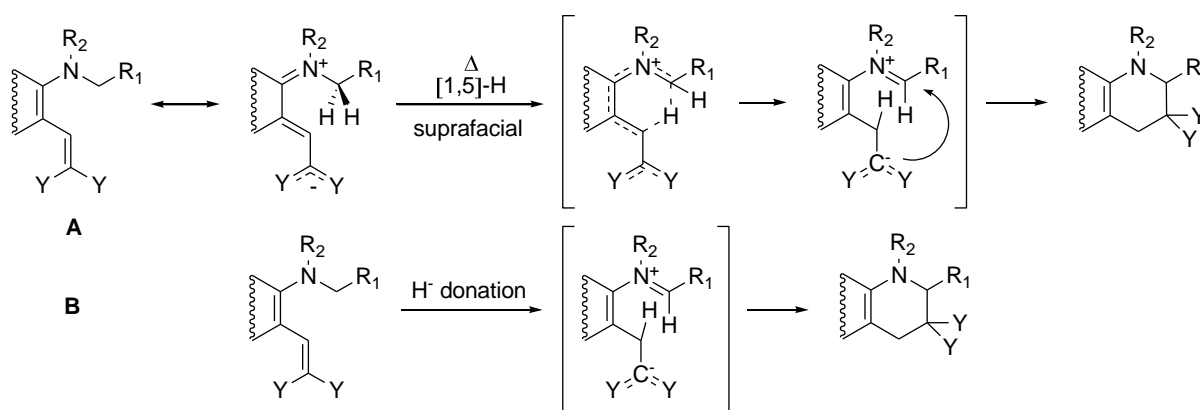


Szakmai beszámoló (73389)

A négyéves (2008-2012) OTKA pályázati projektben elért legfontosabb eredményeket az alábbiakban foglaljuk össze:

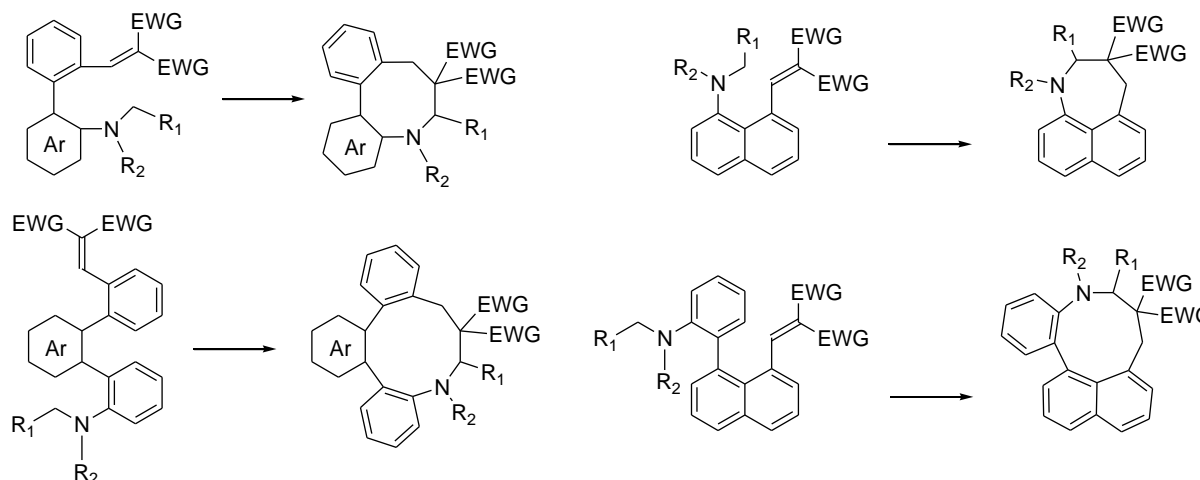
1. A *terc*-amino effektus 2. típusa új kiterjesztéseinek vizsgálata, közepes gyűrűtagszámú nitrogén-heterociklusokkal anellált-gyűrűrendszerek előállítása

Vizsgáltuk a *terc*-amino effektus - *orto*-szubsztituált *terc*-anilinek termikus izomerizációval lejátszódó gyűrűzáródási reakciója – 2. típusa kiterjeszhetőségét bi- és triaril rendszerekre. A *terc*-amino effektus 2. típusa szerinti reakciók egy speciális változatánál a terciar anilin csoport α szénatomja és egy *orto* vinilszubsztituens β atomja között létesül kötés, tetrahidropiridin gyűrű képződését eredményezve. Bár ilyen gyűrűzárásokat széles körben alkalmaztak kondenzált gyűrűrendszerek előállítására, kevés példa van a *terc*-amino effektus felhasználására nagyobb tagszámú gyűrűk szintézisében (1. ábra).



1. ábra: *terc*-Amino effektus 2. típusa szerinti gyűrűzárás.

Az egymással kölcsönhatásba lépő *terc*-amino és vinil csoportot két külön gyűrűn helyeztük el, új típusú vinil és *szek*-amino csoporttal szubsztituált biaril (bifenil és fenil-piridazin)¹, triaril (trifenil és difenil-piridazin)² továbbá kondenzált bi- és triaril (naftalin és fenilnaftalin)³ modellvegyületeket előállítva. A vizsgált származékokat jellemzően Suzuki arilezési reakciókkal képeztük (2. ábra).

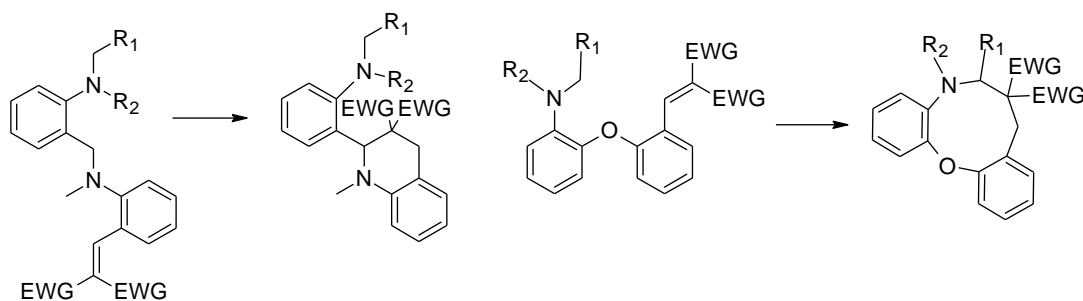


2. ábra: *terc*-Amino effektus 2. típusának kiterjesztései közepes gyűrűtagszámú N-heterociklusok előállítására 1.

A biaril és naftalin származékoknál a gyűrűs aktív metilénsoportot tartalmazó reagenssel képzett vinilvegyületeknél több esetben ikerionos fenantridium vagy benzo[*d,e*]kinolinium termék képződését figyeltük meg, új típusú átrendeződés révén. Az *orto* helyzetű csoportok térbeli elrendeződését röntgendiffrakcióval vizsgálva, több esetben a *terc*-amino és vinil rész közötti távolság alapján nemkötő kölcsönhatás feltételezhető.

A vinilvegyületek termikus izomerizációja több esetben rendre a várt azepin-, azocin-, azonin- illetve azecin-anellált gyűrűrendszereket eredményezte (2. ábra). Naftalin vegyületek körében deuterált származékokkal végzett kísérletek alátámasztják a gyűrűzárás intramolekuláris jellegét.

A fentiek folytatásaként vizsgáltuk a kölcsönhatásban résztvevő csoportokat nem közvetlenül (– oxigénen vagy metilamino-*N*-metil csoporton keresztül –) kapcsolódó fenilgyűrűkön tartalmazó modellvegyületek gyűrűzárását. Az előbbi modellvegyületeknél oxazonin-anellált gyűrűrendszerek képződését figyeltük meg több esetben, míg az utóbbiaknál a több elvileg lehetséges gyűrűzárási reakció közül kizárólag az egyik, hattagú gyűrűt eredményező fordult elő (3. ábra)⁴.



3. ábra: *terc*-Amino effektus 2. típusának kiterjesztései közepes gyűrűtagszámú *N*-heterociklusok előállítására 2.

A közelmúltban egy idáig nem vizsgált és elméleti szempontból is érdekes vegyületkörnél, szteroid származékok között vizsgáltuk, hogy lejátszódhat-e az átrendeződés⁵.

Fenilalkil-amin származékok a szemikarbazid-szenzitív amin-oxidáz (SSAO)/vaszkuláris adhézions protein-1 (VAP-1) [EC 1.4.3.21.] esetleges inhibitorai (vagy szubsztrátjai) lehetnek⁶, ezért a gyűrűzárási reakciókban kapott diciano-szubsztituált termékekből kiindulva ilyen típusú származékokat is előállítottunk, az egyik nitrilcsoport eltávolításával és a megmaradó aminometillé redukálásával.

A projekt előnyös vonásaként emelhető ki, hogy több hallgató, fiatal kutató vett részt a megvalósításában, hasznos tapasztalatokat szerezve kutatási projektek szervezéséhez és kivitelezéshez is. A fenti - az OTKA-pályázathoz kapcsolódó - témákban végzett doktori munkája révén a projekt időtartama alatt a Szerves Vegytani Intézet három hallgatója (Polonkáné Bálint Ágnes, Földi Ágota, Dunkel Petra) szerzett PhD fokozatot.

2. Szemikarbazid-szenzitív amin-oxidáz/vaszkuláris adhézions protein-1 gátló vegyületek előállítása és vizsgálata

A fenti aminometil származékok mellett, nemzetközi együttműködésben további – oxim típusú (ezekre vonatkozóan találmányi bejelentést nyújtottunk be)⁷, illetve aminometil-piridazin⁸ – vegyületeket vizsgáltunk SSAO hatásirányban. Sor került együttműködésben egyes kiválasztott vegyületek további *in vivo* jellemzésére gyulladáscsökkentő, illetve szemészeti

modellekben⁹; továbbá találmányi bejelentést nyújtottunk be egy már forgalomban levő gyógyszerkészítmény új, SSAO-gátló hatásán alapuló terápiás felhasználására¹⁰.

3. Antimaláriás hatású vegyületek vizsgálata

Nemzetközi együttműködésben vizsgáltuk egyes, a *terc*-amino effektus vizsgálata során előállított azocin-származékok, illetve indolokinolin alkaloidok bi- és triciklusos analógjainak aktivitását¹¹.

4. Egyéb munkák

Az egyes intermedierekhez, vagy a célvegyületek előállításához alkalmazott/alkalmazni kívánt szintézismódszerekhez kapcsolódóan végzett, a fentiekhez közvetve kapcsolódó egyéb munkáink az alábbiakban összegezhetőek:

Nemzetközi együttműködésben vizsgáltuk piridazinilimidoil-ketének átrendeződési reakcióit 'flash vacuum pyrolysis' körülmények között¹², 1-fenil-3-klórpropán-1-ol enantiomerek lipáz-katalizálta előállítását¹³, valamint piridazino[4,5-*c*]izokinolinon, piridazino[4,5-*c*]kinolinon és pirimido[5,4-*c*]kinolin gyűrűrendszerek előállítását Suzuki/aza-Wittig kapcsolt módszerekkel¹⁴. Farmakológiai együttműködéshez kapcsolódóan molekulamodellelési munkákat végeztünk α_2 -adrenoceptorok területén¹⁵.

Irodalomjegyzék

1. Polonka-Bálint Á., Saraceno C., Ludányi K., Béneyei A., Mátyus P.: *Novel extensions of the tert-amino effect: formation of phenanthridines and diarene-fused azocines from ortho-ortho'-functionalized biaryls*, Synlett, 2846-2850, 2008
2. Dunkel P., Túrós Gy., Béneyei A., Ludányi K., Mátyus P.: *Synthesis of novel fused azecine ring systems through application of the tert-amino effect*, Tetrahedron, 66, 2331-2339, 2010
3. Földi Á.A., Ludányi K., Béneyei A.Cs., Mátyus P.: *tert-Amino effect in peri-substituted naphthalenes: Syntheses of naphthazepine and naphthazonine ring systems*, Synlett, 14, 2109-2113, 2010
4. Bottino P., Dunkel P., Schlich M., Galavotti L., Deme R., Regdon G. Jr., Béneyei A., Pintye-Hódi K., Ronsisvalle G., Mátyus P.: *Study on the scope of tert-amino effect: New extensions of type 2 reactions to bridged biaryls*, J. Phys. Org. Chem. 2012, közlésre benyújtva
5. Bottino P., Mátyus P., et al: közlésre előkészítve
6. Dunkel P., Balogh B., Meleddu R., Maccioni E., Gyires K., Mátyus P.: *Semicarbazide-sensitive amine oxidase/vascular adhesion protein-1: a patent survey*, Expert Opin. Ther. Patents, 21, 1453-1471, 2011
7. Mátyus P., Magyar K., Pihlavisto M., Gyires K., Haider N., Wang Y., Woda P., Dunkel P., Tóth-Sarudy É., Túrós Gy.: *Compounds for inhibiting semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) and vascular adhesion protein-1 (VAP-1) and uses thereof for treatment and prevention of diseases*, WO 2010029379, 2010
8. Haider N., Hochholdinger I., Mátyus P. Wobus A.: *Synthesis of ortho-functionalized 4-aminomethylpyridazines as substrate-like SSAO inhibitors*, Chem. Pharm. Bull., 58, 964-970, 2010
9. Ézsöly A., Dunkel P., Récsán Zs., Györffy H., Tóth J., Marics G., Bori Z., Tóth M., Zelkó R., Di Paolo M.L., Mátyus P., Németh J.: *Preliminary studies of the effects of vascular adhesion protein-1 inhibitors on experimental corneal neovascularization*, J. Neural. Transm., 118, 1065-1069, 2011
10. Mátyus P., Németh J., Magyar K., Somogyi A., Dunkel P., Somfai G.M., Balogh B., Túrós Gy.: *Use of dihydralazine for the treatment of diseases related to elevated semicarbazide sensitive amine-oxidase (SSAO) activity*, WO 2010015870, 2010
11. Van Baelen G., Hostyn S., Dhooche L., Tapolcsányi P., Mátyus P., Lemièrre G., Dommissie R., Kaiser M., Brun R., Cos P., Maes L., Hajós Gy., Riedl Zs., Nagy I., Maes B.U.W., Pieters L.: *Structure – activity relationship of antiparasitic and cytotoxic indoloquinoline alkaloids, and their tricyclic and bicyclic analogues*, Bioorg. Med. Chem., 17, 7209-7217, 2009
12. Gaywood A.P., Hill L., Imam S.H., McNab H., Neumajer G., O'Neill W.J., Mátyus P.: *Cyclisation reactions of some pyridazinylimidoylketenes*, New J. Chem., 34, 236-242, 2010
11. Pop L.A., Czompa A., Paizs C., Tosa M.I., Vass E., Mátyus P., Irimie F.: *Lipase-catalyzed synthesis of both enantiomers of 3-chloro-1-arylpropan-1-ols*, Synthesis, 18, 2921-2928, 2011
14. Krajsovszky G., Károlyházy L., Dunkel P., Boros S., Grillo A., Mátyus P.: *Suzuki-aza-Wittig, Suzuki-condensation and aza-Wittig-electrocyclic ring-closure tandem reactions for synthesis of fused nitrogen-containing ring systems*, Arkivoc, 10, 229-253, 2011
15. Balogh B., Szilágyi A., Gyires K., Bylund D.B., Mátyus P.: *Molecular modelling of subtypes (α 2A, α 2B and α 2C) of α 2 adrenoceptors: A comparative study*, Neurochem. Int., 55, 355-361, 2009