

# Játék kismolekulákkal: telített heterociklusoktól a foldamerekig\*

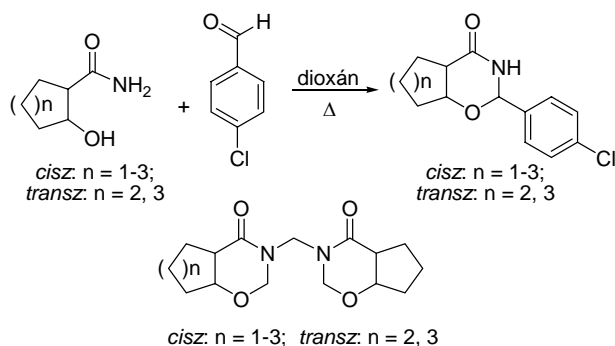
FÜLÖP Ferenc,\*\* a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerkémiai Intézet, Eötvös utca 6, 6720 Szeged

Amikor 1973-ban III éves hallgatóként elkezdtem ismerkedni a szintetikus szerves kémia csodálatos világával nem gondoltam, hogy ez a tudományterület ennyire rabul ejtő lesz. Az akadémiai székfoglaló előadásom során, és e helyen is megpróbálok impressziót adni az egyes állomásokról. Az előadást három fő fejezetre osztottam. A bemutatott példákban a legjellemzőbb szintéziseket és eredményeket próbálom ismertetni, természetesen csak kedvesnáló gyanánt. Az eredeti közleményekben a mélyebb részletek is megtalálhatóak. Bár e helyen elsősorban a szintetikus érdekességeket emeltem ki, munkám során a gyógyszerkutatói irány is mindig meghatározó volt, talán annak is köszönhetően, hogy a diplomám megszerzése után öt évig a Chinoin doktoránsa voltam.

## 1. Telített heterociklusok

A szintetikus szerves kémiával való ismerkedésem a telített gyűrűs 1,3-oxazin-4-on származékok szintézisével kezdődött. Tudományos diákköri munkám során a *cis*- és *transz*-2-hidroxi-cikloalkánkarboxamidokat aromás aldehidekkel reagáltatva a megfelelő tetrahydro-1,3-oxazin-4-onok állítottam elő<sup>1</sup> (1. ábra).

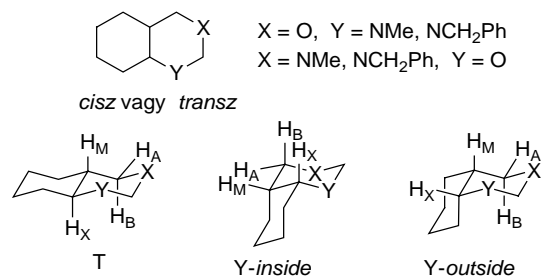


1. Ábra. Az első 1,3-oxazin-4-onok szintézise.

Az újonnan kialakuló C-2 aszimmetriacentrum konfigurációja olyan, hogy a heterogyűrű oxigénatomja melletti szénatomokon a hidrogének mindig azonos térállásúak.<sup>2</sup> Később igazoltuk, hogy a kialakuló aszimmetriacentrum konfigurációját mindig a domináns konformáció határozza meg. Amikor a fenti hidroxisavamidokat formaldehiddel reagáltattuk, akkor az ábrázolt metilénáthidalt oxazinok képződtek. A szintetizált vegyületek közül több jelentős gyulladáscsökkentő hatásának bizonyult.

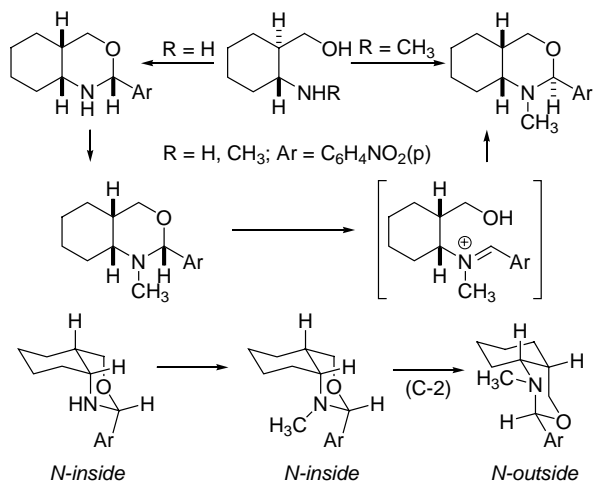
A ciklohexánnal kondenzált telített 1,3- és 3,1-oxazinok konformációit részletesen vizsgáltuk az alapgyűrűs molekuláknál, azaz a 2-helyzetben szubsztituens nem tartalmazó származékoknál. A szintézisekhez *cis*- és

*transz*, megfelelően szubsztituált 1,3-aminoalkoholokat használtunk, ezeket formaldehiddel reagáltatva alakítottuk ki az *N*-szubsztituált oxazingyűrűt. Sohár professzor úrral történő kooperáció keretében megállapítottuk, hogy az 1,3-oxazinok esetén az *Y-inside* konformáció a domináns, ugyanakkor a 3,1-izomerek esetén, amikor a ciklohexángyűrűhöz a nagyobb térkitöltésű *N*-metil vagy *N*-benzil szubsztituens kapcsolódik az *Y-outside* konformáció válik dominánssá, jelezve az *Y*-szubsztituens nagyobb térigényét (2. ábra). Amennyiben a gyűrűanelláció *transz*, enyhén torzult szék-szék konformáció jelenléte igazolható.<sup>3-6</sup>



2. Ábra. Alapgyűrű konformációk 1,3-oxazinoknál.

Ez a munka vezetett a későbbiekben ahhoz a felismeréshez, amelyben a diasztereoselektivitás és a domináns konformáció között egyértelmű összefüggést találtunk. Megállapítottuk, hogy az 1,3-aminoalkoholok gyűrűzárása során az *N-inside* konformáció dominanciája esetén a *cis* vegyületeknél mindig az azonos térállású hidrogének tartalmazó diasztereomer képződik szelektíven. *N*-metilszubsztituáció esetén ugyanakkor a C-2 hidrogén ellentétes térállással (fordított szelektivitással) alakul ki. Amikor az *N*-szubsztituálatlan 3,1-oxazinszármazékot metileztük sikerült egyetlen jól definiált terméket kapni, mely az NMR próbacsőben az enyhén savas deuterochloroformban gyűrűfelnyílást követően epimerizálódott, és a kedvezőtlen



3. Ábra. Diasztereoselektivitás és domináns konformáció.

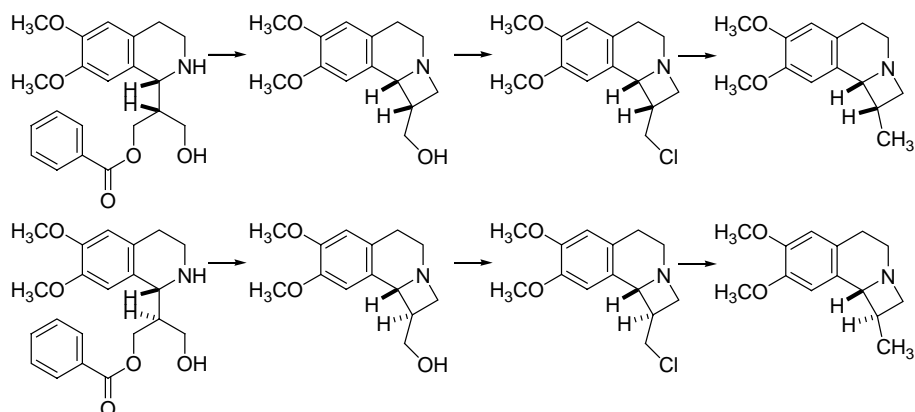
\* A 2007 szeptember 18-án elhangzott székfoglaló előadás nyomán.

\*\*Tel +36 62 545564, fax: +36 62 545705, e-mail: fulop@pharm.u-szeged.hu

*N*-inside konformációjú vegyület a termodinamikailag kedvezőbb *N*-outside formává alakult úgy, hogy a C-2 aszimmetriacentrum konfigurációja megváltozott (3. ábra). Az inverziót NMR vizsgálatok mellett röntgendiffrakciós vizsgálatokkal is alátámasztottuk.<sup>5</sup>

Komplikáltabb többgyűrűs heterociklusok szelektív szintézise mindig kihívás lehet a szintetikus szerves kémikus számára. Az 4. ábra egy ilyen gyors, egyszerű szintézist mutat be, ahol egy 3 aszimmetriacentrumos, két heteroatomot tartalmazó szteroidszarmazék szintézisét mutatom be. A szintézist mindösszesen három lépésben szelektív módon sikerült megvalósítani úgy, hogy homoveratrilaminból cikloalkénoxidokkal a megfelelő *transz*-szubsztituált 1,2-aminoalkoholokat készítettük el, majd klóracetilkloriddal alakítottuk ki a morfolingyűrűt. Ezután foszforoxikloriddal zártuk az izokinolingyűrűt. A redukciót két úton is megvalósítottuk, de mindig kizárólag egyetlen, az ábrán megjelölt diasztereomer képződését tapasztaltuk: a redukció során a termodinamikailag stabilabb disztereomer képződik.<sup>6</sup>

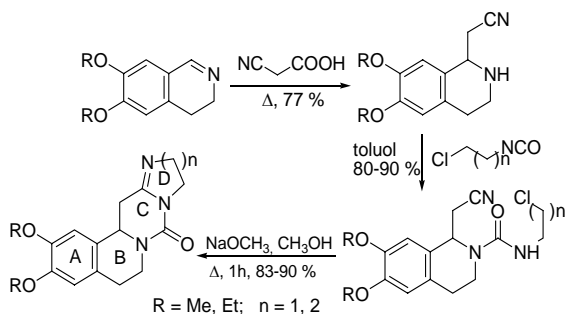
A tetrahydroizokinolinvázas vegyületek körében végzett munkáink közül két reakciósort szeretnék megmutatni.<sup>8-10</sup>



5. Ábra. Diasztereomer 1-szubsztituált azetizokolininok szintézise.

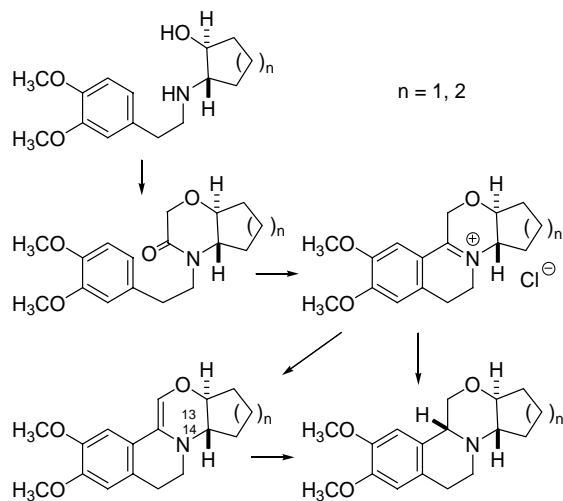
Ez tette lehetővé, hogy ezekből diasztereomer azeto[2,1-*a*]izokinolinokat állítsunk elő. Az első lépésben bázis jelenlétében zártuk az azetidinyűrűket. A képződött a hidroximetil-szubsztituált azetidinből halogénserét végeztünk, ezután pedig redukzív körülmények között alakítottuk ki az alapgyűrűs *cisz*- és *transz*-metilszubsztituált azetizokolininokat.<sup>9,10</sup>

Egy másik, egyszerű négygyűrűs izokinolinvázas heterociklus szintézisét mutatja be a 6. ábra.



6. Ábra. Új gyűrűrendszerű tetracyklusok szintézise Bonnban.

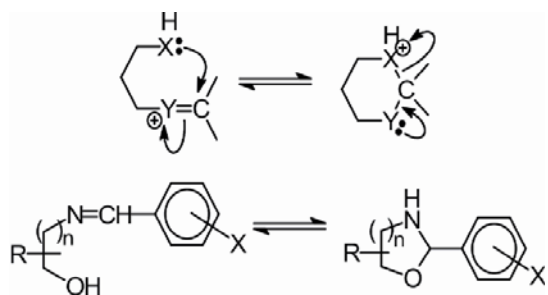
Az 1-metil-3,4-dihydroizokinolin metilcsoportjának reaktivitását kihasználva kétszeres formaldehid addíciót végeztünk,<sup>8</sup> majd ezt követő *N*-acilezéssel és *N,O*-acilvándorlási reakcióval izoláltuk az ábrázolt diasztereomer *O*-acil származékokat (5. ábra).



4. Ábra. Az első heterosteroid szintézisünk.

A cianometil-szubsztituált tetrahydroizokinolint a megfelelő dihydroizokinolinból malonsavfélnitrilrel állítottunk elő, melyet klór-alkil-izocianátokkal reagáltattunk, majd a képződő karbamid-származékból lúgos körülmények között domino gyűrűzárással alakítottuk ki a négytagú heterociklusokat, melyek a gyűrűrendszer első képviselői voltak.<sup>11</sup>

## 2. Gyűrű-lánc tautóméria vizsgálatok

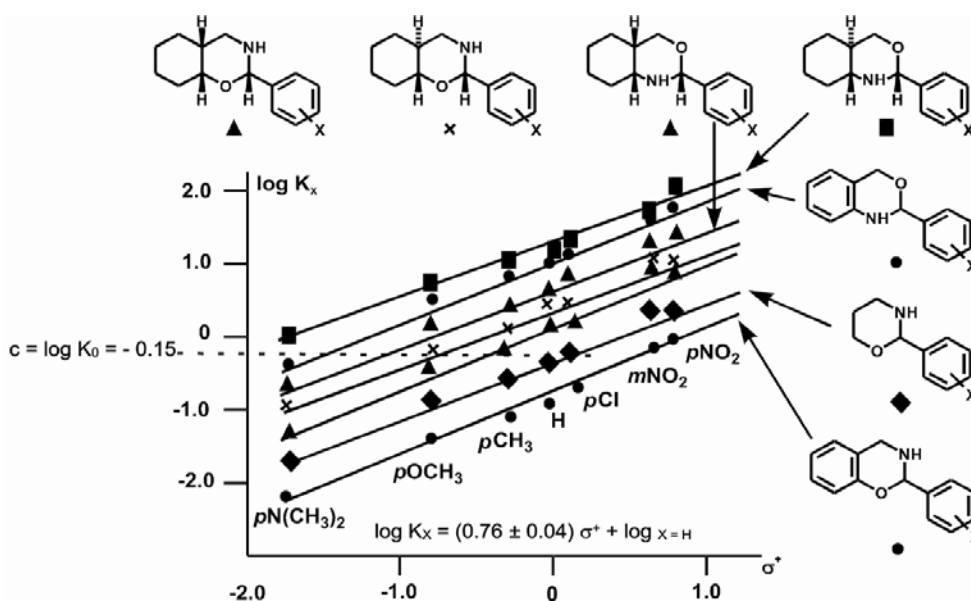


7. Ábra. Gyűrű-lánc tautóméria.

A telített 1,3-heterociklusok gyűrű-lánc tautomeriája, mely egy heteroatom heteropoláros kettős kötésre történő reverzibilis addíciója, részletesen tanulmányozott jelenség<sup>12,13</sup> (7. ábra). Kvantitatív vizsgálatára az NMR spektroszkópia egyszerű módszer és igen pontos adatokat szolgáltat. E témával 1986-tól, első turkui tanulmányutamtól kezdve foglalkoztam és a területre jelenleg is vissza-visszatérünk. Annak ellenére, hogy a gyűrű-lánc tautomeria jól ismert folyamat, ma is találkozhatunk olyan közleményekkel, melyben a jelenséget nem ismerik fel, illetve nem pontosan értelmezik.

Az első vizsgált modellvegyületek Turkuban a ciklohexánvázis 1,3-aminoalkoholok voltak.<sup>14</sup> Ezeket aromás aldehidekkel reagáltatva jól definiált, többségében kristályos termékek képződtek, melyeket NMR próbacsőben deuterokloroformos oldatban vizsgálva valamennyi

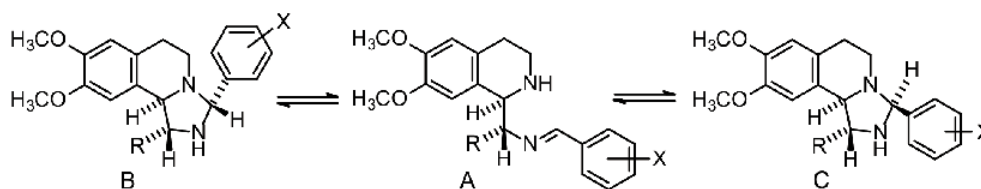
esetben gyűrű-lánc tautomer elegyeknek bizonyultak. Az első időszakban és a későbbiekben is vizsgáltuk a 2-es szubsztituens hatását a tautomeriára és megállapítottuk, hogy az egyensúly valamennyi esetben leírható a  $\log K_x = (0,76 \pm 0,04) \sigma^+ + \log K_{x=H}$ , ahol a  $K_x$  a gyűrű és a lánc formák arányát jelzi<sup>14</sup> (8. ábra). Később a vizsgálatokat kiterjesztettük a megfelelő aromás analógokra és nagyszámú egyéb 1,3-aminoalkoholra is. Az előbbi egyenlet minden esetben érvényesnek bizonyult.<sup>15</sup> A későbbiekben oxazolidinek tautomeriáját tanulmányoztuk,<sup>16,17</sup> többek között a norefedrinből és norpszeudofedrinből származtatott vegyületeken keresztül.<sup>17</sup> Itt háromkomponensű tautomer elegy (C-2 epimer gyűrűs formák és nyitott forma) jelenlétét tapasztaltuk és hasonló egyenlettel tudtuk leírni a szubsztituens-függést. A görbe meredeksége oxazolidinek esetén jóval kisebbnek bizonyult.<sup>18,19</sup>



8. Ábra. Az 1,3-oxazinok tautomeriája.

Az *S,N*-heterociklusoknál a tautomer egyensúly csaknem minden esetben a gyűrűs forma irányába tolódik el. Néhány szélsőséges esetben, a 2-es szubsztituens megfelelő

kiválasztásával sikerült a gyűrű-lánc tautomeria egyértelmű bizonyítékait megtalálni. Az *S,N*-heterociklusok könnyű C-2 epimerizációja ugyanakkor mindig utal a tautomeriára.<sup>20,21</sup>

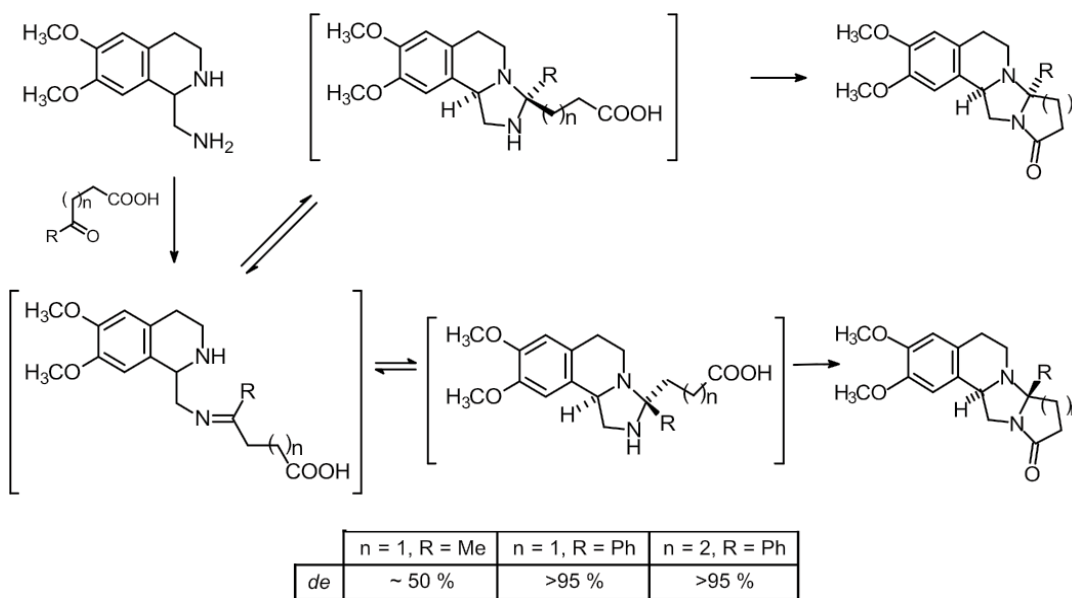


R	X	$\sigma^+$	A (%)	B (%)	C (%)
H	<i>p</i> NO <sub>2</sub>	0.79	4.0	70.3	25.7
H	<i>m</i> NO <sub>2</sub>	0.674	3.7	72.6	23.7
H	<i>p</i> Br	0.15	14.7	56.4	28.9
H	H	0	12.8	59.1	28.1
H	<i>p</i> OMe	-0.778	24.2	46.2	29.6
H	<i>p</i> NMe	-1.7	57.0	28.4	14.6
Me	<i>p</i> NO <sub>2</sub>	0.79	~ 0	87.2	13.8
Me	<i>p</i> OMe	-0.778	~ 0	85.9	14.1

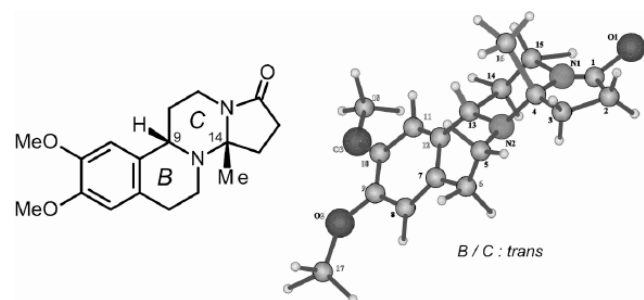
9. Ábra. A 3-aryl-imidazo[5,1-a]izokinolinok tautomerarányai (CDCl<sub>3</sub>).

Az elmúlt években az *N,N*-heterociklusok tautomériája irányába fókuszáltunk.<sup>22-24</sup> A 9. ábrán és a hozzá tartozó táblázatban az arilszubsztituált imidazoizokinolinok három komponensű tautomériájának arányait mutatjuk be. Az adatokból jól látható, hogy az *O,N*-heterociklusokhoz hasonlóan az aromás gyűrűn az elektronvonzó szubsztituensek a gyűrűs forma arányát, míg az elektronszívó szubsztituensek a nyitott forma arányát növelik. A metilcsoport jelenléte olyan mértékben növeli a gyűrűs formák stabilitását, hogy a nyitott forma nem detektálható. Az egyensúly itt is Hammett-típusú korrelációval írható le. Érdekes megfigyelni, hogy a két C-2 epimerre leírt egyenlet meredeksége különböző (10. ábra). Ezt a különbséget a két epimerben lévő eltérő anomer hatás eredményeként magyarázzuk.

Az *N,N*-heterociklusok gyűrű-lánc tautomériájának jelenléte többek között a 11. ábrán felírt dominó gyűrűzárások szelektivitását is magyarázza. Itt az aminometil-tetrahydroizokinolinból kiindulva keto-karbonsavakkal háromlépéses dominó reakció során diasztereomer tetraciklusok képződnek. A diasztereomer arányok jelentősen függenek az R szubsztituensről, ami az egyensúlyi reakciókban kialakuló gyűrűs formák relatív stabilitási különbségéből ered.<sup>25,26</sup>



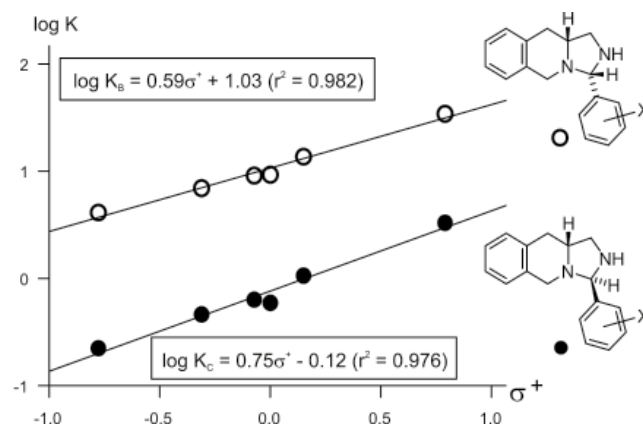
11. Ábra. Gyűrű-lánc tautomérián keresztül lejátszódó dominó gyűrűzárások.



12. Ábra. Egy újabb heteroszteroid.

Az utóbbi időben újabb modellvegyületeket vizsgáltunk az 1,3-oxazinok körében.<sup>28-32</sup> Itt a kiindulási anyagokat módosított Mannich reakcióval állítottuk elő, amikor

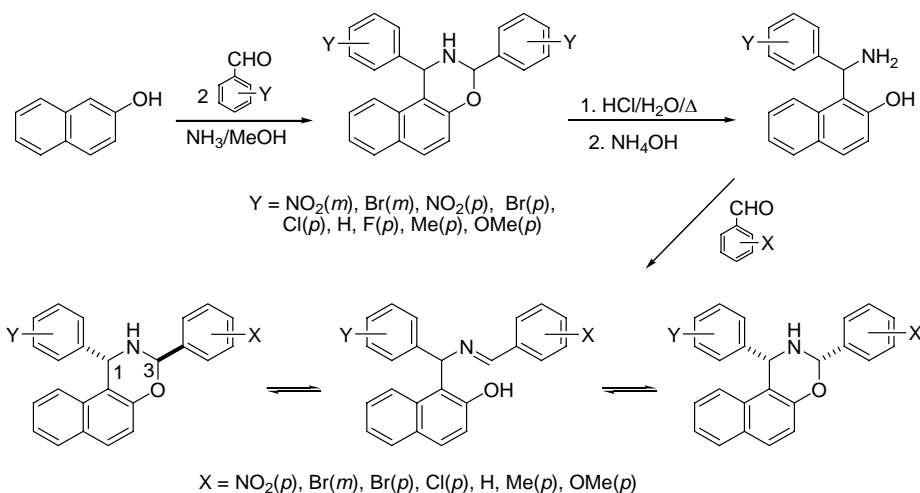
Hasonló dominó gyűrűzárással képződik a 12. ábrán bemutatott szerkezetű heteroszteroid aminoetil-tetrahydroizokinolin és levulinsav egy lépéses reakciójával. Fontos kiemelni, hogy ebben az esetben a gyűrűzárás végterméke kizárólagosan a feltüntetett szerkezetű diasztereomer.<sup>27</sup>



10. Ábra. A 3-arylimidazo[1,5-b]izokinolinok Hammett korrelációi (CDCl<sub>3</sub>).

2-naftol aromás aldehidek és ammónia reakciójakor naftoxazinok képződnek, mely savas körülmények között hidrolizálva adja az 1-aminometil-2-naftol származékokat (13. ábra). E vegyületek közül a fenilszubsztituált származék Betti bázisként ismert az irodalomban. Az aminometil naftolokból aromás aldehidekkel jól kristályosodó, határozott olvadáspontú anyagok képződtek, melyek deuterokloroformban háromkomponensű tautomer elegyként jellemezhetőek. Itt módunk volt két különböző aril-szubsztituens hatásának egyidejű vizsgálatára is.

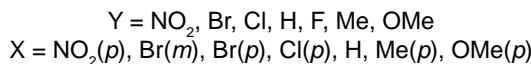
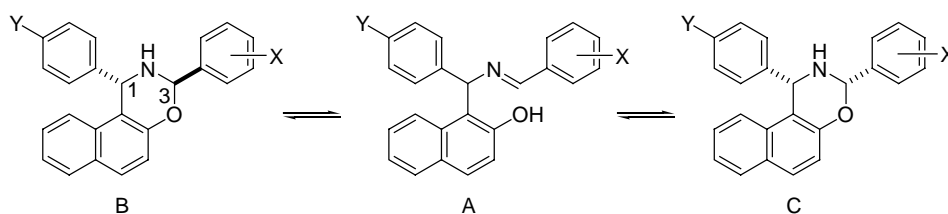
A két aromás szubsztituens egyidejű hatásának vizsgálatára Hansch analízist végeztünk, ahol vizsgáltuk az induktív és rezonancia hatásokat, továbbá az anomer hatást is. Mint a 14. ábrán bemutatott adatokból is jól látszik, a *transz* szubsztituált gyűrűs epimer és a nyitott



13. Ábra. Betti-bázisok és naftoxazinok.

forma közti egyensúlynál az induktív hatásnak és a Hammett-Brown konstansnak egyértelmű befolyása van

az egyensúlyra. A *cisz* epimer esetében csak utóbbinak van szignifikáns hatása. Mindez az aromás szubsztituensek eltérő térbeliség következménye.<sup>28-32</sup>



$$\log K = k + \rho_F^Y \sigma_F^Y + \rho_R^Y \sigma_R^Y + \rho^X \sigma^X$$

	k	$\rho_F^Y$	$\rho_R^Y$	$\rho^X$	r
A ⇌ B	0,32	0,33	- <sup>a</sup>	1,44	0,980
A ⇌ C	-0,53	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	1,30	0,971

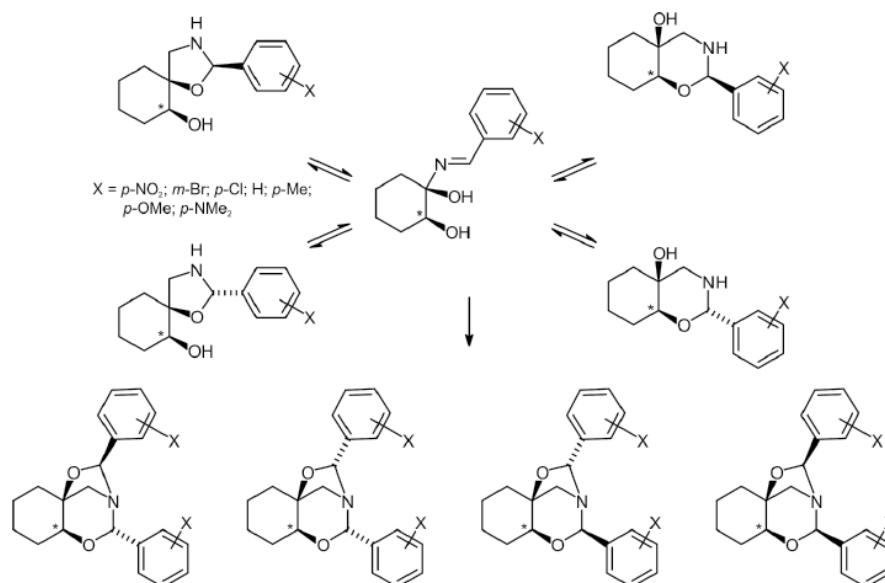
<sup>a</sup> Nem szignifikáns

14. Ábra. Az egyensúlyok Hansch analízise (induktív és rezonancia hatás, anomer hatás).

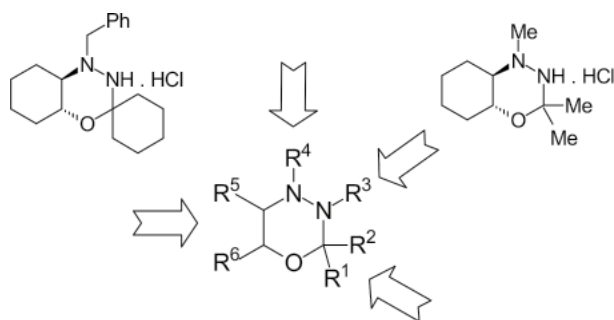
Egy igen komplikált egyensúlyi rendszert mutat be a 15. ábra. Az ábrán bemutatott amino-diolból kiindulva aromás aldehidekkel jól definiált kristályos termékeket nyertünk melyek oldatban ötkomponensű (két epimer oxazolidin, két epimer oxazin és egy nyitott forma) jellemezhetőek.<sup>33</sup> Ugyanakkor érdekes volt megfigyelni, hogy az NMR próbacsőben történő állás után újabb 4 termék azonosítható. Ezek mindegyike triciklusos oxazin-oxazolidin származék, melynek a képződése úgy magyarázható, hogy a nyitott gyűrűs Schiff bázisból az aldehid az enyhés savas oldatban történő állás során felszabadul, ez reagál a biciklusos gyűrűs vegyületekkel és adja a négy epimer triciklust<sup>33</sup> (15. ábra).

A gyűrű-lánc tautomeria vizsgálatainkat talán a véletlen szerencsének is köszönhetően a gyógyszerkutató programban is használni tudjuk. A BioTie Therapies finnországi gyógyszerkutató vállalattal való együttműködésünk keretében VAP-1 (vaszkuláris

adhéziós protein) támadáspontú új gyulladásgátló szerek kifejlesztésén dolgoztunk 2000-2006. között.<sup>34</sup> Az első időszakban a Gyógyszerkémiai Intézetben az elmúlt évtizedekben előállított változatos szerkezetű, főleg telített heterociklusos származékokból álló vegyülettárak reprezentatív tagjai kerültek tesztelésre. Az első vizsgálatok során a legaktívabbnak a 16. ábrán bemutatott oxadiazin szerkezetek bizonyultak. E vegyületek közül a metilszubsztituált származékot a szerencsés véletlennek köszönhetően szintetizáltuk. A kiindulási hidrazinoalkohol tisztítása során oldószerként kevés acetont is használtunk: ekkor az oldószer ketonként reagálva adta a megfelelő oxadiazint. Az oxadiazinok az irodalomból ismertén szintén gyűrű-lánc tautomeriát mutató heterociklusok. Először a szerkezet optimalizálások során a bemutatott R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> szubsztituensek hatását, a relatív konfiguráció befolyását vizsgáltuk, továbbá konformációsán gátolt, ill. nitrogénhidfős analógokat is készítettünk.

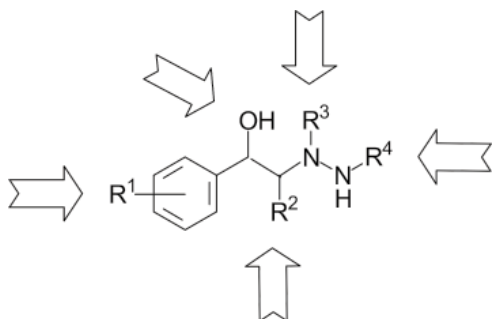


15. Ábra. Egy többkomponensű tautomer rendszer jellemzése.



16. Ábra. Szerkezet optimalizálások oxadiazinoknál

Mivel a molekula tautomer tulajdonsága révén prodrugként jöhet szóba, ezért a megfelelő nyitott hidrazinoalkohol szerkezetek optimalizálását is elvégeztük<sup>35-38</sup> (17. ábra). Munkánk eredményeként egy vegyületen a BioTie Therapies a teljes preklinikai vizsgálatokat sikerrel befejezte és a kiválasztott gyógyszerjelöltből 3 kg szintézise az általunk megadott leírás szerint megtörtént. Sajnálatos, hogy a sikerek ellenére két évvel ezelőtti anyagi okok miatt a további fejlesztés leállt.

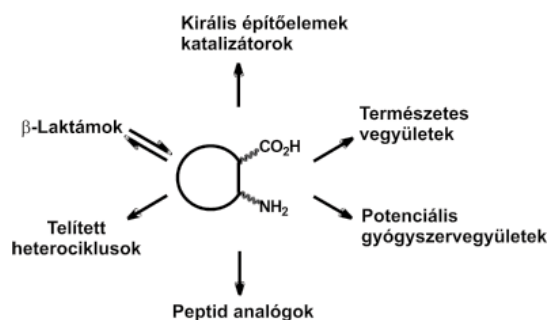


17. Ábra. Szerkezet optimalizálások hidrazinoalkoholoknál.

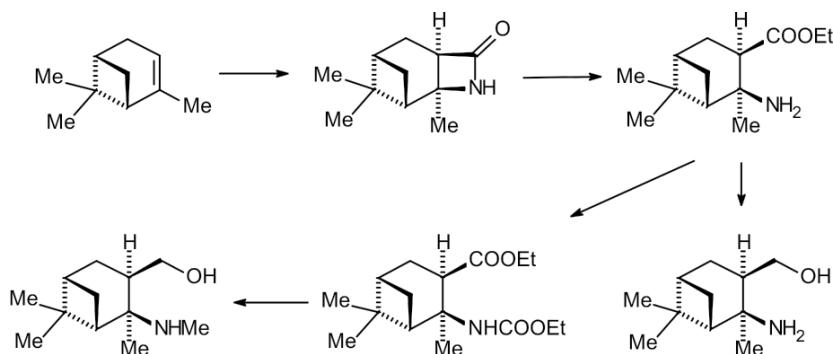
### 3. Ciklusos $\beta$ -aminosavak

Racém ciklusos  $\beta$ -aminosavakkal, elsősorban mint telített heterociklusok kiindulási anyagával több évtizede foglalkoztunk.<sup>6</sup> A ciklusos aminosavakat az utóbbi

évtizedben sokkal szélesebb körben is alkalmazzuk: így peptidanalógok, peptidomimetikumok szintézisére, természetes vegyületek, potenciális gyógyszervegyületek kiindulási anyagaiként és többek között királis katalizátorokként<sup>39,40</sup> (18. ábra). Kiemelten fontos, hogy ez utóbbi esetekben enantiomertiszta kiindulási anyagokra van szükségünk. Az enantiomer  $\beta$ -aminosavak szintézisére két különböző típusú példát mutatok be. Az egyikben királis természetes anyagokat (monoterpéneket) használunk kiindulási anyagnak, míg a másikban enzimkatalizálta kinetikus és dinamikus rezolválásokat alkalmaztunk enantiomer vegyületek előállítására.

18. Ábra. A karbociklusos  $\beta$ -aminosavak alkalmazási lehetőségei.

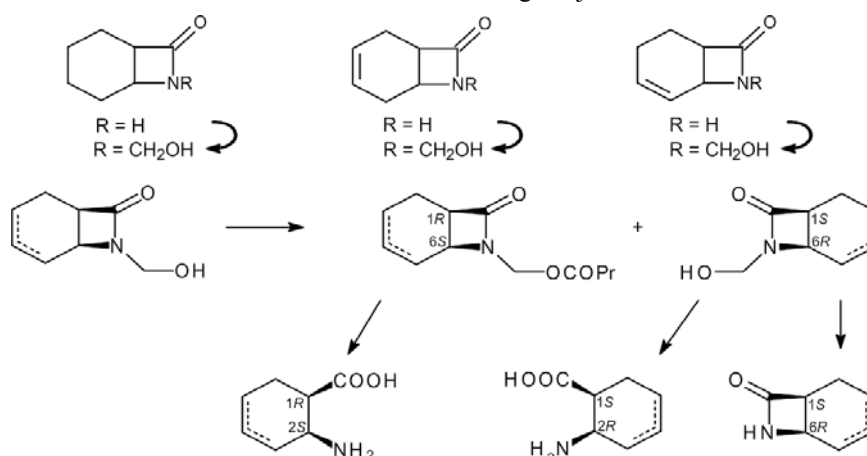
A 19. ábrán bemutatott reakcióban  $\alpha$ -pinénből indultunk ki, klór-szulfonil-izocionáttal történő reakció során régió- és sztereospecifikus átalakulást tapasztaltunk<sup>41</sup> és kizárólag a bemutatott szerkezetű  $\beta$ -laktám képződött, amelyből a megfelelő észtert, ill. egyéb 1,2-difunkciós 1,3-diszubsztitúált származékot készítettünk. Mivel az  $\alpha$ -pinén mindkét enantiomerje kereskedelmi forgalomban elérhető, így mindkét enantiomerpárra elvégezhető a fenti reakciók. A karénból kiindulva hasonló szintézis végezhető el.<sup>42</sup> Az így szintetizált  $\beta$ -aminosavaknál sajnos a zsúfolt környezet miatt az amino csoport jelentősen csökkent reaktivitását tapasztaltuk.<sup>43</sup> Nemrégiben megoldottuk a hasonló monoterpénekből kiinduló szelektív szintézist olyan esetekben is, amikor a nitrogén atom szekunder szénhez kapcsolódik és szokásos reaktivitással rendelkezik.<sup>44</sup> Az eljárásunkat szabadalmi bejelentéssel védjük.



19. Ábra. Ciklusos  $\beta$ -aminosav szintézisek monoterpénekből.

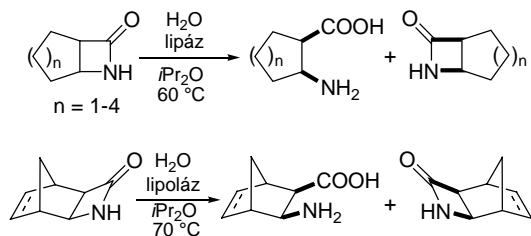
A ciklusos  $\beta$ -aminosavak szintézisének egyik jól járható módszere az enzimkatalizálta kinetikus rezolválás. A 20. ábra egy indirekt módszert mutat be, amikor a  $\beta$ -laktám nitrogénjét hidroximetileztük, majd a hidroxil-metil

csoporton szelektív acilezést hajtottunk végre.<sup>45</sup> A módszer hátránya, hogy túl sok lépést tartalmaz, ugyanakkor előnye, hogy mind a laktám, mind az aminosav enantiomereket szolgáltatja.



20. Ábra.  $\beta$ -Laktámok indirekt rezolválása lipáz-katalízissal.

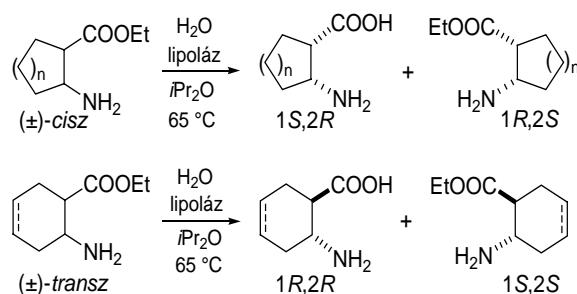
Az elmúlt években a ciklusos  $\beta$ -aminosav enantiomerek szintézisére direkt módszereket is kifejlesztettünk. Ezek közül az első a 21 ábrán bemutatott,  $\beta$ -laktámok gyűrűfelynitása lipáz-katalízissal diizopropil-éterben, 60-70 C-on. Igen jó hozamokkal és nagy szelektivitással ( $E > 200$ ) nyertük az ábrán feltüntetett aminosav, ill.  $\beta$ -laktám enantiomereket.<sup>46-48</sup> A módszer különös előnye, hogy az aminosavak és laktámok jelentősen eltérő oldhatóságuk miatt könnyen elválaszthatók. Ugyanezt az eljárást sikerrel alkalmaztuk a benzo-ciszpentacin enantiomerek és homológjaik szintézisére is.<sup>49</sup>



21. Ábra. Lipáz-katalizált enantioszelektív gyűrűfelynitások szerves közegben.

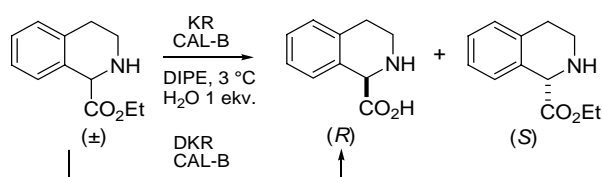
Egy másik direkt módszer, amit az elmúlt évben fejlesztettünk ki, a racém *cisz*- és *transz*- $\beta$ -aminosav észterek hidrolízisének

alapul<sup>50</sup> (22. ábra). A reakció szintén lipáz katalízissal mellett diizopropil-éterben játszódik le. Előnye az előzőekhez hasonlóan a könnyű szétválasztás és hogy e módszernél a *transz*-enantiomerek is könnyen előállíthatók. Ezt a módszert szabadalmi bejelentéssel is védjük.<sup>51</sup>



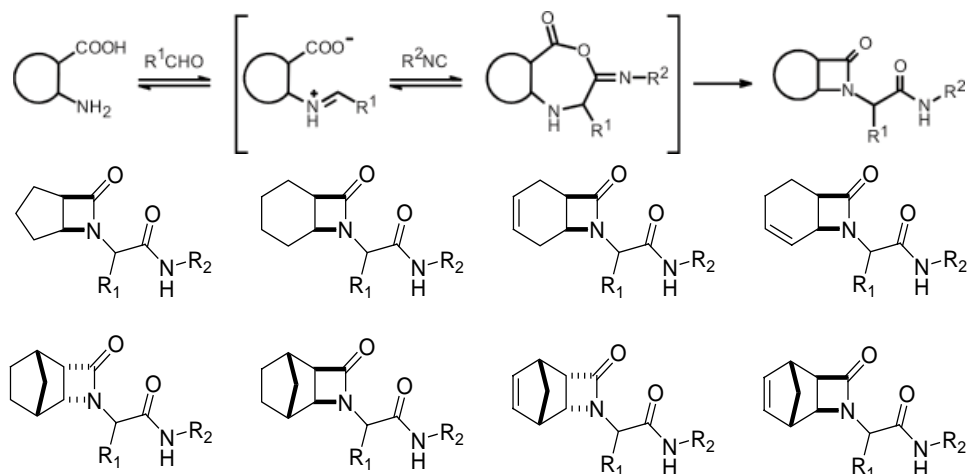
22. Ábra. Direkt szintézisek észterhidrolízissal.

Az 1,2,3,4-tetrahydrozokinin-1-karbonsav dinamikus kinetikus rezolválását is megvalósítottuk CAL-B katalízissal. A módszert először kinetikus rezolválásként fejlesztettük ki. Mivel a kiindulási racém észter szekunder amin jelenlétében könnyen racemizálódik, így az eljárást dinamikus módszeré tudtuk fejleszteni és a *R*-enantiomert 80 % feletti hozammal és igen jó enantiomer tisztasággal nyertük<sup>52</sup> (23. ábra).



23. Ábra. Az 1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-1-karbonsav dinamikus kinetikus rezolválása.

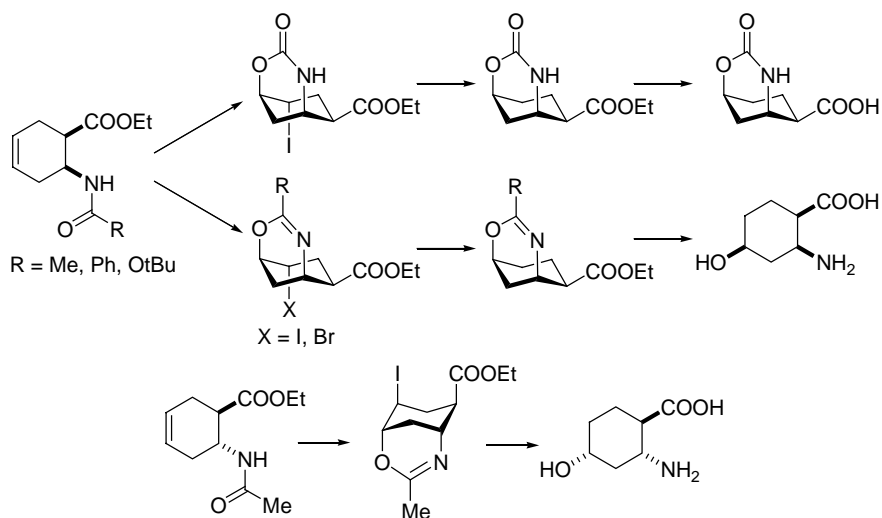
A ciklusos  $\beta$ -aminosavak továbbalakításait három példán mutatom be. Az elsőben Ugi négykomponensű reakcióban



24. Ábra.  $\beta$ -Laktám szintézisek Ugi reakcióval, vízben.

A cikloalkénvázis  $\beta$ -aminosavak kettős kötése komoly lehetőséget nyújt arra, hogy újabb funkciós csoportot vagy csoportokat építsünk be az aminosavba.<sup>56-58</sup> A 25. ábra jód-oxazin intermedieren keresztül lezajló régió-

és sztereospecifikus hidroxilezést mutat be. A jód-oxazin *N*-jód-szukcinimiddal szelektíven képződik, amiből a jód redukciója és azt követő hidrolízis után kapjuk 4-hidroxi-subsztituált  $\beta$ -aminosavakat.<sup>56</sup>

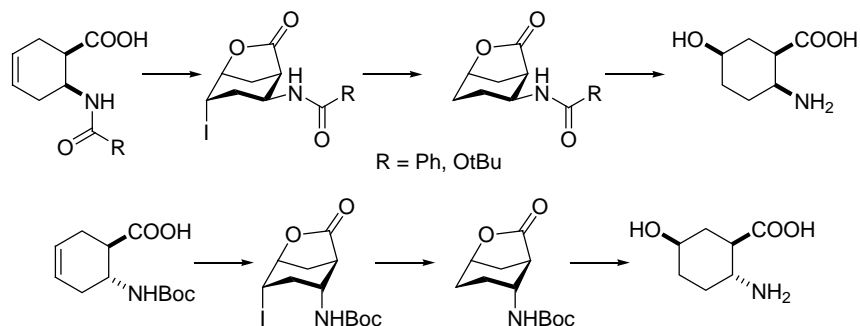


25. Ábra. Hidroxilezések 1,3-oxazinon keresztül.

A hidroxilezést 5-ös pozícióban történik akkor, ha a reakciót jód-laktonon intermedieren keresztül végezzük. A jód-laktonizáció nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében kálium-jodid és jód reagensekkel történik és régiószelktíven zajlódik le.<sup>56</sup> Redukció és hidrolízis után nyerjük az 5-hidroxi-subsztituált  $\beta$ -aminosavakat (26. ábra).

A *cis*-2-amino-3-ciklopentén-karbonsavból kiindulva *cis*-szelektív epoxidálás végezhető, melyből régiószelktív gyűrűfelynitással kapjuk a megfelelő azido-karbonsavakat, melyek ortogonálisan védett 2,4-diamino-ciklopentánkarbonsavaknak tekinthetők.<sup>58</sup> Mivel az epoxidálás a megfelelő  $\beta$ -laktámból kiindulva *transz*-szelektivitással zajlódik le,

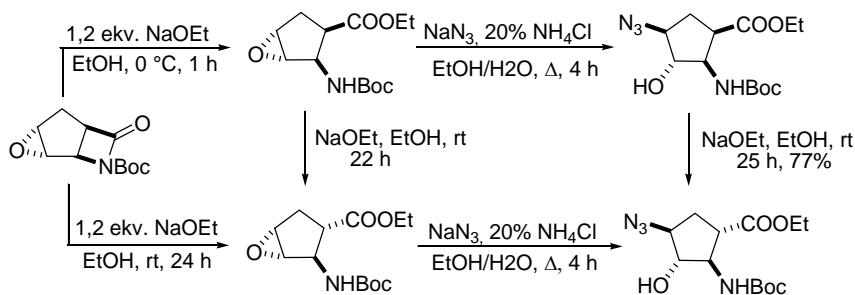




26. Ábra. Hidroxilezések laktonon keresztül.

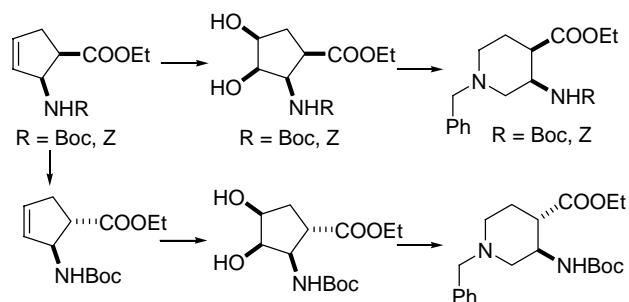
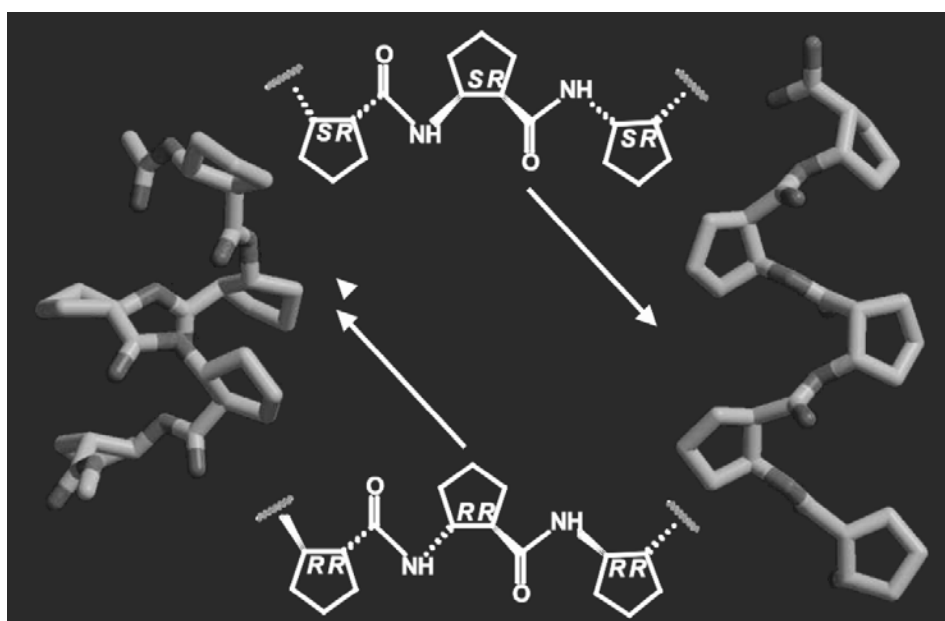
így a további izomer azido-karbonsavak voltak nyerhetők, ráadásul a  $\beta$ -aminosavakra jellemző könnyű nátrium-etilátos

izomerizáció az előállítható diasztereomerek számát tovább növeli (27. ábra).



27. Ábra. 4-Azido-2-aminokarbonsav szintézisek.

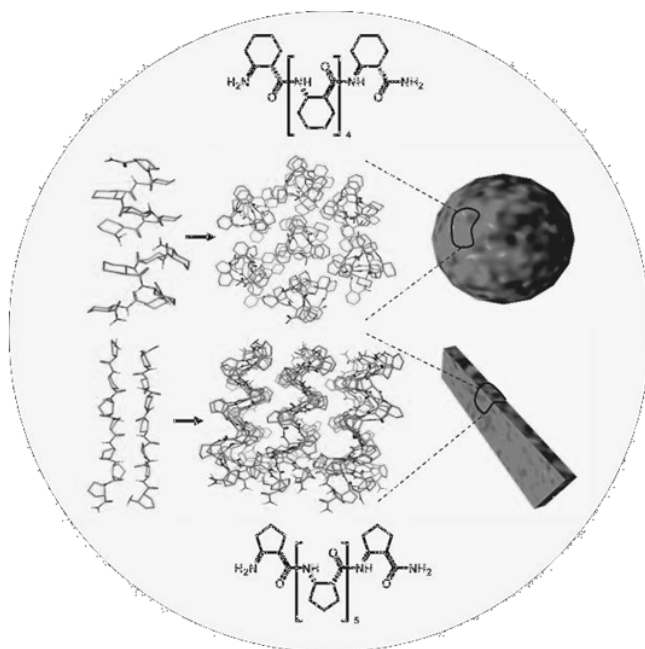
A heteroatomot tartalmazó ciklusos  $\beta$ -aminosavak szintézisére egy új stratégiát mutat be a 28. ábra. Ennek során a ciklopenténvázas védett aminosztert az első lépésben enyhe oxidációnak alávetve, kálium-permanganáttal dihidroxi vegyület képződik, amely perjodáttal továbbalakítva a nyitott dialdehidet adja. A dialdehid redukzív aminálása eredményezi az ábrán bemutatott piperidinvázis  $\beta$ -aminosavak *cisz*- és *transz*-izomereit.<sup>59</sup> Mivel az enzim-katalizált kinetikus rezolválásokat 5-10 grammos mennyiségben is sikerült megoldanunk, ezért valamennyi korábbi átalakítást enantiomer aminosavakra, ill. laktámokra is sikeresen végre tudtuk hajtani.

28. Ábra. Új stratégia heterociklusos  $\beta$ -aminosavak szintézisére.29. Ábra. ACPC monoton  $\beta$ -oligopeptid szerkezetek.

Gellman és munkatársai mintegy 10 éve fedezték fel, hogy a *transz*-2-amino-ciklopentán- és ciklohexán-karbonsavból szintetizált monoton oligomerek stabil helikális szerkezettel rendelkeznek.<sup>60,61</sup> Mi először a *cisz*-izomereket szintetizáltuk és vizsgáltuk.<sup>62</sup> A szintéziseket szilárd hordozón, Boc védőcsoportokat alkalmazva végeztük el. Megállapítottuk, hogy a *cisz*-vegyületek stabil „szálas” szerkezetekkel rendelkeznek. A *transz*-enantiomerből általunk szintetizált monoton oligomerek a Gellman által vizsgáltakkal szemben

védőcsoportot nem tartalmaztak. Itt azt tapasztaltuk, hogy a hélix szerkezete függ az oligopeptid méretétől.<sup>63</sup>

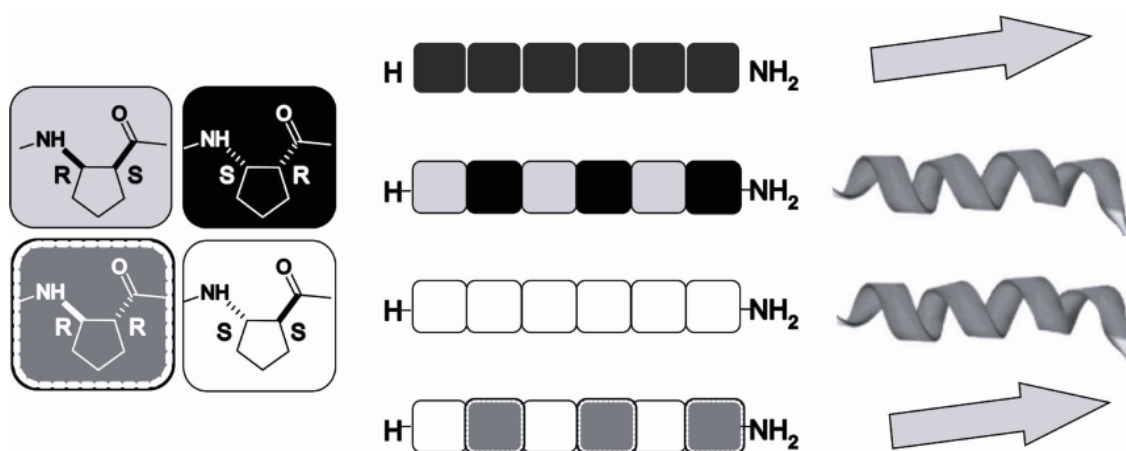
Igen figyelemre méltó volt, hogy a szintetizált oligopeptidok jelentős asszociációs készséggel rendelkeznek. Ezt transzmissziós elektromikroszkópiás módszerrel vizsgálva megállapítottuk, hogy a *cisz*-monomer egységeket tartalmazó asszociátumok szalagszerű, míg a *transz* monomereket tartalmazó asszociátumok gömbszerű nanostruktúrákat alkotnak.<sup>64</sup>



30. Ábra.. Nanoméretű asszociátumokl.

Az utóbbi idők jelentős felfedezésének tartjuk, hogy amikor alternáló kiralitású monomerekből építettük fel a peptideket, az elemek konfigurációjától függően mind a „strand”, mind a helikális szerkezet könnyen kialakítható volt.<sup>65</sup> Vizsgálataink alapján kitűnik, hogy ciklusos aminosav enantiomerjeink lego építőelemként alkalmazva rendkívül

változatos, jól megtervezett szerkezeteket alkotnak. Könnyen kombinálhatók  $\alpha$ -aminosavakkal úgy is, hogy a másodlagos szerkezeteket megtartják. Ez a tulajdonságuk a továbbiakban tervezett farmakológiai vizsgálatok során minden bizonnyal jól alkalmazható lesz.



31. Ábra. Alternáló szerkezetű  $\beta$ -peptidek (lego-játék).

#### 4. Összefoglalás

A szerző az MTA levelező taggá választása alkalmából tartott székfoglaló előadásában legfontosabb kutatási eredményeit három fő fejezetben illusztrálta. Az első fejezetben a telített és részlegesen telített heterociklusok közül 1,3-oxazin származékok szintézisét, konformációit ismertette. Bemutatta továbbá három különböző típusú izokinolinvázas heterociklusos vegyület szintézisét. A második fejezetben a gyűrű-lánc tautomeria vizsgálatok területén elért legfontosabb eredményeit ismerteti röviden. Az 1,3-oxazinokra és oxazolidinekre megismert tautomeria vizsgálatokat kiterjesztette az *N,N*-heterociklusokra is. A naftoxazinok tautomeriája során kettős szubsztituenshatások vizsgálatára is lehetőség nyílt. A tautomeria jelenségének felismerése és tanulmányozása számos új szintézisre is lehetőséget adott.  $\beta$ -Aminosavak körében először a monoterpén kiindulási anyagokra alapozódó szelektív szintézisek, majd az enzim-katalizált kinetikus és dinamikus rezolválások kerültek ismertetésre. Ezután a ciklusos  $\beta$ -aminosavak további szelektív funkcionalizálása, majd a  $\beta$ -aminosavakból felépített oligomerek szintézise és változatos, foldamer szerkezete került röviden bemutatásra.

A székfoglaló előadás szerkezetének könnyebbé tételére az előadásban néhány általam készített fényképet mutattam be Szeged környéki és távolabbi gombagyűjtéseimről. Így többek között *Cantharellus cibarius*, *Boletus edulis*, *Macrolepiota procera*, *Macrolepiota rhacodes* fényképét. Az enantiomerek illusztrálására pedig a külföldi útjaim során gyűjtött (részben vásárolt) csigák közül mutattam be néhányat. Ezek képek a szerző honlapján (<http://www.pharm.u-szeged.hu/gyki>) elérhetőek, ahol az előadás teljes ábraanyaga is megtalálható.

#### Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönetemet fejezem ki Bernáth Gábor professzor úrnak, aki 1973-ban laboratóriumába meghívott és velem kezdtem megismerni a szintetikus szerves kémia varázsát. Köszönetem fejezem ki valamennyi kollégámnak, munkatársamnak, kooperáló partneremnek, akikkel együttműködhettem, sokat tanulhattam tőlük. Együtt érdekes eredményeket értünk el és nagyszámú közös közleményt publikálhattunk.

#### Irodalomjegyzék

- Bernáth, G.; Fülöp, F.; Jerkovich, G.; Sohár, P. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1979**, *101*, 61.
- Fülöp, F.; Bernáth, G.; Sohár, P.; Pelczer, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2043-2048.
- Sohár, P.; Fülöp, F.; Bernáth, G. *Org. Magn. Reson.* **1984**, *22*, 527-530.
- Fülöp, F.; Bernáth, G.; Argay, G.; Kálmán, A.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2053-2060.
- Bernáth, G.; Fülöp, F.; Kálmán, A.; Argay, G.; Sohár, P.; Pelczer, I. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3587-3593.
- Fülöp, F.; Bernáth, G.; Pihlaja, K. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1998**, *69*, 349-477.
- Bernáth, G.; Fülöp, F.; Argay, G.; Kálmán, A.; Sohár, P. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22*, 3797-3800.
- Kóbor, J.; Fülöp, F.; Bernáth, G. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2227-2231.
- Bernáth, G.; Kóbor, J.; Fülöp, F.; Sohár, P.; Argay, G.; Kálmán, A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5139-5148.
- Kóbor, J.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Sohár, P. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1887-1894.
- Fülöp, F.; Wamhoff, H.; Sohár, P. *Synthesis-Stuttgart* **1995**, 863-867.
- Valters, R. E.; Fülöp, F.; Korbonits, D. *Adv. Heterocyclic Chem.* **1996**, *66*, 1-71.
- Lázár, L.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3025-3042.
- Fülöp, F.; Pihlaja, K.; Mattinen, J.; Bernáth, G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3821-3825.
- Fülöp, F.; Pihlaja, K.; Mattinen, J.; Bernáth, G. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1863-1869.
- Fülöp, F.; Pihlaja, K.; Neuvonen, K.; Bernáth, G.; Argay, G.; Kálmán, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1967-1969.
- Fülöp, F.; Bernáth, G.; Mattinen, J.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4317-4324.
- Lázár, L.; Lakatos, A.; Fülöp, F.; Bernáth, G.; Riddell, F. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1081-1088.
- Martinek, T.; Lázár, L.; Fülöp, F.; Riddell, F. G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12887-12896.
- Fülöp, F.; Mattinen, J.; Pihlaja, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5427-5428.
- Fülöp, F.; Mattinen, J.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6545-6552.
- Lázár, L.; Göblyös, A.; Martinek, T.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4734-4741.
- Hetényi, A.; Martinek, T.; Lázár, L.; Zalán, Z.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5705-5712.
- Zalán, Z.; Hetényi, A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5287-5295.
- Fülöp, F.; Pihlaja, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6701-6706.
- Meyers, A. I.; Downing, S. W.; Weiser, M. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1413-1419.
- Lázár, L.; Kivelä, H.; Pihlaja, K.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6199-6201.
- Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2877-2884.
- Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2231-2238.
- Szatmári, I.; Martinek, T. A.; Lázár, L.; Koch, A.; Kleinpeter, E.; Neuvonen, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3645-3653.
- Tóth, D.; Szatmári, I.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4664-4669.
- Szatmári, I.; Tóth, D.; Koch, A.; Heydenreich, M.; Kleinpeter, E.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4670-4675.
- Hetényi, A.; Szakonyi, Z.; Klika, K. D.; Pihlaja, K.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2175-2182.
- Fülöp, F.; Lázár, L.; Szakonyi, Z.; Pihlavisto, M.; Alaranta, S.; Vainio, P. J.; Juhakoski, A.; Marjamäki, A.; Smith, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *108*, 965-972.
- Smith, D. J.; Jalkanen, M.; Fülöp, F.; Lázár, L.; Szakonyi, Z.; Bernáth, G. *Int. Pat. Appl.*, Publ. No.: WO 02/2541 A2, Publ. Date: 10 January 2002, *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 31431.
- Smith, D. J.; Jalkanen, M.; Fülöp, F.; Lázár, L.; Szakonyi, Z.; Bernáth, G. *Int. Pat. Appl.*, Publ. No.: WO 02/02090 A2, Publ. Date: 10 January 2002, *Chem. Abstr.* **2002**, *136*, 31231.
- Smith, D. J.; Fülöp, F.; Pihlavisto, M.; Lázár, L.; Alaranta, S.; Vainio, P.; Szakonyi, Z. *Int. Pat. Appl.*, Publ. No.: WO 03/006003 A1, Publ. Date: 23 January 2003, *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 57890.
- Fülöp, F.; Lázár, L.; Pihlavisto, M.; Palkó, M.; Juhakoski, A.; Marjamäki, A.; Smith, D. J. *PCT Int. Appl.* WO 2005080319; *Chem. Abstr.* **2005**, *140*, 962198.
- Fülöp, F. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 2181-2204.

40. Fülöp, F.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 323-334.
41. Szakonyi, Z.; Martinek, T.; Hetényi, A.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4571-4579.
42. Gyónfalvi, S.; Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3965-3972.
43. Szakonyi, Z.; Fülöp, F. *Arkivoc*, **2003**, *xiv*, 225-232.
44. Szakonyi, Z.; Martinek, T. A.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2442-2447.
45. Kámán, J.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1593-1600.
46. Forró, E.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1209-1212.
47. Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 573-575.
48. Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2875-2880.
49. Forró, E.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2587-2592.
50. Forró, E.; Fülöp, F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6397-6401.
51. Forró, E.; Fülöp, F. PCT Int. Appl. WO 2007091110; *Chem. Abstr.* **2007**, *142*, 906125.
52. Paál, T. A.; Forró, E.; Liljeblad, A.; Kanerva, L. T.; Fülöp, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1428-1433.
53. Gedey, S.; Van der Eycken, J.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2000**, *4*, 1967-1969.
54. Kanizsai, I.; Szakonyi, Z.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9113-9116.
55. Kanizsai, I.; Gyónfalvi, S.; Szakonyi, Z.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *Green Chem.* **2007**, *9*, 357-360.
56. Fülöp, F.; Palkó, M.; Forró, E.; Dervarics, M.; Martinek, T. A.; Sillanpää, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3214-3220.
57. Kiss, L.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2855-2858.
58. Kiss, L.; Forró, E.; Sillanpää, R.; Fülöp, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8786-8790.
59. Kiss, L.; Kazi, B.; Forró, E.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 339-342.
60. Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Powell, D. R.; Huang, X.; Barchi, J. J.; Gellman, S. H. *Nature* **1997**, *387*, 381-384.
61. Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071-13072.
62. Martinek, T. A.; Tóth, G. K.; Vass, E.; Hollósi, M.; Fülöp, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1718-1721.
63. Hetényi, A.; Mándity, I. M.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K.; Fülöp, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 547-553.
64. Martinek, T. A.; Hetényi, A.; Fülöp, L.; Mándity, I. M.; Tóth, G. K.; Dékány, I.; Fülöp, F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2396-2400.
65. Martinek, T. A.; Mándity, I. M.; Fülöp, L.; Tóth, G. K.; Vass, E.; Hollósi, M.; Forró, E.; Fülöp, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13539-13544.

### From saturated heterocycles to foldamers

In the inaugural lecture delivered on the occasion of his election as a corresponding Member of the Hungarian Academy of Sciences the author presented a short review of his research. In the first part, the synthesis and stereochemistry of 1,3-oxazines were discussed. The syntheses of three different polycyclic isoquinolines were also presented. The second part dealt with the ring-chain tautomerism of 1,3-heterocycles, such as 1,3-oxazines, oxazolidines and a number of N,N-heterocyclic analogues. The influence of the 2-aryl substituent was characterized by a Hammett-type equation.

Investigation of the tautomerism of naphthoxazines further allowed a description of the effects of double substituents. The characterizations and study of the ring-chain tautomeric systems led to a possibility for the development of new heterocyclic systems, involving multistep domino reactions. The third part of the lecture surveyed the results on cyclic  $\beta$ -amino acids. A discussion of selective transformations starting from non-racemic terpenes was followed by indirect and direct syntheses of alicyclic  $\beta$ -amino acids through the use of enzyme-catalysed kinetic and dynamic reactions. The lecture concluded with additional functionalizations and the application in peptide chemistry of cyclic amino acids, including special foldamer structures.