

JÁTÉK KISMOLEKULÁKKAL: TELÍTETT HETEROCIKLUSOKTÓL A FOLDAMEREKIG*

FÜLÖP FERENC, a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar,

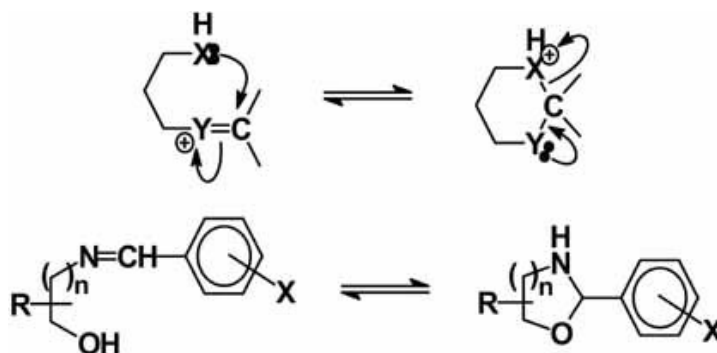
Gyógyszerkémiai Intézet, Szeged, Eötvös utca 6.

fulop@pharm.u-szeged.hu

Második rész

II. Gyűrű-lánc tautóméria vizsgálatok

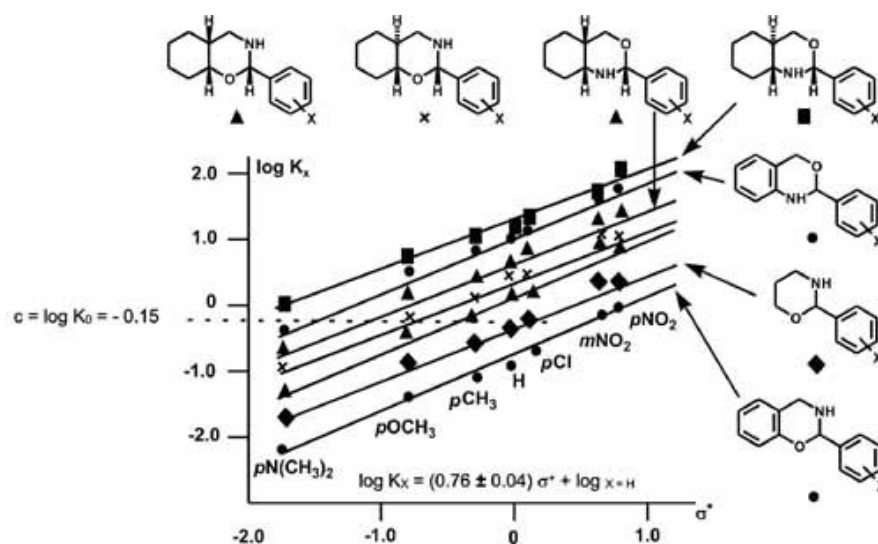
A telített 1,3-heterociklusok gyűrű-lánc tautomérijája, mely egy heteroatom heteropoláros kettős kötésre történő reverzibilis addíciója, részletesen tanulmányozott jelenség^{12,13} (7. ábra). Kvantitatív vizsgálatára az NMR spektroszkópia egyszerű módszer és igen pontos adatokat szolgáltat. E témával 1986-tól, első turkui tanulmányutamtól kezdve foglalkoztam és a területre jelenleg is vissza-visszatérünk. Annak ellenére, hogy a gyűrű-lánc tautóméria jól ismert folyamat, ma is találkozhatunk olyan közleményekkel, melyben a jelenséget nem ismerik fel, illetve nem pontosan értelmezik.



7. ábra. Gyűrű-lánc tautóméria

Az első vizsgált modellvegyületek Turkuban a ciklohexánvázás 1,3-aminoalkoholok voltak.¹⁴ Ezeket aromás aldehidekkel reagáltatva jól definiált, többségében kristályos termékek képződtek, melyeket NMR próbacsőben deuterokloroformos oldatban vizsgálva valamennyi esetben gyűrű-lánc tautomer

elegyeknek bizonyultak. Az első időszakban és a későbbiekben is vizsgáltuk a 2-es szubsztituens hatását a tautomériára és megállapítottuk, hogy az egyensúly valamennyi esetben leírható a $\log K_X = (0,76 \pm 0,04) \sigma^+ + \log K_{X=H}$, ahol a K_X a gyűrűs és a lánc formák arányát jelzi¹⁴ (8. ábra). Később a vizsgálatokat kiterjesztettük a megfelelő aromás analógokra és nagyszámú egyéb 1,3-aminoalkoholra is. Az előbbi egyenlet minden esetben érvényesnek bizonyult.¹⁵ A későbbiekben oxazolidinek tautomériáját tanulmányoztuk,^{16,17} többek között a norefedrinből és norpszeudofedrinből származtatott vegyületeken keresztül.¹⁷ Itt háromkomponensű tautomer elegy (C-2 epimer gyűrűs formák és nyitott forma) jelenlétét tapasztaltuk és hasonló egyenlettel tudtuk leírni a szubsztituens-függést. A görbe meredeksége oxazolidinek esetén jóval kisebbnek bizonyult.^{18,19}

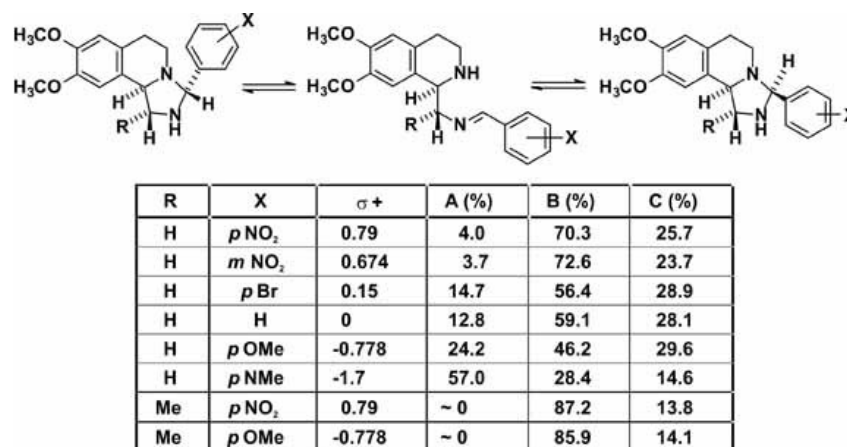


8. ábra. Az 1,3-oxazinok tautomériája

Az *S,N*-heterociklusoknál a tautomer egyensúly csaknem minden esetben a gyűrűs forma irányába tolódik el. Néhány szélsőséges esetben, a 2-es szubsztituens megfelelő kiválasztásával sikerült a gyűrű-lánc tautóméria egyértelmű bizonyítékait megtalálni. Az *S,N*-heterociklusok könnyű C-2 epimerizációja ugyanakkor mindig utal a tautomériára.^{20,21}

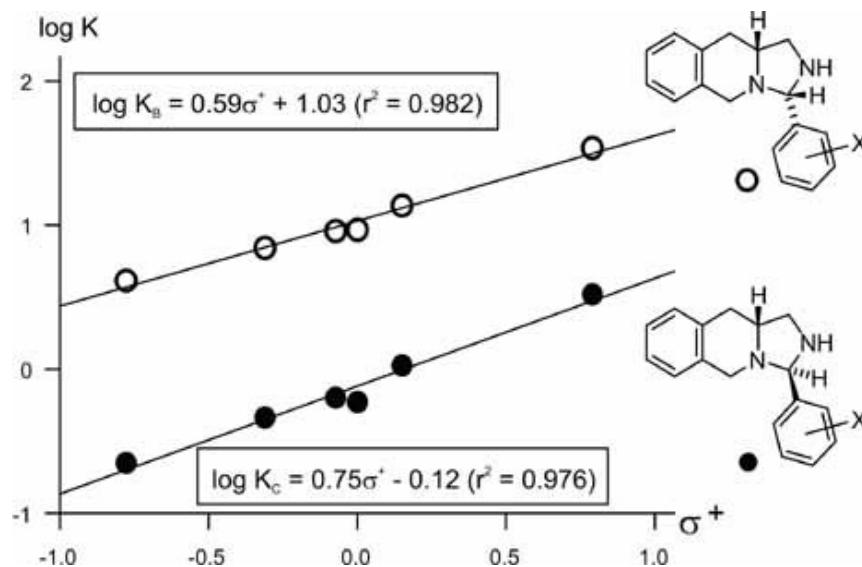
Az elmúlt években az *N,N*-heterociklusok tautomériája irányába fókuszáltunk.²²⁻²⁴ A 9. ábrán és a hozzá tartozó táblázatban az arilszubsztituált imidazoizokinolinok három komponensű tautomériájának arányait mutatjuk be. Az adatokból jól látható, hogy az *O,N*-heterociklusokhoz hasonlóan az aromás gyűrűn az elektronvonzó szubsztituensek a gyűrűs forma arányát, míg az elektronszívó

szubsztituensek a nyitott forma arányát növelik. A metilszubsztitúció olyannyira növeli a gyűrűs formák stabilitását, hogy a nyitott forma nem detektálható az NMR spektrumokban.



9. ábra. A 3-arylimidazo[5,1-*a*]izokinolinok tautomerarányai (CDCl₃)

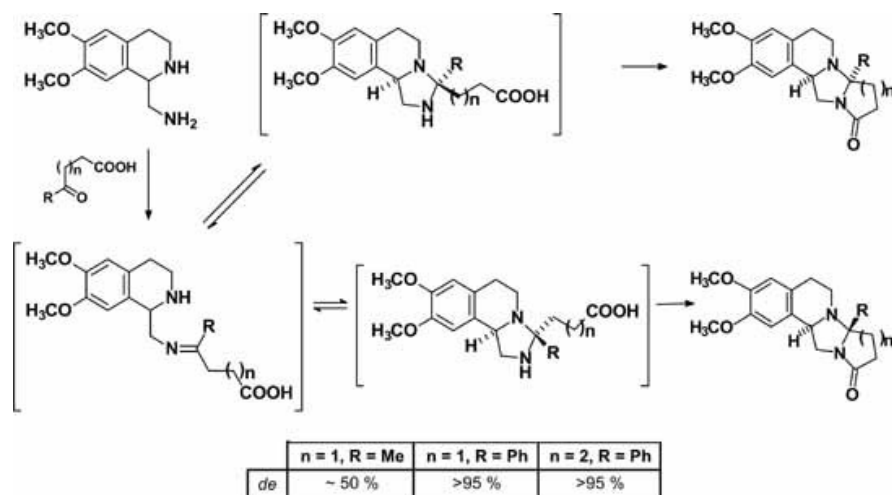
Az egyensúly itt is Hammett-típusú korrelációval írható le. Érdekes megfigyelni, hogy a két C-2 epimerre leírt egyenlet meredeksége némiképp különböző (10. ábra). Ezt a különbséget a két epimerben lévő eltérő anomer hatás eredőjeként magyarázzuk.



10. ábra. A 3-arylimidazo[1,5-*b*]izokinolinok Hammett korrelációi (CDCl₃)

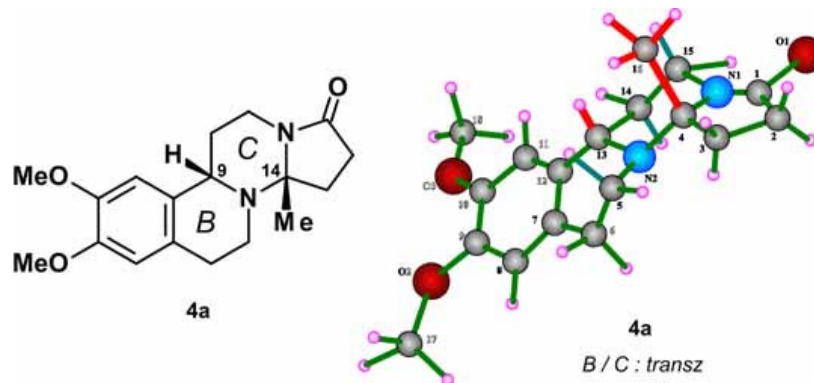
Az *N,N*-heterociklusok gyűrű-lánc tautomériájának jelenléte többek között a 11. ábrán felírt dominó gyűrűzárások szelektivitását is magyarázza. Itt az amino-

metil-tetrahydroizokinolinból kiindulva keto-karbonsavakkal háromlépéses dominó reakció során diasztereomer tetraciklusok képződnek. A diasztereomer arányok jelentősen függenek az R szubsztituenstől, ami az egyensúlyi reakciókban kialakuló gyűrűs formák relatív stabilitásai különbségéből ered.^{25,26}



11. ábra. Gyűrű-lánc tautomérián keresztül lejátszódó dominó gyűrűzárások

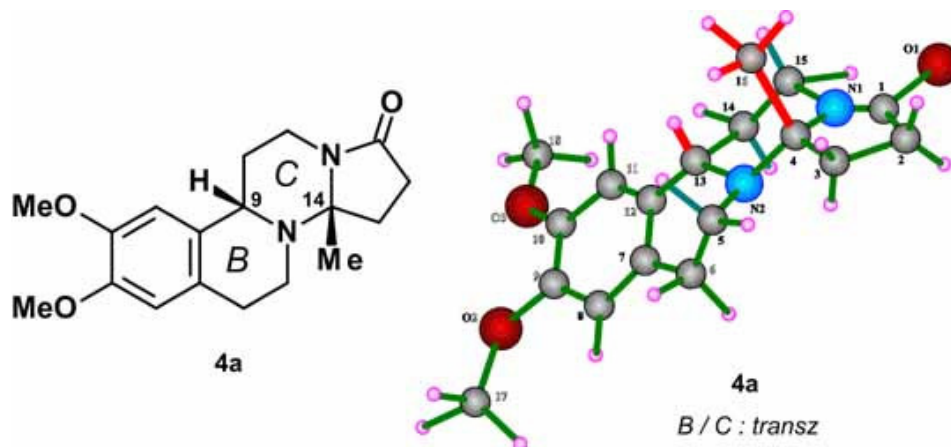
Hasonló dominó gyűrűzárással képződik a 12. ábrán bemutatott szerkezetű heteroszteroid aminoetil-tetrahydroizokinolin és levulinsav egy lépéses reakciójával. Fontos kiemelni, hogy ebben az esetben a gyűrűzárás végterméke kizárólagosan a feltüntetett szerkezetű diasztereomer.²⁷



12. ábra. Egy újabb heteroszteroid

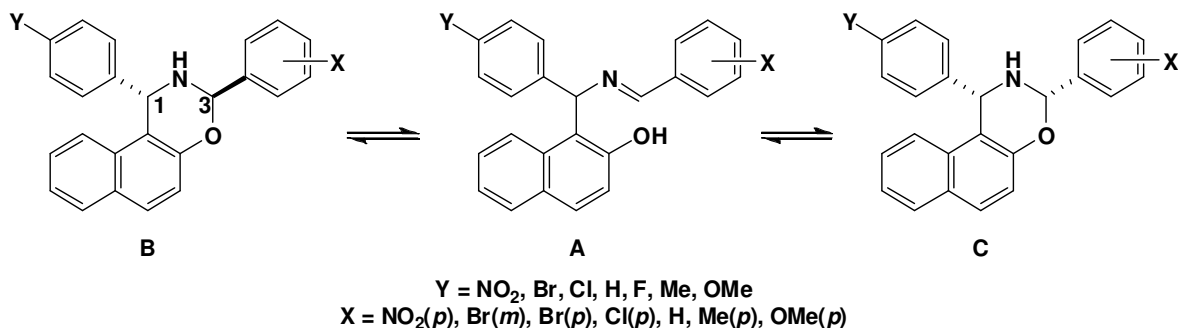
Az utóbbi időben újabb modellvegyületeket vizsgáltunk az 1,3-oxazinok körében.²⁸⁻³² Itt a kiindulási anyagokat módosított Mannich reakcióval állítottuk elő, amikor 2-naftol aromás aldehidek és ammónia reakciójakor naftoxazinok képződnek, mely savas körülmények között hidrolizálva adja az 1-aminometil-2-naftol

származékokat (13. ábra). E vegyületek közül a fenilsubstituíált származék Betti bázisként ismert az irodalomban. Az aminometil naftolokból aromás aldehidekkel jól kristályosodó, határozott olvadáspontú anyagok képződtek, melyek deuterokloroformban háromkomponensű tautomer elegyként jellemezhetők. Itt módunk volt két különböző aril-szubsztituens hatásának egyidejű vizsgálatára is.



13. ábra. Betti-bázisok és naftoxazinok

A két aromás szubsztituens egyidejű hatásának vizsgálatára Hansch analízist végeztünk, ahol vizsgáltuk az induktív és rezonancia hatásokat, továbbá az anomer hatást is. Mint a 14. ábrán bemutatott adatokból is jól látszik, a *transz* szubsztituált gyűrűs epimer és a nyitott forma közti egyensúlynál az induktív hatásnak és a Hammett-Brown konstansnak egyértelmű befolyása van az egyensúlyra. A *cisz* epimer esetében csak utóbbinak van szignifikáns hatása. Mindez az aromás szubsztituensek eltérő térbeliség következménye.²⁸⁻³²



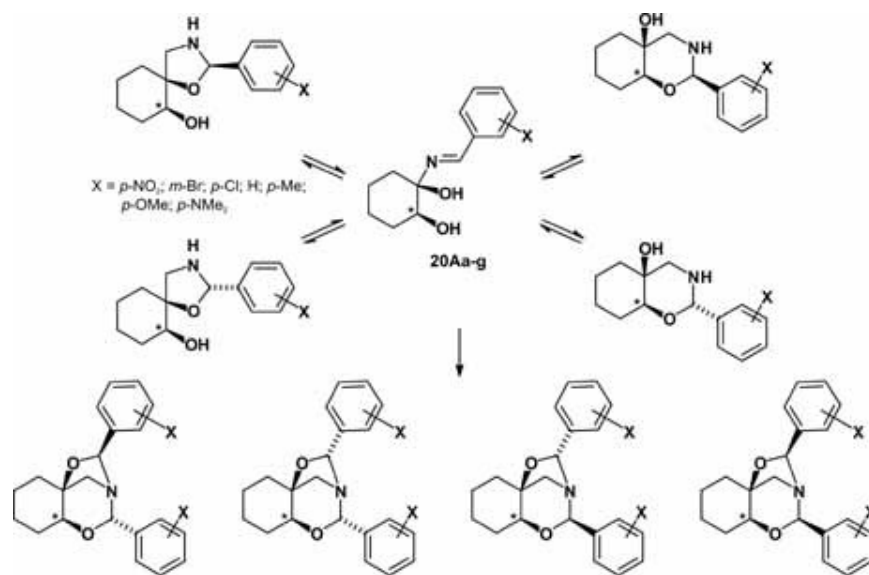
$$\log K = k + \rho_F^Y \sigma_F^Y + \rho_R^Y \sigma_R^Y + \rho^X \sigma^{+X} \quad (4)$$

	k	ρ_F^Y	ρ_R^Y	ρ^X	r
$A \rightleftharpoons B$	0,32	0,33	– ^a	1,44	0,980
$A \rightleftharpoons C$	–0,53	– ^a	– ^a	1,30	0,971 → (3)

^a Not significant

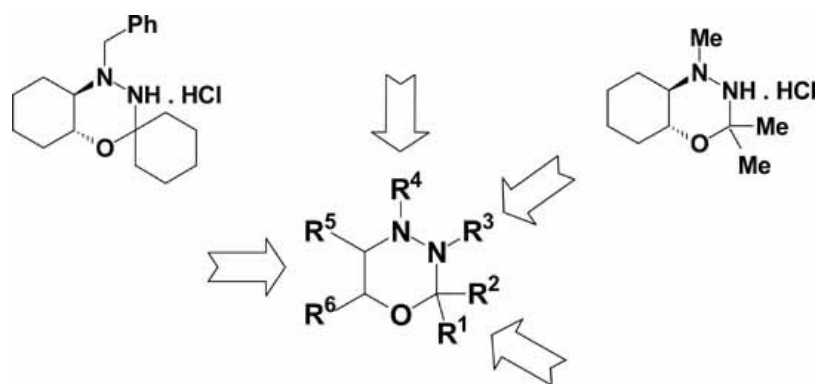
14. ábra. Az egyensúlyok Hansch analízise (induktív és rezonancia hatás, anomer hatás)

Egy igen komplikált egyensúlyi rendszert mutat be a 15. ábra. Az ábrán bemutatott amino-diolból kiindulva aromás aldehidekkel jól definiált kristályos termékeket nyertünk melyek oldatban öt-komponensű (két epimer oxazolidin, két epimer oxazin és egy nyitott forma) jellemezhetőek.³³ Ugyanakkor érdekes volt megfigyelni, hogy az NMR próbacsőben történő állás után újabb 4 termék azonosítható. Ezek mindegyike triciklusos oxazin-oxazolidin származék, melynek a képződése úgy magyarázható, hogy a nyitott gyűrűs Schiff bázisból az aldehid az enyhés savas oldatban történő állás során felszabadul, ez reagál a biciklusos gyűrűs vegyületekkel és adja a négy epimer triciklust.³³



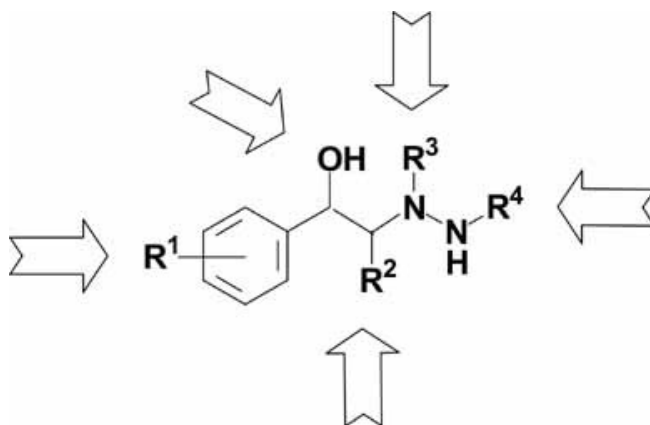
15. ábra. Egy többkomponensű tautomer rendszer jellemzése

A gyűrű-lánc tautóméria vizsgálatainkat talán a véletlen szerencsének is köszönhetően a gyógyszerkutatói programban is használni tudjuk. A BioTie Therapies finnországi gyógyszerkutató vállalattal való együttműködésünk keretében VAP-1 (vaszkuláris adhézios protein) támadáspontú új gyulladásgátló szerek kifejlesztésén dolgoztunk 2000-2006. között.³⁴ Az első időszakban a Gyógyszerkémiai Intézetben az elmúlt évtizedekben előállított változatos szerkezetű, főleg telített heterociklusos származékokból álló vegyülettárak reprezentatív tagjai kerültek tesztelésre. Az első vizsgálatok során a legaktívabbnak a 16. ábrán bemutatott oxadiazin szerkezetek bizonyultak. E vegyületek közül a metilsubstituált származékot a szerencsés véletlennek köszönhetően szintetizáltuk. A kiindulási hidrazinoalkohol tisztítása során oldószerként kevés acetont is használtunk: ekkor az oldószer ketonként reagálva adta a megfelelő oxadiazint. Az oxadiazinok az irodalomból ismertén szintén gyűrű-lánc tautomériát mutató heterociklusok. Először a szerkezet optimalizálások során a bemutatott R¹-R⁶ szubsztituensek hatását, a relatív konfiguráció befolyását vizsgáltuk, továbbá konformációsán gátolt, ill. nitrogénhíd-fős analógokat is készítettünk.



16. ábra. Szerkezet optimalizálások oxadiazinoknál

Mivel a molekula tautomer tulajdonsága révén pro-drugként jöhet szóba, ezért a megfelelő nyitott hidrazino-alkohol szerkezetek optimalizálását is elvégeztük³⁵⁻³⁸ (17. ábra). Munkánk eredményeként egy vegyületen a BioTie Therapies a teljes preklinikai vizsgálatokat sikerrel befejezte és a kiválasztott gyógyszerjelöltből 3 kg szintézise az általunk megadott leírás szerint megtörtént. Sajnálatos, hogy a sikerek ellenére két évvel ezelőtt anyagi okok miatt a további fejlesztés leállt.



17. ábra. Szerkezet optimalizálások hidrazinoalkoholoknál