

**Szegedi Tudományegyetem**  
**Gyógyszertudományok Doktori Iskola**  
Gyógyszerkémia, Gyógyszerkutatás PhD program

Programvezető: Prof. Dr. Szatmári István

Gyógyszerkémiai Intézet

**Szteviol-alapú regioizomer 1,3-aminoalkoholok és aminotriolok szintézise  
és alkalmazása**

**Bai Dorottya**

**Témavezető:**

Prof. Dr. Szakonyi Zsolt

**Komplex vizsga bizottság:**

*Elnök:* Prof. Dr. Szatmári István

*Tagok:* Prof. Dr. Wölfling János

Prof. Dr. Borbás Anikó

**Bíráló bizottság:**

*Elnök:* Prof. Dr. Hunyadi Attila

*Opponensek:* Dr. Frank Éva

Dr. Balázs Árpád

*Tagok:* Dr. Rédei Dóra

Dr. Berkó Szilvia

Szeged

2024

## 1. Bevezetés és célkitűzések

Az elmúlt évtizedekben a daganatellenes szerek fejlesztése a gyógyszerkutatás központjába került világszerte. Az egyre növekvő multidrog rezisztencia és a máig magas halálozási ráta új stratégiát követelnek a gyógyszertervezésben. A legfrissebb tanulmányok jelentős figyelmet fordítanak a diterpén-alapú vegyületek szintézisének ígéretes bioaktivitásuk miatt.

A terpenoidok a legnagyobb, számos növényben megtalálható izoprén egységekből felépülő, rendkívül változatos szerkezettel bíró királis vegyületek családja. Ebből kifolyólag közvetlenül természetes forrásból kinyerhetők, de szintetikus úton nagy mennyiségben is előállíthatók. Szerves szintézisekben gyakran alkalmazott kiindulási anyagok aszimmetrikus átalakításokhoz, illetve elterjedt királis katalizátorok enantioszelektív reakciókban. Számptalan vizsgálat igazolta e vegyületek sokrétű farmakológiai tulajdonságát, mely magába foglalja antibakteriális, antihyperglükémiás, gyulladáscsökkentő, szív- és érrendszert védő, valamint rákellenes hatásukat. Néhány heterociklusos származék gombaellenes, BACE1-inhibitor és antiproliferatív hatást is képes kifejteni több humán daganatos sejtvonalon. A terpének főként a sejtmembrán depolarizálásához járulnak hozzá, és kaspázokon keresztül a mitokondriális apoptózis indukálásához vagy pedig a PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B útvonal inaktivációját váltják ki az angiogenezis inhibíciójával együtt.

Koordinációs kapacitásuknak és a sejtek királis építőköveihez (pl. aminosavak) poláris funkciók csoportokon keresztül történő erős affinitásuknak köszönhetően az aminoalkohol származékok fokozott figyelmet érdemeltek ki az elmúlt években. A természetes eredetű bioaktív aminoalkoholokat széles körben tanulmányozták, ezek közé tartozik az antiproliferatív hatású antibiotikum pactamycin, az immunosuppresszáns antibiotikum és gombaellenes myriocin, vagy az Alzheimer kezelésére alkalmazott actomyosin ATP-áz aktivátor penaresdin A és B. A terpenoid típusú aminoalkoholok legújabb generációja kereskedelmi forgalomban beszerezhető monoterpénekből, például (-)-izopulegolból, és  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -pinénből előállítható. A szteviozid glikozid egyike a kevés királis diterpén forrásnak, mely nagy mennyiségben hozzáférhető az évelő növény, *Stevia rebaudiana*-ból történő izolálással. Gyakori kiindulási anyag citotoxikus diterpenoid származékok szintéziséhez, mivel könnyedén aglikonjaivá (szteviol és izoszteviol) alakítható, melyek maguk is hasonló biológiai hatást mutatnak.

A Gyógyszerkémiai Intézetben évtizedek óta folytatnak mono- és diterpénekkal végzett kutatásokat, melyek az utóbbi években egyik fontos területe a szteviol- és izoszteviol-alapú aminoalkohol és aminodiol származékok szintézise és farmakológiai vizsgálata. Számos *ent-*

kaurán vagy beyerán vázas vegyület, különösen amelyek *N*-benzil funkciót hordoznak, rendelkezik kiemelkedő antiproliferatív hatással humán daganatos sejtvonalakon.

Jelen PhD értekezés célja egy új, változatos 1,3-aminoalkohol könyvtár létrehozása, valamint egy harmadik hidroxil csoport beépítésével aminotriolok szintézise volt, melyet szteviolból kiindulva, Wagner–Meerwein átrendeződésen, illetve *spiro*-epoxid intermedieren keresztül terveztünk megvalósítani. A munka kiterjesztéseként célul tűztük ki heterociklusos származékok előállítását klikk reakcióval, figyelembe véve a komplex biológiai hatásukkal járó előnyöket. Az új vegyületek antiproliferatív aktivitását együttműködés keretében *in vitro* humán nőgyógyászati daganatos sejtvonalakon (HeLa, SiHa, A2780, MCF-7, MDA-MB-231) terveztük tanulmányozni, továbbá célunk volt az eredmények összehasonlítása korábbi e téren kapott eredményekkel, és a szerkezet-hatás összefüggések értelmezése.

## 2. Alkalmazott módszerek

A reagensek és a felhasznált anyagok beszerzése kereskedelmi forgalomból történt. A reakciókat mmol mennyiségben kiviteleztük, a szintetizált termékeket szilikagélen oszlopkromatográfiával vagy átkristályosítással tisztítottuk. A reakciótermékeket olvadáspont- és optikai rotáció méréssel, valamint 1D-, 2D-NMR és HRMS technikákkal jellemeztük. Az antiproliferatív hatásvizsgálatot kooperáló partnereink MTT módszerrel kivitelezték, az abszorbanciát 545 nm-en határozták meg SPECTROStar Nano készülékkel (BMG Labtech, Offenburg, Németország). A számításokat GraphPad Prism 9 szoftverrel (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) végezték. A kinetikai oldhatóság, illetve PAMPA-GI vizsgálatok adatait HPLC-DAD-MS módszerrel vizsgálták. Az LC-MS analízis Waters 2795 HPLC készüléken történt Waters 2487 DAD detektorral, és elektropray ionizációval felszerelt Micromass Quattro Ultima TmP quadropol tömegspektrométerrel.

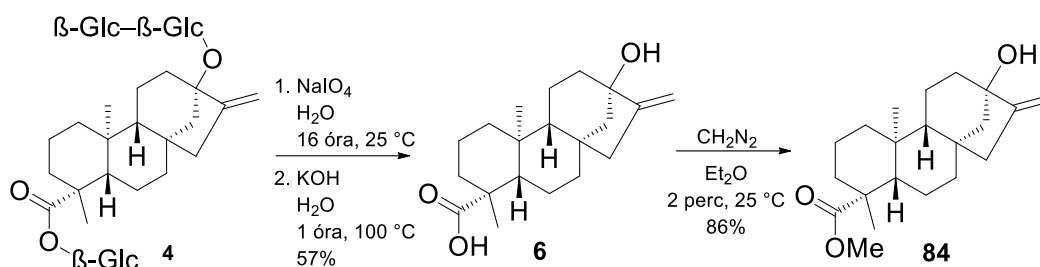
## 3. Eredmények és értékelésük

### 3.1. Bifunkciós szteviol származékok sztereoszelektív szintézise

#### 3.1.1. A kulcs intermedier $\beta$ -keto-alkohol szintézise

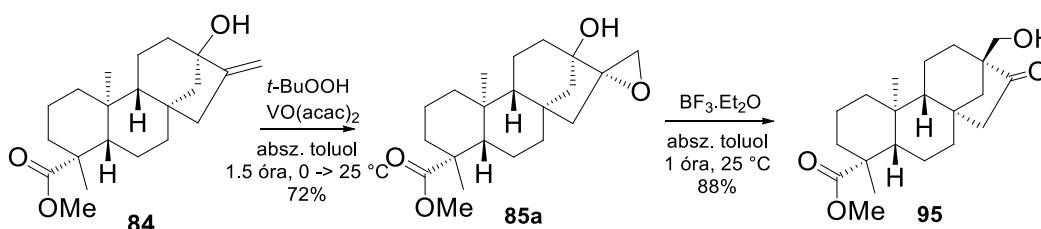
A kutatás első lépéseként a kereskedelmi forgalomban elérhető, természetes eredetű szteviozid glikozidot (**4**) egy két lépéses reakcióban szteviolná (**6**) alakítottuk. Az oxidatív, lúgos hidrolízis  $\text{NaIO}_4$  és  $\text{KOH}$  jelenlétében ment végbe a szakirodalomnak megfelelően (**1**).

**1. ábra**). Ezután a **84** metil-észtert *in situ* készített diazometánnal dietil-éterben pár perc alatt sikerült előállítani.



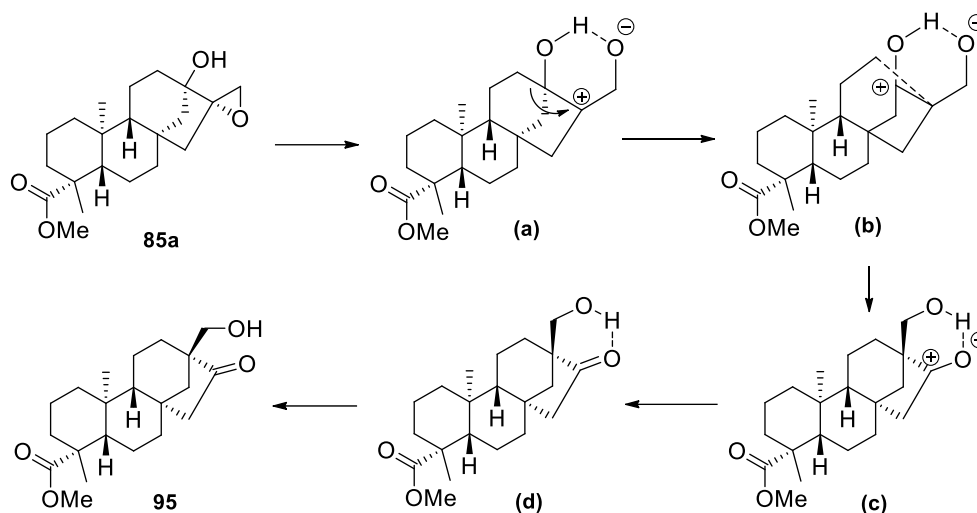
**1. ábra:** Szteviol metil-észter előállítása szteviozidból

A következő lépésben az allil-alkohol funkciót epoxiddá alakítottuk egy vanádium acetoacetát által katalizált, *tert*-butil-hidroperoxidot alkalmazó módszerrel. A reakció sztereospecifikus módon kizárólag a **85a** *cis*-epoxialkoholt eredményezte, mely a szakirodalomban ismert sztereokémiával rendelkezik (**2. ábra**). Az epoxidot ezután szobahőmérsékleten  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -dal kezeltük, melynek hatására az *ent*-kaurán váz izoszteviol típusú *ent*-beyeránná való átrendeződése következett be. Egyetlen származék (**95**) keletkezését figyeltük meg, mely szerkezetét a 2D-NMR spektroszkópiás vizsgálat igazolta (**2. ábra**).



**2. ábra:** A kulcs intermedier  $\beta$ -keto-alkohol szintézise spiro-epoxidon keresztül

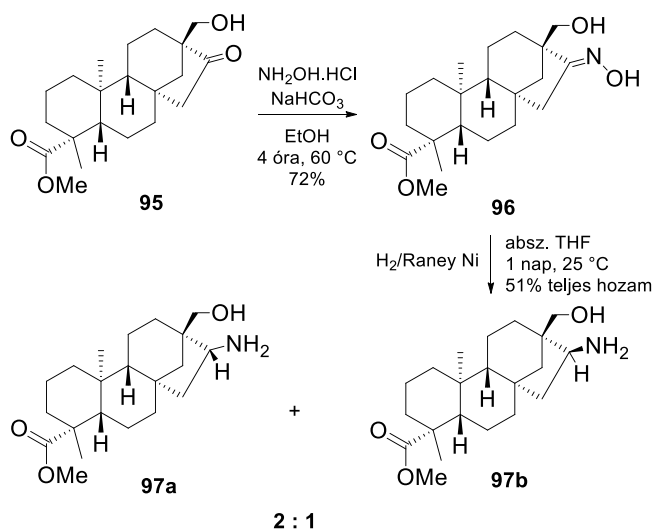
Schreiber és munkatársai 8*S*,15-epoxi-gibberellinsavon végzett tanulmánya alapján a következő mechanizmust feltételezzük a reakció közben. Az oxirán gyűrű a Lewis sav oxigénhez történő koordinálódásával felnyílik és egy hattagú gyűrű épül ki a szomszédos hidroxil csoporttal való interakcióban (**a**) (**3. ábra**). A karbokation Wagner–Meerwein-féle átrendeződéssel stabilizálódik és a  $\text{C}_{12}$  és  $\text{C}_{13}$  közötti kötés felszakad, míg  $\text{C}_{12}$  és  $\text{C}_{16}$  atomok között új kötés keletkezik (**b**). Végül a karbonil funkció szemi-poláris kötése (**d**) a negatív töltés hidrogén hídon (**c**) keresztül megvalósuló elmozdulásával jön létre.



**3. ábra:** A Wagner–Meerwein átrendeződés feltételezett mechanizmusa

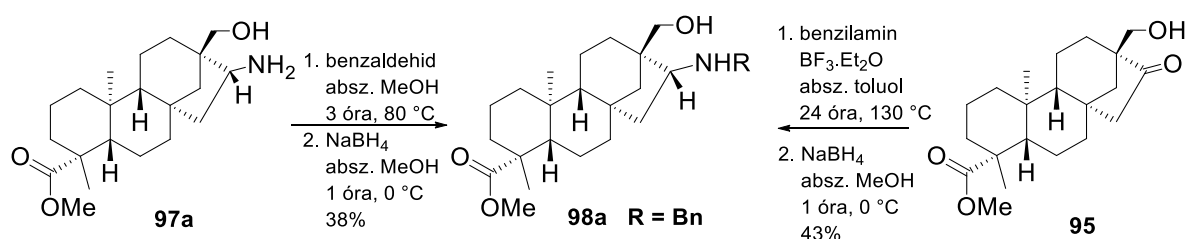
### 3.1.2. 1,3-Aminoalkoholok szintézise

A kulcs intermedier keto-alkoholt (**95**) először oximmá alakítottuk hidroxilamin hidroklorid segítségével  $\text{NaHCO}_3$  jelenlétében (**96**). A reakcióterméket ezután Raney Ni által katalizált hidrogénezésnek vetettük alá THF-ben, mely szobahőmérsékleten **97a** és **97b** primer aminoalkoholokat eredményezett. A diasztereomereket 2:1 arányban figyeltük meg a nyerstermékben NMR spektroszkópiás vizsgálat után, majd preparatív oszlopkromatográfiával sikeresen izoláltuk  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 1:1$  arányú eluenst alkalmazva (**4. ábra**).



**4. ábra:** Primer aminoalkoholok sztereoszelektív szintézise

Egy *N*-szubsztituált aminoalkohol könyvtár kiépítése érdekében először a primer aminoalkoholt (**97a**) benzaldehyddel kondenzáltuk és a keletkező Schiff-bázist NaBH<sub>4</sub>-del redukáltuk, mely a **98a** *N*-benzil szubsztituált származékot eredményezte (**5. ábra**). A **98a** vegyület előállítását a β-keto-alkohol (**95**) és benzilamin reakciójával is elvégeztük BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O jelenlétében vízmentes toluolban, fordított szintézisutat alkalmazva. A Lewis sav típusú katalizátor hatékonyan elősegítette a nukleofil aminnal való kölcsönhatást a karbonil oxigénnel alkotott adduktokon keresztül, mely a kedvezőbb reakcióidőért és a sztereoselektivitásért felelt. Az intermedier redukciója izolálás nélkül történt NaBH<sub>4</sub>-del, ugyancsak a **98a** származékot eredményezve. Ez a módszer ideálisnak bizonyult a különböző aminoalkoholok előállítására is, hiszen így kevesebb lépésben sikerült eljutni a kívánt vegyülethez, illetve ily módon elkerülhető volt a primer aminoalkoholokkal végzett körülményes munka. Az új 1,3-aminoalkoholokat (**98b–j**) a Lewis sav katalizálta procedúrával közepes és jó hozamokkal sikerült szintetizálni (**1. táblázat**) (**5. ábra**).



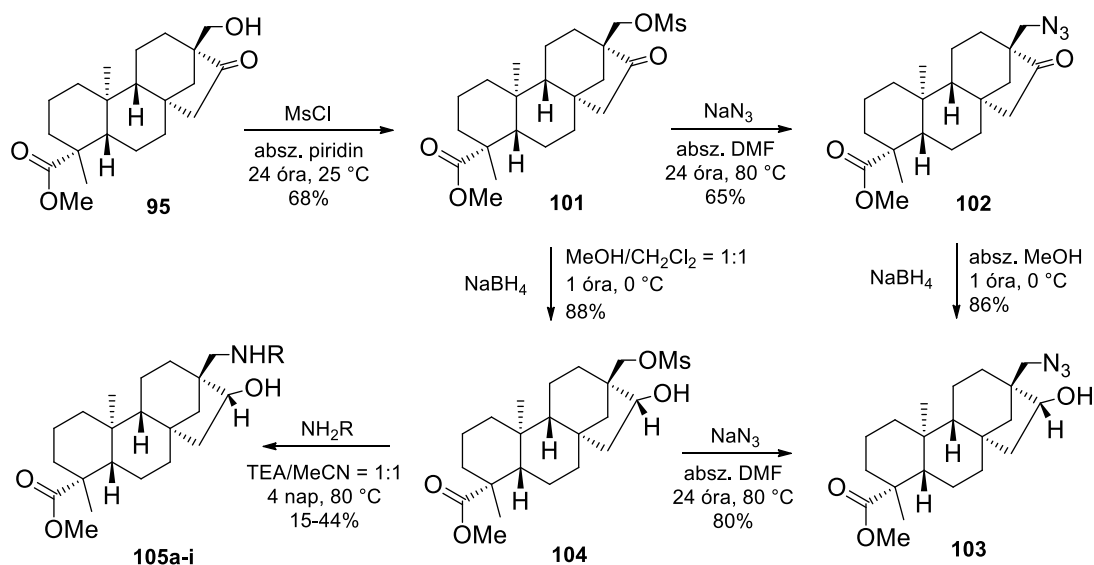
**5. ábra:** *N*-benzil szubsztituált származék **98a** szintézise

**1. Táblázat** Szteviol-alapú 1,3-aminoalkoholok könyvtára

Sorszám	Vegyület	R	Hozam (%)
1	<b>98a</b>	benzil	43
2	<b>98b</b>	4-fluorbenzil	48
3	<b>98c</b>	4-metoxibenzil	70
4	<b>98d</b>	( <i>R</i> )- $\alpha$ -etilbenzil	65
5	<b>98e</b>	( <i>S</i> )- $\alpha$ -etilbenzil	60
6	<b>98f</b>	( <i>R</i> )-1-(1-naftil)etil	41
7	<b>98g</b>	( <i>S</i> )-1-(1-naftil)etil	38
8	<b>98h</b>	1-naftilmetil	78
9	<b>98i</b>	( <i>R</i> )-1-(2-naftil)etil	60
10	<b>98j</b>	( <i>S</i> )-1-(2-naftil)etil	56

### 3.1.3. 1,3-Aminoalkohol regioizomerek szintézise

A regioizomer analógok szintézisének első lépéseként a  $\beta$ -keto-alkohol (**95**) hidroxil csoportját metánszulfonil-klorid felhasználásával vízmentes piridinben egy jobb távozó csoportra cseréltük (**6. ábra**). A következőekben két reakcióutat vettünk számításba: attól tartva, hogy az *O*-mezil funkciót elveszítjük a keton  $\text{NaBH}_4$ -del végzett redukciójával, a vegyületet elsőként nátrium-azid segítségével aziddá alakítottuk (**102**), mielőtt a redukciót kiviteleztük. Egy alternatív úton, annak érdekében, hogy csökkentsük a mezilát hidridionok jelenlétében fellépő túlzott reaktivitását, a redukció oldószerét metanol és diklórmetán 1:1 arányú elegyére cseréltük, mely lehetővé tette a **104** hidroxil-mezilát származék előállítását. Mivel ez a folyamat a lépések felcserélésével hatékonyabbnak bizonyult, a **104**-es vegyület szolgált az aminoalkoholok (**105a–i**) előállításának kiindulási anyagaként a továbbiakban. (**2. táblázat**). Az izomerek összehasonlításának érdekében a reakciókat ugyanazokkal a primer aminokkal végeztük el, acetonitril és trietilamin 1:1 arányú elegyében, mely arányt kísérletileg határoztunk meg a melléktermékek minimalizálása és a hozam maximalizálása érdekében (**6. ábra**).



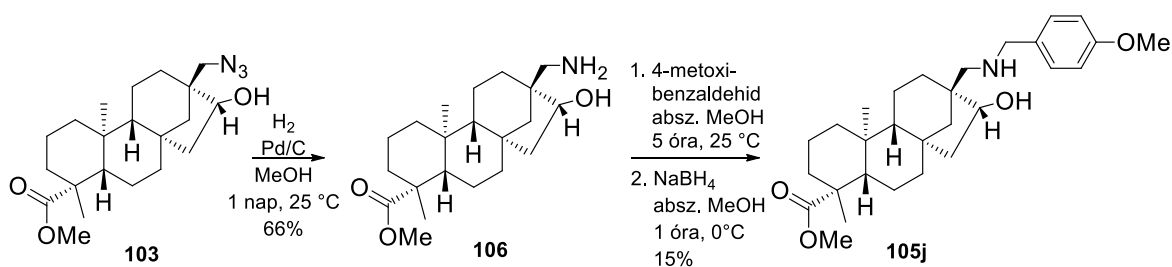
**6. ábra:** 1,3-aminoalkohol regioizomerek előállítása

**2. Táblázat** 1,3-Aminoalkohol regioizomerek könyvtára

Sorszám	Vegyület	R	Hozam (%)
1	<b>105a</b>	benzil	22
2	<b>105b</b>	4-fluorbenzil	41
3	<b>105c</b>	( <i>R</i> )- $\alpha$ -etilbenzil	40

4	105d	(S)- $\alpha$ -etilbenzil	36
5	105e	(R)-1-(1-naftil)etil	29
6	105f	(S)-1-(1-naftil)etil	21
7	105g	1-naftilmetil	44
8	105h	(R)-1-(2-naftil)etil	19
9	105i	(S)-1-(2-naftil)etil	15

Meglepetésünkre amikor 4-metoxibenzilamint alkalmaztunk a reakció kivitelezéséhez, a vékonyréteg-kromatogramon nem találtunk detektálható terméket, a reakciókörülmények különböző paramétereinek (hőmérséklet, ekvivalencia, katalizátor/oldószer arány) változtatásával sem. Ezért az átalakítást a **106**-os primer aminoalkoholon keresztül vittük véghez, melyet a hidroxil-azid (**103**) palládium-katalizálta hidrogénezésével állítottunk elő. Ezután, 4-metoxibenzaldehydet adtunk a vegyülethez Schiff-bázist formálva, mely redukciójával megkaptuk a hiányzó származékot (**105j**) (7. ábra).

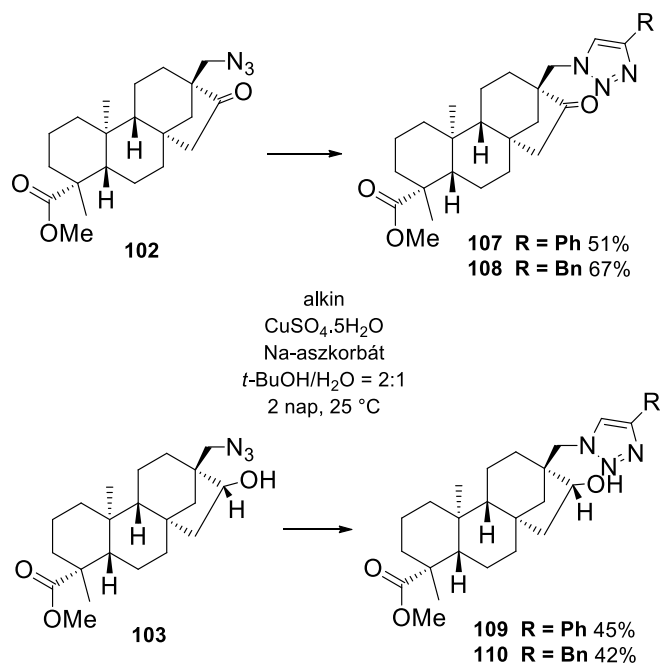


7. ábra: 4-Metoxibenzilamino származék **105j** előállítása primer aminoalkoholból

### 3.1.4. 1,2,3-Triazolo származékok előállítása klikk reakcióval

A heterociklusos származékok (**107** és **108**) szintéziséhez a keto-azidot (**102**) aromás alkinekkel reagáltattuk  $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O} = 2:1$  arányú elegyében a katalizátorok,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  és nátrium-aszkorbát jobb oldhatósága érdekében (8. ábra). A reakciótermékek keletkezése csak *in situ* készített aszkorbát esetén voltak megfigyelhető. A szintézist megismételtük a hidroxil-azidot (**103**) használva kiindulási anyagként, ekkor **109** és **110** vegyületeket kaptuk jó hozammal.



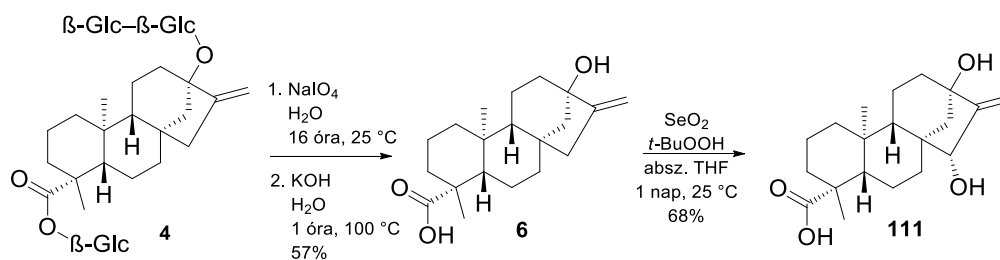


8. ábra: 1,2,3-Triazolo származékok előállítása klikk reakcióval

### 3.2. Tetrafunkciós szteviol származékok sztereoselektív szintézise

#### 3.2.1. A kulcsintermedier *spiro*-epoxid szintézise

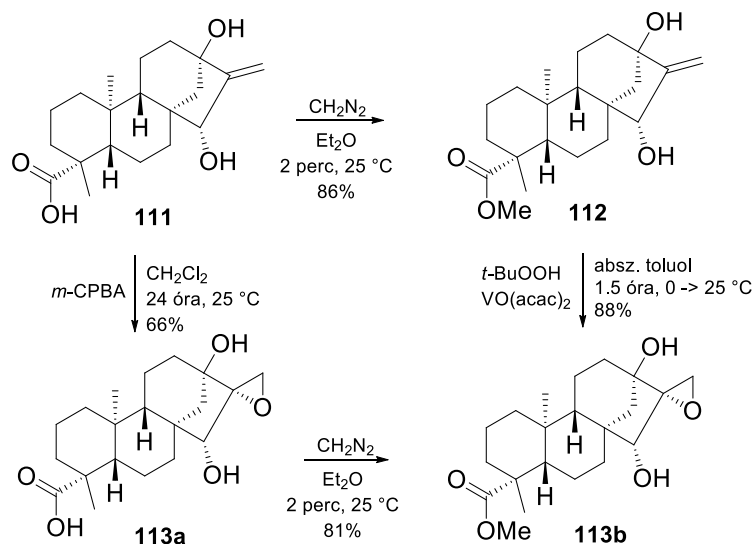
Az új aminoalkohol típusú diterpén könyvtárát egy harmadik hidroxil csoport beépítésével terjesztettük ki. A szteviozidot (4) a korábbi módszerrel szteviolá (6) alakítottuk, majd szelén-dioxid és *t*-BuOOH alkalmazásával allil-hidroxilálást végeztünk a vegyületen (9. ábra). A reakció sztereoselektív módon a 15- $\alpha$ -OH izomert (111) eredményezve játszódtott le a szakirodalmi adatoknak megfelelően.



9. ábra: Allil-alkohol 111 szintézise szteviolból

A vegyületet ezt követően diazometánnal kezeltük és a metil-észtert (112) sikerült kiemelkedő hozammal előállítani csupán néhány perc reakcióidő alatt (10. ábra). A *spiro*-epoxidot (113b) *t*-BuOOH-dal és VO(acac)<sub>2</sub>-tal végzett sztereospecifikus reakcióban alakítottuk ki. A sztereokémia igazolása okán a folyamatot *meta*-klór-perbenzoesavval is

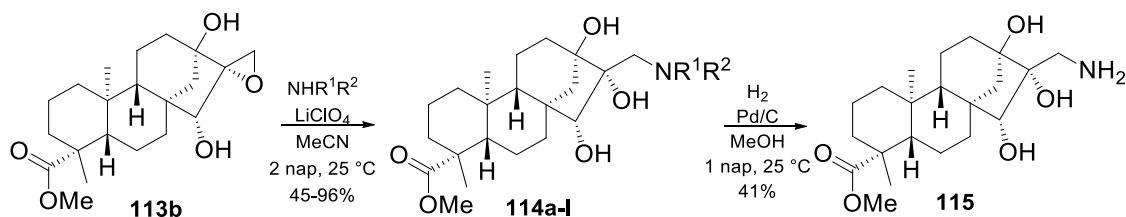
elvégeztük a szakirodalomnak megfelelően, mely az ismert szerkezetű **113a** vegyületet eredményezte (**10. ábra**). NMR spektroszkópiával bizonyítottuk, hogy az észter szintézis után kapott epoxid metil-észter ugyanazzal a sztereokémiával rendelkezett, mint a **113b** származék. A reakcióidő és hozamok alapján a vanádium-katalizálta módszerrel dolgoztunk a továbbiakban.



**10. ábra:** Kulcsintermedier **113b** kemo- és sztereoszelektív szintézise

### 3.2.2. 2-Aminometil-1,2,3-triolok szintézise

Az oxirán gyűrűt különböző primer aminokkal nyitottuk fel az aminoalkoholoknál használt sorozatból, kiegészítve további primer és szekunder aminokkal, Lewis sav katalizátor  $\text{LiClO}_4$  jelenlétében (**11. ábra**). A lítium ion koordinációja az epoxid oxigénjéhez feltételezhetően növeli az elektrofil karaktert az amin nukleofil támadásával szemben, így aktiválva a vegyületet a gyűrű felnyílás irányába. Az új aminotriolok szintézise középestől kitűnőig terjedő hozammal játszódott le (**3. Táblázat**). Az *N*-benzilmetilamint kevésbé találtuk hatékonynak a szintézishez, ráadásul a keletkező származék (**114b**) a többi vegyületnél alacsonyabb biológiai aktivitást is mutatott az *in vitro* farmakológiai vizsgálatok során. A **115**-ös primer aminotriol előállításához a **114a** aminotriol benzil csoportját  $\text{Pd/C}$  katalizátor mellett végrehajtott hidrogenolízissel távolítottuk el (**11. ábra**).



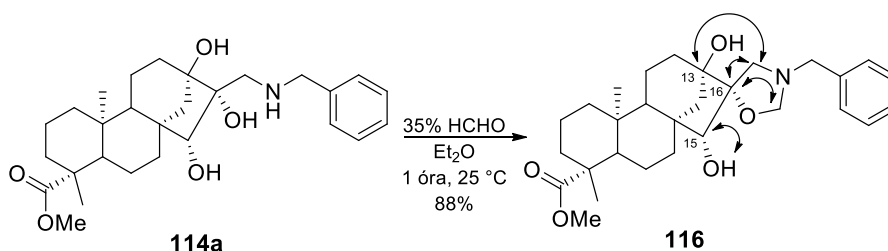
**11. ábra:** Aminotriolok sztereoszelektív szintézise

### 3. Táblázat 2-Aminometil-1,2,3-triolok könyvtára

Sorszám	Vegyület	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Hozam (%)
1	114a	H	benzil	93
2	114b	Me	benzil	45
3	114c	H	4-fluorbenzil	95
4	114d	H	(R)-4-fluor- $\alpha$ -metilbenzil	50
5	114e	H	4-metoxibenzil	96
6	114f	H	(R)- $\alpha$ -metilbenzil	59
7	114g	H	(S)- $\alpha$ -metilbenzil	60
8	114h	H	(R)- $\alpha$ -etilbenzil	80
9	114i	H	(S)- $\alpha$ -etilbenzil	65
10	114j	H	1-naftilmetil	60
11	114k	H	(R)-1-(2-naftil)etil	60
12	114l	H	(S)-1-(2-naftil)etil	55

#### 3.2.3. Oxazolidin származék regioszelektív szintézise

A kutatócsoportunkban talált korábbi kimagasló farmakológiai eredmények alapján a **114a** vegyület heterociklusos származékát formaldehides gyűrűzárással szobahőmérsékleten állítottuk elő, mely reakció a **116**-os számú *spiro*-oxazolidin képződését eredményezte regioszelektíven (**12. ábra**). A szerkezet meghatározása a 2D-NMR spektroszkópiával, a HMBC spektrumban megfigyelt kereszt csatolások tanulmányozásával történt.



**12. ábra:** Aminotriol **114a** regioszelektív gyűrűzárása formaldehiddel

### 3.3. Biológiai hatásvizsgálatok

#### 3.3.1. *In vitro* antiproliferatív aktivitás vizsgálat

Az újonnan szintetizált vegyületek *in vitro* antiproliferatív aktivitását az SZTE Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézettel való együttműködés keretében egy sor

humán, nőgyógyászati daganatos sejtvonalon vizsgáltuk, beleértve a méh (HeLa és SiHa), emlő (MCF-7 és MDA-MB-231) és petefészkek (A2780) rákot. Kiegészítésül a teszteket egészséges NIH/3T3 fibroblasztokon is elvégeztük. A klinikai alkalmazásban lévő daganatellenes hatással bíró ciszplatin szolgált referencia vegyületként. A **98i**, **98j**, **105b** és **105j** 1,3-aminoalkoholok kiemelkedő sejtnövekedést gátló hatást fejtettek ki a legtöbb sejtvonalon, megfigyelhető szelektivitással az MCF-7 sejtekre. A számszerűsített IC<sub>50</sub> értékeket a **4. Táblázat** foglalja össze.

#### 4. Táblázat Kiemelkedő antiproliferatív hatású aminoalkoholok IC<sub>50</sub> értékei

Vegyület	Számított IC <sub>50</sub> értékek (μM)					
	HeLa	SiHa	MCF-7	MDA-MB-231	A2780	NIH/3T3
<b>98i</b>	3.40	6.33	3.88	4.51	4.43	17.44
<b>98j</b>	3.51	5.37	2.47	5.62	4.06	8.70
<b>105b</b>	5.07	4.41	1.59	3.28	4.39	5.15
<b>105j</b>	3.09	5.77	1.04	2.30	3.78	3.71

Az aminotriolok könyvtárából a **114c**, **114e** és **114i** származékok bizonyultak a leghatásosabbnak hasonló szelektivitással az aminoalkoholokhoz. Az analízis igazolta az *N*-benzil funkció nélkülözhetetlen a hatás kifejtéséhez, a *para*-szubsztituált gyűrű és az  $\alpha$ -alkil csoportok előnyösek a szelektivitás szempontjából. A naftil gyűrűk ugyan erős toxicitást mutattak az összes vizsgált sejtvonalon, ezzel együtt azonban bármilyen nemű szelektivitás elveszett.

#### 3.3.2. *In silico* és *in vitro* membrán permeabilitás vizsgálatok

A Budapesti Műszaki Egyetem Kémiai és Környezeti Folyamatmérnöki Tanszékével folytatott együttműködés keretében megvizsgáltuk az újonnan szintetizált aminotriolok fizikai-kémiai tulajdonságait és gyógyszerességét („drug-likeness”). A felszívódás megítélése érdekében a  $pK_a$  értékeket, a topológiai poláris felszín területet (TPSA) és a Lipinski-féle 5-ös szabálynak való megfelelést vizsgáltuk meg. A kinetikai oldhatóság és *in vitro* intesztinális effektív permeabilitás meghatározása intesztin-specifikus párhuzamos mesterséges membrán permeabilitás vizsgálattal történt (PAMPA-GI rendszer). A naftil-szubsztituált vegyületek erős toxikus hatására a gyenge vízdoldhatóság és magas lipofilitás adott magyarázatot, melyből arra következtethetünk, hogy ezen származékok beépülnek a biológiai membránba, ezáltal nemkívánatos hatást kifejtve az egészséges sejtekre is receptorokhoz történő kötődésen keresztül. Figyelembe véve az *in silico* és a mért adatokat,

a fizikai-kémiai sajátosságok alapján **114a** és **114d–g** vegyületek bizonyultak a legmegfelelőbbnek, mivel jó oldhatóság mellett legalább közepes penetrációt mutattak és megfelelnek Lipinski szabályának. Összevetve a farmakológiai eredményekkel **114e** *in vivo* preklinikai vizsgálatra is javasolt.

## Közlemények és előadások

### *Az értekezés alapját képező közlemények*

- I. **Dorottya Bai**, Zsuzsanna Schelz, Dóra Erdős, Anna K. Kiss, Viktória Nagy, István Zupkó, György T. Balogh, Zsolt Szakonyi  
Stereoselective Synthesis and Antiproliferative Activities of Tetrafunctional Diterpene Steviol Derivatives  
*Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, *24*, 1121, IF: 4.9  
DOI: 10.3390/ijms24021121
  
- II. **Dorottya Bai**, Zsuzsanna Schelz, Mária Fanni Boncz, István Zupkó, Zsolt Szakonyi  
Stereoselective Synthesis and Antiproliferative Activity of Steviol-Based Diterpene 1,3-Aminoalcohol Regioisomers  
*Molecules*, **2023**, *28*, 7962, IF: 4.2  
DOI: 10.3390/molecules28247962

### *Az értekezéssel kapcsolatos előadások*

1. **Bai Dorottya**  
*Bi- és tetrafunkciós diterpén szteviol származékok sztereoszelektív szintézise*  
Szegedi Ifjú Kémikusok Támogatásáért Alapítvány előadóülése  
Szeged, 2021. május 25.
  
2. **Bai Dorottya**  
*Bi- és tetrafunkciós diterpén szteviol származékok sztereoszelektív szintézise*  
MTA Szteroid- és Terpenoidkémiai Munkabizottság előadóülése  
Szeged, 2021. december 6.
  
3. **Bai Dorottya**, Zupkó István, Szakonyi Zsolt  
*Bi- és tetrafunkciós diterpén szteviol származékok sztereoszelektív szintézise*  
XXV. Tavasz Szél Konferencia  
Pécs, 2022. május 6-8., poszter
  
4. Zsolt Szakonyi, Dániel Ozsvár, **Dorottya Bai**, Viktória Nagy, István Zupkó  
*Stereoselective Synthesis and Antiproliferative Activity of Steviol and Isosteviol-Based Bi- and Trifunctionalized Diterpenoids*

5. **Bai Dorottya**, Schelz Zsuzsanna, Zupkó István, Balogh György Tibor, Szakonyi Zsolt  
*Antiproliferatív hatású diterpén 1,3-aminoalkoholok és aminotriolok sztereoszelektív szintézise*  
Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium '22  
Herceghalom, 2022. szeptember 19-20.
6. Zsolt Szakonyi, Zein Alabdeen Khdar, **Dorottya Bai**, Dániel Ozsvár  
*Stereoselective synthesis of steviol-, isosteviol-, and allo-gibberellic acid-based bi- and trifunctionalized diterpenes*  
The Polish Pharmaceutical Society Krakow Branch Meeting  
Krakkó, Lengyelország, 2023. május 25.
7. **Bai Dorottya**, Schelz Zsuzsanna, Zupkó István, Szakonyi Zsolt  
*Antiproliferatív hatású ent-beyerán-vázás 1,3-aminoalkoholok sztereoszelektív szintézise*  
Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság előadóülése  
Balatonszemes, 2023. május 31 – június 2.
8. **Dorottya Bai**, Zsuzsanna Schelz, István Zupkó, Zsolt Szakonyi  
*Stereoselective synthesis and antiproliferative activity of bifunctional diterpene steviol derivatives*  
22nd European Symposium on Organic Chemistry  
Ghent, Belgium, 2023 július 9-13., poszter
9. **Dorottya Bai**, **Zein Alabdeen Khdar**, Zsuzsanna Schelz, István Zupkó, Zsolt Szakonyi  
*Diterpene-based aminoalcohols: synthesis and antiproliferative activity*  
EUGLOH Annual Summit 2024  
Szeged, 2024. június 12., poszter