



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR

OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

**GYŰRŰS *N*-ACILAMINOKARBINOLOK ALKALMAZÁSA TERMÉSZETES SZERVES
VEGYÜLETEK SZINTÉZISÉBEN**

PhD Tézisfüzet

Szerző: **Ilkei Viktor**
gyógyszervegyész-mérnök

Témavezető: **Dr. Hazai László**
egyetemi magántanár



SZERVES KÉMIA ÉS TECHNOLOGIA TANSZÉK

2021

1. Bevezetés és célkitűzés

Napjaink gyógyszerkutatása főként a gyógyszerkémian alapul, mely a kapcsolódó szakterületekkel karöltve lehetővé teszi rengeteg új vegyület szisztematikus előállítását és gyógyszerjelölt-várományosként történő vizsgálatát egy adott farmakológiai hatás tekintetében. A gyógyszerkémia alapját képező szintetikus szerves kémia eszköztárában számos szintézismódszer megtalálható. Ezen szintézismódszerek folyamatos fejlődése egyre összetettebb szerkezetű vegyületek előállítását teszi lehetővé, mely összhangban van a gyógyszerkémia részéről támaszott egyre növekvő elvárásokkal. A minél tágabb kémiai tér feltérképezésének szükséglete a szabadalmaztathatóság kritériumaiból ered, melyek teljesítése az idő előrehaladtával egyre nehezebb és munkaigényesebb feladat, mivel a szabadalmakban leírt vegyületek száma évről évre növekszik, szűkítve ezáltal a tetszetős farmakológiai célpontok környezetében kiaknázható kémiai teret. Belátható tehát, hogy az egyre növekvő gyógyszerkémiai igények kielégítéséhez a hatékony szintézismódszerek fejlesztése kiemelt fontosságú feladat.

A szerves kémia egy kulcsfontosságú területe a természetes szerves vegyületek totálszintézise valamint szerkezetmódosítása, amely a gyógyszerkutatás tekintetében továbbra is fontos területnek tekinthető. A természetes szerves vegyületek vagy más, hasonlóan komplex molekulák szintézise a jellemzően bonyolult gyűrűrendszerek valamint a gyakran előforduló aszimmetriacentrumok okán gyakran kihívást jelentő feladat. Az ilyen típusú molekulák szintéziséhez fejlett szintézismódszerekre van szükség, melyek lehetővé teszik a célvegyületek hatékony, racionális szintézisutakon történő előállítását.

Ebben a tekintetben kiemelkedően fontos szintézismódszer az imínium-kémia alkalmazása. Az imínium- és *N*-acilimínium típusú reagensekre jellemző változatos és hatékony alkalmazásmódok kulcsfontosságú reakciók kivitelezését teszik lehetővé olyan heterociklusos vegyületek felépítésében, melyek a gyógyszerkémiaiában kiemelt jelentőséggel bírnak. Így annak ellenére, hogy az imínium- és *N*-acilimínium reagensek alkalmazása korántsem minősül újdonságnak, ezen szintézismódszer fejlődése és alkalmazási lehetőségeinek bővítése bonyolult szerkezetű természetes szerves vegyületek, valamint a gyógyszerkémiaiában jelentőséggel bíró heterociklusok szintézisében napjainkban is fontos kutatási területnek minősül.

Doktori munkám során célul tűztem ki az imínium-kémia alkalmazási lehetőségeinek bővítését olyan természetes szerves vegyületek előállításával, melyeknek ezidáig nem volt ismert irodalmi szintézisük. A célként kijelölt természetes szerves vegyületeket különböző, farmakológiai szempontból jelentős vegyületcsoportból választottuk ki, mint például az aszpidoszpermán-vázás alkaloidok családja, a flavonoid alkaloidok, illetve a fehér liliomból izolált, potenciálisan bioaktív vegyületek családja. A kiválasztott célvegyületeink mindegyike tartalmaz pirrolidon- vagy pirrolinon-egységet, amely szerkezeti motívum lehetőséget teremt ezen vegyületeknek a megfelelő öttagú, gyűrűs *N*-acilimíniumionok alkalmazásával történő szintézisére, melyek az alkalmas *N*-acilaminokarbinol prekursoraiból állíthatók elő.

2. Kísérleti módszerek

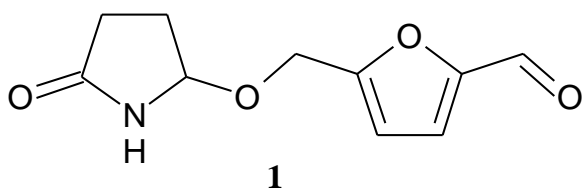
Munkánk során a klasszikus preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztuk. A reakciók előrehaladását VRC-vel követtük, a termékek tisztítását pedig desztillációval, kristályosítással, oszlopkromatográfiával, preparatív vékonyréteg-kromatográfiával, valamint preparatív HPLC-vel végeztük. Az előállított vegyületek szerkezet-felderítését HR-MS és NMR segítségével valósították meg; a spektrumok felvételét és kiértékelését a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutatási Osztályán végezték. Az előállított vegyületeket a fentiekén kívül olvadáspontjukkal, IR spektrumukkal valamint optikailag aktív vegyületek esetén fajlagos forgatóképességükkel is jellemeztük.

3. Eredmények és értékelésük

Jelen bekezdés célja, hogy részletesebb bevezetést adjon a célként kitűzött természetes szerves vegyületekről. A fejezet első része a szakterületen végzett kutatásaink első célvegyületének, a szesszilinnak a szintézisét mutatja be. A vegyület egyszerű szerkezetű *N*-acilaminokarbinol-éter, melyben egy hidroximetilfurfurol egység félaminál funkción keresztül kapcsolódik egy pirrolidon-gyűrűhöz. A fejezet második része az aszpidoszpermán-vázás alkaloidok családjába tartozó bannucinnak a természetes eredetű pentaciklusos prekursorából, (-)-vindolinból történő, meglepően egyszerű szintézisét mutatja be. A harmadik rész a flavonoid alkaloidok családjáról szól, köztük öt, farmakológiai szempontból jelentős képviselő szintéziséről, melyeket különféle, Távol-Keletről származó növényi forrásokból izoláltak. És végül a negyedik rész a liliom alkaloidok egy különleges családjába tartozó, öt aminál típusú pirrolinon-származék szintézisét mutatja be, valamint a flavoalkaloidok családjába tartozó lilalin előállítását, melyet ugyancsak a fehér liliomból izoláltak.

3.1. (±)-Szesszilin: izolálás, szerkezet, szintézis¹

A szesszilint (**1**, **1. ábra**) Lee és munkatársai izolálták 2002-ben az *Acanthopanax sessiliflorus* (más néven *Eleutherococcus sessiliflorus*) (**2. ábra**) szárított gyümölcseiből, mely egy Kelet-Ázsiában őshonos lágyszárú növény.² A vegyület szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel derítették fel (UV, MS és NMR). A molekula két ötagú heterociklusos egységből áll, melyeket *N*-acilaminokarbinol-éter típusú kötés kapcsol össze. Az alkaloidot³ a növényi forrásából racemátként izolálták.

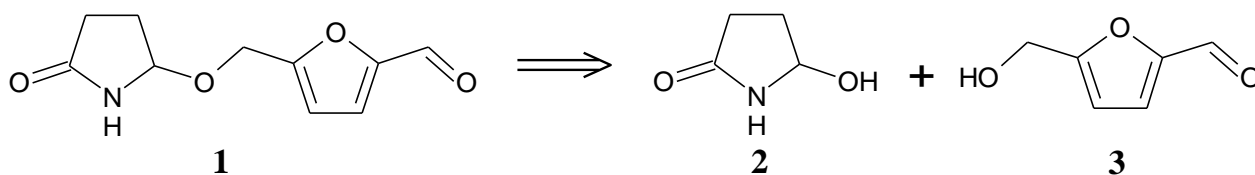


1. ábra A (±)-szesszilin (**1**) szerkezete



2. ábra Az *Acanthopanax sessiliflorus* gyümölcsei

Sajátos szerkezete és potenciális bioaktivitása miatt úgy döntöttünk, kísérletet teszünk a (±)-szesszilinnel (**1**) előállítására. A szesszilin (**1**) retroszintetikus analízise meglehetősen egyszerű; az éter-kötés szétkapcsolásával két ismert vegyülethez jutunk: az 5-hidroxipirrolidin-2-onhoz (**2**) és az 5-hidroximetilfurfurolhoz (**3**) (**3. ábra**), melyből a célvegyület egyszerű szintézise körvonalazódik.



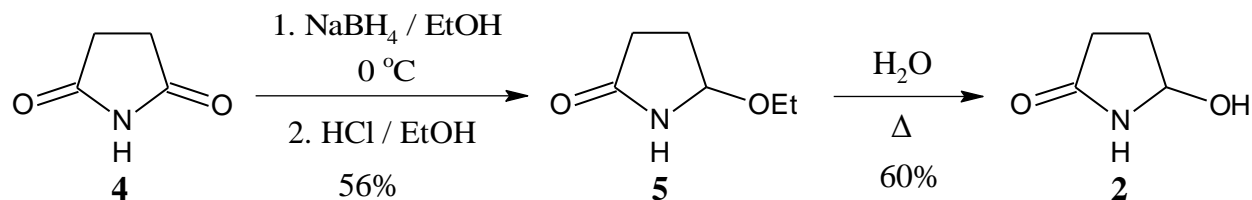
3. ábra A szesszilin (**1**) retroszintetikus analízise

¹ A szesszilin szintézisét Faragó Kornél közreműködésével valósítottuk meg.

² S. Lee, J. Ji, K. H. Shin, B.-K. Kim; *Planta Med.* **68**, 939–941 (2002)

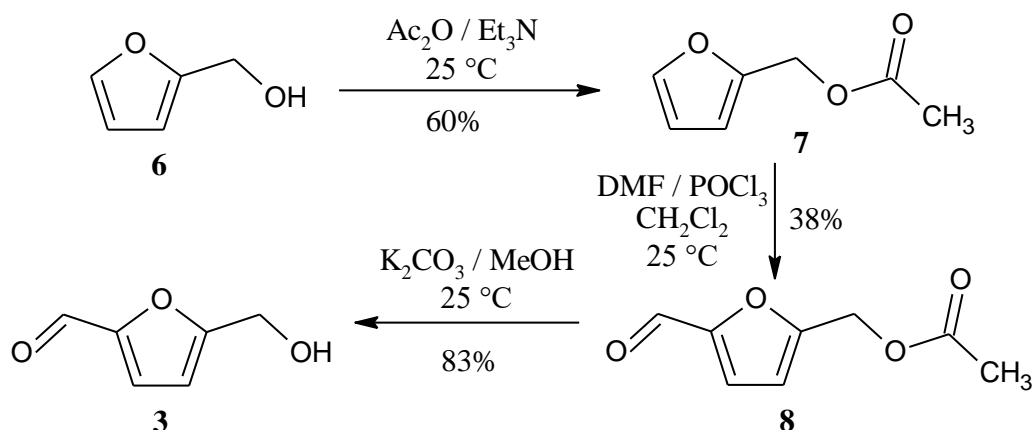
³ Az 'alkaloid' fogalom definíciója eredetileg növényi eredetű, markáns fiziológiás hatással rendelkező, bázikus karakterű természetes vegyületeket jelentett. A definíció az évtizedek során lépésenként fejlődött, és több szerző számos kiegészítéssel bővítette az évek során. Napjainkban az alkaloidok közé sorolt vegyületek általános érvényű meghatározása a természetes eredetű, többnyire (de nem szükségszerűen) bázikus karakterű, nitrogéntartalmú szerves vegyület lehet.

Kitűzött célunknak megfelelően először elő kellett állítanunk az 5-hidroxi-pirrolidin-2-ont (**2**) és az 5-hidroxi-metil-furfurolt (**3**). A **2**-t két lépésben állítottuk elő szukcinimidből (**4**). A **4** nátrium-borohidriddel végzett részleges redukciójával 5-etoxipirrolidin-2-ont (**5**) nyertünk,⁴ melyet forró vízben hidrolizálva a **2** gyűrűs *N*-acilaminokarbinolt kaptuk (**4. ábra**).⁵



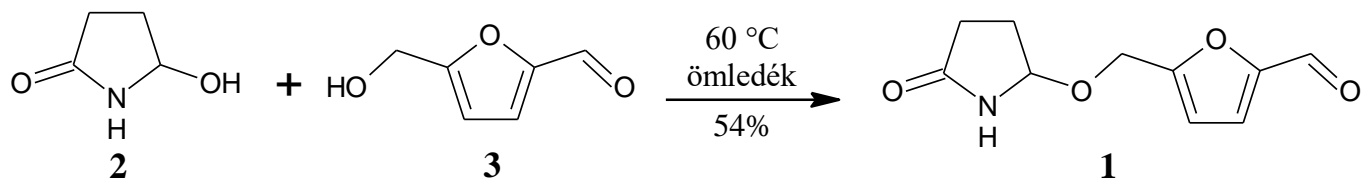
4. ábra Az 5-hidroxi-pirrolidin-2-on (**2**) két lépésben történő szintézise szukcinimidből (**4**)

Ezután az 5-hidroxi-metil-furfurolt (**3**) is előállítottuk furfuril-alkoholból (**6**) kiindulva, három lépésben (**5. ábra**). Először a **6**-ot acetyl védőcsoporttal láttuk el, így furfuril-acetátot (**7**) kaptunk,⁶ melynek *Vilsmeier-formilezésével* 5-(formil)furfuril-acetáthoz (**8**) jutottunk.⁷ Végül a **8** dezacetilezésével nyertük a **3**-at.⁸



5. ábra Az 5-hidroxi-metil-furfurollal (**3**) három lépésben történő szintézise furfuril-alkoholból (**6**)

Ezt követően a **2** és a **3** kapcsolásával előállítottuk a célvegyületünket (**1**). A **2**-t a **3** feleslegével reagáltattuk 60 °C-on, oldószer nélkül. A reakcióban közepes termeléssel nyertük a (±)-szesszilint (**1**) (**6. ábra**).



6. ábra A (±)-szesszilint (**1**) szintézise

⁴ J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp; *Tetrahedron* **31**, 1437–1441 (1975)

⁵ B. W. Cue Jr., N. Chamberlain; *Org. Prep. Proced. Int.* **11**, 285–286 (1979)

⁶ I. Renvall, T. Mattila; US Patent No. 4008256 (1977)

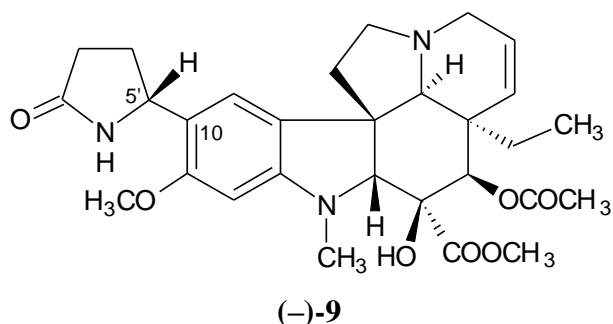
⁷ A. Mehner, A. L. Montero, R. Martinez, S. Spange; *Molecules* **12**, 634–640 (2007)

⁸ D. Schinzer, E. Bourguet, S. Ducki; *Chem. Eur. J.* **10**, 3217–3224 (2004)

3.2. Bannucin: izolálás, szerkezet, szintézis

A *Catharanthus roseus* egy lágyszárú, Madagaszkáron endemikus örökzöld növény. Világszerte termesztik dísznövényként és gyógynövényként egyaránt, mivel számos betegség kezelésére alkalmazható, mint például a magas vérnyomás, a malária, a diabétesz vagy a Hodgkin-limfóma.⁹ A *C. roseus*ból számos alkaloidot izoláltak, melyek közül a legfontosabbak a vinblasztin és a vinkrisztin, melyeket sikerrel alkalmaznak a klinikai gyakorlatban bizonyos ráktípusok kezelésében, mint például leukémiák, nem-kissejtes tüdőrák, illetve Hodgkin-limfóma. A *C. roseus*ból kinyerhető, potenciálisan daganatellenes hatású alkaloidok izolálása és szerkezetfelderítése napjainkban is fontos kutatási terület. Az izolált vegyületek szerkezeti analízise, racionális szintézise és kémiai módosítása folyamatos kihívást jelent a szerves kémikusok számára.

Az aszpidoszpermán-vázás alkaloidok családjába tartozó bannucint ((-)-**9**, **7. ábra**) Atta-ur-Rahman és munkatársai izolálták 1986-ban a *Catharanthus roseus* (**8. ábra**) szárított leveleiből.¹⁰ A molekula a vindolin ((-)-**10**) C10-es helyzetben szubsztituált származéka, amely a daganatellenes, dimer szerkezetű indolalkaloidok körében általánosan jellemző mintázat. A bannucinban a vindolin alapváz C10-es szénatomjához 2-pirrolidon egység kapcsolódik a C5' pozícióban.



7. ábra A bannucin ((-)-**9**) szerkezete



8. ábra *Catharanthus roseus*

A spektroszkópiás szerkezetfelderítés mellett a bannucint izoláló szerzők az újonnan azonosított vegyület olvadáspontjával (152-154 °C) és fajlagos forgatóképességével ($[\alpha]_D = -33$ ($c = 0.26$; chloroform)) is jellemezték. Az NMR méréseik alapján a C5'-hez kapcsolódó proton térállásához a β -orientációt rendelték.

Munkánk során célul tűztük ki a bannucin ((-)-**9**) szintézisét természetes eredetű (-)-vindolinból ((-)-**10**) kiindulva. A vindolin ((-)-**10**) elektronban gazdag aromás gyűrűje elektrofil szubsztitúcióra erősen aktivált. A legreaktívabb pozíciója a C10-es helyzetű szénatom, mely a gyűrűhöz kapcsolódó metoxi- illetve a dialkilamino-csoport irányító hatásának köszönhető. Ezt a reaktivitást szem előtt tartva úgy gondoltuk, hogy az erősen elektrofil karakterű *N*-aciliminium reagensek alkalmasak lehetnek a bannucin előállítására.

A bannucin szintézise¹¹

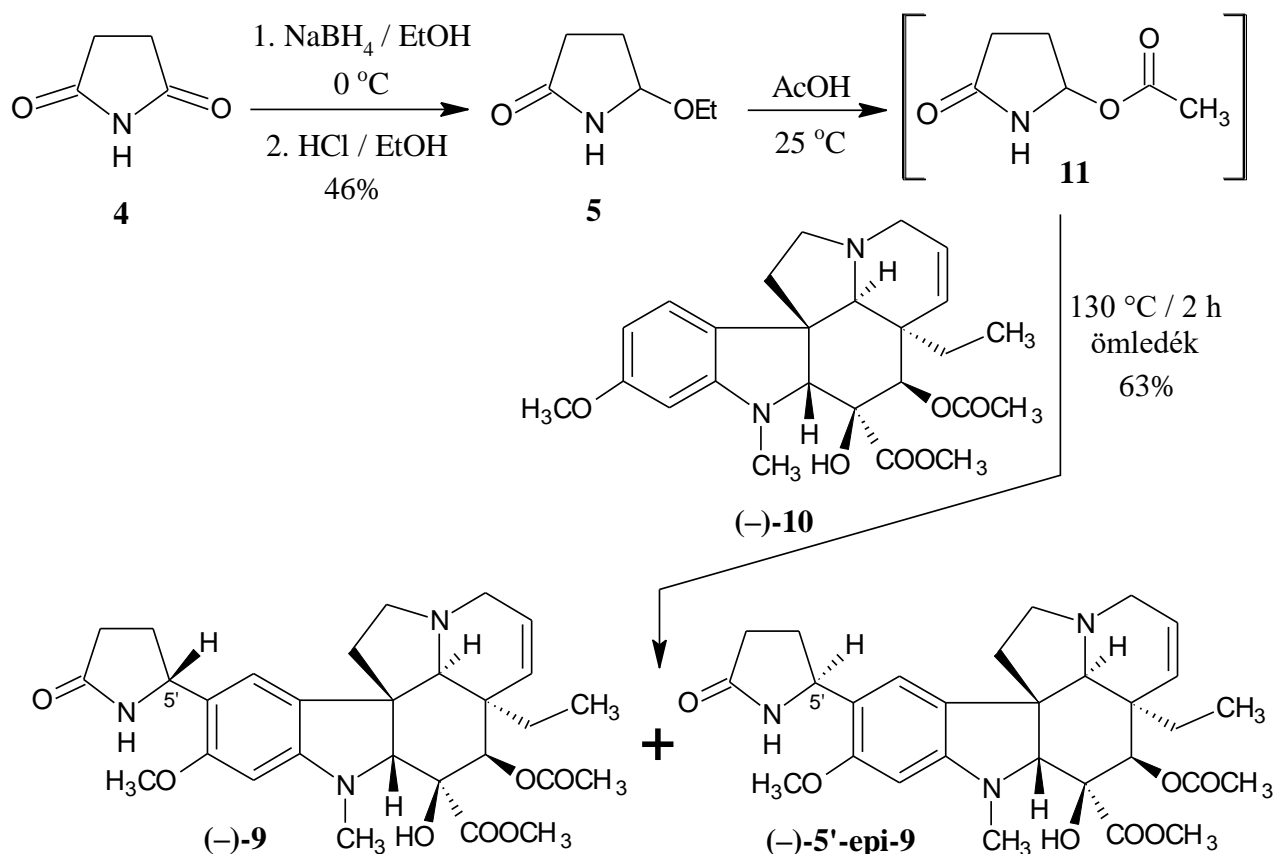
Elsőként előállítottuk az 5-acetoxipirrolidin-2-ont (**11**) szukcinimidből (**4**) kiindulva, két lépésben (**9. ábra**). A **4** részleges redukciójával 5-etoxipirrolidin-2-ont (**5**) nyertünk,⁴ melyet ecetsavban, szobahőfokon történő

⁹ in *Flora of China* Vol. 16, W. Zhengyi, P. H. Raven, H. Deyuan (Eds.); Science Press: Beijing & Missouri Botanical Garden Press: St. Louis, 1994; pp 157

¹⁰ Atta-ur-Rahman, I. Ali, M. I. Chaudhary; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 923–926

¹¹ A témában elvégzett mikrohullámú reakciókat Bana Péter közreműködésével valósítottuk meg.

kevertetéssel a **11** acetáttá alakítottunk.¹² A **11** acetátot előállítás után azonnal felhasználtuk olaj formájában a következő reakcióban. A vindolint ((-)-**10**) oldószer nélkül reagáltattuk a **11** acetát feleslegével 2 órán keresztül, 130 °C-on. A reakcióban elfogadható termeléssel jutottunk bannucin ((-)-**9**) és az 5'-epibannucin ((-)-**5'-epi-9**) keverékéhez (9. ábra). Az epimerkeverék tisztítását oszlopkromatográfia segítségével valósítottuk meg. A tiszta epimerkeveréket éterben eldörzsölve kristályosítottuk, majd a kristályos epimerkeveréket olvadáspontjával (151-153 °C) és fajlagos forgatóképességgel ($[\alpha]_D = -52.3$ ($c = 0.26$; CHCl_3)) jellemeztük.



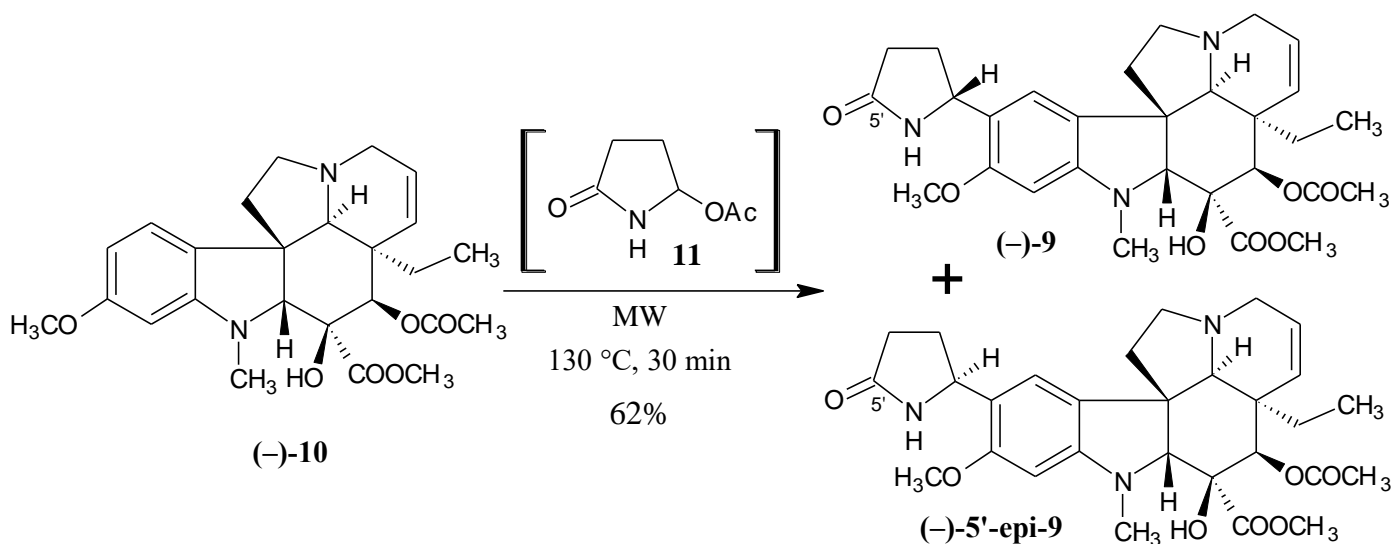
9. ábra A bannucin epimerok szintézise oldószermentes körülmények között

A **11** acetát reagens feleslegének optimalizálását oldószermentes körülmények között végeztük el. Mivel a **11**-nek a vindolinra számított ötszörös felesleget meghaladó mennyiségének alkalmazása nem eredményezett nagyobb kitermeléseket, a további kísérleteket a (-)-**10**-re vonatkoztatott ötszörös feleslegű acetát reagenssel (**11**) valósítottuk meg. Ezután megvizsgáltuk a bannucin epimerkeverék különböző módszerekkel történő előállításának lehetőségeit. A vindolin ((-)-**10**) és a **11** acetát ötszörös feleslegének oldószermentes keverékét $130\text{ }^\circ\text{C}$ -on, mikrohullámú besugárzással melegítve különböző időtartamú reakciók során olajos reakcióelegyet kaptunk (10. ábra). Rövidebb reakcióidő után áttetsző reakcióelegyet kaptunk, hosszabb reakcióidők után viszont alacsonyabb termeléssel kaptuk a terméket, ami feltehetően annak hőbomlásával magyarázható, mely a reakcióelegyben megjelenő kátrányos szennyeződések keletkezéséhez vezetett. A mikrohullámú melegítéssel elért legmagasabb kitermelést (62%) 30 perces, $130\text{ }^\circ\text{C}$ -on végzett reakció során értük el, amely termelés lényegében megegyezik a hagyományos melegítéssel elért kizozatallal. A

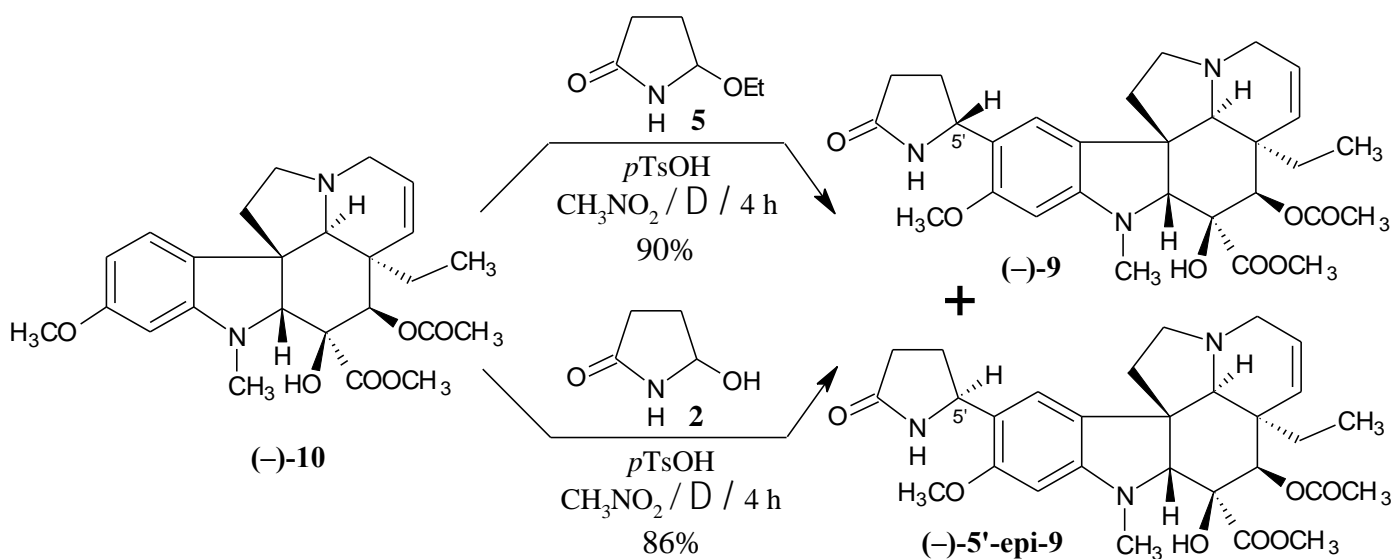
¹² T. Nagasaka, M. Abe, N. Ozawa, Y. Kosugi, F. Hamaguchi; *Heterocycles* **20**, 985–990 (1983)

hagyományos olajfürdős melegítéshez képest a mikrohullámú melegítés előnyei közé sorolhatjuk a lényegesen rövidebb reakcióidőt, valamint a kátrányos melléktermékek képződésének visszaszorulását, mely a reakcióelegy közvetlen és egyenletes melegítésének köszönhető.

Ezt követően a bannucin epimerek savkatalizált, oldatban történő előállítását vizsgáltuk. A reakció számára legalkalmasabb oldószert kis méretben végzett modellkísérletekkel határoztuk meg. A reakciókat a megfelelő oldószerben 4 órán keresztül történő forralással végeztük katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében. A legjobb oldószernek a nitrometán bizonyult, melynek köszönhetően 77%-os kitermelést értünk el. A reakciót valamivel nagyobb méretben (100 mg) nitrometánban végezve az eddiginél magasabb, 90%-os termeléssel nyertük a bannucin epimereket, mely feltehetően az izolálás során fellépő kisebb mértékű anyagvesztésnek köszönhető (**11. ábra**). Ugyanezen körülmények között az **5** helyett a **2** *N*-acilaminokarbinol alkalmazásával – melyet az **5** forró vízben történő hidrolízisével állítottunk elő (**3.1. alfejezet, 4. ábra**),⁵ – lényegében megegyező termeléssel nyertük az epimerkeveréket, ami nem meglepő, tekintve, hogy a reakció mindkét esetben ugyanazon az *N*-aciliminium intermedieren keresztül játszódik le.



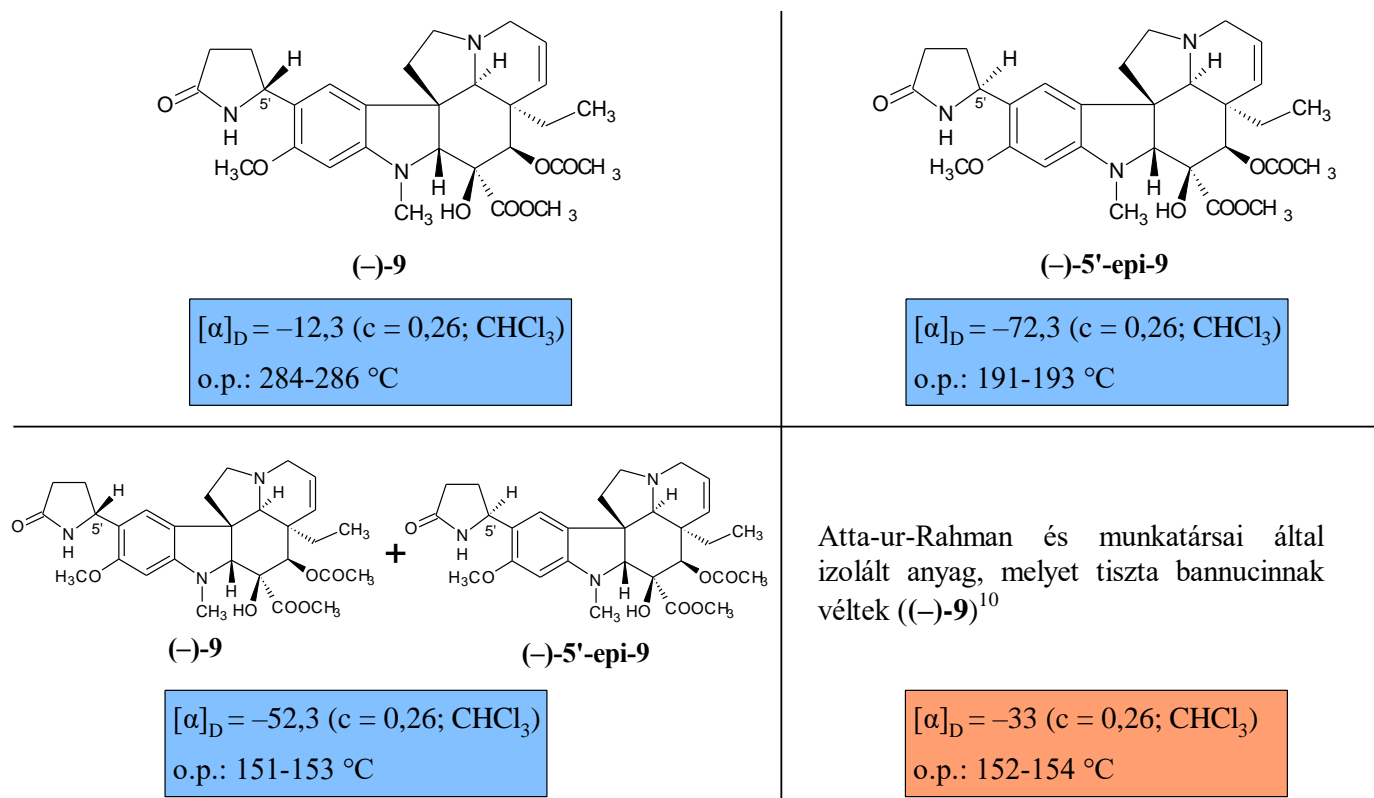
10. ábra A bannucin epimerek mikrohullámú reaktorban történő szintézise



11. ábra A bannucin epimerek savkatalizált, oldatban történő szintézise

A termék NMR mérései alapján az epimerkeverék a két epimert kb. 2:3 arányban tartalmazta. Az epimereket többszöri, egymást követő preparatív vékonyréteg-kromatográfiás tisztítás során sikerült elválasztanunk egymástól. A tiszta epimerek szerkezetét spektroszkópiás módszerekkel, többek között tömegspektrometriás mérésekkel és NMR-rel sikerült meghatározni, a C5' helyzetű aszimmetriacentrum konfigurációját pedig egykristály-röntgenkristallográfiával sikerült megállapítani. Az alacsonyabb R_f értékű epimer C5' helyzetű sztereocentrumának konfigurációja a mérések szerint *S*-nek adódott, ami azt jelenti, hogy a C5' helyzetű proton α -orientációban helyezkedik el. Ebből következik, hogy a vizsgált epimer az 5'-epibannucin ((-)-5'-**epi-9**) volt, és a két epimer aránya a reakció termékeként izolált keverékben (-)-**9** : (-)-5'-**epi-9** = 2:3 volt.

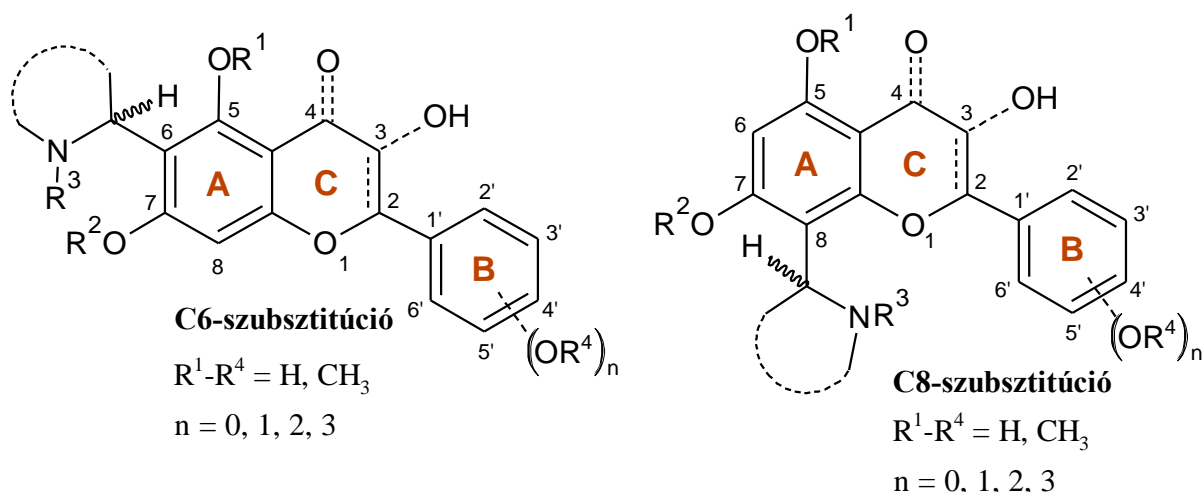
A tiszta epimereket az olvadáspontjukkal valamint a fajlagos forgatóképességükkel jellemeztük. A bannucin ((-)-**9**) olvadáspontja 284-286 °C volt, a fajlagos forgatóképessége pedig $[\alpha]_D = -12,3$ ($c = 0,26$; CHCl_3), míg az 5'-epibannucin ((-)-5'-**epi-9**) olvadáspontja 191-193 °C volt, fajlagos forgatóképessége pedig $[\alpha]_D = -72,3$ ($c = 0,26$; CHCl_3). A tiszta epimerekre mért olvadáspont és fajlagos forgatóképesség értékeket az irodalomban a bannucinra leírt adatokkal¹⁰ összevetve nem tudtuk azonosítani az epimereket (**12. ábra**). Mivel az Atta-ur-Rahman és munkatársai által tiszta bannucinak vélt anyagra közölt fajlagos forgatóképesség ($[\alpha]_D = -33$ ($c = 0,26$; CHCl_3))¹⁰ jelentősen eltér az általunk mért értéktől, valamint az általunk a bannucinra ((-)-**9**) ($[\alpha]_D = -12,3$ ($c = 0,26$; CHCl_3)) és az 5'-epibannucinra ((-)-5'-**epi-9**) ($[\alpha]_D = -72,3$ ($c = 0,26$; CHCl_3)) mért fajlagos forgatóképesség értékek közé esik, valószínűsíthető, hogy az anyag, melyet a nevezett szerzők a *Catharanthus roseus*-ből izoláltak, nem tiszta bannucin volt, hanem valójában a két epimer keveréke. Ezt a feltételezést erősíti, hogy az Atta-ur-Rahman és munkatársai által izolált anyagra megadott olvadáspont (152-154 °C)¹⁰ nagyon közel esik az általunk előállított szilárd epimerkeverékre mért értékhez (151-153 °C), továbbá mindkét tiszta epimer olvadáspontjánál jóval alacsonyabb (bannucin ((-)-**9**) o.p.: 284-286 °C; 5'-epibannucin ((-)-5'-**epi-9**) o.p.: 191-193 °C).



12. ábra Saját és irodalmi adatok összehasonlítása: az epimerkeverék és a tiszta epimerek olvadáspontja és fajlagos forgatóképessége

3.3. Flavonoid alkaloidok: szerkezet, szintézis

A flavonoid alkaloidok (más néven flavoalkaloidok) a természetes szerves vegyületek egy speciális csoportját alkotják, melyekben két nagy vegyületcsalád, a flavonoidok és az alkaloidok családja kereszteződik. Ezeknek a hibrid molekuláknak a szerkezete egy flavonoid vázból és az ahhoz kapcsolódó nitrogéntartalmú egységből (többnyire egy nitrogéntartalmú heterociklusból) áll, mely általában a flavonoid alapváz aromás A-gyűrűjének C6-os vagy C8-as pozíciójához kapcsolódik. A vegyületek A-gyűrűjében ezen felül megtalálható két hidroxil-csoport is a C5-ös és a C7-es helyzetben, melyek némely képviselő esetén metil-éterként vannak jelen. A molekulák flavonoid vázáinak sokfélesége megmutatkozik a vegyületcsalád képviselőinek változatosságában: flavonoid alapvázaik felölelik a flavonoidok családjának majdnem az összes különálló alcsoportját a flavanoktól és a flavanoloktól kezdve a flavanonokon és a flavonokon át egészen a flavonolokig. Ezt a változatosságot az általános képletben szaggatott vonalak jelzik (**13. ábra**). A szaggatott gyűrűvel jelölt *N*-heterociklus a nitrogéntartalmú egység változatosságát jelzi, mely az esetek többségében öt- vagy hattagú gyűrű. Napjainkban több mint 50 vegyületet ismerünk, melyek a flavonoid alkaloidok családjába sorolhatók; a számuk pedig napról napra növekszik, ahogyan újabb és újabb vegyületeket izolálnak különféle növényi forrásokból, melyek ezt a vegyületcsaládot gyarapítják.¹³



13. ábra A flavonoid alkaloidok általános szerkezete

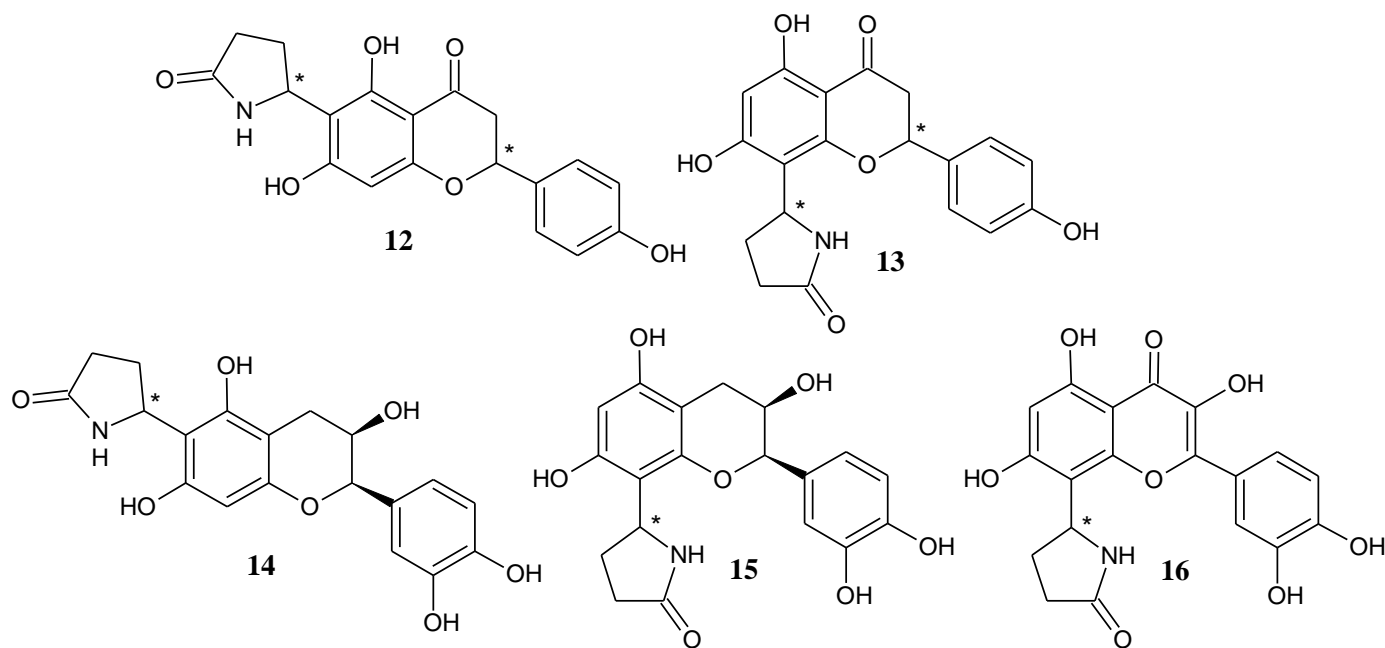
Naringenin, kvercetin és (-)-epikatechin vázat tartalmazó flavoalkaloidok szintézise¹⁴

A flavoalkaloidok kutatásának jelentősége a gyógyszerkutatói projektek támogatásának szemszögéből megkérdőjelezhetetlen. Rokon szerkezetű, antineoplasztikus indikációkban vizsgált szintetikus flavoalkaloid analogonok közelmúltban sikeresen lezárult fázis II klinikai vizsgálatai bizonyítják, hogy a flavoalkaloidok és származékaik izolálása, kémiai módosítása és biológiai vizsgálata napjainkban is fontos kutatási terület. A

¹³ Az *alkaloid* kifejezés klasszikus definíciója szerint az ebbe a családba tartozó molekuláknak szükségeszerűen bázikus karakterűnek kell lenniük, mely a molekulákban jelen lévő bázikus nitrogénatomoknak köszönhető. A flavoalkaloidok körében viszont számos olyan vegyület megtalálható, ami nem bázikus jellegű nitrogénatomot tartalmaz amid funkció részeként, emellett pedig a fenolos hidroxil-csoportok összességében enyhén savas jelleget kölcsönöznek a vegyületeknek. Ennek megfelelően a *flavoalkaloid* kifejezés jelentése inkább egy szerkezeti alapú definíció irányába tolódott el, mely a nitrogéntartalmú flavonoid-származékokra utal. A jelenség párhuzamba állítható az *alkaloid* kifejezés jelentésének napjainkban tapasztalható módosulásával a „nitrogéntartalmú természetes szerves vegyület” irányába.

¹⁴ Az ebben a témában végzett szintetikus munkát Spaits András közreműködésével valósítottuk meg.

ma ismert flavonoid alkaloidok szintetikus hozzáférhetőségének kiterjesztését célul kitűzve, kísérletet tettünk néhány olyan vegyület előállítására, melyeknek ezidáig nem volt ismert irodalmi szintézisük. Mivel ezen vegyületek egy része az irodalom szerint figyelemre méltó bioaktivitást mutat, továbbá rokonvegyületeik is rendelkezhetnek különféle farmakológiai hatásokkal, munkánk során célként tűztük ki a dracocephin A (**12**) és B (**13**) izomerek,¹⁵ a 6-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (**14**) és a 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (**15**),¹⁶ valamint a 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)kvercetin (**16**)¹⁷ szintézisét. A felsorolt célmolekulák szerkezete a **14. ábrán** látható.



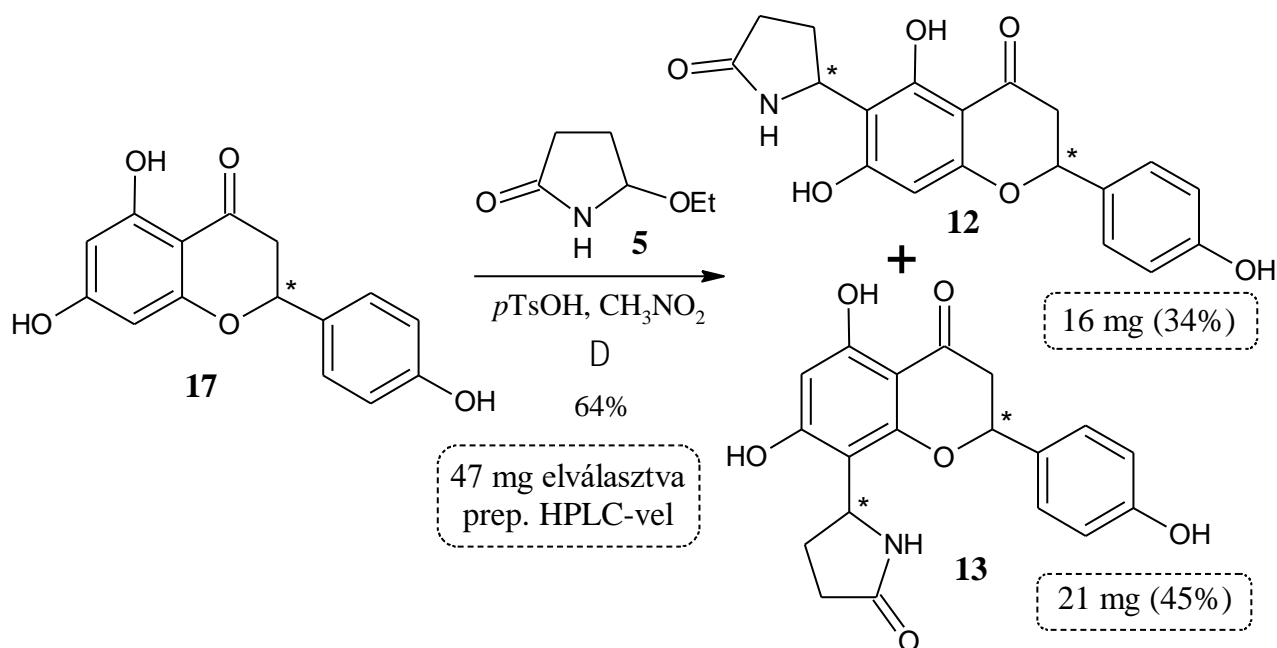
14. ábra A flavoalkaloid célvegyületeink szerkezete

A dracocephin A (**12**) és B (**13**) szintézisét kereskedelmi forgalomban kapható, racém naringeninből (**17**) kiindulva valósítottuk meg, melyet nitrometánban szuszpendálva reagáltattunk kis feleslegben vett 5-etoxi-2-pirrolidinonnal (**5**) forralva, katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében. A reakcióban a C6- illetve a C8-szubsztituált termékek (**12** és **13**) keverékét kaptuk, melyet szilikagélén történő oszlopkromatográfiával tisztítottunk, így fehér kristályos terméket kaptunk 64%-os termeléssel (**15. ábra**). A C6- és a C8-regioizomereket a tiszta termék egy kis mintájából preparatív HPLC-vel választottuk el egymástól, melynek eredményeként fehér kristályok formájában kaptuk meg a dracocephin A (**12**) és B (**13**) izomereket 43:57 arányban. Az elválasztott regioizomereket NMR-rel azonosítottuk. A **12** és a **13** sztereoizomerjeinek elválasztására és azonosítására királis HPLC-UV, valamint kapcsolt -ECD technikát alkalmaztunk, mely szerint a négy sztereoizomer aránya a **12** és a **13** esetében egyaránt kb. 1:1:1:1 volt. Az elvált csúcsok ECD spektrumait összevetettük a Ren és munkatársai által leírt izomerek CD spektrumaival.¹⁵ Az irodalomban leírt és az általunk előállított dracocephin A (**12**) és B (**13**) sztereoizomerek CD spektrumának összevetésével sikerült elvégeznünk az izomerek konfigurációjának hozzárendelését. A sztereoizomerek konfigurációjának meghatározását TDDFT-ECD számításokkal is alátámasztottuk.

¹⁵ D. M. Ren, H. F. Guo, W. T. Yu, S. Q. Wang, M. Ji, H. X. Lou; *Phytochemistry* **69**, 1425–1433 (2008)

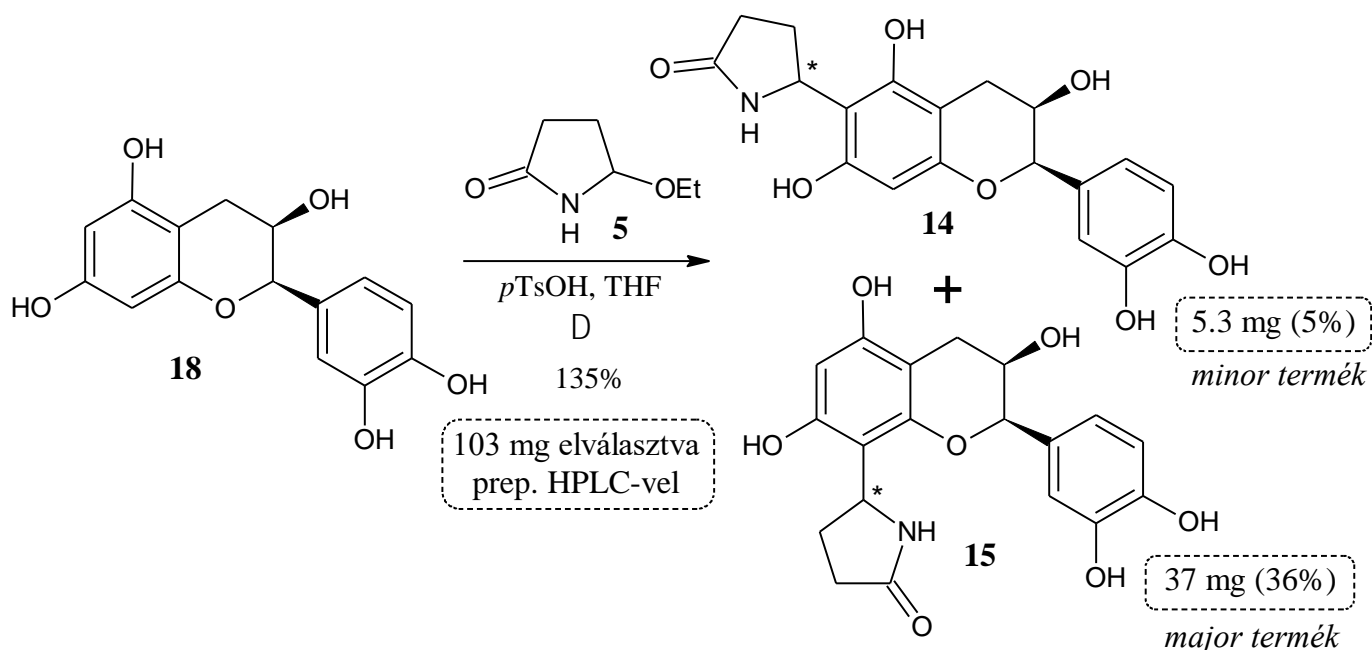
¹⁶ D. S. Jang, G. Y. Lee, Y. M. Lee, Y. S. Kim, H. Sun, D. Kim, J. S. Kim; *Chem. Pharm. Bull.* **57**, 397–400 (2009)

¹⁷ N. Li, L. Shao, C. Zhang, M. Zhang; *J. Asian Nat. Prod. Res.* **10**, 1143–1146 (2008)



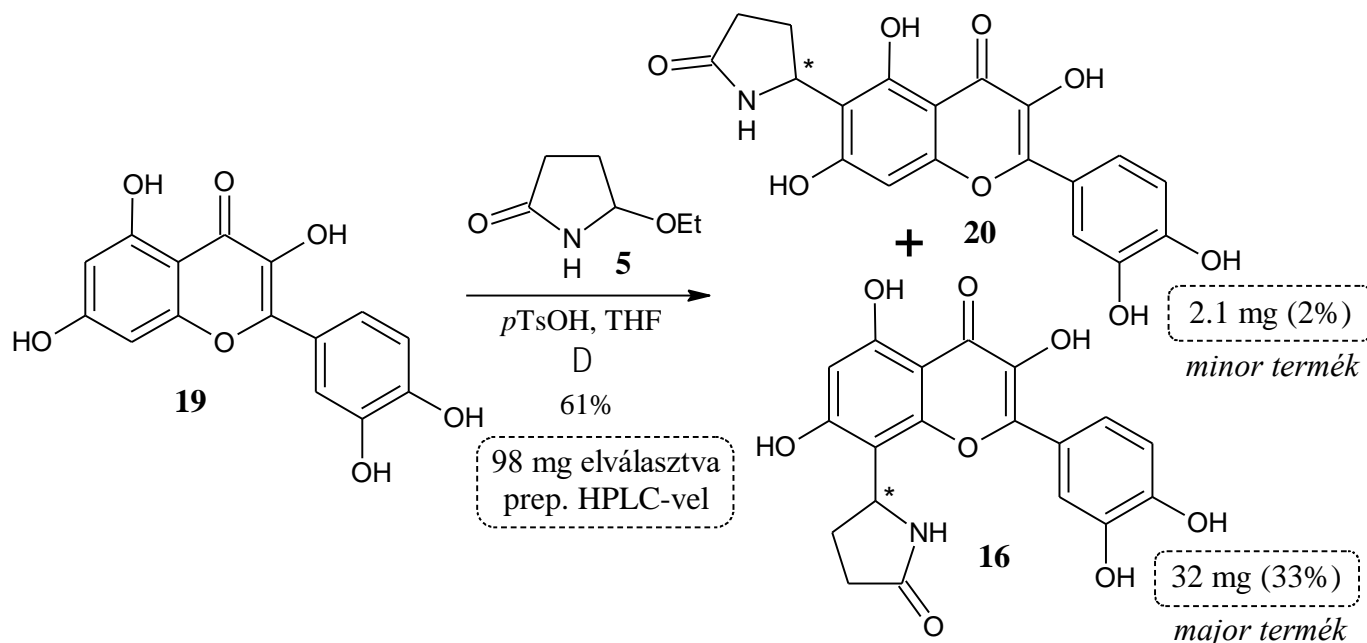
15. ábra A dracocephin A (12) és B (13) izomerek szintézise és elválasztása

A 6-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (14) és a 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (15) szintézisét kereskedelmi forgalomban kapható (-)-epikatechinből (18) kiindulva valósítottuk meg, melyet 1,2 ekv. 5-etoxi-2-pirrolidinonnal (5) reagáltattunk THF-ben forralva, katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében (16. ábra). A nyers izomerkeverék egy kis mintájának prep. HPLC-vel történő tisztítása során sikerült elválasztanunk egymástól a C6- (14) és a C8-regioizomereket (15), melyeket fehér kristályok formájában kaptunk meg 13:87 arányban. A regioizomerek epimer komponenseit az alkalmazott prep. HPLC módszerrel nem tudtuk elválasztani, de az arányukat NMR segítségével sikerült meghatározni (a 14 esetén kb. 50-50%, míg a 15 esetén kb. 58-42%).



16. ábra A 6-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (14) és a 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (15) szintézise és elválasztása

A 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)kvercetin (**16**) szintézisét kereskedelmi forgalomban kapható kvercetinből (**19**) kiindulva valósítottuk meg, melyet kis feleslegben vett 5-etoxi-2-pirrolidinonnal (**5**) reagáltattunk THF-ben forralva, katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében (**17. ábra**). A nyers izomerkeverék egy kis mintájának prep. HPLC-vel történő tisztítása során sikerült elválasztanunk egymástól a reakcióban keletkező racém C6- (**20**) és C8-regioizomert (**16**), melyeket sárga kristályok formájában kaptunk meg 6:94 arányban. Az izomerarány a reakció nagyfokú regioszelektivitására enged következtetni. Kiemelendő, hogy a két előállított izomer közül csak a C8-regioizomert (**16**) izolálták növényi forrásából, a *Senecio argunensis*-ből.



17. ábra A 6-(2''-pirrolidinon-5''-il)kvercetin (**20**) és a 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)kvercetin (**16**) szintézise és elválasztása

A fent bemutatott három szintézis mindegyikében az előállítani kívánt flavoalkaloid célvegyületeink C6- és C8-szubsztituált izomerjeinek keveréke keletkezett különböző arányokban, mely jelentős eltérésre utal a termékekhez vezető *Betti-reakciók* regioszelektivitásában. Az **1. táblázat**ban a flavoalkaloid célvegyületeink természetes és szintetikus izomerarányai láthatók, melyek a különböző flavoalkaloidok tekintetében hasonló trendet követnek, ami arra utal, hogy a reakciók feltehetően biomimetikus mechanizmus szerint játszódnak le.

1. táblázat Az előállított flavoalkaloidok természetes és szintetikus izomerarányának összehasonlítása

Flavoalkaloid izomerek	Természetes izomerarány (C6 : C8)	Szintetikus izomerarány (C6 : C8)
Dracocephin A (12) és B (13) izomerek	58 : 42	43 : 57
Pirrolidinonil epikatechin izomerek (14 és 15)	22 : 78	13 : 87
Pirrolidinonil kvercetin izomerek (20 és 16)	– : 100	6 : 94

3.4. Liliom alkaloidok: izolálás, szerkezet, retroszintetikus analízis és szintézis

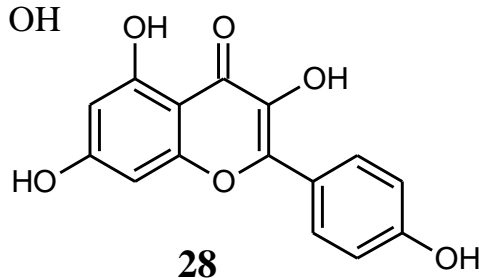
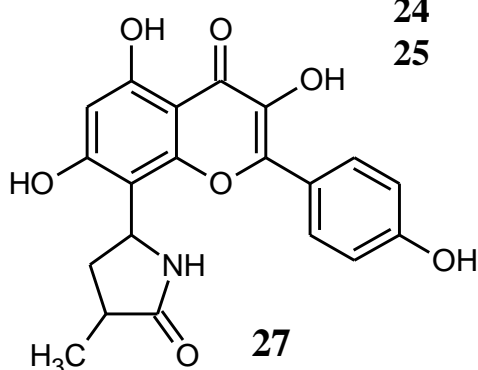
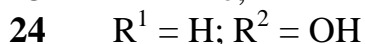
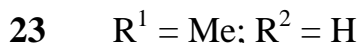
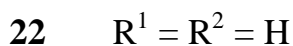
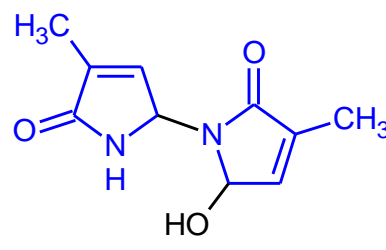
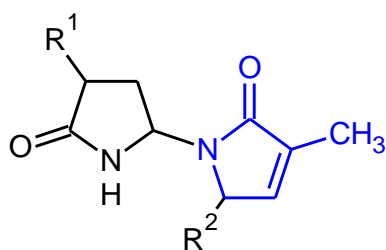
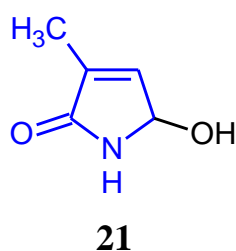
A köznyelvben fehér liliomként ismert *Lilium candidum* a liliomfélék családjába tartozó évelő növény. Magas, leveles szára van, nyáron pedig erős illatú, fehér virágokat hoz (18. ábra). A fehér liliom a Balkánon és a Közel-Keleten őshonos, de a világ más részein is meghonosították. A népi gyógyászatban a növény kivonatát égések, fekélyek és gyulladások kezelésére, valamint sebgyógyításra használják.



18. ábra A *Lilium candidum* virágai

A különféle liliomfajok fitokémiai összetevői között számos érdekes heterociklusos vegyület megtalálható, melyek közül több képviselő is félaminál vagy aminál funkciót tartalmaz (19. ábra). A liliom alkaloidok ezen különleges családjának a legtöbb képviselőjét még nem állították elő. A *Lilium candidum*-ból és más, közeli rokonságban álló liliomfajokból izolált természetes szerves vegyületek közül számos molekula tartalmaz 3-pirrolin-2-on egységet (19. ábra, kékkel kiemelve).

Ezek közül a vegyületek közül a legegyszerűbb szerkezetű a jatrofám [5-hidroxi-3-metil-3-pirrolin-2-on] (21), melyet elsőként Wiedhopf és munkatársai izoláltak a *Jatropha macrorhiza*-ból.¹⁸ A szerzők hibás szerkezetet rendeltek a vegyülethez, melyet később Yakushijin és munkatársai korrigáltak.¹⁹



19. ábra A fehér liliomból izolált pirrolin alkaloidok és flavonoidok (a molekulákban kékkel kiemelve láthatók a 3-pirrolin-2-on egységek)

¹⁸ R. M. Wiedhopf, E. R. Trumbull, J. R. Cole; *J. Pharm. Sci.* **62**, 1206–1207 (1973)

¹⁹ K. Yakushijin, M. Kozuka, Y. Ito, R. Suzuki, H. Furukawa; *Heterocycles* **14**, 1073–1076 (1980)

A **22**, **23** és a **25** pirrolin-pirrolidin típusú alkaloidot Haladová és munkatársai izolálták a *Lilium candidum*-ból.²⁰ A szerzők megadták a **23** és a **25** optikai forgatását, azonban az újonnan izolált vegyületek izomerösszetételéről és sztereokémiájáról nem közöltek információt. Egy külön közleményben Pavelčík a **23** abszolút konfigurációját röntgenkristallográfia segítségével egyértelműen (*R, R*)-ként határozta meg.²¹ A **24** *N*-pirrolidonil-jatrofám származékot Eisenreichová és munkatársai izolálták szintén a fehér liliomból, ám a vegyület optikai forgatását és sztereokémiáját nem adták meg.²² A **26** jatrofám-dimert Haladová és munkatársai izolálták a *Lilium candidum*-ból, ám a szerzők a vegyület sztereokémiáját nem közölték.²³ A tárgyalt dimer-szerkezetű pirrolin-alkaloidok szintézisét még nem publikálták az irodalomban a **26** jatrofám-dimer kivételével, melynek a **21** nitrogéneken védett származékából savas közegben megfigyelt képződéséről Yakushijin és munkatársai számoltak be.²⁴ A lilalin (**27**) egy flavonoid alkaloid, melynek fehér liliomból történő izolálásáról Mašterová és munkatársai számoltak be.²⁵ A lilalin (**27**) flavonoid alapváza a – szintén a *L. candidum* fitokémiai összetevői közé tartozó²⁶ – kempferol (**28**), mely a C8-as helyzetű szénatomján egy telített öttagú laktámgyűrűhöz kapcsolódik. Habár a szerzők megadták a vegyület optikai forgatását, az izomerösszetételét és a sztereokémiáját nem tisztázták.

Szintetikus érdeklődésünkől kifolyólag úgy döntöttünk, kísérletet teszünk ezen érdekes, fehér liliomból izolált heterociklusos vegyületek előállítására, melyek közül célul tűztük ki a fent bemutatott öt pirrolin-pirrolidin típusú dimer szerkezetű vegyület (**22–26**) és a lilalin (**27**) szintézisét.

A célvegyületeink retroszintetikus analízise a **20. ábrán** látható. Az aminál típusú liliom alkaloidok (**22–26**) gyűrűit összekapcsoló C–N kötéseknek az ábrán hullámvonallal jelölt szétkapcsolásával egy *N*-acilaminokarbinol reagenshez és egy öttagú laktámhoz jutunk, mely az esetek egy részében szintén *N*-acilaminokarbinol típusú vegyület. A lilalin (**27**) laktámgyűrűjének és flavonol alapvázának szétkapcsolása a kempferolhoz (**28**) és egy *N*-acilaminokarbinol reagenshez vezet, mely a lilalinnak (**27**) a **3.3 alfejezetben** bemutatott flavonoid alkaloidok előállításával (**8–10. ábra**) analóg szintézisét vetíti előre. A retroszintetikus analízist bemutató **20. ábrán** látható, hogy a hat célvegyület szintéziséhez mindössze öt reaktáns szükséges, mely jól tükrözi ezen építőelemek sokoldalúságát a liliom alkaloidok szintézisének kontextusában. Ezek az építőelemek a 3-metil-3-pirrolin-2-on (**29**), az 5-etoxipirrolidin-2-on (**5**), az 5-hidroxi-3-metilpirrolidin-2-on (**30**), a (±)-jatrofám [5-hidroxi-3-metil-3-pirrolin-2-on] (**21**) és a kempferol (**28**), mely ezen építőelemek közül egyedülként kereskedelmi forgalomban elfogadható áron beszerezhető.

²⁰ M. Haladová, E. Eisenreichová, A. Bučková, J. Tomko, D. Uhrín; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **53**, 157–160 (1988)

²¹ F. Pavelčík; *Acta Cryst.* **C45**, 956–957 (1989)

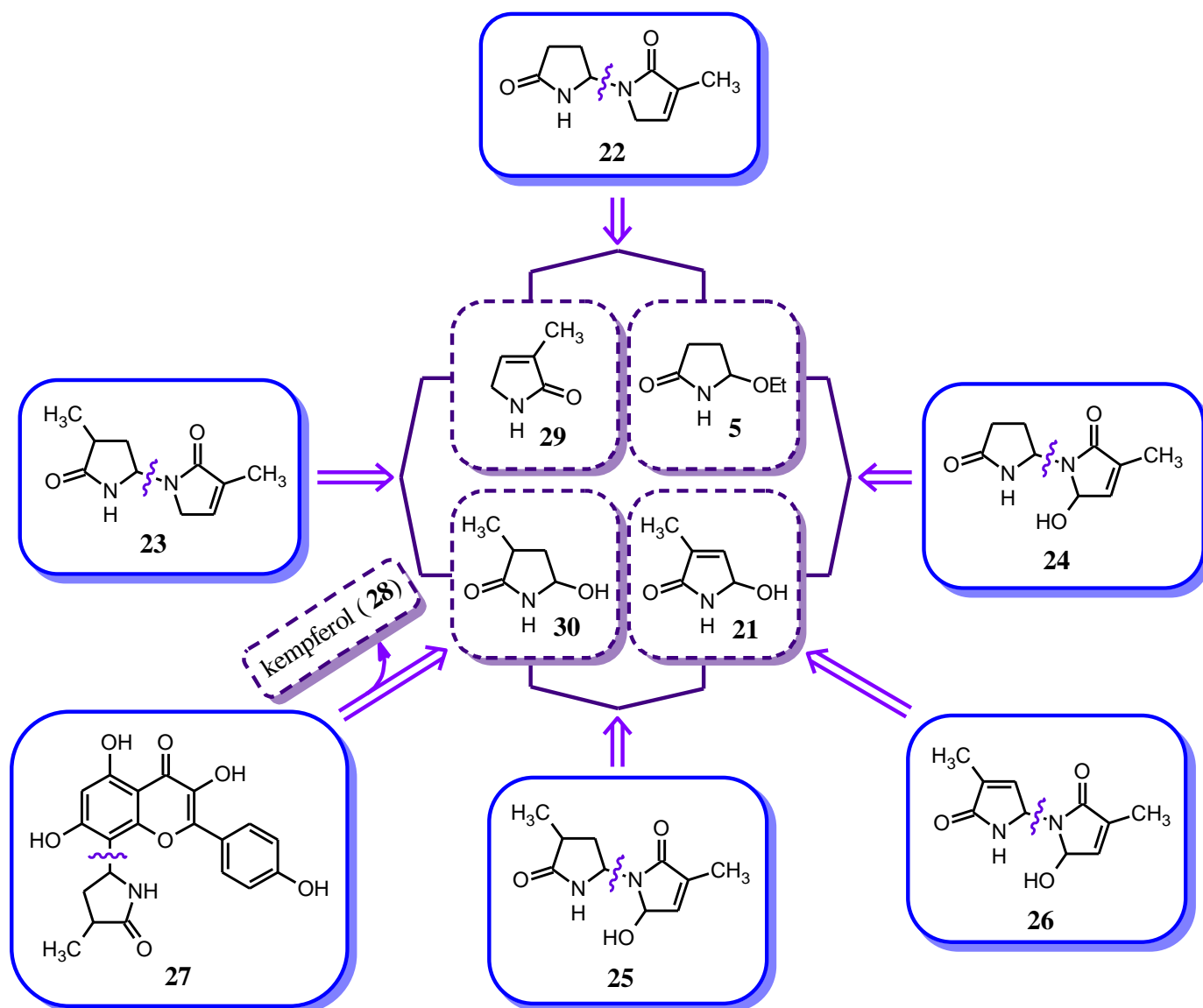
²² E. Eisenreichová, M. Haladová, A. Bučková, J. Tomko, D. Uhrín, K. Ubik; *Phytochemistry* **31**, 1084–1085 (1992)

²³ M. Haladová, E. Eisenreichová, A. Bučková, J. Tomko, D. Uhrín, K. Ubik; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **56**, 436–438 (1991)

²⁴ K. Yakushijin, R. Suzuki, R. Hattori, H. Furukawa; *Heterocycles* **16**, 1157–1160 (1981)

²⁵ I. Mašterová, D. Uhrín, J. Tomko; *Phytochemistry* **26**, 1844–1845 (1987)

²⁶ (a) E. Eisenreichová, I. Mašterová, A. Bučková, M. Haladová, J. Tomko; *Českoslov. Farm.* **34**, 408–409 (1985); (b) E. Eisenreichová, M. Haladová, P. Mučaji, D. Grančai; *Acta Fac. Pharm. Univ. Comen.* **51**, 27–37 (2004)



20. ábra A 22–27 célvegyületeink retroszintetikus analízise

Aminál típusú liliom alkaloidok és a lilalin szintézise²⁷

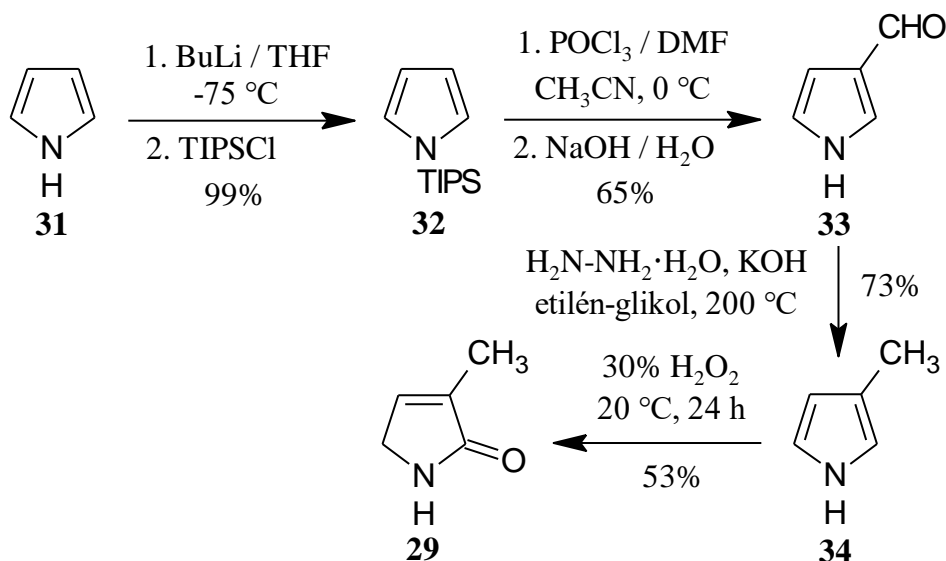
A négy pirrolin illetve pirrolidin típusú építőelemünk szintézisét olcsó, könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokból kiindulva valósítottuk meg pár lépésben. Az 5-etoxipirrolidin-2-ont (5) egy lépésben állítottuk elő szukcinimidből az irodalomban leírt módszer alapján (ld. **3.1 alfejezet, 4. ábra**).⁴ A 3-metil-3-pirrolidin-2-ont (29) pirrolból kiindulva, négy lépésben állítottuk elő (21. ábra). A pirrol nitrogénatomját a nagy térkitöltésű triizopropilszilil (TIPS) védőcsoporttal láttuk el, így TIPS-pirrolhoz (32) jutottunk,²⁸ melynek α -pozícióit a védőcsoport sztérikusan leárnyékolja, így az ezt követő *Vilsmeier-reakció*ban a formilezés a C3-as helyzetben történik.^{28,29} A feldolgozás során a termék deszilileződik, így pirrol-3-karbaldehidhez (33)

²⁷ A liliom alkaloidok szintézisét Nagy Sándorral együttműködve valósítottuk meg.

²⁸ B. L. Bray, P. H. Mathies, R. Naef, D. R. Solas, T. T. Tidwell, D. R. Artis, J. M. Muchowski; *J. Org. Chem.* **55**, 6317–6328 (1990)

²⁹ I. M. Downie, M. J. Earle, H. Heaney, K. F. Shuhaibar; *Tetrahedron* **49**, 4015–4034 (1993)

jutottunk, melyet *Kizsnyer-Wolff-redukció*val 3-metilpirrollá (**34**) alakítottunk.³⁰ A **34** hidrogén-peroxid vizes oldatával történő oxidációjával közepes termeléssel nyertük a **29** laktámot.³¹



21. ábra A 3-metil-3-pirrolin-2-on (**29**) szintézise

A **21** és a **30** gyűrűs *N*-acilaminokarbinol reagenseket citrakonsav-anhidridből (**35**) kiindulva állítottuk elő kettő illetve három lépésben (**22. ábra**). A citrakonsav-anhidridet (**35**) hexametildiszilazán (HMDS) jelenlétében DMF-ben 100 °C-on citrakonimiddé (**36**) alakítottuk,³² melyet diizobutil-alumínium-hidriddel (DIBALH) THF-ben, 0 °C-on redukálva (±)-jatrofámhoz (**21**) jutottunk.³³ A **30** telített *N*-acilaminokarbinol szintéziséhez a citrakonimidet (**36**) először katalitikus hidrogénezéssel (±)-2-metilszukcinimiddé (**37**) redukáltuk,³⁴ melyet ezt követően DIBALH reagenssel 0 °C-on redukálva az 5-hidroxi-3-metilpirrolidin-2-on (**30**) és az izomerjének (**38**) elválasztahatatlan keverékéhez jutottunk. A **38** minor termék a **36** szterikusan gátoltabb karbonil-csoportján végbemenő redukció során keletkezett. A **36** DIBALH reagenssel végzett redukciójával ellentétben a **37** redukciója alacsonyabb regioszelektivitással ment végbe, melynek során a **30** major izomer és a **38** minor izomer kb. 2,7:1 arányban keletkezett (NMR mérések alapján). Annak ellenére, hogy a kapott izomerkeverékben jelentős mennyiségű (kb. 27%) nem kívánatos *N*-acilaminokarbinol reagens (**38**) található, a keverék alkalmazhatónak bizonyult a liliom alkaloid célvegyületeink szintézisében.

Ezt követően a négy pirrolin-pirrolidin építőelemből kiindulva előállítottuk a kívánt liliom alkaloidokat a megfelelő vegyületek THF-ben, katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében történő reakciójával. A reaktánsokat ekvimoláris mennyiségben alkalmaztuk, a reakciók pedig szobahőmérsékleten egy óra alatt teljes konverzióval végbementek. A reakciók főtermékeként a kívánt liliom alkaloidokat (**22–26**) kaptuk közepes illetve jó termelésekkel (**23. ábra**). A **22** és a **26** esetében a reakcióelegyből kristályosan kiváló terméket egyszerű szűréssel izoláltuk, míg a **23** és a **24** esetén a termékeket a reakcióelegy bepárlása után kristályosítottuk. A **25** pirrolin alkaloidot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. A **22**-t racemátként izoláltuk,

³⁰ D. O. A. Garrido, G. Buldain, M. I. Ojea, B. Frydman; *J. Org. Chem.* **53**, 403–407 (1988)

³¹ G. P. Gardini, V. Bocchi; *Gazz. Chim. Ital.* **102**, 91–101 (1972)

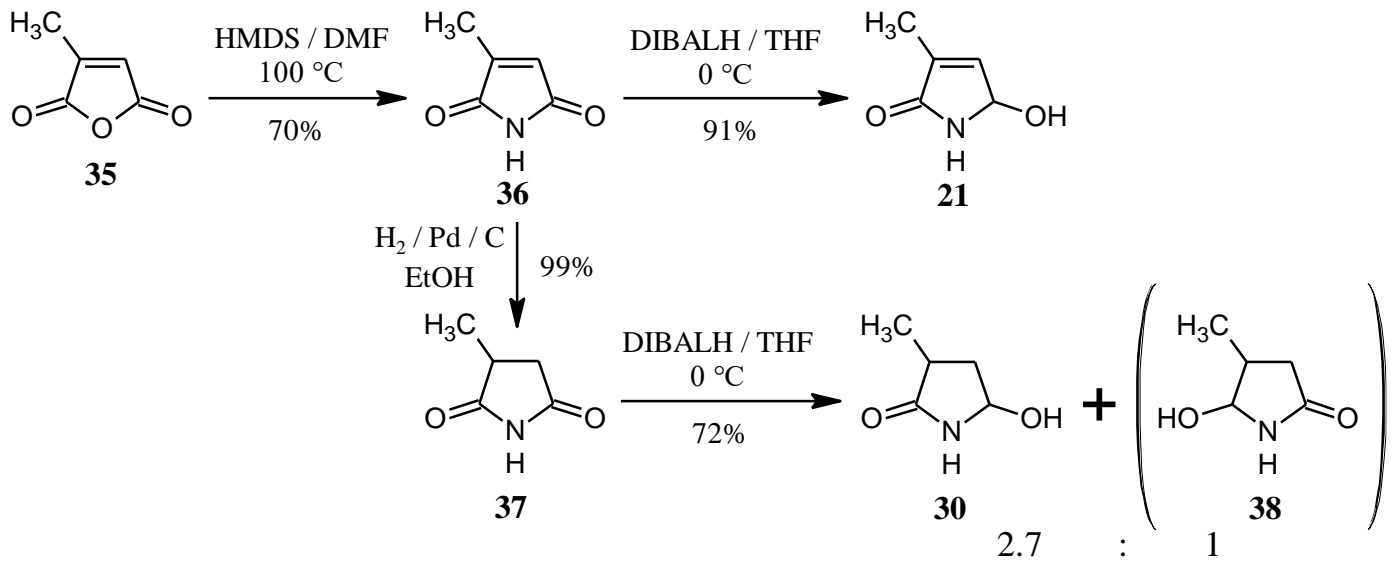
³² J. Bessho, Y. Shimotsu, S. Mizumoto, N. Mase, H. Yoda, K. Takabe; *Heterocycles* **63**, 1013–1016 (2004)

³³ (a) N. Mase, T. Nishi, M. Hiyoshi, K. Ichihara; J. Bessho; H. Yoda, K. Takabe; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 707–709;

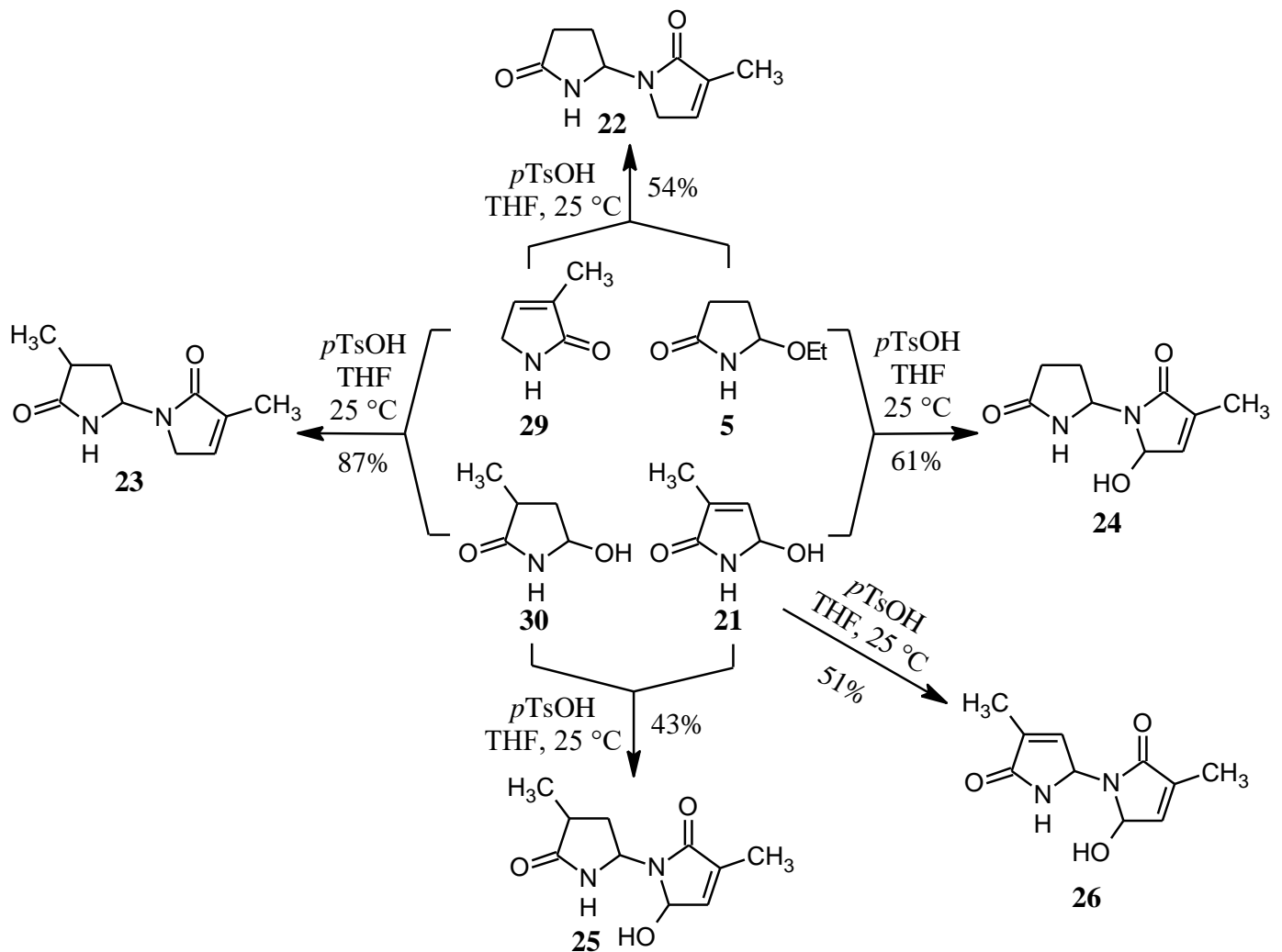
(b) N. Mase, T. Nishi, Y. Takamori, H. Yoda, K. Takabe; *Tetrahedron: Asymmetry* **10**, 4469–4471 (1999)

³⁴ P. Kuehne, M. Hesse; *Tetrahedron* **49**, 4575–4580 (1993)

míg a **23–26** esetén a molekulákban megtalálható egynél több sztereocentrum miatt az előállított vegyületeket a megfelelő diaszteromerek különböző arányú racém keverékeként izoláltuk.

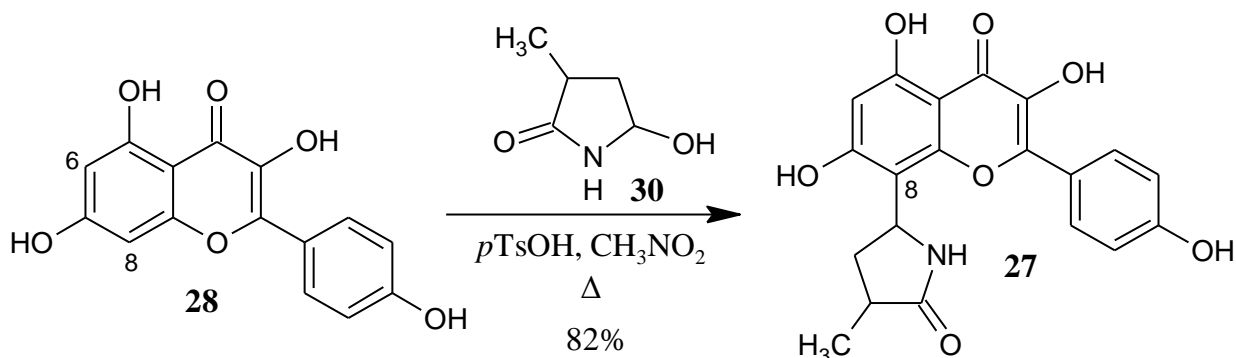


22. ábra A **21** és **30** gyűrűs *N*-acilaminokarbinolok szintézise



23. ábra Liliom alkaloidok (**22–26**) szintézise

A lilalin (**27**) szintézisét kereskedelmi forgalomban kapható kempferolból (**28**) kiindulva valósítottuk meg, melyet kis feleslegben vett (1,2 ekv.) 5-hidroxi-3-metilpirrolidin-2-onnal (**30**) reagáltattunk nitrometánban forralva, katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében (**24. ábra**). A reakció jó termeléssel szolgáltatta a kívánt célvegyületünket (**27**), melyet preparatív HPLC-vel történő tisztítás után sárga színű, kristályos diasztereomer-keverék formájában izoláltunk. A tiszta diasztereomerkeverékben a major *transz* diasztereomer (CH₃ és aromás *transz* relatív konfigurációban) és a minor *cisz* diasztereomer (CH₃ és aromás *cisz* relatív konfigurációban) aránya kb. 3:1 volt (¹H NMR mérések alapján).



24. ábra A lilaline (**27**) szintézise

4. Tézispontok

1. Munkánk során megvalósítottuk az egyszerű szerkezetű *N*-acilaminokarbinol-éternek, a szesszilinnek (**1**) az első szintézisét az 5-hidroxi-3-metilpirrolidin-2-on (**2**) oldószermentes körülmények között lejátszódó *O*-amidoalkilezési reakciójában. [IV-1]
2. Megvalósítottuk az aszpidoszpermán-vázás alkaloidok családjába tartozó bannucinnak ((-)-**9**) és az 5'-epimerjének ((-)-**5'-epi-9**) az első szintézisét természetes eredetű vindolinnak ((-)-**10**) a C10-es pozíciójában történő aromás elektrofil szubsztitúciós reakciójában, a megfelelő *N*-acilimínium-reagens alkalmazásával. A szintetikus eljárást optimalizálva kitűnő, 90%-os termeléssel nyertük a célként megjelölt epimerkeveréket. Elvégeztük az epimerok kromatográfiás elválasztását, majd külön-külön jellemeztük a vegyületeket az olvadáspontjukkal, valamint a fajlagos forgatóképességükkel. A mért adatok alapján javaslatot tettünk Atta-ur-Rahman és munkatársai eredményeinek¹⁰ korrigálására, miszerint az anyag, amit a nevezett szerzők a *Catharanthus roseus*-ból izoláltak, valójában nem tiszta bannucin volt (5'*R* konfigurációval), hanem valószínűleg a két epimer keveréke. [IV-2]
3. Kidolgoztuk a flavonoid alkaloidok családjába sorolható dracocephin A izomerek (**12**), dracocephin B izomerek (**13**), a 6-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (**14**), a 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)-(-)-epikatechin (**15**), a 8-(2''-pirrolidinon-5''-il)kvercetin (**16**) és a lilalin (**27**) első szintézisét. A nevezett flavoalkaloidokat az 5,7-dihidroxi funkciókat tartalmazó flavonoid prekursoraikból a megfelelő *N*-acilimínium reagensekkel történő *Betti*-reakciókkal állítottuk elő. [IV-3, IV-4, IV-6]
4. Eljárást dolgoztunk ki öt aminál típusú pirrolin- és pirrolidin-alkaloid első szintézisére, melyeket a *Lilium candidum*-ból izoláltak. Az előállított vegyületek név szerint: 3-metil-1-(2'-oxopirrolidin-5'-il)-3-pirrolin-2-on (**22**), 3-metil-1-(3'-metil-2'-oxopirrolidin-5'-il)-3-pirrolin-2-on (**23**), 5-hidroxi-3-metil-1-(2'-oxopirrolidin-5'-il)-3-pirrolin-2-on (**24**), 5-hidroxi-3-metil-1-(3'-metil-2'-oxopirrolidin-

5'-il)-3-pirrolin-2-on (25) és 5-hidroxi-3-metil-1-(3'-metil-2'-oxo-3'-pirrolin-5'-il)-3-pirrolin-2-on (26). [IV-6]

5. Alkalmazási lehetőségek

Az értekezésben bemutatott szintetikus munka hozzájárul az imínium-kémia alkalmazási lehetőségeinek bővítéséhez a gyűrűs *N*-acilaminokarbinolok természetes szerves vegyületek szintézisében történő felhasználásával. A szintézismódszer feltehetően alkalmazható a tárgyalt vegyületcsaládok további képviselőinek előállításában.

Az előállított természetes szerves vegyületek első, gyakorlatban alkalmazható szintézisének kidolgozása révén az értekezés szintetikus hozzáférhetőséget biztosít a bemutatott vegyületekhez, lehetővé téve ezáltal a szakterület kutatói számára a vegyületek olyan mennyiségben történő előállítását, mely elegendő azok potenciális biológiai aktivitásának vizsgálatához. Mivel ezen vegyületek egy része az irodalom szerint figyelemre méltó bioaktivitást mutat, továbbá rokonvegyületeik is rendelkezhetnek különféle farmakológiai hatásokkal, a tárgyalt természetes szerves vegyületek szintézise és farmakológiai vizsgálata ígéretes lehetőséget jelent az ilyen irányú gyógyszerkutatói projektek támogatására.

6. Közlemények

6.1. A doktori értekezéshez kapcsolódó közlemények

- IV-1** Ilkei, V., Faragó, K., Sánta, Zs., Dékány, M., Hazai, L., Szántay Jr., Cs., Szántay, Cs., Kalas, Gy.; **The First Synthesis of Sessiline.** *International Journal of Organic Chemistry* **4**, 309–313 (2014). DOI: 10.4236/ijoc.2014.45033 (IF: -; szerzői arány: 90%), független hivatkozás: 2
- IV-2** Ilkei, V., Bana, P., Tóth, F., Palló, A., Holczbauer, T., Czugler, M., Sánta, Zs., Dékány, M., Szigetvári, Á., Hazai, L., Szántay Jr., Cs., Szántay, Cs., Kalas, Gy.; **A simple synthesis of bannucine and 5'-epibannucine from (-)-vindoline.** *Tetrahedron* **71**, 9579–9586 (2015). DOI: 10.1016/j.tet.2015.10.020 (IF 2015-ben: 2,645; szerzői arány: 90%), független hivatkozás: 0
- IV-3** Ilkei, V., Spaits, A., Prechl, A., Szigetvári, Á., Béni, Z., Dékány, M., Szántay Jr., Cs., Müller, J., Könczöl, Á., Szappanos, Á., Mándi, A., Antus, S., Martins, A., Hunyadi, A., Balogh, Gy. T., Kalas, Gy., Bölskei, H., Hazai, L., Kurtán, T.; **Biomimetic synthesis and HPLC–ECD analysis of the isomers of dracocephins A and B.** *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **12**, 2523–2534 (2016). DOI: 10.3762/bjoc.12.247 (IF 2016-ban: 2,337; szerzői arány: 70%), független hivatkozás: 1
- IV-4** Ilkei, V., Spaits, A., Prechl, A., Müller, J., Könczöl, Á., Lévai, S., Riethmüller, E., Szigetvári, Á., Béni, Z., Dékány, M., Martins, A., Hunyadi, A., Antus, S., Szántay Jr., Cs., Balogh, Gy. T., Kalas, Gy., Bölskei, H., Hazai, L.; **C8-selective biomimetic transformation of 5,7-dihydroxylated flavonoids by an acid-catalysed phenolic Mannich reaction: Synthesis of flavonoid alkaloids with quercetin and (-)-epicatechin skeletons.** *Tetrahedron* **73**, 1503–1510 (2017). DOI: 10.1016/j.tet.2017.01.068 (IF 2017-ben: 2,377; szerzői arány: 80%), független hivatkozás: 7

IV-5 Ilkei, V., Hazai, L., Antus, S., Bölskei, H.; **Flavonoid Alkaloids: Isolation, Bioactivity and Synthesis**. In *Studies in Natural Products Chemistry Vol. 56*, Atta-ur-Rahman (Ed.); Elsevier, 2018; pp 247–285. DOI: 10.1016/B978-0-444-64058-1.00008-X (szerzői arány: 100%), független hivatkozás: 5

IV-6 Nagy, S., Szigetvári, Á., Ilkei, V., Krámos, B., Béni, Z., Szántay Jr., Cs., Hazai, L.; **Synthesis of aminal-type *Lilium candidum* alkaloids and lilaline; determination of their relative configuration by the concerted use of NMR spectroscopy and DFT conformational analysis**. *Tetrahedron* **81**, 131827 (2021). DOI: 10.1016/j.tet.2020.131827 (IF: 2,233; szerzői arány: 49%), független hivatkozás: 0

6.2. További közlemények

IV-7 Sepsey Für, Cs., Keglevich, P., Bölskei, H., Ilkei, V., Hazai, L.; **Eredmények a természetes szerves anyagok kutatásában – Új, daganatellenes hatású *Vinca* alkaloid származékok előállítása és flavon alkaloidok szintézise**. *Magyar Kémiai Folyóirat* **124**, 71–77 (2018)

IV-8 Mayer, Sz., Keglevich, A., Sepsey Für, Cs., Bölskei, H., Ilkei, V., Keglevich, P., Hazai, L.; **Results in Chemistry of Natural Organic Compounds. Synthesis of New Anticancer *Vinca* Alkaloids and Flavone Alkaloids**. *Chemistry* **2**, 714–726 (2020)

6.3. Szóbeli előadások

A doktori értekezéshez kapcsolódó szóbeli előadások (magyar nyelven)

1. Ilkei Viktor, Spaits András, Hazai László, Bölskei Hedvig, Kalas György (†), Szappanos Ádám, Mándi Attila, Kurtán Tibor, Antus Sándor, Balogh György Tibor, Prechl Anita, Szigetvári Áron, Béni Zoltán, Dékány Miklós, ifj. Szántay Csaba, Müller Judit, Könczöl Árpád, Hunyadi Attila, Ana Martins; *Flavonoid alkaloidok biomimetikus szintézise, gyógyszerkémiai és in vitro biológiai jellemzése*. **MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottságának előadói ülése** (Mátrafüred, 2016. április 14-15.)
2. Ilkei Viktor, Spaits András, Vámosi Péter, Sánta Zsuzsanna, Béni Zoltán, Szigetvári Áron, Dékány Miklós, Balogh György Tibor, Prechl Anita, Hazai László, Antus Sándor, Szántay Csaba és Kalas György (†); *Flavonoid alkaloidok: irodalmi összefoglaló és kezdeti eredmények*. **MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottságának előadói ülése** (Balatonalmádi, 2015. május 18-19.)
3. Ilkei Viktor, Faragó Kornél, Hazai László, Sánta Zsuzsanna, Dékány Miklós, Czugler Mátyás, Szántay Csaba, Kalas György; *Egy amidokarbinol elektrofil partnerként történő alkalmazása alkaloidok előállításában. A (-)-bannucin, a (-)-5'-epibannucin és a (±)-szesszilin első szintézise*. **Kémiai Előadói Napok** (Szeged, 2013. október 28-30.)
4. Ilkei Viktor, Faragó Kornél, Hazai László, Sánta Zsuzsa, Dékány Miklós, Szántay Csaba, Kalas György; *Acilaminokarbinol – mint elektrofil prekursor – alkalmazása alkaloidok előállításában. A (-)-bannucin és a (-)-5'-epibannucin, valamint a (±)-szesszilin első szintézise*. **MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottságának előadói ülése** (Balatonalmádi, 2013. május 13-14.)