

dc_1015_15

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**CIKLUSOS BÉTA-AMINOSAVAK SZELEKTÍV ÉS
SZTEREOKONTROLLÁLT FUNKCIONALIZÁLÁSAI**

KISS LORÁND

**SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
GYÓGYSZERKÉMIAI INTÉZET**

SZEGED, 2015

Tartalomjegyzék

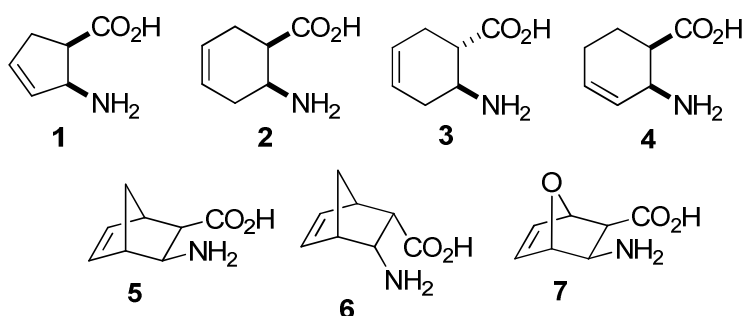
1. Bevezetés, célkitűzések	2
2. Irodalmi háttér	
2.1. Karbociklusos és heterociklusos β -aminosavak	5
2.2. Funkcionalizált ciklusos aminosav származékok	15
3. Eredmények és diszkusszió. Funkcionalizált ciklusos β-aminosav származékok szintézisei	18
3.1. Ciklusos β -aminosavak funkcionálizálásai a gyűrű C=C kötésének átalakításaival	18
3.1.1. Funkcionálizálások sztereoszelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitással	20
3.1.2. Funkcionálizálások regio- és sztereoszelektív jódolaktonizációval	30
3.1.3. Regio- és sztereoszelektív jódoxazinon illetve jódoxazolidinon képzést követő funkcionálizálások	31
3.1.4. Sztereokontrollált funkcionálizálások oxidatív gyűrűnyitást követő átalakításokkal	33
3.1.4.1. Funkcionálizált karbociklusos β -aminosavak szintézisei	33
3.1.4.2. Funkcionálizált aciklusos β -aminosavak szintézisei	36
3.1.4.3. Heterociklusos β -aminosavak szintézisei	40
3.1.5. Funkcionálizálások 1,3-dipoláros cikloaddícióval	42
3.1.6. Funkcionálizálások sztereoszelektív aziridinálást követő regioszelektív aziridin gyűrűnyitással	45
3.1.7. Sztereokontrollált funkcionálizálások metatézis reakcióval	47
3.1.8. Funkcionálizálások palládium-katalizált keresztkapcsolásos reakciókkal	50
3.2. Fluortartalmú ciklusos β -aminosavak	54
3.2.1. Monofluorozott ciklusos β -aminosav származékok szintézisei	57
3.2.2. Difluorozott ciklusos β -aminosav származékok szintézisei	62
3.2.3. Szelektív fluorozások aziridin gyűrűnyitással	63
3.3. Egyéb módszerek funkcionálizált β -aminosavak szintézisére	67
3.4. Ciklusos β -aminosavak átalakításai természetes vegyületekké. A tasiromin és az epitasiromin szintézise	70
4. Összefoglalás	73
5. Az eredmények hasznosítása	78
6. Irodalomjegyzék	80
6.1. Irodalomjegyzék I (I-1: az értekezés alapját alkotó saját közlemények; I-2: az értekezéshez kapcsolódó egyéb saját közlemények; I-3 egyéb saját közlemények)	80
6.2. Irodalomjegyzék II	82
Köszönetnyilvánítás	94

1. Bevezetés, célkitűzések

Értékes farmakológiai hatásuknak köszönhetően a ciklusos β -aminosavak és származékaik szintéziseire egyre nagyobb figyelem irányult ez elmúlt két évtizedben [1],^[32-35].⁵³. E vegyületcsalád képviselői közül több kismolekula, mint például a japán kutatók által 1989-ben először leírt (*Bacillus cereus*, *Streptomyces setonii*) *ciszpentacin* [(1*R*,2*S*)-2-aminociklopentánkarbonsav]⁵³⁻⁵⁷ vagy az *icofungipen* [(1*R*,2*S*)-2-amino-4-metilén-ciklopentánkarbonsav]⁵⁸ értékes gomba- és baktériumellenes hatással rendelkeznek. Ezen kívül a ciklusos β -aminosavak számos természetes eredetű illetve bioaktív vegyület fontos kulcskomponensei, valamint farmakológiailag értékes peptidek építőelemeiként is használhatók. Nemrégén egy átfogó, részletes összefoglalót közzeltünk, amely a karbociklusos és heterociklusos β -aminosavak kémiáját, az ezen a területen ismert tudományos munkákat mutatja be [1]. Az utóbbi évtizedben számos farmakológiai hatással rendelkező ciklusos aminosav származék β -aminosav módosított analógjainak szintéziséről és vizsgálatáról is beszámoltak. Így például az antivirális hatású *oseltamivir* (*Tamiflu*) illetve *zanamivir* (*Relenza*) analógjai mellett számos β -aminosav módosított származéka is ismert [1].

A multifunkcionalizált ciklusos aminosav származékok (*oseltamivir*, *zanamivir*, *peramivir*) valamint ezek analógjainak biológiai jelentőségét is figyelembe véve (az utóbbi 10 évben több mint 200 megjelent közlemény) kézenfekvő elképzelésnek bizonyult regio- és sztereoszelektív valamint sztereokontrollált szintetikus eljárások kidolgozása funkcionizált ciklusos β -aminosav származékok szintéziseire. Míg az α - illetve γ -aminosavak különböző típusú származékainak szintéziseire, ezek funkcionizálásaira nagyszámú módszert találunk az irodalomban,^{59,60} addig a ciklusos β -aminosavak hasonló átalakításaira csak igen kevés példa volt ismert korábban. Ezen kívül, a karbociklusos valamint heterociklusos β -aminosavak szintéziseinek, peptidkémiai alkalmazhatóságuk valamint biológiai tulajdonságaik területén az elmúlt tíz évben történő intenzív fejlődés (több mint 300 megjelent közlemény) is alátámasztja a fenti elképzelést. Ezért, kutatómunkánk során olyan királis információkban gazdag, ciklusos β -aminosav származékok sztereoszelektív és sztereokontrollált szintéziseit terveztük megvalósítani, amelyekben a karboxilcsoport valamint az aminocsoport a gyűrű sztereogén C-atomjaihoz kapcsolódnak.

A funkcionizálási eljárásokat a telítetlen ciklusos β -aminosavak (1. ábra) C=C kötésének regio- és sztereoszelektív valamint sztereokontrollált átalakításaival valósítottuk meg, amelyek során több sztereogén centrumot is tartalmazó ciklusos származékokat állítottunk elő. Továbbá, a szintetikus technikákat úgy terveztük kidolgozni, hogy a módszerek alkalmazhatóvá váljanak enantiomertiszta származékok előállítására is.



1. ábra Néhány telítetlen aliciklusos β -aminosav

A reakciók szelektivitásának vizsgálatai mellett célunk volt kiterjeszthető, méretnövelésre alkalmas eljárások kidolgozása, valamint a szintetikus kémikusok számára is hasznosítható olyan általánosan használható módszerek bemutatása, amelyek széleskörűen alkalmazhatóvá válhatnak más származékok szintéziseihez is. A különböző kémiai átalakítások során tapasztalt szelektivitások a rendelkezésünkre álló spektroszkópiás módszerekkel detektálható szelektivitásra értendőek (nyers elegy NMR mérése), hasonló módon történtek az izomerek arányainak meghatározásai, a termelések pedig minden esetben az izolált (kromatográfia, kristályosítás) mennyiségekre vonatkoznak.

A dolgozat első felében a karbociklusos és heterociklusos β -aminosavak, majd ezután a funkcionizált ciklusos aminosav származékok relevánsabb jellemzőit mutatjuk be röviden, amelyekből remélhetőleg egyértelműen kiderül e vegyületcsalád fokozott jelentősége, amit az irányukba az utóbbi tíz-tizenöt évben mutatott egyre nagyobb érdeklődés is bizonyít. A következő „Eredmények és diszkusszió. Funkcionizált ciklusos β -aminosavak szintézisei” című fejezetben az általunk a β -aminosav származékok szelektív és sztereokontrollált funkcionizálásaira alkalmazott különböző szintetikus technikák kerülnek bemutatásra. A munkáink bemutatása mellett az eredmények tömör, de ugyanakkor részletekbe menő tárgyalására is törekedtünk, bizonyos esetekben pedig a különböző technikák összehasonlításával próbáltunk átfogóbb és teljesebb képet adni ezektől a módszerekről.

Mivel a β -aminosavak és analóg vegyületek családján belül bizonyos szelektív és sztereokontrollált szintetikus eljárások egy felfelé ívelő területet képeznek, ezért néhány fejezetnél (oxidatív gyűrűtranszformációk, keresztkapcsolás, metatézis, szelektív fluorozások, természetes vegyületekké történő átalakítások) az értekezés csupán egy betekintést nyújt az alkalmazott technikákról és az ide kapcsolódó eredményekről. A különböző szintetikus eljárások leírása mellett célszerűnek gondoltuk az ide kapcsolódó szintézistechnikák valamint a hozzá kapcsolódó bioaktív vegyületek irodalmát is ismertetni a megfelelő fejezetek

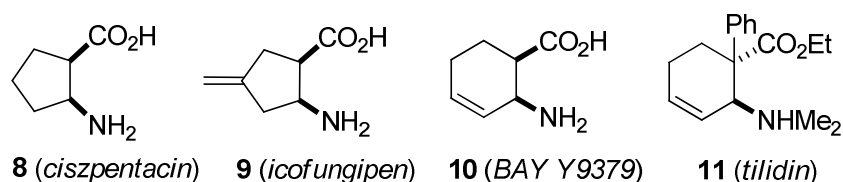
keretében, valamint viszonylag nagyszámú ide kapcsolódó irodalmi hivatkozást is megadni, mivel így teljesebb, világosabb és egységesebb képet adhat az olvasó számára a bemutatott eredmények hasznosíthatóságáról, ugyanakkor pedig törekedtünk arra is, hogy az eredmények célirányos és átfogó ismertetése mellett egy könnyen olvasható és áttekinthető dolgozat kerüljön az olvasó elé.

A dolgozatot alkotó saját eredményeinket tartalmazó közlemények felsorolása az *Irodalomjegyzék I-1*-fejezetben, szögletes zárójelben ([1]-[31]-ig) történik. Az értekezéshez kapcsolódó egyéb saját közleményeink ^([32]-[46]), valamint további egyéb közleményeink ^([47]-[52]) felsorolása szögletes zárójelben felső indexszel ellátva az *Irodalomjegyzék I-2* illetve *I-3* fejezetekben található. A nem saját munkáinkat jelölő irodalmak felsorolása arab számmal felső indexben (⁵³⁻²⁹⁰) az *Irodalomjegyzék II*-ben található.

2. Irodalmi háttér

2. 1. Karbociklusos és heterociklusos β -aminosavak

Széleskörű biológiai tulajdonságaiknak köszönhetően a konformációsán gátolt karbociklusos és heterociklusos β -aminosavakra egyre nagyobb figyelem irányult az elmúlt húsz évben. E vegyületcsalád reprezentánsai mind a szintetikus mind pedig a biokémikusok körében egyre nagyobb figyelmet nyertek és fontos tudományterületet képviselnek napjainkban. Továbbá, a ciklusos β -aminosavak különböző természetes vegyületek és antibiotikumok kulcselemei, valamint farmakológiai szempontból fontos β -laktámok prekursorai. Néhány, e vegyületcsaládba tartozó kismolekula, mint például a karbociklusos öttagú *ciszpentacin* (**8**), az *icofungipen* (**9**), a ciklohexénvázazas BAY Y9379 (**10**) figyelemreméltó antifungális és baktériumellenes hatással rendelkeznek, míg a fenil-szubsztituált *tilidin* (**11**) jól ismert analgétikum (2. ábra)^{[32-35],53-66, [1]}.



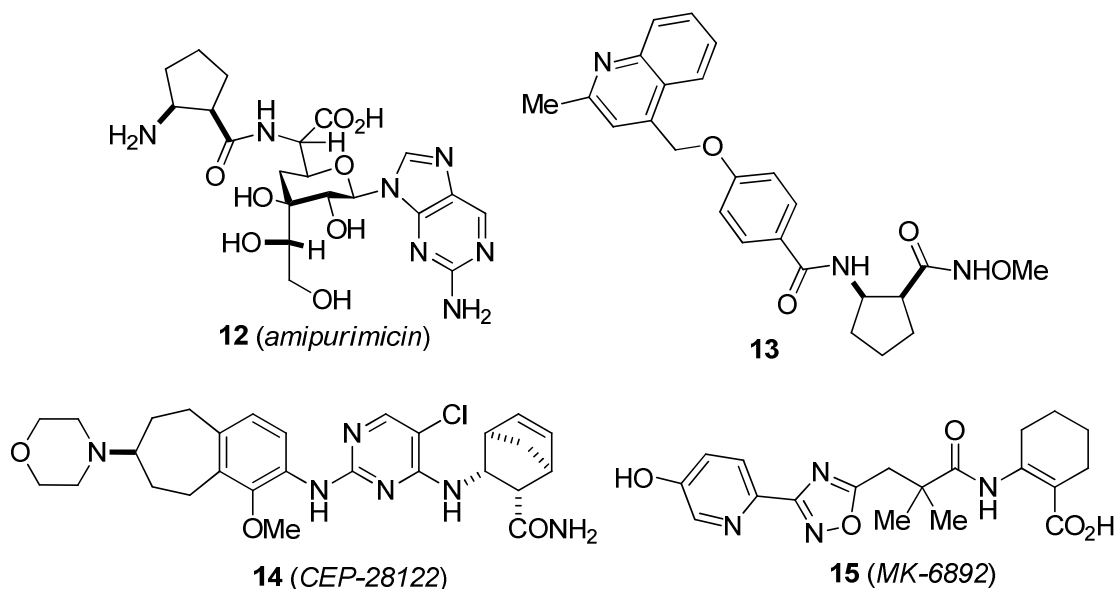
2. ábra Bioaktív karbociklusos β -aminosavak

A karbociklusos β -aminosavak nemcsak önmagukban, mint kismolekulák jelentős farmakonok, hanem komplexebb szerkezetű biológiailag aktív, illetve természetes eredetű származékok komponenseiként is funkcionálnak. Az öttagú karbociklusos β -aminosav egységet tartalmazó *amipurimicin* (**12**) valamint a **13** hidroxámsav származék antibiotikumok, a **14** (CEP-28122) valamint a **15** vegyületek (MK-6892) pedig tumorellenes hatást mutatnak (3. ábra).⁶⁷⁻⁷²

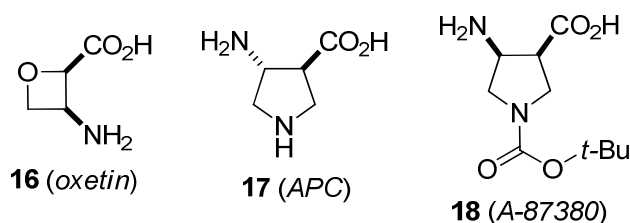
A karbociklusos, konformációsán gátolt β -aminosavak sajátos szerkezetüknek köszönhetően értékes építőelemekként funkcionálnak új típusú peptidek szintézisében, amelyeknek a peptid alapú gyógyszerkutatásban egyre növekszik a jelentőségük.⁷³⁻⁸¹

Farmakológiai tulajdonságaiknak köszönhetően a heteroatomot tartalmazó ciklusos β -aminosavak, karbociklusos analógaikhoz hasonlóan egyre nagyobb számú közlemény tárgyát képezik az utóbbi évtizedben. E vegyületcsalád egyik kismolekulájú képviselője, a négytagú oxigéntartalmú *oxetin* [(2R,3S)-3-aminooxetan-2-karbonsav], antibakteriális hatású vegyület (**16**, 4. ábra).⁸²⁻⁸³

A pirrolidinvázis β -aminosav (APC, **17**, 4. ábra) a β -aminociklopentánkarbonsavval (ACPC) kombinálva antimikrobiális új típusú peptidek építőelemeit képezik.⁸⁴ A funkcionizált pirrolidinvázat tartalmazó β -aminosavak számos képviselője pedig (pl. A-87380, **18**, 4. ábra) tumorellenes és antivirális hatást mutat.⁸⁵



3. ábra Karbociklusos β -aminosav elemet tartalmazó bioaktív vegyületek



4. ábra Néhány bioaktív heterociklusos β -aminosav

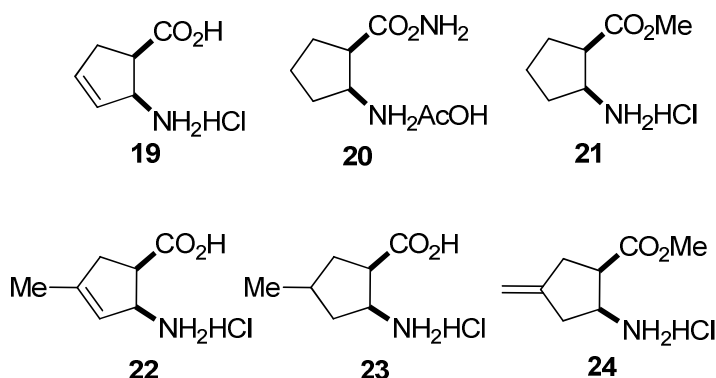
A ciklusos β -aminosavak jelentősebb biológiai tulajdonságai

Jóllehet e dolgozat célja a β -aminosav származékok előállításaira alkalmazott szelektív szintetikus technikák bemutatása és összefoglalása, azonban ahhoz, hogy e vegyületcsaládról egységesebb és teljesebb képet kapjon az olvasó érdemesnek tartottuk e származékok fontosabb biológiai tulajdonságainak rövid bemutatását is, ami remélhetően tovább emeli e vegyületcsalád jelentőségét. A ciklusos β -aminosav elemet tartalmazó farmakológiailag értékes vegyületcsoportokat, valamint a funkcionizált bioaktív ciklusos aminosavakat megpróbáltuk külön tárgyalni, azonban ezek egyértelmű szétválasztására nem törekedtünk. Szinte minden típusú hatóanyag tartalmú szereknél találunk nagyszámú képviselőt, azonban

ezek szerkezetileg vagy előállításuk szempontjából igen különbözőek egymástól, ezért rendszerezésük ilyen szempontokból nem célszerű. A ciklusos β -aminosavak rendszerezési módja talán a biológiai aktivitás alapján a legegyszerűbb, ezért a különböző típusú hatás alapján foglaltuk össze röviden e vegyületcsalád fontosabb képviselőit.

Antifungális illetve antibakteriális hatású ciklusos β -aminosavak

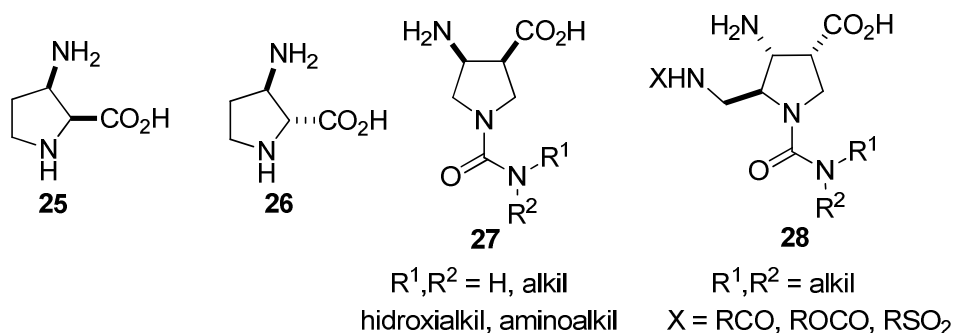
A ciklusos β -aminosavak közül az egyik jelentősebb csoportot az antifungális illetve baktériumellenes hatású származékok alkotják. Ahogyan már korábban a bevezetőben megemlítettük, a japán kutatók által izolált (*Bacillus cereus*, *Streptomyces setonii*) és vizsgált természetes eredetű *ciszpentacin* (**8**) az egyik legjelentősebb bioaktív kismolekula e vegyületcsaládon belül [1],⁵³⁻⁵⁷. Az (1*R*,2*S*)-2-aminociklopentánkarbonsav (*ciszpentacin*) erős gombaellenes hatást mutat (IC_{50} (mg/L) = 0.13) különböző *Candida* fajokkal (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida neoformans* stb.) szemben. Az utóbbi húsz évben a *ciszpentacin* (**8**) számos származékának biológiai vizsgálatait írták le, így például a természetes *ciszpentacin* tükörképi párja, valamint a *transz*-sztereoizomerje (*transzpentacin*) inaktív *Candida* fajokkal szemben. A C=C kötés jelenléte (**19**) ezzel ellentétben, a *ciszpentacin*nal összehasonlítva, mindössze csekély mértékben csökkentette az aktivitást (IC_{50} (mg/L) = 0.5).⁵⁸ A *ciszpentacin* karbonsav funkciójának amid, illetve észter csoporttá történő módosítása (**20**, **21**) inaktív származékokat eredményezett. Az exometilén funkciót tartalmazó származék, az (1*R*,2*S*)-2-amino-4-metilenciklopentánkarbonsav (*icofungipen*, **9**) jelentős antifungális hatással rendelkezik (IC_{50} (mg/L) = 0.13), míg antipódja valamint a *transz*-analógja inaktív vegyületek (5. ábra).⁵⁸



5. ábra Néhány *ciszpentacin* származék szerkezete

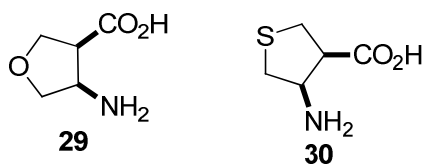
A molekulában levő C=C kötés helyzetének is meghatározó szerepe van az antifugális hatásra, az icofungipen regioizomerje (**22**, IC_{50} (mg/L) = 8), valamint a telített származéka (**23**, IC_{50} (mg/L) = 4) csekély aktivitást mutattak. Érdekes módon azonban az *icofungipen* metilészterének esetében az aktivitás elvesztése valamelyest mérséklődött (**24**, IC_{50} (mg/L) = 2) (5. ábra).⁸⁶⁻⁸⁸

Jóllehet a heteroatomot tartalmazó ciklusos β -aminosavak előfordulása csekélyebb mértékű, mint a karbociklusos analógoké, azonban ezek is értékes vegyületcsaládot képeznek [1]. Ezen vegyületcsaládon belül fontos csoportot alkotnak a *N*-tartalmú, pirrolidin illetve piperidinvázis származékok, azok az *N*-ciklusos β -aminosavak, amelyek karboxil- és amino funkciói sztereogén centrumhoz kapcsolódnak. Az *N*-heterociklusos β -aminosavak képviselői is jelentős gomba- és baktériumellenes hatással rendelkeznek. A pirrolidinvázis származékok, mint például az APC (**17**) vagy az A-87380 (**18**) illetve ezek regio- és sztereoizomerjei (**25-28**, 6. ábra) e vegyületcsalád fontos képviselői.^{58,89} Ezen kívül a pirrolidinvázis β -aminosavak antimikrobiális hatású oligopeptidek építőelmeiként is funkcionálnak.⁸⁴



6. ábra Bioaktív pirrolidinvázis β -aminosavak

Az *O*-heterociklusos β -aminosav kismolekulák közül a négytagú *oxetin* (**16**, *Streptomyces OM-2317*)^{82,83} mellett ugyancsak jelentős baktériumellenes hatású vegyületek a tetrahidrofuránvázis (**29**) illetve a kéntartalmú (**30**) analógok is,^{58,65} amelyek közül a hattagú származékok antimikrobiális oligopeptidek fontos elemei (7. ábra).

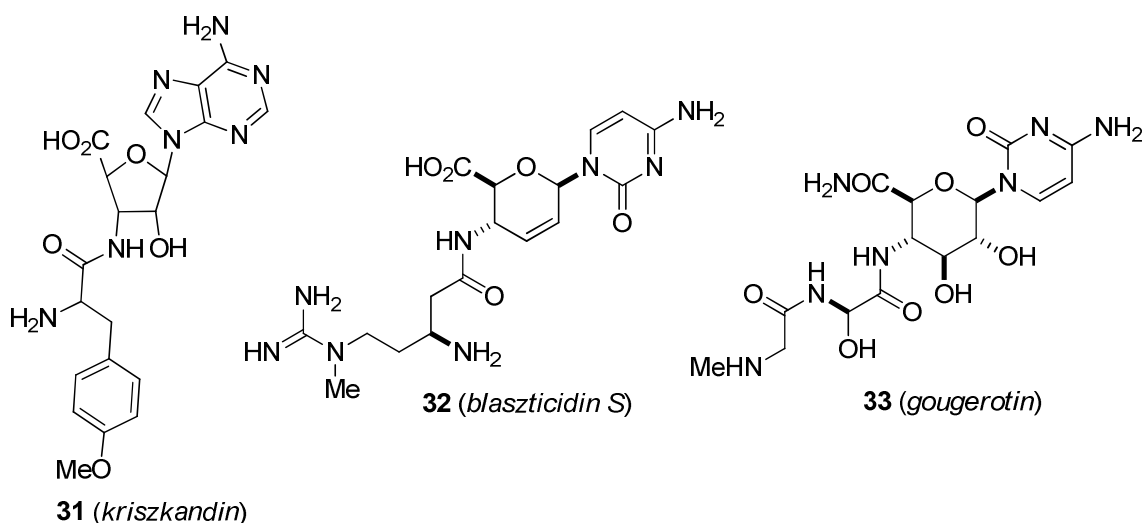


7. ábra *O*-illetve *S*-heterociklusos antibakteriális β -aminosavak

Jelentős baktériumellenes hatású, funkcionális karbociklusos β -aminosav származék az *orizoximicin* (**62**, *Streptomyces venezuelae*, *Oryzoxymyceticus*), (lásd 14. ábra, 2.2. fejezet) amely a *Xanthomonas oryzae* baktérium ellen mutat aktivitást [1],^[41].

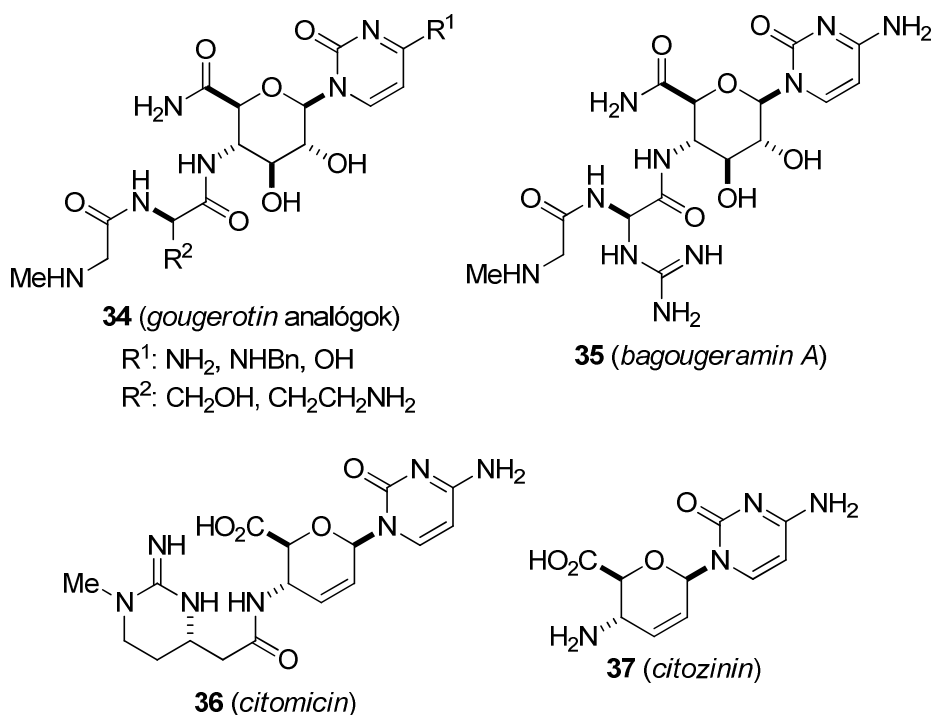
A ciklusos β -aminosavak nemcsak önmagukban, mint kismolekulák mutathatnak jelentős antifungális illetve antibakteriális hatást, hanem különböző típusú komplexebb szerkezetű bioaktív vegyületek komponensei is lehetnek. A ciszpentacin elemet tartalmazó *amipurimicin* (**12**) e típusú vegyületcsaládba tartozó antibiotikum [1],⁵³.

A nukleozid típusú antibiotikumok egy további értékes vegyületcsoportot képeznek, amelyek öt- illetve hattagú oxigéntartalmú β -aminosav elemet tartalmaznak. A *kriszkandin* (**31**, *Chrysosporium pannorum* 4629) egy 3-aminotetrahidrofuránkarbonsav egységet tartalmazó peptid típusú nukleozid, amely erős antifungális és antibakteriális hatású vegyület (8. ábra).⁹⁰



8. ábra Néhány heterociklusos β -aminosav elemet tartalmazó bioaktív vegyület

A hasonló biológiai tulajdonságokkal rendelkező piránvázas származékok közül a *blaszticidin S* (**32**, *Streptomyces griseochromogenes*), a *gougerotin* (**33**, *Streptomyces gougerotii*) (8. ábra) és analógjai (**34**), valamint a *bagougeramine A* (**36**, *Bacillus circulans*), a *citomicin* (**36**, *Streptomyces* species *HKI-0052*) és a *citozinin* (**37**) az ismertebbek (9. ábra) [1],⁹¹.



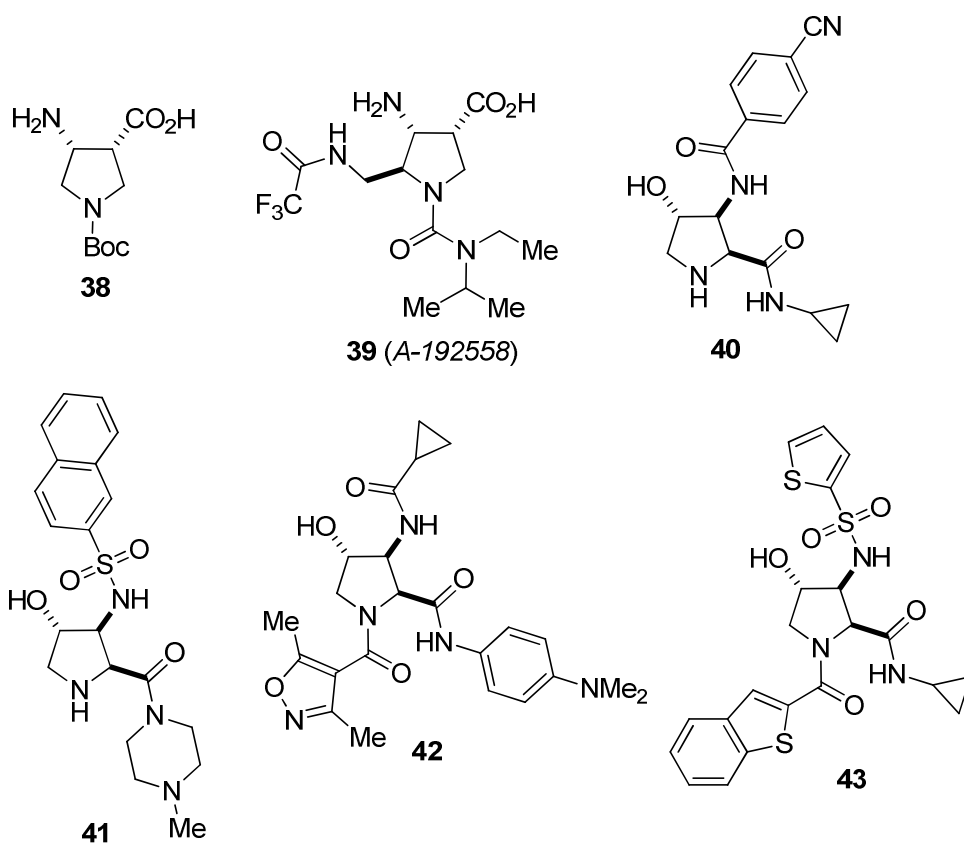
9. ábra Néhány nukleozid típusú β -aminosav antibiotikum

Antivirális hatású ciklusos β -aminosavak

A baktériumellenes hatású származékok mellett egy másik szignifikáns és figyelemreméltó csoportot az antivirális ciklusos β -aminosavak alkotnak. A legtöbb, e vegyületcsaládba tartozó származék komplexebb szerkezetű, β -aminosav elemet magába foglaló molekula, illetve polifunkcionalizált ciklusos aminosav származékként is felfogható.

Jelentősebb képviselők az *N*-heterociklusos β -aminosavak, mint a pirrolidinvázis β -aminosav (*ACP*) (**17**) vagy az *A*-87380 (**18**) [1] (4. ábra), antivirális hatással is rendelkeznek.⁸⁵ Ezen kívül a *cisz*-*N*-Boc-4-aminopirrolidin-3-karbonsav (**38**) és az *A*-192558 (**39**) influenza neuraminidáz inhibitor,⁹² valamint a hidroxilezett pirrolidinvázis β -aminosav elemet is tartalmazó származékok is, mint a **40-43** értékes bioaktív, influenza neuraminidáz inhibitoroként ismertek (10. ábra) [1],⁹³.

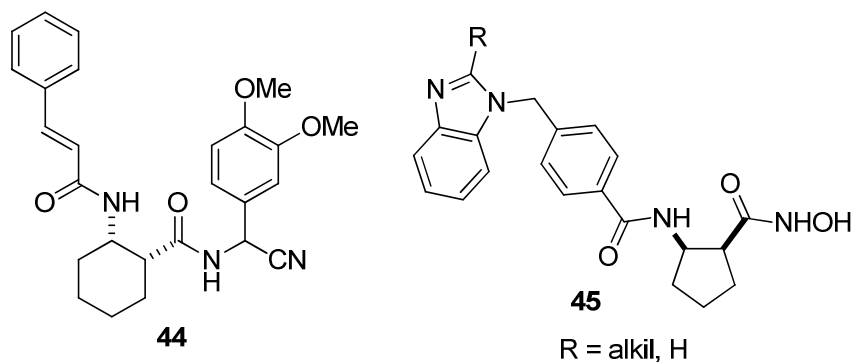
Néhány multifunkcionalizált ciklohexánvázis valamint hattagú *O*-heterociklusos aminosav származék β -aminosav módosított analógjainak figyelemreméltó influenzaellenes hatása is ismert, amelyeket a 2.2. fejezetben mutatunk be.



10. ábra Néhány pirrolidin β -aminosav elemet tartalmazó bioaktív vegyület

Tumorelleses hatású ciklusos β -aminosavak

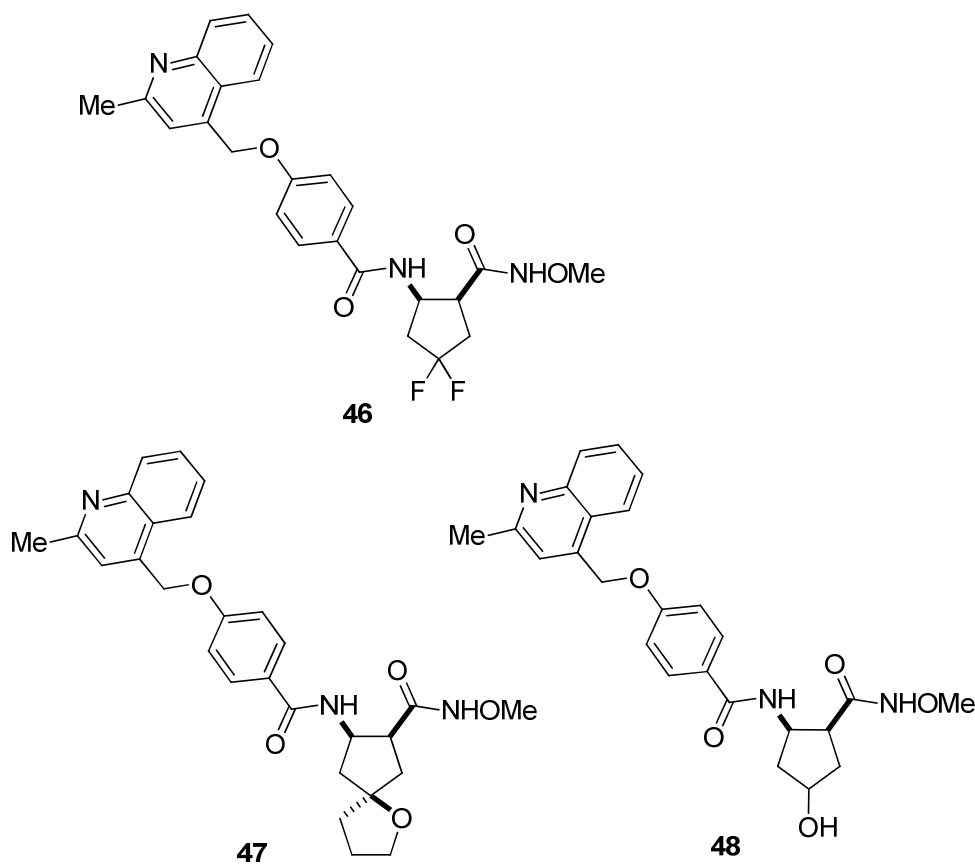
Jóllehet a ciklusos β -aminosavaknak, mint kismolekuláknak tumorelleses hatásai nem ismertek az irodalomban, ellenben ezek aromás illetve heteroaromás gyűrűrendszerekkel kombinálva értékes bioaktív vegyületek, így számos enzim inhibitor molekula kulcselemeiként funkcionálnak.



11. ábra Ciklohexán- illetve ciklopentánvázás β -aminosav elemet tartalmazó bioaktív vegyületek

A norbornénvázás β -aminosav a *CEP-28122* (**14**, 3. ábra), míg a ciklohexén valamint a ciklohexánvázás β -aminosav pedig a *MK-6892* (**15**) [1],⁶⁷⁻⁷² illetve a **44** (11. ábra) antitumorális hatású vegyületek kulcskomponensei.⁹⁴⁻⁹⁵

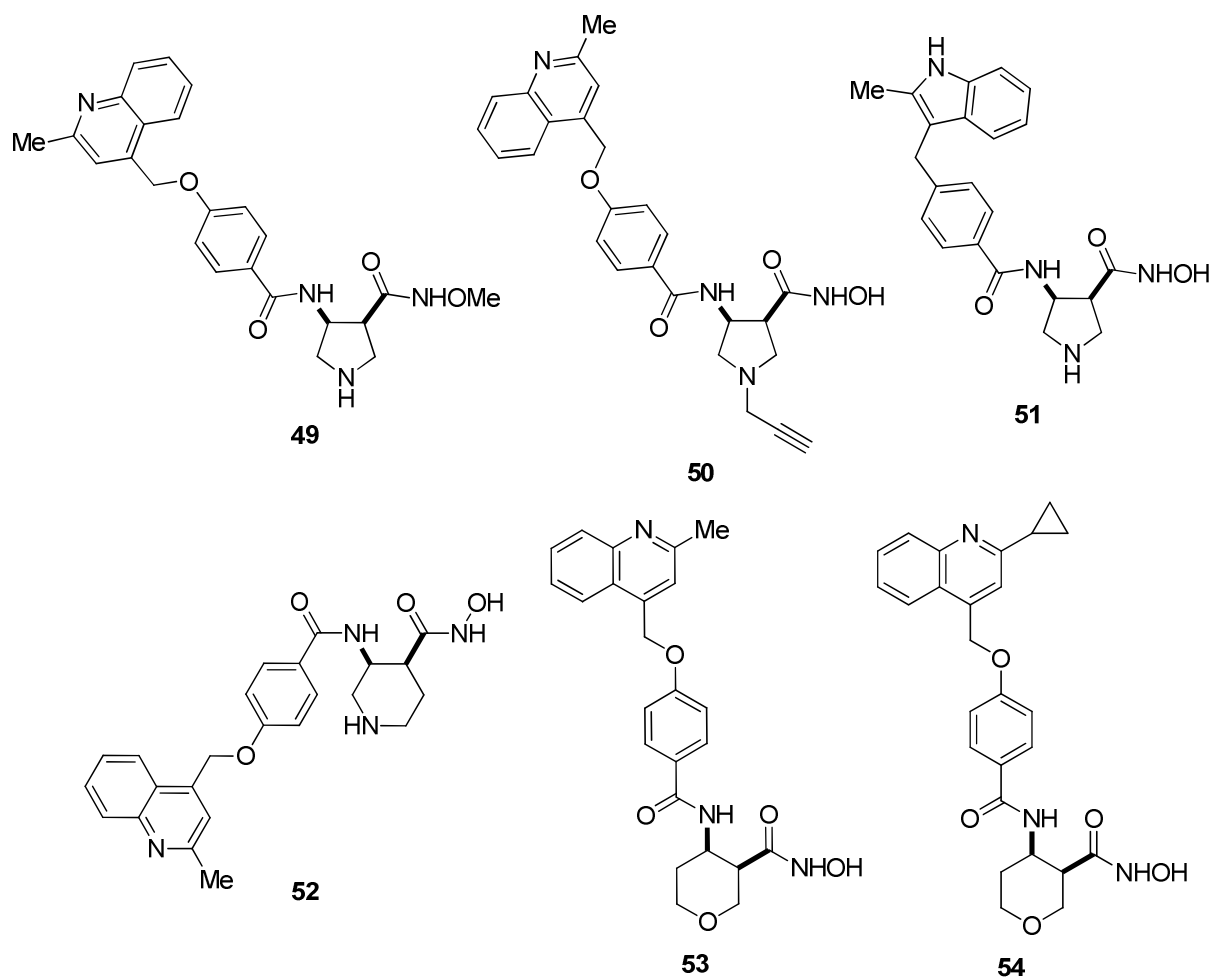
Számos tumorelles hatású, mint TACE (tumor necrosis factor- α converting enzyme) inhibitor ariléter illetve benzimidazolilbenzamid típusú molekula szerkezete ciszpentacin egységet tartalmaz. Néhány ilyen vegyület, mint például a **45**⁹⁶ (9. ábra), a difluortartalmú ciszpentacin elemet is magába foglaló származék (**46**),⁸⁸ valamint a spirovázás **47**,⁹⁶ illetve a hidroxilezett **48**⁷² szerkezetét a 12. ábra tartalmazza.



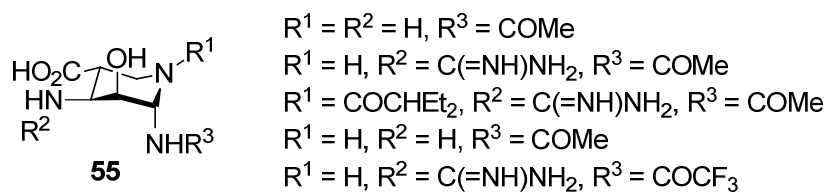
12. ábra Ciszpentacin elemet tartalmazó tumorelles hatású vegyületek

További, jelentős tumorelles hatású vegyületek szerkezete nem aliciklusos, hanem telített heterociklusos β -aminosav elemet tartalmaz. Néhány relevánsabb pirrolidin- (**49-51**), piperidin- (**52**) valamint piránvázás (**53-54**) β -aminohidroxámsavat tartalmazó vegyület szerkezete a 13. ábrán látható.⁹⁶⁻⁹⁸

Egy további tumorelles hatású vegyülettípus a hattagú, *N*-heterociklusos aminosav származékok. A változatosan functionalizált piperidin β -aminosavak (**55**) számos származéka enzim inhibitorként ismert (14. ábra).⁹⁹



13. ábra Heterociklusos β -aminosav vázat tartalmazó tumorelles hatású vegyületek

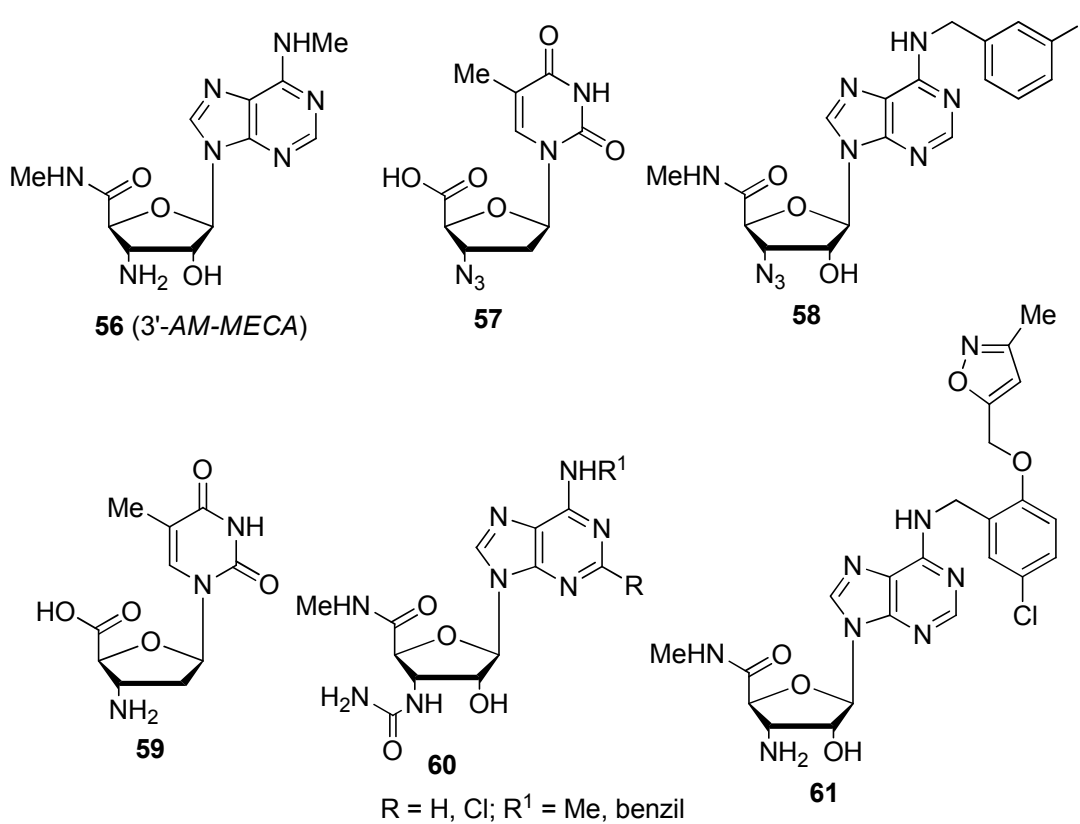


14. ábra Hattagú *N*-heterociklusos funkcionizált β -aminosav vázat tartalmazó tumorelles hatású vegyületek

Kardioprotektív hatású ciklusos β -aminosav elemet tartalmazó vegyületek

A nukleozid β -aminosavak (lásd 9. ábra 34-37) nemcsak baktériumellenes hatásokról ismertek, hanem számos származék e vegyülettípuson belül, az öttagú *O*-heterogyrút tartalmazó nukleozid típusú β -aminosavszármazékok (furanóz cukor β -aminosavak) (56-61, 15. ábra) szelektív adenosin agonista valamint különböző kardioprotektív hatású szerként is ismertek.¹⁰⁰⁻¹⁰⁴ Viszonylag nagyszámú változatosan szubsztituált származék szintéziséről és biológiai vizsgálatáról számoltak be az utóbbi években. Mint monomer egységek, az ilyen

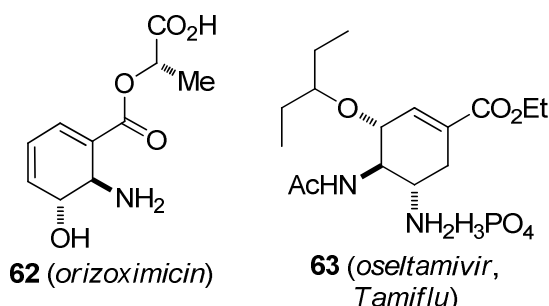
típusú származékok bioaktív oligonukleotidok szintéziséhez alkalmas építőelemekként is funkcionálnak.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶



15. ábra Fontosabb bioaktív nukleozid β-aminosavak

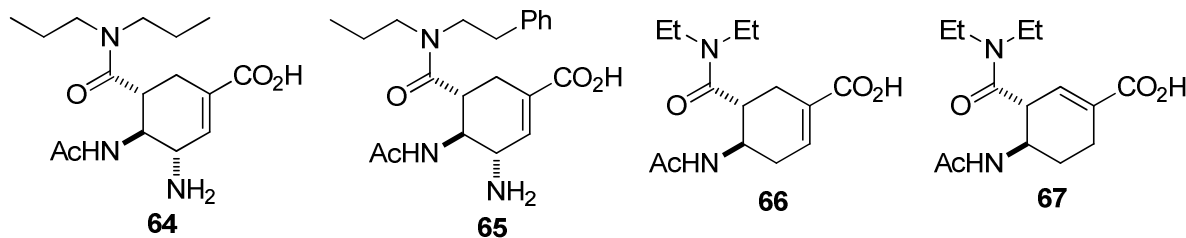
2.2. Funkcionalizált ciklusos aminosav származékok

Ez utóbbi másfél évtizedben a funkcionáliszt karbociklusos aminosav származékok szintézisei és biológiai vizsgálatai egyre nagyobb figyelmet nyertek a szintetikus és biokémikusok körében. A különböző funkciós csoportok (hidroxil, éter, azid, amin, fluor) jelenléte az aminosavak cikloalkán vázán feltehetően felelősek e vegyületcsalád, valamint az ezekből származtatható oligopeptidek értékes biológiai tulajdonságaiért. E vegyületcsalád releváns reprezentánsai az *orizoximicin* (**62**) antibiotikum [1],^[41] valamint az *oseltamivir* (*Tamiflu*, **63**)¹⁰⁷⁻¹¹⁶ antivirális hatású vegyületek (16. ábra).



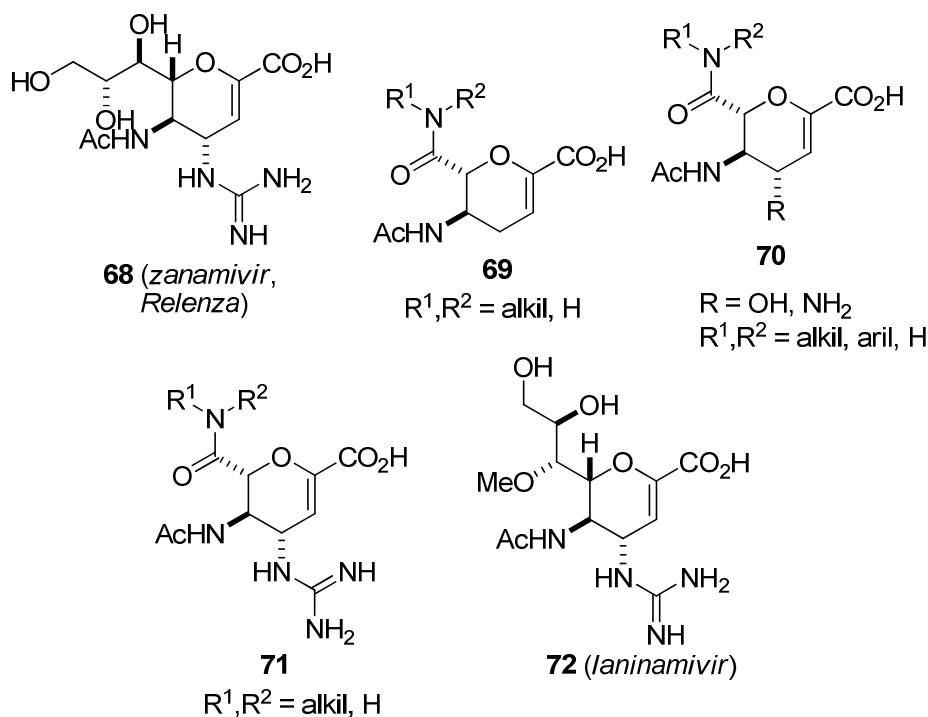
16. ábra Néhány bioaktív, polifunkcionalizált, hattagú karbociklusos aminosav származék

Az elmúlt másfél évtizedben az *oseltamivir* számos módosított változatát is előállították és mind a mai napig nagyszámú közlemény foglalkozik e vegyülettípusok szintéziseivel és farmakológiai vizsgálataival.¹¹⁷⁻¹²³ Így például, az *oseltamivir* β -aminosav módosított analógjainak (**64-67**, 17. ábra), mint potenciális antivirális származékoknak a szintézise is egyre növekvő érdeklődést vált ki a szintetikus és biokémikusok körében.¹²⁴⁻¹²⁶



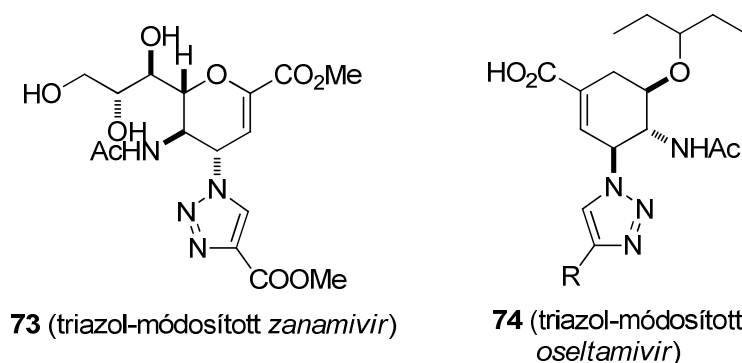
17. ábra β -Aminosav módosított *oseltamivir* analógok

A funkcionáliszt heterociklusos aminosavak közül a *zanamivir* (*Relenza*) (**68**), hattagú O-heterociklusos származék egy jól ismert antivirális hatású szer.¹²⁷⁻¹³⁶ Néhány β -aminosav módosított *zanamivir* analóg szerkezetét (**69-72**) a 18. ábra tartalmazza^{124-126,137-140}



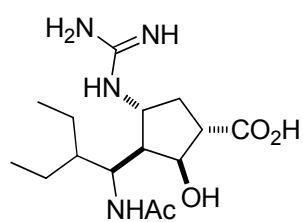
18. ábra A zanamivir és néhány β -aminosav módosított zanamivir analóg

Az utóbbi tíz évben számos jól ismert bioaktív vegyület triazol-módosított származékát szintetizálták. Így például az antivirális hatású zanamivir és az oseltamivir triazol-módosított származékainak (**73** és **74**) jelentős farmakológiai hatásáról számoltak be különböző közleményekben (19. ábra).¹⁴¹⁻¹⁴⁸

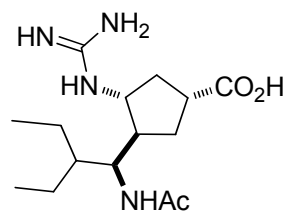


19. ábra Triazol-módosított bioaktív vegyületek

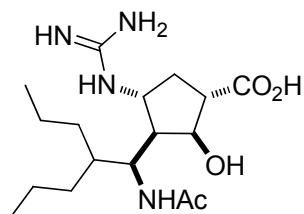
A ciklopentánvázis polifunkciós aminosavak egyik fontos képviselője az antivirális peramivir (**75**).¹⁴⁹⁻¹⁵³ E vegyület számos analógját szintetizálták az elmúlt években, mely módosított peramivir analógok (pl. **76-78**) is figyelemreméltó vírusellenes hatással rendelkeznek (20. ábra).¹⁵⁴⁻¹⁵⁵



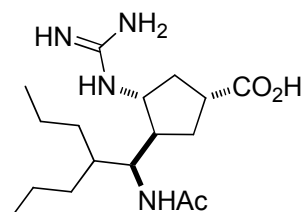
75 (*peramivir*)



76 (*BCX-1827*)



77 (*BCX-1923*)



78 (*BCX-1898*)

20. ábra A *peramivir* és néhány analógja

Néhány ciklusos β -aminosav elemet magába foglaló multifunkcionalizált bioaktív származékot az előző fejezetben (2.1. fejezet) már ismertettünk.

3. Eredmények és diszkusszió. Funkcionalizált ciklusos β -aminosav származékok szintézisei

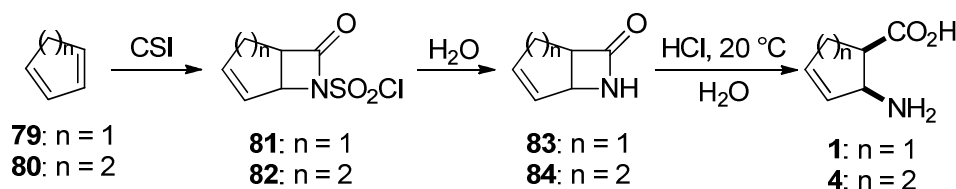
3.1. Ciklusos β -aminosavak funkcionálizálása a gyűrű C=C kötésének átalakításaival

Jóllehet biológiai tulajdonságaiknak köszönhetően a ciklusos α - illetve γ -aminosavak területén számos multifunkcionalizált származékot állítottak elő és vizsgáltak napjainkig,⁵⁹⁻⁶⁰ hasonló funkcionizált származékok szintéziseire a ciklusos β -aminosavak csoportján belül jóval kevesebb figyelem irányult. A ciklusos β -aminosavak mind farmakológiai tulajdonságai, mind peptidkémiai hasznosításuk, mind pedig a szerves szintetikus kémia egyéb irányába történő alkalmazásai terén az elmúlt másfél évtizedben történt előrelépések alapján arra következtettünk, hogy nagyfokú érdeklődést válthatnak ki a szintetikus kémikusok és a farmakológusok körében e vegyületek funkcionizált származékai.

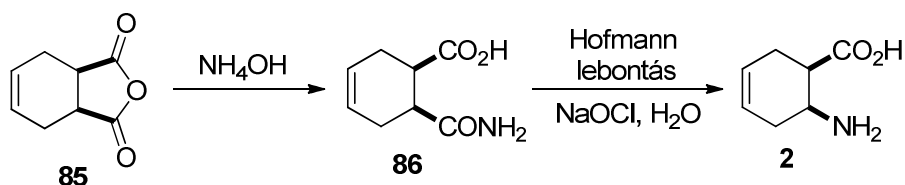
A Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetében az elmúlt tíz évben elvégzett kutatómunkánk során e típusú vegyületek szintéziseire történtek törekvések, különös hangsúlyt fektetve a szintézisek szelektív és kontrollált (regio- és sztereo) megvalósítására, valamint a királis információkban gazdag származékok enantioszelektív szintéziseire történő kiterjeszhetőségére is. Ezzel egy időben, a szakirodalomban is egyre nagyobb számú közlemény jelent meg az utóbbi hét-nyolc évben, amely egyértelműen jelzi e vegyületcsalád, a polifunkcionalizált aminosav származékok növekvő jelentőségét napjaink orvosi és szintetikus kémiájában.

E dolgozat az ebben az irányban történt kutatások, elvégzett kísérletek fontosabb eredményeit, a funkcionizált származékok előállítását, az átalakítások különböző aspektusait tárgyalja és foglalja össze.

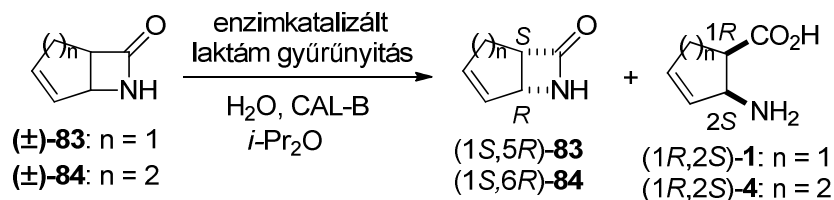
A funkcionizálási technikák az 1. ábrán szereplő karbociklusos β -aminosavak gyűrűjében levő olefin kötésének továbbalakításán alapultak. A kiindulási racém vegyületeinket, a telítetlen ciklusos β -aminosavakat két különböző szintézismódszer szerint nyertük. Az egyik megközelítés a cikloalkadiének (pl. ciklopentadién, 1,3-ciklohexadién) klórszulfonil-izocianátos addíciójával nyert biciklusos β -laktám képzésen alapult (**79**→**83** illetve **80**→**84**). A biciklusos β -laktámokból pedig azetidion gyűrűnyitással állítottuk elő a megfelelő *cisz* ciklopentén- illetve ciklohexénvázis β -aminosavakat (**1** és **4**, 21. ábra). E módszer alkalmazható a *diexo*-norbornénvázis β -aminosav (**5**), valamint a ciklookténvázis 2-aminokarbonsav szintéziseire is [1].

21. ábra Telítetlen ciklusos β -aminosavak szintézisei β -laktámokból

A másik szintézistratégia kiindulási vegyülete egy telítetlen, biciklusos *mezo*-anhidrid (85), amelyet ammonolízissel anhidrid gyűrűnyitás során a megfelelő monoamiddá (86) alakítottunk át, majd ezt követően Hofmann lebontással jutottunk a telítetlen ciklusos β -aminosavhoz (2, 22. ábra). Ezzel a módszerrel állítható elő például még a *diendo*-norbornénnvázas β -aminosav (6) valamint az oxigéntartalmú 7 aminosav is [1].

22. ábra Telítetlen ciklusos β -aminosavak szintézisei biciklusos *mezo*-anhidridből

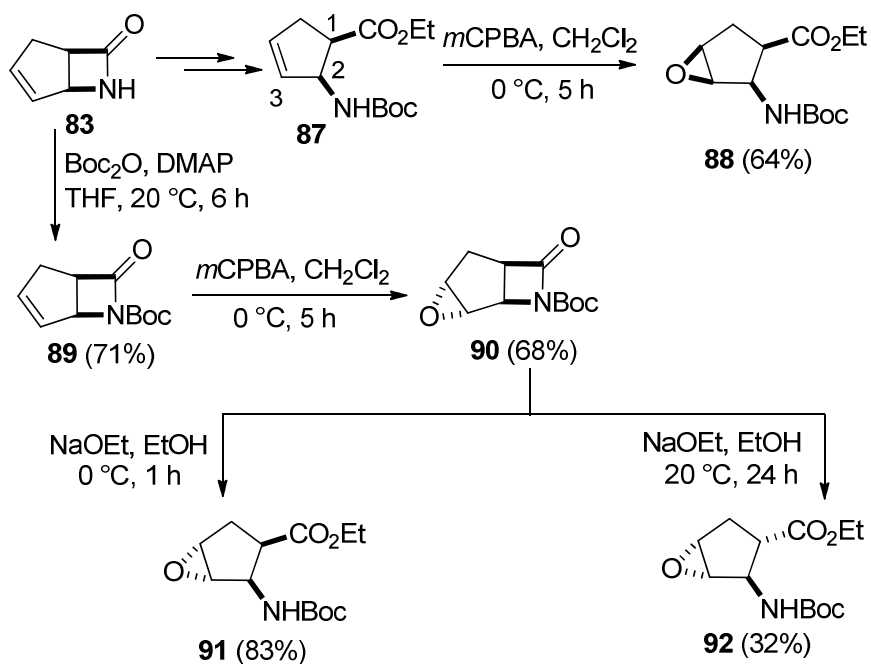
Az enantiomertiszta kiindulási vegyületeink nyerésére alkalmazott technika a telítetlen biciklusos β -laktámok enzimkatalizált azetidionon gyűrűnyitásán alapult. Az enzimkatalizált racém laktám (83, 84) hidrolízise során az enantiomertiszta aminosavhoz (1*R*,2*S*-1, 1*R*,2*S*-4) valamint az el nem reagált enantiomertiszta azetidionhoz jutottunk, amelyeket a további kísérleteinkhez alkalmaztunk (23. ábra). Egy másik alkalmazott technika enantiomertiszta β -aminosavak előállítására a diasztereomer sópár képzés volt, amikor enantiomertiszta karbonsavakat alkalmaztunk β -enantiomer aminoészterek nyerésére [1].

23. ábra Enantiomertiszta telítetlen, ciklusos β -aminosavak szintézisei

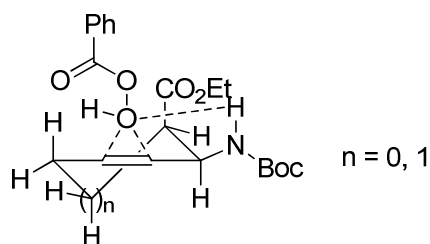
3.1.1. Funkcionalizálások sztereoszelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitással

Az olefinkötés sztereoszelektív epoxidálása, majd az oxirán gyűrű nyitása egyszerű és hatékony szintézismódszer funkcionizált cikloalkánok szintézisére. E technikát sikeresen alkalmazták korábban például az (-)-orizoximicin,¹⁵⁶⁻¹⁵⁷ és más polifunkcionalizált 2-aminociklohexánkarboxilátok szintézisére is.¹⁵⁸

A telítetlen ciklusos β -aminosav észterek C=C kötésének „ellentett szelektivitással” történő diasztereoszelektív epoxidálása, és az oxirán gyűrű regioszelektív nyitása célszerű megközelítés funkcionizált származékok sztereo- és regioizomerjeinek előállítására. A biciklusos telítetlen β -laktámból (**83**) nyert ciklopenténvázás észter (**87**) *meta*-klórperbenzoesavas (*m*CPBA) oxidációja 100% sztereoszelektíven (nyerstermék NMR elemzése), a karbamát funkció irányító hatása révén, a karbamát és a persav között fellépő hidrogén-kötéses kölcsönhatás miatt (25. ábra), úgynevezett „*cisz*-szelektív” módon az *all-cisz*-epoxiciklopentánvázás β -aminoésztert (**88**) eredményezte 64% termeléssel (a termelések mindig az izolált anyagmennyiségekre vonatkoznak) (24. ábra) [2].

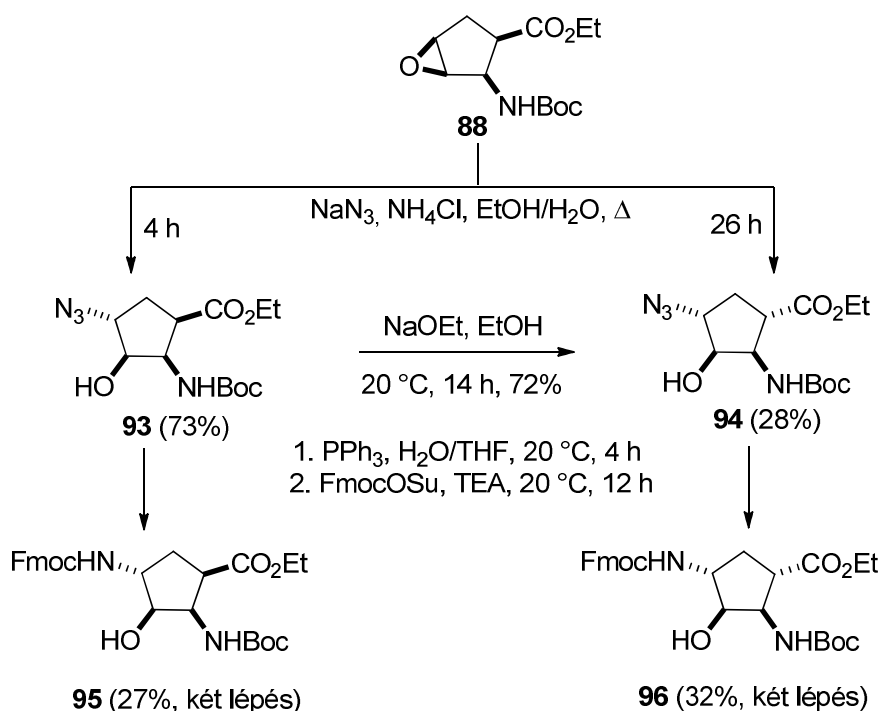


24. ábra Epoxi- β -aminociklopentánkarboxilát sztereoizomerek (**88**, **91**, **92**) szintézisei

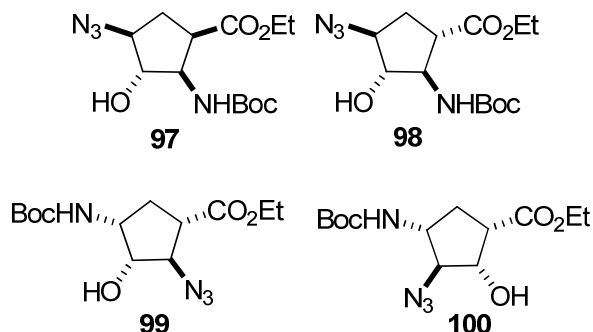
25. ábra *cisz*-Szelektív epoxidálás

Azonban, abban az esetben, ha az epoxidálást az *N*-Boc védett laktám (**89**) olefin kötésére hajtottuk végre, a sztérikus taszító kölcsönhatásoknak köszönhetően „ellentett”, úgynevezett „*transz*-szelektív” epoxidálással teljes szelektivitással a *transz*-epoxilaktám (**90**) képződött.

A **90** vegyület NaOEt-al 0 °C-on, 1 h-an át végzett laktám gyűrűnyitás a **91** epoxidhoz, míg 20 °C 24 h után C-1 epimerizáció során az **92** sztereoizomerhez vezetett (24. ábra) [2]. Mind a *cisz*, mind pedig a *transz*-epoxiaminoészterekből (**88**, **91**, **92**) NaN₃-al történő regioszelektív azidolízissel, NH₄Cl jelenlétében, oxirán gyűrűnyitás során a megfelelő ortogonálisan védett diaminokarboxilátok, a 4-azidoaminoészterek sztereoizomerjei keletkeztek (**93**, **94**), amelyekből könnyen új, ortogonálisan védett ciklopentánvázás β,γ-diaminokarbonsav származékokat (**95**, **96**) állítottunk elő (26. ábra) [2].

26. ábra Ortogonálisan védett β,γ-diaminociklopentánkarboxilát sztereoizomerek (**93-96**) szintézisei

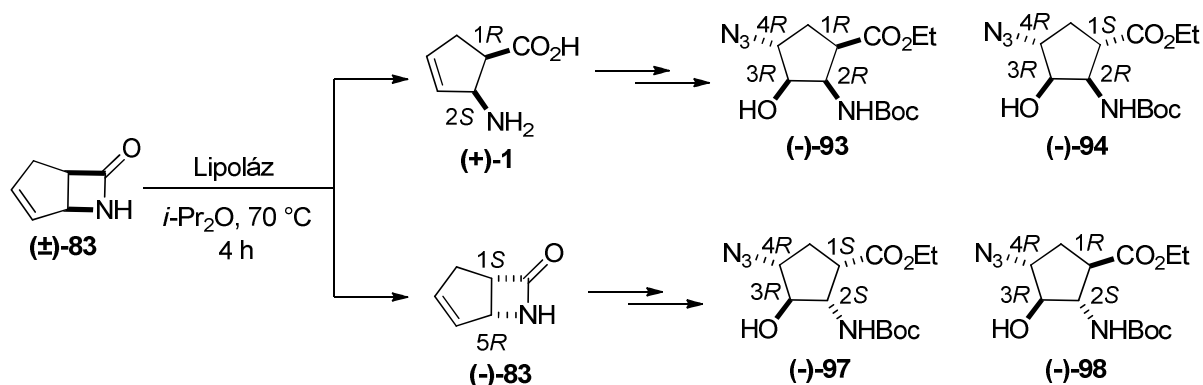
Az oxirán gyűrűnyitás regioszelektivitása elektronos tényezőkkel értelmezhető: a karbamát *N*-atomjának elektronvonzó hatása miatt a gyűrű C-4 atomján lecsökken az elektronsűrűség, ezért a nukleofil támadása erre az atomra kedvező [2].



27. ábra Ortogonálisan védett azidociklopentánkarboxilátok

Az ellentett szelektivitással történő sztereoszelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitással történő funkcionálizálási stratégia alkalmazásával a biciklusos β -laktámból (**83**) illetve γ -laktámból (Vince-laktámból, **101**) kiindulva további újabb ortogonálisan védett aliciklusos diaminokarbonsavszármazék sztereoizomerjét (**97-100**) állítottuk elő (27. ábra) [2-3].

A racém biciklusos laktám (**83**) enzimés rezolválásával (*Lipoláz*) nyert enantiomertiszta aminosavból illetve az enantiomertiszta azetidinonból kiindulva a fenti transzformációkat végrehajtva módszerünket az azido aminoészterek enantiomerjeinek szintézisére is sikeresen kiterjesztettük (28. ábra) [2].

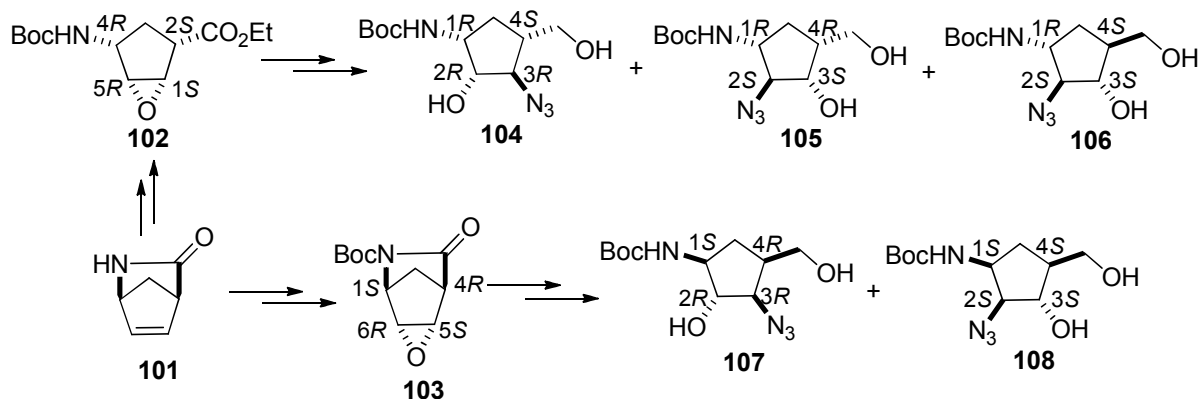


28. ábra Ortogonálisan védett azidociklopentánkarboxilát enantiomerek szintézisei

A természetes eredetű (*arizetromicin*, *neplanocin*)¹⁵⁹⁻¹⁶¹ karbociklusos nukleozidok és származékaik,¹⁶²⁻¹⁷³ valamint e vegyületcsaládnak számos szintetikus reprezentánsa, mint

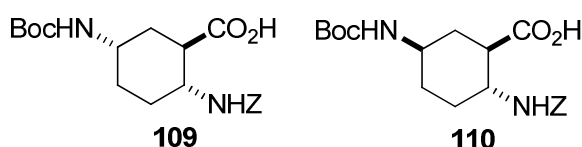
például a *carbovir* és az *abacavir*¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ jól ismert antivirális és tumorellenes hatású származékok. A nukleozidok egy másik értékes csoportját az antivirális hatású azidonukleozidok (azidotimidin analógok),¹⁷⁸⁻¹⁸⁴ az aminoszteroidok (aminonukleozid szerű antibiotikumok (*puromicin*)¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ valamint ezek karbociklusos analógjai képezik [3],¹⁸⁸⁻¹⁹¹.

Az ellentett sztereoselektivitással történő oxiránképzést a racém Vince laktámból (**101**) enzimikus rezolválással nyert enantiomertiszta laktámra végrehajtva a **102** epoxi- γ -aminoésztert illetve **103** epoxi- γ -laktám enantiomereket nyertük, amelyekből oxirán nyitást követő észter redukcióval azid-szubsztituált ciklopentán regio- és sztereoizomereket állítottunk elő optikailag tiszta formában (29. ábra) [3],^[37]. Az így előállított vegyületek (**104-108**) pedig értékes prekursorokként funkcionálhatnak a fentebb említett bioaktív karbociklusos azido- illetve aminoszteroidok izomerjeinek szintéziséhez is.



29. ábra Multifunkcionalizált ciklopentán regio- és sztereoizomerek

Ortogonalisan védett diaminociklohexánkarbonsav sztereoizomerek (**109** és **110**, 30. ábra) szintézisének kulcslépései a 2 illetve 3 ciklohexénvázaz aminosavakból kiindulva a sztereoselektív epoxidációt követő regioszelektív oxirán nyitás és hidroxil-azid csere voltak [4].

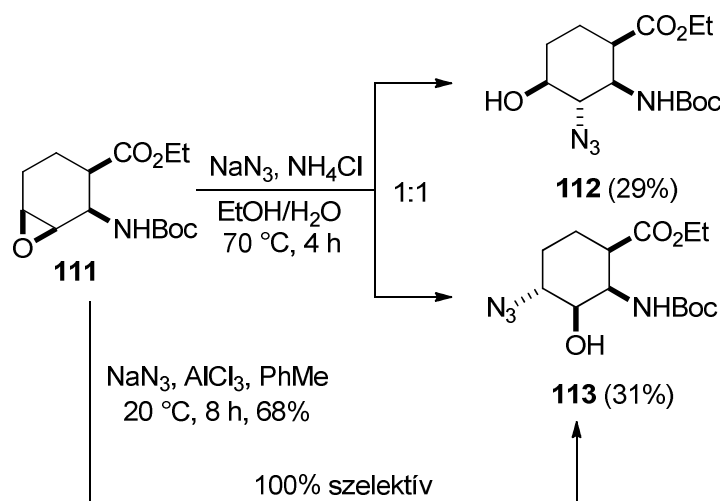


30. ábra Ortogonalisan védett diaminociklohexánkarbonsav sztereoizomerek

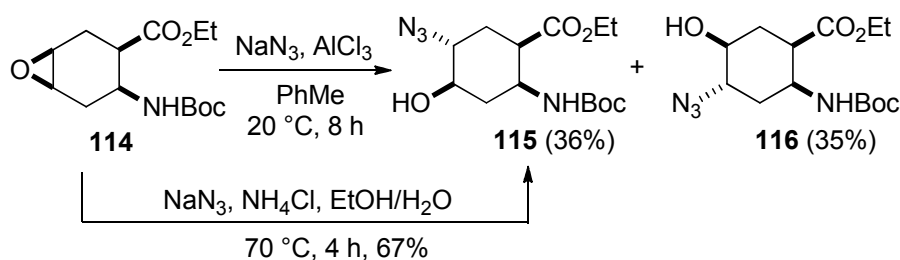
A 2-aminociklohex-3-énkarbonsavból (**4**) kiindulva sztereoselektív epoxidálás során nyert **111** epoxiciklohexánkarbonsavészter oxirán nyitása EtOH/H₂O elegyében történő

azidolízis során NH_4Cl jelenlétében megközelítőleg 1:1 arányban két ciklohexánvázaz azido észter regioizomert eredményezett (**112** és **113**, 31. ábra). Azonban, abban az esetben, ha ugyanezt az azidolízist toluolban, AlCl_3 jelenlétében hajtottuk végre, 100% regioszelektíven a 4-azido észter (**113**) keletkezett (31. ábra) [5].

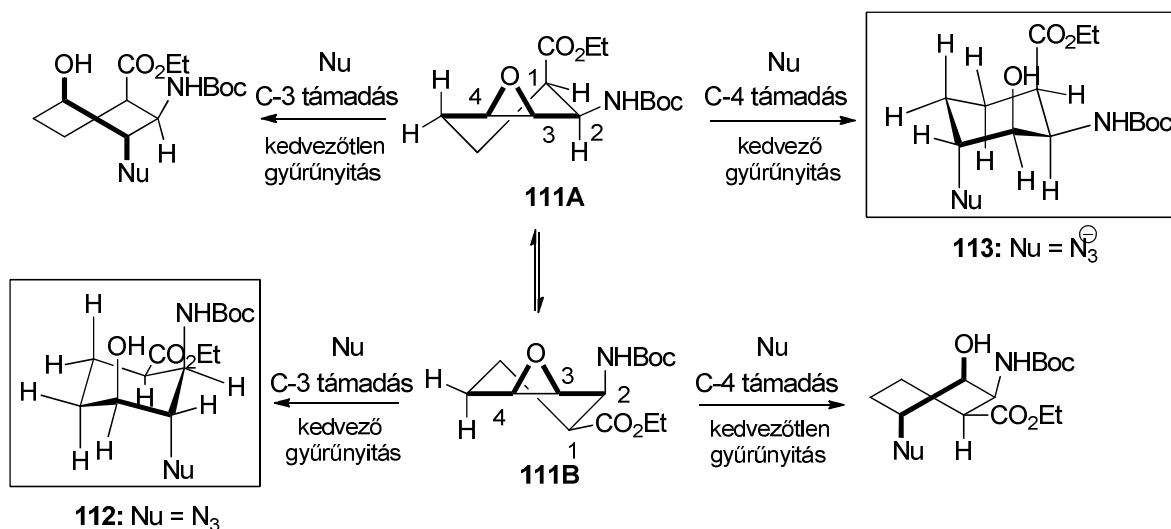
Az előbbi reakcióval (31. ábra) ellentétes szelektivitásokat tapasztaltunk a **114** epoxiciklohexán β -aminoészter gyűrűnyitása során. A **114** vegyület (etil-*cisz*-2-aminociklohex-4-énkarboxilátból nyert) NaN_3 -al történő oxirán gyűrűnyitása NH_4Cl jelenlétében $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ elegyében regioszelektíven egyetlen terméket (**115**) eredményezett, amely az azid funkciót az 5-ös helyzetben tartalmazta (32. ábra). Azonban, ha NH_4Cl helyett AlCl_3 -ot mint additívet használtunk, az alumínium O-atomokkal (oxirán és észter) fellépő koordináló hatása eredményeként konformáció változás során a **114** vegyület két azid-szubsztituált regioizomer ekvimoláris elegyét szolgáltatotta (**115** és **116**), amelyeket kromatográfiás elválasztással izoláltunk (32. ábra) [5].



31. ábra Ortogonálisan védett azido-aminociklohexánkarboxilát izomerek



32. ábra Ortogonálisan védett azido-aminociklohexánkarboxilát izomerek

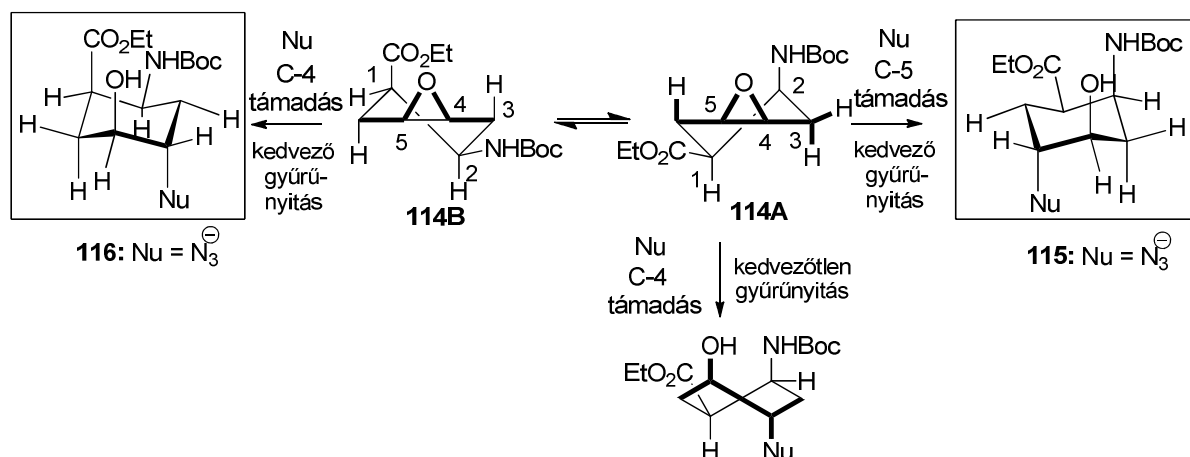


33. ábra A **111** oxiránvázis vegyület regioszelektív epoxid nyitása

Az azid-ionnal történő epoxiciklohexán származék regioszelektivitása a gyűrűnyitás során fellépő úgynevezett kedvező diaxiális konformerrel magyarázható. A **111** epoxi származék két konformáció 50%-50% arányú egyensúlyi keveréke (**111A** és **111B**), amely azidolízissel ($\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$), kedvező gyűrűnyitás során két terméket (**112** és **113**) eredményezett (33. ábra). Abban az esetben, ha az azidolízishez AlCl_3 additívet használtunk az alumínium koordináló képességének köszönhetően a konformációs egyensúly a **111A** irányába tolódik el, így gyűrűnyitás során kizárólag a **113** vegyület keletkezhet [5].

A fentiekkel ellentétben a **114** vegyület oxirán gyűrűnyitása $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ rendszerben szolgáltatott teljes regioszelektivitást, ugyanis ilyen reakciókörülmények között a **114A-114B** konformációs egyensúly a **114A** irányába tolódik el, melynek eredményeképpen a C-5 támadás a *transz*-diaxiális székalkaton keresztül kedvezményezett és a **115** vegyülethez vezet (a C-4 támadás a kedvezőtlen csavartkád alkathoz vezetne). Az AlCl_3 jelenlétében azonban a **114B** konformerrel is számolnunk kell (50%-50%-os **114A-114B** egyensúly) aminek következtében az azidolízis eredménye két regioizomer (**115** és **116**) megközelítőleg 1:1 arányú keverékének képződéséhez vezetett (34. ábra) [5].

Az utóbbi tíz évben számos jól ismert bioaktív vegyület triazol-módosított származékát szintetizálták. Így például az antivirális hatású *zanamivir* és az *oseltamivir* triazol-módosított származékainak (19. ábra), valamint különböző triazol egységet tartalmazó nukleozidok, a *ribavirin*, triazol módosított karbonukleozidok, mint például a triazol módosított *neplanocin-A* jelentős farmakológiai hatásáról számoltak be különböző közleményekben.¹⁴¹⁻¹⁴⁸



34. ábra A 114 oxiránvázis vegyület regioszelektív epoxid nyitása

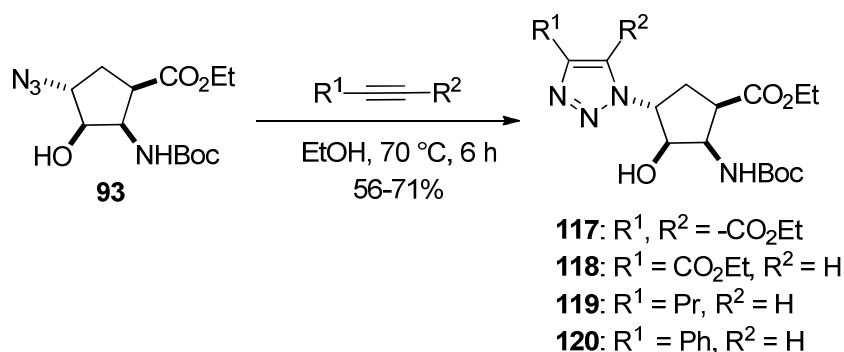
Az azid szubsztituált ciklusos β -aminosav származékok nemcsak ortogonálisan védett aminosav származékokként funkcionálhatnak, hanem azid csoportjuk révén, úgynevezett „click”-reakcióval, 1,2,3-triazol funkció kiépítésére is alkalmasak, így a fenti példákat is figyelembe véve, mint triazol-szubsztituált β -aminosavak, értékes bioaktív vegyületek prekursorai is lehetnek.

Az enantiomertiszta **93** azidoészterből a szimmetrikus dietil-acetiléndikarboxiláttal reagáltatva azid-alkin 1,3-dipoláris cikloaddíció során EtOH-ban forralva az optikailag aktív 1,2,3-triazol-szubsztituált ciszpentacin (**117**) származék keletkezett jó termeléssel (35. ábra). Hasonlóképpen az **94-96** azid-szubsztituált ciszpentacin sztereoizomerekből a dietil-acetiléndikarboxilát szimmetrikus acetilénnel a megfelelő triazol-funkcionalizált ciklopentánvázis β -aminosav származékok keletkeztek [6].

Jól ismert, hogy általánosságban, az azid-alkin dipoláris cikloaddíciót nemszimmetrikus acetilénnel végrehajtva termikus körülmények között a reakció nem szelektív, hiszen mind az 1,4- mind pedig az 1,5-diszubsztituált 1,2,3-triazol származék keletkezik [7]. Azonban, ha a reakciót Cu(I) katalizátor jelenlétében végezzük el, az átalakulás regioszelektívvá tehető és ennek eredményeképpen, kizárólag az 1,4-diszubsztituált triazol vegyület képződik. Az **93** azid származékkal és a nemszimmetrikus etil-propioláttal ($R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$, $R^2 = \text{H}$) elvégezve a dipoláris cikloaddíciót CuI jelenlétében regioszelektíven a megfelelő **118** 1,4-diszubsztituált triazolvegyület keletkezett (35. ábra).

Érdekes módon azonban, e reakciót termikus körülmények között elvégezve, Cu(I) vegyület nélkül, ugyancsak 100% regioszelektíven a **118** triazol-szubsztituált ciszpentacin származék keletkezett. További nemszimmetrikus acetilénnel ($R^1 = \text{Pr}$ vagy Ph és $R^2 = \text{H}$) a

reakciók termikus körülmények között nem, csak a Cu(I) katalizátor hozzáadásával voltak teljesen regioszelektívek (**119**, **120**, 33. ábra) [7],^[38].



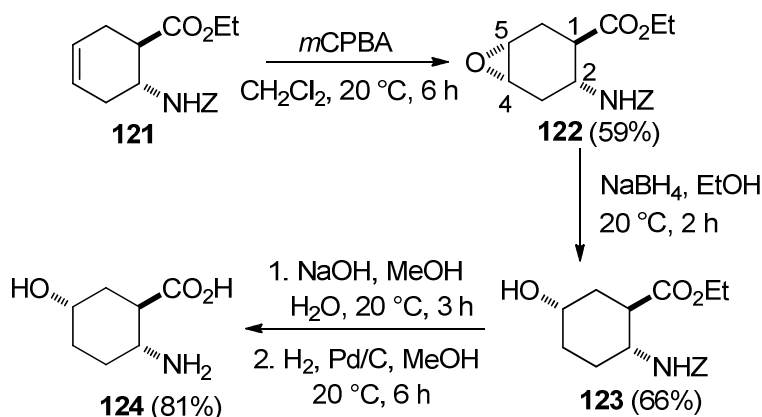
35. ábra 1,2,3-Triazol-szubsztituált ciszpentacin származékok szintézisei azid-alkin dipoláris cikloaddícióval

Az 1,2,3-triazol-szubsztituált β -aminosavszármazékok előállítására fentebb bemutatott szintetikus eljárásokat áramlósos kémiai módszerek alkalmazásával, a katalitikus szintézismódszerek továbbfejlesztésével és optimalizálásával is végrehajtottuk. Áramlósos technikákat alkalmazva, az azid-alkin dipoláris cikloaddíciós reakciók során, a korábbi kísérleti módszereinken javítva új, 1,2,3-triazol-módosított ciszpentacin származékok és különböző ferrocenil-triazol-szubsztituált ciklopentánváz- illetve ciklohexánváz β -aminosavak regio- és sztereoizomerjeinek szelektív szintéziseit végeztük el.^[39-40]

A C=C kötés sztereoszelektív epoxidációját követő regioszelektív oxirán nyitás lehetőséget nyújt hidroxilcsoport szelektív kiépítésére a ciklusos β -aminosavak cikloalkán vázán. A gyűrűn levő karbamát funkció hidrogénkötés általi (a persavval) irányító hatásának (25. ábra) köszönhetően a **121** *transz*-aminoészter *m*CPBA-as oxidációja során „*cisz*-szelektíven” csak a **122** epoxi származék keletkezett, az a sztereoizomer amelyben az oxirán gyűrű a C-2 karbamát csoporthoz viszonyítva *cisz* relatív térállású. A **122** epoxiésztert $NaBH_4$ -el szobahőmérsékleten reagáltatva a hidrid-ion támadása a C-4-on játszódtott le, regioszelektív oxirán nyitás során az 5-hidroxilezett 2-aminociklohexánkarbonsavészter (**123**) keletkezett, amelyből észter hidrolízis és *N*-védőcsoport eltávolítás során a **124** hidroxilezett aminoészterhez jutottunk (36. ábra) [8]. A fenti eljárást enantiomertiszta ciklohexénváz aminosavból kiindulva sikeresen kiterjesztettük enantiomer hidroxilezett β -aminosav szintézisére is.

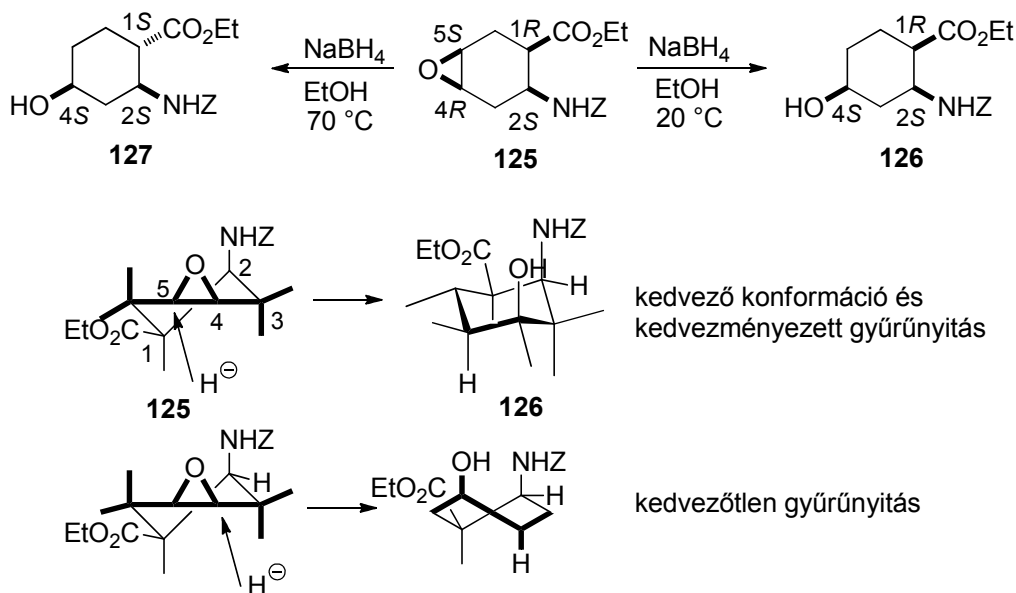
Az optikailag aktív *cisz*-2-aminociklohex-4-énkarbonsavészter persavas „*cisz*-szelektív” oxidációja során könnyen előállítottuk a **125** *all-cisz*-epoxiaminoésztert. Az előbbi *transz*-izomerrel (**122**) ellentétben a $NaBH_4$ -el szobahőmérsékleten elvégzett oxirán nyitás

ugyancsak regioszelektíven játszódtott le, azonban a hidrid-ion támadása a C-5-on történt meg, így a 4-hidroxilezett észterhez (**126**) jutottunk (37. ábra).



36. ábra Hidroxilezett ciklohexánvázás β -aminosav szintézise szelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitással

A hidrid-ionnal történő oxirán nyitás regioszelektivitása a 33. és 34. ábrán korábban már bemutatott, a gyűrűnyitás során fellépő kedvezményezett diaxiális konformerrel magyarázható.



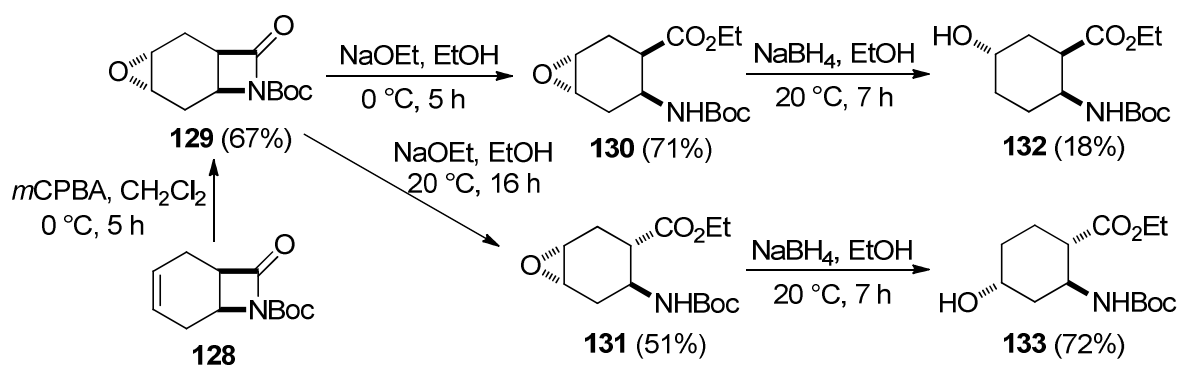
37. ábra Hidroxilezett ciklohexánvázás β -aminosav szintézise szelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitással

Az oxirán gyűrűre (**125** vegyület) az 5-ös helyzetbe történő hidrid-ion támadás a kedvezményezett diaxiális térállású hidrogén és hidroxilcsoportot és szék konformációjú ciklohexánvázás aminosésztert eredményez, amelynek során a hidroxilcsoport a 4-es

helyzetben épül ki és a **126** vegyület keletkezik, míg a 4-es helyzetbe történő támadás a kedvezőtlenebb diaxiális hidrogén és hidroxilcsoportot tartalmazó csavart kád konformációt eredményezné (37. ábra).

Abban az esetben, ha a **125** epoxiészter redukzív gyűrűnyitását 70 °C-on hajtottuk végre, ugyancsak regioszelektíven a hidroxilcsoport a C-4 helyzetben épült ki, azonban a C-1 aktív metincsoport révén izomerizáció játszódott le és a termodinamikailag stabilabb **127** aminoészter keletkezett, amelyben az észter és a karbamát funkciók *transz* relatív térállásúak (37. ábra) [9].

Újabb hidroxilezett ciklohexánvázás β -aminoészterek regio- és sztereoizomerjeit az úgynevezett „*transz*-szelektív” epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitással sikerült előállítani. A **128** telítetlen, *N*-Boc védett, biciklusos β -laktám *m*CPBA-al végzett oxidációja sztérikus tényezőknek (mivel nincs NH-típusú karbamát és nem léphet fel hidrogénkötéses kölcsönhatás) köszönhetően 100% diasztereoselektíven úgynevezett „*transz*-szelektív” epoxidáció során a **129** származékot szolgáltatva, amelyben az oxirán gyűrű és a karbamát funkció *transz* relatív térállásúak. A laktám gyűrű nyitása NaOEt jelenlétében 0 °C-on a **130** aminoésztert szolgáltatva, míg 20 °C-on, hosszabb reakcióidő után izomerizáció folyamán a **131** vegyület, a **130** vegyület C-1-es epimerje képződött.

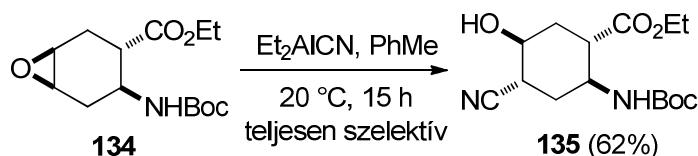


38. ábra Hidroxilezett ciklohexánvázás β -aminosav szintézise szelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitással

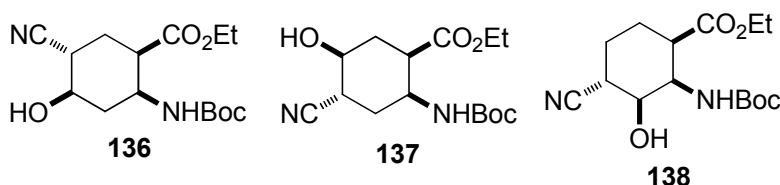
E két oxiránvázás vegyületből NaBH_4 -el végzett, ebben az esetben is regioszelektív módon történő gyűrűnyitás során pedig két újabb ciklohexánvázás hidroxilezett β -aminosav származékot (**132**, **133**) állíthattunk elő (38. ábra) [9].

Nitril-szubsztituált ciklusos β -aminosav származékok szelektív szintézisére is kézenfekvő technika a szelektív epoxidációt követő oxirán nyitás. Így például, ha a **134** epoxiésztert Et_2AlCN -al reagáltattuk, regioszelektíven (diaxiális szék konformerén keresztül)

a 4-nitril-szubsztituált származék (135) keletkezett (39. ábra). További nitril egységet tartalmazó származékok előállítása is lehetséges volt, racém és enantiomer tiszta formában egyaránt, aszerint, hogy milyen oxirán gyűrűt tartalmazó aminoszterből indultunk ki (40. ábra). Az előállított nitrilcsoportot tartalmazó ciklusos β -aminoésztereket pedig aminodikarbonsavak regio- és sztereoizomerjeinek is tekinthetjük [5].



39. ábra Nitril-szubsztituált β -aminoészter szintézise

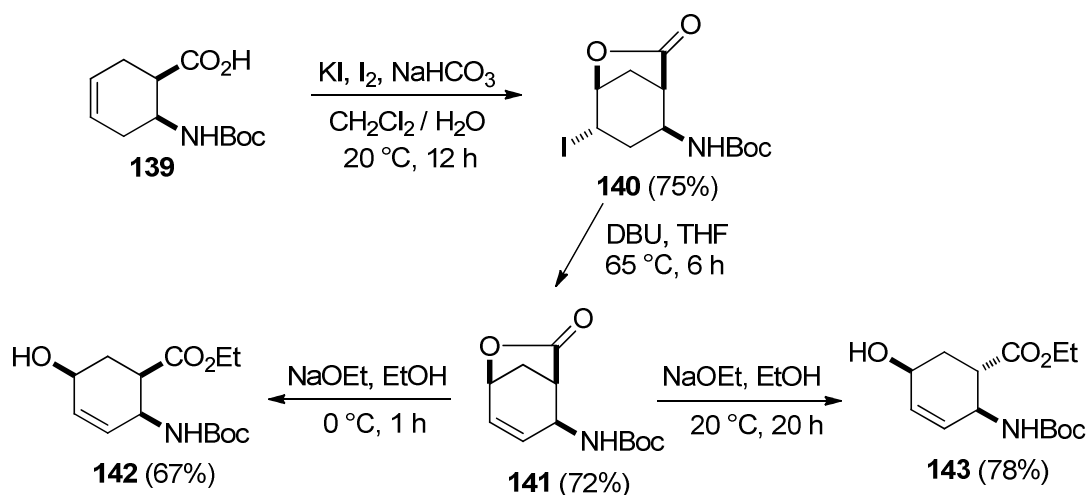


40. ábra Nitril-szubsztituált β -aminoészter izomerek

3.1.2. Funkcionalizálások regio- és sztereoszelektív jódlaktonizációval

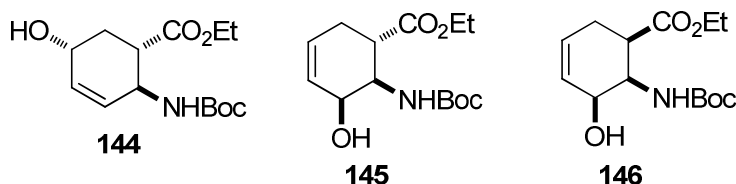
A jódlaktonizáció, amely egy karboxilát funkciót és olefinkötést tartalmazó molekula jódd indukálta elektrofil ciklizációja, hatékonyan alkalmazható új funkciós csoportok kiépítésére a ciklusos β -aminosavak vázán. Néhány, ilyen típusú β -aminosavakra történő funkcionális ismert az irodalomban is.^{192-197,[41]}

A regio- és sztereoszelektív jódlaktonizációval történő funkcionális olcsó és könnyen alkalmazható eljárás új hidroxil csoportot tartalmazó ciklusos β -aminosav származékok regio- és sztereoizomerjeinek a szintézisére. Az *N*-Boc védett ciklohexénváz aminosavból (139) KI/I₂ jelenlétében NaHCO₃/H₂O/CH₂Cl₂ közegben jódd indukált elektrofil ciklizáció során, regio- és sztereoszelektíven a 140 jódlakton származék keletkezett. E jódlaktont pedig DBU bázis jelenlétében HI elimináció során a 141 telítetlen laktonná alakítottuk át, amelynek különböző körülmények között elvégzett laktongyűrű nyitása során a 142 *all-cisz* telítetlen hidroxilezett β -aminoészter, és ennek C-1-es diasztereoizomerje (143) képződött (41. ábra) [10].



41. ábra Hidroxilezett ciklohexénvázás β-aminoészterek előállítása jódlaktonizációval

Az 1,4- illetve az 1,3-ciklohexadiénből nyert telítetlen β-laktámokból kiindulva a fenti jódlaktonizáción alapuló hidroxilálási technika alkalmazásával újabb hidroxil funkciót tartalmazó β-aminociklohexénkarboxilátok regio- és sztereoizomerjeit (valamint ezek telített megfelelőit) sikerült szelektíven előállítani (42. ábra) [10-12]. Az így előállított vegyületek (**142-146**) értékes prekursorok lehetnek új vegyületek szintéziseihez, ezek gyűrűjének C=C kötése lehetőséget nyújt újabb funkciós csoportok szelektív kiépítésére az aminosavak cikloalkán vázán.

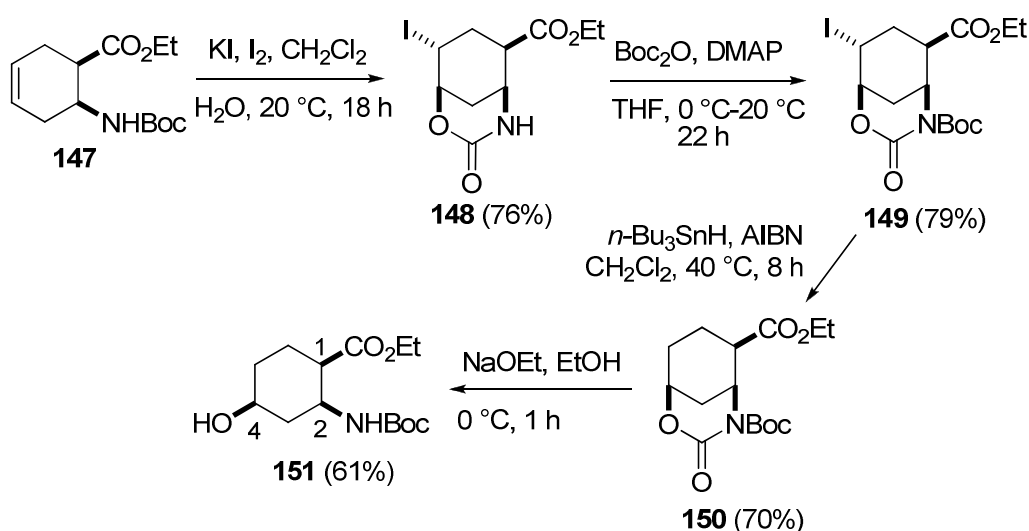


42. ábra Hidroxilezett ciklohexénvázás β-aminoészter izomerek

3.1.3. Regio- és sztereoszelektív jódoxazinon illetve jódoxazolidinon képzést követő funkcionalizálások

Az *N*-védett telítetlen ciklusos β-aminoészterek a karbamát funkciójuk révén jód- vagy bróm indukálta ciklizációval, regio- illetve sztereoszelektíven, úgynevezett jód- illetve brómozazinon képződése során hidroxilált ciklohexán,^{192-194,[41]} vagy jód- illetve brómozaxolidinon kialakulása eredményeképpen hidroxilált ciklopentánvázás β-aminosavak izomerjei keletkeznek.^{198,[41]} Ezt a módszert továbbfejlesztve újabb hidroxilezett öttagú illetve hattagú ciklusos β-aminosavak regio- és sztereoizomerjeit állítottuk sikeresen elő.

A ciklohexénváz *cis*- β -aminoészter (**147**) KI/I₂-al reagáltatva CH₂Cl₂/H₂O közegben regio- és sztereoszelektív módon a karbamát funkció, mint szomszéd csoport részvételével intramolekuláris gyűrűzárás során a **148** jódoxazinon származék képződött. Az *N*-védett jódoxazinon származékból (**149**) a jó *n*-Bu₃SnH-el, AIBN jelenlétében végzett redukzív eltávolítása után a megfelelő biciklusos észter keletkezett (**150**), amelyből NaOEt-al EtOH-ban 0 °C-on végzett heterogyűrűnyitás során a 4-hidroxilezett ciklohexánváz β -aminoészterhez (**151**) jutottunk (43. ábra). Abban az esetben, ha a gyűrűnyitást 20 °C-on 20 h alatt hajtottuk végre a **151** vegyület C-1 es epimerje keletkezett, amelyben az észter és karbamát csoportok relatív térállása *transz* [13].

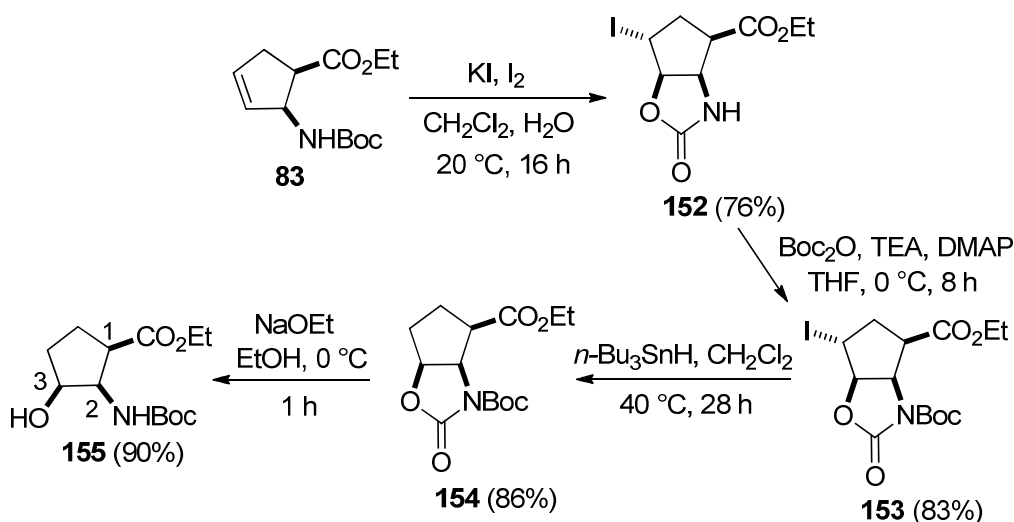


43. ábra Hidroxilezett ciklohexánváz β -aminoészter szintézise jódoxazinon képzéssel

A **151** észter C-1-es epimerjét a fenti utvonallal hasonló módon az etil-*transz*-2-aminociklohex-4-énkarboxilátból kiindulva is előállítottuk. A jódoxazinon képzéssel előállított védett hidroxilezett aminoészterek hidroxil funkciójuk révén értékes prekursoroként használhatók további funkciós csoportok kiépítéséhez is. A jódlaktonizációval összehasonlítva a jódoxazinon képzés esetében is a kiindulási vegyület határozza meg az új funkciós csoport helyét az aminosav ciklohexán vázán, de a jódlaktonizációval ellentétben, ebben az esetben aminoészterből indulunk ki, így a karboxilát nukleofil hiánya miatt a karbamát működik nukleofilként. Ezen kívül a két technika nagyon jól kiegészíti egymást, hiszen alkalmazásukkal különböző hidroxilált β -aminosav regioizomereket szintetizálhatunk.

A jó-d-indukálta elektrofil ciklizáció sikeresen alkalmazható volt öttagú hidroxilezett β -aminosav származékok szintézisére is. A szintézis útvonala a hattagú származékokéhoz hasonló. A **83** ciklopenténváz *cis*-aminoészter KI/I₂ jelenlétében a **152** jódoxazolidinont

szolgáltatta, amelyből *N*-Boc véde és a redukzív jód eltávolítás, majd a heterogyűrű nyitása során a **155** *all-cisz* 3-hidroxilezett aminoészter keletkezett (44. Ábra) [14]. A ciklopenténvázaz *transz*- β -aminoészterből kiindulva a **155** C-1-es epimerjét is előállítottuk. Enantiomertiszta biciklusos β -laktámból kiindulva a 3-as helyzetben hidroxilezett ciklopentánvázaz β -aminoészterek enantiomerjeit is magas enantiomer felesleggel sikerült előállítani [14].



44. ábra Hidroxilezett ciklopentánvázaz β -aminoészter szintézise jódoxazinon képzéssel

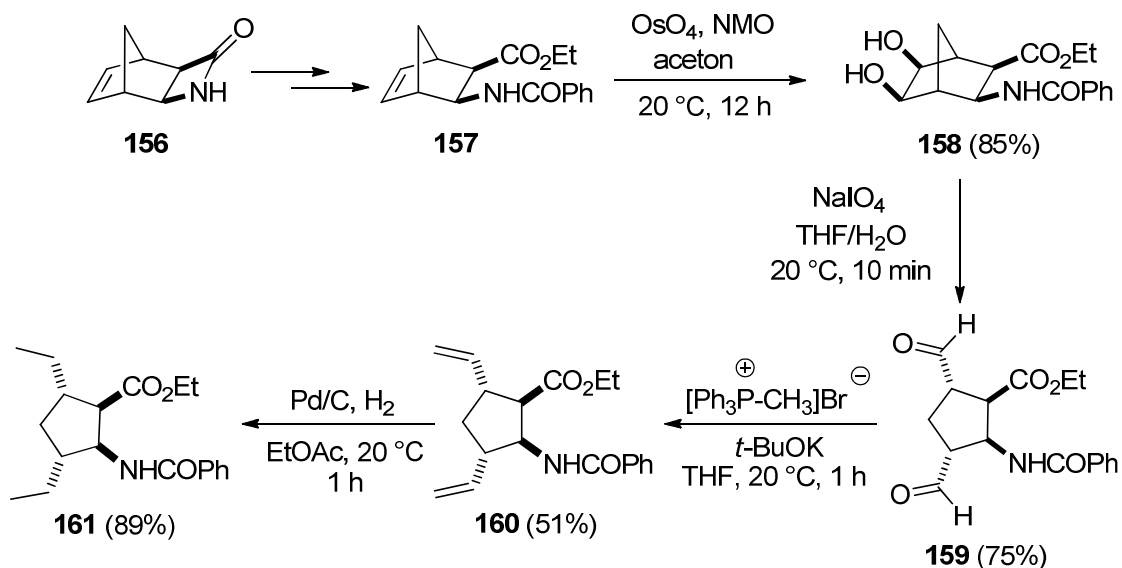
3.1.4. Sztereokontrollált funkcionizálások oxidatív gyűrűnyitást követő átalakításokkal

3.1.4.1. Funkcionizált karbociklusos β -aminosavak szintézisei

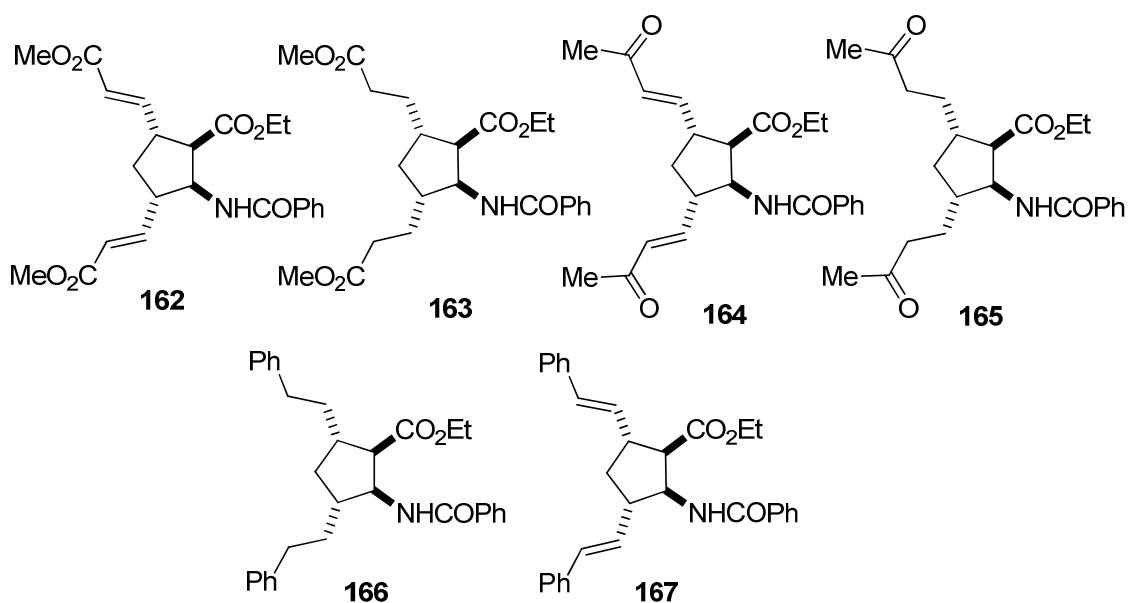
A királis információkban gazdag, több sztereogén centrumot is tartalmazó funkcionizált, dialkil-szubsztituált ciszpentacin származékok sztereokontrollált szintézisére az egyik hatékony megközelítés telítetlen biciklusos származékok $\text{C}=\text{C}$ kötésük révén történő oxidatív gyűrűnyitási reakciója. A szintézisstratégia kulcslépése az olefinkötés dihidroxilálása során keletkező vicinális diol oxidatív hasítása. A **156** β -laktámból nyert *diexo*-norbománvázaz β -amino észterből kiindulva (**157**) OsO_4 jelenlétében *N*-metilmorfolin-*N*-oxiddal (NMO) végzett dihidroxilálás során sztereoszelektíven a **158** izomer keletkezett. Az irodalomban néhány példa már ismert, hogy telítetlen ciklusos β -aminosav származékokra történő dihidroxilálás sztereoszelektíven eredményezi a megfelelő *cisz*-diol származékokat.¹⁹⁹⁻

²⁰¹ A szintézisút következő lépése a **158** vicinális diol NaIO_4 jelenlétében történő oxidatív gyűrűnyitása volt. A reakció szobahőmérsékleten, 10 perc után a **159** diformil ciszpentacin származékot szolgáltatta, amelyet oszlopkromatográfiásan 75%-os termeléssel izoláltunk. A

159 vegyületet formilcsoportjai révén a *t*-BuOK jelenlétében metiltrifenilfoszfónium-bromidból *in situ* generált foszforánnal Wittig-reakcióban a **160** divinil-szubsztituált származékká alakítottuk át, amelyből katalitikus hidrogénezés során a megfelelő 3,5-dietil-szubsztituált ciszpentacin származék (**161**) keletkezett (45. ábra) [15].



45. ábra Dietil-szubsztituált ciszpentacin származék szintézise szterokontrollált oxidatív gyűrűnyitási reakcióval

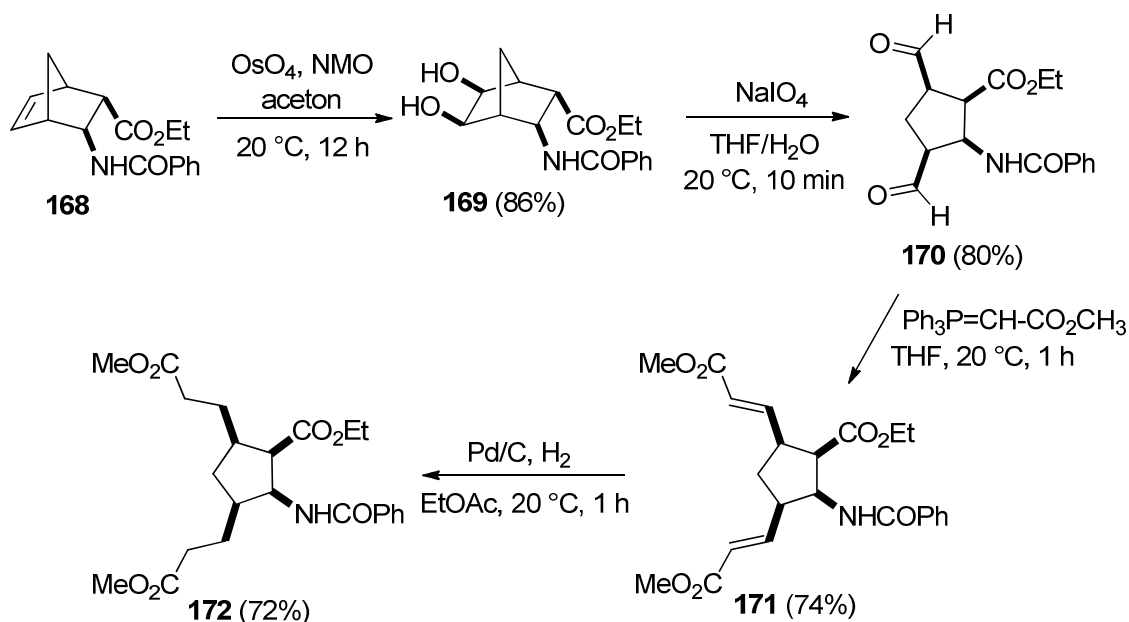


46. ábra Néhány, *diexo*-norbornénvázas aminosavból szterokontrollált oxidatív gyűrűnyitási reakcióval szintetizált diszubsztituált ciszpentacin származék

Lényeges, hogy a szintézis sztereokontrollált módon játszódik le, hiszen a kiindulási vegyület, a *diexo*-norbornén β -aminosav szerkezete meghatározza a termék (**160**) sztereocentrumainak konfigurációját.

A **159** diformil származékot különböző Wittig reagensekkel reagáltatva további, a 46. ábrán látható funkcionizált származékokat sikerült könnyen előállítani [15].

A *diendo*-norbornénváz as aminoészterből (**168**) kiindulva az OsO₄-al végzett dihidroxilálás és NaIO₄-os gyűrűnyitás során a **168** *all-cisz*-diformil ciszpentacin származék képződött. E kulcsvegyületet a metiltrifenilfoszforanilidén-acetáttal reagáltatva Wittig-reakcióban a **171** telítetlen trikarbonsavésztert (amely a **162** vegyület sztereoizomerje) kaptuk meg, amelyből az olefin kötések telítésével a **172** ciszpentacin származék képződött (47. ábra) [16].

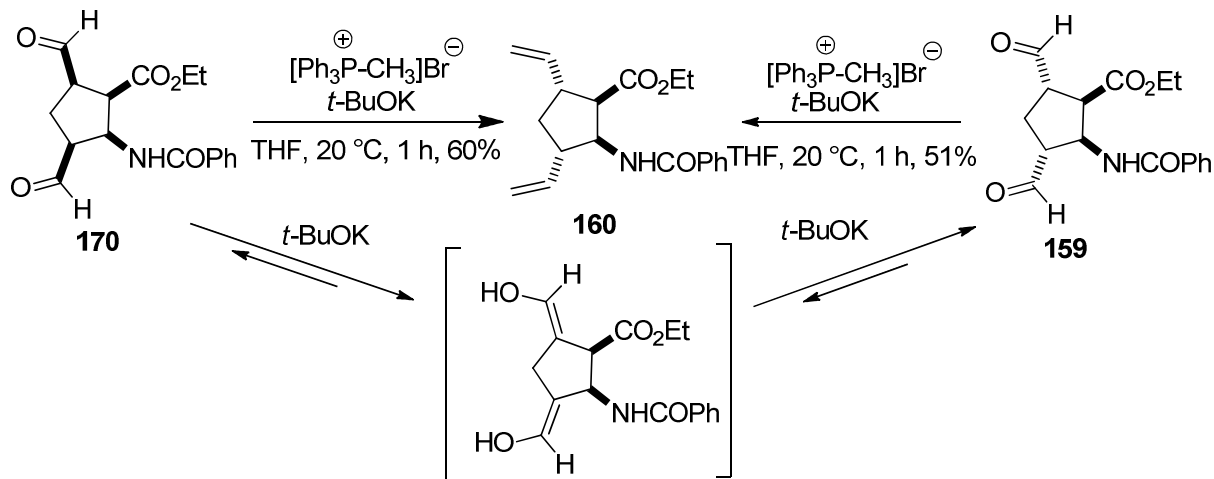


47. ábra Diszubsztituált ciszpentacin származék szintézise sztereokontrollált oxidatív gyűrűnyitási reakcióval

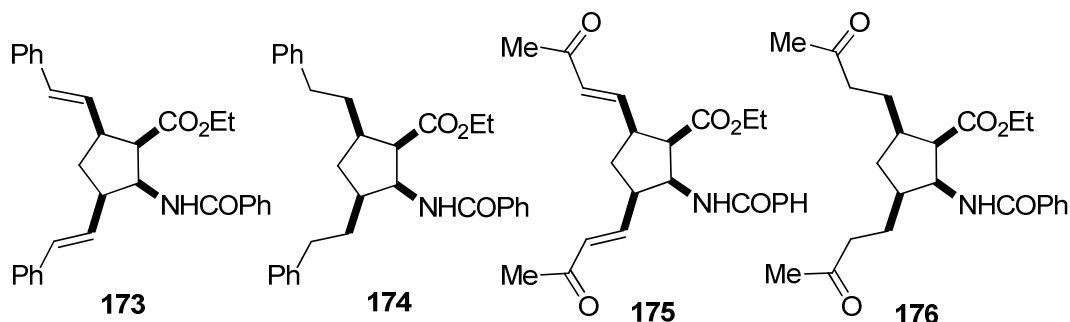
Jóllehet a fenti ábrákon (46. és 47. ábra) bemutatott szintézisek sztereokontrollált módon és sztereospecifikusan játszódtak le, a kiindulási *diexo*-vegyületből a **162**, míg a *diendo*-származékból az *all-cisz* **171** vegyülethez jutottunk, azonban érdekes kísérleti eredményt tapasztaltunk abban az esetben, ha az *all-cisz* dialdehydet (**170**) metiltrifenilfoszónium-bromidból generált foszforánnal reagáltattuk.

Ebben az esetben a várt *all-cisz* 1,3-divinil-szubsztituált ciszpentacin származék helyett a **160** vegyület keletkezett, ugyanaz, amelyet korábban a **159** diformilvegyületből állítottunk elő. Ez feltehetően a reakció bázikus kémhatásával magyarázható, a C-3 és C-5

aktív hidrogénjei révén (savasabb, mint a C-1) deprotonálódás-reprotonálódás során a termodinamikailag stabilabb „*transz*” dialdehydhez jutunk, amelyből a Wittig-reakció során a **160** divinil származék képződik (48. ábra).



48. ábra A **160** vegyület képződése a **159** és **170** diformil-szubsztituált ciszpentacin izomerekből



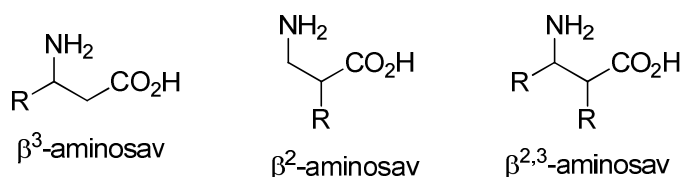
49. ábra Néhány, *diendo*-norbornénváz as aminosavból szterokontrollált oxidatív gyűrűnyitási reakcióval szintetizált diszubsztituált ciszpentacin származék

Különböző foszforánokat felhasználva, a **170** diformil-szubsztituált aminoészterből további „*all-cisz*” diszubsztituált ciszpentacin származékokat is sikeresen előállítottunk (49. ábra) [16].

3.1.4.2. Funkcionalizált aciklusos β -aminosavak szintézisei

Az aciklusos $\beta^{2,3}$ -aminosavak (a nyíltláncú β -aminosavak általános szerkezeti képleteit az 50. ábra tartalmazza) számos peptidalapú bioaktív molekula elemei. Így például a tumorellenes hatású *dolastatin D*, *11*, *12*, *16*, a *guineamide A-D*, a *majusculamide C*, a

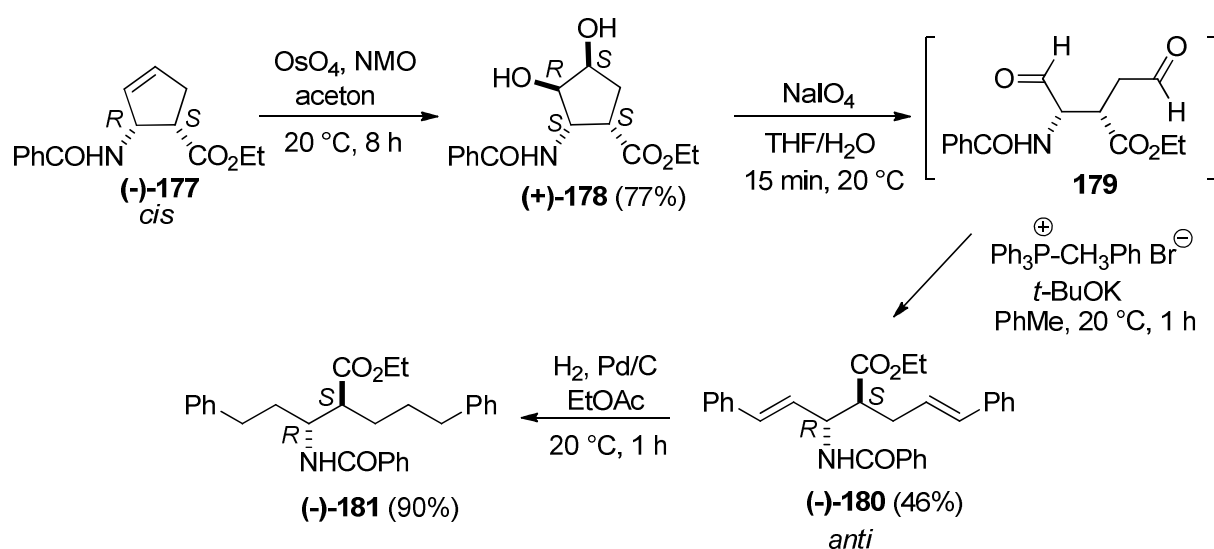
kulokekahilide 1, a malevamide B, C, az onchidin és az ulongapeptin A-E valamint a motuporin, nodularin, adda és a microcystin tartalmaznak ilyen típusú építőelemet.²⁰²



50. ábra Aciklusos β -aminosavak szerkezete

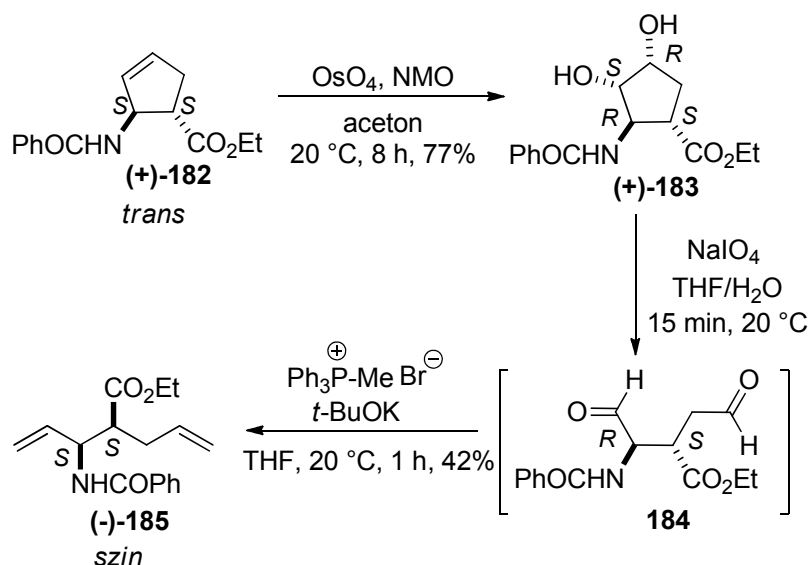
A nyíltláncú β -aminosavaknak a fentebb bemutatott jelentőségét figyelembe véve a korábban bemutatott oxidatív gyűrűnyitáson alapuló funkcionálizálási stratégiát (45. és 47. ábra) sikeresen kiterjesztettük aciklusos funkcionálizált $\beta^{2,3}$ -aminosavak szintézisére is.

A biciklusos β -laktám enantiomerből nyert enantiomertiszta (+)-**177** benzoilzett etil-*cisz*-2-aminociklopenténkarboxilát dihidroxilálását követő NaIO_4 -os oxidatív gyűrűnyitás során keletkező nyíltláncú dialdehyd (**179**), a ciklusos analógokkal (**159** és **170**) ellentétben instabil, nem izolálható vegyület volt, ezért a Wittig transzformációt rögtön az oxidatív gyűrűnyitási reakció feldolgozása után elvégeztük. Metiltrifenilfoszfónium-bromidból *t*-BuOK jelenlétében generált foszforánnal reagáltatva a **179** instabil dialdehyd a (-)-**180** *anti* térállású disztiril-szubsztituált aciklusos β -aminosav származékot eredményezte (51. ábra). Tehát a *cisz* konfigurációjú ciklopenténvázis β -aminosavészterből sztereokontrollált reakció során a megfelelő *anti* térállású nyíltláncú vegyület képződött.



51. ábra Aciklusos *anti*- $\beta^{2,3}$ -aminosav származék sztereokontrollált szintézise *cisz*-2-aminociklopenténkarbonsav észterből

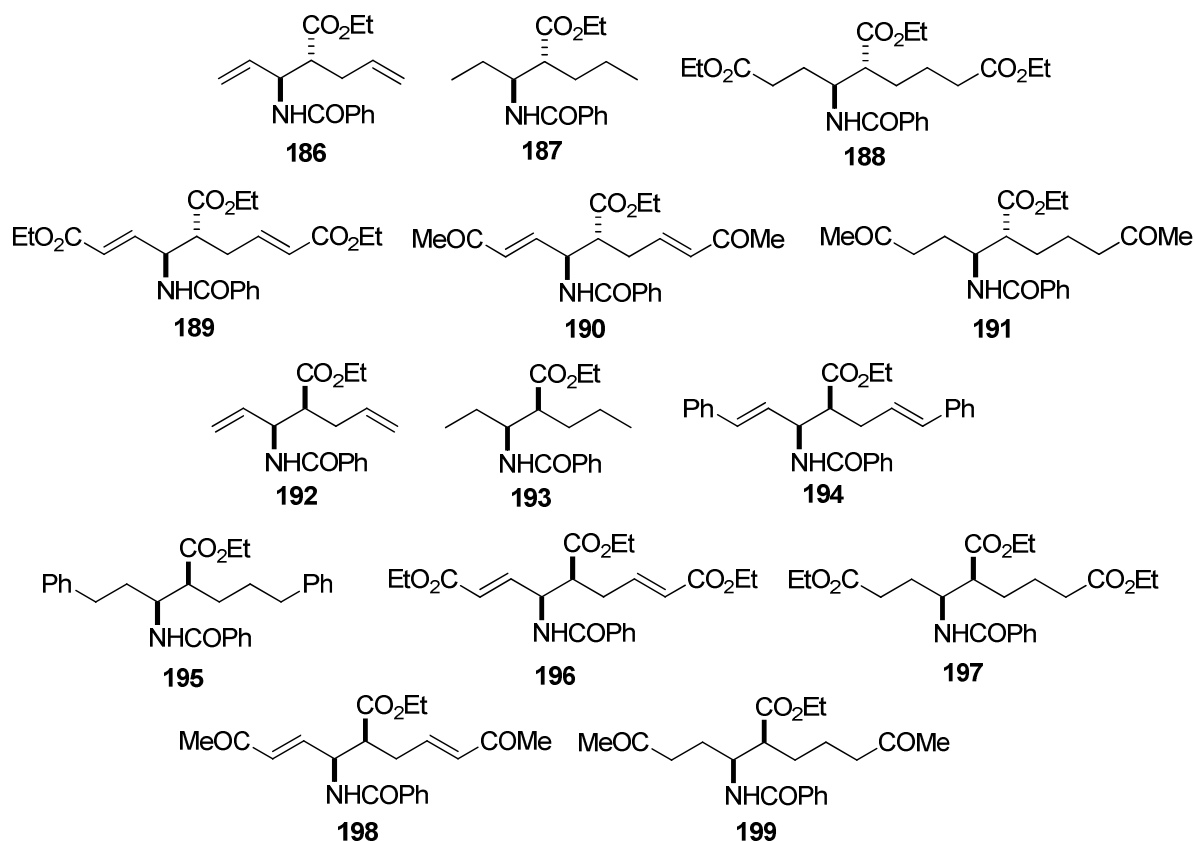
Elképzelésünk szerint a ciklusos *transz* β -aminoészterekre végrehajtva a fentihez analóg átalakításokat *szin* térállású nyíltláncú termékekhez juthatunk. Így a **(+)-182** etil-*transz*-2-aminociklopent-3-énkarboxilátra hasonló transzformációkat hazottunk végre. A **(+)-182** vegyület dihidroxilálásával nyert **(+)-183** oxidatív gyűrűnyitásával képződő **184** diformil intermediert metiltrifenilfoszfónium-bromidból *in situ* generált foszforánnal regáltatva a divinil-szubsztituált **(-)-185** β -aminoészterhez jutottunk (52. ábra). Tehát a sztereokontrollált átalakulás során a *transz* β -aminoészterből a megfelelő *szin* sztereokémiájú **(-)-185** termék keletkezett [17].



52. ábra Aciklusos *szin*- $\beta^{2,3}$ -aminosav származék sztereokontrollált szintézise *transz*-2-aminociklopenténkarbonsav észterből

Különböző Wittig reagenseket alkalmazva a fenti sztereospecifikus reakció eredményeként különböző aciklusos $\beta^{2,3}$ -aminoészterek izomerjeit állítottuk elő (53. ábra), amelyek közül a telítetlenek C=C kötésük révén további átalakítások, gyűrűzárások értékes prekursorai is lehetnek akár természetes eredetű vegyületek szintéziseihez is.

Az 1,4- illetve 1,3-ciklohexadiénből nyert biciklusos β -laktámokból kiindulva a β -aminociklohexénkarboxilát regio- illetve sztereoizomerek olefinkötésének oxidatív gyűrűnyitását követő Wittig-reakció kiterjesztésével, újabb foszforánok alkalmazásával, további nyíltláncú $\beta^{2,3}$ -aminosavak regio- és sztereoizomerjeinek szintézisét valósítottuk meg sikeresen [18].



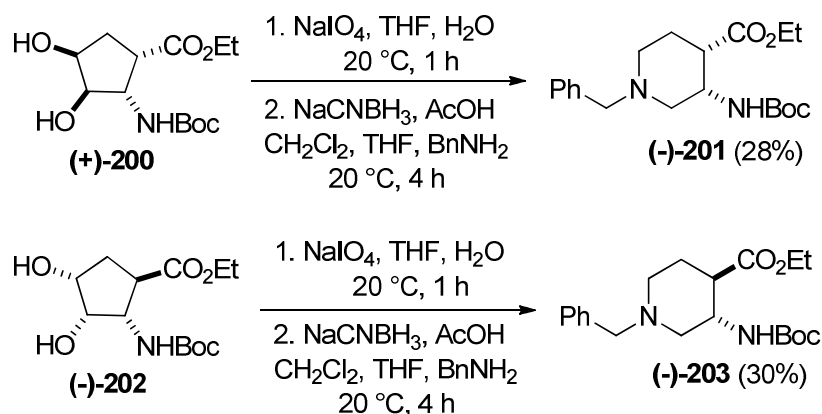
53. ábra *Cisz-* illetve *transz*- β -aminociklopentánkarboxilátokból sztereokontrollált szintézismódszerrel előállított aciklusos *anti*- illetve *szin*- $\beta^{2,3}$ -aminosav származékok

3.1.4.3. Heterociklusos β -aminosavak szintézisei

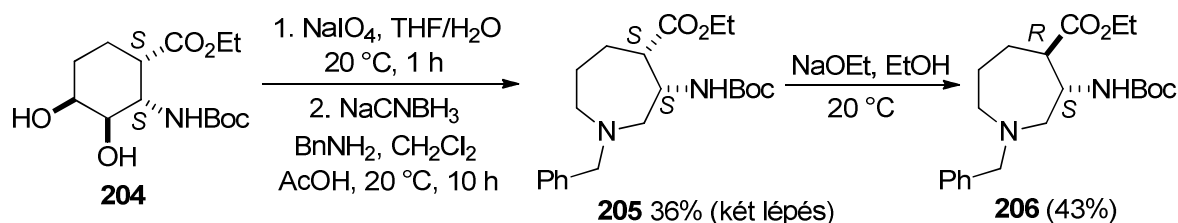
Jóllehet a heteroatomot tartalmazó ciklusos β -aminosavak előfordulása csekélyebb mértékű, mint a karbociklusos analógoké, azonban széleskörű biológiai tulajdonságaiknak köszönhetően ezek is értékes vegyületcsaládot képeznek [1]. Ezen vegyületcsaládon belül fontos csoportot alkotnak a *N*-tartalmú, pirrolidin illetve piperidinvázis származékok, azok az *N*-ciklusos β -aminosavak, amelyek karboxil- és amino funkciói sztereogén centrumhoz kapcsolódnak (a *N*-atom nem gyűrűrendszer része). Jelentősebb képviselőik, mint például a pirrolidinvázis vagy a piperidinvázis β -aminosavak tumorellenes és antivirális szerként illetve aktív influenza neuraminidáz inhibitoroként ismertek (lásd 2.1 fejezet, 4., 6., 8. és 12. ábra). Így az *N*-heterociklusos (pirrolidin-, illetve piperidinvázis) β -aminosavak biológiai jelentősége alapján kézenfekvő elképzelés volt új szintézismódszerek kidolgozása ilyen típusú új vegyületek előállítására.

***N*-Heterociklusos β -aminosav származékok szintézisei telítetlen ciklusos β -aminosavak gyűrűbővülési reakciójával**

A telítetlen karbociklusos β -aminosavak oxidatív gyűrűnyitási reakciójával nyert diformil szintenok értékes prekursoroknak bizonyultak különböző tagszámú *N*-heterociklusos aminoészterek szintéziseire is. E technika alkalmazásával, a ciklopentén β -aminoészterekből kiindulva, gyűrűbővülési reakcióval a hattagú, *N*-heterociklusos, piperidinvázis β -aminoészterek szintézisét oldottuk meg sikeresen. A racém biciklusos β -laktám enzimikus rezolválásával nyert enantiomertiszta laktám továbbalakítása során nyert enantiomertiszta *cis*- illetve *transz*-2-aminociklopent-3-énkarboxilátokat az ismert módon, OsO₄/NMO jelenlétében a megfelelő dihidroxilezett ciklopentánvázis β -aminoészterekké [(+)-**200**, (-)-**202**] alakítottuk át. E vegyületekből pedig NaIO₄-al a C-C kötés hasítása során nyert instabil dialdehid intermediereket az oxidációs reakció feldolgozása után, rögtön benzilaminnal és NaCNBH₃-el végzett redukzív aminálás során, gyűrűzárással a megfelelő enantiomertiszta piperidinvázis aminoészterekké alakítottuk át [(-)-**201** és (-)-**203**] (54. ábra) [19].



54. ábra Piperidinvázis *cis*- és *transz*- β -aminoészterek szintézise ciklohexénvázis β -aminoészterekből oxidatív gyűrűnyitási-redukatív gyűrűzárási eljárással

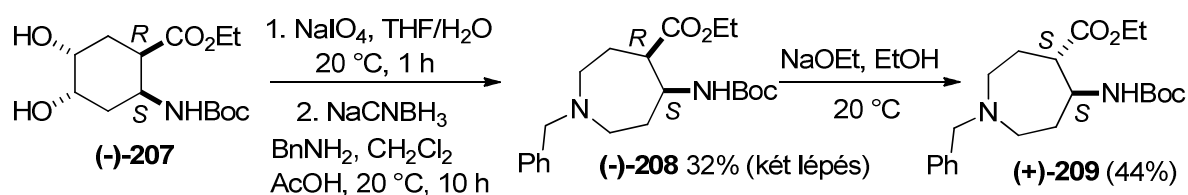


55. ábra Azepánvázis *cis*- és *transz*- β -aminoészterek szintézise ciklohexénvázis β -aminoészterből gyűrűbővülési eljárással

oxidatív gyűrűnyitást követő redukív gyűrűzárással járó gyűrűbővülési szintézis stratégiát kiterjesztettük héttagú, azepánvázis származékok regio- és sztereoizomerjeinek a szintézisére is.

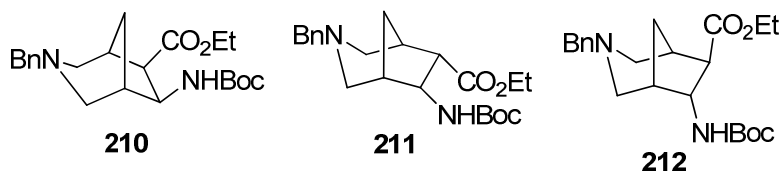
Az enantiomer etil-*cisz*-2-aminociklohex-3-énkarboxilátból (a megfelelő biciklusos laktám enzimés rezolválásával nyerhető) dihidroxilálással nyert **204** vegyületre a C-C kötés hasításával járó oxidatív gyűrűnyitást, majd a redukív gyűrűzárást végrehajtva a megfelelő *cisz* azepánvázis β -aminoészterhez (**205**) jutottunk. E vegyületet pedig NaOEt-al elvégzett epimerizációval a **206** *transz* izomerré alakítottuk át (55. ábra) [20].

Újabb azepánvázis optikailag tiszta β -aminoészter, a **205** regioizomerjének a szintézisére is lehetőség adódott. Az enantiomertiszta etil-*cisz*-2-aminociklohex-4-énkarboxilátból nyert (-)-**207** dihidroxilezett aminoészterből kiindulva könnyen elkészítettük a (-)-**208** vegyületet az oxidatív C-C kötés-hasítást követő redukív aminálással. A (-)-**208** *cisz* sztereokémiájú vegyület NaOEt-al végrehajtott epimerizációval a megfelelő *transz* származékká alakítottuk át ((+)-**209**) (56. ábra) [20].



56. ábra Azepánvázis *cisz*- és *transz*- β -aminoészterek szintézise ciklohexénvázis β -aminoészterből gyűrűbővülési eljárással

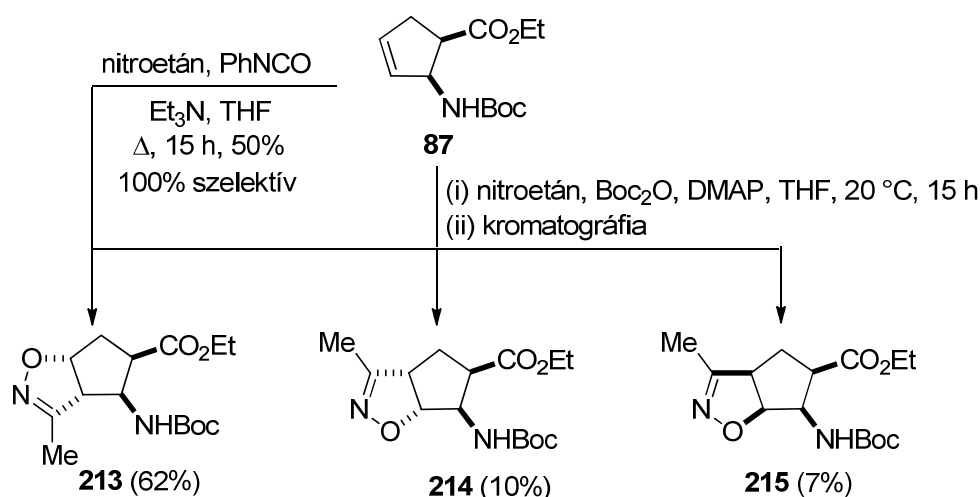
Biciklusos *N*-tartalmú heterociklusos β -aminosavak szintézisére is láttunk lehetőséget. A norbornénvázis *diendo*- illetve *diexo*- β -aminosavakból kiindulva, majd ezekre végrehajtva az oxidatív gyűrűnyitáson és redukív gyűrűzáráson alapuló, gyűrűbővüléssel járó szintéziseket a **210-212** biciklusos, *N*-áthidalt vegyületeket sikerült előállítani (57. ábra) [21].



57. ábra Azabiciklusos β -aminoészterek szintézise norbornénvázis β -aminoészterekből gyűrűbővülési eljárással

3.1.5. Funkcionalizálások 1,3-dipoláros cikloaddícióval

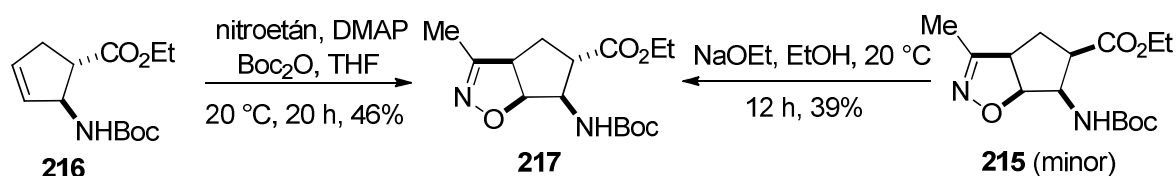
Az olefinekre történő 1,3-dipoláros cikloaddíciók széles körben alkalmazott eljárások új heterogyűrűk kiépítésére illetve egy adott C=C kötés funkcionálisálására is.²⁰³ A nitril-oxidok olefinkötésre történő 1,3-dipoláris cikloaddíciója az egyik leggyakrabban használt szintetikus módszer izoxazolin gyűrű kiépítésére, így a telítetlen karbociklusos aminosavak funkcionálisálására is az egyik gyakran alkalmazott technika.^{204,[42]} Ezért kézenfekvő elképzelésnek bizonyult a cikloalkénvázaz β-aminosavak ilyen módon történő funkcionálisálása is. A nitril-oxid (amelyet nitroalkánból Boc₂O/DMAP jelenlétében generáltunk) etil-*cisz*-β-aminociklopent-3-énkarboxilátra (**87**) történő cikloaddíciója során a négy lehetséges izoxazolinvázas termék közül három regio- valamint sztereoizomer keletkezett (**213-215**) 6.2:1:0.7 arányban, amelyeket kromatográfiás módszerrel sikerült elválasztani egymástól és izolálni (58. ábra) [22]. A főtermékben (**213**) az izoxazolin gyűrű és a karbamát illetve észter funkciók relatív térállása *transz*, míg az izoxazolin gyűrű O-atomja (elektronos tényezők eredményeként) távolabb esik a karbamáttól. A reakció regioszelektivitása valószínűleg elektroneffektusokkal magyarázható, a karbamát N-atomjának elektronvonzó hatása eredményeképpen a karbociklus C-4 atomján lecsökken az elektronsűrűség, így a dipól negatívan polározott O-atomja erre a szénatomra támad.



58. ábra Izoxazolin gyűrűvel kondenzált ciszpentacin származékok szintézise

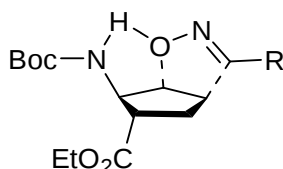
Meglepő módon, ha a cikloaddíciót ugyanilyen körülmények között az etil-*transz*-2-aminociklopent-3-énkarboxiláttal (**216**) végeztük el, szelektíven, csak egyetlen izoxazolinvázzal kondenzált ciklusos β-aminoészter képződött (**217**) (59. ábra). Ugyanehhez a vegyülethez jutottunk akkor is, ha a korábbi reakció során (58. ábra) keletkezett

izoxazolinvázas minor terméket (**215**) az aktív metincsoportja révén NaOEt jelenlétében izomerizáltuk (59. ábra) [23].



59. ábra Izoxazolin gyűrűvel kondenzált transzpentin származék szintézise

A nitril-oxiddal végrehajtott cikloaddíció sztereoszelektivitása egyrészt feltehetően szterikus (az észter és a nitril-oxid), valamint hidrogén-kötéses kölcsönhatással (a karbamát és a nitril-oxid) magyarázható. Míg a ciklopenténvázas *cisz*- β -aminoészterre (**87**) történő cikloaddíció során az észter csoport és a nitril-oxid között fellépő taszító kölcsönhatás eredményeként a **213** vegyület a főtermék, amelyben az izoxazolin váz és az észter illetve karbamát funkciók *transz* relatív térállásúak, addig a *transz* észter (**216**) esetében ilyen taszító kölcsönhatás nem lép fel. E helyett, a karbamát csoport és a nitril-oxid között fellépő hidrogénhidas kölcsönhatás eredményezi a **217** izoxazolinvázas terméket, amelyben az izoxazolin váz és a karbamát funkció *cisz* relatív térállású (60. ábra) [23].

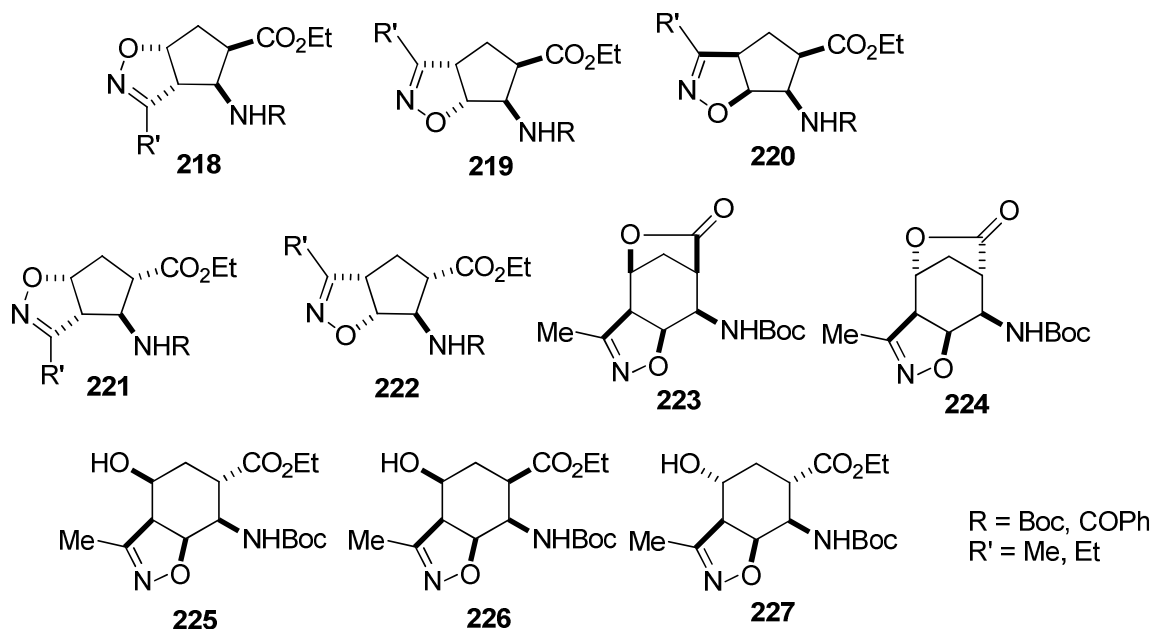


60. ábra A nitril-oxid és az NHBoc között fellépő hidrogén-kötéses kölcsönhatás

Érdekes módon, ha a nitril-oxid generálását nitroalkánból, fenil-izocianáttal (PhNCO) Et₃N jelenlétében végeztük, a reakciót pedig a *cisz* β -aminoészterre (**87**) hajtottuk végre, a korábbi eljárással ellentétben (Boc₂O/DMAP) 100% regio- és sztereoszelektíven egyetlen izoxazolinvázas termék képződött (**213**) amelyet 50%-os termeléssel izoláltunk (58. ábra) [23].

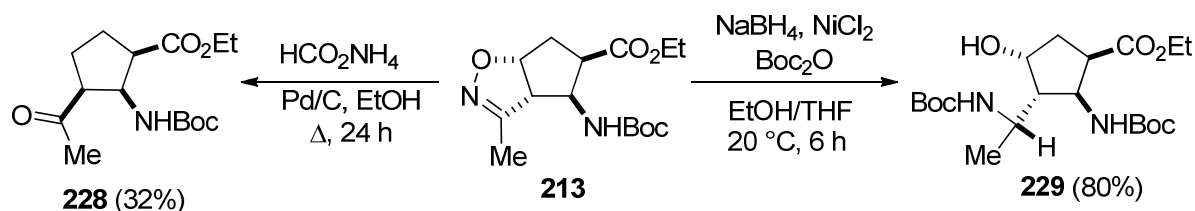
A módszer kiterjesztésével (különböző védőcsoportok, különböző nitril-oxidok) további, változatos izoxazolin vázzal kondenzált aliciklusos β -aminosav származékok regio- és sztereoizomerjeit is sikeresen előállítottuk (61. ábra) [22-23],^[43]. Ezen kívül, a korábban bemutatott funkcionálizálási technikákhoz hasonlóan, e módszer is lehetőséget adott enantiomertiszta termékek előállítására is. A telítetlen biciklusos β -laktám enzimes

rezolválásával nyert ciklopenténvázaz β -aminosavból a racém vegyület esetében bemutatott lépéseket alkalmazva az enantiomertiszta izoxazolinvázzal kondenzált ciszpentacin származékokat készítettük el [22-23].



61. ábra Néhány izoxazolinvázzal kondenzált aliciklusos β -aminosav származék

A nitril-oxidok olefinkötésre történő 1,3-dipoláris cikloaddíciója nemcsak izoxazolinvázaz vegyületek szintézisére alkalmas eljárás, hanem egyben az izoxazolin váz továbbalakításával fontos és kézenfekvő szintetikus eljárás a C=C kötés funkcionálizálásra is. A **213** izoxazolin gyűrűvel kondenzált ciszpentacin származék redukatív eljárásoknak vetettük alá. A redukciót HCO_2NH_4 és Pd/C jelenlétében elvégezve, izoxazolin gyűrűnyitás és imin köztitermék hidrolízise során a **228** oxo-aminoészterhez jutottunk (62. ábra) [24].



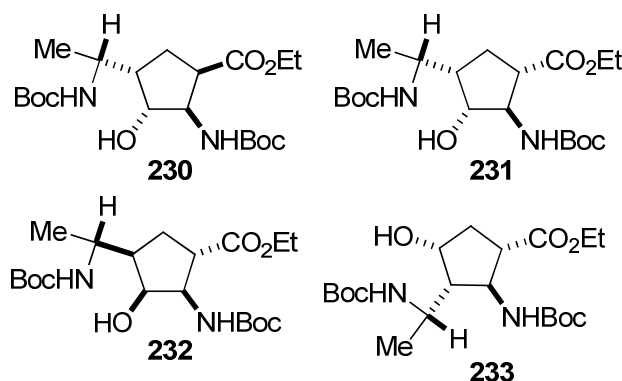
62. ábra Izoxazolin gyűrűvel kondenzált ciszpentacin származék redukciója

Néhány kísérleti próbálkozás után azt tapasztaltuk, hogy $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ jelenlétében EtOH-ban elvégezve a redukciót az izoxazolin gyűrű nyitása sztereoselektíven jó termeléssel játszódtott le, egy új sztereogén centrum generálása közben, aminek eredményeként több

kiralitáscentrumot tartalmazó multifunkcionalizált ciszpentacin származékokhoz (229) jutottunk (62. ábra) [24].

További polifunkcionalizált ciszpentacin származékokat különböző izoxazolinvázis β -aminoészterekből kiindulva is sikerült szintetizálni (63. ábra) [24],^{[43],[44]}.

Ezen multifunkcionalizált ciklopentánok értékes prekursorai lehetnek új, módosított *peramivir* analógok szintéziseihez (lásd 20. ábra).



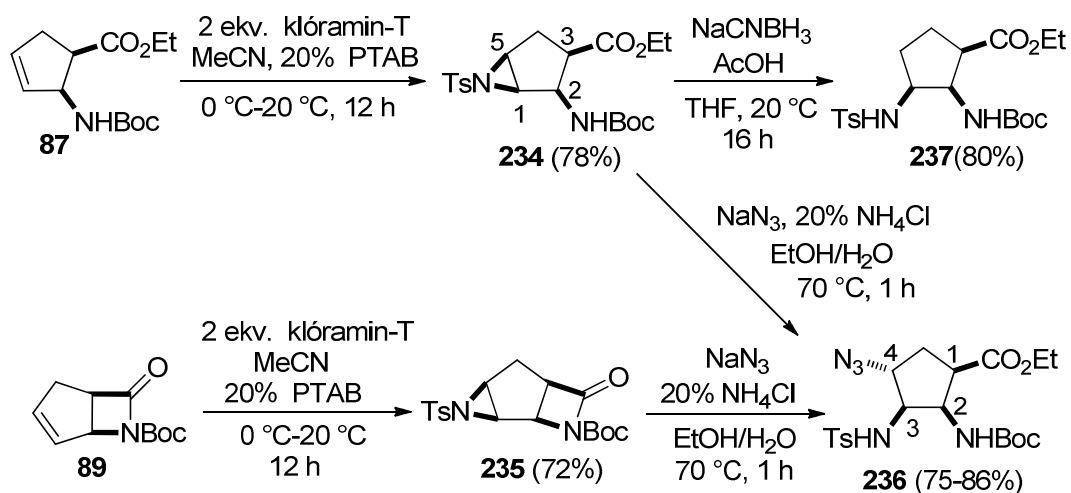
63. ábra Multifunkcionalizált ciklopentánvázis β -aminosav származékok

3.1.6. Funkcionalizálások sztereoszelektív aziridinálást követő regioszelektív aziridin gyűrűnyitással

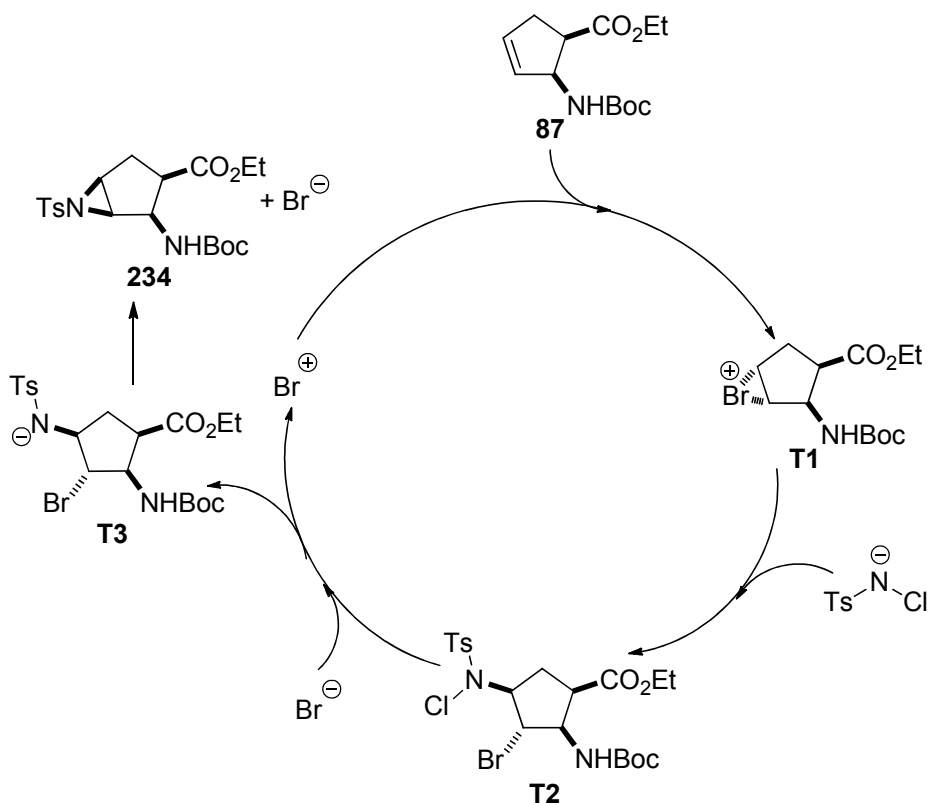
Az aziridinvázis vegyületek értékes prekursorokként működnek számos nitrogéntartalmú származék, alkaloidok, aminocukrok, aminoalkoholok vagy aminosavak szintéziséhez.²⁰⁵⁻²⁰⁶ A cikloalkénvázis β -aminoészterek gyűrűjének C=C kötésének aziridinálásával egy újabb módszert dolgoztunk ki multifunkciós aliciklusos β -aminosavak szintézisére. A ciklopenténvázis β -aminoészter (87) aziridinálását a gyűrű C=C kötésének átalakításával hajtottuk végre, klóramin-T és katalitikus mennyiségű feniltrimetilammónium-tribromid (PTAB) jelenlétében, amelynek során 100% sztereoszelektíven képződött a **234** vegyület, amelyben az aziridinváz és az észter illetve a karbamát csoportok *cis* relatív térállásúak (64. ábra) [25].

A ciklopenténvázis β -aminoészter (**234**) diasztereoselektív aziridinálása sztérikus tényezőkkel magyarázható. Első lépésben a **234** észter C=C kötésére a brómónium-ion támadása ellentétes oldalról történik a karbamát illetve észter funkciókhoz viszonyítva. Ezt követően pedig a háromtagú nemklasszikus **T1**-ionra ellentétes oldalról a klóramin-T

nukleofil támadása során képződő **T2** intermedierből intramolekuláris gyűrűzárással *cis*-szelektíven képződik a megfelelő aziridinvázis származék (**234**) (65. ábra) [25].



64. ábra Ciklusos β-aminosavak szelektív funkcionálizálása sztereoszelektív aziridinálást követő regioszelektív oxirán nyitással

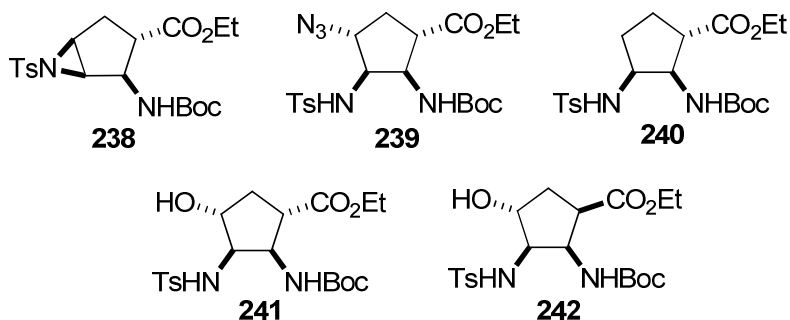


65. ábra Ciklopenténvázis β-aminoészter *cis*-sztereoszelektív aziridinálása

Az aziridinvázzal kondenzált ciklopentánvázis β -aminoészter (**234**) aziridin gyűrűjének NaCNBH_3 jelenlétében szobahőmérsékleten elvégzett redukzív nyitásával teljesen regioszelektíven az ortogonálisan védett β,γ -diaminociklopentánkarbonsav származék (**237**) keletkezett (64. ábra).

A transzformáció regioszelektivitása feltehetően elektronos tényezőkkel értelmezhető, a **234** vegyület C-5 atomján, a karbamát N-atomjának elektronvonzó hatása eredményeként lecsökken az elektronsűrűség, így a nukleofil erre a C-atomra támad regioszelektíven. Hasonló 100%-os szelektivitással játszódtott le az aziddal történő aziridingyűrűnyitás, amelynek eredményeként az ortogonálisan védett triaminociklopentánkarbonsav észter (**236**) keletkezett. Alternatív útvonalon, ugyanehhez az azidoészterhez jutottunk (**236**) laktám- illetve regioszelektív aziridingyűrűnyitás közben, amikor a **235** aziridinvázzal kondenzált β -laktámot (amelyet az **89** vegyület diasztereoszelektív aziridinálásával képződött) NaN_3 -al EtOH-ban reagáltattuk (64. ábra).

A telítetlen ciklusos β -aminosavak sztereoszelektív aziridinálását követő, regioszelektív aziridin nyitáson alapuló technikát sikeresen kiterjesztettük további ortogonálisan védett di- illetve triaminociklopentánkarboxilát sztereoizomerek szintézisére (**238-242**, 66. ábra), valamint a vegyületek enantiomertiszta formában (enzimes rezolválással nyert enantiomer laktámból kiindulva) történő előállítására is [25].

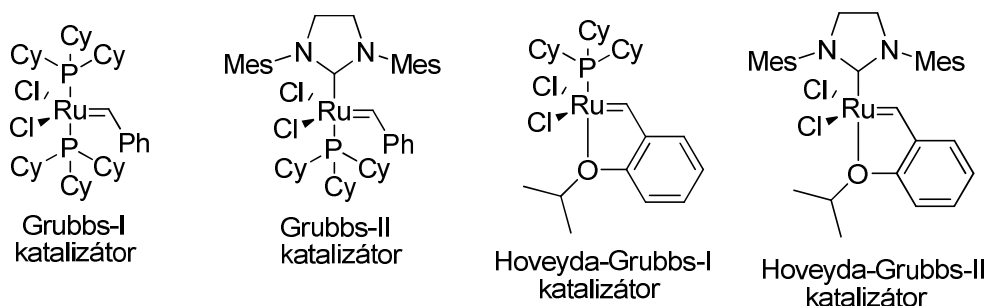


66. ábra Ortogonálisan védett di- illetve triaminociklopentánkarboxilátok

3.1.7. Sztereokontrollált funkcionálisítások metatézis reakcióval

A metatézis (gyűrűnyitó, gyűrűzáró illetve keresztkapcsolásos) ruténium vegyületek által katalizált $\text{C}=\text{C}$ kötések továbbalakítására alkalmas technika, amely természetes vegyületek, különböző vegyületcsaládok reprezentánsainak előállítására igen széles körben

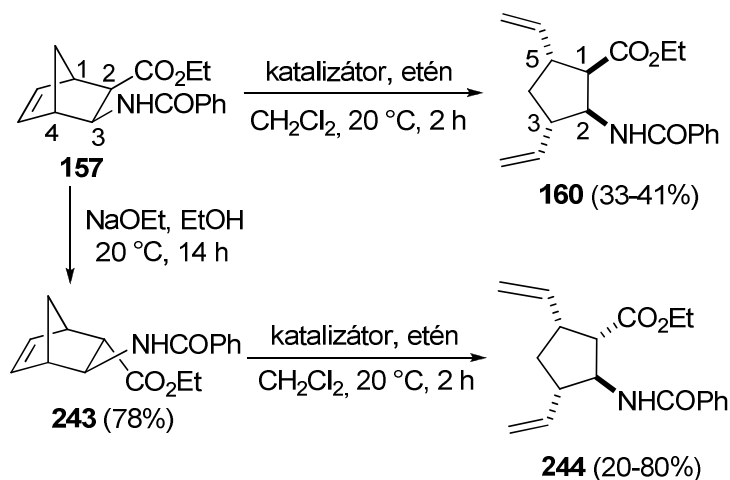
elterjedt szintézisstratégia.²⁰⁷⁻²⁰⁸ A gyűrűzáró metatézis hatékony eljárás különböző típusú telítetlen ciklusos β -aminosavak szintézisére is.²⁰⁹⁻²¹⁴



67. ábra Kereskedelemben kapható, metatézis reakcióban használható katalizátorok

A metatézis reakciók alkalmazásával, a kísérleti munkánk során új, funkcionizált ciszpentacin származékok szintéziseit hajtottuk végre. A szintéziseket a norbornénváz, biciklusos β -aminoészterekből kiindulva terveztük megvalósítani, gyűrűnyitó metatézis technikával, a 67. ábrán látható, kereskedelemben kapható katalizátorok felhasználásával.

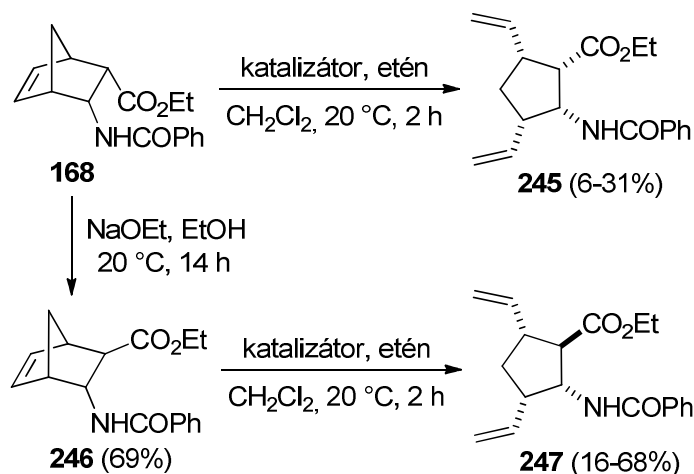
Az első megközelítés alapján etilén és a különböző ruténium katalizátorok felhasználásával a *diexo*-norbornén β -aminoészter (**157**) gyűrűnyitását végeztük el. Ennek eredményeként 2 h után a **160** divinil-szubsztituált ciszpentacin származék képződött. Jóllehet szignifikáns különbséget a különböző katalizátorok jelenlétében nem tapasztaltunk, a legmagasabb hozamot (41%) a Hoveyda-Grubbs-II katalizátorral értük el (68. ábra) [26]. E vegyületet (**160**) a **157** aminoészterből három lépésben oxidatív gyűrűnyitást követő Wittig-reakcióval is korábban előállítottuk (lásd 45. ábra).



68. ábra Divinil-szubsztituált ciszpentacin származékok sztereokontrollált szintézisei metatézis reakcióval (katalizátorok: lásd 67. ábra)

A **157** *diexo*-norbornénvázis aminoészterből NaOEt-os epimerizációval nyert **243** β -aminoészter sztereokontrollált gyűrűnyitása a **244** divinil transzpentacin származékot szolgáltatja. E vegyület a Grubbs-I (46%), Grubbs-II (20%), Hoveyda-Grubbs-II (28%) katalizátorok jelenlétében szerény termeléssel keletkezett, azonban a Hoveyda-Grubbs-I katalizátorral a termelés jelentősen megnőtt (80%). Lényeges, hogy a gyűrűnyitások sztereokontrollált módon játszódnak le, így a kiindulási vegyületek szerkezete meghatározza a megfelelő termékek kiralitáscentrumainak a konfigurációját.

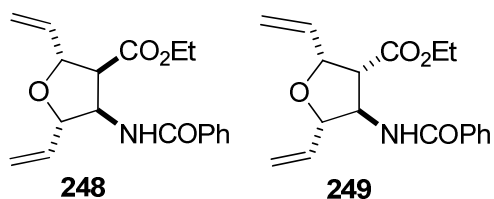
Két újabb divinil-szubsztituált ciklopentánvázis β -aminoészter sztereoizomer szintézisét a **168** *diendo*-norbornénvázis aminoészterből kiindulva készítettünk el. Míg a **245** *all-cisz* származék alacsonyabb termelésekkel képződött (Grubbs-I: 6%, Grubbs-II: 26%, Hoveyda-Grubbs-I: 29%; Hoveyda-Grubbs-II: 31%), addig a **247** vegyületet érdekes módon a Grubbs-I katalizátor jelenlétében sikerült a legmagasabb (68%) termeléssel izolálni (Grubbs-II: 29%, Hoveyda-Grubbs-I: 45%; Hoveyda-Grubbs-II: 16%) (69. ábra) [26].



69. ábra Divinil-szubsztituált ciszpentacin származékok sztereokontrollált szintézisei metatézis reakcióval (katalizátor: lásd 67. ábra)

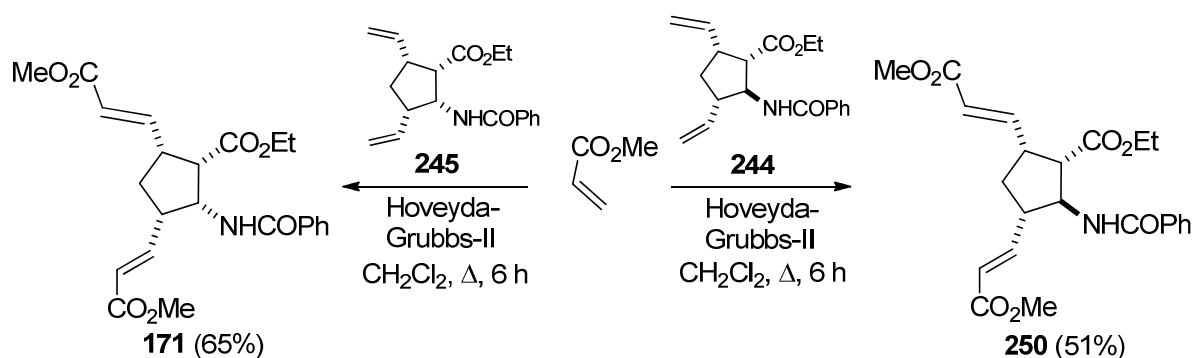
Enantiomertiszta *diexo*-norbornén aminosavból kiindulva a fenti sztereokontrollált stratégiát sikeresen kiterjesztettük a divinil-szubsztituált származékok enantiomerjeinek előállítására is [26].

A gyűrűnyitó metatézist sikeresen alkalmaztuk heterociklusos β -aminosavak előállítására is. Az oxanorbornén aminosavból kiindulva, a fenti szintézis útvonalat követve a tetrahydrofuranvázis β -aminosav származékok sztereoizomerjeit (**248**, **249**) állítottuk elő (70. ábra) [26].



70. ábra O-heterociklusos β -aminosav származékok

A gyűrűnyitó metatézissel elkészített ciszpentacin származékok (lásd 68. és 69. ábra) olefinkötésük révén értékes kiindulási vegyületekként szolgálnak további funkcionáliszt származékok szintéziseihez is. Egy keresztkapcsolásos metatézis példával szeretnénk ezt illusztrálni. A **245** illetve **244** divinil-szubsztituált ciszpentacin sztereoizomereket Hoveyda-Grubbs-II katalizátor jelenlétében metil-akriláttal reagáltatva, a **171** (lásd még 47. ábra) valamint a **250** kapcsolt származékokat izoláltuk közepes termeléssel (71. ábra) [26].



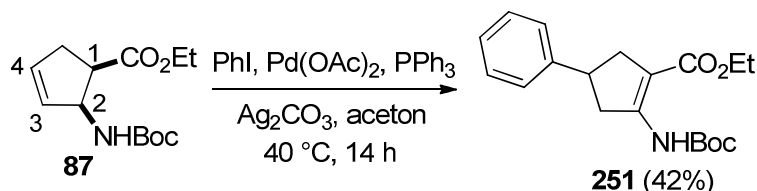
71. ábra Funkcionáliszt ciszpentacin származékok szintézisei keresztkapcsolásos metatézissel

3.1.8. Funkcionálisztások palládium-katalizált keresztkapcsolásos reakciókkal

A palládium-katalizált keresztkapcsolásos reakciók a legelterjedtebb szén-szén kötés kialakítási módszerek közé tartoznak, amelyek szinte nélkülözhetetlenek manapság számos bioaktív vegyület vagy természetes vegyület szintéziséhez. Ezen kívül, e reakciók különböző aril-szubsztituált molekulák előállításának fontos és hatékony eszközei is.²¹⁵⁻²²⁰ Az aromás-aromás, valamint a CH- π elektronrendszerek közötti kölcsönhatások a különböző hélix-típusú elrendeződésekben, így peptid oligomerek szerkezetére igen jelentős hatással lehetnek.^{76,79,221-224} Ezen kívül, az aril- illetve heteroaril, valamint több kiralitáscentrumot is tartalmazó aliciklusos gyűrűrendszerek kombinációjával felépített vegyületek értékes farmakonokként funkcionálnak a gyógyszerkutatásban.²²⁵⁻²²⁶ Érdekes módon aril-szubsztituált β -aminosav származékok szintézisére mindössze néhány, kevésbé hatékony szintézismódszer ismert az

irodalomban.²²⁷⁻²³¹ A fentieket valamint a fenil-szubsztituált *tilidin* (**11**) analgetikum és más ciklusos β -aminosav biológiai jelentőségét figyelembe véve (lásd 2.1. fejezet) kézenfekvő és hasznos elképzelésnek bizonyult szintézismódszerek kidolgozása aromás gyűrűvel szubsztituált karbociklusos β -aminosavak előállítására.

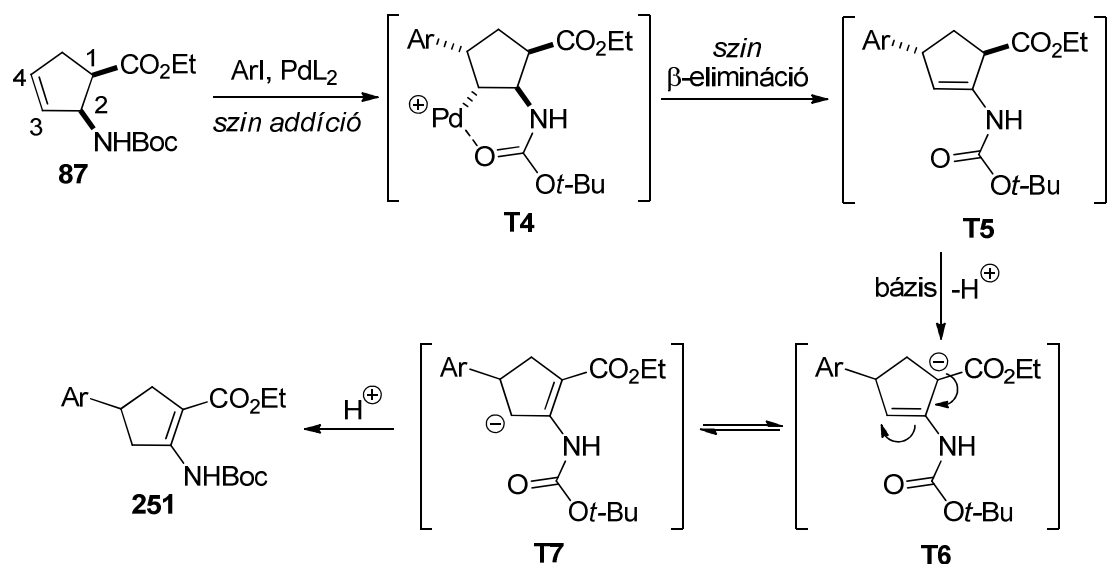
A szintézis koncepciója a telítetlen ciklusos β -aminosav gyűrűjének C=C kötésének továbbalakításán alapult. Az aril-szubsztituált származékok előállítását az aminoészter gyűrűjének olefinkötésére történő aril-halogenidek palládium-katalizált keresztkapcsolásával a Heck-reakció körülményei²³²⁻²³⁴ között végeztük el. Első körben a ciklopenténvázaz *N*-Boc-védett észtert (**87**) különböző, a kereskedelmi forgalomban kapható palládium-katalizátorok, bázisok, illetve foszfintartalmú ligandumok jelenlétében jódbenzollal reagáltattuk.



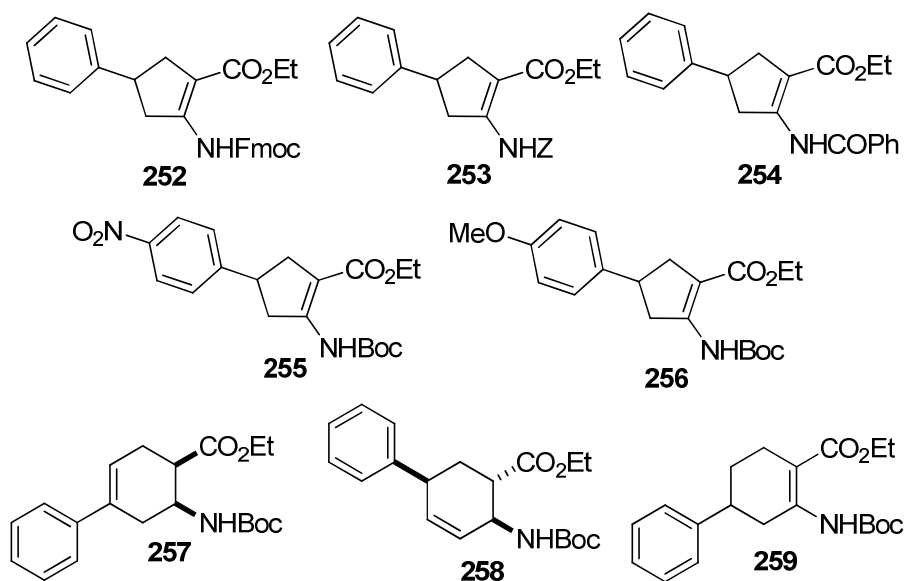
72. ábra Fenil-szubsztituált ciszpentacin származék szintézise

Számos reakciókörülményt megvizsgálva, a katalizátort, a bázist, a ligandumot és az oldószert szisztematikusan változtatva, azt tapasztaltuk, hogy átalakulás a fenil-szubsztituált termék irányába, a legmagasabb termeléssel (42%) a palládium-acetát katalizátor, ezüst-karbonát bázis és trifenilfoszfin ligandum jelenlétében acetoneban 40 °C-on játszódott le. A termék (**251**) szerkezetének felderítése valamelyest meglepő eredményt mutatott: a fenilcsoport regioszelektíven a C-4-re kapcsolódott, míg az új olefin kötés a C-1-C-2 között alakult ki (72. ábra) [27].

A fenti szubsztrátum-kontrollált Heck-transzformáció feltételezett útvonalát a 73. ábra mutatja be. Első lépésben az aril-halogenidből és a palládium-katalizátorból oxidatív inszercióval képződő intermedier *szin*-addícióval regioszelektíven a cikloalkénvázaz aminoészter (**87**) olefinkötésére kapcsolódik (**T4**), a regioszelektivitásért feltehetően a karbamát O-atomja és a palládium között fellépő koordinációs kölcsönhatás lehet a felelős. A következő lépésben a **T4** intermedierből β -eliminációval képződő olefinkötést tartalmazó **T5** intermedier a bázis jelenlétében C-1 atomon történő deprotonálódást (**T6**), kettős kötés átrendeződést (**T7**) és protonálódást követően alakul át a **251** terméké (73. ábra).



73. ábra Az aril-szubsztituált ciszpentacin származék képződésének lehetséges útvonala



74. ábra Aril-szubsztituált ciklusos β -aminosav származékok

Újabb fenil-szubsztituált ciszpentacin származékok szintéziseit az *N*-védőcsoport változtatásával végeztük el miközben közepes termeléssel (36-53%) izoláltuk a megfelelő 4-es helyzetben fenil-szubsztituált származékokat (252-254). Elektronküldő illetve elektronvonzó csoportokat tartalmazó aril-halogenidekkel elvégezve a kapcsolást szignifikáns reaktivitásbeli különbséget nem tapasztaltunk, a megfelelő arilezett β -aminoészterek (255, 256) közepes termeléssel (42-56%) keletkeztek. Érdekes módon a szubsztrátum-kontrollált kapcsolat jelentősen érvényesült abban az esetben, ha etil-*cis*-2-aminociklopent-4-

énkarboxilátot, etil-*transz*-2-aminociklopent-4-énkarboxilátot illetve etil-*cisz*-2-aminociklopent-3-énkarboxilátot ugyanilyen körülmények között jódbenzollal reagáltattunk (257-259, 74. ábra) [27]. Az e típusú termékekhez vezető reakcióút felderítésére, valamint az átalakulások szelektivitásának tanulmányozására további laboratóriumi kísérleteket végzünk.

3.2. Fluortartalmú ciklusos β -aminosavak

Annak ellenére, hogy a földkéregben szervesetlen anyagok (pl. CaF_2 , Na_3AlF_6) formájában a fluor a 13-ik legelterjedtebb elem (a halogének közül pedig a legelterjedtebb) a szerves fluortartalmú vegyületek a természetben gyakorlatilag ismeretlenek. Jóllehet, a fluortartalmú szerves vegyületek a természetben igen ritkák, valamelyest meglepő módon a forgalomban levő gyógyszermolekulák körülbelül 25%-a tartalmaz legalább egy fluor atomot, és a számuk napjainkban is számottevően nő (1970-ben ez az arány még csak 2% volt, mivel sokáig a fluort abiotikus elemnek tartották). A fluor atom (kis térfogat, 1.47 Å van der Waals rádiusz, kisebb mint a -Me, -NH₂, -OH; nagy elektronegativitás, 4.0 Pauling) valamint a szén-fluor kötés (poláros, nagy energiájú, 485 kJ/mol; kötéshossz: $\text{sp}^3 \text{C-F} = 1.39 \text{ Å}$, $\text{sp}^2 \text{C-F} = 1.34 \text{ Å}$) sajátos jellemzőinek és tulajdonságainak köszönhetően, ha egy szerves molekulában valamely atomot vagy atomcsoportot fluor atomra cserélünk, ennek következtében nagymértékben megváltozhatnak e molekulának a fizikai-kémiai tulajdonságai, mint például a sav-bázis jelleg, a dipólusmomentum, a hidrogénhíd kötések kialakulásának lehetőségei, a poláros hidrofób (lipofil) jelleg, a termikus valamint metabolikus stabilitás, vagy a reaktivitás. Továbbá, egy funkciós csoport-fluor csere, különösen egy bioizoszter csere ($\text{F} \leftrightarrow \text{OH}$, H , OMe bioizoszter helyettesítés) a molekula biológiai tulajdonságaiban is nagyfokú változást eredményezhet, jóllehet, egy adott molekulában az új fluor atom okozta változásokat igen nehéz előre megítélni.²³⁵⁻²⁴¹

Mivel a természetben csak nagyon kisszámú fluortartalmú szerves molekula fordul elő, a fluortartalmú vegyületek laboratóriumi és ipari szintéziseire egyre növekvő figyelem irányult az elmúlt két évtizedben. Ezen belül, elsősorban a különböző bioaktív természetes vegyületek fluorozott analógjainak szintézisei nyertek igen jelentős szerepet. A fluortartalmú vegyületek aránya még a gyógyszermolekulákénál is magasabb az agrokemikáliák (rovarölőszerek, gombaellenes vegyületek, növényvédő- és gyomirtószerek) között. Ezért értelemszerűen a legtöbb vegyületcsaládban, mint a heterociklusok, a szaccharidok, a szteroidok, a nukleozidok, az alkaloidok valamint az aminosavak körében is a fluorozott származékok aránya egyre nő.²³⁵⁻²⁴¹ Szinte minden típusú hatóanyag tartalmú szereknél (például antibiotikumok, analgetikumok, antidiabetikumok, antidepresszánsok, tumor- és vírusellenes szerek) találunk nagyszámú fluortartalmú képviselőt, azonban ezek szerkezetileg vagy előállításuk szempontjából igen különbözőek egymástól.²³⁵⁻²⁴¹

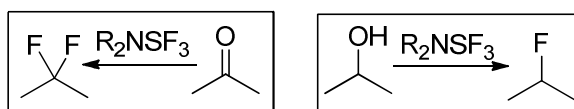
Mind a természetes eredetű fehérjealkotó α -aminosavak²⁴²⁻²⁴⁸ mind a γ -aminosavak²⁴⁹⁻²⁵⁰ illetve az aciklusos β -aminosavak²⁵¹⁻²⁵⁵ körében számos farmakológiai hatású (enzim inhibitorok, antibiotikumok, neurotranszmitterek, tumorellenes hatású származékok)

fluortartalmú vegyület ismert. Ezen kívül, a fluortartalmú aminosavak új típusú bioaktív peptidek építőelemeiként is szolgálnak.²⁵⁶⁻²⁵⁸ Meglepő módon azonban a ciklusos β -aminosavak területén monofluorozott származékok nem voltak ismertek, mindössze néhány difluoraminosav szintézisét írták le korábban.^{58,212,259}

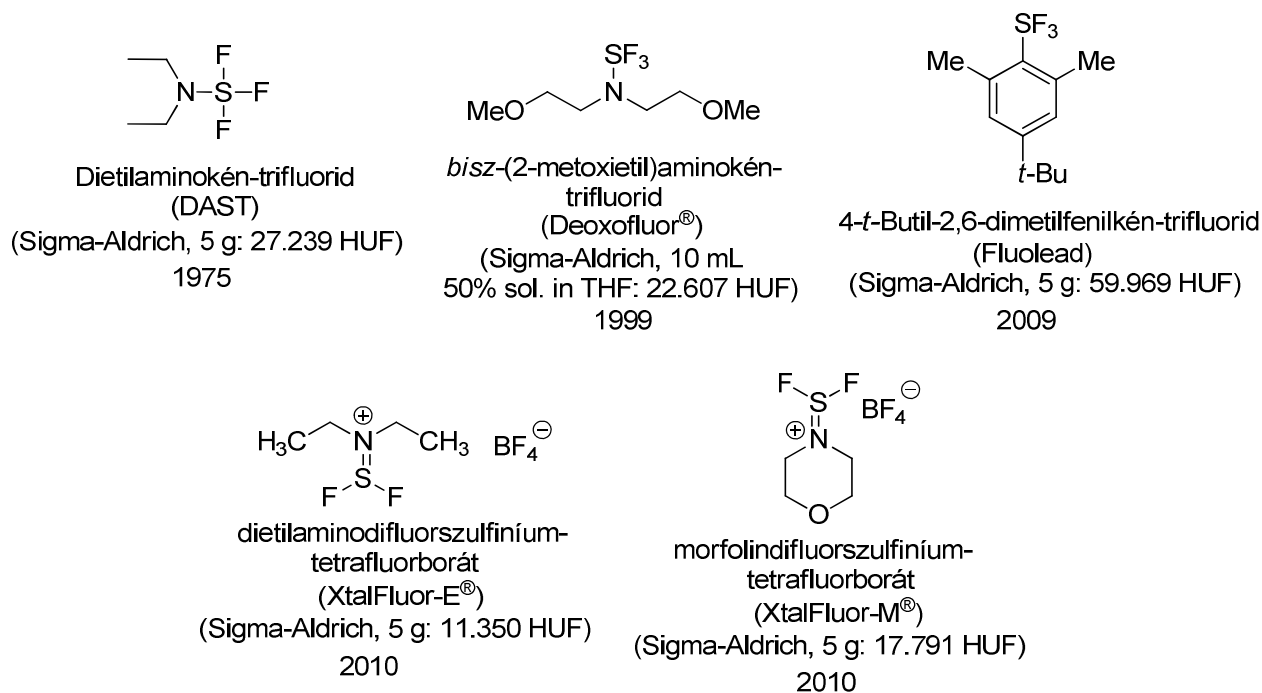
Kutatómunkánk során célunk e hiány pótlása is volt; fluortartalmú aliciklusos β -aminosavak szelektív előállítását végeztük el, mely szintézisek kulcs lépései a hidroxil-fluor illetve oxo-difluor cserék voltak.

A fluoratom(ok) bevitele egy adott szerves molekulába többféle módon történhet: direkt fluorozás (elektrofil vagy nukleofil) révén, valamint fragmensalapú szintézissel, amelynek során fluortartalmú szintonok felhasználásával valósítható meg a fluorozott vegyületek szintézise.

A fluortartalmú ciklusos β -aminosavak előállítására a nukleofil fluorozási technikákat, az úgynevezett deoxofluorozási eljárásokat alkalmaztuk (75. ábra).²⁶⁰⁻²⁶⁶



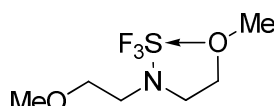
75. ábra Deoxofluorozások szerves fluorozó reagensekkel



76. ábra A kísérleteinkhez felhasznált néhány, a kereskedelemben kapható fluorozó reagens

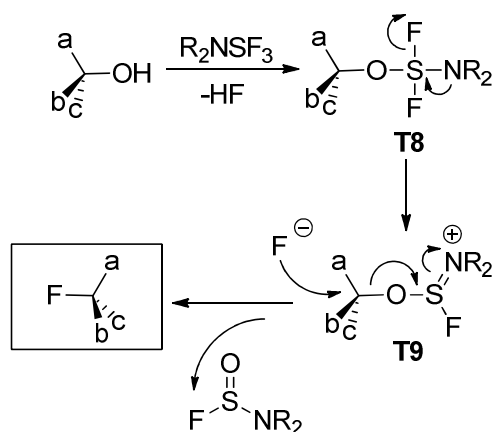
Kísérleteinkhez a 76. ábrán feltüntetett, kereskedelemben kapható szerves, nukleofil fluorozó ágenseket: a DAST-ot, a Deoxofluor[®]-t, a Fluolead-ot, az XtalFluor-E[®]-t valamint az XtalFluor-M[®]-t használtuk.

A dietilaminokén-trifluorid (DAST) az első szerves, nukleofil fluorozó reagens, amely a veszélyes és nehézkesen alkalmazható kén-tetrafluorid (1975) analógja volt. A DAST szobahőmérsékleten folyékony halmazállapotú anyag, azonban nedvességre érzékeny, ennek a használata is viszonylag kényelmetlen. Ezen kívül a DAST 90 °C-on 2 h óra alatt SF₄-ra és a robbanékony (Et₂N)₂SF₂-ra bomlik. A *bisz*-(2-metoxietil)aminokén-trifluorid (Deoxofluor[®]) (1999) a DAST-nál sokkal kíméletesebb és kényelmesebben alkalmazható reagens. Kereskedelmi forgalomban toluolos vagy THF-os oldatoként kapható. A DAST-al ellentétben termikusan jóval stabilabb vegyület, 90 °C-on csak 25 h óra után bomlik. A Deoxofluor[®] viszonylagos stabilitása a molekulán belüli O-atom S-atomra történő koordináló képességének tulajdonítható (77. ábra).



77. ábra A Deoxofluor[®] szerkezete

A 4-*t*-Butil-2,6-dimetilfenilkén-trifluorid (Fluolead) szilárd kristályos anyag, amely nedvességre nem érzékeny (2009), az XtalFluor-E[®] és az XtalFluor-M[®] pedig kristályos sók, amelyek termikusan stabilak, könnyen kezelhető vegyületek (2010).²⁶⁰⁻²⁶⁶

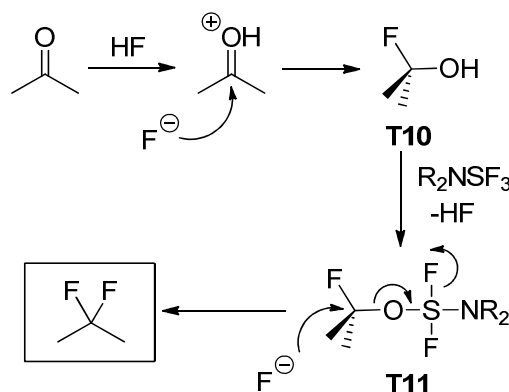


78. ábra DAST illetve Deoxofluor[®] reagenssekkel végzett hidroxil-fluor cserereakciók mechanizmusa

A DAST illetve Deoxofluor reagenssekkel történő hidroxil-fluor csere mechanizmusát a 78. ábra szemlélteti. Első lépésben a szubsztrátum hidroxilcsoportját a fluorozó reagenssel jó

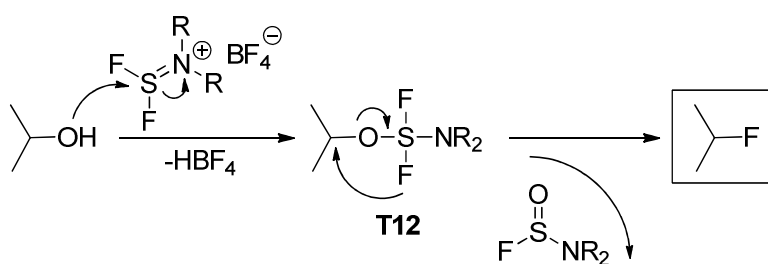
távozó csoporttá (**T8**) alakítjuk át, miközben HF is képződik, majd az így képződő intermedierre (**T9**) a fluorid-ion támadása révén megtörténik a szubsztitúció. A szubsztitúció (S_N2) inverzióval játszódik le.²⁶⁰⁻²⁶⁶

Az oxo-difluor csere során első lépésben a HF aktiválja az oxo csoportot. Általában ez a DAST vagy a Deoxofluor reagens és az oxo csoport kölcsönhatásával valósul meg, de ismert olyan gyakorlati eljárás is, hogy a reakcióelegyhez 1 csepp EtOH-t adnak miközben kevés HF generálódik, amely majd aktiválja a karbonilcsoportot. Ezt követően pedig a fluorozó reagens hatására megtörténik a második fluor atom beépülése a hidroxil-fluor csere révén (79. ábra).



79. ábra Az oxo-difluor cserének mechanizmusa

A fentiekkel ellentétben az XtalFluor-al végzett hidroxil-fluor csere során nem képződik HF. Az átalakulás mechanizmusa az 80. ábrán látható.²⁶⁰⁻²⁶⁶



80. ábra Hidroxil-fluor csere XtalFluor-al

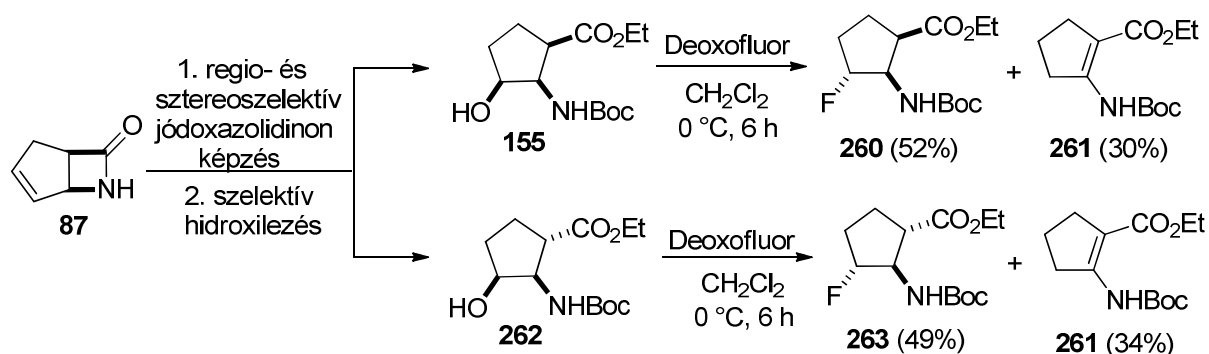
3.2.1. Monofluorozott ciklusos β -aminosav származékok szintézisei

A fluorozásokhoz a már bemutatott hidroxilezéssel járó funkcionálizálási szintézistechnikákat alkalmaztuk. Így a korábban regio- és szteroselektív hidroxilezési technikákkal már előállított ciklusos β -aminosav származékok (lásd pl. 3.1.1., 3.1.2., 3.1.3.

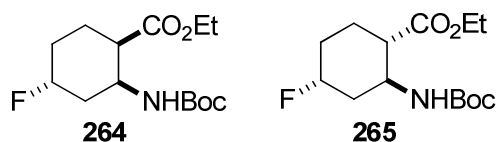
fejezetek) kézenfekvő kiindulási vegyületeknek bizonyultak fluortartalmú aliciklusos β -aminosav származékok előállítására.

Az előbbieken bemutatott reagensek alkalmazásával, a szelektíven hidroxilezett β -aminoészterek szisztematikus fluorozásait hajtottuk végre, tekintettel az oldószerekre, hőmérsékletre és additívek alkalmazására is.

A **87** biciklusos β -laktámból kiindulva jódoxazolidinonon keresztül regio- és sztereoszelektíven előállított **155** és **262** hidroxilfunkciót tartalmazó ciszpentacin származékok Deoxofluorral elvégzett fluorozása során inverzióval, közepes termeléssel a megfelelő, a 3-as helyzetben fluort tartalmazó ciklopentánvázis β -aminoészterek sztereoizomerjeihez (**260**, **263**) jutottunk (81. ábra). A fluorozási reakciók esetében a szubsztitúció mellett eliminációs termékek megjelenése is igen gyakori. Esetünkben is ezt tapasztaltuk, a ciklopentánvázis β -aminoészter aktív hidrogénje révén a kettős kötés a kiralitáscentrumok megszűnésével a C-1 és C-2 között alakul ki (**261**) mindkét reakció során. Ezt feltehetően a hidroxilcsoport és a fluorozó ágens közötti reakció eredményeként képződő jó távozó csoportot tartalmazó szintonból bázikus körülmények között a C-1 deprotonálódásával járó eliminációval értelmezhetjük (81. ábra) [14].



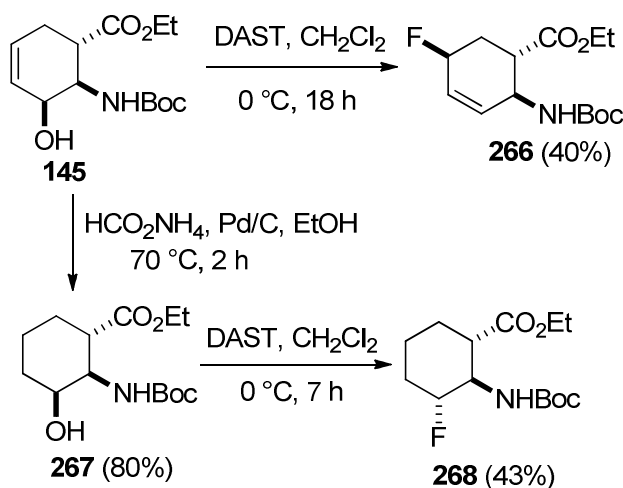
81. ábra Fluor tartalmú ciszpentacin származékok szintézisei szelektív jódoxazolidinon képzést, hidroxilezést követő hidroxil-fluor cserével



82. ábra Szelektív jódoxazinképzést és hidroxilezést követő fluorozással szintetizált ciklohexánvázis fluor tartalmú β -aminosav származékok

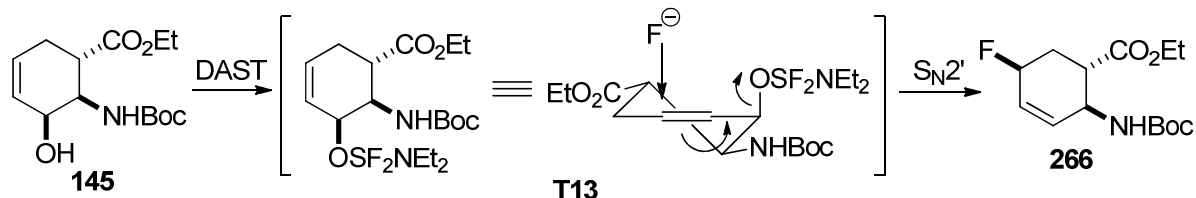
A fentihez hasonló, azonban jódoxazinonképzésen, hidroxiláláson és fluorozáson alapuló funkcionálizálási stratégiát sikeresen kiterjesztettük hattagú, 4-helyzetben fluorozott ciklusos β -aminosav származékok sztereoizomerjeinek előállítására is (**264**, **265**, 82. ábra) [13].

A regio- és sztereoszelektív hidroxilezéseket követő fluorozásokkal további lehetőség adódott a fluor atomnak a ciklohexán vázon újabb helyzetekben történő bevitelére is. Így például, a 3-as helyzetben jódlaktonizáción keresztül hidroxilezett **145** telítetlen aminoészter DAST-al történő fluorozásával (Deoxofluoral is hasonló eredménnyel) némileg érdekes módon a fluor atom nem a C-5 helyzetbe, hanem a C-3 helyzetbe épült ki a ciklohexénvázon, amely az allil-alkoholra a sztérikusan kedvező oldalról történő, S_N2' mechanizmus szerinti szubsztitúcióval valósulhatott meg (83. és 84. ábra).



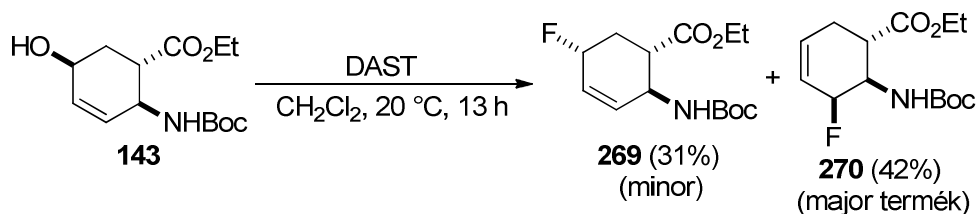
83. ábra Fluorozott ciklohexén- illetve ciklohexánvázus 2-aminokarboxilátok szintézisei

Ezzel ellentétben, a **145** vegyület telített analógjának fluorozásával a várt 3-fluor-2-aminociklohexánkarbonsavészter (**268**) képződött (83. ábra) [12].



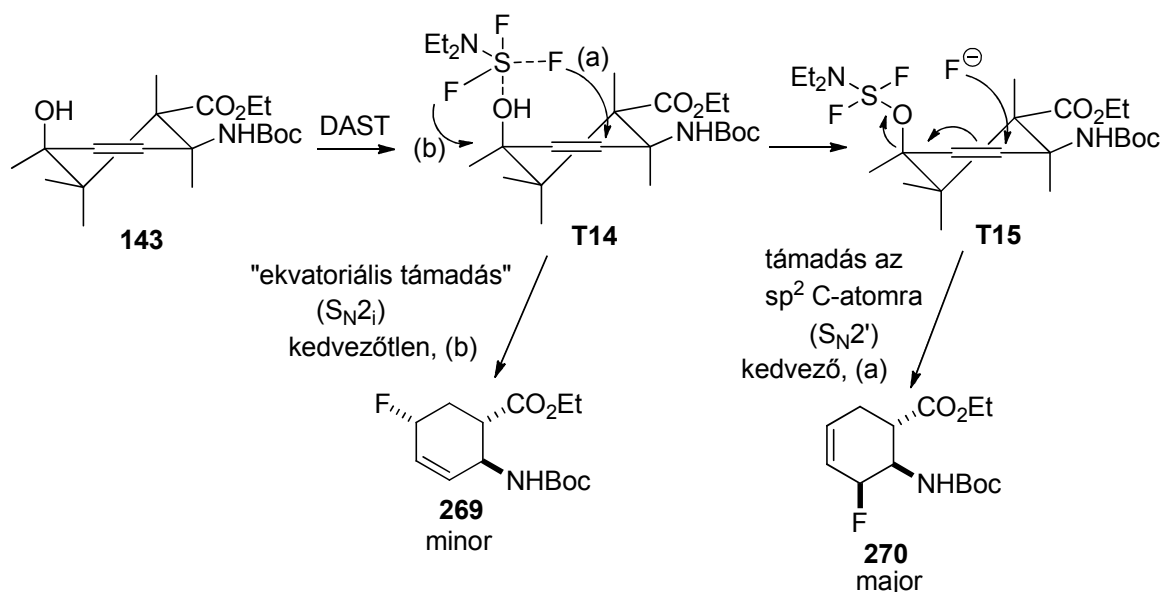
84. ábra A **266** fluortartalmú vegyület képződése S_N2' mechanizmus szerint

A hidroxil-fluor cserét végrehajtottuk az 5-ös helyzetben hidroxilezett ciklohexénvázaz β -aminoészterre (**143**) is. A **143** vegyületet DAST-al CH_2Cl_2 -ban reagáltatva (Deoxofluorral is hasonló eredménnyel) két, egy minor inverziós, 5-ös helyzetben fluorozott (**269**) és egy major C-3-as helyzetben fluorozott (**270**) termék képződését tapasztaltuk (85. és 86. ábra) [11].



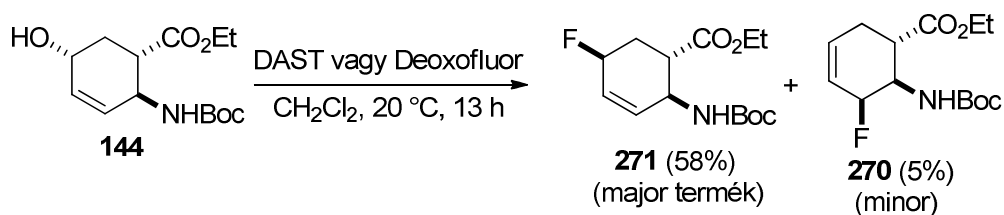
85. ábra A **269** és **270** fluortartalmú vegyületek szintézise

A reakció csekély regioszelektivitása feltehetően a fluorid-ion kedvezményezett axiális támadásával ((a) útvonal) magyarázható (86. ábra).



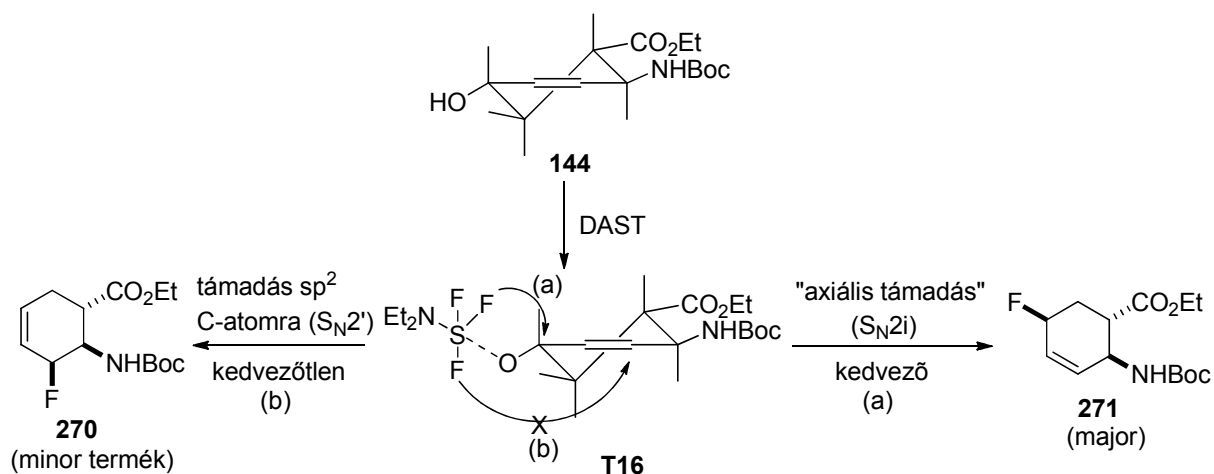
86. ábra A **269** és **270** fluorozott vegyületekhez vezető út

Érdekes módon, a **144** hidroxilezett ciklohexénvázaz aminoészter (a **143** sztereoizomerje) fluorozása ugyanilyen körülmények között ellentétes eredménnyel szolgált, ugyanis ebben az esetben a főtermék a fluor atomot 5-ös helyzetben tartalmazó aminoészter (**271**) volt. A C-3 fluortartalmú származékot (**270**) csak igen csekély mennyiségben sikerült izolálni (87. ábra).



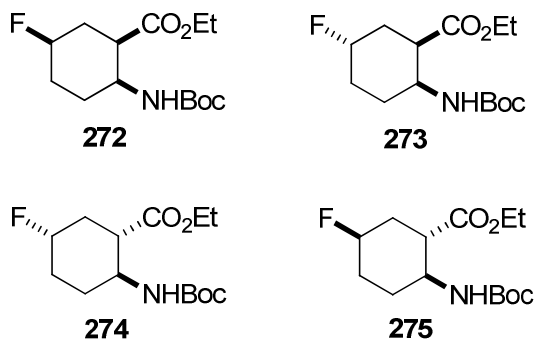
87. ábra A 271 és 272 fluortartalmú vegyületek szintézise

E kísérleti tapasztalatnak oka feltehetően a kedvező axiális ((a) útvonal) támadáson keresztül megvalósuló szubsztitúció (88. Ábra) [11].



88. ábra A 270 és 271 fluorozott vegyületekhez vezető út

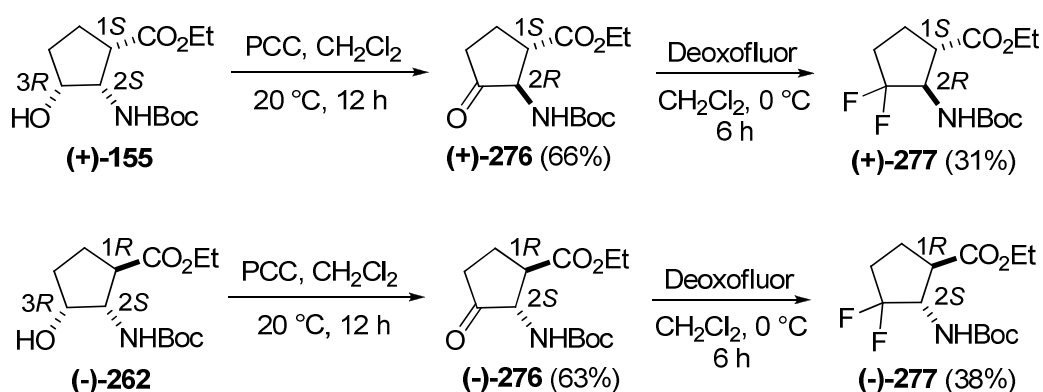
A regio- és sztereoszelektív jódlaktonizációt és hidroxilezést követő fluorozási technikával további, az 5-ös helyzetben fluor atomot tartalmazó 2-aminociklohexánkarboxilátok sztereoizomerjeit állítottuk elő (89. ábra) [11-12].

89. ábra Ciklohexánvázas fluor tartalmú β -aminosav származékok

Mind a ciklohexén, mind pedig a ciklohexánvázas fluorozott aminoészterek enantiomerjeinek előállítására is sikeresen kiterjesztettük a fenti szintéziseket. Enantiomertiszta β -aminociklohex-3-énkarbonsav illetve β -aminociklohex-4-énkarbonsav regioizomerekből a szintézis szekvenciákat végrehajtva jutottunk a monofluorozott β -aminoészterek enantiomerjeihez [11-12].

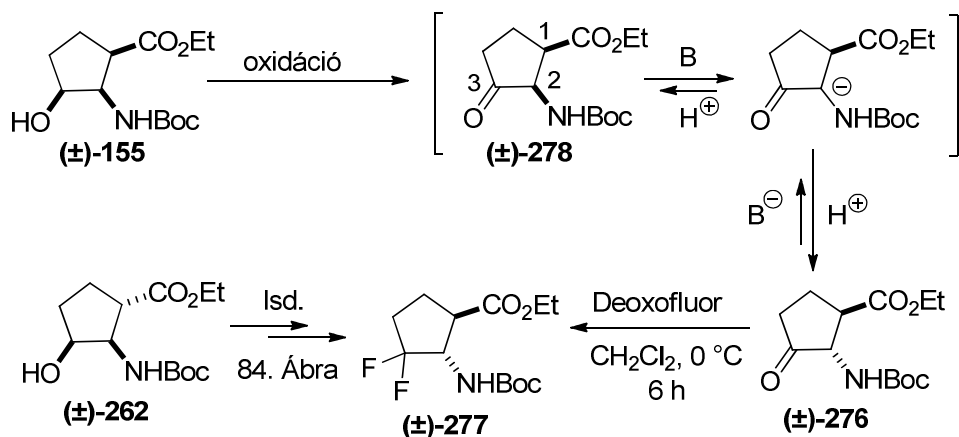
3.2.2. Difluorozott ciklusos β -aminosav származékok szintézisei

A hidroxilezett β -aminoészterek nemcsak a monofluorozott, hanem a megfelelő oxo származékokon keresztül geminális difluorozott származékok előállítására is kiválóan felhasználhatók, oxo-difluor csere révén. Érdekes eredményeket találtunk a **(+)-155** és **(-)-262** enantiomertiszta hidroxilezett ciszpentacin származékok (amelyeket a biciklusos racém laktám enzimkatalizálta enantioszelektív nyitását és jódoxazolidinonképzést követő hidroxilezéssel állítottunk elő) difluorozása során.



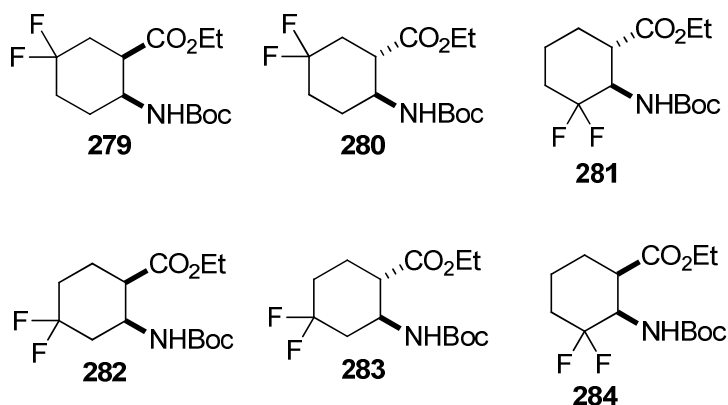
90. ábra Difluorozott ciszpentacin származékok szintézisei

Mindkét hidroxilezett ciszpentacin származékot (**(+)-155** és **(-)-262**) piridinium-klórkromát (PCC) jelenlétében oxidáltuk. Míg a **(-)-262** esetében a várt oxoészter (**(-)-276**) keletkezett, addig a **(+)-155** vegyület oxidációja epimerizáció mellett a **(+)-276** vegyületet, az előbbinek, a **(-)-276** tükörképét eredményezte (90. ábra). Az epimerizációs folyamatot a 91. ábra írja le. Ezt követően pedig a két **(+)-276** és **(-)-276** oxoészter enantiomereket Deoxofluorral reagáltatva a megfelelő geminális difluorozott ciszpentacin származékok enantiomerjeihez (**(+)-277** és **(-)-277**) jutottunk (90. ábra) [14].



91. ábra Difluorozott ciszpentacin származékhoz (277) vezető út.

A regio- és sztereoszelektív jódlaktonizációt illetve jódoxazinonképzést és hidroxilezést, majd oxidációt követő fluorozási reakcióutakat követve újabb, a 3-as, 4-es illetve 5-ös helyzetben difluor funkciót tartalmazó ciklohexánvázás β -aminoészterek izomerjeit szintetizáltuk sikeresen (92. ábra) [11-13].

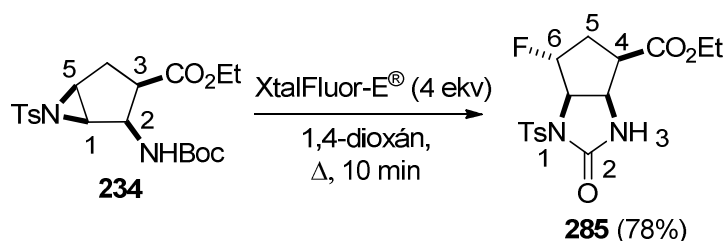


92. ábra Difluorozott ciklohexánvázás β -aminosav származékok

3.2.3. Szelektív fluorozások aziridin gyűrűnyitással

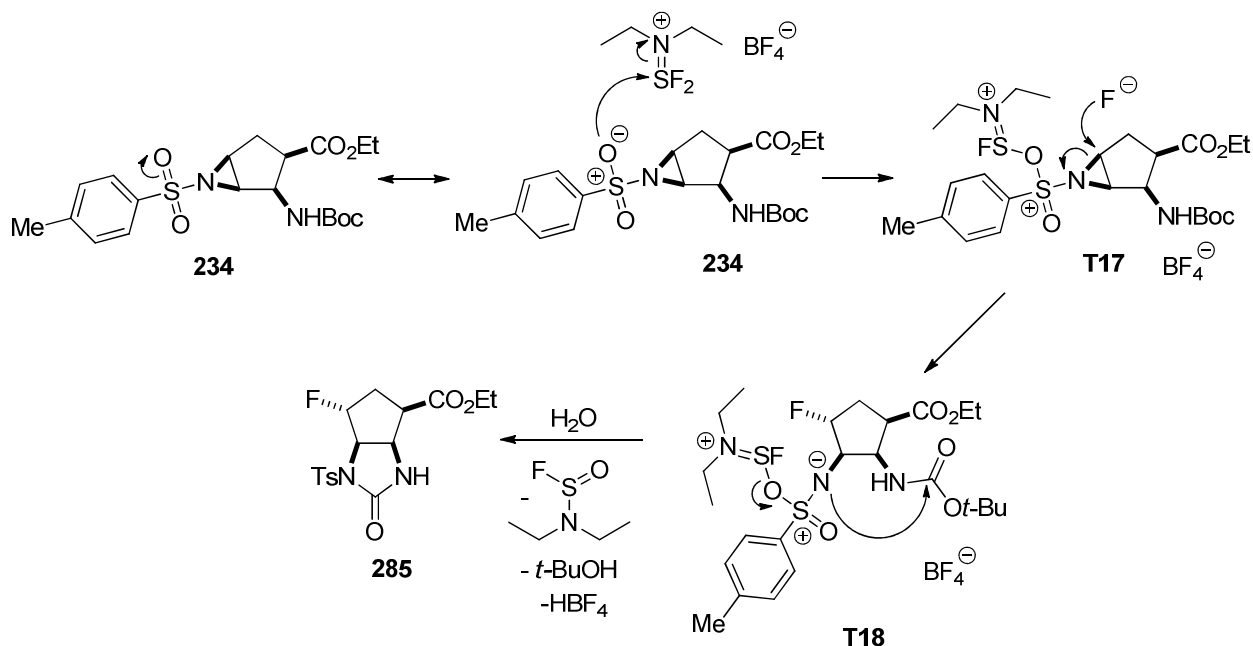
Kutatómunkánk során, a fluor atom szelektív bevitelére a β -aminosav származékok cikloalkán vázára egy új szintézismódszert is kidolgoztunk, amely aktivált aziridin gyűrűnyitáson alapult. Jóllehet, fluorid-ionnal történő aziridin gyűrűnyitásra az irodalomban már ismert volt néhány módszer,²⁶⁷⁻²⁷⁶ azonban ezek nem elterjedt, kényelmes, széles körben és általánosan is alkalmazható technikák. Elképzelésünk szerint, az aziridin gyűrűvel kondenzált ciklusos β -aminosav származékok háromtagú aktivált heterogyűrűjének a korábban általunk alkalmazott szerves fluorozó ágensekkel történő nyitásával szelektíven

fluor atom bevitele megvalósítható lehet. A **234** aziridingyűrűvel kondenzált ciklopentán β -aminoésztert DAST-al illetve Deoxofluor[®]-al reagáltatva, csak nyomokban tapasztaltunk átalakulást. Azonban XtalFluor-E[®] jelenlétében a **234** vegyületet 1,4-dioxánban forralva 10 perc után a reakció lejártszódott és egy új vegyületet, meglepetésünkre a **285** fluortartalmú imidazolidinon származékot izoláltuk 78%-os termeléssel (93. ábra) [28].



93. ábra Fluortartalmú ciklusos aminosav származék szintézise aziridin fluoriddal történő nyitásával

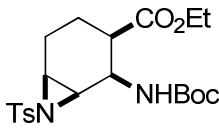
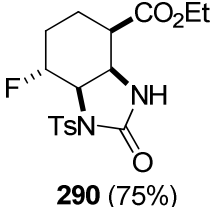
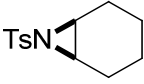
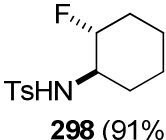
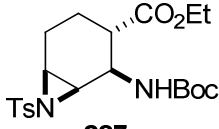
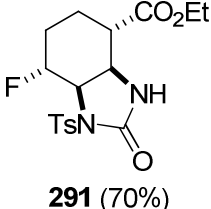
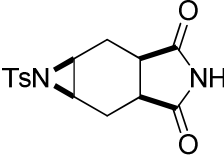
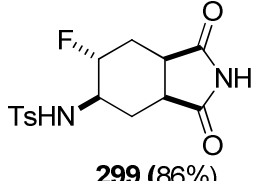
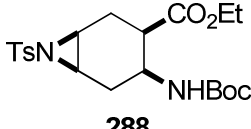
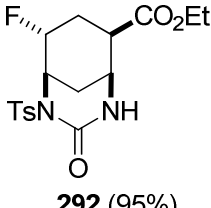
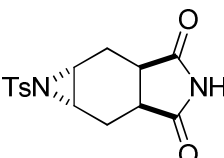
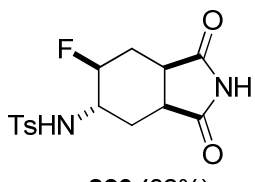
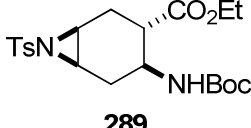
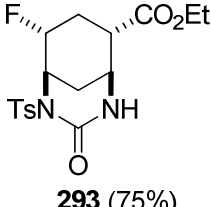
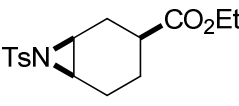
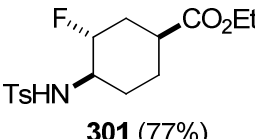
Jóllehet, a fenti átalakulás nem egy szokványos transzformáció, a **234** aziridinből a **285** fluorozott származékhoz vezető út viszonylag könnyen értelmezhető.



94. ábra A fluortartalmú biciklusos észter (**285**) képződésének lehetséges útvonala

Első lépésben az aziridin szulfonamid csoportjának parciálisan negatívan polározott O-atomja az XtalFluor-E[®] S-atomjára támad, miközben a fluorid-ion generálása mellett feltehetően a **T17** intermedier képződik. A fluorid-ion ezután a C-5 atomra történő támadása során regioszelektíven felnyitja a háromtagú N-tartalmú gyűrűt, aminek eredményeképpen

feltehetően a **T18** intermedierhez jutunk, amely a következő lépésben intramolekuláris nukleofil acil-szubsztitúcióval és kötés átrendeződésekkel vezet a **285** imidazolidinon származékhoz (94. ábra). Az aziridin gyűrű regioszelektív nyitása feltehetően elektronos tényezőkkel magyarázható, a karbamát *N*-atomjának elektronvonzó hatása miatt a C-5-ön lecsökken az elektronsűrűség, majd erre a szénatomra támad a fluorid-ion (hasonló regioszelektív kísérleti eredmények leírását tartalmazzák a 3.1.1 és 3.1.6 alfejezetek is).

aziridin	fluortartalmú vegyület	aziridin	fluortartalmú vegyület
 286	 290 (75%)	 294	 298 (91%)
 287	 291 (70%)	 295	 299 (86%)
 288	 292 (95%)	 296	 300 (82%)
 289	 293 (75%)	 297	 301 (77%)

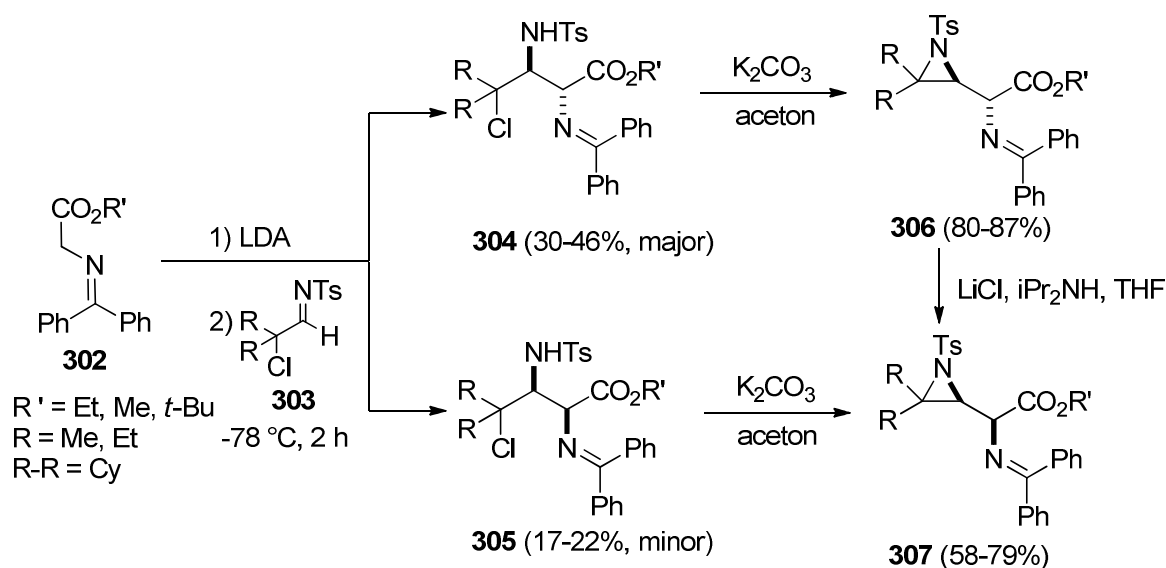
1. táblázat Fluorozott vegyületek (**290-293**, **298-301**) szintézisei bi- és triciklusos aziridinek (**286-289**, **294-297**) fluorozásával

A fenti átalakítást a **285** származék *transz*-szeteroizomerének szintézise mellett sikeresen alkalmaztuk további fluortartalmú ciklusos β -aminosavak szintéziseire is. A *cis*-

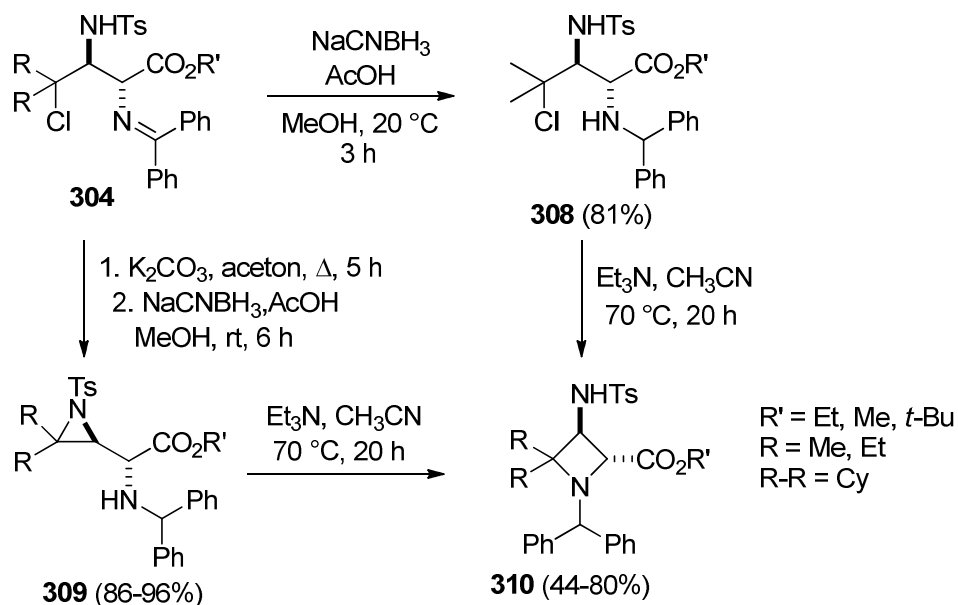
illetve transz-2-aminociklohex-4-énkarboxilátokból valamint a *cisz*- illetve *transz*-2-aminociklohex-3-énkarboxilátokból nyert aziridinvázis vegyületeket (**286-289**, aziridinvázis ciklusos aminoészterek szintézisére lásd még 3.1.6 alfejezet) XtalFluor-E[®]-al reagáltatva, 1,4-dioxánban 10 perc után regioszelektíven keletkeztek a fluortartalmú imidazolidinon illetve tetrahidropirimidinon észterek (**290-293**) amelyeket jó termeléssel (70-95%) izoláltunk (1. táblázat). A kutatómunka további terve a fluoriddal történő szelektív aziridin gyűrűnyitás más vegyülettípusokra történő kiterjesztése volt. Modellvegyületekként egy monociklusos (ciklohexén), egy biciklusos (tetrahydroftálimid), valamint egy szubsztituált monociklusos (etil-ciklohexénkarboxilát) alként alkalmaztunk, amelyekből a klóramin-T és PTAB jelenlétében a megfelelő aziridnvázis vegyületeket (**294-297**) készítettük el. E vegyületeket XtalFluor-E[®]-al reagáltatva, az aziridngyűrűnyitás minden esetben regioszelektíven megtörtént és a fluortartalmú ciklusos vegyületeket (**298-301**) jó hozammal izoláltuk (1. táblázat) [28].

3.3. Egyéb módszerek funkcionáliszt β-aminosavak szintézisére

Egy további eljárás β -aminosav származékok szintéziseire a glicinésztereknek (**302**) α -klórtiozyliminekre (**303**) történő addícióján alapszik. Az addíció eredményeként α,β -diamino észterek *anti* illetve *szin* sztereoizomerjeihez (**304**, **305**) jutottunk, amelyeket kristályosítással választottunk el egymástól. E vegyületekből intramolekuláris gyűrűzárással K_2CO_3 jelenlétében intramolekuláris nukleofil szubsztitúció során a megfelelő aziridin-aminokarboxilátok sztereoizomerjeit (**306**, **307**) állítottuk elő (95. ábra) [29].



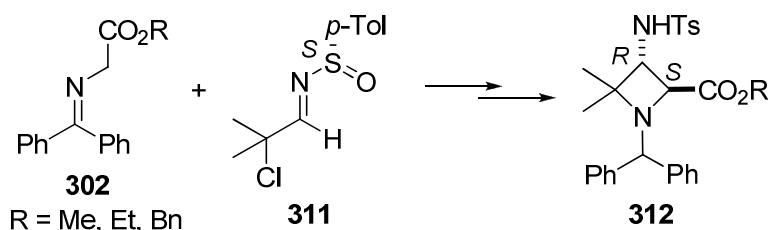
95. ábra α -Amino- β,γ -aziridinokarboxilátok szintézisei



96. ábra Azetidivázis β -aminosav származék szintézise

Az *anti* sztereoizomerből (**304**) az imin redukcióját követően intramolekuláris aziridin-gyűrűnyitást követő gyűrűzárással négytagú, *N*-heteroatomot tartalmazó, azetidinvázis β -aminoésztert (**310**) szintetizáltunk, amelyben az észter és az aminofunkció relatív térállása *transz* volt (96. ábra) [30].

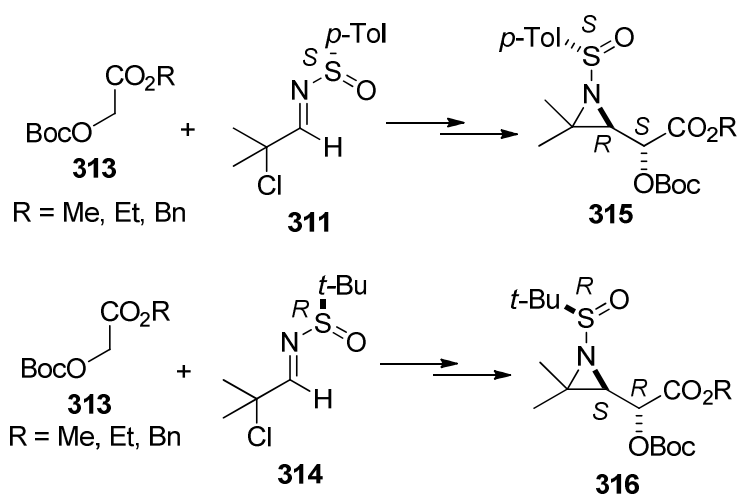
A fenti eljárást az optikailag tiszta *N*-heterociklusos aminosav származék előállítására is kiterjesztettük. A glicinészterek királis α -klórszulfoniminekre történő addíciójával, majd a racém vegyületeknél alkalmazott körülmények szerint (addíció, gyűrűzárás majd oxidáció) az azetidinvázis β -aminosav származék enantiomerjét (**312**) is előállítottuk (97. ábra).^[45]



97. ábra Enantiomer azetidinvázis β -aminosav származék

Számos bioaktív természetes vegyület ismert, amelyek szerkezetükben α -hidroxi- β -aminosav egységet tartalmaznak. Néhány ilyen típusú vegyület az *amastatin*, *bestatin*, *phebestin*, *microginin*, *taxol*, *taxotere*).^{[41],202}

Kézenfekvő elképzelésnek látszott a korábban leírt aziridinvázis vegyületek (95. ábra) szintéziseire kidolgozott eljárást α -hidroxi- β -aminokarboxilátok előállítására is alkalmazni.



98. ábra α -Hidroxi- β,γ -aziridinoaminosav származékok

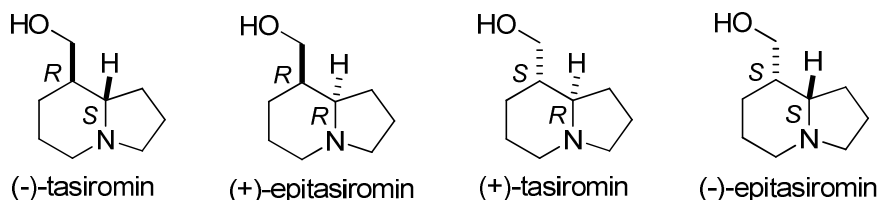
dc_1015_15

Királis α -klórtoluolszulfiminre (**311**) és α -klór-*t*-butilszulfiminre (**314**) sztereoszelektíven (*dr* 99:1) végrehajtva a glikolésztetek (**313**) addícióját, majd gyűrűzárást végrehajtva aziridinváz kialakulása során a **315** és **316** α -hidroxi- β,γ -aziridinkarboxilátokhoz jutottunk (98. ábra).^[46]

3.4. Ciklusos β -aminosavak átalakításai természetes vegyületekké. A tasiromin és az epitasiromin szintézise

Az indolizidinvázis alkaloidok a természetes eredetű vegyületek egyik értékes csoportját alkotják. E vegyületcsalád számos reprezentánsa mint például a (-)-konicein, a (+)-lentiginozin, a (-)-swainsonin, a (+)-kasztanoszpermin, a (+)-szlaframin vagy az (-)-elaekanin C értékes fiziológiás hatású vegyületeként ismert. Ezek az indolizidin vázat tartalmazó alkaloidok tumor- és vírusellenes hatást mutatnak.²⁷⁷

Mind a természetes eredetű indolizidin egységet tartalmazó alkaloid, a *tasiromin* (*Maackia tashiroi*), illetve ennek sztereoizomerje az epitasiromin érdekes biológiai tulajdonságokkal rendelkező vegyületek (99. ábra).²⁷⁷⁻²⁹⁰



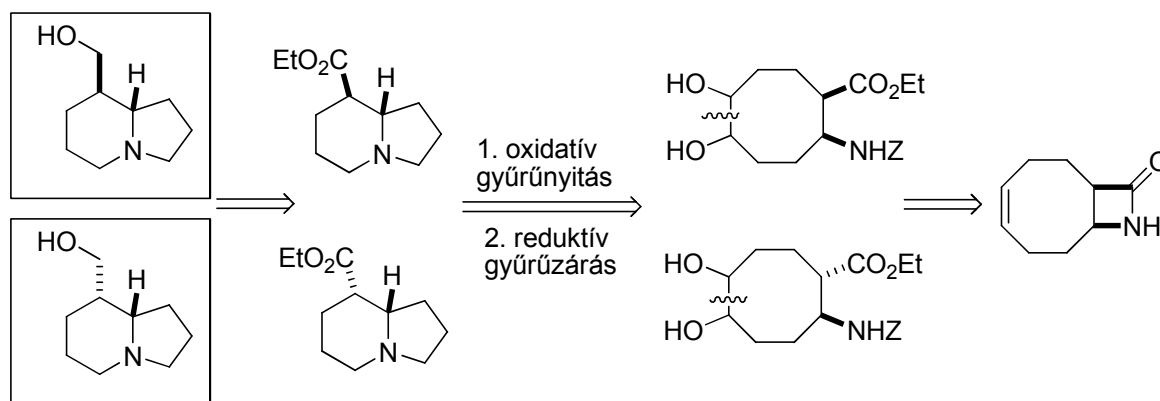
99. ábra A jobbra- illetve balraforgató tasiromin és epitasiromin

Jóllehet, az irodalomban néhány szintetikus eljárás mind a tasiromin, mind pedig az epitasiromin szintézisére is ismert, amely módszerek többsége funkcionális piridin, pirrol, vagy pirrolidin származék továbbalakításán alapszik,²⁷⁸⁻²⁹⁰ érdemesnek tartottuk egy új, könnyen hozzáférhető, egyszerű és hatékony szintézismódszer kidolgozását is e vegyületek előállítására.

A korábban már bemutatott oxidatív gyűrűnyitáson/reduktív gyűrűzáráson alapuló átalakítási technikát (3.1.4.3 alfejezet) terveztük kiterjeszteni a tasiromin, valamint ennek sztereoizomerjének az epitasirominnak a szintézisére.

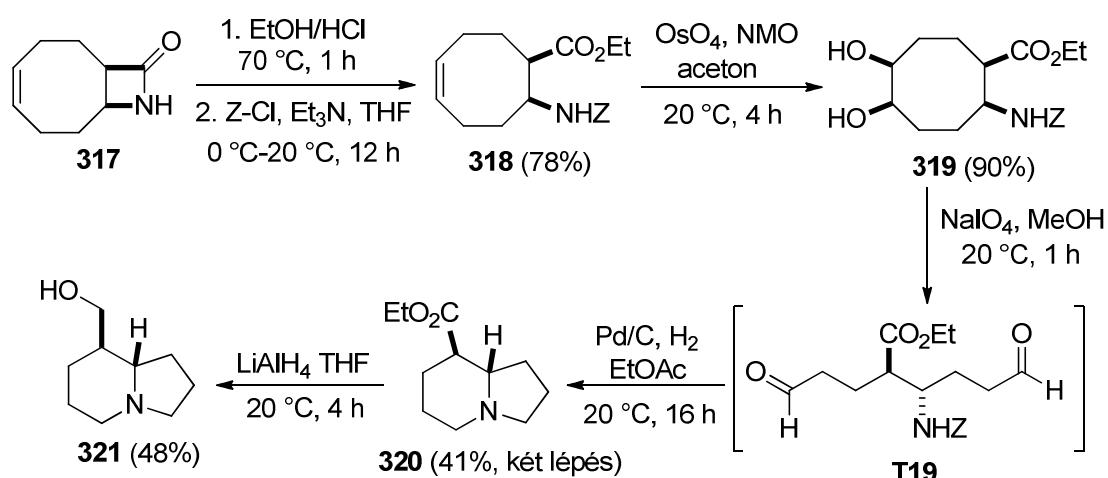
Az elképzelés szerint e két alkaloid a *cisz*- illetve *transz*- ciklooktánvázis dihidroxilezett β -aminoészter oxidatív gyűrűnyitásával majd az ezt követő reduktív gyűrűzárásával és az észter csoport redukciójával lehet előállítható. A kiindulási *cisz*- illetve *transz* ciklooktánvázis aminoészterek előállítására pedig a ciklooktadiénből nyert β -laktám alkalmazható. Az elképzelés retroszintetikus útvonala a 100. ábrán látható.

Az 1,5-ciklooktadiénből nyert **317** β -laktámot a laktám gyűrűnyitás és *N*-Z védelem során a megfelelő **318** aminoészterre alakítottuk át. Ezt követően pedig a **318** *cisz*-aminoésztert OsO_4/NMO jelenlétében a **319** dihidroxilált származékká alakítottuk tovább.



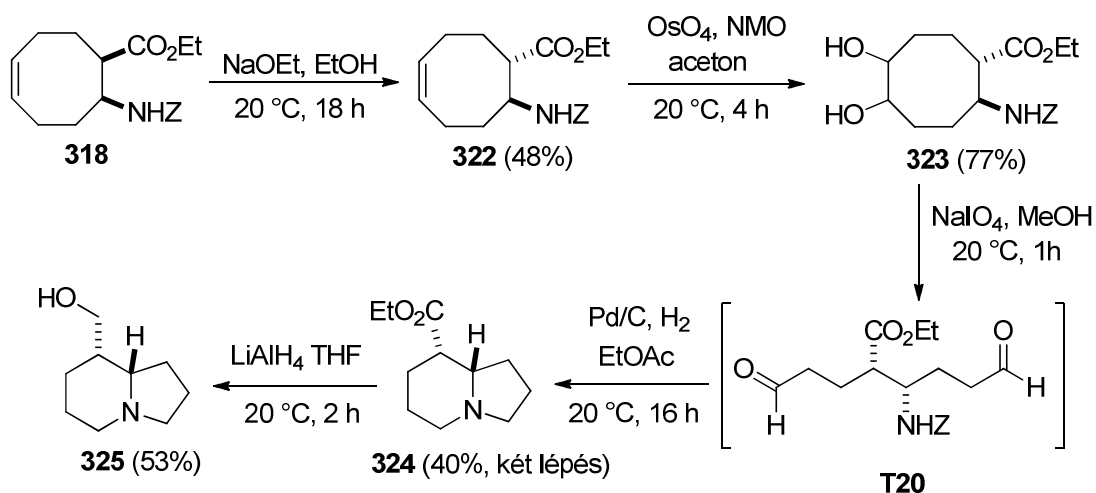
100. ábra A tasiromin és epitasiromin retroszintézise

A következő lépés a dihidroxilezett β -aminoészter oxidatív gyűrűnyitása volt, amelyet NaIO_4 -al hajtottunk végre. A keletkező instabil dialdehyd szintont (**T19**) nem izoláltuk, hanem rögtön továbbalakítottuk. Katalitikus hidrogenolízis körülményei között a Z védőcsoport eltávolításával, majd kondenzáció, és az imin intermedier redukciója és gyűrűzárás révén a biciklusos indolizidinvázaz **320** észterhez jutottunk. Az észter funkció redukciója a racém tasiromint szolgáltatja (**321**) (101. ábra) [31].



101. ábra A tasiromin szintézise

A továbbiakban, az epitasiromin szintéziséhez először a **318** ciklookténvázaz *cisz*- β -aminoészter NaOEt -os epimerizációját végeztük el, miközben a *cisz*- illetve *transz*-aminoészter (**318**, **322**) 1:1 elegyét kaptuk, majd a két izomert kromatográfiásan választottuk el egymástól.



102. ábra Az epitasiromin szintézise

A **322** *transz* β-aminoésztert pedig NMO és OsO₄ jelenlétében a megfelelő dihidroxilált vegyületté alakítottuk át. Az oxidáció ebben az esetben nem volt sztereoszelektív (77% a két izomer összhozama), a két dihidroxilált sztereoizomer elválasztására tett kísérleteink sikertelenek voltak. Mivel a két hidroxilfunkciót tartalmazó szénatom konfigurációja a gyűrűnyitási lépésben megszűnik, így e keveréket használtuk fel a következő lépésben. A **323** hidroxilezett aminoészterekből oxidatív gyűrűnyitást követő redukzív gyűrűzárás folyamán a **T20** intermediereken keresztül a **324** indolizidinvázis aminoészter keletkezett, amelyből az észter csoport redukciójával az epitasiromint (**325**) állítottuk elő (102. ábra) [31].

4. Összefoglalás

Az elmúlt években végzett kutatómunkánk célja regio- és sztereoszelektíven illetve sztereokontrollált módon funkcionalizált aliciklusos β -aminosav származékok szintézise volt racém és enantiomertiszta formában egyaránt. A funkcionálizálásokat a megfelelő telítetlen biciklusos β -laktámokból nyert telítetlen β -aminosavakból kiindulva (**1-7**) a gyűrű C=C kötésének szelektív és kontrollált átalakításaival hajtottuk végre. Kutatómunkánk során, a különböző szelektív funkcionálizási technikák alkalmazásával (sztereoszelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitás, sztereo- és regioszelektív jódlaktonizáció, jódoxazin, illetve jódoxazolidinon képzés, oxidatív gyűrűnyitást követő átalakítások, sztereo- és regioszelektív dipoláris cikloaddíció, sztereoszelektív aziridinálást követő aziridin nyitás, gyűrűnyitó illetve keresztmetatézis, palládium-katalizált keresztkapcsolás) olyan, királis információban gazdag, ciklusos β -aminosav származékok szintéziseit valósítottuk meg, amelyekben a karbonsav funkció valamint az aminocsoport a gyűrű sztereogén C-atomjaihoz kapcsolódnak. Ezen kívül a fenti technikák felhasználásával fluorozott β -aminosav származékok, valamint természetes vegyületek szintézisét is elvégeztük.

1. Ciklusos β -aminosavak funkcionálizálásai a gyűrű C=C kötésének átalakításaival

1.1. Funkcionálizálások sztereoszelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitással

I. A ciklusos β -aminosavak szelektív funkcionálizálását a gyűrű C=C kötésének sztereoszelektív epoxidálásával hajtottuk végre. A biciklusos β -laktámból nyert aminoészter a karbamát funkcióhoz képest *cisz*-szelektív epoxidálása során sztereoszelektíven az *all-cisz*-epoxiciklopentánvázis aminoésztert állítottuk elő, míg az *N*-védett laktám epoxidálása során „ellentett” szelektivitással a *transz*-epoxiszármazékhoz jutottunk, amelyből laktám gyűrűnyitást követően újabb epoxiaminoészter sztereoizomereket izoláltunk [2]. A transzformációk szelektivitását sztérikus illetve hidrogénkötéses tényezőkkel magyaráztuk.

II. A *cisz*- illetve a *transz*-epoxiaminoészterekből aziddal történő regioszelektív oxirán gyűrűnyitás során ortogonálisan védett ciklopentánvázis diaminokarbonsav származékokat állítottunk elő. A reakciók szelektivitását elektronos tényezőkkel magyaráztuk. A racém laktám enzimikus rezolválásával nyert enantiomertiszta aminosavakból kiindulva, a fenti átalakításokat végrehajtva az azido aminoészterek enantiomerjeinek szintézisét is elvégeztük [2].

III. Ciklopentadiénből illetve ciklohexadiénből nyert telítetlen biciklusos β -laktámokból nyert ciklopentán- és ciklohexánvázis β -aminoészterek C=C kötésének az ellentett szelektivitással

történő sztereoszelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitással történő funkcionálizálási stratégia szerint további ortogonálisan védett öt- illetve hattagú aliciklusos diaminokarbonsavszármazékok sztereoizomerjeit állítottuk elő [3-5],^[37].

IV. A sztereoszelektív epoxidálást követő regioszelektív oxirán nyitással történő funkcionálizálási technikával nitril-szubsztituált illetve hidroxilezett hattagú β -aminosavak regio- illetve sztereoizomerjeit szintetizáltuk racém valamint enantiomertiszta formában [5, 8-9].

V. Az epoxiciklohexán származékok regioszelektivitását a gyűrűnyitás során fellépő kedvező diaxiális konformerrel magyaráztuk. A különböző additívek alkalmazásával a ciklohexánvázis epoxiaminoészterek konformációs egyensúlyának befolyásolásával az oxirán gyűrűnyitás regioszelektivitást sikerült megváltoztatni [5].

VI. Az azido- β -aminoészterekből azid-alkin 1,3-dipoláris cikloaddícióval 1,2,3-triazol-szubsztituált ciszpentacin származékok szintéziseit végeztük el. Az azido- β -amino észtereket etil-propioláttal reagáltatva termikus úton katalizátor nélkül is 100%-os regioszelektivitással az 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazol származékokat sikerült előállítani [7].

A termikus illetve Cu(I)-katalizált azid-alkin dipoláris cikloaddícióval számos további triazol-szubsztituált β -aminosav származék regio- és sztereoizomerjeit állítottuk elő racém és enantiomertiszta formában egyaránt [6-7],^[38-40].

1.2. Funkcionálizálások regio- és sztereoszelektív jódlaktonizációval

VII. A ciklohexénvázis β -aminosavakból a regio- és sztereoszelektív jódlaktonizáción alapuló stratégiával telítetlen, hidroxilezett β -aminosav származékok sztereoizomerjeit állítottuk elő. A ciklohexénvázis β -aminosavból KI/I₂ jelenlétében, sztereoszelektíven a megfelelő jódlakton származékot szintetizáltuk, amelyből HI eliminációval a megfelelő telítetlen laktonhoz jutottunk, amelyből pedig NaOEt jelenlétében lakton gyűrűnyitással 0 °C-on az *all-cisz*-hidroxilált β -aminosav származékhoz, 20 °C-on ennek C-1-es epimerjéhez jutottunk. Ezt a funkcionálizálási stratégiát alkalmazva további hidroxilált β -aminoészter regio- és sztereoizomereket állítottunk elő enantiomertiszta formában is [10-12].

1.3. Regio- és sztereoszelektív jódoxazinon illetve jódoxazolidinon képzést követő funkcionálizálások

VIII. Ciklopentán- illetve ciklohexánvázis hidroxilezett ciklusos β -aminosav származékok regio- és sztereoszelektív szintézisét telítetlen öt- illetve hattagú β -aminoészterek jód-indukálta oxazolidinon illetve oxazinon származékok képzésével valósítottuk meg [13-14].

1.4. Sztereokontrollált funkcionálizálások oxidatív gyűrűnyitást követő átalakításokkal

1.4.1. Funkcionalizált karbociklusos β -aminosavak szintézisei

IX. Difunkcionalizált ciszpentacin származékok sztereokontrollált szintéziseit a norbornénvázaz β -aminosavak oxidatív gyűrűnyitásával is végrehajtottuk. A *diexo*-norbornénvázaz β -aminoészter sztereoszelektív dihidroxilálásával nyert származék oxidatív gyűrűnyitásával képződő diformil-aminosav származékot különböző foszforánokkal reagáltatva olefinkötést tartalmazó funkcionizált ciszpentacin származékokhoz jutottunk. Enantiomertiszta norbornén β -aminosavból kiindulva e vegyületek enantiomerjeit is előállítottuk [15].

X. A sztereokontrollált gyűrűnyitási technikán alapuló módszert a *diendo*-norbornénvázaz β -aminosavra is sikeresen kiterjesztettük, aminek eredményeképpen további „*all-cisz*” difunkciós ciszpentacin származékokat készítettünk [16].

1.4.2. Funkcionalizált aciklusos β -aminosavak szintézisei

XI. Monociklusos, telítetlen β -aminosavakból kiindulva, a sztereokontrollált oxidatív gyűrűnyitási stratégia kiválóan alkalmas volt változatosan funkcionizált aciklusos β -aminosav származékok szintéziseire is. Számos származékot racém illetve enantiomertiszta formában e technika felhasználásával állítottunk elő. A *cisz* konfigurációjú ciklusos β -aminosavakból az *anti* térállású, míg a *transz*- β -aminosavakból a *szin* sztereokémiájú nyíltláncú β -aminosav származékokhoz jutottunk. [17-18].

1.4.3. Heterociklusos β -aminosavak szintézisei

XII. Az *N*-heterociklusos β -aminosav származékok előállítására sikeresen alkalmaztuk az oxidatív gyűrűnyitást követő redukzív gyűrűzárási stratégiát. A ciklohexénvázaz β -aminoészter *cisz*-dihidroxilálásával nyert *transz*-dihidroxilált aminoésztert oxidatív gyűrűnyitással a C-C kötéshasítás közben, majd benzil-ammal végzett redukatív aminálással, gyűrűbővüléssel járó gyűrűzárás során hétagú, azepánvázaz β -aminoészterre alakítottuk át [20].

XIII. Az oxidatív gyűrűnyitáson majd redukatív aminálást követő gyűrűzáráson alapuló stratégiát különböző ciklusos β -aminosavakból kiindulva újabb piperidinvázaz, azepánvázaz és *N*-áthidalt biciklusos β -aminosav származékok racémájainak és enantiomerjeinek szintéziseihez is sikeresen alkalmaztuk [19-21].

1.5. Funkcionalizálások 1,3-dipoláros cikloaddícióval

XIV. Az aliciklusos β -aminosavak funkcionizálását a C=C kötésre történő, nitril-oxiddal végzett 1,3-dipoláris cikloaddícióval is elvégeztük és a reakciókörülmények illetve a szubsztrát változtatásával az átalakulások szelektivitását is tanulmányoztuk. A nitroalkánokból Boc₂O-al generált nitril-oxiddal végrehajtott dipoláris cikloaddíció során három izoxazolin gyűrűvel kondenzált ciszpentacin származék regio- és sztereoizomerjét

izoláltuk. Teljes szelektivitást értünk el abban az esetben, amikor nitroalkánokból és PhNCO-ból generált nitril-oxiddal hajtottuk végre a reakciót. A heterogyűrűvel kondenzált vegyületeket enantiomertiszta formában is előállítottuk enantiomer aminosavból illetve azetidionból kiindulva, amelyeket a racém laktám enzim katalizálta nyitásával nyertünk [22-23].

XV. Az izoxazolin vázzal kondenzált β -aminoészterek heterogyűrűjének redukzív nyitásával szelektíven multifunkcionalizált, ciklusos β -aminosav származékok izomerjeit állítottuk elő [24]. A funkcionálizálási technikát kiterjesztettük további ciklusos aminosav származékok transzformációira is.^[42-44]

1.6. Funkcionalizálások sztereoszelektív aziridinálást követő regioszelektív aziridin nyitással

XVI. A telítetlen, ciklusos β -aminosavak funkcionálizálását sztereoszelektív aziridinálást követő aziridin gyűrűnyitással is végrehajtottuk. Az aziridinálási transzformáció sztérikus hatások eredményeképpen a karbamát funkcióhoz viszonyítva „*cisz*-szelektíven” játszódtott le, majd ezt követően regioszelektív aziridin gyűrűnyitás folyamán ortogonálisan védett di- illetve triaminocikloalkánkarboxilátok izomerjeit szintetizáltuk [25].

1.7. Sztereokontrollált funkcionálizálások metatézis reakcióval

XVII. Ruténium tartalmú katalizátorok alkalmazásával, gyűrűnyitó metatézissel, etilén jelenlétében diszubsztituált ciszpentacin származékok sztereokontrollált szintéziseit valósítottuk meg norbornénvázazas illetve oxanorbornénvázazas β -aminosavakból kiindulva [26].

XVIII. Keresztmetatézis reakcióval a divinil-szubsztituált ciszpentacin származékok funkcionálizálását végeztük el [26].

1.8. Funkcionalizálások palládium-katalizált keresztkapcsolásos reakciókkal

XIX. Aril-szubsztituált aliciklusos β -aminosav származékok szintéziseit telítetlen β -aminosavakból kiindulva ezek C=C kötésének átalakításaival, palládium-katalizált keresztkapcsolásos reakció segítségével hajtottuk végre. A Heck-reakció körülményei között elvégzett reakció szubsztrátum függő volt, a különböző karbociklusos β -aminosav izomerek különféle arilezett termékeket szolgáltatnak [27].

2. Fluortartalmú ciklusos β -aminosavak

XX. A különféle funkcionálizálási technikák alkalmazásával fluortartalmú aliciklusos β -aminosav származékok szelektív előállítását is elvégeztük. A szintézisek kulcslépései a hidroxil-fluor illetve oxo-difluor csere voltak. A fluorozásokat a dietilaminokén-trifluorid

(DAST), a *bisz*-(2-metoxietil)aminokén-trifluorid (Deoxofluor[®]) illetve a dietilaminodifluor-szulfínium-tetrafluorborát (XtalFluor-E[®]) reagensekkel hajtottuk végre.

A hidroxil-fluor cserereakciók során a különböző hidroxilezett ciklusos β -aminoészterek esetén tanulmányoztuk a termékmegoszlást. A jódlaktonizáción, a jódoxazin illetve jódoxazolidinon képzésen alapuló szelektív hidroxilezési technikát felhasználva, hidroxil-fluor csere során telítetlen és telített öt- illetve hattagú β -aminoészterek sztereo- és regioizomerjeit szintetizáltuk [11-14].

XXI. A hidroxilezett ciklusos aminoészterek oxidációja során nyert oxoészterekből kiindulva, oxo-difluor cserereakció során difluorozott ciklopentán- illetve ciklohexánvázis β -aminosav származékok sztereo- és regioizomerjeit szintetizáltuk. Enantiomertiszta biciklusos β -laktámból kiindulva a difluorozott aminosav származékok enantiomerjeit is elkészítettük [11-14].

XXII. Az aziridin gyűrűvel kondenzált ciklusos β -aminoészterek aziridin gyűrűjének fluoriddal (XtalFluor-E[®]) történő nyitásával új, hatékony és szelektív módszert dolgoztunk ki a fluor atom ezek cikloalkán vázára történő bevitelére [28].

XXIII. Az XtalFluor-E[®]-al végzett fluoridos aziridin gyűrűnyitást sikeresen kiterjesztettük különböző aziridinvázis vegyületek átalakításaira is, melynek eredményeképpen jó termeléssel képződtek a megfelelő fluortartalmú vegyületek [28].

3. Egyéb módszerek funkcionáliszt β -aminosavak szintézisére

XXIV. A glicin-észterek α -klóriminekre történő addíciójával α,β -diamino észterek sztereoizomerjein keresztül intramolekuláris gyűrűzárással aziridin-aminokarboxilátok sztereoizomerjeit állítottuk elő. Ezekből intramolekuláris aziridin gyűrűnyitást követő gyűrűzárással négytagú, *N*-heteroatomot tartalmazó β -aminoésztereket szintetizáltunk [29-30].

4. Ciklusos β -aminosavak átalakításai természetes vegyületekké. A tasiromin és az epitasiromin szintézise

XXV. A ciklookténvázis *cisz*- β -aminosavból dihidroxilálás során nyert vicinális diol hasításával majd a keletkező intermedier dialdehyd hidrogenolízisével gyűrűzárás során az indolizidinvázis észtert szintetizáltuk, amelyből az észtercsoport redukciójával a tasiromin alkaloidhoz jutottunk. Hasonló útvonalat követve a *transz*-aminoészterből a tasiromin sztereoizomerjét, az epitasiromint állítottuk elő [31].

5. Az eredmények hasznosítása

A királis információkban gazdag, multifunkcionalizált bioaktív vegyületek szintéziseire egyre növekvő igény van, ezért kutatási eredményeink nemcsak tudományos, hanem gyakorlati szempontból is jelentősek lehetnek.

Egyszerű és hatékony szelektív szintézismódszereket dolgoztunk ki a ciklusos β -aminosavak funkcionálisításaira, ennek eredményeként pedig nagyszámú, változatosan szubsztituált nagyfokú kémiai diverzitással rendelkező származékot állítottunk elő. A vegyületeinket illetve a szintézis technikákat sikeresen alkalmaztuk természetes vegyületek előállítására is.

A szintézismódszerek enantiomertiszta származékok előállítására is kiterjeszthetők, valamint ezek egyben méretnövelésre alkalmas eljárások is voltak. Ezen kívül e technikák (pl. fluoriddal történő aziridin gyűrűnyitás, az oxidatív illetve metatézis reakciókkal történő gyűrűtranszformációk) szintetikus kémikusok számára is hasznosítható, olyan általánosan használható módszerek is lehetnek, amelyek széleskörűen alkalmazhatóvá válhatnak más típusú származékok szintéziseihez is.

Az előállított vegyületek bekerültek a Gyógyszerkémiai Intézet vegyületkönyvtárába, valamint érdekes anyagok lehetnek a gyógyszerkutatás számára is. A kutatómunkánk során kidolgozott szintetikus eljárások a gyógyszeripar számára is alkalmazhatóak lehetnek. Az alkalmazott szintézis stratégiák, az általunk előállított vegyületek, számos nemzetközi együttműködésnek az alapját is képezik.

Jóllehet az előállított nagyszámú és változatosan poliszubsztituált, több sztereogén centrumot is tartalmazó ciklusos aminosav származék gyakorlati jelentősége is igen nagy lehet, kutatómunkánk során elsősorban e vegyületek előállítására alkalmazható szelektív és kontrollált szintézisutak kidolgozására fókuszáltunk. A kutatómunkánk során elkészített vegyületek értékét talán az is jelzi, hogy két nemrégiben megjelent átfogó közlemény (Vince, R. Chem. Rev 2012 és Fleet, G. W. J. Amino Acids 2013) kiemelt jelentőségűnek tartott néhányat ezek közül. Az általunk szintetizált változatosan funkcionálisított új ciklusos aminosav származékok biológiai vizsgálatok alapját is képezik.

A kutatási eredményeink szignifikáns módon járulhatnak hozzá nemcsak a tudományterület, hanem a szintetikus szerves kémia módszereinek fejlődéséhez is.

A dolgozatban gyakran használt rövidítések:

AIBN = 2,2'-azobisz(2-metilpropionitril)

Ac = acetil

ACPC = 2-aminociklopentánkarbonsav

AHC = 2-aminociklohexánkarbonsav

Boc = *terc*-butoxikarbonil

CAL-B = *Candida antarctica* lipáz B

CSI = klórszulfonil-izocianát

DAST = dietilaminokén-trifluorid

Deoxofluor[®] = bisz(2-metoxietil)aminokén-trifluorid

DBU = 1,8-diazabicikloundec-7-én

DMAP = 4-dimetilaminopiridin

DMF = *N,N*-dimetilformamid

LDA = litium-diizopropilamid

*m*CPBA = *m*-klórperbenzoesav

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

PCC = piridiníum-klórkromát

PTAB = feniltrimetilammónium-tribromid

p-Ts = *p*-toluolszulfonil

Py = piridin

XtalFluor-E[®] = dietilaminodifluorszulfiníum-tetrafluorborát

Z = benziloxikarbonil

6. Irodalomjegyzék

6.1. Irodalomjegyzék I

I-1: az értekezés alapját alkotó saját közlemények

- [1] Kiss, L.; Fülöp, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1116.
- [2] Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8786.
- [3] Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Synthesis* **2010**, 153.
- [4] Kiss, L.; Szatmári, I.; Fülöp, F. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 463.
- [5] Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4438.
- [6] Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2856.
- [7] Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3599.
- [8] Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2855.
- [9] Kiss, L.; Forró, E.; Martinek, T. A.; Bernáth, G.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5036.
- [10] Forró, E.; Schönstein, L.; Kiss, L.; Vega-Peñaloza, A.; Juaristi, E.; Fülöp, F. *Molecules* **2010**, *15*, 3998.
- [11] Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *26*, 4993.
- [12] Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6528.
- [13] Kiss, L.; Nonn, M.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1164.
- [14] Kiss, L.; Nonn, M.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4070.
- [15] Kiss, L.; Cherepanova, M.; Forró, E.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2102.
- [16] Cherepanova, M.; Kiss, L.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *RSC Advances* **2013**, *3*, 9757.
- [17] Cherepanova, M.; Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 403.
- [18] Cherepanova, M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2515.
- [19] Kiss, L.; Kazi, B.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 339.
- [20] Kazi, B.; Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 82.
- [21] Kazi, B.; Kiss, L.; Forró, E.; Mándity, I.; Fülöp, F. *Arkivoc* **2010**, ix, 31.
- [22] Kiss, L.; Nonn, M.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2605.
- [23] Nonn, M.; Kiss, L.; Forró, E.; Mucsi, Z.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4079.
- [24] Nonn, M.; Kiss, L.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 100.
- [25] Nonn, M.; Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8511.
- [26] Kiss, L.; Kardos, M.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1283.
- [27] Nonn, M.; Kiss, L.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *RSC Advances* **2015**, *5*, 13628.

- [28] Nonn, M.; **Kiss, L.**; Sillanpää, R.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2015**, DOI: 10.1021/-acs.orglett.5b00182
- [29] **Kiss, L.**; Mangelinckx, S.; Sillanpää, R.; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7199.
- [30] **Kiss, L.**; Mangelinckx, S.; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4399.
- [31] **Kiss, L.**; Forró, E.; Fülöp, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**.

I-2: az értekezéshez kapcsolódó egyéb saját közlemények

- [32] **Kiss, L.**; Forró, E.; Fülöp, F. *Synthesis of Carbocyclic β -Amino Acids. Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*. Vol. 1, Ed. Hughes, A. B. Wiley: Weinheim, **2009**; pp 367.
- [33] **Kiss, L.**; Fülöp, F. *Synlett* **2010**, 1302.
- [34] **Kiss, L.** *Magy. Kém. Foly.* **2011**, 117, 17.
- [35] **Kiss, L.** *Magyar Kémikusok Lapja* **2009**, LXIV, 5, 148.
- [36] **Kiss, L.**; Forró, E.; Bernáth, G.; Fülöp, F. *Synthesis* **2005**, 1265.
- [37] **Kiss, L.**; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Nucleic Acids Symposium Series* **2008**, 52, 551.
- [38] **Kiss, L.**; Forró, E.; Fülöp, F. *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 220.
- [39] Ötvös, S. B.; Mándity, I. M.; **Kiss, L.**; Fülöp, F. *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 800.
- [40] Ötvös, S.; Georgiádes, Á.; Mándity, I.; **Kiss, L.**; Fülöp, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1508.
- [41] Palkó, M.; **Kiss, L.**; Fülöp, F. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 3063.
- [42] **Kiss, L.**; Nonn, M.; Fülöp, F. *Synthesis* **2012**, 44, 1951.
- [43] Nonn, M.; **Kiss, L.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2012**, 68, 9942.
- [44] Nonn, M.; **Kiss, L.**; Hänninen, M. M.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Chem. Biodiv.* **2012**, 9, 2571.
- [45] Callebaut, G.; Mangelinckx, S.; **Kiss, L.**; Sillanpää, R.; Fülöp, F.; De Kimpe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2326.
- [46] Callebaut, G.; Colpaert, F.; Nonn, M.; **Kiss, L.**; Sillanpää, R.; Törnroos, K.W.; Fülöp, F.; De Kimpe, N.; Mangelinckx, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3393.
- [47] Nonn, M.; **Kiss, L.**; Forró, E.; Sillanpää, R.; Mucsi, Z.; Fülöp, F. *Magy. Kém. Foly.* **2013**, 119, 151.
- [48] **Kiss, L.**; Cherepanova, M.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2015**, DOI: 10.1016/j.tet.2015.01.060.

I-3: egyéb saját közlemények

- [49] Rahman, M.; Inman, M.; **Kiss, L.**; Janssen, L. *Acta Physiologica* **2012**, 205, 279.
- [50] Jost, N.; Kohajda, Z.; Kristof, A. A.; Kovacs, P. P.; Husti, Z.; Juhasz, V.; **Kiss, L.**; Varro, A.; Virag, L.; Bacsko, I. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 3675.
- [51] Nagy, N.; Marton, Z.; **Kiss, L.**; Varro, A.; Nanasi, P. P.; Toth, A. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 3622.
- [52] Davis, K. A.; Samson, S. E.; Hammel, K. E.; **Kiss, L.**; Fülöp, F.; Grover, A. K. *J. Cell. Mol. Med.* **2009**, 13, 1775.

6.2. Irodalomjegyzék II

- ⁵³ Fülöp, F. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2181.
- ⁵⁴ Konishi, M.; Nishio, M.; Saitoh, K.; Miyaki, T.; Oki, T.; Kawaguchi, H. *J. Antibiotics* **1989**, 42, 1749.
- ⁵⁵ Oki, T.; Hirano, M.; Tomatsu, K.; Numata, K.; Kamei, H. *J. Antibiotics* **1989**, 42, 1756.
- ⁵⁶ Iwamoto, T.; Tsujii, E.; Ezaki, M.; Fujie, A.; Hashimoto, S.; Okuhara, M.; Kohsaka, M.; Imanaka, H.; Kawabata, K.; Inamoto, Y.; Sakane, K. *J. Antibiotics* **1990**, 43, 1.
- ⁵⁷ Kawabata, K.; Inamoto, Y.; Sakane, K.; Iwamoto, T.; Hashimoto, S. *J. Antibiotics* **1990**, 43, 513.
- ⁵⁸ Mittendorf, J.; Kunisch, F.; Matzke, M.; Militzer, H-C.; Schmidt, A.; Schönfeld, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 433.
- ⁵⁹ *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*. Vol. 1, Ed. Hughes, A. B. Wiley: Weinheim, **2009**, vol 1-6.
- ⁶⁰ Singh, R.; Vince, R. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 4642.
- ⁶¹ Kudo, F.; Miyanaga, A.; Eguchi, T. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1056.
- ⁶² Park, K. H.; Kurth, M. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8629.
- ⁶³ Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7991.
- ⁶⁴ Hamersak, Z.; Roje, M.; Avdagic, A.; Sunjic, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 635.
- ⁶⁵ Risseuw, M.; Overhand, M.; Fleet, G. W. J.; Simone, M. I. *Amino Acids* **2013**, 45, 613.
- ⁶⁶ Kuhl, A.; Hahn, M. G.; Domic, M.; Mittendorf, J. *Amino Acids* **2005**, 29, 89.
- ⁶⁷ Ding, F-X.; Shen, H. C.; Wilsie, L. C.; Krsmanovic, M. L.; Taggart, A. K.; Ren, N.; Cai, T-Q.; Wang, J.; Tong, X.; Holt, T. G.; Chen, Q.; Waters, M. G.; Hammond, M. L.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3372.
- ⁶⁸ Imbriglio, J. E.; DiRocco, D.; Bodner, R.; Raghavan, S.; Chen, W.; Marley, D.; Esser, C.; Holt, T. G.; Wolff, M. S.; Taggart, A. K. P.; Waters, M. G.; Tata, J. R.; Colletti, S. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2721.

- ⁶⁹ Allwein, S. P.; Roemmele, R. C.; Haley, Jr., J. J.; Mowrey, D. R.; Petrillo, D. E.; Reif, J. J.; Gingrich, D. E.; Bakale, R. P. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 148.
- ⁷⁰ Gomes, P. B.; Nett, M.; Dahse, H-M.; Hertweck, C. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1461.
- ⁷¹ Schmidt, D.; Smenton, A.; Raghavan, S.; Shen, H.; Ding, F-X.; Carballo-Jane, E.; Luell, S.; Ciecko, T.; Holt, T. G.; Wolff, M.; Taggart, A.; Wilsie, L.; Krsmanovic, M.; Ren, N.; Blom, D.; Cheng, K.; McCann, P. E.; Waters, M. G.; Tata, J.; Colletti, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3426.
- ⁷² Ott, G. R.; Asakawa, N.; Lu, Z.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Vaddi, K.; Qian, M.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Traskos, J. M.; Decicco, C. P.; Duan, J. J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 694.
- ⁷³ Porter, E. A.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11516.
- ⁷⁴ Chandrasekhar, S.; Sudhakar, A.; Kiran, M. U.; Babu, B. N.; Jagadeesh, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7368.
- ⁷⁵ Cellis, S.; Gorrea, E.; Nolis, P.; Illa, O.; Ortuno, R. M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 861.
- ⁷⁶ Martinek, T. A.; Fülöp, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 687.
- ⁷⁷ Berlicki, L.; Pilsl, L.; Wéber, E.; Mándity, I. M.; Cabrele, C.; Martinek, T.; Fülöp, F.; Reiser, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2208.
- ⁷⁸ Lee, W.; Kwon, S.; Kang, P.; Guzei, I. A.; Choi, S. H. **2014**, *12*, 2641.
- ⁷⁹ Mándity, I. M.; Monsignori, A.; Fülöp, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4591.
- ⁸⁰ Choi, S. H.; Ivancic, M.; Guzei, I. A.; Gellman, S. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3464.
- ⁸¹ Berlicki, L.; Kaske, M.; Gutiérrez-Abad, R.; Bernhardt, G.; Illa, O.; Ortuño, R. M.; Cabrele, C.; Buschauer, A.; Reiser, O. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8422.
- ⁸² Omura, S.; Murata, M.; Imamura, N.; Iwai, Y.; Tanaka, H.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1324.
- ⁸³ Kawahata, Y.; Takatsuto, S.; Ikekawa, N.; Murata, M.; Omura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3102.
- ⁸⁴ Sadowsky, J. D.; Fairlie, W. D.; Hadley, E. B.; Lee, H-S.; Umezawa, N.; Nikolovska-Coleska, Z.; Wang, S.; Huang, D. C. S.; Tomita, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 139.
- ⁸⁵ Wang, G. T.; Chen, Y.; Wang, S.; Gentles, R.; Sowin, T.; Kati, W.; Muchmore, S.; Giranda, V.; Stewart, K.; Sham, H.; Kempf, D.; Laver, W. G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1192.
- ⁸⁶ Hasenoehrl, A.; Galić, T.; Ergović, G.; Maršić, N.; Skerlev, M.; Mittendorf, M.; Geschke, U.; Schmidt, A.; Schoenfeld, W. *Antimicrob Agents Chemother.* **2006**, *50*, 3011.

- ⁸⁷ Griebenov, N. Medicinal chemistry of alicyclic beta-amino acids. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry* **2011**, 4, 175.
- ⁸⁸ Petraitiene, R.; Petraitis, V.; Kelaher, A. M.; Sarafandi, A. A.; Mickiene, D.; Groll, A. H.; Sein, T.; Bacher, J.; Walsh, T. J. *Antimicrob Agents Chemother.* **2005**, 49, 2084.
- ⁸⁹ Klein, L. L.; Li, L.; Chen, H-J.; Curty, C. B.; DeGoey, D. A.; Grampovnik, D. J.; Leone, C. L.; Thomas, S. A.; Yeung, C. M.; Funk, K. W.; Kishore, V.; Lundell, E. O.; Wodka, D.; Meulbroek, J. A.; Alder, J. D.; Nilius, A. M.; Lartey, P. A.; Plattner, J. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1677.
- ⁹⁰ Migawa, M. T.; Risen, L. M.; Griffey, R. H.; Swayze, E. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3429.
- ⁹¹ Ichikawa, Y.; Hirata, K.; Ohbayashi, M.; Isobe, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3241.
- ⁹² Bunnage, M. E.; Davies, S. G.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Withey, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2763.
- ⁹³ Steger, M.; Hubschwerlen, C.; Schimdt, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2537.
- ⁹⁴ Hilpert, H.; Mauser, H.; Humm, R.; Anselm, L.; Kuehne, H.; Hartmann, G.; Gruener, S.; Banner, D. W.; Benz, J.; Gsell, B.; Kuglstatter, A.; Stihle, M.; Thoma, R.; Sanchez, R. A.; Iding, H.; Wirz, B.; Haap, W. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 9789.
- ⁹⁵ Boblieva, O.; Bokaldere, R.; Gailite, V.; Kaula, I.; Ikaunieks, M.; Duburs, G.; Petrovska, R.; Mandrika, I.; Klovins, J.; Loza, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3654.
- ⁹⁶ Ott, G. R.; Asakawa, N.; Lu, Z.; Anand, R.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Vaddi, K.; Qian, M.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Trzaskos, J. M.; Duan, J. J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1577.
- ⁹⁷ Lu, Z.; Ott, G. R.; Annad, R.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Vaddi, K.; Qian, M.; Newton, R. C.; Christ, D. D.; Trzaskos, J.; Duan, J. J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1958.
- ⁹⁸ Duan, J. J. W.; Chen, L.; Lu, Z.; Jiang, B.; Asakawa, N.; Sheppeck, J. E.; Liu, R. Q.; Covington, M. B.; Pitts, W.; Kim, S. H.; Decicco, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 266.
- ⁹⁹ Brown, J. R.; Nishimura, Y.; Esko, J. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 532.
- ¹⁰⁰ Volpini, R.; Buccioni, M.; Dal Ben, D.; Lambertucci, C.; Lammi, C.; Marucci, G.; Ramadori, A. T.; Klotz, K. N.; Cristalli, G. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7897.
- ¹⁰¹ Kasiganesan, H.; Wright, G. L.; Chiacchio, M. A.; Gumina, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5347.
- ¹⁰² Rompaey, P.; Jacobson, K. A.; Gross, A. S.; Gao, Z-G.; Van Calenbergh, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 973.

- ¹⁰³ DeNinno, M. P.; Masamune, H.; Chenard, L. K.; DiRico, K. J.; Eller, C.; Etienne, J. B.; Tickner, J. E.; Kenendy, S. P.; Knight, D. R.; Kong, J.; Oleynek, J. J.; Tracey, W. R.; Hill, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2525.
- ¹⁰⁴ Jeong, L. S.; Kim, M. J.; Kim, H. O.; Gao, Z. G.; Kim, S-K.; Jacobson, K. A.; Chun, M. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4851.
- ¹⁰⁵ Efimov, V. A.; Buryakova, A. A.; Chakhmakhcheva, O. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1013.
- ¹⁰⁶ Giri, A. G.; Jogdand, G. F.; Rajamohanan, P. R.; Pandey, S. K.; Ramana, C. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *13*, 2656.
- ¹⁰⁷ Karpf, M.; Trussardi, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5760.
- ¹⁰⁸ Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Orita, H.; Uchimaru, T.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12616.
- ¹⁰⁹ Kamimura, A.; Nakano, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3133.
- ¹¹⁰ Sullivan, B.; Carrera, I.; Drouin, M.; Hudlicky, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4229.
- ¹¹¹ Trost, B. M.; Zhang, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3759.
- ¹¹² Zhu, S.; Yu, S.; Wang, Y.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4656.
- ¹¹³ Mukaiyama, T.; Ishikawa, H.; Koshino, H.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17789.
- ¹¹⁴ Chena, C-A.; Fang, J-M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7687.
- ¹¹⁵ Mukaiyama, T.; Ishikawa, H.; Koshino, H.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17789.
- ¹¹⁶ Alagiri, K.; Furutachi, M.; Yamatsugu, K.; Kumagai, N.; Watanabe, T.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4019.
- ¹¹⁷ Udumula, V.; Chittapragada, M.; Marble, J. B.; Dayton, D. L.; Ham, Y. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4713.
- ¹¹⁸ Albohy, A.; Mohan, S.; Zheng, R. B.; Pinto, B. M.; Cairo, C. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2817.
- ¹¹⁹ Kongkamnerd, J.; Cappelletti, L.; Prandi, A.; Seneci, P.; Rungrotmongkol, T.; Jongaroonngamsang, N.; Rojsitthisak, P.; Frece, V.; Milani, A.; Cattoli, G.; Terregino, C.; Capua, I.; Beneduce, L.; Gallotta, A.; Pengo, P.; Fassina, G.; Miertus, S.; De-Eknamkul, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2152.
- ¹²⁰ Sartori, A.; Dell'Amico, L.; Battistini, L.; Curti, C.; Rivara, S.; Pala, D.; Kerry, P. S.; Pelosi, G.; Casiraghi, G.; Rassud, G.; Zanardi, F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1561.
- ¹²¹ Schade, D.; Kotthaus, J.; Riebling, L.; Kotthaus, J.; Fielitz, H. M.; Raasch, W.; Koch, O.; Seidel, N.; Schmidtke, M.; Clement, B. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 759.

- ¹²² Chen, C-L.; Lin, T-C.; Wang, S-Y.; Shie, J-J.; Tsai, K-C.; Cheng, Y-S. E.; Jan, J. T.; Lin, C. J.; Fang, J. M.; Wong, C-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *81*, 106.
- ¹²³ Cheng, T. J. R.; Weinheimer, S.; Tarbet, E. B.; Jan, J. T. Cheng, Y. S. E.; Shie, J. J.; Chen, C. L.; Chen, C. A.; Hsieh, W. C.; Huang, P. W.; Lin, W. H.; Wang, S. Y.; Fang, J. M.; Hu, O. Y. P.; Wong, C. H. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8657.
- ¹²⁴ Wyatt, P. G.; Coomber, B. A.; Evans, D. N.; Jack, T. I.; Fulton, H. E.; Wonacott, A. J.; Colman, P.; Varghese, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 669.
- ¹²⁵ Kerrigan, S. A.; Pritchard, R. G.; Smith, P. W.; Stoodley, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8889.
- ¹²⁶ Yi, X.; Guo, Z.; Chu, F. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1465.
- ¹²⁷ Honda, T.; Kubo, S.; Masuda, T.; Arai, A.; Kobayashi, Y.; Yamashita, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2938.
- ¹²⁸ Shie, J-J.; Fang, J-M.; Lai, P-T.; Wen, W-H.; Wang, S-Y.; Cheng, Y-S. E.; Tsai, K-C.; Yang, A-S.; Wong, C-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17959.
- ¹²⁹ Liu, K-C.; Lee, P. S.; Wang, S-Y.; Cheng, Y-S. E.; Fang, J-M.; Wong, C-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4796.
- ¹³⁰ Wen, W-H.; Wang, S-Y.; Tsai, K-C.; Cheng, Y-S. E.; Yang, A-S.; Fang, J-M.; Wong, C-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4074.
- ¹³¹ Zhu, X-B.; Wang, M.; Wang, S.; Yao, Z-Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2041.
- ¹³² Calveras, J.; Nagai, Y.; Sultana, I.; Ueda, Y.; Higashi, T.; Shoji, M.; Sugai, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4284.
- ¹³³ Clarke, P. A.; Mistrya, N.; Thomasb, G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 529.
- ¹³⁴ Masuda, T.; Yoshida, S.; Arai, M.; Kaneko, S.; Yamashita, M.; Honda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 1386.
- ¹³⁵ Allevi, P.; Rota, P.; Agnolin, I. S.; Gregorio, A.; Anastasia, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4065.
- ¹³⁶ Liu, K. C.; Fang, J. M.; Jan, J. T.; Cheng, T. J. R.; Wang, S. Y.; Yang, S. T.; Cheng, Y. S. E.; Wong, C. H. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8493.
- ¹³⁷ Feng, F.; Shin, W. J.; Zhu, X.; Li, J.; Ye, D.; Wang, J.; Zheng, M.; Zuo, J. P.; No, k. T.; Liu, X.; Zhu, W.; Tang, W.; Seong, B. L.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 671.
- ¹³⁸ Lin, C. H.; Chang, T. C.; Das, A.; Fang, M. Y.; Hung, H. C.; Hsu, K. C.; Yang, J. M.; von Itzstein, M.; Mong, K. K. T.; Hsu, T. A.; Lin, C. C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3943.
- ¹³⁹ Zhang, Y.; Albohy, A.; Zou, Y.; Smutova, V.; Pshezhetsky, A. P. Cairo, C. W. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2948.

- ¹⁴⁰ Mooney, C. A.; Johnson, S. A.; Hart, P.; van Ufford, L. Q.; de Haan, C. A. M.; Moret, E. E.; Martin, N. I. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3154.
- ¹⁴¹ Cho, J. J. H.; Bernard, D. L.; Sidwell, R. W.; Kern, E. R.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1140.
- ¹⁴² Perez-Castro, I. I.; Caamano, O.; Fernandez, F.; Garcia, M. D.; Lopez, C.; De Clercq, E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3805.
- ¹⁴³ Pradere, U.; Roy, V.; McBrayer, T. R.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9044.
- ¹⁴⁴ Broggi, J.; Kumamoto, H.; Berteina-Raboin, S.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, S. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1880.
- ¹⁴⁵ Yu, J. W. W.; Fu, L.; He, W.; Wang, Y.; Chai, B.; Song, C.; Chang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *63*, 739.
- ¹⁴⁶ Li, L.; Zheng, M.; Tang, W.; He, P.-L.; Zhu, W.; Li, T.; Zuo, J.-P.; Liu, H.; Jianga, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5009.
- ¹⁴⁷ Weiwer, M.; Chen, C.; Kemp, M. M.; Linhardt, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2611.
- ¹⁴⁸ Mohan, S.; McAtamney, S.; Haselhorst, T.; von Itzstein, M.; Pinto, B. M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7377.
- ¹⁴⁹ Chand, P.; Babu, Y. S.; Bantia, S.; Rowland, S.; Dehghani, A.; Kotian, P. L.; Hutchison, T. L.; Ali, S.; Brouillette, W.; El-Kattan, Y.; Lin, T.-H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1919.
- ¹⁵⁰ Yi, X.; Guo, Z.; Chu, F. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1465.
- ¹⁵¹ Lu, W. J.; Chen, Y. L.; Ma, W. P.; Zhang, X. Y.; Luan, F.; Liu, M. C.; Chen, X. G.; Hu, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 569.
- ¹⁵² Oakley, A. J.; Barrett, S.; Peat, T. S.; Newman, J.; Streltsov, V. A.; Waddington, L.; Saito, T.; Tashiro, M.; McKimm-Breschkin, J. L. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6421.
- ¹⁵³ Chand, P.; Bantia, S.; Kotian, P. L.; El-Kattan, Y.; Lin, T.-H.; S. Babu, Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *13*, 4071.
- ¹⁵⁴ Bromba, C. M.; Mason, J. W.; Brant, M. G.; Chan, T.; Lunke, M. D.; Petric, M.; Boulanger, M. J.; Wulff, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 7137.
- ¹⁵⁵ Cui, Y.; Jiao, Z.; Gong, J.; Yu, Q.; Zheng, X.; Quan, J.; Luo, M.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4.
- ¹⁵⁶ Bunnage, M. E.; Ganesh, T.; Masesane, I. B.; Orton, D.; Steel, P. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 239.
- ¹⁵⁷ Masesane, I. B.; Steel, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5007.
- ¹⁵⁸ Chola, J.; Masesane, I. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5680.

- ¹⁵⁹ Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745.
- ¹⁶⁰ Aina, T.; Wang, Y. G.; Tokoro, Y.; Kobayashi, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 655.
- ¹⁶¹ Yang, M.; Ye, W.; Schneller, S. W. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3993.
- ¹⁶² Rajappan, V. P.; Schneller, S. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5199.
- ¹⁶³ Ando, T.; Iwata, M.; Zulfiqar, F.; Miyamoto, T.; Nakanishi, M.; Kitad, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3809.
- ¹⁶⁴ Tardibono, L. P.; Miller, M. J.; Balzarini, J. *Tetrahedron* **2011**, 67, 825.
- ¹⁶⁵ Aubin, Y.; Audran, G.; Montia, H.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 374.
- ¹⁶⁶ Douadi, A.; Brémond, P.; Lanez, T.; Pannecouque, C.; Audran, G. *Synlett* **2011**, 111.
- ¹⁶⁷ Hamon, N.; Uttaro, J. P.; Mathé, C.; Périgaud, C. *Bioorganic Chemistry* **2010**, 38, 275.
- ¹⁶⁸ Zhou, J.; Yang, M.; Akdag, A.; Wang, H.; Schneller, S. W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 433.
- ¹⁶⁹ Wu, J.; Yu, W.; Fu, L.; He, W.; Wang, Y.; Chai, B.; Song, C.; Chang, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 739.
- ¹⁷⁰ Wang, J.; Jin, Y.; Rapp, K. L.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1828.
- ¹⁷¹ Rawal, R. K.; Singh, U. S.; Chavre, S. N.; Wang, J.; Sugiyama, M.; Hung, W.; Govindarajan, R.; Korba, B.; Tanaka, Y.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 503.
- ¹⁷² Li, W.; Yin, X.; Schneller, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 220.
- ¹⁷³ Singh, U. S.; Mishra, R. C.; Shankar, R.; Chu, C. K. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3917.
- ¹⁷⁴ Daluge, S. M.; Good, S. S.; Faletto, M. B.; Miller, W. H.; Wayne, H.; St. Clair, M. H.; Boone, L. R.; Tisdale, M.; Parry, N. P.; Reardon, J. E.; Dornsife, R. E.; Averett, D. R.; Krenitsky, T. A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 1082.
- ¹⁷⁵ Faletto, M. B.; Miller, W. H.; St. Clair, E. P.; Garvey, M. H.; Daluge, S. M.; Good, S. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 1099.
- ¹⁷⁶ Boyle, G. A.; Edlin, C. D.; Li, Y.; Liotta, D. C.; Morgans, G. L.; Musonda, C. C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1870.
- ¹⁷⁷ Raju, G.; Rao, J. P.; Rao, B. V. *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 861.
- ¹⁷⁸ Pathak, T. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1623.
- ¹⁷⁹ Mackman, R. L.; Zhang, L.; Prasad, V.; Boojamra, C. G.; Douglas, J.; Grant, D.; Hiu, H.; Kim, C. U.; Laflamme, G.; Parrish, J.; Stoycheva, A. D.; Swaminathan, S.; Wang, K. Y.; Cihlar, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5519.
- ¹⁸⁰ Kim, H. O.; Park, Y. H.; Moon, H. R.; Jeomg, L. S. *Bioorg. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2403.
- ¹⁸¹ Li, Z. S.; Qiao, R. P.; Yang, Z. J.; Zhang, L. R.; Zhang, L. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1056.

- ¹⁸² Vina, D.; Wu, T.; Renders, M.; Laflamme, G.; Herdewijn, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2634.
- ¹⁸³ Kumar, T. S.; Madsen, A. S.; Wengel, J.; Hrdlicka, P. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4188.
- ¹⁸⁴ Ahmadibeni, Y.; Parang, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4483.
- ¹⁸⁵ Charafeddine, A.; Chapuis, H.; Strazewski, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2787.
- ¹⁸⁶ O'Mahony, G.; Sundgren, A.; Svensson, S.; Grotli, M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6901.
- ¹⁸⁷ Saneyoshi, H.; Benoit, Y. M.; Choi, Y.; Strazewski, P.; Marquez, V. E. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9435.
- ¹⁸⁸ Choi, Y.; George, C.; Strazewski, P.; Marquez, V. E. *Org. Lett.* **2002**, 4, 589.
- ¹⁸⁹ Okuda, K.; Hirota, T.; Kingery, D. A.; Nagasawa, H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2609.
- ¹⁹⁰ Ludek, O. R.; Meier, C. *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids* **2005**, 24, 683.
- ¹⁹¹ Ludek, O. R.; Balzarini, J.; Meier, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 932.
- ¹⁹² Fülöp, F.; Palkó, M.; Forró, E.; Dervarics, M.; Martinek, T. A.; Sillanpää, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 15, 3214.
- ¹⁹³ Szakonyi, Z.; Gyónfalvi, S.; Forró, E.; Hetényi, A.; De Kimpe, N.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 18, 4017.
- ¹⁹⁴ Palkó, M.; Sándor, E.; Sohár, P.; Fülöp, F. *Monats. Chem.* **2005**, 136, 2051.
- ¹⁹⁵ Kobayashi, S.; Kamiyama, K.; Ohno, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1169.
- ¹⁹⁶ Apella, D. H.; LePlae, P. R.; Raguse, T. L.; Gellman, S. H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4766.
- ¹⁹⁷ Songis, O.; Didierjean, C.; Martinez, J.; Calmes, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2135.
- ¹⁹⁸ Benedek, G.; Palkó, M.; Wéber, E.; Martinek, T. A.; Forró, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 21, 3724.
- ¹⁹⁹ Benedek, G.; Palkó, M.; Wéber, E.; Martinek, T. A.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2220.
- ²⁰⁰ Palkó, M.; Benedek, G.; Forró, E.; Wéber, E.; Hänninen, M.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 957.
- ²⁰¹ Wipf, P.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8747.
- ²⁰² Juaristi, E.; Soloshonok, V. A. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* (2nd edition) Wiley-VCH, New York, **2005**.
- ²⁰³ Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, **2002**, Wiley-VCH: Weinheim.
- ²⁰⁴ Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887.
- ²⁰⁵ Pellisier, H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1509.

- ²⁰⁶ Stankovic, S.; D'hooghe, M.; Catak, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N.; Ha, H-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643.
- ²⁰⁷ Fustero, S.; Simon-Fuentes, A.; Barrio, P.; Haufe, G. *Chem. Rev.* **2014**, doi: 10.1021/cr500182a.
- ²⁰⁸ Kress, S.; Blechert, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4389.
- ²⁰⁹ Chippindale, A. M.; Davies, S. G.; Iwamoto, K.; Parkin, R. M.; Smethurst, C. A. P.; Smith, A. D.; Rodriguez-Solla, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3253.
- ²¹⁰ Gardiner, J.; Anderson, K. H.; Downard, A.; Abell, A. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3375.
- ²¹¹ Perlmutter, P.; Rose, M.; Vounatsos, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *4*, 756.
- ²¹² Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Luis Acena, J.; Fernandez, B.; Asensio, A.; Sanz-Cervera, J. F.; del Pozo, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3414.
- ²¹³ Evans, C. D.; Mahon, M. F.; Andrews, P. C.; Muir, J.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6276.
- ²¹⁴ Davis, F. A.; Theddu, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3815.
- ²¹⁵ Tietze, L. F.; Ila, H.; Bell, H. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453.
- ²¹⁶ Lyons, T. W.; Sanford, M. S.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- ²¹⁷ Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127.
- ²¹⁸ Magano, B.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.
- ²¹⁹ Mehta, V. P.; van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4925.
- ²²⁰ Kambe, N.; Iwasaki, T.; Terao, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937.
- ²²¹ Zhang, D. W.; Zhao, X.; Hou, J. L.; Li, Z. T. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5271.
- ²²² Ruffoni, A.; Ferri, N.; Bernini, S. K.; Ricci, C.; Corsini, A.; Maffucci, I.; Clerici, F.; Contini, A. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2953.
- ²²³ Brik, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1661.
- ²²⁴ Kamlet, A. S.; Préville, C.; Farley, K. A.; Piotrowski, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10607.
- ²²⁵ Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F.; Young, R. J.; Pickett, S. D. *Drug Discov. Today* **2011**, *16*, 164.
- ²²⁶ Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.
- ²²⁷ Whisler, M. C.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1207.
- ²²⁸ Miura, T.; Harumashi, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 741.
- ²²⁹ Sridharan, V.; Menendez, J. C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4303.
- ²³⁰ Davies, S. G.; Durbin, M. J.; Hartman, S. J.; Matsuno, A.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Thomson, J. E.; Toms, S. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2870.

- ²³¹ Abraham, E.; Davies, S. G.; Docherty, A. J.; Ling, K. B.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Thomson, J. E.; Toms, S.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1356.
- ²³² Pan, D.; Joao, N. *Synlett* **2010**, 1577.
- ²³³ Muzart, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6735.
- ²³⁴ McCartney, D.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122.
- ²³⁵ Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications, Imperial College Press, London **2012**. Edited by Gouverneur, V. and Müller, K.
- ²³⁶ Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.
- ²³⁷ Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- ²³⁸ Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303.
- ²³⁹ Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013.
- ²⁴⁰ Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- ²⁴¹ O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071.
- ²⁴² Qiu, X-L.; Meng, W-D.; Qing, F-L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6711.
- ²⁴³ Sutherland, A.; Willis, C. L. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 621.
- ²⁴⁴ Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 127.
- ²⁴⁵ Milanole, G.; Couve-Bonnaire, S.; Bonfanti, J. F.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 212.
- ²⁴⁶ Qiu, X-L.; Qing, F-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3261.
- ²⁴⁷ Acena, J. L.; Sorochinsky, A. E.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *155*, 21.
- ²⁴⁸ Aceña, J. L.; Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *Synthesis* **2012**, *44*, 1591.
- ²⁴⁹ Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 567.
- ²⁵⁰ Lu, H.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7404.
- ²⁵¹ Acena, J. L.; Simon-Fuentes, A.; Fustero, S. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *14*, 928.
- ²⁵² Mikami, K.; Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Acena, J. L.; Soloshonok, V.; Sorochinsky, A. *Synthesis* **2011**, 304.
- ²⁵³ March, T. L. ; Johnston, M. R. ; Duggan, P. J. ; Gardiner, J. *Chem. Biodiv.* **2012**, *9*, 2410.
- ²⁵⁴ Hook, D. F.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 691.
- ²⁵⁵ Tarui, A.; Sato, K.; Omote, M.; Kumadaki, I.; Ando, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2733.

- ²⁵⁶ Salwiczek, M.; Nyakatura, E. K.; Gerling, U. I. M.; Ye, S.; Koksche, B. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 2135.
- ²⁵⁷ Capone, S.; Kieltsch, I.; Flögel, O.; Lelais, G.; Togni, A.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*. **2008**, *91*, 2035.
- ²⁵⁸ Yoder, N. C.; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 335.
- ²⁵⁹ Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. F.; Piera, J.; Sánchez-Roselló, M.; Chiva, G.; Simón-Fuentes, A. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 621.
- ²⁶⁰ Mikami K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem Rev* **2004**, *104*, 1.
- ²⁶¹ Ma J-A.; Cahrd, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1.
- ²⁶² Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214.
- ²⁶³ Valero, G.; Company, X.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2018.
- ²⁶⁴ Qing, F-L.; Zheng, F. *Synlett* **2011**, *8*, 1052.
- ²⁶⁵ L'Heureux, A.; Beaulieu, F.; Bennett, C.; Bill, D. R.; Clayton, S.; LaFlamme, F.; Mirmehrabi, M.; Tadayon, S.; Tovell, D.; Couturier, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3401.
- ²⁶⁶ Mahé, O.; L'Heureux, A.; Couturier, M.; Bennett, C.; Clayton, S.; Tovell, D.; Beaulieu, F.; Paquin, J. F. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *153*, 57.
- ²⁶⁷ Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, 779;
- ²⁶⁸ Dureault, A.; Tranchepain, I.; Depezay, J. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5324.
- ²⁶⁹ Zhang, W. X.; Su, Li.; Hu, W. G.; Zhou, J. *Synlett* **2012**, 2413.
- ²⁷⁰ Fan, R. H.; Zhou, Y. G.; Zhang, W. X.; Hou, X. L.; Dai, L. X. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 335.
- ²⁷¹ Hu, X. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5315.
- ²⁷² Petrov, V. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *106*, 25.
- ²⁷³ Ding, C.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *Synlett* **2004**, 2218.
- ²⁷⁴ Kalow, J. A.; Doyle, A. G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5702.
- ²⁷⁵ Metro, T-X.; Duthion, B.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 89.
- ²⁷⁶ Chia, P. W.; Livesey, M. R.; Slawin, A. M. Z.; van Mourik, T.; Wyllie, D. J. A.; O'Hagan, D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8813.
- ²⁷⁷ Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139.
- ²⁷⁸ McElhinney, A. D.; Marsden, S. P. *Synlett* **2005**, 2528.
- ²⁷⁹ Marsden, S. P.; McElhinney, A. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 1.
- ²⁸⁰ Amorde, S. M.; Jewett, I. T.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3222.
- ²⁸¹ Chiou, W-H.; Lin, Y-H.; Chen, G-T.; Gao, Y-K.; Tseng, Y-C.; Kao, C-L.; Tsai, J-C. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3562.

- ²⁸² Pohmakotr, M.; Prateetongkum, S.; Chooprayoon, S.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2339.
- ²⁸³ Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 704.
- ²⁸⁴ Suga, H.; Hashimoto, Y.; Yasumura, S.; Takezawa, R.; Itoh, K.; Kakehi, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10840.
- ²⁸⁵ Dieter, R. K.; Chen, N.; Watson, R. T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3221.
- ²⁸⁶ Thorat, R. G.; Pansare, S. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7282.
- ²⁸⁷ Cutter, A. C.; Miller, I. R.; Keily, J. F.; Bellingham, R. K.; Light, M. E.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3988.
- ²⁸⁸ Conrad, J. C.; Kong, J.; Laforteza, B. N.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640.
- ²⁸⁹ Reddy, K. K. S.; Rao, B. V.; Raju, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 662.
- ²⁹⁰ Banwell, M. G.; Beck, D. A. S.; Smith, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 157.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet szeretném kifejezni *Prof. Dr. Fülöp Ferenc* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy az elmúlt évtizedben elvégzett kutatómunkám értékes ötleteivel és hasznos útmutatásaival segítette, kutatási tevékenységem mindvégig támogatta.

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

Köszönetet mondok *Dr. Norbert De Kimpe* professzor úrnak (Genti Egyetem, Belgium, 2005-2006), valamint *Dr. Santos Fustero* professzor úrnak (Valenciai Egyetem, Spanyolország, 2010, 2012) akik lehetőséget biztosítottak, hogy bekapcsolódhattam és betekintést nyerhettem a kutatócsoportjukban folyó munkába.

Köszönettel tartozom a Gyógyszerkémiai Intézet II. laboratóriumában jelenleg is dolgozó (*Dr. Nonn Melinda, Kardos Márton, Remete Attila Márió, Vasvári Kitti*) valamint volt munkatársaimnak (*Kazi Brigitta, Dr. Maria Cherepanova, Polyák Aranka*) 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 (F67970, K100530) valamint a Bolyai János kutatási ösztöndíj által nyújtott támogatást.

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