

Pályázatunk fő célja volt, hogy a Gyógyszerkémiai Intézetben sok éve eredményesen művelt heterociklusos kémiai kutatások (a) mellett, azt folytatva és kiegészítve új irányokat kezdjünk. E munkákban elsősorban az aliciklusos β -aminosavakat (összefoglalólag lásd: Fülöp, F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2181-2204) és származékaikat a szintetikus szerves kémia közelmúltban dinamikus fejlődésnek indult új területein kívántuk hasznosítani. Terveink fő pontjai a következők: (b) Enzimes kinetikus rezolválási és deszimmetrizálási reakciók alkalmazása aliciklusos β -aminosavszármazékok és prekursoraik előállítására. Sztereoszелеktív reakciók alkalmazása új aliciklusos β -aminosavszármazékok készítésére. (c) Aliciklusos β -aminosavszármazékok felhasználása szilárd hordozón végzett reakciókban és kombinatorikus könyvtárak létrehozásában. (d) Aliciklusos β -aminosav-alapú önszerveződő oligomerek szintézise, konformációs és stabilitási vizsgálata.

Az első évben beszerzéseink elsősorban az enzimes laboratórium fejlesztésére, valamint a szintetikus laboratóriumok eszközállományának fejlesztésére irányultak. A második évben más forrásból egy nagyteljesítményű tömegspektrométer került beszerzésre. A tudományos iskolai forrásból elsősorban laboratórium kialakítása és kiegészítő eszközök költségeinek fedezése történt. A harmadik évben gázkromatográfot majd a hosszabbítás során egy kombinatorikus kémiában és a szintézisekben jól használható mikrohullámú készüléket szereztünk be.

A munkákban a pályázatban felsorolt egyetemi oktató résztvevők mellett az eltelt három év során 15 PhD hallgató is részt vett.

(a) Szintetikus átalakítások, heterociklusos vizsgálatok

A 2-arilszubsztituált 1,3-*N,N*-heterociklusok gyűrű-lánc tautomériáját vizsgálva több modellvegyület-sorozat esetén lineáris összefüggést találtunk a tautomer formák arányának logaritmusára és az arilcsoport elektronikus tulajdonsága között. Az 1-szubsztituált hexahidropirimidinek, valamint a 3-szubsztituált 1,2,3,4-tetrahidrokinazolinok és perhidrokinazolinok esetén azt tapasztaltuk, hogy a gyűrűs formák stabilitására a nitrogén szubsztituensének szterikus hatása, a kondenzált karbociklusos gyűrű jelenléte, valamint a gyűrűkapcsolódás geometriája jelentős befolyást gyakorol.

Norbörnánvázis γ -oxosavak aminoalkohollokkal, ill. diaminokkal végzett gyűrűzárásaival 1,3-*O,N*- és 1,3-*N,N*-heterociklusokkal kondenzált izoindolszármazékokat állítottunk elő, és NMR-spektroszkópiás, ill. röntgendiffrakciós módszerekkel tanulmányoztuk a kromatográfiával szétválasztott diasztereomereik konformációját.

Tovább folytattuk az 1,3-*N,N*-heterociklusok gyűrű-lánc tautomeria vizsgálatát. E munka kiemelendő eredménye, hogy lineárisan és angulárisan kondenzált imidazozokinolinok szintézisét és tautomeria vizsgálatát is elvégeztük. Megállapítottuk, hogy a korábban leírt Hammett összefüggés e modellvegyületeknél is alkalmazható, ugyanakkor sikerült bizonyítanunk, hogy a vizsgált diasztereomerektől függően az anomer hatásnak is jelentős szerepe van a tautomer jelenségben. A *cis*- és *trans*-1-aminometil-ciklohexán-1,2-diolból kiindulva sokkomponensű egyensúlyt sikerült kielemeznünk. Az egyensúlyban a Schiff bázis és négy gyűrűs forma, továbbá kétszeres aldehid addíció révén négy triciklusos gyűrűs forma is részt vesz. Valamennyi, az egyensúlyban résztvevő komponenst sikerült egyértelműen azonosítani és sztereokémiáját alátámasztani. 1,3-Diaril-naftoxazinoknál a tautomeriát összehasonlítólag vizsgáltuk és szintén Hammett összefüggéssel jellemeztük. Levulinsavból ciklusos aminoalkohollokkal pirrolo-benzoxazin származékokat szintetizáltunk. Bár a reakció legtöbbször szelektíven játszódott le, néhány esetben a C-3a-epimereket is sikerült kimutatnunk. Izokinolinvázis 1,3-difunkciós vegyületekből (aminoalkoholokból és diaminokból) oxazino-izokinolinokat, ill. az új gyűrűrendszerű 1,3,2-diazafoszforino-izokinolinokat szintetizáltuk. Spektroszkópiai vizsgálatokkal megállapítottuk a domináns konformációkat.

A fenti heterociklusos szintézisek többsége, ill. a szintetizált modellvegyületek alkalmasak arra, hogy kombinatorikus kémiai szintézisekben is felhasználjuk.

(b) Enzimes reakciók, enantioszelektív átalakítások

Heteroarilszubsztituált β -aminosavakat szintetizáltunk és rezolváltunk kitűnő enantioszelektivitással *Candida antarctica* Lipáz A jelenlétében a primer aminocsoport aszimmetrikus acilezésén keresztül etil-butanoát acildonor jelenlétében. Nagyszámú α - és β -szubsztituált β -aminosavészter enantioszelektív acilezését és alkoholizisét vizsgáltuk

összehasonlítólóg *Candida antarctica* Lipáz A és *Candida antarctica* Lipáz B jelenlétében. Bár a reakciók többsége komplex, és három termék is képződik, a megfelelő optimalizálások után a kívánt enantiomerek előállítása sikerrel járt.

A *cisz*-2-aminocikloheptán-, a *cisz*-2-aminociklooktán- és a *cisz*-2-aminociklododekán-karbonsav metilészterek lipáz-A katalizálta szelektív acilezésével kiváló szelektivitással tudtuk előállítani a enantiomer acilezett aminoésztereket. A megfelelő hidroximetil- β -laktámok acilezése ugyancsak kiváló hozammal szolgáltatva a 7-, 8- és 12-tagszámú királis β -laktámszármazékokat.

Gyakorlati szempontból is kitűnően alkalmazható egyszerű szintézismódszert dolgoztunk ki homológ ciklusos β -aminosav és β -laktám enantiomerek szintézisére. A szintézis a racém β -laktámok enzim (lipáz-B) katalizálta enantioszelektív gyűrűfelynyítésén alapul, ahol diizopropil-éterben egy ekvivalens víz alkalmazásával 60-70 °C-on igen jó enantiomer tisztasággal és jó kémiai termeléssel nyertük a megfelelő aminosav és β -laktám enantiomereket. A módszer kiemelt előnye, hogy a termékek szétválasztása rendkívül egyszerű.

Terpénvázas vegyületekre, így karénre, valamint pinénre történő klórszulfonil-izocianát addícióval, mely regio- és sztereospecifikusan játszódik le, királis β -laktámokat, β -aminosavakat, aminoalkoholokat szintetizáltunk. Több származékot 1,3-heterociklussá alakítottunk. A β -laktám Boc aktiválásával sikerült a gyűrűfelynyítési reakciót egyszerűsíteni, ezáltal könnyű savamid szintézist kidolgoznunk.

(c) Kombinatorikus szintézisek oldatban és szilárd hordozón

Ugi négykomponensű reakcióval, β -aminosavakból, aldehidekkel és izonitrilekkel aliciklusos β -laktámokat szintetizáltunk oldatfázisban. A reakció kiválóan alkalmas kombinatorikus vegyülettárak szintézisére mind parallel, mind keverékszintézis módszert alkalmazva. A fenti módszert követve β -laktám vegyülettárakat szintetizáltunk oldatfázisban, keverékszintézis módszert alkalmazva. A vegyülettárak tagjait tömegspektrometriával egyértelműen sikerült azonosítani. A szilárd hordozón, Sasrin gyantán dolgozva több analóg β -laktámot sikerült szintetizálnunk.

(d) Aliciklusos β -aminosav-alapú önszerveződő oligomerek

Molekulamodellezési számításokat végeztünk (*1R,2S*)-2-aminociklopentánkarbonsav (cispentacin, *cisz*-ACPC) oligomerjeivel, hogy megállapítsuk a preferált térszerkezetet. Eredményeink szerint a *cisz*-ACPC oligomerek rendezett másodlagos szerkezet kialakítására hajlamosak. A következő lépésben megtörtént az enantiomertiszta *cisz*-ACPC valamint a trimer, pentamer, heptamer és nonamer homooligomer szintézise. A mintákat megfelelő tisztítás után oldatfázisú NMR spektroszkópiás elemzésnek vetettük alá. A spektrumok jelhozzárendelését és a térszerkezeti adatok kinyerését akadályozták a rezonanciák átfedései. A probléma megoldásának érdekében speciális NMR pulzusszekvenciát készítettünk. Ennek segítségével teljeskörű térszerkezet vizsgálatot tudtunk végezni. A kísérleti kényszerfeltételeknek eleget tévő, alacsony energiájú konformációk megfeleltek a modellezéssel prediktált másodlagos szerkezetnek. Megállapítottuk, hogy a *transz*-ACPC-ből kiinduló oligomerekkel szemben – ahol helikális szerkezet alakul ki – a *cisz* aminosav elemeket tartalmazó oligomer unikális szálas szerkezetű. Ezzel sikerült kiegészítenünk a β -peptid másodlagos szerkezetek körét.

A korábban bizonyítottan helikális szerkezetű *transz*-ACHC-ből kiinduló oligomerek esetén olyan vizsgálatokat végeztünk, melyben sem az N-, sem a C-terminális oldal nem tartalmaz védőcsoportokat. Szilárd hordozón szintetizáltunk a tetramer, pentamer, heptamer homooligomereket és megállapítottuk, hogy a helix szerkezete a homooligomer tagszámától függ. Megfigyeltük, hogy a vizsgált oligomerek asszociációs készsége igen nagy. Az asszociációs készségekre alapozva anyagtudományi módszerekkel tanulmányozzuk a lehetséges harmadlagos szerkezeteket.

Összefoglaló közleményeket írtunk a β -peptid oligomerek szerkezeti sajátosságairól, 1,3-heterociklusok gyűrű-lánc tautomériájáról, a Betti bázisok kémiájáról, a retro Diels-Alder reakció szintetikus alkalmazásairól, a β -laktámok-enzimkatalizálta reakcióiról, és a hidrazin-alkoholok szintéziseiről.

A Tudományos Iskola pályázatának is köszönhetően, 2003-2005. során a következő PhD hallgatók és egyéni képzésben résztvevők szereztek fokozatot: Szatmári István,

Gyarmati Zsuzsanna, Palkó Márta, Gedey Szilvia, Ledneczki István, Miklós Ferenc, Solymár Magdolna, David Almeida. A közeljövőben kerül beadásra Zalán Zita, Hetényi Anasztázia és Kanizsai Iván PhD értekezése.

Rövid összefogl:

A pályázati munka során a Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézetében sok éve eredményesen művelt heterociklusos kémiai kutatások mellett, azt folytatva és kiegészítve új irányokat kezdtünk. E munkákban elsősorban az aliciklusos β -aminosavakat és származékaikat a szintetikus szerves kémia közelmúltban dinamikus fejlődésnek indult új területein kívántuk hasznosítani. Munkánk főbb irányai: (a) Heterociklus szintézisek és vizsgálatok; (b) Enzimes kinetikus rezolválási és deszimmetrizálási reakciók alkalmazása aliciklusos β -aminosavszármazékok és prekursoraik előállítására; Sztereoszelektív reakciók alkalmazása új aliciklusos β -aminosavszármazékok készítésére; (c) Aliciklusos β -aminosavszármazékok felhasználása szilárd hordozón végzett reakciókban és kombinatorikus könyvtárak létrehozásában; (d) Aliciklusos β -aminosav-alapú önszerveződő oligomerek szintézise, konformációs és stabilitási vizsgálata.

Az elért eredményekből 88 eredeti tudományos közleményünk és 7 összefoglaló közleményünk jelent meg. A közlemények összimpakt faktora 198.85. A Tudományos Iskola pályázatának is köszönhetően, 2003-2005. év során a 9 fő szerzett PhD fokozatot.