

# JÁTÉK KISMOLEKULÁKKAL: TELÍTETT HETEROCIKLUSOKTÓL A FOLDAMEREKIG\*

FÜLÖP FERENC, a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja

*Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar,*

*Gyógyszerkémiai Intézet, Szeged, Eötvös utca 6.*

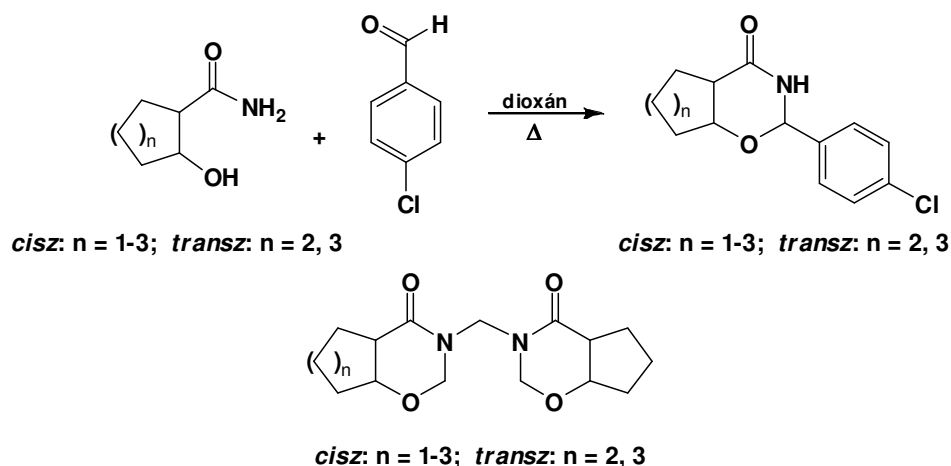
fulop@pharm.u-szeged.hu

Amikor 1973-ban III éves hallgatóként elkezdtem ismerkedni a szintetikus szerves kémia csodálatos világával nem gondoltam, hogy ez a tudományterület ennyire rabul ejtő lesz. Az akadémiai székfoglaló előadásom során, és e helyen is megpróbálok impressziót adni az egyes állomásokról. Az előadást három fő fejezetre osztottam. A bemutatott példákban a legjellemzőbb szintéziseket és eredményeket próbálok ismertetni, természetesen csak kedvcsináló gyanánt. Az eredeti közleményekben a mélyebb részletek is megtalálhatóak. Bár e helyen elsősorban a szintetikus érdekességeket emeltem ki, munkám során a gyógyszerkutatási irány is mindig meghatározó volt, talán annak is köszönhetően, hogy a diplomám megszerzése után öt évig a Chinoin doktoránsa voltam.

\*A 2007 szeptember 18-án elhangzott székfoglaló előadás nyomán.

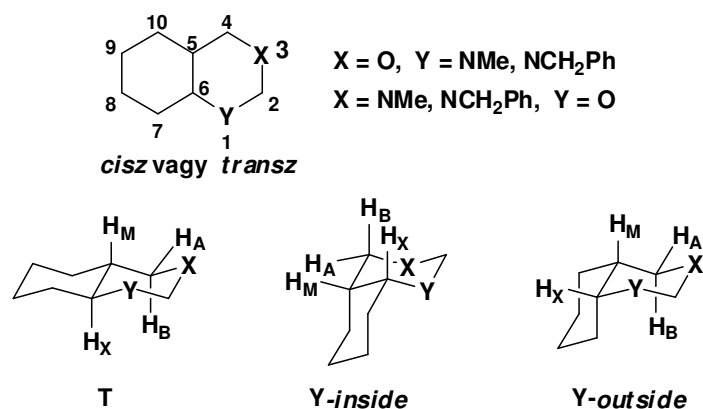
## I. Telített heterociklusok

A szintetikus szerves kémiával való ismerkedésem a telített gyűrűs 1,3-oxazin-4-on származékok szintézisével kezdődött. Tudományos diákköri munkám során a *cisz*- és *transz*-2-hidroxi-cikloalkánkarboxamidokat aromás aldehidekkel reagáltatva a megfelelő tetrahydro-1,3-oxazin-4-onok állítottam elő<sup>1</sup> (1. ábra). Az újonnan kialakuló C-2 aszimmetriacentrum konfigurációja olyan, hogy a heterogyűrű oxigénatomja melletti szénatomokon a hidrogének mindig azonos térállásúak.<sup>2</sup> Később igazoltuk, hogy a kialakuló aszimmetriacentrum konfigurációját mindig a domináns konformáció határozza meg. Amikor a fenti hidroxisavamidokat formaldehiddel reagáltattuk, akkor az ábrázolt metilénáthidalt oxazinok képződtek. A szintetizált vegyületek közül több jelentős gyulladáscsökkentő hatásúnak bizonyult.



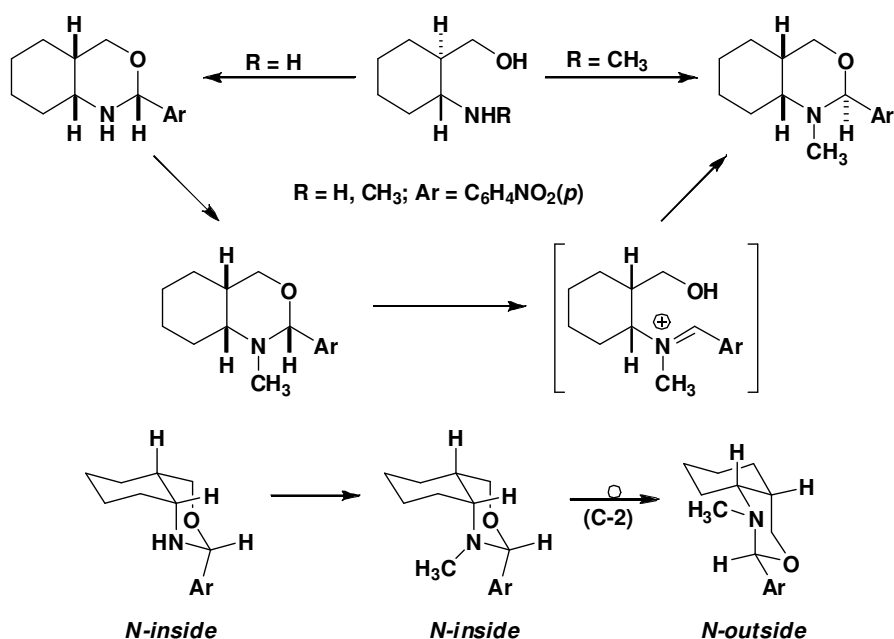
1. ábra. Az első 1,3-oxazin-4-onok szintézise

A ciklohexánnal kondenzált telített 1,3- és 3,1-oxazinok konformációit részletesen vizsgáltuk az alapgyűrűs molekuláknál, azaz a 2-helyzetben szubsztituenst nem tartalmazó származékoknál. A szintézisekhez *cisz*- és *transz*, megfelelően szubsztituált 1,3-aminoalkoholokat használtunk, ezeket formaldehiddel reagáltatva alakítottuk ki az *N*-szubsztituált oxazingyűrűt. Sohár professzor úrral történő kooperáció keretében megállapítottuk, hogy az 1,3-oxazinok esetén az *Y-inside* konformáció a domináns, ugyanakkor a 3,1-izomerek esetén, amikor a ciklohexángyűrűhöz a nagyobb térkitöltésű *N*-metil vagy *N*-benzil szubsztituens kapcsolódik az *Y-outside* konformáció válik dominánssá, jelezve az *Y*-szubsztituens nagyobb térigényét (2. ábra). Amennyiben a gyűrűanelláció *transz*, enyhén torzult szék-szék konformáció jelenléte igazolható.<sup>3-6</sup>



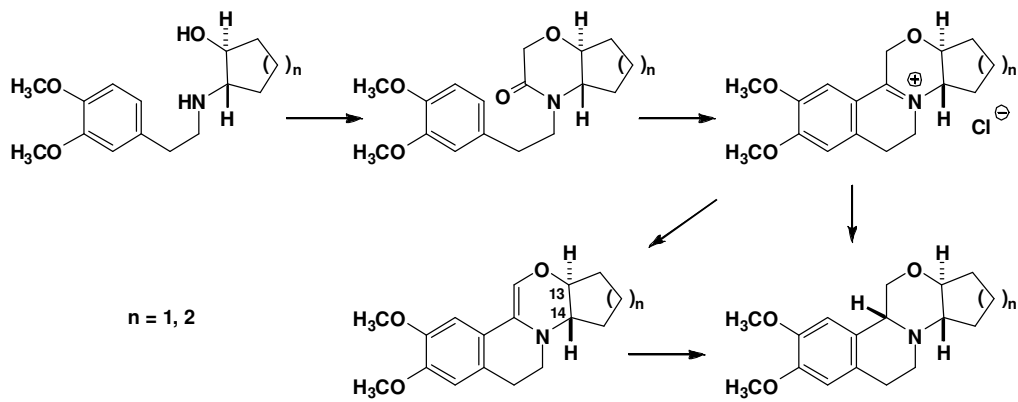
2. ábra. Alapgyűrű konformációk 1,3-oxazinoknál

Ez a munka vezetett a későbbiekben ahhoz a felismeréshez, amelyben a diasztereoselektivitás és a domináns konformáció között egyértelmű összefüggést találtunk. Megállapítottuk, hogy az 1,3-aminoalkoholok gyűrűzárása során az *N-inside* konformáció dominanciája esetén a *cisz* vegyületeknél mindig az azonos térállású hidrogéneket tartalmazó diasztereomer képződik szelektíven. *N*-metilsubstitúció esetén ugyanakkor a C-2 hidrogén ellentétes térállással (fordított szelektivitással) alakul ki. Amikor az *N*-szubsztituálatlan 3,1-oxazinszármazékot metileztük sikerült egyetlen jól definiált terméket kapni, mely az NMR próbacsőben az enyhén savas deuterokloroformban gyűrűfelnylást követően epimerizálódott, és a kedvezőtlen *N-inside* konformációjú vegyület a termodinamikailag kedvezőbb *N-outside* formává alakult úgy, hogy a C-2 aszimmetriacentrum konfigurációja megváltozott (3. ábra). Az inverziót NMR vizsgálatok mellett röntgendiffrakciós vizsgálatokkal is alátámasztottuk.<sup>5</sup>



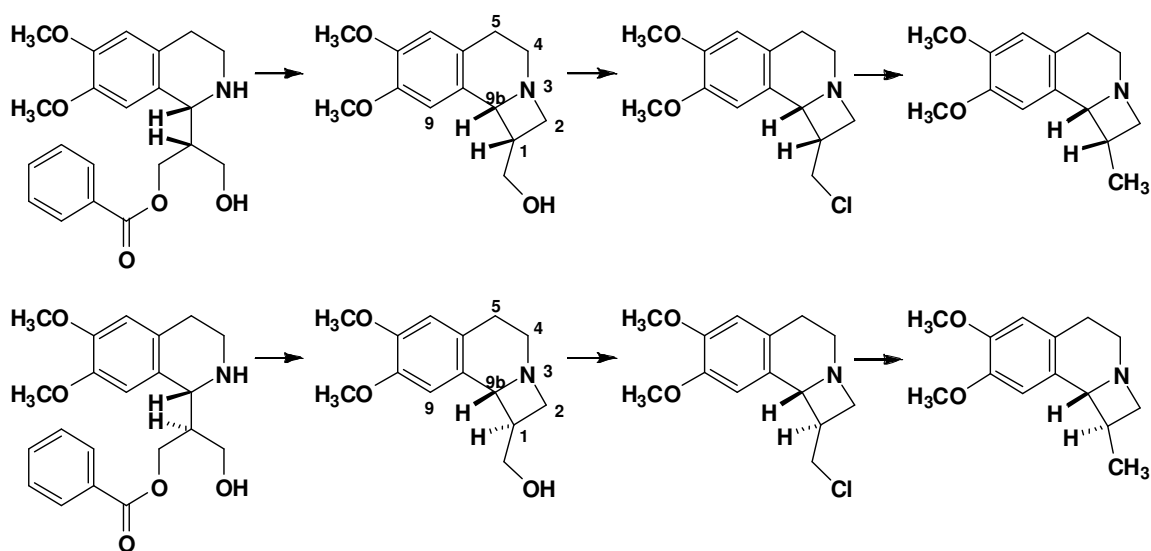
3. ábra. Diasztereoselektivitás és domináns konformáció

Komplikáltabb többgyűrűs heterociklusok szelektív szintézise mindig kihívás lehet a szintetikus szerves kémikus számára. Az 4. ábra egy ilyen gyors, egyszerű szintézist mutat be, ahol egy 3 aszimmetriacentrumos, két heteroatomot tartalmazó szteroidszámazék szintézisét mutatom be. A szintézist mindösszesen három lépésben szelektív módon sikerült megvalósítani úgy, hogy homoveratrilaminból cikloalkénoxidokkal a megfelelő *transz*-szubsztituált 1,2-aminoalkoholokat készítettük el, majd klóracetilkloriddal alakítottuk ki a morfolingyűrűt. Ezután foszforoxikloriddal zártuk az izokinolingyűrűt. A redukciót két úton is megvalósítottuk, de mindig kizárólag egyetlen, az ábrán megjelölt diasztereomer képződését tapasztaltuk: a redukció során a termodinamikailag stabilabb disztereomer képződik.<sup>6</sup>



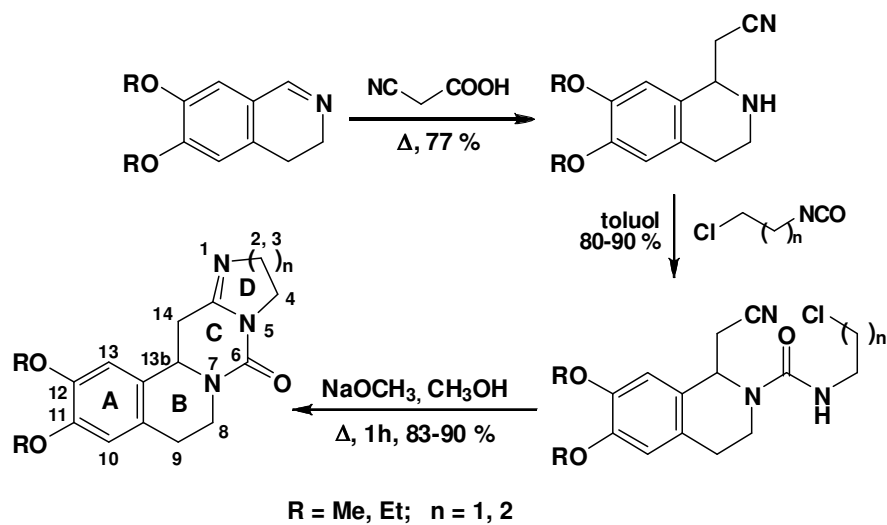
4. ábra. Az első heterosztteroid szintézisünk

A tetrahydroizokinolinvázis vegyületek körében végzett munkáink közül két reakciósort szeretnék megmutatni.<sup>8-10</sup> Az 1-metil-3,4-dihydroizokinolin metilcsoportjának reaktivitását kihasználva kétszeres formaldehid addíciót végeztünk,<sup>8</sup> majd ezt követő *N*-acilezéssel és *N,O*-acilvándorlási reakcióval izoláltuk az ábrázolt diasztereomer *O*-acil származékokat (5. ábra). Ez tette lehetővé, hogy ezekből diasztereomer azeto[2,1-*a*]izokinolinokat állítsunk elő. Az első lépésben bázis jelenlétében zártuk az azetidingyűrűket. A képződött a hidroximetil-szubsztituált azetidintől halogéncserét végeztünk, ezután pedig redukzív körülmények között alakítottuk ki az alapgyűrűs *cis*- és *transz*-metilszubsztituált azetoizokinolinokat.<sup>9,10</sup>



5. ábra. Diasztereomer 1-szubsztituált azetoizokinolinok

Egy másik, egyszerű négygyűrűs izokinolinvázis heterociklus szintézisét mutatja be a 6. ábra. A cianometil-szubsztituált tetrahydroizokinolint a megfelelő dihydroizokinolinból malonsavfélnitrillel állítottunk elő, melyet klór-alkil-izocianátokkal reagáltattunk, majd a képződő karbamid-származékból lúgos körülmények között domino gyűrűzárással alakítottuk ki a négytagú heterociklusokat, melyek a gyűrűrendszer első képviselői voltak.<sup>11</sup>



6. ábra. Új gyűrűrendszerű tetraciklusok szintézise Bonnban