

**Szegedi Tudományegyetem**  
**Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

Ph.D. program: Gyógyszerkémia, gyógyszerkutatás  
Programvezető: Prof. Dr. Fülöp Ferenc  
Intézet: Gyógyszerkémiai Intézet  
Témavezetők: Dr. Palkó Márta  
Prof. Dr. Fülöp Ferenc

**Fekete Beáta**

**Aliciklusos  $\beta$ -aminohidroxámsavak  
szintézise és átalakításai**

**Szigorlati Bizottság:**

Elnök: Dr. Lázár László  
Tagok: Prof. Dr. Dombi György  
Dr. Tóth Géza

**Bírálni Bizottság:**

Elnök: Prof. Dr. Hohmann Judit  
Opponensek: Dr. Zsigmond Ágnes  
Dr. Pápay-Sár Cecília  
Tagok: Dr. Szakonyi Gerda  
Titkár: Dr. Vasas Andrea

## A. ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A hidroxámsav funkciós csoport számos farmakológiai szempontból jelentős természetes és szintetikus vegyületben is előfordul. Az egyik legismertebb képviselőjük a vasmérgezés terápiájában használt Desferrioxamine B, amely egy hidroxamát-típusú sziderofór. A szintetikus hidroxámsavak szintén jól alkalmazhatóak különféle kórképekben, például a ciklopirox külsőleges gombaellenes szer, a vorinostat pedig a bőrszöveti T-sejtes limfóma elleni hatóanyag. Az értékes biológiai tulajdonságaiknak köszönhetően az utóbbi időkben a hidroxámsavak szintézise a kutatások előterébe került.

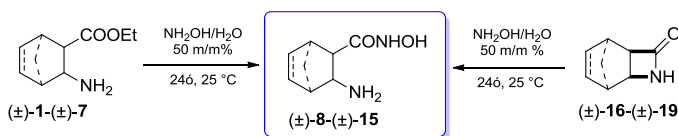
Tekintettel a hidroxámsav származékok növekvő jelentőségére PhD munkám fő célja olyan egyszerű eljárás kidolgozása volt, mellyel új aliciklusos hidroxámsavakat lehet előállítani. Terveztük a racém és enantiomerdús *cisz*- és *transz*-2-aminociklohexán-1-hidroxámsav, *cisz*- és *transz*-2-aminociklohex-4-én-1-hidroxámsav, *diendo*- és *diexo*-3-aminobicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-hidroxámsav, valamint a *diendo*- és *diexo*-3-aminobicyclo[2.2.1]heptán-2-hidroxámsav szintézisét a megfelelő észterből ill. laktámból kiindulva. További célunk volt a *diendo*- és *diexo*-2-aminonorbornénhidroxámsavak oxokarbonsavakkal történő dominó gyűrűzárási reakciójának kivitelezése és a reakciók diasztereoszelektivitásának vizsgálata, valamint az így előállított izoindolo[2,1-*a*]kinazolinok és pirrolo[1,2-*a*]kinazolinok RDA reakcióinak kidolgozása racém és enantiomerdús pirimido[2,1-*a*]izoindol és pirrolo[1,2-*a*]pirimidin származékok nyerése céljából.

Az előállított racém és enantiomerdús vegyületek konfigurációját NMR-spektroszkópiás és röntgenkristallográfiás módszerrel igazoltuk. A végtermékek enantiomertisztaságát pedig HPLC-mérésekkel ellenőriztük.

## B. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK

### I. Új aliciklusos $\beta$ -aminohidroxámsavak szintézise

Sikeresen fejlesztettünk ki egyszerű és hatékony módszert új racém és enantiomerdús *cisz*- és *transz*-ciklohexén-, *cisz*- és *transz*-ciklohexán-, *diendo*- és *diexo*-norbornén-, valamint *diendo*- és *diexo*-norbornánvázás  $\beta$ -aminohidroxámsavak előállítására. A  $(\pm)$ -**8**- $(\pm)$ -**15** racém 2-aminohidroxámsavak szintézisét a megfelelő  $(\pm)$ -**1**- $(\pm)$ -**7** észterekből vagy  $(\pm)$ -**16**- $(\pm)$ -**19** laktámokból kiindulva hajtottuk végre szobahőmérsékleten 3 ekvivalensnyi kereskedelmi forgalomban kapható 50 tömeg %-os vizes hidroxilamin-oldattal való kevertetéssel (**1. ábra**).











**1. ábra**

A  $(-)$ -**8**,  $(+)$ -**9**,  $(-)$ -**10**,  $(+)$ -**11**,  $(+)$ -**12**,  $(-)$ -**12**,  $(+)$ -**14**,  $(-)$ -**14**,  $(+)$ -**15** és  $(-)$ -**15** optikailag aktív hidroxámsavak szintézise a fentebb leírt módszer segítségével történt enantiomerdús észterekből kiindulva. A kiindulási aminoészter enantiomereket racém észterekből állítottuk elő klasszikus diasztereomer sópárképzéssel a kereskedelmi forgalomban is kapható királis savak (mandulasav, dibenzoil-borkósav, di-*para*-tolil-borkósav) segítségével. A  $(-)$ -**1**,  $(-)$ -**2**,  $(-)$ -**3**,  $(-)$ -**4**,  $(+)$ -**6** és  $(-)$ -**6** észterek abszolút konfigurációját a mért és irodalmi forgatás értékeket összehasonlítva állapítottuk meg. A  $(+)$ -**5** észter bázist  $(S)$ - $(-)$ - $\alpha$ -metilbenzil-izocianát segítségével karbamid származékká alakítottuk, majd az abszolút konfigurációt az átkristályosítás után kapott egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatával is meghatároztuk. A rezolválás során nyert észterek *ee* értékét HPLC és GC mérésekkel állapítottuk meg. A megfelelő *ee* értékkel rendelkező diasztereomer sókat észter bázissá szabadítottuk, s ezt követően 50 tömeg %-os

vizes hidroxilamin oldattal kevertetve nyertük az enantiomerdús hidroxámsavakat. Az enantiomerdús (+)-**13** és (-)-**13** hidroxámsavat a (+)-**12** és (-)-**12** *diendo*-3-amino-N-hidroxibiciklo[2.2.1]hept-5-én-karboxamidból állítottuk elő katalitikus (Pd/C) hidrogénezéssel Winci autoklávban 60 °C-on 50 bar nyomás alatt. Az így előállított enantiomerdús észterek és hidroxámsavak szerkezetét az 1. táblázatban foglaltuk össze.

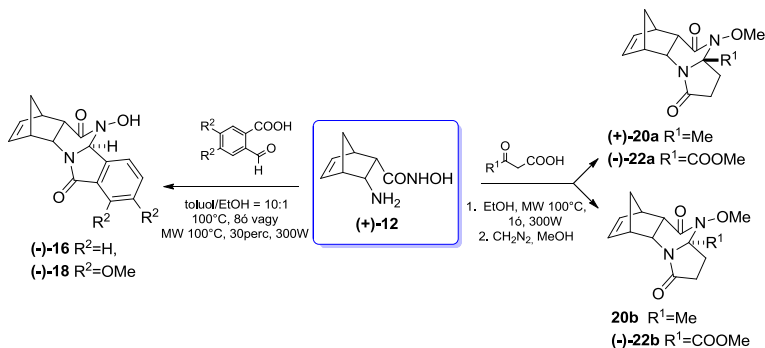
**1. táblázat:** Az előállított enantiomerdús észterek és hidroxámsavak számozása és szerkezeti képlete

Szerkezeti képlet	Észter R <sup>1</sup> = COOEt, R <sup>2</sup> = NH <sub>2</sub>	Hidroxámsav R <sup>1</sup> = COOEt, R <sup>2</sup> = NH <sub>2</sub>
	(-)- <b>1</b>	(-)- <b>8</b>
	(-)- <b>2</b>	(+)- <b>9</b>
	(-)- <b>3</b>	(-)- <b>10</b>
	(-)- <b>4</b>	(+)- <b>11</b>
	(-)- <b>5</b>	(+)- <b>12</b>
	-	(+)- <b>13</b>
	(-)- <b>6</b>	(+)- <b>14</b>
	(-)- <b>7</b>	(+)- <b>15</b>

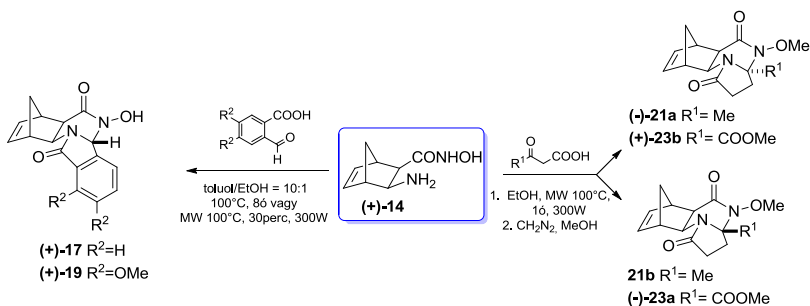
## II. *Diendo-* és *diexo-norbornénváz*as hidroxámsavak dominó reakciói

A hidroxámsavak oxokarbonsavakkal történő dominó gyűrűzárási reakcióiban új izoindolo[2,1-*a*]kinazolinokat és metanopirrolo[1,2-*a*]kinazolinokat nyertünk. A hidroxámsavak reakciókészségének és a reakciók szelektivitásának vizsgálatára modellvegyületként a (±)-**12** *dienio-* és (±)-**14** *diexo-*3-amino-*N*-hidroxibiciklo[2.2.1]hept-5-én-karboxamidot választottuk. A reakciókat először a racém vegyületekkel hajtottuk végre, majd kiterjesztettük enantiomerdús hidroxámsavakra is.

A (+)-**12** *dienio-* és a (+)-**14** *diexo-*aminohidroxámsavat etanol és toluol elegyében *p*-toluolszulfonsav katalizátor jelenlétében 2-formil-benzooesavval vagy 6-formil-2,3-dimetoxibenzooesavval 8 órán át forraltuk vagy 30 percet melegítettük mikrohullámú besugárzás mellett maximum 300W teljesítménnyel. A termékként kapott vegyületek <sup>1</sup>H NMR spektrumai minden esetben a (-)-**16**, (+)-**17**, (-)-**18** és (+)-**19** izoindolo[2,1-*a*]kinazolin egyetlen epimerjének képződését igazolták, mely alapján elmondható, hogy a reakció diasztereoszzelektíven ment végbe. Hasonló körülmények között a levulinsavval és az α-ketoglutársavval végrehajtott gyűrűzárási reakciók termékeként pirrolo[1,2-*a*]kinazolinon epimerek képződtek. Ezeket diazometánnal kezelve nyertük a (+)-**20a**, **20b**, (-)-**21a**, **21b**, (-)-**22a**, (-)-**22b**, (-)-**23a** (+)-**23b** tetraciklusos vegyületeket, melyek epimerjeit sikeresen választottunk szét (**2.** és **3. ábra**). A gyűrűzárási reakciók diasztereoszzelektivitását <sup>1</sup>H-NMR mérésekkel követtük, az előállított vegyületek új aszimmetriacentrumainak relatív konfigurációját röntgendiffrakciós vizsgálatokkal és a karakterisztikus NOE keresztsúcsokat alapul véve 2D-NMR mérésekkel igazoltuk.



2. ábra



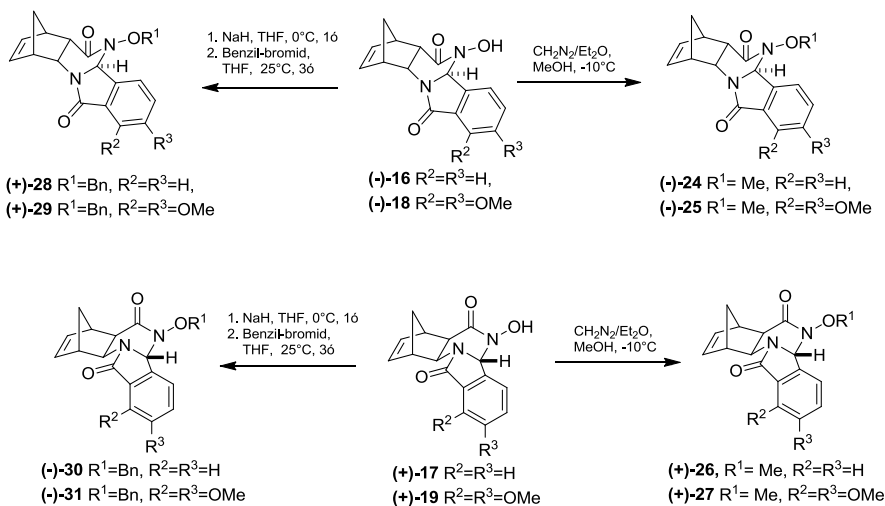
3. ábra

### III. Tetra- és pentaciklusos vegyületek retro Diels-Alder (RDA) reakciói

Az retro Diels-Alder reakciókat először a racém vegyületekre dolgoztuk ki, majd kiterjesztettük az eljárást az enantiomerdús származékokra is. A (±)-**16**-(±)-**23** pirrolo[1,2-*a*]kinazolinonok és izoindolo[2,1-*a*]kinazolinonok retro Diels-Alder reakcióját kezdetben irodalmi RDA reakciókörülmények között végeztük (olvadákfázisú reakció, vagy forralás különféle oldószerekben: toluol, *N,N*-dimetilformamid, dioxán, 1,2-diklórbenzol), majd mikrohullámú besugárzás mellett is végrehajtottuk, de egyik esetben sem volt teljes az átalakulás.

Alacsonyabb olvadáspontú, apolárisabb tulajdonságú vegyületek nyerése céljából a (-)-**16**, (+)-**17**, (-)-**18** és (+)-**19** izoindolo[2,1-*a*]kinazolinokból a (-)-**24**, (-)-**25**,

(+)-**26** és (+)-**27** *O*-metil, és a (+)-**28**, (+)-**29**, (-)-**30** és (-)-**31** *O*-benzil származékokat állítottuk elő. Elsőként a (-)-**16**, (+)-**17**, (-)-**18** és (+)-**19** vegyületeket metanolban oldottuk, majd jól húzó vegyifülkében felesleges mennyiségű diazometán/dietiléter elegyet adtunk az oldathoz. Az elegyet -10 C-on addig kevertettük, míg a kiindulási anyag vékonyréteg kromatográfiásan nem volt detektálható. A reakcióelegy bepárlása után oszlopkromatográfiás tisztítást végeztünk, s végül diizopropil-éterből való kristályosítás után kaptuk a (-)-**24**, (-)-**25**, (+)-**26** és (+)-**27** *O*-Me származékokat. Ezt követően a (-)-**16**, (+)-**17**, (-)-**18** és (+)-**19** vegyületek vízmentes tetrahydrofuranos oldatához 0 °C-on nátrium-hidridet adtunk, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten 2 órán át kevertettük. Ezután benzil-bromidot adtunk a reakcióelegyhez és további 1 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció végén néhány csepp vízzel a nátriumhidrid feleslegét elbontottuk, majd az oldatot szárazra pároltuk. A bepárlási maradékra jeges vizet öntöttünk, és kloroformmal extraháltuk. Bepárlás és tisztítás után a (+)-**28**, (+)-**29**, (-)-**30** és (-)-**31** *O*-benzil származékokat fehér kristályként nyertük (4. ábra).

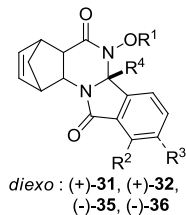
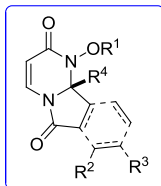
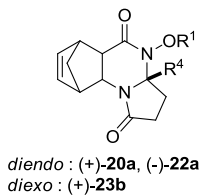
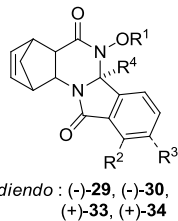
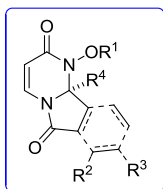
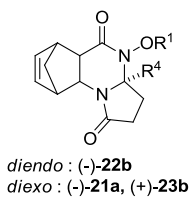


4. ábra

Az így előállított *O*-metil és *O*-benzil származékok cikloreverzióját 1,2-diklórbenzolban mikrohullámú besugárzás mellett sikeresen hajtottuk végre. A nyerstermékeket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk eluensként etil-acetátot vagy etil-acetát/*n*-hexán = 2:1 elegyet alkalmazva. A (+)-**32**, (–)-**32**, (–)-**33**, (+)-**34**, (–)-**34**, (+)-**35** és (–)-**35** pirimido[2,1-*a*]izoidolokat, és a (+)-**36**, (–)-**36**, (+)-**37** és (–)-**37** pirrolo[1,2-*a*]pirimidineket fehér kristályként nyertük bepárlás majd diizopropil-éterből történő kristályosítás után. Megállapítottuk, hogy a végtermék enantiomerek 93-99%-os enantiomerfelesleggel rendelkeznek, ami azt bizonyítja, hogy a kiindulási anyagok kiváló kiralitásforrások (**5. ábra**, **2. táblázat**).

A PhD munkám során kidolgozott kétlépéses szintézisút során a kiindulási *diendo*- és *diexo*-norbornénvázak hidroxámsavak norbornénvázának sztereokémiai információját sikeresen tudtuk átvinni a szintézis során előállított pirimido[2,1-*a*]izoidol és pirrolo[1,2-*a*]pirimidin végtermékek aszimmetriacentrumára. Mivel a konfiguráció változatlan maradt az RDA reakció során, amennyiben ismerjük a kiindulási hidroxámsav abszolút konfigurációját, és megállapítjuk a dominó gyűrűzárás során kapott vegyület relatív konfigurációját, a királis információt hordozó norbornénváz eltávolítása után kapott egy asszimmetriacentrumot tartalmazó végtermék abszolút konfigurációját meg tudjuk határozni. Módszerünk fő előnye az egyszerű kivitelezhetőség, rövid reakció idő, jó termelés, enyhe reakciókörülmények és a könnyű feldolgozás.





## 5. ábra

**2. táblázat:** A **32-35** pirimido[2,1-*a*]izoindol és a **36, 37** pirrolo[1,2-*a*]pirimidin származékok szubsztituensei

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	<i>ee</i> %	Termelés %
<b>(+)-32</b>	Me	H	H	95	27
<b>(-)-32</b>	Me	H	H	99	29
<b>(+)-33</b>	Me	OMe	H	98	20
<b>(-)-33</b>	Me	OMe	H	97	31
<b>(+)-34</b>	Bn	H	H	95	37
<b>(-)-34</b>	Bn	H	H	99	36
<b>(+)-35</b>	Bn	OMe	H	93	32
<b>(-)-35</b>	Bn	OMe	H	99	54
<b>(+)-36</b>	Me	–	COOMe	95	41
<b>(-)-36</b>	Me	–	COOMe	99	40
<b>(+)-37</b>	Me	–	Me	99	55
<b>(-)-37</b>	Me	–	Me	99	57

## C. AZ ÉRTEKEZÉS ANYAGÁT KÉPEZŐ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Beáta Fekete**, Márta Palkó, István Mándity, Matti Haukka, Ferenc Fülöp:  
A Domino Ring-Closure Followed by Retro-Diels–Alder Reaction for the Preparation of Pyrimido[2,1-*a*]isoindole Enantiomers  
*European Journal of Organic Chemistry* **2016**, *21*, 3519–3527.  
DOI: 10.1002/ejoc.201600434  
**IF: 2.882**
- II. **Beáta Fekete**, Márta Palkó, Matti Haukka, Ferenc Fülöp:  
Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]pyrimidine Enantiomers via Domino Ring-Closure followed by Retro Diels-Alder Protocol  
*Molecules* **2017**, *22*, 1–13.  
DOI: 10.3390/molecules22040613  
**IF: 3.098**
- III. Gyula Lajkó, Tímea Orosz, Nóra Grecsó, **Beáta Fekete**, Márta Palkó, Ferenc Fülöp, Wolfgang Lindner, Antal Péter, István Ilisz:  
High-performance liquid chromatographic enantioseparation of cyclic  $\beta$ -aminohydroxamic acids on zwitterionic chiral stationary phases based on *Cinchona* alkaloids  
*Analytica Chimica Acta* **2016**, *921*, 84–94.  
DOI: 10.1016/j.aca.2016.03.044  
**IF: 4.513**
- IV. Attila Bajtai, **Beáta Fekete**, Márta Palkó, Ferenc Fülöp, Wolfgang Lindner, Michal Kohout, István Ilisz, Antal Péter  
A comparative study for the liquid chromatographic enantioseparation of cyclic  $\beta$ -amino acids and the related cyclic  $\beta$ -aminohydroxamic acids on Cinchona alkaloid-based zwitterionic chiral stationary phases  
*Journal of Separation Science*, **2018**, *41*, 1216–1223.  
DOI: 10.1002/jssc.201701190  
**IF: 2.415**

## D. AZ ÉRTEKEZÉSEL KAPCSOLATOS ELŐADÁSOK

V. **Fekete Beáta:**

Norbornénvázás aminoszavak szintézise és gyűrűzárási reakcióinak vizsgálata

*„A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért” Alapítvány tudományos előadói ülése,*  
Szeged, 2014. május 7.

VI. **Fekete Beáta:**

Norbornénvázás aminoszavak domino gyűrűzárási reakcióinak vizsgálata,

Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése,  
Balatonszemes 2015. május 27-29.

VII. **Fekete Beáta:**

Pirimido[2,1-*a*]izindolok és pirrolo[1,2-*a*]pirimidinek előállítása

norbornénvázás béta-aminoszavak domino és RDA reakcióival  
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium 2016.  
Herceghalom 2016. szeptember 15-16.