



---

**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM**  
**VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR**  
**OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

## **Új típusú fenotiazin-származékok szintézise és hatásvizsgálata**

Tézisfüzet

**Szerző:** Takács Daniella

**Témavezető:** Dr. Riedl Zsuzsanna

**Konzulens:** Dr. Hajós György

Magyar Tudományos Akadémia  
Természettudományi Kutatóközpont  
Szerves Kémiai Intézet



2012

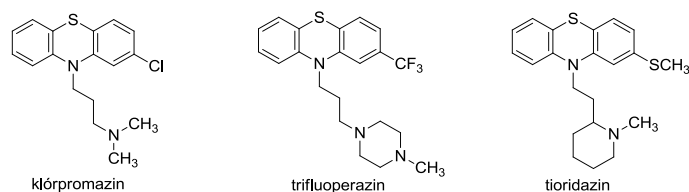
## 1. Bevezetés

Világszintű felmérések alapján a halálos kimenetelű megbetegedések sorában vezető helyen szerepelnek a rosszindulatú daganatos betegségek. Ezek megfékezésére sugárterápia és sebészeti beavatkozások mellett kemoterápiás kezeléseket is alkalmaznak. A gyógymódok sikerességét erősen befolyásolja az egyre gyakrabban jelentkező, kemoterápiás szerekkel szemben kialakuló rezisztencia, ami csökkenti a gyógyulás ill. a túlélés esélyét. A multidrog rezisztencia (MDR) a hatóanyagok akkumulációját gátolja, amiért a sejtmembránban található transzporterfehérjék tehetősek felelőssé. Kiemelkedő figyelem övezi a rezisztenciáért felelős egyik legnagyobb fehérjecsalád, az ún. ABC-transzporterek csoportját, melyek az ATP hidrolízisből felszabaduló energiát hasznosítva effluxpumpaként csökkentik a hatóanyag koncentrációját, még mielőtt az a célzott helyen kifejthetné hatását.<sup>1,2</sup>

Az MDR az antibiotikumok hatásosságát is veszélyeztetheti azáltal, hogy a baktériumok effluxpumpái az antibiotikum citoplazmába kerülését megakadályozzák.<sup>3</sup>

A fehérjék szerkezet-felderítése mellett mind külföldön, mind a hazai egyetemeken intenzív kutatás indult a célzott transzporterfehérjék működését gátló szubsztrátumok, az ún. revertálószerkezet kifejlesztésére is.

Gazdag irodalom tanúsítja, hogy fenotiazin-vázat tartalmazó származékoknak széleskörű a biológiai alkalmazhatósága, és e hatóanyagok köre folyamatosan bővül.<sup>4</sup> Az elsősorban neuroleptikumként használt fenotiazin-származékok az utóbbi időben MDR-gátló tulajdonságot is mutattak számos erre irányuló biológiai vizsgálaton. Néhány, már forgalomban lévő fenotiazin-származék (1. ábra) ígéretes effluxpumpa-gátlóként viselkedett.



1. ábra Néhány ismert MDR-gátló hatású fenotiazin-származék

## 2. Irodalmi háttér

Kutatócsoportunkban már régóta fontos kutatási terület a hídfő-nitrogént tartalmazó kondenzált azólium-sók szintézise és reakcióképességük vizsgálata. Messmer és munkatársai megállapították, hogy a különbözően szubsztituált tetrazólium-sók (1) nukleofilekkel készségesen reagálnak<sup>5</sup>, majd retro-elektrociklizációt követően az intermedier (2) gyűrűje felnyílik és - a nukleofil jellegétől függő - különböző geometriájú tetrazolil-diéneket (3) szolgáltat a reakció (2. ábra).

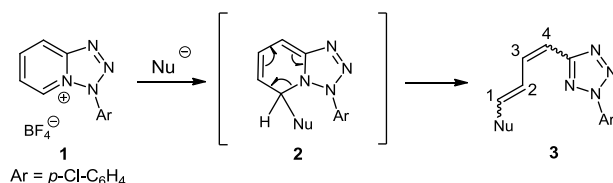
<sup>1</sup> Gatti, L.; Cossa, G.; Beretta, G. L.; Zaffaroni, N.; Perego, P. *Curr. Med. Chem.*, **2011**, *18*, 4237.

<sup>2</sup> Shukla, S.; Ohnuma, S.; Ambudkar, S. V. *Curr. Drug Targets*, **2011**, *12*, 621.

<sup>3</sup> Saier Jr, M. H.; Paulsen, I. T.; Sliwinski, M. K.; Pao, S. S.; Skurray, R. A.; Nikaido, H. *FASEB J.*, **1998**, *12*, 265.

<sup>4</sup> Pluta, K.; Morak-Młodawska, B.; Jelen, M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 3179.

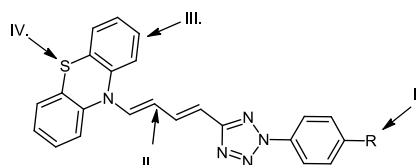
<sup>5</sup> Messmer, A.; Gelléri, A. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *44*, 4295.



2. *ábra* Tetrazolil-diének gyűrűfelynyílási mechanizmusa

Ha fenotiazinnal mint nukleofillel reagáltatjuk a tetrazólium-sókat (**1**), akkor fenotiazinnal szubsztituált tetrazolil-diénekhez juthatunk jó termeléssel.

A fenotiazinnal szubsztituált tetrazolil-diének szerkezeti hasonlóságot mutatnak a forgalomban kapható, már tesztelt MDR-gátló fenotiazin-származékokkal. Eltérés a fenotiazin-váz nitrogénjéhez kapcsolódó szénláncban található. Felmerült az igény, hogy a molekula egyes részein különböző szubsztituensek bevitelével ill. módosításokkal olyan új származékokat szintetizáljunk (3. *ábra*), melyek potenciális MDR-gátló hatással rendelkezhetnek.

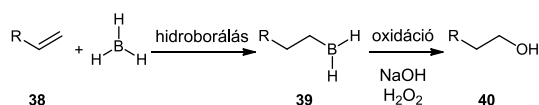


3. *ábra* A fenotiazin-vázzal szubsztituált tetrazolil-diének módosítási lehetőségei

Ebbe a munkába kapcsolódtam be az MTA Természettudományi Kutatóközpontjában. Kutatómunkám során a 3. *ábrán* szereplő általános szerkezeti képlet nyilakkal jelzett (I-IV.) módosítási lehetőségeit tűztük ki célul.

Butadiének kettőskötéseinek telítésére az egyik legáltalánosabban alkalmazott módszer a katalitikus hidrogénezés, azon belül is a heterogén fázisú Pd-katalizátorokkal végrehajtott hidrogénezési reakciókra számos példát találhatunk. A telítetlen lánc hidrogénezésének érdekes megvalósítása a katalizátorméreg jelenlétében<sup>6</sup> (Ph<sub>2</sub>S), Pd/C katalizátorral végzett redukció, ahol a telített származék képződését kedvezően tudták befolyásolni.

Bórtartalmú redukálószerekkel hidrobórlás-oxidációban alkének (**38**) organoboránon (**39**) keresztül alkoholokká (**40**) alakíthatóak (4. *ábra*).<sup>7</sup>



4. *ábra* Alkén alkohollá alakítása hidrobórlás-oxidációval

A reakció a kettőskötés *anti*-Markovnyikov orientációjú hidratációjaként fogható fel. A borán az elektrofil partner, melynek addíciója *szin* sztereoselektívitású, azaz a két új csoport (BH<sub>2</sub> és H) az alkén eredeti π-kötésének ugyanazon oldalán lép be és kapcsolódik. Az oxidációs lépés sztereokémiai szempontból retenciával megy végbe. Ezt a reakciótípust Brown és Zweifel butadiének körében<sup>8,9</sup> vizsgálta és kutatásai során - a bórtartalmú hidrobórló ágenstől függetlenül - telítetlen monohidroxi- és/vagy diol-származék keletkezett. Egyik esetben sem tapasztalták teljesen telítődött monohidroxi-vegyület képződését.

<sup>6</sup> Mori, A.; Mizusaki, T.; Miyakawa, Y.; Ohashi, E.; Haga, T.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11925.

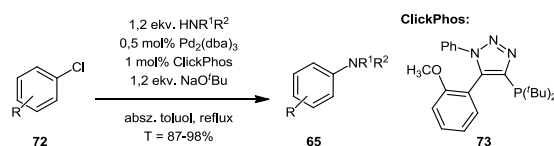
<sup>7</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, **2001**, 1279.

<sup>8</sup> Zweifel, G.; Nagase, K.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 183.

<sup>9</sup> Brown, H. C.; Liotta, R.; Kramer, G. W. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1058.

Ha a hidrobórálás-oxidációval szekunder alkoholt kapunk, akkor egy aszimmetria centrum alakul ki és racém elegyet izolálunk. Az enantiomerek elválasztása rezolválással megoldható. A racém alkohol észteresítésével, majd királis bázis mint rezolváló ágens hozzáadásával kivált diasztereomer só formájában nyerhetjük az egyik antipódot, míg a másik enantiomer mennyisége az oldatban feldúsul. A módszer enantiomer-tisztasága növelhető, ha a rezolváló ágenst a racém elegyre vonatkoztatott félekvivalens mennyiségben használják.<sup>10</sup>

A fenotiazinok 2-es és 3-as pozíciójában szubsztituált származékaira eddig kevés szintézisutat dolgoztak ki, 2-aminofenotiazinokat is csak többlépéses szintézissel sikerült előállítani. A fenotiazin-váz funkcionálizálása Buchwald-Hartwig keresztkapcsolással<sup>11</sup> tovább bővíthető. Ezzel a reakcióval szén-nitrogén kötés létesíthető aril-halogenidek/pszeudo-halogenidek (**72**) és aminok között, mely aromás nukleofil szubsztitúcióként fogható fel és anilin-származékokat (**65**) eredményez (5. ábra). A katalitikus rendszer 6 tényezőre bontható (Ar-X szubsztrát, nukleofil partner, Pd-forrás (0 vagy +2 oxidációs állapotú), ligandum (egy- vagy kétfogú) (**73**), bázis (szervetlen vagy szerves), oldószer és hőmérséklet), melyek optimalizálásával kedvezően befolyásolható a Buchwald-Hartwig aminálás.



5. ábra Anilin-származékok szintézise aril-kloridok és aminok Buchwald-Hartwig keresztkapcsolásával

### 3. Kísérleti módszerek

A hidrobórálás-oxidációhoz és Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási reakciókhoz szükséges inert atmoszférát argon gázzal biztosítottunk és ezeket a reakciókat abszolút oldószerekkel kiviteleztük.

A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. A vegyületeket oszlop vagy flash kromatográfiás eljárással, átkristályosítással ill. oldószeres dörzsöléssel tisztítottuk. A származékok tisztaságának meghatározásához olvadáspontmérést, optikai forgatóképesség-mérést, vékonyréteg-kromatográfiát, valamint elemanalízist végeztünk. Az optikailag aktív vegyületek enantiomer-tisztaságát nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiával, királis állófázisú oszlopok segítségével állapítottuk meg. A szintetizált új fenotiazin-származékok szerkezetét olvadáspont-méréssel, infravörös spektroszkópiával, tömegspektrometriával, NMR mérésekkel (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, <sup>19</sup>F- és <sup>15</sup>N-NMR) és egykristály-röntgendiffrakciós módszerekkel támasztottuk alá.

A biológiai vizsgálatokat a korábban kidolgozott vizsgálati módszerek alapján végeztük.

### 4. Eredmények

Különbözően szubsztituált 3-aryl-tetrazolo[1,5-*a*]piridin-4-ium tetrafluoroborátok *N*-nukleofilekkel gyűrűnyitási reakciókba vihetők.<sup>12,13</sup>

<sup>10</sup> Pope, W. J.; Peachy, S. J. *J. Chem. Soc.*, **1899**, 75, 1066.

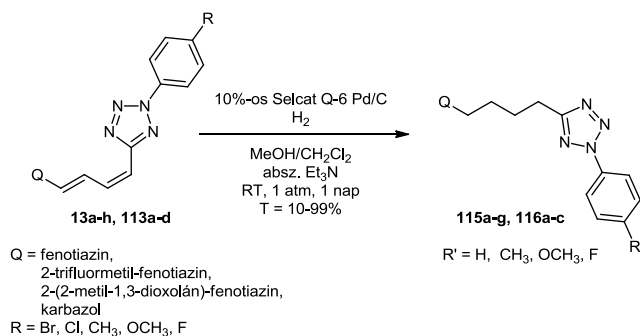
<sup>11</sup> Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1599.

<sup>12</sup> Messmer, A.; Gelléri, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1965**, 77, 171.

Kiindulópontként ezt a reakciót választottuk, és munkánkat kiterjesztettük olyan tetrazólium-sók gyűrűnyitására, melyeknél a nukleofil reagens szerepét aminokból nátrium-hidriddel generált nátrium-só töltötte be. Ehhez triciklusos aminokat: karbazolt és 2-es helyzetben szubsztituált fenotiazinokat alkalmaztunk. Enyhe reakciókörülmények között (szobahőmérsékleten, légköri nyomáson) a tetrazólium-sók *para*-helyzetű szubsztituensének változtatásával, a korábban már kidolgozott reakciót ill. feldolgozási módszert használtuk és így bővítettük a származékok körét.

Fenotiazin-származékok biológiai aktivitásáról beszámoló publikációkból kitűnik, hogy a fenotiazin nitrogénatomjához kapcsolódó alkilláncnak lényeges szerepe van a hatás szempontjából, és a három ill. négy szénatom hosszúságú alkillész bizonyult a legkedvezőbbnek.<sup>4,14</sup> A szerkezet-hatás összefüggések alapján, az ismert és új *N*-butadiének (**13a-h**, **113a-d**) kettőskötéseinek telítése kézenfekvőnek tűnt az optimális négy szénatomos alkillánc kialakításához.

Irodalmi reakciókörülményeket módosítva - túlnyomórészt szabadalmi leiratok alapján – heterogén fázisú Pd/C katalizátorral kezdtük meg kísérleteinket.<sup>15</sup> Választásunk a 10%-os Selcat Q-6 típusú csontszénre leválasztott Pd-katalizátorra esett. Ezzel a katalizátorral metanol/diklórmetán oldószerkeletben, szobahőmérsékleten, légköri nyomáson a szintetizált *N*-butadienil-fenotiazinok és -karbazolok (**13a-h**, **113a-d**) kettőskötéseit sikerült teljesen redukálni, és jó termeléssel jutottunk a megfelelő *N*-tetrazolilbutil-fenotiazinokhoz és -karbazolokhoz (**115a-g**, **116a-c**) (6. ábra). Megfigyeltük, hogy trietil-amin jelenlétében a kiindulási diének nem bomlanak el, és a redukció 100%-os konverzióval végbemegy. További előny, hogy fenotiazin kénatomja nem minden esetben viselkedett katalizátorméregként. A kísérletek során azt is tapasztaltuk, hogy a *para*-helyzetű klór- ill. brómfenil-származékok a katalitikus hidrogénezési reakciókban dehalogéneződést szenvedtek és az így keletkező sav megkötésére a trietil-amin szolgált.



**6. ábra** Fenotiazin-származékokkal és karbazollal szubsztituált tetrazolil-diének katalitikus hidrogénezési eredményei

A katalitikus hidrogénezések során észlelt dehalogéneződés miatt szintetikus szempontból fontos funkciós csoportot veszítettünk, ezért további redukciós módszerek keresése tűnt célszerűnek. Bélanger és munkatársai<sup>16</sup> énaminokat BH<sub>3</sub>\*Me<sub>2</sub>S redukáló ágenssel sikeresen redukáltak, így ezt a módszert kívántuk mi is alkalmazni. A **13a** származék hidrobórlás-oxidációjával<sup>17</sup> főtermékként olyan telített vegyületet (**119a**) nyertünk, mely az alkillánc 2-es szénatomján hidroxilcsoportot is tartalmaz (7. ábra). A

<sup>13</sup> Messmer, A.; Hajós, Gy.; Gelléri, A. *ESOC III (Canterbury) Abst. of papers*, **1983**, PB 55.

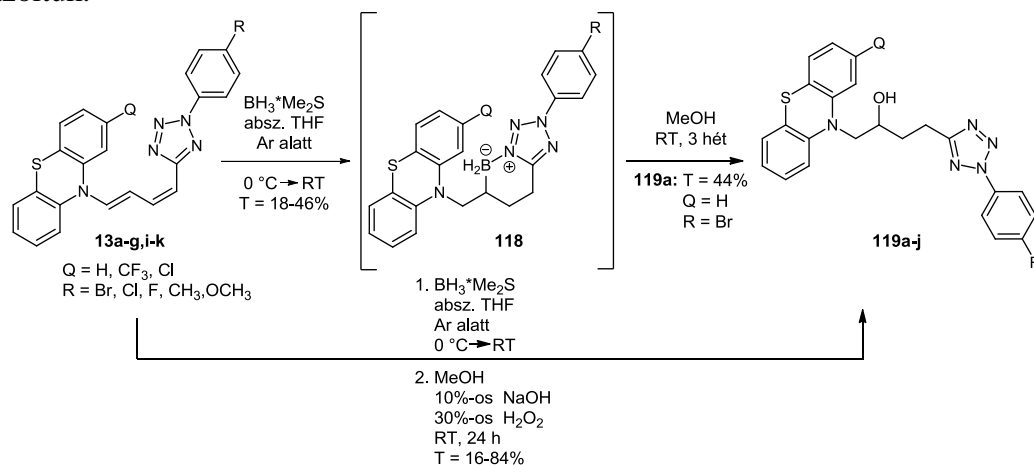
<sup>14</sup> Guan, J.; Kyle, D. E.; Gerena, L.; Zhang, Q.; Milhous, W. K.; Liin, A. J. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 2741.

<sup>15</sup> *Patent; GEORGETOWN UNIVERSITY; WO2004/7445; (2004); (A2) English, 2004.*

<sup>16</sup> Bélanger, G.; Doré, M.; Ménard, F.; Darsigny, V. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 7481.

<sup>17</sup> Hunter, R.; Bartels, B.; Michael, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1095.

monohidroxi-vegyület képződésének megértésében a köztiterméként izolált azaborinin-gyűrű (**118a**) volt segítségünkre, melynek ikerionos szerkezetét szilárd fázisú és oldat  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - ill.  $^{11}\text{B}$ -NMR mérésekkel valamint röntgendiffrakciós vizsgálattal alátámasztottuk. A **13k** molekula (Q = Cl, R = OCH<sub>3</sub>) esetében a monohidroxi-származék (**119j**) mellett melléktermékként diolt (**121**) és olyan monohidroxi-vegyületet izoláltunk, mely a fenotiazin-váz szénatomján egyszeresen oxidálódott (**120**). A két melléktermék azonosítását a kétdimenziós NMR mérésekkel igazoltuk.



7. ábra Fenotiazin-származékokkal szubsztituált tetrazolil-diének hidrobórlás-oxidációja

A fenotiazin-származékok terén kevés irodalmi adat található 2-aminofenotiazinok előállítására. Az egyik módszer szerint nitrocsoport redukciójával lehet amin-részt kiépíteni a fenotiazin-váz 2-es vagy 3-as pozíciójában.<sup>18,19</sup> A másik lehetséges út, amikor savamid-részt tartalmazó fenotiazint hidrolízissel alakítanak aminofenotiazinná.<sup>20,21</sup> Érdeklődésünket felkeltette egy egyszerűbb, néhány lépéses szintézisút kidolgozása 2-aminofenotiazinok előállítására.

Ennek megvalósításához a kereskedelemben kapható 2-klórfenotiazin (**12b**) szolgált kiindulási anyagként. Ezt a vegyületet Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási reakcióban kívántuk aminra cserélni. Minthogy a gyűrű-nitrogénen szubsztituátlan vegyületből kiinduló kezdeti kísérleteink során leginkább bomlást tapasztaltunk, így a 2-klórfenotiazin (**12b**) nitrogénatomjának védésével próbálkoztunk. A választott *N*-benzil védőcsoportot irodalmi recept alapján alakítottuk ki benzil-bromiddal<sup>22</sup>, majd Buchwald-Hartwig keresztkapcsolással szekunder aminok beépítését valósítottuk meg. A debenzilezési reakciók terén katalitikus hidrogénezéssel ill. AlCl<sub>3</sub> reagens használatával nem jártunk sikerrel, cc. HCl/EtOH reagensekkel is csak gyenge termeléssel nyertük a 2-aminofenotiazin-származékot (**125b**). A debenzilezési problémák kiküszöbölésére Boc védőcsoportot választottuk<sup>23</sup>, ezt követte a Buchwald-Hartwig aminálás<sup>24,25,26</sup> primer/szekunder aminokkal és savamidokkal, végül a kritikus

<sup>18</sup> Gritsenko, A. N.; Zhuraviev, S. V.; Panova, E. D.; Skorodumov, V. A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1967**, 3, 668.

<sup>19</sup> Lin, A. J.; Kasina, S. *J. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 18, 759.

<sup>20</sup> Shagako, N. K.; Gritsenko, A. N.; Skorodumov, V. A.; Zhuravlev, S. V. *Khim. Geterotsikl.*, **1967**, 3, 281.

<sup>21</sup> Richards, L. E.; Pieniaszek, H. J.; Schatzmiller, S.; Page, G. O.; Blom, K. F.; Read, J. M.; Davidson, A. F.; Confalone, P. N. *Xenobiotica*, **1997**, 27, 217.

<sup>22</sup> Self, J. L.; Khanapure, S. P.; Biehl, E. R. *Heterocycles*, **1991**, 32, 311.

<sup>23</sup> Okamoto, T.; Karutsu, M.; Kozaki, M.; Hirotsu, K.; Ichimira, A.; Matsushita, T.; Okada, K. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3493.

<sup>24</sup> Guram, A.; Rennels, R.; Buchwald, S. L. *AIEE*, **1995**, 34, 1348.

<sup>25</sup> Dai, Q.; Gao, W.; Liu, D.; Kapes, L. M.; Zhang, X. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3928.



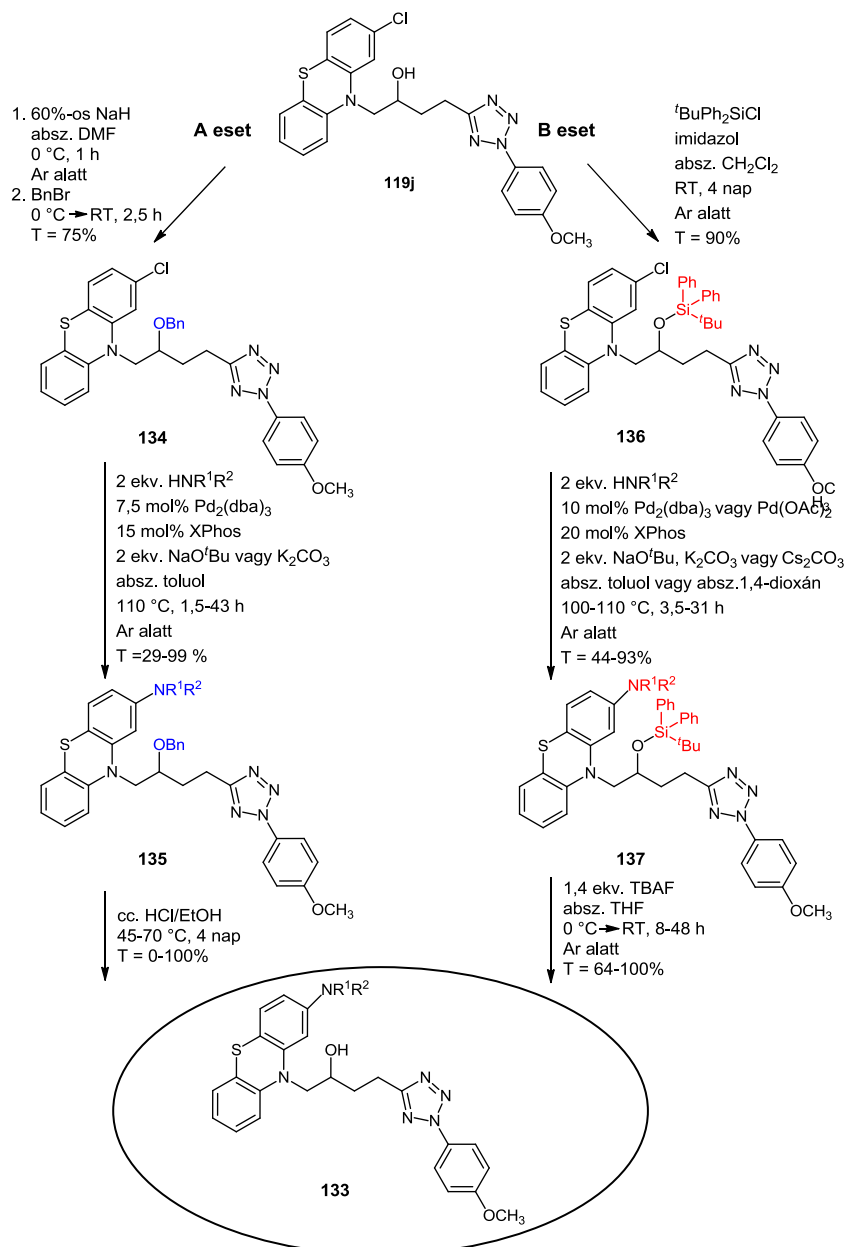
funkcionálásával (amin-rész beépítése) fokozható vegyületeink MDR-gátló tulajdonsága. Ehhez 3 reakciút is kipróbáltunk a **133a-n** származékok előállításához:

„I. út”: A 2-aminofenotiazinnal-/2-fenotiazin-amidokkal szubsztituált tetrazolil-diének (**130a-i,k-m**) hidrobórlás-oxidációja;

„II. út”: A **13k** dién hidrobórlás-oxidációjából származó monohidroxi-vegyület (**119j**) aminálása Buchwald-Hartwig keresztkapcsolással;

„III. út, A eset”: A **119j** vegyület *O*-benzilezése<sup>28</sup>, aminálása, majd debenzilezése<sup>29</sup> (10. ábra),

„III. út, B eset”: A **119j** vegyület hidroxilcsoportjának védele *t*-butil-difenil-klórszilánnal<sup>30</sup>, a védett vegyület (**136**) aminálása, majd deszililezése<sup>31</sup> (10. ábra).



10. ábra A „III. út, A és B esete”: benzil és *t*-butil-difenilszilil védőcsoporttal végrehajtott szintézisutak

<sup>28</sup> Agnelli, F.; Sucheck, S. J.; Marby, K. A.; Rabuka, D.; Yao, S.-L.; Sears, P. S.; Liang, F.-S.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1562.

<sup>29</sup> Petersen, R. V.; Gisvold, O. *J. Am. Pharm. Assoc.*, **1956**, *45*, 572.

<sup>30</sup> Garbaccio, R. M.; Stachel, S. J.; Baeschlin, D. K.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10903.

<sup>31</sup> Hu, Q.-Y.; Rege, P. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5984.



A tervezett és kipróbált reakcióutak közül a „III. út, B eset” - a **119j** monohidroxi-vegyület hidroxilcsoportjának szililezésén keresztül előállított **137** származékok – vezetett a legjobb termelési eredményekhez és nyújtott lehetőséget különböző amin/savamid reaktánsok beépítésére.

Az esetleges fokozottabb biológiai aktivitás reményében ezt a reakciósort kiterjesztettük szulfoxid- és szulfon-származékok izolálására. A fenotiazin-váz 2-es pozíciójában dietil-amint, morfolint és *N*-metilpiperazint tartalmazó monohidroxi-vegyületek (**133e,g,h**) ígéretes MDR-gátló hatását a kénatom szulfoxiddá ill. szulfonná alakításával kívántuk növelni. A kénatom szelektív oxidációját *m*-CPBA<sup>32</sup> reagenssel megvalósítottuk, a szulfoxid- ill. szulfon-származék előállításához az optimális mennyiséget meghatároztuk. A **119j** vegyületből képzett szulfoxid-származék (**120**) és szekunder aminok Buchwald-Hartwig keresztkapcsolási reakcióiban gyenge termelési eredményeket értünk el. Ezután a szulfon-származékok szintéziséhez a védett hidroxivegyületet (**136j**) *m*-CPBA-val szulfonná alakítottuk (**144**), majd a korábban kidolgozott „III. út, B eset” lépéseit követve a fenotiazin-váz kénatomján szulfonná alakított *N*-(2-hidroxibutil)-2-aminofenotiazinokat (**146a-c**) jó hozammal izoláltuk.

A szerkezeti módosítások révén – a hidroborálás-oxidációval kialakított hidroxilcsoport királissá tette a **119j** molekulát – a biológiai vizsgálatokból levont eredmények racém vegyületek aktivitására vonatkoznak. Felmerült a kérdés, vajon a kapcsolt monohidroxi-származékok (**133e,g,h**) két enantiomerje között van-e jelentős biológiai aktivitásbeli különbség. Ennek megválaszolására a racém **119j** vegyület két enantiomerjét irodalmi módszer felhasználásával<sup>33</sup> királis bázis rezolválószerrel, *S*-(-)-1-feniletil-aminnal, ún. félekiválasztott módszerrel elválasztottuk kitűnő enantiomerfelesleg mellett. Mindkét elkülönített antipódból kiindulva elvégeztük a *t*-butil-difenilszilil védőcsoport alkalmazásával kidolgozott reakciósort és (+)- és (-)-**133e,g,h** származékokat kaptunk. A enantiomer-tisztaságot optikai forgatóképességméréssel és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiával határoztuk meg királis oszlopon.

A patkány hepatocita sejtkultúrán<sup>34,35</sup> ill. a négy különböző baktériumtörzsen<sup>36,37,38</sup> végzett MDR-gátlási vizsgálatokból kiderült, hogy a legjobb eredményt a szulfon-származékoknál (**146a-c**) értük el, és az enantiomerek tesztelésekor szignifikáns aktivitás-növekedést nem tapasztaltunk a racém származékokhoz képest.

## 5. Tézisek

1. Tetrazólium-sókból gyűrűfelnyílási reakcióban új fenotiazin-származékokkal és karbazollal szubsztituált tetrazolil-diéneket állítottunk elő [3].
2. A diének kettőskötéseinek redukcióját Pd/C katalizátorral végzett katalitikus

<sup>32</sup> Tosa, M.; Paizs, Cs.; Majdik, C.; Poppe, L.; Kolonits, P.; Silberg, I. A.; Novák, L.; Irimie, F.-D. *Heterocycl. Commun.*, **2001**, 7, 277.

<sup>33</sup> Kiss, V.; Egri, G.; Bálint, J.; Ling, I.; Barkóczi, J.; Fogassy, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 2220.

<sup>34</sup> Seglen, P. O. *Meth. Cell Biol.*, **1976**, 13, 29.

<sup>35</sup> Hirsch-Ernst, K. I.; Ziemann, C.; Rustenbeck, I.; Kahl, G. F. *Toxicology*, **2001**, 167, 47.

<sup>36</sup> Spengler, G.; Martins, A.; Schelz, Z.; Rodrigues, L.; Aagaard, L.; Martins, M.; Costa, S. S.; Couto, I.; Viveiros, M.; Fanning, S.; Kristiansen, J. E.; Molnár, J.; Amaral, L. *In vivo*, **2009**, 23, 81.

<sup>37</sup> Viveiros, M.; Martins, A.; Paixão, L.; Rodrigues, L.; Martins, M.; Couto, I.; Faehnrich, E.; Kern, W. V.; Amaral, L. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2008**, 31, 458.

<sup>38</sup> Spengler, G.; Viveiros, M.; Martins, M.; Rodrigues, L.; Martins, A.; Molnár, J.; Couto, I.; Amaral, L. *Anticancer Res.*, **2009**, 29, 2173.

hidrogénezéssel megvalósítottuk. Hidroborálás-oxidációkor,  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  reagens jelenlétében monohidroxi-vegyületet izoláltunk [3].

3. Igazoltuk, hogy a monohidroxi-vegyület egy új, ikerionos azaborinin-gyűrűt tartalmazó köztiterméken keresztül alakul ki [3], melynek szerkezetét röntgendiffrakciós vizsgálattal és oldat, ill. szilárd fázisú NMR mérésekkel alátámasztottuk [1].
4. Sikeresen alkalmaztuk a Buchwald-Hartwig keresztkapcsolást 2-aminofenotiazinok/2-fenotiazin-amidok, ill. 2-aminofenotiazinnal-/2-fenotiazin-amidokkal szubsztituált tetrazolil-diének előállítására [4].
5. Szintézisutat dolgoztunk ki védőcsoport alkalmazásával amin, ill. amid csoportot tartalmazó monohidroxi-származékok előállítására. A fenotiazin-váz kénatomját szelektíven oxidáltuk sulfoxiddá és szulfonná [5].
6. Megvalósítottuk a racém monohidroxi-vegyület rezolválását és mindkét antipódból kiindulva enantiomertiszta aminohidroxi-vegyületeket állítottunk elő [5].
7. A szintetizált vegyületek effluxpumpa-blokkoló hatását baktériumokon [2], valamint patkány hepatocita sejt kultúráján vizsgáltuk és sok esetben kiemelkedő MDR-gátló tulajdonságot tapasztaltunk [3] [5].

## 6. Alkalmazhatósági lehetőség

A 2-klórfenotiazinnal szubsztituált tetrazolil-diének alapvázának tudatos szerkezet-módosításával olyan 40-50 vegyületből álló „molekula-könyvtár” hoztunk létre, mely potenciális MDR-gátló vegyületeket tartalmaz. Az egyes molekularészletek funkcionálizálása és azok biológiai eredményei egy tervezett gyógyszerkutatás kiindulópontját képezhetik.

A patkány hepatocita sejt kultúráján, verapamil referenciaanyag jelenlétében végzett Rh123 akkumulációs kísérletekből szerkezet-hatás összefüggésekre következtethetünk. A külföldi tanulmányút során 4 különböző baktériumtörzsön vizsgáltam vegyületeink MDR-gátló tulajdonságát különböző pH értékeknél, etídium-bromid akkumulációját követve. Ezek az eredmények jó összhangban állnak a patkány hepatocita sejt kultúráján végzett Rh123 akkumulációs kísérletek eredményeivel.

## 7. Közlemények

### 7.1. A disszertáció alapját képező közlemények

- [1] Daniella Takács, Péter Király, Ildikó Nagy, Petra Bombicz, Orsolya Egyed, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Formation of a new ring system: Tetrazolo[5,1-f][1,2]azaborinine** *Journal of Organometallic Chemistry*, **2010**, 695, 2673-2678.  
[IF (2010): 2,205]

- [2] Daniella Takács, Pedro Cerca, Ana Martins, Zsuzsanna Riedl, György Hajós, József Molnár, Miguel Viveiros, Isabel Couto, Leonard Amaral: **Evaluation of forty new phenothiazine derivatives for activity against intrinsic efflux pump systems of reference *Escherichia coli*, *Salmonella Enteritidis*, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* strains *In Vivo***, **2011**, 25, 719-724. [IF (2011): 1,264]
- [3] Daniella Takács, Ildikó Nagy, Petra Bombicz, Orsolya Egyed, Katalin Jemnitz, Zsuzsanna Riedl, József Molnár, Leonard Amaral, György Hajós: **Selective hydroboration of dieneamines. Formation of hydroxyalkylphenothiazines as MDR modulators** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2012**, 20, 4258–4270. [IF (2011): 2,921]
- [4] Daniella Takács, Orsolya Egyed, László Drahos, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **A new synthetic approach to phenthiazine-2-amines** *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, 5585-5588. [IF (2011): 2,683]
- [5] Daniella Takács, Petra Bombicz, Orsolya Egyed, László Drahos, Pál Szabó, Katalin Jemnitz, Mónika Szabó, Zsuzsa Veres, Júlia Visy, József Molnár, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Synthesis and pharmacological investigation of new 2-amino-N-hydroxyalkylphenothiazines exhibiting marked MDR inhibitory effect** *Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, közlésre benyújtva. [IF (2011): 5,248]

## 7.2. Összefoglaló közlemény

György Hajós, Katalin Jemnitz, Zsuzsanna Riedl, Daniella Takács, Zsuzsa Veres: **Heterocyclic compounds as MDR modulators** *Letters in Drug Design & Discovery*, **2011**, 8, 102-113. [IF (2011): 0,872]

## 7.3. Szóbeli előadások

1. Daniella Takács, Ildikó Nagy, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Diénlánc redukciója boránnal és katalitikus hidrogénezéssel** MTA KK, Szerves Kémiai Szeminárium, 2008.
2. Daniella Takács, Ildikó Nagy, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Dienil-fenotiazinok redukciója-Egy új borazin gyűrű képződése** MTA KK, XI. Doktori Kémiai Iskola, Mátrafüred, 2008.
3. Daniella Takács, Ildikó Nagy, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Dienil-fenotiazinok redukciója-Egy új borazin gyűrű képződése** MTA KK, Tudományos Intézeti Napok, 2008.
4. Daniella Takács, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Új fenotiazin-származékok szintézise Pd-katalízis alkalmazásával** Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonszemes, 2009.
5. Daniella Takács, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Új fenotiazin-származékok szintézise Pd-katalízis alkalmazásával** MTA KK, XII. Doktori Kémiai Iskola, Mátraháza, 2009.

6. Daniella Takács, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Recent advances in phenothiazine chemistry** ATENS WG4 Krakko (Lengyelország) 2009.
7. Daniella Takács, Jemnitz Katalin, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Új MDR-gátló fenotiazinok szintézise** XIII. Doktori Kémiai Iskola, Balatonkenese, 2010.
8. Daniella Takács, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **New heterocyclic molecules in the service of research on MDR inhibition** Progress in studies on ABC transport inhibition MTA KK, 2010.
9. Orsolya Egyed, Péter Király, Daniella Takács, Petra Bombicz, Ildikó Nagy, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Új tetrazolo-azaborinin származékok multinukleáris oldat és szilárd fázisú NMR-vizsgálata** MTA KK, Tudományos Intézeti Napok, 2010.
10. Orsolya Egyed, Péter Király, Daniella Takács, Petra Bombicz, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Oldat és szilárd fázisú NMR módszerek kombinált alkalmazása bőrtartalmú heterociklusos vegyület vizsgálatában** NMR Munkabizottsági Ülés, Richter Gedeon Nyrt., 2010.
11. Daniella Takács, Zsuzsanna Riedl, György Hajós, Leonard Amaral: **Fenotiazin-származékok szintézise és vizsgálata baktériumokon** Kálmán Erika Doktori Konferencia, MTA KK, 2011.
12. Daniella Takács, Zsuzsanna Riedl, György Hajós, Leonard Amaral: **Potenciális multidrog rezisztenciát gátló fenotiazin-származékok vizsgálata baktériumokon** MTA, KK, Szerves Kémiai és Biomolekuláris Szeminárium, 2011.

#### 7.4. Poszterek

1. Daniella Takács, Ildikó Nagy, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Diénlánc redukciója boránnal és katalitikus hidrogénezéssel** Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló 2008.
2. Daniella Takács, Ildikó Nagy, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Synthesis of a new group of MDR-inhibitory phenothiazines** 13<sup>th</sup> Blue Danube Symposium of Heterocyclic Chemistry, Bled (Szlovénia) 2009.
3. Orsolya Egyed, Péter Király, Daniella Takács, Petra Bombicz, Zsuzsanna Riedl, György Hajós: **Multinuclear solution and solid-state NMR investigation of heterocycles incorporating a B-N bond** Joint EUROMAR 2010 and 17<sup>th</sup> ISMAR Conference, Florence (Olaszország) 2010.
4. Daniella Takács, Zsuzsanna Riedl, György Hajós, Leonard Amaral: **Investigation of a new group of phenothiazines on multidrug resistant bacteria** 14<sup>th</sup> Blue Danube Symposium of Heterocyclic Chemistry, Podbanské (Szlovákia) 2011.