

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

MONOTERPÉNVÁZAS β - ÉS γ -AMINOSAVSZÁRMAZÉKOK ÉS
3-AMINO-1,2-DIOLOK SZTEREOSZELEKTÍV SZINTÉZISE ÉS
ALKALMAZÁSAI

SZAKONYI ZSOLT

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
GYÓGYSZERKÉMIAI INTÉZET



SZEGED, 2017

1. BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK

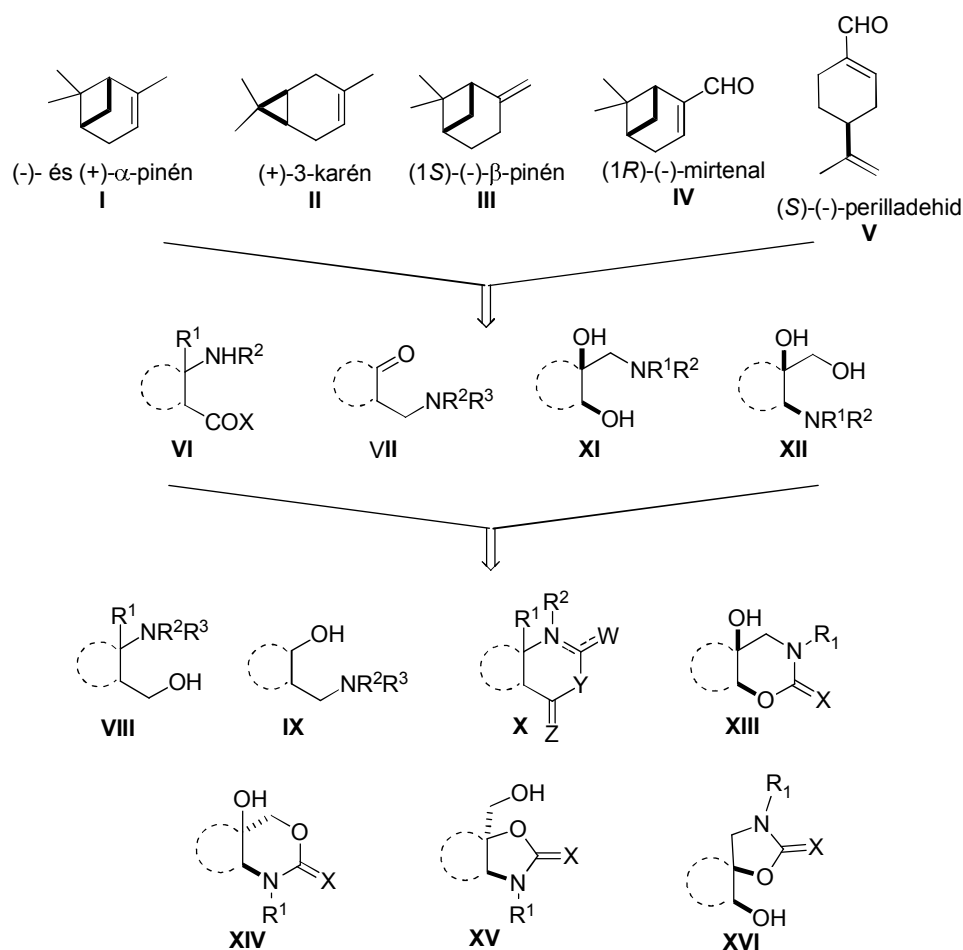
A gyógyszer- és szerves kémiai kutatások napjainkban folyamatosan növekvő igénye az enantiomertiszta vegyületek előállítására jól mérhető az enantioszelektív szintézisek területén megjelenő publikációk és szabadalmi eljárások számának folytonos növekedésével.

A királis vegyületek előállításának alaptétele, hogy magukat a vegyületeket is valamilyen (lehetőleg olcsó) királis ágens indukciójával készíthetők. Ezek jelentős része nehéz hozzáférhetősége vagy magas ára miatt nem alkalmas nagyobb mennyiségű anyag előállítására. Fontos tehát, hogy a királis kiindulási anyag preparatív mennyiségben olcsón elérhető legyen. Erre a problémára nyújthat megoldást olyan, már eleve a természet adta kiralitással rendelkező kiindulási anyagok alkalmazása, amelyekben a már meglévő aszimmetria centrumok irányítását ki tudjuk használni új aszimmetria centrumok kiépítésre. Ilyenek például az olcsón, nagy mennyiségben elérhető mono- és biciklusos monoterpének és természetes származékaik, melyek gyakran használt kiindulási anyagai bioaktív vegyületeknek, aszimmetrikus szintézisek királis segédanyagainak és katalizátorainak. A belőlük előállítható 1,2-, 1,3-bifunkciós, illetve trifunkciós vegyületek változatosan felhasználható építőelemek, mind változatos 5-, 6-, ill. 7-tagú heterociklusok szintézisére, mind komplex szerkezetű természetes vegyületek és azok bioekvivalens analógjainak előállítására [1].

Az Intézet általam vezetett kutatócsoportjában munkánk fő célja volt, hogy könnyen hozzáférhető, királis monoterpénvázas alkének, alkoholok és aldehidek (**I-V**) átalakításaival széles körben használható β -aminosav alapú enantiomertiszta építőelemekből álló 1,3-bifunkciós vegyülettárat (**VI-X**) hozzunk létre, tanulmányozzuk a monoterpénváz sztereikus és elektronikus irányító hatását a reakciók sztereoszelektivitására (1. ábra).

Ugyancsak célul tűztük ki a fenti monoterpénekből 3-amino-1,2-diol típusú vegyületek sztereoszelektív előállítását, és ezek alkalmazhatóságának vizsgálatát királis katalizátorok és 1,3-heterociklusok szintézise során (1. ábra).

Vizsgálni kívántuk a kapott 1,3-bifunkciós és 1,2,3-trifunkciós vegyületek gyűrűzárási készségét a monoterpénváz, illetve annak szubsztituensei függvényében.



1. ábra

Érdekesnek tűnt a kapott 1,3-aminoalkoholok, 1,3-diaminok, 1,3-diolok és 3-amino-1,2-diolok, valamint gyűrűzárt származékaik (oxazolidinek és 1,3-oxazinok) alkalmazhatóságának vizsgálata a modellreakciónak választott szén-szén kapcsolási reakcióban, dietil-cink aldehidekre történő enantioszelektív addíciója során.

2. ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

Munkánk során a szintéziseket és kémiai átalakításokat klasszikus és modern szerveskémiai módszerekkel, félmikro és mikro méretben valósítottuk meg. A kémiai reakciók követésére és az előállított vegyületek tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiás, esetenként királis gázkromatográfiás és HPLC vizsgálatokat végeztünk. Az előállított új vegyületek szerkezetét és térszerkezetét elsősorban egy- és kétdimenziós ^1H -, ^{13}C -NMR módszerek alkalmazásával, esetenként tömegspektroszkópiai vizsgálatokkal, illetve egykristály röntgendiffrakciós analízissel határoztuk meg.

3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

Az elmúlt években végzett kutatómunkánk célja volt, hogy kereskedelmi forgalomban kapható monoterpén enantiomerekből vagy azokból néhány egyszerű lépésben előállítható monoterpén származékokból kiindulva enantiomertiszta aliciklusos bi- illetve trifunkciós vegyületkönyvtárat építsünk ki. E munka során a kiindulási vegyületek eredendő kiralitás centrumainak irányító hatását felhasználva sztereoszelektív, ill. sztereokontrollált módszerekkel monoterpénvázas β - és γ -aminosav, valamint β -hidroxiészter származékokat és 3-amino-1,2-diolokat állítottunk elő. A β -aminosav származékok előállítása két alapvető stratégiát követett: az első módszer során a monoterpén kettőskötésére történő regio- és sztereoszelektív cikloaddícióval β -laktám gyűrűt alakítottunk ki, majd ennek gyűrűnyitásával, és a kapott *cisz*-aminosav származékok bázis katalizálta izomerizációjával jutottunk a kulcs vegyületeinkhez. Az alternatív eljárás során a lítium-amidoknak a megfelelő monoterpénvázas α,β -telítetlen észterre történő addíciója volt a kulcslépés. A β -aminosav származékok gyűrűzárásaival változatos szerkezetű, farmakológiai szempontból is értékes 1,3-heterociklusokhoz jutottunk.

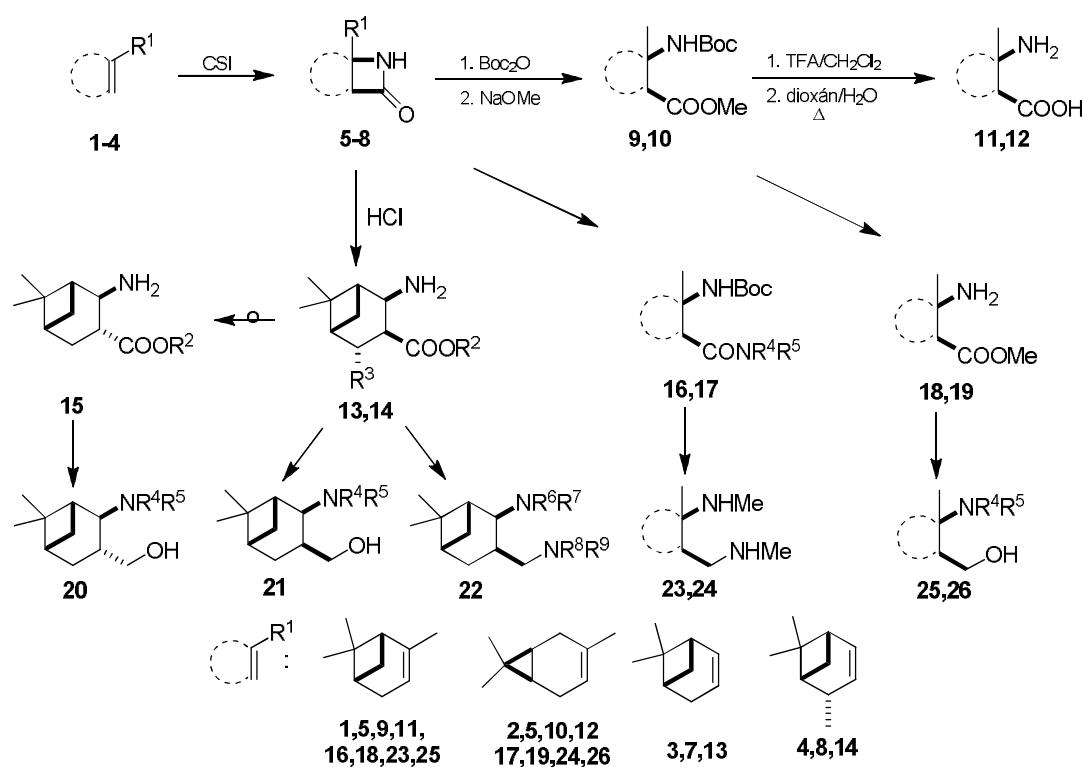
Részletesen vizsgáltuk a monoterpénvázas aminodiolok konstitúciós, és azon belül is regioizomerjeinek sztereoszelektív előállítási lehetőségeit, és a kapott trifunkciós vegyületek gyűrűzárási készségét. Az 1,3-difunkciós és 1,2,3-trifunkciós vegyületeket dietil-cink és aldehidek modelreakciójában alkalmazva, a fejlesztőmunka eredményeképpen kiváló királis katalizátorokat sikerült találnunk mind a reakció *R* és *S* konfigurációjú termékeinek előállítására. Túl a szerves kémiai alkalmazásokon, mind a β -aminosav származékokból, mind az aminodiolokból kiindulva farmakológiai szempontból is figyelemre méltó vegyületcsaládokat állítottunk elő.

1. Monoterpénvázas β - és γ -aminosav származékok sztereoszelektív előállítása és alkalmazása

1.1. α -Pinénből, 3-karénből, apopinénből és δ -pinénből kiinduló β -aminosav származék szintézisek és átalakítások

I. α -Pinénből (1), 3-karénből (2), mirtenalból egy lépésben előállított apopinénből (3) és δ -pinénből (4) kiindulva, klórszulfonil-izocianát regio- és sztereospecifikus cikloaddíciójával sztereoegységes azetidionokat (5-8) állítottunk elő [2-6]. A β -laktám gyűrűk nyitása során lényeges különbséget állapítottunk meg az egyes monoterpén származékok között. Az

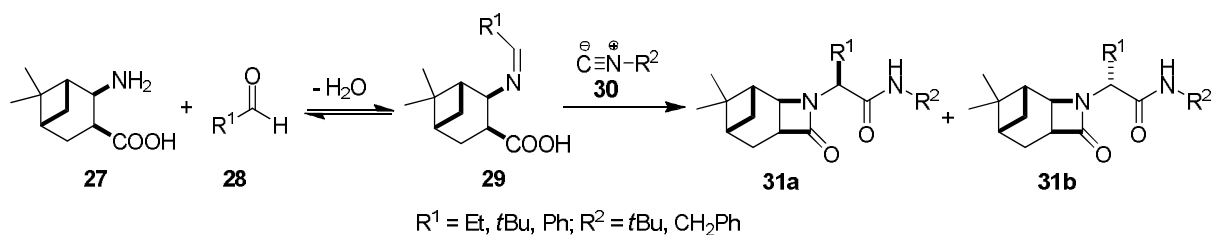
anellációban metil szubsztituált triciklusok savérzékenysége miatt a laktám gyűrű csak enyhe körülmények között, aktiválás után volt nyitható [2,3,7], míg a δ -pinén [4] és apopinán származékok [5,6] savas körülmények között is jó termeléssel adták a β -aminosav származékokat (**13,14**). Ugyancsak lényeges különbséget tapasztaltunk az α -pinénből és δ -pinénből levezethető *cisz*-aminosavészterek és az analóg apopinánvázis vegyületek izomerizációs készsége között. Míg az előbbieket izomerizációja a *transz* analógokká sikertelen volt, az apopinánvázis aminosavészter (**13**) bázis katalizálta izomerizációja kiváló termeléssel szolgáltatja a megfelelő *transz* származékokat (**15**) [6]. Ezekből a β -aminosav származékokból (**11-19**) további értékes, változatosan szubsztituált építőelemeket, F-moc- és Boc-védett aminosavakat, β -aminosavamidokat, 1,3-aminoalkoholokat és 1,3-diaminokat, illetve ez utóbbiak *N*-tozil védett származékait (**20-26**) állítottunk elő (2. ábra) [2,3,5,7-9].



2. ábra

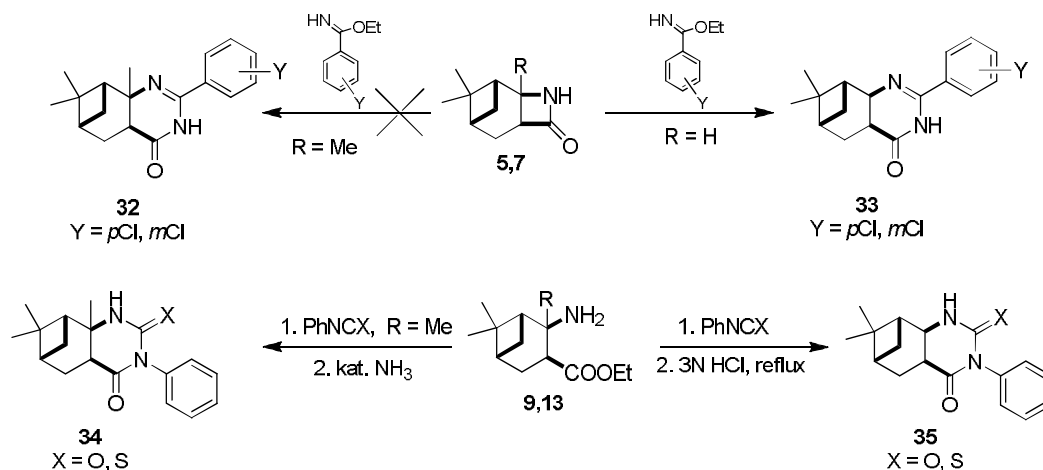
II. A rendelkezésre álló apopinánvázis β -aminosavból (**27**) kiindulva UGI négy centrumú, három komponensű (UGI-4C-3C) reakcióban^[25] *N*-szubsztituált triciklusos β -laktám vegyülettárat (**31a,b**) építettünk ki (3. ábra). A reakciók során négy aldehid (**28**), illetve két izonitril (**30**) alkalmazásával tanulmányoztuk a szubsztituensek és az oldószerek hatását a reakció hozamára és diasztereoselektivitására. Minden esetben nagyfokú diasztereoselektivitást tapasztaltunk [10]. Megállapítottuk, hogy az alkalmazott szerves

oldószer mellett – bizonyos megkötésekkel – a reakciók környezetbarát vizes közegben vagy akár oldószermentes körülmények között is végrehajthatóak.



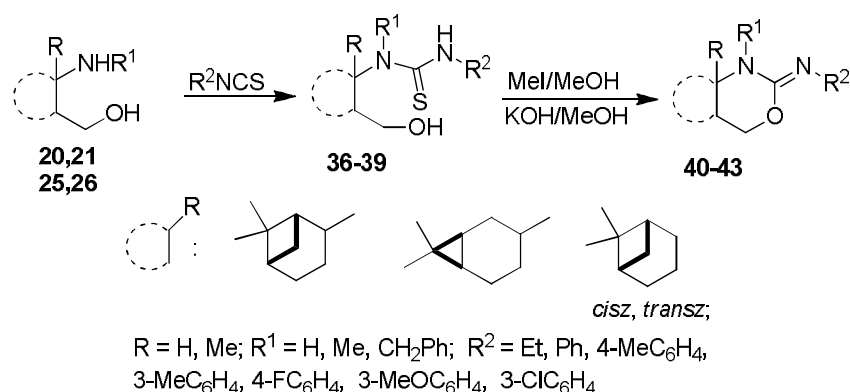
3. ábra

III. Pinánvázás β -laktámok (**5,7**) etil-benzimidátos gyűrűbővülési reakciójával, illetve az aminosavészterek (**9,13**) izocianátos és izotiocianátos adduktumainak gyűrűzárásaival monoterpénekkel kondenzált nukleozid analógokhoz (**33-35**) jutottunk (4. ábra) [2,11]. Lényeges különbséget találtunk az aminosocsoport mellett metil szubsztituenst tartalmazó pinánvázás származékok és az ún. apopinán származékok reaktivitása között. Míg az anellációban metil szubsztituált laktám (**5**, $R = \text{Me}$) gyűrűbővülési reakciója sikertelen volt, a dezmetil analóg (**7**, $R = \text{H}$) jó hozammal szolgáltatotta a **33** pirimidin-4-onokat. Lényeges különbséget tapasztaltunk az aminosavészterekből előállított tiokarbamid adduktok bázis, illetve savkatalizálta gyűrűzárásai során is.



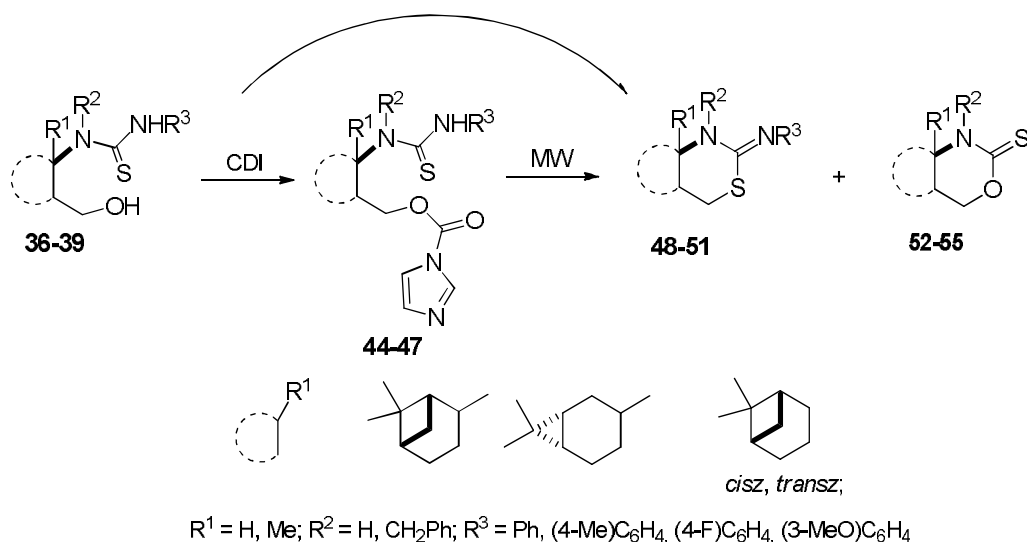
4. ábra

IV. Az 1,3-aminoalkoholokat tartalmazó vegyületkönyvtárból (**20,21,25** és **26**) kiindulva, aril-izotiocianátokkal készített tiokarbamid adduktok gyűrűzárásával 2-fenilimino-1,3-oxazinokhoz (**40-43**) jutottunk, melyek célzott farmakológiai vizsgálata során figyelemre méltó citosztatikus aktivitást találtunk több humán daganatos sejtvonalon is (5. ábra) [11,12].



5. ábra

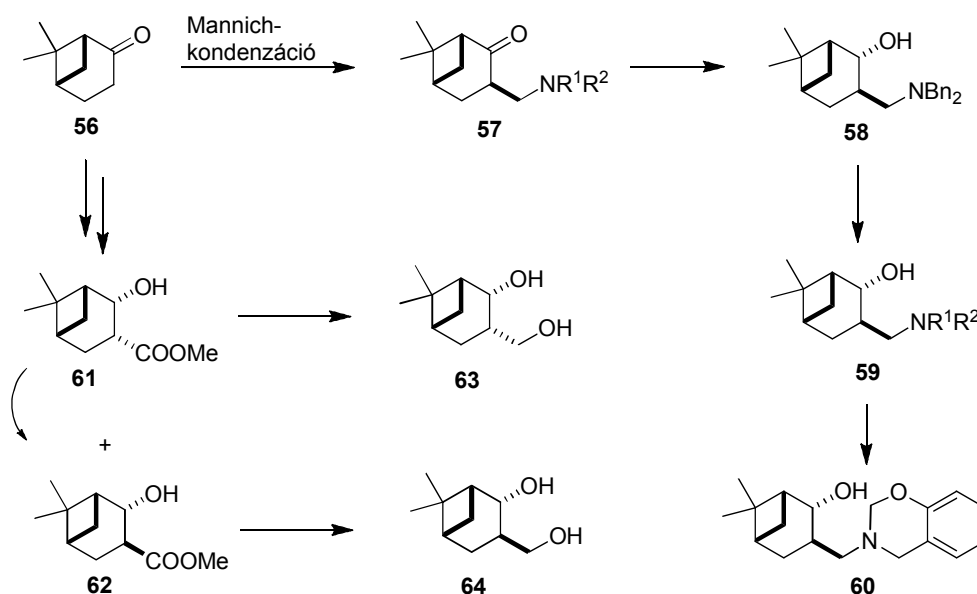
V. A monoterpénvázás 1,3-aminoalkoholokat (**20,21,25** és **26**) tartalmazó vegyületkönyvtárból kiindulva, aril-izotiocianátokkal készített tiokarbamid adduktok gyűrűzárásával 2-fenilimino-1,3-tiazinok (**48-51**) újszerű szintézisét dolgoztuk ki (6. ábra) [13]. A kidolgozott eljárással olyan monoterpénvázsal kondenzált 1,3-tiazinok szintézisét is megvalósítottuk, melyek előállítása korábbi, irodalmi módszerekkel nem vezetett eredményre. A módszert sikeresen terjesztettük ki egyéb cikloalkánvázás 1,3-tiazinok szintézisére is. A 2-arilimino-1,3-tiazinok célzott farmakológiai vizsgálata során figyelemre méltó citosztatikus aktivitást találtunk több humán daganatos sejtvonalon is. Mind a 2-imino-1,3-oxazinok, mind az 1,3-tiazin analógok esetében egyértelmű hatás-szerkezet összefüggéseket állapítottunk meg.



6. ábra

VI. A természetes eredetű, olcsó (-)-β-pinénből egy lépésben előállított nopinonból (**56**), mint kulcsintermedierből kiindulva, diasztereoselektív Mannich-reakciót követő redukcióval 2-aminometil-1-cikloalkanol-típusú monoterpénvázás vegyületkönyvtárat (**58-60**) hoztunk létre

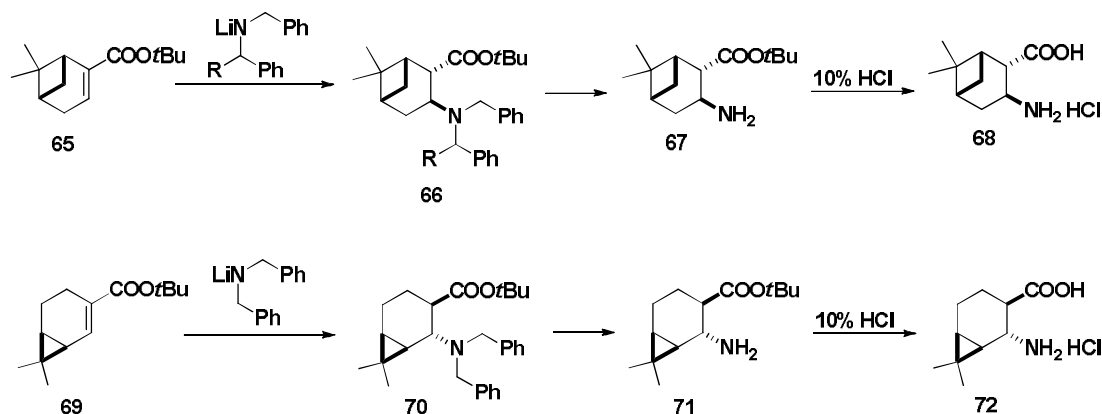
(7. ábra). Ugyancsak a nopinonból kiindulva *cis*- és *transz*- β -hidroxiésztereken (**61,62**) keresztül analóg monoterpénvázas diolokat (**63,64**) állítottunk elő [14].



7. ábra

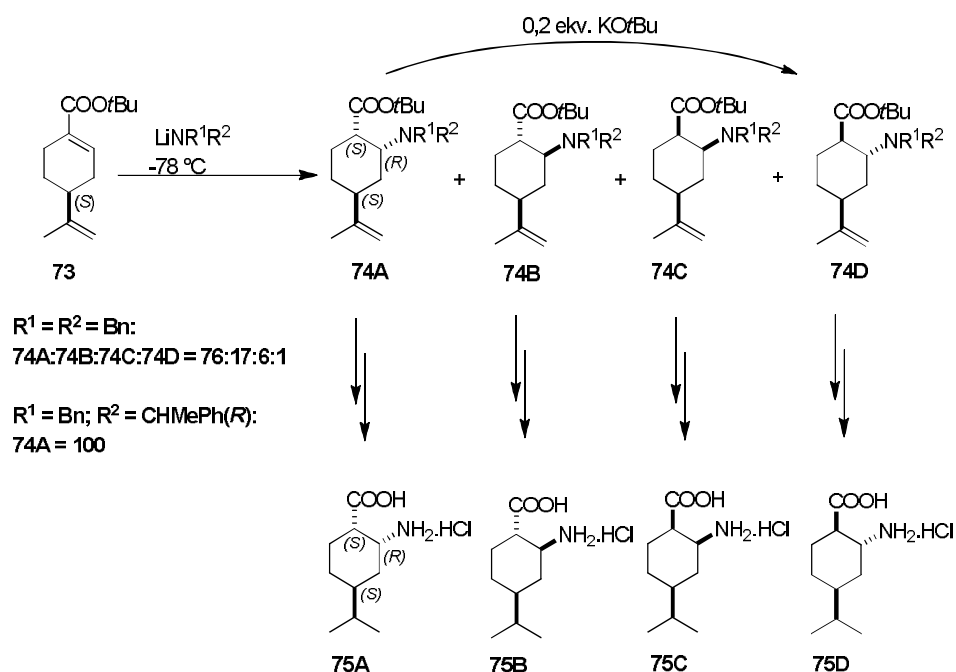
1.2 β -Aminosav származékok előállítása aza-Michael-addícióval keresztül

VII. (1*R*)-(-)-Mirtenalból és 2-karén-3-karbaldehidől kiindulva pinán- és karánvázas β -aminosavszármazékok diasztereoszelektív előállítását végeztük el. Kulcsintermedierként az aldehidekből 2 lépésben α,β -telítetlen *terc*-butil-észtereket (**65,69**) állítottunk elő. Ezt követte *szekunder* lítium-amidok sztereospecifikus Michael-addíciója. A szintézis során már az akirális lítium-dibenzilamid alkalmazása esetén is kiváló sztereoszelektivitást tapasztaltunk [15,16]. Az így kapott aminosavészterből (**66,70**) 2 lépésben a korábban cikloaddícióval nyert apopinánvázazas *transz* β -aminosavak regioizomerjét (**68**) és az ezzel analóg karánvázazas β -aminosavat (**72**) kaptuk (8. ábra).



8. ábra

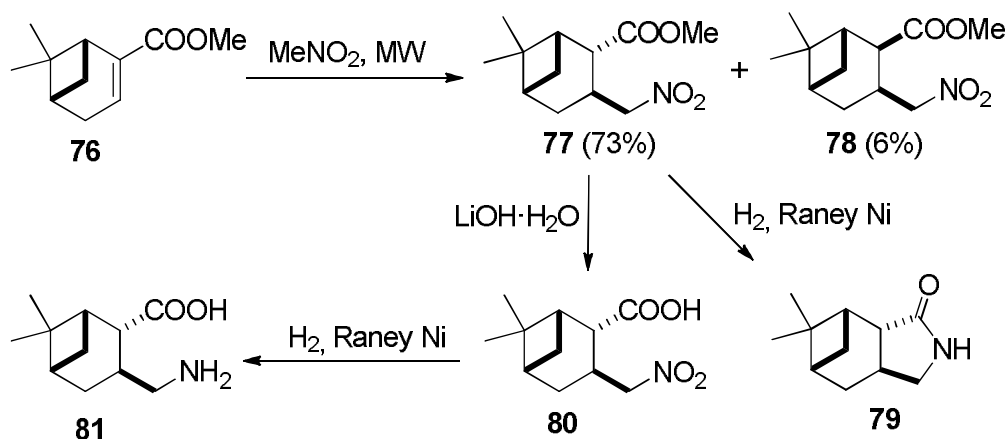
VIII. (*S*)-Perillaldehidből kiindulva β -aminosav származékok diasztereoszelektív előállítását végeztük el. Első lépésként a perillaldehidet a megfelelő telítetlen karbonsavvá oxidáltuk, melyből *tert*-butil észtert (**73**) állítottunk elő. Ezt követte szekunder lítium-amidok sztereospecifikus Michael-addíciója. A szintézis során akirális lítium-dibenzilamid alkalmazása esetén közepes szelektivitást tapasztaltunk, amikor is mind a 4 lehetséges diasztereoizomer aminosavésztert (**74A-D**) sikerült izolálnunk és karakterizálnunk (9. ábra) [17]. Az egyes diasztereoizomerek egymásba alakításával megoldottuk az 1%-ban keletkező minor komponens (**74D**) grammos előállítását is. Ugyanakkor királis lítium-amid alkalmazása során kiváló diasztereoselektivitást tapasztaltunk (**74A**: *de*: 100%). Az így kapott *N,N*-diszubsztituált aminosavészterekből debenzilezést követően észter hidrolízissel diasztereoizomer limonénvázas β -aminosavakat (**75A-D**) kaptunk.



9. ábra

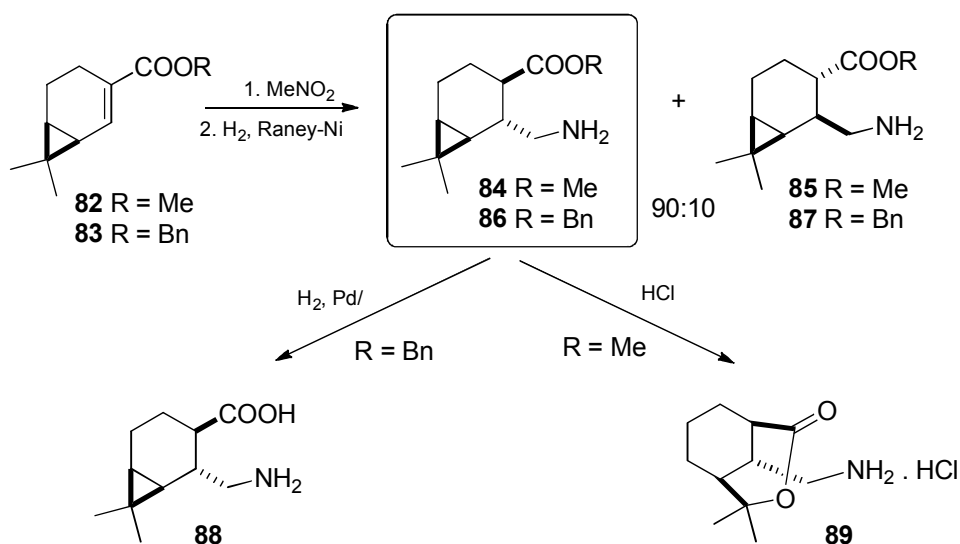
IX. (1*R*)-Mirtenalból kiindulva pinánvázas γ -aminosavszármazékok diasztereoselektív előállítását végeztük el (10. ábra). A mirtenalból két lépésben jutottunk a kulcsintermedier α,β -telítetlen metil-észterhez (**76**), melyre a nitrometán konjugált addícióját elvégezve közepes diasztereoselektivitással kaptuk a **77** és **78** γ -nitro-észtereket. A major termék (**77**) nitrocsoportjának katalitikus redukciója nem a várt γ -aminoésztert, hanem a **79** γ -laktámot eredményezte, melynek savas hidrolízisét a pinánváz savérzékenysége miatt nem tudtuk megvalósítani. A kívánt **81** γ -aminosavhoz ezért alternatív úton, az észter funkciós csoportot

enyhén lúgos közegben hidrolizálva, majd a kapott **80** γ -nitrosavat katalitikusan redukálva jutottunk el (10. ábra) [15].



10. ábra

X. A fenti munkánk továbbfejlesztéseként (*S*)-(-)-perillaldehidből kiindulva karánvázis γ -aminosavszármazékok diasztereoselektív előállítását végeztük el (11. ábra). Első lépésként a perillaldehidből 2-karén-3-aldehidet, majd ebből α,β -telítetlen metil- (**82**) és benzil-észtert (**83**) állítottunk elő. Az α,β -telítetlen metil-, illetve benzil-észter nitrometános konjugált addíciója, majd a nitrocsoport redukciója a várt γ -aminosavésztereket (**84-87**) eredményezte. Míg azonban az *N*-benzil származékból katalitikus debenzilezéssel a várt **88** γ -aminosavat kaptuk, addig a metil-észter savas hidrolízise egy váratlan gyűrűátrendeződéssel egy monoterpénvázis aminosavszármazékot (**89**) eredményezett (11. ábra) [16].



11. ábra

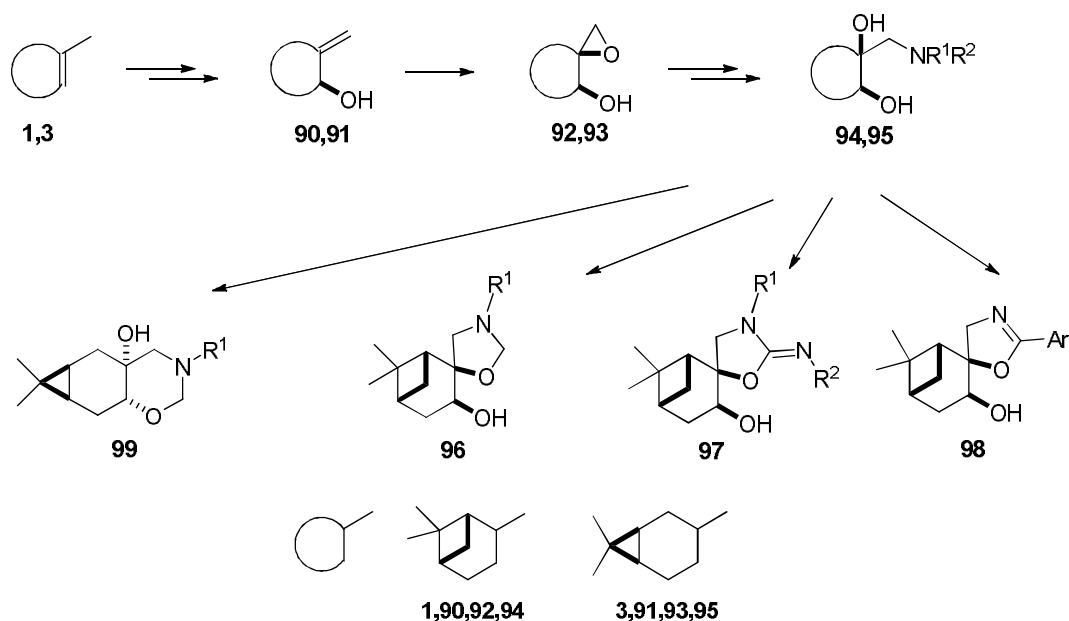
1.3. Monoterpénvázas 1,3-bifunkciós vegyületek alkalmazása katalizátorként dietil-cink és aromás aldehidek reakciójában

XI. Az optikailag aktív monoterpénvázas kétfogú ligandumokat (**20-26**, 1,3-aminoalkoholokat, 1,3-diaminokat, 1,3-diolokat és β -aminokarboxamidokat) dietil-cink benzaldehydre történő aszimmetrikus addíciós reakciójában katalizátorként alkalmazva a katalitikus aktivitásukat befolyásoló szerkezeti tényezők, illetve a katalizátorok alkalmazhatóságának vizsgálata történt meg. Megállapítottuk, hogy a pinánvázas 1,3-aminoalkoholok (**23**) közepes, illetve jó szelektivitást biztosítottak. E katalizátoroknál nitrogénszubsztituens függő enantioszelektivitás változását figyeltünk meg, elsőként az 1,3-aminoalkoholok körében [8]. A régióizomernek tekinthető, nopinonból származtatható *transz* 1,3-aminoalkoholok, valamint a velük rokon szerkezetű *cisz* és *transz* 1,3-diolok és β -hidroxikarboxamidok (**59-64**) lényegesen gyengébb katalitikus aktivitást mutattak [14]. Ugyancsak megállapítottuk, hogy a modellreakció enantioszelektivitása az *N*-szulfonilsavamidok és 1,3-diaminok (**22-24**) esetében a savamid, illetve amin funkció szubsztituáltsága függvényében változott: a *primer* és *tercier* β -aminosavamidok, illetve a *tercier* diaminok esetén az (*R*) volt a major termék, a szekunder savamid funkciót hordozó származékok esetében a főtermék az (*S*) enantiomer volt [9]. A pinánvázas aminoalkoholok esetében a reakció során képződő Noyori μ -oxo átmeneti állapot energia minimumait, és ezáltal a reakció sztereokémia lefutását DFT szintű *ab initio* módszerekkel (RHF/LANL2DZ) tanulmányoztuk és megállapítottuk, hogy az elméleti számítások és a kísérleti tapasztalatok jó egyezést mutatnak.

2. Monoterpénvázas 3-amino-1,2-diolok sztereoszelektív előállítása és átalakításai

2.1. 3-Amino-1,2-diolok sztereoszelektív előállítása β -hidroxi-epoxidokon keresztül

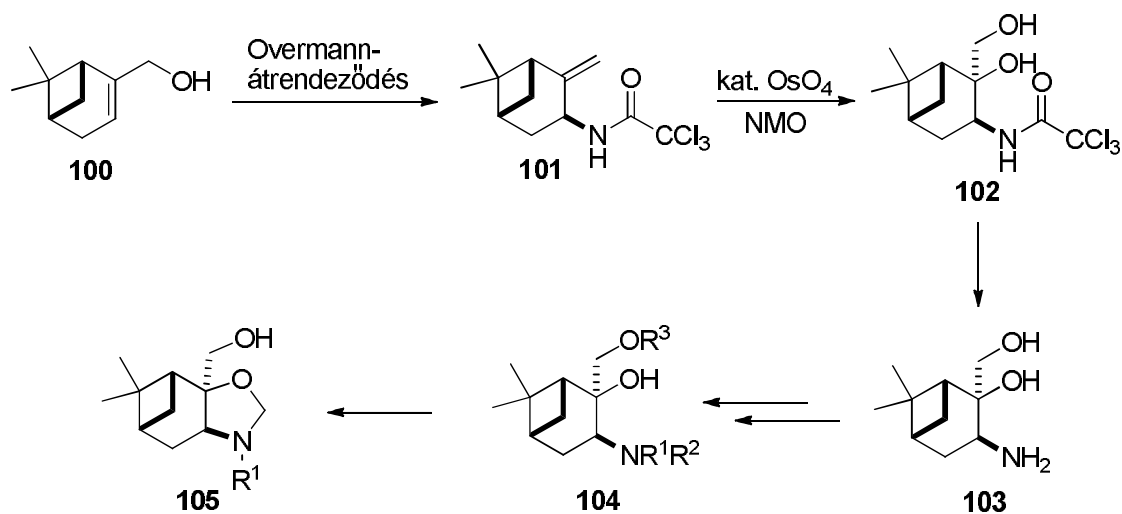
XII. Kereskedelmi forgalomban kapható (-)- és (+)- α -pinénből (**1**), valamint (+)-3-karénből (**2**) kiindulva 3 lépésben, diasztereoszelektív úton^[26] monoterpénvázas epoxialkoholokat (**92,93**) állítottunk elő (12. ábra). Az epoxidgyűrű aminokkal történő nyitásával, majd további átalakításokkal pinán- és karánvázas 3-amino-1,2-diolokból álló vegyületkönyvtárakat (**94,95**) hoztunk létre [18,19]. A két vegyület-család gyűrűzárásai során alapvető különbséget találtunk: a pinánvázas vegyületek gyűrűzárása spiro-oxazolidineket (**96-98**) [18,20]. míg a karánvázas aminodiolok gyűrűzárása karánnal kondenzált 1,3-oxazinokat (**99**) eredményezett [19]. A gyűrűzárás mindkét esetben régiószelektíven ment végbe.



12. ábra

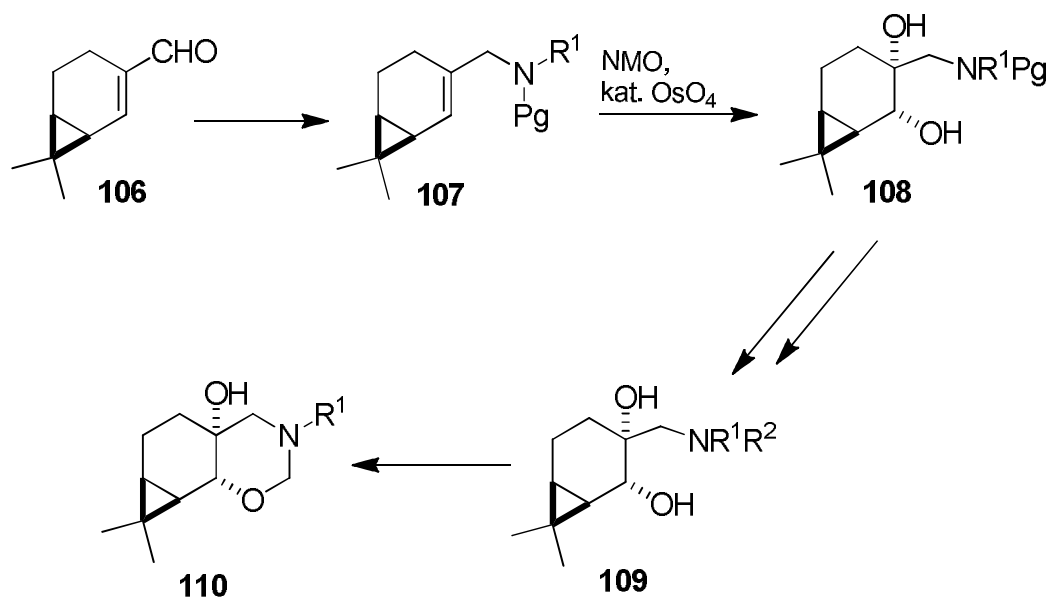
2.2. 3-Amino-1,2-diolok előállítása védett allilaminok dihidroxilálásán keresztül

XIII. A kereskedelmi forgalomban kapható (-)-mirtenolból (**100**) kiindulva, Overmann-átrendeződésen keresztül monoterpénvázas allilamidhoz (**101**) jutottunk, melyből több lépésben, diasztereoselektív úton monoterpénvázas primer aminodiolt (**103**), majd ennek további átalakításaival pinánvázus 3-amino-1,2-diolokból álló vegyülettárat (**104**) hoztunk létre (13. ábra) [21]. Az így kapott vegyületek regioselektív gyűrűzárásával, szemben a **XII.** pontban bemutatott regioizomer aminodiolkokkal, pinánvázzal kondenzált oxazolidinekhez (**105**) jutottunk. A legfontosabbnak ítélt vegyületek enantiomer párjának előállítását a (+)- α -pinénből 2 lépésben nyert (+)-mirtenolból is elvégeztük.



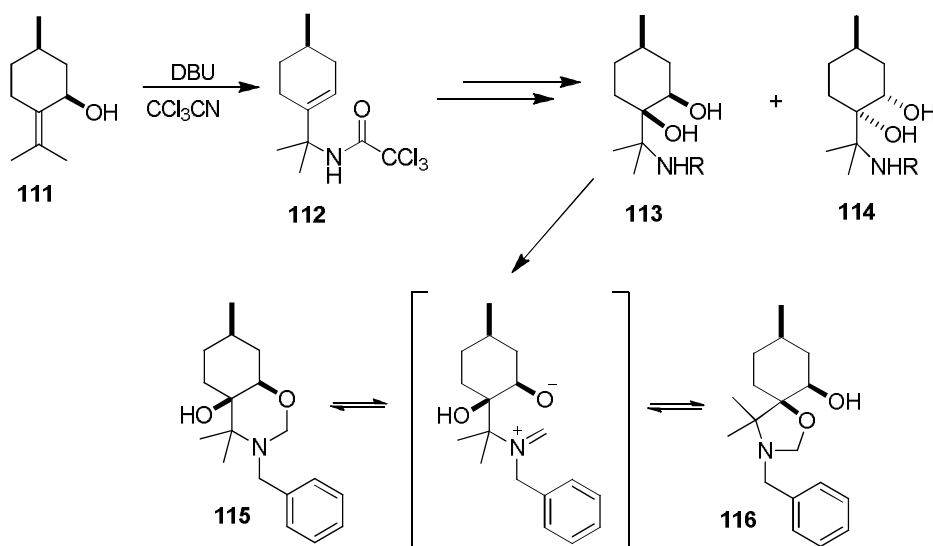
13. ábra

XIV. (*S*)-Perillaldehidből 2 lépésben kulcsintermedierként grammos mennyiségben nyert 2-karén-3-karbaldehidből (**106**) kiindulva, redukzív aminálást követően diasztereoselektív dihidroxilálással, majd a védőcsoportok eltávolításával, illetve átalakításával a **XII.** pontban bemutatott aminodiolok regioizomerjeihez (**109**) jutottunk (14. ábra) [22]. Vizsgáltuk a kapott aminodiolok gyűrűzárásának regioszelektivitását és megállapítottuk, hogy a modelreakcióként használt formaldehydes gyűrűzárás minden esetben a karánvázzal kondenzált 1,3-oxazinokat (**110**) eredményezett.



14. ábra

XV. (+)-Pulegonból redukcióval kapott pulegolt (**111**) két lépésben, Overmann-átrendeződés során allil-triklóracetamid származékká (**112**) alakítottuk. Az így kapott vegyületet OsO₄/NMO rendszerrel dihidroxilálva két diasztereomer aminodiol származék 1:1 arányú keletkezését tapasztaltuk. A triklóracetil védőcsoport eltávolítását követően a kapott *primer* aminodiolokat redukzív alkilezéssel *N*-szubsztituált származékokká alakítottuk (**113,114**), melyek formaldehyddel történő gyűrűzárási reakcióját is vizsgáltuk (15. ábra) [23]. Ellentétben a korábban vizsgált pinán- és karánvázas aminodiolokkal, mind 1,3-oxazin (**115**), mind oxazolidin gyűrű (**116**) keletkezését, továbbá a két gyűrűzárt származék gyűrű-gyűrű tautomeriáját figyeltük meg, és kísérleti tapasztalatainkat DFT számításokkal értelmeztük.



15. ábra

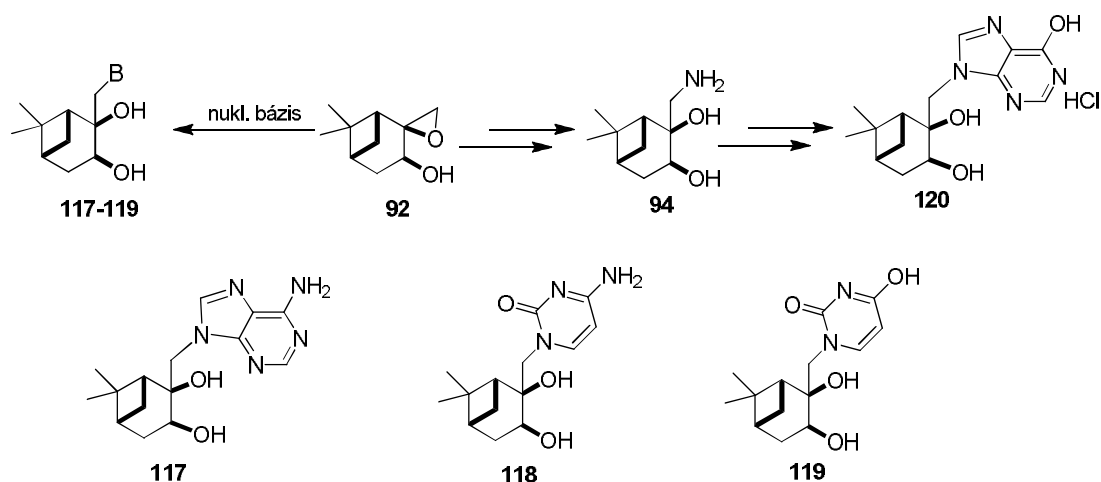
2.3. 3-Amino-1,2-diolok alkalmazása enantioszelektív átalakításokban

XVI. Részletesen vizsgáltuk az a 2.1-2. pontokban bemutatott 3-amino-1,2-diolok és a belőlük előállított 1,3-heterociklusok, mint királis katalizátorok felhasználhatóságát dietil-cink aldehidre történő addíciója során. A pinánvázás aminodiolok (**94,104**) esetében gyenge – jó katalitikus hatást tapasztaltunk [18,21]. Összefüggéseket találtunk az enantioszelektivitás és az aminodiolok nitrogénjének szubsztituáltsága között. Ugyanakkor a pinánvázzal spiro kapcsolt (**96**), illetve kondenzált (**105**) oxazolidinek esetében gyenge szelektivitást figyeltünk meg. A pulegonból előállított aminodiol származékok (**113-116**) esetében mérsékelt szelektivitást tapasztaltunk [23]. A karánvázás aminodiolok (**109**) tekintetében a legjobb *R* szelektivitást (*ee*: 86%) a *szekunder* aminocsoportot tartalmazó karánvázás aminodioloknál találtuk [19,22]. A karánvázás aminodiolok regioszelektív gyűrűzárásával kapott 1,3-oxazinok (**99,110**) alkalmazása esetén az enantioszelektivitás megfordulását (*S*), és kiváló (*ee*: 97%) enantioszelektivitást tapasztaltunk, továbbá a reakciót sikeresen terjesztettük ki aliciklusos és nyíltláncú aldehidekre is. Kísérleti eredményeinket elméleti számításokkal is alátámasztottuk, utóbbit sikeresen alkalmaztuk katalizátorunk optimalizálására is.

XVII. Királis, monoterpénvázás nukleozidanalógok előállítása

Az α -pinénből előállított királis primer aminodiolból (**94**), illetve ennek közvetlen előanyagaként is használt epoxi-alkoholból (**92**) kiindulva monoterpénvázás nukleozid analógokat állítottunk elő. Az aminodiolokból kiindulva 1-5 lépésben jutottunk pirimidin, illetve purin bázist tartalmazó célvegyületekhez (**120**), míg az epoxialkohol és a megfelelő bázisok reakciója egy lépésben szolgáltatta a kívánt vegyületeket (**117-119**) (16. ábra) [24]. A

két reakcióút összehasonlítása során megállapítottuk, hogy míg az első módszer hátránya a relatíve alacsony össztermelés, a második eljárás nem alkalmazható 2-amino, illetve 5-helyzetben elektronszívó csoporttal szubsztituált bázisok esetében. Az így nyert nukleozid analógok között jelentős $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ kicserélő (NCX) gátló tulajdonsággal rendelkező vegyületeket azonosítottunk, melyek jó kiindulási alapot jelenthetnek az akut miokardiális infarktust is kísérő iszkémia alapú aritmiafajták kivédésében használható vegyületek kifejlesztéséhez.^[27]



16. ábra

4. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSA

A bemutatott munka egyik legfontosabb eredményének tartom, hogy természetes, az enantiomertiszta vegyületekre nézve olcsó monoterpén származékokból kiindulva, grammos mennyiségben tudunk változatos szerkezetű 1,3-bifunkciós, illetve 1,2,3-trifunkciós, széleskörűen felhasználható, enantiomertiszta építőelemeket előállítani. Az α -pinénből kiinduló szintézisek esetében mindkét enantiomer β -aminosav, aminosavészter, illetve 1,3-aminoalkoholok előállítását megvalósítottuk, míg az apopinénből és perillaldehidből kiinduló szintézisek esetén négy epimer gram méretű szintézisét dolgoztuk ki, ezáltal az így előállítható királis építőelemek bioaktív potenciális farmakonok, katalizátorok, változatos 1,3-heterociklusok előállításában alkalmazhatóak (ilyen irányú felhasználásuk már ismert az irodalomban).

Az előállított védett β -aminosavakat az elmúlt időszakban sikeresen alkalmaztuk peptidszintézisekben, mint speciális, lipofil és szterikusan zsúfolt építőelemeket,^[28-30] és e grammos mennyiségben is előállítható vegyületek további alkalmazása is várható. E β -

aminosav enantiomerek HPLC vizsgálata érdekes információval bővítheti ismereteinket a királis HPLC kolonnák aktív kötőhelyeinek vizsgálata terén is.^[31-33]

Az 1,3-aminoalkoholokból előállított, több humán daganatos sejtvonalon citosztatikus aktivitást mutató 2-imino-1,3-oxazinok és 1,3-tiazinok, valamint az aminodiolokból nyert antiaritmiás hatású nukleozidanalógok ígéretes kiindulási pontját jelenthetik további potenciális farmakonok kifejlesztésének.

Az 1,3-aminoalkoholok és 3-amino-1,2-diolk alkalmazásával általunk vizsgált dietilcink – aromás aldehidek reakciója során a katalitikus aktivitásról szerzett ismereteink hozzájárulhatnak még potensebb katalizátorok kifejlesztéséhez.

A könnyen hozzáférhető, enantiomertiszta monoterpénekből előállított változatos szerkezetű monoterpénvázaz 3-amino-1,2-diolk, és az azokból néhány lépésben, grammos mennyiségben nyerhető származékok széles bázist jelenthetnek további enantioszelektív átalakítások potenciális katalizátorainak a kifejlesztéséhez.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

- [1] **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Amino Acids* **2011**, *41*, 597–608.
- [2] **Szakonyi, Z.**; Martinek, T.; Hetényi, A.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 4571–4579.
- [3] Gyórfalvi, S.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3965–3972.
- [4] **Szakonyi, Z.**; Martinek, T. A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 2442–2447.
- [5] Fülöp, F.; **Szakonyi, Z.** Preparation of chiral cyclic β -amino acids and their derivatives having multidrug-resistance reversing effect. WO 2008059299, **2008**.
- [6] **Szakonyi, Z.**; Martinek, T. A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2296–2303.
- [7] **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Arkivoc* **2003**, *xiv*, 225–232.
- [8] **Szakonyi, Z.**; Balázs, Á.; Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 199–204.
- [9] Csillag, K.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 553–561.
- [10] **Szakonyi, Z.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 59–65.

- [11] Fülöp, F.; **Szakonyi, Z.**; Pallai, V. P. 1,3-Heterocycles condensed with a monoterpene skeleton, their use and pharmaceutical compositions comprising such compounds. WO 2010070365, **2010**.
- [12] **Szakonyi, Z.**; Zupkó, I. Fülöp, F. *Curr. Org. Synth.* **2017**, doi: 10.2174/1570179414666161116110813
- [13] **Szakonyi, Z.**; Zupkó, I.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Molecules* **2014**, *19*, 15918–15937.
- [14] **Szakonyi, Z.**; Gonda, T.; Ötvös, S. B.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 1138–1145.
- [15] **Szakonyi, Z.**; Balázs, Á.; Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2498–2504.
- [16] **Szakonyi, Z.**; Csör, Á.; Haukka, M.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4846–4852.
- [17] **Szakonyi, Z.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2738–2742.
- [18] **Szakonyi, Z.**; Hetényi, A.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1034–1039.
- [19] **Szakonyi, Z.**; Csillag, K.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 1021–1027.
- [20] **Szakonyi, Z.**; Hetényi, A.; Fülöp, F. *Arkivoc* **2008**, *iii*, 33–42.
- [21] Csillag, K.; Németh, L.; Martinek, T. A.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 144–150.
- [22] **Szakonyi, Z.**; Csör, Á.; Csámpai, A.; Fülöp, F. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 7163–7173.
- [23] Gonda, T.; **Szakonyi, Z.**; Csámpai, A.; Haukka, M.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2016**, *27*, 480–486.
- [24] **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 831–836.

AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ EGYÉB SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

- [25] Kanizsai, I.; Gyónfalvi, S.; **Szakonyi, Z.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Green Chem.* **2007**, *9*, 357–360.
- [26] Hetényi, A.; **Szakonyi, Z.**; Klika, K. D.; Pihlaja, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2175–2182.
- [27] Geramipour, A.; Kohajda, Z.; Corici, C.; Prorok, J.; **Szakonyi, Z.**; Oravec, K.; Márton, Z.; Nagy, N.; Tóth, A.; Acsai, K.; Virág, L.; Varró, A.; Jost, N. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2016**, *94*, 1090–1101.
- [28] Hetényi, A.; **Szakonyi, Z.**; Mándity, I. M.; Szolnoki, É.; Tóth, G. K.; Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Chem. Commun.* **2009**, 177–179.

- [29] Szolnoki, É.; Hetényi, A.; Martinek, T. A.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 255–259.
- [30] Olajos, G.; Hetényi, A.; Wéber, E.; Németh, L. J.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Martinek, T. *A. Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 6173–6180.
- [31] Sipos, L.; Ilisz, I.; Pataj, Z.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Armstrong, D. W.; Péter, A. *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 6956–6963.
- [32] Pataj, Z.; Ilisz, I.; Gecse, Z.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Lindner, W.; Péter, A. *J. Sep. Sci.* **2014**, *37*, 1075–1082.
- [33] Ilisz, I.; Pataj, Z.; Gecse, Z.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Lindner, W.; Péter, A. *Chirality* **2014**, *26*, 385–393.
- [34] Rodriguez, Y. C.; Duarte, T. M.; **Szakonyi, Z.**; Forró, E.; Fülöp, F.; Wenzel, T. J. *Chirality* **2015**, *27*, 708–715.
- [35] Kanizsai, I.; **Szakonyi, Z.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9113–9116.
- [36] **Szakonyi, Z.**; Gyónfalvi, S.; Forró, E.; Hetényi, A.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4017–4023.
- [37] Balázs, Á.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 403–406.
- [38] Csillag, K.; **Szakonyi, Zs.**; Fülöp, F. *Magyar Kémikusok Lapja* **2013**, *68*, 293–296.
- [39] **Szakonyi, Zs.** *Magyar Kémikusok Lapja* **2016**, *71*, 3–4.