

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

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

SZAKONYI ZSOLT

**SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
GYÓGYSZERKÉMIAI INTÉZET**

SZEGED, 2017

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés, célkitűzések	2
2. Irodalmi áttekintés	7
2.1. Aliciklusos és biciklusos királis aminosav származékok, 1,3-aminoalkoholok	7
2.1.1. Aliciklusos és biciklusos királis aminosav származékok sztereoszelektív előállítása	7
2.1.2. Aliciklusos β -aminosav származékok farmakológiai jelentősége	8
2.1.3. Aliciklusos β -aminosav származékok, mint komplex, bioaktív vegyületek építőelemei	10
2.1.4. Aliciklusos β -aminosav származékok és 1,3-aminoalkoholok, mint enantioszelektív szintézisek katalizátorai	12
2.2. Nyíltláncú és aliciklusos aminodiolok	16
2.2.1. Nyíltláncú és aliciklusos 3-amino-1,2-diolok sztereoszelektív előállítása	17
2.2.2. Nyíltláncú és aliciklusos aminodiolok farmakológiai jelentősége	18
2.2.3. Aliciklusos és nyíltláncú aminodiolok, mint enantioszelektív szintézisek építőelemei és katalizátorai	20
3. Eredmények	24
3.1. Monoterpénvázas β - és γ -aminosav származékok előállítása és átalakításai	24
3.1.1. α -Pinénből, 3-karénből, apopinénből és δ -pinénből kiinduló szintézisek	24
3.1.1.1. Monoterpénvázas aminosavak előállítása β -laktámokon keresztül	25
3.1.1.2. β -Aminosavak és β -aminoészterek gyűrűzárásai	31
3.1.1.3. 1,3-Aminoalkoholok gyűrűzárásai	36
3.1.2. β -Aminosav származékok előállítása aza-Michael-addíción keresztül	39
3.1.3. Monoterpénvázas γ -aminosav származékok szintézise	44
3.1.4. 2-Aminometilcikloalkanol típusú monoterpénvázas 1,3-aminoalkoholok és 1,3-diolok szintézise	47
3.1.5. β -Aminosav származékok jelentősége, saját alkalmazások	50
3.2. Monoterpénvázas 3-amino-1,2-diolok előállítása és átalakításai	56
3.2.1. Monoterpénvázas 3-amino-1,2-diolok előállítása β -hidroxi-epoxidokon keresztül	56
3.2.2. Monoterpénvázas 3-amino-1,2-diolok előállítása védett allilaminok funkcionálisán keresztül	57
3.2.3. Aminodiolok regioszelektív gyűrűzárásai, átalakításai	62
3.2.4. Monoterpénvázas 3-amino-1,2-diol származékok alkalmazása királis katalizátorként	66
3.3. Az előállított vegyületek jelentősége, felhasználásuk az értekezéstől független publikációkban	76
4. Összefoglalás	79
5. Eredmények hasznosíthatósága	84
6. Irodalomjegyzék	86
6.1. Irodalomjegyzék I	86
6.2. Irodalomjegyzék II	89
Köszönetnyilvánítás	99

1. Bevezetés, célkitűzések

Az elmúlt évtizedek tudományos közleményeit áttekintve egyértelműen megállapítható, hogy napjainkban az enantiomertiszta vegyületek előállítása egyre nagyobb kihívás és igény a szerves kémikusok számára.^{62,63} Ez különösen érthető annak a felismerésnek a fényében, hogy sokszor a terápiába bevezetett új gyógyszervegyületek enantiomerjei lényegesen eltérő hatáserősséggel/hatással rendelkezhetnek. Az élőlények szervezete ugyanis olyan királis szerveződésnek tekinthető, amelyben királis enzimek, receptorok és ioncsatornák találhatók a potenciális hatóanyagok célpontjaiként.⁶³

Értelemszerűen az ezekkel fizikai-kémiai kölcsönhatásba lépő enantiomerek jelentősen eltérő farmakodinamikai és farmakokinetikai viselkedést mutathatnak, ami eltérő klinikai hatásban nyilvánulhat meg. Míg a hatóanyag jó, ún. *eutomer* enantiomerje pontosan illeszkedhet a királis receptorfehérje adekvát kötőhelyeihez, kiváltva ezzel a farmakológiai hatást, a másik, ún. *disztomer* hatása lényegesen kisebb, sőt akár kedvezőtlen is lehet.

Az enantiomertiszta vegyületek farmakológiai jelentőségükön túl a preparatív szerves kémia területén is egyre nagyobb érdeklődésre tartanak számot, akár mint királis építőelemek, akár mint enantioszelektív átalakítások királis segédanyagai, vagy királis katalizátorai kerülnek felhasználásra.^{62,64–67} Ezt jól jelzi az enantioszelektív szintézisekkel, királis katalizátorok előállításával és alkalmazásával foglalkozó tudományos közlemények exponenciálisan növekvő száma és az a tény is, hogy 2001-ben *Noyori*, *Knowles* és *Sharpless* a királis katalízis terén végzett munkásságát Nobel-díjjal ismerték el.

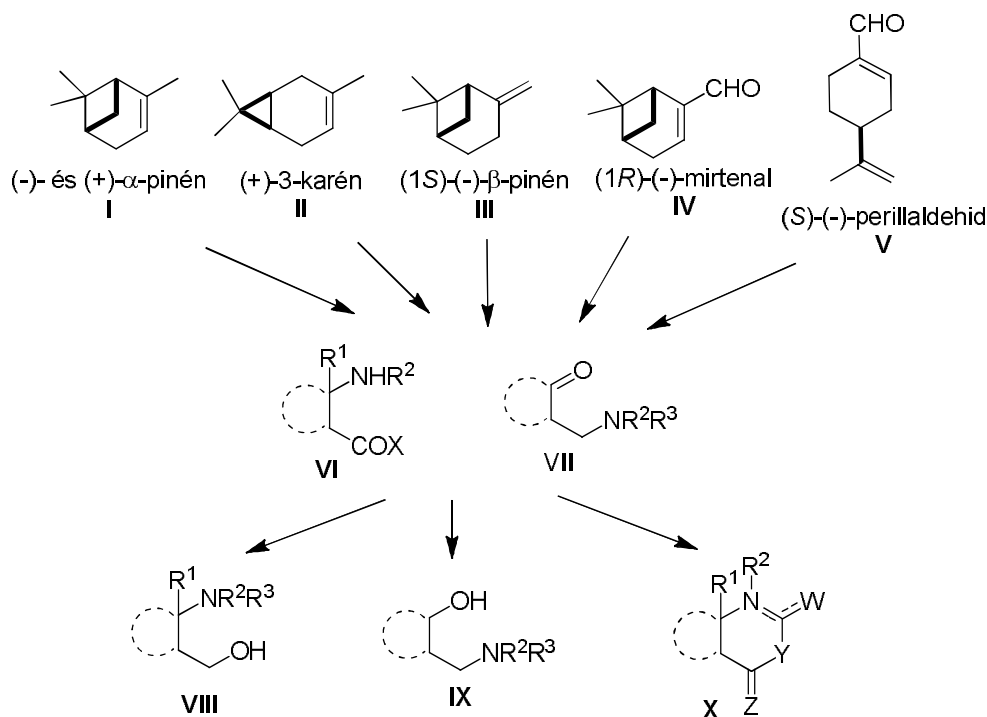
A királis vegyületek előállításának egyik alapvető nehézsége, hogy magukat a vegyületeket is valamilyen, (lehetőleg olcsó) királis ágens indukciójával kell elkészíteni. Ezek jelentős része nehéz hozzáférhetősége vagy magas ára miatt nem alkalmas nagyobb mennyiségű anyag előállítására. Fontos tehát, hogy a királis kiindulási anyag, illetve segédanyag preparatív mennyiségben lehetőleg 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 kiépítésére.⁶⁵ Ilyenek például az olcsón, nagy mennyiségben elérhető monoterpének és természetes származékaik [1].⁶⁸

A természetes forrásokból nyerhető enantiomertiszta, királis mono- és biciklusos monoterpének gyakran használt értékes kiindulási anyagai bioaktív vegyületeknek, aszimmetrikus szintézisek királis segédanyagainak és katalizátorainak.⁶⁹ A belőlük előállítható 1,2-, 1,3-, illetve 1,4-bifunkciós, illetve trifunkciós vegyületek (diolok, aminoalkoholok,

diaminok, β -hidroxikarbonsavak, β -aminosav származékok, γ -aminosav származékok, aminodiolok, diaminoalkoholok) változatosan felhasználható építőelemek, melyek a két- és háromfogú ligandumjaik gyűrűzárásai révén további lehetőséget nyújtanak változatos 5-, 6- ill. 7-tagú heterociklusok szintézisére is. E vegyületek ugyancsak gyakran használt kiindulási anyagai természetes vegyületek és azok bioekvivalens analógjai előállításának is.⁶⁸

A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetében nagy hagyományai vannak a királis β -aminosavak és 1,3-aminoalkoholok előállításának. E vegyületek jelentőségét növeli, hogy egyrészt kiváló kiindulási anyagai az 1,3-bifunkciós vegyületeknek, 1,3-heterociklusoknak, peptideknek, másrészt számos képviselőjük megtalálható a biológiailag aktív természetes vegyületek között mind önmagában, mind komplex vegyület részeként.⁷⁰⁻⁷²

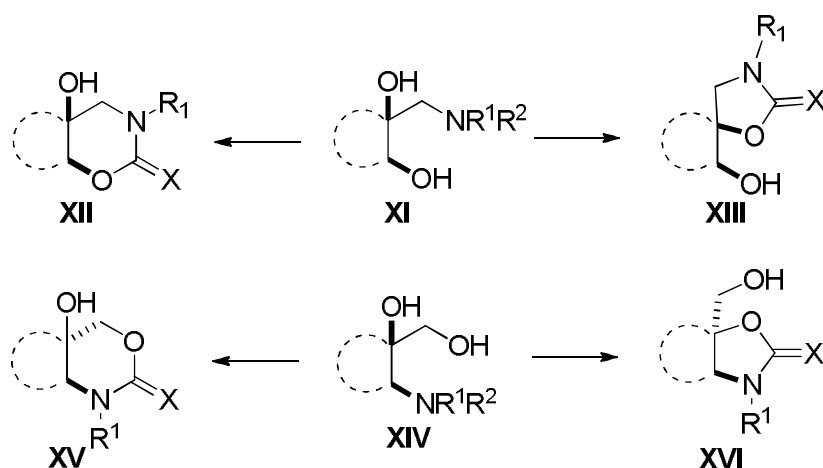
Az Intézet általam vezetett 1. sz. kutatólaboratóriumában munkánk fő célja volt, hogy kereskedelmi forgalomban is könnyen hozzáférhető, királis monoterpénvázak alkének, alkoholok és aldehidek (I-V) átalakításaival széles körben használható β -aminosav alapú enantiomertiszta építőelemekből álló vegyületkönyvtárat (VI-X) hozzunk létre, tanulmányozzuk a monoterpénváz sztérikus és elektronikus irányító hatását a reakciók sztereoselektivitására (1. ábra).



1. ábra

Ugyancsak vizsgálni kívántuk a kapott 1,3-bifunkciós vegyületek (VI-IX) gyűrűzárási készségét a monoterpénváz, illetve annak szubsztituensei függvényében. Célunk volt enantioszelektív katalízis és farmakológiai szempontból is ígéretes 1,3-heterociklusok (X) előállítása is.

A dolgozat második felében az említett monoterpén forrásokból kiindulva 3-amino-1,2-diol funkciós csoportokat tartalmazó vegyületkönyvtárak létrehozását ismertetem (2. ábra). Itt a 3-amino-1,2-diol típusú vegyületek sztereoszelektív előállítását, és ezek alkalmazhatóságának vizsgálatát tűztük ki célul királis katalizátorok és 1,3-heterociklusok szintézise során. Két alapvető szintézis módszerrel aminometil-szubsztituált monoterpénváz diolok (XI), illetve regioizomer hidroximetil-szubsztituált monoterpénváz 1,2-aminoalkoholok (XIV) előállítását terveztük.



2. ábra

Érdekesnek tűnt az aminodiolok gyűrűzárási készségének összevetése mind a regioizomerek, mind a monoterpénváz irányító hatásának összehasonlításával. Ugyancsak érdekesnek gondoltuk a kapott aminodiolok és gyűrűzárt származékaik (oxazolidinek és 1,3-oxazinok) alkalmazhatóságának vizsgálatát a modellreakciónak választott szén-szén kapcsolási reakcióban, dietil-cink aldehidekre történő enantioszelektív addíciója során.^{73,74}

Célunk volt továbbá, hogy a kémiai szerkezet optimalizálásával a korábbiaknál is jobb, új aminodiol-típusú királis építőelemeket, valamint királis katalizátorokat állítsunk elő.

A disszertációban tárgyalt saját eredmények és az azokkal kapcsolatos irodalmi vonatkozások könnyebb megkülönböztetése érdekében az irodalmi vegyületeket (és a bevezetés rész összefoglaló képleteit) római számmal, míg a saját munkánk során előállított vegyületeket arab számmal jelöltük. A dolgozatot alkotó saját eredményeinket tartalmazó

közlemények felsorolása az *Irodalomjegyzék I-1*-fejezetben, szögletes zárójelben ([1]-[24]-ig) történik. Az értekezéshez kapcsolódó egyéb saját közleményeink (^[25]-^[39]), valamint további egyéb közleményeink (^[40]-^[61]) felsorolása szögletes zárójelben, felső indexben az *Irodalomjegyzék I-2* illetve *I-3* fejezetekben található. A nem saját munkáinkat jelölő irodalmak felsorolása arab számmal felső indexben (⁶²⁻²⁵⁹) az *Irodalomjegyzék II*-ben található.

Rövidítések jegyzéke

A 431 sejt = humán epidermoid karcinóma sejtvonala

Bn = benzil

Boc = *tert*-butoxikarbonil

CDI = karbonildiimidazol

CSI = klórszulfonil-izocianát

DBU = 1,8-diazabicykloundec-7-én

DCM = diklórmétán

DFT = Density Functional Theory

DMAp = 4-dimetilaminopiridin

DMF = *N,N*-dimetilformamid

HeLa sejt = méhnyakrák sejtvonala

LDA = lítium-diizopropilamid

*m*CPBA = *m*-klórperbenzoesav

MCF sejt = emlő karcinóma sejtvonala

NMO = *N*-metilmorfolin-*N*-oxid

PTAB = feniltrimetilammónium-tribromid

p-Ts = *p*-toluolszulfonil

Cbz = benziloxikarbonil

rt = szobahőmérséklet

TBAB = tetrabutilammónium-bromid

TEA = trietilamin

TMS-SAMP = (*S*)-(-)-2-metoximetil-1-trimetilszililaminopirrolidin

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Aliciklusos és biciklusos királis aminosav származékok, 1,3-aminoalkoholok

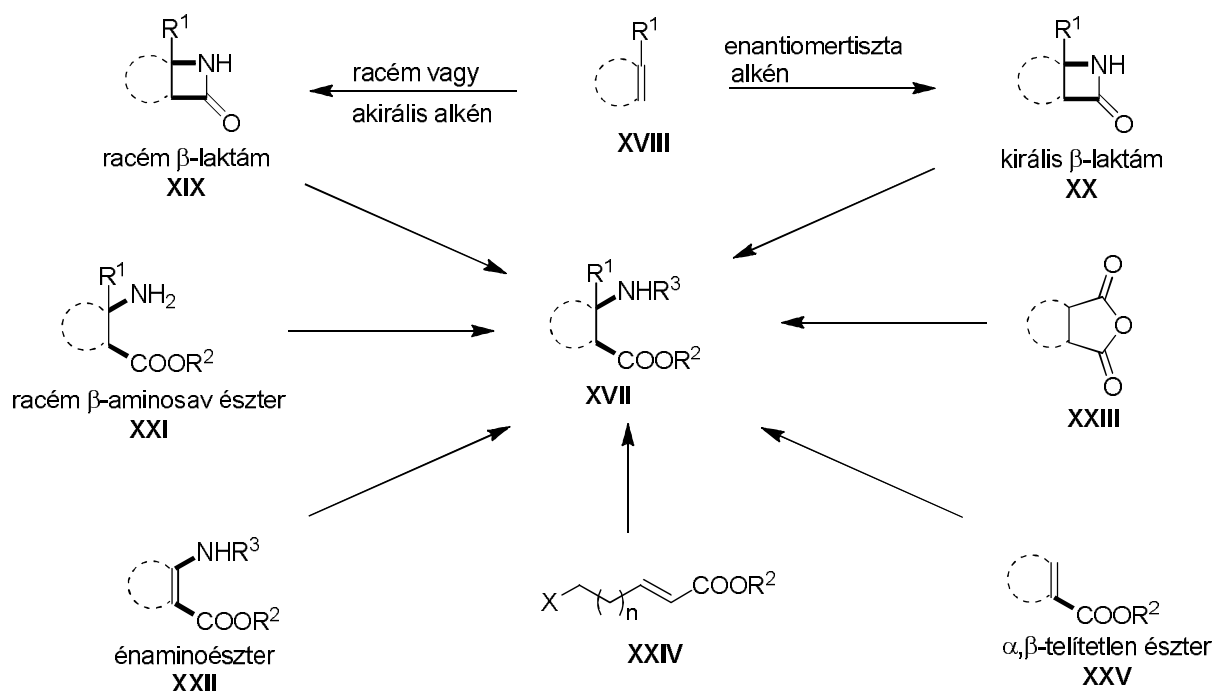
2.1.1. Aliciklusos és biciklusos királis aminosav származékok sztereoszelektív előállítása

Az aliciklusos β -aminosavak és származékaik farmakológiai jelentőségének felismerése az elmúlt évtizedben exponenciálisan megnövelte e vegyületek előállításával és alkalmazásával kapcsolatos érdeklődést. A közelmúltban e vegyületek változatos előállításáról és alkalmazásáról számos összefoglaló közlemény jelent meg.^{71,75–81}

E vegyületek szintézisének és alkalmazásának egyik sarkalatos pontja az enantiomertiszta formában történő előállításuk. Ennek egyik alapvető nehézsége, hogy magukat a vegyületeket is valamilyen, (lehetőleg olcsó) királis ágens indukciójával kell elkészíteni. Ezek jelentős része nehéz hozzáférhetősége vagy magas ára miatt gyakran nem alkalmas nagyobb mennyiségű anyag előállítására. Fontos tehát, hogy a királis kiindulási anyag, illetve segédanyag preparatív mennyiségben lehetőleg olcsón elérhető legyen. Az enatiomertiszta vegyületek előállításának további jelentősége, hogy az aminosavak, aminoészterek néhány egyszerű átalakítása további, mind preparatív kémiai, mind farmakológiai szempontból értékes vegyületcsaládokat (pl. β -aminokarboxamidok, 1,3-diaminok, 1,3-aminoalkoholok, 1,3-heterociklusok) biztosíthat számunkra.

A 3. ábra a teljesség igénye nélkül rövid sematikus áttekintést próbál nyújtani e vegyületcsalád (XVII) leggyakrabban alkalmazott előállítási lehetőségeiről. Ezek közé tartozik a racém β -laktámok (XIX, illetve azok *N*-hidroximetilezett származékainak), illetve az ezekből előállított β -aminoészterek (XXI) enzim katalizálta kinetikus rezolválása,^{75,76} valamint az enantiomertiszta alkénekből előállítható királis β -laktámok (XX) savkatalizálta szolvólízise. Rendkívül elegáns és hatékony módszer a racém β -laktámok enzim katalizálta enantioszelektív gyűrűnyitása,⁸² vagy β -ketoészterekből kiindulva β -énaminoészterek (XXII) sztereoszelektív redukciója.^{83,84} Ugyancsak jól alkalmazott módszerként vehető számításba az aliciklusos anhidridek (XXIII) deszimmetrizációját követő Curtius-lebontás,^{77,85–87} vagy királis ammónia ekvivalensként alkalmazott litiált TMS-SAMP ω -halo-szubsztituált enoátokra (XXIV) végzett konjugált addíciója és azt követő ciklizáció, melynek utolsó lépésében egy *N-N* kötés hasítása után nyerhetünk β -aminoésztereket.⁸⁸ Szintén rendkívül sikeres és széles körben alkalmazott eljárás a királis lítium-amidok konjugált ún. aza-Michael-addíciója α,β -telítetlen észterekre (XXV),^{79,80,89–91} mely aliciklusos vegyületekből kiindulva szinte kizárólagosan a *cisz*

aminoésztereket eredményezi, amelyekből bázis katalizálta izomerizációval juthatunk el a *transz* diasztereomerekhez. A módszer előnye a jó kitermelés, az általában nagyfokú sztereoszelektivitás, míg hátránya, hogy általában alacsony hőmérsékleten (-78 °C) kell végrehajtani, valamint hogy vízmentes körülményeket igényel, ami problémákat okozhat méretnövelés esetén.



3. ábra

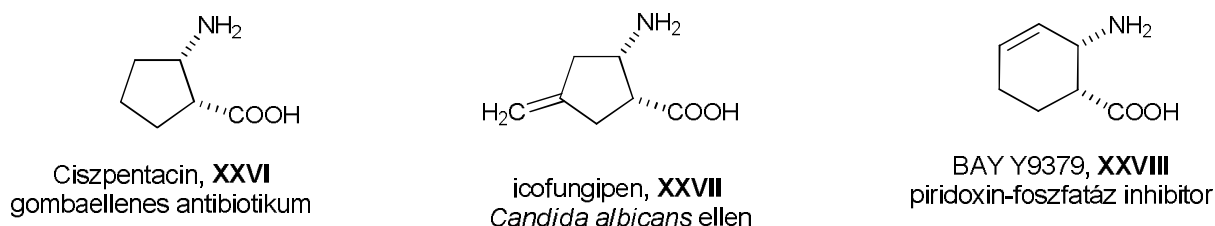
Kevésbé elterjedt stratégia, amikor természetes, könnyen elérhető királis kiindulási anyagot alkalmaznak, melyeknek már meglévő aszimmetria centrumai szolgálnak királis irányítást a β-aminosav funkciós csoportjainak (illetve gyakran azok prekursorainak megfelelő β-laktám gyűrű) sztereoszelektív kiépítésére.^{89,92–94} Ilyen kiindulási anyagok lehetnek például a királis monoterpének, mint a (+)- és (-)-α-pinén (**I**), vagy a (+)-3-karén (**II**) [1].

2.1.2. Aliciklusos β-aminosav származékok farmakológiai jelentősége

Az aliciklusos β-aminosav származékok (aminosavak, aminoészterek, savamidok, 1,3-aminoalkoholok) számos esetben önmagukban is jelentős farmakológiai hatással rendelkezhetnek.^{71,78,95}

Az aliciklusos β-aminosavak közül kiemelkednek az antifungális illetve antibakteriális hatású származékok. Az első ilyen vegyület az 1970-es években racém formában már előállított, enantiomertiszta formában a *Bacillus cereus* és *Streptomyces setonii* törzsekből japán kutatók

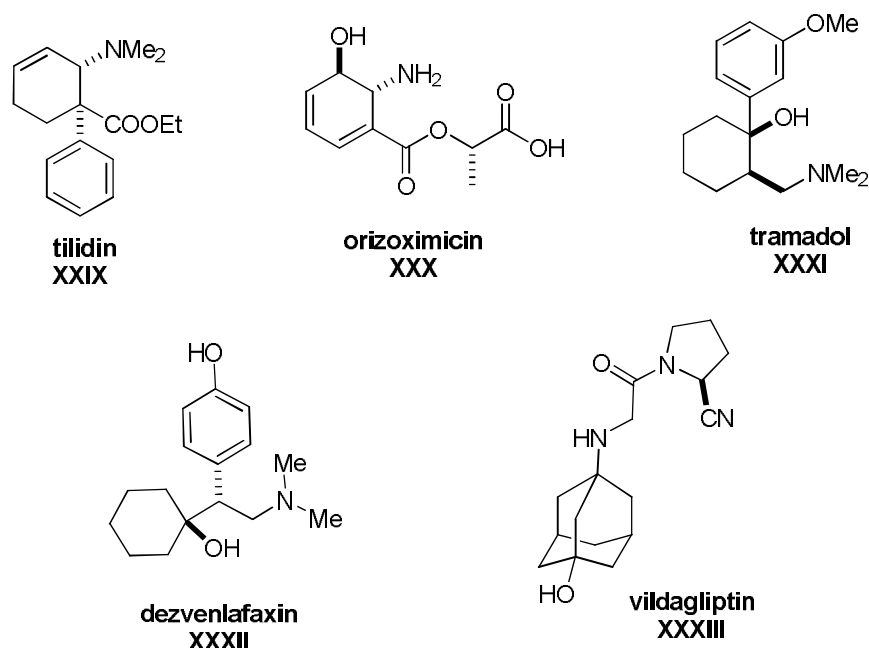
által izolált és vizsgált *ciszpentacin* (**XXVI**, (1*R*,2*S*)-2-aminociklopentánkarbonsav) volt, mely kifejezett gombaellenes hatást mutat különböző *Candida* fajokkal (*Candida albicans*, *Candida neoformans* stb.) szemben (4. ábra).^{96–98} Az elmúlt két évtizedben számos *ciszpentacin* analóg szintéziséről és farmakológiai vizsgálatáról számoltak be, melyek közül antifungális hatás szempontjából a legjelentősebb az exometilén funkciót tartalmazó származék, az (1*R*,2*S*)-2-amino-4-metilenciklopentánkarbonsav (**XXVII**, *icofungipen*) és a piridoxin-foszfátáz inhibitor *BAY Y9379* (**XXVIII**).⁹⁵



4. ábra

Az aliciklusos β -aminosav származékok közül is számos rendelkezik figyelemre méltó farmakológiai hatással (5. ábra). Ilyen például az opioid receptorokon ható *tilidin* (**XXIX**, *transz*-2-dimetilamino-1-fenil-3-ciklohexénkarbonsav-etilészter),^{99,100} illetve a 3-hidroxi-antranilsav származékként is felfogható antibakteriális hatású *orizoximicin* [**XXX**, (*S*)-2-((5*R*,6*R*)-6-amino-5-hidroxiciklohexa-1,3-dienkarboniloxi)-propionsav].^{101–103}

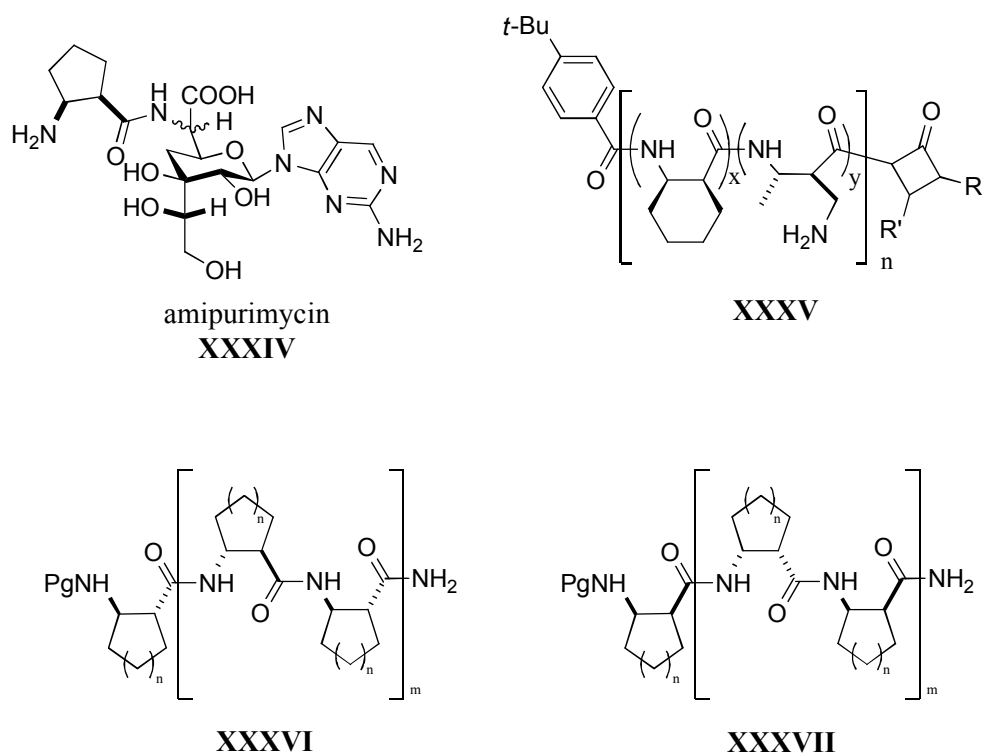
Az aminosavakból formálisan levezethető 1,3-aminoalkoholok közül pedig már gyógyszerként is forgalomba került és elterjedten használt vegyületek az analgetikus hatású *tramadol* (**XXXI**),^{104,105} az antidepresszív hatású *dezvenlafaxin* (**XXXII**),¹⁰⁶ illetve a DPP-4 enzim gátlásával ható antidiabetikum, a *vildagliptin* (**XXXIII**).^{107–109}



5. ábra

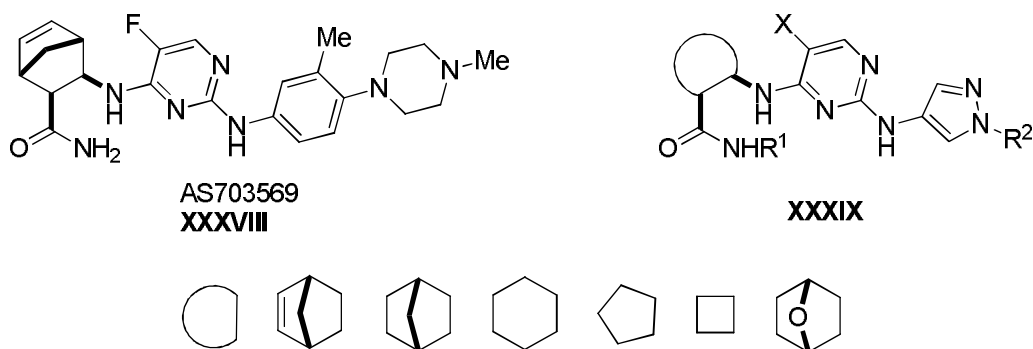
2.1.3. Aliciklusos β -aminosav származékok, mint komplex, bioaktív vegyületek építőelemei

A karbociklusos β -aminosavak nemcsak önmagukban, mint kismolekulák bírnak jelentős farmakológiai hatással, hanem gyakran alkalmazott királis építőelemek lényegesen komplexebb szerkezetű bioaktív vegyületek szintézise során is. Ilyen például *ciszpentacint*, mint β -aminosav építőelemet magában foglaló antibiotikus hatású *amipurimicin* (XXXIV, 6. ábra).^{110,111} A nyíltláncú és aliciklusos β -aminosavak, mint α -aminosav helyettesítők, beépítése peptidekbe, illetve oligopeptidekbe (pl. XXXV) napjainkban a β -aminosavak alkalmazásának egyik legdinamikusabban fejlődő területét jelenti. Gellman és munkatársai mintegy két évtizede számoltak be először arról, hogy a *transz*-2-aminociklopentán- és ciklohexán-karbonsavból szintetizált homo-oligomerek stabil helikális szerkezettel rendelkeznek (XXXVI).^{112,113} Ezzel szemben a *cisz*-izomerekből felépülő homo-oligomerek (XXXVII) stabil ún. redős szerkezetekkel bírnak (6. ábra). Az aliciklusos β -aminosavak alkalmas megválasztásával (illetve esetleges további nyíltláncú β -aminosavak, valamint megfelelő α -aminosavak szekvenális beépítésével) jól definiálható, tetszőleges másodlagos szerkezetű β -peptidek felépítésére nyílik lehetőség, melyek enzimekkel szemben ellenálló, peptid-típusú gyógyszermolekulák, ioncsatornák stb. előállítását teszik lehetővé.^{72,114}



6. ábra

Az elmúlt évtizedben a β -aminosav származékok egyik ígéretes kutatási területe volt a heteroaromás gyűrűrendszerekkel szekvenciálisan kapcsolt mono- és biciklusos β -aminosavamid szerkezeti elemeket tartalmazó olyan vegyületek előállítása, amelyek inhibitorai mind KDR-nek (=VEGF: a tumor sejt vaszkularizációjáért felelős faktora) mind az Aurora kináz B-nek (a mitózis alatt a sejtosztódásban fontos szerepet játszó fehérje) (**XXXVIII** és **XXXIX**, 7. ábra).^{115–117} E vegyületek szintézise során aliciklussal, illetve biciklussal kondenzált β -laktámokból 3 lépésben előállított β -aminokarboxamid kulcsintermedierekből indultak ki.



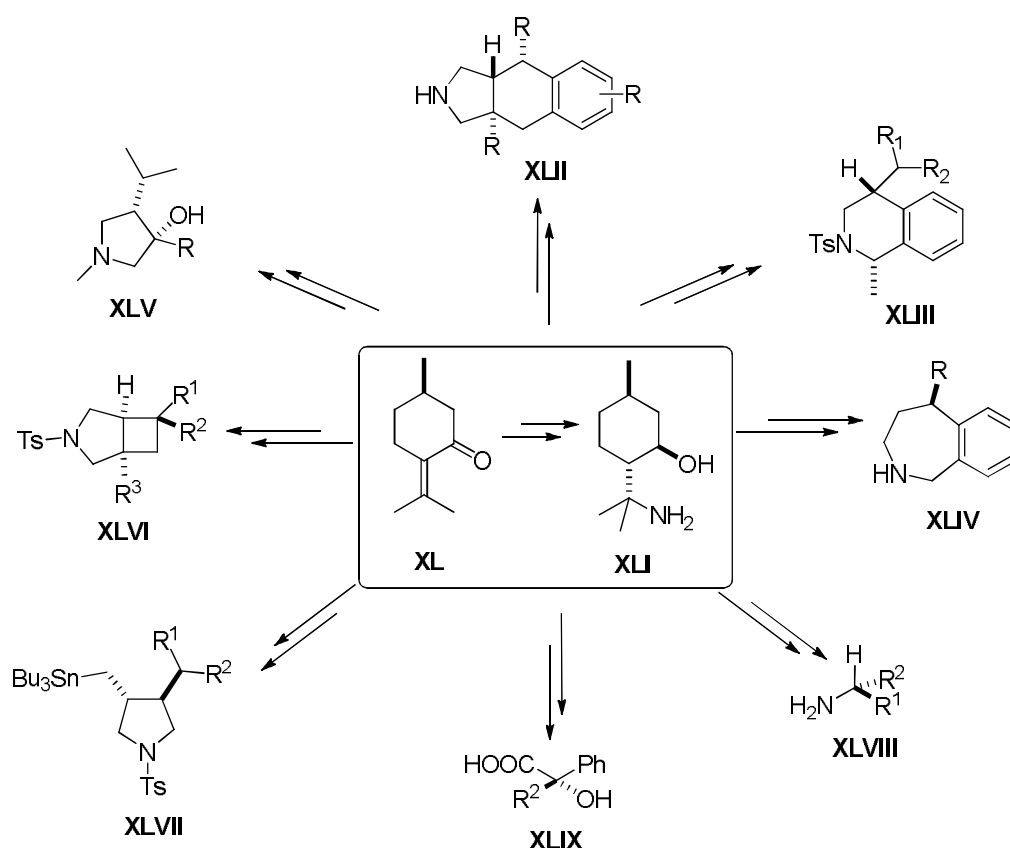
$R^1 = \text{H, Me, ciklopropil, 2-hidroxietyl}$; $R^2 = \text{Me, Et, CH}_2\text{Ph, piperidil, pirrolidil stb.}$
 $X = \text{Cl, F, CF}_3\text{OMe, NO}_2, \text{BrCONH}_2$

7. ábra

2.1.4. Aliciklusos β -aminosav származékok és 1,3-aminoalkoholok, mint enantioszelektív szintézisek katalizátorai

Bár, mint korábban bemutatásra került, a β -aminoészterek kiváló kiindulási anyagai 1,3-aminoalkoholoknak, az irodalomban számos alternatív úton előállított királis, monoterpénvázás 1,3-aminoalkohol nyert rendkívül széleskörű felhasználást egyrészt bioaktív vegyületek kiindulási anyagaként, másrészt királis segédanyagként, illetve katalizátorként.^{68,74}

Közülük talán a legismertebb az Eliel és He által 1984-ben a (+)-pulegonból (**XL**) 3 lépésben, a benzilamin Michael-addíciójával kapott keto-amin nátrium-tetrahidridoborátos redukcióját követő Pd/C katalizálta reduktív debenzilezéssel előállított (-)-8-aminomentol (*ún.* Eliel-szinton, **XLI**).¹¹⁸ E vegyületet és *N*-alkil szubsztituált analógjait széles körben alkalmazták, elsősorban királis segédanyagként változatos szerkezetű *N*-tartalmú heterociklusok [pl. benzo[*f*]izoidolok (**XLII**),¹¹⁹ 1,4-diszubsztituált tetrahidroizokinolinok (**XLIII**),¹²⁰ 5-alkil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benz[*c*]azepinek (**XLIV**),¹²⁰ 3,4-diszubsztituált pirrolidinek (**XLV** és **XLVI**)^{121–123} tributilón-funkcionalizált pirrolidinek (**XLVII**)],¹²⁴ illetve királis aminok (**XLVIII**)^{125,126} és α -hidroxi-karbonsavak (**XLIX**)¹²⁷ előállítására (8. ábra).

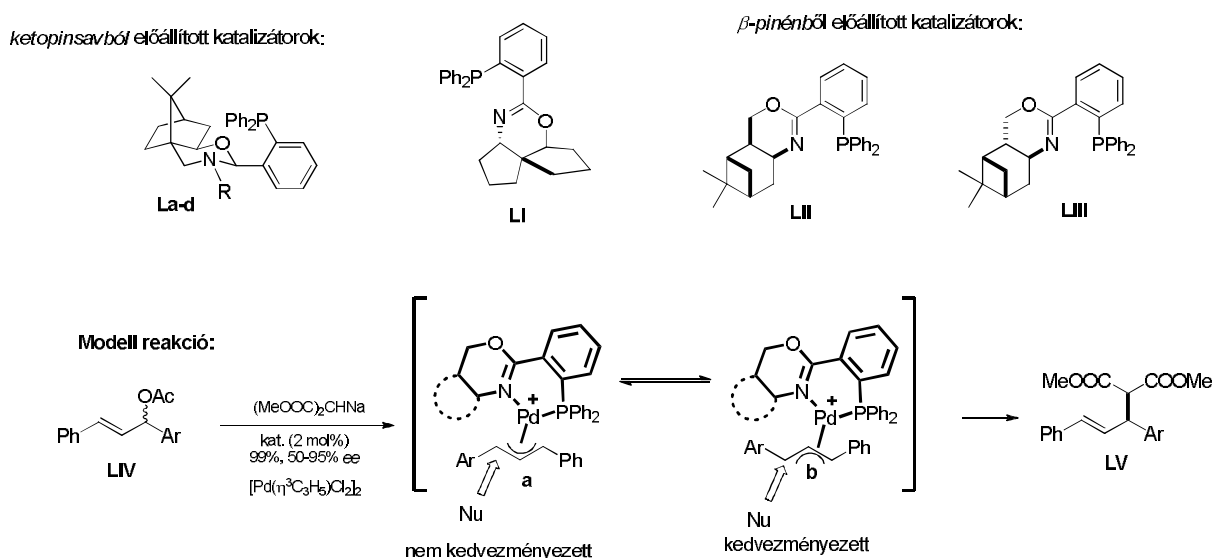


8. ábra

Az elmúlt negyed évszázadban a (+)-pulegon mellett számos könnyen hozzáférhető monoterpén illetve monoterpén származék (fenchon, verbenon, α - és β -pinén, kámfor, menton stb.) szolgált kiindulási anyagául 1,3-aminoalkohol-típusú királis segédanyagnak és katalizátornak. Túl az atomhatékonyság szempontjából kevésbé előnyös segédanyagként történő felhasználáson, a monoterpénvázás 1,3-aminoalkoholok és a belőlük előállított 1,3-heterociklusok, elsősorban 1,3-oxazinok, gyakran használt királis katalizátorai a legkülönbözőbb kémiai átalakításoknak.^{68,74}

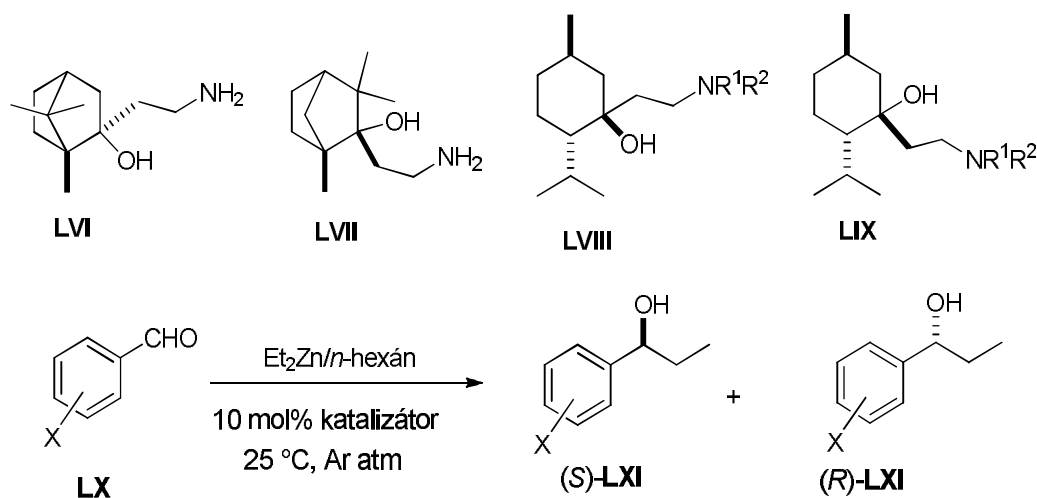
Mino és *mtsai* ketopinsavból (kámfor-szulfonsavból egy lépésben elkészíthető (1*S*)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptán-1-karbonsav) három lépésben kámforvázás 1,3-aminoalkoholokhoz jutottak, melyeket 2-difenilfoszfánilbenzaldehyddel kondenzálva az **La-d** oxazinokat kapták.¹²⁸ Az előállított királis foszfino-oxazin származékokat (**La-d**) 1,3-diaril-2-propenilacetát (**LIV**) és dimetil-malonát palládium katalizálta aszimmetrikus allilezési reakciójában vizsgálták, mint enantioszelektivitást elősegítő katalizátorokat (9. ábra). A reakciókörülmények változtatásával sikerült a reakció enantioszelektivitását jelentősen ($ee = 95\%$) növelni, azonban ezzel párhuzamosan nőtt a reakcióidő (24 h-ról 100 h-ra), a kitermelés pedig csökkent (50%).

Keay és *mtsai* egy spirociklusos 1,3-aminoalkoholt $ZnCl_2$ jelenlétében klórbenzolban 2-difenilfoszfínobenzonitrillel reagáltatva két lépésben jutottak el az **LI** triciklusos foszfino-oxazin származékhoz (9. ábra).¹²⁹ Az **LI** vegyületet ugyancsak a fenti említett allilezési reakciójában alkalmazták katalizátorként. Bázisként NaH-et, oldószerként THF-t alkalmazva 99%-os kitermelés és 91%-os enantiomerfelesleget (*S*-enantiomerre) értek el.



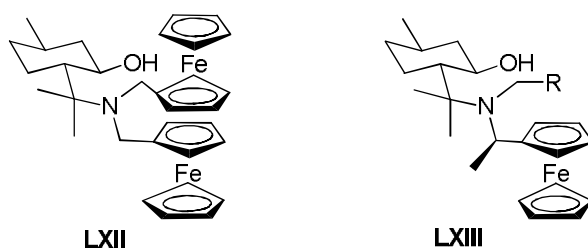
Evans és mtsai (-)- β -pinénből (**III**) pinánvázaz *cisz*- és *transz*-1,3-aminoalkoholokon keresztül 5 lépésben előállított 2'-difenilfoszfino-1,3-oxazin-származékokat (**LII** és **LIII**) vizsgáltak királis katalizátorként ugyanebben a fent bemutatott modell reakcióban (9. ábra).^{130,131} THF-ban kivitelezve a reakciót, a reakcióelegyben 5 mol%-ban katalizátorként jelenlevő *transz* **LIII** vegyület esetén moderált (97%-os kitermelés, *ee* = 64%), míg a *cisz* **LII** vegyület alkalmazása esetén kiváló enantioszelektivitást tapasztaltak (94%-os kitermelés, *ee* = 95%).

Dimitrov és mtsai kámforból és fenchonból, míg *Panev* és mtsai mentonból állítottak elő monoterpénvázaz 1,3-aminoalkoholokat (**LVI** - **LIX**),^{132,133} melyeket benzaldehid és dietil-cink addíciójában alkalmaztak katalizátorként (10. ábra). A kámfor- és fenchonvázaz vegyületek esetében alacsony (*ee* = 9-28%, *R*-szelektivitás), míg a limonénvázaz 1,3-aminoalkoholok esetében lényegesen jobb (*ee* = 15-77%, *S*-szelektivitás) enantioszelektivitást tapasztaltak. Utóbbi esetben a katalitikus aktivitás nagymértékben függött az 1-es helyzetű hidroxilcsoport térállásától. A legjobb sztereoselektivitást a **LIX** vegyületek közül az *N,N*-dimetil-származék esetében tapasztalták, míg a **LVIII** diasztereoizomerek nem mutattak királis katalitikus aktivitást a reakció során.



10. ábra

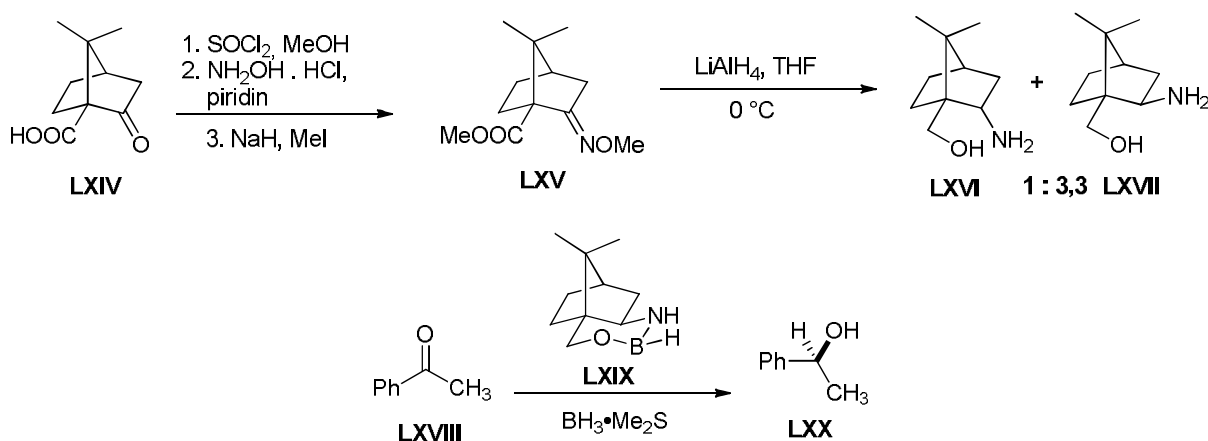
Molina és mtsai ugyanezt a modell reakciót vizsgálva azt tapasztalták, hogy az általuk előállított 8-aminomentol-típusú aminoalkoholok közül a 8-*N,N*-bisz-(ferrocenilmetil)-aminomentolt (**LXII**, 11. ábra) alkalmazva érhető el a legjobb enantioszelektivitás (*ee* = 95%).¹³⁴ Ekkor az *S*-enantimer 1-fenil-1-propanol keletkezett fő termékként. A **LXIII** típusú aminoalkoholok alkalmazása esetén lényegesen gyengébb szelektivitást tapasztaltak.



11. ábra

A legjobb, **LXII** katalizátor alkalmazhatóságának kiterjeszthetőségét vizsgálva azt tapasztalták, hogy a *bisz*-ferrocein szubsztituált 1,3-aminoalkohol szobahőmérsékleten egyaránt nagy enantioszelektivitással katalizálja az aromás, alifás és fémorganikus aldehidek és dietil-cink reakcióját.

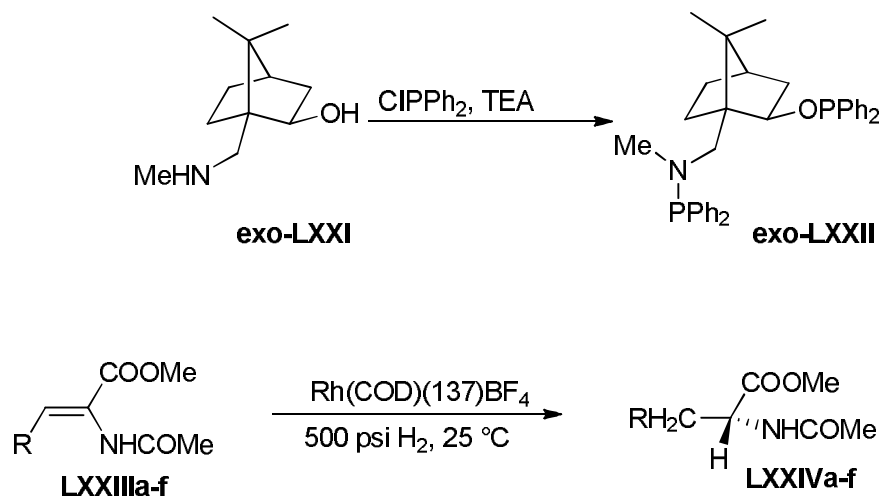
Li és mtsai ketopinsavból (**LXIV**) előállított kámforvázás *exo*-**LXVII** aminoalkoholból boránnal oxazaborinán-származékot (**LXIX**) készítettek, melyet acetofenon (**LXVIII**) enantioszelektív redukciójában katalizátorként alkalmaztak (12. ábra).¹³⁵ Megállapították, hogy az enantioszelektivitás függ a reakcióhőmérséklettől, valamint az aminoalkohol szubsztráthoz viszonyított arányától. A legjobb enantioszelektivitást ($ee = 91\%$, *S*-enantiomer) 50 °C reakcióhőmérséklet, 20 mol% aminoalkohol és $BH_3 \cdot Me_2S$ borán-komplex alkalmazásakor tapasztalták.



12. ábra

A fenti szerzők egy másik munkájuk során a kámforvázás regioizomer 1,3-aminoalkoholt (**LXXI**) klór-difenilfoszfínnal reagáltatva a **LXXII** királis aminoszfín-O-foszfinit származékot kapták (13. ábra), melyet királis katalizátorként alkalmaztak 2-

acetamidofahéjsav-metilészterek (**LXXIIIa-f**) Rh-katalizálta hidrogénezési reakciójában (13. ábra).¹³⁶



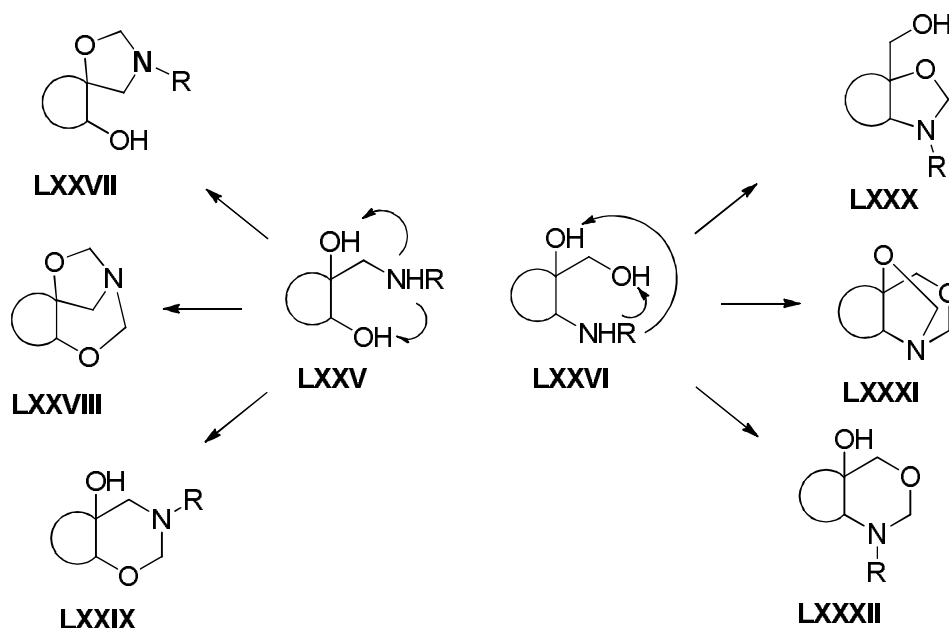
a: $\text{R}=3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; b: $\text{R}=4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$; c: $\text{R}=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; d: $\text{R}=4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4$; e: $\text{R}=\text{Ph}$; f: $\text{R}=2\text{-furyl}$

13. ábra

Megállapították, hogy míg a hőmérsékletnek (0 °C –25 °C) és a nyomásnak csak csekély hatása van a reakció enantioszelektivitására, addig az oldószer szerepe lényegesen nagyobb. A katalitikus redukció során a legjobb enantioszelektivitást aceton alkalmazásával érték el ($ee = 77\text{-}85\%$, *R*-szelektivitással).

2.2. Nyíltláncú és aliciklusos aminodiolkok

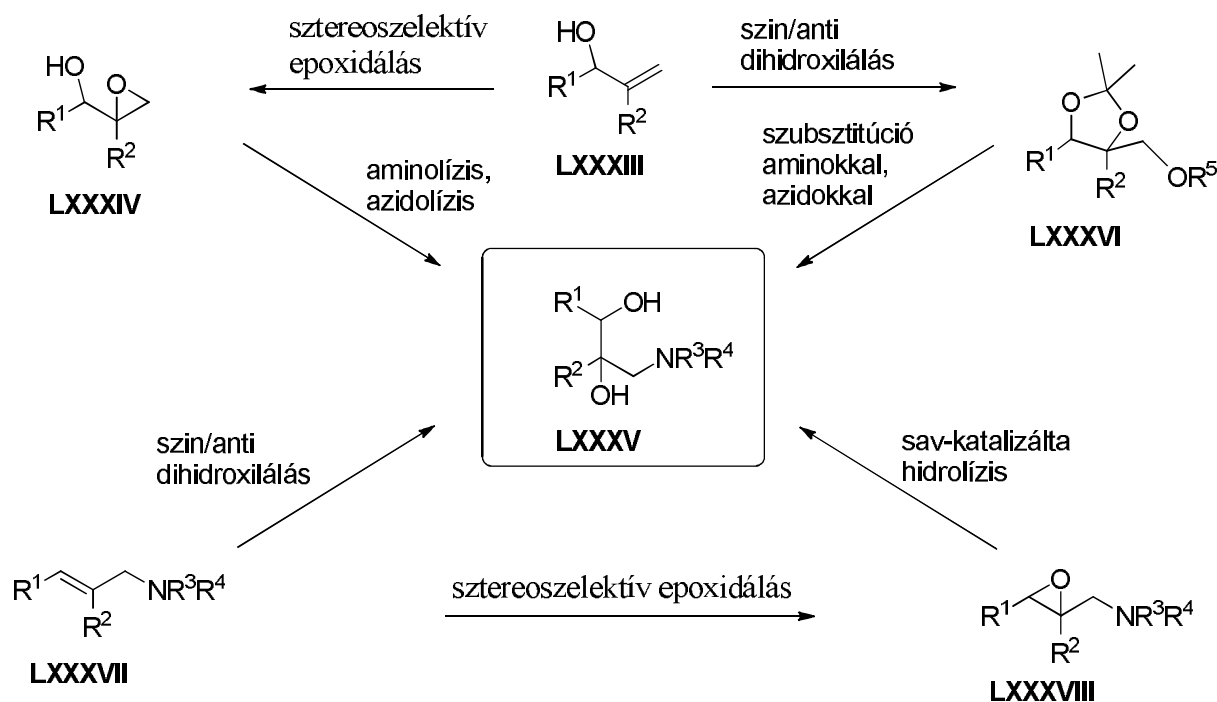
Az SZTE Gyógyszerkémiai Intézet fő kutatási irányvonalába tartozó telített 1,3-heterociklusok gyakran használt kiindulási anyagai az 1,2- illetve 1,3-aminoalkoholok, melyek kombinációjaként foghatók fel a természetben is nagyszámmal előforduló 3-amino-1,2-diolkok. E vegyületek szerkezetükből adódóan változatosan felhasználható építőelemek, melyek az 1,2- és 1,3-aminoalkoholok előnyös tulajdonságait egyaránt hordozzák, és lehetőséget nyújtanak változatos oxazolidin, illetve 1,3-oxazin gyűrűt, vagy ezek kombinációit tartalmazó, bonyolultabb 1,3-heterociklusok szintézisére is attól függően, hogy az amino funkciós csoport mellett melyik hidroxilcsoport vesz részt a gyűrűzárásban (14. ábra).^{137–143}



14. ábra

2.2.1. Nyíltláncú és aliciklusos 3-amino-1,2-diolk sztereoszelektív előállítása

Az aminodiolk népszerűségéhez nagyban hozzájárul, hogy a három funkciós csoport sztereoszelektív kialakítására nagyszámú eljárás ismert. Attól függően, hogy milyen sorrendben alakítjuk ki az egyes funkciós csoportokat, lehetőségünk nyílik mind az egyes izomerek (enantiomerek, diasztereomerek) szelektív előállítására, de ugyancsak lehetséges az egyes hidroxil illetve az amino funkciós csoport szelektív funkcionálizálása vagy védelme is.^{144–149} A 15. ábra néhány fontosabb szintézis utat mutat be a teljesség igénye nélkül, elsősorban az értekezés témakörébe tartozó 3-amino-1,2-diolk szintézisére vonatkozóan. A megfelelő allilalkohol LXXXIII sztereoszelektív epoxidálását (pl. Sharpless-féle epoxidáció) követően a kapott LXXXIV oxirán gyűrű felnyitása különböző *N*-nukleofilekkel (pl. *primer* vagy *szekunder* aminokkal, aziddal) változatos, *primer*, *szekunder* vagy *tercier* amino funkciót tartalmazó aminodiolkat (LXXXV) eredményezhet.^{145,150} Ugyancsak az allilalkoholból kiindulva, az *O*-mezil, ill. *O*-tozil aktiválást, majd *szin* vagy *anti* dihidroxilálást^{151,152} (LXXXVI) követően Mitsunobu reakcióval, és a keletkező azid redukciójával is analóg aminodiolkat kaphatunk. Egy alternatív szintézis lehet a megfelelő *N*-szubsztituált, ill. védett allilaminok (LXXXVII) *szin* vagy *anti* dihidroxilálása, vagy epoxidálást követően a keletkező α,β -epoxiamin (LXXXVIII) hidrolízise.^{147–149} Természetesen számos további lehetséges út ismert és alkalmazott.



15. ábra

2.2.2. Nyíltlancú és aliciklusos aminodiolok farmakológiai jelentősége

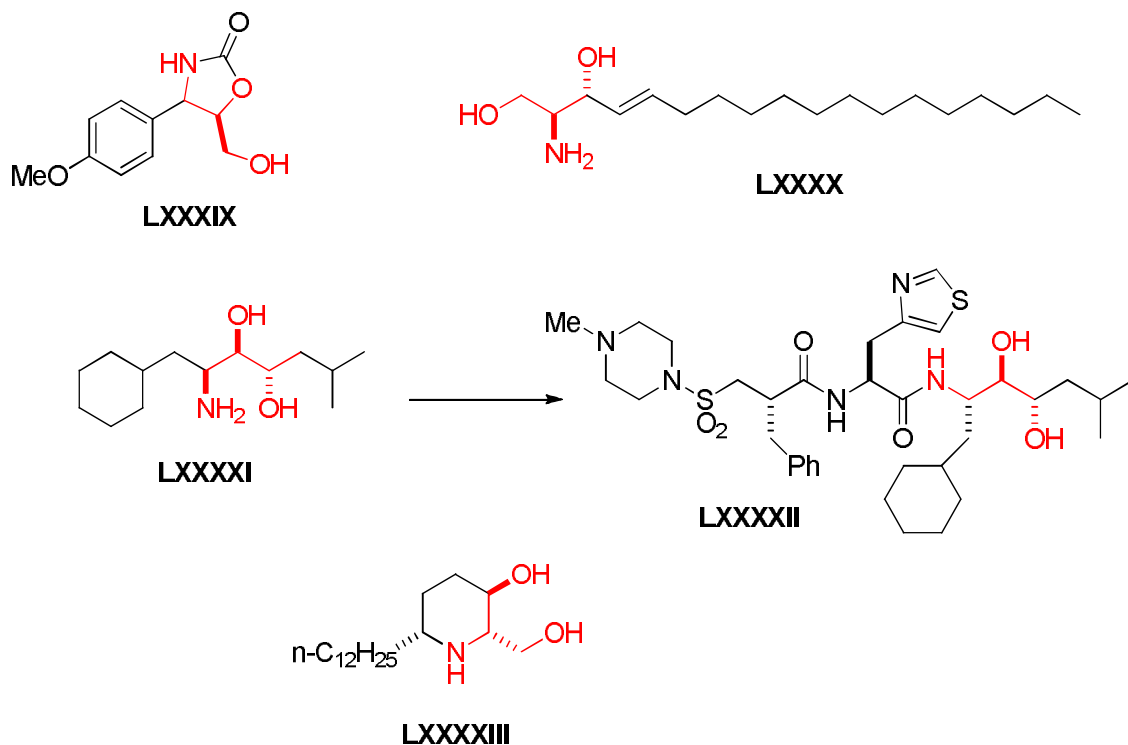
A nyíltlancú 3-amino-1,2-diol származékok között számos jelentős biológiai aktivitással rendelkező vegyületet találunk.^{137,140,142,143,153–163} Ilyen, és talán az egyik legrészletesebben tanulmányozott aminodiol származék a *Sterptomyces* fajokból Osada és mtsai által 1998-ban izolált, citokin modulátor hatással rendelkező *citoxazon* (**LXXXIX**, 16. ábra), melynek több enantioszelektív szintézisét is kidolgozták, emellett számos epimerjét (enantiomerje, *epi-citoxazon*, *izocitoxazon* stb.) és nagyszámú származékát is előállították és behatóan vizsgálták.^{140,153–155,157,164,165}

A sejtmembrán felépítésében résztvevő *szfingolipidek* alkotóeleme az aminodiol szerkezeti elemet hordozó *szfingozin* (**LXXXX**),^{159,166,167} melynek közeli analógja a *fingolimod* Gilenya[®] néven a szklerózis multiplex kezelésére bevezetett gyógyszer.¹⁴³

Ugyancsak nyíltlancú származék az ún. Abbot-aminodiol (**LXXXXI**), melynek előállításáról és renin inhibitor hatásáról Alexander és mtsai számoltak be.^{168,169} A fenti aminodiol kiváló kiindulási anyagául szolgált további farmakológiai szempontból is jelentős vegyületeknek, mint például a vérnyomáscsökkentő hatású, második generációs renin inhibitor *A-72517* (Zankiren, **LXXXXII**).¹⁶¹

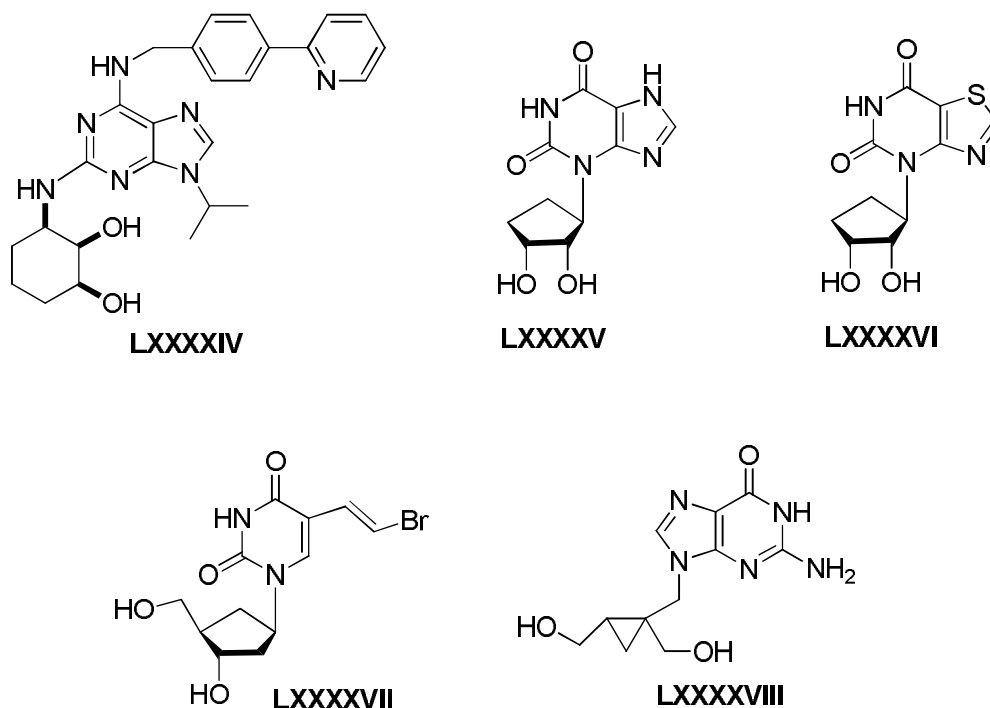
Bár nem 3-amino-1,2-diol, de ugyancsak farmakológiai szempontból jelentős természetes, aminodiol típusú vegyület a *Prosopis africana* leveléből korábban izolált és

számos szerző által 6-10 lépésben előállított, fájdalomcsillapító hatással rendelkező (-)-deoxoprozofillin (**LXXXXIII**).^{137,142,156,170}



16. ábra

A karbociklusos aminodiolk és az azok közvetlen előanyagainak számító α,β -epoxialkoholok gyakran használt kiindulási anyagai farmakológiai szempontból is jelentős nukleozid analógoknak.^{158,162,171–177} E vegyületek szintézisére számos alternatív módszert dolgoztak ki: egyaránt gyakran alkalmazott út a megfelelő trihidroxi vegyület diol funkciójának védését követő szabad hidroxilcsoport aktiválása, majd kapcsolása a megfelelő aktivált bázissal, illetve ugyancsak gyakran alkalmazott eljárás a megfelelő aliciklusos aminodiolk szintézisét követően az aminocsoporton a pirimidin vagy purin bázis egyedi kiépítése. Az így előállított karbociklusos nukleozid analógok változatos farmakológiai hatással rendelkeznek. Ismert jelentős daganatellenes hatású vegyület e családban, ilyen például a ciklin-függő kináz gátló hatású **LXXXXIV**,¹⁵⁸ vagy az *S*-adenozilhomocisztein-hidroláz (SAH-áz) gátló hatású karbociklusos izoxantozin származék **LXXXXV** és **LXXXXVI**.¹⁷² Ugyancsak nagy számban ismertek vírus ellenes hatású nukleozid analóg aminodiolk származékok, mint például a *varicella-zoster* vírus ellenes hatású **LXXXXVII**,¹⁷⁷ vagy az I. típusú *herpes simplex* vírus (HSV-1) ellenes hatású **LXXXXVIII** (17. ábra).⁴⁷

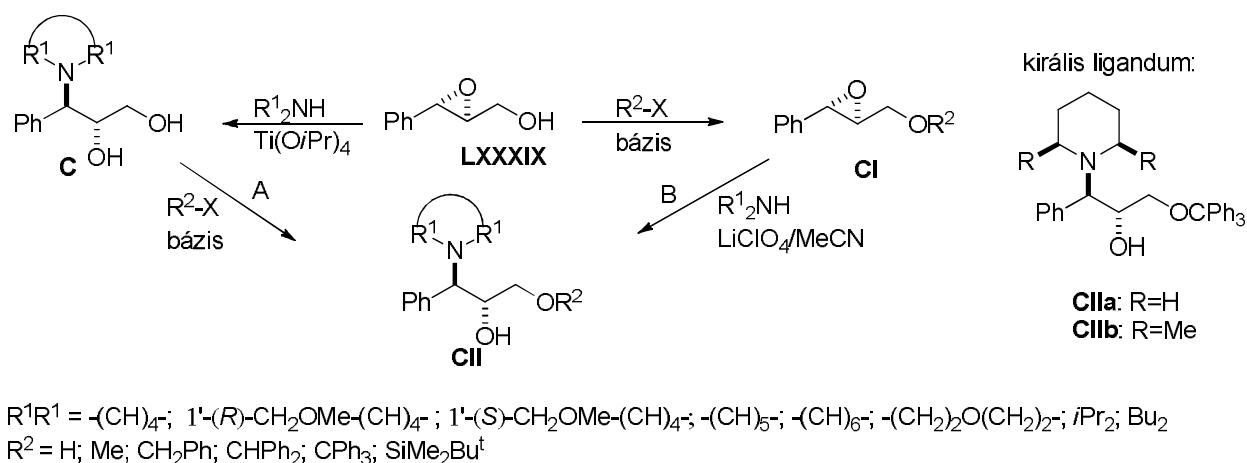


17. ábra

2.2.3. Aliciklusos és nyíltláncú aminodiolok, mint enantioszelektív szintézisek építőelemei és katalizátorai

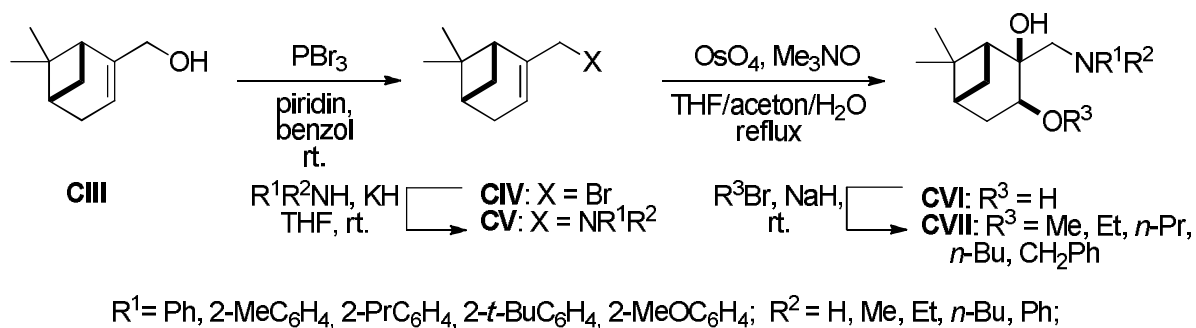
A nyíltláncú aminodiol származékok viszonylagosan könnyű előállíthatóságuk és nagyfokú funkcionizálhatóságuknak köszönhetően méltán népszerű királis katalizátorok a legkülönbözőbb sztereoszelektív átalakításokban.^{141,178–180}

A nyíltláncú 3-amino-1,2-diolok szintézisére és alkalmazására példaként említeném Vidal-Ferran és mtsai munkáját, akik nagy tagszámú enantiomertiszta (1*R*,2*R*)-1-dialkilamino-1-fenil-3-alkoxi-2-propanol típusú vegyülettárat (**CII**) állítottak elő a Sharpless-féle enantioszelektív epoxidálással fahéjalkoholból kapott 2,3-epoxialkohol származékából (**LXXXIX**) kiindulva (18. ábra).¹⁴⁵ Az így előállított vegyületek a katalizátorokként korábban rendkívül elterjedten használt 1,2-aminoalkohol szerkezet mellett egy további koordinációs kötőhelyként szóba jöhető hidroxil, illetve alkoxi funkciós csoporttal rendelkeznek, és sikeresen alkalmazták őket katalizátorként dietil-cink és benzaldehid reakciójában (*ee* = 91% a **CIIa**, és *ee* = 95% a **CIIb** vegyület esetében). Az extra hidroxil-, illetve alkoxycsoport koordinációs szerepét DFT molekula modellezési számításokkal is alátámasztották, ezek alapján pedig szerkezet optimalizálását és a reakció további aldehidekre történő kiterjesztését is végrehajtották.



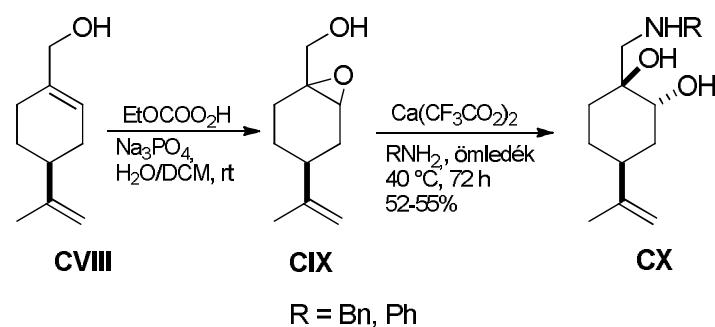
18. ábra

Cherng és mtsai 3-fogú pinánvázás, 1,2,3-triol, illetve 3-amilamino-1,2-diol-típusú ligandumokat alkalmaztak sikeresen enantioszelektív átalakításokban. Jó enantioszelektivitást értek el egyrészt prokirális ketonok redukciója, másrészt dietil-cink aromás aldehidekre történő addíciója során.¹⁸¹ Az anilin-típusú aminodiol katalizátorok (**CVI** és **CVII**) előállítását mirtenolból (**CIII**) a megfelelő allil-bromid származék (**CIV**) aromás aminokkal végzett aminálását követően, OsO_4 - Me_3NO rendszer segítségével végrehajtott *szin*-dihidroxilálással valósították meg (19. ábra).



19. ábra

Outoch és mtsai ugyancsak monoterpénvázás 3-amino-1,2-diolok (**CX**) előállításáról számoltak be, melyeket a kereskedelmi forgalomban kapható olcsó monoterpén származékból, (*S*)-perillalkoholból (**CVIII**) kiindulva, egy diasztereoselektív epoxidálást követően a kapott **CIX** epoxiperillalkohol kalcium-trifluoroacetát jelenlétében, funkciós csoport átrendeződése mellett végbemenő aminolízisével állítottak elő (20. ábra).¹⁸²

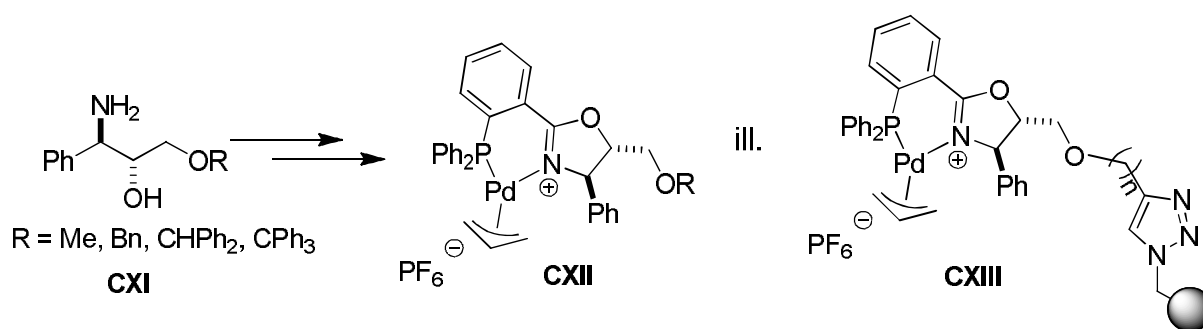


20. ábra

Az aminodiolok direkt katalitikus felhasználása mellett, azok gyűrűzárt származékai is elterjedten alkalmazott királis katalizátorok a legkülönbébb sztereoselektív átalakításokban.^{138,141,180} Az aminodiolok gyűrűzárása az irodalom szerint legtöbbször regioszelektíven végrehajtható, és a nyíltláncú vegyületek esetében többségében hidroximetil szubsztituált oxazolin, illetve oxazolidin származékok keletkeznek.

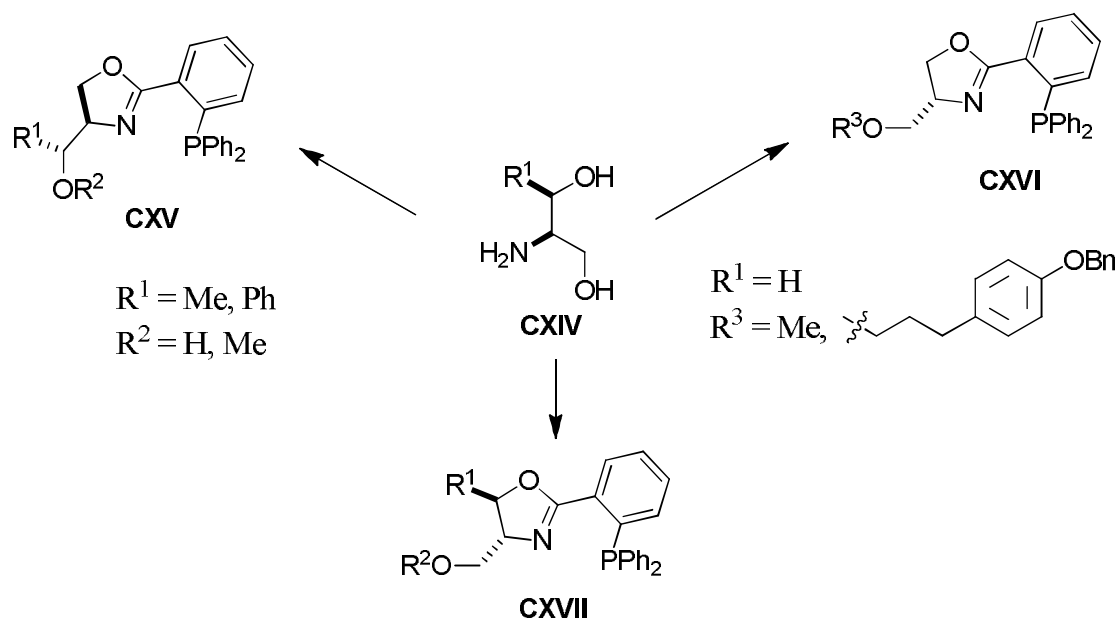
Popa és mtsai¹⁴¹ 4-aryl-5-alkoximetil szubsztituált, 3-amino-1,2-diolkból (**CXI**) levezethető palládium-foszfino-oxazolin komplexek (**CXII**) szintéziséről és alkalmazásáról számoltak be enantioszelektív allil-alkilezési reakciókban (9. és 21. ábra). A dimetil-malonát és (*E*)-1,3-difenil-2-propenil-acetát modellreakciójában optimálisnak bizonyult katalizátort (**CXII**, $R = \text{Me}$) kiválasztva és 2,5 mol% mennyiségben alkalmazva alifás, aromás, illetve aliciklusos acetoxi-allil rendszerek alkilezése során közepestől kiváló enantioszelektivitást tapasztaltak.

Ugyancsak Popa és mtsai számoltak be analóg, de az alkoximetil csoporton keresztül szilárd hordozóra kötött palládium-foszfino-oxazolin komplexek (**CXIII**) folyamatos áramú reaktorban történő sikeres alkalmazásáról enantioszelektív allil-aminálási reakciókban (21. ábra).¹⁵⁰



21. ábra

Frölander és mtsai, valamint Chen és mtsai ugyancsak a közelmúltban számoltak be 2-amino-1,3-diol típusú aminodiolokból (**CXIV**) regioszelektív gyűrűzárásokkal előállított palládium-foszfino-oxazolin komplexek (**CXV-CXVII**) szintéziséről és alkalmazásáról enantioszelektív allil-alkilezési reakciókban (22. ábra).^{139,183}



22. ábra

A 22. ábrán bemutatott vegyületekkel rokon, L-szerinből előállított, foszfino-oxazolin típusú katalizátorok irídiummal képzett komplexeit pedig Franzke és mtsai alkalmazták sikerrel *para*-szubsztituált sztilbénszármazékok, valamint acetofenon-*N*-fenilimin sztereoszelektív hidrogénezési reakcióiban.^{184,185}

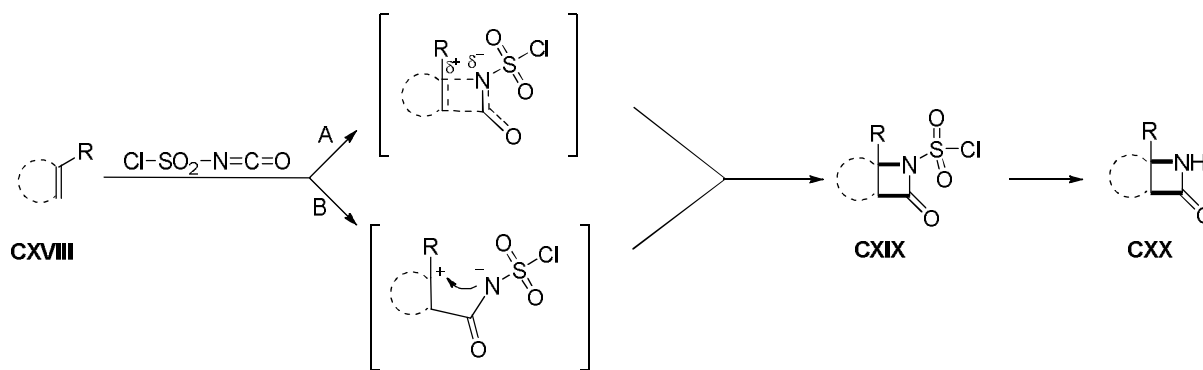
3. Eredmények

3.1. Monoterpénvázas β - és γ -aminosav származékok előállítása és átalakításai

Az értekezés első részében monoterpénvázas β - és γ -aminosavak, illetve ezekből levezethető β -aminosav amidok, 1,3-aminoalkoholok, 1,3-diaminok és 1,3-diolk monoterpénekből, monoterpénvázas alkoholokból és aldehidekből történő előállítását tárgyalom. Ugyancsak ebben a fejezetben kerül sor a fenti bifunkciós vegyületekből előállított, monoterpénvázzal kondenzált 1,3-heterociklusok, β -laktámok előállításának, valamint az 1,3-aminoalkoholok és 1,3-diolk katalizátorként történő alkalmazásának bemutatására, és a farmakológiai szempontból érdekes vegyületek ismertetésére.

3.1.1. α -Pinénből, 3-karénből, apopinénből és δ -pinénből kiinduló szintézisek

A β -aminosavak egyik legrészletesebben tanulmányozott és leggyakrabban alkalmazott előállítási útja alkénekből előállított β -laktámokon keresztül vezet, azok sav-, illetve enzimkatalizálta felnyitásával.^{71,76} Maguknak a β -laktámoknak (CXX) a szintézise legtöbbször a Graf által 1966-ban elsőként alkalmazott klórszulfonil-izocianátnak (CSI) alkénekre (CXVIII) történő formális [2+2] cikloaddíciójával valósítható meg (23. ábra).¹⁸⁶ A reakció mechanizmusát az elmúlt évtizedekben nagyon részletesen tanulmányozták, mind a koncertikus, mind a nem koncertikus, 1,4-dipoláros mechanizmus magyarázatára találunk számos *pro* és *kontra* érvet.^{187,188} A cikloaddíció regioszelektivitását alapvetően a stabilabb karbokation kialakulása határozza meg. Kis gyűrűtagszámú, aliciklusos vegyületek esetében pedig minden esetben a *cisz* sztereokémiájú β -laktám gyűrű kialakulását figyelték meg.^{78,186,189,190}

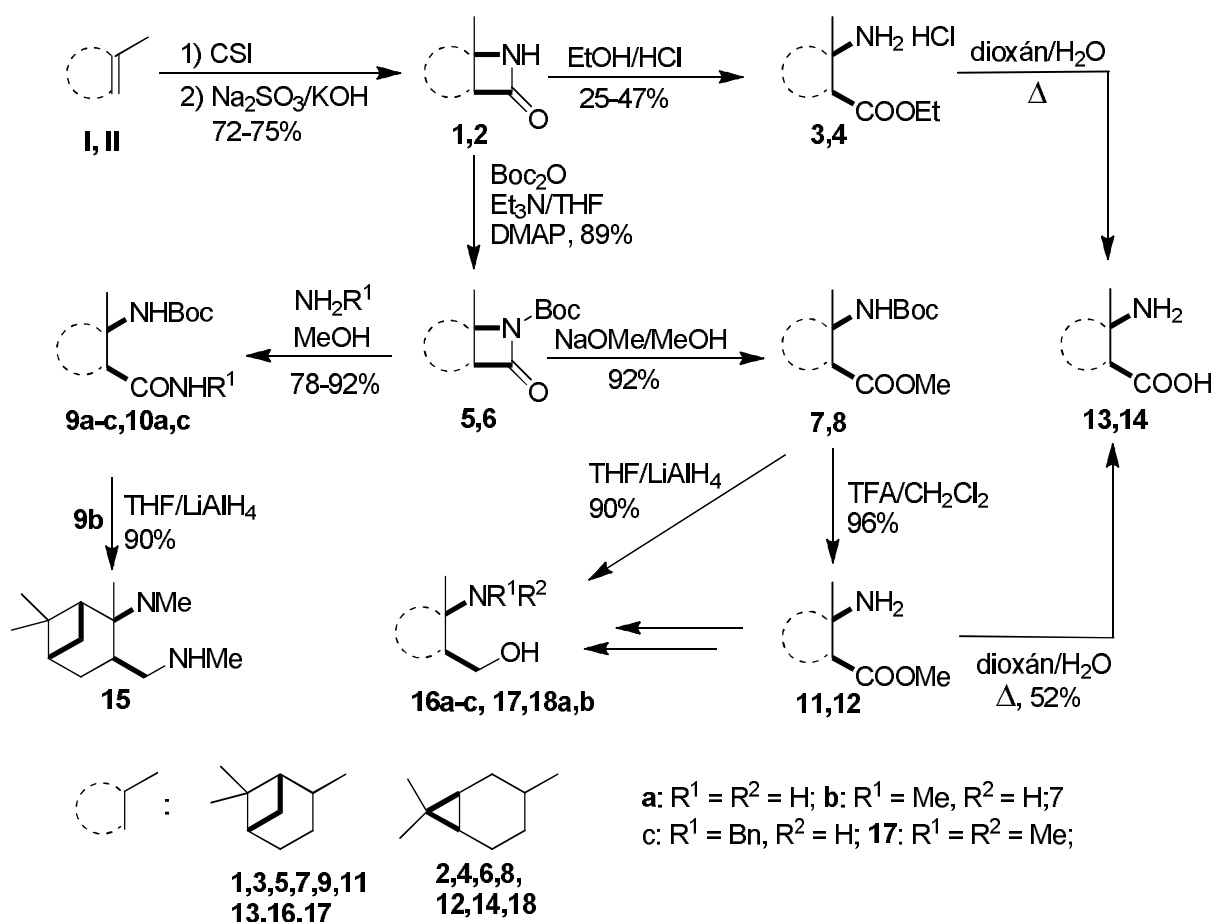


23. ábra

Az 1960-as évek végén, 1970-es évek elején számos kutatócsoport vizsgálta a CSI nyíltláncú és aliciklusos alkénekre történő cikloaddícióját, mely az alkén sajátságaitól függően változatos hozamokkal eredményezett β -laktámokat és/vagy β,γ -telítetlen savamidokat. Három kutatócsoport (Furst és mtsai, Sasaki és mtsai, Malpass) gyakorlatilag egymástól függetlenül és egyidőben publikálta a CSI biciklusos alkénekre, azon belül is monoterpénekre (pl. α -pinénre és 3-karénre) történő cikloaddícióját.^{187,191,192} Megállapították, hogy az addíció mind az α -pinénre, mind a 3-karénre nagyfokú regio- és sztereospecifitással zajlik le, bár α -pinén esetében a köztitermék *N*-klórszulfonil- β -laktám szobahőmérsékleten egy norbornánváz γ -laktámmá rendeződik át, így a reakciót $-73\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, illetve $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végezték el.

3.1.1.1. Monoterpénváz asminosavak előállítása β -laktámokon keresztül

Munkánk első fázisában a fenti reakció tanulmányozása során azt tapasztaltuk, hogy a korábbi körülményes kivitelezésekkel szemben az α -pinén (**I**) és a CSI reakciója szobahőmérsékleten már 1 h reakcióidő alatt, kiváló termeléssel lejártszódott, míg a 3-karén (**II**) esetében lényegesen hosszabb reakcióidő volt szükséges (24. ábra). Ekkor még nem volt jele vázátrendeződésnek, és a klórszulfonil csoport redukzív hidrolízise grammos tételben jó termeléssel szolgáltatva a megfelelő, stabil β -laktámokat (**1**, **2**) [2,3]. A β -laktámok sav katalizálta szolvólízise, mely általános eljárás β -aminosavak és észterek előállítására, esetünkben a vizes sósavas felnyitás során nem vezetett a kívánt β -aminosavakhoz, míg a sav katalizálta etanolízis csak gyenge termeléssel szolgáltatva a megfelelő β -aminoésztereket (**3**, **4**). Ennek oka feltehetőleg a feszített pinán-, illetve karánváz sav katalizálta, könnyű átrendeződése,^{69,193} mely mindkét esetben csak azonosíthatatlan bomlástermékeket eredményezett. Mivel a korábban használatos gyűrűnyitási módszerek nem vezettek eredményre, először Boc-származék (**5,6**) képzéssel aktiváltuk a β -laktám savamid kötését [3,4]. Az így aktivált azetidionokat nukleofil reagensekkel (LiOH, MeOH, NH_2R) reagáltatva már jó termeléssel kaptuk a megfelelő védett aminosavakat, aminoésztereket (**7**, **8**) és amidokat (**9**, **10**). Mivel a védőcsoport eltávolítása után kapott aminoészterek (**11**, **12**) savas hidrolízise ugyancsak eredménytelen volt, az amfoter aminosavakat (**13**, **14**) enyhe körülmények között, az észter bázisokat dioxán/víz 1:1 arányú elegyében melegítve tudtuk elkészíteni (24. ábra).

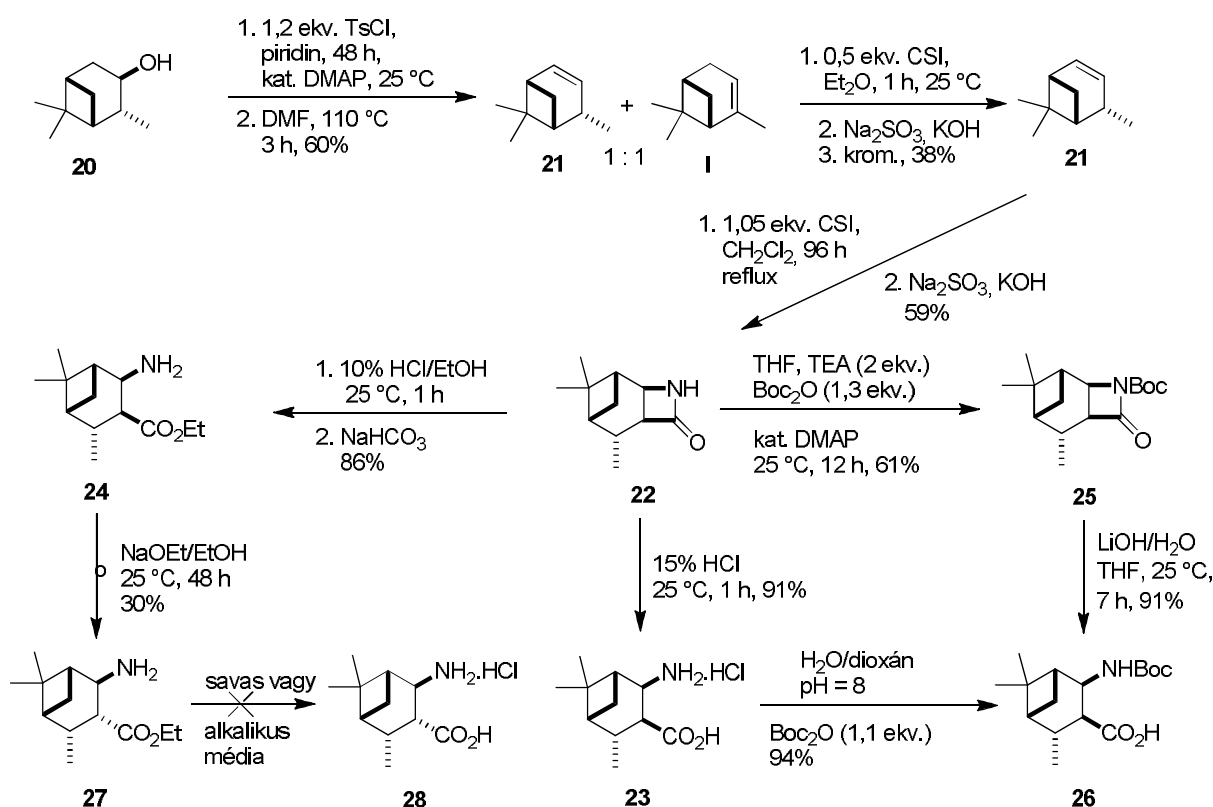


24. ábra

A védett *N*-metil szubsztituált savamid és aminoészter, valamint a β -aminoészterek redukciója a megfelelő *N*-metil szubsztituált és *N*-szubsztituátlan 1,3-diaminokat és 1,3-aminoalkoholokat (**15-18**) eredményezte [2,5]. Utóbbiakból redukatív alkilezéssel a megfelelő *N*-benzil szubsztituált 1,3-aminoalkoholokat (**16c**) is elkészítettük (24. ábra). A 24. ábra a (-)- α -pinénből kiinduló szintéziseket mutatja be, de a kereskedelmi forgalomban ugyancsak elérhető (+)- α -pinénből kiindulva is megvalósítottuk minden, az ábrán feltüntetett vegyület enantiomerpárjának szintézisét, míg a 3-karénből csak egyetlen enantiomer volt elérhető. E vegyületek alkalmazása a 3.1.5. fejezetben kerül bemutatásra.

Mivel részben az irodalmi adatok, részben saját kísérleti eredményeink alapján feltételeztük, hogy a feszített pinán- és karánváz sav katalizálta könnyű átrendeződésében a 2-helyzetű metil csoport kulcsszerepet játszik,^{193,194} a továbbiakban a szubsztituens kedvezőtlen hatásának kiküszöbölésére olyan természetes eredetű monoterpének, valamint azokból β -aminosav származékok előállítását tűztük ki célul, melyek a hátrányos metil szubsztituenst vagy egyáltalán nem, vagy nem a funkciós csoportok szomszédságában tartalmazzák. Ezáltal

egyben a további terveinkben kulcsfontosságú 2-helyzetű aminocsoport sztérikus zsúfoltságának csökkenését is reméltük. Erre lehetőséget nyújtott Rykowski és mtsai munkájának felhasználása. A kereskedelmi forgalomban elérhető (-)-izopinokamfeolt (**20**) *p*-tolilszulfonsav-kloriddal tozilezve, majd az így kapott köztterméket kálium-*terc*-butiláttal melegítve az irodalomban leírtak szerint,¹⁹⁵ bár attól eltérő arányban kaptuk a (+)- α -pinén (**1**) és (+)- δ -pinén (**21**) 1:1 arányú keverékét (25. ábra) [6]. A két termék keletkezése az α -pinén esetében *szin*-eliminációval, míg a δ -pinén esetében E2-mechanizmussal magyarázható. A lengyel szerzők az alkéneket többszöri frakcionált desztillációval választották szét. Mi az előkísérletek alapján azt tapasztaltuk, hogy esetünkben az izomerek elválasztására nem volt szükség, mivel a CSI-vel reagáltatva az α -pinénnel ellentétben, ahol cikloaddíció 1 óra alatt lejátszódott, a δ -pinén esetében 1 óra alatt nem történt mérhető mennyiségben cikloaddíció. Így a reakciót 0,5 ekv. CSI-vel elvégezve a keletkező β -laktám (**1**) mellől a δ -pinén jó hozammal kinyerhető volt az anyalúgból egyszerű desztillációval.

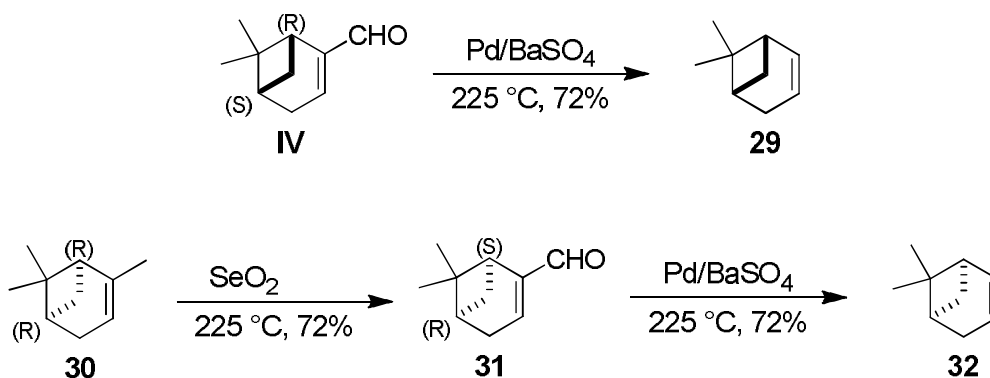


25. ábra

A cikloaddíciót immár a tiszta δ -pinénnel megismételve 96 h forralás után jó termeléssel kaptuk a **22** β -laktámot. Várakozásainknak megfelelően a **22** savkatalizálta gyűrűnyitása a megfelelő β -aminosavat (**23**), aminoésztert (**24**), illetve Boc-védett aminosavat (**26**)

eredményezte (25. ábra). A **24** aminoészter báziskatalizálta izomerizációja várakozásainkkal ellentétben alacsony termeléssel szolgáltatta a megfelelő *transz* izomert (**27**), melynek savas, illetve lúgos hidrolízise nem vezetett a kívánt *transz* aminosavhoz (**28**). A reakciókat a kereskedelmi forgalomban elérhető (+)-izopinokamfeolból elvégezve minden esetben elkészítettük a 25. ábrán bemutatott vegyületek enantiomer párjait is.

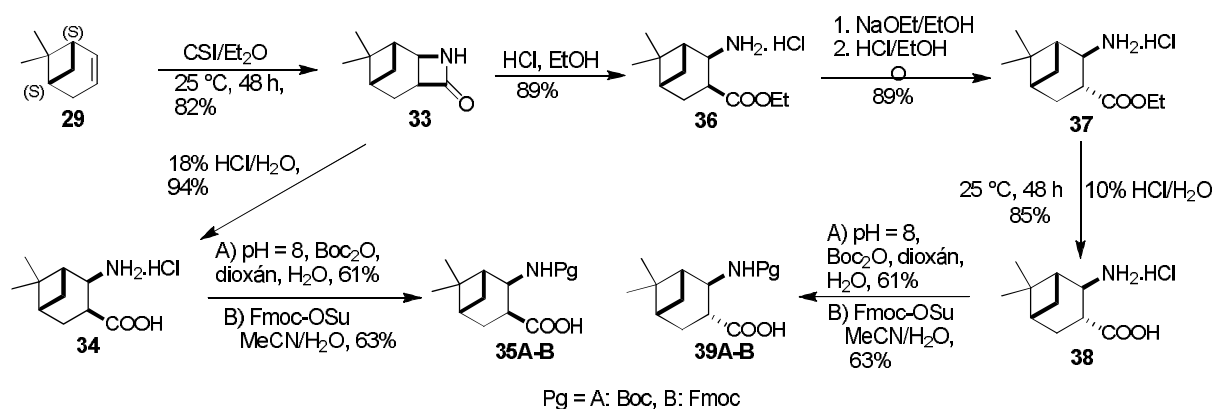
Mivel a pinánváz β -aminosav származékok esetében a funkciós csoportok melletti, illetve azokhoz közeli metil csoport egyaránt kedvezőtlennek bizonyult a biciklusos pinánváz stabilitása, illetve a kapott bifunkciós vegyületek reaktivitása szempontjából, a továbbiakban célul tűztük ki egy ún. dezmetil analógból, az (1*R*,5*S*)-apopinénből (**29**) történő β -aminosav származékok előállítását és vizsgálatát [7,8]. A (-)-apopinént (**29**) a kereskedelmi forgalomban megfelelő enantiomertisztaságban kapható (-)-mirtenalból (**IV**) állítottuk elő irodalmi módszerek továbbfejlesztésével.¹⁹⁶ Itt a kulcslépés az α,β -telítetlen aldehid Pd-katalizálta termikus dekarbonilezése volt. Az enantiomer (1*S*,5*R*)-apopinén (**32**) előállításához szükséges (+)-mirtenal (**31**), mely kereskedelmi forgalomban nem elérhető, szintézisét a (+)- α -pinénből (**30**), szelénium-dioxid katalizálta allil-oxidációval, irodalmi módszereket követve valósítottuk meg (26. ábra).^{197,198} A kiindulási monoterpének enantiomer tisztaságának megfelelően az (1*R*,5*S*)-apopinén enantiomertisztasága *ee* = 94%-nak, míg (1*S*,5*R*)-enantiomer esetében *ee* = 88%-nak adódott.



26. ábra

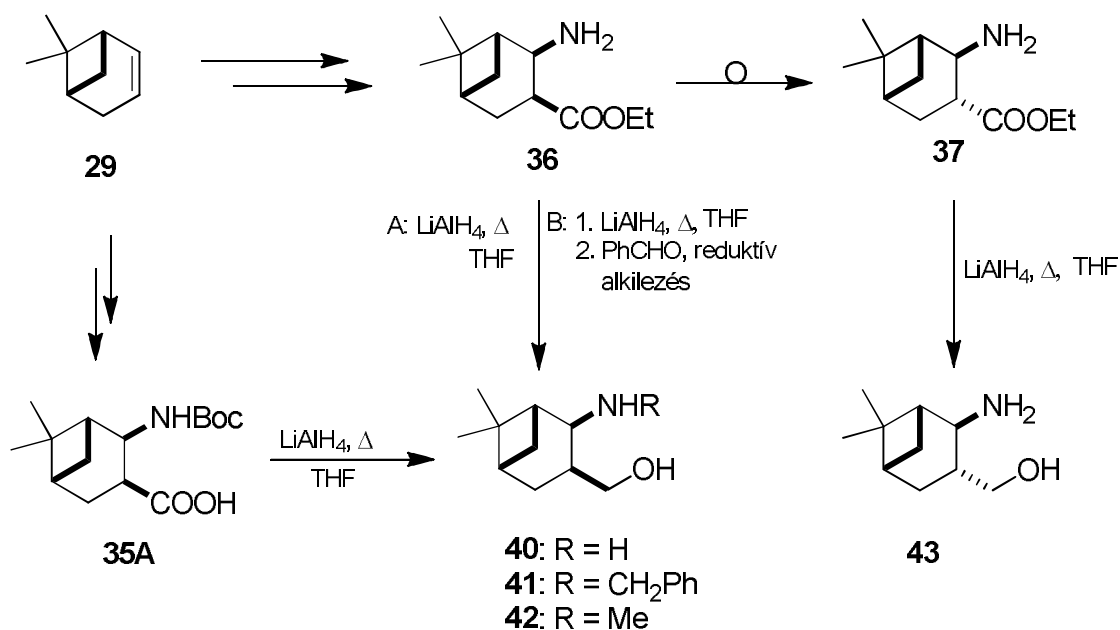
A CSI cikloaddíciója az apopinén esetében az α -pinénhez hasonlóan nagy regioszelektivitással ment végbe, a reakció során a nyers termék ¹H-NMR vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy egyetlen diasztereoizomer (**33**) keletkezett (27. ábra) [7]. A nyers termék β -laktámok enantiomer tisztasága megegyezett a kiindulási alkénnéval, de egyszeri átkristályosítás révén *ee* = >99% tisztaságú (királis GC alapján) azetidinonokat kaptunk. A β -

aminosav származékok szintézisét a továbbiakban (1*R*,5*S*)-apopinénből (**29**) kiindulva mutatom be, bár a legtöbb esetben mindkét enantiomert előállítottuk. A képződő azetidinont (**33**) két úton alakítottuk tovább: 18%-os vizes sósav oldattal gyűrűnyitást hajtottunk végre, ami az α -pinánvázis β -laktámokkal ellentétben, és a δ -pinánvázis β -laktámokhoz hasonlóan itt jó termeléssel lejáródott, és a megfelelő β -aminosavat (**34**) eredményezte (27. ábra). A *primer* aminocsoportot Boc, illetve Fmoc védőcsoporttal védve peptidkapcsolásra alkalmas aminosav származékokhoz jutottunk (**35A-B**). A másik úton, sav katalizálta alkoholizissal szintén a várt gyűrűnyitás történt, így a **36** aminoésztert kaptuk. A *cisz* aminoészter alkalikus körülmények között gyors és teljes izomerizáció során *transz* aminoészterre (**37**) alakult át. Ez lényeges eltérés a cikloalkánvázis analóg *cisz*- β -aminoészterek báziskatalizálta izomerizációjához képest, ahol az egyensúlyi folyamat eredménye általában a *cisz* és *transz* termék keveréke. A *transz* észterből kiindulva savas hidrolízissal a *transz* aminosav hidrokloridot (**38**) képeztük, amit **34** vegyülethez hasonlóan Boc és Fmoc védőcsoporttal védtünk (**39A-B**).



27. ábra

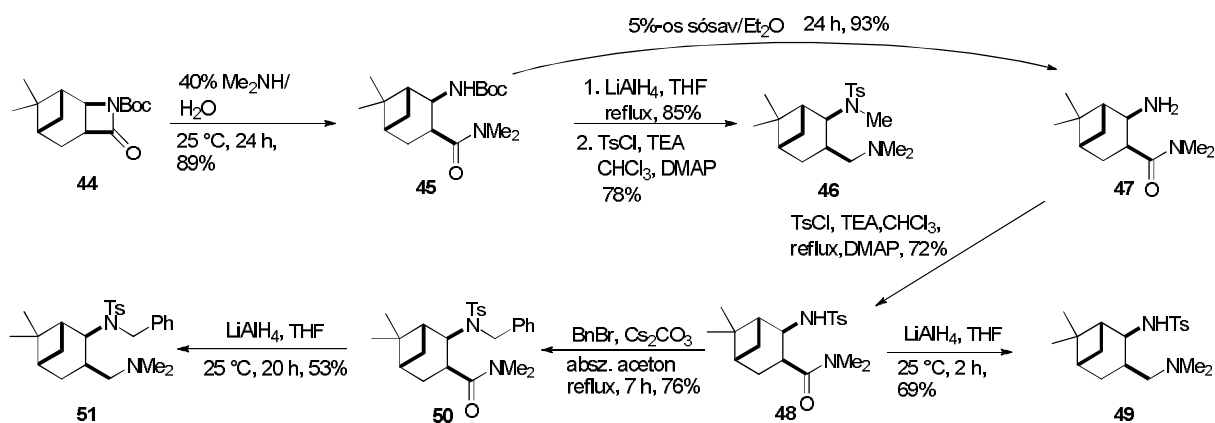
Az aminoészterek redukciójával *primer* aminocsoportot tartalmazó 1,3-aminoalkoholokat állítottunk elő. A védett aminosavak redukciója, illetve a *primer* aminoészterek reduktív alkilezést követő redukciója jó hozammal eredményezte a megfelelő *N*-metil, illetve *N*-benzil szubsztituált 1,3-aminoalkoholokat (**40-43**, 28. ábra) [7-9].



28. ábra

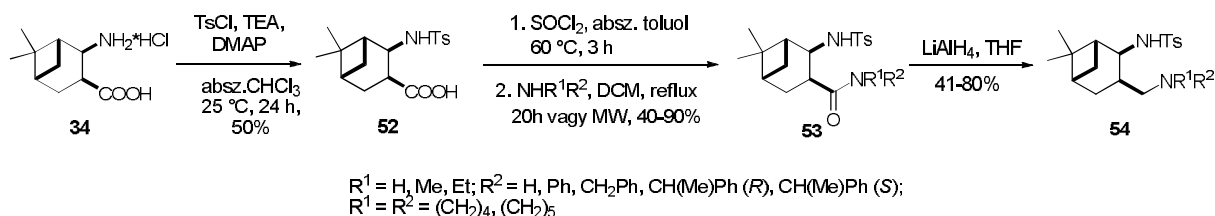
Ugyancsak terveink között szerepelt pinánvázás β -aminosavamid és diamin funkciós csoportokat tartalmazó biciklusok szintézise és alkalmazása. Ez különösen azért tűnt érdekesnek, mert a közelmúltban az irodalomban számos aliciklusos 1,2- és 1,3-diamin származékot sikeresen alkalmaztak a legkülönbözőbb enantioszelektív reakciók királis katalizátoraiként.^{199–206} A 29. és 30. ábrán bemutatott szintézisutak kulcsvegyülete a korábban tárgyalt, (-)-apopinénből (**29**) előállított **33** β -laktám volt, mely kiváló kiindulási anyagként szolgált a β -aminosavamidok és diaminok szintéziséhez is [10]. A β -laktám gyűrűt di-*tert*-butildikarbonáttal aktiváltuk, így az *N*-Boc β -laktám gyűrűnyitása dimetilaminnal enyhe körülmények között is végbement. A **45** védett amid redukciója, majd a kapott rendkívül bomlékony *N,N,N'*-trimetildiamin tozilezése a lényegesen stabilabb **46** származékot eredményezte (29. ábra).

A Boc védőcsoport eltávolításával a *primer* aminocsoportot tartalmazó *N,N*-dimetilamidhoz (**48**) jutottunk, melyből az *N*-tozil- β -aminosavamidok, illetve diaminok szintézisét tozilezést követő LiAlH_4 -os redukcióval valósítottuk meg. A laktám gyűrű nyitása más nukleofillel, például dietilaminnal sikertelen volt, ebben feltehetőleg kulcsszerepet játszott a triciklusos gyűrűrendszer miatt fellépő erős szterikus gátlás.



29. ábra

Alternatív megoldást jelentett a **34** β-aminosavból kiinduló szintézisút, melynek során első lépésben az aminosav tozilezésével a védett aminosavhoz (**52**) jutottunk. Az ezt követő amidálás *in situ* képzett savkloridon keresztül, különböző primer és szekunder aminokkal, illetve ammóniával sikeresen végbement. Az így kapott aminosavamidokat (**53**) redukáltuk, azonban csak a tozilezett, *tercier* bázikus nitrogént tartalmazó diaminokat (**54**) sikerült tisztán izolálni (30. ábra). Az előállított vegyületek, mint királis katalizátorok alkalmazását dietil-cink és aromás aldehidek modellreakciójában a 3.1.5. alfejezetben mutatjuk be részletesen.

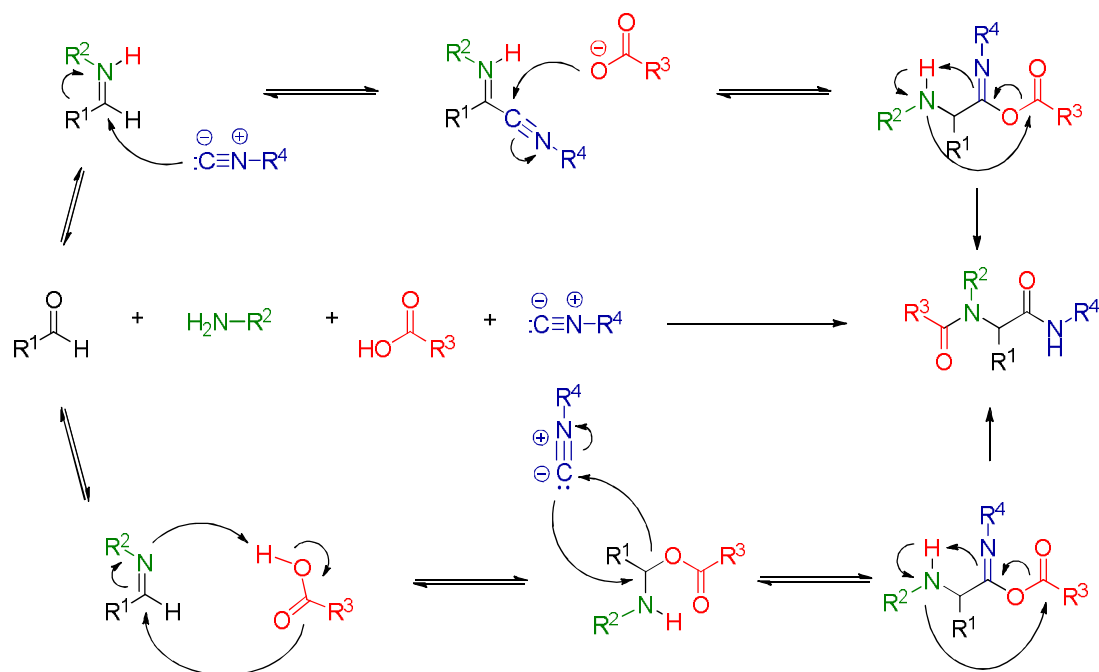


30. ábra

3.1.1.2. β-Aminosavak és β-aminoészterek gyűrűzárásai

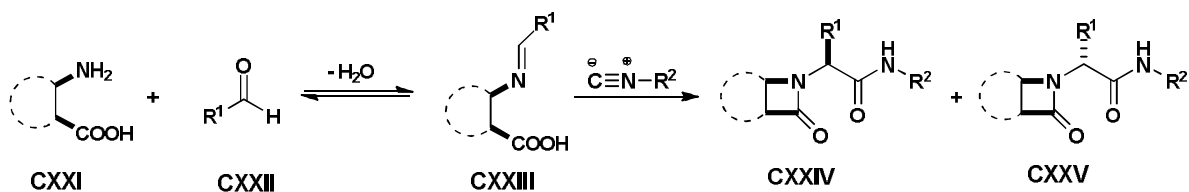
Ugi-4C-3C-reakció alkalmazása monoterpénvázzal kondenzált β-laktámok szintézisére

A kombinatórikus kémia, mely kiváló lehetőséget nyújt változatos, nagy tagszámú vegyülettárak előállítására, több évtizedes igen sikeres múlttra tekint vissza. Egyik, napjainkban is intenzíven fejlődő területe a többkomponensű reakciók, azon belül is az első, izocianid alapú Passerini-reakció alapján Ivar Ugi által felfedezett Ugi-reakció, mely ugyancsak izocianid-alapú multikomponensű reakció.²⁰⁷⁻²⁰⁹ A klasszikus Ugi-reakcióban (Ugi-4-komponensű reakció/U-4CR) karbonsavak, aminok, aldehidek és izonitrilek reakciója során dipeptidszerű vegyülettárak elkészítésére nyílik lehetőség (31. ábra).



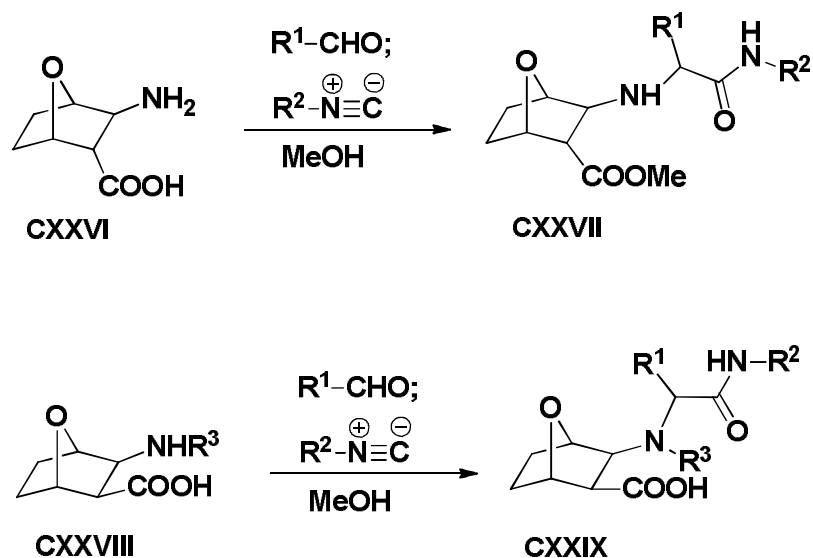
31. ábra Az Ugi-4C-3C reakció feltételezett mechanizmusa

Amennyiben az amino- és a karboxilcsoport ugyanazon molekulán helyezkedik el (pl. β -aminosav, UGI-4-centrumú-3-komponensű reakció/ UGI-4C-3C), β -laktám típusú peptidomimetikumokhoz juthatunk. Emellett ismert még az UGI-5C-4C reakció, melyben a klasszikus elemek mellett az oldószer, mint protondonor szerepel, illetve az UGI-reakció és egyéb multikomponensű reakciók (pl. tandem UGI vagy Passerini-reakció, Petasis boron-Mannich-reakció, illetve Asinger-reakció) kombinációja is.²⁰⁸ A reakció lefutását nagy mértékben befolyásolja a β -aminosav funkciós csoportjainak relatív konfigurációja, és az amin funkciós csoport rendősége. Korábbi munkánk során aliciklusos *cisz*-, illetve biciklusos *diendo*, vagy *diexo*-szubsztituált β -aminosav esetében a β -laktám gyűrű keletkezését, és a reakció közepes-jó diasztereoselektivitású lejátszódását tapasztaltuk (32. ábra).^{[25,26],210}



32. ábra

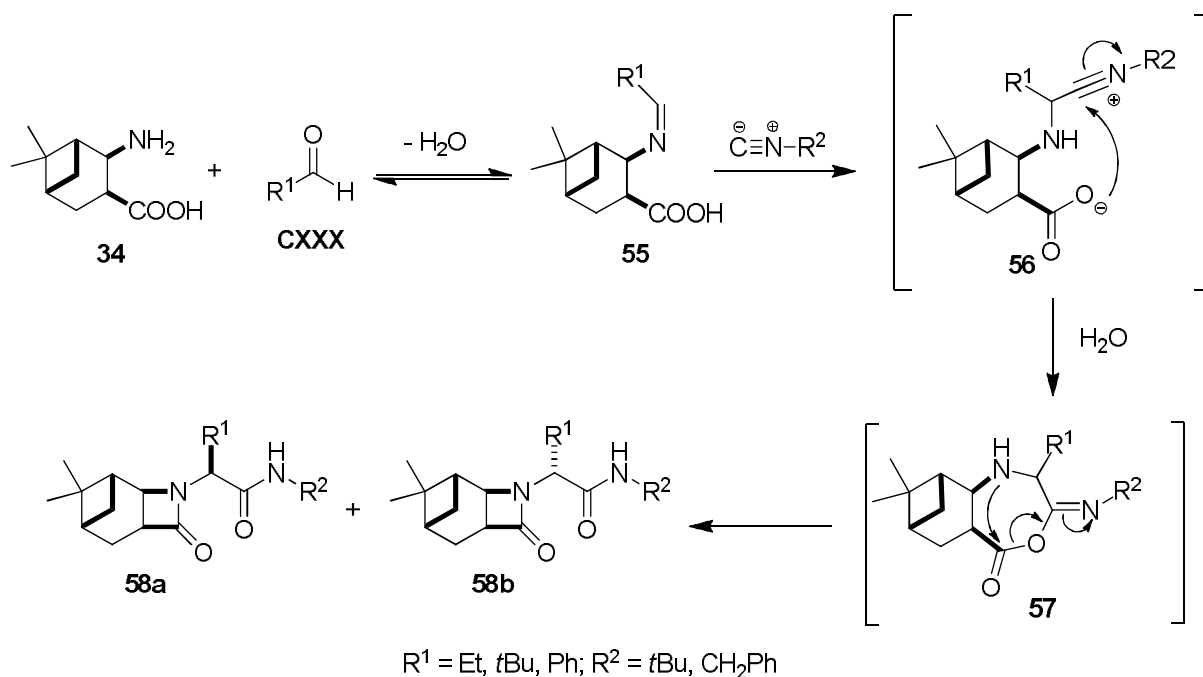
Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy aliciklusos *transz*-, biciklusos *2-endo-3-exo*- vagy *2-exo-3-endo*-szubsztituált, illetve *N*-szubsztituált β -aminosavak esetében csak nyílt láncú peptidomimetikumok keletkezését tapasztalták (33. ábra).^{211,212}



33. ábra

Munkánk során vizsgáltuk a 3.1.1.1. fejezetben előállított apopinánvázas β -aminosavból kiindulva monoterpénvázzal kondenzált β -laktám-típusú vegyületek előállítását, a reakciókörülmények optimalizálását, valamint a feszített biciklusos monoterpénváznak és oldószernek a reakció sztereoszelektivitására és termelésére kifejtett hatásának vizsgálatát [11].

A **34** aminosavat metanolos közegben aldehidekkel és izonitrilekkel reagáltatva jó termeléssel, közepestől kiváló diasztereoszzelektivitással β -laktám típusú vegyületkönyvtárat kaptunk. Minden esetben az **58a** diasztereoizomer, mint major termék keletkezését figyeltük meg (34. ábra, 1. táblázat). A reakció első lépésében vízkilépéssel egy imin keletkezik, majd ezt követi az izonitril szenének nukleofil támadása a karboxil csoport által aktivált iminium ion szénatomján. Az így kialakuló nitrilium ion szene ideális nukleofil támadáspont a karboxil anion oxigénjének, és így alakul ki az **57** átmeneti 7-tagú oxazepin gyűrű, melyből az ún. intramolekuláris O-N acil-transzfer átrendeződéssel alakul ki a végső peptidomimetikus β -laktám szerkezet.



34. ábra

Mivel a szerves kémiai szintézisekkel szemben napjainkban egyre nagyobb elvárás a környezetbarát/környezetkímélő oldószerek, izolálási technikák alkalmazása, a reakciókat elvégeztük vízben, illetve oldószermentes körülmények között is.^{213,214} A diasztereoszelektivitást és a hozamot a vizes közeg alkalmazása esetében hasonlóan találtuk a szerves közegű reakciókkal, de a módszer igazi előnye a környezetkímélő oldószerhasználat és a termékek egyszerű izolálása volt (a reakció lezajlása után egyszerű szűrés), melynek során az optimális oldószer mennyiség megválasztása kulcsfontosságúnak bizonyult. Oldószermentes körülmények között a reakciókat elvégezve bizonyos megkötésekkel hasonló termelést és szelektivitást tapasztaltunk, mint szerves oldószeres, illetve vizes közegű reakciók esetében. Megállapítottuk, hogy az alkalmazott környezetkímélő, vizes oldószeren alapuló módszer kiválóan alkalmas a fenti vegyületek előállítására [11].

1. Táblázat Pinánvázias aminosav alkalmazása Ugi-4C-3C reakcióban

Reakció	Oldószer	Reakció idő (h)	R ¹	R ²	d.r. (izolált termelés, %)	
					a	b
1	MeOH	24	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	100 (75)	-
2	H ₂ O	12	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	100 (51)	-
3	—	6	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu	100 (53)	-

4	MeOH	24	<i>t</i> Bu	CH ₂ Ph	88 (52)	12 (7)
5	MeOH	48	Ph	<i>t</i> Bu	87 (53)	13 (9)
6	MeOH	48	Ph	CH ₂ Ph	90 (54)	10 (6)
7	MeOH	48	Et	<i>t</i> Bu	74 (74) ^a	26 (74) ^a

^a A major és minor komponens összesített termelése, a diasztereoizomerek szétválasztása nélkül

E munka távlati eredménye lehet farmakológiai szempontból is érdekes peptidomimetikumok kifejlesztése.

Monoterpénvázzal kondenzált nukleozid bázis analógok szintézise

A β -aminosavak és aminoészterek, mint 1,2-diszubsztituált 1,3-difunkciós vegyületek kiváló kiindulási anyagai lehetnek pirimidinvázis nukleozid bázisok szintézisének. Korábbi eredményeinkre alapozva,^{215–217} célul tűztük ki a 3.1.1. fejezetben bemutatott pinán-, karán- és apopinánvázis β -aminoészterek gyűrűzárási készségének összehasonlítását monoterpénvázzal kondenzált 2,4-pirimidindionok és 2-tioxo-4-pirimidinonok, illetve dihidropirimidin-4(3*H*)-onok szintézise során.

A **33** azetidinon és etil-benzimidátok gyűrűbővülési reakcióját ömledék fázisban végrehajtva a várt **59** és **60** dihidropirimidin-4(3*H*)-onokat kaptuk, ugyanakkor ez a reakció a megfelelő α -pinánnal, illetve karánnal kondenzált β -laktám (**1**, **2**) esetében nem játszódott le (35. ábra). Az aminoésztereket (**3**, **4** és **36**) fenilizocianáttal illetve fenilizotiocianáttal reagáltatva a megfelelő karbamid és tiokarbamid adduktokat kaptuk, melyek gyűrűzárása során lényeges eltérést tapasztaltunk attól függően, hogy a 2-es helyzetben aminocsoport mellett metil csoport (pinánváz),^[2] vagy hidrogén (apopinánváz) ^[12] volt található. A pinánvázis vegyületek esetében a sav katalizálta gyűrűzárás nem ment végben, azonban katalitikus mennyiségű ammónia jelenlétében kiváló termeléssel keletkeztek a **63** 2,4-pirimidindion és **64** 2-tioxo-4-pirimidinon. Ezzel szemben az apopinánvázis esetében báziskatalízissal nem, ellenben savkatalízissal sikeresen hajtottuk végre a gyűrűzárást és jutottunk a kívánt triciklusos nukleozid analógokhoz (**65**, **66**) (35. ábra) ^[12].

3.1.1.3. 1,3-Aminoalkoholok gyűrűzárásai

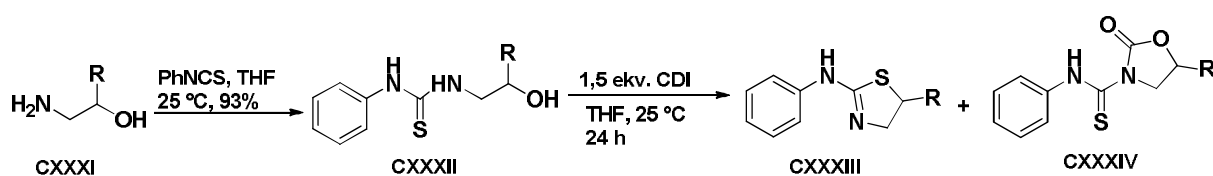
R = H, Me; R¹ = H, Me, CH₂Ph; R² = Et, Ph, 4-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 3-ClC₆H₄

36. ábra

Az aminoalkoholokat alkil-és arilizotiocianátokkal reagáltatva kiváló termeléssel kaptuk a megfelelő tiokarbamid adduktokat (**67-78**), melyeket metil-joddal reagáltatva, majd az így kapott tioétereket izolálás nélkül lúggal kezelve, metil-merkaptol eliminációja mellett, a megfelelő 2-imino-1,3-oxazinokká (**79-90**) alakítottunk (36. ábra) [2,3,8,9,12].

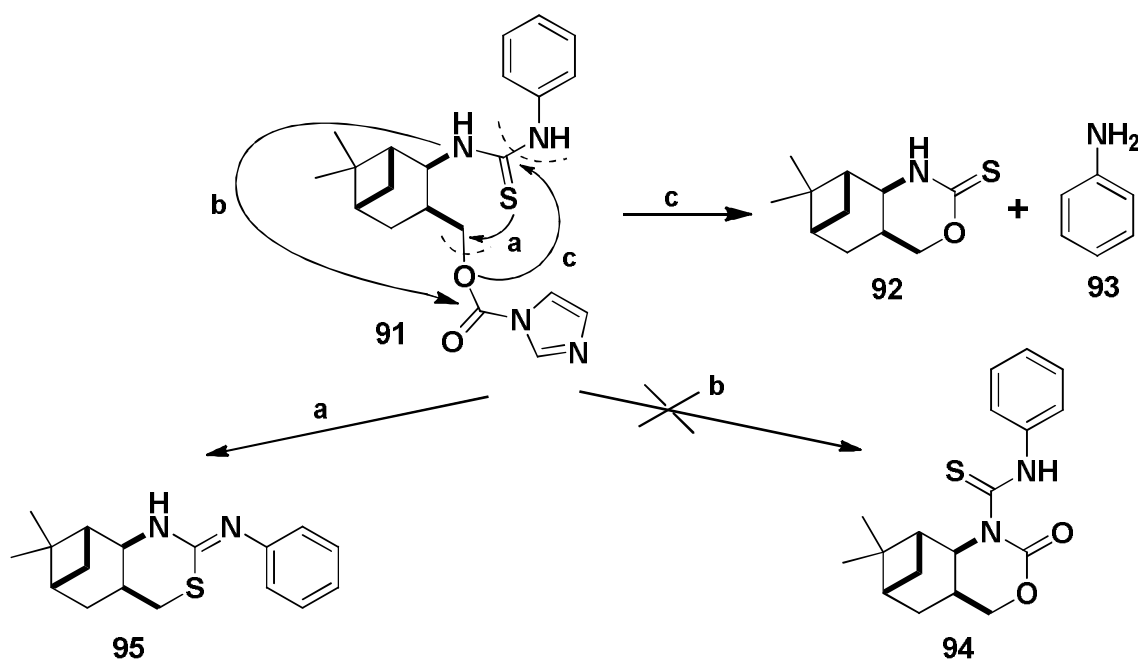
Az analóg 1,3-tiazinok szintézise során azt találtuk, hogy „hagyományos” módszerek, mint például a savkatalizálta dehidratív gyűrűzárás,^{218,219} illetve intramolekuláris Mitsunobu reakció²²⁰ nem vezetnek eredményre. Ennek oka feltehetőleg a savérzékeny, feszített biciklusos monoterpénváz sav katalizálta felnyílása és szeparálhatatlan termékelegyet eredményező átrendeződése.

A probléma megoldáshoz Bernacki és mtsai eredményei segítettek hozzá bennünket, akik 1,2-aminoalkoholok (**CXXXI**) és aril-izotiocianátok karbonildiimidazol (CDI), illetve tiokarbonildiimidazol katalizálta reakciója során nem az általuk várt tiokarbamid adduktokat (**CXXXII**), hanem 2-ariliminotiazolinokat (**CXXXIII**) és 5-alkil-2-oxo-*N*-(feniltiokarbamoil)-oxazolidineket (**CXXXIV**) kaptak (37. ábra).²²¹



37. ábra

Az általuk alkalmazott enyhe körülmények között az 1,3-aminoalkoholokból elkészített tiokarbamid adduktokat CDI-vel mind szobahőmérsékleten reagáltatva, mind forralva csak *O*-imidazolilkarbonil közttermékek (**91**) keletkezését tapasztaltuk. Utóbbiakat mikrohullámú reaktorban reagáltatva sikerült a kívánt 2-fenylimino-1,3-tiazint (**95**) előállítani (38 ábra, „a” út). Esetünkben Bernacki és mtsai által izolált melléktermékhez (**CXXXIV**) hasonló 2-oxo-1,3-oxazin (**94**) keletkezését nem sikerült kimutatni (38 ábra, „b” út), azonban 2-tioxo-1,3-oxazin (**92**) és anilin (**93**) melléktermékek keletkezését tapasztaltuk, melyek a „c” mellékreakció lefutását igazolták.

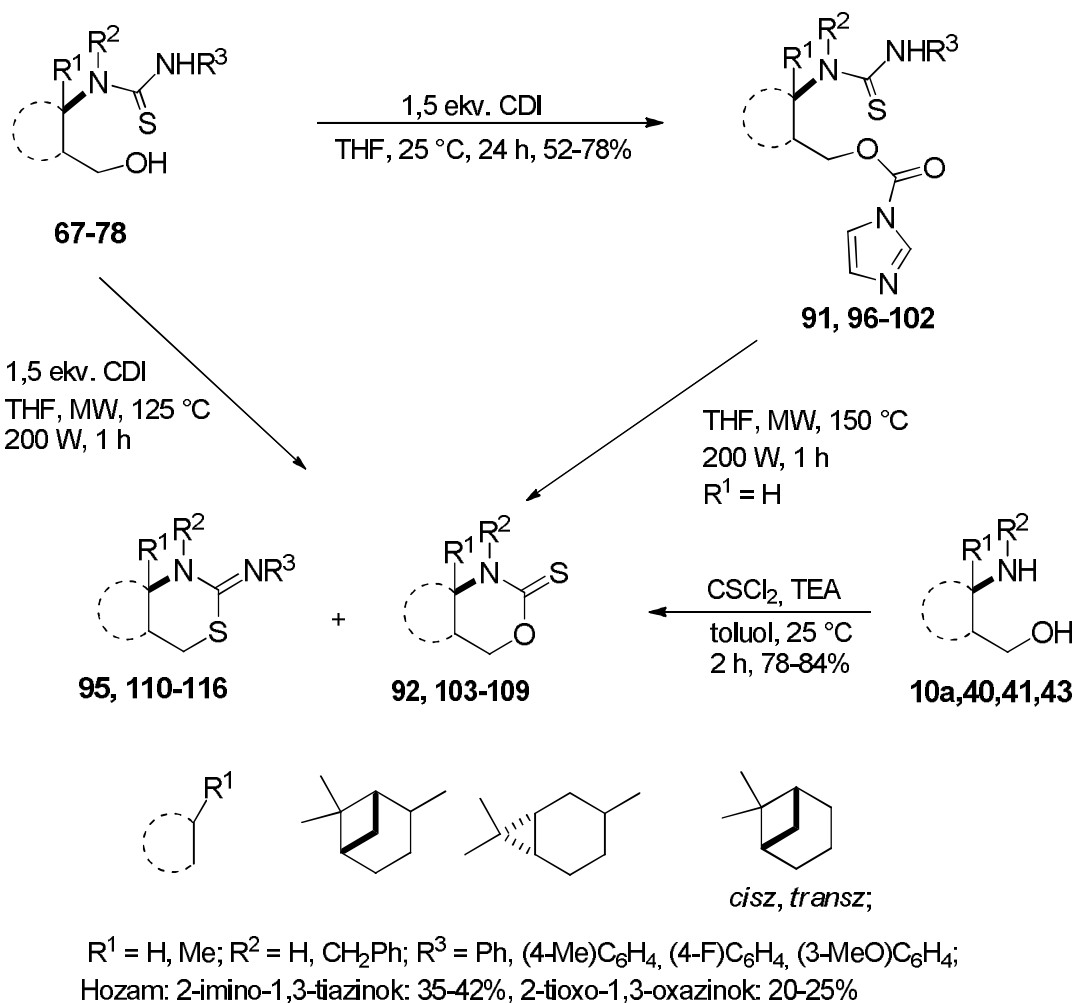


38. ábra

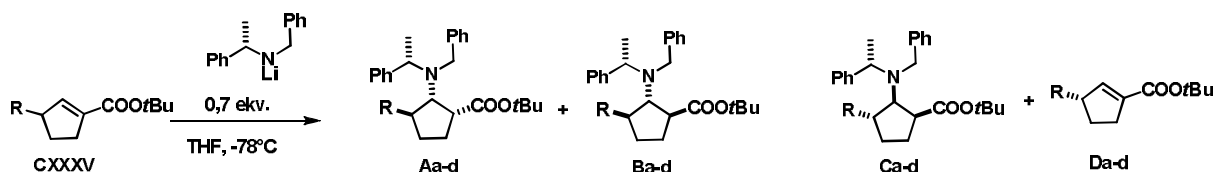
A reakciót sikeresen kiviteleztük a köztermék tiokarbamidok és CDI direkt mikrohullámú besugárzásával is, így pinán-, apopinán- és karánvázzal kondenzált 2-imino-1,3-tiazinokat (**95**, **110-116**) kaptunk. A melléktermék 2-tioxo-1,3-oxazinok szerkezetét alternatív szintézisúton, az alap 1,3-aminoalkoholok tiofoszgénes gyűrűzárásával is igazoltuk (39. ábra) [13].

A monoterpénvázas vegyületek mellett a reakciót sikeresen kiterjesztettük aliciklusokkal kondenzált 2-arilimino-1,3-oxazinok szintézisére is, így egy új, alternatív szintézisutat dolgoztunk ki.

Az előállított 2-imino-1,3-oxazinok és 2-imino-1,3-tiazinok négy humán tumor-sejtvonalon is figyelemre méltó *in vitro* tumorelleses aktivitást mutattak. Ezen eredmények részletes bemutatására a 3.1.5. fejezetben kerül sor.



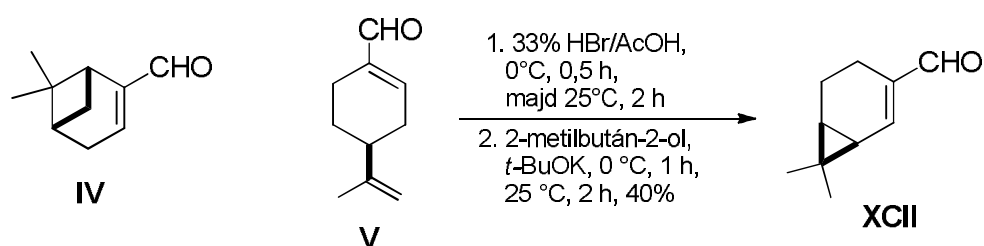
szubsztituensnek nincs lényeges hatása a diasztereoselektivitásra. Davies és mtsai változatos szerkezetű α,β -telítetlen aliciklusos észter vizsgálata során egyedül a 3-as helyzetben nagy térkitöltésű szubsztituenset tartalmazó ciklopentánvázis származékok (CXXXV) esetében számoltak be főtermékként *transz* aminoszter keletkezéséről (40. ábra).



R arány (%)	A	B	C
a: Et	93,3	2,5	4,2
b: Bn	96,9	1,4	1,7
c: <i>i</i> -Pr	93,8	4,7	1,5
d: <i>terc</i> -Bu	31,9	66,9	1,2

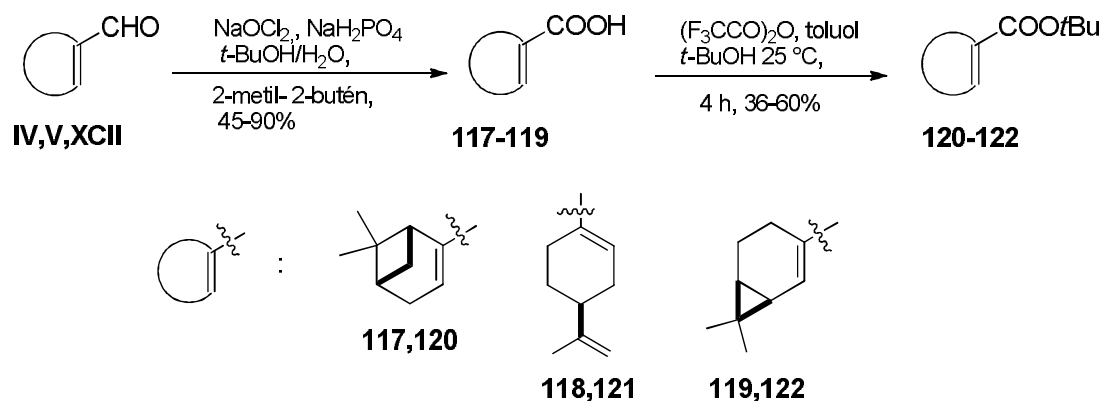
40. ábra

A fenti irodalmi előzmények alapján a korábbi munkáink során leginkább bevált olcsó, természetes monoterpén származékokból, (1*R*)-(-)-mirtenalból (IV), [14] (S)-(-)-perillaldehidből (V), illetve ez utóbbiból irodalmi úton elkészíthető α,β -telítetlen 2-karén-3-aldehidből (XCII)²²² [15] kiindulva terveztük a 3.1.1. fejezetben bemutatott apopinánvázis β -aminosav származékok regioizomerjeinek, illetve karén- és limonénvázis analógjainak előállítását (41. ábra).



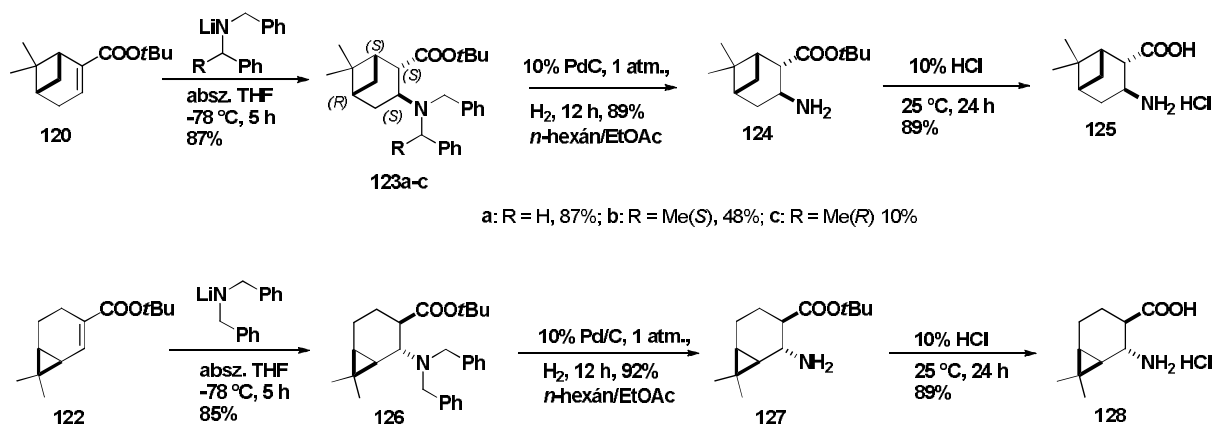
41. ábra

Első lépésként az aldehideket a megfelelő α,β -telítetlen karbonsavakká (117-119) oxidáltuk, majd *terc*-butil-észtereket (120-122) állítottunk elő (42. ábra) [14,15].^{223,224}



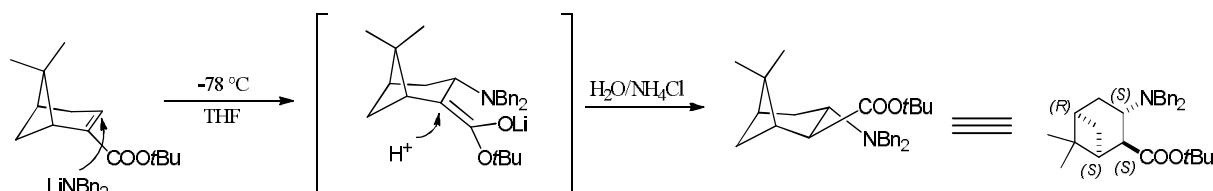
42. ábra

Ezt követte szekunder lítium-amidok sztereospecifikus aza-Michael-addíciója. A mirtenalból és a 2-karén-3-aldehidből kiinduló szintézisek kivitelezésekor már az akirális lítium-dibenzilamid használata során is kiváló diasztereoselektivitást tapasztaltunk, a négy lehetséges diasztereoizomer közül kizárólag a **123a** és **126** *transz*-aminosav származékok keletkezését figyeltük meg (43. ábra).



43. ábra

A reakció sztereoselektivitása mind a pinánváz, mind a karánváz esetében egyértelműen a feszített biciklusos vázrendszer, azon belül is a dimetilmetilén-híd jelentős szterikus gátlásával magyarázható, és lényeges különbséget mutat az irodalomban kis gyűrűtágszámú (5-8) aliciklusos analógok Michael-addíciója során tapasztalt kizárólagos *cisz* szelektivitással [14,15].^{79,80} A reakció lefutását a 44. ábra mutatja be.

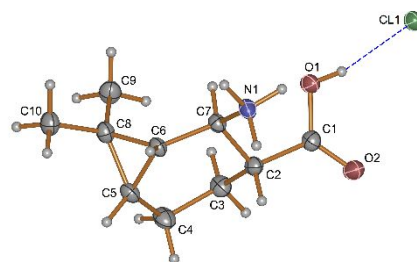
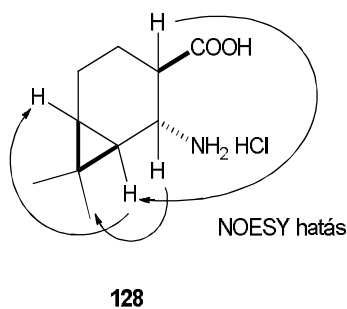


44. ábra

Az így kapott *N,N*-dibenzilaminoészterekből *primer* aminoésztereket (**124**, **127**) kaptunk, majd a Pd/C katalizálta debenzilezést követően az észterek hidrolízisével a megfelelő *transz* aminosavakhoz (**125**, **128**) jutottunk. A reakciókat mindkét esetben sikerült grammos léptékben is kifejleszteni. A pinánvázas észter esetében ugyancsak vizsgáltuk királis lítium-amidok ((*R*)- és (*S*)-*N*-benzil-1-feniletilamin) alkalmazhatóságát abban a reményben, hogy a megfelelő királis nukleofillel esetleg eltérő diasztereoselektivitást tudunk elérni, azonban mindkét esetben csak a reakció hozamának csökkenését tapasztaltuk, ami egyértelműen jelezte az átmeneti termék enolát zsúfolt kémiai környezetét (44. ábra).

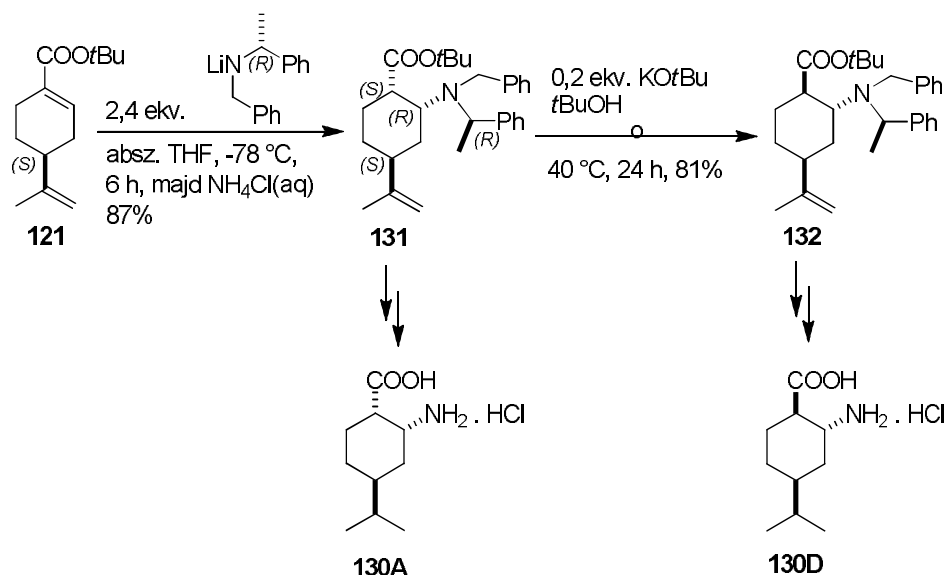
A **120**→**125** szintézis során tapasztalt kísérleti eredményeket B3LYP/6-311G** szintű kvantumkémiai modellezéssel is alátámasztottuk, mely szerint az újonnan, elsőként kialakuló lehetséges (*R*)- és (*S*)-C3 konfiguráció stabilitása között mintegy 4,75 kcal/mol különbség van a (*S*)-C3 javára. Ez alapján is valószínűsíthető, hogy a dibenzilamid a szterikusan kevésbé gátolt oldalról (*exo*) támad. Az ezt követően kialakuló enolát esetében pedig a következő lépésben a C2 szénatom protonálódása ugyancsak a szterikusan kevésbé gátolt oldalról valószínűsíthető, melynek eredménye a karboxil és aminocsoport *transz* relatív konfigurációja (44. ábra).

A **128** aminosav relatív konfigurációját részben kétdimenziós NMR mérésekkel (COSY, NOESY) igazoltuk, melyek során egyértelmű NOE kölcsönhatás volt kimutatható a C2-H és C8-Me, C1-H és C6-H, valamint a C1-H és C3-H protonok között. A szerkezetet emellett röntgenkristallográfiás mérésekkel is igazoltuk (45. ábra).



45. ábra

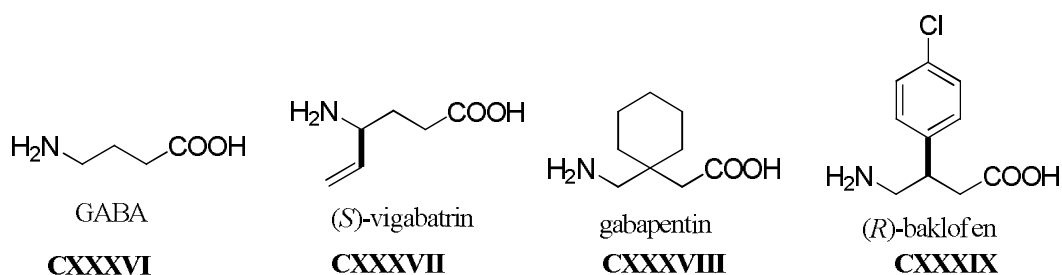
keletkezését tapasztaltuk, melyből a **129A** származékhoz hasonlóan, teljes konverzióval kaptuk a **132** *transz* analógot (47. ábra). Ugyanakkor fontos megemlíteni, hogy (*S*)-*N*-benzil-1-feniletilamin alkalmazása esetében alacsony konverzióval ($\approx 10\%$) termékelegy keletkezését figyeltük meg. A módszer méretnövelésével, a megfelelő királis lítium-amid megválasztásával a megfelelő β -aminosavak szintézisét grammos mennyiségben is megoldottuk.



47. ábra

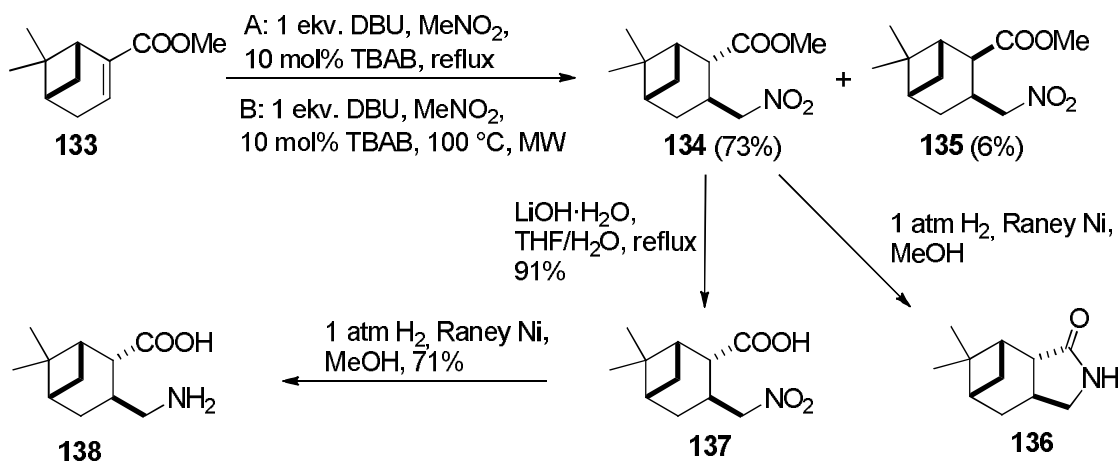
3.1.3. Monoterpénvázás γ -aminosav származékok szintézise

Túl a β -aminosavak előállításán, a korábban bemutatott monoterpénvázás α,β -telítetlen észterek kiváló kiindulási anyagaiul szolgálhatnak γ -aminosav származékok szintézisének is.^{227–230} A GABA (**CXXVI**) analóg aminosavak farmakológiai szempontból is rendkívül jelentősek, számos képviselőjük a terápiába is bevezetésre került vegyület. Ilyen például a leginkább ismertek közül a 48. ábrán bemutatott (*S*)-*vigabatrin* (**CXXXVII**),²³¹ (*R*)-*baklofen* (**CXXXIX**),^{227,232,233} illetve a *gabapentin* (**CXXXVIII**).^{234,235} A γ -aminosav enantiomerek szintézisére számos eljárás ismert, azonban ezek többsége királis segédanyag, katalizátor vagy klasszikus rezolválási módszerek segítségével jut el az enantiomertiszta célvegyülethez, és csak néhány esetben használták ki a szerzők a kiindulási anyag királis centrumainak irányító hatását a reakciók sztereoszelektív lezajlásának elérésére.^{227,228}



48. ábra

A pinánváz α,β -telítetlen metilészterre (**133**) a nitrometán konjugált addíciója 1,8-diazabicykloundec-7-én (DBU) és katalitikus mennyiségű tetrabutylammónium-bromid (TBAB) jelenlétében a korábbi lítium-dibenzilamid addíciójához hasonlóan diasztereoselektív úton vezetett a megfelelő γ -aminoészter előállításához (49. ábra) [14]. A major termék (**134**) izolálását és szerkezet meghatározását követően azonban a nitro csoport katalitikus redukciója nem a várt γ -aminoésztert, hanem a **136** γ -laktámot eredményezte, melynek savas hidrolízisét a pinánváz savérzékenysége miatt nem tudtuk megvalósítani. Az észter funkciós csoportot enyhén lúgos közegben hidrolizálva, majd a kapott **137** γ -nitrosavat katalitikusan redukálva már jó termeléssel jutottunk a kívánt γ -aminosavhoz (**138**) (49. ábra).

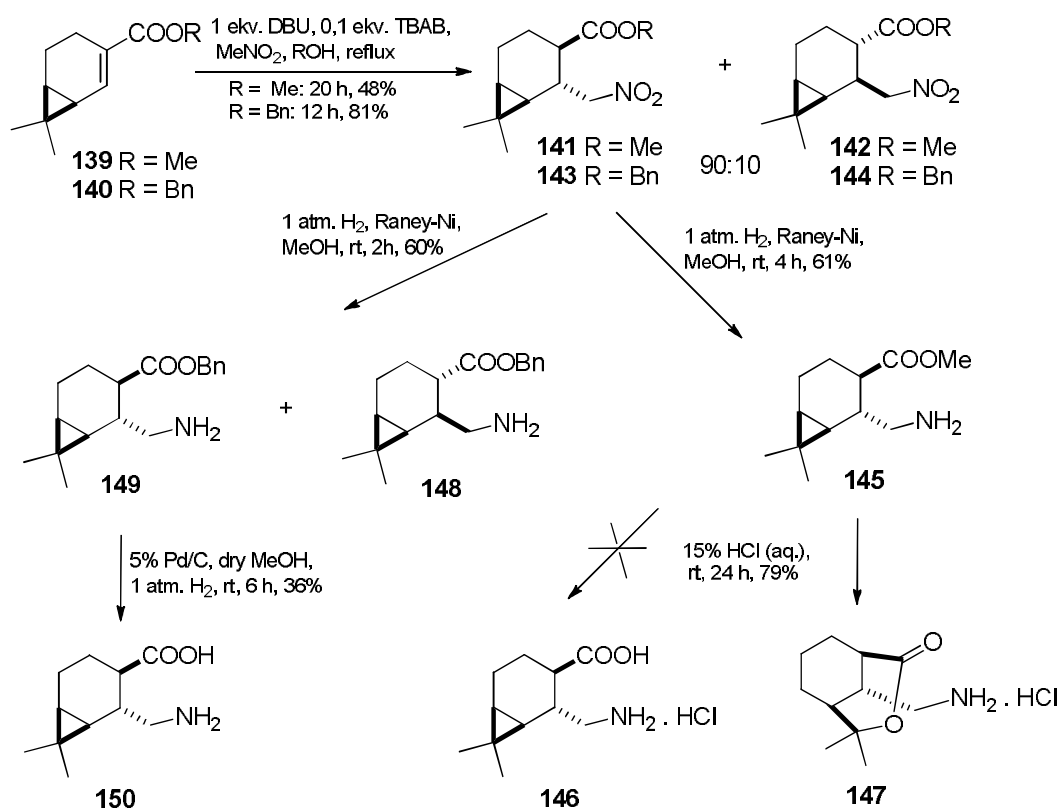


49. ábra

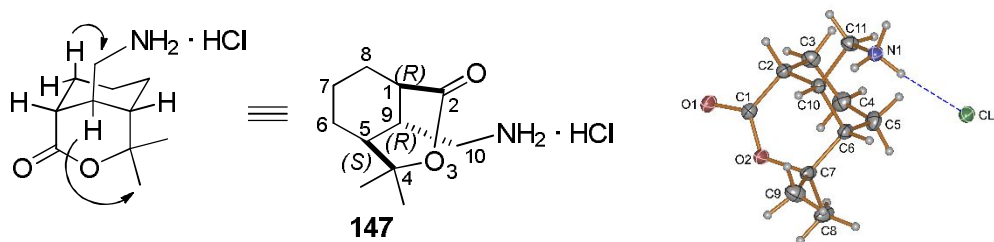
A **138** γ -aminosav előállításának mintájára logikusnak tűnt az analóg metil-észterből kiindulva a karánváz biciklusos γ -aminosav (**146**) előállítása (50. ábra) [15]. Az első lépés a várakozásunknak megfelelően itt is két diasztereomer keverékét (**141**, **142**) szolgáltatva ($de = 80\%$ szelektivitással), azonban fontos megjegyezni, hogy a pinánváz vegyületekkel ellentétben itt nem *cisz/transz*, hanem a 2 lehetséges *transz* nitroészter keletkezését tapasztaltuk.

A major termék **141** izolálását követő lépésben a nitrocsoport redukciója során ugyancsak fontos különbség volt, hogy nem a pinánvázis analógnál tapasztalt γ -laktám, hanem a várt γ -aminoészter (**145**) keletkezett. Az észter savas hidrolízisével azonban nem a várt **146** γ -aminosavat, hanem egy, a spektroszkópiai karakterisztikájában attól lényegesen eltérő vegyületet kaptunk, melynek szerkezetét MS, valamint kétdimenziós NMR mérésekkel (COSY, NOESY) állapítottuk meg, melynek során egyértelmű NOE kölcsönhatás volt kimutatható a C9-H és C4-Me, valamint a C10-H és C6-H_{ax} protonok között. A kapott **147** γ -aminolakton szerkezetét röntgenkristallográfiával is alátámasztottuk (51. ábra).

A **150** γ -aminosav szintézisét alternatív úton valósítottuk meg: a konjugált addíciót a benzilészterre megismételve, majd az így kapott nitroészter keverékét (**143**, **144**) Raney-Ni katalizátor jelenlétében redukálva a **148** és **149** γ -aminoészterek kromatográfiásan elválaszthatatlan keverékét kaptuk, melyből enyhe, savmentes körülmények között Pd/C katalízis mellett redukálva, egyszerű átkristályosítás után jutottunk a **150** γ -aminosavhoz (50. ábra).

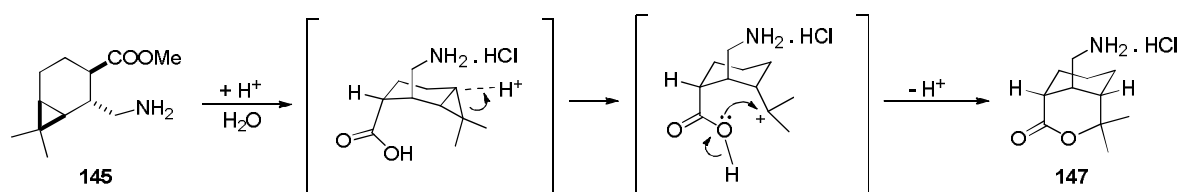


50. ábra



51. ábra

A karánváz savkatalizálta átrendeződése nem ismeretlen az irodalomban. Néhány évvel korábban Tkachev és mtsai számoltak be α -amino-oxim szubsztituált karánvázak vegyületek hasonló, savkatalizálta átrendeződéséről.²³⁶ A reakció feltételezett lefutását az 52. ábra mutatja be.



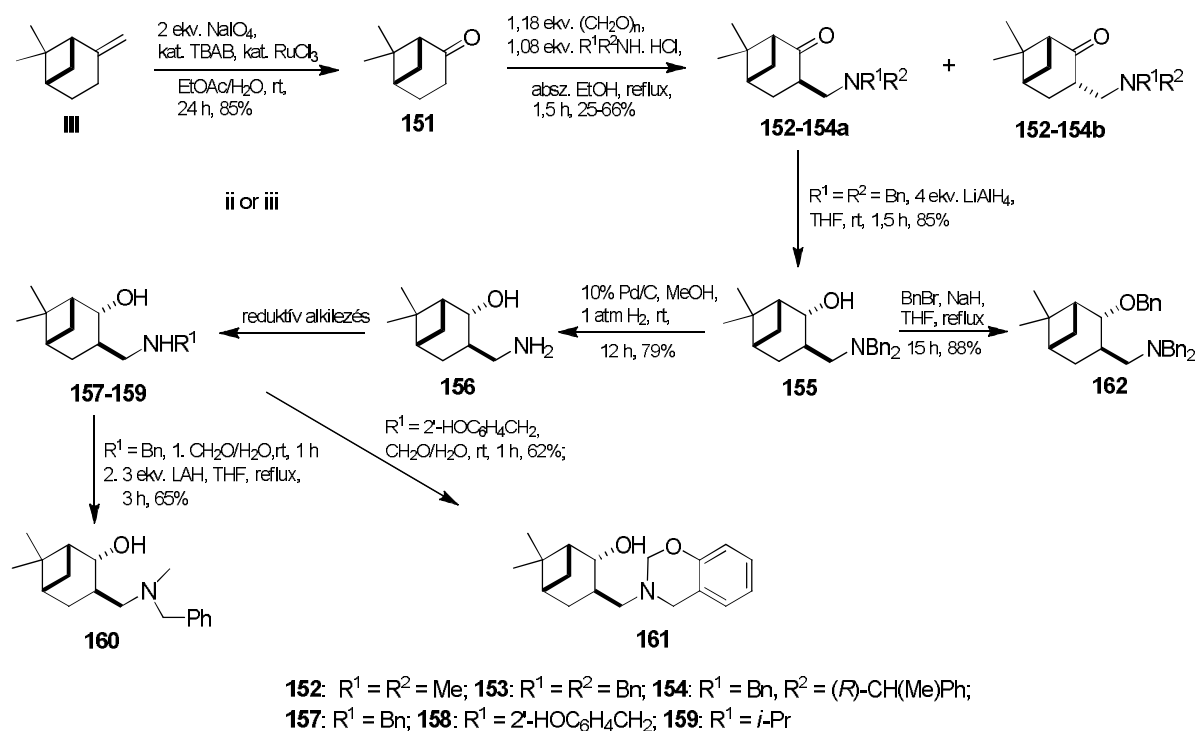
52. ábra

3.1.4. 2-Aminometilcikloalkanol típusú monoterpénvázak 1,3-aminoalkoholok és 1,3-diolok szintézise

Míg a 3.1.1.1. és 3.1.1.2. fejezetekben bemutatott monoterpénvázak 2-hidroximetil-cikloalkilaminok előállítására az egyik legkézenfekvőbb módszer volt a β -aminoészterek redukciója, a regioizomer 2-aminometilcikloalkanolok előállítását alternatív szintézisutakon valósítottuk meg.

Munkánk első felében az (1*S*)- β -pinénből (**III**) NaIO₄/RuCl₃ rendszerrel oxidálva, irodalmi módszer módosításával (a toxikus CCl₄/MeCN/H₂O rendszert EtOAc/H₂O rendszerre cserélve) (+)-nopinont (**151**) állítottunk elő,²³⁷ melyből Mannich-kondenzációval aminoketonokhoz (**152-154a,b**) jutottunk (53. ábra) [17]. Az irodalomban a karbonil funkciós csoportot tartalmazó monoterpének ilyen reakciója ismert, Pezet és mtsai nopinon/dimetilamin hidroklorid/formaldehid rendszer reakcióját tanulmányozva 70%-os diasztereoselektivitással kapták a **152a,b** aminoketonokat.²³⁸ Mivel esetünkben mind a kondenzációs reakció, mind a kapott aminoketonok redukciója csak az *N,N*-dibenzilamin alkalmazása esetében vezetett jó hozammal és nagy diasztereoselektivitással a kívánt aminoketonhoz (**153a**), majd 1,3-

aminoalkoholhoz (**155**), így ez a vegyület szolgált további *N*-alkil szubsztituált származékok kiindulási anyagául (53. ábra, 2. táblázat).



53. ábra

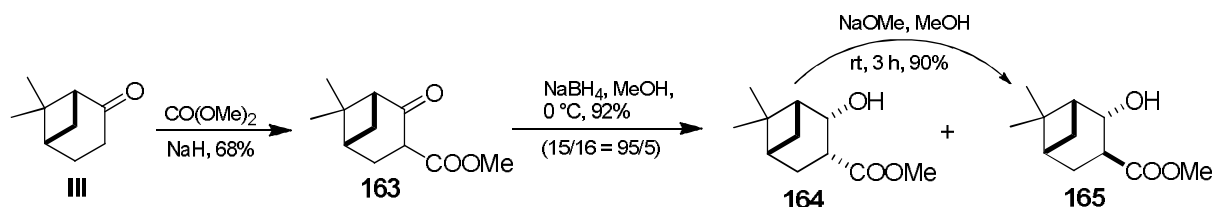
2. Táblázat. A **152-154** aminoketonok szintézise Mannich-reakcióval

Termék	R^1	R^2	Hozam (%)	<i>dr</i> (a/b)
152	Me	Me	81	85:15
153	Bn	Bn	66	100:0
154	(<i>R</i>)-CH(Me)Ph	Bn	25	100:0

A kapott 1,3-aminoalkohol aszimmetria centrumainak relatív konfigurációját NOESY mérésekkel egyértelműen igazoltuk, az *N,N*-dibenzil származékok esetében pedig a nyerstelemek NMR vizsgálata egyértelműen igazolta, hogy a négy (az aminoketon esetében 2) lehetséges izomer közül csak egy (**155**) keletkezett. A **155** Pd/C katalizálta debenzilezést követően további reduktív alkilezéssel *primer*, *szekunder* és *tercier* aminocsoportot tartalmazó 1,3-aminoalkoholokhoz (**156-162**) jutottunk (53. ábra).

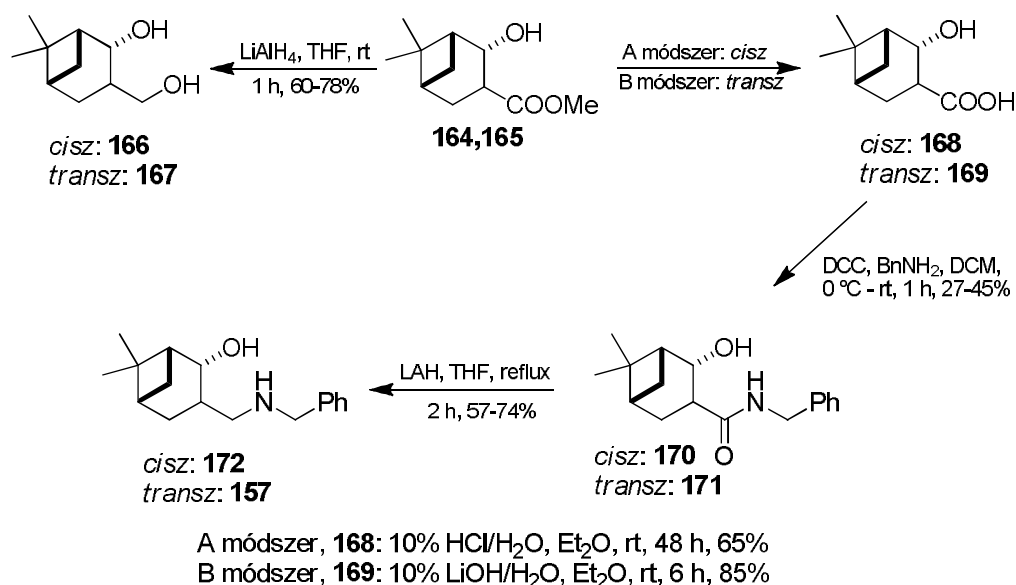
Mivel az irodalomban ismert egyes β -hidroxiészterek, illetve monoterpénvázás 1,3-diolok katalitikus aktivitása enantioszelektív átalakításokban,^{152,181} ezért a nopinonból

kiindulva célul tűztük ki monoterpénvázás β -hidroxiészterek és 1,3-diolok előállítását is. A nopinont (**III**) NaH jelenlétében dimetil-karbonáttal reagáltatva jutottunk a **163** oxoészterhez. Ez utóbbi vegyület NaBH₄-os redukciója eredményezte a nyerstermék ¹H-NMR vizsgálata szerint a *transz*- és a *cisz*- β -hidroxiészter (**164**, **165**) 95/5 arányú keverékét, melyeket oszlopkromatográfiával választottunk szét (54. ábra).



54. ábra

A *cisz* izomer (**164**) izomerizációját nátrium-metilát jelenlétében végezve közel kvantitatív hozammal kaptuk a **165** *transz* izomert. A β -hidroxiészterek LiAlH₄-es redukciója jó termeléssel eredményezte a megfelelő 1,3-diolokat (**166** és **167**, 55. ábra).



55. ábra

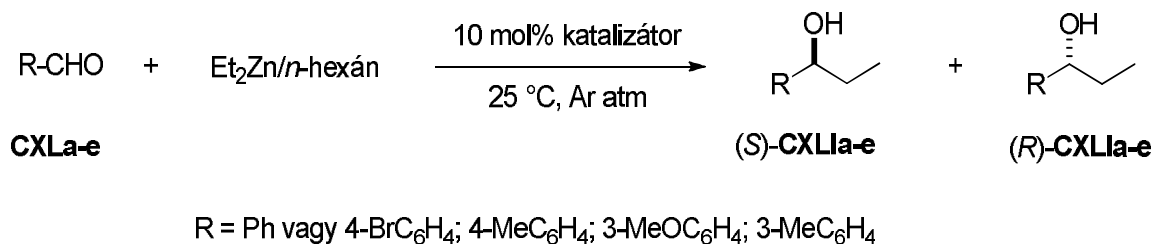
A *cisz* hidroxiészter sav-, illetve a *transz* hidroxiészter bázis-katalizálta hidrolízisét követően a kapott hidroxisavakat DCC jelenlétében benzilaminnal kapcsolva, majd a kapott β -hidroxiamidokat (**170** és **171**) redukálva mind a *cisz*, mind a *transz* *N*-benzilaminoalkoholt (**157** és **172**) sikerült előállítanunk (55. ábra). Az előállított vegyületek, mint királis katalizátorok alkalmazását dietil-cink és aromás aldehidek modellreakciójában a 3.1.5. alfejezetben mutatjuk be részletesen.

3.1.5. β -Aminosav származékok jelentősége, saját alkalmazások

β -Aminosav származékok alkalmazása királis katalizátorként

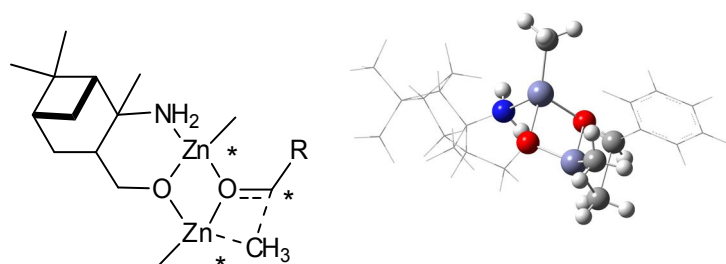
Az aldehidek (CXL) dietil-cinkkel történő aszimmetrikus alkilezése klasszikussá vált modellreakció, mely lehetőséget biztosít az 1,2- és 1,3-difunkciós vegyületek katalitikus aktivitásának tanulmányozására.^{178,239} Amíg az 1,2-aminoalkoholok napjainkban elterjedten alkalmazott katalizátorok, addig az 1,3-aminoalkoholok és 1,3-diaminok vizsgálatára kevesebb hangsúlyt fektettek. Ugyanakkor az elmúlt két évtizedben számos pulegon-, fenchon- és kámforalapú 1,3-aminoalkohol ismert az irodalomban (lásd 2.1.4. fejezet), melyeket több-kevesebb sikerrel alkalmaztak a fenti modellreakcióban.

Az optikailag aktív monoterpénvázas kétfogú ligandumokat (1,3-aminoalkoholokat, 1,3-diaminokat, 1,3-diolokat és β -aminokarboxamidokat, 58. ábra) dietil-cink benzaldehidre történő aszimmetrikus addíciós reakciójában katalizátorként alkalmazva a katalitikus aktivitásukat befolyásoló szerkezeti tényezők, illetve a katalizátorok alkalmazhatóságának vizsgálata történt meg (56. ábra).

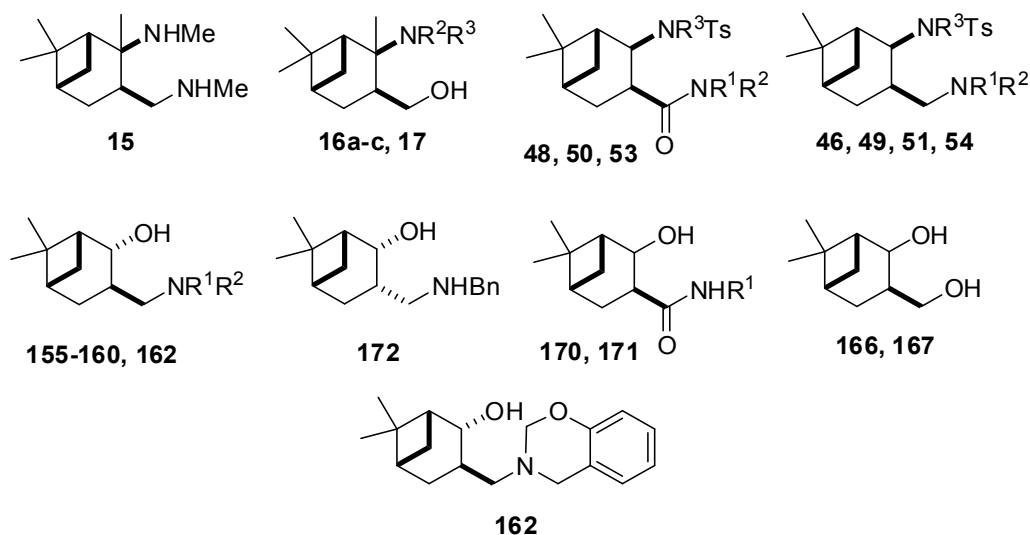


56. ábra

A pinánvázas kétfogú ligandumokat (**15-17**) katalizátorként alkalmazva közepes, illetve jó szelektivitást tapasztaltunk [5]. A **15** diamin nem mutatott enantioszelektivitást, az *N*-metilaminoalkohol (**16b**) pedig csak mérsékelt enantioszelektivitással és *R* szelektivitással eredményezte az 1-fenil-1-propanolt (CXLIa). A **17** *N,N*-dimetil származék mutatta a legjobb hozamokat és enantioszelektivitást (*ee* = 72 %) is, de *S* szelektivitással (3. táblázat). Tudomásunk szerint ez volt az első példa a nitrogénszubsztituens függő enantioszelektivitás változására az 1,3-aminoalkoholok körében. A primer aminoalkohol (**16a**) két dietil-cinkkel (a számolások egyszerűsítése végett az általánosan elfogadott dimetil-cinkkel számolva) és a benzaldehyddel képzett átmeneti termékének egyes konformereire az energiaminimumokat kiszámolva, az elvégzett DFT molekula-modellezési számítások jó egyezést mutattak a kísérleti eredményeinkkel (57. ábra).²⁴⁰



57. ábra



58. ábra

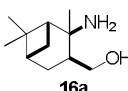
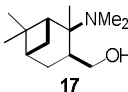
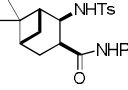
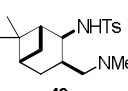
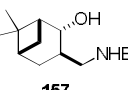
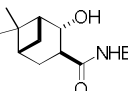
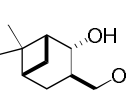
A regioizomernek tekinthető, nopinonból származtatható *transz* 1,3-aminoalkoholok (**155-162**), valamint a velük rokon szerkezetű *cisz* és *transz* 1,3-diolok (**166**, **167**) és β -hidroxikarboxamidok (**170**, **171**) lényegesen gyengébb katalitikus aktivitást mutattak (3. táblázat) [17]. Ebben az esetben feltételezhető, hogy a gyenge szelektivitás oka a monoterpénváz *endo* helyzetű hidroxil szubsztituense, ugyanis ennek a dimetilmetilén áthidalás által okozott szterikus gátlása miatt nem tud feltehetően kialakulni stabil átmeneti forma a katalizátorok és a dietil-cink között.

A modellreakció enantioszelektivitása az *N*-szulfonilsavamidok és 1,3-diaminok esetében a savamid, illetve amin funkció szubsztituáltsága függvényében változott: a *primer* és *tercier* β -aminosavamidok, illetve a *tercier* diaminok esetén az (*R*)-1-fenil-1-propanol volt a major termék, a szekunder savamid funkciót hordozó származékok esetében a főtermék az *S*

enantiomer volt [10]. A *primer* vagy *tercier* amid csoportot tartalmazó β -aminosavamidok, valamint az 1,3-diaminok katalizátorként történő alkalmazása során alacsony *ee* értékeket tapasztaltunk. A szekunder savamid származékok katalitikus aktivitása egyes esetekben lényegesen jobb volt, a legjobb enantiomerfelesleget (*ee* = 83%) az **53** *N'*-tozil-*N*-fenilamiddal értük el (3. táblázat).

Általában ugyancsak elmondható, hogy az oldószer milyenségének (*n*-hexán/toluol), illetve a hőmérsékletnek (0-25 °C) tapasztalataink szerint nem volt lényeges hatása a reakciók enantioszelektivitására. Az egyes vegyületcsaládok legkiemelkedőbb katalitikus aktivitást mutató képviselőit, és az általuk elért enantioszelektivitást a 3. táblázatban összefoglalva mutatom be.

3. Táblázat Az alkalmazott katalizátor hatása a reakció kitermelésére és enantioszelektivitására, válogatott eredmények

Reakció	X	Ligandum	Hozam (%) ^a	<i>Ee</i> (%) ^b	Major konfig. (1-aryl-1-propanol)
1	H	 16a	85	40	<i>R</i>
2	3-MeO	 17	83	72	<i>S</i>
3	H	 53	90	83	<i>S</i>
4	H	 49	81	38	<i>R</i>
5	H	 157	87	13	<i>S</i>
6	H	 171	81	26	<i>S</i>
7	H	 167	88	14	<i>S</i>

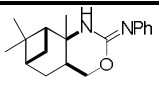
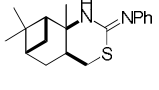
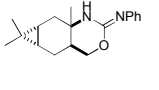
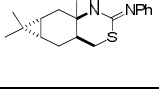
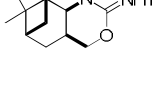
^a Kitermelés oszlopkromatográfiás tisztítás után. ^b Nyers termék vizsgálva β -CD oszlopon GC-n (CHIRASIL-DEX CB oszlop), enantiomerek azonosítása irodalmi adatok alapján történt.

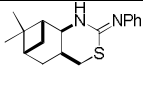
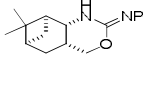
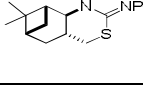
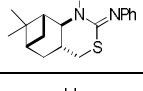
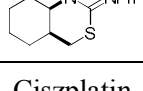
2-Arilimino-1,3-oxazinok és 2-arilimino-1,3-tiazinok antiproliferatív hatásának vizsgálata

Mivel a közelmúltban Zhou és mtsai gyógyszerrezisztens tüdőcarcinóma rákos sejteiben szelektív citotoxicitással ható 2-arilimino-szubsztituált 1,3-tiazolidinon típusú vegyületek alkalmazásáról számoltak be,²⁴¹ az ezekkel a vegyületekkel közeli szerkezeti rokonságot mutató monoterpénvázas 2-arilimino-1,3-oxazinok és -1,3-tiazinok ilyen irányú vizsgálatát mi is elvégeztük az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetének segítségével [9,13].

Az 1,3-oxazinok esetében 3 (HeLa, MCF7 és A431), míg a 1,3-tiazinok esetében 4 (HeLa, A2780, MCF7 és A431) humán daganatos sejtvonalon elvégzett vizsgálatok legérdekesebb eredményeit a 4. táblázat tartalmazza. Az adatokból néhány alapvető hatás-szerkezet összefüggés egyértelműen megállapítható, nevezetesen, hogy a daganatellenes hatás fontos feltétele a hidrofób monoterpénváz és az azzal kondenzált, hidrofíl sajátosságú 2-arilimino-1,3-oxazin, illetve 2-arilimino-1,3-tiazin gyűrűrendszer. Sem a lényegesen kevésbé lipofil cikloalkánvázas 2-arilimino-1,3-oxazinok, sem a monoterpénvázal kondenzált, de a 2-es helyzetben nem arilimino csoportot tartalmazó 2-tioxo-1,3-oxazinok nem mutattak érdemleges antiproliferatív aktivitást a vizsgált sejtvonalakon. A hatás nem függött a vegyületek sztereokémiájától, az egyes enantiomerek, illetve diasztereoizomerek hatása között lényegi különbséget nem tapasztaltunk, viszont az oxazin, illetve tiazin gyűrű nitrogénjének további szubsztituálása ugyancsak hatáscsökkenéssel járt.

4. Táblázat 2-Imino-1,3-oxazinok (79-90) és -1,3-tiazinok (95, 110-116) antiproliferatív hatása humán rákos sejtvonalakon

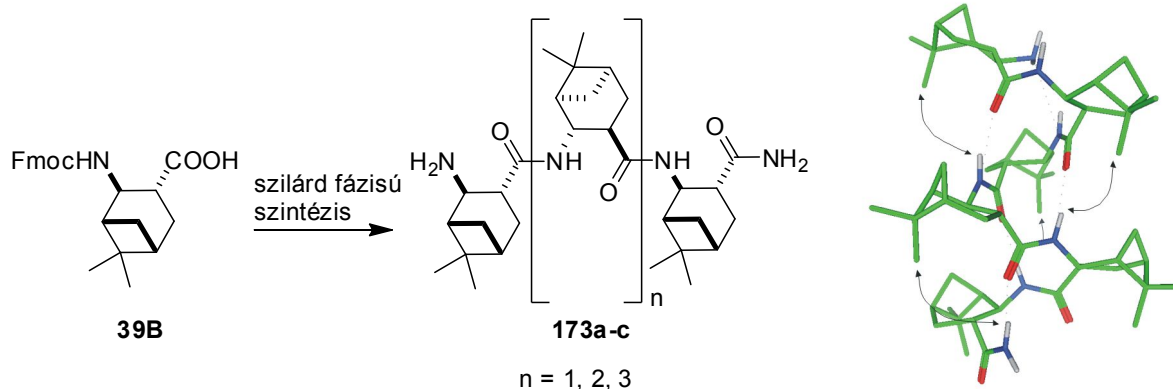
Vegyület		Sejtosztódást-gátló hatás, % $\pm$ SEM ^a			
		HeLa	A2780	MCF7	A431
	10 μ M	45,10 $\pm$ 0,89		42,58 $\pm$ 2,92	32,87 $\pm$ 2,99
	30 μ M	69,74 $\pm$ 1,89		94,09 $\pm$ 0,98	92,65 $\pm$ 0,68
	10 μ M	–	67,45 $\pm$ 0,83	39,40 $\pm$ 2,41	73,01 $\pm$ 1,52
	30 μ M	25,59 $\pm$ 1,93	86,02 $\pm$ 0,27	62,08 $\pm$ 1,78	83,15 $\pm$ 1,25
	10 μ M	–		39,10 $\pm$ 2,34	–
	30 μ M	81,27 $\pm$ 1,50		85,95 $\pm$ 0,83	90,30 $\pm$ 1,14
	10 μ M	–	65,24 $\pm$ 1,65	65,91 $\pm$ 0,96	60,54 $\pm$ 1,79
	30 μ M	96,40 $\pm$ 0,28	96,42 $\pm$ 0,15	86,09 $\pm$ 1,20	94,17 $\pm$ 0,51
	10 μ M	45,15 $\pm$ 1,48		45,83 $\pm$ 2,07	48,18 $\pm$ 2,76
	30 μ M	70,10 $\pm$ 0,95		74,35 $\pm$ 1,17	81,34 $\pm$ 0,66

	10 μ M	–	–	$26,52 \pm 2,79$	$67,70 \pm 1,49$
	30 μ M	$22,03 \pm 1,57$	$68,93 \pm 0,97$	$50,45 \pm 1,79$	$85,68 \pm 0,74$
	10 μ M	$55,81 \pm 2,05$		$64,96 \pm 2,39$	$56,77 \pm 1,20$
	30 μ M	$78,40 \pm 1,54$		$78,85 \pm 2,24$	$87,16 \pm 0,53$
	10 μ M	–	$37,26 \pm 2,35$	$43,83 \pm 0,99$	$77,32 \pm 0,94$
	30 μ M	$21,57 \pm 0,92$	$42,80 \pm 2,78$	$47,15 \pm 2,93$	$80,05 \pm 1,15$
	10 μ M	$46,83 \pm 1,42$	$23,10 \pm 1,00$	–	–
	30 μ M	$42,24 \pm 2,48$	$50,23 \pm 0,52$	$23,84 \pm 1,08$	–
	10 μ M	–	–	–	–
	30 μ M	$24,07 \pm 2,96$	–	$32,59 \pm 1,49$	–
Ciszplatín	10 μ M	$42,61 \pm 2,33$	$83,57 \pm 1,21$	$53,03 \pm 2,29$	$88,54 \pm 0,50$
	30 μ M	$99,93 \pm 0,26$	$95,02 \pm 0,28$	$86,90 \pm 1,24$	$90,18 \pm 1,78$

^a A 20%-os gátlás alatti értékeket mutató vegyületeket hatástalannak tekintettük és nem adtunk meg értéket.

Monoterpénvázas aminosavak alkalmazása foldamerek szintézisében

Bár az értekezés saját eredményei közé nem tartozik az általunk előállított monoterpénvázas β -aminosavak peptidkémiai alkalmazása, az értekezés témájához való szoros kötődése miatt ezen a helyen szeretném tárgyalni ezt az alkalmazást, mely szoros együttműködés eredményeként született.^[27-29] Az általunk előállított monoterpénvázas β -aminosavak közül az apopinánvázas *transz* **38** és *cisz* **34** aminosavak alkalmazhatóságát vizsgálták Martinek és mtsai homo-oligomer típusú foldamerek előállítása során.^[27] Tetramer, pentamer és hexamer peptideket (**173a-c**) állítottak elő szilárd fázison, Fmoc technika alkalmazásával és az anyagokat NMR és ECD spektroszkópai módszerekkel valamint elméleti számításokkal jellemezték. A *transz* β -aminosav (**38**, (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-ABHC) esetében a sztérikus oldallánc-oldallánc kölcsönhatás miatt hexamer lánchossztól a domináns szerkezet stabil H12 hélix, ahol a hélix stabilitását a monoterpénváz hidrofób elemeinek i –($i+3$) kölcsönhatása biztosítja. Továbbá a hélixek hidrofób kölcsönhatás által hajtott önasszociációját is megfigyelték. Ezzel egy új módszert vezettek be a H12 hélix kialakítására. Ennek jelentősége, hogy a H12 hélix hasonlít az α -hélixhez. A H12-hélix szerkezetbe β^3 -homoszerint beépítve a H12-hélix szerkezetét az α -hélixekéhez közelebb álló H18-hélixre sikerült módosítani (i – $i+4$ kölcsönhatás révén), azonban a H-18 szerkezet nagyfokú oldószer és koncentráció függést mutatott és a koncentráció csökkenésével H18 $\rightarrow$ H12 átrendeződés volt megfigyelhető.^[28]



59. ábra Apopinánvázas stabil H12-hélix szerkezetű foldamer előállítása

Ugyanakkor a diasztereoizomer *cisz* β -aminosav (**34**, (1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-ABHC) peptidekbe történő beépítése kevésbé volt kedvező. Ebben az esetben a létrejövő redős szerkezetű foldamerek kívánatos asszociációját a nagy térkitöltésű, hidrofób monoterpén váz akadályozta.^[29]

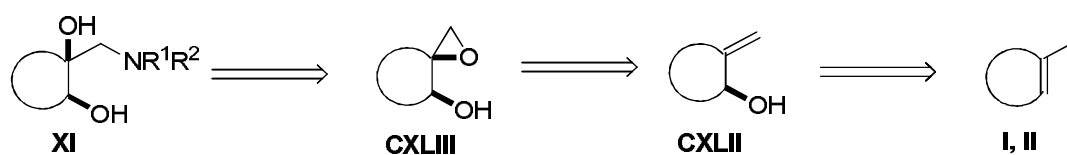
A 3.1. fejezetben ismertetett eredményekből kitűnik, hogy alternatív sztereoselektív utakon nagyszámú enantiomertiszta β -aminosav származékokhoz jutottunk. Egyrészt kereskedelmi forgalomban kapható (α -pinén, 3-karén), illetve 1-2 lépésben előállítható monoterpénekre történő 2+2 cikloaddícióval előállított β -laktámokon keresztül, másrészt ugyancsak könnyen elkészíthető enantiomertiszta α,β -telítetlen észterekre történő Michael-addícióval jutottunk a kívánt vegyületekhez. Ezek továbbalakításával egyrészt jól használható 1,3-bifunkciós vegyülettárat, másrészt farmakológiai szempontból is értékes 1,3-heterociklusokat állítottunk elő. Új eljárást dolgoztunk ki aliciklusokkal kondenzált 2-imino-1,3-tiazinok előállítására. Részletesen tanulmányoztuk az előállított aminosavak gyűrűzárási készségét a monoterpénváz szubsztituenseinek függvényében, többek között tanulmányoztuk felhasználhatóságukat Ugi-4C-3C reakcióban. Vizsgáltuk és sikeresen alkalmaztuk katalizátorként az előállított 1,3-aminoalkoholokat, 1,3-diaminokat és 1,3-dioloikat dietil-cink és aromás aldehidek reakciójában. Az α,β -telítetlen észterekre történő nitrometán konjugált addíciójával sikeresen állítottunk elő monoterpénváz γ -aminosavakat, továbbá a karánváz savkatalizálta átrendeződésével egy érdekes γ -aminolakton keletkezését figyeltük meg.

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

Az értekezés második fő fejezetében a korábban említett monoterpén forrásokból kiindulva 3-amino-1,2-diol szerkezeti elemet tartalmazó vegyületkönyvtárak létrehozásáról számolunk be.^[30] Részletesen ismertetjük öt monoterpén származékból (α -pinén, 3-karén, mirtenol, pulegon és 2-karén-3-karbaldehid) kiindulva három szintézis úton egy változatos, monoterpénvázas 3-amino-1,2-diol vegyülettár kialakítását, az előállított aminodiolok gyűrűzárási készségének és katalitikus alkalmazhatóságának vizsgálatát.

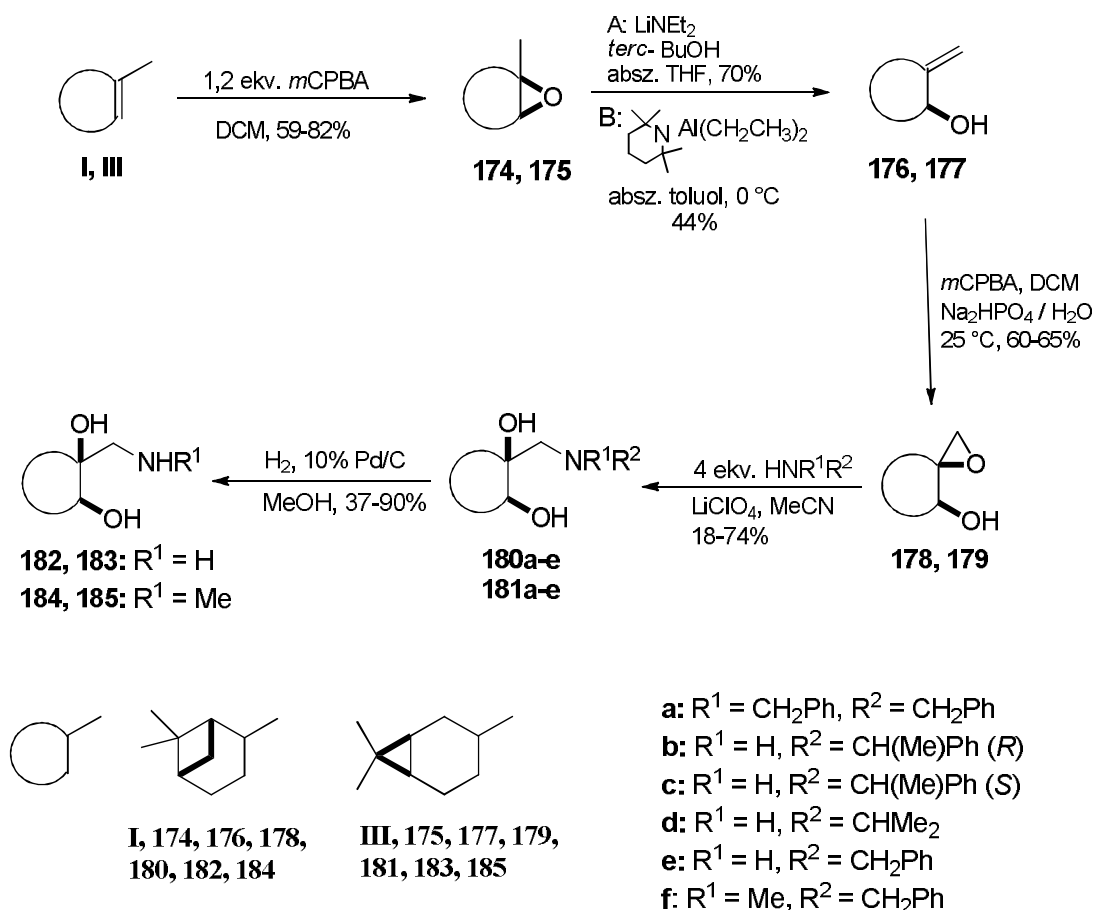
3.2.1. Monoterpénvázas 3-amino-1,2-diolok előállítása β -hidroxi-epoxidokon keresztül

(-)- α -Pinénből (**I**), illetve (+)-3-karénből (**II**) kiindulva, optikailag aktív monoterpénvázas β -hidroxi-epoxidokon (**CXLIII**) keresztül *primer*-, *szekunder*-, illetve *tercier*-aminocsoportot tartalmazó 3-amino-1,2-diolok (**XI**) sztereoselektív szintézisét terveztük, melynek retroszintetikus útját a 60. ábra mutatja be.



60. ábra

A kulcsintermedier epoxialkoholok előállítását irodalmi módszerekkel, illetve azok módosításával valósítottuk meg. Első lépésben a (-)- α -pinén (**I**) és (+)-3-karén (**II**) epoxidálása *m*CPBA-val a **174** és **175** *exo*-epoxidokat, majd ezek LiNEt₂, illetve 2,2,6,6-tetrametilpiperidin/Et₂AlCl katalizálta allil-átrendeződése az irodalomban már ismert **176** és **177** allilalkoholokat eredményezte diasztereoselektív úton [18,19].^{242–244} A **176** és **177** vegyületek diasztereoselektív epoxidálását *m*CPBA-val elvégezve mind a pinán-, mind a karánváz esetében egyaránt egyetlen diasztereoizomer epoxialkohol **178** és **179** keletkezését tapasztaltuk. Az oxirán gyűrű felnyitását LiClO₄ katalizátor, mint Lewis sav, jelenlétében *primer* és *szekunder* aminokkal végeztük el.^[30] A **180** és **181** típusú aminodiolok Pd/C jelenlétében végrehajtott katalitikus debenzilezésével további *primer* (**182**, **183**), illetve *szekunder* (**184**, **185**) aminodiolokhoz jutottunk (61. ábra).



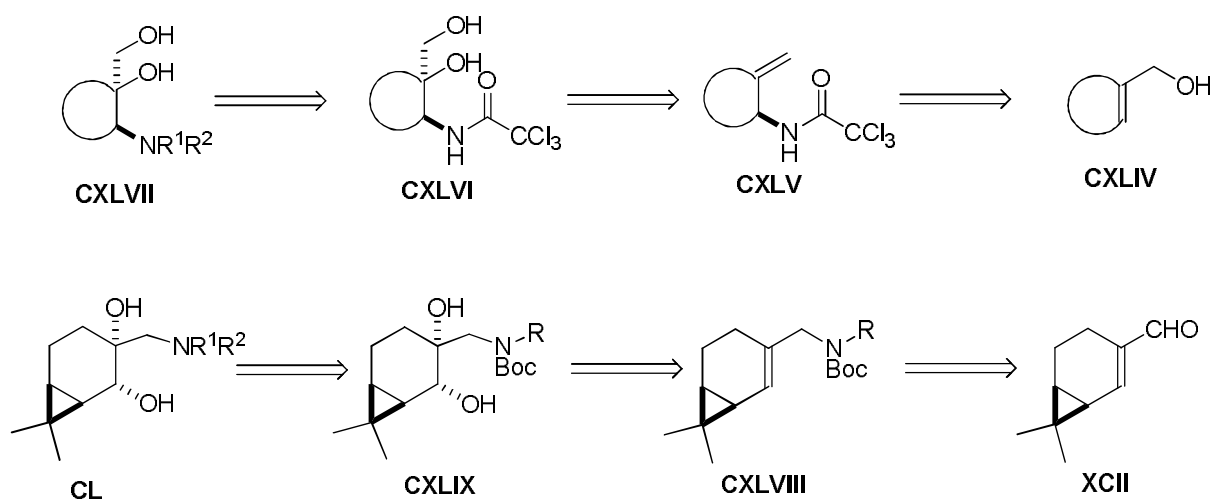
61. ábra

Az így előállított vegyületek gyűrűzárását a 3.2.3. fejezetben, míg katalitikus alkalmazását a 3.2.4. fejezetben tárgyaljuk. Külön nem térünk ki rá, de a pinánvázás aminodiolok közül a katalitikus alkalmazás szempontjából fontosabb képviselők enantiomer párjait is előállítottuk (+)- α -pinénből kiindulva [18]. Ugyanakkor a karánvázás vegyületek esetén a (-)-3-karén nem elérhető, így ebben az esetben csak az egyik enantiomer vegyületkönyvtárat tudtuk elkészíteni.

3.2.2. Monoterpénvázás 3-amino-1,2-diolok előállítása védett allilaminok funkcionálásán keresztül

A 3.2.1. fejezetben bemutatott pinán- és karánvázás aminodiolok regioizomerjeinek, valamint pulegon-alapú aminodioloknak tervezett szintézisét a 62., retroszintetikus ábra mutatja be. Mindhárom vegyületcsalád esetében az aminodiol funkció kiépítésének kulcsintermedierje a megfelelő védett allilamin (CXLV és CXLVIII) volt, melyeket azonban

eltérő stratégiával terveztünk előállítani. A pinánvázias vegyületek esetében kiindulási anyagként az olcsó, kereskedelmi forgalomban elérhető (1*R*)-mirtenol (**CXLIV**), a (-)-8-aminomentollal (**XLI**) analóg aminodiolok esetében a (*S*)-pulegon (**XL**) szolgált alapanyagul, míg a karánvázias analógok szintézise során a kereskedelmi forgalomban elérhető monoterpén származékból, az (*S*)-perillaldehidből (**V**) egylobbik reakcióban elkészíthető biciklusos aldehidből (**XCII**) terveztük a védett allilamin előállítását (62. ábra).

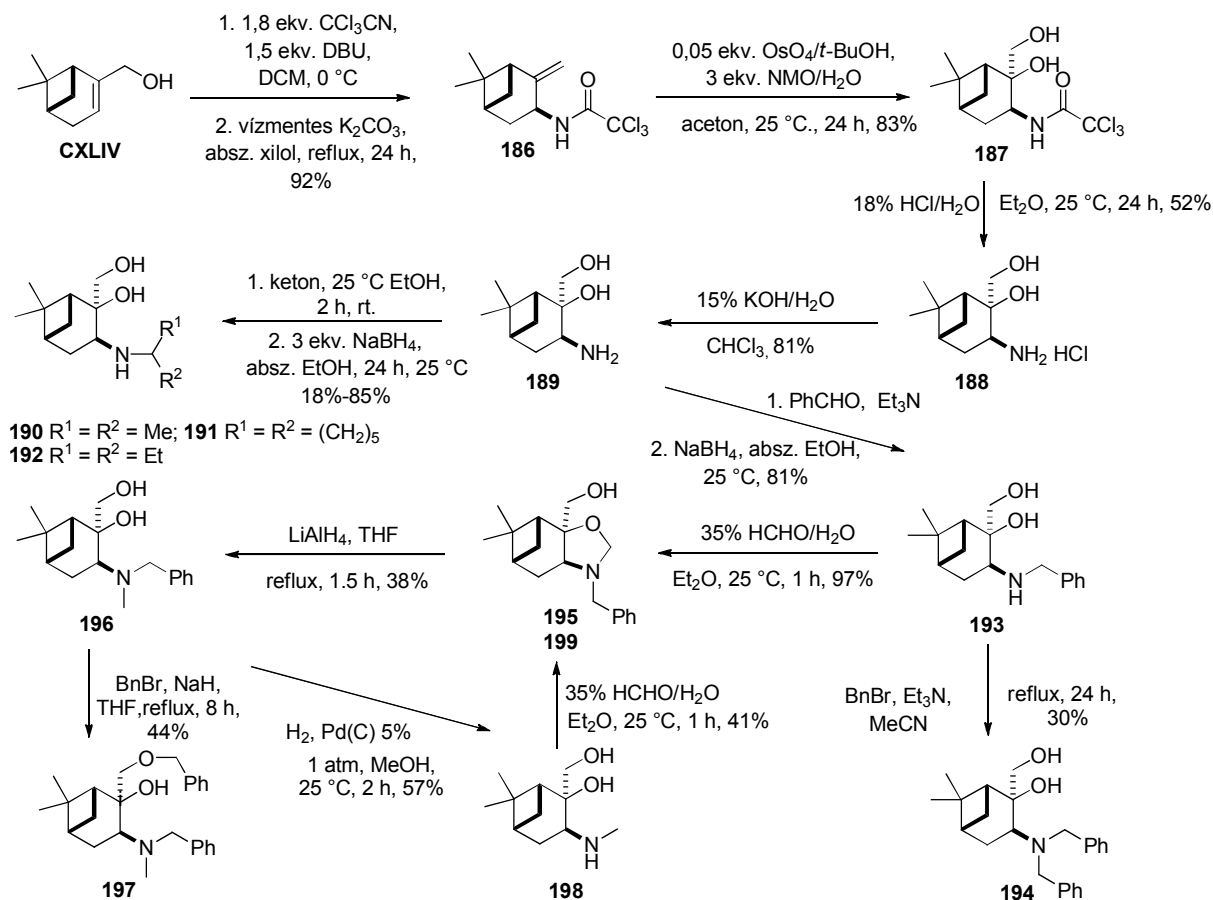


62. ábra

A regioizomer pinánvázias aminodiolok szintézise során (-)-mirtenolból (**CXLIV**) kiindulva, triklóracetonitrillel *in situ* képzett imidát köztiterméken keresztül, sztereoszelektív Overman átrendeződéssel egy, a védett amino funkciós csoportot *exo*-térállásban tartalmazó allilamin származékhoz (**186**) jutottunk [20].^{245–247} Az allil helyzetű kettőskötés OsO₄/NMO rendszerrel végrehajtott dihidroxilálása ugyancsak diasztereoselektíven ment végbe (63. ábra).^{152,248} A **187** termék 2-helyzetű hidroxil és 3-helyzetű aminocsoportjának *diexo* térállását NOESY mérésekkel igazoltuk.

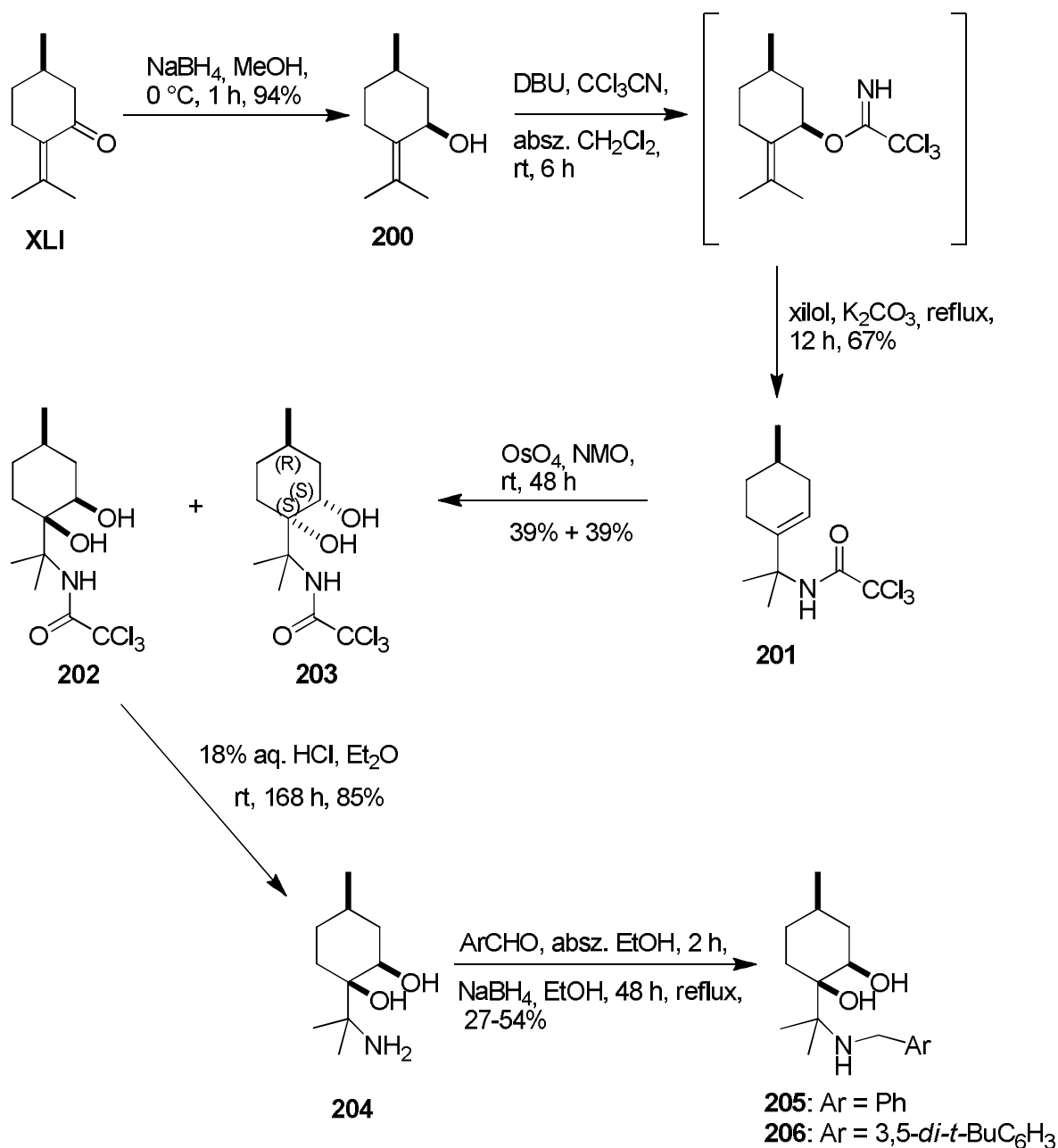
Bár az irodalomban számos módszer ismert a triklóracetil csoport eltávolítására, esetünkben a vizes sósavas hidrolízis bizonyult a legjobbnak. A kapott **189** primer aminodiol redukzív alkilezésével különböző *szekunder* *N*-szubsztituált aminodiolokat (**190–193**) állítottunk elő. Ezek közül az *N*-benzil származékból (**193**) kiindulva, a **195** oxazolidin-típusú intermedieren keresztül az *N*-benzil-*N*-metilaminodiolt (**196**), illetve ennek szelektív *O*-benzilezett származékát (**197**) is elkészítettük, míg a **193** benzilbromidos alkilezése az *N,N*-dibenzil származékot (**194**) eredményezte (63. ábra). Összességében egy 10 aminodiolból álló

vegyülettárat hoztunk létre, melyek gyűrűzárását a 3.2.3. fejezetben, míg katalitikus alkalmazását a 3.2.4. fejezetben tárgyaljuk.



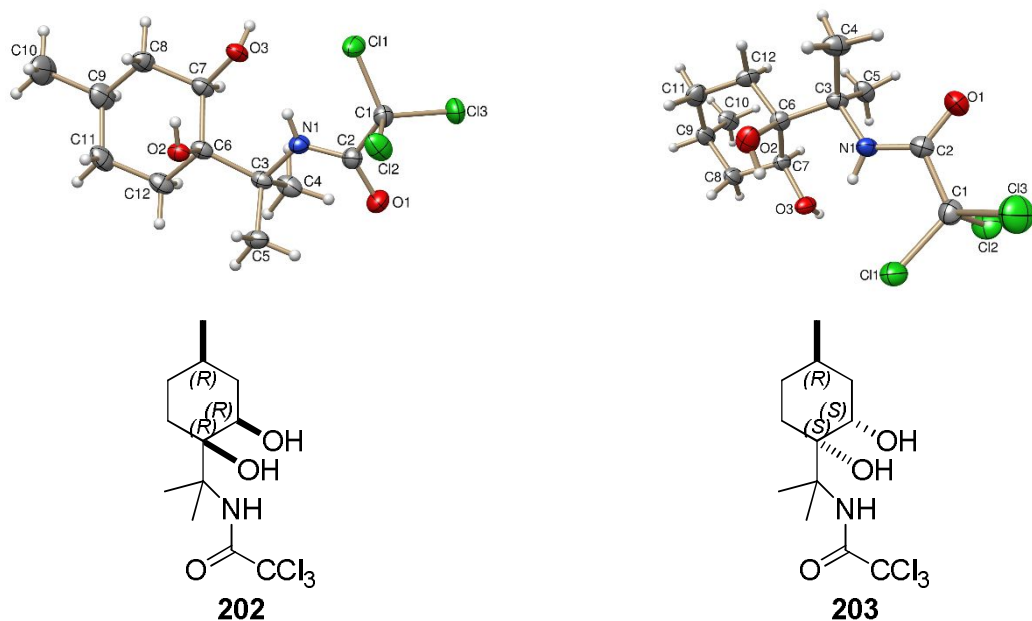
63. ábra

A (-)-(8)-aminomentol (**XLI**) analóg aminodiolok esetében az első lépés a pulegol (**200**) előállítása volt, majd ezt követte az 63. ábrán bemutatott pinánvázis aminodiolok szintézise esetén is alkalmazott imidátképzés és Overman átrendeződés,^{245,247} mely ebben az esetben az 1-helyzetű aszimmetria centrum elvesztésével járt [21]. Az így kapott védett allilamin (**201**) kettőskötésének OsO_4/NMO rendszerrel végrehajtott *szin*-dihidroxilálása a korábbiakkal szemben nem diasztereoselektíven ment végbe, hanem mindkét lehetséges *cisz* diol (**202**, **203**) keletkezett, mégpedig 1:1 arányban (64. ábra).



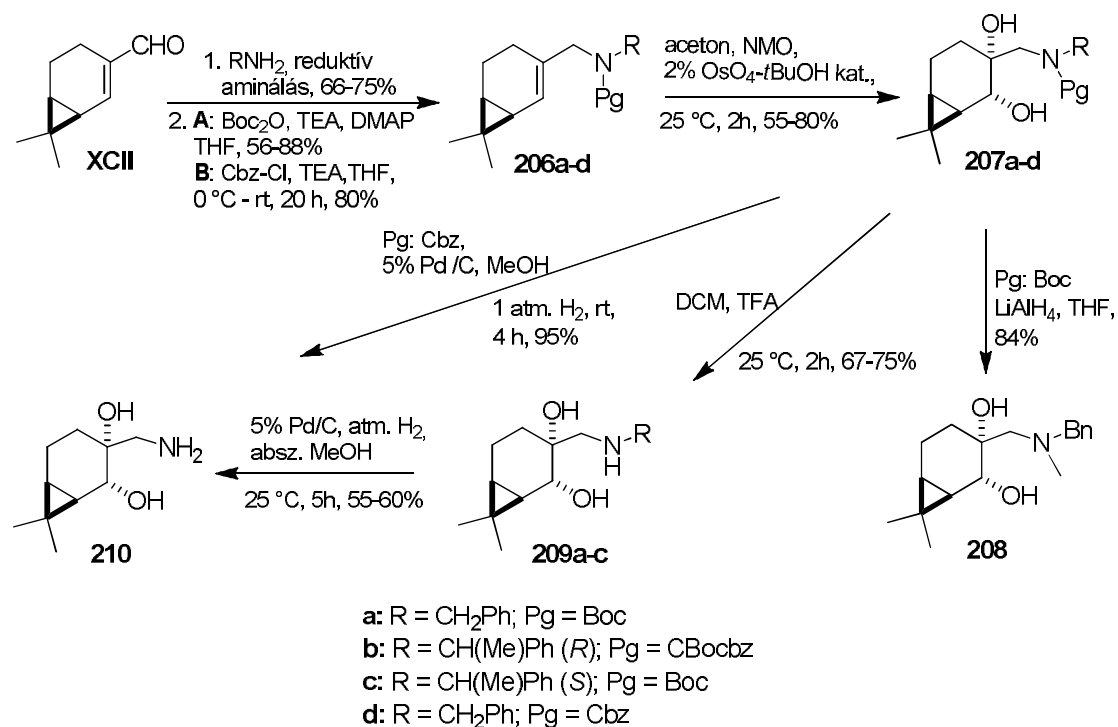
64. ábra

A két diasztereoizomer védett aminodiol (**202**, **203**) szerkezetét NOESY mérések mellett egykristály röntgendiffrakcióval is igazoltuk (65. ábra). A pinánvázis analógoknál tapasztaltakkal megegyezően ebben az esetben is vizes sósavas hidrolízis bizonyult a legjobbnak a védőcsoport eltávolítására. Ugyanakkor a hosszú reakcióidő csökkentésére tett kísérleteink (erősebb sav, melegítés, mikrohullámú kezelés) nem vezettek eredményre, minden esetben csak bomlástermékek keletkezését és a hozam drámai csökkenését tapasztaltuk. A **204** *primer* aminodiolból két további *szekunder* aminodiolt (**205**, **206**) is előállítottunk (64. ábra) a diasztereoizomerek gyűrűzárási készségének vizsgálatára (3.2.3. fejezet).



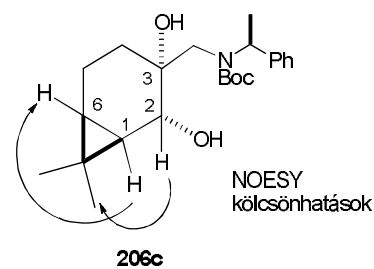
65. ábra

A 3.1.2. fejezet 32. ábráján bemutatott **XCII** aldehid redukzív aminálását követő Boc, illetve benziloxikarbonil (Cbz) véddel 2 lépésben *N*-védett karánvázas allilaminokhoz (**206a-d**) jutottunk, melyekből ugyancsak a korábban sikerrel alkalmazott OsO₄/NMO rendszerrel végrehajtott sztereoszelektív *szin*-dihidroxilálással védett aminodiolokat (**207a-d**) kaptunk [22].



66. ábra

A *szin*-dihidroxilálás során keletkező sztereoegységes termékek két új aszimmetria centrumának relatív konfigurációját a **207c** vegyület esetében NOESY mérésekkel határoztuk meg: egyértelmű NOE kölcsönhatásokat találtunk a H-1 és H-6 valamint H-2 és Me-7 protonok között (67. ábra). Az összes többi *N*-védett származék szerkezetét pedig ugyanazon *primer* aminodiolla történő átalakításukkal igazoltuk.

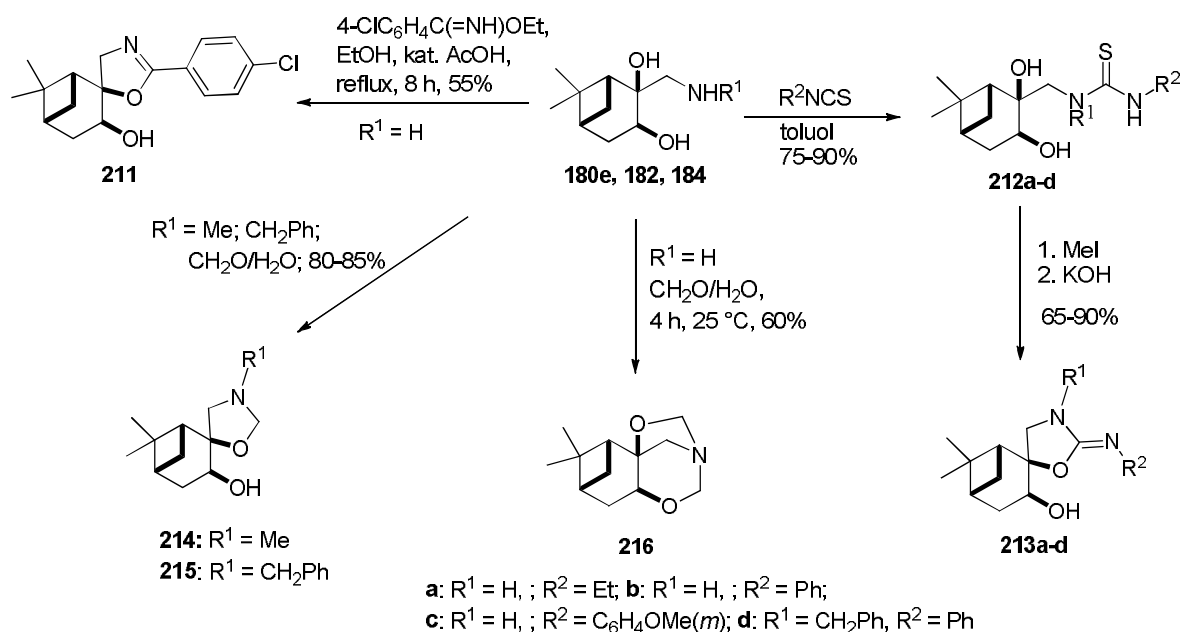


67. ábra

3.2.3. Aminodiolok regioszelektív gyűrűzárásai, átalakításai

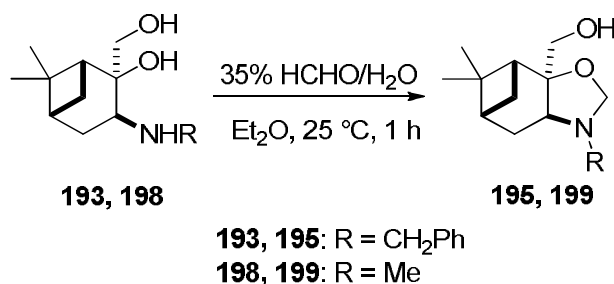
Az aminodiolok gyűrűzárási készségének vizsgálata során lényeges különbséget állapítottunk meg a pinán és karán alapváz, illetve a regioizomer aminodiolok esetén: az 1-aminometil-1,2-diol típusú pinánvázis vegyületekből (**180e**, **182** és **184**) kiinduló gyűrűzárások során minden esetben a monoterpénvázzal *spiro*-helyzetben kapcsolódó oxazolidin gyűrűk keletkezését tapasztaltuk (68. ábra) [18,23]. A *primer* aminodiol etil-*p*-klórbenzimidáttal reagáltatva regioszelektív gyűrűzárás során a **211** spirooxazolidint kaptuk.

Ugyancsak 2-arilimino-oxazolidinekhez (**213a-d**) jutottunk, amikor az aminodiolok és arilizotiocianátok reakciója során kapott tiokarbamid adduktokat (**212a-d**) metil-jodiddal reagáltattuk, majd az így kapott tioétereket izolálás nélkül lúggal kezeltük. A *szekunder* aminodiolok formaldehydes gyűrűzárása ugyancsak regiospecifikusan a megfelelő *spiro* származékokat (**214**, **215**) eredményezte, ugyanakkor a *primer* aminodiol formaldehydes gyűrűzárása, mely reakció során lehetőség van mind az oxazolidin, mind az 1,3-oxazin keletkezésére, a **216** tetraciklusos vegyületet eredményezte, jól mutatva, hogy bár a *spiro* gyűrű keletkezése a kedvezményezett, a monoterpénvázzal *transz* kondenzált 1,3-heterociklus kialakulása is lehetséges (68. ábra).



68. ábra

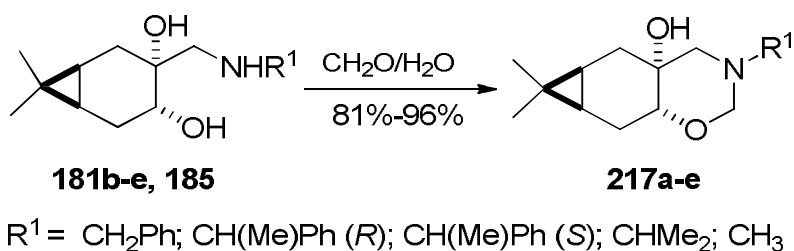
A 68. ábrán kiindulási anyagként szerepelő pinánvázaz aminodiolokkal regioizomer viszonyban lévő aminodiolok esetében a gyűrűzárás függvényében a monoterpénvázazal kondenzált oxazolidin és 1,3-oxazin kialakulására egyaránt van lehetőség. A gyűrűzárást formaldehiddel elvégezve azt találtuk, hogy ebben az esetben is nagyfokú regioszelektivitás jellemzi a reakciót, viszont ekkor kizárólag a monoterpénvázazal kondenzált oxazolidin gyűrű (195, 199) keletkezését tudtuk kimutatni (69. ábra) [20].



69. ábra

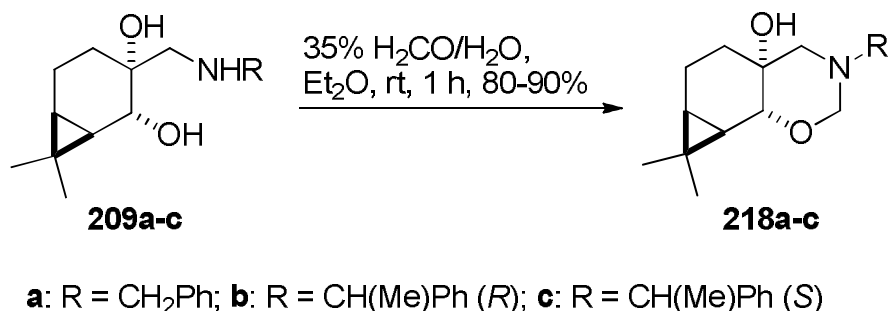
A 2-aminometil-2,3-diol típusú pinánvázaz aminodiolokkal (180, 184, 61. ábra) analóg karánvázaz vegyületekből (181b-e, 185) kiindulva, formaldehides gyűrűzárás során a fentiekkel ellentétben a karánvázazal kondenzált 1,3-oxazinok (217a-e) kialakulását figyeltük meg (70. ábra) [19]. Ebben az esetben, ellentétben a 68. ábrán bemutatott pinánvázaz vegyületekkel,

további gyűrűzárási vizsgálatokat nem végeztünk, mivel célunk elsősorban aminodiol-típusú királis katalizátorok előállítása volt (lásd 3.2.4. fejezet).



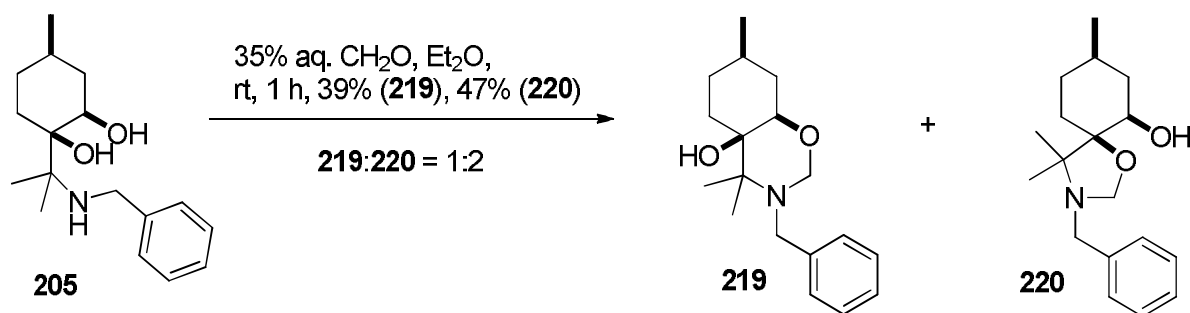
70. ábra

A karánváz tekintetében helyzeti izomer aminodiolok (**209a-c**) formaldehydes gyűrűzárása ugyancsak regioszelektíven játszódott le, függetlenül a nitrogénen kialakított szubsztituens térigényétől [22]. Ebben az esetben is kizárólag a karánvázzal kondenzált 1,3-oxazinok (**218a-c**) kialakulását figyeltük meg (71. ábra).



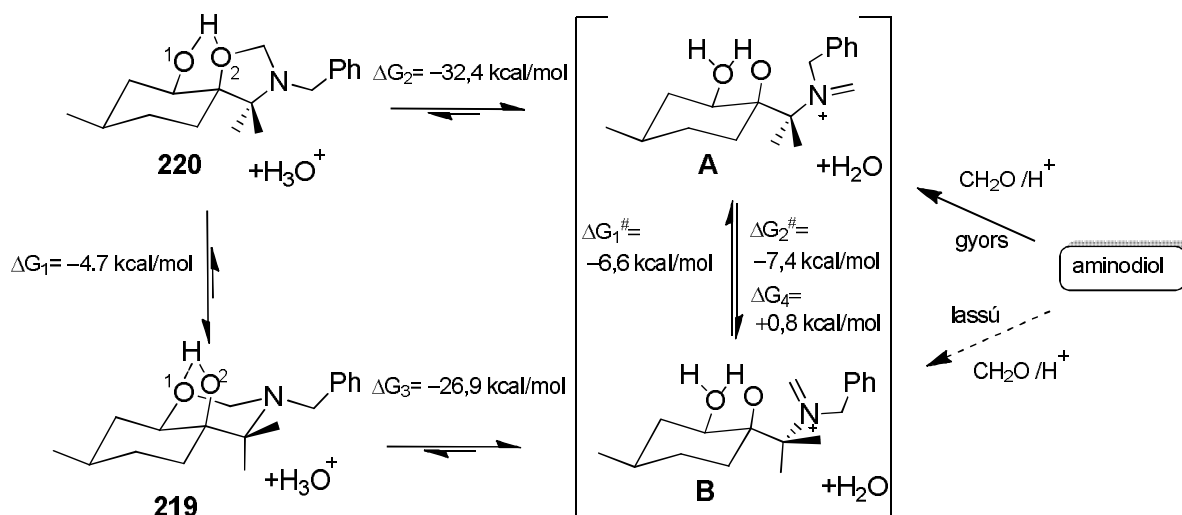
71. ábra

Az előzőekben bemutatott regioszelektív gyűrűzárásokkal ellentétben merőben más volt a helyzet a pulegonból előállított aminodiolok (**205**, 64. ábra) esetében [21]. A **205** *N*-benzilaminodiolt formaldehyddel gyűrűbe zárva azt tapasztaltuk, hogy a reakció kezdetén a később oxazolidinként azonosított termék (**220**) keletkezett, a reakció előrehaladtával azonban megjelent a 1,3-oxazin-típusú termék (**219**) is, a reakció feldolgozása után a nyerstermék NMR vizsgálata oxazolidin/oxazin = 2/1 arányú termékek elegyét mutatta, melyeket kromatográfiásan elválasztottunk, majd a szerkezeteket 2D NMR mérésekkel állapítottuk meg (72. ábra).



72. ábra

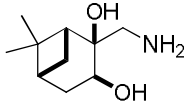
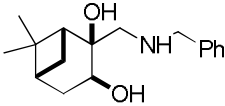
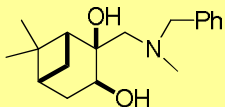
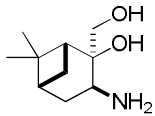
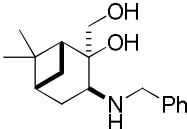
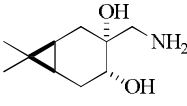
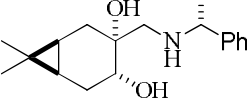
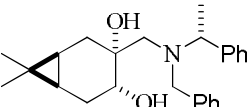
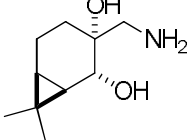
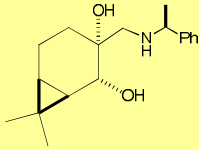
A tiszta vegyületek állása során azonban felfigyeltünk mindkét vegyület esetében a másik helyzeti izomer lassú, de egyértelmű megjelenésére. Ez a folyamat, amely egyfajta gyűrű-gyűrű tautóméria meglétére utalt, oldószerben lényegesen gyorsabban lezajszódott (73. ábra).^{[30],249,250} A tautóméria jelenségét B3LYP szintű DFT modellezéssel is alátámasztottuk. A reakció lezajlása során a kinetikailag kontrollált gyűrűzárás a spiro-oxazolidin származék (**220**) keletkezéséhez vezet. A modellek szerint a tautomer egyensúly kialakulása sav-katalizálta folyamat, pl. a savnyomokat tartalmazó CDCl₃ oldatban lényegesen gyorsabban zajlik le. A **219** és **220** sav katalizálta egymásba alakulása jól magyarázható az O1 protonálódásával, mellyel egyidejűleg történik meg spirociklus, illetve a kondenzát gyűrű felnyílása. Ezt követi a keletkező rotamer metilén-iminium kationok alternatív reciklizációja (**A** vagy **B**: 73. ábra).

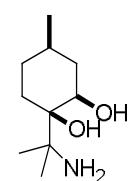
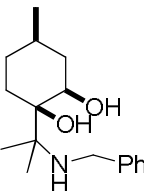


73. ábra

A diasztereoizomer aminodiolkok szintézisét és az *N*-benzil származékok formaldehydes gyűrűzárását a diasztereoizomer *N*-triklóracetil védett aminodiolból (**203**, 64. ábra) kiindulva,

5. Táblázat Az alkalmazott katalizátor hatása a reakció kitermelésre és enantioszelektivitására, válogatott eredmények

Reakció	Ligandum	Hozam (%) ^a	<i>Ee</i> (%) ^b	Major konfigur. (1-fenil-1-propanol)
1		88	54	<i>S</i>
2		92	56	<i>S</i>
3		87	84	<i>S</i>
4		83	1	<i>R</i>
5		85	61	<i>R</i>
6		73	5	<i>S</i>
7		78	37	<i>R</i>
8		80	8	<i>S</i>
9		89	51	<i>R</i>
10		80	86	<i>R</i>

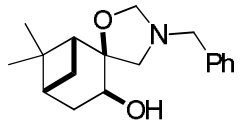
Reakció	Ligandum	Hozam (%) ^a	<i>Ee</i> (%) ^b	Major konfigur. (1-fenil-1-propanol)
11		87	28	<i>S</i>
12		75	67	<i>R</i>

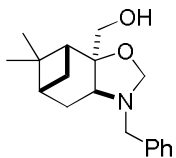
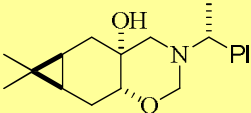
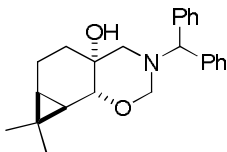
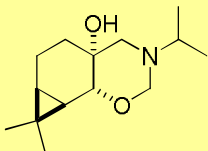
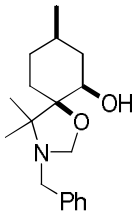
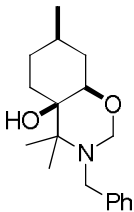
^a Kitermelés oszlopkromatográfiás tisztítás után. ^b Nyers termék vizsgálva β-CD oszlopon GC-n (CHIRASIL-DEX CB oszlop), enantiomerek azonosítása irodalmi adatok alapján.

Az egyes aminodiol családokból előállított 1,3-heterociklusok alkalmazása során már lényegesen nagyobb szórást találtunk, mind a katalitikus aktivitás nagysága, mind az iránya tekintetében. A karánvázzal kondenzált **217a-e** 1,3-oxazinok kiválóan alkalmazható királis katalizátornak bizonyultak, a legtöbb esetben 90% feletti enantiomerfelesleget értünk el és minden esetben az (*S*)-**CXLI** szekunder alkohol keletkezett [19]. A **217b** (*R*)-1-feniletil származék alkalmazása során 96%-os enantiomerfelesleggel kaptuk az (*S*)-1-fenil-1-propanolt (6. táblázat).

Ezzel ellentétben a pinánvázzal kondenzált oxazolidinek (**195** és **199**) katalizátorként történő alkalmazása során lényegesen alacsonyabb királis indukciót tapasztaltunk, a modellreakció főterméke ebben az esetben az (*R*) szekunder alkohol volt [20]. Ugyanakkor a pinánvázzal spiro-kapcsolt oxazolidin (**215**) esetében a királis indukció mérsékelt (*S*) szelektivitást eredményezett (6. táblázat) [18].

6. Táblázat Az alkalmazott 1,3-heterociklusos katalizátor hatása a reakció kitermelésére és enantioszelektivitására, válogatott eredmények

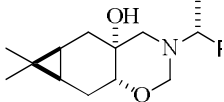
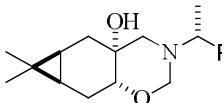
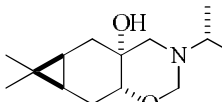
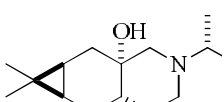
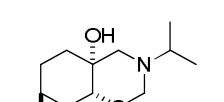
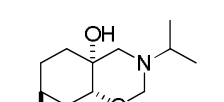
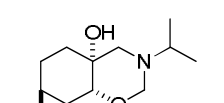
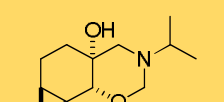
Reakció	Ligandum	Hozam (%) ^a	<i>Ee</i> (%) ^b	Major konfigur. (1-fenil-1-propanol)
1		87	60	<i>S</i>

Reakció	Ligandum	Hozam (%) ^a	<i>Ee</i> (%) ^b	Major konfigur. (1-fenil-1-propanol)
2		75	27	<i>R</i>
3		77	96	<i>S</i>
4		89	95	<i>S</i>
5		88	98	<i>S</i>
6		90	90	<i>S</i>
7		88	64	<i>R</i>

^a Kitermelés oszlopkromatográfiás tisztítás után. ^b Nyerstermék vizsgálva β-CD oszlopon GC-n (CHIRASIL-DEX CB oszlop), enantiomerek azonosítása irodalmi adatok alapján.

Vizsgáltuk a legjobb 1,3-heterociklusos katalizátorok alkalmazhatóságának kiterjeszhetőségét dietil-cink és szubsztituált aromás, valamint nyílt láncú és aliciklusos aldehidek reakciójában is [19,22]. Reprezentatív eredményeinket a 7. táblázatban mutatjuk be. Mint eredményeinkből látszik, a karánvázalattal kondenzált 1,3-oxazinok kiváló katalizátoroknak bizonyultak változatosan szubsztituált aromás aldehidek alkalmazása során, de az irodalmi adatokkal összevetve is kiemelkedő enantioszelektivitást biztosítottak például ciklohexánkarbaldehid és *n*-pentanal esetében is.

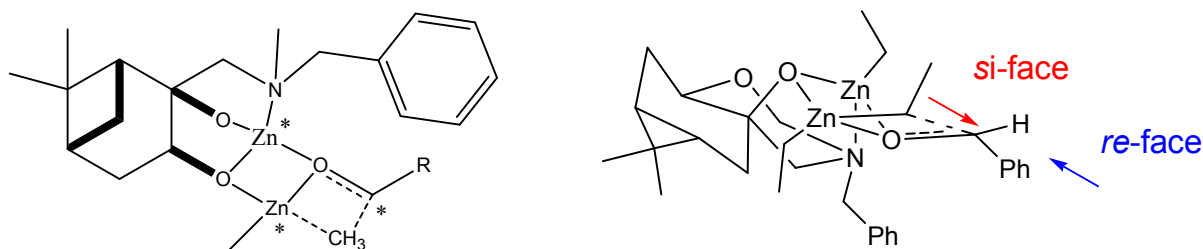
7. Táblázat A legjobb aminodiol alapú 1,3-oxazin típusú katalizátorok alkalmazhatóságának kiterjesztése, válogatott eredmények

Reakció	R <i>R</i> CHO	Ligandum	Hozam (%) ^a	<i>Ee</i> (%) ^b	Major konfigur. ^c (1-aryl/alkil-1-propanol)
1	ciklohexil		80	92	<i>S</i>
2	<i>n</i> -Bu		87	77	<i>S</i>
3	4-MeOC ₆ H ₄		89	97	<i>S</i>
4	3-MeC ₆ H ₄		93	97	<i>S</i>
5	ciklohexil		85	83	<i>S</i>
6	<i>n</i> -Bu		84	78	<i>S</i>
7	4-MeOC ₆ H ₄		88	97	<i>S</i>
8	3-MeOC ₆ H ₄		98	99	<i>S</i>

^a Kitermelés oszlopkromatográfiás tisztítás után. ^b Nyers termék vizsgálva β-CD oszlopon GC-n (CHIRASIL-DEX CB oszlop), illetve HPLC-n (Chiracel OD-H). ^c Enantiomerek azonosítása irodalmi adatok alapján.

A pinánvázas aminodiolok esetében a dietil-cinkkel és benzaldehyddel végbemenő reakció során képződő Noyori μ -oxo átmeneti állapot energia minimumait, és ezáltal a reakció

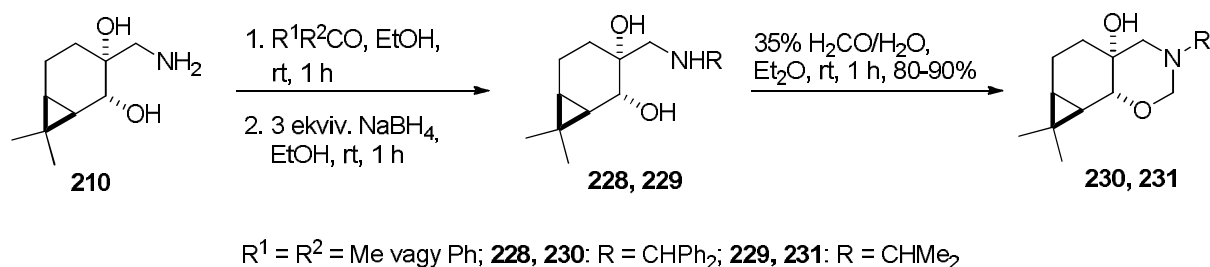
sztereokémia lefutását DFT szintű *ab initio* módszerekkel (RHF/LANL2DZ) tanulmányoztuk (75. ábra).²⁴⁰ Az elméleti számítások jól alátámasztották a kísérleti tapasztalatokat [18,19].



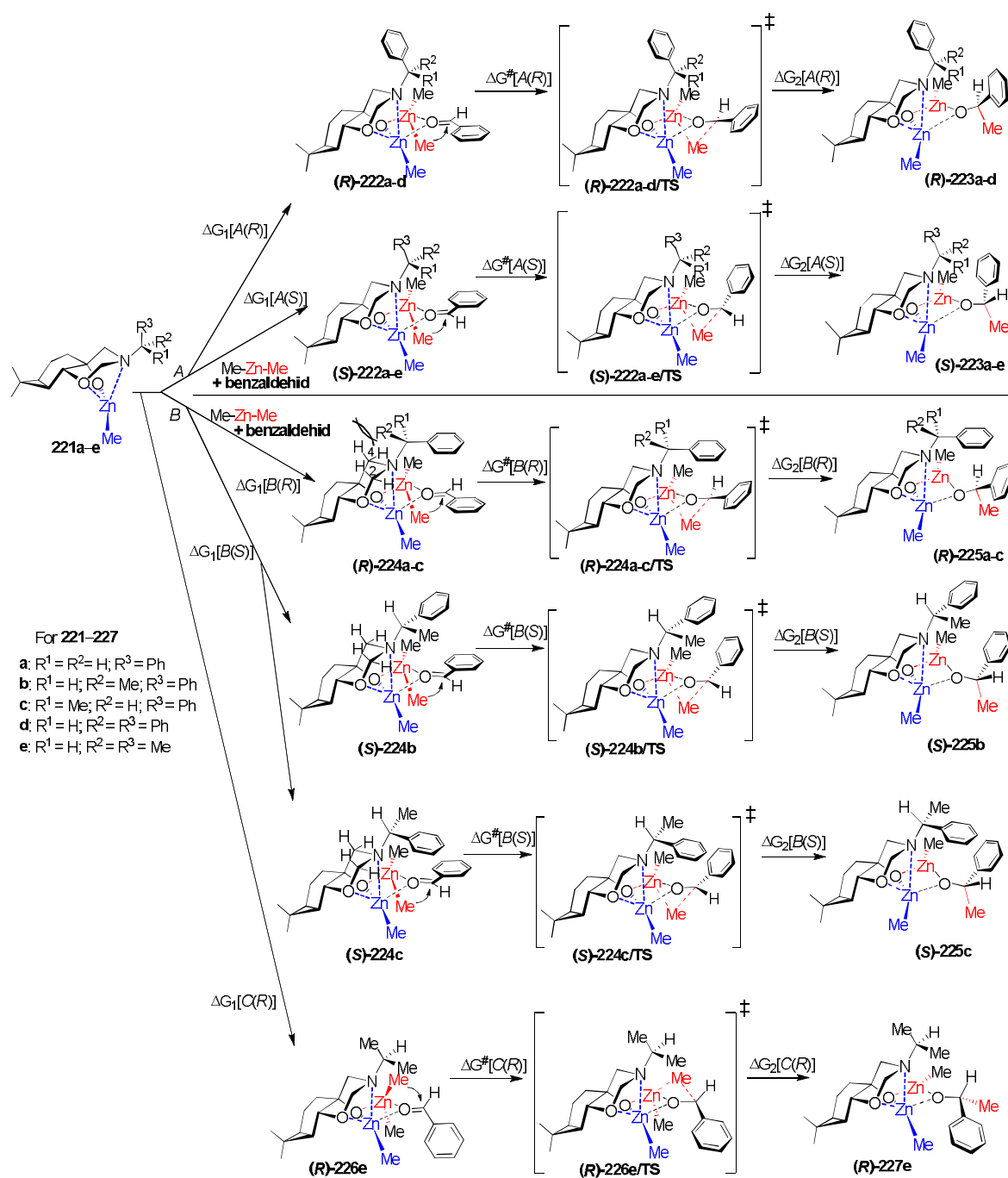
75. ábra

A **218** típusú karánvázis 1,3-oxazinok katalitikus aktivitásával kapcsolatosan részletesebb számításokat is elvégeztünk, melyek során az egyes lehetséges átmeneti termékek energia minimumai alapján számolt lehetséges termékek eredője jó közelítéssel egyezett a kísérleti eredmények során tapasztaltakkal, és egyben ez a módszer lehetőséget nyújtott optimalizált szerkezetű katalizátor megtervezésére [22].²⁵¹

Az így kiválasztott és előállított *N*-izopropil szubsztituált 1,3-oxazin (**231**, 77. ábra) várakozásainknak megfelelően a legjobb enantioszelektivitást nyújtotta a modellreakcióban (6. táblázat, 5. reakció).



77. ábra



76. ábra

8. Táblázat Az A-C reakcióutakra vonatkozóan a diasztereomer Noyori-komplexek [(*R*)-**222**]/(*S*)-**222** vagy [(*R*)-**224**]/(*S*)-**224**] relatív populációja és komplexek metil transzfer reakciójának relatív sebességi állandója, $k[(R)]/k[(S)]$ a RHF/LANL2DZ modellezés alapján számolt reaktív energiák $\{\Delta\Delta G_1[(R-S)]\}$, és relatív aktiválási gátak alapján $\{\Delta\Delta G^\#[(R-S)]\}$ számolva.

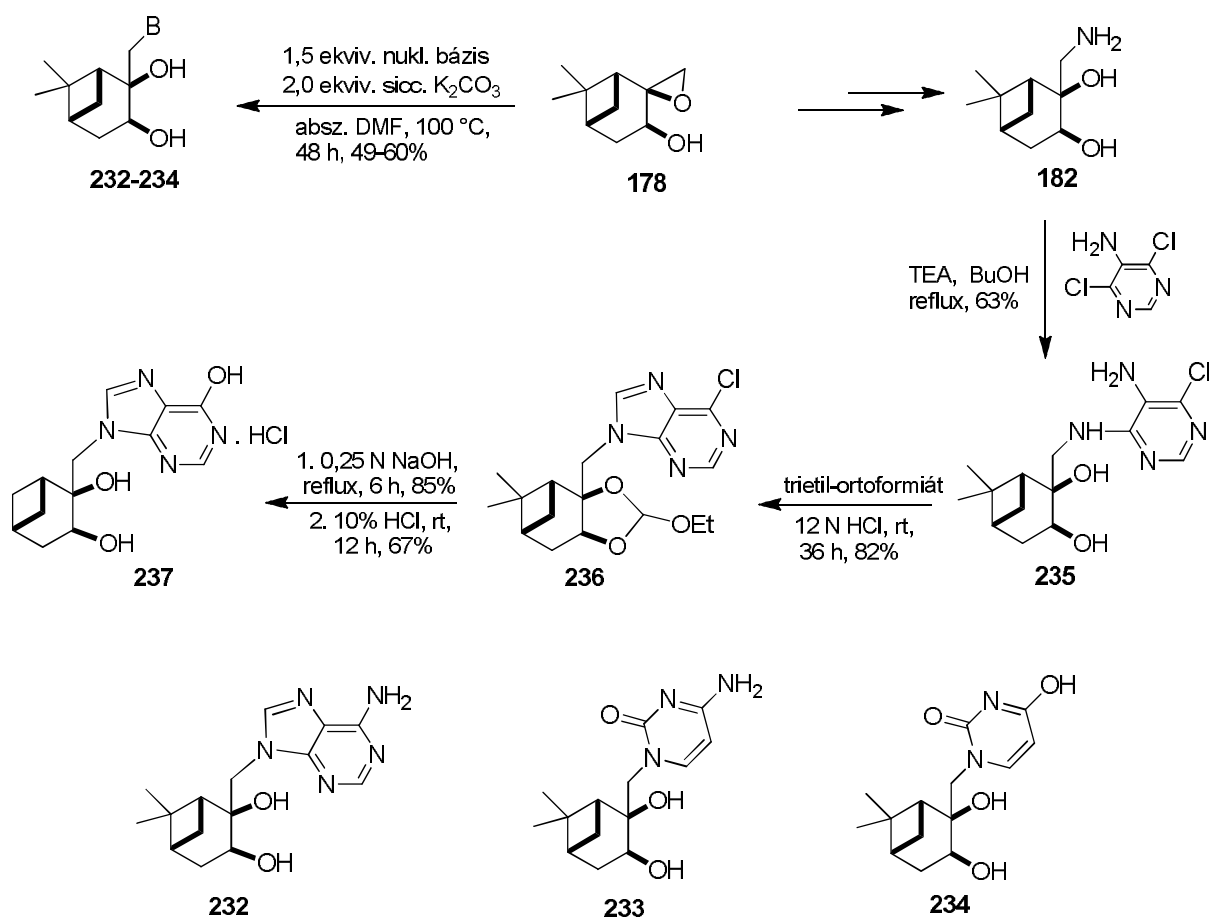
	<i>A reakcióút</i>		<i>B reakcióút</i>		<i>C reakcióút</i> ^c	
	$\Delta G_1[A(R)]$ $\Delta G_1[A(S)]$ $\Delta\Delta G_1[A(R-S)]$ [(<i>R</i>)- 222]/(<i>S</i>)- 222] ^a	$\Delta G^\#[A(R)]$ $\Delta G^\#[A(S)]$ $\Delta\Delta G^\#[A(R-S)]$ $k[A(R)]/k[A(S)]$ ^b	$\Delta G_1[B(R)]$ $\Delta G_1[B(S)]$ $\Delta\Delta G_1[B(R-S)]$ [(<i>R</i>)- 224]/(<i>S</i>)- 224] ^a	$\Delta G^\#[B(R)]$ $\Delta G^\#[B(S)]$ $\Delta\Delta G^\#[B(R-S)]$ $k[B(R)]/k[B(S)]$ ^b	$\Delta G_1[C(R)]$ - $\Delta\Delta G_1[C(R)-A(S)]$ ^c [(<i>R</i>)- 226e]/(<i>S</i>)- 222e] ^{a,c}	$\Delta G^\#[C(R)]$ - $\Delta\Delta G^\#[C(R)-A(S)]$ ^c $k[C(R)]/k[A(S)]$ ^{b,c}
a	-3,4 -4,5 +1,1 0,16^a	+25,6 +23,9 +1,7 0,06^b	-2,9 -1,1 -1,5 12,04^a	+25,1 +24,9 +0,2 0,72^b		
b	-2,4 -3,4 +1,0 0,19^a	+26,1 +23,9 +2,2 0,03^b	+1,2 -1,6 +2,8 <0,01^a	+24,4 +21,7 +2,7 0,01^b		
c	-4,3 -4,3 0 1,00^a	+26,1 +22,5 +3,6 <0,01^b	-1,4 -8,8 +7,4 <0,01^a	24,7 21,2 +3,5 <0,01^b		
d	-1,0 -1,8 +0,8 0,27^a	23,0 21,5 +1,5 0,08^b	- - - -	- - - -		
e	- -1,5 - -	- +22,6 - -	- - - -	- - - -	-1,0 - -0,5 0,44^{a,c}	+23,9 - +1,3 0,11^{b,c}

^a Az alábbi képlettel kalkulálva: $\exp(-\Delta\Delta G_1/RT)$ T=300 K hőmérsékleten. ^b Az alábbi képlettel kalkulálva: $\exp(-\Delta\Delta G^\#/RT)$ T=300 K hőmérsékleten. ^c A (*R*)-**226e** és a (*S*)-**222e** Noyori-adduktok keletkezése során a metil transzfer a C és A reakcióutakon megy végbe.

Monoterpénvázas nukleozid analógok, mint új, szelektív NCX inhibitorok

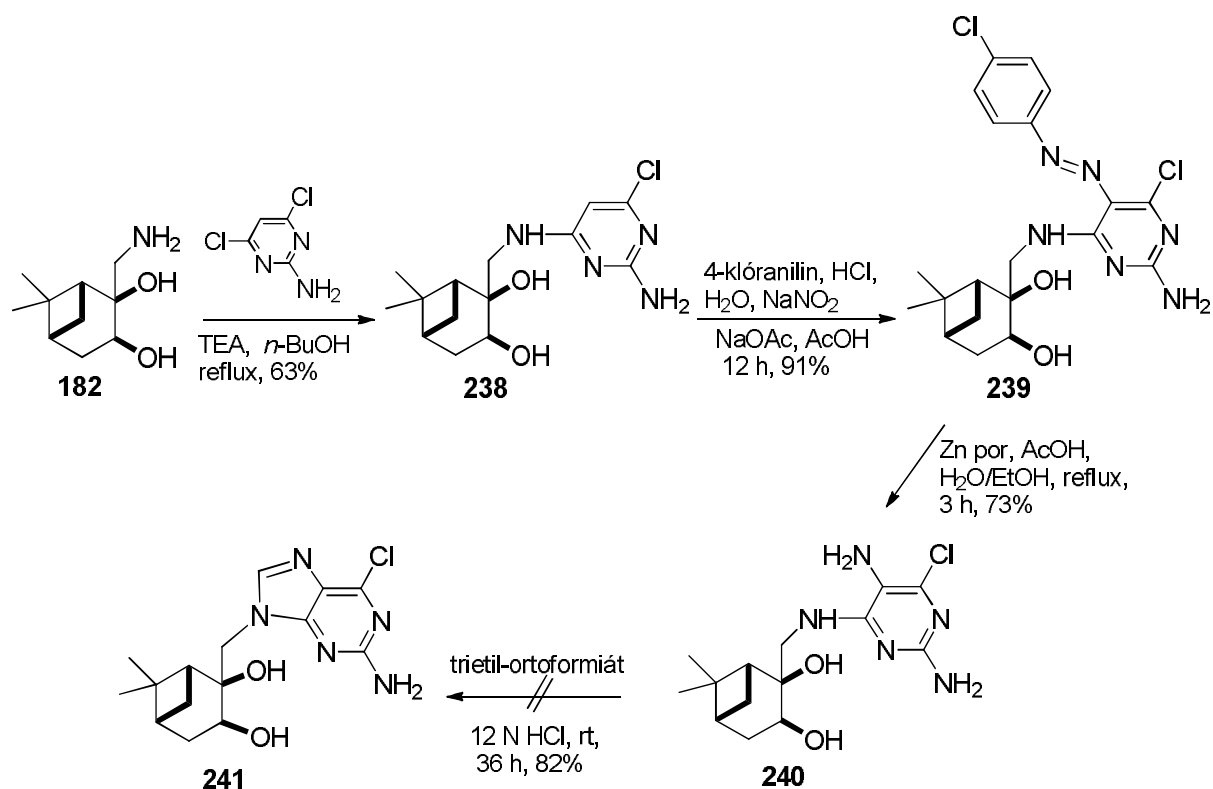
A 2.2. fejezetben ismertettük a cikloalkánvázas, aminodiol szerkezetből levezethető nukleozid analógok farmakológiai jelentőségét. Az irodalmi adatok alapján logikusnak tűnt, hogy az általunk előállított monoterpénvázas aminodiolokból, illetve azok előanyagául szolgáló epoxialkoholokból kiindulva monoterpénvázas nukleozid analógokat állítsunk elő. Az irodalomban alkalmazott szintézis utak közül két eljárást próbáltunk ki [24]. Az első esetben a **178** pinánvázas epoxialkohol oxirán gyűrűjének bázis katalizálta felnyitását végeztük el természetes nukleozid bázisokkal, mint adenin, timin és citozin. Minden esetben közepes termeléssel kaptuk a megfelelő nukleozid analógot (**232-234**). A második eljárás során a primer aminodiolból indultunk ki, első lépésben egy regioszelektív kapcsolási reakciót hajtottunk

vége 5-amino-4,6-diklórpirimidinnel, ezt követte a purinbázis kiépítése trietil-ortoformiáttal, melynek során a diol funkciós csoportok is egy formális ortoészterré (**236**) alakultak át. Ezt követte a Cl→OH csere, majd az utolsó lépésben az ortoészter funkció savas hidrolízise a **237** nukleozid analógot eredményezve (78. ábra).



78. ábra

Azt is meg kell jegyezni ugyanakkor, hogy a lineáris szintézis nem minden esetben alkalmazható, például 2-amino-4,6-diklórpirimidinből kiindulva a trietil-ortoformiáttal végzett gyűrűzárási kísérleteink, feltehetőleg a pirimidin gyűrűn található további szabad aminocsoport és pinánváz hidroxilcsoportjainak az ortoészter jelenlétében végbemenő keresztreakciója miatt, csak nagyszámú keverék termék keletkezéséhez vezettek (79. ábra).



79. ábra

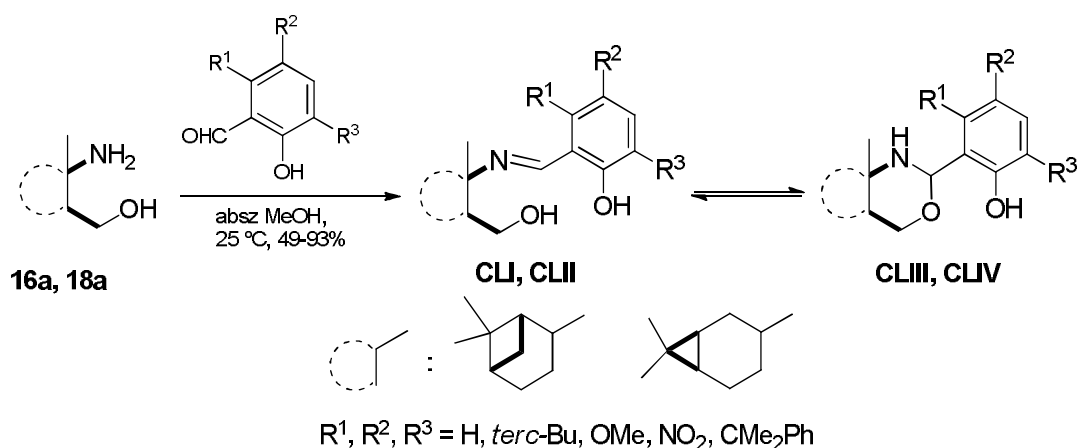
„Aritmiák és szívelégtelenség kezelésére alkalmas Na⁺/Ca²⁺ kicserélő gátlószerek szintézise és gyógyszerjelöltté fejlesztése” című NKTK Baross projekt keretében az MTA-SZTE Keringésfarmakológiai Kutatócsoport munkatársai vizsgálták az általunk előállított monoterpénvázas nukleozid analógok lehetséges antiarritmiás hatását.^[31] Megállapították, hogy három vegyület (**232-234**) jelentős Na⁺/Ca²⁺ kicserélő (NCX) gátló tulajdonsággal rendelkezik, és igazolták, hogy ezek a vegyületek jelentősen kivédik az akut miokardiális infarktust is kísérő iszkémia alapú, úgynevezett késői utódepolarizáció (DAD) talaján jellemzően kialakuló arritmiafajtákat.

A 3.2. fejezet főbb eredményeit áttekintve elmondhatjuk, hogy kereskedelmi forgalomban kapható monoterpénékből alternatív utakon monoterpénvázas 3-amino-1,2-dioloikat állítottunk elő. Az első út kulcsintermedierje egy epoxialkohol volt, melyből aminokkal történő nyitással, majd további átalakításokkal pinán- és karánvázas 3-amino-1,2-dioloiból álló vegyülettárakat hoztunk létre. A két vegyületcsalád gyűrűzárásai során alapvető különbséget találtunk: a pinánvázas vegyületek gyűrűzárása spiro-oxazolidineket, míg a karánvázas aminodioloik gyűrűzárása karánnal kondenzált 1,3-oxazinokat eredményezett. Mindkét esetben a gyűrűzárás

regioszelektíven ment végbe. A második szintézisutat védett allilaminok sztereoszelektív dihidroxilálásán keresztül hajtottuk végre ugyancsak pinán- és karánvázis vegyületekből, valamint pulegonból elkészített allilamin származékokból kiindulva. A pinán- és karánvázis aminodiolok gyűrűzárása esetében ugyancsak nagyfokú regioszelektivitást tapasztaltunk, míg a pulegon alapú vegyületek esetében mindkét lehetséges gyűrűs forma keletkezését, és egy gyűrű-gyűrű tautóméria jelenségét is megfigyeltük. Részletesen vizsgáltuk a 3-amino-1,2-diolok és a belőlük előállított 1,3-heterociklusok, mint királis katalizátorok felhasználhatóságát dietil-cink aldehidre történő addíciója során. Összefüggéseket találtunk az enantioszelektivitás és az aminodiolok nitrogénjének szubsztituáltsága között. Az aminodiolok tekintetében a (*R*) enantioszelektivitást (*ee*: 86%), míg a legjobb, karánvázis 1,3-oxazinok alkalmazása esetén kiváló (*ee*: 97%) (*S*) enantioszelektivitást tapasztaltunk. Kísérleti eredményeinket elméleti számításokkal is alátámasztottuk. Az α -pinénből előállított epoxi-alkoholokból és primer aminodiolokból kiindulva jelentős $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ kicserélő (NCX) gátló tulajdonsággal rendelkező monoterpénvázis nukleozidanalógokat állítottunk elő.

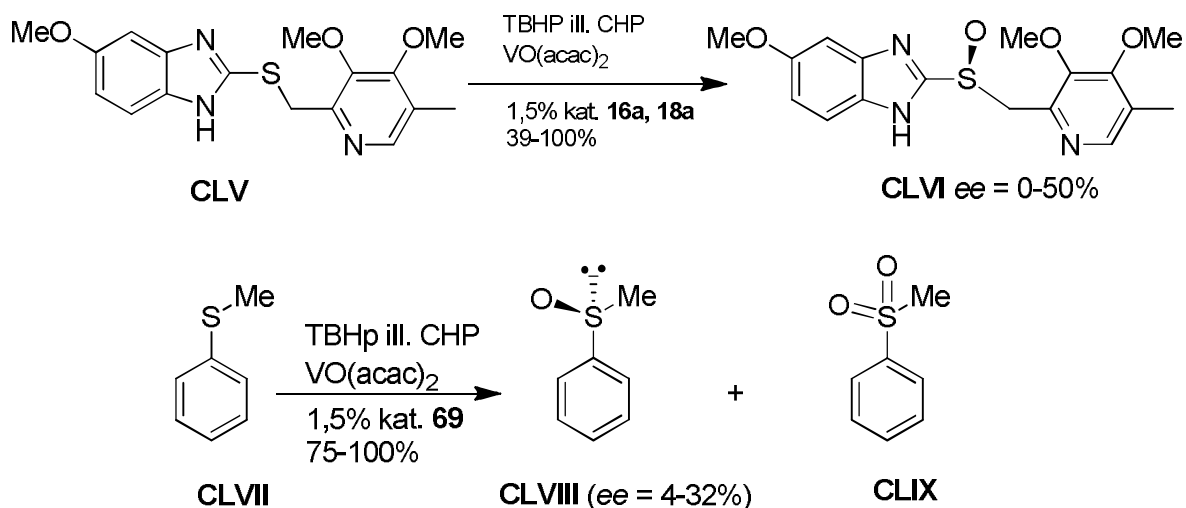
3.3. Az előállított vegyületek jelentősége, felhasználásuk az értekezéstől független publikációkban

Koneva és mtsai az általunk előállított pinán- és karánvázis 1,3-aminoalkoholokat (**16a**, **18a**), mint királis kiindulási anyagokat alkalmazták enantioszelektív átalakítások katalizátoraiként.^{252–255} Az aminoalkoholokból a megfelelően szubsztituált szalicilaldehidekkel nyerték a katalizátorként használni kívánt Schiff-bázisokat (**CLI**, **CLII**) (80. ábra).



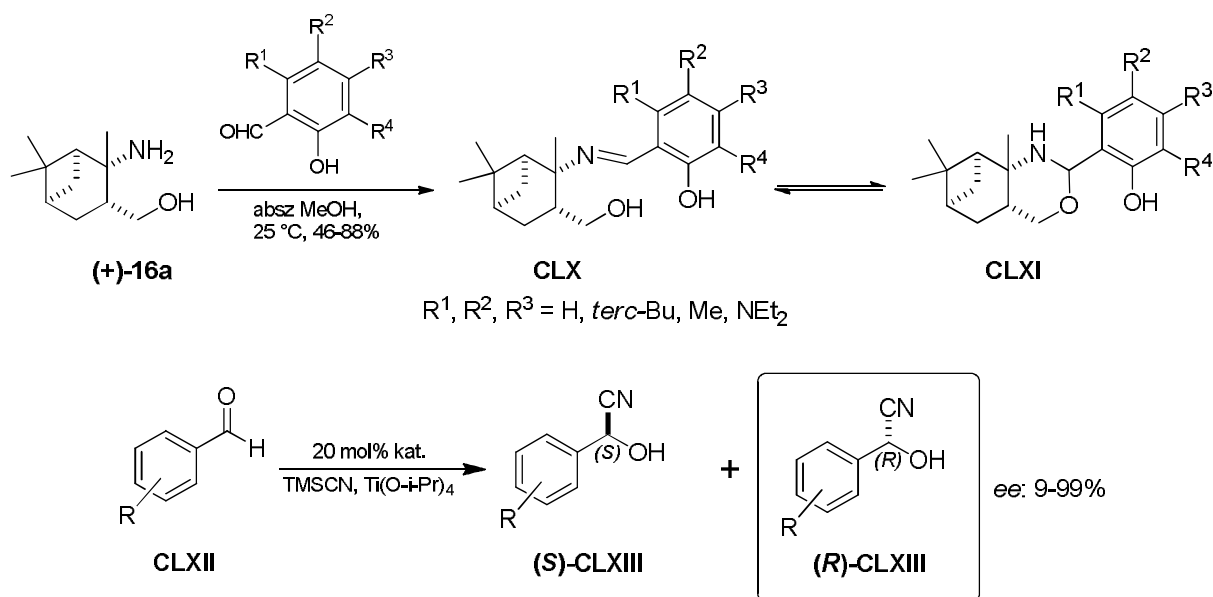
80. ábra

Az így előállított katalizátorokat 1,5 mol%-ban alkalmazták királis szulfoxidok előállítása során. A megfelelő tioéterek (CLV) sztereoszelektív oxidációjával a gyomorfekélyellenes omeprazol aktívabb enantiomerjét, az ezomeprazolt (CLVI) állították elő, igaz mérsékelt enantioszelektivitással. Emellett tioanizol (CLVII) oxidációja során is alkalmazták katalizátoraikat, amikor is királis szulfoxidokhoz (CLVIII) jutottak (81. ábra). Oxidálószerként *tert*-butil-hidroperoxidot (TBHP), illetve kumén-hidroperoxidot (CHP) alkalmaztak VO(acac)₂ és királis Schiff-bázisok (16a, 18a) jelenlétében.



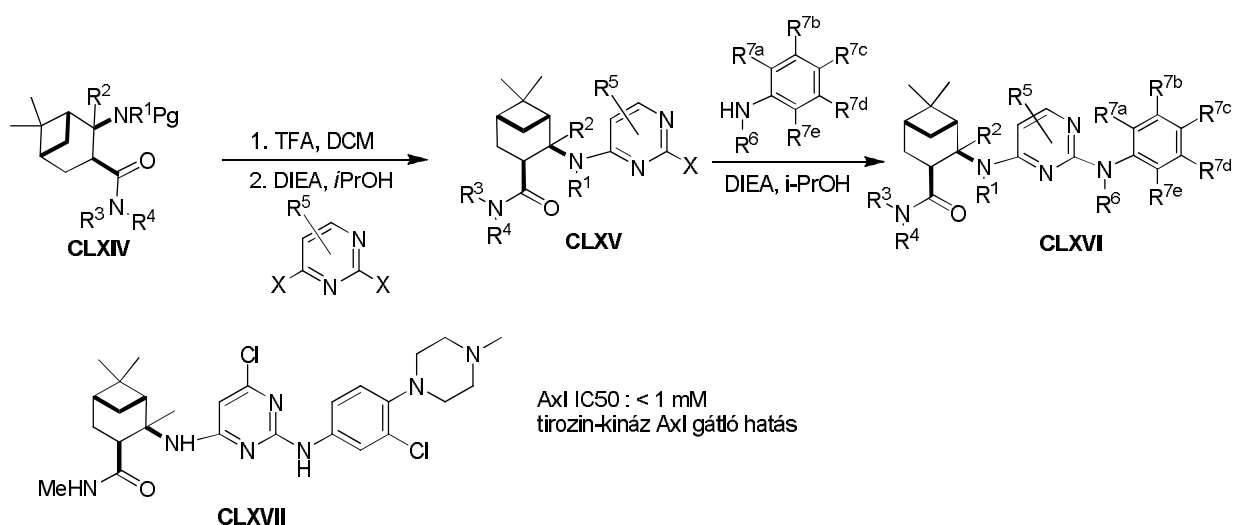
81. ábra

Jaworska és mtsai a fentiekhez hasonlóan az általunk korábban előállított 1,3-aminoalkoholból ((+)-16a) aromás aldehidekkel képzett Schiff-bázisokat (CLX) alkalmaztak háromfogú ligandokként aszimmetrikus addíciós reakciókban (18. ábra).²⁵⁶ A Schiff-bázisokat titánium(IV)-izopropoxid jelenlétében dietil-cink és aromás aldehidek reakciójában alkalmazva mérsékelt szelektivitást értek el (*ee* = 4-90%, *S* szelektivitás), ugyanakkor kiváló szelektivitást tapasztaltak, mikor a fent említett katalizátor elegyet aldehidek trimetilszilicánidos reakciójában próbálták ki (*ee* = 9-99%, *R* szelektivitás, 82. ábra).



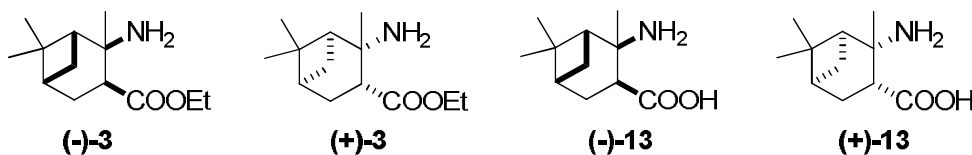
82. ábra

Singh és mtsai (-)- és (+)- α -pinénből kiindulva a megfelelő β -laktámon keresztül királis karboxamidokat (CLXIV) állítottak elő, melyeket 2,4-diklórpirimidinnel kapcsolva 2-klórpirimidin származékokhoz (CLXV) jutottak.¹¹⁷ Utóbbit különböző aril- és heteroaryl aminokkal reagáltatva diaminopirimidinnel kapcsolt monoterpénvázas β -aminokarboxamidokat (CLXVI) készítettek el (83. ábra). Az így előállított diaminopirimidin származékok tirozin kináz Ax1 gátló tulajdonságáról számoltak be. A legjobb hatást a CLXVII vegyületnél tapasztalták. Curtin és munkatársai hasonló hatású biciklusos savamidszármazékok szintéziséről számoltak be.²⁵⁷



83. ábra

Tolstikova és mtsai az általunk előállított pinánvázás β -aminosavak [(-)- és (+)-**13**] és aminoészterek [(-)- és (+)-**3**] antikonvulzív aktivitásáról számoltak be.²⁵⁸ A (-)-**3** aminoészter esetében már 10 mg/kg dózisban figyelemre méltó görcsgátló aktivitásról számoltak be nikotinnal, illetve corasollal kiváltott görcs esetén. Megállapították, hogy a vegyületek sztereokémiájának fontos szerepe van a talált hatásban. A (-)-**3** vegyület enantiomere ((+)-**3**) csak a nikotin hatását védte ki, ugyanakkor a megfelelő aminosav ((-)-**13**) gyengébb, de az aminoészterhez hasonló hatást fejtett ki (84. ábra).



84. ábra

Dhar és mtsai az általunk korábban (+)- és (-)- α -pinénből előállított β -laktámok [(-)- és (+)-**1**], β -aminoészterek [(-)- és (+)-**3**] és 1,3-aminoalkoholok [(-)- és (+)-**10a**] (lásd 24. ábra) antimikrobiális hatását vizsgálták természetes monoterpénekkal összehasonlítva.²⁵⁹ Megállapították, hogy a vizsgált *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli* és *Candida albicans* törzsek esetében az aminoalkoholok és aminoészterek csak gyenge gátló hatást fejtettek ki, míg a β -laktámok a *Staphylococcus aureus* és *Escherichia coli* esetében közepes, a *Micrococcus luteus* és *Candida albicans* törzsek esetében jelentős gátló hatást mutattak. Azt is megállapították, hogy a (-)- α -pinénből készített β -laktám [(-)-**3**] lényegesen erősebb antimikrobiális hatással rendelkezik, mint enantiomer párja. A (-)-**3** azetidinon a *S. aureus* esetében 32-szer, míg a *M. luteus* esetében 73-szor erősebb antibakteriális hatást mutatott, mint a kiindulási (-)- α -pinén.

4. Összefoglalás

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, illetve sztereokontrollált módszerekkel monoterpénvázás 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 cikladdícióval 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 gyűrűzárási készségét. Az 1,3-difunkciós és 1,2,3-trifunkciós vegyületeket dietil-cink és aldehidek modellreakciójában alkalmazva, a fejlesztőmunka eredményeképpen kiváló királis katalizátorokat sikerült találnunk mind a reakció *R* és *S* abszolút konfigurációjú termékeinek előállítására. A pinánvázas aminodiolokból kiindulva nukleozid analóg vegyületek szintézisét valósítottuk meg.

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, 3-karénből, apopinénből és δ -pinénből kiindulva, klórszulfonil-izocianát regio- és sztereospecifikus cikloaddíciójával sztereoegységes azetidinonokat állítottunk elő. 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, míg a δ -pinén és apopinán származékok savas körülmények között is jó termeléssel adták a β -aminosav származékokat, melyekből további értékes, változatosan szubsztituált építő elemeket, F-moc- és Boc-védett aminosavakat, β -aminosavamidokat, 1,3-aminoalkoholokat és 1,3-diaminokat állítottunk elő.

II. A rendelkezésre álló apopinán-vázas β -aminosavakból kiindulva UGI négy centrumú, három komponensű (UGI-4C-3C) reakcióban *N*-szubsztituált triciklusos β -laktám vegyülettárat építettünk ki. A reakciók során négy aldehid, illetve két izonitril alkalmazásával tanulmányoztuk a szubsztituensek és az oldószerek hatását a reakció hozamára és diasztereoszelektivitására. Minden esetben nagyfokú diasztereoszelektivitást tapasztaltunk. Megállapítottuk, hogy az alkalmazott szerves oldószer mellett – bizonyos megkötésekkel – a

reakciók környezetbarát vizes közegben, vagy akár oldószermentes körülmények között is végrehathatóak.

III. Pinán- és karánvázas aminosavészterek izotiocianátos adduktumainak gyűrűzárásaival monoterpénekkel kondenzált nukleozid analógokhoz jutottunk. Az 1,3-aminoalkoholokat tartalmazó vegyületkönyvtárból kiindulva, aril-izotiocianátokkal készített tiokarbamid adduktok gyűrűzárásával 2-fenilimino-1,3-oxazinokhoz jutottunk, melyek célzott farmakológiai vizsgálata során figyelemre méltó citosztatikus aktivitást találtunk több humán daganatos sejtvonalon is.

IV. A monoterpénvázas 1,3-aminoalkoholokat tartalmazó vegyületkönyvtárból kiindulva, arilizotiocianátokkal készített tiokarbamid adduktok gyűrűzárásával 2-fenilimino-1,3-tiazinok újszerű szintézisét dolgoztuk ki. A kidolgozott eljárással olyan monoterpénvázzal kondenzált 1,3-tiazinok szintézisét is megvalósítottuk, melyek előállítása az irodalmi módszerekkel nem vezetett eredményre. A módszert sikeresen terjesztettük ki egyéb cikloalkánvázas 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.

V. A természetes eredetű, olcsó (-)- β -pinénből egylépésben előállított nopinonból, mint kulcsintermedierből kiindulva, Mannich-reakciót követő redukcióval 2-aminometil-1-cikloalkanol-típusú monoterpénvázas vegyületkönyvtárat hoztunk létre. Vizsgáltuk az aminoalkoholok alkalmazhatóságát dietil-cink és benzaldehid modellreakciójában és mérsékelt enantioszelektív katalízist tapasztaltunk.

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

VI. (1*R*)-(-)-Mirtenalból kiindulva pinánvázas β - és γ -aminosavszármazékok diasztereoselektív előállítását végeztük el. Első lépésként a mirtenalból mirténsavat, majd ebből *terc*-butil-észtert állítottunk elő. Ezt követte *szekunder* lítium-amidok sztereospecifikus Michael-addíciója. A szintézis során akirális lítium-dibenzilamid alkalmazása esetén is kiváló sztereoselektivitást tapasztaltunk. Az így kapott aminosavészterből *primer* aminosavésztert, majd savas hidrolízissel a korábban cikloaddícióval nyert β -aminosavak regioizomerjét kaptuk. Az α,β -telítetlen metil-észter nitrometános konjugált addícióján keresztül, három lépésben a várt γ -aminosavhoz jutottunk.

VII. (*S*)-Perillaldehidxből kiindulva β -aminosav származékok diasztereoselektív előállítását végeztük el. Első lépésként a perillaldehidet a megfelelő telítetlen karbonsavvá oxidáltuk, melyből *terc*-butil észtert állítottunk elő. Ezt követte *szekunder* lítium-amidok sztereospecifikus Michael-addíciója. A szintézis során akirális lítium-dibenzilamid

alkalmazása esetén közepes szelektivitást tapasztaltunk. Megfelelő kromatográfiás technika alkalmazásával mind a 4 diasztereoizomer aminosavésztert sikerült izolálnunk és karakterizálnunk. Az egyes diasztereoizomerek egymásba alakításával megoldottuk a minor komponens grammos előállítását is. Ugyanakkor királis lítium-amid alkalmazása során kiváló diasztereoselektivitást tapasztaltunk. Az így kapott *N,N*-diszubsztituált aminosavészterekből debenzilezést követően észter hidrolízissel diasztereoizomer limonénvázas β -aminosavakat kaptunk.

VIII. A korábbi munkáink továbbfejlesztéseként (*S*)-(-)-perillaldehiddől kiindulva karánvázas β - és γ -aminosavszármazékok diasztereoselektív előállítását végeztük el. Első lépésként a perillaldehiddől 2-karén-3-aldehidet állítottunk elő, majd ezt a megfelelő telítetlen karbonsavvá oxidáltuk, melyből *terc*-butil-, metil- és benzil-észtert állítottunk elő. Ezt követte *szekunder* lítium-amidok sztereospecifikus Michael-addíciója. A szintézis során akirális lítium-dibenzilamid alkalmazása esetén is kiváló diasztereoselektivitást tapasztaltunk. Az így kapott aminosavészterből *primer* aminosavésztert, majd savas hidrolízissel a megfelelő β -aminosavat kaptuk. Az α,β -telítetlen metil-, illetve benzil-észter nitrometános konjugált addíciója egyrészt a várt γ -aminosavat, másrészt egy váratlan gyűrűátrendeződéssel egy monoterpénvázas aminosav laktont eredményezett.

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

IX. Az optikailag aktív monoterpénvázas kétfogú ligandumokat (1,3-aminoalkoholokat, 1,3-diaminokat, 1,3-diolokat és β -aminokarboxamidokat) dietil-cink benzaldehidre 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 közepes, illetve jó szelektivitást biztosítottak. E katalizátoroknál nitrogénszubsztituens függő enantioselektivitás változását figyeltünk meg, elsőként az 1,3-aminoalkoholok körében. A regioizomernek tekinthető, nopinonból származtatható *transz* 1,3-aminoalkoholok, valamint a velük rokon szerkezetű *cisz* és *transz* 1,3-diolok és β -hidroxikarboxamidok lényegesen gyengébb katalitikus aktivitást mutattak. Ugyancsak megállapítottuk, hogy a modellreakció enantioselektivitása az *N*-szulfonilsavamidok és 1,3-diaminok 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. 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

X. Kereskedelmi forgalomban kapható (-)- és (+)- α -pinénből, valamint (+)-3-karénből kiindulva 3 lépésben, diasztereoszelektív úton monoterpénvázas epoxialkoholokat állítottunk elő. Az epoxidgyűrű aminokkal történő nyitásával, majd további átalakításokkal pinán- és karánvázas 3-amino-1,2-diolokból álló vegyületkönyvtárakat hoztunk létre. A két vegyületcsalád gyűrűzárásai során alapvető különbséget találtunk: a pinánvázas vegyületek gyűrűzárása spiro-oxazolidineket, míg a karánvázas aminodiolok gyűrűzárása karánnal kondenzált 1,3-oxazinokat eredményezett. Mindkét esetben a gyűrűzárás regioszelektíven ment végbe.

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

XI. A kereskedelmi forgalomban kapható (-)-mirtenolból kiindulva, Overman-átrendeződésen keresztül monoterpénvázas allilamidhoz jutottunk, melyből több lépésben, diasztereoszelektív úton monoterpénvázas primer aminodiolt, majd ennek további átalakításaival pinánvázas 3-amino-1,2-diolokból álló vegyulettárat hoztunk létre. Az így kapott vegyületek regioszelektív gyűrűzárásával, szemben a X. pontban bemutatott regioizomer aminodiolokkal, pinánvázzal kondenzált oxazolidinekhez jutottunk. A legfontosabbnak ítélt vegyületek enantiomer párjának előállítását a (+)- α -pinénből 2 lépésben nyert (+)-mirtenolból is elvégeztük.

XII. (S)-Perillaldehidből kiindulva 2 lépésben kulcsintermedier 2-karén-3-karbaldehidet állítottunk elő grammos mennyiségben, melyből redukatív aminálást követően diasztereoszelektív dihidroxilálással, majd a védőcsoportok eltávolításával, illetve átalakításával a X. pontban bemutatott aminodiolok regioizomerjeihez jutottunk. Vizsgáltuk a kapott aminodiolok gyűrűzárásának regioszelektivitását és megállapítottuk, hogy a modellreakcióként használt formaldehydes gyűrűzárás minden esetben a karánvázzal kondenzált 1,3-oxazinokat eredményezett.

XIII. (+)-Pulegonból redukcióval kapott pulegolt két lépésben, Overman-átrendeződés során allil-triklóracetanid származékká alakítottuk. Az így kapott vegyület OsO_4/NMO rendszerrel dihidroxilálva két diasztereomer aminodiol származék 1:1 arányú keletkezését tapasztaltuk. A triklóracetil védőcsoport eltávolítását követően a kapott *primer* aminodiolokat redukatív

alkilezéssel *N*-szubsztituált származékokká alakítottuk, melyek formaldehiddel történő gyűrűzárási reakcióját is vizsgáltuk. Mind 1,3-oxazin, mind oxazolidin gyűrű keletkezését, továbbá a két gyűrűzárt származék gyűrű-gyűrű tautomériáját megfigyeltük, és DFT számításokkal értelmeztük.

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

XIV. 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 pinánvázaz aminodiolok esetében gyengétől jó katalitikus hatást tapasztaltunk. Összefüggéseket találtunk az enantioszelektivitás és az aminodiolok nitrogénjének szubsztituáltsága között. Az aminodiolok tekintetében a legjobb (*R*) enantioszelektivitást (*ee*: 86%) a *szekunder* aminocsoportot tartalmazó karánvázaz aminodioloknál találtuk. Az aminodiolok regioszelektív gyűrűzárásával kapott 1,3-oxazinok 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.

XV. Királis, monoterpénvázaz nukleozidanalógok előállítása

Az α -pinénből előállított királis primer aminodiolokból, illetve ezek közvetlen előanyagaiként is használt epoxi-alkoholokból kiindulva monoterpénvázaz nukleozidanalógokat állítottunk elő. Az aminodiolokból kiindulva 1-5 lépésben jutottunk pirimidin, illetve purin bázist tartalmazó célvegyületekhez, míg az epoxialkohol és a megfelelő bázisok reakciója egy lépésben szolgáltatta a kívánt vegyületeket. 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.

5. Eredmények hasznosíthatósága

A bemutatott munka egyik legfontosabb eredményének gondolom, 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, és a β -aminosavészterek kereskedelmi forgalomba is bevezetésre kerültek (<http://bioblocksbuildingblocks.com/>, AA197-1, AA198-1). Az apopinénből és perillaldehidből kiinduló szintézisek esetén négy epimer gramm méretű szintézisét dolgoztuk ki, ezáltal az így előállítható királis építőelemek bioaktív potenciális farmakonok, katalizátorok, változatos 1,3-heterociklusok előállításában alkalmazhatóak.

A grammos mennyiségben előállított enantiomertiszta védett β -aminosavak peptidkémiai alkalmazások kiindulási anyagaiként nyerhetnek a közeljövőben felhasználást.^[27-29]

A monoterpénvázas aminosav enantiomerek ismert és új HPLC oszlopokon történő elválasztásának tanulmányozása új, a vegyületcsalád vizsgálatához jól használható királis HPLC oszlopok kifejlesztését segítheti.^[32-34]

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.

A savérzékeny alapvázal rendelkező 2-imino-1,3-tiazinok előállítására kifejlesztett módszer reményeink szerint jól alkalmazhatónak bizonyul hasonlóan savérzékeny analógok előállítására is.

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 változatos szerkezetű monoterpénvázas 3-amino-1,2-diolk, és az azokból néhány lépésben nyerhető származékok széles bázist jelenthetnek további enantioszelektív átalakítások potenciális katalizátorainak a kifejlesztéséhez.

6. Irodalomjegyzék

6.1. Irodalomjegyzék I

I-1: az értekezés alapját alkotó saját 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] Gyónfalvi, S.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3965–3972.
- [4] **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Arkivoc* **2003**, *xiv*, 225–232.
- [5] **Szakonyi, Z.**; Balázs, Á.; Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 199–204.
- [6] **Szakonyi, Z.**; Martinek, T. A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 2442–2447.
- [7] **Szakonyi, Z.**; Martinek, T. A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2296–2303.
- [8] Fülöp, F.; **Szakonyi, Z.** Preparation of chiral cyclic β -amino acids and their derivatives having multidrug-resistance reversing effect. WO 2008059299, **2008**.
- [9] **Szakonyi, Z.**; Zupkó, I. Fülöp, F. *Curr. Org. Synth.* **2017**, doi: 10.2174/1570179414666161116110813
- [10] Csillag, K.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 553–561.
- [11] **Szakonyi, Z.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Mol. Divers.* **2010**, *14*, 59–65.
- [12] 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**.
- [13] **Szakonyi, Z.**; Zupkó, I.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Molecules* **2014**, *19*, 15918–15937.
- [14] **Szakonyi, Z.**; Balázs, Á.; Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2498–2504.
- [15] **Szakonyi, Z.**; Csör, Á.; Haukka, M.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4846–4852.
- [16] **Szakonyi, Z.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2738–2742.
- [17] **Szakonyi, Z.**; Gonda, T.; Ötvös, S. B.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 1138–1145.
- [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] Csillag, K.; Németh, L.; Martinek, T. A.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 144–150.
- [21] Gonda, T.; **Szakonyi, Z.**; Csámpai, A.; Haukka, M.; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2016**, *27*, 480–486.
- [22] **Szakonyi, Z.**; Csőr, Á.; Csámpai, A.; Fülöp, F. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 7163–7173.
- [23] **Szakonyi, Z.**; Hetényi, A.; Fülöp, F. *Arkivoc* **2008**, *iii*, 33–42.
- [24] **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 831–836.

I-2: az értekezéshez kapcsolódó egyéb saját közlemények

- [25] Kanizsai, I.; Gyónfalvi, S.; **Szakonyi, Z.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Green Chem.* **2007**, *9*, 357–360.
- [26] Kanizsai, I.; **Szakonyi, Z.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9113–9116.
- [27] Hetényi, A.; **Szakonyi, Z.**; Mándity, I. M.; Szolnoki, É.; Tóth, G. K.; Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Chem. Commun.* **2009**, 177–179.
- [28] Szolnoki, É.; Hetényi, A.; Martinek, T. A.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 255–259.
- [29] Olajos, G.; Hetényi, A.; Wéber, E.; Németh, L. J.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Martinek, T. A. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 6173–6180.
- [30] Hetényi, A.; **Szakonyi, Z.**; Klika, K. D.; Pihlaja, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2175–2182.
- [31] Geramipour, A.; Kohajda, Z.; Corici, C.; Prorok, J.; **Szakonyi, Z.**; Oravecz, K.; Márton, Z.; Nagy, N.; Tóth, A.; Acsai, K.; Virág, L.; Varró, A.; Jost, N. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2016**, *94*, 1090–1101.
- [32] Sipos, L.; Ilisz, I.; Pataj, Z.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Armstrong, D. W.; Péter, A. *J. Chromatogr. A* **2010**, *1217*, 6956–6963.
- [33] Pataj, Z.; Ilisz, I.; Gecse, Z.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Lindner, W.; Péter, A. *J. Sep. Sci.* **2014**, *37*, 1075–1082.
- [34] Ilisz, I.; Pataj, Z.; Gecse, Z.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Lindner, W.; Péter, A. *Chirality* **2014**, *26*, 385–393.
- [35] Rodriguez, Y. C.; Duarte, T. M.; **Szakonyi, Z.**; Forró, E.; Fülöp, F.; Wenzel, T. J. *Chirality* **2015**, *27*, 708–715.

- [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.

I-3: egyéb saját közlemények

- [40] Forró, E.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4619–4626.
- [41] Salgado, A.; Huybrechts, T.; Eeckhaut, A.; Van der Eycken, J.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Tkachev, A.; De Kimpe, N. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2781–2786.
- [42] Tähtinen, P.; Sinkkonen, J.; Klika, K.D.; Nieminen, V.; Stájer, G.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Pihlaja, K. *Chirality*, **2002**, *13*, 1–12.
- [43] **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Tourwé, D.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2192–2196.
- [44] Tóth, G.; **Szakonyi, Z.**; Kanyó, B.; Fülöp, F.; Jancsó, G.; Pávics, L. *J. Labelled Compd. Rad.*, **2003**, *46*, 1067–1073.
- [45] Kanyó, B.; Árgyelán, M.; Dibó, Gy.; **Szakonyi, Zs.**; Vécsei, L.; Fülöp, F.; Láncz, A.; Forgács, P.; Pávics, L. *Clin. Neurosci./Ideggy. Szle.* **2003**, *56*(7-8), 231–240.
- [46] Alonso, E.R.; Tehrani, K.A.; Boelens, M.; Tkachev, A.V.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *Org. Prep. Proc. Int.*, **2003**, *35*, 215–219.
- [47] D'hooghe, M.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *Org. Prep. Proc. Int.*, **2003**, *35*, 501–507.
- [48] Lázár, L.; **Szakonyi, Zs.**; Forró, E.; Palkó, M.; Zalán, Z.; Szatmári, I.; Fülöp, F. *Acta Pharm. Hung.*, **2004**, *74*, 11–18.
- [49] Fülöp, F.; Lázár, L.; **Szakonyi, Z.**; Pihlavisto, M.; Alaranta, S.; Vainio, P.J.; Juhakoski, A.; Marjamäki, A.; Smith D. J. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76* (5), 965–972.
- [50] **Szakonyi, Z.**; D'hooghe, M.; Kanizsai, I.; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1595–1602.
- [51] **Szakonyi, Z.**; Gyónfalvi, S.; Hetényi, A.; Forró, E.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4017–4023.
- [52] Kanizsai, I.; **Szakonyi, Z.**; D'hooghe, M.; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2857–2863.
- [53] Peláez, W. J.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Yranzo G. I. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1049–1057.

- [54] Balázs, Á.; Hetényi, A.; **Szakonyi, Z.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7376–7381.
- [55] Nurminen, E. M.; Pihlavisto, M.; Lázár, L.; **Szakonyi, Z.**; Pentikäinen, U.; Fülöp, F.; Pentikäinen O. T. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*(17), 6301–6315.
- [56] Peláez, W. J.; Iriarte, A. G.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Argüello, G. A. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2012**, *96*, 181–187.
- [57] Corici, C.; Kohajda, Z.; Kristóf, A.; Horváth, A.; Virág, L.; Szél, T.; Nagy, N.; **Szakonyi, Z.**; Fülöp, F.; Muntean, D. M.; Varró, A.; Jost, N. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2013**, *91*: 586–592.
- [58] Smith, D. J.; Jalkanen, M.; Fülöp, F.; Lázár, L.; **Szakonyi, Z.**; Bernáth, G. Inhibitors of copper-containing amine oxidases. (Biotie Therapies Corp., Finland). PCT Int. Appl. **2002**, 57 pp.; WO202090, CAN 136:79760.
- [59] Smith, D. J.; David, J.; Jalkanen, M.; Fülöp, F.; Lázár, L.; **Szakonyi, Z.**; Bernáth, G. Oxadiazine derivatives as inhibitors of copper-containing amine oxidases. (Biotie Therapies Corp., Finland). PCT Int. Appl. **2002**, 53 pp.; WO2005072738, CA 136:102405.
- [60] Smith, D. J.; David, J.; Fülöp, F.; Pihlavisto, M.; Lázár, L.; Alaranta, S.; Vainio, P.; **Szakonyi, Z.** Preparation of hydrazino indanes as inhibitors of copper-containing amine oxidases (Biotie Therapies Corporation, Finland). PCT Int. Appl. **2003**, 58 pp.; CA 138:106506.
- [61] Pihlavisto, M.; Smith, D.; Juhakoski, A.; Fülöp, F.; Lázár, L.; Szatmári, I.; Miklós, F.; **Szakonyi, Z.**; Kiss, L.; Palkó, M. Preparation of pyridazinone derivatives and analogs for use as copper-containing amine oxidase inhibitors. PCT Int. Appl. **2012**, WO 2012120195 A1 20120913.

6.2. Irodalomjegyzék II

- 62. Caprio, V.; Williams, J. M. J. *Catalysis in Asymmetric Synthesis*; John Wiley & Sons: Oxford, **2009**.
- 63. Lin, G.-Q.; You, Q.-D.; Cheng, J.-F. *Chiral Drugs: Chemistry and Biological Action*; John Wiley & Sons, Inc., **2011**.
- 64. Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis - From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH, **2005**.
- 65. Carreira, E. M.; Yamamoto, H. *Comprehensive Chirality*; Elsevier: Oxford, UK, **2012**.

66. Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**.
67. Satyanarayana, T.; Kagan, H. B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 737–748.
68. El Alami, M. S. I.; El Amrani, M. A.; Agbossou-Niedercorn, F.; Suisse, I.; Mortreux, A. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 1398–1413.
69. Ho, T.-L. *Enantioselective synthesis: natural products from chiral terpenes*; Wiley: New York, **1992**.
70. Fülöp, F.; Bernáth, G.; Pihlaja, K. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, **1997**; Vol. 69, pp. 349–477.
71. Kiss, L.; Fülöp, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1116–1169.
72. Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 687–702.
73. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072.
74. Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767–796.
75. Forró, E.; Fülöp, F. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 93–102.
76. Forró, E.; Fülöp, F. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2016**, *13*, 219–226.
77. Bolm, C.; Schiffers, I.; Dinter, C. L.; Defrère, L.; Gerlach, A.; Raabe, G. *Synthesis* **2001**, *2001*, 1719–1730.
78. Fülöp, F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2181–2204.
79. Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 1111–1153.
80. Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2833–2891.
81. Grygorenko, O. O. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5169–5216.
82. Forró, E.; Fülöp, F. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 6178–6187.
83. Cimarelli, C.; Palmieri, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5557–5563.
84. LePlae, P. R.; Umezawa, N.; Lee, H.-S.; Gellman, S. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5629–5632.
85. Chen, Y.; McDaid, P.; Deng, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2965–2984.
86. Atodiresei, I.; Schiffers, I.; Bolm, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5683–5712.
87. Hameršak, Z.; Roje, M.; Avdagić, A.; Šunjić, V. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 635–644.
88. Enders, D.; Wiedemann, J.; Bettray, W. *Synlett* **1995**, *1995*, 369–371.
89. Davies, S. G.; Durbin, M. J.; Hartman, S. J. S.; Matsuno, A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E.; Toms, S. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2870–2881.

90. Davies, S. G.; Garner, A. C.; Long, M. J. C.; Morrison, R. M.; Roberts, P. M.; Savory, E. D.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Withey, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2762.
91. Davies, S. G.; Mulvaney, A. W.; Russell, A. J.; Smith, A. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 1554–1566.
92. Cailleau, T.; Cooke, J. W. B.; Davies, S. G.; Ling, K. B.; Naylor, A.; Nicholson, R. L.; Price, P. D.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3922–3931.
93. Magano, J.; Bowles, D.; Conway, B.; Nanninga, T. N.; Winkle, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6325–6328.
94. Davies, S. G.; Ichihara, O.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 216–227.
95. Mittendorf, J.; Kunisch, F.; Matzke, M.; Militzer, H.-C.; Schmidt, A.; Schönfeld, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 433–436.
96. Konishi, M.; Nishio, M.; Saitoh, K.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1989**, *42*, 1749–1755.
97. Oki, T.; Hirano, M.; Tomatsu, K.; Numata, K.-I.; Kamei, H. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1989**, *42*, 1756–1762.
98. Iwamoto, T.; Tsujii, E.; Ezaki, M.; Fujie, A.; Hashimoto, S.; Okuhara, M.; Kohsaka, M.; Imanaka, H.; Kawabata, K.; Inamoto, Y.; Sakane, K. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1990**, *43*, 1–7.
99. Overman, L. E.; Petty, C. B.; Doedens, R. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4183–4185.
100. Scharein, E.; Bromm, B. *Pain Rev.* **1998**, *5*, 216–246.
101. Palkó, M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 3063–3083.
102. Hashimoto, T.; Takahashi, S.; Naganawa, H.; Takita, T.; Maeda, K.; Umezawa, H. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1972**, *25*, 350–355.
103. Bunnage, M. E.; Ganesh, T.; Masesane, I. B.; Orton, D.; Steel, P. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 239–242.
104. Flick, K.; Frankus, E.; Friderichs, E. *Arzneim.-Forsch.* **1978**, *28*, 107–113.
105. Raffa, R. B.; Friderichs, E.; Reimann, W.; Shank, R. P.; Codd, E. E.; Vaught, J. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**, *260*, 275–285.
106. Deecher, D. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *318*, 657–665.
107. Coumar, M. S.; Chang, C.-N.; Chen, C.-T.; Chen, X.; Chien, C.-H.; Tsai, T.-Y.; Cheng, J.-H.; Wu, H.-Y.; Han, C.-H.; Wu, S.-H.; Huang, Y.-W.; Hsu, T.; Hsu, L.-J.; Chao, Y.-S.; Hsieh, H.-P.; Jiaang, W.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1274–1279.

108. Coumar, M. S.; Chang, C.-N.; Chen, C.-T.; Chen, X.; Chien, C.-H.; Tsai, T.-Y.; Cheng, J.-H.; Wu, H.-Y.; Han, C.-H.; Wu, S.-H.; Huang, Y.-W.; Hsu, T.; Hsu, L.-J.; Chao, Y.-S.; Hsieh, H.-P.; Jiaang, W.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1274–1279.
109. Singh, S. K.; Manne, N.; Pal, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*.
110. Goto, T.; Toya, Y.; Ohgi, T.; Kondo, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1271–1274.
111. Stauffer, C. S.; Datta, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4166–4174.
112. Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173–180.
113. Horne, W. S.; Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1399–1408.
114. Mándity, I. M.; Fülöp, F. *Expert Opin. Drug Discov.* **2015**, *10*, 1163–1177.
115. Chang, L. L.; Truong, Q.; Doss, G. A.; MacCoss, M.; Lyons, K.; McCauley, E.; Mumford, R.; Forrest, G.; Vincent, S.; Schmidt, J. A.; Hagmann, W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 597–601.
116. Curtin, M. L.; Robin Heyman, H.; Frey, R. R.; Marcotte, P. A.; Glaser, K. B.; Jankowski, J. R.; Magoc, T. J.; Albert, D. H.; Olson, A. M.; Reuter, D. R.; Bouska, J. J.; Montgomery, D. A.; Palma, J. P.; Donawho, C. K.; Stewart, K. D.; Tse, C.; Michaelides, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4750–4755.
117. Singh, R.; Ging, P.; Holland, S.; Goff, D. Pinane-substituted pyrimidinediamine derivatives useful as AXL inhibitors. PCT Int. Appl. **2008**, 155 p.: WO 2008/045978.
118. He, X.-C.; Eliel, E. L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4979–4987.
119. Pedrosa, R.; Andrés, C.; Nieto, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 782–789.
120. Pedrosa, R.; Andrés, C.; Iglesias, J. M.; Obeso, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4005–4014.
121. Pedrosa, R.; Andrés, C.; Nieto, J.; del Pozo, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4923–4931.
122. Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Mendiguchía, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 3727–3730.
123. Pedrosa, R.; Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Rosón, C. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 2809–2821.
124. Andrés, C.; Duque-Soladana, J. P.; Pedrosa, R. *Chem. Commun.* **1999**, 31–32.
125. Alberola, A.; Andrés, C.; Pedrosa, R. *Synlett* **1990**, *1990*, 763–765.
126. Andrés, C.; Nieto, J.; Pedrosa, R.; Villamañán, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4130–4135.
127. Eliel, E. L.; He, X. C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2114–2119.
128. Mino, T.; Hata, S.; Ohtaka, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4837–4839.
129. Burke, M. J.; Allan, M. M.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 2733–2739.

130. Evans, P. A.; Brandt, T. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9143–9146.
131. Evans, P. A.; Brandt, T. A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1563–1565.
132. Panev, S.; Linden, A.; Dimitrov, V. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 1313–1321.
133. Dimitrov, V.; Dobrikov, G.; Genov, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, 12, 1323–1329.
134. Vilaplana, M. J.; Molina, P.; Arques, A.; Andrés, C.; Pedrosa, R. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, 13, 5–8.
135. Li, X.; Yeung, C.; Chan, A. S. .; Yang, T.-K. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, 10, 759–763.
136. Li, X.; Lou, R.; Yeung, C.-H.; Chan, A. S. .; Wong, W. K. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11, 2077–2082.
137. Jourdan, A.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3431–3434.
138. Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029–3070.
139. Chen, R.-J.; Fang, J.-M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, 52, 819–826.
140. Grajewska, A.; Rozwadowska, M. D. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, 18, 803–813.
141. Popa, D.; Puigjaner, C.; Gómez, M.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M. *A. Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2265–2278.
142. Kokatla, H. P.; Lahiri, R.; Kancharla, P. K.; Doddi, V. R.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4608–4611.
143. Sanford, M. *Drugs* **2014**, 74, 1411–1433.
144. Gassman, P. G.; Gremban, R. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3259–3262.
145. Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4970–4982.
146. Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Cowley, A.; Keenan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12934–12935.
147. Aciro, C.; Davies, S. G.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3762.
148. Bond, C. W.; Cresswell, A. J.; Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Kurosawa, W.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6735–6748.
149. Luo, L.; Yamamoto, H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 10466–10470.
150. Popa, D.; Marcos, R.; Sayalero, S.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1539–1556.
151. Gomes, M.; Antunes, O. A. C. *Catal. Commun.* **2001**, 2, 225–227.
152. Roy, C. D.; Brown, H. C. *Monatsh. Chem.* **2007**, 138, 747–753.
153. Er, M.; Coskun, N. *Chem. Nat. Compd.* **2014**.

154. Sakamoto, Y.; Shiraishi, A.; Seonhee, J.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4203–4206.
155. Kakeya, H.; Morishita, M.; Kobinata, K.; Osono, M.; Ishizuka, M.; Osada, H. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1998**, *51*, 1126–1128.
156. Ma, N.; Ma, D. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1403–1406.
157. Narina, S. V.; Kumar, T. S.; George, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 65–68.
158. N'gompaza-Diarra, J.; Bettayeb, K.; Gresh, N.; Meijer, L.; Oumata, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *56*, 210–216.
159. Meyer, E. V. S.; Holt, J. J.; Girard, K. R.; Ballie, M. T.; Bushnev, A. S.; Lapp, S.; Menaldino, D. S.; Arrendale, R. F.; Reddy, G. P.; Evers, T. J.; Howard, R. B.; Culver, D. G.; Liotta, D. C.; Galinski, M. R.; Natchus, M. G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 43–47.
160. Pereira, C. L.; Chen, Y.-H.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6066–6067.
161. Fisher, N. D. L.; Hollenberg, N. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1995**, *57*, 342–348.
162. Largy, E.; Liu, W.; Hasan, A.; Perrin, D. M. *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 1495–1499.
163. Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229–9272.
164. Miranda, I.; Lopes, Í.; Diaz, M.; Diaz, G. *Molecules* **2016**, *21*, 1176–1196.
165. Matsunaga, S.; Yoshida, T.; Morimoto, H.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8777–8785.
166. Novotny, J.; Hrabalek, A.; Vavrova, K. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2301–2324.
167. Sakai, T.; Koezuka, Y. *Expert Opin. Ther. Pat.* **1998**, *8*, 1673–1682.
168. Alexander, C. W.; Liotta, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1961–1964.
169. Luly, J. R.; Hsiao, C. N.; BaMaung, N.; Plattner, J. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6109–6112.
170. Annadi, K.; Wee, A. G. H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5236–5251.
171. Ötvös, L.; Béres, J.; Sági, G.; Tömösközi, I.; Gruber, L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6381–6384.
172. Sadler, J. M.; Mosley, S. L.; Dorgan, K. M.; Zhou, Z. S.; Seley-Radtke, K. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5520–5525.
173. Onishi, T.; Tsuji, T. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1941–1948.
174. Sekiyama, T.; Hatsuya, S.; Tanaka, Y.; Uchiyama, M.; Ono, N.; Iwayama, S.; Oikawa, M.; Suzuki, K.; Okunishi, M.; Tsuji, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284–1298.
175. Béres, J.; Sági, G.; Baitz-Gács, E.; Tömösközi, I.; Ötvös, L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6207–6216.

176. Šála, M.; Hřebabeký, H.; Dračinský, M.; Masojídková, M.; De Palma, A. M.; Neyts, J.; Holý, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9291–9299.
177. Wyatt, P. G.; Anslow, A. S.; Coomber, B. A.; Cousins, R. P. C.; Evans, D. N.; Gilbert, V. S.; Humber, D. C.; Paternoster, I. L.; Sollis, S. L.; Tapolczay, D. J.; Weingarten, G. G. *Nucleosides Nucleotides* **1995**, *14*, 2039–2049.
178. Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824.
179. Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 3291–3295.
180. Yang, H.-J.; Xiong, F.-J.; Li, J.; Chen, F.-E. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 553–558.
181. Cherng, Y.-J.; Fang, J.-M.; Lu, T.-J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3207–3212.
182. Outouch, R.; Boualy, B.; Ali, M. A.; Firdoussi, L. E.; Rizzoli, C. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2011**, *67*, o195–o196.
183. Frölander, A.; Lutsenko, S.; Privalov, T.; Moberg, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9882–9891.
184. Franzke, A.; Pfaltz, A. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 4131–4144.
185. Franzke, A.; Voss, F.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4358–4363.
186. Graf, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 172–182.
187. Furst, G. T.; Wachsmann, M. A.; Pieroni, J.; White, J. G.; Moriconi, E. J. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1675–1677.
188. Freitag, D.; Drees, M.; Goutal, S.; Strassner, T.; Metz, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5615–5621.
189. Kamal, A.; B. Sattur, P. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1051–1076.
190. Rasmussen, J. K.; Hassner, A. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 389–408.
191. Malpass, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4951–4954.
192. Sasaki, T.; Eguchi, S.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 679–686.
193. Muneyuki, R.; Yoshimura, Y.; Tori, K.; Terui, Y.; Shoolery, J. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 358–366.
194. Il'ina, I. V.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1–23.
195. Rykowski, Z.; Orszanska, H.; Chabudzinski, Zenon *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.* **1976**, *24*, 681–684.
196. Lightner, D. A.; Crist, V. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3021–3028.
197. Shibuya, K. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2923–2941.
198. Eschinazi, H.; Pines, H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1369–1369.
199. Chang, C.-W.; TzuYang, C.-; Hwang, C.-D.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2002**, 54–55.

200. Cimorelli, C.; Fratoni, D.; Palmieri, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 603–608.
201. Martins, J. E. D.; Wills, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1250–1255.
202. Rasappan, R.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1305–1308.
203. Hirose, T.; Sugawara, K.; Kodama, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5413–5428.
204. Filippova, L.; Stenstrøm, Y.; Hansen, T. *Molecules* **2015**, *20*, 6224–6236.
205. Murtinho, D.; Elisa Silva Serra, M.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 62–68.
206. Murtinho, D.; Ogihara, C. H.; Serra, M. E. S. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1256–1260.
207. Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267–268.
208. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 3168–3210.
209. Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89.
210. Gedey, S.; Van der Eycken, J.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1967–1969.
211. Basso, A.; Banfi, L.; Riva, R.; Guanti, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 575–579.
212. Basso, A.; Banfi, L.; Riva, R.; Guanti, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 587–590.
213. Pirrung, M. C.; Sarma, K. D.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8723–8730.
214. Liu, N.; Cao, S.; Wu, J.; Yu, J.; Shen, L.; Feng, X.; Qian, X. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3966–3974.
215. Bernáth, G.; Szakonyi, Z.; Fülöp, F.; Sohár, P. *Heterocycles* **1996**, *42*, 625–634.
216. Fülöp, F.; Szakonyi, Z.; Bernáth, G.; Sohár, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1211–1217.
217. Szakonyi, Z.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Török, G.; Péter, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 993–999.
218. Fülöp, F.; Csirinyi, G.; Bernáth, G. *Acta Chim. Hung.* **1988**, *125*, 193–199.
219. Sohár, P.; Stájer, G.; Szabó, A. E.; Fülöp, F.; Szúnyog, J.; Bernáth, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, 599–605.
220. Kim, T. H.; Cha, M.-H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3125–3128.
221. Bernacki, A. L.; Zhu, L.; Hennings, D. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5526–5529.
222. Buechi, G.; Hofheinz, W.; Paukstelis, J. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6473–6478.
223. Krishnamurti, R.; Kuivila, H. G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4947–4953.
224. Kitahara, T.; Horiguchi, A.; Mori, K. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4713–4720.
225. Cooke, R. G.; Macbeth, A. K.; Swanson, T. B. *J. Chem. Soc. Resumed* **1940**, 808.
226. Mori, K. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2133–2142.
227. Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 3–99.

228. Ordóñez, M.; Cativiela, C.; Romero-Estudillo, I. *Tetrahedron Asymmetry* **2016**, *27*, 999–1055.
229. Moglioni, A. G.; Brousse, B. N.; Álvarez-Larena, A.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 451–454.
230. Aguilera, J.; Gutiérrez-Abad, R.; Mor, À.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2864–2869.
231. Lippert, B.; Metcalf, B. W.; Jung, M. J.; Casara, P. *Eur. J. Biochem.* **1977**, *74*, 441–445.
232. Olpe, H.-R.; Demiéville, H.; Baltzer, V.; Bencze, W. L.; Koella, W. P.; Wolf, P.; Haas, H. L. *Eur. J. Pharmacol.* **1978**, *52*, 133–136.
233. Froestl, W. In *Advances in Pharmacology*; Elsevier, **2010**; Vol. 58, pp. 19–62.
234. Bryans, J. S.; Wustrow, D. J. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 149–177.
235. Levandovskiy, I. A.; Sharapa, D. I.; Shamota, T. V.; Rodionov, V. N.; Shubina, T. E. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 223–241.
236. Agafontsev, A. M.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Y. V.; Tkachev, A. V. *Mendeleev Commun.* **2002**, *12*, 88–89.
237. Binder, C. M.; Bautista, A.; Zaidlewicz, M.; Krzemiński, M. P.; Oliver, A.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2337–2343.
238. Pezet, F.; Sasaki, I.; Daran, J.-C.; Hydrio, J.; Aït-Haddou, H.; Balavoine, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *2001*, 2669–2674.
239. Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 127–157.
240. Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002–3005.
241. Zhou, H.; Wu, S.; Zhai, S.; Liu, A.; Sun, Y.; Li, R.; Zhang, Y.; Ekins, S.; Swaan, P. W.; Fang, B.; Zhang, B.; Yan, B. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1242–1251.
242. Lavalley, P.; Bouthillier, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1362–1365.
243. Paquette, L. A.; Ross, R. J.; Shi, Y. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1589–1598.
244. Lakshmi, R.; Bateman, T. D.; McIntosh, M. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5313–5315.
245. Nishikawa, T.; Asai, M.; Ohyabu, N.; Isobe, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 188–192.
246. Jaunzeme, I.; Jirgensons, A.; Kauss, V.; Liepins, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3885–3887.
247. Swift, M. D.; Sutherland, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9521–9527.
248. Cherng, Y.-J.; Fang, J.-M.; Lu, T.-J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3207–3212.
249. Fülöp, F.; Pihlaja, K.; Mattinen, J.; Bernáth, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3821–3825.
250. Lázár, L.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3025–3042.

251. Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270–283.
252. Koneva, E. A.; Korchagina, D. V.; Gatilov, Y. V.; Genaev, A. M.; Krysin, A. P.; Volcho, K. P.; Tolstikov, A. G.; Salakhutdinov, N. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1109–1115.
253. Koneva, E. A.; Volcho, K. P.; Korchagina, D. V.; Komarova, N. I.; Kochnev, A. I.; Salakhutdinov, N. F.; Tolstikov, A. G. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 108–117.
254. Koneva, E. A.; Khomenko, T. M.; Kurbakova, S. Y.; Komarova, N. I.; Korchagina, D. V.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F.; Tolstikov, A. G.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 1680–1685.
255. Koneva, E. A.; Volcho, K. P.; Korchagina, D. V.; Salakhutdinov, N. F.; Tolstikov, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 815–824.
256. Jaworska, M.; Błocka, E.; Kozakiewicz, A.; Welniak, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 648–657.
257. Curtin, M. L.; Robin Heyman, H.; Frey, R. R.; Marcotte, P. A.; Glaser, K. B.; Jankowski, J. R.; Magoc, T. J.; Albert, D. H.; Olson, A. M.; Reuter, D. R.; Bouska, J. J.; Montgomery, D. A.; Palma, J. P.; Donawho, C. K.; Stewart, K. D.; Tse, C.; Michaelides, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4750–4755.
258. Tolstikova, T. G.; Morozova, E. A.; Pavlova, A. V.; Bolkunov, A. V.; Dolgikh, M. P.; Koneva, E. A.; Volcho, K. P.; Salakhutdinov, N. F.; Tolstikov, G. A. *Dokl. Chem.* **2008**, *422*, 248–250.
259. Dhar, P.; Chan, P.; Cohen, D. T.; Khawam, F.; Gibbons, S.; Snyder-Leiby, T.; Dickstein, E.; Rai, P. K.; Watal, G. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 3548–3552.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni *Prof. Dr. Fülöp Ferenc* tanszékvezető egyetemi tanárnak, aki diákkörös hallgató és PhD hallgató időszakomban témavezetőmként és mentoromként irányította munkámat, és az elmúlt közel két évtizedben is mindenben segítette elvégzett kutatómunkám, támogatta kutatási tevékenységemet értékes ötleteivel és hasznos útmutatásaival.

Köszönettel tartozom *Dr. Bernáth Gábor* egyetemi tanárnak, akinek köszönhetően a munkámat elkezdtem Szegeden.

Köszönetet mondok *Dr. Norbert De Kimpe* professzor úrnak (Genti Egyetem, Belgium, 1993, 1999-2000), aki lehetőséget biztosított, hogy bekapcsolódjak a kutatócsoportjában folyó munkába. A nála elsajátított kutatói szemlélet és megszerzett tapasztalatok kétségkívül hozzájárultak önálló kutatói munkám kialakításához.

Köszönettel tartozom a Gyógyszerkémiai Intézet I. laboratóriumában jelenleg is dolgozó (*Le Minh Tam, Ugrai Imre, Tóth Noémi*), valamint volt munkatársaimnak (*Gonda Tímea, Dr. Csillag Kinga Karola, Dr. Kanizsai Iván, Dr. Balázs Árpád, Dr. Gyónfalvi Szilva, Csiszárné Makra Erzsébet, Horváth Katinka, Tar Éva*) akik részt vettek a kutatómunkában, valamint köszönöm a szakmai és mindennapi baráti segítségüket.

Köszönet illeti a megjelent közleményeink minden egyes társszerzőjét, akik hozzájárultak a kutatási eredmények eléréséhez.

Köszönettel tartozom a Gyógyszerkémiai Intézet munkatársainak, akik szakmai és baráti segítségükkel közvetve vagy közvetlenül segítették munkámat.

Köszönöm az OTKA (F032828, K112442) valamint a Magyary Zoltán, Eötvös Lóránd és Bolyai János kutatási ösztöndíj által nyújtott támogatást.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni szüleimnek, feleségemnek, gyermekeimnek és a családom minden egyes tagjának a sok biztatást és a támogató szavakat, amelyek az elmúlt évek során nagy segítségemre voltak.