógyszer-molekulák mintegy 25%-a tartalmaz legalább egy fluoratomot (1970-ben ez az arány még csak 2% volt, mivel sokáig a fluort abiotikus elemnek tartották). Az elmúlt évek legnagyobb bevételeit hozó első száz gyógyszer között mintegy 20–25 darab fluortartalmú gyógyszer is megtalálható. Várhatóan arányuk a gyógyszerkincsen belül az elkövetkező években tovább fog növekedni. A fluortartalmú szerek gyakorlatilag minden típusú hatóanyag esetében megtalálhatók, számos képviselőjük jelentős, nagy forgalmú, illetve *blockbuster* gyógyszer (6. ábra) [7–9].



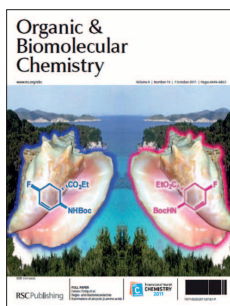
6. ábra. Néhány nagy forgalmú, fluortartalmú gyógyszer szerkezete

A fluor gyakran szubsztituensként, például aril-fluor, alkil-fluor, aril-trifluor alakban fordul elő a bioaktív vegyületekben. A fluor funkció legfontosabb előfordulási típusait a különböző gyógyszerhatóanyagokban (2008) a 7. ábra foglalja össze.



7. ábra. A fluor, illetve a fluortartalmú funkció legfontosabb előfordulási típusai a különböző gyógyszerhatóanyagokban

A fluortartalmú α -, γ -, illetve aciklusos β -aminosavak és származékaik is jelentős vegyületcsaládot alkotnak. Számos képviselőjük antibakteriális, illetve tumorelles hatást is mutat, valamint biológiailag értékes peptidok építőelemeiként is ismertek. Jóllehet az irodalomban számos leírást találunk mono-, di-fluor-, illetve trifluorometilcsoportot tartalmazó



α -, γ - vagy pedig nyílt láncú β -aminosav-származékokról, meglepetésünkre a fluortartalmú ciklusos β -aminosavak gyakorlatilag ismeretlenek voltak. Tudásunk szerint 2011-ig mindössze három közleményben számoltak be ilyen szerkezetű

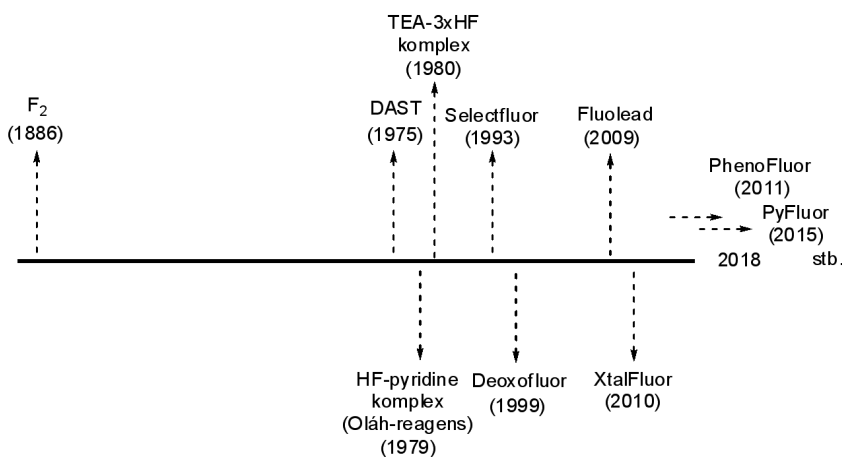
származékokról [7]. Ennek eredményeképpen kézenfekvő elképzelésnek bizonyult a hiány pótlása. A Gyógyszerkémiai Intézet III-as (korábban II-es) számú laboratóriumának kis számú, de annál lelkesebb kutatócsoportja részvételével (Nonn Melinda, Ábrahám Renáta, Remete Attila Mórió, Vasvári Kitti kísérletes munkájuk révén, Forró Enikő enzimikus kísérletei, illetve Fülöp Ferenc és a magam közreműködésével) célunk volt a ciklusos β -aminosavak területén korábban már megszerzett ismereteink felhasználásával könnyen kivitelezhető, új szintézistechnikák kidolgozása fluor-

tartalmú ciklusos β -aminosavszármazékok szintéziseire [10]. A kutatómunka ugyanakkor részben egy kétoldalú kooperáció eredménye is, 2010-től kezdődően a mai napig a Valenciai Egyetem Szerves Kémiai Tanszékével (Santos Fustero) együttműködve dolgoztunk (dolgozunk tovább) ezen a területen, ebben az időszakban számos alkalommal látogattuk meg a partnerintézményt is.

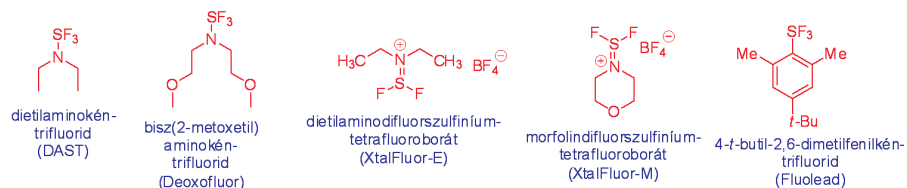
Kutatómunkánk során célunk volt olyan szelektív és sztereokontrollált stratégiák kidolgozása királis információkban gazdag, több stereogén centrumot is tartalmazó, polifunkcionalizált fluortartalmú ciklusos β -aminosavszármazékok szintéziseire, amelyek általánosan alkalmazhatóak, kiterjeszthetők más vegyületcsaládokra, például multifunkciós aliciklusok, illetve heterociklusok előállítására is. A fluoratomnak szerves molekulákon történő kiépítésére számos, a kereskedelmi forgalomban is kapható elektrofil, illetve nukleofil fluorozó reagens áll rendelkezésünkre napjainkban. Az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb számú ilyen típusú reagens fejlesztése történt meg, amelyek kiindulási anyagai az elemi fluor, a CaF₂, illetve a HF (8. ábra).

A fluoratom szerves molekulákba történő bevitelére két megközelítés alkalmazható: az egyik a közvetlen, végső fázisban, úgynevezett *late-stage* nukleofil fluorozás, amely során kiépítik a hidroxil- vagy oxocsoportot, majd a végén ezt cserélik fluor-, illetve geminális difluorcsoportra fluorozó

8. ábra. Néhány fontosabb fluorozó reagens forgalomba kerülésének éve



9. ábra. Néhány, kereskedelmi forgalomban elérhető nukleofil fluorozó reagens





reagenssel (pl. DAST, Deoxofluor, Xtal-Fluor, Fluolead stb.) (9. ábra).

Megjegyzendő, hogy a Deoxofluort és az XtalFluor-E-t forgalmazó Sigma-Aldrich honlapján két közleményünk is szerepel referenciaként. Esetünkben a ciklusos aminosavszármazékok regio-, illetve sztereoselektív hidroxilezésének megvalósítása volt az egyik célunk.

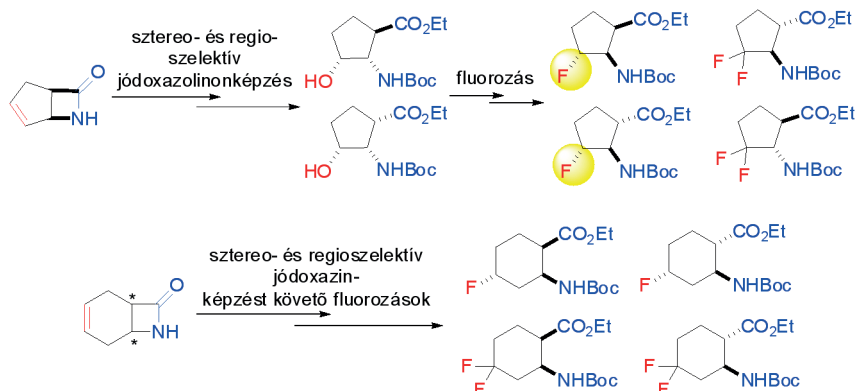
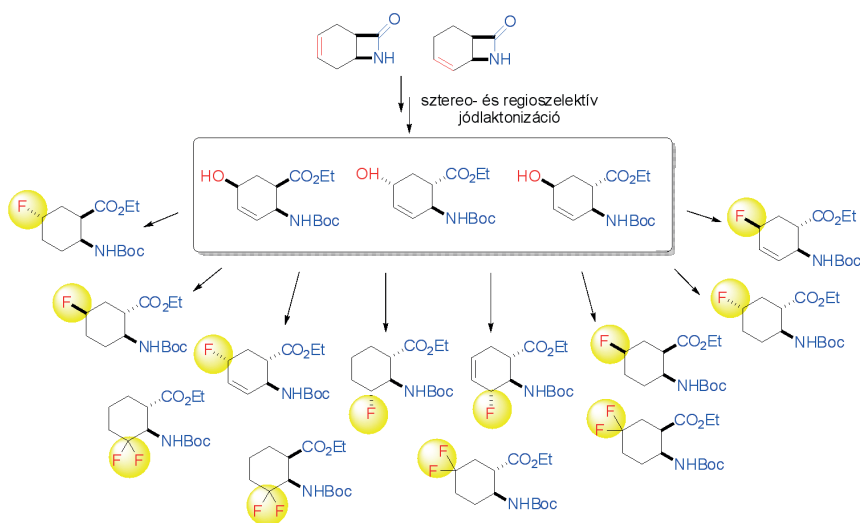


A másik megközelítés szerint fluortartalmú építőelemek felhasználásával történik meg a fluort tartalmazó célvegyületek szintézise. Ezt akkor célszerű alkalmazni, amikor a „late-stage” eljárás nehézkesen kivitelezhető, a molekulák bomlanak a reakció körülményei között. Esetünkben fluortartalmú aminosav felhasználásával történtek a célvegyületek szintézisei.

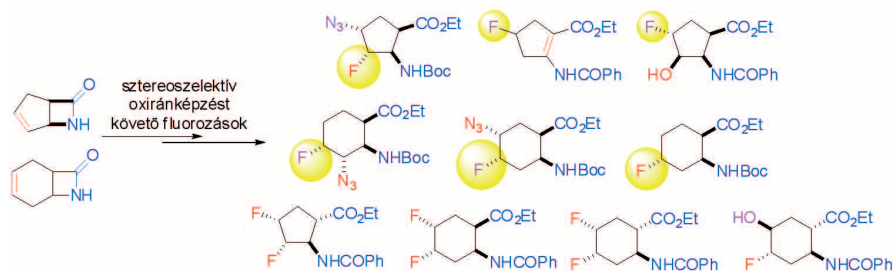
Szintéziseinkhez a kiindulási anyagok a könnyen hozzáférhető telítetlen biciklusos β -laktámok, illetve a telítetlen karbociklusos β -aminosavak voltak, amelyeknek ketős kötés funkcionálisaira különféle sztereoselektív, illetve sztereokontrollált technikákat alkalmaztunk:

- regio- és sztereoselektív jódlaktonizáció,
- regio- és sztereoselektív jódoxazin-, illetve oxazolin képzés,
- sztereoselektív epoxidálást követő regioselektív oxirányítás,
- sztereoselektív aziridinálást követő regioselektív aziridin gyűrűnyitás,
- oxidatív gyűrűnyitást követő átalakítások „late-stage” technikával, illetve fluorozott építőelemekkel.

10. ábra. Fluortartalmú β -aminosavszármazékok szintézisei regio- és sztereoselektív jódlaktonizációt követő deoxofluorozásokkal



11. ábra. Fluortartalmú β -aminosavszármazékok szintézisei regio- és sztereoselektív jódoxazin-, illetve jódoxazolin képzést követő deoxofluorozásokkal



12. ábra. Fluortartalmú β -aminosavszármazékok szintézisei sztereoselektív oxirán képzést követő fluorozásokkal

A szintézisek során a sztereoselektivitás és a sztereokontroll mellett a szubsztrátfüggőséget, a szubsztrátirányítást tanulmányoztuk, valamint eljárásokat dolgoztunk ki enantiomerek szintéziseire is.

A ciklohexénvázas β -aminosavakból kiindulva, a jódlaktonizáció alkalmazásával, szterikus tényezők eredményeként regio-, illetve sztereoselektíven a karbociklus 3-as, illetve 5-ös helyzetű C-atomjain alakítottuk ki a hidroxil-, illetve az oxofunkciókat (10. ábra) [11–12].

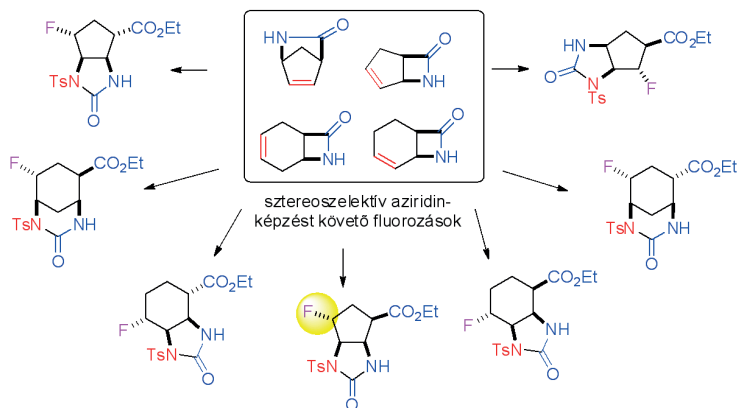
Az öt-, illetve hattagú ciklusos β -ami-

nosavakból regio- és sztereoselektív jódoxazin-, illetve jódoxazolin képzéssel, sztereokémiai tényezők hatására, a gyűrű 3-as, illetve 4-es szénatomján építettük ki a hidroxil-, illetve karbonilfunkciókat, melyek deoxofluorozása a megfelelő fluortartalmú származékokat szolgáltatja (11. ábra) [13–14].

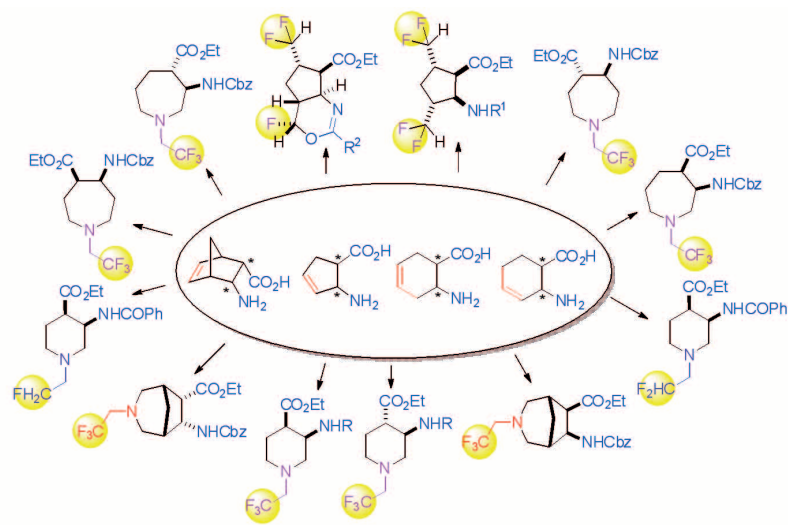
A β -aminoészterekből, a gyűrű olefin-kötésének hidrogénkötéses irányító hatásának köszönhető sztereoselektív epoxidálását követő regioselektív oxirányítás, majd az ezt követő deoxofluorozás a fluortartalmú vegyületeket eredményezte. Új, az irodalomban eddig nem ismert eljárást dolgoztunk ki az oxirányítást követő nyitására (Deoxofluor) történő nyitására (12. ábra) [15–18].

Nemrégiben új eljárást dolgoztunk ki az aziridinvázas fluoriddal történő nyitására. Az XtalFluor segítségével, egy új és hatékony, általánosan is alkalmazható módszerrel sikerült fluoratomot szerves molekulákba bevinni. A ciklusos β -aminosavak esetében a sztereoselektív aziridinálást követő heterogyűrűnyitással számos fluortartalmú származékot sikerült szintetizálni (13. ábra) [19–20].

A telítetlen ciklusos β -aminosavak gyűrűjének oxidatív nyitásával képződő diformil-intermedierek Deoxofluorral történő átalakításai kemoszelektíven játszódtak le, aminek eredményeként változatosan funk-



13. ábra. Fluortartalmú aminosavszármazékok szintézisei sztereoselektív aziridin-képzést követő fluorozásokkal



14. ábra. Fluortartalmú β -aminosavszármazékok sztereokontrollált szintézisei oxidatív gyűrűnyitást követő fluorozásokkal



cionalizált, fluortartalmú származékokhoz jutotunk. A diformilszármazékok redukzív aminálás körülményei között, gyűrűbővítéssel *N*-heterociklusos származékokat szintetizáltunk. Az átalakulások kontrollált módon történtek, a kiindu-

munkánk során elsősorban e vegyületek előállítására alkalmazható szelektív és kontrollált szintézisutak kidolgozására fókuszáltunk, amely szintézistechnikák várhatóan más típusú szerves molekulák, így további polifunkciós fluortartalmú vegyületcsaládok szintéziseire is alkalmasak lehetnek. A királis információkban gazdag, multifunkcionalizált vegyületek, illetve épí-

lási vegyületek szerkezete meghatározta a termékek kiralitáscentrumainak konfigurációját (14. ábra) [21–24].

Elmondható, hogy az elmúlt néhány év kutatómunkája során egyszerű és hatékony szelektív szintézismódszereket dolgoztunk ki a telítetlen ciklusos β -aminosavak kettős kötéseinek funkcionálásaira, ennek eredményeként pedig nagyszámú, változatosan szubsztituált, nagyfokú kémiai diverzitással rendelkező, illetve fluortartalmú származékot állítottunk elő. Jóllehet a háromdimenziós, szintetizált vegyületek potenciálisan biológiailag értékesek is lehetnek (antifungális, antivirális stb.), kutató-

tőlemek szintéziseire egyre növekvő igény van, ezért kutatási eredményeink nemcsak szintetikus kémiai szempontból, hanem gyakorlati szempontból is jelentősek lehetnek a peptidkémia illetve a gyógyszerkutatás számára is.

IRODALOM

- [1] Kiss L, Fülöp F, Chem. Rev. (2014) 114, 1116.
- [2] Kiss L, Mándity IM, Fülöp F, Amino Acids (2017) 49, 1441.
- [3] Kiss L, Cherepanova M, Forró E, Fülöp F, Chem. Eur. J. (2013) 19, 2102.
- [4] Remete AM, Nonn M, Fustero S, Haukka M, Fülöp F, Kiss L, Beilstein J. Org. Chem. (2017) 13, 2364.
- [5] Nonn M, Kiss L, Hänninen M, Fülöp F, RSC Advances (2015) 5, 13628.
- [6] Kardos M, Kiss L, Haukka M, Fustero S, Fülöp F, Eur. J. Org. Chem. (2017) 1894.
- [7] Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications. Edited by Gouverneur, V. and Müller, K. Imperial College Press, London 2012.
- [8] Wang J, Sánchez-Roselló M, Aceña JL, del Pozo C, Sorochinsky AE, Fustero S, Soloshonok VA, Liu H, Chem. Rev. (2014) 114, 2432.
- [9] Zhou Y, Wang Y, Gu Z, Wang S, Zhu W, Acena JL, Soloshonok VA, Izawa K, Liu H, Chem. Rev. (2016) 116, 442.
- [10] Kiss L, Fülöp F, The Chem. Rec. 2018, doi: 10.1002/tcr.201700038.
- [11] Kiss L, Forró E, Fustero S, Fülöp F, Org. Biomol. Chem. (2011) 9, 6528.
- [12] Kiss L, Forró E, Fustero S, Fülöp F, Eur. J. Org. Chem. (2011) 4993.
- [13] Kiss L, Nonn M, Forró E, Sillanpää R, Fustero S, Fülöp F, Eur. J. Org. Chem. (2014) 4070.
- [14] Kiss L, Nonn M, Sillanpää R, Fustero S, Fülöp F, Beilstein J. Org. Chem. (2013) 9, 1164.
- [15] Kiss L, Remete AM, Nonn M, Fustero S, Sillanpää R, Fülöp F, Tetrahedron (2016) 72, 781.
- [16] Kiss L, Forró E, Sillanpää R, Fülöp F, J. Org. Chem. (2007) 72, 8786.
- [17] Kiss L, Forró E, Fülöp F, Tetrahedron (2012) 68, 4438.
- [18] Remete AM, Nonn M, Fustero S, Fülöp F, Kiss L, Molecules (2016) 21, 1943.
- [19] Nonn M, Kiss L, Haukka M, Fustero S, Fülöp F, Org. Lett. (2015) 17, 1074.
- [20] Nonn M, Kiss L, Forró E, Sillanpää R, Fülöp F, Tetrahedron (2014) 70, 8511.
- [21] Kiss L, Nonn M, Sillanpää R, Haukka M, Fustero S, Fülöp F, Chem. Asian J. (2016) 11, 3376.
- [22] Abrahámi RA, Kiss L, Barrio P, Fülöp F, Tetrahedron (2016) 72, 7526.
- [23] Abrahámi RA, Kiss L, Fustero S, Fülöp F, Synthesis (2017) 49, 1206.
- [24] Kiss L, Petrovskzi Á, Vass C, Nonn M, Sillanpää R, Haukka H, Fustero S, Fülöp F, ChemistrySelect (2017) 2, 3049.



A Gyógyszerkémiai Intézet III-as számú laboratóriumának csoportja