



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem  
Vegyésmérnöki és Biomérnöki Kar  
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

## PhD-értekezés

# A *TRANSZ*-DIHIDRONARCIKLAZIN ÉS SZÁRMAZÉKAINAK SZTEREOSZELEKTÍV SZINTÉZISE

**KÉSZÍTETTE: VARRÓ GÁBOR**

*okl. gyógyszervegyész-mérnök*

**TÉMAVEZETŐ: DR. HEGEDŰS LÁSZLÓ**

*egyetemi docens*

**KONZULENSEK: DR. KÁDAS ISTVÁN**

*c. egyetemi docens*

**DR. SIMON ANDRÁS**

*egyetemi docens*

BUDAPEST

2019.

# KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*Ezúton szeretném megköszönni témavezetőimnek, Dr. Kádas Istvánnak és Dr. Hegedűs Lászlónak kutatómunkám irányítását, Dr. Keglevich György tanszékvezető úrnak, hogy a Tanszék gondozásában biztosította, hogy ez a dolgozat elkészülhessen, a Richter Gedeon Nyrt. Centenárium Alapítványának az anyagi támogatásért, Dr. Simon András tanár úrnak az analitikai-szerkezetvizsgálati munkáját, Dr. Grün Alajosnak a királis HPLC méréseket, Leveles Ibolyának és Dr. Vértessy G. Beátának az egykristály röntgendiffrakciós méréseket. Dr. Marosi Györgynek és Dr. Bodzay Brigittának az IR mérési lehetőséget. Dr. Kalas György és Dr. Bakó Péter tanár uraknak a témám irányításában vállalt segítségüket. Dr. Rapi Zsoltnak, Dr. Balogh Attilának, a sok hasznos meglátását és segítségét. Pálhuber Péternek és Pogrányi Balázsnak a laboratóriumban nyújtott kiemelkedő és precíz tevékenységét. Mattyasovszky Lenkének a trimetoxifenil-származék előállításában nyújtott segítségéért. Dr. Szarka András professzor úrnak és Dr. Lőrincz Tamásnak a biológiai tárgyú irodalmi összefoglaló lektorálását. Emellett köszönet illeti az amerikai National Cancer Institute munkatársait a szintetizált mintáink biológiai vizsgálatának elvégzéséért. Végül, de nem utolsó sorban a hozzám legközelebb állóknak, feleségemnek, családnak, rokonoknak, ismerősöknek és barátoknak mondok köszönetet, hogy végig támogattak doktoráns tanulmányaim befejezéséig.*

# TARTALOMJEGYZÉK

A DOLGOZATBAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK ÉS BETŰSZÓK JEGYZÉKE	4
I. BEVEZETÉS	6
II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	8
2.1. Az <i>Amaryllidaceae</i> növény család és alkaloidjai	8
2.2. A fenantridon alkaloidok izolálása	9
2.3. A fenantridon alkaloidok bioszintézise	10
2.4. A fenantridon alkaloidok biológiai hatásai	12
2.4.1. Citosztatikus hatások	13
2.4.2. Fenantridon alkaloidok kölcsönhatása citokróm P450 enzimekkel	16
2.4.3. A fenantridon alkaloidok vírusellenes hatásai	16
2.5. Preklinikai vizsgálatok	18
2.6. A tumorelles hatásra vonatkozó szerkezet–hatás összefüggések (SAR)	20
2.7. A <i>transz</i> -dihidronarciklazin (2) szintézismódszerei	22
2.7.1. A <i>transz</i> -dihidronarciklazin (2) előállítási kísérletei a narciklazin (3) katalitikus hidrogénezésével	22
2.7.2. A <i>transz</i> -dihidronarciklazin (2) totálszintézisei	24
2.7.2.1. Cho (2007–2008): (±)- <i>transz</i> -dihidronarciklazin {(±)-2}	24
2.7.2.2. Studer (2008): (+)- <i>transz</i> -dihidronarciklazin {(+)-2}	27
2.7.2.3. Kim (2012): (+)- <i>transz</i> -dihidronarciklazin {(+)-2}	28
2.7.2.4. Yamada (2012): (+)- <i>transz</i> -dihidronarciklazin {(+)-2}	29
2.7.2.5. McNulty (2016): (+)- <i>transz</i> -dihidronarciklazin {(+)-2}	32
2.7.2.6. Pandey (2018): (+)- <i>transz</i> -dihidronarciklazin {(+)-2}	33
2.8. Enantioszelektív organokatalízis	35
III. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK	38
3.1. Célkitűzések	38
3.2. A racém <i>transz</i> -dihidronarciklazin {(±)-2} teljes szintézisének kidolgozása	39
3.3. Az <i>ent-transz</i> -dihidronarciklazin enantioszelektív szintézise	47
3.4. A racém-, valamint az <i>ent-transz</i> -dihidronarciklazin A-gyűrűjében különféleképpen szubsztituált rokon vegyületeinek teljes szintézise	58
3.5. A racém <i>transz</i> -dihidronarciklazin és rokon vegyületeinek biológiai hatásvizsgálata	67
IV. ÖSSZEFOGLALÁS	73
V. A KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA	76
5.1. A kísérletekhez használt anyagok és módszerek	76
5.2. A <i>transz</i> -dihidronarciklazin (2) és analogonjainak szintézise	77
5.2.1. (±)-2-Benzoiloxi-7-hidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,9,10,12b-oktahidro[1,4]dioxino [2,3- <i>j</i> ]fenantridin-3,4-diil diacetát (194e) jellemzése	80
5.3. Aszimmetrikus Michael-addíciók	80
5.3.1. 7-Etoxibenzo[1,3]dioxol-5-karbaldehid (205)	80
5.3.2. Benzilidénacetonek előállítása	81
5.3.2.1. 4-(7-Benziloxibenzo[1,3]dioxol-5-il)but-3-en-2-on (180f)	81
5.3.2.2. 4-(7-Etoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)but-3-en-2-on (180g)	81

<b>5.3.3. Jódvanillidénacetonek előállítása</b>	<b>81</b>
<b>5.3.3.1. 4-(4-Hidroxi-3-jód-5-metoxifenil)but-3-en-2-on (180s)</b>	<b>82</b>
<b>5.3.3.2. 4-(3-Etoxi-4-hidroxi-5-jódfenil)but-3-en-2-on (180t)</b>	<b>82</b>
<b>5.3.4. Példák a (8<i>S</i>,9<i>S</i>)-9-amino(9-dezoxi)epikinin katalizátorral benzilidén-acetonokon végzett aszimmetrikus Michael-addícióra</b>	<b>82</b>
<b>5.3.4.1. (-)-4-(4-Etoxi-3-metoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181k)</b>	<b>82</b>
<b>5.3.4.2. (-)-4-(3-Metoxi-4-propoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181j)</b>	<b>83</b>
<b>5.3.4.3. (-)-4-(4-Butoxi-3-metoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181i)</b>	<b>83</b>
<b>5.3.4.4. (-)-4-(3-Metoxi-4-pentiloxifenil)-5-nitropentan-2-on (181h)</b>	<b>83</b>
<b>5.3.4.5. (-)-4-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181r)</b>	<b>84</b>
<b>5.3.4.6. (-)-4-(3,4-Dietoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181o)</b>	<b>84</b>
<b>5.3.4.7. (-)-4-(3-Etoxi-4-propoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181n)</b>	<b>84</b>
<b>5.3.4.8. (-)-4-(4-Butoxi-3-etoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181m)</b>	<b>85</b>
<b>5.3.4.9. (-)-4-(3-Etoxi-4-pentiloxifenil)-5-nitropentan-2-on (181l)</b>	<b>85</b>
<b>5.3.4.10. (-)-4-(4-Benziloxi-3-etoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181u)</b>	<b>86</b>
<b>5.3.4.11. (-)-4-(7-Etoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on (181g)</b>	<b>86</b>
<b>5.3.4.12. (-)-4-(7-Benziloxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on (181f)</b>	<b>86</b>
<b>5.3.4.13. (-)-4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181p)</b>	<b>87</b>
<b>5.3.4.14. (-)-4-(3-Etoxi-4-hidroxifenil)-5-nitropentan-2-on (181q)</b>	<b>87</b>
<b>5.3.4.15. (-)-4-(4-Hidroxi-3-jód-5-metoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181s)</b>	<b>87</b>
<b>5.3.4.16. (-)-4-(3-Etoxi-4-hidroxi-5-jódfenil)-5-nitropentan-2-on (181t)</b>	<b>88</b>
<b>5.4. Az NCI-60 ötdózisú tumorellenességi protokollja</b>	<b>88</b>
<b>5.5. Egykristály röntgenkrisztallográfiai mérések</b>	<b>90</b>
<b>5.5.1. Egykristály növesztése (-)-181a-ból</b>	<b>90</b>
<b>5.5.2. Egykristály növesztése (-)-182a-ból</b>	<b>90</b>
<b>5.6. Az egykristály röntgenkrisztallográfiai mérésekkel kapott adatok</b>	<b>90</b>
<b>VI. TÉZISEK</b>	<b>94</b>
<b>VII. KÖZLEMÉNYEK</b>	<b>95</b>
<b>7.1. Közlemények a PhD-értekezés témájából</b>	<b>95</b>
<b>7.2. Szóbeli előadások a PhD-értekezés témájából</b>	<b>95</b>
<b>7.3. Nemzetközi konferencia-előadás (poszter) a PhD-értekezés témájából</b>	<b>95</b>
<b>VIII. IRODALOMJEGYZÉK</b>	<b>96</b>
<b>FÜGGELÉK</b>	<b>103</b>

## A DOLGOZATBAN HASZNÁLT RÖVIDÍTÉSEK ÉS BETŰSZÓK JEGYZÉKE

AIBN	azobisz(izobutironitril)
APG	Angiosperm Phylogeny Group = zárvatermő növények rendszertani osztályozása
Boc	<i>tert</i> -butoxikarbonil
CBS	Corey-Bakshi-Shibata (katalizátor)
CNS	Central Nervous System = központi idegrendszer
COD	ciklooktadién
CSA	kámforszulfonsav
DCC	diciklohexil-karbodiimid
DEAD	dietil-azodikarboxilát
DIAD	diizopropil-azodikarboxilát
DIPEA	diizopropil-etil-amin
DMAP	4-(dimetilamino)piridin
DNS	dezoxi-ribonukleinsav
DPPA	difenilfoszforil-azid
dr	diasztereomerarány
er	enantiomerarány
ER	ösztrogén receptor (Estrogen receptor)
GI <sub>50</sub>	Growth Inhibition = növekedésgátlás (50%)
HPV	humán papilloma vírus
IBX	2-jodoxibenzoésav
IC <sub>50</sub>	Inhibitory Concentration = inhibíciós koncentráció (50%)
IR	infravörös
LDA	lítium-diizopropil-amin
LHDMS	lítium-bisz(trimetilszilil)-amid
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (legalacsonyabb energiájú betöltetlen molekulapálya)
mCPBA	<i>meta</i> -klórperbenzoésav
MPO	4-metoxipiridin- <i>N</i> -oxid
Ms-	metánszulfonil-
NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
ND	not determined = nem meghatározott
NHF	Normál Humán Fibroblaszt
NMO	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oxid
PPTS	piridínium- <i>para</i> -toluolszulfonát
RNS	ribonukleinsav
rt	szobahőmérséklet (room temperature)
SAR	Structure–Activity Relationship = szerkezet–hatás összefüggés
SOMO	Singly Occupied Molecular Orbital (egyszeresen betöltött molekulapálya)

TBAF	tetrabutylammónium-fluorid
TBAI	tetrabutylammónium-jodid
TBS	tributylszilil-
Tf-	trifluormetánszulfonil-
TFA	trifluoecetsav
TGI	Total Growth Inhibition (teljes növekedésgátlás)
TMS	trimethylszilil-
Tr-	trifenylmetil- (trityl-)
Ts-	<i>para</i> -toluolszulfonil- (tosyl-)
TI	terápiás index
TC <sub>50</sub>	Toxic Concentration = mérgező koncentráció (50%)
UV	ultraibolya
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

# I. BEVEZETÉS

A WHO legfrissebb adatai szerint [1] a rákbetegség világszerte a második leggyakoribb halálozási ok. A 2018-as becslések szerint a betegség 9,6 millió ember haláláért volt felelős, amely azt jelenti, hogy 6 elhunyt közül 1 rákbetegségben vesztette életét.

A rákbetegség kialakulásának oka a normál sejtek tumorsejtekké válása. Ez többlépcsős folyamat, amely általában a rákbetegséget megelőző léziókból fejlődik rosszindulatú daganattá. Ezek a változások az egyén genetikai faktorainak és külső hatások kölcsönhatásának együttes eredményei. Ezek a külső hatások lehetnek fizikaiak (UV, ionizáló sugárzás), kémiaiak (pl. azbeszt, dohányfüstben lévő karcinogének, aflatoxin, arzén), valamint biológiaiak (vírusfertőzések, pl. HPV, hepatitis B, Epstein–Barr-vírus; baktériumok, paraziták).

A rákbetegség megelőzése, gyógyítása igen összetett és nehéz feladat, hiszen a közhiedelmekkel ellentétben a rákbetegség nem egy egyedi, homogén kór, hanem betegségek nagy csoportja, amely a test bármely részét érintheti. A betegségek közös, határozott jellemzője a tumorsejtek kialakulása, amelyek szaporodási sebessége meghaladja a természetes sejtszaporodás mértékét, ezenkívül áttétek útján áttérjedhet több szervre is. Gyógyítása egyedi, adott ráktípusra kialakított terápiát igényel. Mindemellett a kezelés szempontjából nagyon fontos a rákbetegség megfelelő időben történő diagnosztizálása, valamint kezelésének megkezdése, amely jelentősen meghosszabbíthatja, vagy akár meg is mentheti a betegek életét, ezáltal a szűrővizsgálatok kulcsfontosságúak a megfelelő terápia kidolgozásában.

Jelenleg kétféle kezelési stratégia létezik. Az enyhítő kezelés a kései, illetve végső stádiumban lévő ráktípusok esetén fontos, amelynek célja a rákbetegséggel járó nagy fájdalmak csillapítása, valamint a nagyon beteg páciensek életkörülményeinek lehetőség szerinti javítása. A gyógyító terápiák során viszont alkalmazhatók műtéti beavatkozások, amely során a tumoros szövetszakaszt eltávolítják, továbbá a sugárterápia, valamint a kemoterapeutikumok alkalmazása. Ez utóbbi két kezelés azon alapszik, hogy mind a sugárzás, mind a rákellenes kemoterapeutikumok a tumoros sejteket a normál sejteknél erősebben károsítják, nagyobb arányban pusztítják. Tehát bár nem ártalmatlanok az egészséges sejtekre sem, mégis esélyt adnak a rákbetegség gyógyítására. A rákellenes kemoterapeutikumok lehetnek teljesen szintetikusak, vagy természetből származó molekulák, esetleg azok analogonjai, ezenkívül az új

biotechnológiai eredményeknek köszönhetően monoklonális antitestek (pl. trastuzumab). Legújabbán az immun-, illetve őssejtterápia alkalmazása is ígéretesnek látszik a rák elleni küzdelemben, azonban máig egyik sem jutott el a rákgyógyításban történő alkalmazásig.

A természetből származó hatóanyagok használata kívánatosabb maradt a szintetikus társaikhoz képest. Az értékes gyógynövények gyűjtése, a hatóanyagok kinyerése és felhasználása már az ókor orvosi gyakorlatában is nagy szerepet játszott, ám ekkor még a gyógyításért felelős anyagokat nem ismerték. A növényekben található hatóanyagok mennyisége azonban véges, és ez sok esetben már nem elegendő a létszámában rohamosan növekvő emberiség gyógyítására, ezért a természetessel azonos szerkezetű hatóanyagok laboratóriumi szintézise egyre inkább szükségessé vált. A gyógyító hatásért felelős természetes rákellenes vegyületek szerkezetének felderítésével megnőtt az esély újabb, akár a természetesnél hatásosabb hatóanyagok előállítására is. E módon szisztematikusan változtatva a természetes molekulák szerkezetét számos analóg vegyületet kezdtek szintetizálni szerte a világon. Meg kell jegyezni, hogy ritkán sikerült az igazán hatásos természetes molekuláknál jobb hatásúakat szintetizálni.

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén már több, mint 20 éve foglalkoznak az *Amaryllidaceae* (amarilliszfélék) növénycsaládjába tartozó fenantridonvázis alkaloidok és származékaik laboratóriumi szintézisével. E szintézisek során mindvégig alapvető szempont volt, hogy olcsó, könnyen hozzáférhető alapanyagokból kiindulva, sztereoszelektív, könnyen méret-növelhető lépések alkalmazásával alakítsák ki a célvegyületeket.

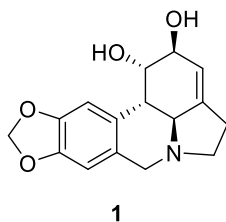
2010-ben, TDK-s hallgatóként kapcsolódtam be ebbe a kutatómunkába, amelynek során megvalósítottam a racém *transz*-dihidronarciklazin teljes szintézisét, amely megfelelő alapot nyújtott a *transz*-dihidronarciklazin enantioszelektív totálszintézisére, valamint néhány rokon vegyületének szintézisére. E módosítások remélhetőleg segítik a vegyületek rákellenes hatását eredményező, alapvető szerkezeti részletek felderítését, valamint előmozdíthatják a kutatásokat a természetes anyagoknál hatásosabb képviselők előállítására.

## II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 2.1. Az *Amaryllidaceae* növénycsalád és alkaloidjai

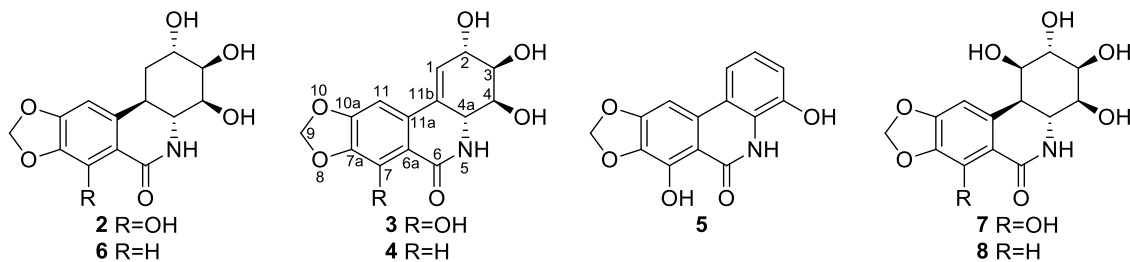
Az amarilliszfélék családja rendszertani besorolás alapján a növények (*Plantae*) országának zárvatermők (*Magnoliophyta*) törzsébe, azon belül az egyszikűek (*Liliopsida*) osztályának spárgavirágúak (*Asparagales*) rendjébe tartozik. A növénycsalád mintegy 60 nemzetséget tartalmaz több mint 800 fajjal [2]. Azonban a növényrendszertan 2009-ben történt módosítása eredményeként 2 alcsaláddal (*Alliaceae*, *Agapanthaceae*) bővült ez a növénycsalád az APG III osztályozási rendszere szerint [3]. A családba tartozó fajok évelő, hagymás növények, amelyek színpompás virágzatuk és illóolajuk miatt közkedvelt dísznövényekként váltak ismertté [2].

Az amarilliszfélék különböző növényi részeiből (különbéféle vegetatív fázisokban is) több száz alkaloidot izoláltak. Az izolálások 1877-ben a likorinnal (**1**) kezdődtek, amelyet Gerrard izolált a *Narcissus pseudonarcissus* (sárga nárcisz) hagymájából [4,5], az alkaloid szerkezetét azonban csak 1956-ban sikerült meghatározni [6,7] (1. ábra).



1. ábra: A likorin szerkezete

Az amarilliszfélékből izolált alkaloidok szerkezetük, illetve elsősorban gyűrűrendszerük alapján 12 csoportba oszthatók, amely csoportok több esetben az abba tartozó „fő alkaloid” alapján lettek elnevezve [8]. Dolgozatom címvegyülete, a *transz*-dihidronarciklazin (**2**) e felosztás alapján a fenantridonvázis *Amaryllidaceae* alkaloidok csoportjába tartozik, ezért részletesebben ezt a csoportot ismertetem.



2. ábra: A leggyakoribb fenantridon alkaloidok

A csoport képviselői közé tartozik a fent említett *transz*-dihidronarciklazin (**2**) mellett a narciklazin (**3**), a likoricidin (7-deoxinarciklazin, **4**), a narciprimin (**5**), a 7-

dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin (6), a pankratisztatin (7), a 7-dezoxipankratisztatin (8), és a felsorolt alkaloidok közül néhánynak a glikozilált származéka.

Megemlítendő azonban, hogy a 2. ábrán látható képviselők a klasszikus értelemben vett definíció szerint nem tekinthetők alkaloidoknak, hiszen a laktámfunkció miatt nem bázikus, hanem semleges, esetleg gyengén savas karakterűek, ma már azonban az alkaloidok újabb definíciója szerint a fenti fenantridonvázas, növényekből izolált vegyületeket is az alkaloidok közé sorolják [9,10].

Az *Amaryllidaceae* alkaloidok izolálása még napjainkban is nagy intenzitással folyik. A 2012 és 2015 közötti időszakban 50 új *Amaryllidaceae* alkaloidot izoláltak és karakterizáltak különböző kutatócsoportok [11].

## 2.2. A fenantridon alkaloidok izolálása

A felsorolt fenantridon alkaloidok az amarilliszfélék számos fajából kinyerhetők (3. ábra). Narciklazint (3) legnagyobb mennyiségben a *Narcissus* fajok tartalmazzák, de előfordulnak *Zephyranthes*, *Galanthus*, *Haemanthus*, *Hymenocallis*, *Leucojum*, *Lycoris* fajokban is. Első izolálását Ceriotti kutatócsoportja valósította meg *Narcissus* fajok hagymájából [12,13]. 1 kg nárcisz hagymából 60–150 mg narciklazint (3) nyertek ki, emellett narciprimint (5) is izoláltak az extraktumból 3–5 mg mennyiségben. Egyes nemesített *Narcissus* fajok alfajai (pl. a *Narcissus incomparabilis* „Helios” fajtája) akár 200 mg/kg narciklazint (3) is tartalmazhatnak.

A likoricidint (7-dezoxinarciklazin, 4) elsőként Okamoto és munkatársai izolálták a *Lycoris radiata* (vörös pókliliom) hagymájából. 100 kg friss hagymából 319 mg likoricidint (4) izoláltak, emellett 416 mg likoricidinolhoz (narciklazin, 3) is jutottak [14]. Később Pettit és munkatársai *Hymenocallis littoralis* (régebbi nevén *Pancretium littorale*) hagymájából megkísérelve az izolálást, 45 kg hagymából 10 g likoricidint (4) és 6,5 g pankratisztatint (7) nyertek ki [15]. Ez tekinthető egyébként 7 első izolálásának is. Pankratisztatint (7) ezen kívül izoláltak még más *Hymenocallis*, *Haemanthus* és *Zephyranthes* fajokból is, valamint a síksági szöcskéből (*Brachystola magna*) is [16].

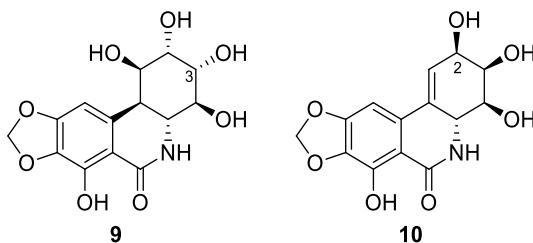
A 7-dezoxipankratisztatint (8) Ghosal kutatócsoportja izolálta a vérvirágfélék (*Haemanthus*) családjába tartozó *Haemanthus kalbreyeriből*. 5,2 kg friss hagymából 146 mg hatóanyagot tudtak izolálni [17].

A 7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazint (*transz*-dihidrolikoridin, 6) Pettit és munkatársai izolálták tisztán a karibi pókliliomból (*Hymenocallis caribaea*), valamint a

mangrove pókliliomból (*Hymenocallis latifolia*). 8,6 kg szárított hagyma butanolos extrakciójával 33 mg hatóanyagot nyertek ki [18].

A fent felsorolt fenantridonváz *Amaryllidaceae* alkaloidok közül 1990-ben ugyanez a kutatócsoport a *transz*-dihidronarciklazint (**2**) izolálta a fehér esőliliomból (*Zephyranthes candida*) [19]. 18 kg őrölt hagymából az izolálási művelet során a **2**-t triacetát formában 16 mg mennyiségben nyerték ki.

Később, 2012-ben Pettit és munkatársai a 3-*epi*-pankratisztatint (**9**) is izolálták a nagykoronás nárciszból ('Ice Follies' faj) [20] (3. ábra). Az extrakciós és izolálási fázisok során 4000 kg növényi hagymából 50 mg alkaloidot nyertek ki. Legújabbban McNulty és kutatócsoportja nyomnyi mennyiségben detektálta a 2-*epi*-narciklazint (**10**) a *Narcissus pseudonarcissus* és a hóvirág (*Galanthus*) kivonataiban [21].

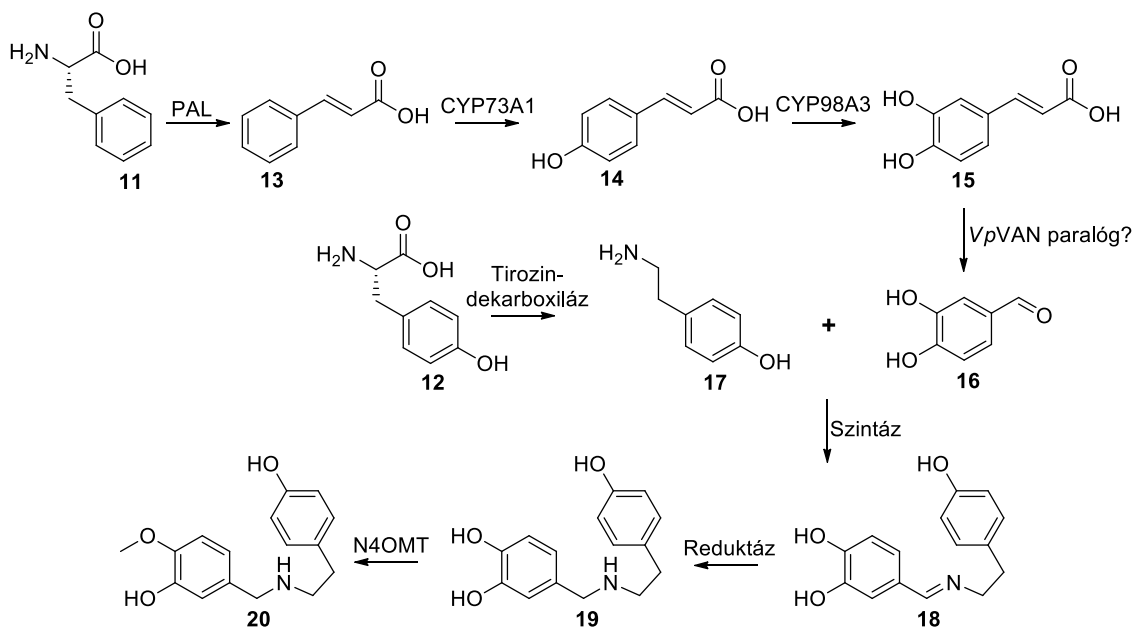


3. ábra: A 3-*epi*-pankratisztatin (**9**) és a 2-*epi*-narciklazin (**10**) szerkezete

Amint látható, a természetes anyagok izolálása sok időt és oldószert igényel, valamint nagy mennyiségű növényi forrás szükséges, amelyből meglehetősen kis mennyiségben juthatunk a megfelelő hatóanyaghoz, amely többnyire még a biológiai vizsgálatokhoz szükséges mennyiségek biztosításához sem elegendő. Amint ezt a következőkben látni fogjuk, egy racionális, jól méretnövelhető laboratóriumi szintézis kidolgozása gazdaságosabbá teheti az értékes alkaloidok előállítását a kívánt mennyiségben.

### 2.3. A fenantridon alkaloidok bioszintézise

A fenantridonváz növényekben két aminosavból, az L-fenilalaninból (**11**), valamint az L-tirozinból (**12**) épül ki. A fenilalanin egység a molekula A-gyűrűjét, valamint a 6-os helyzetű szénatomot, míg a tirozin a C-gyűrűjét, a 11-es és 12-es szénatomokat és a nitrogént szolgáltatja [22,23]. A fenilalaninból (**11**) ammónialiáz (PAL) enzim jelenlétében első lépésben antiperiplanáris térlállásban ammónia hasad ki, ezáltal *transz*-fahéjsavvá (**13**) alakul a  $\beta$ -*pro*-S hidrogén elvesztésével.



4. ábra: A narciklazin bioszintézise I.: Az *O*-metilnorbelleadin (**20**) bioszintézise

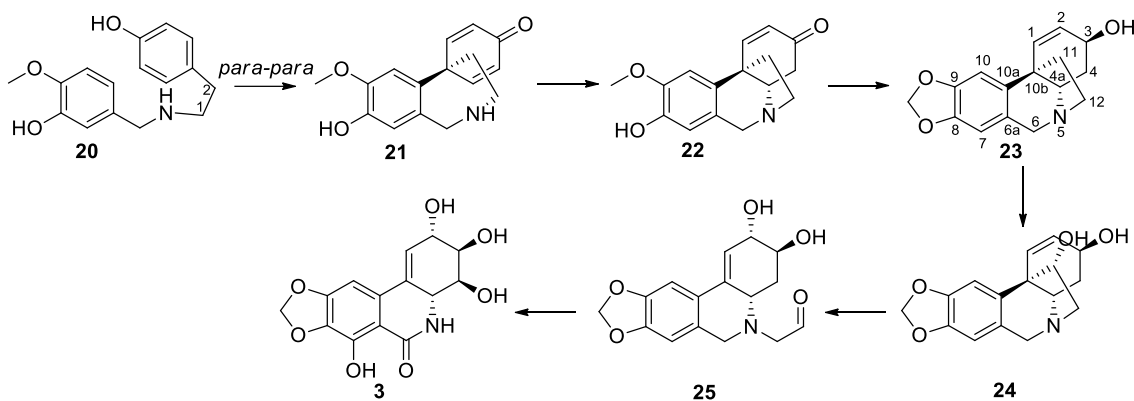
A fahéjsav (**13**) ezután a cinnamát 4-hidroxiláz enzim (CYP73A1) hatására *para*-helyzetben hidroxilálódik, 4-hidroxi-fahéjsavat (**14**) adva. A szabad savat ezután 3-as helyzetben a CYP98A3 enzim hidroxilálja kávéssavvá (**15**) [24]. A kávéssav (**15**) protokatechualdehiddé (**16**) alakulása hasonlóan játszódik le, mint a ferulasav vanilinná alakulása a vanillin-szintáz (VpVAN) enzim hatására. Az egyetlen különbség, hogy a vanillin tulajdonképpen 3-as helyzetben metilezett protokatechualdehyd. A szerkezeti hasonlóságok a két aldehid között valószínűsítik, hogy a kávéssav (**15**) protokatechualdehyddé (**16**) alakulását egy VpVAN-nal rokon enzim katalizálja. A másik oldalról a tirozin (**12**) tiraminná (**17**) alakulásában a tirozin-dekarboxiláz enzim vesz részt [24].

A Schiff-bázis intermedier (**18**) képződése tiraminból (**17**) és protokatechualdehydből (**16**) esetleg az oldatban spontán reakcióval, enzimkatalízissal vagy mindkét módon végbemehet. A kondenzációt az imin kettős kötésének redukciója követi norbelladinná (**19**). Ezt katalizálhatja az aldo-keto reduktáz (AKR), vagy a rövid lánc dehidrogenáz/reduktáz (SDR). A redukciót követően a norbelladin (**19**) 4-es helyzetű hidroxilcsoportját a norbelladin 4'-*O*-metiltranszferáz enzim metilezi [24] (4.ábra).

Az *Amaryllidaceae* alkaloidok ezen intermedier származékaiként eredeztethetők intramolekuláris oxidatív fenol–fenol kapcsolásokon keresztül [25]. Háromféle fenol–fenol kapcsolat valósulhat meg attól függően, hogy a két aromás rész mely pontján történik az összekapcsolódás a fenolos hidroxilcsoportokhoz képest (*para*–*orto*, *para*–*para*, *orto*–*para*) [25,26]. Az oxidatív fenol–fenol kapcsolatban valószínű-

leg a CYP450 enzimrendszer CYP80-as családja vesz részt, és ez az enzimrendszer végzi a dioxolán gyűrű létrehozását is [27].

Megfelelő, tríciumjelzett vegyületek növényekbe történt beadásával bizonyították [28], hogy a narciklazin (**3**) bioszintézise során az *O*-metilnorbelladin (**20**) *para-para*-kapcsolódása játszódik le, ennek során első lépésként **21** dienon képződik, amely noroxomaritidinné (**22**) alakul. A noroxomaritidinből (**22**) ezután vittatin (**23**) keletkezik. Fuganti és munkatársai bizonyították, hogy ez után a 3-as helyzetű szénatom konfigurációja nem változik a bioszintézis során, valamint a dioxolángyűrűt kialakítani képes enzimek a 3-as helyzetű szénatom oxidációs állapotától függetlenül beavatkoznak [29,30]. Ezt követően a vittatinból (**23**) 11-hidroxivittatin (**24**) keletkezik. A bioszintézis során ez az utolsó intermedier, amely tartalmazza az 5-10b-etanofenantridinvázat. Ez a vegyület valószínűsíthetően a retro-Prins-reakció mechanizmusa szerint **25**-es intermediert eredményez, amelyből néhány további oxidációs lépés során alakul ki a narciklazin (**3**) (5.ábra) [30].



5. ábra: A narciklazin bioszintézise II. rész: A narciklazin (**3**) bioszintézise az *O*-metilnorbelladintól (**20**) kiindulva

Egyéb pankratisztatin-, illetve narciklazin-származékok bioszintézisének vizsgálata az irodalom áttekintése alapján mindezidáig nem történt meg.

#### 2.4. A fenantridon alkaloidok biológiai hatásai

A fehér nárciszból (*Narcissus poeticus*) nyerhető nárcisz olajat már a Kr. e. IV.-V. században Hippokratész is ajánlotta méhnyakrák kezelésére [31]. Később, a Kr. u. I. században a római természetfilozófus, Caius Plinius Secundus is leírta a fehér, illetve a sárga nárcisz (*Narcissus pseudonarcissus*) kivonatainak használatát rákos megbetegedések helyi kezelésére [32]. Dioscorides (Kr. u. I. század) és Efezusi Soranus (Kr. u. II. század) folytatták a nárcisz olaj használatát méhnyakrák enyhítésére [33–35].

A középkorban már világszerte elterjedt a nárciszolaj használata a rákgyógyászatban többek között a kínai, észak-afrikai, közép-amerikai és arab orvosi gyakorlatban [36]. A korai alkalmazásokon kívül az irodalom több helyen számol be az *Amaryllidaceae* család nemzetségeibe tartozó fajok kivonatainak, főzeteinek alkalmazásáról a népi gyógyászatban, ahol számos különböző betegség kezelése céljából használták az amarilliszféléket [2].

#### 2.4.1. Citosztatikus hatások

Kezdeti kutatások során Fitzgerald és munkatársai vizsgálták amarilliszfélék hagymáiból készített nyers preparátumok rákellenes hatását [33]. A növénycsaládból *Hymenocallis*, *Lycoris*, *Narcissus*, *Rhodophiala*, *Galanthus*, *Hippeastrum*, *Haemanthus* és *Polianthes* fajok, valamint *Agave* fajok (ez esetben a levelek) vizes kivonatait tesztelték sarcoma 37 tumoron egerekben. A *Narcissus* kivonatok közül több erős hatással rendelkezett nemcsak a sarcoma 37 esetében, hanem egér sarcoma 180 ellen is, viszont limfóma sejtvonalakon, valamint hepatoma 129 esetében nem mutattak hatást azonos dózisban. Érdekes, hogy izolált alkaloidok közül csak a likorin (1), valamint a likorin-hidroklorid esetében írtak le hatást a vizsgált *Amaryllidaceae* alkaloidok közül.

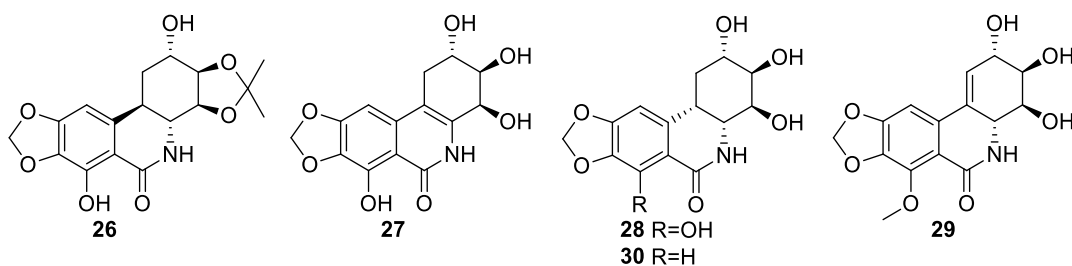
Cerioti a narciklazin (3) első izolálását követően tesztelte az alkaloidot ascites sarcoma 180-as sejteken egerekben intraperitoneális, szubkután és orális beadással több koncentrációban. Már kis koncentrációban is erős antimetotikus hatást észlelt, leghatásosabban szubkután adagolási formában [13]. Okamoto és munkatársai a narciklazint (3) és likoricidint (4) Ehrlich karcinóma sejteken találták hatásosnak [14].

Később Vazquez kimutatta, hogy a narciklazin (3) azonnal leállítja a fehérjeszintézist Ehrlich ascites tumor, illetve *Saccharomyces cerevisiae* sejtekben anélkül, hogy hatással lenne az RNS-szintézisre [37]. Vazquez kutatócsoportja a későbbi vizsgálatai során megállapította, hogy a narciklazin (3) a 60S riboszomális alegység peptidil-transzferáz centrumával kialakított kölcsönhatása következtében megakadályozza a peptidkötés kialakítási lépést az eukarióták riboszomális fehérje bioszintézisében [2,37,38].

HeLa méhnyakrák sejtek növekedésének gátlásában a vizsgált 18 *Amaryllidaceae* alkaloid közül mindössze hat volt hatásos, közülük is a narciklazin (3) rendelkezett kiemelkedő (1  $\mu$ M) hatással. Krebs II ascites sejtekben DNS-, RNS-, és fehérjeszintézisre gyakorolt hatás szempontjából a hat erős hatású képviselő esetében minden vizsgált koncentrációnál jelentkező fehérjeszintézis inhibíció. RNS-szintézisre

csak enyhe hatást figyeltek meg, míg a DNS szintézise lelassult [39]. A narciklazin (3) ezen kívül hatásos inhibitora volt az endomyocarditis vírus RNS által irányított fehérjeszintézisnek S-30 ascites sejtmentes rendszerekben [40].

Későbbi miunkájuk során a spanyol kutatók különböző narciklazin-analagonokat vizsgáltak fehérjeszintézis-gátlásban. A narciklazinhoz (3) hasonló erős inhibíciós eredményeket mutatott a *transz*-dihidronarciklazin (2), és a *transz*-dihidronarciklazin-acetonid (26), de az izonarciklazin (27), a *cisz*-dihidronarciklazin (28) és az *O*-metilnarciklazin (29, 6. ábra) is mutatott a fentiektől gyengébb inhíbeáló hatást [41].



6. ábra: A *transz*-dihidronarciklazin-acetonid (26), az izonarciklazin (27), a *cisz*-dihidronarciklazin (28), az *O*-metilnarciklazin (29), és a *cisz*-dihidrolikoricidin (30) szerkezete.

Pettit és munkatársai az arizonai egyetemen a növényekből izolált fenantridon alkaloidokat kezdetben ráegcsáló P-338 limfocitikus leukémia sejtvonalon tesztelték, és találták aktívnek [15,16,18–20], valamint a pankratisztatint (7) ráegcsáló M5076 petefészekszarkóma sejtvonalon is vizsgálták [18,42]. Később az amerikai *National Cancer Institute*-tal együttműködve 60 humán tumor sejtvonalon [43,44] mérték ki az alkaloidok GI<sub>50</sub> értékét. Kiátlagolva és összegezve a kapott értékeket megállapították, hogy a legaktívabb képviselő a *transz*-dihidronarciklazin (2) volt (1. táblázat).

Alkaloid	GI <sub>50</sub> (× 10 <sup>-8</sup> M)
pankratisztatin (7)	9,12
7-dezoxi- <i>transz</i> -dihidronarciklazin (6)	6,76
<i>transz</i> -dihidronarciklazin (2)	1,26
likoricidin (4)	14,5
narciklazin (3)	1,55
<i>cisz</i> -dihidrolikoricidin (30)	9550
<i>cisz</i> -dihidronarciklazin (28)	380
izonarciklazin (27)	1180

1. táblázat: A *National Cancer Institute* által kimért és kiátlagolt GI<sub>50</sub> értékek fenantridonvázis *Amaryllidaceae* alkaloidokra [18]

A felsorolt természetes alkaloidok körülbelül egy nagyságrendbeli értéket mutattak, míg a mesterséges *cisz*-analogonok (28, 30), illetve az izonarciklazin (27) szinte hatástalannak bizonyultak [18].

Kiss Róbert és kutatócsoportja a Brüsszeli Egyetemen a narciklazin (**3**) hatását vizsgálták Hs683, GL19, valamint U373 *glioblastoma multiforme* sejttípusokon. A gliómák a leggyakoribb agytumороk, amelyek közül a *glioblastoma multiforme* a legveszélyesebb forma. Veszélyességüket a ráktípus invazív viselkedése mellett az agy vékony extracelluláris terében történő migrációja eredményezi, emellett ellenállóak az apoptózissal szemben is, amely igen nagy nehézséget jelent az eredményes terápia kidolgozásában.

A narciklazin (**3**) átlag IC<sub>50</sub> értéke 6 glioblastoma sejtvonalra közelítően 50 nM-nak adódott. A három, fent említett *glioblastoma multiforme* sejtvonalon apoptózis jeleit nem tapasztalták. **3**-mal kezelt GL19 tumorsejtek esetében a sejtosztódás G<sub>2</sub>, valamint S fázisában maradt sejtek megnövekedett mennyiségét figyelték meg. Mindemellett **3** nem mutatott citotoxicitást. Mindhárom tumorsejt vonalon a **3** megakadályozta a sejtnövekedést. GL19 sejtvonalon a mitózis sebességének csökkenését mutatták ki. A narciklazin (**3**) emellett jelentősen csökkentette a tumorsejtek migrációját is. Mindemellett **3** *in vivo* is hatásosnak bizonyult Hs683 és GL19 tumorsejt transzplantált egerekben is [45].

Más kutatócsoportok a fenantridon alkaloidok apoptózist kiváltó hatásával magyarázták az alkaloidok tumorelles hatását. Ma a legtöbb rákellenes gyógyszer apoptózist, a programozott sejthalál legismertebb típusát indukál a sejteken, ám ez felveti a fokozott szelektivitás igényét az egészséges sejtek védelmében. A sejtekben a kiterjedt DNS-károsítás apoptózishoz vezethet. A kemoterapeutikumok által kiváltott DNS károsító hatás azonban a tumorsejtek mellett az egészséges sejteket is érintheti, ezáltal e sejtekben is apoptózist eredményezhetnek.

E területen jelentős eredményeket ért el Pandey kutatócsoportja, akik a pankratisztatin (**7**) hatásmechanizmusát vizsgálva összevetették **7** és a topoizomeráz II gátló etoposide hatását humán limfóma (Jurkat) sejtvonalon, valamint egészséges emberekből származó nukleált vörösvérsejteken [46]. A kutatócsoport igazolta, hogy **7** nem genotoxikus úton vált ki apoptózist sejtekben, valamint szelektív volt a kísérletekben alkalmazott limfóma sejtre. Ezzel szemben az etoposide esetében már 3 órát követően DNS károsodás volt megfigyelhető.

Tovább folytatva vizsgálataikat, Pandey és kutatótársai vizsgálataikat kiterjesztették az 5123tc (Morris patkány hepatóma), az MCF-7 (humán mellrák), az SH-SY5Y (humán neuroblasztóma), az NT-2 (humán teratokarcinóma), az SC (humán bőr karcinóma) valamint az NHF (normál humán fibroblaszt) és humán köldök véna

endotél (HUVEC) sejtvonalakra. A pankratisztatint (**7**) az etoposide mellett a paclitaxellel (Taxol tubulinmérge) is összevetették [47]. Míg a **7**-tel kezelt minták esetében csak a tumorsejtek esetében figyeltek meg apoptózisra utaló jeleket, etoposide és paclitaxel esetében az egészséges sejtek apoptózisa is bekövetkezett. További vizsgálataik eredményeiből a kutatók arra következtettek, hogy a **7** elsődleges célpontja a mitokondrium az apoptózis kiváltását illetően. Későbbi munkájuk során Pandey és munkatársai *in vitro* apoptózist figyeltek meg ösztrogén receptor negatív Hs-578T mellrák sejtekben az ER-pozitív tumorsejtek kezelésére szolgáló tamoxifen és a **7** kombinációjával történt kezelése során [48].

2007-ben Kiss Róbert és kutatócsoportja a narciklazin (**3**) hatásmechanizmusát vizsgálta *in vitro* MCF-7 mellrák és PC-3 prosztata karcinóma sejteken Ccd-25-Lu normál humán fibroblasztokkal összevetve [49]. Ennek során megállapították, hogy a **3** eltérő módon vált ki kaszpázmediált apoptózist a PC-3, valamint a kaszpáz-3 hiányos MCF-7 sejteken.

#### **2.4.2. Fenantridon alkaloidok kölcsönhatása citokróm P450 enzimekkel**

McNulty és munkatársai széleskörűen vizsgálták különféle *Amaryllidaceae* alkaloidok CYP3A4 izoenzim inhibíciós hatásait. A CYP3A4 alcsalád mintegy 30%-át foglalja magában a CYP450 enzimeknek, és a CYP3A4 izoenzim felelős a gyógyszerek közel 60%-ának metabolizmusáért, így az enziminhibíció gyógyszer felhalmozódáshoz vezethet a májban, amely végső soron hepatotoxicitást okozhat. A vizsgálatból kiemelendő a fenantridon alkaloidok alcsaládja, amelyben megállapították, hogy a pankratisztatin (**7**) [50], valamint a *transz*-dihidronarciklazin (**2**) [51] nem mutatott interakciót a CYP3A4 enzimmel >10 µM koncentrációban sem, továbbá **2** a CYP1A1 és CYP19 enzimekkel sem adott kölcsönhatást e koncentráció alatt. A narciklazin (**3**) ellenben már kis koncentrációban (0,21–0,63 µM) erős inhibíciót okozott. Az erős gátlást a narciklazin (**3**) szerkezetével magyarázták. A **3** ugyanis a **7**-től, valamint a **2**-től eltérően tartalmaz egy kettős kötést a C-gyűrűjében. A CYP450 enzimek egyik feladata pedig az olefin kötés oxidálása a szervezetben.

#### **2.4.3. A fenantridon alkaloidok vírusellenes hatásai**

A citosztatikus hatások mellett ki kell térni a fenantridon alkaloidok erős és sokrétű vírusellenes hatásaira is. Furusawa kezdeti kutatásai 1968-ban igazolták a

*Narcissus tazetta* hagymájának kivonatainak vírusellenes aktivitását *in vivo* egerekben limfocitás choriomeningitis vírus ellen [52].

Furusawa és munkatársai 1980-ban a *Retroviridae* családba tartozó rágcsláló Rauscher leukémia víruson teszteltek különféle *Amaryllidaceae* alkaloidokat, köztük a fenantridon alkaloidok alcsaládjába tartozó narciklazint (**3**). Az alkaloidok közül a legerősebb citotoxikus hatást a **3** mutatta NIH/3T3-sejteken (minimális toxikus dózis: 0,005 µg/ml). A sejtvonalon megfigyelt citotoxicitás reverzibilisnek mutatkozott, hiszen a kezelés megszüntetésével a sejtek növekedése újraindult. Az egerekben mért *in vivo* vírusellenes aktivitási vizsgálatok során azonban csak mérsékelt volt a **3** hatása. Az *in vitro* NIH/3T3-sejteken mért minimális vírusellenes dózis és minimális citotoxikus dózis aránya 1-nek adódott, amely kis terápiás indexet bizonyít, amely jelentősen akadályozza a vegyület terápiás célú alkalmazását [53].

Később, 1992-ben Gabrielsen és munkatársai foglalkoztak legmélyrehatóbban a fenantridon alkaloidok RNS vírusokra gyakorolt hatásaival az amerikai hadsereg fertőző betegségekkel foglalkozó orvosi kutatóintézetében [54]. Az RNS vírusok családjába több, az emberi életet veszélyeztető vírus tartozik, azonban sajnálatos módon némely vírus esetén még a mai napig sem találtak megfelelő biztonságos gyógymódot. Gabrielsen csoportja az RNS-vírusok közül számos flavivírusra, valamint bunyavírusra végeztek szűrést számos *Amaryllidaceae* alkaloid, illetve alkaloidanalogon antivirális tulajdonságainak felderítésére. E vegyületeket japán agyvelőgyulladásra, sárgalázra, 4-es típusú dengue-vírusra, valamint Punta Toro-vírusra, Pappataci-lázra, Rift Valley-lázra, a venezuelai lólázra, ezen kívül HIV-1 vírusra és a DNS-tartalmú vaccinia vírusra vizsgálták, amelyből minden vegyületre meghatározták a citotoxicitást (TC<sub>50</sub>), az inhibíciós koncentrációt (IC<sub>50</sub>), valamint a két koncentráció hányadosából adódó terápiás indexet (TI). Általánosságban elmondható, hogy flavivírusok esetében a legtöbb vizsgált alkaloid és analogonja hatásos volt, bunyavírusok ellen már az aktivitás kisebb fokú volt, míg a venezuelai lólázra, HIV-1, valamint vaccinia vírusra hatástalanok voltak. Néhány kivételtől eltekintve a szelektivitás szinte minden hatásos esetben 10 alatti volt, amely erősen korlátozza a vegyületek gyógyászati alkalmazhatóságát. Érdekesség, hogy Pappataci-lázra olyan vegyületek mutattak hatást, amelyek 7-es helyzetben nem tartalmaztak hidroxilcsoportot.

A kutatók a pankratisztatint (**7**) és 7-dezoxianalogonját (**8**) vizsgálták *in vivo* japán agyvelőgyulladással fertőzött egerekben [55]. Az elvégzett vizsgálatokból megállapítható volt, hogy az *in vivo* alkalmazott dózis-hatás eredmények jól tükrözték

az alkaloidok és analogonjaik *in vitro* kimért szerkezet-hatás eredményeit, valamint rávilágítottak e vegyületek terápiás célú alkalmazhatóságának korlátjaira.

Gabrielsen kutatócsoportjának *in vitro* eredményeit 1994-ben Sidwell kutatócsoportja *in vivo* is alátámasztotta egerekben, akik nagy számú vegyület (köztük a pankratisztatin (7), a narciklazin (3), valamint a likoricidin (4)) szűrését végezték Punta Toro-vírusra. A vizsgálat során 3 mérsékelt hatást mutatott, míg 7, valamint 4 hatástalannak bizonyult [56].

2007-ben Hao és munkatársai bizonyították a 7-dezoxi-*transz*-dihidronarciklazin (6) erős vírusellenes hatását ( $IC_{50}=1,80 \mu M$ ) dohánymozaikvírus ellen [57]. Folytatva a kutatómunkát, 2013-ban Hao kutatócsoportja rámutatott, hogy a likoricidin (4) a humán heat shock cognate 70 (Hsc70, vagy HSPA8) fehérje expressziójának gátlásával megakadályozza a hepatitis C vírus (*Flaviviridae*) replikációját [58].

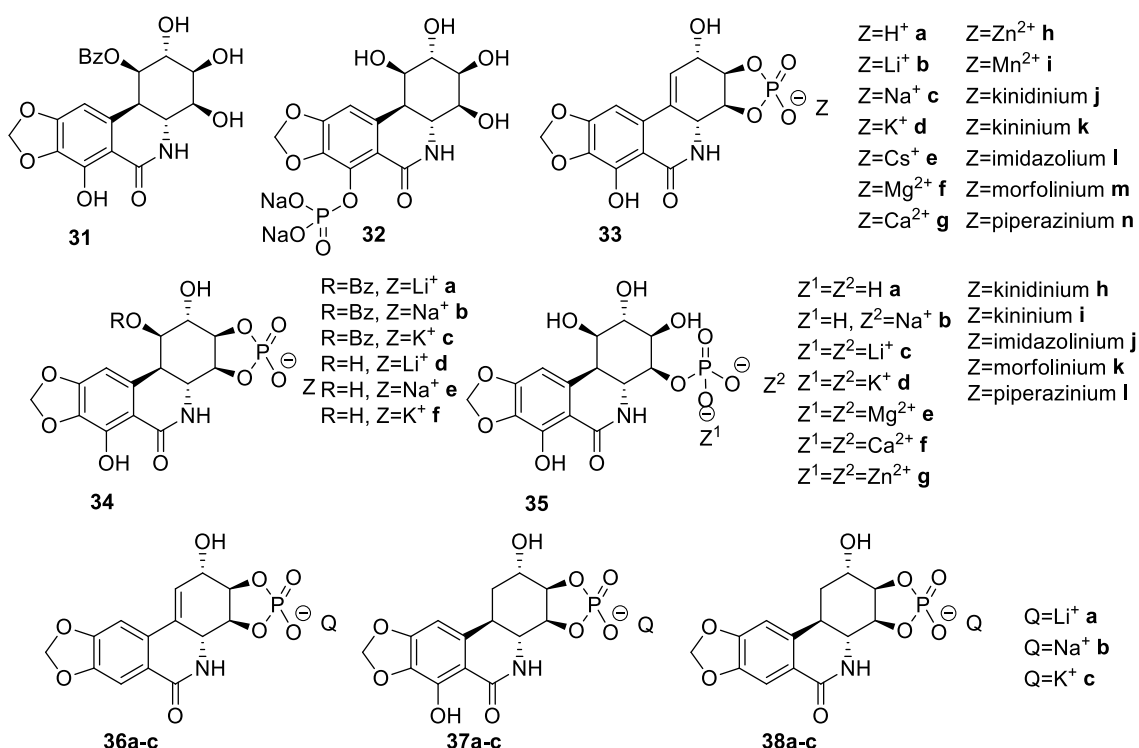
McNulty kutatócsoportja herpeszvírusokra vizsgálva az aciklovir hatóanyaggal összemérhető aktivitásúnak találta a narciklazint (3), a *transz*-dihidrolikoridint (6), valamint a pankratisztatint (7) HSV-1 vírusok ellen [59], valamint erős gátló hatást mutatott ki 6 esetében varicella zoster vírus ellen. McNulty kutatócsoportja még ugyanebben az évben a *transz*-dihidronarciklazint (2), a narciklazint (3), valamint a pankratisztatint (7) aktívnak találta Zika-vírus ellen, azonban az alkalmazott sejtvonalon kis terápiás indexet figyeltek meg a vizsgált alkaloidokra [60].

## 2.5. Preklinikai vizsgálatok

Végezetül szólni kell az eddig elvégzett preklinikai vizsgálatokról. Az *Amaryllidaceae* alkaloidcsaládba tartozó alkaloidok izolálói és előállítását végző vegyészei sajnos sok esetben szembesültek a célvegyületek igen gyenge oldhatóságával mind vízben, mind számos szerves oldószerben. E hátrányos tulajdonság javítására jó stratégia lehet a gyenge oldhatósággal rendelkező vegyületek formulációjának optimalizálása. Pankratisztatin (7) esetében az oldhatóságot etanol, illetve DMSO koszolvensekkel sikerült javítani, valamint ígéretes eredmények születtek a 7 oldhatóságának komplexképzéssel (nikotinamid, ciklodextrin, digitonin) történő javítására [61,62]. Szintén érdemes megemlíteni Veronese kutatócsoportjának eredményeit, akik a narciklazint (3) gyökös polimerizációval poli(2-hidroxiethyl-metakrilát) mátrixba zárva vizsgálták a 3 elnyújtott hatóanyag leadását szubkután implantátumok fejlesztése céljából, különféle monomer összetételek mellett [63,64].

Alternatív stratégia alapján más kutatócsoportok olyan prodrugok előállításában gondolkodtak, amelyek reményeik szerint növelték az alkaloidanalogonok vízoldhatóságát, viszont a szerkezetben könnyen az aktív hatóanyaggá metabolizálódnak.

A fenantridon alkaloidok prodruggá alakítását legmélyrehatóbban Pettit kutatócsoportja vizsgálta, akik vízoldhatóság javítás céljából előállították a pankratisztatin 7-*O*-, 4-*O*-, valamint 3,4-ciklikus foszfátsóit, ezenkívül az 1-benzoilpankratisztatin (**31**), a narciklazin, a *transz*-dihidronarciklazin, a likoricidin és a *transz*-dihidrolikoricidin 3,4-ciklikus foszfátsóit (7. ábra) [65–69]. Általánosságban elmondható, hogy a legjobb oldhatósággal az alkálifémsók rendelkeztek, közülük is a nátriumsók emelkedtek ki.



7. ábra: Pettit kutatócsoportja által szintetizált foszfátszármazékok

Míg a likoricidin nátrium-foszfátja (**36b**) esetében ez az érték a 190 mg/ml koncentrációt is meghaladta, a *transz*-dihidronarciklazin (**37b**), és 7-dezoxianalogonjának nátrium-foszfátja (**38b**) esetében a maximális oldhatóság csak körülbelül 10 mg/ml volt [69]. Az előállított vegyületek tumorelles hatása 10–100-szoros mértékben elmaradt az anyavegyületekétől. Ennek oka az aktív hatóanyag lassú felszabadulása volt az adott sejtvonalakon a vizsgált *in vitro* körülmények között [67–70]. *In vivo* tanulmányozva **7** 3,4-*O*-ciklusos foszfát nátriumsóját (**34e**) egerekbe ültetett humán DLD-1 vastagbél tumorsejteken a hatóanyagot intravénásan 100 mg/kg dózisban bejutatva a prodrug megfékezte a tumorsejt növekedést elhanyagolható toxicitással. Az

érhálózat képződés leállítását, valamint a tumorsejtek nekrozisát figyelték meg a hatóanyag beadását követő 24 óra elteltével, ezenkívül 250  $\mu\text{M}$  koncentrációban jelentős, a sejtosztódás  $G_2/M$  fázisában ragadt sejtek felhalmozódását is leírták [70].

Kiss Róbert kutatócsoportja a narciklazin (**3**) 7-es helyzetében  $\alpha$ -D-glükózt tartalmazó prodrugját vizsgálta *in vivo* egerekben. A glükopiranozid jó stabilitással rendelkezett mind semleges, mind savas pH-n. **3**-mal összevetve, amely biohasznosulása per os 32% volt, a glükopiranozid prodrug alkalmazása ~52%-ra növelte a biohasznosulást, bár a metabolizmusa narciklazinná (**3**) nem volt teljes. A **3**-at, valamint glükopiranozidját egerek tüdejébe, illetve agyába ültetett humán A549 NSCLC xenograftokon a taxollal összevetve tüdőbe ültetett xenograftok esetében a taxol jelentős túlélési időt biztosított a **3**-mal ellentétben, viszont a hatás agyi xenograftok esetében megfordult. Ez azt is bizonyította, hogy a **3** képes a vér-agy gáton áthatolni [71].

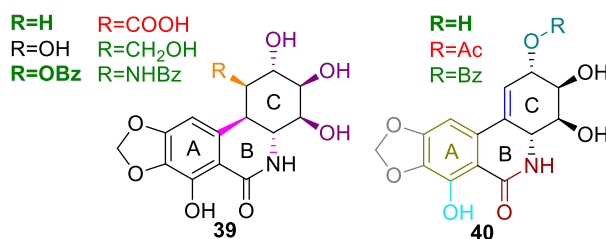
## 2.6. A tumorelles hatásra vonatkozó szerkezet–hatás összefüggések (SAR)

A 2.4.1. fejezetben feltüntetett, az amerikai *National Cancer Institute* által kimért tumorelles adatokat feldolgozó táblázatból egyértelműen következik, hogy a fenantridon alkaloidok szerkezetében kialakult kis különbségek is nagymértékben hozzájárultak a vegyületek rákellenes hatásának módosulásához. E kis változások hatása arra ösztönözte a szintetikus vegyészeket, hogy a fenantridon alapváz módosításával olyan szintetikus származékokat állítsanak elő, amely remélhetőleg meghaladja az anyavegyületek tumorelles hatásait. Az irodalom rendkívül sok példát hoz az erre irányuló próbálkozásokra. Ennek összefoglalásaként röviden ismertetem az eddig megismert szerkezetek változtatásának hatását a tumorelles tulajdonságokra.

A fenantridonváz *Amaryllidaceae* alkaloidok legösszetettebb eleme a C-gyűrű, amely alkaloidtól függően 4–6 aszimmetriacentrumot, esetleg kettőskötést tartalmazhat ebben a gyűrűben. A kettőskötéssel rendelkező narciklazin (**3**) C-gyűrűjének telítésével a ma ismert legerősebb rákellenes fenantridon alkaloidhoz, a *transz*-dihidronarciklazinhoz (**2**) jutunk. Ahogyan az látható volt a közölt tumorelleségi adatokból, bár előbbi hatáserőssége csak kevéssé marad el a **2**-től, azonban erős CYP-indukciós hatással rendelkezik e szerkezeti elem megléte miatt [50,51]. A kettős kötés BC-anellációba helyeződésével kialakuló izonarciklazin (**27**) hatása pedig mintegy 1000-szer gyengébb a **2**-nél [18,72] (8. ábra, *kék*). Az is nyilvánvaló, hogy a megfelelő hatás eléréséhez feltétlenül szükséges a *transz* térállás a B- és C-gyűrűk találkozási

pontjain [18,72–76] (8. ábra, rózsaszín). Hasonlóan nagy befolyással rendelkeznek a tumorellenségre a gyűrűn elhelyezkedő hidroxilcsoportok. McNulty és Banwell igazolta, hogy a 2-es, 3-as és 4-es pozícióban található hidroxilcsoportok megléte, valamint helyes térállása jó biológiai hatású vegyületek előállításához feltétlenül szükséges [20,77–83] (8. ábra, lila). Ezek szubsztituálása nem ajánlatos, azonban a C-2 hidroxilcsoport benzoilezése (8. ábra, kékeszöld), propionilezése, valamint 2-metilpropionilezése kis mértékben hatásjavító lehet [71]. Az 1-es pozícióban található hidroxilcsoport szerepe kettős (8. ábra, narancs). Szubsztituálatlanul nem szükséges a jó tumorellenes hatáshoz, ahogyan ezt láthattuk a pankratisztatin (7) esetében, azonban ennek benzoilezésével Pettit és kutatócsoportja előállította a ma ismert legerősebb szintetikus analogont, az 1-benzoilpankratisztatint [84] (phenpanstatin, 31). A pentahidroxilezett C-gyűrűvel rendelkező szintetikus alkaloidok pedig jelentősebben gyengébbek voltak anyavegyületeiknél [85,86]. Ezen felül a C-1 szénatom szubsztituálása is előnyösen befolyásolhatja a tumorellenes hatást. Míg karbonsav, észter szubsztituensek erősen rontják a hatást, a hidroximetil-, illetve acetoximetil-csoportok javíthatják azt [87–90]. Hasonlóan előnyös hatásokról számolt be Marion csoportja is [91], akik izobutilamino-, benzilamino-, ciklopropil-karbonilamino-, illetve benzoilamino-szubsztitúcióval jutottak a pankratisztatinnál erősebb szintetikus analogonokhoz.

A B-gyűrű fő szerkezeti eleme a savamid funkció (8. ábra, barna). A savamid NH-csoportjának kitüntetett szerepe van. Ezt bizonyította, hogy a laktongyűrűs alkaloidanalogonok mindegyike hatástalan volt [92], valamint az NH-csoport szubsztituálása is jelentősen rontotta a rákellenes hatást [71]. Ezenkívül azt is bizonyították, hogy a karbonilcsoportot nem tartalmazó fenantridinszármazékok sem hatásosak [71,93].



8. ábra: A szerkezet–hatás összefüggések összefoglaló ábrája. Az ábrán színessel jelölve a fő farmakofórok.

Az A-gyűrűn 2 fő strukturális elem található. Az egyik a 7-es helyzetű hidroxilcsoport (8. ábra, türkizkék). Ennek hiánya természetes alkaloidok esetében is mintegy 5–10-szeres hatásgyengülést eredményez [18]. Ennek alkilezése szintén rontja a vegyületek tumorellenes hatását [71]. A benzolgyűrű piridinre [94,95], illetve

indolgyűrűre [96,97] cserélése is hatástalan vegyületeket eredményez, bár a 10-azanarciklazin hatása közel volt **3**-éhoz (8. ábra, aranyárga). A 7a és 10a helyzetű szénatomokhoz kapcsolódó oxigénatomok jelenléte a jó biológiai hatás feltétele [83,98,99], azonban a dioxolgyűrű szerepét nem vizsgálták biológiai hatás szempontjából (8. ábra, szürke), miképpen a C-11 szubsztitúciójának hatást befolyásoló tulajdonságairól sem áll rendelkezésre információ.

A fenantridonváz nyitottságával előállított *szeko*-alkaloidok mindegyike hatástalan volt [100–104], ami bizonyítja, hogy *a jó tumorelleses hatások eléréséhez a fenantridonváz megléte feltétlenül szükséges*. Ezen felül az *ent*-alkaloidok jelentős hatásromlásáról számolt be Banwell és Hudlicky kutatócsoportja [76,78].

## 2.7. A *transz*-dihidronarciklazin (2) szintézismódszerei

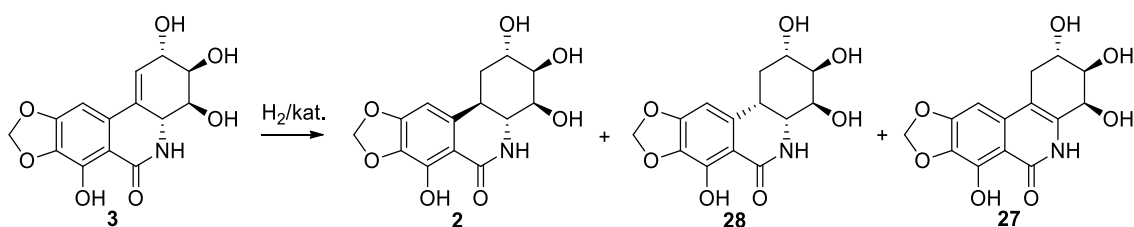
Dolgozatom bevezetésében már említettem, hogy a természetes forrásból kinyerhető igen pozitív terápiás hatásokat hordozó fenantridon alkaloidok mennyisége korlátozott. Az utóbbi évtizedek során szerte a világon számos kutatócsoportban indultak meg intenzív kutatások fenantridon alkaloidok szintézisére, ezek közül a legnagyobb figyelmet a sokáig két legjelentősebb biológiai hatással bíró narciklazin (**3**), illetve pankratisztatin (**7**) kapták. Ezen szintéziseket időről időre review-kban foglalták össze [2,105,106], azonban ezek ismertetése meghaladná dolgozatom kereteit, ezért e fejezetben kizárólag dolgozatom címvegyületének, a *transz*-dihidronarciklazin (2) irodalomban korábban leírt totálszintéziseinek bemutatására szorítokozom.

### 2.7.1. A *transz*-dihidronarciklazin (2) előállítási kísérletei a narciklazin (3) katalitikus hidrogénezésével

A *transz*-dihidronarciklazint (2) az alkaloid 1990-es izolálásáig szintetikus vegyületként tartották számon, amelynek előállítását a narciklazin (3) kettős kötésének viszonylag egyszerűnek tűnő katalitikus hidrogénezésével kísérelték meg előállítani. Piozzi és munkatársai már 1968-ban IR- és UV-spektrumok alapján megállapították, hogy a **3** etanolban, 10%-os Pd/C katalizátorral végzett hidrogénezése során dihidrovegyület keletkezik, bár VRK-s analízis során két, egymáshoz nagyon közeli folt megjelenését látták, amelyből az egyikük két, diasztereomer-viszonyban álló vegyület volt [12]. Okamoto és munkatársai ugyanebben az évben vizsgálták a **3**, illetve a likoricidin (**4**) katalitikus hidrogénezését. Azt tapasztalták, hogy a hidrogénezés során a dihidro-származék keletkezése mellett egy másik vegyület is keletkezett [14].

Mondon és Krohn mélyrehatóbban tanulmányozva **3** kémiai tulajdonságait vizsgálta az etanolban végzett katalitikus hidrogénezés szelektivitását (9. ábra).

Palládiumkatalizátorral 63% *cisz*- (**28**), valamint 12% *transz*-dihidronarciklazin (**2**) keletkezett, mindemellett igazolták a kettőskötés-vándorlással keletkező izonarciklazin (**27**) keletkezését (kb. 15–20%) is a reakció során. Pd/CaCO<sub>3</sub> katalizátor esetében a *cisz/transz*-arány némileg javult (58%, valamint 28%), míg az Adams-féle (PtO<sub>2</sub>) katalizátorral *cisz*-szelektív hidrogénezést hajtottak végre (itt a *cisz/transz*-arány 71%, illetve 6,5% volt). A kutatók a szelektivitást a molekula C-gyűrűjén található meghatározott térállású hidroxilcsoportok által a katalizátorral kialakított kölcsönhatással magyarázták a hidrogénezés során [72,107]. A *cisz*-térállású hidroxilcsoportok acetoniddá alakítása csökkentette a *cisz*-szelektivitást a *transz*-vegyület kialakulásának javára [72,107].



9. ábra: A narciklazin (**3**) hidrogénezése

2009-ben Pettit és munkatársai is kísérletet tettek **3** szelektív hidrogénezésének megvalósítására [108]. Elsőként a narciklazin acetonidját próbálták hidrogénezní diklórometánban Crabtree-katalizátorral {[Ir(COD)(Pcy<sub>3</sub>)(py)]PF<sub>6</sub>}, eredmény nélkül. Ugyanezt tapasztalták a Wilkinson-katalizátorral [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] toluolban végzett kísérletben is. Ezt követően az ionos hidrogénezési kísérlet, melyet trietilszilán–trifluorecetsav rendszerrel végeztek diklórometánban, sem alacsony hőmérsékleten, sem szobahőfokon nem eredményezett terméket. Ekkor a kutatók visszatérve Mondon és Krohn eredményeire, a katalitikus hidrogénezést 5%-os Pd/C katalizátorral (20 mol%), különböző oldószerkben végezve vizsgálták a szelektivitást a megfelelő peracetátokon. A próbareakciók során hexánban, valamint piridinben változatlanul csak a **3** volt a reakcióelegyben, míg a legjobb *transz*-szelektivitást ecetsavban érték el, ahol a *transz/cisz/izo*-arány=51:47:2 volt 1 bar nyomáson. Méretnövelve a reakciót 5 g-os narciklazin (**3**) mennyiségre, kis mértékben módosítva a körülményeket (8 mol%-ban vett katalizátor), csak kiinduló anyagot nyertek vissza. 10%-os Pd/C katalizátorral (25,8 mol%) 1 g **3**-mal végezve a kísérletet a *transz/cisz*-arány csak 30%, illetve 62% volt. 200 mg **3** hidrogénezésekor ugyanezzel a katalizátorral (10 mol%) a legjobb eredményt az 1:1 arányban vett diklórometán–etanol oldószerkelegyben érték el, ahol 65%

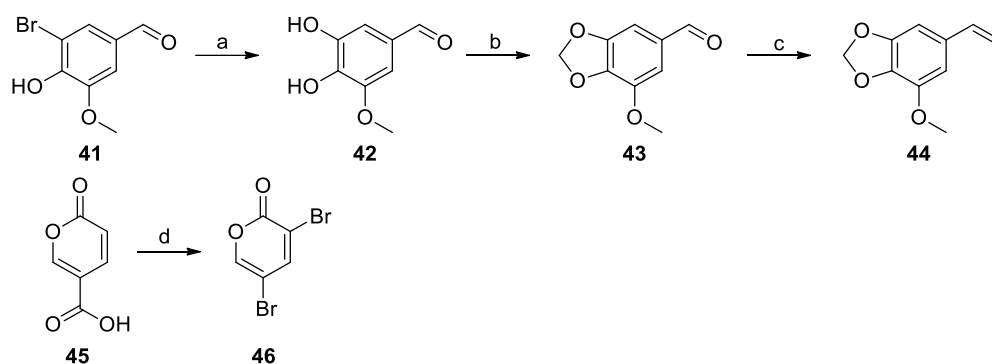
*transz*-termék keletkezett. Érdekességként a likoricidin (**4**) hidrogénezésekor is fellépett a szelektivitási probléma méretnövelés során.

A fenti eredmények egyértelműen mutatják, hogy a narciklazin (**3**) hidrogénezése nem bizonyult a *transz*-dihidronarciklazin (**2**) legegyszerűbb előállításának a melléktermék képződési, valamint ezek elválasztásának problematikája miatt. Ennek másik oka a növényi forrásból extrakcióval előállítható **3** és **4** korlátozott mennyisége volt, amint arról dolgozatomban irodalmi áttekintésében a mennyiségi adatok ismertetésével beszámoltam. Emiatt a szintetikus vegyészek egyre inkább a teljes szintézis kidolgozására fektették a hangsúlyt.

## 2.7.2. A *transz*-dihidronarciklazin (**2**) totálszintézisei

### 2.7.2.1. Cho (2007–2008): ( $\pm$ )-*transz*-dihidronarciklazin {( $\pm$ )-**2**}

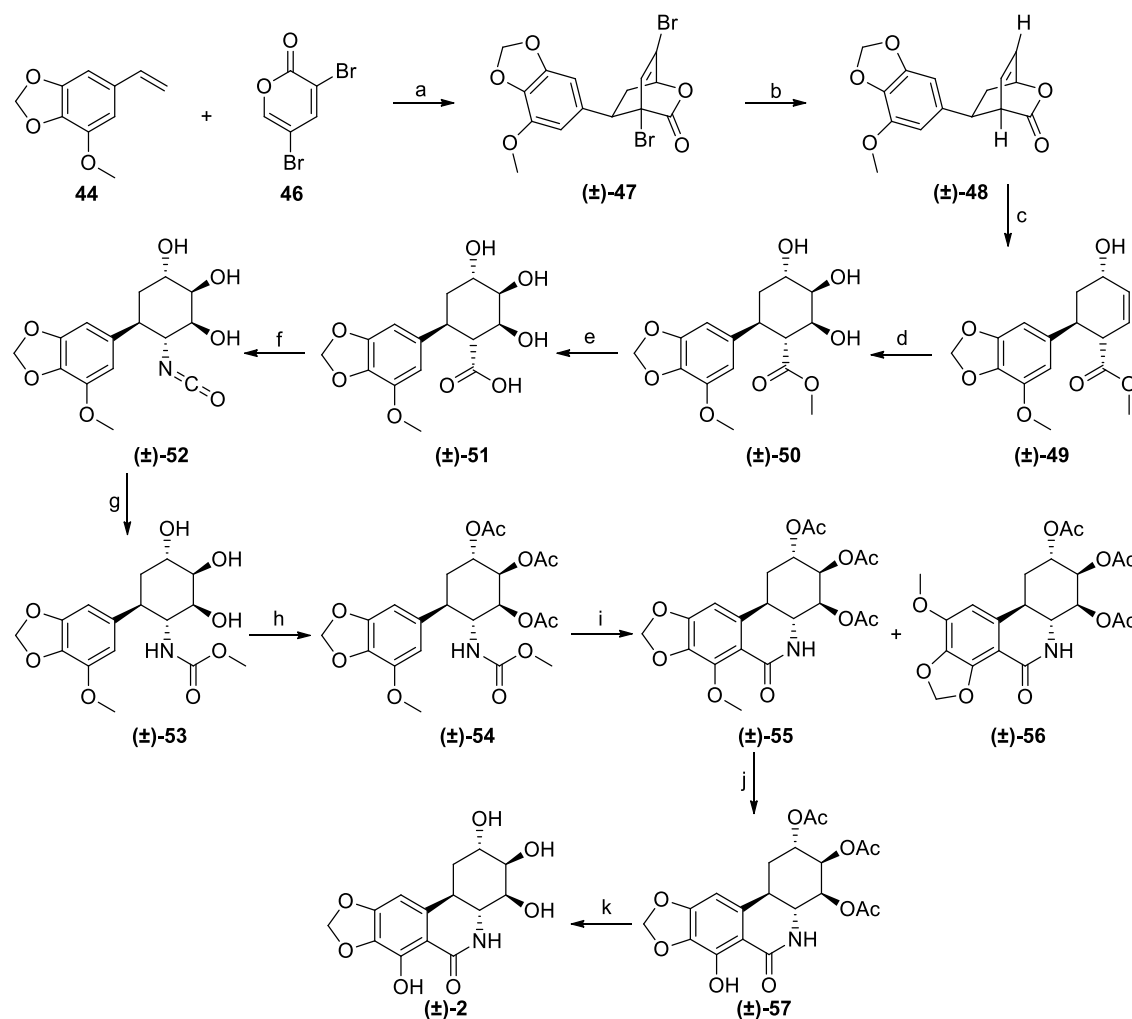
Az első eredmény ezen a területen Cho és munkatársai által kidolgozott racém vegyület szintézise volt [109]. A szintézis első lépésében az 5-bromvanillinból (**41**) három lépésben, 47,0% össztermeléssel kialakítható 3-metoxi-4,5-metiléndioxisztírolt (**44**) [110–112], valamint a kumalinsavból (**45**) egy lépésben, 65–75% összhozammal kialakítható 3,5-dibróm-2-piront (**46**, 10. ábra) Diels–Alder-cikloaddícióban reagáltatták egymással, amely kiemelkedően *endo*-szelektív volt [113].



10. ábra: Reagensek és körülmények: (a) NaOH, Cu, H<sub>2</sub>O, reflux, 24-27 h, 60%; (b) CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, CsF, DMF,  $\Delta$ , 2 h, 98%; (c) CH<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub>I, BuLi, THF, rt, 1 h, 80%; (d) NBS, LiOAc, Bu<sub>4</sub>NBr, CCl<sub>4</sub>/MeCN (2:1), 8-16 h, 65 °C, 65-75%.

E kezdeti lépés voltaképpen a szintézis egy kulcslépésének is tekinthető, hiszen az *endo*-termék dehalogénezését követő laktón hidrolízise során keletkező gyűrűs allilalkohol {( $\pm$ )-**49**} már helyes konfigurációban tartalmazta a hidroxilcsoportot, valamint a kialakítandó B-gyűrű *transz*-térállását. A kettőskötés regioszelektív *cisz*-dihidroxilálását követő Curtius-átrendeződéssel kapott ( $\pm$ )-**52** izocianátot ( $\pm$ )-**53** karbamáttá alakítva a

védett intermedierből a megfelelő fenantridonszármazékot Banwell által módosított Bischler–Napieralski-reakcióval [114] állították elő.



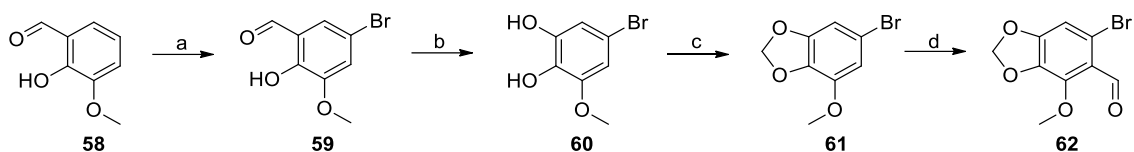
11. ábra: Reagensek és körülmények: (a) toluol, 80 °C, 2 h, 99% (endo/exo 98:2); (b)  $Bu_3SnH$  (2,5 ekv.), AIBN, benzol, reflux, 2 h, 98%; (c)  $CH_3OH$ , *p*-TsOH, 0 °C → rt, egy éjszakán át, 82%; (d)  $OsO_4$ , NMO, THF, rt, egy éjszakán át, 98%; (e) LiOH, THF,  $H_2O$ , rt, egy éjszakán át, 92%; (f) DPPA,  $Et_3N$ , toluol, reflux, 2 h; (g)  $NaOCH_3$ ,  $CH_3OH$ , reflux, 0,5 h, 2 lépés, 78%; (h)  $Ac_2O$ , DMAP, piridin,  $CH_2Cl_2$ , rt, 20 min, 90%; (i)  $Tf_2O$ , DMAP,  $CH_2Cl_2$ , 0→5 °C, 12 h, 81% (55/56: 3:1); (j)  $BBr_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , -78→0 °C, 0,5 h, 40% (32% 39-ből); (k)  $NaOCH_3$ ,  $CH_3OH$ , rt, 0,5 h, 99%.

A gyűrűzárás során 3:1 arányban a szükséges regioizomer keletkezett. Az izomerkeverék regioszelektív demetilézést követő elválasztása után a célmolekulát Zemlén-féle dezacetilezéssel kapták meg.

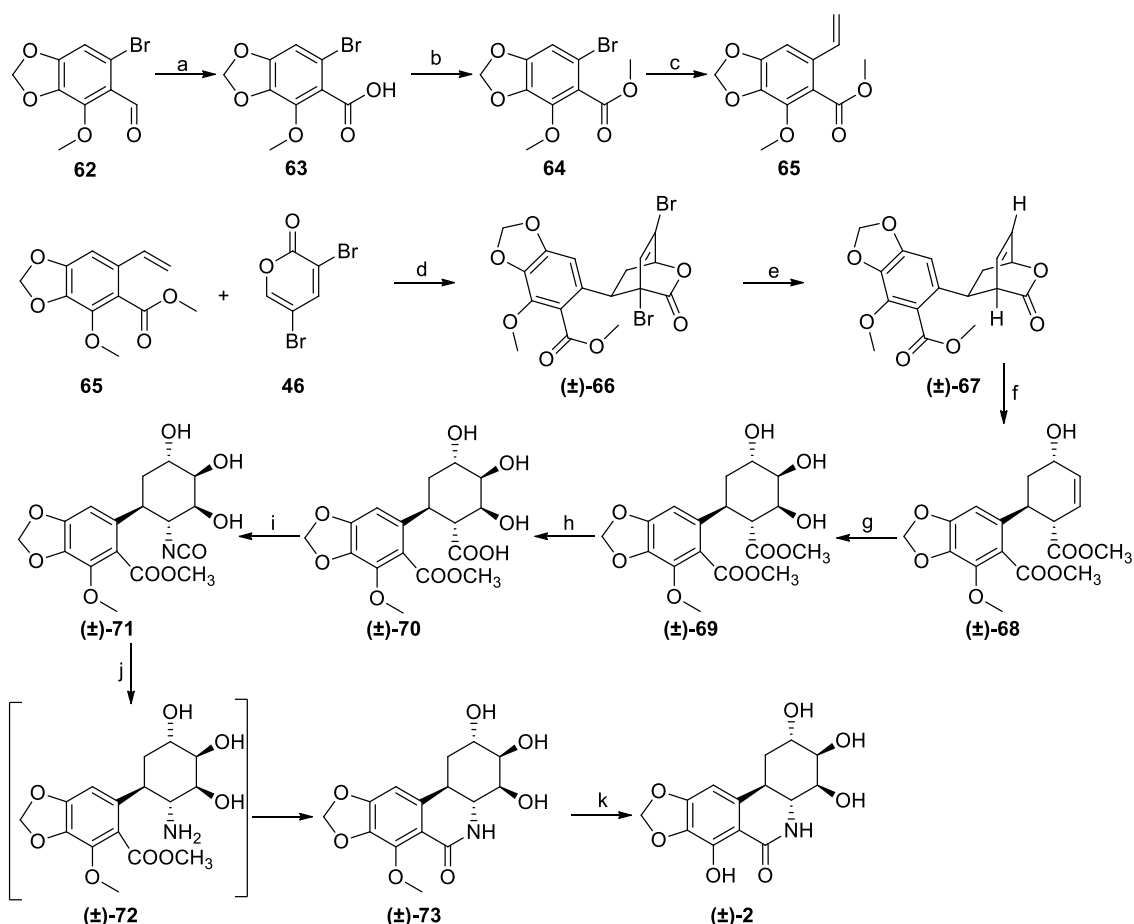
A teljes szintézis kiinduló anyagainak előállítását követő 11 lépésben a (+/-)-*transz*-dihidronarciklazint {(±)-2} a megfelelő sztirtólól (44) számítva 16,2%-os hozammal állították elő, a kiindulási vegyület (44) három lépését is magában foglalva 7,6% össztermeléssel (11. ábra).

Egy évvel később ugyanez a kutatócsoport javítani kívánta a racém vegyület szintézisét a Banwell-féle gyűrűzárási reakció során keletkező regioizomer

keletkezésének elkerülésének céljából [115]. Kiinduló anyagként **62** benzaldehidet választották, amelyet *o*-vanillinból (**58**) 4 lépésben állítottak elő 33,8% össztermeléssel (12. ábra) [116,117].



12. ábra: Reagensok és körülmények: (a)  $Br_2/AcOH$ ,  $NaOAc$ ,  $AcOH$ , 0,5 h, rt, 86%; (b)  $H_2O_2$ , 2% aq.  $NaOH$ , 0,5 h, rt, 89%; (c)  $BrCH_2Cl$ ,  $K_2CO_3$ ,  $DMF$ , 2 h, 80 °C, 85%; (d)  $H_3COCHCl_2$ ,  $SnCl_4$ ,  $CH_2Cl_2$ , -78 °C  $\rightarrow$  rt, 6 h, 52%.



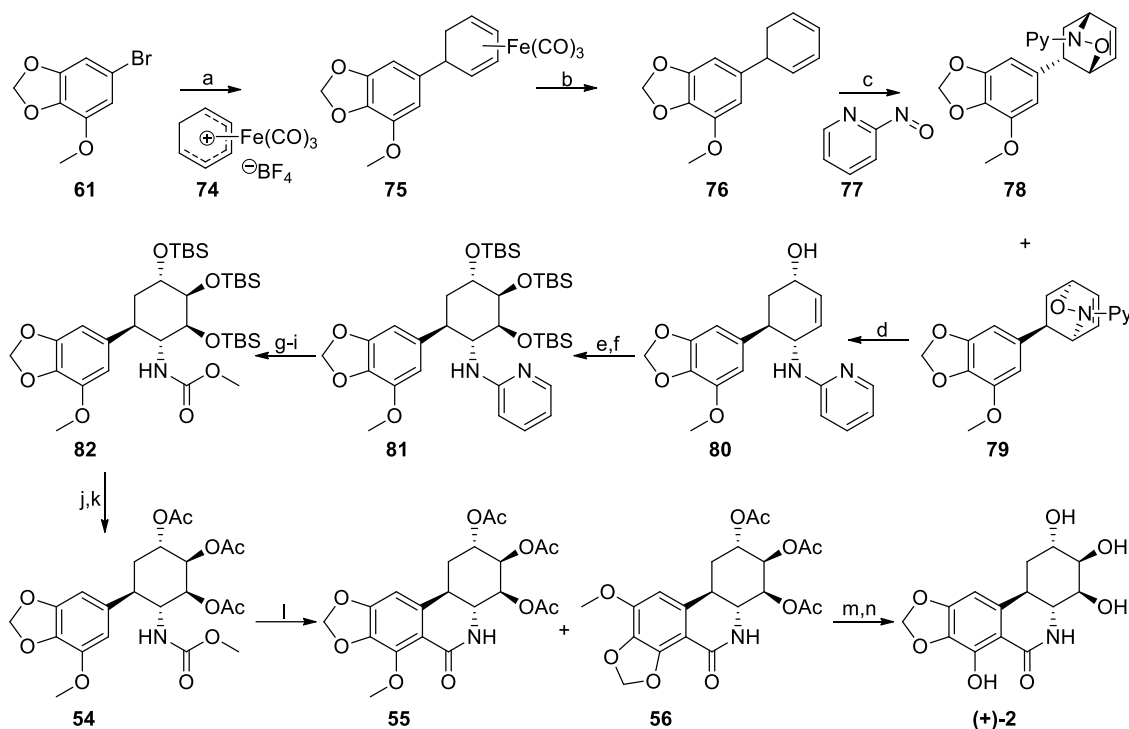
13. ábra: Reagensok és körülmények: (a) Pinnick-oxidáció:  $NaH_2PO_4$ ,  $NaClO_2$ , 2-metilbut-2-én,  $tBuOH/H_2O$ , rt, 3 h, 77%; (b)  $CH_3I$ ,  $K_2CO_3$ , acetone, rt, egy éjszakán át, 75%; (c)  $Pd(PPh_3)_4$ , tributyl-vinilsztannán, toluol, 80 °C, 4 h, 90%; (d) toluol, 80 °C, 80%; (e)  $Bu_3SnH$ ,  $AIBN$ ,  $THF$ , 80°C, 4 h, 89%; (f)  $TsOH$ ,  $CH_3OH$ , rt, 12 h, 90%; (g)  $OsO_4$ ,  $NMO$ ,  $THF$ , rt, 8 h, 95%; (h)  $LiOH$ ,  $THF$ , rt, 12 h, 92%; (i)  $DPPA$ ,  $Et_3N$ , toluol, reflux, 2 h; (j)  $LiOH$ ,  $THF$ , rt, 2 h, 2 lépés, 70%; (k)  $BBr_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , -78 °C  $\rightarrow$  rt, 57%.

A további lépéseket ( $\pm$ )-**69** ciklohexilkarbonsav-észterig első szintézisükhöz hasonlóan végezték (13. ábra). Ezután a ciklohexánkarbonsav-észter szelektív hidrolízisét követő Curtius-átrendeződés során keletkező izocianátból  $\{(\pm)$ -**71** $\}$  képzett aminből az A–B-gyűrű bezárását köszönhetően az A-gyűrűn lévő észtercsoportnak Bischler–Napieralski-ciklizáció helyett egyszerűen, az észter hidrolízisét követő

spontán savamidképzéssel valósították meg 11,6% összhozammal, regioizomerek keletkezése nélkül. Szintézissoruk össztermelése ( $\pm$ )-**62** előállítását is beleértve 3,9% volt.

### 2.7.2.2. Studer (2008): (+)-*transz*-dihidronarciklazin {(+)-**2**}

Studer és Jana 2008-ban megvalósították a (+)-*transz*-dihidronarciklazin {(+)-**2**} enantioszelektív szintézisét [118].



14. ábra: Reagensok és körülmények: (a) 1.) *n*-BuLi, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2,5 h; 2.) CuCN,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 3h; 3.)  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , **74**, egy éjszakán át, 93%; (b)  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ , aceton,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 92%; (c) **77**,  $\text{CuPF}_6(\text{CH}_3\text{CN})_4$ , Walphos-katalizátor (10 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 6 h, 48%, ee>99% (izomer: 51%); (d)  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ , NaBH<sub>4</sub>,  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 12 h, 90%; (e)  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ , NMO, aceton/ $\text{H}_2\text{O}$ ; (f) TBSCl, imidazol, DMF,  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 12 h, 2 lépés, 77%; (g)  $\text{CH}_3\text{MgCl}$ ,  $\text{ClCOOCH}_3$ , THF, rt, 12 h; (h)  $\text{CH}_3\text{OTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 12 h; (i) NaOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , rt, 12 h, 3 lépés, 88%; (j) TBAF, THF,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 24 h; (k)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridin, DMAP, rt, 24 h, 2 lépés, 95%; (l) 1.)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{--}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; 2.) 3 M aq. HCl, THF, rt, 4 h, 64% (izomer: 18%); (m)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}\rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 40 min, 52%; (n) NaOCH<sub>3</sub>/ $\text{CH}_3\text{OH}$ , THF, rt, 1 h, 99%.

A szintézis kiinduló anyaga az *o*-vanillinból (**58**) 3 lépésben, 65,1% összhozammal előállítható **61** brómvegyület [116] volt, amelyből 14 lépésben 7,8%-os termeléssel jutottak a (+)-**2**-höz, **61** előállítását is ideértve 5,1% össztermeléssel. Szintézisüket a 14. ábra szemlélteti.

A szintézis kulcslépése a 2-nitrozopiridin (**77**) Walphos organokatalizátor jelenlétében rézkatalízissal végrehajtott Diels–Alder-reakció volt. E lépésben 48% termeléssel a kívánt regioizomer keletkezett 99% enantiomerfelesleggel. A N–O kötés hasítását követően pedig a kialakuló ciklusos allil-alkohol (**80**) minden aszimmetria-

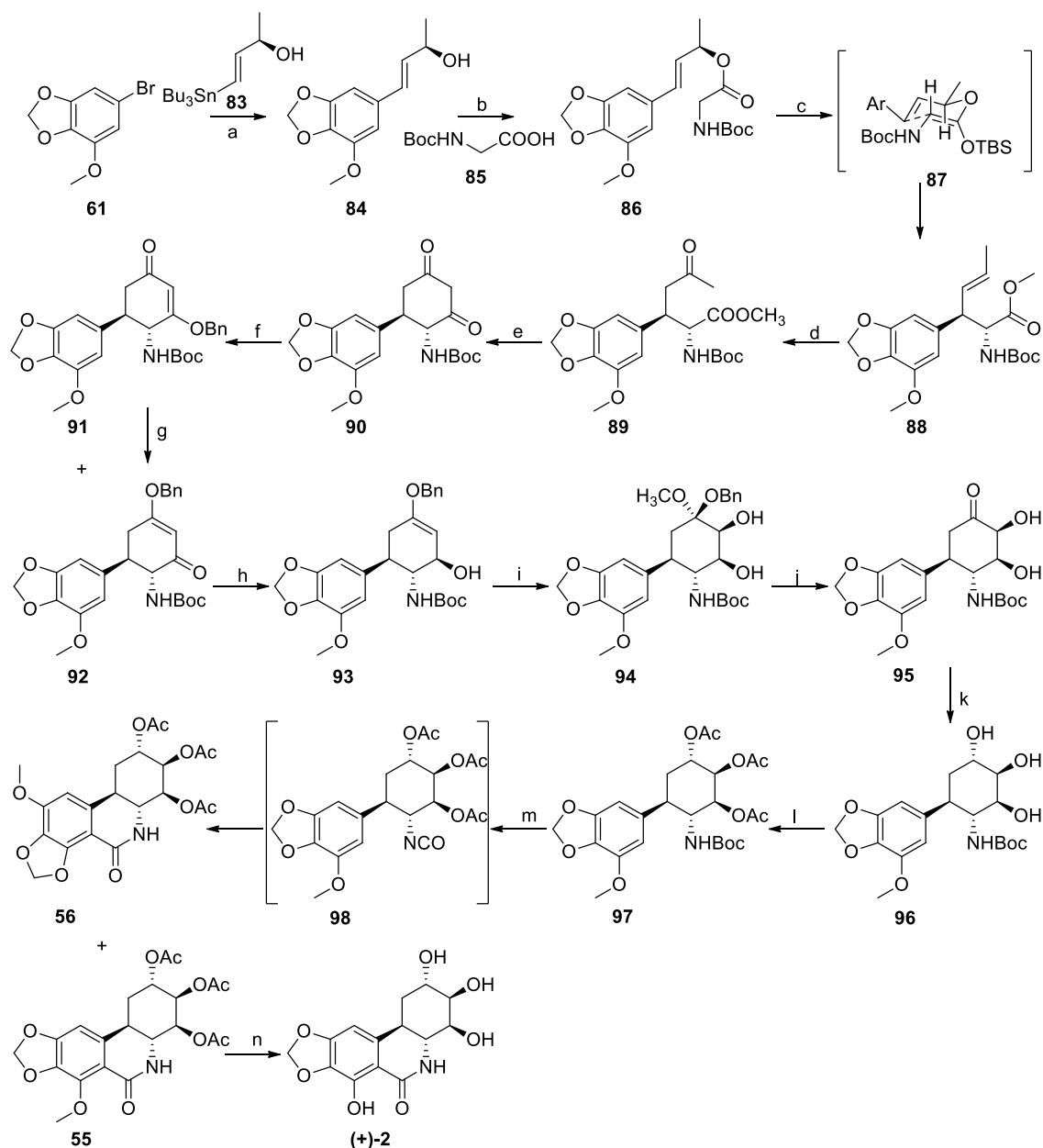
centruma helyes konfigurációban állt rendelkezésre. A szintézist ezután Cho szintéziséhez hasonlóan az uretán előállítását követő Banwell-féle Bischler–Napieralski-ciklizációval folytatták, ahol a nem szükséges regioizomer csak 18%-ban keletkezett. A védőcsoportok eltávolítását követően pedig a (+)-**2**-höz jutottak.

### 2.7.2.3. Kim (2012): (+)-*transz*-dihidronarciklazin {(+)-**2**}

2012-ben két közlemény is jelent meg a (+)-*transz*-dihidronarciklazin {(+)-**2**} előállításáról. Kim és munkatársai szintézisük kiinduló anyagának szintén a fent említett brómvegyületet (**61**) választották, az előző szintézisben *o*-vanillinból (**58**) kapható három lépésben, és amelyből a következő szintézisúton, 14 reakciólépést alkalmazva, 17,9%-os összhozammal jutottak (+)-**2**-höz a kezdőlépéseket is beszámítva 11,7% összhozammal (15. ábra) [119].

Kim kutatócsoportja **83** királis allil-alkohollal Stille-kapcsolás körülményei között reagáltatták **61** brómvegyületet. A kapott királis arilbutenolt *N*-Boc-glicinnel észtereszítették. A szintézis kulcslépése az ezt követő Ireland–Claisen-átrendeződés volt, amelynek következtében kialakuló termék már diekvatoriális térállásban tartalmazta az aromás és a *terc*-butoxikarbonilamino-csoportot.

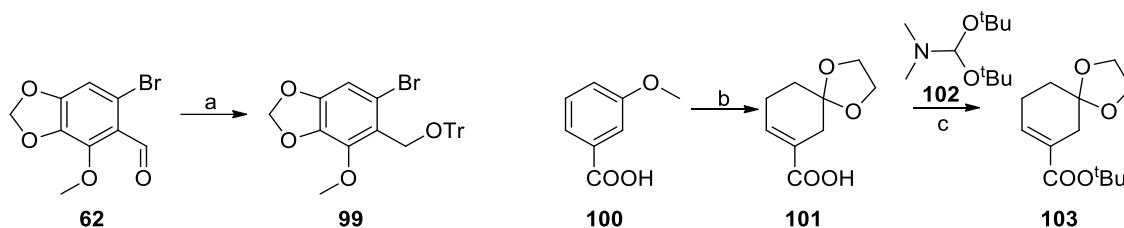
A molekula kettőskötését regio szelektív Wacker-oxidációval **89** ketonná oxidálták, amelyet kálium-*terc*-butiláttal reagáltatva Dieckmann-kondenzációval zárták be a molekula C-gyűrűjét. Ezt követően **90** diketont katalitikus mennyiségű kámforszulfonsav jelenlétében benzil-alkohollal reagáltatva alakították ki a **92** enol-benzil-étert. A reakció során 80 °C-on toluolban a termodinamikailag stabilabb, a védett aminocsoporttól távolabbi pozícióban lévő oxocsoport enolizált, ezáltal a szterikusán gátoltabb regioizomer (**91**) csak kis mennyiségben (6:1 arányban) keletkezett, amely oszlopkromatográfiás elválasztás után az éterképzés körülményei között izomerizálható volt a szükséges regioizomer (**92**) irányába. Az oxocsoportot ezután Red-Allal sztereoselektíven, 4- $\beta$ -hidroxivegyületté (**93**) redukálták, majd az enol-éter kettős kötését *m*CPBA-val NaHCO<sub>3</sub> jelenlétében metanolban kezelve az epoxidáció és az azt követő alkoholízis egymás utáni dominóreakcióval ment végbe, kialakítva ezzel a **2** 3-as helyzetű hidroxilcsoportjának helyes térállását. A keletkezett ketált (**94**) ezután katalitikus hidrogénezéssel **95** ketonná alakították, majd az instabil nyersterméket L-Selectriddel a megfelelő térállású szekunder alkohollá (**96**) redukálták. Ezen intermediertől fogva a végterméket a fenti szintézisekhez hasonlóan kapták meg.



15. ábra: Reagensek és körülmények: (a) **83**, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, DMF, 65 °C, 24 h, 84%; (b) **85**, DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 2 h, 99%; (c) 1.) LHDMS, TBSCl, THF, -78 °C→rt, 20 h; 2.) TMSCHN<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 0 °C, 1 h, 2 lépés, 93%; (d) Pd(OAc)<sub>2</sub>, benzokinon, HClO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, rt, 6 h, 82%; (e) KO<sup>t</sup>Bu, THF, 0 °C, 0,5 h; (f) CSA, BnOH/toluol, 80 °C, 4 h, 2 lépés, 75% (izomer arány 6:1); (g) CSA, BnOH/toluol, 80 °C, 4 h; (h) Red-Al, THF, 0 °C, 0,5 h; (i) mCPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 0 °C→rt, 2 h, 2 lépés, 82%; (j) H<sub>2</sub>/Pd/C, CH<sub>3</sub>OH, rt, 5 h; (k) L-Selectride, THF, -78 °C, 0,5 h, 2 lépés, 92%; (l) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C→rt, 3 h, 92%; (m) Tf<sub>2</sub>O, 2-klórpiridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C→35 °C, 20 h, 76% (izomer arány 12,5:1); (n) 1.) TMSCl, KI, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C, 1 h, 75%; 2.) NaOCH<sub>3</sub>, THF, rt, 1 h, 95%.

#### 2.8.2.4. Yamada (2012): (+)-*transz*-dihidronarciklazin {(+)-2}

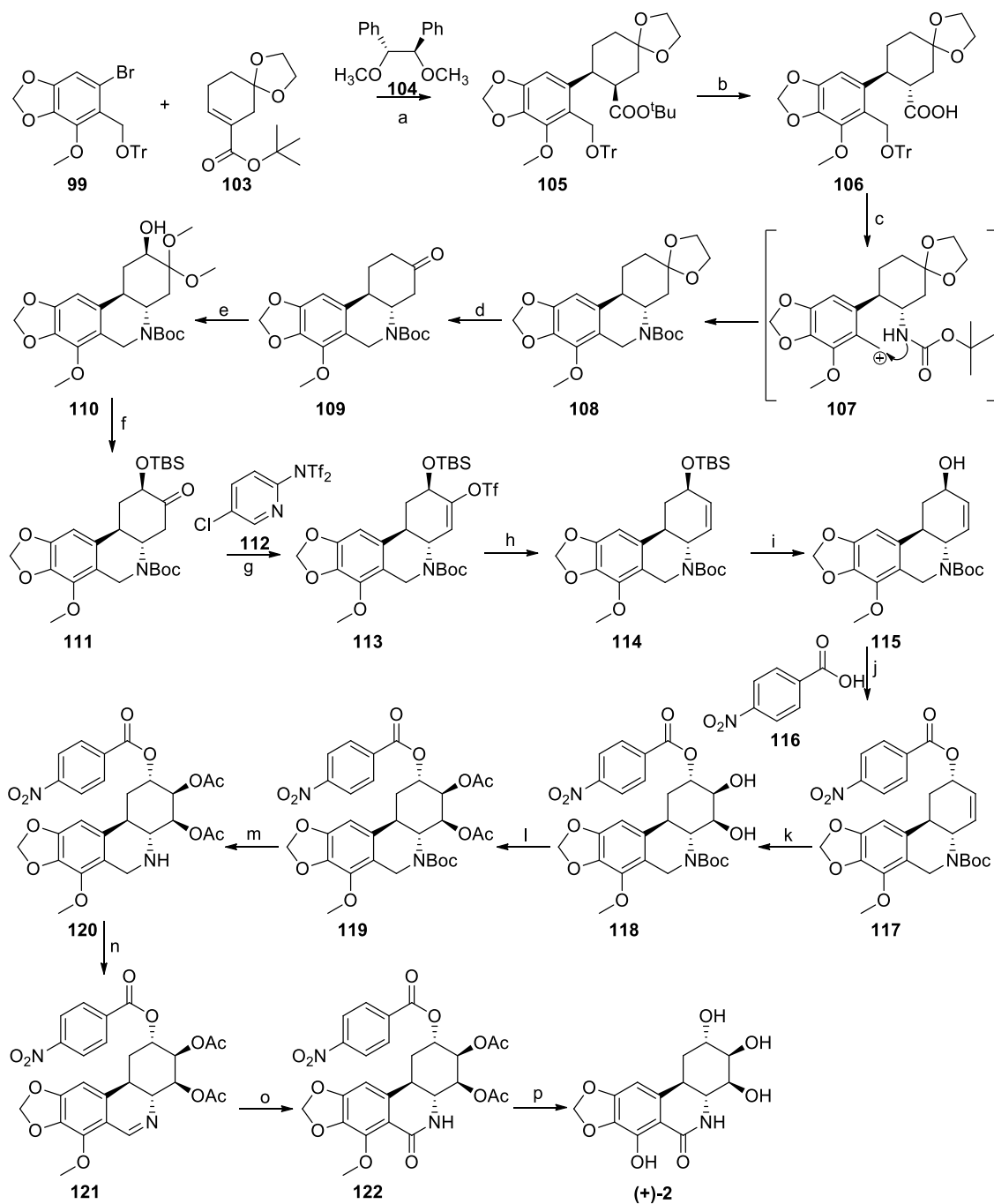
2012-ben Yamada és munkatársai aszimmetrikus szintézisük kiinduló anyagának **99** aril-bromidból képzett lítiumvegyületet és **103** észtert alkalmazták (16. ábra).



16. ábra: Reagensek és körülmények: (a) 1.)  $\text{NaBH}_4$ , THF/EtOH, 0 °C, 30 min; 2.) TrCl, piridin, 100 °C, 7 h, 2 lépés, 83%; (b) 1.)  $\text{NH}_3$ , Na, EtOH; -78 °C, 1 h → rt, 3,5 h; 2.)  $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ , pTsOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 2 h, 2 lépés, 45%; (c) **102**, benzol, reflux, 40 min, 3 h, 88%.

E két kiinduló anyagból 18 lépésben 1,49% össztermeléssel valósították meg {(+)-**2**} enantioszelektív totálszintézisét [120]. A több lépésben előállítható kiinduló vegyület szintézisével együtt 0,42%-os hozammal jutottak (+)-**2**-höz (17. ábra).

A fenantridinvázat a kutatócsoport már a szintézissor elején kiépítette **99** és **103** organokatalizátor jelenlétében végrehajtott *cis*-szelektivitású addíciójával, majd a *cis*-állású észtert a hidrolízis körülményei között epimerizálták. Ezt követően **106** karbonsavat savazid intermedieren keresztül Curtius-átrendeződéssel izocianáttá alakították, amelyet *tert*-butanollal kezelve **107** karbamáttá alakították. Az izocianát elektrofilitásának növelése céljából a kutatók TMS-Cl-ből és *tert*-butanolból *in situ* sósavat képeztek, ekkor a savas körülmények között a benzilhelyzetű szénatomon a trifenilmetoxi-csoport távozását követő nukleofil szubsztitúció által a B-gyűrű bezáródása is lejátszódott a karbamátképződési reakciót követően. A **108** ketál savas hidrolízisét követően kapott ketont (**109**) sztereo- és regioszelektíven oxidálták **110**  $\alpha$ -hidroxidimetilketállá metanolban, diacetoxi-jódbenzol és nátrium-hidroxid jelenlétében. A TBS-védett **111**-et ezután Comins-reagenssel (**112**) vinil-trifláttá alakították, amelynek hidrogenolízisét, és az éter hasítását követően jutottak a **115** allil-alkoholhoz, amely alkohol megfelelő térállását Mitsunobu-féle inverziós reakcióval alakították ki. Az ezt követő *cis*-dihidroxilálást, acetilezést, valamint a Boc-védőcsoport eltávolítását követően követően a fenantridonvázat a szekunder amin (**120**) iminné oxidálásával, majd az imin Pinnick-oxidációjával állították elő, amelyből a (+)-**2**-t a védőcsoportok eltávolításával kapták meg.

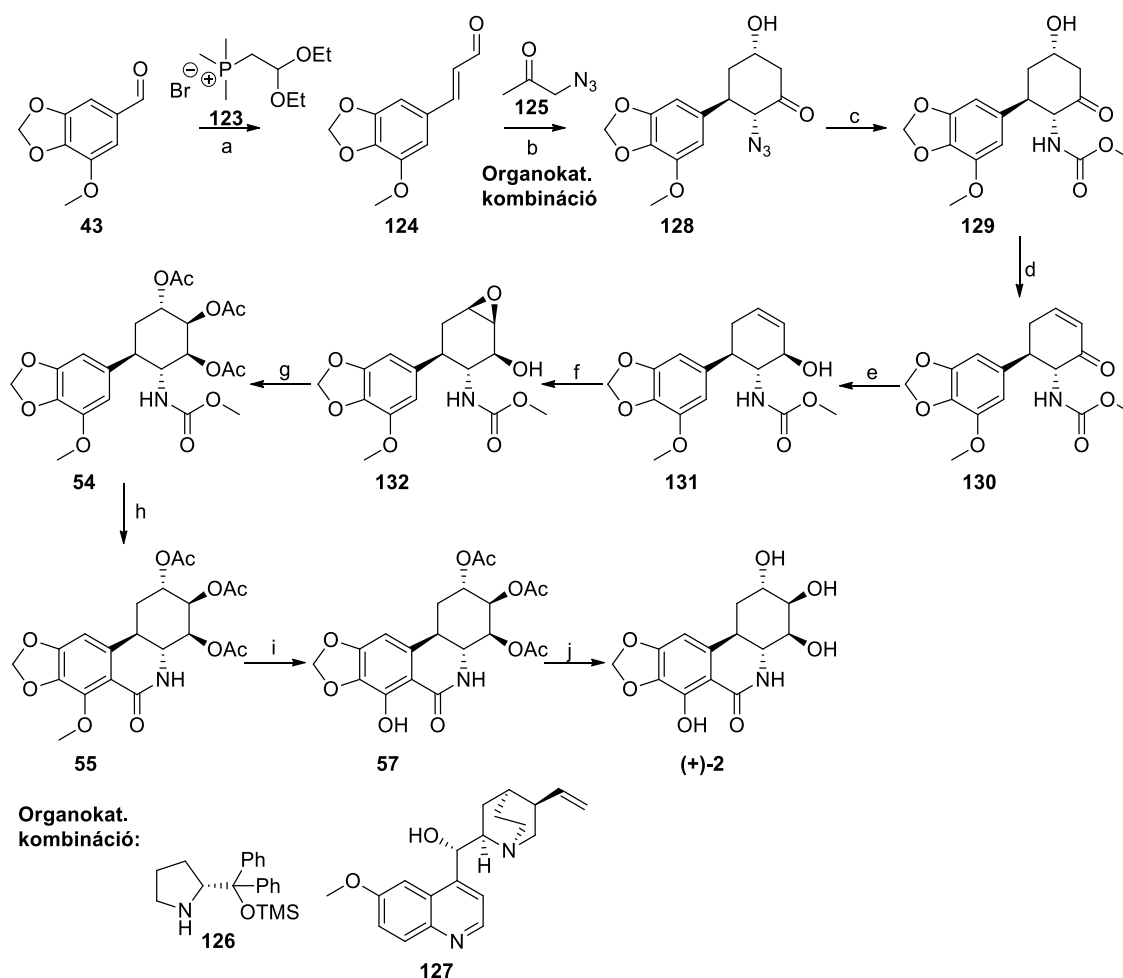


17. ábra: Reagensok és körülmények: (a) 1.) BuLi/hexán, toluol, -78 °C, 1,5 h; 2.) **104**, toluol, -78 °C, 1,5 h, 92%, 96:4 dr, 96:4 er; (b) KO<sup>t</sup>Bu, H<sub>2</sub>O, dioxán, reflux, 21 h, 90%, majd átkristályosítás (hexán – etil-acetát): 96:4 er→99:1 er, 90%; (c) 1.) DPPA, Et<sub>3</sub>N, 4Å molekulaszita, toluol, rt→reflux, 2 h; 2.) TMSCl, <sup>t</sup>BuOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 18 h, 2 lépés, 68%; (d) AcOH, THF, H<sub>2</sub>O, 80 °C, 17 h, 69%; (e) PhI(OAc)<sub>2</sub>, NaOH, CH<sub>3</sub>OH, rt, 2,5 h, 52%; (f) 1.) PPTS, aceton/H<sub>2</sub>O, reflux, 1,5 h; 2.) TBSCl, imidazol, DMF, rt, 4,5 h, 2 lépés, 79%; (g) LHDMS, Comins reagens (**100**), THF, -78 °C, 30 min→0 °C, 30 min, 92%; (h) Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, DIPEA, HCOOH, DMF, 60 °C, 80 min, 78%; (i) TBAF, THF, 0 °C→rt, 1 h, 95%; (j) **114**, DEAD, PPh<sub>3</sub>, benzol, rt, 20 min, 87%; (k) OsO<sub>4</sub>, NMO, THF/H<sub>2</sub>O, 33 h, 83%; (l) Ac<sub>2</sub>O, piridin, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1 h, 97%; (m) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C→rt, 30 min; (n) PhIO, TBAI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 1,5 h, 2 lépés 83%; (o) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-metilbut-2-én, THF/H<sub>2</sub>O, rt, 8,5 h, 96%; (p) 1.) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C→0 °C, 30 min, 71%; 2.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, rt, 1 h, 87%.

### 2.7.2.5. McNulty (2016): (+)-*transz*-dihidronarciklazin {(+)-2}

2016-ban McNulty kutatócsoportja aszimmetrikus szintézissel állította elő (+)-2-t Zika-vírus ellenességi vizsgálatokhoz miriszticinaldehidből (**43**) (18. ábra) [60].

Szintézisük során az azidoacetont (**125**) aszimmetrikus Michael-addícióját a Jørgensen-féle (*R*)- $\alpha,\alpha$ -difenil-2-pirrolidinmetanol-trimetilszilil-éter (**126**) és kinidin (**127**) organokatalizátorok kombinációja jelenlétében valósították meg kitűnő enantio-szelektivitással ( $ee > 99\%$ ). A tízlépéses, teljes szintézis során (+)-2-t 3,7%-os összhozammal kapták meg.

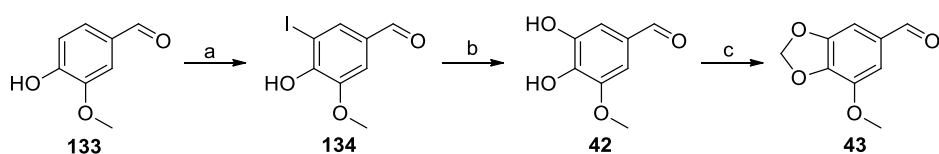


18. ábra: Reagensek és körülmények: (a) **123**, NaH, THF, rt, 24 h, 82%; (b) **126**, kinidin (**127**), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 48 h, 58%,  $ee > 99\%$ ,  $dr > 20:1$ ; (c) H<sub>2</sub>, 10%-os Pd/C, dimetil-dikarbonát, CH<sub>3</sub>OH, rt, 10 h, 74%; (d) MsCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3 h, rt, 88%; (e) Li<sup>t</sup>BuO)AlH, THF, 0 °C → rt, 2 h, 82%; (f) 70% mCPBA, dioxánbenzol, rt, 12 h, 55%; (g) 1.) NaOBz, H<sub>2</sub>O, 100 °C, 18 h; 2.) Ac<sub>2</sub>O, piridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12 h, 2 lépés, 72%; (h) Tf<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → rt, 16 h, 61%; (i) TMSCl, KI, AcN, 1 h, 60 °C, 63%; (j) NaOCH<sub>3</sub>, THF, 0 °C → rt, 1 h, 95%.

A szintézis kulcslépése a miriszticinaldehid Wittig-reakciójában előállított **124** fahéjaldehidanalagon azidoacetonnal (**125**) organokatalizátorok kombinációja jelenlétében végrehajtott *szin*-szelektív Michael-aldol reakciója volt. Az azidot dimetil-karbonát

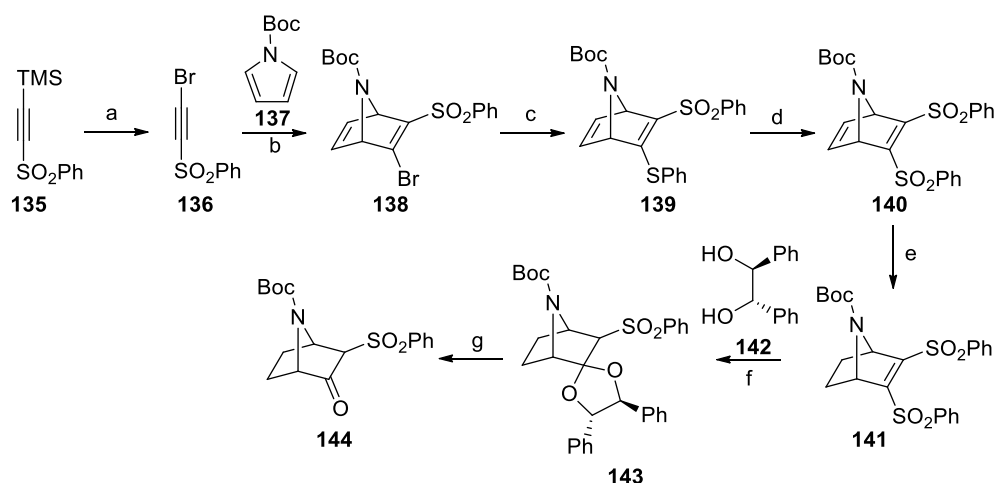
jelenlétében végzett hidrogénezéssel **129** karbamáttá alakították, majd az oxocsoportot vízeliminációt követően szelektíven ekvatoriális térállású allil-alkohollá (**131**) redukálták. Ezt követően a molekula kettős kötését kívánták oxidálni, viszont az ekvatoriális térállású hidroxilcsoport jelenléte jelentősen megnehezítette a *m*-CPBA-val végzett epoxidációt, fő melléktermékként visszaoxidálva az alkoholt ketonfokig. A reakciókörülmények optimalizálásával McNulty és munkatársai 55%-os termeléssel jutottak hozzá a megfelelő  $\beta$ -epoxidhoz (**132**) a keton melléktermék visszaforgatásával együtt. Az epoxid felnyitását követően a célterméket Studer szintéziséhez hasonlóan kapták meg. Az ötletes és kevés szintézislépést felvonultató szintézissor egyetlen hátrányának a **128** azidszármazék előállítását és izolálását emelném ki. A szerzők külön felhívják a figyelmet az azidoaceton adagolására a reakció kezdeti szakaszának hevessége miatt.

Megjegyzendő, hogy a szintézis kiinduló anyagának tekintett, a kereskedelemben magas áron hozzáférhető miriszticinaldehid (**43**) vanillinból (**133**) 3 lépésben előállítható 56,3% termeléssel [121–123], vagy a fentebb bemutatott módon, 5-bromvanillinból (**41**) két lépésben 58,8% termeléssel (19. ábra).



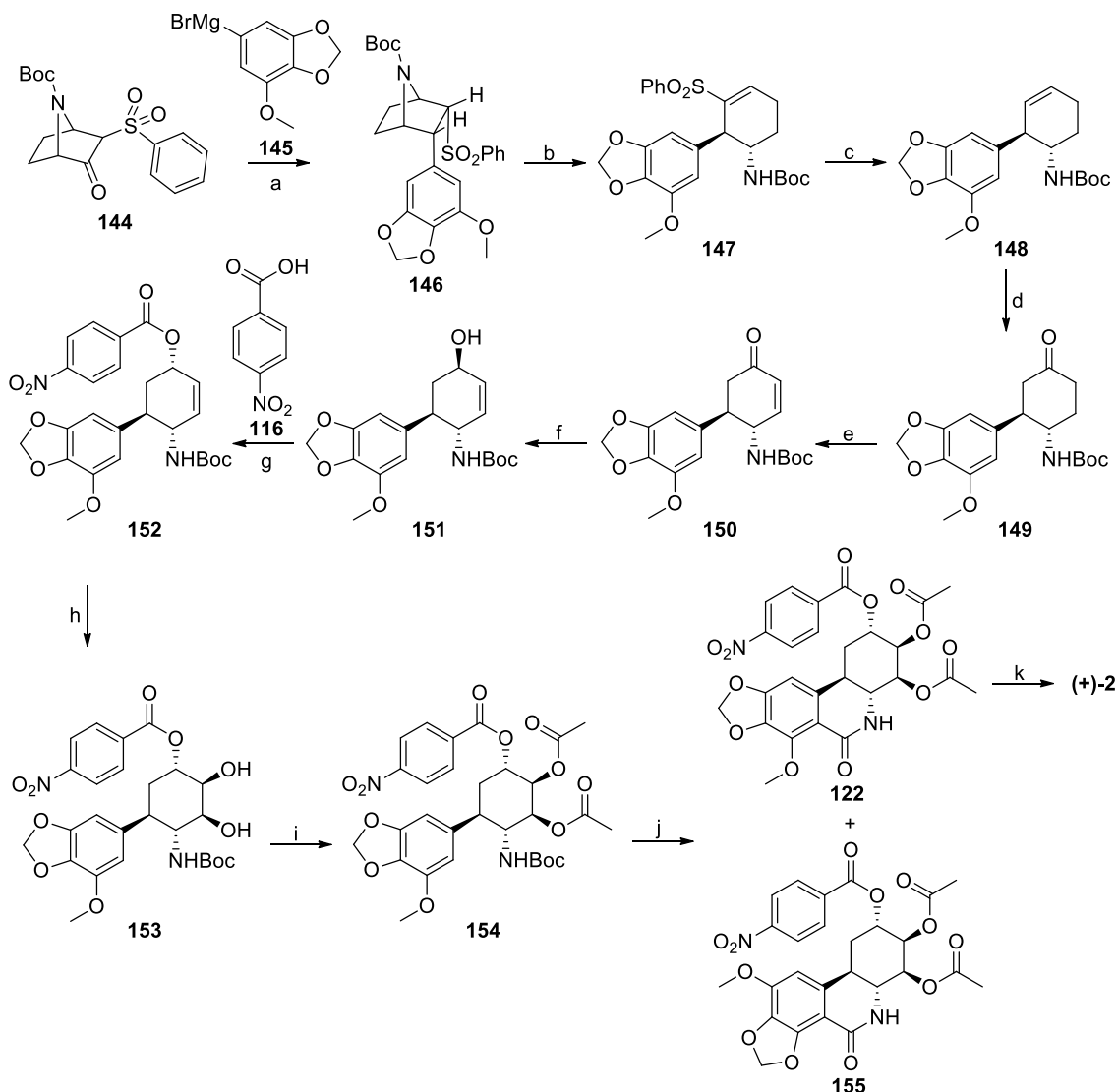
19. ábra: Reagensok és körülmények: (a)  $I_2$ , KI,  $NaHCO_3$ ,  $H_2O$ , rt, 3 h, 86%; (b) 20%  $NaOH/H_2O$ ,  $CuSO_4$ , reflux, 20 h, 91%; (c)  $CH_2Br_2$ , CuO,  $K_2CO_3$ , DMF, 140 °C, 4 h, 72%.

#### 2.7.2.6. Pandey (2018): (+)-*transz*-dihidronarciklazin {(+)-**2**}



20. ábra: Reagensok és körülmények: (a) NBS,  $AgNO_3$ , acetone, rt, 30 min, 96%; (b) **137**, toluol, 90 °C, 24 h, 78%; (c)  $PhSH$ , NaH, THF, rt, 96%; (d) *m*CPBA,  $CH_2Cl_2$ , 72%; (e)  $H_2/Pd/C$ ,  $CH_3CN$ , 97%; (f) **142**, NaH, THF, 0 °C, 2,5 h, 85%; (g)  $H_2$ , Pd/C,  $CH_3COOH$ , 4 bar, 24 h, 70%.

A legfrissebb irodalmi szintézist Pandey és kutatócsoportja publikálta 2018-ban [124]. Szintézisük egyik kiinduló vegyületének a **135**-ből 7 lépésben 29,9% termeléssel előállítható (+)-7-azabicyclo[2.2.2]heptanon-származékot választották (**144**) [125–129], amit a 20. ábrán látható módon állítottak elő.



21. ábra: Reagensok és körülmények: (a) (I) NaH,  $\text{Ts}_2\text{O}$ , THF, 0 °C, 30 min, (II) **145**, CuI (5 n/n%), THF, rt, 12 h, (III)  $\text{H}_2$ , Pd/C, metanol, gyors kevertetés, rt, 12 h; (b)  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ , THF, 0 °C → rt, 6 h, 4 lépés 69%; (c) Na-naftalinid, THF, -78 °C, 5 min, 93%; (d)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 1,4-benzokinin, acetonitril/víz (7:1), rt, 24 h, 54% konverzió; (e) (I) LDA, THF, 0 °C, majd TMS-Cl, 30 min, (II) IBX.MPO, DMSO, piridin, rt, 1 h, 2 lépés 67%; (f)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , metanol, 0 °C, 10 min, 99%; (g) **116**, DIAD,  $\text{PPh}_3$ , THF, rt, 24 h; (h)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ , NMO, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , rt, 24 h, 2 lépés 98%; (i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , DMAP, piridin, 0 °C, 1 h; (j)  $\text{TiF}_2\text{O}$ , 2-klórpíridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -84 °C, 20 perc, majd  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , -84 °C → rt, 12 h, (regioizomerek aránya 7:1) 2 lépés 67%; (k) (I)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 1 h, (II)  $\text{NaOCH}_3$ , metanol, 30 min, rt, 83%.

Másik kiinduló anyaga az *o*-vanillinből (**58**) három lépésben megkapható brómvegyületből (**61**) készített **145** Grignard-reagens volt, amelyekből réz(I)-jodid jelenlétében Michael-addíciót hajtottak végre, és az ezt követő regio szelektíven végbe-

menő hidrogénezéssel jutottak **146**-hoz. Az így kialakított vegyületből 10 lépésben, 12,7% össztermelést elérve [124] kapták meg a (+)-**2**-t. A több lépésben előállítható **144** előállítását is figyelembe véve a szintézis **135**-ből 3,8% össztermeléssel valósítható meg (21. ábra).

A szintézis során **146** biciklust anionos átrendeződéssel felnyitották, majd nátrium-naftaliniddal deszulfonálták. A **148** ciklohexént rézmentes Wacker-oxidációval **149** ciklohexanonná alakították. **149** dehidrogénezését két lépésben hajtották végre. Először **149**-ből szilil-enol-étert képeztek, amelyet jodoxibenzol 4-metoxipiridin-*N*-oxid komplexével oxidálva **150** enonhoz jutottak. Ezt követően szintézisüket az általunk 2016-ban publikált ( $\pm$ )-**2** szintéziséhez [130] hasonlóan fejezték be.

## 2.8. Enantioszelektív organokatalízis

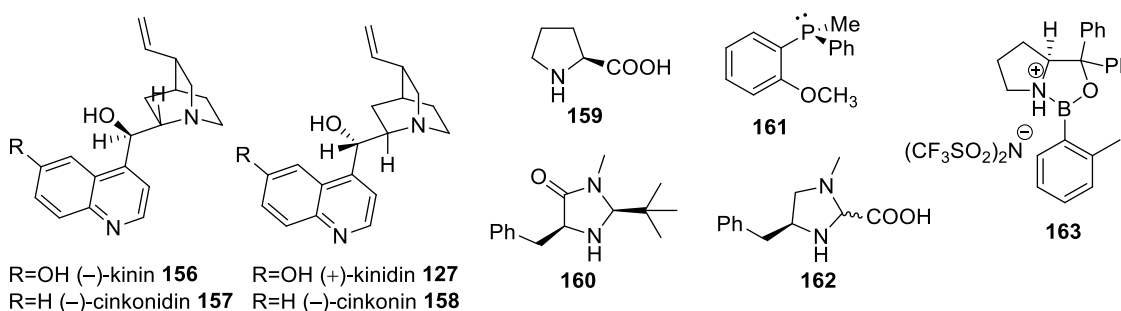
Ahogy az előző fejezetből láthattuk, **2** előállítását a legtöbb kutatócsoport enantioszelektíven hajtotta végre, hiszen az is nyilvánvalóvá vált, hogy az alkaloid enantiomerek közül (+)-**2** a hatásosabb. Ezek kidolgozására során általában az első aszimmetrikus szénatom kiépítését enantioszelektív organokatalizátor alkalmazásával végezték el. A módszer meglepő módon igen újkeletű, hiszen virágkorát az ezredforduló során élte, bár régóta ismert volt. Az első enantioszelektív organokatalitikus reakciót 1912-ben Bredig és Fiske írta le, akik enantioszelektív ciánhidrin-szintézist valósítottak meg kinin- (**156**), illetve cinkonin-katalízissal (**157**) [131,132]. Ezt követően 1998-ig a témában alig jelent meg közlemény, kivételt ez alól a Hajós–Parrish-féle L-prolinkatalizált aszimmetrikus ciklizációs reakció leírása jelentett [133,134]. Az ezredfordulón felismerve az enantioszelektív organokatalízisben rejlő előnyöket, ugrásszerűen megnövekedett a témával foglalkozó közlemények száma.

Organokatalízis definíció alatt olyan viszonylag kis molekulatömeggel rendelkező, egyszerű szerkezetű szerves molekulákat értünk, amelyek szubsztöchiometrikus mennyiségben képesek egy adott transzformációt katalizálni [135]. Organokatalizátor lehet királis és akirális (pl. DMAP) molekula egyaránt [136].

Az organokatalitikus reakciók előnye az elődjeinek számító királis átmenetifém komplexekkel, valamint az enzimtranszformációkkal szemben, hogy a katalizátor általában természetes forrásból kinyerhető (aminosavak, cinkona-alkaloidok), általában nem drágák, nem toxikusak, levegőre, vízre nem érzékenyek, sőt az irodalomban találunk példákat vízben kivitelezett organokatalitikus reakciókra is [137]. Továbbá a reakciók enyhe körülmények között játszódhatnak le, feldolgozásuk egyszerű, valamint az

organokatalizátorok szilárd hordozóhoz kötése is megoldható, így könnyen visszanyerhetők a reakcióelegyből [135].

A leggyakrabban használt enantioszelektív organokatalizátorok közé tartoznak a cinkona alkaloidok (**127**, **156-158**) és származékaik, az L-prolin (**159**) és származékai, valamint más aminosav-származékok, például a Jørgensen és munkatársai által L-fenilalaninból kialakított imidazolidin-típusú organokatalizátor (**162**, 22. ábra), de megemlíthető a bórtartalmú CBS-katalizátor (**163**) is [136]. Ezenkívül számos szintetikus nitrogén-, illetve foszfortartalmú vegyületet is sikerrel alkalmaztak organokatalitikus reakcióban [138].



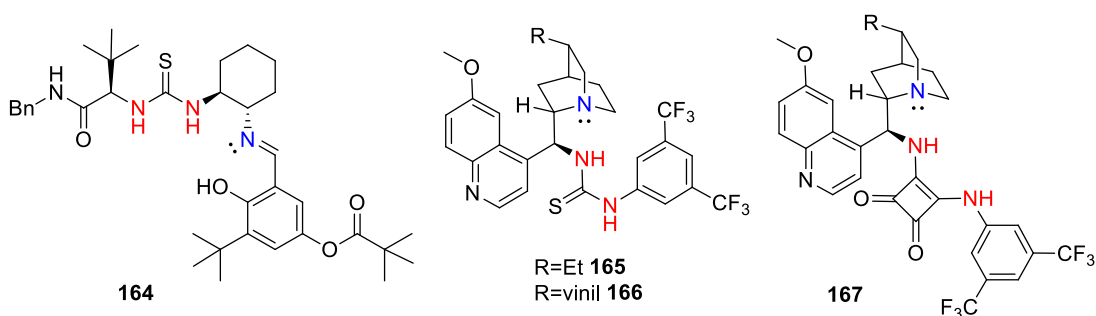
22. ábra: Gyakran használt organokatalizátorok

Organokatalizátorokat már több mint 130 féle reakcióhoz használtak. E reakciókban a katalizátorok különféle aktivációs módokon fejtették ki hatásukat. Eszerint megkülönböztetjük az organokatalizátorok imínium, az enamín, a SOMO, a hidrogénhid, az ellenion katalízis elvén működő aktivációs módjait [133]. Ezen kívül valósítottak már meg organokatalitikus reakciókat királis Brønsted-savakkal is [139], valamint az irodalomban találunk leírásokat organokatalitikus fázisztranszfer-katalízis kivitelezésére is [138]. Jelen dolgozatban terjedelmi okok miatt bővebben csak a számomra gyakorlati szempontból fontos katalitikus módokkal foglalkozom:

*Imínium katalízis:* Az imínium katalízis volt az első alkalmazott organokatalitikus stratégia. MacMillan és kutatócsoportja részletesen tanulmányozta az imínium-köztiterméken keresztül lejátszódó reakciókat [140]. Megfigyelve, hogy a szekunder aminok karbonilvegyületekkel alkotott reverzibilis imíniumvegyületei azok LUMO-energiájának csökkenése révén aktiválttá válnak különféle reakciók (pl.: Knoevenagel-kondenzáció, konjugált addíciók) végrehajtására, elsőként hajtott végre imíniumkatalizált cikloaddíciós reakciókat királis szekunder aminok felhasználásával [141]. A királis szekunder aminok által nyújtott imíniumkatalízis, valamint királis indukció magyarázta a királis szekunder aminok organokatalizátorként történő alkalmazását. Általában olyan reakciók aktiválásához használják, amelyekhez hagyományos

esetben Lewis-sav katalízist alkalmaznak. Ilyen katalizátorok közé tartozik a MacMillan-féle imidazolidinon organokatalizátor (**160**) is. Ezt az aktiválási módot alkalmazzák konjugált Friedel–Crafts-reakciókban, konjugált aminációkban, valamint ciklopropilezési reakciókban is [133].

*Bifunkciós organokatalizátorok:* Igen kedvelt katalizátorok az organokatalitikus reakciók kivitelezése során a bifunkciós organokatalizátorok, amelyek két részből tevődnek össze. A katalizátor egyrészt tartalmaz egy H-híd donor egységet, amely az elektrofil heteroatomjával kialakított H-hidak képzése által elektrofil aktivációt biztosít, míg a molekula más részén Lewis-bázis centrum található, amely viszont a nukleofil aktivációjában és térbeli elhelyezkedése miatt annak koordinációjában is szerepet játszik [142,143]. Ilyen organokatalizátorok közé tartoznak a Jacobsen csoportja által használt tiokarbamid-típusú organokatalizátorok (**164**) [144], amelyek a cinkona alkaloidok körében is ismeretesek (**165**, **166**) [145,146], vagy a szkvaramid-típusú (**167**) [147] cinkona alkaloid organokatalizátorok (23. ábra).



23. ábra: Bifunkciós organokatalizátorok. (piros: H-donor centrum, kék: Lewis-bázis centrum)

Az organokatalitikus reakciók jövőjét jelentő zöldkémiai előnyökhöz tartozik, hogy ma már ismeretesek oldószermentes körülmények között végrehajtott reakciók is. Az egyik stratégia ilyenkor, hogy – amennyiben lehetséges – a reagens feleslegében hajtják végre a reakciót. Ez bár kevésbé környezetbarát megoldás, ennek ellenére már egyre kisebb feleslegű reagenssel eredményesen kivitelezett reakciókról is születtek publikációk. Ez azért is érdekes, mert az alkalmazott oldószer is befolyással lehet az organokatalitikus reakció kihozatalára, illetve enantioszelektivitására. Mindemellett megvalósítottak már golyósmalomban is organokatalitikus reakciót jó termeléssel és enantioszelektivitással [137].

### III. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

#### 3.1. Célkitűzések

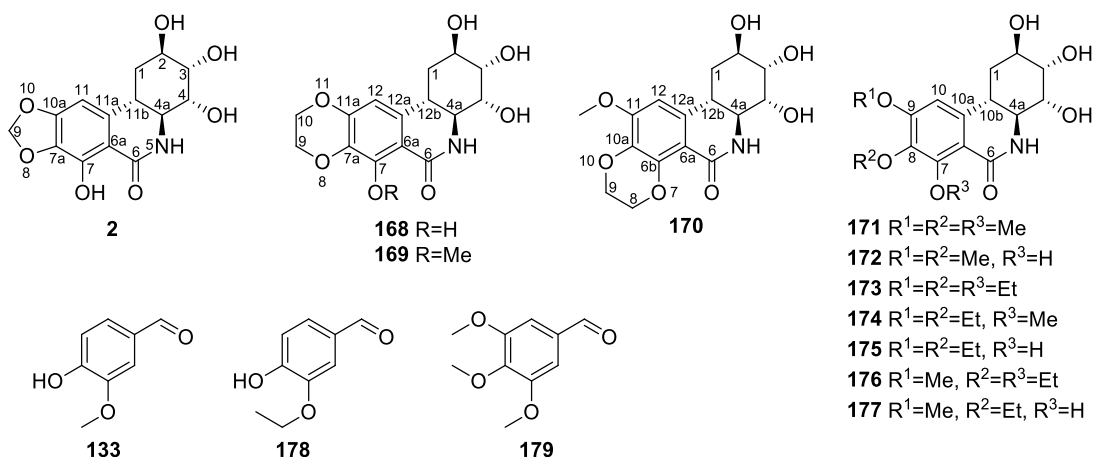
Az előző, *Irodalmi áttekintés* 2.7-es alfejezetében ismertetett irodalmi szintézisek konklúziója alapján elsődleges célunk a *transz*-dihidronarciklazin (**2**) szintézisének olcsó, könnyen hozzáférhető kiinduló vegyületből kiinduló, jól méretnövelhető szintézisének kidolgozása volt.

Láthatóan az irodalmi áttekintésben leírt totálszintézisek során az egyes kutatócsoportok **2** racém, illetve enantioszelektív előállítására szép és ötletes szintézissorokat dolgoztak ki. Fő szempontnak általában a gazdaságosságot, valamint méretnövelhetőséget vették alapul, így ebből az aspektusból tárgyalták a szintézissorokat. Nem szabad ugyanakkor megfeledkeznünk ezen totálszintézisek néhány olyan sajátosságáról, amely jelentősen nehezítheti méretnövelhetőségüket. Így például az ismertetett reakciósorok szinte mindegyike tartalmazott  $-78\text{ °C}$ -on lejátszódó reakciókat, ezenkívül az egyes szintézis intermedierek gyakori oszlopkromatográfiás izolálása, megnehezíti a méretnövelhetőséget. Továbbá nem egyszer drága katalizátorokat alkalmaztak. Szintézisünk megtervezésekor igyekeztünk ezeket a szempontokat figyelembe venni. Az irodalom tanúsága alapján az alkaloid A-gyűrűjének szerkezetmódosítása látszott kézenfekvőnek, mivel e szerkezeti elem módosításával viszonylag kevesen foglalkoztak, így ennek hatástani szerepe még nem tisztázott.

Megfontolásunk tehát az volt, hogy elsődlegesen teljes szintézist dolgozzunk ki a racém *transz*-dihidronarciklazin  $\{(\pm)\text{-2}\}$  előállításához, amely kiindulópontja lehet egy enantioszelektív totálszintézisnek.

Az enantioszelektív teljes szintézis megvalósítása után a molekula A-gyűrűjének módosításával – amellyel az irodalom tanúsága szerint a korábbi szerzők nem, vagy alig foglalkoztak – különféle dialkiloxi-hidroxi, illetve trialkiloxi analogont kívántunk előállítani racém, illetve enantioszelektív módon, valamint megkíséreltük a 6+5-tagú benzodioxolgyűrű 6+6-tagú dihidrobenzodioxin-gyűrűvel történő helyettesítését. A szintetizált vegyületek hatáserősségét ezek után *in vitro* tumor sejtvonalakon kívántuk tesztelni. A biológiai vizsgálatok eredményeinek konklúziójaként pedig a kapott adatokból szerkezet–hatás összefüggéseket szándékoztunk levonni.

Doktori munkám során ezáltal a *transz*-dihidronarciklazin (**2**) teljes szintézise mellett további 10 származékának racém, illetve enantioszelektív szintézisét tűztem ki célul, amelyek szerkezetét 24. ábrán összefoglalva vázoltam fel.



24. ábra: Az előállított analogonok, és a szintézisek kiinduló anyagainak szerkezete

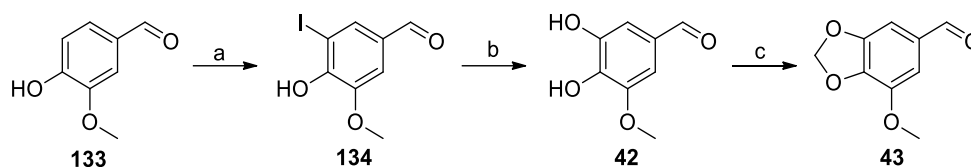
A szintézisek felépítéséhez kiinduló anyagokként a szintézishez az édesiparban nagy mennyiségben felhasznált olcsó vanillint (**133**), illetve egy metilénecsoporttal hosszabb homológját, az etilvanillint (**178**), valamint a fontos gyógyszeripari alapanyagként számontartott trimetoxibenzaldehydet (**179**) szándékoztam alkalmazni. A célul kitűzött előállítások közös jellemzője volt a lineáris szintézisúton az A→AC→ABC gyűrűkialakítási stratégia.

### 3.2. A racém *transz*-dihidronarciklazin {(±)-**2**} teljes szintézisének kidolgozása

Szintetikus munkám első célja **2** racém szintézise volt. Kiinduló vegyületnek a vanillint (**133**) választottam. A vanillin (**133**) olcsó, könnyen hozzáférhető alapanyag köszönhetően az élelmiszeripari felhasználásának, ahol különféle édesipari termékek aromaanyagaként nagy mennyiségben használatos. A fehér színű kristályos anyagot ma már nem elsősorban a vanília növény (*Vanilla planifolia*) terméséből nyerik ki, hanem részben szénhidrogénipari, részben szénhidrát-típusú mezőgazdasági melléktermékek-ből állítják elő. A világon évente mintegy 12-15 ezer tonnát állítanak elő, így nagy mennyiségben rendelkezésre álló olcsó alapanyag.

A kidolgozandó szintézis első lépései során az aromás A-gyűrű megfelelő funkcionálizálása volt a cél. A vanillin (**133**) 5-ös helyzetben szelektíven jódózható enyhe körülmények között elemi jódval, KI és NaHCO<sub>3</sub> jelenlétében szobahőmérsékleten, vizes szuszpenzióban [121] majdnem kvantitatív (99%) termeléssel. A kapott 5-jódvanillint (**134**) ezután Altemöller és kutatócsoportja által leírt módon, 20%-os vizes NaOH oldatban, katalitikus mennyiségben vett CuSO<sub>4</sub> jelenlétében hidrolizáltam el 5-hidroxivanillinná (**42**) [122]. A reakció során melléktermékként kis mennyiségben dehalogéneződés játszódott le, és e módon visszakaptuk az első lépés kiinduló anyagát,

a vanillint (**133**). Hasonló tapasztalatokról számolnak be Banerjee és munkatársai is [148]. Emiatt a nyers 5-hidroxivanillin (**42**) terméket kétszeri, toluolból végzett átkristályosítással kellett tisztítani, így az igen tiszta **42**-t 68%-os kihozattal kaptam meg (25. ábra).

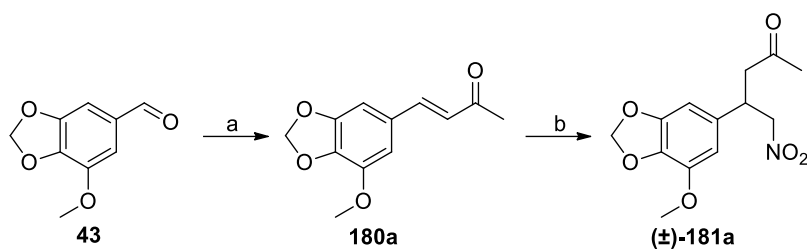


25. ábra: Reagensok és körülmények: (a)  $I_2$ , KI,  $NaHCO_3$ ,  $H_2O$ , rt, 3 h, 99%; (b) 20%  $NaOH/H_2O$ ,  $CuSO_4$ , reflux, 16 h, 68%; (c)  $CH_2Br_2$ ,  $CuO$ ,  $K_2CO_3$ , DMF, 100 °C, 2 h, 94%.

Ezután a benzodioxolgyűrű bezárása következett. Ezt Luo és munkatársai módszerének adaptálásával [123], metilén-bromid felhasználásával, DMF oldószerben, katalitikus mennyiségű  $CuO$  és  $K_2CO_3$  bázis jelenlétében végeztem el 94%-os termelést elérve. A reakció feldolgozásakor a szerzők leírásán módosítva, a szerves anyag kiszűrését követően az oldószer nagy feleslegét lepárolva és vízre öntve megfelelő tisztaságú miriszticinaldehid (**43**) vált ki, amely szárítás után további tisztítást nem igényelt.

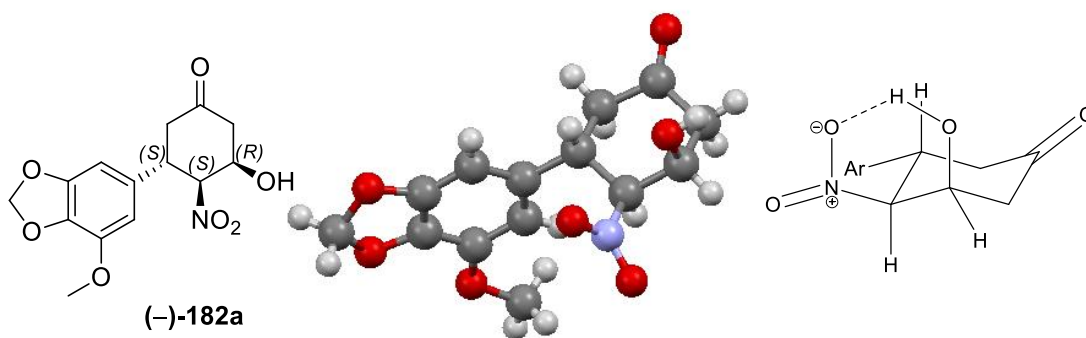
A kapott miriszticinaldehidet (**43**) ezután a megfelelő benzilidénacetonná (**180a**) alakítottam, amelyet aceton kondenzációjával valósítottam meg. A kondenzáció körülményeit megfontoltan kellett megválasztani az aceton kettős reakciókészsége miatt, hiszen mellékreakcióként előtérbe kerülhet a dibenzilidénacetone képződése. Ennek visszaszorítására a legegyszerűbb módon a tömeghatás törvényét szem előtt tartva a nagy acetonfelesleg tűnt a legkézenfekvőbbnek. Alkalmazható ezen felül még valamilyen segédoldószer is (pl. etanol), amely a rossz oldhatósággal rendelkező dibenzilidénacetone mellékterméket oldatban tartja, ezáltal megakadályozza a reakció egyensúlyának eltolódását. Az alkalmazott híg vizes szuszpenzió, valamint a nagy feleslegű acetone használata során főtermékként a monobenzilidénacetone származék keletkezett. A kis mennyiségű dibenzilidénacetontól és egyéb szennyezőktől a monoszármazékokat nagyvákuum-desztillációval tisztítottam meg jó termeléssel.

A megtisztított benzilidénacetone ezután Michael-addíció körülményei között reagáltattam nitrometánnal. Racém **2** előállításánál Walker [149] leírását alkalmaztam, amelyben a különféle benzilidénacetonek és nitrometán forró, vízmentes metanolos oldatához csepegtetve adagolták a nátriumból és metanolból készített nátrium-metoxid metanolos oldatát. A keletkezett nitropentanont  $\{(\pm)\text{-181a}\}$  módon a reakcióelegy bepárlását követő metanolos eldörzsöléssel kaptam meg közepes termeléssel (54%, 26. ábra).



26. ábra: Reagensek és körülmények: (a) aceton, NaOH, H<sub>2</sub>O, rt, 20 h, 67% (desztilláció után); (b) CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, NaOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH, reflux, 5,5 h, 54%.

A következő lépés a tervezett célmolekula C-gyűrűjének bezárása volt. Ezt Claisen–Henry-reakcióval végeztem etil-formiáttal, vízmentes dietil-éterben, száraz nátrium-metoxid bázis jelenlétében, Walker módszere alapján 54%-os termeléssel [149]. A reakció diasztereoselektivitása e lépésben a következő megállapításokkal magyarázható: a kialakuló ciklohexán gyűrű aromás szubsztituense az energetikailag kedvező ekvatoriális térállást foglalja el, így a nagy térkitöltésű szomszédos nitrocsoport is igyekszik tőle a legnagyobb távolságot felvenni. Ez akkor valósul meg, amikor ekvatoriális térállást vesz fel. Mindeközben a kialakuló hidroxilcsoport hidrogénje a nitrocsoport oxigénjével hidrogénhidat alakít ki, és ez a kölcsönhatás meghatározza a gyűrűzáráskor a hidroxilcsoporthoz kapcsolódó szénatom konfigurációját. Ezt jól bizonyítja a nitrociklohexanolonok NMR-spektrumában az alifás hidroxilcsoport kémiai eltolódásához képest szokatlanul nagy, 6 ppm körüli szingulett csúcs megjelenése, ami a kelát kötésben lévő hidrogén jelenlétére utal.

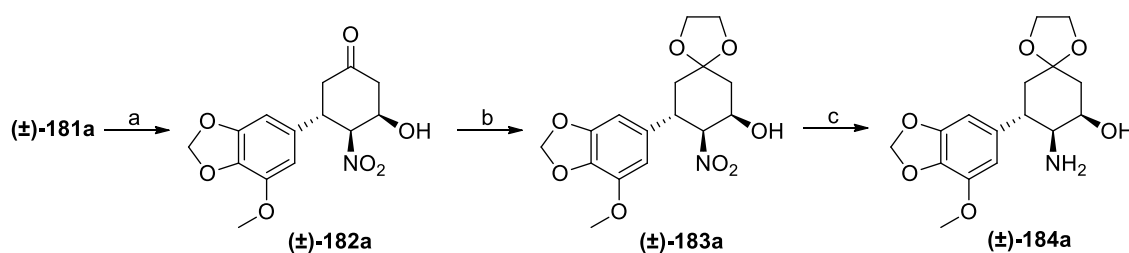


27. ábra: (-)-182a szerkezeti ábrája

Az enantioszelektív szintézis során előállított nitrociklohexanolon {(-)-182a} egykristály röntgendiffrakciós vizsgálata alapján kapott szerkezeti ábrán (27. ábra) szemléletesen is bemutatható a szubsztituensek fent magyarázott ekvatoriális–ekvatoriális–axiális térállása.

A nitrocsoportot ezután aminná kellett redukálnom. A redukció során keletkező amin azonban az oxocsoporttal Schiff-bázis képződés közben könnyen reagálhatott

volna, ezért az oxocsoportot először védeni kellett. Ez legkönnyebben ketáلكépzéssel valósítható meg. A ketáلكépzést hagyományos módon etilénlikollal, savkatalízist alkalmazva, benzol, illetve toluol oldószerben, a reakció során refluxhőmérsékleten, a keletkező vizet azeotróp desztillációval eltávolítva hajtják végre. Esetemben ez azonban valószínűleg a  $(\pm)$ -**182a** vegyület érzékenysége, valamint az oxocsoport melletti  $\alpha$ -szénatomon lévő savas karakterű hidrogén jelenléte miatt a savas közegben protonált hidroxilcsoport kihasadása miatt kátrányosodáshoz vezetett, ezért enyhébb körülményekre volt szükség. Ekkor a ketáلكépzést etilénlikollal, vízmentes acetonitrilben, kristályvízmentes oxálsav katalízissel szobahőmérsékleten hajtottam végre 4–5 nap alatt, kitűnő termeléssel (90%). A védett terméket  $(\pm)$ -**183a** ezután katalitikus hidrogénezéssel alakítottuk tovább. A hidrogénezést autoklávban végeztük, metanol oldószerben, a tanszéken kifejlesztett, 10%-os Pd/C katalizátorral (Selcat Q [150]), 12–14 bar nyomáson. A korábbi tapasztalatoknak megfelelő [151] 60 °C-on végzett hidrogénezés azonban esetünkben nem hozott eredményt, az aminszármazék  $(\pm)$ -**184a** csak kis termeléssel volt előállítható. A katalizátorról leoldott anyag azonban NMR spektroszkópiás vizsgálat alapján teljes mértékben a  $(\pm)$ -**183a** nitroketál volt. Ennek alapján azt feltételeztük, hogy a kiinduló anyag olyan erősen kötődött a katalizátor felületéhez, hogy dezaktiválta azt. Ezért a hidrogénezést az egyébként viszonylag magas, 80 °C-os hőmérsékleten végezve jutottunk a megfelelő aminoketálhoz kvantitatív termeléssel (28. ábra).

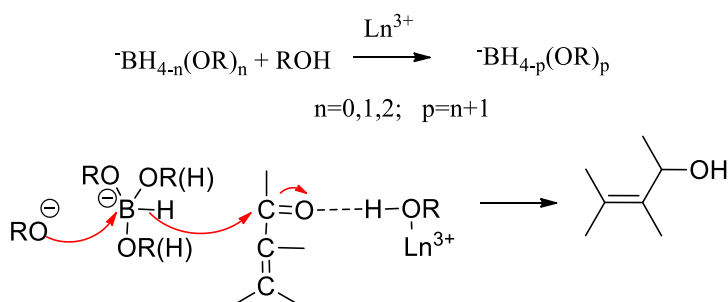


28. ábra: Aminoketálok előállítása. Reagensok és körülmények: (a) HCOOEt, NaOCH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, rt, 20 h, 54 %; (b) (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, (COOH)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, rt, 3 d, 90%; (c) H<sub>2</sub>, 10%-os Pd/C katalizátor (Selcat Q), CH<sub>3</sub>OH, 80 °C, 7 h, kvant.

Az így kapott aminoketált  $(\pm)$ -**184a** vizes–tetrahydrofurános közegben, NaOH jelenlétében klórhangyasav-metil-észterrel acileztem. A kétfázisú rendszer biztosította, hogy a reakció során kizárólag a nukleofilebb aminocsoport reagáljon a klórhangyasav-észterrel, így kitűnő termeléssel (99%) jutottam a megfelelő karbamáthoz  $(\pm)$ -**185a**, amelyet további tisztítás nélkül vihettem tovább. Ezután a ketál védőcsoportot *para*-toluolszulfonsav-monohidrát jelenlétében acetonban forralva távolítottam el. Mivel a keletkező nitrociklohexanon oxocsoportja melletti  $\alpha$ -helyzetű proton savas jellegű, így a

forralás körülményei között vízelimináció is lejátszódott, a megfelelő enont  $\{(\pm)\text{-186a}\}$  99%-os termeléssel eredményezve. A keletkező enont ezután jó termeléssel (96%)  $(\pm)\text{-187a}$  enollá redukáltam. Ehhez azonban a következőkben ismertetett speciális redukciót kellett alkalmaznom.

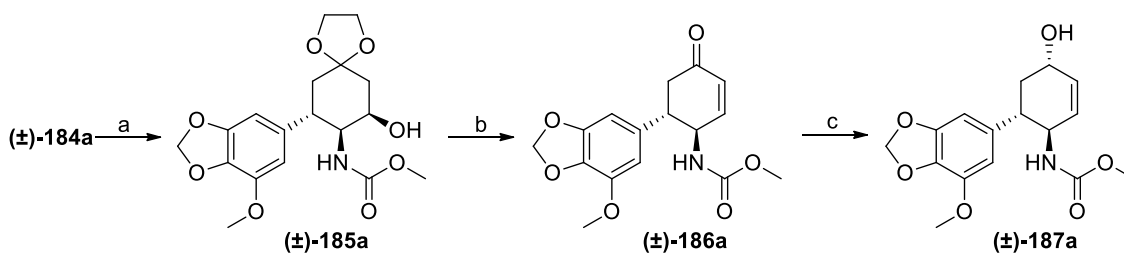
Ismeretes, hogy a ciklusos,  $\alpha$ -enonok redukciója  $\text{NaBH}_4$ -del a legtöbb esetben nem eredményez tisztán allil-alkohol terméket, hiszen a  $\text{NaBH}_4$  nem eléggé kemény nukleofil ahhoz, hogy csak a karbonilsoporton következzen be a hidridion támadása, ezáltal konjugált addícióra van lehetőség. A szelektív redukció problémájának megoldására Luche módszere terjedt el széles körben, aki a nátrium-borohidrides reakciót lantanidasók jelenlétében vizsgálta [152]. Legjobb eredményeit metanolos közegben cérium-klorid adagolásával érte el. Az általa leírt redukció lényege a lantanidasók kettős aktivációja: egyrészt az erős Lewis-sav karakterű lantanidák metanollal alkotott komplexei által növelik az elektrofilitást a karbonilsoporton, másrészt a lantanidák katalizálják a  $\text{NaBH}_4$  reakcióját metanollal. Az így létrejövő alkoxi-borohidridek pedig már keményebb nukleofilekként viselkednek [153]. A redukció mindemellett sztereoszelektív is, hiszen a kialakuló komplex megkönnyíti a kis méretű hidridionok axiális támadását (29. ábra).



29. ábra: A Luche-redukció mechanizmusa

Később Utimoto és munkatársai a Luche által legjobbnak ítélt  $\text{CeCl}_3$  katalízist a jelentősen olcsóbb  $\text{CaCl}_2$ -ra cserélve hasonlóan kitűnő regio szelektivitásról számoltak be [154]. A japán szerzők redukciós módszere – bár a reakció mechanizmusát nem írták le részletesen – valószínűsíthető, hogy a Luche által leírtak szerint játszódik le (szem előtt tartva, hogy a  $\text{CaCl}_2$  alkoholokkal hasonlóan könnyedén képez komplexet, ezért sem alkalmazható a szerves kémiai gyakorlatban ilyen esetekben szárítószerként).

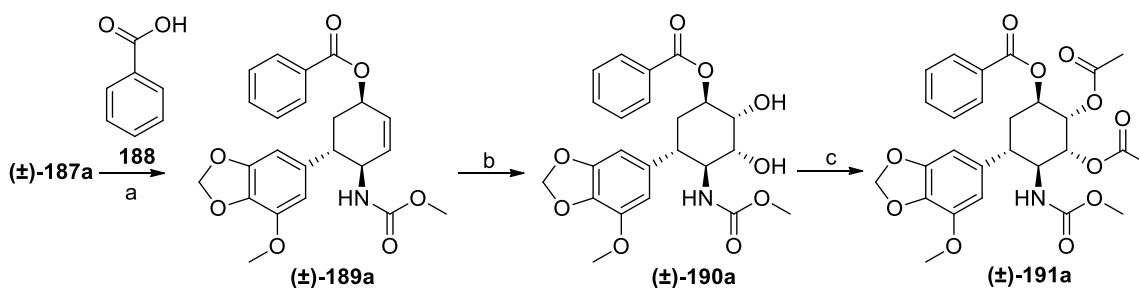
A redukció során viszont, amely nemcsak regio-, hanem sztereoszelektívnek is bizonyult, sajnálatosan a számomra szükségessé ellentétes térállású hidroxilsoportot eredményezett (30. ábra). Ennek átfordítására  $\text{S}_{\text{N}}2$  mechanizmusú reakcióra volt szükség, amely inverziót eredményez az érintett szénatomon.



30. ábra: Enolok előállítása. Reagensek és körülmények: (a)  $\text{ClCOOCH}_3$ ,  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ , THF, 2 h, 99%; (b)  $p\text{-TsOH}$ , acetone, reflux, 1 h, 99%; (c)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 0 °C, 2 h, 96%.

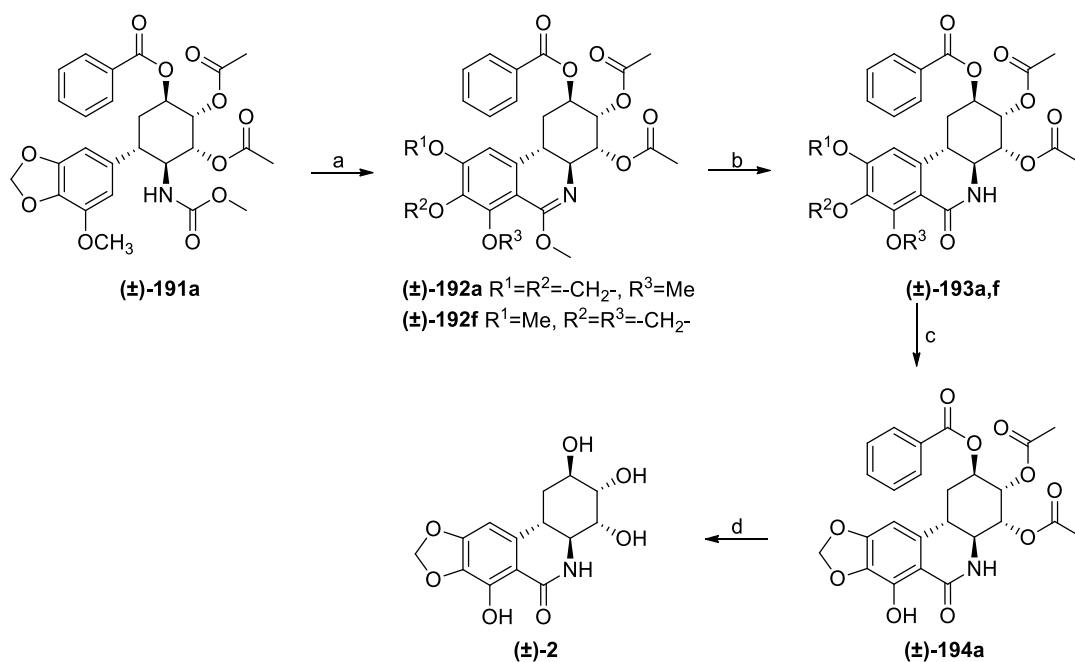
Legalkalmasabbnak erre a célra a Mitsunobu-reakció [155,156] bizonyult, amelynek során benzoessavval (**188**), DEAD és trifenilfoszfin jelenlétében axiális térállású benzoát-észtert  $\{(\pm)\text{-189a}\}$  képeztem. A nagy térkitöltésű benzoilcsoport, amely a későbbiekben védőcsoportként is jól funkcionált egyben, szelektivitást adott a következő reakciólépés során, amikor is a Sharpless-Upjohn oxidációs módszerrel [157], katalitikus mennyiségű ozmium-tetroxiddal, *N*-metilmorfolin-*N*-oxid oxidálószerrel a kettős kötés *cisz*-diollá  $\{(\pm)\text{-190a}\}$  volt oxidálható. Az oxidációt argon atmoszféra alatt vizes-tetrahidrofurános oldószerkeletben végeztem. A benzoilcsoport nagy térkitöltése miatt az ozmium-tetroxid támadása az ellentétes irányból valósul meg, így szelektíven a kívánt térállással rendelkező két *cisz*-állású hidroxilcsoportot sikerült kialakítani. A kapott szekunder hidroxilcsoportokat acetyl-kloriddal kevertetve szobahőmérsékleten diacetoxiszármazékká  $\{(\pm)\text{-191a}\}$  alakítottam, ezáltal védve a molekula B-gyűrűjének bezárása előtt (31. ábra).

Ezt követően a fenantridinváz kialakítása a kapott uretánból legegyszerűbb módon Bischler–Napieralski-reakcióval [158] végezhető el. Banwell és munkatársai [114] azonban a klasszikus Bischler–Napieralski-reakciót módosítva az esetben is szükséges savamid származékoknál kevésbé elektrofilebb karbamátokból valósították meg, amelynek során a szubsztrát mólnyi mennyiségére számított 5 ekvivalens trifluor-metánszulfonsav-anhidridet és 3 ekvivalens 4-(dimetilamino)piridint alkalmaztak.

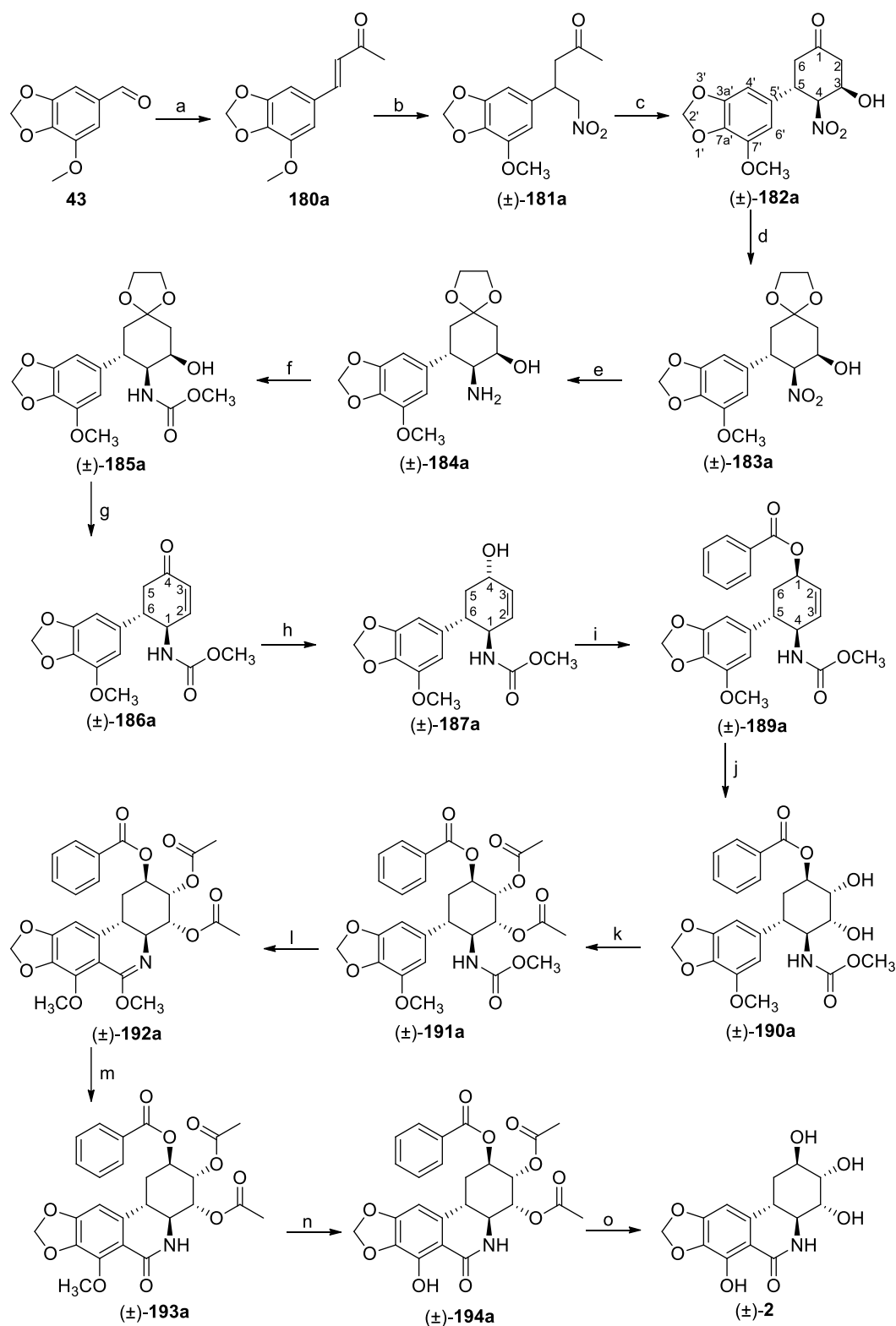


31. ábra: Diacetoxi-uretánok előállítása. Reagensek és körülmények: (a) **188**, DEAD,  $\text{PPh}_3$ , THF, rt, 4 h, 63%; (b)  $\text{OsO}_4$ , NMO, THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , Ar atmoszféra, rt, 24 h, 100%; (c)  $\text{AcCl}$ , rt, 24 h, 100%.

Az elektrofil szubsztitúciót a molekula aromás része szempontjából segíti a gyűrűzárási pozícióhoz képest *orto*-, illetve *para*-helyzetben lévő elektronküldő szubsztituensek jelenléte. Ennek hiánya korábbi tanszéki tapasztalatok alapján [159,160] lehetetlenné teszi az uretánokból történő gyűrűzárást a fent említett módon, így fenil-, illetve *p*-metoxifenil-származékokból mindezidáig nem sikerült Banwell módszere alapján fenantridonvázat kialakítani. A *meta*-szubsztituált aromás származékok gyűrűzárása esetén regioselektivitás figyelhető meg, hiszen a gyűrűzárás irányítási szabályai alapján [161] *para*-szubsztituált termék keletkezik a reakció során, *orto*-származék nem keletkezett izolálható mennyiségben [162]. Ugyanez igaz a diszubsztituált származék esetében is, hiszen ez esetben is *para*-helyzetben történt gyűrűzárás [163]. Más a helyzet triszubsztituált származékok gyűrűzárása esetében. Amennyiben az aromás gyűrű szimmetrikusan szubsztituált, csak egyféle termék keletkezhet. Különböző alkiloxicsoportokat tartalmazó származékok esetén, mint esetünkben, az öttagú dioxolángyűrűt tartalmazó szubsztituens esetében a regioizomerek 3:1 arányú elegye keletkezett a számomra nézve kedvező regioizomer javára. A gyűrűzárás elsődleges terméke a megfelelő metoxifenantridin-származék, amely a legtöbb esetben tisztán izolálható volt jó termeléssel. Az irodalomban azonban sok esetben a metoxifenantridineket nem izolálták, hanem 2 mólos vizes sósav oldattal tetrahydrofuranban azonnal laktámmá alakították [60,116,118].



32. ábra: A racém transz-dihidronarciklazin ((±)-2) előállításának végső lépései. Reagensek és körülmények: (a) Tf<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C→rt, 22 h, 99%; (b) 1.) 2M HCl/H<sub>2</sub>O, THF, rt, 21 h, 2.) AcCl, rt, 21 h, 92%; (c) TMS-Cl, KI, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C, 1,5 h, 50%; (d) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, THF, rt, 1 h, 99%.



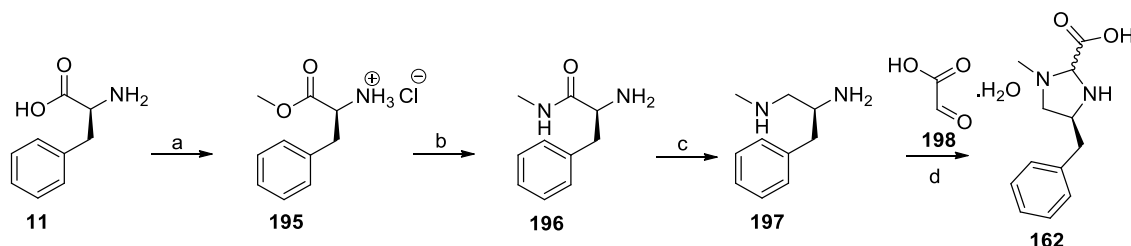
33. ábra: Reagensek és körülmények: (a) aceton, NaOH, H<sub>2</sub>O, rt, 20 h, 67% (desztilláció után); (b) CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, NaOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH, reflux, 5,5 h, 54%; (c) HCOOEt, NaOCH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, rt, 20 h, 54 %; (d) (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, (COOH)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, rt, 3 d, 90%; (e) H<sub>2</sub>, 10%-os Pd/C katalizátor (Selcat Q), CH<sub>3</sub>OH, 80 °C, 7 h, kvant.; (f) ClCOOCH<sub>3</sub>, NaOH/H<sub>2</sub>O, THF, 2 h, 99%; (g) *p*-TsOH, aceton, reflux, 1 h, 99%; (h) NaBH<sub>4</sub>, CaCl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 0 °C, 2 h, 96% ee 99%; (i) PhCOOH (**188**), DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, rt, 4 h, 63%; (j) OsO<sub>4</sub>, NMO, THF, H<sub>2</sub>O, Ar atmoszféra, rt, 24 h, kvant.; (k) AcCl, rt, 24 h, kvant.; (l) Tf<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C→rt, 22 h, kvant.; (m) 1.) 2M HCl/H<sub>2</sub>O, THF, rt, 21 h, 2.) AcCl, rt, 21 h, 92%; (n) TMS-Cl, KI, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C, 1,5 h, 48%; (o) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, THF, rt, 1 h, 99%.

Ugyanígy jártam el a racém *transz*-dihidronarciklazin {(±)-**2**} előállításánál, azonban ennél a reakciólépésnél sem sikerült a regioizomerek egymástól történő elválasztása. A laktám regioizomerelegyet ezután *in situ* TMS-Cl-ből és KI-ből képzett TMS-I-dal kezelve [119] hasítottam le a metil-éterként védett fenolszármazék metilcsoportját közepes termeléssel (50%). A reakció szelektíven csak a 7-es helyzetben metoxicsoportot tartalmazó regioizomer esetében ment végbe, a másik regioizomer érintetlen maradt, így oszlopkromatográfiásan könnyen izolálható volt a kívánt 7-hidroxiszármazék {(±)-**194a**}, amelynek a C-gyűrűn lévő védőcsoportjait Zemplén-féle kimerítő dezacilezéssel [164] kitűnő termeléssel (99%) eltávolítva állítottam elő a racém *transz*-dihidronarciklazint {(±)-**2**, 32. ábra} [130].

A kidolgozott szintézis során racém **2** szintézisét 18 lépésben 2,71%-os össztermeléssel valósítottam meg. A totálszintézis során a katalitikus mennyiségben használt, ám igen toxikus hatású ozmium-tetroxid alkalmazását leszámítva szélsőséges körülmények alkalmazására nem volt szükség, oszlopkromatográfiás tisztításra pedig csak két lépésnél volt szükség. A racém szintézis összefoglalását **43**-tól a 33. ábra mutatja be.

### 3.3. Az *ent-transz*-dihidronarciklazin (*ent*-**2**) enantioszelektív szintézise

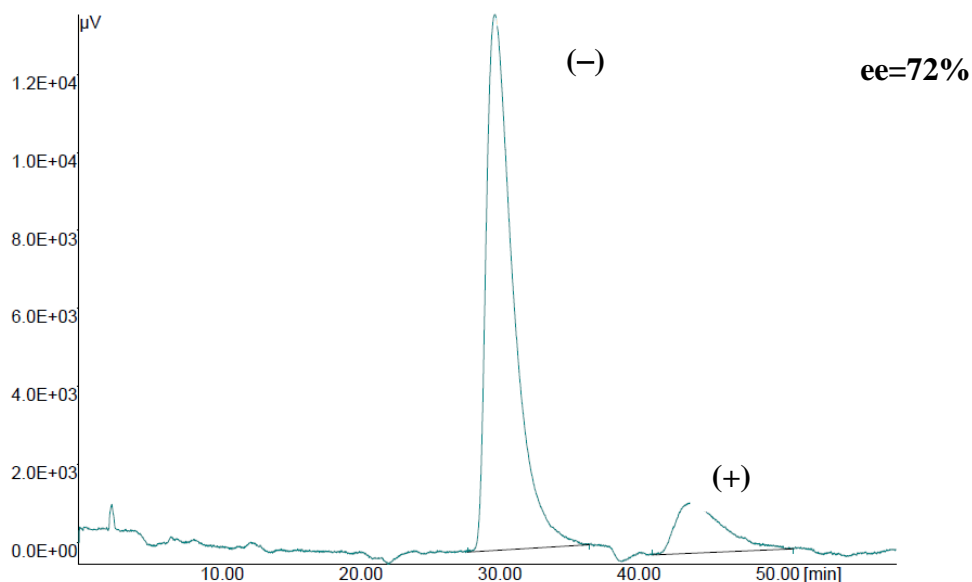
Doktori munkám további részében a kidolgozott racém végterméket eredményező szintézisút alapján igyekeztem **2** enantioszelektív szintézisét megvalósítani. Legkézenfekvőbb módszernek a Michael-addíció enantioszelektív körülmények közötti kivitelezése adódott, amelyet megfelelő organokatalizátor felhasználásával kívántam megvalósítani. Ennek során organokatalizátorként először a Tanszéken korábban már kitűnő enantiomerfelesleget biztosító Jørgensen-féle, L-fenilalaninból (**11**) kialakítható imidazolidinvázis katalizátort (**162**) [165] alkalmaztam, amelynek előállítása során az L-fenilalanint (**11**) sósavas metanolban 40 °C-on 4 órán keresztül kevertetve L-fenilalanin-metil-észter-hidrokloriddá (**195**) alakítottam (34. ábra).



34. ábra: A Jørgensen-féle organokatalizátor előállítása: Reagensek és körülmények: (a) HCl/CH<sub>3</sub>OH, 40 °C, 7 h, 83%; (b) CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>/EtOH, rt, 5 d, 82%; (c) LiAlH<sub>4</sub>, THF, reflux, 24 h, 74%; **198**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 22 h, 100%.

A kapott sósavas sót 5 napon keresztül metil-amint tartalmazó etanolban szobahőmérsékleten kevertetve a megfelelő monometil-amidot (**196**) kaptam meg, amelyet LiAlH<sub>4</sub>-del THF-ban 25 órán keresztül forralva a megfelelő diaminná (**197**) redukáltam. Az imidazolidingyűrűt tartalmazó organokatalizátort (**162**) ezután glioxil-sav-monohidráttal (**198**) diklórmétánban 22 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetve kaptam meg. A katalizátort a korábbi tanszéki gyakorlatnak megfelelően [166] az előállítás során közvetlenül kapott diasztereomer formában alkalmaztam (NMR alapján a diasztereomerek aránya 5:6 volt) 20 mol%-ban, oldószermentes körülmények között.

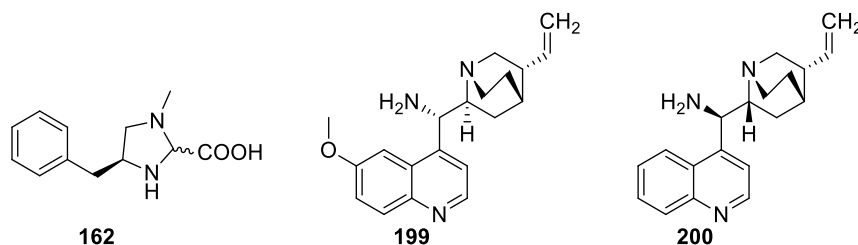
A reakció enantioszelektivitása azonban messze elmaradt várakozásainktól, hiszen a korábbi, piperonilidénacetonra történt >99%-os enantioszelektivitással rendelkező addíciót [151] a 7-es helyzetben metoxicsoportot tartalmazó miriszticilidénacetonra (**180a**) csupán 72%-os enantiomertisztasággal sikerült megvalósítanom 37%-os izolált termeléssel (35. ábra), és a terméket a további reakciólépésekbe továbbvive sem növekedett jelentősen az enantiomertisztaság a többségben lévő enantiomer javára. Ezek után figyelmünk a viszonylag könnyen hozzáférhető cinkona alkaloidok alkalmazása felé fordult (36. ábra), amelyek rendkívül széles körben alkalmazhatók enantioszelektív szintézisekben [167].



35. ábra: Nitrométán Michael-addíciója benzilidénacetonra Jørgensen-katalizátor (**162**) alkalmazásával

Az irodalmi részben ismertetett imínium katalízis elvén működő királis szekunder aminok jó enantioszelektivitást biztosítottak  $\alpha,\beta$ -telítetlen aldehidszármazékok esetén, viszont a sztérikusan zsúfolt  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok esetében a katalitikus hatásuk gyengébbnek mutatkozott [168]. A primer aminok használatáról azonban egyre

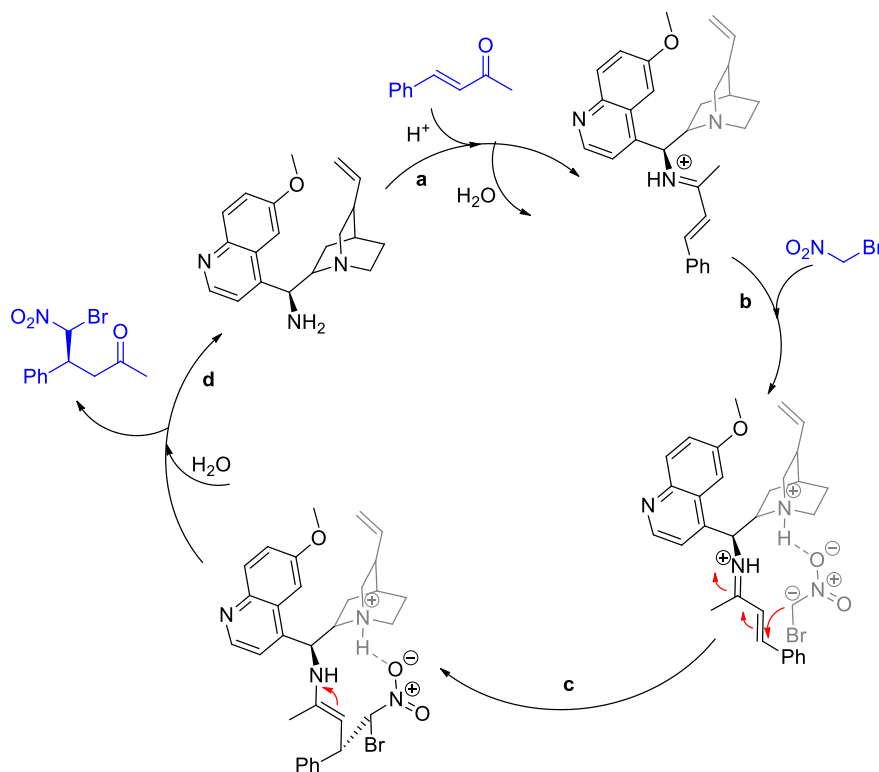
erőteljesebb enantioszelektivitási adatokat közöltek  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok esetében, így egyre inkább kedveltebbé vált a királis primer aminokkal történő organokatalitikus reakciók vizsgálata, amelyek között az egyik legígéretesebbnek a cinkona alkaloidok aminszármazékának aszimmetrikus szintéziseiben történő alkalmazása bizonyult.



36. ábra: Az alkalmazott organokatalizátorok szerkezete: Jørgensen-katalizátor (**162**), 9-amino(9-dezoxi)epikinin (**199**), 9-amino(9-dezoxi)epicinkonin (**200**)

Sok szerző a cinkona alkaloidok aminszármazékának karbamidját, tiokarbamidját vagy szkvaramidját mint bifunkciós organokatalizátorokat alkalmazta konjugált addíciók végrehajtására jó, illetve kiváló enantioszelektivitást elérve [145,146], azonban a szabad amin használatára valamilyen savas karakterű hozzátét alkalmazásával is akadt példa [169–172].

A reakció feltételezett mechanizmusát brómnitrometán esetén a 37. ábrán bemutatott módon magyarázták.



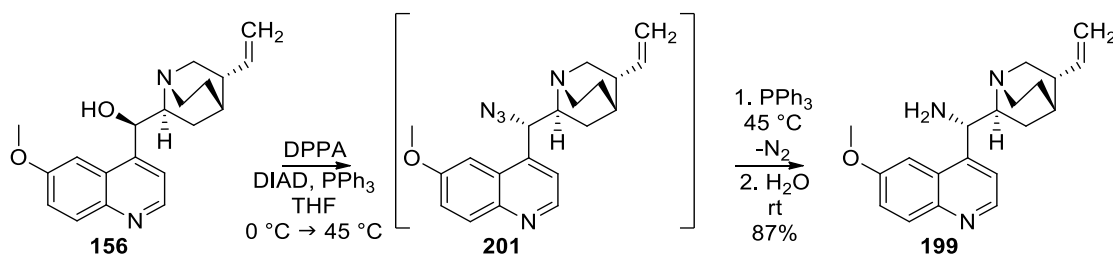
37. ábra: A 9-amino(9-dezoxi)epikinin organokatalitikus ciklusának feltételezett mechanizmusa

A 9-amino-*epi*-cinkona alkaloidok primer aminja az oxovegyülettel savas közegben imíniumvegyületet alakít ki **(a)**, amíg a kinuklidin egység bázikus nitrogénje deprotonálja az elektronszívó csoporttal rendelkező nitrovegyületet, amely hidrogénhidat alkot a protonált kinuklidinnel **(b)**. Az így kialakult köztitermék szerkezete adja a reakció sztereokontrolláltságát, hiszen az addíció irányultsága ez esetben meghatározott. Az ezt követő tautomerizáció és hidrolízis **(d)** után a termékhez, illetve a regenerálódott katalizátorhoz jutunk [168].

Hasonló mechanizmus látható McCooley közleményében, aki  $\alpha$ -helyzetű savas hidrogént tartalmazó karbonilvegyületek aszimmetrikus Michael-addícióját tanulmányozta  $\omega$ -nitrosztirolokon [173].

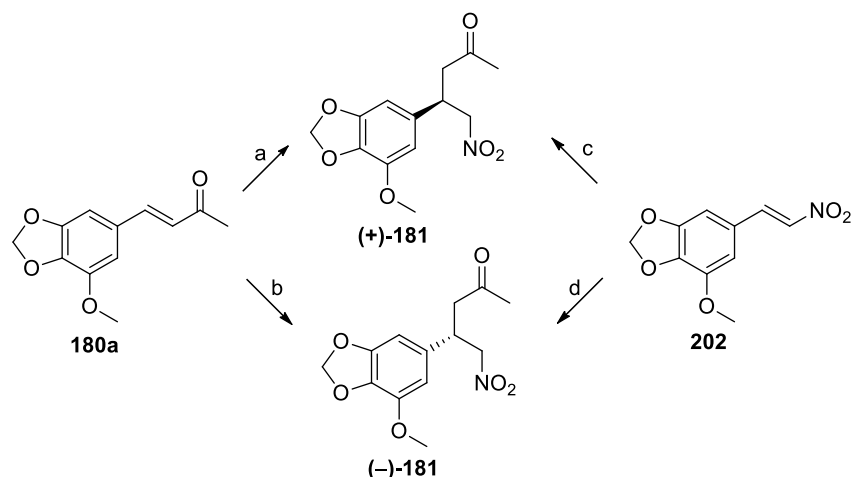
Duan és munkatársai a 9-amino(9-dezoxi)epikinin **(199)** katalitikus hatását vizsgálták, modellként nitrometán benzilidénacetonekra történő Michael-addícióját véve különféle oldószerekben, savkatalízissal vagy anélkül. Megállapították, hogy a savkatalízis nem szükséges a jó enantioszelektivitás eléréséhez, csupán a szabad amin elegendő a megfelelő enantiomer tisztaság eléréséhez [174].

A katalizátorként alkalmazott amin egyszerűen előállítható, kininből **(156)** vagy cinkoninból **(158)**, one-pot („egyedényes”) reakció alkalmazásával [175]. Ekkor a 9-es helyzetű hidroxilcsoportot  $S_N2$ -es mechanizmusú Mitsunobu-reakció körülményei között, trifenilfoszfin, DIAD és DPPA jelenlétében azidra cseréltem, majd a reakció lezajlását követően további trifenilfoszfin adagolva a reakcióelegyhez heves nitrogéngáz fejlődése közben, Staudinger-körülmények között alakítottam aminná. A Staudinger-reakció során történő amin keletkezését a reakcióelegyhez adott vízzel tettem teljessé (38. ábra).



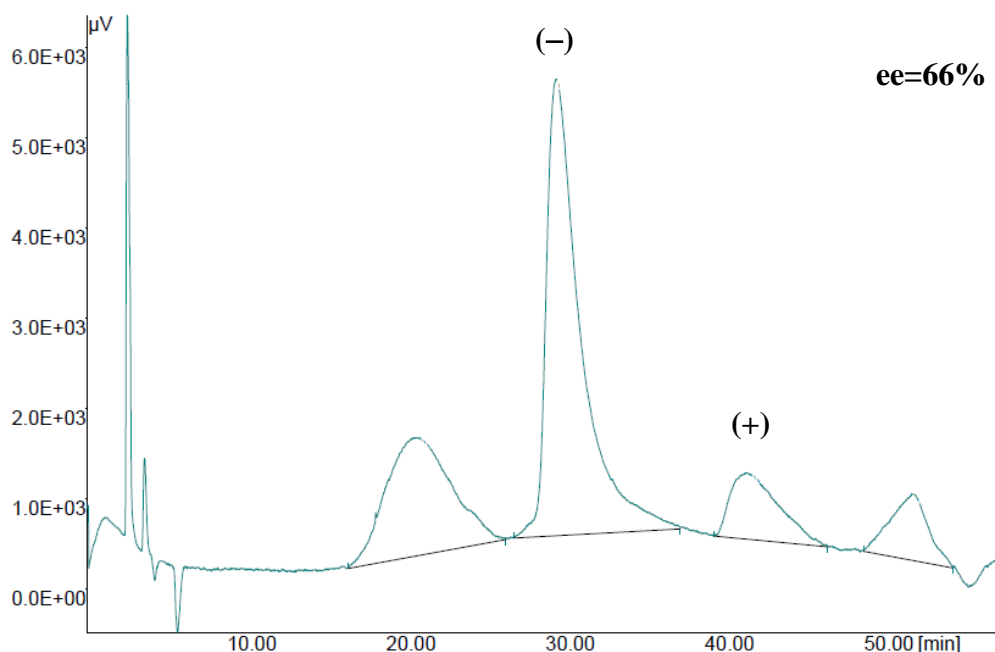
38. ábra: A 9-amino(9-dezoxi)epikinin **(199)** előállítása

Tanulmányozva Duan és munkatársai [174], valamint McCooley [173] csoportjának módszerét, próbareakciókat végeztem mind a megfelelő benzaldehydből nitrometán kondenzációjával előállítható nitrosztirolon **(203)**, mind a megfelelő benzilidénacetoneon **(180a)** végzett Michael-addíciókra (39. ábra).

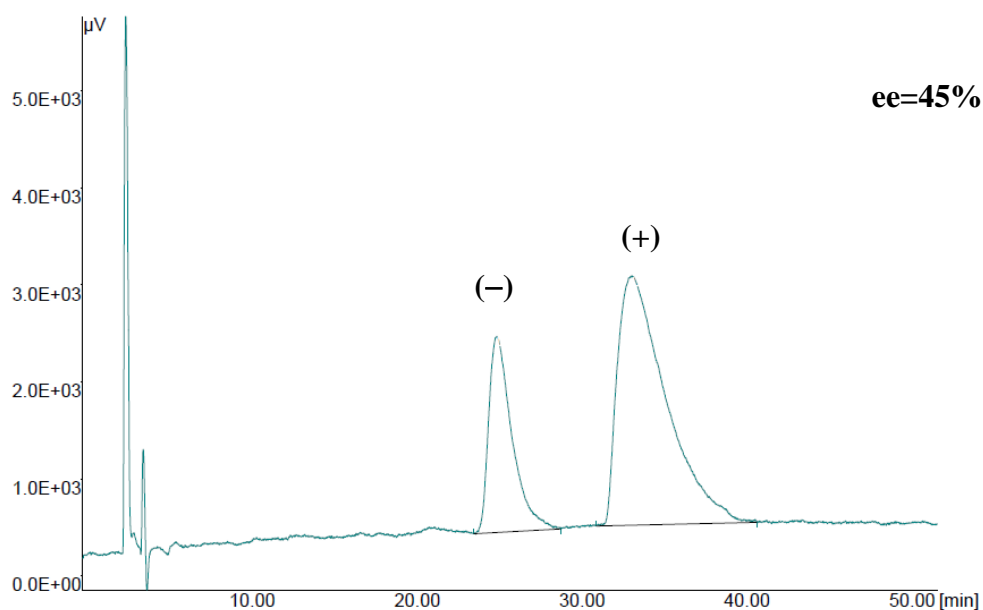


39. ábra: Az aszimmetrikus Michael-addíciók összefoglaló ábrája. Reagensek és körülmények: (a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , **200**, rt, 7 d; (b)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , **199**, rt, 7 d; (c) acetone, **188**, **200**, rt, 14 d; (d) acetone, **188**, **199**, rt, 14 d.

Analitikai mennyiségű (3 mmol) 3-metoxi-4,5-metiléndioxi- $\omega$ -nitrosztírolt (**202**), 10 mol% organokatalizátort és 12 mol% benzoosavat (**188**) acetoneban kevertetve 14 napig, a reakciót VRK-san követve mindkét esetben nem volt teljes a konverzió (66% (**199** esetén), illetve 85% (**200** esetén)). Kb. 150 mg mennyiséget preparatív VRK-lapon elválasztva az NMR-rel ellenőrzött termék enantiomer tisztaságát királis HPLC-vel vizsgálva 9-amino(9-dezoxi)epikinin (**199**) esetében *ee* 66% (40. ábra), 9-amino(9-dezoxi)epicinkonin (**200**) esetében *ee* 45% (41. ábra) volt elérhető.



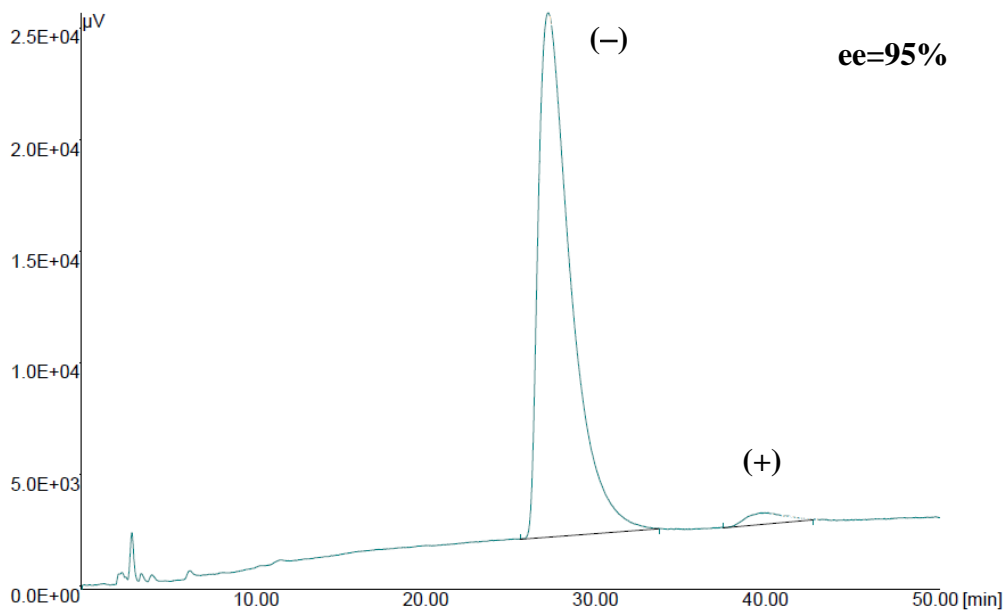
40. ábra: Aceton addíció nitrosztírolra 9-amino(9-dezoxi)epikinin (**199**) katalizátorral



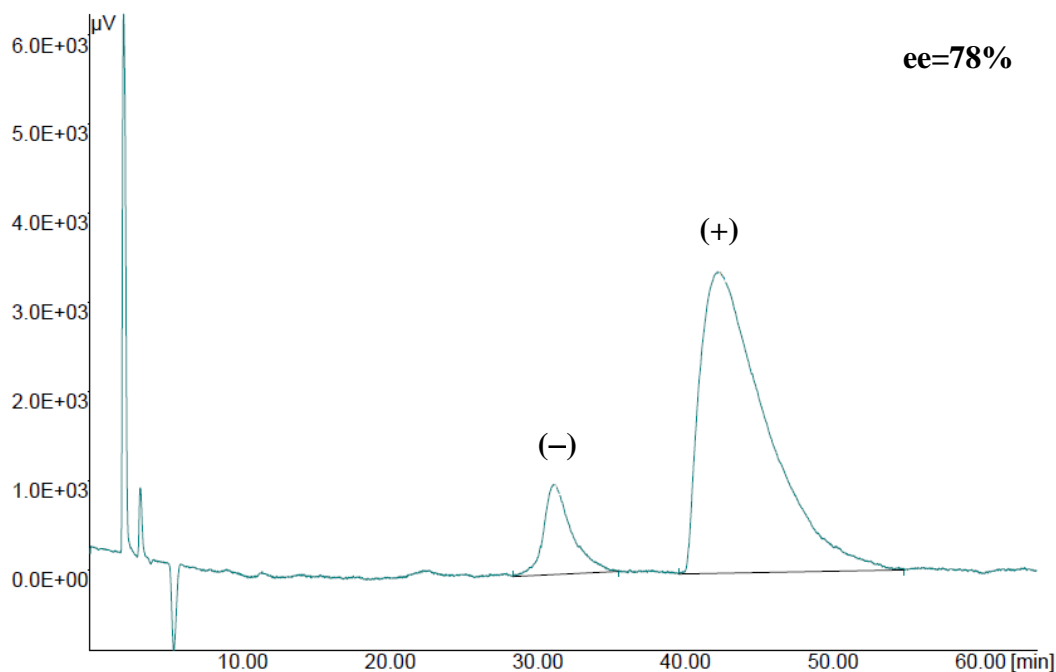
41. ábra: Aceton addíció nitrosztírolra 9-amino(9-dezoxi)epicinkonin (**200**) katalizátorral

Érdeemes megfigyelni, hogy a szerkezetileg igen hasonló cinkona alkaloidok esetén a kininszármazék esetében a negatív, míg a cinkoninszármazék esetében a pozitív optikai forgatási irányú enantiomer keletkezett feleslegben. Ezt az alkaloidok aszimmetrikus katalízis szempontjából kulcsfontosságú primer, illetve a kinuklidinyűrűben található tercier amin csoportjához kapcsolódó aszimmetriacentrumok ellentétes konfigurációja okozza.

A nem megfelelő enantiomertisztasági adatok miatt Duan eljárását [174] követve megvizsgáltam a nitrometán addíciót is a megfelelő benzilidénacetone-ra (**180a**). Analitikai mintán alkalmazva az általuk legjobbnak ítélt reakciókörülményeket (10 mol% organokatalizátor, THF segédoldószer, rt) azonban csak hosszú reakcióidő után (21 nap) jutottam megfelelő konverzióhoz. Próbaképpen, a Jørgensen-katalizátor esetében alkalmazott segédoldószermentes körülmények között, nitrometánban is vizsgáltam a reakciót. Analitikai mintát (3 mmol) és 20 mol% organokatalizátort nitrometánban kevertetve 7 nap után már megfelelő konverzió (71% (**199**), illetve 90% (**200** esetében)) volt elérhető. 150 mg mennyiséget preparatív VRK-lapon elválasztva az NMR-rel ellenőrzött termék enantiomertisztaságát királis HPLC-vel vizsgálva 9-amino(9-dezoxi)epikinin (**199**) esetében *ee* 95% (42. ábra), 9-amino(9-dezoxi)epicinkonin (**200**) esetében *ee* 78% (43. ábra) volt elérhető.



42. ábra: Nitrometán addíció benzilidénacetonra 9-amino(9-dezoxi)epikinin (**199**) katalizátorral

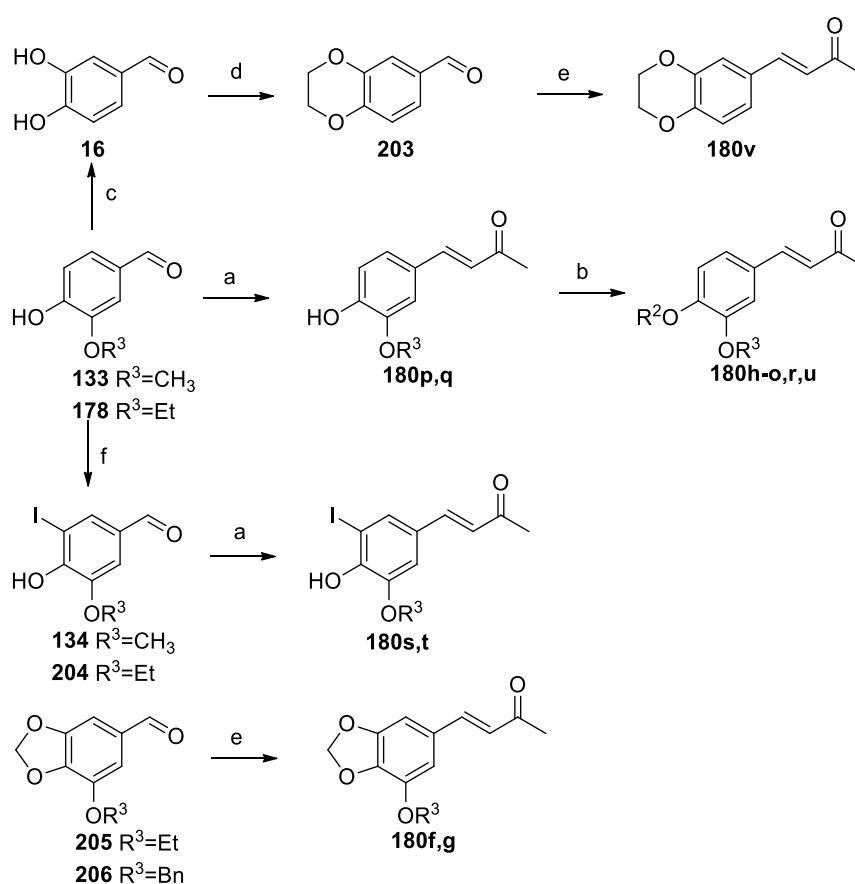


43. ábra: Nitrometán addíció benzilidénacetonra 9-amino(9-deoxi)epicinkonin (**200**) katalizátorral

Ez esetben is igaz volt az aceton addíciónál megfigyelt tendencia, hiszen kinin származék esetében a negatív, míg cinkonin származék esetében a pozitív optikai forgatási irányú enantiomer keletkezett feleslegben [176]. Ekkor további kísérleteinkhez a 9-amino(9-dezoxi)epikinin (**199**) organokatalizátort választottam, amellyel a reakciót méretnövelve is sikerült a jó termelés reprodukálása kitűnő enantioszelektivitással.

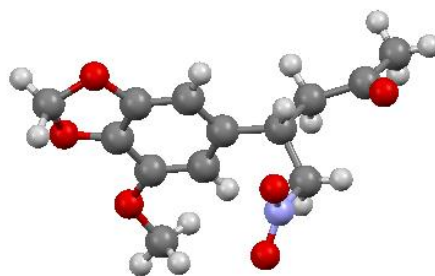
Egyszeri metanolos átkristályosítással a 95%-os enantiomerfelesleget sikerült >99%-ra javítani.

Folytatva vizsgálódásainkat egy sor benzilidénacetoneon, amelyből potenciális fenantridon alkaloidanalogonok készíthetők, sikerült megvalósítani a Michael-addíciót kitűnő enantioszelektivitással. A benzilidénacetonekat a vanillin (**133**), illetve etilvanillin (**178**) acetonnal megvalósított Claisen–Schmidt-kondenzációjával előállított vanillidén-, illetve etilvanillidénacetonek megfelelő alkilezésével [163,177], illetve az 5-jódvanillin és 5-jód-etilvanillin, valamint a fent említett módon, a különbözően szubsztituált trialkiloxibenzaldek acetonnal történő kondenzációjával kaptuk meg [178–180] (44. ábra).



44. ábra: Benzilidénacetonek előállítási stratégiái: Reagensok és körülmények: (a) acetone, etanol, NaOH, H<sub>2</sub>O, rt, 24 h; (b) R<sup>2</sup>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetone, reflux, 24 h; (c) AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, piridin, 0 °C→reflux, 24h, 92%; (d) Br(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuO, DMF, 100-110 °C, 4-8 h, 63%; (e) acetone, NaOH, H<sub>2</sub>O, rt, 20 h.

Eredményeinket a 2. táblázat tartalmazza. (–)-**181a**-ból egykristályt növesztve egykristály röntgendiffrakciós mérés alapján meghatároztuk annak abszolút konfigurációját, így a negatív optikai forgatási irányú nitropentanon S konfigurációjának bizonyult [176] (45. ábra). Hasonlóképpen a többi nitropentanon analogon optikai forgatása is negatív irányú volt [181] (2. táblázat).



45. ábra: (-)-181a szerkezeti ábrája

szám	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	t (d)	Y (%)	[a] <sub>D</sub> <sup>22</sup> (c=1,5 aceton)	ee (%)
181a	O-CH <sub>2</sub> -O		OCH <sub>3</sub>	7	44	-2,1*	>99
181f	O-CH <sub>2</sub> -O		OBn	11	44	-6,5*	85
181g	O-CH <sub>2</sub> -O		OEt	11	48	-21,1	98,9
181h	H	OPent	OCH <sub>3</sub>	8	64	-15,0	96
181i	H	OBu	OCH <sub>3</sub>	8	55	-16,8	>99
181j	H	OPr	OCH <sub>3</sub>	9	64	-18,1	94
181k	H	OEt	OCH <sub>3</sub>	10	65	-20,8	99
181l	H	OPent	OEt	10	39	-16,2	90
181m	H	OBu	OEt	9	51	-17,8	87
181n	H	OPr	OEt	10	60	-18,7	91
181o	H	OEt	OEt	10	71	-18,2	91
181p	H	OH	OCH <sub>3</sub>	10	76	-20,3	99,7
181q	H	OH	OEt	10	66	-19,6	98,2
181r	H	OBn	OCH <sub>3</sub>	14	76	-11,0	>99
181b	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	7	49	-16,8	>99
181s	I	OH	OCH <sub>3</sub>	9	55	-19,5	99
181t	I	OH	OEt	31	59	-15,0	ND
181u	H	OBn	OEt	17	51	-18,1	ND
181c	OEt	OEt	OCH <sub>3</sub>	18	80	-11,5	94
181d	OEt	OEt	OEt	14	78	-13,5	87
181e	O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O		OCH <sub>3</sub>	8	67	-15,0	98
181v	O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O		H	10	67	-16,1**	98

2. táblázat: Aszimmetrikus Michael-addíciók 9-amino(9-dezoxi)epikinin (**199**) organokatalizátorral.

\*: c=3, CHCl<sub>3</sub>. \*\*:c=0,94, aceton

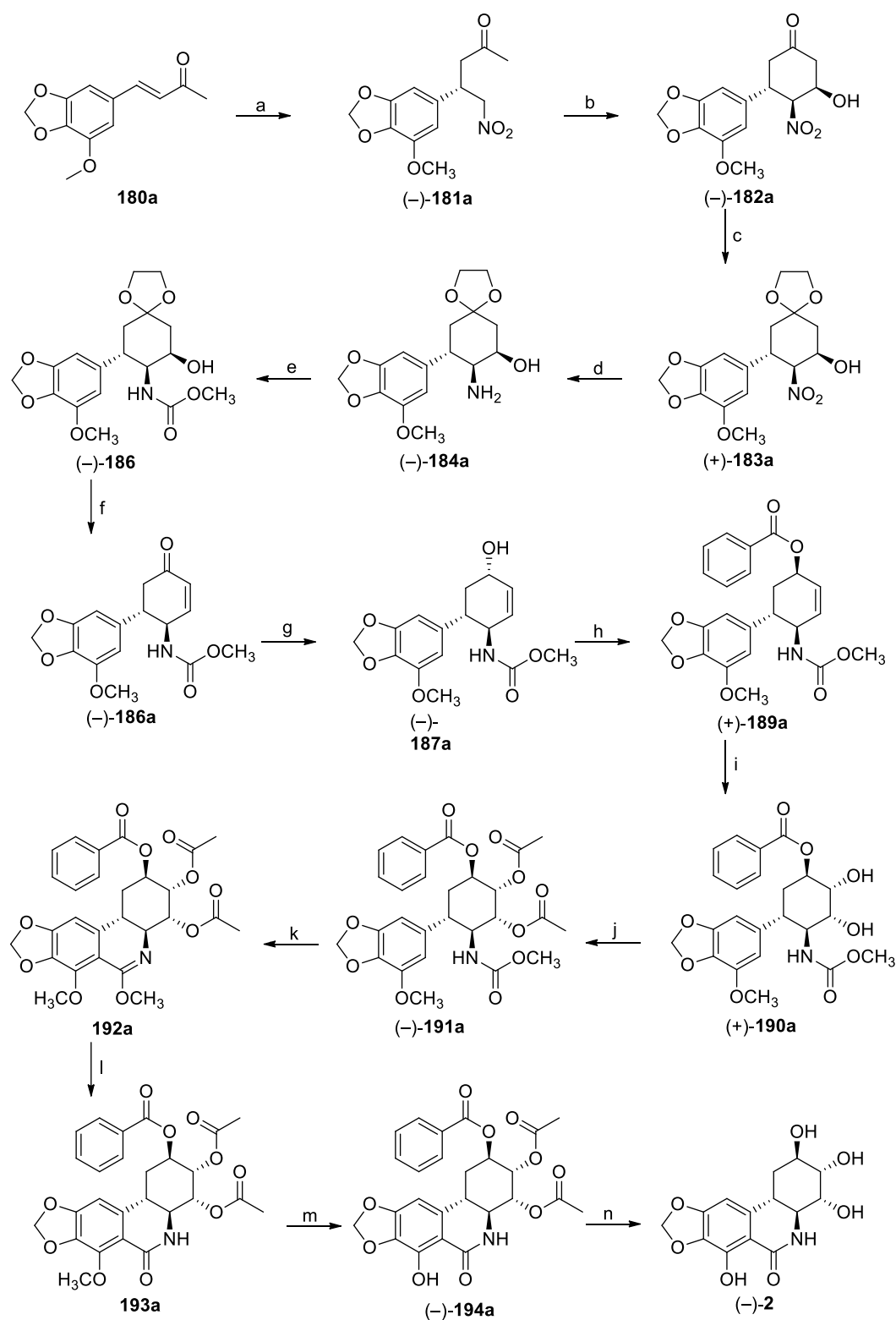
Mivel a Michael-addíciót követően a kialakult aszimmetriacentrumon nem következik be változás, így várható volt, hogy esetünkben a (-)-**2**, azaz az *ent-transz*-dihidronarciklazint kapjuk meg a reakciósor végén. Ezt a gondolatmenetünket

megerősítette a fentebb látható Claisen–Henry-reakció termékének  $\{(-)\text{-182}\}$  egykristály röntgendiffrakciós szerkezeti ábrája is (27. ábra), ahol látható, hogy az aszimmetriacentrumon található hidrogén térállása ellentétes a végtermékben ugyanazon pozícióban lévő hidrogénatom térállásával. Sajnos a végtermékből nem sikerült röntgendiffrakciós vizsgálathoz megfelelő méretű egykristályt növesztetni, így a két korábbi intermedier abszolút konfigurációjából, valamint  $(-)\text{-2}$  optikai forgatásának irányából egyértelműen következett, hogy *ent-2*-t szintetizáltam.

Összegezve az előbbieket, a 46. ábrán mutatom be az enantioszelektív totálszintézisünket, amelynek során az *ent-transz*-dihidronarciklazint  $\{(-)\text{-2}\}$  sikerült előállítanom. A  $(-)\text{-2}$ -re kidolgozott, vanillinból (133) kiinduló enantioszelektív szintézisünk 2,37% össztermeléssel szolgáltatta a célvegyületet, szintén 18 lépésben [176].

Racém és aszimmetrikus szintézisünket összevetve az irodalomban eddig közölt szintézisekkel a következő megállapítások tehetők:

1. Szintézisünk a könnyen hozzáférhető, természetben is előforduló egyszerű alapanyagból, a vanillinból (133) indult ki, amelyből a reakciósor tulajdonképpeni kiinduló vegyületének tekintett miriszticinaldehid (43), egyszerű, méretnövelhető reakciókkal, három lépésben könnyen előállítható 59,6%-os össztermeléssel.
2. Enantioszelektív szintézisünk organokatalizátora a szintén természetes kininből (156) egy lépésben előállítható. További előnye, hogy bázikus karaktere miatt a semleges karakterű nitropentanonok mellől savas extrakcióval kivonható, így visszaforgathatóvá tehető. Ennek optimalizálása a Tanszéken jelenleg is folyamatban van.
3. A végtermékhez vezető szintézisút során szélsőséges reakciókörülményeket, érzékeny fémorganikus reagenseket nem alkalmaztam. Összesen 1 alkalommal volt szükség az erősen toxikus  $\text{OsO}_4$  használatára, amely méretnövelési problémát vet fel annak veszélyessége miatt. Ez a probléma azonban 5 ízben is felvetődik az eddig közölt szintézisek esetében.
4. A reakciók termékei szükség szerint kristályosítással vagy vákuumdesztillációval eredményesen tisztíthatók. Oszlopkromatográfiás izolálásra csak két lépésnél, a Mitsunobu-reakció, valamint a Bischler–Napieralski-gyűrűzárás regioizomer viszonyban álló termékelegyenek demeltilezést követő szétválasztása esetén volt szükség.



46. ábra: Reagensek és körülmények: (a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , 9-amino(9-deoksi)epikinin (**199**), rt, 7 d, 57%, ee >99%; (b)  $\text{HCOOEt}$ ,  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , rt, 20 h, 38 %, ee 95%; (c)  $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $(\text{COOH})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , rt, 3 d, 90%, ee 99%; (d)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C-os katalizátor (Selcat Q),  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 80 °C, 7 h, kvant. (e)  $\text{ClCOOCH}_3$ ,  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}$ , 2 h, 99%, ee 99%; (f) *p*-TsOH, acetone, reflux, 1 h, 99%, ee 93%; (g)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 0 °C, 2 h, 96% ee 99%; (h) *Ph*COOH (**188**), DEAD,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{THF}$ , rt, 4 h, 63% ee 97%; (i)  $\text{OsO}_4$ , NMO,  $\text{THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Ar atmoszféra, rt, 24 h, 99% ee 95%; (j)  $\text{AcCl}$ , rt, 24 h, 99% ee 95%; (k)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C → rt, 22 h, 99%; (l) 1.)  $2\text{M HCl}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}$ , rt, 21 h, 2.)  $\text{AcCl}$ , rt, 21 h, 99%; (m)  $\text{TMS-Cl}$ , KI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 60 °C, 1,5 h, 54%; (n)  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{THF}$ , rt, 1 h, 99%, ee 92%.

Racém és enantioszelektív szintézisünket az eddig közölt irodalmi totálszintézisekkel az alábbi a 3. táblázatban hasonlítottam össze.

Vezető kutató neve	Cho	Cho	Studer	Kim	Yamada	McNulty	Pandey	Saját	Saját
Előállított alkaloid	(±)-2	(±)-2	(+)-2	(+)-2	(+)-2	(+)-2	(+)-2	(±)-2	(-)-2
Hivatkozás	[109]	[115]	[118]	[119]	[120]	[60]	[124]	[130]	[176]
Kiinduló anyag(ok)	<b>44</b>	<b>62</b>	<b>61</b>	<b>61</b>	<b>99; 103</b>	<b>43</b>	<b>144; 145</b>	<b>43</b>	<b>43</b>
Lépések száma	11	11	14	14	18	10	11	15	15
Össztermelés	16,2	11,6	7,8	17,9	1,49	3,7	12,7	4,55	3,98
Alapvegyület	<b>41</b>	<b>58</b>	<b>58</b>	<b>58</b>	<b>58; 100</b>	<b>133</b>	<b>135; 58</b>	<b>133</b>	<b>133</b>
Kiinduló anyag előállítása (lépés)	3	4	3	3	5; 2	3	7; 3	3	3
Kiinduló anyag előállítása (%)	47,0	33,8	65,1	65,1	28,1; 39,6	56,3	29,9; 65,1	59,6	59,6
Különleges/veszélyes körülmény	2	2	4	3	4	1	1	1	1
Kromatográfiás izolálások	10	8	10	10	16	10	9	2	2

3. táblázat: Saját eredményeim összevetése az irodalomban közölt totálszintézisek eredményeivel

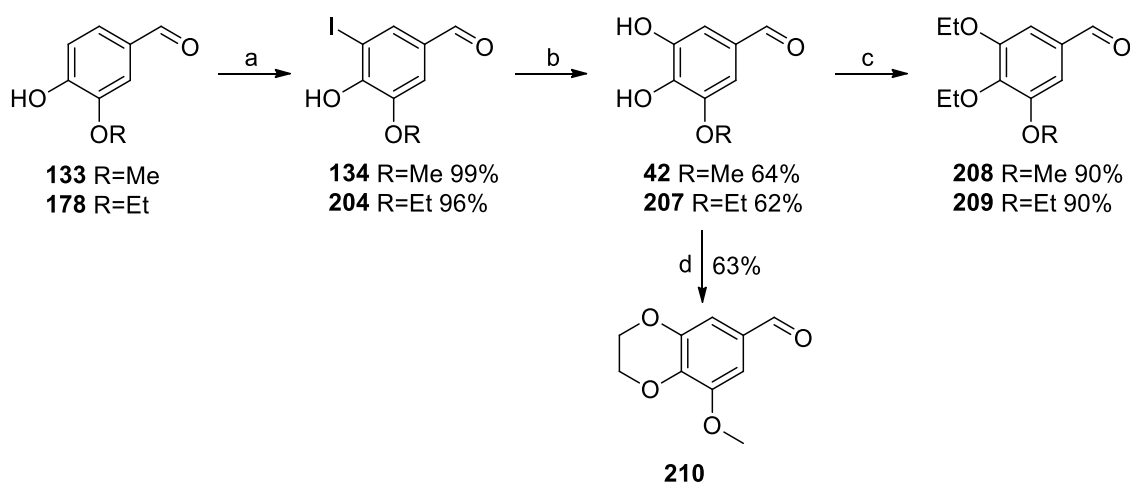
A táblázatban alapvegyületnek neveztem azt az egyszerűbb, olcsóbb vegyületet, amelyből az egyes szerzők a közleményükben feltüntetett kiinduló anyagukat szintetizálták, vagy hivatkozások alapján e vegyületből a totálszintézis kiinduló vegyülete elkészíthető. Az egyszerűbb összehasonlíthatóság kedvéért ez esetben saját szintézisem kiinduló anyagának a miriszticinaldehidet (**43**) tekintettem, amelyet a fent említett módon, vanillinból (**133**) állítottam elő. A kromatográfiás izolálások, valamint különleges körülmények számát minden esetben a főközleményekben ismertetett szintézisek alapján értékeltem. Láthatóan szintézisünk minden szempontból felveszi a versenyt az eddig közölt irodalmi szintézisekkel.

### 3.4. A racém-, valamint az *ent-transz*-dihidronarciklazin A-gyűrűjén különféleképpen szubsztituált rokon vegyületeinek teljes szintézise

Szintetikus munkám ezt követő részében a célkitűzési részben ismertett szintetikus származékok racém és enantioszelektív szintézisével foglalkoztam. Ezek előállításához az imént felvázolt racém, illetve enantioszelektív fenantridonváz kiépítési stratégiát vettem alapul. A szintézisek kiindulópontja ez esetben is a megfelelően szubsztituált benzaldehydelek előállítása volt. Szem előtt tartva a fent említett gazdaságossági megfontolásokat, ezek nagy részének szintézisét is vanillinból (**133**), valamint a vanillin egy szénnel hosszabb homológjából, az édesiparban intenzívebb aromája miatt szintén használatos etilvanillinból (**178**) kezdtem meg. Ennek során a vanillint (**133**), illetve etilvanillint (**178**) 5-ös helyzetben a fent említett körülmények között, kitűnő termeléssel (96–99%) jódoltam, majd az 5-jódvanillint (**134**), illetve 5-jód-etilvanillint (**204**) CuSO<sub>4</sub>-katalízis mellett lúgos elfőzésnek vettem alá. A keletkezett dihidroxibenzaldehydekeket minden esetben kétszeri, toluolból való átkristályosítással tisztítottam, hiszen a vanillin (**133**), illetve etilvanillin (**178**) jelenléte dial-

koxibenzaldehid szennyezőként jelentkezett volna a következő alkilezési lépésben. A kétszeri átkristályosítás után 62–64%-os kihozattal kaptam meg a megfelelően tiszta dihidroxibenzaldehideket (**42**, **207**).

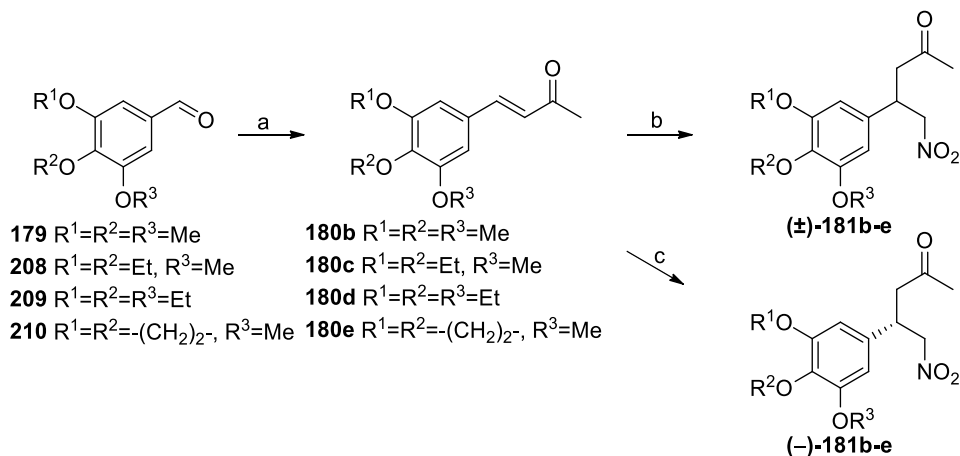
Ezután **2** szintézisénel látott stratégia alapján a megfelelően szubsztituált A-gyűrű kialakítása következett. A célkitűzésben felvázolt ábra alapján (24. ábra) az egyik cél a kis alkilcsoportokkal szubsztituált származékok előállítása volt. Ezek közül a trimetoxibenzaldehid (**179**), mivel gyógyszeripari alapanyag, könnyen hozzáférhető, ezért ezt kereskedelemről vásároltuk. A további, trietoxi- (**209**), illetve metoxi-dietoxi-benzaldehidek (**208**) esetében a dietilezést etil-bromiddal,  $K_2CO_3$  bázis, és katalitikus mennyiségű KI jelenlétében DMF-ban, Miao és munkatársai [182] leírása alapján készítettem el. További célunk a 6+5-tagú benzodioxolgyűrű 6+6 tagú dihidro-benzodioxingyűrűre helyettesítése volt. A dihidro-benzodioxingyűrű kialakítását 1,2-dibrómetánnal,  $K_2CO_3$  bázis alkalmazásával DMF-ban Leblond és munkatársai [183] szabadalma alapján végeztem el.



47. ábra: A megfelelően szubsztituált benzaldehidek előállítása. Reagensek és körülmények: (a)  $I_2$ , KI,  $NaHCO_3$ ,  $H_2O$ , rt, 3 h; (b) 20%  $NaOH/H_2O$ ,  $CuSO_4$ , reflux, 16 h; (c)  $EtBr$ , KI,  $K_2CO_3$ , DMF, rt, 20 h; (d)  $(CH_2)_2Br_2$ ,  $K_2CO_3$ , DMF,  $100\text{ }^\circ C$ , 4 h.

A dietilezett termékek tisztítását nagyvákuum-desztillációval valósítottam meg, a dihidro-benzodioxingyűrűt tartalmazó képviselő (**210**) esetében viszont elegendőnek bizonyult az alkalmazott leírás módosítása, azaz a szerves anyag kiszűrését követően az oldószert csökkentett nyomáson betöményítettem, majd vízre öntöttem, ekkor a termék a további reakciókhoz megfelelő tisztaságban a vizes oldatból kicsapódott, így a szűrés és megfelelő szárítás után megfelelő tisztasággal, jó termeléssel rendelkezésemre állt. E módon 63–90%-os hozammal jutottam hozzá a trialkoxi-származékokhoz (47. ábra).

Szintézisünk folytatásaként a következő lépés a megfelelő benzilidénacetonok előállítása volt (48. ábra, 4. táblázat). A **2** benzilidénaceton intermedierjéhez hasonlóan minden esetben a termék tisztítása a biszterméktől nagyvákuum-desztillációval valósult meg, dietilezett származékok esetében kiemelkedő termelést (86–92%) hozva.



48. ábra: Nitropentanonok kialakítása. Reagensek és körülmények: (a) NaOH, H<sub>2</sub>O, rt, 20 h, 67% (desztilláció után); (b) CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, NaOCH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH, reflux, 5,5 h, 54% **c, d, e** esetben EtOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, reflux 5 h; (c) CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 9-amino(9-dezoxi)epikinin (**199**), rt, 7–18 d.

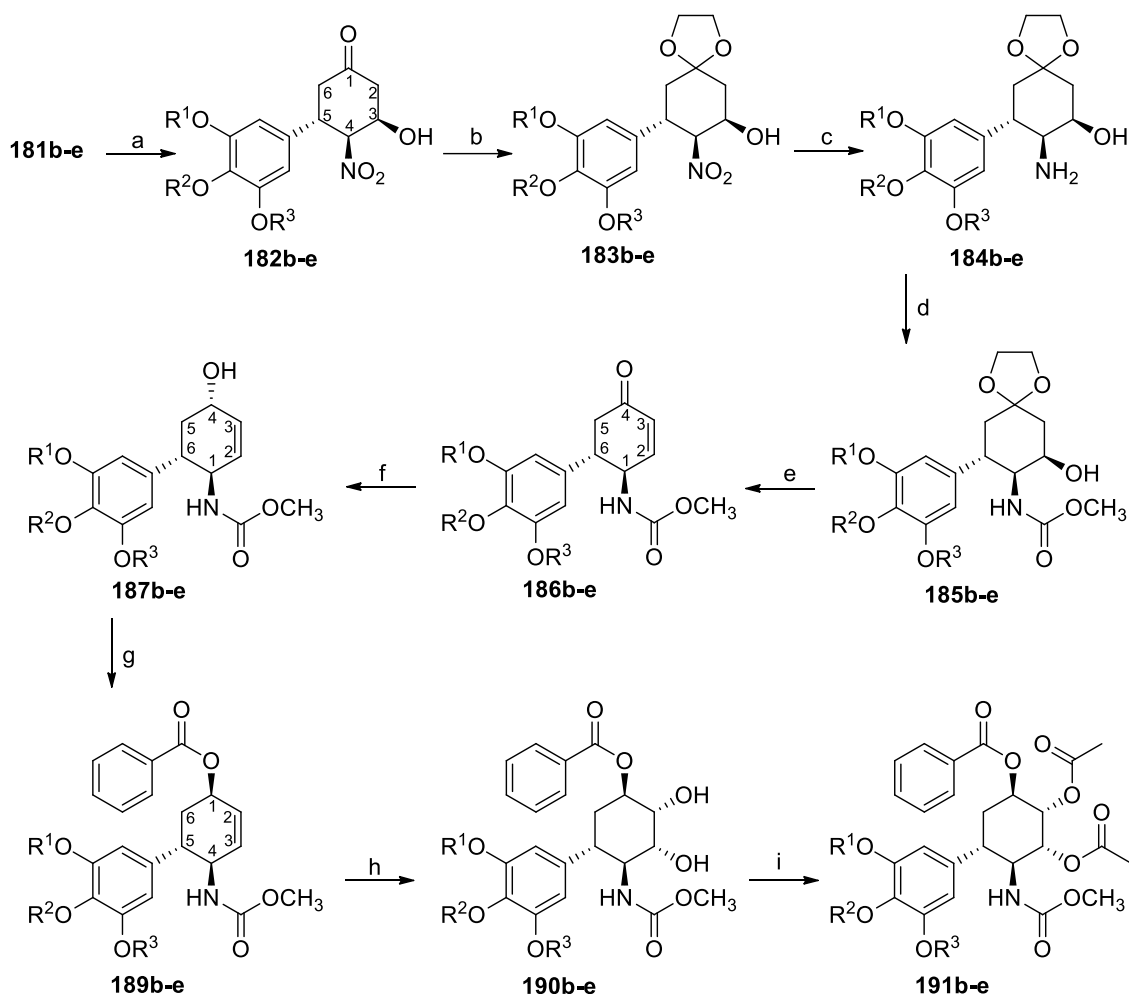
	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Et</i>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
<b>R<sup>2</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Et</i>	
<b>R<sup>3</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Me</i>
<b>180</b>	57%	86%	92%	62%
(±)- <b>181</b>	53%	99%	65%	86%
(-)- <b>181</b>	59%	80%	78%	67%

4. táblázat: Benzilidénacetonok és nitropentanonok termelési adatai

Az ezt követő nitropentanon előállítást trimetoxiszármazék esetében Walker módszere alapján valósítottuk meg [149], ám a közepes (53%) termelés hatására később áttértünk a Peseke és munkatársai által kidolgozott, enyhébb körülmények között végbemenő nitropentanon előállításra [184], akik a Walker által használt nátrium-metoxid bázist K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ra cserélték. Ez a racém nitropentanonok termelését jelentős mértékben javította az addig elért 53–54%-ról 65–99%-ra.

A totálszintézis lépései ezt követően a módosított Bischler–Napieralski-reakcióig megegyeztek a **2** esetén részletesen leírtakkal. Érdeemes azonban megjegyezni, hogy az Utimoto által módosított Luche-redukciót követő egyszeri EtOAc/hexán keverékoldószeres átkristályosítás hatására a kitűnő enantiomertisztsággal rendelkező enolok enantiomerfeleslege minden esetben tovább javult, elérve minden esetben az *ee*>99%

értékeket, amelyek a szintézis befejező lépéséig nem változtak említést érdemlően. A teljes szintézis ezen szakaszának összefoglaló ábráját az alább látható 49. ábra, valamint az 5-ös számú táblázat szemlélteti.



49. ábra: Reagensek és körülmények: (a)  $\text{HCOOEt}$ ,  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{rt}$ , 20 h; (b)  $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $(\text{COOH})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{rt}$ , 3 d; (d)  $\text{ClCOOCH}_3$ ,  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}$ , 2 h; (e)  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{acetone}$ ,  $\text{reflux}$ , 1 h; (f)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h; (g)  $\text{PhCOOH}$  (188),  $\text{DEAD}$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{rt}$ , 4 h; (h)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{NMO}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ar}$  atmoszféra,  $\text{rt}$ , 24 h; (i)  $\text{AcCl}$ ,  $\text{rt}$ , 24 h.

Mindezek után a következő lépés a molekula B-gyűrűjének Banwell által módosított Bischler–Napieralski-típusú bezárása volt. A gyűrűzárás során trimetoxi- és trietoxiszármazékok esetében csak egy termék keletkezésére volt mód, míg a többi származék esetében regioizomerek elege keletkezett 1:1 arányban, hiszen a gyűrűzárás mindkét alkilcsoporthoz képest *orto*-helyzetben egyforma valószínűséggel megvalósulhat. Ki kell azonban emelni, hogy az öttagú gyűrűvel szubsztituált aromás származék esetében valószínűsíthetően a kötőszögek csökkenése miatti torzulásnak köszönhetően a regioizomer arány 3:1 volt a metoxicsoport *orto*-pozíciójába zárt izomer javára. Azonban a regioizomerek elválasztását ennél a lépésnél nem sikerült megoldani.

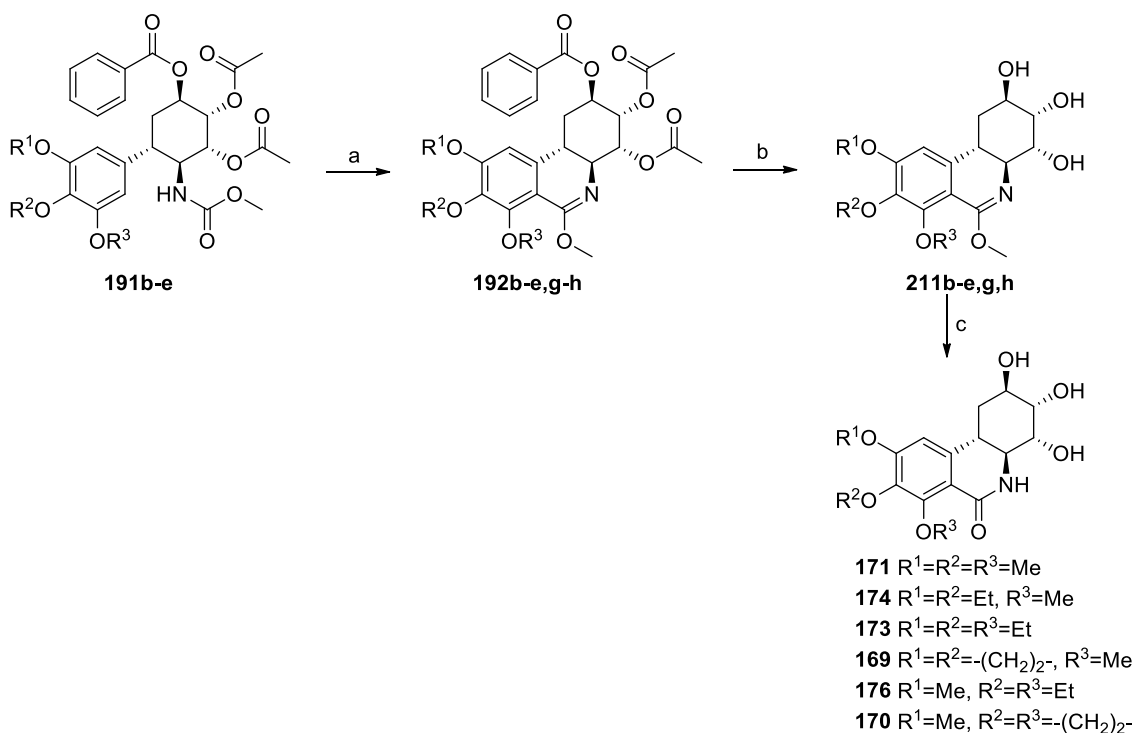
	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Et</i>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
<b>R<sup>2</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Et</i>	
<b>R<sup>3</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Me</i>
<b>(±)-182</b>	56%	46%	29%	51%
<b>(-)-182</b>	46%	42%	25%	57%
<b>(±)-183</b>	85%	64%	67%	97%
<b>(+)-183</b>	62%	62%	74%	75%
<b>(±)-184</b>	99%	100%	95%	96%
<b>(-)-184</b>	98%	100%	(+) 97%	(+) 75%
<b>(±)-185</b>	98%	84%	80%	97%
<b>(-)-185</b>	98%	90%	100%	(+) 100%
<b>(±)-186</b>	100%	88%	83%	99%
<b>(-)-186</b>	98%	80%	82%	88%
<b>(±)-187</b>	76%	72%	69%	66%
<b>(-)-187</b>	90%	62%	80%	79%
<b>(±)-189</b>	61%	45%	62%	83%
<b>(+)-189</b>	57%	40%	57%	77%
<b>(±)-190</b>	91%	97%	95%	99%
<b>(+)-190</b>	100%	99%	59%	100%
<b>(±)-191</b>	99%	100%	95%	95%
<b>(-)-191</b>	99%	100%	100%	100%

5. táblázat: A **182–191** vegyületek termelési adatai

A totálszintézisek befejező lépéseit **2**-höz hasonlóan terveztem megoldani, azonban a trimetoxiszármazék esetében a dezacetilezési lépés után a végterméket nem sikerült tisztán izolálni az extraháló oldószerekben való rossz oldhatósága miatt. A problémát az utolsó két lépés megcserélésével próbáltam megkerülni, hiszen a laktámmá alakítási lépés során alkalmazott tetrahydrofuran–vízes sósavoldat bepárlásával a végtermék egyszerű módon megkapható. Emellett a C-gyűrű nem tartalmazott savas hidrogént, így a vízkilépés valószínűsége kisebb volt a narciklazin (**3**) → narciprimin (**5**) átalakuláshoz [12] képest.

E megfontolások után tehát a *transz*-dihidronarciklazin analogonok esetén az izolált metoxifenantridin-intermediereket (**192b–e, g, h**) először Zemplén-féle dezacetilezésnek vettem alá, így trihidroxi-metoxifenantridin-származékokhoz (**211b–e, g, h**) jutottam 45–100%-os termeléssel. Ezt követően a védőcsoportot nem tartalmazó laktimétereket laktámmá alakítottam. A metoxi-dihydrobenzodioxin-származék esetén szerencsés módon a dezacetilezett metoxifenantridin regioizomereket (**211g, h**)

oszlopkromatográfiásan sikeresen választottam el egymástól, a dietoxi-metoxifenil regioizomerek (**211c, h**) elválasztása azonban a laktámmá alakítási lépés után sem sikerült (50. ábra, 6. táblázat).



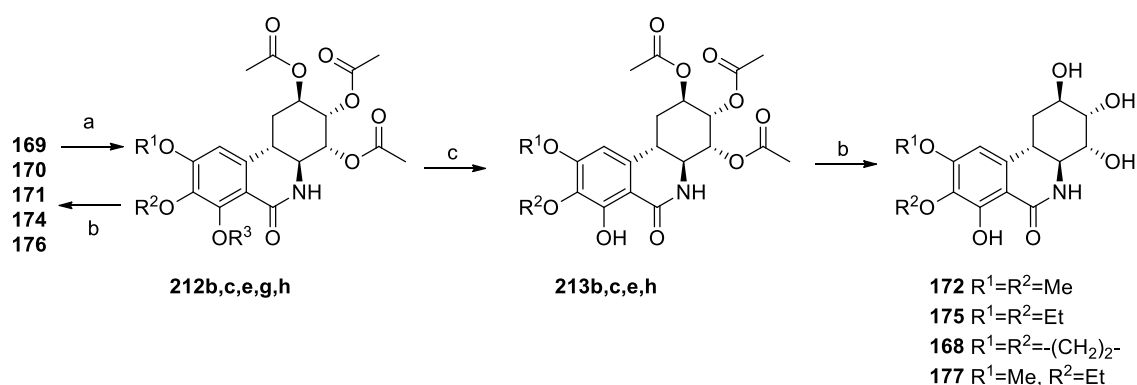
50. ábra: A trialkoxi-analagonok előállítása. Reagensok és körülmények: (a)  $Tf_2O$ , 4-DMAP, absz.  $CH_2Cl_2$ ,  $0\text{ }^\circ C \rightarrow rt$ , 22 h; (b)  $NaOCH_3$ ,  $CH_3OH$ , absz. THF, rt, 2 h; (c) 2M  $HCl/H_2O$ , 24 h

	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>h</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>g</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	$-(CH_2)_2-$	<i>Me</i>
<b>R<sup>2</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Et</i>	<i>Et</i>		$-(CH_2)_2-$
<b>R<sup>3</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Et</i>		
<b>(±)-192</b>	76%	75%		82%	87%	
<b>(-)-192</b>	80%	75%		82%	87%	
<b>(±)-211</b>	67%	80%		100%	31%	28%
<b>(-)-211</b>	77%	100%		85%	22%	23%
<b>(±)-171</b>	92%	-		-	-	-
<b>(-)-171</b>	26%	-		-	-	-
<b>(±)-173</b>	-	-	-	73%	-	-
<b>(-)-173</b>	-	-	-	76%	-	-

6. táblázat: A **192**, **211**, **171** és **173** vegyületek termelési adatai

Szintetikus munkám további részében a *transz*-dihidronarciklazinhoz (**2**) hasonlóan a 7-es helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó származékok előállítását tűztem ki célul. A TMS-I-os hasításhoz azonban ismét védenem kellett a trialkilezett analagonok

szekunder hidroxilcsoportjait. Ezt ismételt acetil-kloriddal szobahőmérsékleten történő kevertetéssel valósítottam meg. A dietoxi-metoxifenil regioizomerek (**212c, h**) azonban ennél a reakciólépésnél preparatív VRK-lapon elválaszthatók voltak, így ezeket dezacetilezve a tiszta trialkiloxi regioizomer-analagonokhoz jutottam 42–100%-os termeléssel (**174, 176**). A triacetoxi-származékokat (**212b, c, e, g, h**) továbbalakítva a TMS-I-os hasítás szelektivitását vizsgáltam a trialkiloxifenil-, valamint a metoxi-dihydrobenzodioxin-származékokon. A **2** előállításának mintájára ez utóbbi 7-es helyzetű metoxicsoportja könnyen hasítható volt. Meglepő módon a hasítás regio szelektivitása a trialkiloxi-származékok esetén is megmaradt, így ezen analagonok esetében is kizárólag az aktívabb 7-es helyzetű metoxi-, illetve etoxicsoportja hasadt le, viszont a metoxicsoport könnyebben hasadt az etoxi homológjához képest. Végül a célvegyületet Zemplén-féle dezacetilezéssel kaptam meg, amely lépés után a végtermékeket aktív szenes derítéssel, vagy preparatív VRK-lapon tisztítottam meg 47–99%-os kihozattal [180,181] (51. ábra, 7–8. táblázat).



51. ábra: A 7-hidroxianalagonok előállítása. Reagensok és körülmények: (a) AcCl, rt, 20-24 h; (b) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, THF, rt, 2 h; (c) TMS-Cl, KI, absz. AcN, Δ, 3-5 h

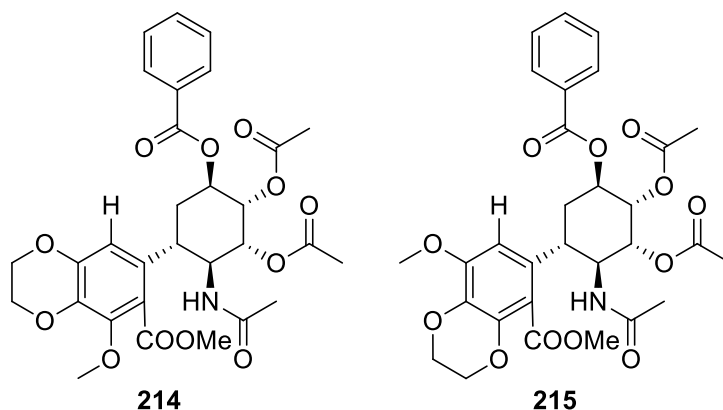
	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>h</b>	<b>e</b>	<b>g</b>
<b>R<sup>1</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Me</i>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	<i>Me</i>
<b>R<sup>2</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Et</i>		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
<b>R<sup>3</sup></b>	<i>Me</i>	<i>Me</i>	<i>Et</i>	<i>Me</i>	
<b>(±)-212</b>	100%	29%	34%	45%	52%
<b>(-)-212</b>	42%	20%	38%	87%	47%
<b>R<sup>3</sup></b>	<i>H</i>	<i>H</i>	<i>H</i>	<i>H</i>	–
<b>(±)-213</b>	42%	87%	81%	–	–
<b>(-)-213</b>	76%	77%	58%	55%	–

7. táblázat: A **212–213** vegyületek termelési adatai

	168	169	170	172	174	175	176	177
<b>R<sup>1</sup></b>	<b>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-</b>	<b>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-</b>	<b>Me</b>	<b>Me</b>	<b>Et</b>	<b>Et</b>	<b>Me</b>	<b>Me</b>
<b>R<sup>2</sup></b>			<b>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-</b>	<b>Me</b>	<b>Et</b>	<b>Et</b>	<b>Et</b>	<b>Et</b>
<b>R<sup>3</sup></b>	<b>H</b>	<b>Me</b>		<b>H</b>	<b>Me</b>	<b>H</b>	<b>Et</b>	<b>H</b>
<b>(±)-</b>	49%	59%	47%	98%	99%	99%	72%	99%
<b>(-)-</b>	76%	47%	47%	79%	73%	80%	49%	78%

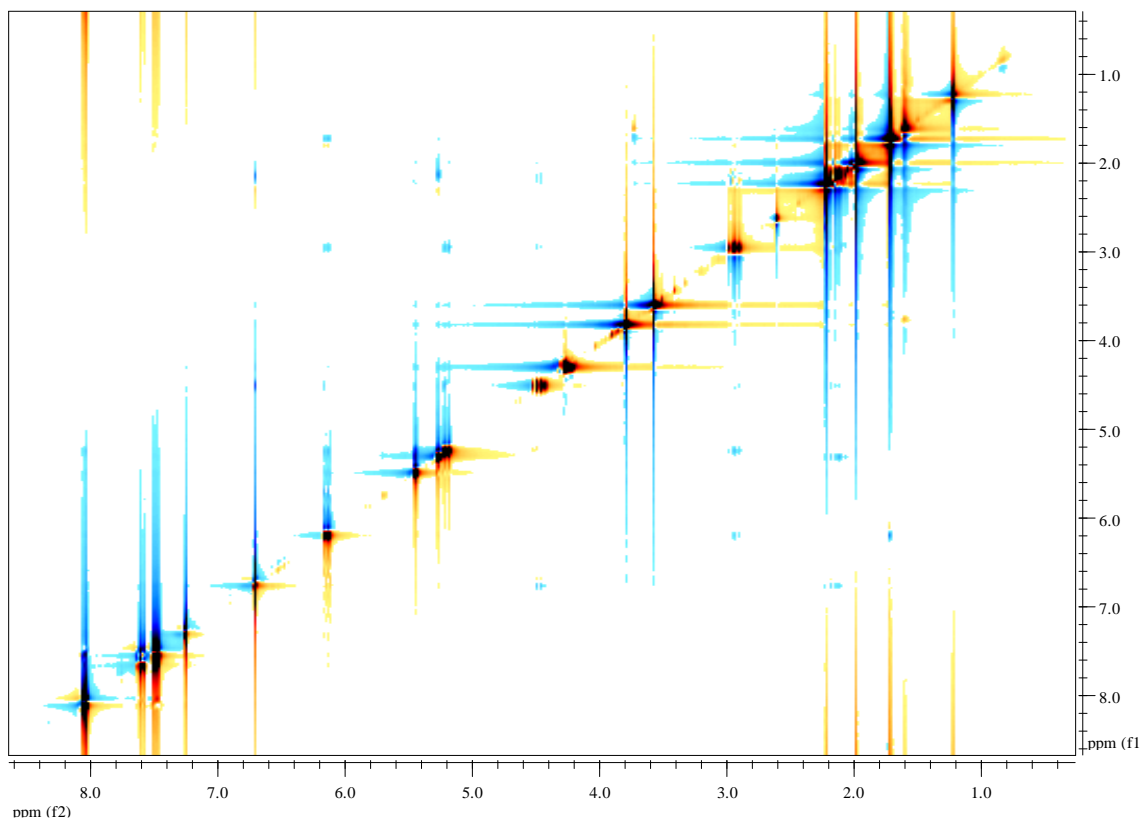
8. táblázat: A 168–177 vegyületek termelési adatai

Metoxi-dihydrobenzodioxin-származékok esetén melléktermékek (**214**, **215**, 52. ábra) keletkezése következett be a módosított Bischler–Napieralski-reakciót követő hasítás termékelegyének oszlopkromatográfiás izolálása után. A mellékreakció során a laktámgyűrű hidrolízise, valamint a szabad aminfunkció acetileződése volt megfigyelhető a melléktermékek NMR-spektroszkópiás szerkezetfelfedezése során. A regioizomer viszonyban álló melléktermékek szerkezetazonosítása nem egyszerű feladat, hiszen NMR-spektrumuk jelentős hasonlóságot mutat. A kétdimenziós NMR-spektroszkópia azonban megoldást jelent erre a problémára.

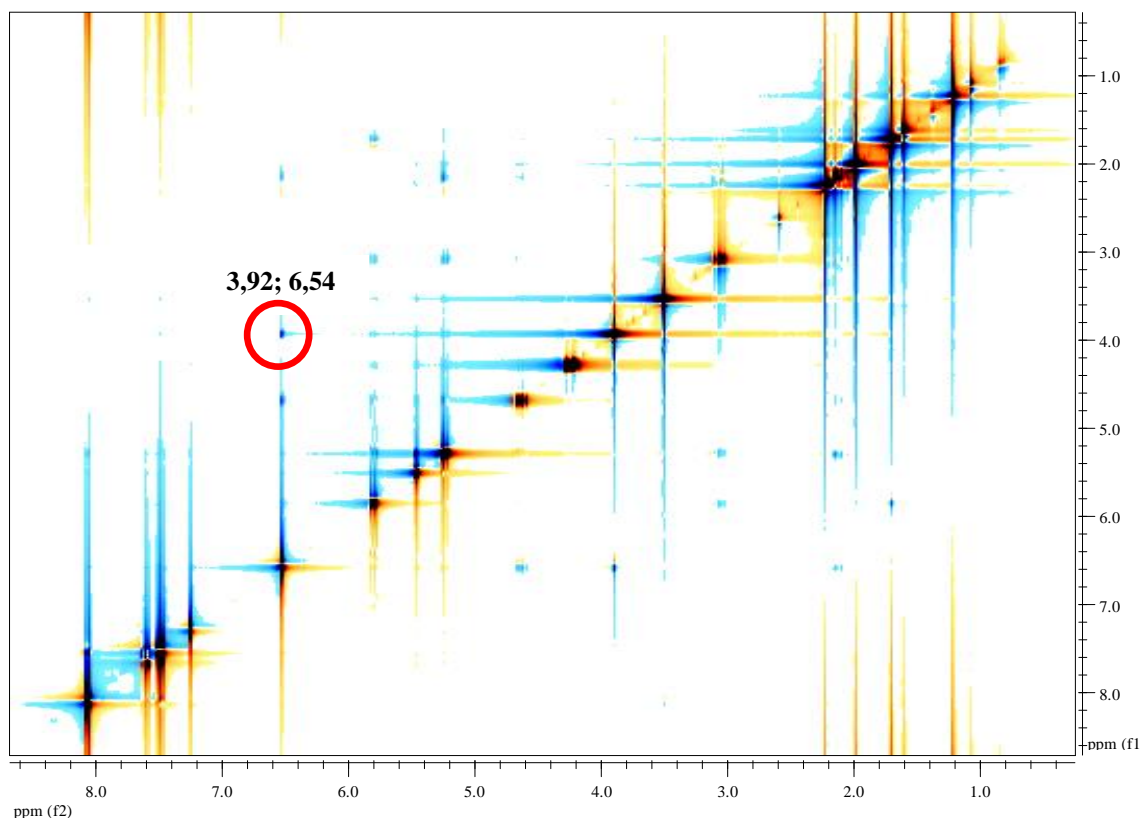


52. ábra: A melléktermékek 2D NMR-spektroszkópiával alátámasztott szerkezete

A két vegyület NOESY-spektrumában (53–54. ábra) alapvető különbség a **215**-ös regioizomer metoxicsoportja és szomszédos aromás protonja által adott keresztcsúcsa, amely egyértelműen bizonyítja a metilprotonok térközelségét az aromás protonnal, így egyértelműen hozzárendelhető a **214**-es, valamint a **215**-ös szerkezet. Ezt alátámasztja az egydimenziós spektrumban a **215** esetében látható aromás proton kémiai eltolódásának csökkenése, melyet az OCH<sub>3</sub> kötés anizotróp árnyékoló effektusa ad. Ez azonban nem jelentkezik a *para*-helyzetű metoxicsoport megléte esetében.



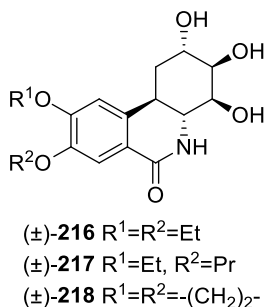
53. ábra: A 214 NOESY spektruma



54. ábra: A 215 NOESY spektruma

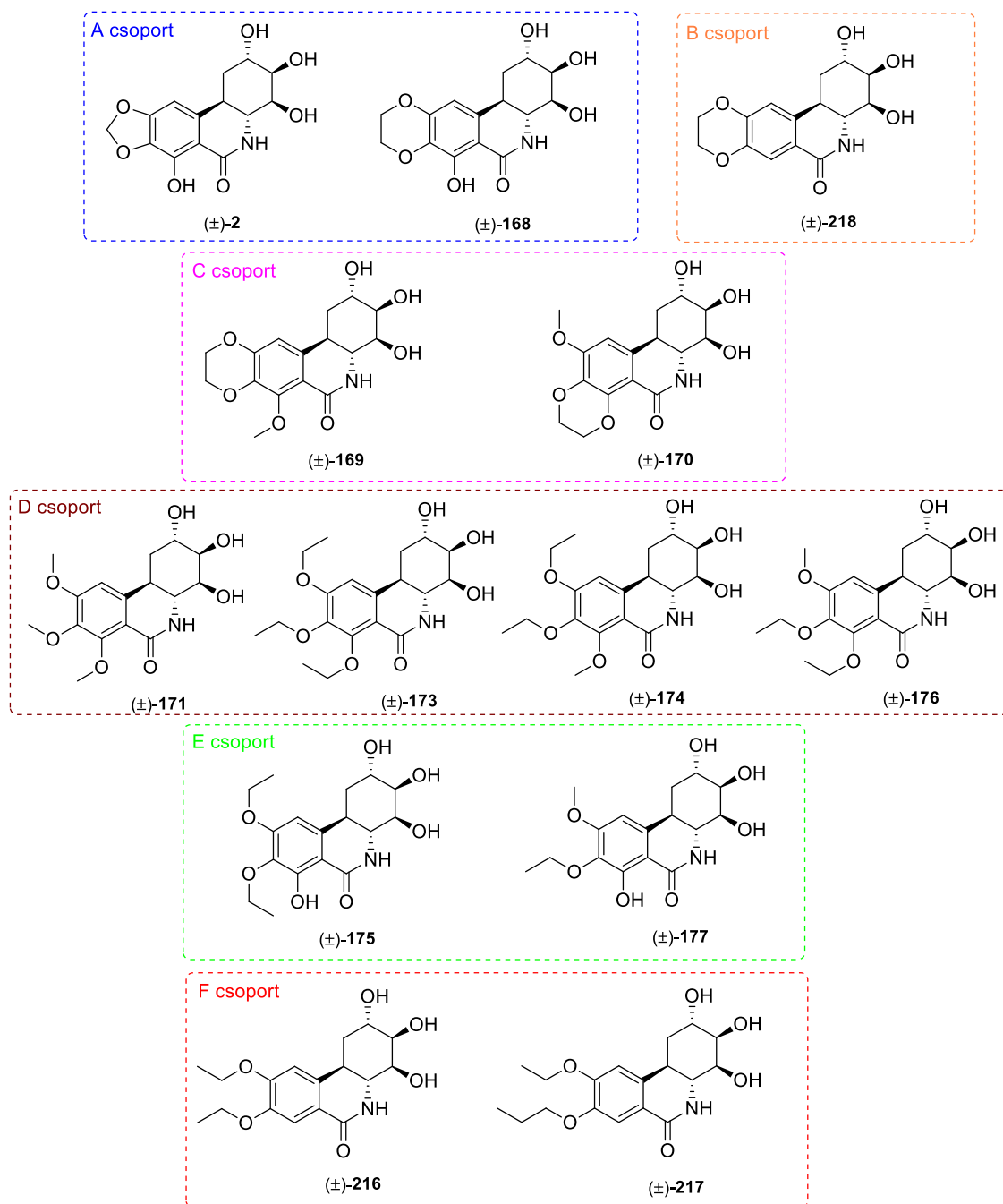
### 3.5. A racém *transz*-dihidronarciklazin és rokon vegyületeinek biológiai hatásvizsgálata

A fent ismertetett módon tehát a *transz*-dihidronarciklazin (**2**) mellett 10 analogont sikerült előállítani mind racém, mind enantioszelektív szintézisúton kitűnő enantio-szelektivitást elérve. Racém mintáink közül 13 db-ot (kiegészítve **216**-tal, **217**-tel, és **218**-cal 55. ábra) az amerikai *National Cancer Institute* bevizsgált az általuk kifejlesztett 60 standard humán tumor sejtvonalon tumorellenesség céljából.



55. ábra: A diszubsztituált analogonok szerkezete

Az irodalom alapos áttanulmányozása után várható volt, hogy sajnos a közel enantiomertiszta *ent*-származékaink valószínűleg hatástalanok lesznek, így e vegyületek mérésére az NCI munkatársai nem is vállalkoztak. Ebből kifolyólag racém mintáink hatékonyságát is a természetes konfigurációval rendelkező alkaloidoknál gyengébb hatásúnak becsültük. Az is előre látható volt, hogy a 7-es helyzetű hidroxilcsoport alkilezése, vagy ennek hiánya ugyanígy csökkentően hat a biológiai aktivitásra. Szintetizált vegyületeinkkel szemben kitűzött célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, miként befolyásolja az alkilszubsztituensek lánchosszúságának egy bizonyos határon belüli növelése a tumorsejtek receptorához való kötődését, ezáltal a biológiai aktivitást. Ennek felderítésére vegyületeinket 6 csoportra osztottuk. Az A-csoportba a 7-es helyzetű hidroxilcsoportot tartalmazó, benzodioxol {(±)-**2**}, illetve dihidrobenzodioxin {(±)-**168**} egységet tartalmazó vegyületek kerültek. A B-csoport képviselője a 7-dezoxi-dihydrobenzodioxin-származék {(±)-**218**} volt. A C-csoportot a 7-metoxi-dihydrobenzodioxin-egységgel rendelkező analogon {(±)-**169**}, illetve ennek regioizomerje {(±)-**170**} alkotta. A D-csoportban négy, különbözőképpen szubsztituált trialkiloxifenil-származék {(±)-**171**, (±)-**173**, (±)-**174**, (±)-**176**} kapott helyet. Az E-csoportba a dialkiloxi-hidroxi-analogonokat soroltam {(±)-**175**, (±)-**177**}, míg az F-csoportba a dialkiloxiszármazékok {(±)-**216**, (±)-**217**} kerültek. A csoportosítást a 56. ábra szemlélteti.



56. ábra: A szintetizált vegyületeink csoportosítása

Az amerikai *National Cancer Institute* által vizsgálatra érdemesnek ítélt anyagok 2 szűrésen vettek részt [185]. Az első, nagydózisú szűrésben  $10^{-5}$  M koncentrációban tesztelték a mintákat a teljes 60 sejtvonalon. Az ezen a teszten átmenő vegyületek jutottak tovább az ötdózisú szűrésbe. Itt  $10^{-4}$ – $10^{-8}$  M koncentrációig, 10-szeres hígítást alkalmaztak minden mérési pontban.

A mért eredmények érdekes mintázatot mutattak, hiszen a vizsgálatokra küldött 13 vegyületből mindössze kettő mutatott érdemi hatást. Eredményeinket a 9. táblázat tartalmazza. A táblázat celláiban az egy dózisú ( $10^{-5}$  M) mérés során életben maradt

sejtek %-os arányát tüntettem fel a megadott sejtvonalakon, továbbá az NCI által hatásosnak ítélt, ezáltal az 5-dózisú mérésbe továbbjutott analogonra megadott GI<sub>50</sub>, TGI, valamint LC<sub>50</sub> értékeket is feltüntettem. Az egydózisú mérés adatai között a 100% feletti értékek esetében egyáltalán nem mutatkozott hatás az alkalmazott dózisban, míg a negatív értékek teljes sejtpusztulásra utalnak az alkalmazott koncentrációban.

A táblázat adatai a következő megállapításokra engednek következtetni: Tekintve, hogy a biológiai mérések esetében gyakran a 15%-os hibaszázalék is megengedett elmondható, hogy az A-csoport tagjait kivéve az összes származékunk gyakorlatilag hatástalan volt a mért sejtvonalakon. A felsorolt sejtvonalakon ez utóbbiaknál csak elvétve látunk marginális, 20–25%-os gátlást 10 µM-os dózisban. **{(±)-168}** esetében a kapott GI<sub>50</sub> értékekben némely esetben igen jó aktivitási értékeket láthatunk. A legerősebb gátlásokat emlőrák sejteken (MDA-MB-468: 68,1 nM; MCF-7: 103 nM), vastagbél HCT-116: 77,7 nM, valamint HOP-92 nem-kissejtes tüdőkarcinóma: 110 nM esetén mérték. Meglepő módon a racém képviselő **{(±)-2}** átlag GI<sub>50</sub> értéke (88 nM), amely összehasonlítási alapot szolgáltat a természetes forrásból nyert alkaloidok hatáserősségére, csak mintegy 7-szer bizonyult gyengébbnek a természetes forrásból nyert tiszta enantiomernél, amely az alkaloidcsalád legerősebb hatású képviselője (12,6 nM), valamint összemérhető volt a *transz*-dihidrolikoricidinnel (**6**; 67,6 nM) és a pankratisztatinnal (**7**; 91,2 nM). **{(±)-168}**, az eggyel nagyobb gyűrűtagszámú racém analogon átlag GI<sub>50</sub> értéke (247 nM) is csak 3-szor gyengébb volt racém **2**-nél (*10. táblázat*).

A kapott eredmények alátámasztották a Hudlicky-csoport által megfogalmazott sejtést [105], amely szerint az öttagú gyűrűnek szerepe van a tumorelles hatás kialakulásában. Az állítás azonban tovább általánosítható, mivel a hattagú, dihidrobenzodioxin-egységet tartalmazó analogon **{(±)-168}** is viszonylag erős citosztatikus hatás kiváltására volt képes. Meglepő módon azonban ennek racém 7-dezoxianalogonja **{(±)-218}** szinte teljesen hatástalan volt még 10 µM-os dózisban is. Hasonló módon meglepetést okozott, hogy a citosztatikus aktivitásban nagy szerepet játszó 7-es helyzetű hidroxilcsoport megléte mellett az aromás gyűrűn alkilcsoportokkal szubsztituált származékok hatása is messze elmaradt a várttól.

Tumor sejtvonala	Élő sejtek (%)												
	(±)-2	(±)-168	(±)-218	(±)-169	(±)-170	(±)-171	(±)-173	(±)-174	(±)-176	(±)-175	(±)-177	(±)-216	(±)-217
<b>Leukémia</b>													
CCRF-CEM	2.84	-6.07	105.55	104.82	102.88	103.81	99.06	96.93	102.29	102.61	103.44	101.66	106.59
HL-60(TB)	-37.84	-18.84	100.85	95.40	96.73	99.32	96.11	86.81	86.56	101.67	100.49	94.55	101.34
K-562	1.86	1.56	103.78	95.60	105.95	96.63	98.44	98.34	91.79	93.79	91.17	88.40	104.91
MOLT-4	-6.14	-0.80	102.69	99.63	105.19	104.49	99.25	99.29	80.86	102.83	92.36	96.55	104.16
RPMI-8226	-24.22	-28.05	107.24	101.70	100.00	102.06	101.67	100.70	106.42	101.56	103.08	102.26	104.27
SR	6.14	-2.37	107.37	92.07	97.09	95.64	96.16	95.82	90.33	91.69	89.18	91.18	115.53
<b>Nem-kissejtes tüdőkarcinóma</b>													
A549/ATCC	-8.40	-14.35	108.85	96.48	93.72	98.40	95.85	84.28	94.19	92.79	94.65	100.64	107.14
EKVX	-26.27	-14.33	97.43	98.19	102.89	102.68	97.32	99.13	97.49	99.72	98.02	102.18	103.75
HOP-62	-18.87	-26.46	102.85	99.91	99.98	102.44	102.45	104.28	105.50	100.80	98.64	99.24	104.12
HOP-92	-19.00	-20.12	100.93	91.60	77.72	91.41	82.82	86.37	84.03	78.50	85.18	102.04	110.46
NCI-H226	-38.27	-11.26	97.73	92.65	95.67	102.41	96.35	99.12	97.43	104.66	99.83	97.76	99.60
NCI-H23	-14.94	-40.92	106.52	104.24	102.26	106.19	100.69	95.76	99.92	101.83	106.97	96.11	107.61
NCI-H322M	-14.73	-24.29	103.60	93.47	97.34	103.84	97.76	106.32	98.58	97.56	102.96	95.17	104.08
NCI-H460	-15.06	1.26	107.11	108.92	105.83	109.53	109.05	102.45	107.28	113.22	111.61	110.72	106.60
NCI-H522	-32.57	-36.12	101.45	93.45	93.02	97.70	89.18	93.35	88.87	92.58	92.33	89.53	96.67
<b>Vastagbélrák</b>													
COLO 205	-38.18	-48.95	110.70	103.38	110.55	108.01	114.62	116.17	112.54	110.18	115.10	105.57	109.66
HCC-2998	-22.79	-46.25	108.61	105.58	99.91	101.26	107.13	106.63	104.47	100.77	102.29	106.13	105.83
HCT-116	-1.49	-3.3	95.48	101.94	99.61	98.89	100.93	95.62	99.98	103.70	103.56	96.26	100.93
HCT-15	1.81	-11.90	102.95	102.03	102.47	104.29	103.89	99.48	101.60	98.99	102.38	100.95	112.17
HT29	-14.86	-14.51	105.37	105.56	102.08	106.79	104.02	98.30	99.61	99.73	100.13	106.42	106.60
KM12	-11.51	-2.60	108.44	99.13	94.97	107.59	103.14	103.43	101.78	106.08	104.15	104.38	108.28
SW-620	-0.05	4.85	103.93	104.26	106.56	109.34	106.58	108.64	106.30	112.30	107.35	99.36	100.86
<b>CNS rák</b>													
SF-268	-4.43	-0.71	100.88	97.90	98.26	102.77	99.45	95.37	91.30	96.37	101.65	97.89	97.59
SF-295	-11.52	-14.93	100.83	99.61	104.19	98.30	100.06	101.56	98.68	98.70	101.61	94.92	102.34
SF-539	-29.68	-24.06	100.62	106.30	105.43	100.08	97.03	101.74	105.6	101.91	97.71	97.96	99.24
SNB-19	-8.68	-10.37	102.44	102.36	100.08	98.96	104.02	97.69	103.25	96.01	99.01	104.62	104.75
SNB-75	-25.32	-4.29	98.29	99.32	100.04	102.10	92.99	98.79	92.40	93.37	93.54	98.88	95.35
U251	-10.48	-14.86	101.26	100.13	100.14	98.91	101.20	95.41	100.15	98.42	96.68	105.59	98.52
<b>Melanóma</b>													
LOX IMVI	-48.83	-41.06	97.85	101.06	100.69	97.68	98.65	98.40	97.58	98.48	98.09	92.85	96.66
MALME-3M	-48.71	-23.81	105.13	106.01	102.68	108.30	111.91	110.81	103.34	101.89	102.09	102.14	108.44
M14	-81.67	-45.75	98.90	105.17	103.54	98.52	103.16	107.18	99.13	100.44	104.70	99.06	103.01
MDA-MB-435	-42.16	1.45	106.94	107.72	109.87	110.13	104.17	107.34	105.26	108.52	108.23	109.22	105.02
SK-MEL-2	-63.59	-48.67	109.10	100.30	109.73	116.92	99.24	109.67	103.00	109.44	105.98	100.25	105.18
SK-MEL-28	ND <sup>a</sup>	-16.40	ND	106.50	105.70	111.49	106.93	105.33	107.58	104.71	105.19	109.58	ND
SK-MEL-5	-72.67	-52.11	101.8	99.05	100.62	104.28	106.59	102.39	99.75	101.77	101.15	99.60	100.46
UACC-257	-21.81	-22.23	107.10	98.75	97.48	100.29	100.71	98.19	103.07	99.80	100.27	97.52	103.65
UACC-62	-48.35	-13.30	103.24	96.68	99.26	94.09	100.54	97.30	95.71	93.04	93.14	96.09	117.06
<b>Petefészekrák</b>													
IGROV1	-7.85	-16.72	103.48	108.94	107.26	111.06	107.82	112.33	102.90	108.85	102.33	107.46	102.57
OVCAR-3	-10.80	-12.96	110.78	104.22	100.55	111.76	104.49	101.90	102.78	103.64	101.84	107.47	111.94
OVCAR-4	-23.69	-8.78	107.24	105.33	107.75	107.39	105.22	105.45	103.31	103.27	106.69	106.52	106.87
OVCAR-5	-13.38	3.00	106.67	104.56	103.23	105.86	104.11	109.40	108.35	103.71	98.68	101.37	104.64
OVCAR-8	-7.71	-13.76	107.20	100.23	95.21	97.27	101.95	99.84	97.09	97.01	100.87	97.89	103.80
NCI/ADR-RES	1.95	-0.44	107.37	113.12	110.73	108.14	108.42	105.25	109.34	107.14	109.76	100.60	105.18
SK-OV-3	-11.17	-10.86	103.04	98.62	104.19	99.92	105.23	103.02	105.30	98.62	98.09	95.86	108.57
<b>Vese tumor</b>													
786-0	-10.79	-1.5	101.89	97.37	95.57	94.87	97.93	96.12	102.63	94.09	102.10	98.90	100.99
A498	-53.43	-29.74	107.76	103.74	100.02	112.29	102.09	102.13	109.70	98.70	99.46	110.67	115.48
ACHN	-45.54	-14.49	105.36	102.68	108.50	99.74	105.30	104.46	103.62	106.43	103.07	100.81	107.48
CAKI-1	-7.77	4.90	94.38	93.96	93.43	94.10	94.22	90.14	85.22	95.65	91.26	86.99	95.92
RXF 393	-37.29	-24.16	116.33	102.28	106.03	101.63	110.26	105.00	103.93	104.33	108.85	104.51	108.90
SN12C	-18.44	-9.95	105.37	102.78	99.84	103.74	108.46	104.46	101.14	102.73	104.04	100.36	112.49
TK-10	-12.56	-11.89	103.49	95.70	97.99	98.54	98.45	100.50	97.13	99.13	93.93	117.64	99.00
UO-31	-31.02	-19.73	93.24	86.39	89.76	87.09	88.40	96.10	81.85	89.42	92.89	76.43	88.90
<b>Prosztatarák</b>													
PC-3	-8.66	-9.66	103.47	97.74	95.32	96.55	89.40	96.89	93.30	100.39	100.02	92.77	97.07
DU-145	-19.06	-2.39	113.66	106.86	102.90	109.99	113.17	106.08	110.27	105.41	108.83	105.58	109.72
<b>Emlőrák</b>													
MCF-7	1.73	-13.32	98.64	93.90	97.30	96.06	95.61	97.57	95.25	90.89	92.08	94.36	98.99
MDA-MB-231/ATCC	-27.95	-24.10	108.54	109.16	102.53	105.75	121.21	106.89	107.34	102.75	106.15	102.81	118.42
HS 578T	-14.16	-9.44	96.90	96.17	99.77	107.84	99.07	99.76	99.28	89.89	100.45	99.61	96.90
BT-549	-12.54	-17.47	98.31	99.54	98.33	109.68	107.99	100.60	103.23	100.39	99.56	101.18	97.12
T-47D	-8.46	-15.75	103.81	84.88	87.86	100.46	99.98	96.31	105.85	90.37	92.77	90.20	104.64
MDA-MB-468	-45.78	-27.20	106.70	93.12	99.49	102.26	107.04	96.17	98.11	94.75	94.91	94.18	111.65

9. táblázat: Az egy dózisos rákellenes vizsgálatok eredményei

Tumor sejtvonala	GI <sub>50</sub> (nM)		TGI (μM)		LC <sub>50</sub> (μM)	
	(±)-2	(±)-168	(±)-2	(±)-168	(±)-2	(±)-168
<b>Leukémia</b>						
CCRF-CEM	52.9 <sup>a</sup>	73.7	2.15	1.83	>100	>100
HL-60(TB)	60.1	166	0.26	0.59	0.98	>100
K-562	52.9	126	>100	10.7	>100	>100
MOLT-4	63.6	179	ND	10.1	>100	>100
RPMI-8226	229	265	0.63	1.14	>100	>100
SR	52.2	314	>100	36.8	>100	>100
<b>Nem-kissejtes tüdőkarcinóma</b>						
A549/ATCC	139	355	1.16	8.53	>100	>100
EKVX	145	257	1.06	1.27	>100	>100
HOP-62	56.8	255	0.42	0.91	>100	7.27
HOP-92	49.0	110	0.57	1.01	>100	>100
NCI-H226	61.7	220	0.59	0.73	>100	79.8
NCI-H23	74.4	214	0.52	0.87	>100	>100
NCI-H322M	49.6	105	0.48	0.62	>100	>100
NCI-H460	43.3	154	0.49	1.05	49.6	>100
NCI-H522	46.7	147	0.31	0.73	8.51	7.62
<b>Vastagbélrák</b>						
COLO 205	50.5	176	0.21	0.41	ND	ND
HCC-2998	57.2	222	0.33	0.73	3.19	6.31
HCT-116	40.4	77.7	1.13	1.31	65.6	>100
HCT-15	85.7	280	1.11	1.91	>100	>100
HT29	89.6	299	1.00	1.33	>100	96.4
KM12	44.5	187	0.32	1.21	>100	>100
SW-620	54.5	222	0.81	1.22	>100	>100
<b>CNS rák</b>						
SF-268	127	260	0.80	1.22	98.4	>100
SF-295	115	357	0.77	2.64	>100	>100
SF-539	81.9	228	0.46	0.74	36.9	12.7
SNB-19	46.6	155	0.69	1.03	>100	>100
SNB-75	75.4	ND <sup>b</sup>	0.62	ND	13.2	ND
U251	45.2	243	1.01	14.5	>100	>100
<b>Melanóma</b>						
LOX IMVI	33.6	180	0.17	0.51	0.98	3.58
MALME-3M	85.9	190	0.39	0.71	2.13	5.20
M14	52.5	230	0.22	1.19	0.70	5.53
MDA-MB-435	68.1	265	0.51	1.17	3.35	13.3
SK-MEL-2	56.1	245	0.25	0.93	0.94	ND
SK-MEL-28	62.9	238	0.48	0.89	51.0	29.4
SK-MEL-5	71.9	181	0.36	0.47	2.22	2.22
UACC-257	68.7	289	0.54	1.47	>100	>100
UACC-62	136	261	0.63	1.38	4.55	13.0
<b>Petefészekrák</b>						
IGROV1	163	343	1.11	2.68	>100	>100
OVCAR-3	93.3	280	0.48	0.96	33.6	>100
OVCAR-4	55.6	209	0.48	0.82	36.1	>100
OVCAR-5	170	361	1.05	2.86	>100	>100
OVCAR-8	57.6	311	1.06	5.89	>100	>100
NCI/ADR-RES	178	596	1.56	5.85	>100	>100
SK-OV-3	94.9	496	1.04	4.03	>100	>100
<b>Vese tumor</b>						
786-0	151	254	1.29	1.61	>100	>100
A498	200	300	0.54	1.17	2.98	6.86
ACHN	97.9	297	0.75	1.48	7.22	7.73
CAKI-1	91.3	586	0.69	5.47	>100	>100
RXF 393	118	179	0.51	0.71	5.32	6.30
SN12C	69.3	141	0.80	0.89	>100	>100
TK-10	221	563	1.68	3.87	>100	>100
UO-31	100	316	1.09	2.46	>100	>100
<b>Prosztatarák</b>						
PC-3	164	299	0.85	2.14	>100	>100
DU-145	56.7	239	0.62	0.86	>100	>100
<b>Emlőrák</b>						
MCF-7	36.3	103	1.23	0.59	>100	>100
MDA-MB-231/ATCC	100	232	0.88	1.16	91.0	13.2
HS 578T	76.1	256	0.51	0.94	>100	>100
BT-549	178	260	0.82	0.87	81.4	>100
T-47D	52.9	143	0.67	0.90	>100	>100
MDA-MB-468	32	68.1	0.19	0.36	6.59	2.78
<b>Átlag</b>	<b>88</b>	<b>247</b>	<b>0.73</b>	<b>2.75</b>		

10. táblázat: Az ötdózisú rákellenes vizsgálatok eredményei  
(a vastagon szedett értékek az átlaghoz képest kisebb értékek)

E gondolatokat figyelembe véve valószínűsíthető, hogy az A-gyűrűn történő szubsztituensek kiválasztásánál az alábbi szempontokra kell törekedni:

- I. **A 7-es helyzetű szabad hidroxilcsoport jelenléte elengedhetetlen.** Ennek bizonyítására mind a 7-dezoxi (B-, F-csoport), mind a trialkiloxi (D-csoport), mind pedig  $\{(\pm)\text{-168}\}$  7-metoxianalogonjának (C-csoport) aktivitásvesztése enged következtetni.
- II. **Az A-gyűrűben levő, további két fenolos hidroxilcsoport kvázi planáris szubsztituáltságú legyen.** Erre két példa is megerősítő eredményeket szolgáltat. Egyrészt a dihidrobenzodioxin-gyűrűt összevetve a benzodioxol-egységet tartalmazó képviselővel valószínűleg jobban kifordul a két  $sp^3$  hibridállapotú szénatom az aromásgyűrű, és a rajta lévő két oxigén szubsztituens által alkotott síkból, ez összhangban lehet a  $GI_{50}$  értékekben megfigyelhető romlással. Másrészt pedig a kis alkiloxicsoportokkal szubsztituált 7-hidroxilcsoportot tartalmazó analogonok szolgáltatták az ellenpéldát (E-csoport). Valószínűleg e származékoknál az aromás C–O kötés körüli szabad rotáció, valamint az alkilcsoportok taszítása olyan konformert eredményez, amely már megakadályozza a receptorhoz való kötődést, így a biológiai hatás is ezáltal elmarad [177].

## IV. ÖSSZEFOGLALÁS

Az *Amaryllidaceae* növény család alkaloidjai tumorellenes hatására már több mint kétezer éve nagy figyelmet szenteltek. Kitűnő rákellenes profilja azonban mérsékelt vízoldhatósággal párosul, amelynek javítása a mai napig nagy kihívást jelent. A fenantridonvázis alkaloidok szerkezet-hatás összefüggését az elmúlt század óta szerte a világon több kutatócsoport vizsgálta, amelyek ezen alkaloidok szerkezetileg legnagyobb kihívást kiváltó, a molekula C-gyűrűjének – amely 5, esetenként 6 aszimmetriacentrumot tartalmaz – módosítására törekedtek, ám sajnos az esetek legnagyobb részében a módosítások eredményeként többnyire csak hatásvesztésről tudtak beszámolni. Csakúgy, mint a B-gyűrűben történő változtatások sem hoztak sikereket. Mindeközben az A-gyűrű szubsztituáltságának vizsgálatára arányaiban nem nagy figyelmet fordítottak.

Mivel a kezdeti irodalmi eredmények arról árulkodtak, hogy a biológiai hatás kiváltásában a molekula e szerkezeti elemének is nagy szerepe lehet, a Tanszéken célul tűztük ki a legerősebb hatású *transz*-dihidronarciklazin (**2**) A-gyűrűjén módosított analogonok szintézisét. Szintézisünk a jól ismert  $A \rightarrow AC \rightarrow ABC$  gyűrűrendszer kiépítési stratégiáját követte, amelynek során elsőként sikeres totálszintézist dolgoztam ki a racém **2** előállítására. A kidolgozott sztereoszelektív szintézisút később alapjául szolgált **2** előállításának enantioszelektív módon történő megvalósítására. Az irodalom áttanulmányozása során nyilvánvalóvá vált, hogy a teljes szintézis korai szakaszában alkalmazott Michael-addíciós lépés enantioszelektíven is végrehajtható egy alkalmas organokatalizátor használatával. A tanszéken korábban a *transz*-dihidrolikoricidin (**6**) enantioszelektív szintézise során alkalmazott, Jørgensen-féle imidazolidin-típusú katalizátorral (**162**) az esetemben elért közepes enantioszelektivitási eredmények után a cinkona alkaloidokból előállítható organokatalizátorok jelenlétében végzett Michael-addíciókat tanulmányoztam mélyrehatóbban. Mivel a Michael-addíció esetünkben két úton, az  $\omega$ -nitrosztirolokra történő acetone addícióval, valamint a benzilidénacetonekra való nitrometán addícióval egyaránt megvalósítható, e reakciók mintáján teszteltem a kinin, illetve a cinkonin 9-amino(9-dezoxi)származékának katalitikus hatását az enantioszelektivitásra. A legjobb enantiomertisztaságot a nitrometán 9-amino(9-dezoxi)epikinin (**199**) alkalmazásával értem el, nitrometán mint oldószer nagy feleslegében, segédoldószer, illetve akirális hozzáadékok alkalmazása nélkül. Emiatt ezt a módszert választottam a **2** enantioszelektív szintézisének kidolgozásához.

Az aszimmetrikus Michael-addíciót 22 különbözőképpen szubsztituált benzilidénaceton-származék esetében végrehajtva nagyon jó, illetve kiváló enantiomer-tisztaságot (*ee* 85–99%) értem el. Alapvegyületünk, a **2** enantioszelektív szintézisét 18 lépésben 92%-os enantioszelektivitással sikerült megvalósítanom.

Felhasználva a **2** racém, illetve aszimmetrikus szintézisében nyert tapasztalataimat, a **2**-nek 10 további, az A-gyűrűn szubsztituált analogonját állítottam elő mind racém, mind enantioszelektív módon. Utóbbi szintézisek, köszönhetően a ciklusos enolok EtOAc/hexán keverékoldószerből történt átkristályosításának enantiomerdúsulással *ee*>99%-kal valósultak meg. Mindeközben a kininszármazékkal előállított vegyületek abszolút konfigurációját egykristály röntgendiffrakciós módszerrel vizsgálva megállapítottuk, hogy ellentétes konfigurációjú volt a természetes vegyület azonos aszimmetria-centrumában lévő konfigurációjával, így totálszintéziseink során minden esetben **2** *ent*-analogonjait kaptam meg kitűnő enantioszelektivitással. Ezt bizonyították a céltermékek optikai forgatóképességének negatív értékei is. Az irodalom adatai alapján azonban következtetni lehetett, hogy ezek a származékok hatástalanok lesznek a természetes, **2** esetében tapasztalható kiralitással rendelkező antipódjukkal szemben, ezért a *National Cancer Institute* munkatársai által antiproliferatív vizsgálatokra a racém vegyületek kerültek kiválasztásra.

A fent említett szintéziseket összefoglalva a 11. táblázatban összegeztem az egyes totálszintézisek termelési adatait:

	Össztermelés (%)		Lépések száma	<i>ee</i> %
	(±)	(–)		
<b>2</b>	2,71	2,37	18	92
<b>168</b>	0,06	0,20	20	>99
<b>169</b>	0,37	0,22	19	>99
<b>170</b>	0,31	0,12	19	>99
<b>171</b>	2,73	0,73	14	>99
<b>172</b>	1,12	0,19	17	>99
<b>173</b>	0,91	0,81	17	>99
<b>174</b>	0,57	0,20	19	>99
<b>175</b>	0,50	0,17	20	>99
<b>176</b>	0,49	0,25	19	>99
<b>177</b>	0,54	0,23	20	>99

11. táblázat: Az egyes totálszintézisek összefoglaló táblázata

Az összesítő táblázat adatai alapján elmondható, hogy a 11 racém és 11 enantioszelektív módon előállított vegyületet 0,1–2,7%-os össztermeléssel sikerült előállítanom vanillinból (**133**), illetve etilvanillinból (**178**), amelyekhez sokszor hosszú, esetenként akár 19–20 szintézislépés vezetett. A dolgozatom *III. Kísérleti eredmények és értékelésük* részében részletesen megadott termelési adatokat tekintve elmondható, hogy néhány, gyengébb termeléssel lejártszó szintézislépés optimalizálásával a teljes szintézisek össztermelése a hosszú szintézisút ellenére is a jövőben javítható lehet.

Az antiproliferációs mérésre leadott racém minták eredményeiből következtettünk arra, hogy a fenantridon alkaloidok A-gyűrűjének szerkezetmódosítása miként hat a tumorellenes tulajdonságokra. Ezek arra mutatnak, hogy az A-gyűrűben, a szabad 7-es helyzetű hidroxilcsoportok jelenléte mellett a további két hidroxilcsoport közel planáris elrendeződésű szubsztitúciójára van szükség.

Érdekesség, hogy az *Amaryllidaceae* növény családból izolált fenantridon alkaloidok enantiomerjeinek valamint ezek analogonjainak vírusellenességi vizsgálata – az irodalom tanúsága szerint – mindeztidáig még nem történt meg. Az *ent-transz*-dihidronarciklazin {(-)-**2**} és analogonjainak vírusellenességi vizsgálatát a jövőben tervezzük megvalósítani a Tanszéken.

## V. A KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA

### 5.1. A kísérletekhez használt anyagok és módszerek

Az élelmiszeripari minőségű vanillint, illetve etilvanillint az Esarom cégtől szereztük be. A trimetoxibenzaldehidet az Alfa Aesartól vásároltuk. A kémiai reakciókhoz használt oldószereket standard módszerekkel tisztítottam és vízmentesítettem. Az oszlopkromatográfiához használt állófázisnak Merck 60, 0,063–0,2 mm szemcseméretű normál fázisú szilikagélt használtam. A preparatív VRK lapok készítését 20 × 20 cm-es üveglapokon, Merck 60 PF<sub>254</sub> típusú gipsztartalmú szilikagéllal végeztem. A lapok előhívása UV fényel, 254 nm hullámhosszon történt. A reakciók vizsgálatához használt analitikai VRK-lapokat Macherey-Nagel ALUGRAM<sup>®</sup> Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> szilikagéllal borított, előre gyártott, alumínium lemezekon végeztem. Az előhívás UV fényel, 254 nm hullámhosszon történt. Az olvadáspont meghatározása BÜCHI 510 automatikus szilikonolaj fűtésű készülékkel, szilikonolaj fürdőben, nyitott kapillárisban történt. A mért értékre korrekciót nem alkalmaztam. Az IR-spektrumokat BRUKER Tensor 37 típusú Fourier-transzformációs készüléken vettem fel KBr pasztillákban. Az NMR-felvételek BRUKER AV 300-as és AM 500 MHz-es készüléken történtek CDCl<sub>3</sub> és DMSO-d<sub>6</sub> oldószerekben. A <sup>1</sup>H- és <sup>13</sup>C-NMR kémiai eltolódási jeleket δ-skálán belső TMS-standardhoz viszonyítva adtam meg. Az optikai forgatóképességet PerkinElmer 241 típusú polariméterrel határoztam meg, a nátrium D-vonalának hullámhosszán (589 nm), 1 dm hosszúságú kvarcüveg polárcsőben. A királis HPLC méréseket Jasco PU-1580 típusú készülékkel, Jasco UV-1575 típusú detektort alkalmazva, Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AS-H (250 × 4,6 mm × 5 μm), illetve Daicel Chiralpak<sup>®</sup> AD-H (250 × 4,6 mm × 5 μm) kolonnákon határoztuk meg. A kémiai reakciók kevertetését Heidolph MR 3001K típusú fűthető mágneses keverőasztal segítségével végeztem. A termékek szárítását infralámpa alatt, tömegállandóságig, vagy vákuumexszikkátorban foszfor-pentoxid felett végeztem. Az oldatok bepárlását Büchi Rotavapor R-114 vákuumdesztillációs berendezéssel végeztem. Az egykristály röntgendiffrakciós mérések szobahőmérsékleten, SuperNova (Agilent Oxford Diffraction) egykristály röntgendiffraktométerrel készültek, a réz K $\alpha$  sugárzásának hullámhosszán ( $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ ), Eos CCD detektorral.

## 5.2. A *transz*-dihidronarciklazin (2) és analogonjainak szintézise

Az *ent-transz*-dihidronarciklazin {(-)-2} és rokon vegyületeinek szintézisének kísérleti leírását az alábbi közlemények tartalmazzák: [130,176,180,181]. Ezeket a fejezetben terjedelmi okok miatt nem ismertetem, megtalálhatók az adott hivatkozásokban, amelyek a *IX. Függelék* fejezetben is megtekinthetők. A könnyebb értelmezhetőség miatt a dolgozatban található vegyületek számát és a hivatkozásban a megfelelő vegyületet jellemző számot táblázatos formában adom meg (12. táblázat). Mivel a folyóiratok csak az enantioszelektív szintézisek intermedierjeit és céltermékeit tartalmazzák, így a racém képviselők termelési és olvadáspont adatait az adott vegyület száma mellett tüntettem fel. A folyóiratok rövidítését a következő formában adom meg: **TL:** *Tetrahedron Letters*, **JNP:** *Journal of Natural Products*, **SYN:** *Synthesis*, **MC:** *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly*.

Vegyületszám	Közleményben	Racém vegyület termelés	Racém vegyület op.
134	TL-8	-	-
204	SYN-11b	-	-
42	TL-9	-	-
207	SYN-12b	-	-
43	TL-10	-	-
208	SYN-13b	-	-
209	SYN-13c	-	-
210	MC-17	-	-
180a	TL-11	-	-
180b	SYN-14a	-	-
180c	SYN-14b	-	-
180d	SYN-14c	-	-
180e	MC-19	-	-
(-)-181a	JNP-13	54%	64–66 °C
(-)-181b	SYN-15a	53%	93 °C
(-)-181c	SYN-15b	99%	olaj
(-)-181d	SYN-15c	65%	57–58 °C
(-)-181e	MC-21	86%	99–101 °C
199	JNP-16	-	-
200	JNP-15	-	-
(-)-182a	JNP-17	54%	200–202 °C
(-)-182b	SYN-17a	56%	200 °C
(-)-182c	SYN-17b	46%	149–153 °C
(-)-182d	SYN-17c	29%	114–117 °C
(-)-182e	MC-24	51%	200–201 °C

(+)-183a	JNP-18	90%	225–228 °C
(+)-183b	SYN-18a	85%	167–168 °C
(+)-183c	SYN-18b	64%	104–106 °C
(+)-183d	SYN-18c	67%	114–115 °C
(+)-183e	MC-26	97%	208–209 °C
(-)-184a	JNP-19	100%	48 °C
(-)-184b	SYN-19a	99%	42–46 °C
(-)-184c	SYN-19b	100%	olaj
(+)-184d	SYN-19c	95%	olaj
(+)-184e	MC-28	96%	57–60 °C
(-)-185a	JNP-20	99%	165–171 °C
(-)-185b	SYN-20a	98%	54–58 °C
(-)-185c	SYN-20b	84%	90–99 °C
(-)-185d	SYN-20-c	80%	147–149 °C
(+)-185e	MC-30	97%	192–195 °C
(-)-186a	JNP-21	99%	153–157 °C
(-)-186b	SYN-21a	100%	126–132 °C
(-)-186c	SYN-21b	88%	olaj
(-)-186d	SYN-21c	83%	olaj
(-)-186e	MC-32	99%	137–141 °C
(-)-187a	JNP-22	96%	154 °C
(-)-187b	SYN-22a	76%	157–158 °C
(-)-187c	SYN-22b	72%	96–100 °C
(-)-187d	SYN-22c	69%	154–155 °C
(-)-187e	MC-34	66%	187 °C
(+)-189a	JNP-23	63%	139–142 °C
(+)-189b	SYN-23a	61%	53–58 °C
(+)-189c	SYN-23b	45%	félszilárd
(+)-189d	SYN-23c	62%	félszilárd
(+)-189e	MC-36	83%	félszilárd
(+)-190a	JNP-24	100%	90–97 °C
(+)-190b	SYN-24a	91%	200–203 °C
(+)-190c	SYN-24b	97%	166–172 °C
(+)-190d	SYN-24c	95%	179–182 °C
(+)-190e	MC-38	99%	94–99 °C
(-)-191a	JNP-25	100%	72–78 °C
(-)-191b	SYN-25a	99%	81–88 °C
(-)-191c	SYN-25b	100%	133–137 °C
(-)-191d	SYN-25c	95%	73–78 °C
(-)-191e	MC-40	95%	87–91 °C
(-)-192a	JNP-26	100%*	-
(-)-193a	JNP-27	92%*	-
(-)-194a	JNP-28	48%	246–254 °C

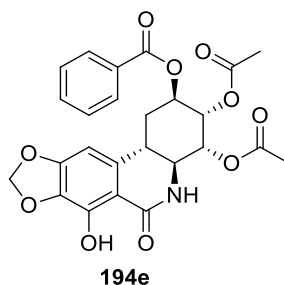
(-)-2	JNP-(-)-1	99%	272–273 °C
(-)-192b	SYN-26a	76%	88–93 °C
(-)-192c	SYN-26b	75%*	-
(-)-192d	SYN-26c	82%	151–154 °C
(-)-192e	MC-42	87%*	-
(-)-192g	MC-43	87%*	-
(-)-192h	SYN-26d	75%*	-
(-)-211b	SYN-27a	67%	172 °C
(-)-211c	SYN-27b	80%*	-
(-)-211d	SYN-27c	100%	109 °C
(-)-211e	MC-50	31%	75–88 °C
(-)-211g	MC-51	28%	131–135 °C
(-)-211h	SYN-27d	80%*	-
(-)-212b	SYN-29a	100%	221–228 °C
(-)-212c	SYN-29b	29%	210–211 °C
(-)-212e	MC-52	45%	245–247 °C
(-)-212g	MC-53	52%	277–278 °C
(-)-212h	SYN-29d	34%	219–220 °C
(-)-213b	SYN-30a	42%	235–239 °C
(-)-213c	SYN-30b	87%	198–199 °C
(-)-213e	MC-54	20%**	201–204 °C
(-)-213h	SYN-30d	81%	255–256 °C
(-)-168	MC-9	49%	167 °C
(-)-169	MC-10	59%	185–186 °C
(-)-170	MC-11	47%	206–211 °C
(-)-171	SYN-28a	92%	268–270 °C
(-)-172	SYN-31a	98%	226–227 °C
(-)-173	SYN-28c	73%	200–202 °C
(-)-174	SYN-28b	99%	217 °C
(-)-175	SYN-31b	99%	212–213 °C
(-)-176	SYN-28d	72%	96–100 °C
(-)-177	SYN-31d	99%	225–229 °C
214	MC-48	8%	244–245 °C
215	MC-49	13%	109–112 °C

12. táblázat: Az egyes közleményekben jellemzett intermedierek és végtermékek hivatkozási táblázata

\*: A termelés a regioizomerrel együtt értendő

\*\* : 2-es helyzetben acetylsoport helyett benzoilsoportot tartalmaz.

### 5.2.1. (±)-2-Benzoiloxi-7-hidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,9,10,12b-oktahidro[1,4]dioxino [2,3-*j*]fenantridin-3,4-diil diacetát (194e) jellemzése



A termék tisztítása preparatív VRK-lapon történt (eluens: heptán–etil-acetát=1:1). Termelés: 20%. Fehér szilárd anyag. Op.: 201–204 °C. <sup>1</sup>H-NMR: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,52 (s, 1H, OH), 8,03 (dd, *J*=7,8 és 1,2 Hz, 2H, 2-H<sub>Bz</sub>, 6-H<sub>Bz</sub>), 7,59 (tt, *J*=7,5 és 1,2 Hz, 1H, 4-H<sub>Bz</sub>), 7,46 (t, *J*=7,5 Hz, 2H, 3-H<sub>Bz</sub>, 5-H<sub>Bz</sub>), 6,27 (s, 1H, 12-H), 6,10 (s, 1H, NH), 5,60 (t, *J*=3,0 Hz, 1H, 3-H), 5,43 (q, *J*=3,0 Hz, 1H, 2-H), 5,33 (dd, *J*=10,8 és 2,7 Hz, 1H, 4-H), 4,31 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O), 3,85 (dd, *J*=12,3 és 11,1 Hz, 1H, 4a-H), 3,20 (td, *J*=12,9 és 3,3 Hz, 1H, 12b-H), 2,60 (dt, *J*=14,7 és 2,7 Hz, 1H, 1-H<sub>α</sub>), 2,12 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,11 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 2,01 (ddd, *J*=14,7 és 12,6 és 2,4 Hz, 1H, 1-H<sub>β</sub>). <sup>13</sup>C-NMR: (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,3 (CO-CH<sub>3</sub>), 170,1 (CO-CH<sub>3</sub>), 169,2 (CO-Ph), 164,9 (6-C), 152,6 (11a-C), 148,2 (7-C), 133,7 (4-C<sub>Bz</sub>), 132,2 (12a-C), 131,1 (7a-C), 129,8 (2-C<sub>Bz</sub>, 6-C<sub>Bz</sub>), 129,1 (1-C<sub>Bz</sub>), 128,6 (3-C<sub>Bz</sub>, 5-C<sub>Bz</sub>), 104,5 (6a-C), 103,7 (12-C), 71,9 (4-C), 69,1 (2-C), 67,5 (3-C), 64,8 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O), 64,1 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O), 52,8 (4a-C), 34,3 (12b-C), 26,5 (1-C), 20,8 (CO-CH<sub>3</sub>), 20,7 (CO-CH<sub>3</sub>). IR (KBr) 3446, 2930, 1753, 1731, 1683, 1652, 1448, 1362, 1270, 1239, 1157, 1069, 1028, 803, 711 cm<sup>-1</sup>.

### 5.3. Aszimmetrikus Michael-addíciók

Az enantioszelektív Michael-addíciók vizsgálatához alapanyagainak egy részét kollégáim munkájából kaptam [162,163], illetve saját régebbi munkámból használtam fel [178,179]. Terjedelmi okok miatt ezek jellemzésének, illetve szintézisének ismertetésétől e dolgozatban eltekintek.

#### 5.3.1. 7-Etoxibenzo[1,3]dioxol-5-karbaldehid (205)

18,22 g (100,01 mmol) 5-hidroxi-etilvanillint (**207**) feloldottam 207 ml *N,N*-dimetilformamidban, majd 29,50 g (213,46 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot, 2,19 g (27,48 mmol) CuO-ot és 8,43 ml (21,04 g, 121,02 mmol) dibrómetánt adtam hozzá. A reakcióelegyet 100 °C-on 5 órán keresztül kevertetem, majd hagytam szobahőmérsékletűre lehűlni. A

szervetlen anyagokat kiszűrtem, dimetilformamiddal mostam, a szűrletet kb. 50 ml térfogatig bepároltam. A bepárlási maradékot ezután 355 ml vízre öntöttem. A kicsapódott nyersterméket szűrtem, infralámpa alatt szárítottam, vákuumdesztillációval tisztítottam.

Termelés: 74%. Fehér szilárd anyag. Op.: 54–58 °C (ir.: 60–61 °C [186]). Fp.: 98–104 °C (0,3 torr). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,77 (s, 1H, CHO), 7,11 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7,03 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6,09 (s, 1H, OCH<sub>2</sub>O), 4,20 (q, *J*=7,0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,45 (t, *J*=7,0 Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190,2 (CHO), 149,4 (7-C<sub>Ar</sub>), 143,3 (7a-C<sub>Ar</sub>), 141,1 (3a-C<sub>Ar</sub>), 131,8 (5-C<sub>Ar</sub>), 111,7 (4/6-C<sub>Ar</sub>), 103,3 (4/6-C<sub>Ar</sub>), 102,5 (OCH<sub>2</sub>O), 65,2 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14,8 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### 5.3.2. Benzilidénacetonek előállítása

#### 5.3.2.1. 4-(7-Benziloxibenzo[1,3]dioxol-5-il)but-3-en-2-on (180f)

Termelés: 66%. Fehér szilárd anyag. Op.: 86–93 °C. Fp.: 206–210 °C (0,3 torr). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,33 (m, 6H, Ph, Ar-CH=CH), 6,76 (s, 2H, 2-H<sub>Ar</sub>, 6-H<sub>Ar</sub>), 6,53 (d, *J*=16,2 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 6,02 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 2,34 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198,1 (CO), 149,6 (7-C<sub>Ar</sub>), 143,1 (Ar-CH=CH), 142,6 (3a-C<sub>Ar</sub>), 138,0 (1-C<sub>Ph</sub>), 136,3 (7a-C<sub>Ar</sub>), 129,1 (5-C<sub>Ar</sub>), 128,6 (3-C<sub>Ph</sub>, 5-C<sub>Ph</sub>), 128,2 (4-C<sub>Ph</sub>), 127,5 (2-C<sub>Ph</sub>, 6-C<sub>Ph</sub>), 125,7 (Ar-CH=CH), 111,8 (4/6-C<sub>Ar</sub>), 102,0 (OCH<sub>2</sub>O), 101,5 (4/6-C<sub>Ar</sub>), 71,6 (OCH<sub>2</sub>-Ph), 27,6 (CO-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.2.2. 4-(7-Etoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)but-3-en-2-on (180g)

Termelés: 92%. Halványsárga szilárd anyag. Op.: 98–102 °C. Fp.: 144–146 °C (0,3 torr). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (d, *J*=15,9 Hz, Ar-CH=CH), 6,74 (d, *J*=0,9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6,71 (d, *J*=0,9 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6,55 (d, *J*=16,2 Hz, Ar-CH=CH), 6,01 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,17 (q, *J*=6,9 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,34 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 1,43 (t, *J*=6,9 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198,1 (CO), 149,4 (7-C<sub>Ar</sub>), 143,3 (Ar-CH=CH), 142,9 (3a-C<sub>Ar</sub>), 137,7 (7a-C<sub>Ar</sub>), 129,1 (5-C<sub>Ar</sub>), 125,7 (Ar-CH=CH), 110,6 (6-C<sub>Ar</sub>), 101,9 (OCH<sub>2</sub>O), 101,3 (4-C<sub>Ar</sub>), 65,1 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 27,5 (CO-CH<sub>3</sub>), 14,8 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

### 5.3.3. Jódvanillidénacetonek előállítása:

5,00 g (17,98 mmol) jódvanillint (**134**) szuszpendáltattam 10,55 ml (8,35 g, 143,69 mmol) acetone és 19,13 ml etanol elegyében. Ezt követően 8,2 ml desztillált vízben

oldott 1,58 g (39,50 mmol) nátrium-hidroxidot adtam hozzá, ekkor a szilárd anyag sötétvörös színnel oldódott. A reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetem, miközben narancssárga színű kristályok váltak ki. A reakcióidő letelte után a reakcióelegyet 2 M vizes sósav oldattal 0 °C-on pH=3-ig savanyítottam, majd a sárga színű kristályokat szűrtem, vízzel mostam, infralámpa alatt szárítottam. A nyersterméket metanolból kristályosítottam át.

#### 5.3.3.1. 4-(4-Hidroxi-3-jód-5-metoxifenil)but-3-en-2-on (180s)

Termelés: 73 %. Aranysárga kristályos anyag. Op.: 148–151 °C. (lit.: 149,1–151,6 °C [187]). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (s, 1H, 2-H<sub>Ar</sub>), 7,36 (d, *J*=16,2 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,01 (s, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>), 6,58 (d, *J*=16,2 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 6,39 (s, 1H, OH), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,36 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198,0 (CO), 148,0 (3-C<sub>Ar</sub>), 146,2 (4-C<sub>Ar</sub>), 142,0 (Ar-CH=CH), 132,0 (Ar-CH=CH), 128,6 (1-C<sub>Ar</sub>), 125,9 (6-C<sub>Ar</sub>), 109,3 (2-C<sub>Ar</sub>), 81,4 (5-C<sub>Ar</sub>), 56,3 (OCH<sub>3</sub>), 27,5 (CO-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.3.2. 4-(3-Etoxi-4-hidroxi-5-jódfenil)but-3-en-2-on (180t):

Termelés: 81 %. Sárga kristályos anyag. Op.: 186–189 °C. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (d, *J*=1,0 Hz, 1H, 2-H<sub>Ar</sub>), 7,34 (d, *J*=16,5 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 6,99 (d, *J*=1,0 Hz, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>), 6,56 (d, *J*=16,0 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 6,43 (s, 1H, OH), 4,16 (q, *J*=7,0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,35 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 1,48 (t, *J*=7,0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198,0 (CO), 148,1 (4-C<sub>Ar</sub>), 145,4 (3-C<sub>Ar</sub>), 142,0 (Ar-CH=CH), 131,9 (Ar-CH=CH), 128,5 (1-C<sub>Ar</sub>), 125,9 (6-C<sub>Ar</sub>), 110,1 (2-C<sub>Ar</sub>), 81,2 (5-C<sub>Ar</sub>), 65,1 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 27,5 (CO-CH<sub>3</sub>), 14,7 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4. Példák a (8*S*,9*S*)-9-amino(9-deoksi)epikinin katalizátorral végzett benzilidén-acetonokon végzett aszimmetrikus Michael-addíciójára

##### 5.3.4.1. (-)-4-(4-Etoxi-3-metoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181k)

Reakcióidő: 10 nap. Termelés: 65%. Fehér szilárd anyag. Op.: 75–77 °C. [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -20,8 (*c* 1,5, aceton). *ee* 99%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,80 (d, *J*=8,7 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6,72-6,71 (m, 2H, 2×H<sub>Ar</sub>), 4,66 (dd, *J*=12,3 és 6,9 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,57 (dd, *J*=12,3 és 7,5 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,06 (q, *J*=6,9 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,94 (quint, *J*=6,9 Hz, 1H, Ar-CH), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,89 (d, *J*=6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,11 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 1,44 (t, *J*=6,9 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205,5 (CO), 149,5 (3-C<sub>Ar</sub>), 147,9 (4-C<sub>Ar</sub>), 131,1 (1-C<sub>Ar</sub>), 119,1 (6-C<sub>Ar</sub>), 112,8 (5-C<sub>Ar</sub>), 111,1 (2-C<sub>Ar</sub>),

79,6 ( $CH_2-NO_2$ ), 64,3 ( $OCH_2-CH_3$ ), 56,0 ( $OCH_3$ ), 46,3 ( $CH_2-CO$ ), 38,8 (Ar-CH), 30,4 ( $CO-CH_3$ ), 14,8 ( $OCH_2-CH_3$ ).

#### 5.3.4.2. (-)-4-(3-Metoxi-4-propoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181j):

Reakcióidő: 9 nap. Termelés: 64%. Halványsárga olaj.  $[\alpha]_D^{22} = -18,1$  (*c* 1,5, aceton). *ee* 94%.  $^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,80 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6,72–6,71 (m, 2H,  $2 \times H_{Ar}$ ), 4,66 (dd,  $J=12,0$  és 7,0 Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 4,57 (dd,  $J=12,0$  és 7,5 Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 3,96–3,91 (m, 3H,  $OCH_2-Et$ , Ar-CH), 3,85 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2,89 (d,  $J=7,0$  Hz, 2H,  $CH_2-CO$ ), 2,12 (s, 3H,  $CO-CH_3$ ), 1,84 (sext,  $J=7,0$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_2-CH_3$ ), 1,02 (t,  $J=7,0$  Hz, 3H,  $O(CH_2)_2-CH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  205,5 (CO), 149,6 ( $3-C_{Ar}$ ), 148,2 ( $4-C_{Ar}$ ), 131,1 ( $1-C_{Ar}$ ), 119,2 ( $6-C_{Ar}$ ), 113,1 ( $5-C_{Ar}$ ), 111,4 ( $2-C_{Ar}$ ), 79,7 ( $CH_2-NO_2$ ), 70,5 ( $OCH_2-Et$ ), 56,1 ( $OCH_3$ ), 46,3 ( $CH_2-CO$ ), 38,8 (Ar-CH), 30,4 ( $CO-CH_3$ ), 22,4 ( $OCH_2-CH_2-CH_3$ ), 10,4 ( $O(CH_2)_2-CH_3$ ).

#### 5.3.4.3. (-)-4-(4-Butoxi-3-metoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181i)

Reakcióidő: 8 nap. Termelés: 55%. Fehér szilárd anyag. Op.: 38–39 °C.  $[\alpha]_D^{22} = -16,8$  (*c* 1,5, aceton). *ee* >99%.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,81 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6,72–6,71 (m, 2H,  $2 \times H_{Ar}$ ), 4,66 (dd,  $J=12,3$  és 6,9 Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 4,57 (dd,  $J=12,0$  és 7,5 Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 4,06 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_3$ ), 3,98 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H,  $OCH_2-Pr$ ), 3,95 (quint,  $J=6,9$  Hz, 1H, Ar-CH), 3,85 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2,89 (d,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $CH_2-CO$ ), 2,12 (s, 3H,  $CO-CH_3$ ), 1,80 (quint,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_2-Et$ ), 1,48 (sext,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $O(CH_2)_2-CH_2-CH_3$ ), 0,96 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $O(CH_2)_3-CH_3$ ).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  205,5 (CO), 149,6 ( $3-C_{Ar}$ ), 148,3 ( $4-C_{Ar}$ ), 131,1 ( $1-C_{Ar}$ ), 119,2 ( $6-C_{Ar}$ ), 113,1 ( $5-C_{Ar}$ ), 111,4 ( $2-C_{Ar}$ ), 79,7 ( $CH_2-NO_2$ ), 68,7 ( $OCH_2-Pr$ ), 56,1 ( $OCH_3$ ), 46,3 ( $CH_2-CO$ ), 38,8 (Ar-CH), 31,2 ( $OCH_2-CH_2-Et$ ), 30,4 ( $CO-CH_3$ ), 19,2 ( $O(CH_2)_2-CH_2-CH_3$ ), 13,8 ( $O(CH_2)_3-CH_3$ ).

#### 5.3.4.4. (-)-4-(3-Metoxi-4-pentiloxifenil)-5-nitropentan-2-on (181h)

Reakcióidő: 8 nap. Termelés: 64%. Narancssárga olaj.  $[\alpha]_D^{22} = -15,0$  (*c* 1,5, aceton). *ee* 96%.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,80 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6,72–6,71 (m, 2H,  $2 \times H_{Ar}$ ), 4,66 (dd,  $J=12,0$  és 6,9 Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 4,56 (dd,  $J=12,0$  és 7,5 Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 4,06 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_3$ ), 3,96 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-Bu$ ), 3,95 (quint,  $J=6,9$  Hz, 1H, Ar-CH), 3,85 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2,88 (d,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $CH_2-CO$ ), 2,11 (s, 3H,  $CO-CH_3$ ), 1,82 (quint,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_2-Pr$ ), 1,47–1,31 (m, 4H,

O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0,92 (t, *J*=6,9 Hz, 3H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205,5 (CO), 149,6 (3-C<sub>Ar</sub>), 148,2 (4-C<sub>Ar</sub>), 131,1 (1-C<sub>Ar</sub>), 119,2 (6-C<sub>Ar</sub>), 113,1 (5-C<sub>Ar</sub>), 111,4 (2-C<sub>Ar</sub>), 79,7 (CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 69,0 (OCH<sub>2</sub>-Bu), 56,1 (OCH<sub>3</sub>), 46,3 (CH<sub>2</sub>-CO), 38,8 (Ar-CH), 30,4 (CO-CH<sub>3</sub>), 28,8 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Pr), 28,1 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Et), 22,4 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14,0 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4.5. (-)-4-(4-Benziloxi-3-metoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181r)

Reakcióidő: 14 nap. Termelés: 76%. Fehér szilárd anyag. Op.: 92–95 °C. [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -11,0 (*c* 1,5, aceton). *ee* >99%. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, *J*=7,5 Hz, 2H, 2-H<sub>Ph</sub>, 6-H<sub>Ph</sub>), 7,36 (t, *J*=7,5 Hz, 2H, 3-H<sub>Ph</sub>, 5-H<sub>Ph</sub>), 7,30 (t, *J*=7,5 Hz, 1H, 4-H<sub>Ph</sub>), 6,82 (d, *J*=8,5 Hz, 1H, 5-H<sub>Ar</sub>), 6,74 (d, *J*=1,5 Hz, 1H, 2-H<sub>Ar</sub>), 6,67 (dd, *J*=8,5 és 2,0 Hz, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>), 5,11 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4,65 (dd, *J*=12,5 és 7,0 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,56 (dd, *J*=12,5 és 7,5 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 3,94 (quint, *J*=7,0 Hz, 1H, Ar-CH), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,88 (d, *J*=7,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,11 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205,5 (CO), 149,9 (3-C<sub>Ar</sub>), 147,8 (4-C<sub>Ar</sub>), 136,9 (1-C<sub>Ph</sub>), 131,8 (1-C<sub>Ar</sub>), 128,5 (3-C<sub>Ph</sub>, 5-C<sub>Ph</sub>), 127,9 (4-C<sub>Ph</sub>), 127,2 (2-C<sub>Ph</sub>, 6-C<sub>Ph</sub>), 119,1 (6-C<sub>Ar</sub>), 114,2 (5-C<sub>Ar</sub>), 111,5 (2-C<sub>Ar</sub>), 79,6 (CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 71,0 (OCH<sub>2</sub>-Ph), 56,1 (OCH<sub>3</sub>), 46,3 (CH<sub>2</sub>-CO), 38,8 (Ar-CH), 30,4 (CO-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4.6. (-)-4-(3,4-Dietoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181o)

Reakcióidő: 10 nap. Termelés: 71%. Fehér szilárd anyag. Op.: 64 °C. [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -18,2 (*c* 1,5, aceton). *ee* 91%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,81 (d, *J*=8,4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6,72–6,70 (m, 2H, 2× H<sub>Ar</sub>), 4,65 (dd, *J*=12,0 és 6,9 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,55 (dd, *J*=12,3 és 7,5 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,07 (q, *J*=6,9 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,05 (q, *J*=6,9 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,91 (quint, *J*=7,2 Hz, 1H, Ar-CH), 2,87 (d, *J*=7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,11 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 1,43 (t, *J*=6,9 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,42 (t, *J*=6,9 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205,6 (CO), 148,9 (3-C<sub>Ar</sub>), 148,4 (4-C<sub>Ar</sub>), 131,2 (1-C<sub>Ar</sub>), 119,4 (6-C<sub>Ar</sub>), 113,7 (5-C<sub>Ar</sub>), 113,2 (2-C<sub>Ar</sub>), 79,7 (CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 64,7 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 64,5 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 46,3 (CH<sub>2</sub>-CO), 38,8 (Ar-CH), 30,4 (CO-CH<sub>3</sub>), 14,8 (2×OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4.7. (-)-4-(3-Etoxi-4-propoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181n)

Reakcióidő: 10 nap. Termelés: 60%. Fehér szilárd anyag. Op.: 44–46 °C. [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -18,7 (*c* 1,5, aceton). *ee* 91%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,81 (d, *J*=8,4 Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6,72–6,70 (m, 2H, 2× H<sub>Ar</sub>), 4,65 (dd, *J*=12,3 és 6,9 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,55 (dd,

$J=12,3$  és  $7,5$  Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 4,06 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_3$ ), 3,93 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H,  $OCH_2-Et$ ), 3,91 (quint,  $J=7,2$  Hz, 1H, Ar-CH), 2,87 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H,  $CH_2-CO$ ), 2,11 (s, 3H, CO- $CH_3$ ), 1,82 (sext,  $J=7,2$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_2-CH_3$ ), 1,42 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $OCH_2-CH_3$ ), 1,02 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H,  $O(CH_2)_2-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  205,6 (CO), 149,0 (3- $C_{Ar}$ ), 148,7 (4- $C_{Ar}$ ), 131,2 (1- $C_{Ar}$ ), 119,5 (6- $C_{Ar}$ ), 113,9 (5- $C_{Ar}$ ), 113,5 (2- $C_{Ar}$ ), 79,7 ( $CH_2-NO_2$ ), 70,6 ( $OCH_2-Et$ ), 64,9 ( $OCH_2-CH_3$ ), 46,3 ( $CH_2-CO$ ), 38,7 (Ar-CH), 30,4 (CO- $CH_3$ ), 22,5 ( $OCH_2-CH_2-CH_3$ ), 14,8 ( $OCH_2-CH_3$ ), 10,4 ( $O(CH_2)_2-CH_3$ ).

#### 5.3.4.8. (-)-4-(4-Butoxi-3-etoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181m)

Reakcióidő: 9 nap. Termelés: 51%. Sárga olaj. Op.: 44–46 °C.  $[\alpha]_D^{22}=-17,8$  ( $c$  1,5, aceton).  $ee$  87%.  $^1H-NMR$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,81 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6,72–6,70 (m, 2H,  $2 \times H_{Ar}$ ), 4,65 (dd,  $J=12,0$  és 6,9 Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 4,55 (dd,  $J=12,0$  és 7,5 Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 4,06 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_3$ ), 3,97 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-Pr$ ), 3,91 (quint,  $J=7,2$  Hz, 1H, Ar-CH), 2,87 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H,  $CH_2-CO$ ), 2,11 (s, 3H, CO- $CH_3$ ), 1,79 (quint,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_2-Et$ ), 1,48 (sext,  $J=7,5$  Hz, 2H,  $O(CH_2)_2-CH_2-CH_3$ ), 1,42 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $OCH_2-CH_3$ ), 0,97 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H,  $O(CH_2)_3-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  205,6 (CO), 149,0 (3- $C_{Ar}$ ), 148,8 (4- $C_{Ar}$ ), 131,2 (1- $C_{Ar}$ ), 119,5 (6- $C_{Ar}$ ), 113,9 (5- $C_{Ar}$ ), 113,6 (2- $C_{Ar}$ ), 79,7 ( $CH_2-NO_2$ ), 68,9 ( $OCH_2-Pr$ ), 64,9 ( $OCH_2-CH_3$ ), 46,3 ( $CH_2-CO$ ), 38,8 (Ar-CH), 31,3 ( $OCH_2-CH_2-Et$ ), 30,4 (CO- $CH_3$ ), 19,2 ( $O(CH_2)_2-CH_2-CH_3$ ), 14,8 ( $OCH_2-CH_3$ ), 13,9 ( $O(CH_2)_3-CH_3$ ).

#### 5.3.4.9. (-)-4-(3-Etoxi-4-pentiloxifenil)-5-nitro-pentan-2-on (181l)

Reakcióidő: 10 nap. Termelés: 39%. Fehér szilárd anyag. Op.: 46–47 °C.  $[\alpha]_D^{22}=-16,2$  ( $c$  1,5, aceton).  $ee$  90%.  $^1H-NMR$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,81 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6,72–6,70 (m, 2H,  $2 \times H_{Ar}$ ), 4,65 (dd,  $J=12,0$  és 6,9 Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 4,55 (dd,  $J=12,0$  és 7,5 Hz, 2H,  $HCH-NO_2$ ), 4,06 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_3$ ), 3,96 (t,  $J=6,6$  Hz, 2H,  $OCH_2-Bu$ ), 3,91 (quint,  $J=7,2$  Hz, 1H, Ar-CH), 2,87 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H,  $CH_2-CO$ ), 2,11 (s, 3H, CO- $CH_3$ ), 1,80 (quint,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $OCH_2-CH_2-Pr$ ), 1,42 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $OCH_2-CH_3$ ), 1,44–1,34 (m, 4H,  $O(CH_2)_2-CH_2-CH_2-CH_3$ ), 0,97 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H,  $O(CH_2)_4-CH_3$ ).  $^{13}C-NMR$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  205,5 (CO), 149,0 (3- $C_{Ar}$ ), 148,8 (4- $C_{Ar}$ ), 131,2 (1- $C_{Ar}$ ), 119,5 (6- $C_{Ar}$ ), 113,9 (5- $C_{Ar}$ ), 113,5 (2- $C_{Ar}$ ), 79,7 ( $CH_2-NO_2$ ), 69,2 ( $OCH_2-Bu$ ), 64,9 ( $OCH_2-CH_3$ ), 46,3 ( $CH_2-CO$ ), 38,8 (Ar-CH), 30,4 (CO- $CH_3$ ), 28,9

(OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Pr), 28,1 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Et), 22,4 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14,8 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 14,0 (O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4.10. (-)-4-(4-Benziloxi-3-etoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181u)

Reakcióidő: 17 nap. Termelés: 76%. Fehér szilárd anyag. Op.: 92–95 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -18,1$  (c 1,5, aceton). *ee* nem mérhető. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,43–7,30 (m, 5H, Ph), 6,84 (d, *J*=8,1 Hz, 1H, 5-H<sub>Ar</sub>), 6,75 (d, *J*=2,1 Hz, 1H, 2-H<sub>Ar</sub>), 6,67 (dd, *J*=8,1 és 1,8 Hz, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>), 5,10 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4,65 (dd, *J*=12,0 és 6,9 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,55 (dd, *J*=12,3 és 7,5 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,10 (q, *J*=6,9 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,92 (quint, *J*=7,2 Hz, 1H, Ar-CH), 2,87 (d, *J*=7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,11 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205,5 (CO), 149,4 (3-C<sub>Ar</sub>), 148,2 (4-C<sub>Ar</sub>), 137,2 (1-C<sub>Ph</sub>), 132,0 (1-C<sub>Ar</sub>), 128,5 (3-C<sub>Ph</sub>, 5-C<sub>Ph</sub>), 127,8 (4-C<sub>Ph</sub>), 127,2 (2-C<sub>Ph</sub>, 6-C<sub>Ph</sub>), 119,3 (6-C<sub>Ar</sub>), 115,2 (5-C<sub>Ar</sub>), 113,4 (2-C<sub>Ar</sub>), 79,6 (CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 71,2 (OCH<sub>2</sub>-Ph), 64,8 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 46,3 (CH<sub>2</sub>-CO), 38,7 (Ar-CH), 30,4 (CO-CH<sub>3</sub>), 14,9 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4.11. (-)-4-(7-Etoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on (181g)

Reakcióidő: 11 nap. Termelés: 48%. Fehér szilárd anyag. Op: 78–79 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -21,1$  (c 1,5, aceton). *ee* 99%. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,36 (s, 2H, 4-H<sub>Ar</sub>, 6-H<sub>Ar</sub>), 5,93 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,62 (dd, *J*=12,0 és 7,0 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,52 (dd, *J*=12,0 és 7,5 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,14 (q, *J*=7,0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,89 (quint, *J*=7,0 Hz, 1H, Ar-CH), 2,85 (dd, *J*=7,0 és 3,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,12 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 1,40 (t, *J*=7,0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205,3 (CO), 149,3 (3a-C<sub>Ar</sub>), 142,9 (7-C<sub>Ar</sub>), 134,9 (5-C<sub>Ar</sub>), 133,1 (7a-C<sub>Ar</sub>), 108,8 (6-C<sub>Ar</sub>), 101,5 (OCH<sub>2</sub>O), 100,9 (4-C<sub>Ar</sub>), 79,6 (CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 65,2 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 46,2 (CH<sub>2</sub>-CO), 39,1 (Ar-CH), 30,4 (CH<sub>3</sub>-CO), 14,9 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4.12. (-)-4-(7-Benziloxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on (181f)

Reakcióidő: 11 nap. Termelés: 44%. Sárga olaj.  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -6,5$  (c 1,5, kloroform). *ee* 85%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,43–7,32 (m, 5H, Ph), 6,41 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6,40 (s, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>), 5,95 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 4,60 (dd, *J*=12,3 és 6,9 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,49 (dd, *J*=12,3 és 7,8 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 3,87 (quint, *J*=7,2 Hz, 1H, Ar-CH), 2,81 (d, *J*=7,2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,09 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205,2 (CO), 150,1 (7-C<sub>Ar</sub>), 149,5 (3a-C<sub>Ar</sub>), 142,6 (5-C<sub>Ar</sub>), 136,5 (1-C<sub>Ph</sub>), 133,1 (7a-C<sub>Ar</sub>), 128,6 (3-C<sub>Ph</sub>, 5-C<sub>Ph</sub>), 128,1 (4-C<sub>Ph</sub>), 127,7 (2-C<sub>Ph</sub>, 6-C<sub>Ph</sub>), 109,7 (6-C<sub>Ar</sub>), 101,6 (4-C<sub>Ar</sub>),

101,5 (OCH<sub>2</sub>O), 79,5 (CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 71,8 (OCH<sub>2</sub>-Ph), 46,2 (CH<sub>2</sub>-CO), 39,0 (Ar-CH), 30,4 (CO-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4.13. (-)-4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181p)

Reakcióidő: 10 nap. Termelés: 76%. Fehér szilárd anyag. Op.: 56–59 °C.  $[\alpha]_D^{22} = -20,3$  (c 1,5, aceton). ee 99,7%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,85 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6,70–6,68 (m, 2H, 2× H<sub>Ar</sub>), 5,61 (s, 1H, OH), 4,65 (dd,  $J=12,3$  és 6,9 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,55 (dd,  $J=12,3$  és 7,8 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 3,93 (quint,  $J=6,9$  Hz, 1H, Ar-CH), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,88 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,11 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205,5 (CO), 146,7 (3-C<sub>Ar</sub>), 145,2 (4-C<sub>Ar</sub>), 130,6 (1-C<sub>Ar</sub>), 119,5 (6-C<sub>Ar</sub>), 114,8 (5-C<sub>Ar</sub>), 110,5 (2-C<sub>Ar</sub>), 79,7 (CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 55,9 (OCH<sub>3</sub>), 46,4 (CH<sub>2</sub>-CO), 38,9 (Ar-CH), 30,4 (CO-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4.14. (-)-4-(3-Etoxi-4-hidroxifenil)-5-nitropentan-2-on (181q)

Reakcióidő: 10 nap. Termelés: 66%. Fehér szilárd anyag. Op.: 84–86 °C.  $[\alpha]_D^{22} = -19,6$  (c 1,5, aceton). ee 98,2%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,86 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H, H<sub>Ar</sub>), 6,69–6,67 (m, 2H, 2×H<sub>Ar</sub>), 5,63 (s, 1H, OH), 4,64 (dd,  $J=12,0$  és 6,9 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,55 (dd,  $J=12,0$  és 7,5 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,10 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,91 (quint,  $J=6,9$  Hz, 1H, Ar-CH), 2,87 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,11 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>), 1,44 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205,5 (CO), 145,9 (3-C<sub>Ar</sub>), 145,3 (4-C<sub>Ar</sub>), 130,5 (1-C<sub>Ar</sub>), 119,4 (6-C<sub>Ar</sub>), 114,8 (5-C<sub>Ar</sub>), 111,3 (2-C<sub>Ar</sub>), 79,8 (CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 64,6 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 46,3 (CH<sub>2</sub>-CO), 38,9 (Ar-CH), 30,5 (CO-CH<sub>3</sub>), 14,8 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4.15. (-)-4-(4-Hidroxi-3-jód-5-metoxifenil)-5-nitropentan-2-on (181s)

Reakcióidő: 9 nap. Termelés: 55%. Fehér szilárd anyag. Op.: 147–149 °C.  $[\alpha]_D^{22} = -19,5$  (c 3, aceton). ee 99%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,11 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>), 6,70 (s, 1H, 2-H<sub>Ar</sub>), 6,07 (s, 1H, OH), 4,65 (dd,  $J=12,3$  és 6,9 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 4,54 (dd,  $J=12,3$  és 7,8 Hz, 2H, HCH-NO<sub>2</sub>), 3,89 (quint,  $J=6,9$  Hz, 1H, Ar-CH), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,87 (d,  $J=6,9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CO), 2,14 (s, 3H, CO-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205,1 (CO), 146,1 (5-C<sub>Ar</sub>), 145,4 (4-C<sub>Ar</sub>), 132,5 (1-C<sub>Ar</sub>), 128,5 (2-C<sub>Ar</sub>), 110,8 (6-C<sub>Ar</sub>), 81,6 (3-C<sub>Ar</sub>), 79,4 (CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub>), 56,3 (OCH<sub>3</sub>), 46,2 (CH<sub>2</sub>-CO), 38,3 (Ar-CH), 30,4 (CO-CH<sub>3</sub>).

#### 5.3.4.16. (–)-4-(3-Etoxi-4-hidroxi-5-jódifenil)-5-nitropentan-2-on (181t)

Reakcióidő: 31 nap (rossz oldhatóság miatt). Termelés: 59%. Fehér szilárd anyag. Op.: 104–110 °C.  $[\alpha]_D^{22} = -15,0$  ( $c$  3, chloroform). *ee* nem mérhető.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6,69 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H, 2- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6,12 (s, 1H, OH), 4,64 (dd,  $J=12,3$  és 6,9 Hz, 2H,  $\text{HCH-NO}_2$ ), 4,53 (dd,  $J=12,3$  és 7,8 Hz, 2H,  $\text{HCH-NO}_2$ ), 4,12 (q,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ), 3,87 (quint,  $J=6,9$  Hz, 1H, Ar- $\text{CH}$ ), 2,86 (d,  $J=6,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 2,13 (s, 3H,  $\text{CO-CH}_3$ ), 1,44 (t,  $J=6,9$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205,1 (CO), 145,5 (3- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 145,3 (4- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132,4 (1- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128,4 (6- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 111,6 (2- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 81,3 (5- $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 79,4 ( $\text{CH}_2\text{-NO}_2$ ), 65,1 ( $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ), 46,2 ( $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 38,3 (Ar- $\text{CH}$ ), 30,4 ( $\text{CO-CH}_3$ ), 14,7 ( $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ).

#### 5.4. Az NCI-60 ötdózisú tumorellenességi protokollja [185]

A sejteket 5% szarvasmarha magzati szérumot, és 2 mM L-glutamint tartalmazó RPMI 1640 médiumban növesztették. A sejteket 96 lyukú lemezre helyezték 100  $\mu\text{l}$  térfogatban, üregenként 5000–40000 sejtet attól függően, mennyire gyorsan duplázódott az adott sejtszám. Az inokuláció után a lemezeket 37 °C-on, 5%  $\text{CO}_2$ -ot tartalmazó levegőben, 100% relatív páratartalom alkalmazása mellett, 24 órán keresztül inkubálták, mielőtt a kísérleti anyaggal kezelték volna. Az inkubációs idő letelte után a sejtvonalakat *in situ* triklórecetsavval (TCA) fixálták, hogy a sejtpopuláció mennyiségét a kezelés pillanatában meg tudják határozni. A mintákat DMSO-ban oldották a maximális vizsgálandó koncentrációhoz képesti 400-szoros töménységben, majd használat előtt fagyasztva tárolták. A mérés előtt a fagyott koncentrátumból a szükséges mennyiséget kiolvasztottak, és a maximális mérési koncentráció duplájára hígítottak 50  $\mu\text{g/ml}$  gentamicint tartalmazó médiummal. További négy tízszeres, vagy 0,5 log hígítási sorozatot készítettek, így adódott az 5 hatóanyag koncentráció. A törzsoldatokból 100  $\mu\text{l}$ -t pipettáztak a tálcák üregeibe, amelyek előzőleg már 100  $\mu\text{l}$  médiumot tartalmaztak, így érték el a szükséges koncentrációt.

A hatóanyag hozzáadását követően a tálcákat 37 °C-on 5%  $\text{CO}_2$ -ot tartalmazó levegő atmoszférában, 100% relatív páratartalom alkalmazása mellett, 48 órán keresztül inkubálták. Letapadó sejtek esetében a mérést hideg triklórecetsav hozzáadásával zárták le. A sejteket 50  $\mu\text{l}$  hideg 50 v/v%-os triklórecetsav oldat óvatos hozzáadásával rögzítették (10% végső koncentrációig), majd 1 órán át 4 °C-on inkubálták. A felülúszót eltávolították, majd a lemezeket ötször csapvízzel mosták, és megszáritották. Ezután

minden egyes üregbe 50 µl szulfurodamin B oldatot (0,4 v/v% 1%-os ecetsav oldatban) adtak, majd a lemezeket 10 percig szobahőmérsékleten inkubálták. A festés után a nem kötődött festéket ötször, 1%-os ecetsav oldattal lemosták, és levegőn szárították. A kötődött festéket 10 mM trizma bázissal szolubilizálták, és az abszorbanciát automata plate olvasóval mérték 515 nm hullámhosszon. A szuszpenziós sejtek esetében a módszer ugyanaz volt, kivéve, hogy a mérés a sejtek üreghez rögzítésével végződött 50 µl 80%-os triklórecetsav oldat óvatos adagolásával (végkoncentrációja 16%). 7 abszorbancia mérést alkalmaznak: 0. perc ( $T_0$ ), kontroll minta (C), és az 5 elemű hígítási sor ( $T_i$ ). A növekedésgátlás az adatokból a következőképpen számítható:

$$\frac{T_i - T_0}{C - T_0} * 100$$

ha  $T_i \geq T_0$ , valamint

$$\frac{T_i - T_0}{T_0} * 100$$

ha  $T_i < T_0$ .

Ebből a  $GI_{50}$  érték akkor valósul meg, ha

$$\frac{T_i - T_0}{C - T_0} * 100 = 50$$

tehát  $GI_{50}$  jelentése az a hatóanyag koncentráció, amely 50% csökkenést okoz a kontrollsejt nettó fehérjefelvételében a hatóanyaggal együtt történő inkubáció ideje alatt.

A TGI jelentése az a hatóanyag-koncentráció, ami teljes növekedésgátlást okoz, azaz

$$T_i = T_0.$$

Az  $LC_{50}$  jelentése az a hatóanyag-koncentráció, amely a hatóanyaggal történő kezelés végeztével 50%-os csökkenést okoz a kezdetileg mért fehérjemennyiséghez képest. Ez jellemzi a kezelést követő nettó sejtvesztésüket, ami a következőképpen számítható ki:

$$\frac{T_i - T_0}{T_0} * 100 = -50$$

Az intézet a munkatársai az alábbi 60 humán tumor sejtvonalon vizsgálták leadott vegyületeinket: *leukémia* (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), *melanóma* (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), *tüdőkarcinóma* (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), *vastagbélrák* (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), *központi idegrendszeri* (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), *petefészekrák* (IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-

RES, SK-OV-3), *emlőrák* (MCF-7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468), *prosztatárák* (PC-3, DU-145), valamint *vese* (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31).

## 5.5. Egykristály röntgenkristallográfiai mérések

### 5.5.1. Egykristály növesztése (–)-181a-ból

0,2 g tiszta terméket 10 ml metanolba oldottam, majd 10 napig szobahőmérsékleten hagytam az oldószert lepárolódni. Ekkor halványsárga kristályok keletkeztek.

### 5.5.2. Egykristály növesztése (–)-182a-ból

0,1 g tiszta terméket 10 ml izopropanolba oldottam, majd 10 napig szobahőmérsékleten hagytam az oldószert lepárolódni. Ekkor fehér kristályok keletkeztek.

## 5.6. Az egykristály röntgenkristallográfiai mérésekkel kapott adatok

Az (S)-(–)-4-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on {(S)-(–)-181a} metanolból ortorombos kristályrendszerben kristályosodik  $P 2_1 2_1 2_1$  tércsoportban. A kristály minden adata és finomítási paramétereit a 13. táblázat tartalmazza, amelyből szerkeszthető térábra a 57. ábrán látható.

A kristályszerkezet kristallográfiai adatai (S)-(–)-181a a Cambridge Crystallographic Data Centre ([www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)) adatbázisában, a *CCDC 1497270* kódszámmal található.

Összegképlet	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>6</sub>
Molekulatömeg	281.27
Elnevezés	(S)-(-)-4-(7-Metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on
Mérési hőmérséklet	295 K
Sugárforrás és hullámhossz	Cu K <sub>α</sub> , λ=1.54184 Å
Kristálytani rendszer	ortorombos
Térceport	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Elemi cella méretei	<i>a</i> = 5.4594(3) Å <i>b</i> = 6.7376(4) Å <i>c</i> = 37.5009(18) Å α = 90° β = 90° γ = 90°
Elemi cella térfogata	1379.41(13) Å <sup>3</sup>
<i>Z</i>	4
Sűrűség (számított)	1.354 g/cm <sup>3</sup>
Abszorpciós koefficiens, μ	0.921 mm <sup>-1</sup>
<i>F</i> (000)	592.0
Kristály színe	Halványsárga
Kristály alakja	Tűs
Kristályméret	0.2 x 0.1 x 0.05 mm
Használt abszorpció korrekciós módszer	MULTI-SCAN
Max. and min. transzmisszió	0.259 és 1.000
Az adatgyűjtés θ-tartománya	6.676 ≤ θ ≤ 71.289°
Indexek szélső értékei	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 6; -8 ≤ <i>k</i> ≤ 8; -45 ≤ <i>l</i> ≤ 45
Számítógépes adatgyűjtés	<i>CrysAlis<sup>Pro</sup></i>
Detektált reflexiók száma	15949
Összes/kimért reflexiók aránya 2θ-ra	0.99
Független reflexiók	2658 [ <i>R</i> (int) = 0.0665]
2σ-nál erősebb reflexiók száma <i>I</i> >2σ( <i>I</i> )	2256
Finomítási mód	<i>SHELXL</i>
Adatok / megkötések / paraméterek	2658 / 30 / 227
Illesztés jósága az összes reflexióra	1.059
Végső jósági tényezők ( <i>R</i> ) értékek [ <i>I</i> >2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0500, <i>wR</i> <sup>2</sup> = 0.1451
Végső jósági tényezők ( <i>R</i> ) értékek (minden adatra)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0606, <i>wR</i> <sup>2</sup> = 0.1566
Elektronsűrűségi max. és min.	0.000; 0.000

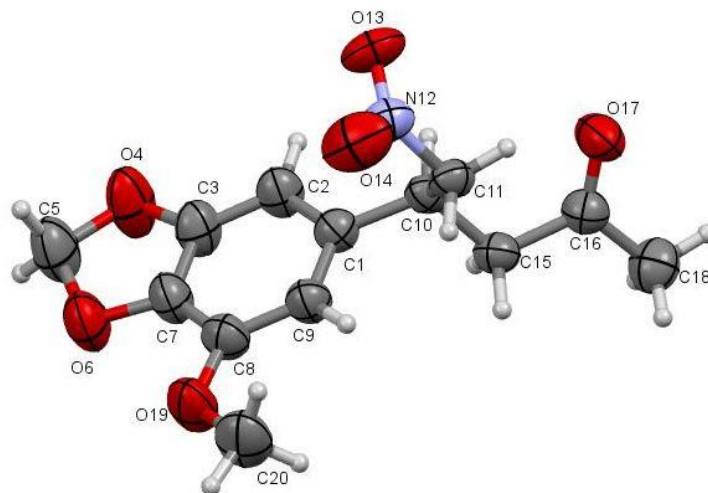
13. táblázat: (S)-(-)-**181a** röntgenspektroszkópiai adatai

A (3*R*,4*S*,5*S*)-(-)-3-hidroxi-5-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-4-nitrociklohexanon {(-)-**182a**} izopropil-alkoholból monoklin kristályrendszerben kristályosodik *P* 2<sub>1</sub> térceportban. A kristály minden adata és finomítási paramétereit a 14. táblázat tartalmazza, amelyből szerkeszthető térábra a 58. ábrán látható.

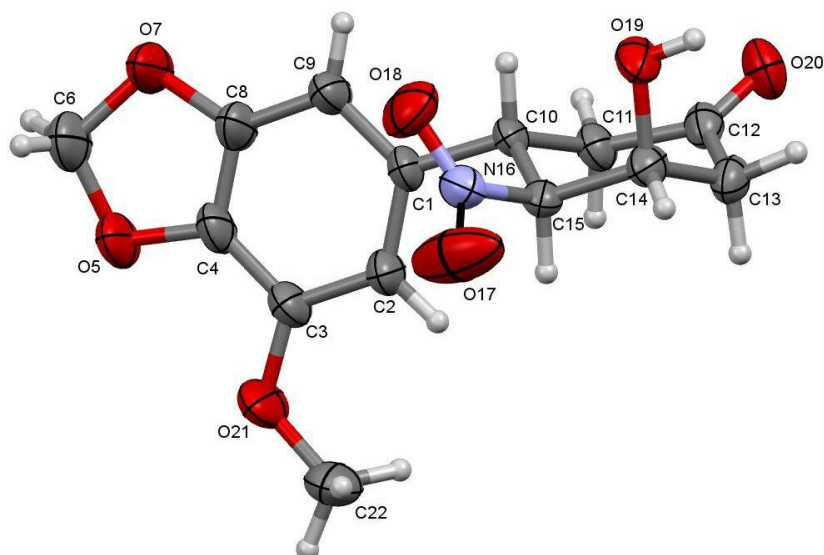
A kristályszerkezet krisztallográfiai adatai (-)-**182a** a Cambridge Crystallographic Data Centre ([www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif)) adatbázisában, a **CCDC 1536751** kódszámmal található.

Összegképlet	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>7</sub>
Molekulatömeg	309.28
Elnevezés	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-(-)-3-hidroxi-5-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-nitrociklohexanon
Mérési hőmérséklet	293 K
Sugárforrás és hullámhossz	Cu K <sub>α</sub> , λ=1.54184 Å
Kristálytani rendszer	monoklin
Térceport	<i>P</i> 2 <sub>1</sub>
Elemi cella méretei	<i>a</i> = 6.21152(11) Å <i>b</i> = 5.70278(14) Å <i>c</i> = 19.9440(3) Å α = 90° β = 92.5859(16)° γ = 90°
Elemi cella térfogata	705.76(2) Å <sup>3</sup>
<i>Z</i>	2
Sűrűség (számított)	1.455 g/cm <sup>3</sup>
Abszorpciós koefficiens, μ	1.011 mm <sup>-1</sup>
<i>F</i> (000)	325.3
Kristály színe	Fehér
Kristály alakja	Tűs
Kristályméret	0.05 x 0.05 x 0.1 mm
Használt abszorpció korrekciós módszer	MULTI-SCAN
Max. and min. transzmisszió	0.779 és 1.000
Az adatgyűjtés θ-tartománya	4.415 ≤ θ ≤ 70.822°
Indexek szélső értékei	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 7; -6 ≤ <i>k</i> ≤ 6; -24 ≤ <i>l</i> ≤ 24
Számítógépes adatgyűjtés	<i>CrysAlis<sup>Pro</sup></i> [1]
Detektált reflexiók száma	12353
Összes/kimért reflexiók aránya 2θ-ra	0.99
Független reflexiók	2577 [ <i>R</i> (int) = 0.0296]
2σ-nál erősebb reflexiók száma <i>I</i> >2σ( <i>I</i> )	2329
Finomítási mód	<i>SHELXL</i> [2]
Adatok / megkötések / paraméterek	2577 / 25 / 200
Illesztés jósága az összes reflexióra	1.0291
Végső jósági tényezők ( <i>R</i> ) értékek [ <i>I</i> >2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0408, <i>wR</i> <sup>2</sup> = 0.1125
Végső jósági tényezők ( <i>R</i> ) értékek (minden adatra)	<i>R</i> <sub>1</sub> = 0.0464, <i>wR</i> <sup>2</sup> = 0.1140
Elektronsűrűségi max. és min.	0.000; 0.000

14. táblázat: (-)-182a röntgenspektroszkópiai adatai



57. ábra: Az *(S)*-(-)-**181a** egykristály röntgendiffrakciós úton meghatározott szerkezete (ORTEP ábrázolás). A berajzolt ellipszoidok az 50%-os valószínűségi szintet ábrázolják.



58. ábra: Az (-)-**182a** egykristály röntgendiffrakciós úton meghatározott szerkezete (ORTEP ábrázolás). A berajzolt ellipszoidok az 50%-os valószínűségi szintet ábrázolják.

## VI. TÉZISEK

1. Hatékony, sztereoszelektív totálszintézist dolgoztam ki a racém *transz*-dihidronarciklazin előállítására, amelyet az olcsó élelmiszeripari vanillinból, 18 lépésben valósítottam meg 2,71% össztermeléssel. [V1]
2. Módszert dolgoztam ki a nitrometán enantioszelektív Michael-addíciójára benzilidénacetonekra, 9-amino(9-dezoxi)epikinin organokatalizátort alkalmazva. Nagyon jó, illetve kiváló enantiomertisztasággal (*ee* 85–99%) kaptam meg a Michael-adduktot 22 különböző diszubsztituált és trisubsztituált benzilidénacetone esetében. [V2–V4]
3. Sikeresen valósítottam meg a *transz*-dihidronarciklazin enantioszelektív totálszintézisét, alkalmazva a 9-amino(9-dezoxi)epikinin által katalizált, kitűnő enantioszelektivitással lejártszódo aszimmetrikus Michael-addíciót. A teljes szintézis során 18 lépésben, 2,37%-os össztermeléssel, 92%-os enantiomerfelesleggel állítottam elő a (–)-*transz*-dihidronarciklazint. [V2]
4. Bizonyítottam a *transz*-dihidronarciklazin *ent*-formájú enantiomerjének abszolút konfigurációját a szintézissor két korábbi intermedierjének, az (*S*)-(–)-4-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-5-nitropentan-2-onnak és a (3*R*,4*S*,5*S*)-(–)-3-hidroxi-5-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-4-nitrociklohexanonnak, egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatai alapján. [V2]
5. Megvalósítottam további 10 analogon totálszintézisét a *transz*-dihidronarciklazin előállításának kis mértékű módosításával racém, illetve enantioszelektív úton. A módosított Luche-redukcióval előállított enolok átkristályosítása során minden esetben kiváló enantiomertisztasággal (*ee* > 99%) a negatív forgatási irányú enantiomereket állítottam elő, így közel enantiomertiszta *ent*-analogonokat kaptam. [V3,V4]
6. Szerkezet–hatás összefüggéseket (SAR) állítottam fel a (±)-*transz*-dihidronarciklazin és 12 racém, az A-gyűrűben módosított származékának antiproliferatív vizsgálata alapján, e szerkezeti módosítás függvényében. A 13 racém képviselő közül a (±)-*transz*-dihidronarciklazin a pankratisztatint meghaladó tumorelles hatásúnak bizonyult. [V5]
7. Megállapítottam, hogy a hatásos analogonok öt- vagy hattagú gyűrűt tartalmaznak az A-gyűrű szubsztituenseként, valamint a 7-es helyzetben hidroxilcsoportot. Továbbá arra a következtetésre jutottam, hogy az aromás gyűrűben lévő további két szubsztituált hidroxilcsoportnak kvázi planáris helyzetűnek kell lennie. [V5]

## VII. KÖZLEMÉNYEK

### 7.1. Közlemények a PhD-értekezés témájából

- [V1] Varró G., Hegedűs L., Simon A., Kádas I.: An efficient stereoselective total synthesis of ( $\pm$ )-*trans*-dihydronarciclasine, *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 1544–1546. DOI: [10.1016/j.tetlet.2016.02.089](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.02.089), (IF: **2,193**; szerzői arány: 100%; idézettség (független/összes): 3/8.)
- [V2] Varró G., Hegedűs L., Simon A., Balogh A., Grün A., Leveles I., G. Vértessy B., Kádas I.: The First Enantioselective Total Synthesis of ( $-$ )-*trans*-Dihydronarciclasine, *Journal of Natural Products* **2017**, *80*, 1909–1917. DOI: [10.1021/acs.jnatprod.7b00208](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00208), (IF: **3,885**; szerzői arány: 90%; idézettség (független/összes): 2/5.)
- [V3] Varró G., Mattyasovszky L., Grün A., Simon A., Hegedűs L., Kádas I.: Highly Stereoselective Synthesis of *trans*-Dihydronarciclasine Analogues, *Synthesis*, **2018**, *50*, 625–643. DOI: [10.1055/s-0036-1591514](https://doi.org/10.1055/s-0036-1591514), (IF: **2,722**; szerzői arány: 90%; idézettség (független/összes): 0/2.)
- [V4] Varró G., Pogrányi B., Grün A., Simon A., Hegedűs L., Kádas I.: Stereoselective synthesis of *trans*-dihydronarciclasine derivatives containing a 1,4-benzodioxane moiety, *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly* **2018**, *149*, 2265–2285. DOI: [10.1007/s00706-018-2287-7](https://doi.org/10.1007/s00706-018-2287-7), (IF: **1,285**; szerzői arány: 90%; idézettség (független/összes): 0/1.)
- [V5] Varró G., Pálchuber P., Pogrányi B., Simon A., Hegedűs L., Kádas I.: ( $\pm$ )-*trans*-Dihydronarciclasine and ( $\pm$ )-*trans*-dihydrolycoricidine analogues modified in their ring A: Evaluation of their anticancer activity and a SAR study, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *173*, 76–89. DOI: [10.1016/j.ejmech.2019.04.010](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.010), (IF: **4,816**; szerzői arány: 80%.)

### 7.2. Szóbeli előadások a PhD-értekezés témájából

1. Varró G., Hegedűs L., Simon A., Tőke L., Kádas I.: „*A* ( $\pm$ )-*transz*-dihidronarciklazin sztereoszelektív totálszintézise”, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság Ülése, 2014. május 12–13., Balatonalmádi
2. Varró G., Hegedűs L., Simon A., Kádas I.: „*A* ( $\pm$ )-*transz*-dihidronarciklazin sztereoszelektív totálszintézise”, MKE XXXVII. Kémiai Előadói Napok, 2014. november 3–5., Szeged
3. Varró G., Hegedűs L., Simon A., Mattyasovszky L., Kádas I.: „*A* (+)-*transz*-dihidronarciklazin és trimetoxifenil analogonjának enantioszelektív totálszintézise”, MKE XXXVIII. Kémiai Előadói Napok, 2015. október 26–28., Szeged
4. Varró G., Hegedűs L., Simon A., Grün A., Mattyasovszky L., Kádas I.: „*A transz*-dihidronarciklazin és analogonjai szintézise vanillinszármazékokból”, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság Ülése, 2016. április 14–15., Mátrafüred

### 7.3. Nemzetközi konferencia-előadás (poszter) a PhD-értekezés témájából

1. Varró G., Hegedűs L., Simon A., Kádas I.: „*An expedient stereoselective total synthesis of* ( $\pm$ )-*trans*-dihydronarciclasine”, 20<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis (ICOS-20), June 29–July 4, 2014, Budapest, Hungary

## VIII. IRODALOMJEGYZÉK

### 6.1. A dolgozatban található irodalmi hivatkozások

- [1] Cancer – Key facts (WHO) (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, Sept, 2018)
- [2] Kornienko, A.; Evidente, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1982-2014.
- [3] Chase, M. W.; Reveal J. L.; Fay, M. F. *Bot. J. Linn. Soc.* **2009**, *161*, 132-136.
- [4] Cook, J. W.; Loudon, J. D. in *The Alkaloids*, Academic Press, New York, **1952**, 331-352.
- [5] Gerrard, A. W. *Pharm. J.* **1877**, *8*, 214-215.
- [6] Lamoral-Theys, D.; Andolfi, A.; van Goietsenoven, G.; Cimmino, A.; Le Calvé, B.; Wauthoz, V.; Gras, T.; Bruyère, C.; Dubois, J.; Mathieu, V.; Kornienko, A.; Kiss, R.; Evidente, A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6244-6256.
- [7] Nagakawa, Y.; Uyeo, S.; Yayima, H. *Chem. Ind.* **1956**, 1238-1239.
- [8] Ghosal, S.; Saini, K. S.; Razdan, S. *Phytochem.* **1985**, *10*, 2141-2156.
- [9] Manske, R. H. F. in *The Alkaloids*, Academic Press, New York **1965**, *8*, 673.
- [10] Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 1307-1375.
- [11] Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1318-1343.
- [12] Piozzi, F.; Fuganti, C.; Mondelli, R.; Ceriotti, G. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1119-1131.
- [13] Ceriotti, G. *Nature* **1967**, *213*, 595-596.
- [14] Okamoto, T.; Torii, Y.; Isogai, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 1860-1864.
- [15] Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Herald, D. L.; Singh, S. B.; Gragg, G. M.; Schmidt, J. M.; Boettner, F. E.; Williams, M.; Sagawa, Y. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 995-1002.
- [16] Pettit, G. R.; Meng, Y.; Herald, D. L.; Knight, J. C.; Day, J. F. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1256-1258.
- [17] Ghosal, S.; Singh, S.; Kumar, Y.; Srivastava, R. S. *Phytochem.* **1989**, *28*, 611-613.
- [18] Pettit, G. R.; Pettit, G. R. III; Backhaus, R. A.; Boyd, M. R.; Meerow, A. W. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1682-1687.
- [19] Pettit, G. R.; Cragg, G. M.; Singh, S. B.; Duke, J. A.; Doubek, D. L. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 176-178.
- [20] Pettit, G. R.; Tan, R.; Bao, G. H.; Melody, N.; Doubek, D. L.; Gao, S.; Chapuis, J. C.; Williams, L. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 771-773.
- [21] Borra, S.; Lapinskaite, R.; Kempthorne, C.; Liscombe, D.; McNulty, J.; Hudlicky, T. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1451-1459.
- [22] Bastida, J.; Viladomat, F.; Codina, C. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1997**, *20*, 323-402.
- [23] Bastida, J.; Berkov, S.; Torras, L.; Pigni, N. B.; de Andrade, J. P.; Martínez, V.; Codina, C.; Viladomat, F. *Recent Adv. Pharm. Sci.* **2011**, 65-100.
- [24] Kilgore, M. B.; Kutchan, T. M. *Phytochem. Rev.* **2015**, *15*, 317-337.
- [25] El Tahchy, A.; Boisbrun, M.; Ptak, A.; Dupire, F.; Chrétien, F.; Henry, M.; Chapleur, Y.; Laurain-Mattar, D. *Acta Biochim. Pol.* **2010**, *57*, 75-82.
- [26] Bastida, J.; Lavilla, R.; Viladomat, F. *The Alkaloids*, Academic Press, New York, **2006**, *63*, 87-179.

- [27] Singh, A.; Desgagné-Penix, I. *Plant Sci. Today* **2014**, *1*, 114-120.
- [28] Fuganti, C.; Staunton, J.; Battersby, A. R. *Chem. Commun.* **1971**, 1154-1155.
- [29] Fuganti, C. *The Alkaloids*, Academic Press, New York **1975**, *32*, 83-164.
- [30] Fuganti, C.; Mazza, M. *Chem. Commun.* **1971**, 1388-1389.
- [31] Gardeil, J. B. *Traduction des Oeuvres Médicales d'Hippocrate*, Fages, Meilhec et Cie: Toulouse **1968**, *4*.
- [32] Plinius Secundus C. *Natural History (fordítás: Bostock, J.; Riley, H. T.; Bohn: London)* **1855**, *6*.
- [33] Fitzgerald, D. B.; Hartwell, J. L.; Leiter, J. J. *Nat. Cancer Inst.* **1958**, *20*, 763.
- [34] Leclerc, L. *Notices et Extraits des Manuscrits de la Bibl. Nat., Paris 23: I, 1877; 25: I, 1881; 26: I, 1883. Traite des Simples par Ibn El-Beithar*
- [35] Ricci, J. V. (fordítás) *Aetios of Amida. The Gynaecology and Obstetrics of the VI Century*, A. D. Philadelphia, Blakiston Co., 1950.
- [36] Hartwell, J. L. *Plants Used Against Cancer*; Quatterman Publication: Lawrence, MA **1982**.
- [37] Carrasco, L.; Fresno, M.; Vazquez, D. *FEBS Lett.* **1975**, *52*, 236-239.
- [38] Jimenez, A.; Sanchez, L.; Vazquez, D. *FEBS Lett.* **1975**, *55*, 53-56.
- [39] Jimenez, A.; Santos, A.; Alonso, G.; Vazquez, D. *Biochim. Biophys. Acta* **1976**, *425*, 342-348.
- [40] Baez, A.; Angoso, M.; Alonso, G.; Vazquez, D. *Biochim.* **1977**, *59*, 751-753.
- [41] Baez, A.; Vazquez, D. *Biochim. Biophys. Acta* **1978**, *518*, 95-103.
- [42] Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Cragg, G. M.; Herald, D. L.; Sagawa, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1984**, 1693-1694.
- [43] Paull, K. D.; Shoemaker, R. H.; Hodes, L.; Monks, A.; Scudiero, D. A.; Rubinstein, L.; Plowman, J.; Boyd, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, *81*, 1088-1092.
- [44] Shoemaker, R. H. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 813-823.
- [45] Lefranc, F.; Sauvage, S.; Van Goietsenoven, G.; Mégalizzi, V.; Lamoral-Theys, D.; Debeir, O.; Spiegl-Kreinecker, S.; Berger, W.; Mathieu, V.; Decaestecker, C.; Kiss, R. *Mol. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 1739-1750.
- [46] Kekre, N.; Griffin, C.; McNulty, J.; Pandey, S. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, *56*, 29-38.
- [47] Pandey, S.; Kekre, N.; Naderi, J.; McNulty, J. *Artif. Cells Blood Subst. Immobil. Biotechnol.* **2005**, *33*, 279-295.
- [48] Siedlakowski, P.; McLachlan-Burgess, A.; Griffin, C.; Tirumalai, S. S.; McNulty, J.; Pandey, S. *Cancer Biol. Therapy* **2008**, *7*, 376-384.
- [49] Dumont, P.; Ingrassia, L.; Rouzeau, S.; Ribacour, F.; Thomas, S.; Roland, I.; Darro, F.; Lefranc, F.; Kiss, R. *Neoplasia* **2007**, *9*, 766-776.
- [50] McNulty, J.; Nair, J. J.; Singh, M.; Crankshaw, D. J.; Holloway, A. C.; Bastida, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3233-3237.
- [51] McNulty, J.; Thorat, A.; Vurgun, N.; Nair, J. J.; Makaji, E.; Crankshaw, D.; Holloway, A. C.; Pandey, S. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 106-108.
- [52] Ramanathan, S.; Furusawa, E.; Kroposki, M.; Furusawa, S.; Cutting, W. *Chemother.* **1968**, *13*, 121-127.
- [53] Furusawa, E.; Irie, H.; Combs, D.; Wildman, W. C. *Chemother.* **1980**, *26*, 36-45.

- [54] Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kirsi, J. J.; Hollingshead, M.; Shannon, W.; Pettit, G. R. *Nat. Prod. Antivir. Agents* **1992**, 121-135.
- [55] Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kefauver, D. F.; Pettit, G. R.; Groszek, G.; Hollingshead, M.; Kirsi, J. J.; Shannon, W. M.; Schubert, E. M.; DaRe, J.; Ugarkar, B.; Ussery, M. A.; Phelan, M. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1569-1581.
- [56] Sidwell, R. W.; Huffman, J. H.; Barnard, D. L.; Smee, D. F.; Warren, R. P.; Chirigos, M. A.; Kende, M.; Huggins, J. *Antivir. Res.* **1994**, 25, 105-122.
- [57] Wang, Y.-H.; Zhang, Z.-K.; Yang, F.-M.; Sun, Q.-Y.; He, H.-P.; Di, Y.-T.; Mu, S.-Z.; Lu, Y.; Chang, Y.; Zheng, Q.-T.; Ding, M.; Dong, J.-H.; Hao, X.-J. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1458-1461.
- [58] Chen, D.-Z.; Jiang, J.-D.; Zhang, K.-Q.; He, H.-P.; Di, Y.-T.; Zhang, Y.; Cai, J.-Y.; Wang, L.; Li, S.-L.; Yi, P.; Peng, Z.-G.; Hao, X.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2679-2682.
- [59] McNulty, J.; D'Aiuto, L.; Zhi, Y.; McClain, L.; Zepeda-Velázquez, C.; Ler, S.; Jenkins, H. A.; Yee, M. B.; Piazza, P.; Yolken, R. H.; Kinchington, P. R.; Nimgaonkar, V. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 46-50.
- [60] Revu, O.; Zepeda-Velázquez, C.; Nielsen, A. J.; McNulty, J.; Yolken, R. H.; Jones-Brando, L. *Med. Chem. Drug Discov.* **2016**, 1, 5895-5899.
- [61] Beijnen, J. H.; Flora, K. P.; Halbert, G. W.; Henrar, R. E. C.; Slack, J. A. *Br. J. Cancer* **1995**, 72, 210-218.
- [62] Torres-Labandeira, J. J.; Davignon, P.; Pitha, J. *J. Pharm. Sci.* **1991**, 80, 384-386.
- [63] Veronese, F. M.; Ceriotti, G.; Keller, G.; Lora, S.; Carezza, M. *Radiat. Phys. Chem.* **1990**, 35, 88-92.
- [64] Veronese, F. M.; Ceriotti, G.; Caliceti, P.; Lora, S.; Carezza, M. *J. Controlled Release* **1991**, 16, 291-298.
- [65] Pettit, G. R.; Freeman, S.; Simpson, M. J.; Thompson, M. A.; Boyd, M. R.; Williams, M. D.; Pettit, G. R., III; Doubek, D. L. *Anti-Cancer Drug Des.* **1995**, 10, 243-250.
- [66] Pettit, G. R.; Orr, B.; Ducki, S. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, 15, 389-395.
- [67] Pettit, G. R.; Melody, N.; Simpson, M.; Thompson, M.; Herald, D. L.; Knight, J. C. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 92-96.
- [68] Pettit, G. R.; Melody, N.; Herald, D. L. *J. Nat. Prod.* **2004**, 64, 322-327.
- [69] Pettit, G. R.; Melody, N. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 207-211.
- [70] Shnyder, S.; Cooper, P. A.; Millington, N. J.; Gill, J. H.; Bibby, M. C. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 321-324.
- [71] Ingrassia, L.; Lefranc, F.; Dewelle, J.; Pottier, L.; Mathieu, V.; Spiegl-Kreinecker, S.; Sauvage, S.; El Yazidi, M.; Dehoux, M.; Berger, W.; Van Quaquebeke, E.; Kiss, R. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1100-1114.
- [72] Mondon, A.; Krohn, K. *Chem. Ber.* **1975**, 108, 445-463.
- [73] Barton, D. H. R.; Hartwig, W.; Motherwell, R. S.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2019-2022.
- [74] Pettit, G. R.; Melody, N.; Herald, D. L.; Knight, J. C.; Chapuis, J.-C. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 417-422.
- [75] Hudlicky, T.; Rinner, U.; Gonzalez, D.; Akgun, H.; Schilling, S.; Siengalewicz, P.; Martinot, T. A.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8726-8743.
- [76] Rinner, U.; Siengalewicz, P.; Hudlicky, T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 115-117.

- [77] Matveenko, M.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4817-4826.
- [78] Matveenko, M.; Banwell, M. G.; Joffe, M.; Wan, S.; Fantino, E. *Chem. Biodiver.* **2009**, *6*, 685-691.
- [79] McNulty, J.; Mo, R. *Chem. Commun.* **1998**, 933-934.
- [80] McNulty, J.; Mao, J.; Gibe, R.; Mo, R.; Wolf, S.; Pettit, G. R.; Herald, D. L.; Boyd, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 169-172.
- [81] McNulty, J.; Larichev, V.; Pandey, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5315-5318.
- [82] Ortiz, J. C.; Ozores, L.; Cagide-Fagín, F.; Alonso, R. *Chem. Commun.* **2006**, 4239-4241.
- [83] Rinner, U.; Hillebrenner, H. L.; Adams, D. R.; Hudlicky, T.; Pettit, G. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2911-2915.
- [84] Pettit, G. R.; Melody, N.; Herald, D. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2583-2587.
- [85] Pettit, G. R.; Melody, N.; O'Sullivan, M.; Thompson, M. A.; Herald, D. L.; Coates, B. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2725-2726.
- [86] Pettit, G. R.; Melody, N.; Herald, D. L.; Schmidt, J. M.; Pettit, R. K.; Chapuis, J.-C. *Heterocycles* **2002**, *56*, 139-155.
- [87] Collins, J.; Drouin, M.; Sun, X.; Rinner, U.; Hudlicky, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 361-364.
- [88] Collins, J.; Rinner, U.; Moser, M.; Hudlicky, T.; Ghiviriga, I.; Romero, A. E.; Kornienko, A.; Ma, D.; Griffin, C.; Pandey, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3069-3084.
- [89] Vshyvenko, S.; Scattolon, J.; Hudlicky, T.; Romero, A. E.; Kornienko, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4750-4752.
- [90] Vshyvenko, S.; Scattolon, J.; Hudlicky, T.; Romero, A. E.; Kornienko, A.; Ma, D.; Tuffley, I.; Pandey, S. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 932-943.
- [91] Marion, F.; Annereau, J.-P.; Fahy, J. *AU Patent 20092759229* **2009**.
- [92] Ibn-Ahmed, S.; Khaldi, M.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6722-6731.
- [93] Pettit, G. R.; Eastham, S. A.; Melody, N.; Orr, B.; Herald, D. L.; McGregor, J.; Knight, J. C.; Doubek, D. L.; Pettit, G. R. III; Garner, L. C.; Bell, J. A. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 7-23.
- [94] Vshyvenko, S.; Reisenauer, M. R.; Rogelj, S.; Hudlicky, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 4236-4238.
- [95] Vshyvenko, S.; W'Giorgis, Z.; Weber, A.; Neverova, N.; Hedberg, B.; Hudlicky, T. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 83-87.
- [96] Rinner, U.; Hudlicky, T.; Gordon, H.; Pettit, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5342-5346.
- [97] Hudlicky, T.; Rinner, U.; Finn, K. J.; Ghiviriga, I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3490-3499.
- [98] Moser, M.; Sun, X.; Hudlicky, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5669-5672.
- [99] Hudlicky, T.; Moser, M.; Banfield, S. C.; Rinner, U.; Chapuis, J.-C.; Pettit, G. R. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 1313-1337.
- [100] Chrétien, F.; Ibn Ahmed, S.; Masion, A.; Chapleur, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7463-7478.
- [101] McNulty, J.; Nair, J. J.; Griffin, C.; Pandey, S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 357-363.
- [102] McNulty, J.; Nair, J. J.; Singh, M.; Crankshaw, D. J.; Holloway, A. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2335-2339.
- [103] Kireev, A. S.; Nadein, O. N.; Agustin, V. J.; Bush, N. E.; Evidente, A.; Manpadi, M.; Ogasawara, M. A.; Rastogi, S. K.; Rogelj, S.; Shors, S. T.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5694-5707.

- [104] Manpadi, M.; Kireev, A. S.; Magedov, I. V.; Altig, J.; Tongwa, P.; Antipin, M. Yu.; Evidente, A.; Otterlo, W. A. L.; Kornienko, A. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 7122-7131.
- [105] Ghavre, M.; Froese, J.; Pour, M.; Hudlicky, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5642-5691.
- [106] Rinner, U.; Hudlicky, T. *Synlett* **2005**, 365-387.
- [107] Mondon, A.; Krohn, K. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *21*, 2085-2088.
- [108] Pettit, G. R.; Ducki, S.; Eastham, S. A.; Melody, N. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1279-1282.
- [109] Shin, I.-J.; Choi, E.-S.; Cho, C.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2303-2305.
- [110] Ellis, J.; Lenger, S. R. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1517-1524.
- [111] Pettit, G. R.; Singh, S. B. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2390-2396.
- [112] Takeya, T.; Ohguchi, A.; Ikeya, T.; Tobinaga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 677-679.
- [113] Cho, C.-G.; Kim, Y.-W.; Lim, Y.-K.; Park, J.-S.; Lee, H.; Koo, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 290-293.
- [114] Banwell, M. G.; Bissett, B. D.; Busato, S.; Cowden, C. J.; Hockless, D. C. R.; Holman, J. W.; Read, R. W.; Wu, A. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2551-2553.
- [115] Cho, Y.-S.; Cho, C.-G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2172-2177.
- [116] Magnus, P.; Sebhat, I. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15509-15524.
- [117] Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Mason, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7665-7671.
- [118] Jana, C. K.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6326-6328.
- [119] Hwang, S.; Kim, D.; Kim, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9977-9982.
- [120] Yamada, K.-I.; Mogi, Y.; Mohamed, M. A.; Takasu, K.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5868-5871.
- [121] Smith, P. *J. Chem. Soc.* **1958**, 3740-3741.
- [122] Altemöller, A.; Gehring, T.; Cudaj, J.; Podlech, J.; Goessmann, H.; Feldmann, C.; Rothenberger, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2130-2140.
- [123] Luo, W.; Li, Y.-P.; He, Y.; Huang, S.-L.; Tan, J.-H.; Ou, T.-M.; Li, D.; Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 763-770.
- [124] Pandey, G.; Fernandes, R.; Dey, D.; Majumder, B. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5752-5757.
- [125] Zhang, C.; Ballay, C. J.; Trudell, M. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 675-676.
- [126] Pandey, G.; Rajender, S. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6304-6308.
- [127] Pandey, G.; Tiwari, S. K.; Singh, R. S.; Mali, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3947-3949.
- [128] Pandey, G.; Tiwari, S. K.; Puranik, V. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3611-3614.
- [129] Giblin, G. M.; Jones, C. D.; Simpkins, N. S. *Synlett* **1997**, 589-590.
- [130] Varró, G.; Hegedűs, L.; Simon, A.; Kádas, I. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1544-1546.
- [131] Houk, K. N.; List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487.
- [132] Bredig, G.; Fiske, W. S. *Biochemische Zeitschrift* **1912**, *46*, 7.
- [133] MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
- [134] Hajós, Z. G.; Parrish, D. R. *German Patent 2102623*, **1971**.
- [135] Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401-3429.

- [136] Shaikh, I. R. *J. Catalysts* **2014**, 2014, 402860.
- [137] Purkait, N.; Roymahapatra, G. *Int. J. HIT. Transc: ECCN* **2017**, 3, 128-138.
- [138] Dalkó P. I., Moisan L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726-3748.
- [139] Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744-5758.
- [140] Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416-5470.
- [141] Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.
- [142] Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1298-1310.
- [142] Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151-13160.
- [144] Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012-10014.
- [145] Vakulya, B.; Varga, Sz.; Soós, T. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3475-3480.
- [146] Vakulya, B.; Varga, Sz.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967-1969.
- [147] Didaskalou, C.; Kupai, J.; Cseri, L.; Barabás, J.; Vass, E.; Höltzl, T.; Székely, Gy. *ACS Catal.* **2018**, 8, 7430-7438.
- [148] Banerjee, S. K.; Manolopoulo, M.; Pepper, J. M. *Can. J. Chem.* **1962**, 40, 2175-2177.
- [149] Walker, G. N. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1416-1421.
- [150] Máthé, T.; Tungler, A.; Petró, J. *US Patent 4361500*, **1982**.
- [151] Szántó, G.; Hegedüs, L.; Mattyasovszky, L.; Simon, A.; Simon, Á.; Bitter, I.; Tóth, G.; Tőke, L.; Kádas, I. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8412-8417.
- [152] Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2226-2227.
- [153] Gemal, A. L.; Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454-5459.
- [154] Fuji, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1991**, 20, 1847-1848.
- [155] Mitsunobu, O.; Eguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3427-3430.
- [156] Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- [157] VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 1973-1976.
- [158] Bischler, A.; Napieralski, B. *Ber.* **1893**, 26, 1903-1908.
- [159] Mattyasovszky, L. *Diplomamunka*, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2009**.
- [160] Győri, E. *Diplomamunka*, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2012**.
- [161] Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, 6, 74-150.
- [162] Pogrányi, B. *Szakedolgozat*, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2017**.
- [163] Pálchuber, P. *Diplomamunka*, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2018**.
- [164] Zemplén, G.; Kunz, A. *Ber.* **1923**, 56, 1705-1710.
- [165] Halland, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8331-8338.
- [166] Szántó, G.; Bombicz, P.; Grün, A.; Kádas, I. *Chirality* **2008**, 20, 1120-1126.
- [167] Reyes, E.; Uria, U.; Vicario, J. L.; Carrillo, L. *Org. React.* **2016**, 90, 1-898.
- [168] Dong, L.-T.; Lu, R.-J.; Du, Q.-S.; Zhang, J.-M.; Liu, S.-P.; Xuan, Y.-N.; Yan, M. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4124-4129.
- [169] Lv, J.; Zhang, J.; Lin, Z.; Wang, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 972-979.

- [170] Xie, J.-W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-C.; Wu, Y.; Zhu, J.; Deng, J.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389-392.
- [171] Liu, C.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2278-2281.
- [172] Cui, H.-F.; Li, P.; Wang, X.-W.; Chai, Z.; Yang, Y.-Q.; Cai, Y.-P.; Zhu, S.-Z.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 312-317.
- [173] McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599-602.
- [174] Liu, W.; Mei, D.; Wang, W.; Duan, W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3791-3793.
- [175] Shaw, S. J.; Goff, D. A.; Boralsky, L. A.; Irving, M.; Singh, R. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8892-8897.
- [176] Varró, G.; Hegedűs, L.; Simon, A.; Balogh, A.; Grün, A.; Leveles, I.; Vértessy, G. B.; Kádas, I. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1909-1917.
- [177] Varró, G.; Pálchuber, P.; Pogrányi, B.; Simon, A.; Hegedűs, L.; Kádas, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *173*, 76-89.
- [178] Varró, G. *Szakdolgozat*, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2011**.
- [179] Varró, G. *Diplomamunka*, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, **2014**.
- [180] Varró, G.; Pogrányi, B.; Grün, A.; Simon, A.; Hegedűs, L.; Kádas, I. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 2265-2285.
- [181] Varró, G.; Mattyasovszky, L.; Grün, A.; Simon, A.; Hegedűs, L.; Kádas, I. *Synthesis* **2018**, *50*, 625-643.
- [182] Miao, H.-M.; Zhao, G.-L.; Zhang, L.-S.; Shao, H.; Wang, J.-W. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1981-1993.
- [183] Leblond, B.; Taverne, T.; Beausoleil, E.; Chauvignac, C.; Casagrande, A.-S.; Desire, L. *WO2011/151423A1* **2011**.
- [184] Peseke, K.; Götze, L.; Reinke, H.; Cedeño, Q. A.; Suarez, J. Q.; Andreu, M. G.; Castro, H. V. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 656-659.
- [185] NCI-60 Screening Methodology ([https://dtp.cancer.gov/discovery\\_development/nci-60/methodology.htm](https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/methodology.htm))
- [186] Grunberg, E.; Hoffer, M. *US Patent 3962435* **1976**.
- [187] Ryu, E. K.; Choe, Y. S.; Lee, K.-H.; Choi, Y.; Kim, B.-T. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6111-6119.

## **FÜGGELÉK**