

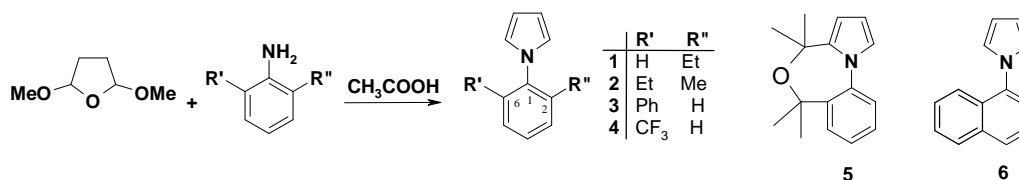
A 2005-2008 időszakban végzett kutatómunka fő célkitűzései a kutatási szerződésben megadott munkatervnek megfelelően az alábbiak voltak:

- hatékony szintetikus módszerek kidolgozása atropizomériát mutató új 1-arilpirrol-származékok előállítására poláris fémorganikus reagensekkel,
- az előállított racém vegyületek rezolválási lehetőségeinek vizsgálata és a kapott optikailag aktív termékek absz. konfigurációjának és sztereokémiai stabilitásának meghatározása,
- a rezolválással kapott optikailag aktív 1-arilpirrol-származékok további kémiai átalakításainak kidolgozása új, bifunkciós királis ligandumok előállítása céljából,
- optikailag aktív 2-benziloximetil-3-helyettesített-oxiránok előállítása és erős bázisok jelenlétében megvalósítható sztereoselektív átrendeződési reakciók vizsgálata,
- az átrendeződési reakciókban kapott optikailag aktív oxetánokból és *cisz*-but-2-én-1,4-diol származékokból kiindulva optikailag aktív heterociklusok (pirrolidin, pirrolin, stb) előállítása.
- az előállított királis ligandumok tesztelése modellreakciókban.

A fenti célok megvalósítása érdekében végzett kutatómunka főbb eredményeit az alábbiakban összegezzük.

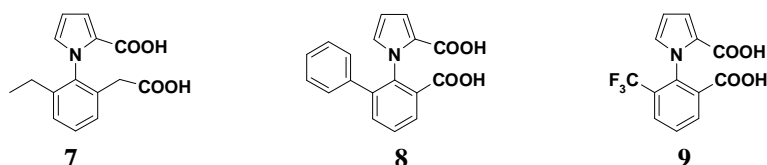
1. Új, atropizomériát mutató 1-arilpirrol-származékok előállítása

Az 1-arilpirrolok körében az aromás és heteroaromás gyűrűt összekapcsoló C-N kötés körüli rotációt a fenilgyűrű C2 és C6-helyzeteiben, valamint a pirrolgyűrű legalább egyik α -pozíciójában lévő, megfelelő térkitöltésű helyettesítők jelenléte biztosíthatja. Ilyen vegyületek előállításának kiinduló anyagául a 2-szubsztituált-, vagy 2,6-diszubsztituált-anilineket választottuk, amelyek 2,5-dimetoxi-tetrahidrofuránnal, savkatalizált kondenzációs reakciókban szolgáltatják a megfelelő 1-aril-pirrolokat:



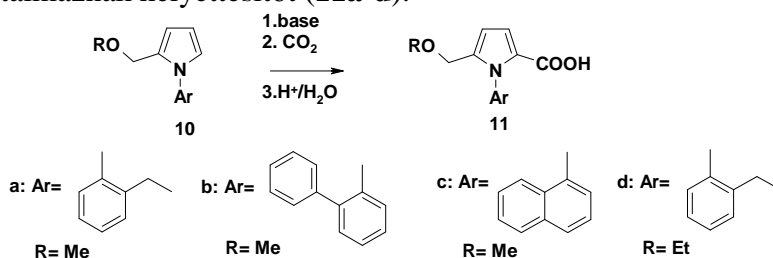
A fenilgyűrűn helyettesítetlen alapvegyületet (1-fenilpirrol) az általunk korábban kidolgozott dilítiálást követő acetonos reakcióval és gyűrűzárással ugyancsak megfelelően helyettesített 1-arilpirrol-származékká (**5**) alakítottuk és előállítottuk az 1-naftilpirrolt (**6**) is.

Részletesen vizsgáltuk az **1-3**, valamint a **5** és **6** vegyületek metallálási reakcióit. (A **4** vegyület regioszelektív dimetallálási módszerét a csoportban már korábban kidolgoztuk.) A fémorganikus reagens, a komplexánsok, az oldószer és a hőmérséklet szisztematikus változtatásával mindegyik esetben sikerült olyan körülményeket találni, amikor nagy regioszelektivitással vagy kizárólagosan csak egy monometallált, vagy egyféle dimetallált termék képződött. A fémorganikus intermedierekből különböző elektrofil reagensekkel (pl. CO₂, CH₂O, D₂O, DMF, stb.) stabilis új termékeket állítottunk elő. Megállapítottuk, hogy háromfogú PMDTA-val aktivált butil-lítium reagenssel végzett lítiáláskor mindig az **1-6** vegyületek α -helyzete kedvezményezett, míg lítium-amid típusú reagenssel (pl. LiTMP) az **1-2** vegyületek benzil-helyzetű metallálása preferált. Az atropizomerek előállítása szempontjából kulcsfontosságú dimetallálási reakciókat minden esetben dietil-éter oldószerben, a kétfogú komplexánsot tartalmazó BuLi/TMEDA reagenssel tudtuk nagy szelektivitással megvalósítani. Így állítottuk elő például a **7-9** dikarbonsavakat.



A metallálások körülményeit és az előállított új vegyületek spektroszkópai jellemzőit a munka eredményeit összefoglaló közleményekben publikáltuk.

Több, α -helyzetben karboxilcsoportot tartalmazó 1-arilpirrol-származékot állítottunk elő, majd ezekből redukcióval és alkilezéssel a **10a-d** képletű 1-aril- α -alkoximetilpirrolokhoz jutottunk. A **10** vegyületeket minden esetben sikerült α' -helyzetben metallálni, majd széndioxiddal a megfelelő olyan karbonsavakká alakítani, amelyek a pirrolgyűrű mindkét α -pozíciójában tartalmaznak helyettesítőt (**11a-d**).



2. Az előállított racém vegyületek rezolválási lehetőségeinek vizsgálata

Az előállított számos új, gátolt rotációjú vegyület közül az 1-(2-karboximetil-6-etilfenil)pirrol-2-karbonsavat (**7**) és az 1-(2-fenil-6-karboxifenil)pirrol-2-karbonsavat (**8**) sikerült (*R*)-1-fenil-etilamminnal optikai izomerjeikre bontani. Az új optikailag aktív termékek abszolút konfigurációjának meghatározásához a diasztereomer sókból, valamint **7** dinátriumsójából sikerült egykristályokat növeszteni. Ezek felhasználásával, az MTA KK Szerkezetkémiai Intézetével együttműködve határoztuk meg a dikarbonsavak abszolút konfigurációját röntgendiffrakciós mérésekkel és CD-spektroszkópiával.

Új módszert dolgoztunk ki az 1-(2-karboxi-6-trifluorometilfenil)pirrol-2-karbonsav (**9**) optikai izomerjeinek elválasztására (*R*)-2-fenilglicin-etilészterrel. Ezzel az eredeti rezolválószerhez ((*R*)-1-fenil-etilamin) hasonló struktúrájú vegyülettel az eredeti rezolválásnál négyszer nagyobb hatásokkal, 80%-os termeléssel nyertük ki a diasztereomer sóban kristályosodó optikailag tiszta dikarbonsav enantiomert.

Kísérleteket végeztünk az **5** és **6**, valamint a **10a-d** vegyületekből előállított mono- és dikarbonsavak rezolválására is, ezekben az esetekben azonban ezidáig nem sikerült hatékony elválasztást elérnünk.

A rezolválási kísérletekhez kapcsolódóan egy összefoglalót írtunk a hasonló szerkezetű anyagok rezolválásban játszott szerepéről (Top. Curr. Chem.), valamint közleményt jelentettünk meg a rezolválás stratégiájáról. A review-k csak részben érintik konkrét modellvegyületeinket, de az optikai izomerek tulajdonságainak és a királis felismerés mechanizmusainak jobb megismerésére irányuló alapkutatásaink eredményeinek összegzése, a téma irodalmának áttekintése és az általánosítható tudományos következtetések megfogalmazása jelentősen segíti további kutatómunkánkat a modellvegyületek optikai izomerjeinek elválasztása területén.

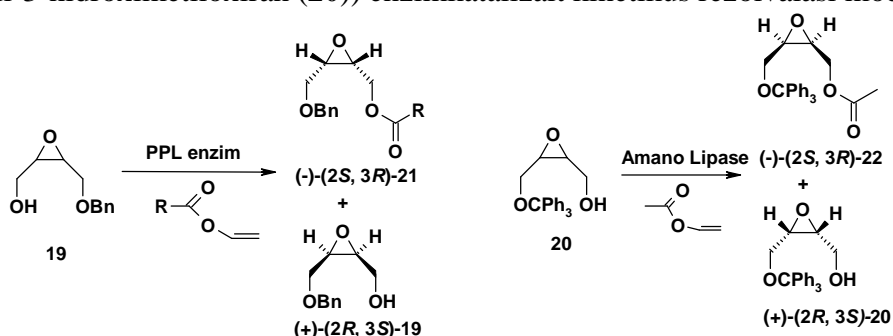
3. Az optikailag aktív 7-9 dikarbonsavak karboxilfunkcióinak átalakítási reakciói

Kutatási célkitűzéseinknek megfelelően részletesen vizsgáltuk az optikailag aktív **7**, **8** és **9** dikarbonsavak átalakítási reakcióit királis diolok, amino-alkoholok, illetve diaminok előállítása céljából. Felismertük, hogy a pirrolgyűrűhöz és a fenilcsoporthoz kapcsolódó két karboxilcsoport eltérő reakciókészsége felhasználható a két csoport külön-külön történő

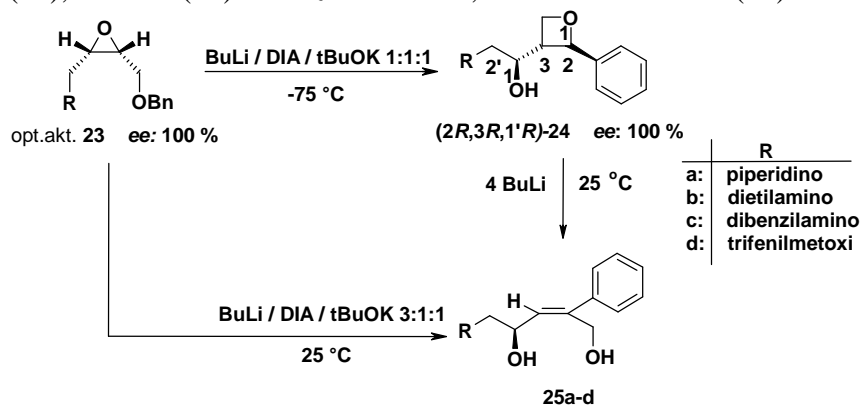
(*S*)-1-fenil-etilaminből alakítottuk ki (R = H, R' = 1-feniletil). A racém dikarbonsavból induló szintézisből nyert két diasztereomert azonban nem sikerült szétválasztani.

4. Optikailag aktív 2-benziloximetil-3-helyettesített-oxiránok előállítása és erős bázisok jelenlétében megvalósítható sztereoszelektív átrendeződési reakcióik vizsgálata

A nemzetközi együttműködésben kidolgozott sztereoszelektív átrendeződési reakcióink optikailag aktív oxirán-származékokból kiinduló vizsgálatához kidolgoztuk két kulcsfontosságú alapvegyületünk (*cisz*-2-benziloximetil-3-hidroxiacetiloxirán (**19**) és *cisz*-2-tritiloximetil-3-hidroxiacetiloxirán (**20**)) enzimkatalizált kinetikus rezolválási módszereit.



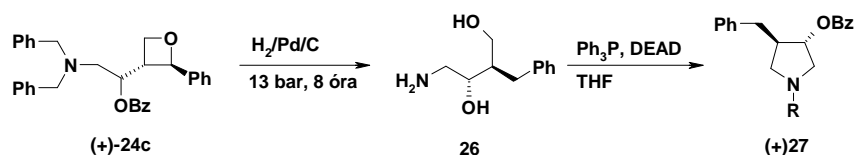
Ezzel az új rezolválási eljárásokkal vált lehetővé az, hogy többgrammos tételekben előállíthassuk **19** és **20** optikai izomerjeit és (ee > 97%) ezekből kiindulva több új optikailag aktív oxirán- (**23**), oxetán- (**24**) és *cisz*-but-2-én-1,4-diol-származékot (**25**) szintetizáltunk.



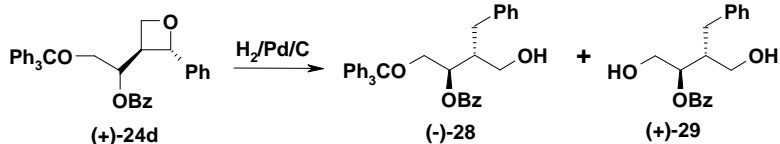
Megállapítottuk, hogy az átrendeződési reakciók minden esetben enantioszelektívek, a kiindulási oxiránnal azonos ee-vel kaptuk meg a termékeket.

5. Optikailag aktív heterociklusok (pirrolidin, pirrolin, stb) előállítása optikailag aktív oxetánokból és *cisz*-but-2-én-1,4-diol származékokból

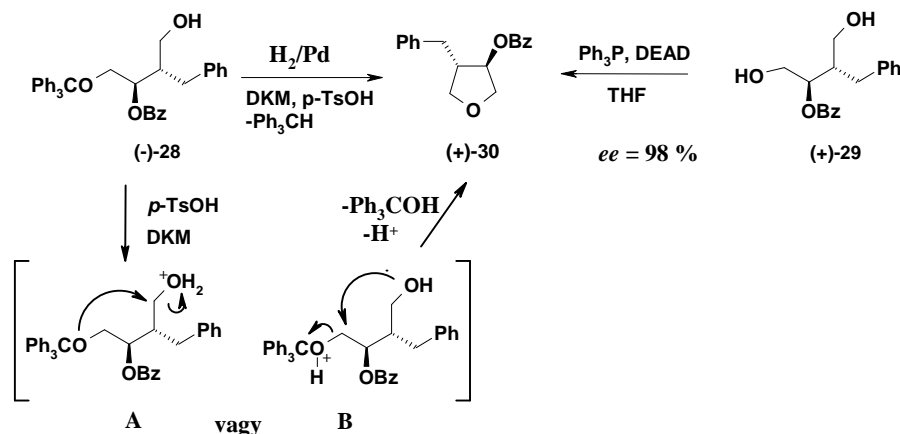
A gyógyszerkutatói szempontból fontos és királis ligandumként is hasznosítható 3,4-diszubsztituált-pirrolidinek, pirrolin- és tetrahydrofuran-származékok újszerű előállításához kiinduló anyagokként használtuk a **24** oxetánokat és **25** diolokat. A **24** vegyületek szabad hidroxilcsoportját benzoilezéssel védtük, majd Pd/C katalizátor jelenlétében redukív gyűrűnyitást valósítottunk meg. A **24c** vegyület esetében úgy vezettük a redukción, hogy rögtön N-debenzilezés is történjen. A hidrogénezési reakció eredménye függ az alkalmazott oldószertől és reakcióidőtől. Ha alkoholos oldatban 24 óránál hosszabb ideig végeztük a reakciót, akkor főtermékként az N-benzoil-3-benzil-2,4-dihidroxi-butilamin képződött. Hatnyolc órás reakcióban azonban a várt 3-benzil-2-benzoiloxi-4-hidroxi-butilamin (**26**) keletkezett, amelyből Mitsunobu-reakcióval optikailag aktív 3-benzil-4-benzoiloxipirrolidint (**27**) állítottunk elő.



A **24d** oxetán redukív gyűrűnyitásával vizsgálata során megállapítottuk, hogy a keletkező termékek aránya függ az oldószertől és az alkalmazott nyomástól. Apoláros oldószerekben kizárólag **28**, míg diklórmetán-metanol elegyben **29** diol képződött.

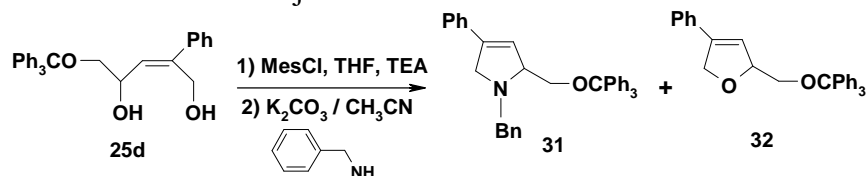


Vizsgáltuk azt is, hogy a tritilcsoport lehasadása hidrolitikus vagy hidrogenolitikus folyamat, hiszen a rendszerben levő víznyomok és sav hatására a trifenilmetilcsoport hidrolizálhat is. A hidrolitikus folyamat teszteléséhez a **28** -alkoholt diklórmetánban *p*-toluolszulfonsav jelenlétében (csontszénas palládium nélkül) keverttük. Ekkor a primer hidroxilcsoport protonálódását (**A** intermedier) követő intramolekuláris nuklofil támadás eredményeként képződhetett a reakcióelegyből izolált és azonosított 4-benzil-3-benzoiloxitetrahydrofuran (**30**), miközben trifenil-metanol melléktermék keletkezik. Alternatív úton a hidrolízis és gyűrűzárás a tritiloxicsoport oxigénjének protonálódásával is indulhat (**B** intermedier). Palládium katalizátor és hidrogén jelenlétében azonban nem trifenil-metanol, hanem trifenilmetán keletkezett, mutatva, hogy ilyenkor a hidrogénezési reakció lényegesen gyorsabb, mint a hidrolízis.



A **29** vegyületből a hidroxilcsoportok klórra történő cseréje után tozilamiddal végzett reakcióban előállítottuk nitrogénnel tozilcsoporttal védett 3,4-diszubsztituált-pirrolidint is.

A **25** diolokból több úton is megkíséreltük a megfelelő 2,4-diszubsztituált pirrolin (**31**) előállítását. Azt tapasztaltuk, hogy az alkalmazott körülmények között ez a termék csak 10-12%-ban képződött a főtermékként jelentkező 2,4-diszubsztituált-dihydrofuran (**32**) mellett. A **32** képződésének mechanizmusára javaslatot tettünk és ezt kísérletekkel is alátámasztottuk.



A pirrolin kis hozama miatt ennek a vegyületnek a további reakcióit nem vizsgáltuk.

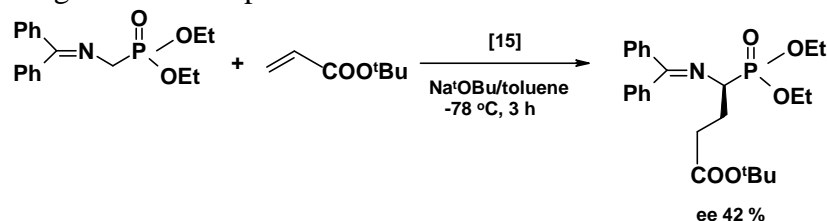
Megállapítottuk azt is, hogy az optikailag aktív **24** katalitikus hidrogénezésével nyert optikailag aktív **29** diol Mitsunobu-reakcióval jó termeléssel és az enantiomertisztaság megtartásával 3-benzil-4-benzoiloxi-tetrahydrofuran alakítható.

6. Az előállított királis ligandumok tesztelése modellreakciókban

A kutatási programnak megfelelően vizsgáltuk az általunk előállított új optikailag aktív vegyületek aszimmetrikus indukciós hatását sztereoselektív reakciókban.

Azt tapasztaltuk, hogy a TADDOL-lal szemben az optikailag aktív **15** diol nem katalizálja a kalkon és 2-nitropropán közötti, szilárd bázisok jelenlétében megvalósítandó Michael-reakciót.

Ugyanakkor Schiff-bázis formájában védett foszfaglicin-származékok és akrilészterek nátrium-*terc*-butilát jelenlétében végbemenő reakciójában **15** hozzáadásának hatására 40 %-os enantiomertisztaságú terméket kaptunk.



Új reakcióutak felderítése céljából vizsgáltuk a **25d** vegyület tritilcsoportjának eltávolítása után nyert *cisz*-2-fenilpent-2-én-1,3,5-triol acetálozási reakcióit is. A benzaldehyddel végzett reakcióban öttagú, hét- és nyolctagú gyűrűt tartalmazó acetálok képződtek, amelyeket oszlopkromatográfiás úton sikerült szétválasztani. NOESY mérések segítségével megállapítottuk, hogy a reakcióelegyből izolált öttagú gyűrűt tartalmazó lakton a *cisz*-fenil-4-(3-hidroxi-2-fenilprop-1-enil)dioxolán volt. A **25d** primer hidroxilcsoportjának benzoilezése és a vegyület detritilezése után benzaldehyddel előállított dioxolán ugyanakkor *cisz*- és *transz*-izomerek 1:1 arányú keverékének bizonyult. Ebben az esetben is sikerült szétválasztanunk a diasztereomereket és NOESY mérésekkel igazoltuk a temékek szerkezetét.

A fentiekben összefoglalt új tudományos eredményeket ezidáig 14 közleményben egy könyvfejezetben és 17 előadásban tettük közzé.

7. A kutatási eredmények gyakorlati alkalmazási lehetőségei

Az 1-arilpirrolok körében kidogozott regioszelektív metallálási és funkcionálizálási reakciókkal előállított új optikailag aktív bifunkciós vegyületek királis ligandumként vagy organokatalizátorként történő alkalmazásáról fentiekben említést tettünk. Ezen hasznosítások érdekében még további tesztelésre, esetleg a szerkezetek „finomhangolására” van szükség.

A program keretében fejlesztett metallálási módszereket alkalmaztuk potenciálisan CNS-aktív új pirrolbenzoxazepin-származékok szintézisére is és az előállított vegyületeket biológiai tesztelésre átadtuk egy gyógyszergyárnak. Az CNR (Firenze)/MTA kutatási együttműködési program részeként kifejlesztett és jelen projektben is vizsgált enantioszelektív átrendeződési reakciókkal olyan új, optikailag aktív vegyületeket állítottunk elő, amelyekből a beszámolóban is vázolt úton gyógyszerkutatói jelentőségű optikailag aktív pirrolidineket és tetrahidrofurán-származékokat tudunk előállítani (pl. **27** a rákellenes hatású Balanol-analógok kulcsintermedierje).

8. A projekt megvalósítása során bekövetkezett személyi változások, a projektbe bevont hallgatók eredményei

A 2005-2008 időszakban a pályázatban jelölt résztvevők személyében az alábbi változások történtek. Proszenyák Ágnes doktoráns a pályázat elnyerésekor védte meg PhD értekezését és posztdoktori állásra külföldre távozott. Helyette Feldhofferné Vas Bernadett doktoráns kapcsolódott be a munkába 2005-2007 között, majd a 2006-2008 időszakban Farkas Ferenc, 2007-2008-ban Mátravölgyi Béla PhD hallgatók csatlakoztak a team-hez. A

kutatásokban résztvevő hallgatók 3 díjazott TDK dolgozatot, két diplomamunkát készítettek a témakörben és egy PhD értekezés írása van folyamatban.

9. A pénzügyi tervtől történt eltérések indoklása

A négyéves pénzügyi tervben néhány olyan változtatást végeztünk egy-egy évben, amelyet az OTKA iroda előzetesen jóváhagyott. Lényeges eltérés abban volt, hogy a személyi kifizetésekre fordítható kereteken megspórolt összegeket dologi kiadásaink fedezésére fordítottuk. Ezen belül elsősorban a szolgáltatásokra (pl. spektroszkópiai mérések költségei) fordított összegek emelkedtek, részben az eredetileg tervezettnél több mérés, részben a mérések ára miatt. A pénzügyi tervben megvalósult változtatások egyértelműen segítették a kutatómunkát.