

**TÉZISEK**

**SZINTETIKUS ÉS SZTEREOKÉMIAI VIZSGÁLATOK  
NITROGÉNTARTALMÚ HETEROCIKLUSOK  
KÖRÉBEN**

**dr. Nemes Péter**

**Állatorvostudományi Egyetem Kémiai Tanszék**

**1996.**



## 1. BEVEZETÉS

Az alább ismertetett eredmények az Állatorvostudományi Egyetem Kémiai Tanszékén végzett kutatómunka során születtek. A nitrogéntartalmú, telített többgyűrűs vegyületekkel kapcsolatos szintézisek és sztereokémiai vizsgálatok elsősorban kémiai szempontból bírhatnak több-kevesebb jelentőséggel, de ezen vegyülettípusok származékai közül számosat farmakológiai vizsgálatoknak is alávetettek. Az indolizidon és pirolizidon származékok enantioszelektív szintézisével kapcsolatos kutatásokat a Hannoveri Egyetem Szerves Kémiai Intézetében, DAAD ösztöndíjas tanulmányutam során végeztem. A 7. fejezetben leírt vegyületek gyógyszeripari együttműködés keretében készültek, míg a 8. fejezetben szereplő, a szintetikus szerves kémiától egy kissé távolabb eső, de humán- és állategészségügyi szempontból fontos témakörben végzett munka a Hannoveri Állatorvosi Főiskolával közösen, a Volkswagen Alapítvány anyagi támogatásával valósulhatott meg.

## 2. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK

Munkánk során a modern szerves kémia makro és félmikro preparatív technikáját alkalmaztuk. Az előállított anyagok izolálására, tisztítására és gyakran az izomer termékek elválasztására a hagyományos módszerek mellett különböző kromatográfiás eljárásokat (vékonyréteg-, gáz- és oszlopkromatográfiát) használtunk.

A vegyületek összetételét elemanalízissel igazoltuk, míg szerkezetük felderítése a modern spektroszkópiái, így az IR,  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  spektroszkópia módszereivel történt. Konformációs vizsgálatainkban néhány esetben az azabiciklusos gyűrűrendszereknél előnyösen alkalmazható dipólusmomentum méréseinkre is támaszkodtunk.

## 3. NITROGÉNTARTALMÚ DI- ÉS TRICIKLUSOS VEGYÜLETEK SZINTÉZISE ÉS SZTEREOKÉMIAI VIZSGÁLATA

A receptorelmélet felfogása szerint a kolinerg farmakonok hatásának szerkezeti feltétele az, hogy az összes ilyen farmakonban meglévő nitrogén a receptor úgynevezett anionos centrumához, a farmakonok másik aktív csoportja pedig az úgynevezett észteres centrumhoz kapcsolódik. A kolinerg bénító hatású farmakonok (pl. atropin) is

ugyanilyen szerkezeti elv alapján tudnak a receptorhoz illeszkedni, és antagonistát kifejteni. Az antagonistát hatás oka az, hogy az atropin merev biciklusos vázba épített nitrogénje a kolinerg receptor anionos centrumát mintegy esernyőként leárnyékolja, ugyanakkor észtercsoportjával a receptor észteres centrumához is kapcsolódik. A tropánszármazékok, de egyéb azabiciklusos vagy triciklusos vegyületek is éppen merevvázú struktúrájuk miatt bizonyultak igen alkalmasnak a hatás és a szerkezet összefüggésének tanulmányozására, és a kolinerg receptorhoz való illeszkedés vizsgálatára. Ezen megfontolások alapján az ilyen típusú vegyületek szintézise illetve ezek térszerkezetének megismerése farmakológiai, de nem utolsósorban kémiai szempontból is indokolt.

### 3.1. Epimer tropán-3-il-fenil-keetonok szintézise és sztereokémiája (9.1.1., 9.3.1.)\*

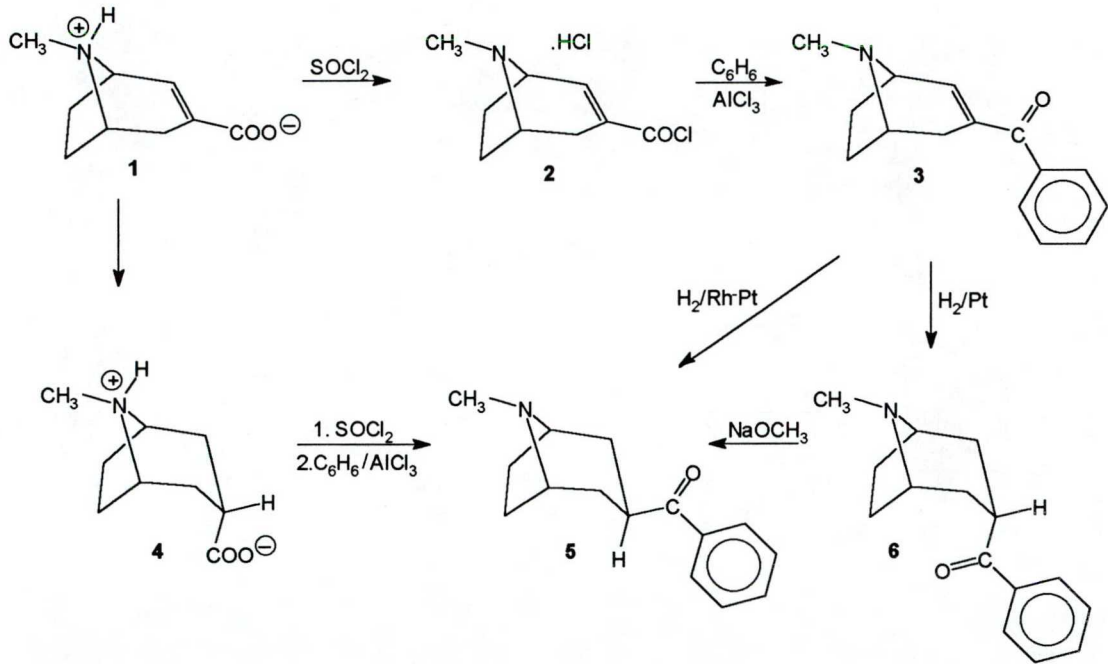
Amíg a tropánvázú észterek és éterek kémiája meglehetősen gazdag, a ketonszármazékokra csekély figyelem irányult. *Archer* és munkatársai még az 50-es évek végén leírták, hogy  $3\alpha$ - valamint  $3\beta$ -ciano-tropánból fenil-lítiummal vagy fenil-magnézium-bromiddal ugyanazon keetonhoz lehet jutni. Miután a  $3\beta$ -helyzetű szubsztituenszt tartalmazó tropánszármazékok termodinamikai stabilitása lényegesen nagyobb, így a szerzők a keletkezett vegyületet tropán- $3\beta$ -il-fenil-keetonként (5) identifikálták.

Megvizsgáltuk mindkét keetonképzési reakciót, és a gázkromatográfiás elemzések alapján megállapítottuk, hogy a  $3\alpha \rightarrow 3\beta$  epimerizáció az alkalmazott reakciókörülmények között igen rövid idő alatt lejátszódik, gyorsabban mint a keetonképződés.

A tropán- $3\alpha$ -karbonsavból kiinduló (4) savkloridon át vezetett szintézisünk során is a termodinamikailag stabilisabb  $\beta$ -epimer (5) keletkezett.

A célul kitűzött, az irodalomból eddig nem ismert tropán- $3\alpha$ -il-fenil-keeton szintézisére olyan reakcióutat kellett kidolgoznunk, amelynek során a kinetikus kontroll érvényesül a termodinamikussal szemben. Ennek során  $\alpha$ -ekgoninból először 2-tropán-3-karbonsavat állítottunk elő, az irodalomból ismert eljárásnál lényegesen egyszerűbben és jobb termeléssel. A 2 savkloridból azután Friedel-Crafts reakcióval a 3 telítetlen keetonhoz jutottunk. 3 katalitikus hidrogénezése érdekes eredményre vezetett. Platina katalizátort alkalmazva a redukció sztereoszelektíven az  $\alpha$ -epimert eredményezte (6), míg ródiumpatina katalizátort használva ez a sztereoszelektivitás megfordult, és gyakorlatilag tisztán a  $\beta$ -epimert (5) nyertük.

\* A fejezetben ismertetett eredményeket tartalmazó publikációk



A benzoil-csoport térállása a vegyületek  $^1\text{H-NMR}$  spektruma alapján egyértelműen megállapítható volt.

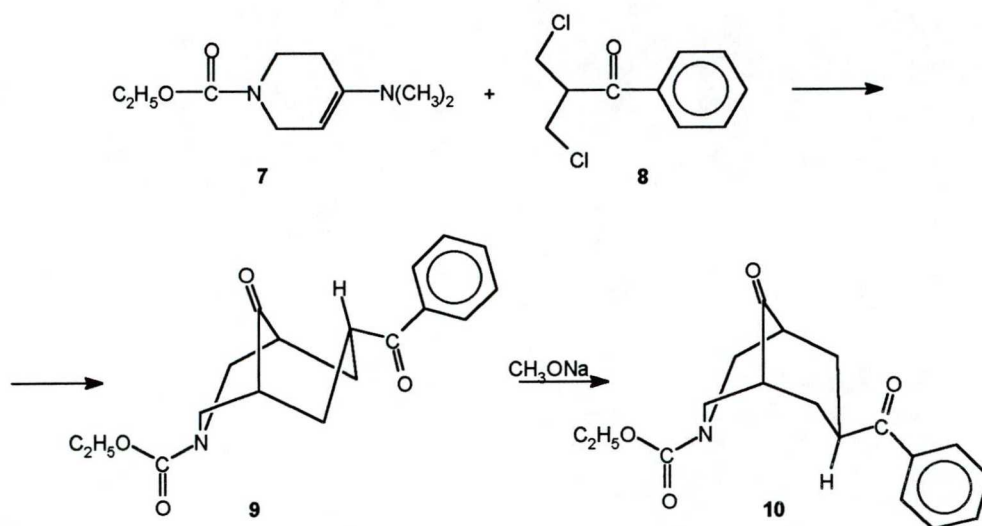
Vizsgáltuk 5 stabilitását is, és megállapítottuk, hogy az epimerizáció mind savas mind lúgos közegben rendkívül gyorsan, gyakorlatilag 100%-os konverzióval lejátszódik, sőt a kristályos halmazállapotú 6  $\alpha$ -keton néhány nap alatt már szobahőmérsékleten spontán módon 5-té alakul.

Az epimer ketonok konformációjának megállapítására dipólusmomentum méréseket végeztünk. A számított és mért értékek összevetése alapján 6 esetében egy feszített szék konformáció valószínűsíthető.

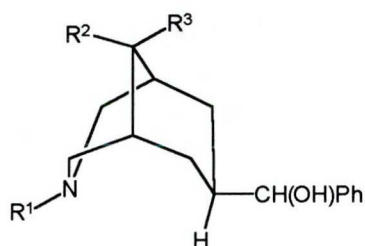
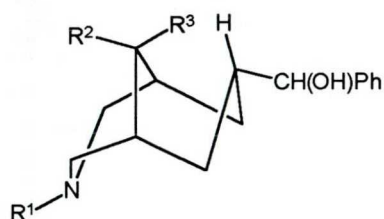
### 3.2. 7,9-Diszubsztituált 3-azabicyclo[3.3.1]nonánok szintézise és sztereokémiája (9.1.2., 9.3.2.)

A nitrogént tartalmazó telített bicyclusos vegyületek körében végzett szintetikus munka folytatásaként célul tűztük ki a címben szereplő vegyülettípus előállítását. A vázrendszer az irodalomból ugyan ismert, de bázikus tercier nitrogént tartalmazó származékokat még nem állítottak elő.

A bicyclusos váz felépítését igen jó termeléssel az N-karboxi-4-piperidon dimetilaminnal képzett enaminjából (7) és 2-benzoil-1,3-diklorpropán (8)  $\alpha,\alpha'$ -anellációs reakciójával végeztük. Mivel az N-etoxikarbonil-csoport az enamin imminiumóját valószínűleg kád konformációban stabilizálja, a reakció sztereoselektíven játszódik le, és 9 keletkezik, amelyben a benzoil-csoport *endo*-térállású. A termodinamikailag stabilisabb *exo*-izomert (10) nátrium-metiláttal végrehajtott epimerizációval nyertük.



9 és 10 redukciója nátrium-bór-hidriddel mindkét esetben a C-9 *syn/anti*-diolok keverékét (11, 13) míg lítium-alumínium-hidriddel végrehajtott redukciók a megfelelő N-metil *syn/anti*-diolokat (12, 14) adták.



	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$
<b>11a</b>	COOEt	H	OH
<b>11b</b>	COOEt	OH	H
<b>12a</b>	$\text{CH}_3$	H	OH
<b>12b</b>	$\text{CH}_3$	OH	H

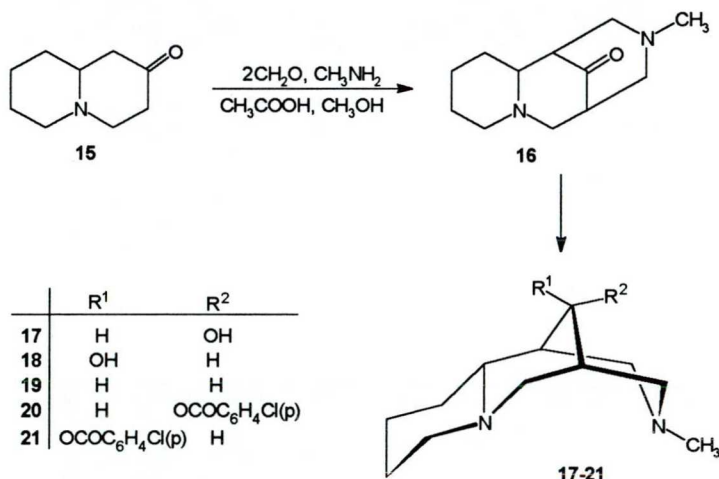
	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$
<b>13a</b>	COOEt	H	OH
<b>13b</b>	COOEt	OH	H
<b>14a</b>	$\text{CH}_3$	H	OH
<b>14b</b>	$\text{CH}_3$	OH	H

$^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR spektroszkópiai vizsgálatok segítségével a C-7 és C-9 atomok konfigurációja egyértelműen hozzárendelhető volt.

Az ily módon megállapított sztereokémiai viszonyokat az úgynevezett szelektív acilezési módszerrel is alá lehetett támasztani. Ennek megfelelően a C-9 hidroxilcsoport kloroformban pl. benzil-kloriddal csak akkor acilezhető, ha az *syn*-térállású (12b és 14b), és így egy  $\text{N} \rightarrow \text{O}$  acil vándorlásnak nincs szterikus akadály.

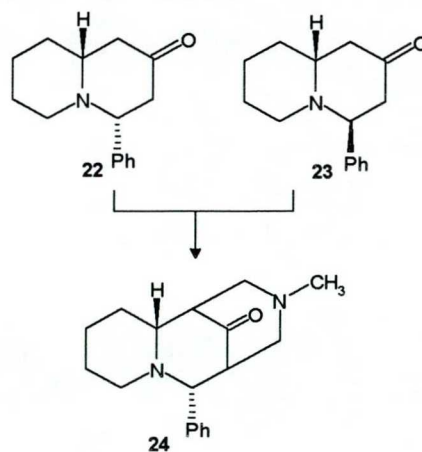
### 3.3. Néhány új diazatriciklusos vegyület előállítása és sztereokémiai vizsgálatuk (9.1.3.,9.3.3.)

A 7,11-diazatriciklo[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]tridekán-váz számos alkaloidban (pl. citizin, spartein) előfordul. E triciklusos vázrendszer felépítésére a kettős Mannich-kondenzáció megfelelőnek bizonyult, amelyet korábban az úgynevezett bispidinváza kialakításában is sikerrel alkalmaztunk. Így a 2-kinolizidon (15) reakciója metil-aminnal és paraformaldehiddel elfogadható termeléssel a kívánt diazatriciklusos ketont (16) adja. 16 redukciója fém-hidridekkel a megfelelő *syn*- és *anti*-aminoalkoholok (17, 18) keverékét eredményezi. Elválasztásuk céljából a szelektív acilezési kísérleteket az előzőekben leírtakhoz hasonlóan hajtottuk végre, és a vártak megfelelően csak az *anti*-térállású hidroxicsoprotot tartalmazó vegyület (17) reagált. Az így nyert észter-alkohol (20 és 18) keverékből sikerült a komponenseket frakcionált kristályosítással tisztán kinyerni, illetve az észter ezt követő hidrolízisével 17 és 18 alkoholokat elkülöníteni.



A 13 és 14 vegyületek <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR spektrumai alátámasztják a C-13 szénatom az acilezési kísérletek alapján feltételezett relatív konfigurációját.

A Mannich-kondenzációt *cis*- és *transz*-4-fenil-kinolizidonnal (22, 23) szintén végrehajtottuk, és mindkét esetben ugyanahhoz a termékhez (24) jutottunk. 24 <sup>13</sup>C NMR spektrumában a C-2 szénatom 66,9 ppm kémiai eltolódású jele az A és B gyűrű *transz*-anellációját jelzi. 24 képződése mint egyetlen termék, a 4-fenil-kinolizidonnak a reakciókörülmények között lejátszódó *cis* → *transz* epimerizációjával magyarázható.

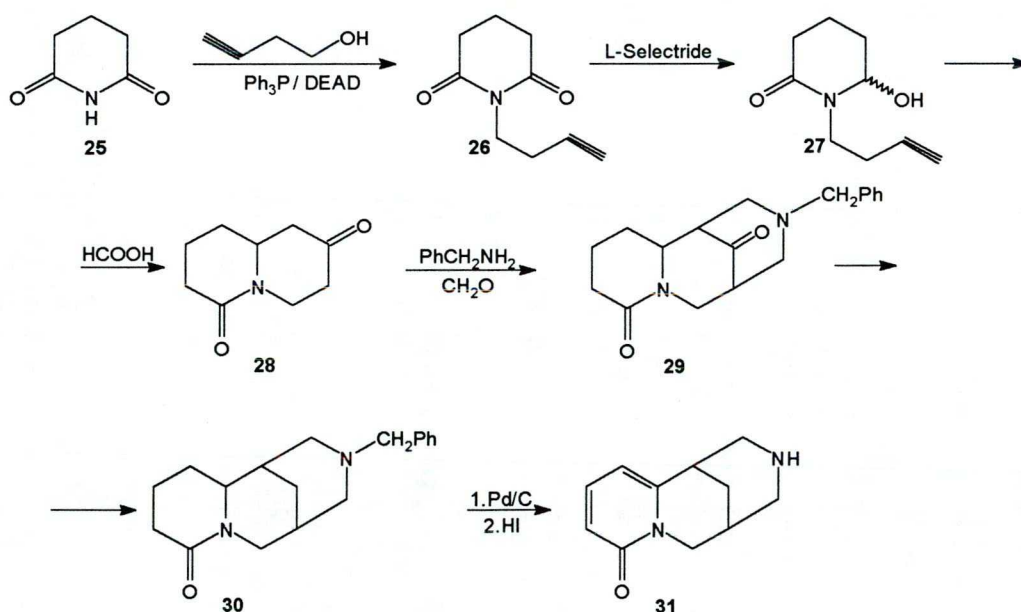


### 3.4. Kísérletek a citizin totálszintézisére (9.3.4., 9.3.5.)

A citizin (31) számos növényfajban előforduló alkaloid, de a legismertebb talán ezen fajok közül a *Laburnum anagyroides*, az erdőtüskés akácra emlékeztet, édes ízű, elfogyasztása azonban súlyos mérgezést okozhat. A citizin tehát erős biológiai aktivitást mutat, hasonlóan a nikotinhoz ganglionblokkoló hatású, nagyobb dózisban légzésbénulásos halált idéz elő.

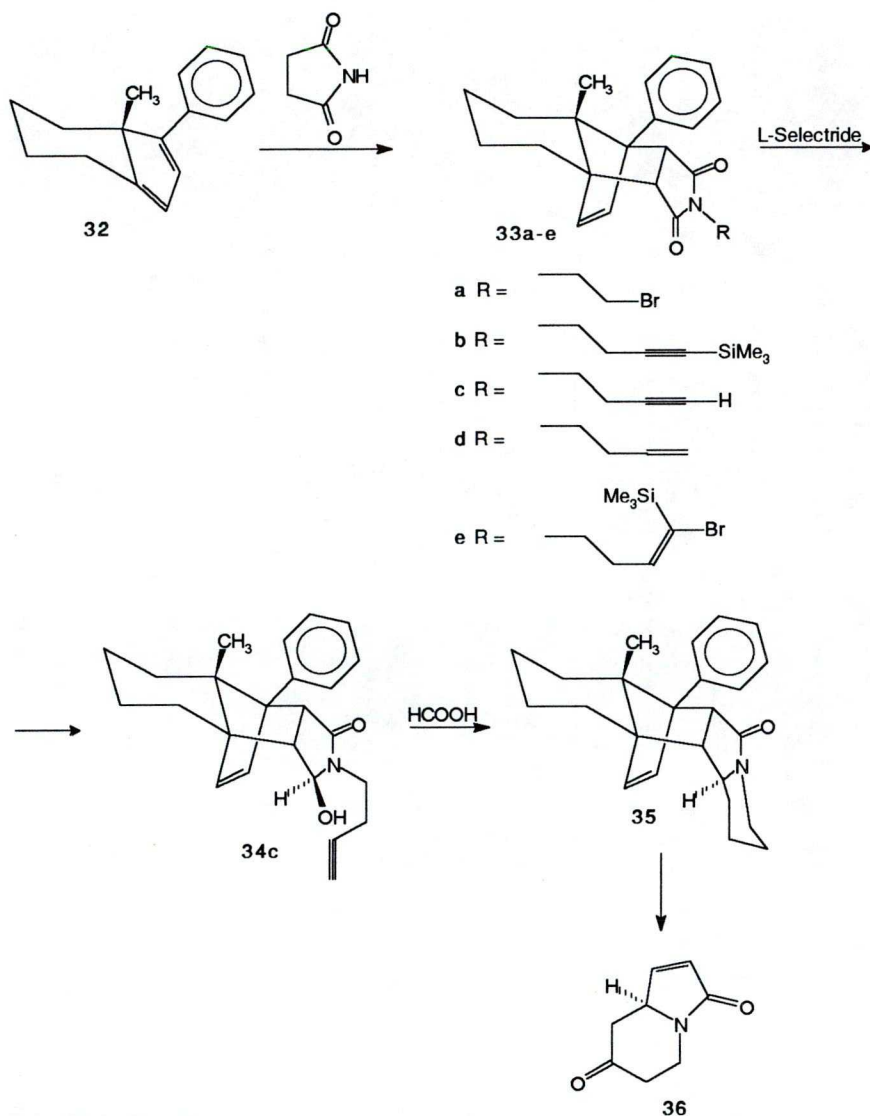
A citizin totálszintézisére az 50-es évekből ismert néhány szintézis, amelyek azonban meglehetősen hosszadalmasak, és szerény termeléssel játszódnak le.

Az általunk kidolgozott szintézis kulcsvegyülete a kinolizidin-2,6-dion (32), amely a 27 hidroxilaktámból savas körülmények között keletkező acil-imminiumsó Speckamp-féle ciklizációs reakciójával állítható elő. Az ismert kettős Mannich-kondenzációval a citizin triciklusos vázrendszere felépíthető, majd maga a citizin az N-benzil-tetrahydro-citizinen (30) keresztül nyerhető. Megjegyzendő, hogy 30 dehidrogénezése, majd az ezt követő debenzilezés az irodalomból ismert, de meglehetősen gyenge termeléssel játszódik le. Az A gyűrű más módszerrel történő dehidrogénezésére irányuló kísérleteink azonban ezideig nem vezettek eredményre.



### 3.5. Indolizidon és pirrolizidon származékok enantioszelektív szintézise malein-imidből (9.1.4.)

Az elmúlt években Winterfeldt és munkatársai közölték, hogy 32 királis ciklopentadién maleinsav-anhidriddel *endo*-szelektív Diels-Alder-addícióba vihető.



Ehhez hasonlóan malein-imiddel is kizárólag *endo*-cikloaddukt képződik kvantitatív termeléssel. Miután az imidek Mitsunobu-reakcióban könnyen alkilezhetőek, számos N-szubsztituált imid (33a-e) állítható elő, amelyek regioselektív redukciója jó lehetőségeket kínál regio- és diasztereoselektív ciklizációk végrehajtására.

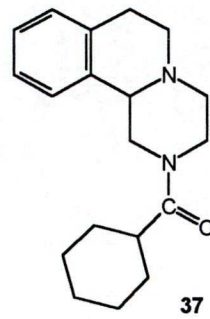
Az L-Selectriddel elvégzett regioselektív redukció, és az ezt követő, hangyasavban végrehajtott ciklizáció is kiváló diasztereoselektivitással játszódtott le, jó termeléssel szolgáltatva 35-öt. 35 azután retro-Diels-Alder reakcióban a kiragadott példának megfelelően a szintetikus sokféleképpen felhasználható, optikailag tiszta 36 indolizidot adta.

#### 4. IZOMER 2,6- ÉS 3,6-DIAZEPINO-IZOKINOLINOK VALAMINT PIRIDO-INDOLOK ELŐÁLLÍTÁSA BECKMANN-ÁTRENDEZŐDÉSSEL (9.1.5., 9.3.6., 9.3.7.)

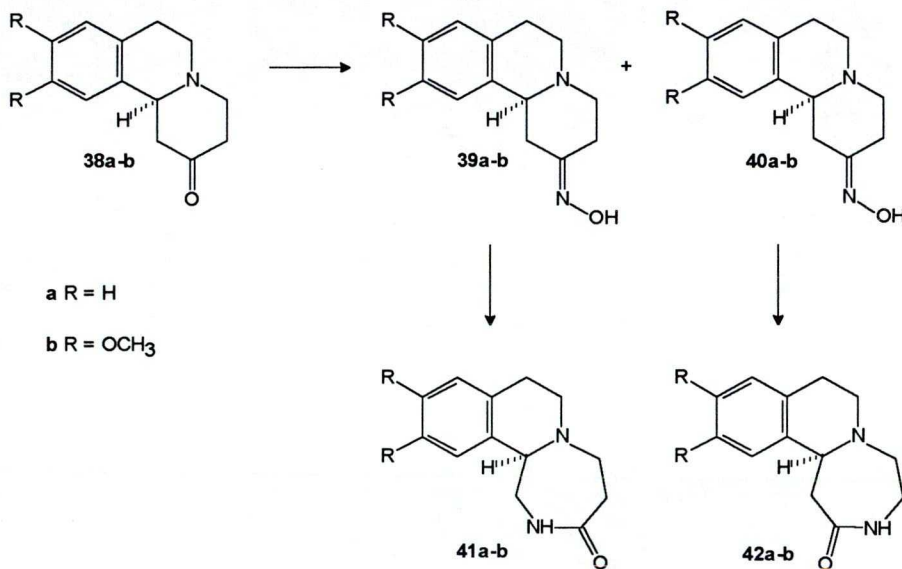
A paraziták fertőzések okozta megbetegedések gyógyszeres kezelése mind az állatgyógyászat, mind a humán medicina ma is fontos feladatát képezi.



Az anthelmintikumok körében a praziquantel (37) különösen hatékony szer a cestodiasis és a schistosomiasis kezelésében. Molekulaszerkezeti elemeinek új molekulák tervezésénél való felhasználása újabb hatásos molekulákat eredményezhet.

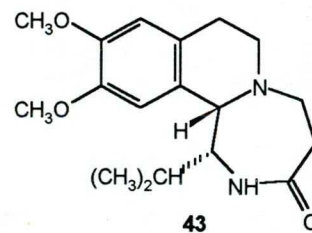


A 38 benzo-kinolizidonokból előállítottuk a megfelelő oximszarmazékokat (39, 40). A keletkezett izomerelegyből a tiszta *E*- és *Z*-oximokat frakcionált kristályosítással, és/vagy oszlopkromatográfias eljárással sikerült kinyerni.



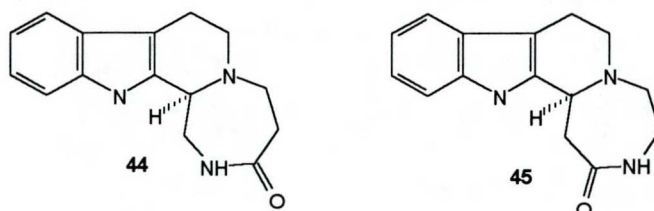
Részletes <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR vizsgálatokkal igazoltuk a B/C gyűrűk *transz*-anellációját valamint a hidroxilcsoport térállását. Megállapítottuk, hogy az *E*- illetve *Z*-izomerekből mindig csak a *transz*-alkilvándorlásnak megfelelő 2,6- illetve 3,6-diazepino-izokinolin-származék keletkezik (41, 42).

Előállítottuk az 1-es helyzetben izopropilcsoporttal szubsztituált benzo-kinolizidont, és ennek oximját. A vegyületek <sup>1</sup>H NMR spektrumaiból egyértelműen a B/C gyűrűk *cisz*-anellációjára lehetett következtetni. A nagy térkitöltésű izopropilcsoport térbeli gátlása következtében gyakorlatilag csak az



*E*-oxim keletkezett, és ennek megfelelően a Beckmann-átrendeződés végrehajtása után a 2,6-diazepino-izokinolin-származékot nyertük (43).

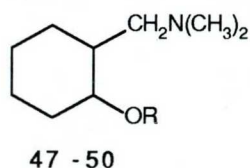
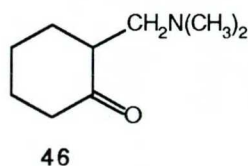
Előállítottuk az irodalomból eddig nem ismert indolo-kinolizidon-oximokat, és belőlük a 44 és 45 diazepinszármazékokat is. Sem az oximok, sem pedig a diazepin-származékok teljes preparatív szétválasztása nem sikerült, de a  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumok jeleit az izomerekhez egyértelműen sikerült hozzárendelni.



### 5. *CISZ-* ÉS *TRANSZ*-2-(DIMETILAMINO-METIL)-CIKLOHEXIL-BENZOÁTOK ELŐÁLLÍTÁSA, RESZOLVÁLÁSA, ABSZOLUT KONFIGURÁCIÓJUK ÉS HELYI ÉRZÉSTELENÍTŐ HATÁSUK VIZSGÁLATA (9.1.6., 9.3.8.)

2-(Dimetilamino-metil)-ciklohexanont (46) először Mannich és Braun állított elő 1920-ban. Az aminoketon redukciója a *cisz*- és *transz*-amino-alkoholok (47, 48) keverékéhez vezetett, amelyek *O*-benzoil-származékait (49, 50) hidroklorid sóik formájában sikerült elválasztaniuk. Mannich érzékszervi vizsgálatok alapján azt találta, hogy az úgynevezett  $\alpha$ -forma, amely a későbbi vizsgálatok alapján a *transz*-izomernek bizonyult, lényegesen erősebb helyi érzéstelenítő hatással rendelkezik mint a másik diasztereomer.

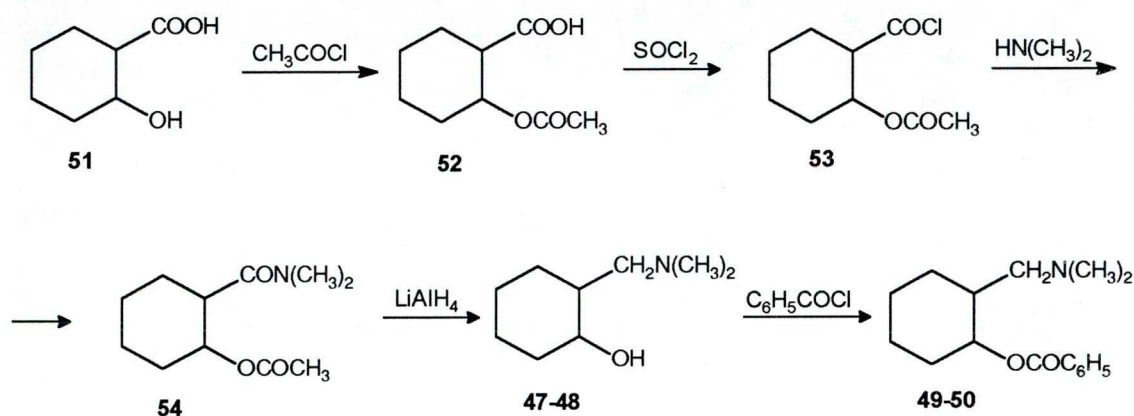
Munkánk célja az volt, hogy megvizsgáljuk 49 és 50 helyi érzéstelenítő hatása és abszolút konfigurációja közötti összefüggést. Előállítottuk 47 és 48 aminoalkoholokat, amelyeket oxalátjaik frakcionált kristályosításával választottuk el egymástól. A *cisz*-alkoholt (47) (-)-dibenzoil-(*R,R*)-borkósavval, míg a *transz*-benzoátot (50) (-)-(*S,S*) és (+)-(*R,R*)-borkósavval reszolváltuk.



	<i>cisz</i>	<i>transz</i>
R = H	47	48
R = COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	49	50

49 és 50 benzoátok abszolút konfigurációját kiroptikai sajátságaik tanulmányozásával határoztuk meg, az úgynevezett benzoát szektor szabály alkalmazásával. A benzoátok CD spektrumában 240 nm-nél megjelenő maximum kis intenzitása arra utal, hogy a sztereoizomerek oldatai több konformert tartalmaznak amelyek a Cotton-effektust részben kompenzálják, és így a konfiguráció hozzárendelés sem lehet teljesen biztos. Hogy ezeket a hozzárendeléseket megerősítsük, az egyik enantiomer-kezon (46) CD spektrumát is felvettük, és az oktáns szabály segítségével megállapítottuk a C-2 szénatom abszolút konfigurációját.

A CD spektrumok alapján elvégzett konfiguráció-hozzárendeléseket szintetikus úton is sikerült megerősíteni. Közvetlen genetikai korrelációt hoztunk létre az ismert abszolút konfigurációjú 2-hidroxi-ciklohexán-karbonsav (51) és a 49 illetve az 50 benzoátok között.



A farmakológiai vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy a 4 sztereoizomer benzoát közül 3 vegyület ((-)-49, (-)-50, (+)-50) helyi érzéstelenítő hatása a Lidocainével összevethető, és csak (+)-49 bizonyult kevésbé aktív.

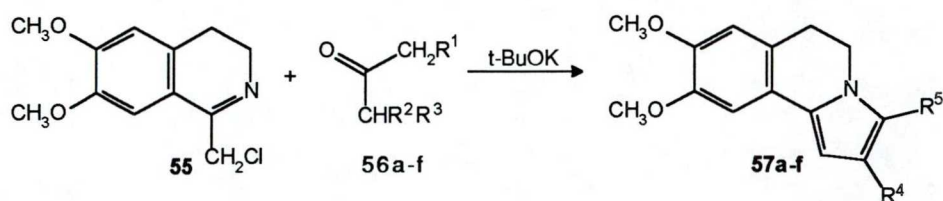
## 6. PIRROLO[2,1-*a*]IZOKINOLIN SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE REGIOSZELEKTÍV [3+2] CIKLOKONDEZÁCIÓVAL (9.1.7., 9.3.9., 9.3.10.)

A pirrolo[2,1-*a*]-5,6-dihidro-izokinolin vázrendszer felépítésére az irodalomból több módszer ismert, melynek eredményeképpen különböző, a pirrolgyűrűben szubsztituált, farmakológiailag is értékes vegyületeket sikerült előállítani.

Az általunk kifejlesztett egy lombik szintézis új, az irodalmi adatok alapján hasonló módszert még nem alkalmaztak más típusú, pirrolvázal anellált gyűrűrendszer felépítésére sem.

Az 1-klórmetil-3,4-dihidro-izokinolin (55) *t*-BuOK jelenlétében alifás ketonokkal (56a-f) jó illetve elfogadható termeléssel a megfelelő dialkil-szubsztituált pirrolo-

izokinolin-származékokat (57a-f) adja. A reakció első lépése feltehetően egy 1,3-dipoláris cikloaddíció, amelyet kondenzáció követ. Az erősen lúgos reakciókörülmények között keletkező imino-karbén típusú 1,3-dipól az alifás ketonok bázis által stabilizált enolformájával mint dipolarofillel reagál, minden esetben regio szelektíven.

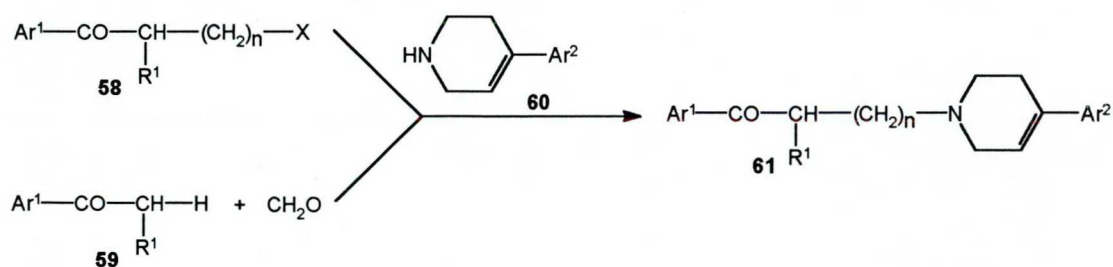


## 7. FARMAKOLÓIAILAG AKTÍV AMINOKETONOK ILLETVE SZÁRMAZÉKAIK SZINTÉZISE

### 7.1. Eljárás tetrahidropiridin-származékok előállítására (9.2.1.)

A 61 általános képletű tetrahidropiridin-származékokat részben 58 általános képletű halogénszármazékokból a 60 tetrahidropiridin-származékok alkilezésével, illetve 59 aralkil-ketonokból formaldehiddel és a megfelelő aminnal Mannich-kondenzációban állítottuk elő.

Az alkalmazott tetrahidropiridin-származékok az irodalomból csak részben ismertek, ezeket egy USA szabadalom alapján  $\alpha$ -metil-sztirolból állítottuk elő, vagy N-karbetoxi-4-piperidonból Grignard-reakcióval úgy, hogy a keletkezett szekunder alkoholt dehidratáltuk, majd eltávolítottuk az N-karbetoxi-csoportot.

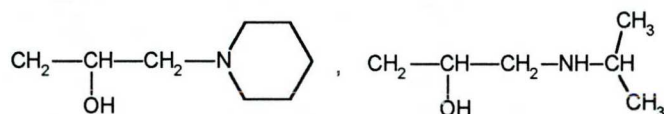
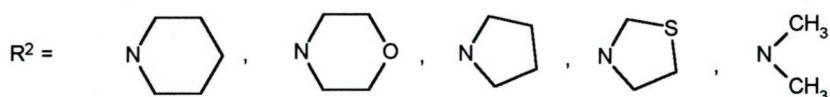
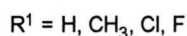
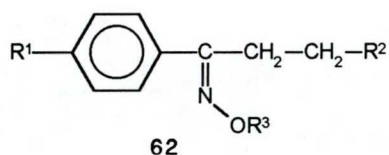


A farmakológiai vizsgálatok szerint számos 61 típusú vegyület jelentős nootrop hatással rendelkezik. Ezek az anyagok tehát megvédik az agyműködést a különböző, kognitív funkciókat károsító tényezők (pl. hipoxia) hatásától. A vegyületek megfelelő terápiás szélességgel rendelkeznek, orális adagolás mellett hatékonyabbnak bizonyultak mint a humán terápiában széles körben használt hatóanyagok (pl. vinkamin, piracetam).

## 7.2. Eljárás $\beta$ -aminoketonok oximéter-származékainak előállítására

A  $\beta$ -amino-ketonok számos képviselője valamint, valamint egyes oximéter-származékok (pl. amidoxim-éterek) igen értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Mivel saját kutatásaink során korábban nagyszámú  $\beta$ -aminoketont állítottunk elő, célul tűztük ki egy eljárás kidolgozását a címben szereplő vegyülettípusok szintézisére. A farmakológiai vizsgálatok elsősorban a keringésre gyakorolt hatás irányában indult, de néhány származéknál erős PDE gátló hatást is kimutattak.

Mintegy 50 vegyületet állítottunk elő, amelyek a 62 általános képlettel jellemezhetők.



Az aminoketonokat szubsztituált acetofenonokból, paraformaldehiddel és a megfelelő szekunder aminnal állítottuk elő, amelyekből hidroxil-aminnal képeztük az oximokat. A vékonyrétegekromatográfiás valamint NMR vizsgálatok egyértelműen azt igazolták, hogy minden esetben csak egy izomer oxim képződött. Az oximok valószínűsíthető konfigurációja *E*, de ennek bizonyítására további spektroszkópiai vizsgálatok szükségesek. Az oximok O-alkilezését a nátrium-hidriddel képzett sóikból alkil- vagy aralkil-halogenidekkel végeztük.

A 3-piperidino-2-hidroxi-propil-származékokat úgy állítottuk elő, hogy az előzőekhez hasonlóan vízmentes DMF-ban képeztük az oxim nátriumsóját, és ezt 1-piperidino-2,3-epoxi-propánnal reagáltattuk. A 3-izopropil-amino-propil-éterek előállításához alkilezőszerként 5-klórmetil-oxazolidint használtunk. Az oxazolidin-

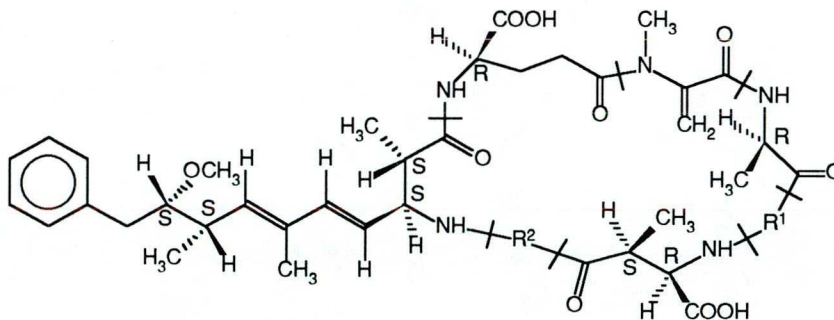
gyűrű már a feldolgozás körülményei között hidrolizál, és a kívánt éterszármazék képződik.

## 8. TERMÉSZETES VIZEINKBEN ELŐFORDULÓ KÉKALGÁK TOXINJAINAK IZOLÁLÁSA ÉS IDENTIFIKÁLÁSA (9.1.8.)

A kékalgák közül elsősorban a *Microcystis*, az *Anabaena*, az *Aphanizomenon* és az *Oscillatoria* fajok tűnnek ki toxintermelő képességükkel, amelyekben döntően hepatotoxikus és neurotoxikus anyagok fordulnak elő. E képességük azonban nem faji sajátosság, hanem elsősorban környezeti feltételek által kiváltott életfunkció. A kékalgák tömeges elszaporodása tehát nem feltétlenül jelenti egyben toxintermelő törzsek megjelenését, ez a mai ismereteink alapján alig előrejelezhető. Ez a körülmény teszi szükségessé a természetes vizekben tenyésző kékalgák rendszeres vizsgálatát, toxintermelésük kémiai analitikai és toxikológiai ellenőrzését.

Vizsgálati anyagunk *Microcystis aeruginosa* kékalgafaj volt, amelyet a Velencei tóban 1992-ben észlelt erős algavirágzás idején gyűjtöttek.

A liofilizált algaanyagot először extraháltuk, és az így nyert, toxinokat is tartalmazó anyagot Sep-Pak C18 típusú, fordított fázisú kolonnákon tisztítottuk. Ezt követően preparatív folyadékkromatográfiával a toxinokat sikerült minden egyéb sejtalkotótól elkülöníteni, majd ezeket egymástól is kellő tisztaságban elválasztani. Standard anyagok felhasználásával megállapítottuk, hogy az általunk izolált két toxin a heptapeptid típusú microcystin YR és microcystin LR, amelyekben néhány nem fehérje-típusú molekularészlet illetve D-konfigurációjú aminosav is előfordul.



Microcystin (MCYST)

MCYST-LR: R<sup>1</sup> = Leu, R<sup>2</sup> = Arg

MCYST-YR: R<sup>1</sup> = Tyr, R<sup>2</sup> = Arg

A liofilizált algaanyagra vonatkoztatva a teljes toxintartalom 0,221%, amely irodalmi adatokkal való összehasonlítás alapján nagymértékű toxintermelésnek minősül.

## 9. A PÁLYÁZAT ANYAGÁT KÉPEZŐ CIKKEK, SZABADALMAK, ELŐADÁSOK

### 9.1. Folyóiratcikkek

- 9.1.1. Nemes, P.; Scheiber, P.; Kraiss, G.; Nádor, K.:  
Synthesis and Stereochemistry of Epimeric 3-Benzoyltropanes  
*Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 1980, 104, 235.
- 9.1.2. Nemes, P.; Janke, F.; Scheiber, P.:  
Synthesis and Stereochemistry of 7,9-Disubstituted 3-Azabicyclo[3.3.1]-nonanes  
*Liebigs Ann. Chem.*, 1993, 179
- 9.1.3. Scheiber, P.; Nemes, P.:  
Synthesis and Stereochemistry of Some New Diazatricyclic Compounds  
*Liebigs Ann. Chem.*, 1994, 1033
- 9.1.4. Dockner, M.; Meyer, Th.; Nemes, P.; Otten, M. G.; Winterfeldt, E.:  
Enantiopure Indolizidones and Pyrrolizidones from Maleic Imide  
*Bull. Soc. Chim. Belg.* 1994, 103, 379.
- 9.1.5. Scheiber, P.; Nemes, P.:  
Selective Beckmann Rearrangements. Preparation of Isomeric 2,6- and 3,6-Diazepino-Isoquinolines and -Pyridoindoles  
*Heterocycles*, 1995, 41, 2189.
- 9.1.6. Nemes, P.; Kajtár, J.; Kajtár, M.; Kárpáti, E.; Nádor, K.:  
Absolute Configuration and Local Anaesthetic Activity of cis and trans 2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl Benzoates,  
*Arzneimittel-Forschung*, 1988, 38, 1081.
- 9.1.7. Nemes, P.; Kajtár-Peredy, M.; Scheiber, P.:  
Synthesis of Pyrrolo[2,1-*a*]dihydroisoquinolines by Regioselective [3+2] Cyclocondensation  
*Synlett*, közlésre beküldve.
- 9.1.8. Habermehl, G. G.; Krebs, H. Chr.; Nemes, P.; Nagy, G.; Scheiber, P.:  
Occurance of Toxin Producing Cyanobacteria in Hungary. Isolation, Separation and Identification of Microcystins  
*Toxicon*, közlésre beküldve.

### 9.2. Szabadalom

- 9.2.1. Nádor, K.; Scheiber, P.; Nemes, P.; és mások:

Eljárás tetrahidropiridin-származékok és a vegyületeket tartalmazó  
gyógyászati készítmények előállítására  
Magyar Szabadalom, 208 118 (1989)

### 9.3. Előadások

- 9.3.1. Nemes, P.; Kraiss, G.; Scheiber, P.; Nádor, K.:  
Epimer aril-tropanil-ke-tonok előállítása  
MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1977. aug. 23-26.
- 9.3.2. Nemes, P.; Janke, F.; Scheiber, P.:  
3,7,9-triszubsztituált 3-azabicyclo[3.3.1]nonánváz-  
as vegyületek szintézise és  
sztereokémiája  
MKE Vegyészkonferencia, Szombathely, 1991. július 9-11.
- 9.3.3. Scheiber, P.; Nemes, P.; Janke, F.:  
Új azatriciklusos vázrendszerek felépítése és  
tér szerkezete  
MKE Vegyészkonferencia, Szombathely, 1991. július 9-11.
- 9.3.4. Nemes, P.; Scheiber, P.; Peredyné Kajtár, M.:  
Új diazatriciklusos alakloidanalógok. A citizin  
totálszintézise  
MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság ülése, 1995. május 3-4.
- 9.3.5. Nemes, P.; Kraiss, G.; Scheiber, P.:  
A citizin és néhány analóg diazatriciklusos  
molekula szintézise  
MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1995. augusztus 29-31.
- 9.3.6. Scheiber, P.; Nemes, P.:  
Synthesis and Stereochemistry of Ring-Enlarged  
Benzo- and Indoloquinolizidines  
Eight European Symposium on Organic Chemistry,  
Sitges, Barcelona, Spain, August 29-september 3, 1993.
- 9.3.7. Nemes, P.; Scheiber, P.:  
Alkaloid-szintonok gyűrűbővítési reakciói  
MTA Alkaloidkémiai Munkabizottság ülése, 1992. május 13-14.
- 9.3.8. Nemes, P.; Kajtárné Miklós, J.; Nádor, K.:  
2-Dimetilamino-metil-ciklohexil-benzoátok  
abszolút konfigurációja. Hatás-  
szerkezet összefüggés  
MKE Vegyészkonferencia, Debrecen, 1983. július 5-7.
- 9.3.9. Nemes, P.; Scheiber, P.:  
1-Klórmetil-1,2,3,4-tetrahidro-izokinolin  
előállítása és szubsztitúciós  
reakciói  
MKE Vegyészkonferencia, Kaposvár, 1993. július 5-7.



9.3.10. Nemes, P.; Kajtár-Peredy, M.; Scheiber, P.:

Synthetic Use of 1-Chloromethyl-1,2-dihydro- and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines

Belgian Organic Synthesis Symposium, Namur, Belgium, July 11-15, 1994.