

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Ulozonsav-származékok átalakításai glikozilidén-spiromorfolinonokká és *O*-, *N*- és *S*-glikozidokká Mitsunobu körülmények között**

Kánya Nándor

Témavezető: Dr. Somsák László



DEBRECENI EGYETEM

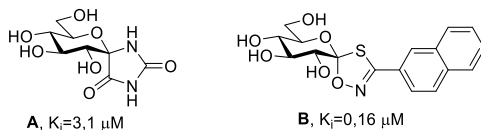
Kémia Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2021.

## 1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A morfolin gyűrű egy rendkívül fontos egység a szerves kémiában, hiszen számtalan természetes és szintetikus bioaktív vegyületben megtalálható. Ezek közül jó néhányat gyógyszerhatóanyagként is alkalmaznak, ezért a morfolinszármazékokkal kapcsolatos szintetikus módszerek szakirodalma óriási. Spiro-gyűrűrendszert tartalmazó variánsokra azonban már lényegesen kevesebb példa található, míg szénhidrát egységet tartalmazó spiro-morfolin származékokból csupán alig néhány képviselő ismert.

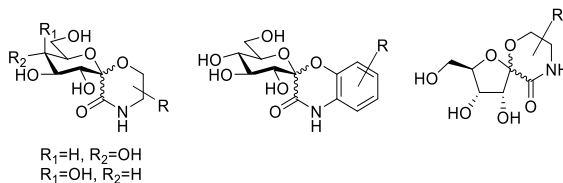
Kutatócsoportunk évtizedek óta foglalkozik monoszacharidok anomer centrumán spiro-gyűrűrendszert tartalmazó származékok, ún. glikozilidén-spiroheterociklusok szintézisével. E vegyületek között számos képviselőt találunk, mely hatékony gátlószerek bizonyult különböző glikoenzimekkel (glikogén-foszforiláz, nátriumfüggő glükóz kotranszporter) szemben. Például az **A** hidantoin 3,1, míg a **B** oxatiazolin 0,16  $\mu\text{M}$ -os gátlási állandóval rendelkezik glikogén-foszforilázra nézve (1. ábra). E származékok közös tulajdonsága, hogy öttagú aglikon gyűrűt tartalmaznak, ugyanakkor hattagú gyűrűt tartalmazó analóg vegyületek előállítására kutatócsoportunk ez idáig kevés kísérletet tett.



**1. ábra:** Példák hatékony glikogén-foszforiláz inhibitorokra

Kutatómunkám során célul tűztem ki új típusú glikozilidén-spiro-morfolinok és spiro-benzoxazinok szintézisének kidolgozását, mely célvegyületek szerkezetét a 2. ábra tartalmazza. A legáltalánosabbnak tekinthető glükó-konfigurációjú monoszacharid egységet tartalmazó termékek mellett néhány morfolinszármazék esetében előállítottam a galaktóz és ribóz egységet tartalmazó analóg célvegyületet

is annak érdekében, hogy az előállított vegyületek biológiai alkalmazhatósága szélesebb körben legyen vizsgálható.



**2. ábra:** A célvegyületek általános szerkezete

A glükóz egységet tartalmazó vegyületeket glikogén-foszforiláz gátlási vizsgálatoknak, a galaktóz-tartalmú termékeket galektinekhez való kötődési vizsgálatoknak, míg a ribózgyűrűvel rendelkező anyagokat adeniloszukcinát szintáz inhibíciós vizsgálatoknak kívánjuk alávetni.

A glikozilidén-spiro-benzoxazin származékok szintézisekor néhány esetben a Mitsunobu reakció alkalmazása volt szükséges, melynek kiterjesztése és általánosítása a doktori dolgozat további célkitűzése. Ketózik anomer centrumán kialakuló, tercier jellegű hidroxil-csoport Mitsunobu körülmények közt végzett szubsztitúciójáról csupán két közlemény található az irodalomban, melyek közül egyik sem foglalkozik N-, S- és C-nukleofilek alkalmazhatóságának vizsgálatával. Ezért célul tűztem ki a **204b**<sup>1</sup> heptulopiranozonsav-észter segítségével történő Mitsunobu-glikozilezések tanulmányozását is.

## **2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek**

Kutatómunkám során a modern szintetikus szerves kémia mikro-, félmikro- és makromódszereit alkalmaztam. A reakciók konverziójának követése vékonyréteg-kromatográfia (VRK) segítségével történt, a termékek izolálásához oszlopkromatográfias tisztítást és/vagy kristályosítást használtam. Az izolált

---

<sup>1</sup>A téziszüzetben a doktori dolgozattal azonos vegyületszámokat alkalmazom.

származékok tisztaságának ellenőrzése szintén VRK alapján, illetve  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumaik alapján történt. Az új vegyületek jellemzéséhez a fizikai állandóikat (olvadáspont, optikai forgatóképesség) határoztam meg, szerkezetüket  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR, valamint tömegspektrumuk alapján igazoltam.

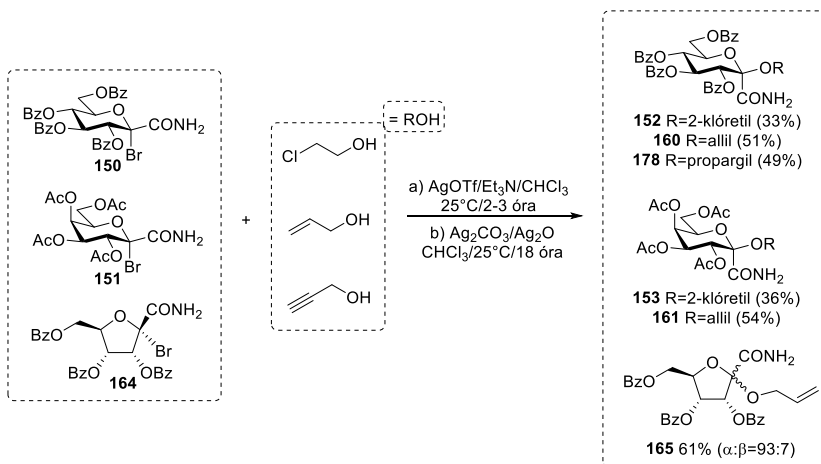
### 3. Új tudományos eredmények

#### 3.1. Glikozilidén-spiro-morfolin típusú származékok előállítása

*Módszert dolgoztunk ki 1',5'-anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-morfolin-3-on (153), 1',5'-anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-5-hidroxi-morfolin-3-on (162), 1',5'-anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-morfolin-3,5-dion (179) és 1',5'-anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',2]-(2H-1,4-oxazin-3[4H]-on (184) típusú vegyületek, illetve néhány esetben ezek galakto- és ribo-konfigurációjú analógjainak előállítására.*

##### 3.1.1. Glikozilidén-spiro-morfolin prekursorok előállítása alifás alkoholok glikozilezésével

Az irodalmi módszerek szerint előállított **150-151**, **164** peracilezett C-(1-brómglikozil-formamid)-okat a szokásos glikozilezési körülmények között klóretanollal, allil- és propargil-alkohollal reagáltattam (3. ábra), melynek során összesen 6 olyan kulcsintermedierhez jutottam (**152-153**, **160-161**, **165**, **178**), melyek a szintézisek későbbi lépéseiben morfolin gyűrű kialakítására lehetnek alkalmasak.

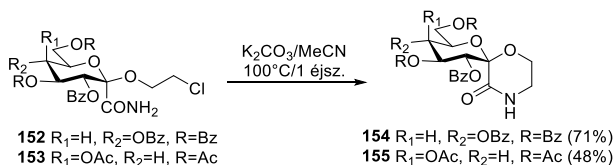


**3. ábra:** Glikozilidén-spiro-morfolin prekursorok előállítása

A reakciók során a piranóz gyűrűt tartalmazó származékok (**152-153**, **160-161**, **178**) esetében kizárólag az  $\alpha$ -anomerek keletkeztek, amit a vegyületek <sup>1</sup>H-NMR spektrumai alapján igazoltunk ismert anomer konfigurációjú referencia vegyületekkel való összehasonlítás útján. A **165** ribóz származék esetében a termék ~7%  $\beta$ -anomert is tartalmazott.

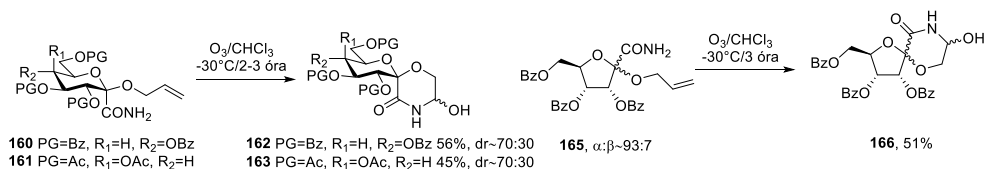
### 3.1.2. A morfolin gyűrű kialakítása: glikozilidén-spiro-morfolin típusú célvegyületek előállítása

A **152-153** peracilezett C-[1-(2-klóretoxi)- $\alpha$ -D-glikopiranozil]-formamidok gyűrűzárási reakcióit a 4. ábrán látható módon valósítottam meg. A morfolin gyűrű viszonylag egyszerűen, kálium-karbonát segítségével kialakítható volt az acetonitriles oldal forralása útján.



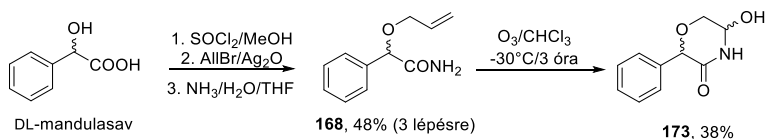
**4. ábra:** Peracilezett C-[1-(2-klóretoxi)- $\alpha$ -D-glikopiranozil]-formamidok gyűrűzárása

A **160-161**, **165** peracilezett C-[1-(2-alliloxi)- $\alpha$ -D-glikozil]-formamidok ozonolízisével előállítottam a **162-163**, **166** 5-hidroxispiro-morfolin származékokat (5. ábra). A reakció során az allil-csoport szén-szén kettős kötésének oxidatív hasadása történik, majd az így keletkező formil-csoport az anomer centrumon lévő amid nitrogén atomjával *in situ* intramolekuláris gyűrűzárási reakciót ad. Ez a lépés nem sztereoselektív, **162-163** esetében a morfolin gyűrűn létrejövő, hemiaminál típusú szénatom a lehetséges diasztereomerek 70-30%-os keverékeként keletkezik, **166** esetében az  $^1\text{H-NMR}$  spektrum komplexitása miatt a 4 lehetséges diasztereomer arányának számítása nem volt lehetséges.



**5. ábra:** Peracilezett C-(1-alliloxi- $\alpha$ -D-glikozil)-formamidok ozonolízise

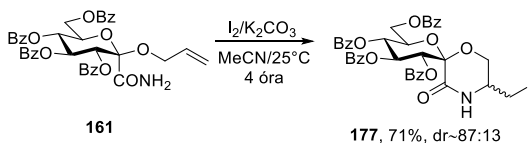
Mivel hasonló morfolinszintézisre nem található példa az irodalomban, ezért a módszer általánosíthatóságát a **168** 2-alliloxi-2-fenilacetamid ozonolízisével demonstráltam, melynek szintézise DL-mandulasavból, 3 lépésben történt (6. ábra).



**6. ábra:** 2-Alliloxi-2-fenilacetamid előállítása és ozonolízise

A **160** peracilezett C-(1-alliloxi- $\alpha$ -D-glükopiranozil)-formamid gyűrűzárási reakcióját elemi jód és kálium-karbonát segítségével is megvalósítottam (7. ábra), melynek során a **177** jódmetil csoportot tartalmazó spiro-morfolin származék

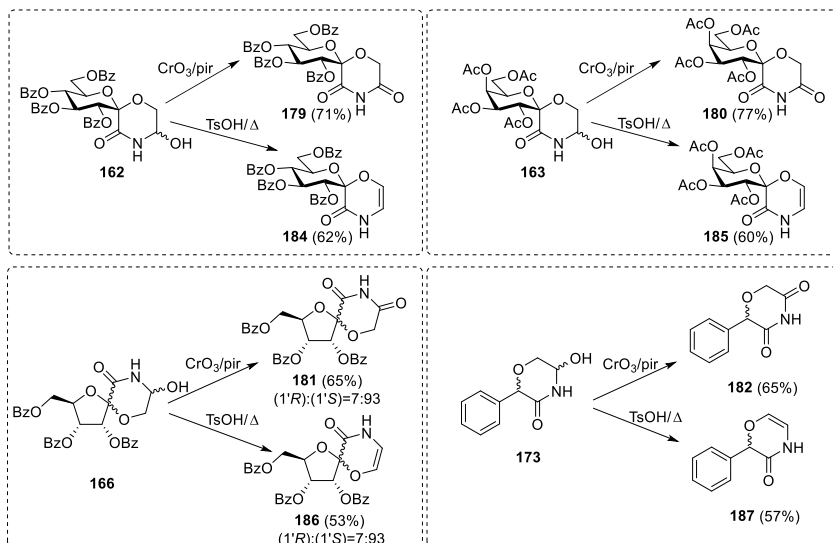
keletkezett. A **178** C-(1-propargiloxi- $\alpha$ -D-glükopiranozil)-formamid gyűrűzárására tett kísérletek sikertelennek bizonyultak.



**7. ábra:** Jódmetil-csoportot tartalmazó spiro-morfolin származék előállítása

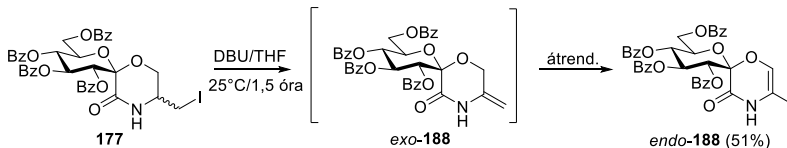
### 3.1.3. Glikozilidén-spiro-morfolin típusú vegyületek továbbalakításai

Célul tűztem ki a **162-163**, **166** 5-hidroxispiro-morfolin típusú vegyületek aglikon gyűrűjén létrejött új sztereogén centrum megszűnésével járó átalakítások megvalósítását, ezáltal sztereoegységes termékek előállítását. Ehhez egyrészt a hidroxil-csoport króm-trioxiddal végzett oxidációját, másrészt savkatalizált vízeliminációját hajtottam végre. Folytatva a szintézis általánosítását, ugyanezen két reakciót a **173** 5-hidroxi-2-fenilmorfolin-3-onnal is elvégeztem (8. ábra).



**8. ábra:** 5-Hidroximorfolin típusú vegyületek továbbalakításai

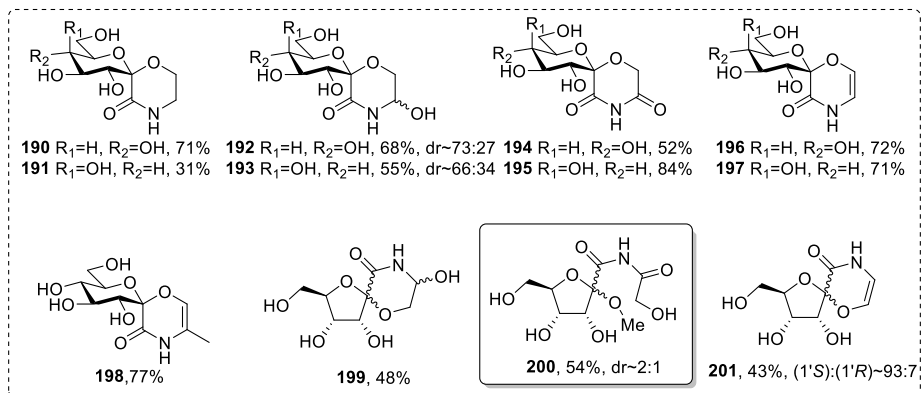
A **177** jódmethyl-spiro-morfolin származék szintén az aglikon gyűrűben sztereogén centrumot tartalmazó vegyület, ezért a sztereoegységes termék kialakítását ezúttal báziskatalizált hidrogén-jodid eliminációval valósítottam meg. A várt exometilén-származék helyett azonban az *endo*-**188** endociklusos kettős kötést tartalmazó származék keletkezését tapasztaltam (9. ábra).



**9. ábra:** A jódmethyl csoport HI-eliminációja

### 3.1.4. Az előállított spiro-vegyületek védőcsoportjainak eltávolítása

Munkám során összesen 12 új glikozilidén-spiro-morfolin származékot állítottam elő. A szintézis utolsó lépéseként az észter típusú védőcsoportok eltávolítását is elvégeztem Zemplén körülmények között. Az így kapott célvegyületek szerkezete a 10. ábrán látható.

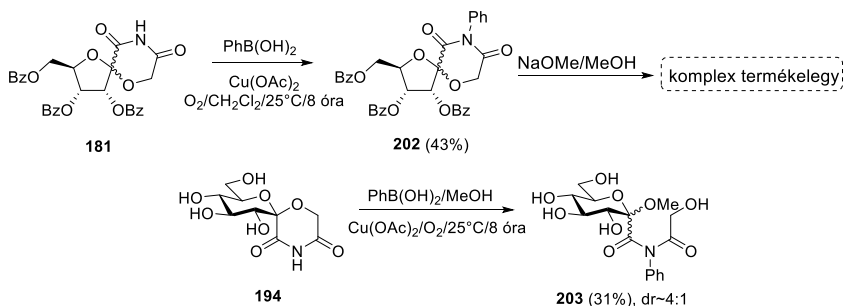


**10. ábra:** A Zemplén-féle dezacilezés után kapott végtermékek

E kísérletek során a termékek oszlopkromatográfiás tisztítása nehézségekbe ütközött, mivel a vegyületek a szilikagélén való áthaladás közben egy metanolmolekula addíciójára voltak hajlamosak. Az esetek többségében ez elkerülhető volt bázikus körülmények (pl. 0,5% trietilamin tartalmú eluens) alkalmazásával, egy vegyület (**200**) esetében azonban semmilyen módszerrel nem tudtam elkerülni az addíciót, így végeredményül 11 különböző glikozilidén-spiro-morfolint sikerült előállítani.

### 3.1.5. A nitrogénatom arilezésére irányuló kísérletek

A **181** ribofuranozilidén-spiro-morfolin-dionból fenilboronsav és réz(II)-acetát segítségével az aglikon gyűrű nitrogénatomjának arilezését sikerrel megvalósítottam, azonban a kapott termék védőcsoportjainak eltávolítása során elválaszthatatlan komplex termékelegy keletkezett. Ezért kísérletet tettem a **194** védőcsoportokat már nem tartalmazó spiro-morfolin *N*-arilezésére is, mely reakció ugyan lejátszódik, de mellette a fentebb leírt metanol addíció is megtörténik az anomer szénatomra (11. ábra).



11. ábra: Kísérletek spiro-morfolin-dionok *N*-arilezésére

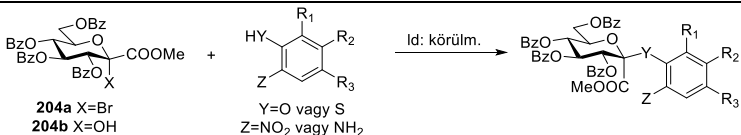
### 3.2. Glikozilidén-spiro-benzoxazin és -benzotiazin típusú származékok előállítása


Módszereket dolgoztunk ki  $1',5'$ -anhidro-*D*-glucitol-spiro-[ $1',2'$ ]-benzo[*b*][ $1,4$ ]-oxazinon (**214-217**) és  $1',5'$ -anhidro-*D*-glucitol-spiro-[ $1',2'$ ]-benzo[*b*][ $1,4$ ]-tiazinon (**222-223**) típusú vegyületek előállítására.

3.2.1. Glikozilidén-spiro-benzoxazinok és -benzotiazinok prekursorainak szintézise fenol- és benzoltiol származékok glikozilezésével

Munkám során összesen 3 új metil *C*-[2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-(2-nitroariloxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil]formiát (**209-211**) és 2 új metil *C*-[2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-(2-nitroarilsulfanil)- $\alpha$ -D-glükopiranozil]formiát (**220-221**) típusú intermedier szintézisét valósítottam meg. Kiindulási anyagként az irodalmi módszerek alapján előállított **204a** és **204b** metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát származékokat alkalmaztam. Az optimális körülmények nagymértékben függtek a reagensek szerkezetétől, az egyes esetekben elért legnagyobb hozamokat produkáló reakciókörülmények összefoglalása az 1. táblázatban látható.

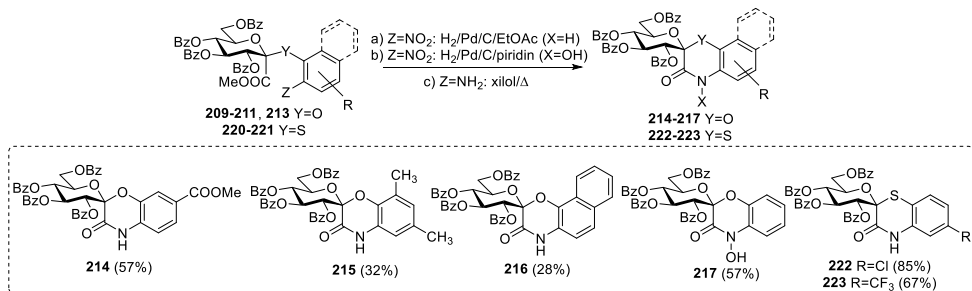
**1. táblázat:** Glikozilidén-spiro-benzoxazin és -benzotiazin prekursorok előállítása

|  <p> <b>204a</b> X=Br<br/> <b>204b</b> X=OH<br/>           Y=O vagy S<br/>           Z=NO<sub>2</sub> vagy NH<sub>2</sub> </p> |    |    |                 |  |  |                                    |
|---|----|----|-----------------|--|--|------------------------------------|
|   | X= | Y= | Z=              | R <sub>1</sub> /R <sub>2</sub> /R <sub>3</sub> | Körülmények  | Termék (hozam)                     |
| 1.  | Br | O  | NO <sub>2</sub> | R <sub>2</sub> =COOMe                          | a) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /aceton/25°C<br>b) AgOTf/Et <sub>3</sub> N/CHCl <sub>3</sub> /25°C | <b>209</b><br>(a: 53%)<br>(b: 60%) |
| 2.  | OH | O  | NO <sub>2</sub> | R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =Me             | DEAD/Ph <sub>3</sub> P/THF/25°C  | <b>210</b> (76%)                   |

|    |    |   |                 |   |  |                  |
|----|----|---|-----------------|---|--|------------------|
| 3. | OH | O | NO <sub>2</sub> | R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> =  | DEAD/Ph <sub>3</sub> P/THF/25°C  | <b>211</b> (87%) |
| 4. | Br | S | NH <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> =Cl  | 1. NaOMe/MeOH+tiol<br>2. <b>204a</b> /aceton/25°C                        | <b>220</b> (59%) |
| 5. | Br | S | NH <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> =CF <sub>3</sub>   | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /aceton/reflux<br>tiol apránként adagolva | <b>221</b> (48%) |

### 3.2.2. Védett glikozilidén-spiro-benzoxazinok és -benzotiazinok előállítása az *O*- és *S*-aril-glikozidok gyűrűzárásával

A fenti 5 kulcsintermedier spirociklizációját a **209-211** nitrocsoportot tartalmazó vegyületek esetén katalitikus hidrogénezéssel végeztem el, melynek során a redukció után a gyűrűzárás is lejátszódott egyedény-reakcióként. A **220-221** aminosoportot tartalmazó prekursorok gyűrűzárása xilolos oldatuk forralásával történt (12. ábra). A korábban előállított **213** metil *C*-[2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-(2-nitrofenoxi)- $\alpha$ -D-glükopiranozil]formiátból kiindulva egy parciális redukcióval járó gyűrűzárást is sikerült kidolgozni, mely egy hidroxámsav típusú spiro-benzoxazin származékot (**217**) eredményezett.



**12. ábra:** Glikozilidén-spiro-benzoxazinok és -benzotiazinok előállítása

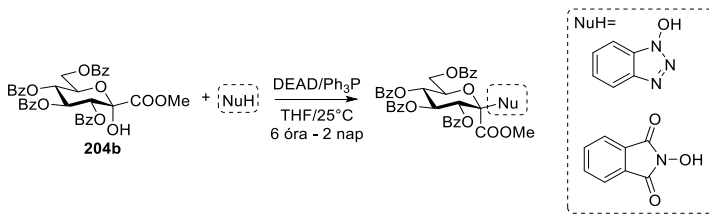
A fenti, 6 új glikozilidén-spirociklus védőcsoportjait Zemplén körülmények között, változó hozamokkal (32-85%) sikerült eltávolítani. Ezek a vegyületek nem voltak hajlamosak a korábban bemutatott metanol addícióval járó gyűrűnyílásra, minden esetben a várakozásoknak megfelelően a védetlen spiro-benzoxazinok és -benzotiazinok keletkeztek.

### 3.3. További glikozilezési reakciók vizsgálata ulozonsavészterekkel Mitsunobu-körülmények között

Tanulmányoztam metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát (**204b**) és metil 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetyl-3,5-didezoxi-D-glicero-D-galakto-2-nonulopiranozonát (**128**) irodalomban példa nélküli Mitsunobu-reakcióinak megvalósíthatóságát különböző *O*-, *N*-, *S*- és *C*-nukleofilek jelenlétében.

#### 3.3.1. Metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát (**204b**) reakciója *O*-nukleofilekkel

Az előzőekben említett két fenolszármazék mellett 10 további *O*-nukleofil jelenlétében kísértem meg a **204b** glükopiranozonsavészter átalakítását Mitsunobu-körülmények között. Ezek közül két kísérlet járt sikerrel (13. ábra), melyből az a következtetés vonható le, hogy a reagensek optimális  $pK_a$ -érték tartománya 5-8 közötti. Magasabb értékkel rendelkező nukleofilek nem elegendően reaktívak, míg a savasabb reakciópartnerek **204b** bomlását okozzák.

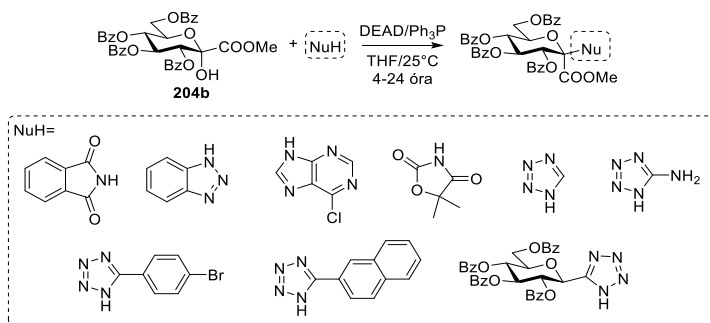


13. ábra: A **204b** hidroxiészter sikeres Mitsunobu-reakciói *O*-nukleofilekkel

#### 3.3.2. Metil *C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-hidroxi- $\beta$ -D-glükopiranozil)formiát (**204b**) reakciója *N*-nukleofilekkel

Mivel a ketózok anomer szénatomján lévő, terciér típusú hidroxil-csoport Mitsunobu-protokoll szerinti szubsztitúciójára nem található irodalmi példa *N*-, *S*- és *C*-nukleofilek jelenlétében, ezért céлом volt a fenti reakció általánosítása ezen

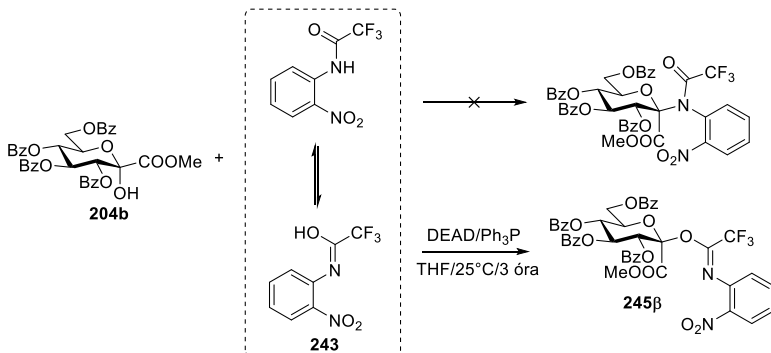
reagensek esetére is. Összesen 20 különböző, 4-12 pK<sub>a</sub> érték tartományba eső N-nukleofil jelenlétében végeztem el a kísérletet, ebből 9 esetben sikerült izolálni a várt N-glikozidokat (14. ábra).



**14. ábra:** A **204b** hidroxiészter sikeres Mitsunobu-reakciói N-nukleofilekkel

Az eredmények alapján megállapítható, hogy a reagens pK<sub>a</sub> értéke 4-8 között ideális, ami konzisztens az O-nukleofilekkel végzett kísérletek esetében tett megfigyeléssel. Egyes reagensek esetében (pl. xantin, húgysav) az optimális pK<sub>a</sub> érték ellenére sem keletkezett a várt termék, ami valószínűsíthetően e reagensek nagy méretéből adódó szterikus okokra vezethető vissza. Érdekes eredményt produkált a tetrazol jelenlétében végzett reakció, ugyanis ebben a kísérletben a gyűrű tautomériája miatt az 1*N*- és 2*N*-szubsztituált termék keletkezése is tapasztalható volt, míg 5-szubsztituált tetrazolok esetén ugyanez nem volt megfigyelhető, kizárólag a 2*N*-glikozil-tetrazolok keletkeztek.

Megleپő eredményt tapasztaltam a **243** 2-nitrotrifluoracetanilid jelenlétében végzett kísérletben is. Ez a vegyület ugyanis nem a várt N-nukleofilként, hanem tautomer alakjának köszönhetően O-nukleofilként viselkedett, a reakcióban a **245b** trifluoracetimidát típusú O-glikozid keletkezett (15. ábra). A trifluoracetimidátok fontos glikozil-donorok a szénhidrátkémiában, melyek trifluoracetamidok Mitsunobu-reakciójával való előállítására nem található irodalmi példa, így ezen eredményeknek tulajdonítható szintetikus jelentőség.



**15. ábra:** A **204b** hidroxiészter reakciója 2-nitrotrifluoracetaniliddel (**243**)

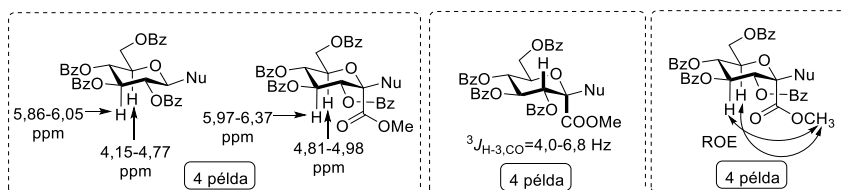
### 3.3.3. Metil C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-hidroxi-β-D-glükopiranozil)formiát (**204b**) reakciója S- és C-nukleofilekkel

A **204b** glükopiranozonsavésztert 3 S-nukleofillal és 10 C-nukleofillel is megkíséréltem a megfelelő S- illetve C-glikoziddá alakítani Mitsunobu körülmények között. Ezek közül azonban csak benzoltiol esetében tudtam izolálni a várt terméket (**246**), a többi nukleofil magas pK<sub>a</sub> értéke miatt, illetve egyes esetekben feltételezhetően szterikus okokból nem volt alkalmas reakciópartner. Ezekben a kísérletekben a **212** glikál származék keletkezett fő termékként.

### 3.3.4. A termékek anomer konfigurációjának igazolása

Kísérleteim során összesen 14 új, az anomer centrumon különböző nukleofilekkel szubsztituált glükopiranozonsavészter típusú vegyületet izoláltam, melyek minden esetben sztereoegységesegek voltak, a belépő nukleofil minden vegyületben ekvatoriális állású. Ennek igazolása háromféle NMR-spektroszkópiai módszer segítségével történt (16. ábra). Egyrészt, négy Mitsunobu-terméket (**232-233**, **235**, **246**) olyan irodalmi referencia vegyületekkel hasonlítottam össze, mely az általam izolált vegyületekkel analóg szerkezetű, de nem tartalmaz metoxikarbonil-csoportot. E vegyületepárok H-4 és H-6 helyzetű protonjainak kémiai eltolódása a karbonil-csoport

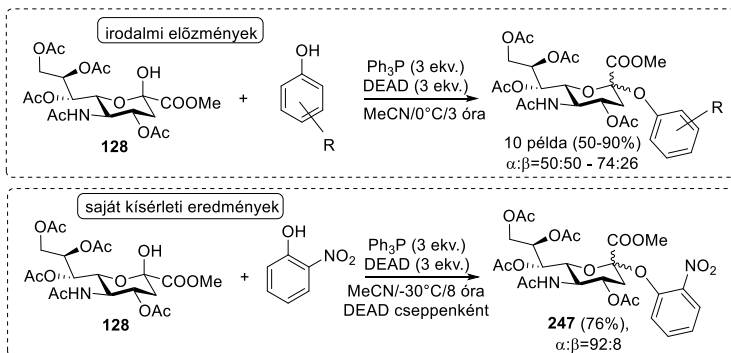
jelenlététől függően lényegesen eltérő értékeket vesz fel, mely eltérés nem lenne megfigyelhető ekvatoriális állású karbonil-csoport esetén. Másrészt, négy további vegyületben (**233-234**, **237**, **238b**) a H-3 proton és a C-1 karbonil-szénatom közötti csatolási állandó értékét is meghatároztuk HSQMBC-NMR technika segítségével, mely minden esetben megfelelt az axiális állású metoxikarbonil-csoport esetén várható értéknek ( $J \geq 4,0$  Hz). Végül, ugyanezen négy példavegyület esetében (**233-234**, **237**, **238b**) 1D-ROESY NMR módszer segítségével az észter metilcsoportja, illetve H-4 és H-6 között fennálló ROE-effektust is sikerült detektálni, mely ugyancsak annak axiális állását igazolja.



**16. ábra:** Mitsunobu-termékek anomerkonfigurációjának igazolása

### 3.3.5. Metil 5-acetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-acetil-3,5-didezoxi-D-glicero-D-galacto-2-nonulo-piranozonát (**128**) Mitsunobu-reakciói

A **204b** glükopiranozonsavészter mellett **128** szintén egy anomer centrumán tercier típusú hidroxil-csoportot tartalmazó monoszacharid, melynek Mitsunobu-reakcióit szintén vizsgálni kívántam. Elsőként az irodalomban már ismert kísérletek reprodukcióját kíséreltem meg, azonban ezek során kizárólag a **249** glikál származékot tudtam izolálni. A reakció optimalizálása során azonban sikerült olyan körülményeket találni, melyek amellet, hogy a várt terméket eredményezték, az irodalomban leírt anomer szelektivitást is pozitívan befolyásolták (17. ábra).



**17. ábra:** A **128** neuraminsavészter Mitsunobu-reakciójának optimalizálása

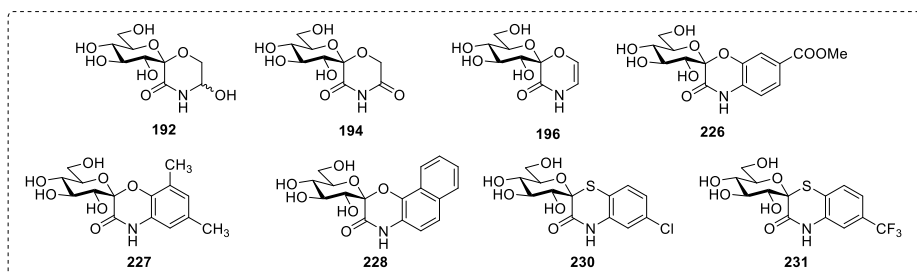
A **128** neuraminsavésztert ez után összesen 9 nukleofil jelenlétében kísértem meg Mitsunobu-szubsztitúciónak alávetni, azonban a várt termék csak a benzotriazol alkalmazásakor keletkezett, míg a többi kísérletben a **249** glikál származék volt a fő termék. Ennek egy lehetséges magyarázata lehet a 3-dezoxicukrok nagyobb hajlama a glikálképzésre, és/vagy a gyűrű szterikus viszonyainak eltérő volta **204b**-hez képest. Megállapítható tehát, hogy ulozonsavészterek Mitsunobu-reakcióinak sikere nagy mértékben függ a kiindulási anyagként használt szubsztát szerkezetétől, illetve fontos paraméter a reagens  $pK_a$  értéke.

### 3.4. Biológiai vizsgálatok

*Az előállított glikozilidén-spiro-morfolinok, -spiro-benzoxazinok és -spiro-benzotiazinok közül néhány modellvegyületet választottunk ki, melyeket együttműködések keretei között vizsgáltak partnereink. Glükóz egységet tartalmazó vegyületek esetében glikogén-foszforiláz gátlásra, galaktóz alapú molekuláinkat galektinekhez való kötődésre, míg a ribóz alapú spirociklusokat a közeljövőben adeniloszukcinát szintáz inhibícióra irányuló vizsgálatoknak vetnek alá.*

### 3.4.1. Nyúl vázizomból izolált glikogén-foszforiláz (RMGPb) gátlási vizsgálatok

Az újonnan előállított glükozilidén-spiro-morfolinok közül 3 vegyületet (**192**, **194**, **196**), míg a glükozilidén-spiro-benzoxazinok és -benzotiazinok közül mind az 5 új képviselőt (18. ábra) Dr. Docsa Tibor és csoportja nyúl vázizomból izolált glikogén-foszforiláz (RMGPb) gátlási vizsgálatoknak vetett alá a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében. A vegyületek azonban mindössze 0-28% közötti enzimgátlási értékeket mutattak 625  $\mu\text{M}$  koncentráció esetén, mely lényegesen alulmarad a csoportunkban korábban előállított vegyületekhez képest. Tekintettel arra, hogy  $K_{di}$  illetve  $IC_{50}$  értéket csak olyan anyagok esetében célszerű mérni, melyek gátlási értéke közel 100% 625 $\mu\text{M}$ -nál, így ezek meghatározása nem történt meg.



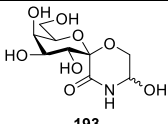
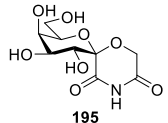
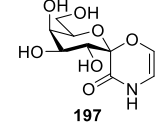
**18. ábra:** RMGPb gátlási vizsgálatokra bocsátott vegyületek szerkezete

### 3.4.2. Galektinekhez való kötődési vizsgálatok

A galaktóz egységet tartalmazó glükozilidén-spiro-morfolinok közül 3 vegyületet (**193**, **195**, **197**) küldtünk el a svédországi Lund University kutatócsoportjának, ahol Dr. Ulf Nilsson és munkatársai háromféle galektinre nézve végeztek kötődési vizsgálatokat. Az eredményeket a 2. táblázat foglalja össze. A mérések alapján megállapítható, hogy a galaktozilidén-spiro-morfolin típusú vegyületsalád képviselői nem hatékony inhibitorai a galektineknek, hiszen a  $K_{di}$

értékek több nagyságrenddel nagyobbak adódtak a jelenleg ismert galektin gátló vegyületekhez képest.

**2. táblázat:** galaktozilidén-spiro-morfolinok kötődési vizsgálatainak eredményei ( $K_{di}$  értékek,  $\mu M$ )

|  | Galektin-1 | Galektin-3 | Galektin-8N |
|--|------------|------------|-------------|
|  <p>193</p> | 1359       | nem gátol  | 6578        |
|  <p>195</p> | 1414       | 4482       | 5620        |
|  <p>197</p> | 1798       | 4999       | 6479        |

A ribóz egységet tartalmazó vegyületeket a Varsói Egyetemen Dr. Agnieszka Bzowska kutatócsoportjában fogják vizsgálni adeniloszukcinát-szintáz inhibíciós kísérletekben. Pozitív eredmények esetén az anyagok potenciálisan *Helicobacter pylori* ellenes szerként lehetnek alkalmazhatóak, azonban ezen kutatások eredményei ezen doktori disszertáció beadásakor még nem ismertek.

#### 4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

Annak ellenére, hogy az előállított új típusú glikozilidén-spiro-vegyületek nem bizonyultak hatékonyak az általunk választott biológiai vizsgálatokban, a kutatómunka szintetikus szerves kémiai szempontból számos újdonságot tartalmaz, melyek a későbbiekben hasznosak lehetnek.

Új, az irodalomban ismeretlen gyűrűzárási stratégiát dolgoztunk ki 2-alliloxi-amid típusú vegyületek ozonolízisével történő morfolinszintézisre. Ez a reakció a jövőben számos morfolin egységet tartalmazó célvegyület előállításához hasznos eszköznek bizonyulhat, így akár új bioaktív vegyületek totálszintéziséhez is segítséget nyújthat.

Széleskörű vizsgálatot végeztünk az irodalomban ez idáig kevésbé tanulmányozott ulopiranozonsavészterek anomer centrumán található, tercier típusú hidroxil-csoport Mitsunobu-körülmények között végrehajtott szubsztitúciójára. Ez a reakció esetlegesen alkalmazást nyerhet az anomer centrumon szubsztituált nukleozidok, vagy nukleozid-analógok szintézisében, melyek biológiai és orvosi szempontból fontos vegyületcsaládnak tekinthetők.

Szintén ugyanennek a kísérletsorozatnak köszönhető a szénhidrátkémiában fontos glikozil-donornak tekinthető *O*-glikozil-trifluoracetimidátokhoz vezető új szintézisút felfedezése, melyhez az anomer centrumon szabad hidroxil-csoportot tartalmazó szénhidrát és egy trihaloacetamid típusú reagens Mitsunobu-körülmények között végzett reakciója volt szükséges.

A ribozilidén-spiro-morfolinokkal végzendő adeniloszukcinát-szintáz gátlási vizsgálatok pozitív eredményei esetén ezek a vegyületek – esetleges szerkezet-hatás összefüggési vizsgálatokat és a szerkezet optimalizálását követően – potenciálisan *Helicobacter pylori* fertőzés ellen lehet alkalmazható.



Nyilvántartási szám: DEENK/383/2021.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kánya Nándor  
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10054572

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Kánya, N.**, Kun, S., Batta, G., Somsák, L.: Glycosylation with ulosonates under Mitsunobu conditions: scope and limitations.  
*New J. Chem.* 44 (34), 14463-14476, 2020. ISSN: 1144-0546.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D0NJ03044A>  
IF: 3.591
2. Kun, S., **Kánya, N.**, Galó, N., Páhi, A., Mándi, A., Kurtán, T., Makleit, P., Veres, S., Sipos, Á., Docsa, T., Somsák, L.: Glucopyranosylidene-spiro-benzo[b][1,4]oxazinones and -benzo[b][1,4]thiazinones: Synthesis and Investigation of Their Effects on Glycogen Phosphorylase and Plant Growth Inhibition.  
*J. Agric. Food Chem.* 67 (24), 6884-6891, 2019. ISSN: 0021-8561.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.9b00443>  
IF: 4.192





### További közlemények

#### Idegen nyelvű, külföldi könyvrészletek (1)

3. Kašáková, M., Bertolotti, B., Moravcová, J., Dong, L., Rousset, A., Vidal, S., **Kánya, N.**: 3-(2,3,4-Tri-O-acetyl- $\alpha$ -L-fucopyranosyl)-prop-1-ene.  
In: Carbohydrate Chemistry. Ed.: Paul Kosma, Tanja M. Wrodnigg, Arnold Stütz, CRC Press, Boca Raton, 153-163, 2021, (Proven Synthetic Methods ; 5.) ISBN: 9780815367888

#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (1)

4. Rapi, Z., Ozohanics, O., Tóth, G., Bakó, P., Höfler, L., Nemcsok, T., **Kánya, N.**, Keglevich, G.:  
Syntheses and complexing ability of  $\alpha$ -d-gluco- and  $\alpha$ -d-xylofuranoside-based lariat ethers.  
*J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 85 (1-2), 19-32, 2016. ISSN: 1388-3127.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10847-016-0601-8>  
IF: 1.095

**A közlő folyóiratok összesített impact faktora: 8,878**

**A közlő folyóiratok összesített impact faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
7,783**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.07.12.



## **Konferencia részvételek**

### ***Előadások***

1. S. Kun, **N. Kány**, N. Galó, A. Mándi, P. Makleit, Sz. Veres, T. Kurtán, L. Somsák: Glucopyranosylidene-spiro- benzo[b][1,4]oxazinones and -benzo[b][1,4]thiazinones: synthesis, CD and biological studies, Annual meeting of the Working Committee for Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences; Mátraháza, 2017.
2. **N. Kány**, S. Kun, L. Somsák: A study for the application of the Mitsunobu-reaction on a heptulopyranosonic ester, International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, Mátrafüred, 2019.
3. **Kány N.**, Kun S., Somsák L.: Glikozilidén-spiro-morfolinok szintézise, MTA Szénhidrát-, Nukleinsav- és Antibiotikumkémiai Munkabizottság online ülése és szakmai előadónapja, 2021. 06. 14.
4. **Kány N.**, Rapi Zs., Ozohanics O., Tóth G., Bakó P.: Glükofuranozid alapú koronaéterek szintézise és alkalmazása, XXXVIII. Szegedi Kémiai Előadói Napok (előadás), Absztrakt: Konferencia Füzet Kiadvány 230-233. oldal, 2015.

### ***Poszterek***

5. Kun S., Szabó E. K., **Kány N.**, Galó N., Páhi A., Mándi A., Kurtán T., Somsák L.: Glükopiranozilidén spirociklusok öt- és hattagú heterogyűrűvel: szintézis, CD vizsgálatok és glikogén-foszfóriláz gátlás, MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2017. június 19-21. P-27, Absztrakt: 67. oldal.

6. S. Kun, K. E. Szabó, N. **Kányva, N.** Galó, A. Páhi, A. Mándi, T. Kurtán, L. Somsák: Glucopyranosylidene-spirocycles with five and six membered heterorings: synthesis, CD studies and inhibition of glycogen phosphorylase, 19th European Carbohydrate Symposium, Barcelona, Spain, 2017. July 2-6., P32, Book of abstracts p. 323.
7. **Kányva N.**, Kun S., Somsák L.: Heptulopiranozonsav-észterek átalakításai Mitsunobu-reakcióval, I. FKF Szimpózium Debrecen, Absztrakt kiadvány 84. old., 2019.
8. Sándor Kun, **Nándor Kányva**, Nóra Magos, László Somsák: Novel Bis-C,C-Glycosyl Derivatives: C-glycosides of Heptulosonic acids and their Spirocyclisation, 20th European Carbohydrate Symposium, Leiden, The Netherlands, 2019. 06.30. - 07. 04. (P119)
9. **Nándor Kányva**, Sándor Kun, László Somsák: Modifications of Heptulopyranosonic Acid Esters Using the Mitsunobu-reaction, 20th European Carbohydrate Symposium, Leiden, The Netherlands, 2019. 06. 30 - 07. 04. (P164)
10. Tóth G., Ozoholics O., Rapi Zs., **Kányva N.**, Bakó P., Vékey K., Drahos L.: Lariát-éterek komplexképző tulajdonságainak vizsgálata és felhasználási lehetőségei, XXI. Bolyai Konferencia 2016.
11. G. Tóth, O. Ozoholics, Zs. Rapi, P. Bakó, **N. Kányva**, K. Vékey, L. Drahos: Synthesis of sugar-based crown ethers and investigation of complexing abilities with mass spectroscopy, XIII. „Students for Students” International Conference of Students and Young Scientists, 2016

