

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerkémiai Intézet



**Szteviol és izoszteviol alapú bi- és trifunkciós királis ligandumok
sztereoszelektív szintézise és alkalmazása**

Ph.D. Tézis összefoglaló

Ozsvár Dániel

Szeged

2024

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola
Gyógyszerkémia, Gyógyszerkutatás Ph.D. program
Programvezető: Prof. Dr. Hohmann Judit
Témavezető: Prof. Dr. Szakonyi Zsolt

Ozsvár Dániel

Szteviol és izoszteviol alapú bi- és trifunkciós királis ligandumok sztereoselektív szintézise és alkalmazása

Komplex Vizsga Bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Kiss Loránd

Tagok: Prof. Dr. Borbás Anikó, Prof. Dr. Wölfling János

Bírálni bizottság:

Elnök: Prof. Dr. Ilisz István

Opponensek: Dr. Mernyák Erzsébet, Prof. Dr. Kálai Tamás

Tagok:

Dr. Sztojkov-Ivanov Anita

Dr. Kiss Tivadar

Szeged

2024

Előzmények és célkitűzések

A rákos megbetegedések növekvő száma világszerte súlyos egészségügyi problémát jelent, és 2035-re várhatóan eléri az évi 24 milliót. A mai modern terápiák ellenére a jelenlegi rákkezeléseknek számos korlátja akad, beleértve a mellékhatásaikat és a rákellenes szerek magas költségeit. Ezért új vegyületek, olyan rákellenes szerek kifejlesztése elengedhetetlen, melyek olcsóbbak, nagyobb bioaktivitással és mérsékeltebb mellékhatásokkal rendelkeznek. A természetes vegyületek és származékaik rákellenes szerként való felhasználása nagy jelentőséggel bír, ezen belül a növényvilágban gyakran előforduló diterpenoidok és metabolitjaik pedig egyre inkább a rákellenes gyógyszerkutatás jelentős célpontjaiként tűnnek fel.

Az utóbbi időben a kutatók jelentős figyelmet fordítottak a *Stevia rebaudiana* növény glikozidjaira, nemcsak a szacharózhoz képest édesebb ízük és nulla kalóriatartalmú mesterséges édesítőszerként való alkalmazásuk miatt, hanem mert széleskörű biológiai aktivitásuk, beleértve az antibakteriális, vírusellenes és rákellenes tulajdonságaikat is, ugyancsak figyelemre méltó. Ezenkívül az izoszteviol és a szteviol (sztevia-glikozidok közös aglikonja) származékai is számos biológiai aktivitást mutatnak.

Az elmúlt években jelentős figyelem fordult az aminodiolok, 1,3-aminoalkoholok és *N*-heterociklusos analógjaik irányába, mivel ezek jól felhasználható építőkövei jelentős biológiai aktivitással rendelkező, komplex bioaktív molekuláknak. Számos, a közelmúltban szintetizált aminodiol alapú nukleozid analógról állapították meg, hogy kardiovaszkuláris, citosztatikus vagy vírusellenes hatással rendelkeznek. Az Abbott aminodiol például a reningátló hatású vérnyomáscsökkentőként bevezetésre került Zankiren® és Enalkiren® szintézisének fontos építőeleme.

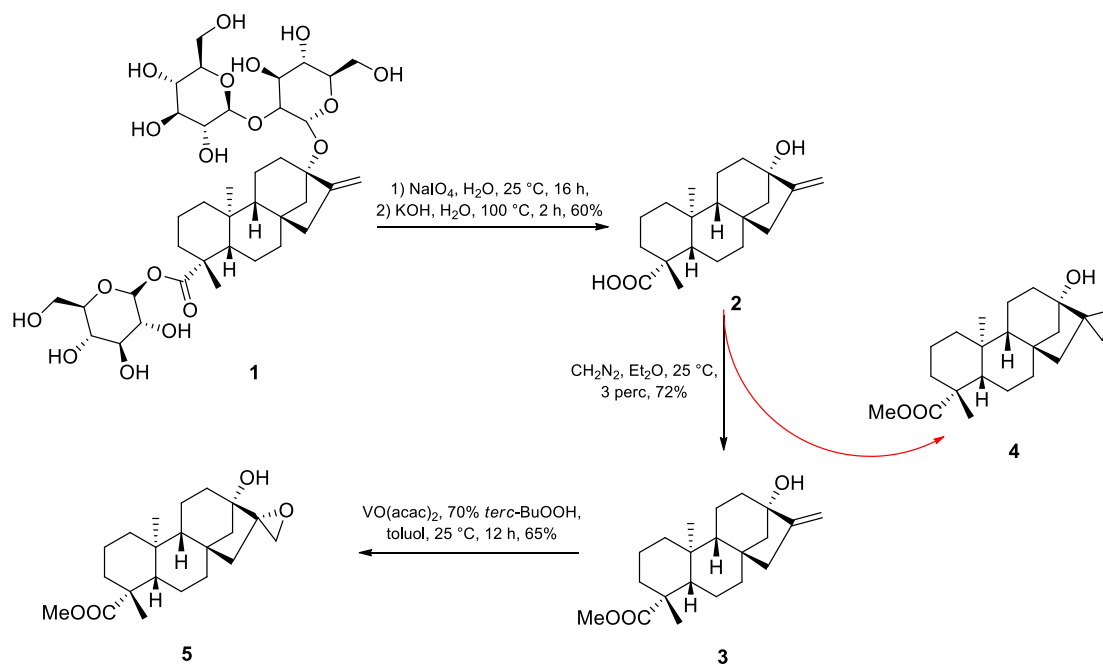
Doktori munkám során célul tűztük ki az izoszteviol alapú 1,3-aminoalkohol és szteviol alapú 3-amino-1,2-diol vegyületkönyvtárak előállítását, vizsgálva a szintetizált vegyületek antiproliferatív hatásainak előnyeit. Meg kívántuk figyelni az *N*-szubsztitúció, valamint a diterpén váz 4-es szénatomjához kapcsolódó különböző észterfunkciós csoportok hozzájárulását a citosztatikus hatás kifejtésére. Az előállított vegyületek egy részét alkalmazni terveztük mint potenciális királis katalizátorokat benzaldehid és dietil-cink modellreakciójában.

Alkalmazott vizsgálati módszerek

Az előállított termékek elválasztását és tisztítását szilikagél hordozós oszlopkromatográfiával, illetve átkristályosítással végeztük. Minden új vegyület olvadáspontjukkal, NMR-rel, optikai forgatóképességgel, elemanalízissel vagy HRMS mérésekkel jellemeztünk. A katalitikus modellreakciókban az 1-fenil-1-propanolok enantiomer feleslegét királis állófázisú GC-vel ellenőriztük. Az összetett vegyületek térszerkezetének meghatározására kétdimenziós NMR mérések (COSY, HSQC, HMBC és NOESY) álltak a rendelkezésünkre.

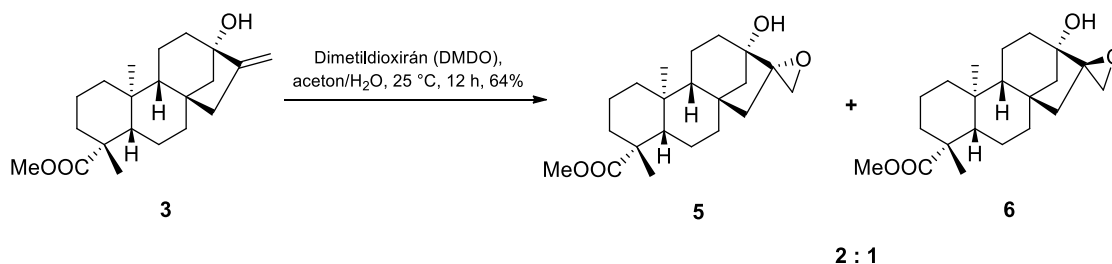
1. Szteviol alapú epoxialkohol kulcsintermedier szintézise

A **2** szteviol előállítása irodalmi módszerek felhasználásával történt kereskedelmi forgalomban is könnyen beszerezhető természetes szteviozidból (**1**). A **2** vegyület észterezésére *in situ* előállított diazometánt használtunk, mellyel a **3** szteviol-metil-észter gyakorlatilag kvantitatív hozammal volt előállítható. Ezután a **3** vegyület epoxidálását vanadil-acetil-acetonátot ($\text{VO}(\text{acac})_2$) katalizátor jelenlétében *tert*-BuOOH oxidáló ágenssel hajtottuk végre, melynek során sztereoszelektíven a megfelelő *cis*-epoxialkohol képződött. A reakció sztereospecifikus lejátszódását, és a termék sztereokémiáját irodalmi adatok alapján határoztuk meg (1. ábra).



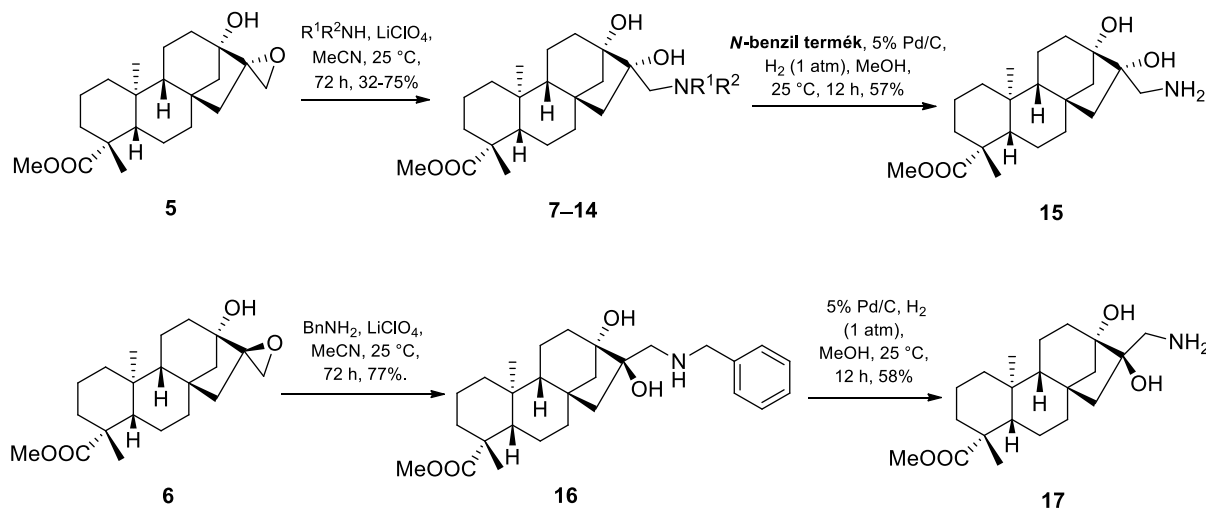
1. ábra

A **6** diasztereoizomer *transz*-epoxialkohol szintézisére különböző módszerekkel próbálkoztunk. Az alkalmazott módszerek túlnyomó többségben csak az **5** *cisz*-epoxialkohol előállítását tették lehetővé. Mindössze dimetildioxiránt (DMDO), mint enyhe epoxidáló reagensként történő alkalmazása eredményezte a **6** diasztereoizomer minor komponensként történő képződését (**5:6** = 2:1 arány), amint azt a 2. ábra mutatja.



2. Szteviol alapú aminodiol származékok előállítása

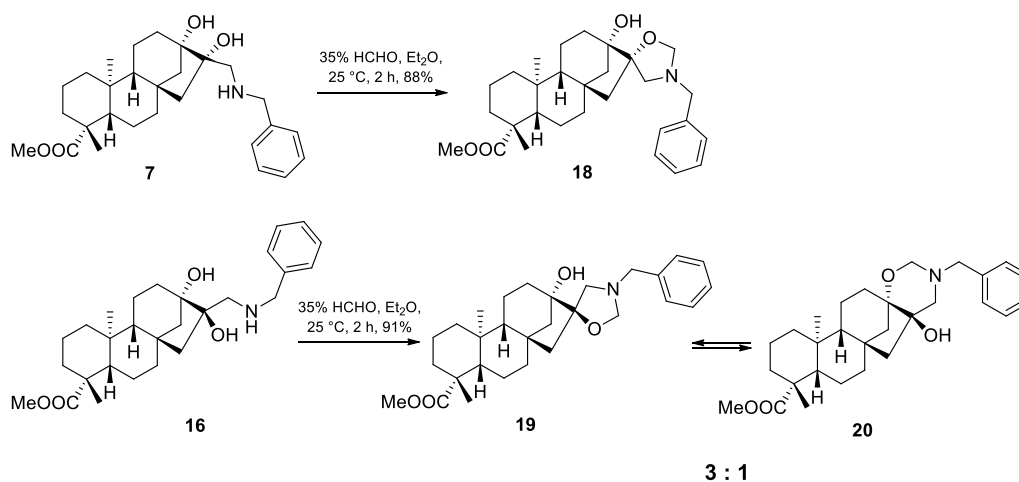
Az **5** és **6** termékek aminolízisével változatos 3-amino-1,2-diol vegyületkönyvtárát készítettünk el (3. ábra). A reakciók magukba foglalták az **5** és **6** termék oxirán gyűrűinek felnyitását LiClO₄ katalizátor jelenlétében különböző primer és szekunder aminokkal. Aminolízis során a kapott diasztereoizomer termékeket katalitikus hidrogénezéssel tovább alakítottuk a megfelelő primer 3-amino-1,2-diolokká (**15** és **17**).



7: R¹ = H, R² = Bn, **8:** R¹ = Me, R² = Bn, **9:** R¹ = H, R² = CH(Me)Ph (*R*), **10:** R¹ = H, R² = CH(Me)Ph (*S*), **11:** R¹ = H, R² = *i*-Pr, **12:** R¹ = Et, R² = Et, **13:** R¹ = H, R² = CH₂C≡CH, **14:** R¹ = H, R² = 3,5-*bisz*-(CF₃)₂C₆H₃CH₂

3. ábra

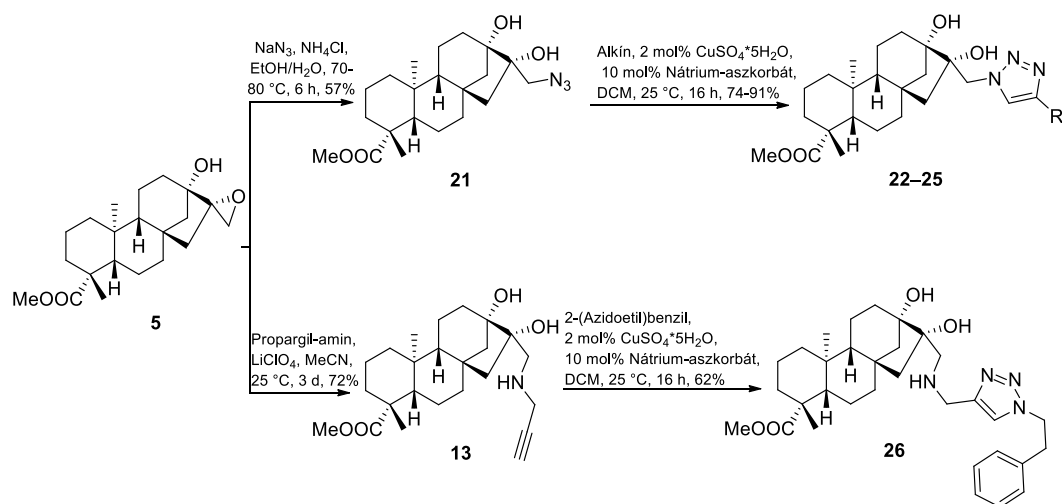
A **7** aminodiolt formaldehid oldattal kevertetve regioszelektív gyűrűzárási reakcióban a **18** spiro-oxazolidin származékot kaptuk. Érdekeség, hogy a reakciót a **16** termékkel végrehajtva egy izomerkeveréket kaptunk. A reakcióban a **19** spiro-oxazolidin termék mellett a **20**, 1,3-oxazin termék képződését is megfigyeltük. A két gyűrűzárt termék kromatográfiásan ugyan elválasztható volt, azonban állás közben mindkét izolált vegyület esetén újra megjelent a másik termék is, amíg csak el nem érte az 1:3 arányt az elegy újra. Ennek magyarázata, hogy egy iminium köztiterméken keresztül a két izomer között egy reverzibilis gyűrű-gyűrű tautomeria megy végbe.



4. ábra

3. Szteviol alapú dihidroxi-triazol típusú vegyületek szintézise

Az **5** *cis*-epoxialkohol és a nátrium-azid reakciója a **21** azidodiol terméket eredményezte (5. ábra). Az azidodiol termékből "Click" reakcióval háromfogú triazol-típusú vegyületkönyvtárat állítottunk elő (**22–25**), amikor is reagensként különböző szubsztituált alkíneket használtunk fel. Ezenfelül további triazol-típusú terméket is szintetizáltunk a **13** *N*-propargil szubsztituált aminodiol és 2-feniletill-azid reakciójával.

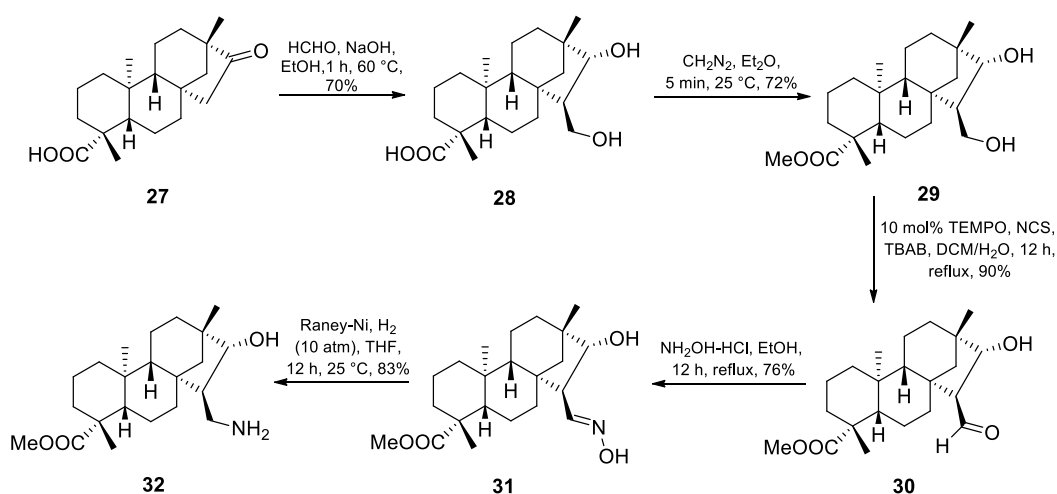


22: R = Ph, 23: R = Fe(C₅H₅)₂, 24: R = C₅H₅N, 25: R = C₃H₅

5. ábra

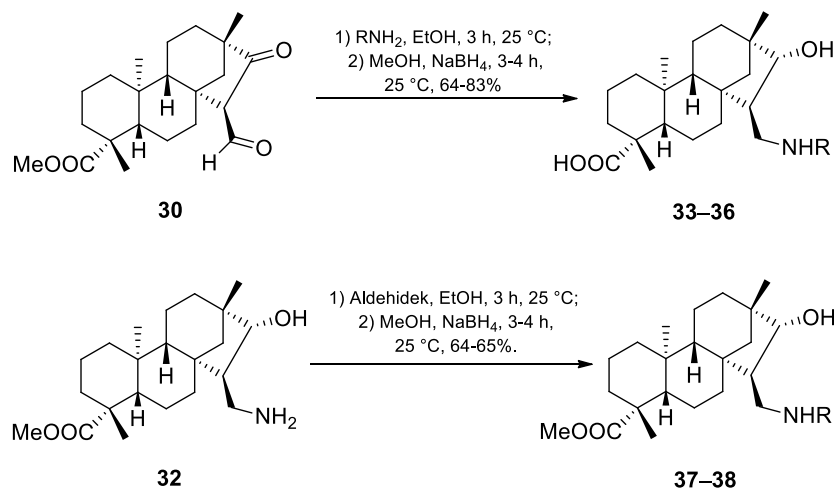
4. Izoszteviol alapú 1,3-aminoalkoholok szintézise

A **30** 3-hidroxialdehidet és a **32** 1,3-aminoalkoholt, mint kulcsintermediereket 4 illetve 6 lépéséből álló reakciósorozatban állítottuk elő. A **28** diol származék sztereoselektív szintézisét egy egylobbikos *aldol*-Cannizzaro eljárással végeztük el irodalmi utat követve. A következő lépésben a **29** metilészter termék előállítását **28** diol diazometánnal történő észterezésével valósítottuk meg. A **29** termék TBAB-katalizált oxidációja a **30** 3-hidroxialdehid termék regioszelektív képződéséhez vezetett. Továbbiakban a **30** termék oximálását hidroxilamin-hidrokloriddal végeztük el. A **31** vegyületet katalitikus hidrogénezésnek vetettük alá Raney-Ni katalizátor jelenlétében légköri nyomáson, így eljutva a **32** 1,3-aminoalkoholhoz.



6. ábra

Az *N*-szubsztitúció és az antiproliferatív szerkezet-hatás összefüggések vizsgálata érdekében egy kisebb, 1,3-aminoalkoholokat tartalmazó vegyületkönyvtárat (33–38) készítettünk el. Ezen vegyületek szintézisére két reakcióutat alkalmaztunk: a 30 hidroxialdehid különböző primer aminokkal történő redukzív aminálását, illetve a 32 1,3-aminoalkohol különböző szubsztituált aldehidek végzett redukzív alkilezését hajtottuk végre. A reakciók során a köztitermék Schiff-bázisokat izolálás nélkül, enyhe körülmények között, NaBH₄-el redukáltuk.

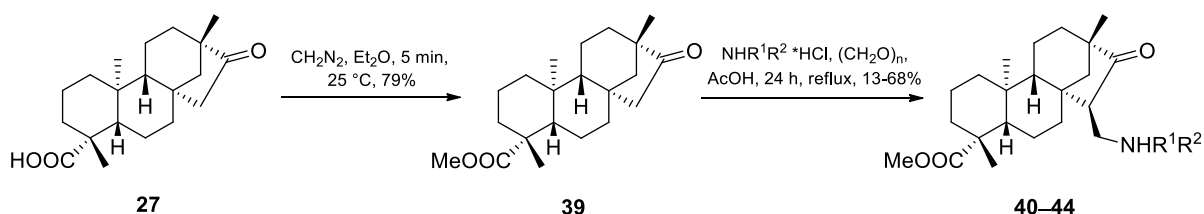


33: R = Me, 34: R = Bn, 35: R = CH(Me)Ph (*S*), 36: R = CH(Me)Ph (*R*), 37: *p*-metoxibenzil, 38: *p*-fluorobenzil

7. ábra

5. Izoszteviol alapú 1,3-aminoketonok szintézise és redukciója

A 39 izoszteviol-metilésztert a 27 izoszteviolból kiváló hozammal állítottuk elő diazometánnal történő kezeléssel (8. ábra). A 39 észter Mannich-kondenzációját jégcetben, paraformaldehiddel és különböző szekunder amin-hidrokloridokkal végrehajtva jó vagy közepes hozammal nyertük a 8. ábrán látható 1,3-aminoketon vegyületkönyvtárát (40–44).



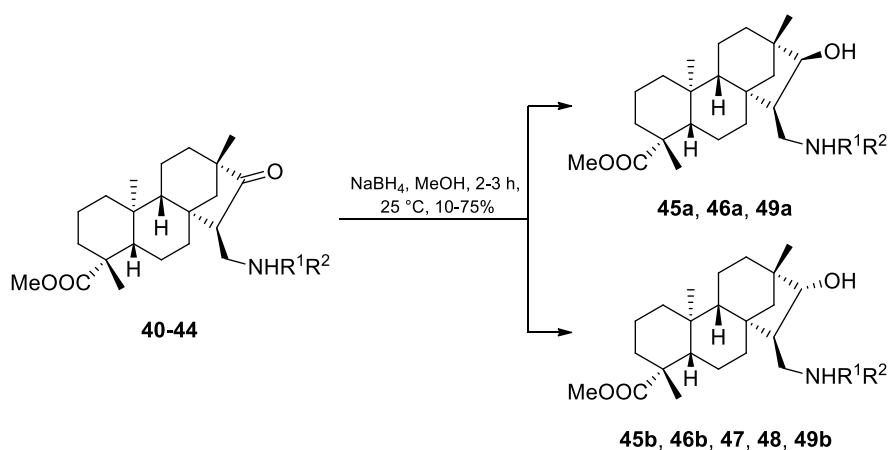
40: R¹ = R² = (CH₂)₂-O-(CH₂)₂, 41: R¹ = Me, R² = Bn, 42: R¹ = R² = (CH₂)₅,

43: R¹ = Me, R² = Me, 44: R¹ = Et, R² = Et

8. ábra

6. Izoszteviol alapú 1,3-aminoalkoholok szintézise 1,3-aminoketonokból

A **40–44** aminoketonok NaBH_4 -del végrehajtott redukciója a megfelelő diasztereomer 1,3-aminoalkoholok keverékét eredményezte (9. ábra). A reakciók a **42** és **43** termékek esetében szelektíven játszódtak le, egyetlen diasztereomert eredményezve (**47** és **48**, 9. ábra). A többi termék esetében diasztereomerek keverékét tudtuk izolálni. Az aminoketonok redukciója során a sztereoselektivitásban megfigyelt változatosság az *N*-szubsztituensek különböző szterikus gátlásaival magyarázható.

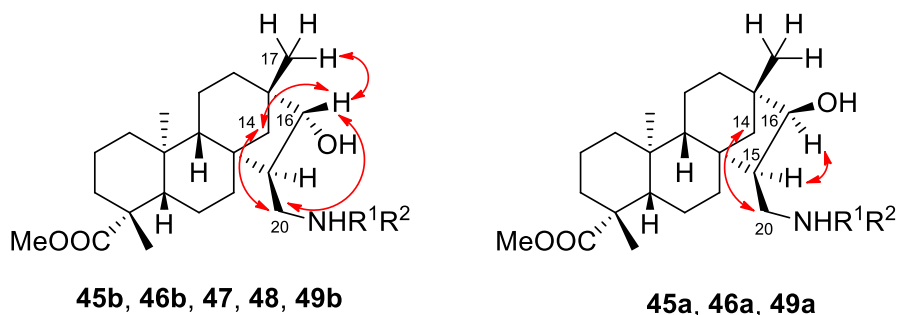


45: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$, **46:** $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Bn}$, **47:** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$,
48: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Me}$, **49:** $\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{Et}$

9. ábra

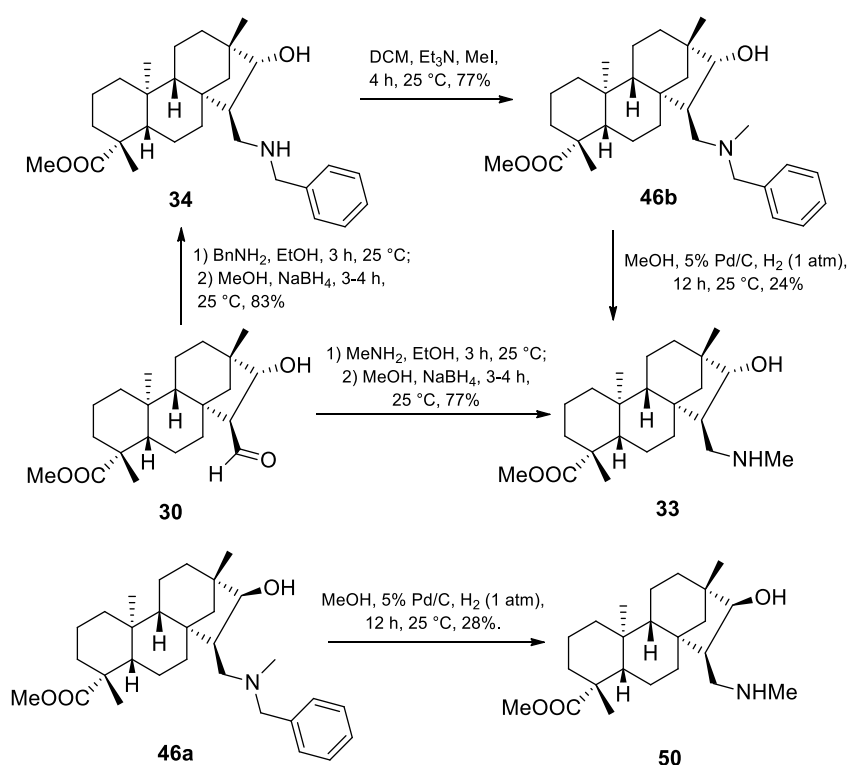
7. Relatív konfiguráció meghatározása

Az **45–49** 1,3-aminoalkoholok a C-15 és C-16 pozíciókban újonnan képződött aszimmetria centrumainak relatív, és ezáltal az abszolút konfigurációját NOESY NMR spektroszkópiás elemzéssel határoztuk meg (10. ábra).



10. ábra

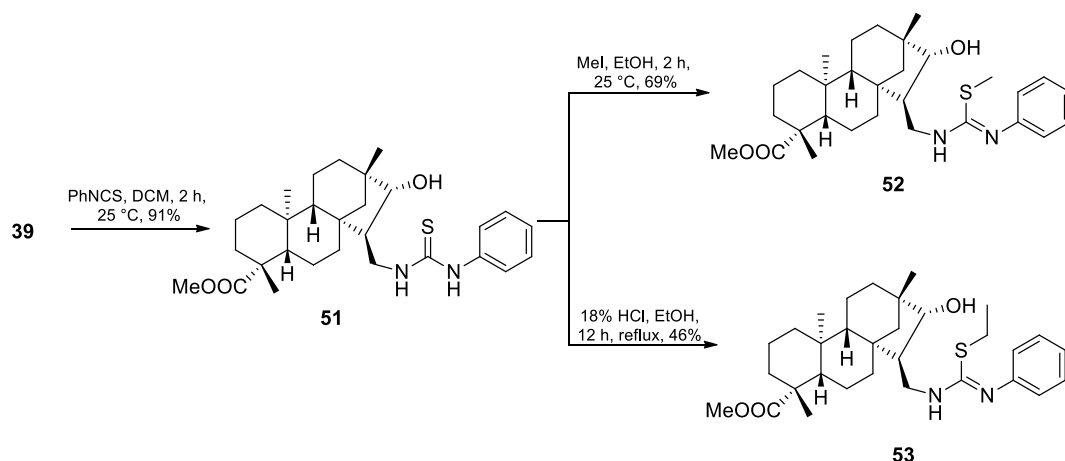
Az NMR mérések mellett a fenti 1,3-aminoalkoholok újonnan kialakult sztereocentrumainak konfigurációjának további bizonyítására kémiai szintézisutatót is felhasználtunk (11. ábra). Az ismert konfigurációjú **30** termék benzil-aminnal történő redukzív aminálása majd az *N*-benzil aminoalkohol a jódmetánnal történő metilezése a **46b** vegyülettel azonos terméket eredményezett, amely főtermékként szerepelt a **41** aminoketon redukciója során. Alternatív megoldásként a **46b** termék debenzilezése egy *N*-metil-aminoalkoholt eredményezett, mely azonos volt a **33** termékkel, melyet a **30** termék redukzív aminálása során készítettük el. Érdekességképpen előállítottuk a **33** termék diasztereomer párját is a **46a** termék katalitikus hidrogénezésével.



11. ábra

8. Izoszteviol alapú tiokarbamid származék gyűrűzárási reakciói

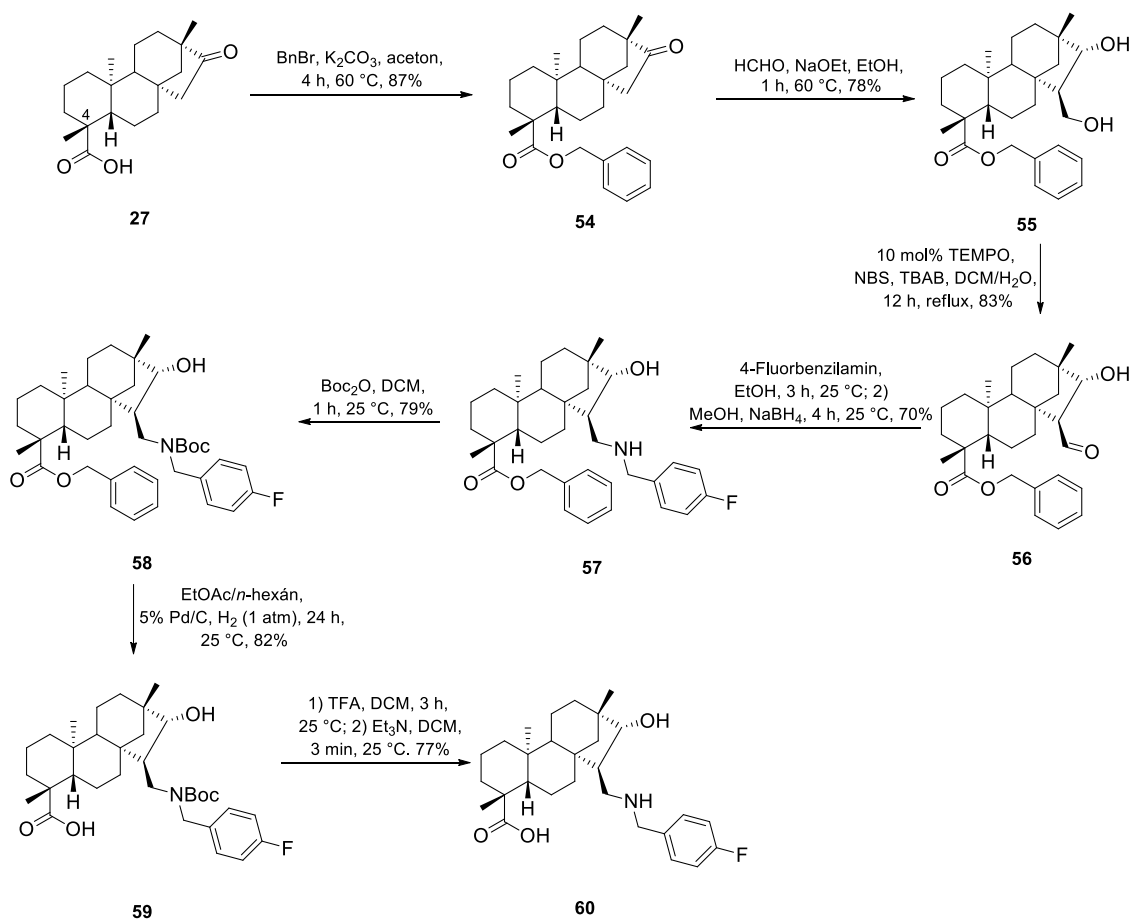
A **39** aminoalkohol és a fenil-izotiocianát reakciója a megfelelő **51** hidrox-tiokarbamid terméket eredményezte (12. ábra). Kísérletet tettünk a hidrox-tiokarbamid termék metiljoddal való tovább alakítására, azonban a megfelelő 1,3-oxazin céltermék helyett csak az **52** tioéter származékhoz jutottunk. Alternatív megoldásként az **51** terméket sósavval katalizált vízvesztéssel járó gyűrűzárási reakcióban szerettük volna átalakítani a megfelelő 1,3-tiazin terméké, azonban a várt termék helyett itt is egy etil-tioéter (**53**) termék keletkezését tapasztaltuk.



12. ábra

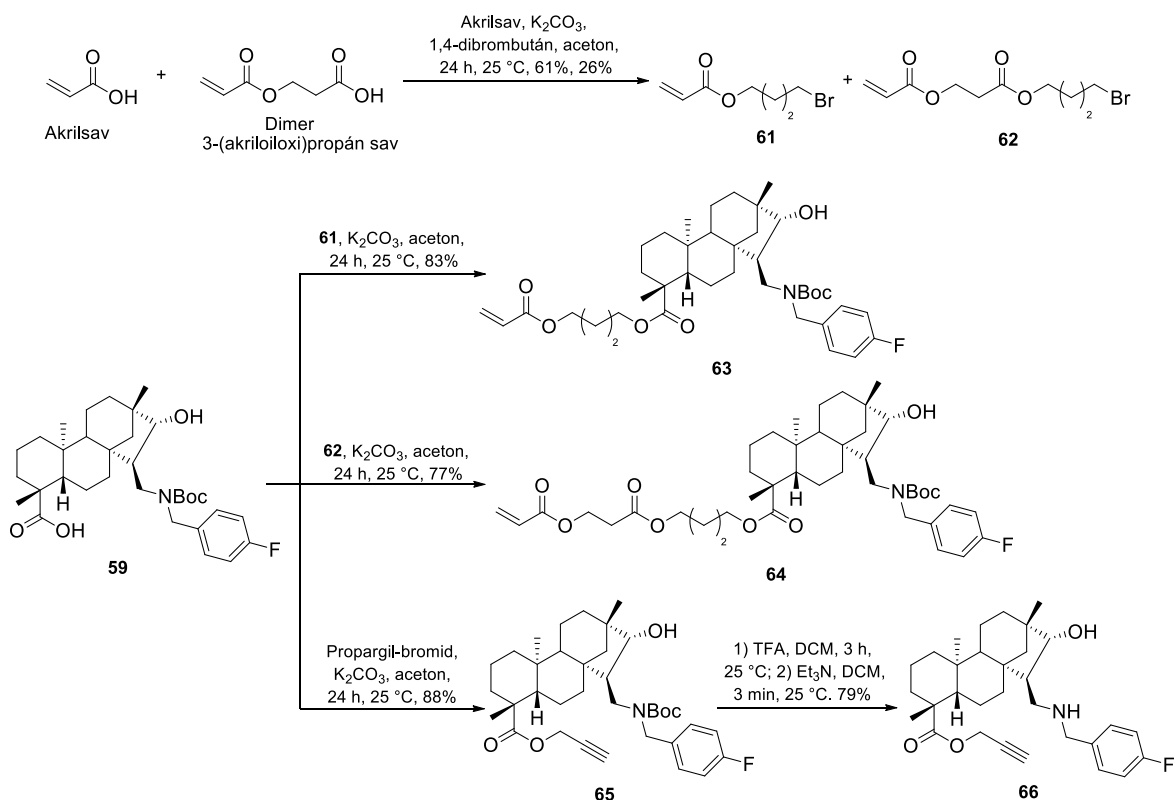
9. Izoszteviol alapú 1,3-aminoalkoholok allil- és acetilén származékai

Az izoszteviol váz 4-es helyzetű szénatomjához kapcsolódó észtercsoport minőségi hatásának tanulmányozása érdekében egy hatlépcsős reakciósorozatot hajtottunk végre, ahol előállítottunk egy szabad karboxil csoporttal rendelkező **60** 1,3-aminoalkohol származékot is (13. ábra). A karboxilcsoportot benzil-bromidral észteresítve jutottunk az **54** izoszteviol-benzil-észter származékhoz. A következő lépésben egylombikos *aldol*-Canizzaro reakcióban a megfelelő **55** benzil-észter diol terméket kaptuk, majd ezt követően TBAB-katalizált oxidációval állítottuk elő az **56** aldehid származékot. Az *N*-4-fluorbenzil szubsztituált benzil-észter származék szintézisét két lépésben, az **56** hidroxialdehid redukzív aminálásán keresztül hajtottuk végre: első lépésben a 4-fluorbenzil-aminál egy Schiff-bázishoz jutottunk, majd ezt követte egy NaBH₄ reagenssel történő redukció. Ezután annak érdekében, hogy elkerüljük az észter helyzetű benzil csoport katalitikus hidrogenolízise során az *N*-debenzileződést, szükséges volt védenünk a szabad NH-csoportot egy Boc védőcsoporttal. Így az **59** Boc védett szabad karboxil csoporttal rendelkező terméket sikeresen izolálni tudtuk anélkül, hogy a 4-fluorbenzil csoport eliminációja megtörténhetett volna. Végezetül, az *N*-Boc csoport eltávolítása TFA kezeléssel történt meg, eredményezve az amfoter **60** terméket.



13. ábra

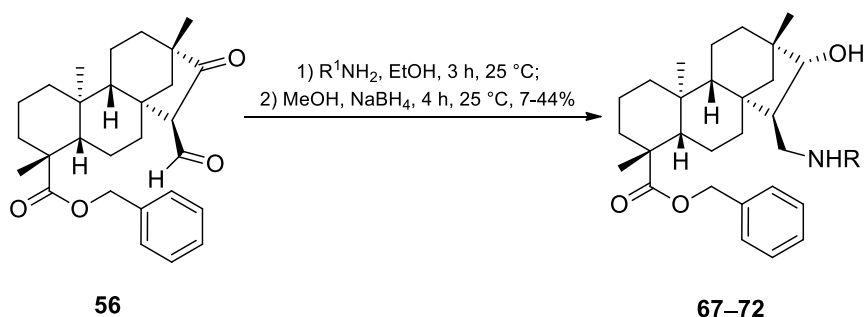
Egy akrilsav egységet tartalmazó linkert szintetizáltunk egy egyszerű észterestési reakcióban akrilsavból és 1,4-dibrómbutánból kiindulva (14. ábra). A reakció során az akrilsav gyors dimerizálódása miatt a **61** monomer termék mellett a **62** dimer terméket is izolálni tudtuk és később használni is sikerült a szintézisek során. A szintetizált akrilsav-észtereket kapcsoltuk az **59** termékkel, így jutottunk **63** és **64** termékekhez. Az *N*-Boc védőcsoport jelenléte ugyancsak szükségesnek bizonyult annak érdekében, hogy elkerüljük a nemkívánt *N*-alkilezési reakciókat. Továbbiakban, szeretnénk volna eltávolítani az *N*-Boc védőcsoportot, azonban a védőcsoport eltávolítása nem volt megvalósítható a termékek bomlása nélkül. Ennek feltételezett oka egy intra- vagy intermolekuláris *aza*-Michael addíció lehetett a szabad NH és akrililoxi csoportok közt. Végezetül, az **59** terméket propargil-aminnal reagáltattunk amely során egy *N*-Boc védett acetilén származékhoz jutottunk, majd az *N*-Boc védőcsoport eltávolítása után izoláltuk a szabad NH-csoportot tartalmazó **66** származékot.



14. ábra

10. Izoszteviol alapú 1,3-aminoalkohol vegyületkönyvtár szintézise különböző észter csoportokkal

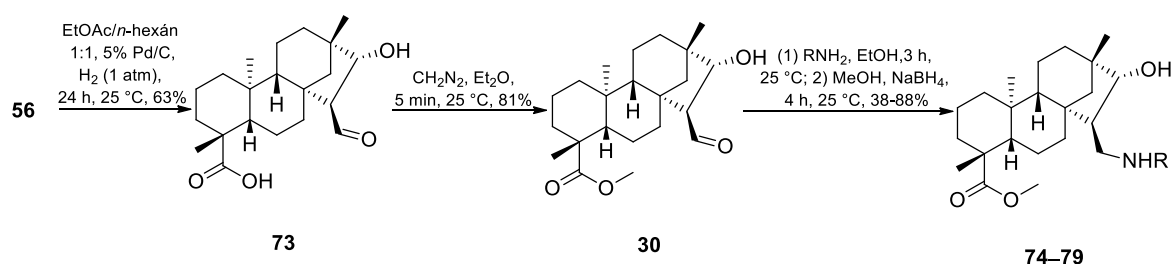
További 1,3-aminoalkoholokat tartalmazó vegyületkönyvtárat is elkészítettünk, amely szintézisek során az **56** hidroxialdehid-benzil-észter terméket hat különböző primer aminnal reagáltattuk. Az *N*-szubsztituált 1,3-aminoalkoholokat (**67–72**) mérsékelt hozamokkal tudtuk izolálni (15. ábra).



67: R = (*R*)-1-(4-fluorfenil)etil, **68:** R = (*R*)-1- fenilpropil, **69:** (*S*)-1- fenilpropil, **70:** R = (*S*)-1-(naftalin-1-il)etil, **71:** (*R*)-1-(naftalin-1-il)etil, **72:** 3-(1*H*-imidazol-1-il)propil

15. ábra

Annak érdekében, hogy meghatározzuk az NH-kapcsolt egységek hozzájárulásának mértékét a megfelelő antiproliferatív hatás kifejtéséhez, egy másik hat tagú 1,3-aminoalkohol vegyületkönyvtárat is összeállítottunk. Kiindulási anyagként az **56** benzil-észter származékot használtuk fel kulcsintermedierként. Az **56** termék katalitikus hidrogénezési reakciójából a **73** sav származékot izoláltuk, majd ezt követte egy észteresítési reakció diazometánnal, amely a **30** terméket eredményezte (16. ábra). Végül az 1,3-aminoalkohol vegyületkönyvtárat készítettük el, ahol a **30** terméket reagáltattuk hat különböző primer aminnal, majd ezt követte izolálás nélkül a Schiff-bázisok redukciója 1,3-aminoalkoholokká.



74: R = (*R*)-1-(4-fluorfenil)etil, **75:** R = (*R*)-1-fenilpropil, **76:** (*S*)-1-fenilpropil, **77:** R = (*S*)-1-(naftalin-1-il)etil, **78:** (*R*)-1-(naftalin-1-il)etil, **79:** 3-(1*H*-imidazol-1-il)propil

16. ábra

11. Szteviol alapú királis aminodiolok alkalmazása mint királis katalizátorok

A diterpénvázas szteviol alapú 3-amino-1,2-diolok (**7–26**) modellreakcióban történő alkalmazása során alacsony sztereoselektivitásokat mértünk. Az előállított optikailag aktív diterpénvázas aminodiolok benzaldehid és dietil-cink nukleofil addíciójában kerültek alkalmazásra mint királis katalizátorok. A modellreakcióban felhasznált aminodiolok mindegyike az (*R*)-1-fenil-1-propanol termék képződésének kedvezett. A legmagasabb enantioszelektivitási értéket a **8** aminodiol termékkel értük el (*ee* = 52%), amely még így is szerény eredménynek mondható.

12. Szteviol alapú 3-amino-1,2-diolok és izoszteviol alapú 1,3-aminoalkoholok antiproliferatív hatásai

Munkánk során a szintetizált diterpén alapú termékek antiproliferatív hatásait vizsgáltuk számos human rákos sejtvonalon. Abban az esetben ahol az aminodiolok (**7–14**) bázikus szekunder vagy tercier amino csoportokat tartalmaztak azt találtuk, hogy az *N*-benzil egység kulcsfontosságú a megfelelő hatás kialakításáért.

A **32** primer 1,3-aminoalkohol termék esetében a jelentős antiproliferatív hatás előre

várható volt, mivel az irodalomban megtalálható szerkezeti izomerjei is jelentős hasonló hatásokkal rendelkeznek, igaz más daganatos sejtvonalakon. Ugyancsak jelentős hatásokat figyeltünk meg a szekunder amin származékoknál (**33–38**), a mért IC₅₀ értékek ezen termékekénél összevethető, vagy alacsonyabb volt mint a referenciaanyagként használt ciszplatin esetében. Meghatároztuk, hogy az *N*-benzil típusú szubsztitúció (**34–38**) alapvető a figyelemreméltó citosztatikus hatás kialakításáért. Továbbá nem figyeltünk meg jelentős hatásbeli különbséget a benzil (**67–72**) és a metilészter aminoalkohol származékok (**74–79**) közt, ami arra utal, hogy az észter funkció milyensége nem kulcsfontosságú az antiproliferatív hatás kifejtéséhez. Munkánk során a **72** *N*-(1*H*-imidazol-1-il)propil származék esetében mértük a legjobb IC₅₀ értéket (IC₅₀ érték: 1.37 μM, MCF-7 sejtvonalon).

Összefoglalás

Kereskedelmi forgalomban is elérhető természetes szteviol-glikozidokból kiindulva az értekezés alapjául szolgáló munka során több mint 70 új vegyületet állítottunk elő és jellemeztünk. Az előállított vegyületeket királis katalizátorként kerültek alkalmazásra benzaldehid és dietil-cink modellreakciójában, illetve vizsgáltuk azok antiproliferatív hatásait számos humán rákos sejtvonallal szemben.

Az értekezés anyagául szolgáló közlemények

[1] **Dániel Ozsvár**, Viktória Nagy, István Zupkó, Zsolt Szakonyi
Stereoselective Synthesis and Antiproliferative Activity of Steviol-Based Diterpen
Aminodiols. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 1(1), 184-200.

IF: 5,923

[2] **Dániel Ozsvár**, Viktória Nagy, István Zupkó, Zsolt Szakonyi
Synthesis and Biological Application of Isosteviol-Based 1,3-Aminoalcohols.
International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(20), 11232-11241.

IF: 6,208

[3] **Dániel Ozsvár**, Noémi Bózsity, István Zupkó, Zsolt Szakonyi
Synthesis and Study of the Structure–Activity Relationship of Antiproliferative *N*-Substituted
Isosteviol-Based 1,3-Aminoalcohols.
Pharmaceuticals, 2024, 17, 262-279.

IF: 4,600 (2022)

Egyéb közlemények

[1] Sándor B. Ötvös, Ádám Georgiádes, **Dániel Ozsvár**, Ferenc Fülöp
Continuous-flow synthesis of 3,5-disubstituted pyrazoles via sequential alkyne homocoupling
and Cope-type hydroamination.
Royal Society of Chemistry Advances, 2019, 9, 8197-8203.

IF: 3,119

[2] Bence Kutus, **Dániel Ozsvár**, Norbert Varga, István Pálinkó, Pál Sipos
ML and ML₂ complex formation between Ca(II) and *D*-glucose derivatives in aqueous
solutions.
Royal Society of Chemistry Dalton Transactions, 2017,46, 1065-1074.

IF: 4,029

Összesített impakt faktor: 23,879

Az értekezéssel kapcsolatos előadások

Szakonyi Zsolt, **Ozsvár Dániel**, Bai Dorottya, Nagy Viktória, Zupkó István

Stereoselective synthesis and antiproliferative activity of stevioland isosteviol-based bi- and trifunctionalized diterpenoids

Southern Brazilian Journal of Chemistry 2022: Suppl pp. 382-384., 3 p. (2022), előadás

Ozsvár Dániel, Nagy Viktória, Zupkó István, Szakonyi Zsolt

Ent-kauránvázis, diterpenoid királis aminodiolok sztereoszelektív előállítása, katalitikus alkalmazása és citotoxicitás vizsgálta

MTA Szteroid- és Terpenoidkémiai Munkabizottság,

Szeged, November 22, 2019, előadás

Dániel Ozsvár

Diterpénvázis királis aminodiolok sztereoszelektív előállítása és alkalmazása királis katalizátorként

XLII. Kémiai Előadói Napok

Szeged, 28th-30th October 2019, előadás

Dániel Ozsvár, Zsolt Szakonyi

Stereoselective synthesis and the application of diterpene-based chiral aminodiols

18th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry

Ljubljana, Slovenia, 18th-21st September 2019, poszter prezentáció