

Szakmai beszámoló (47328)

A Semmelweis Egyetem Szerves Vegytani Intézetében folyó nitrogéntartalmú heterociklusos vegyületek szintetikus, elméleti és gyógyszerkémiái kutatásokhoz szorosan kapcsolódott OTKA pályázatunk keretében folytatott kutatómunka is.

A négyéves OTKA-ciklusban, pályázati munkatervünk szerint eljárva, az elért legfontosabb eredményeket az alábbiakban foglaljuk össze.

1. A terc-amino effektus 2. típusának mechanizmusvizsgálata és új típusú vegyületek előállítása

A terc-amino effektus 2. típusában *orto*-vinil-terc-anilinekből szén-szén kötés létesülésével megy végbe gyűrűzárási reakció (1. ábra). A reakció feltételezett mechanizmusa szerint, az első, sebességmeghatározó lépésben hidrogénvándorlással (szigmatrópátrendeződéssel vagy hidridanionként) egy ikerionos intermedier képződik, melynek gyűrűzárása adja a terméket.

Részletes vizsgálatokat folytattunk a 2. ábrán szereplő vegyületek körében:

- i) az aminocsoport sztérikus szerepének vizsgálatára konformációsan különbözőképpen rögzített származékok előállításával;^{1,2}
- ii) reakciókinetikai vizsgálatokat folytattunk, melynek során igazoltuk a reakció intramolekuláris jellegét és lényeges szubsztituens-hatásokat ismertünk fel;²
- iii) a kiindulási vinilvegyületek röntgendiffrakciós vizsgálatával felismertük, hogy a vándorlásban közvetlenül érintett atomok geometriája fontos szerepet játszhat az aktiválási energia nagyságában;¹
- iv) megállapítottuk, egy nemzetközi együttműködés révén, hogy az átrendeződési reakció mikrohullámú besugárzással és/vagy oldószer nélkül magas hőmérsékleten általában kitűnő konverzióval játszódik le.³

2. Halodiazinok palládiummal katalizált reakciói

Halo- (és pszeudohalo-) piridazinok kiváló szubsztrátok Pd-katalizált reakciókban. Különösen jódpiridazinok alkalmasak még kevésbé reaktív boronsavak kapcsolási reakcióhoz is. Ezért tanulmányoztuk jódpiridazinok előállításának lehetőségét.⁴ Számos Pd-katalizált reakciót végeztünk e vegyületekkel, továbbá monohalo-monometoxi-piridazin származékokkal is, részben policiklusos gyűrűrendszerek előállítása céljából.⁵

3. Gyógyszerkémiái munkák

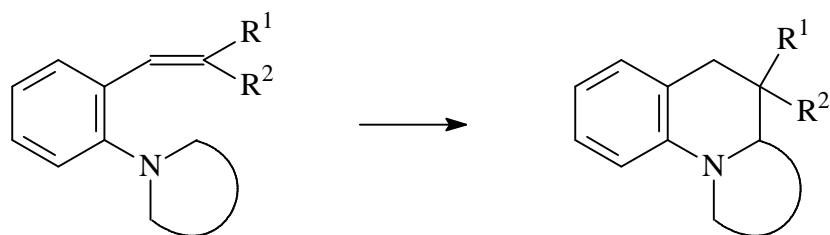
Antimaláriás hatású vegyületek

E munka során egy hatékony természetes vegyületnek, a cryptolepinnek egyik izomerjét, egy indolokinolinszármazékot, az isoneocryptolepint állítottuk elő Pd-katalizált kapcsolási reakció hasznosításával (3. ábra).⁶ E vegyületnek jelentős antimaláriás hatása van,⁷ így további származékok előállítása indokolt. A szintézis és biológiai vizsgálat hazai és nemzetközi együttműködésben történt (MTA, Kémiai Kutató Központ, Hajós Gy munkacsoportja, illetve B. Maes és G. Lemiére, Univ. Antwerp).

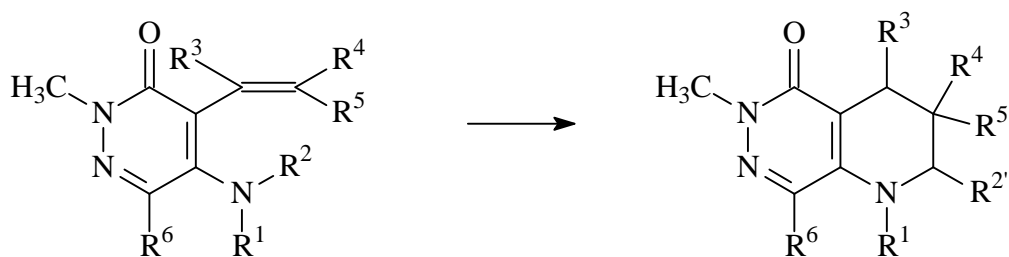
Egyéb munkák

Egy új vegyületcsalád vizsgálatával néhány jelentősebb szemikarbazid-szenzitív amin-oxidáz enzim inhibitor molekulát azonosítottunk. E vegyületek körében a szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata jelenleg is folyik.

Együttműködésben egy hazai gyógyszervállalattal egy új hatásterületen folytatunk kutatómunkát, s egy átfogó review összeállítása mellett,⁸ referensmolekulák szintézisét is elvégeztük.

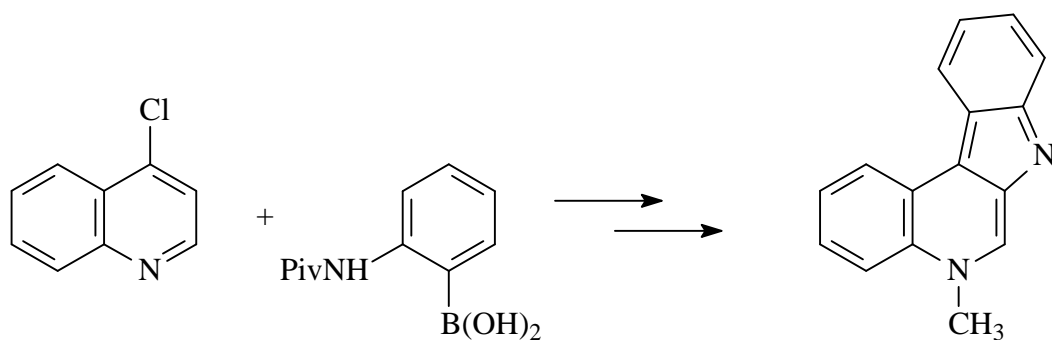


1. ábra. A *terc*-amino effektus



(R^3 = pl. H, CH_3 , Ph; R^4 , R^5 = CN vagy együttesen heterogyűrű része; R^1 = pl. szubszt. benzil, R^2 = alkil vagy R^1 , R^2 együttesen heterogyűrű része, R^6 = H, aril; R^1 , R^6 együttesen heterogyűrű része; R^3 , R^4 együttesen heterogyűrű része)

2. ábra. A *terc*-amino effektus vizsgálata



3. ábra. Isonocryptolepine előállítása

Irodalomjegyzék

1. Mátyus P., Éliás O., Tapolcsányi P., Polonka-Bálint Á., Halász-Dajka B.:
Ring-closure reactions of *ortho*-vinyl-*tert*-anilines and (di)aza-heterocyclic analogues via the *tert*-amino effect: Recent developments.
Synthesis, **16**, 2625-2639 (2006).
2. Dajka-Halász B., Földi Á.A., Ludányi K., Mátyus P.:
Study of *tert*-amino effect: the role of substituents in isomerization of 5-amino-4-vinyl-3(2*H*)-pyridazinones.
ARKIVOC, **2008**, 102-126 (2008).
3. Kaval N., Halasz-Dajka B., Vo-Thanh G., Dehaen W., Van der Eycken J., Mátyus P., Loupy A., Van der Eycken E.:
An efficient microwave-assisted solvent-free synthesis of pyrido-fused ring systems applying the *tert*-amino effect.
Tetrahedron, **61**, 9052-9057 (2005).
4. Krajsovsky G., Károlyházy L., Riedl Zs., Csámpai A., Dunkel P., Lernei Á., Dajka-Halász B., Hajós Gy., Mátyus P.:
Reaction of chloropyridazin-3(2*H*)-ones with iodide. Part I. A mechanistic study.
J. Mol. Struct. (THEOCHEM), **713**, 235-243 (2005).
5. Maes B.U.W., Tapolcsányi P., Meyers C., Mátyus P.:
Palladium-catalyzed reactions on 1,2-diazines.
Curr. Org. Chem., **10**, 377-417 (2006).
6. Hostyn S., Maes B.U.W., Pieters L., Lemièrre G.L.F., Mátyus P., Hajós Gy., Dommissie R.A.:
Synthesis of the benzo- β -carboline isoneocryptolepine: the missing indoloquinoline isomer in the alkaloid series cryptolepine, neocryptolepine and isocryptolepine.
Tetrahedron, **61**, 1571-1577 (2005).
7. Van Miert S., Hostyn S., Maes B.U.W., Cimanga K., Brun R., Kaiser M., Mátyus P., Dommissie R., Lemièrre G.L.F., Vlietinck A., Pieters L.:
Isoneocryptolepine, a synthetic indoloquinoline alkaloid, as an antiplasmodial lead compound.
J. Nat. Prod., **68**, 674-677 (2005).
8. Hársing L.G., Jurányi Z., Gacsályi I., Tapolcsányi P., Czompa A., Mátyus P.:
Glycine transporter type-1 and its inhibitors.
Curr. Med. Chem., **13**, 1017-1044 (2006).