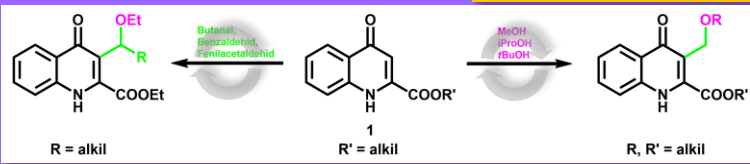


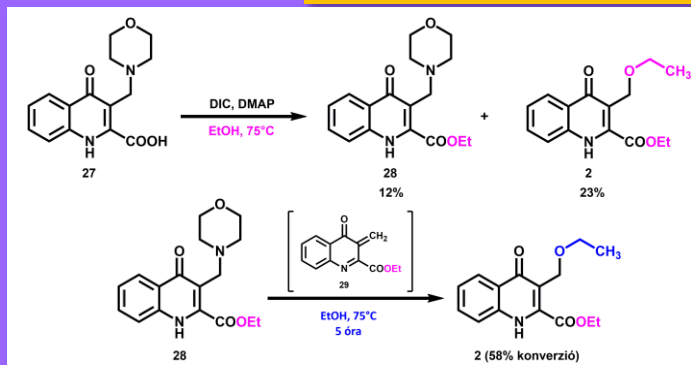
6

Jelenlegi kutatásunk



5

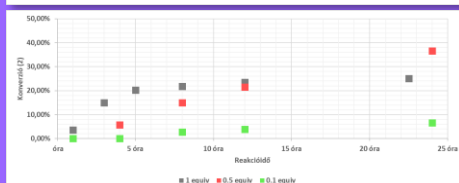
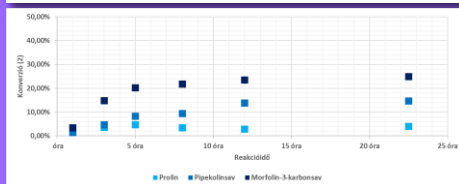
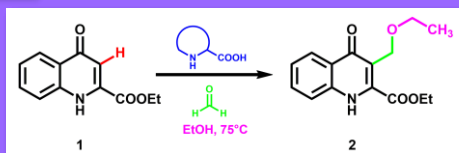
Alkoximetileződés mechanizmusának felderítése



Analóg reakciók elvégzése alapján közvetve bizonyítottuk, hogy 2 aminosavkatalitikus szintézise egy instabil aminosav-Mannich típusú köztitermék kialakulásán keresztül történhet.

4

A kinurénsav C-3 átalakítása további primer, szekunder és kétértékű aminosavakkal



Maximális, elért konverzió (2)	5 ekvivalencia-viszonya
6,5%	0.1
36,5%	0.5
25,0%	1

Vegyületszám	N-alkil aminosav	Maximális konverzió (2)
3	Alanin	4,10%
4	Piropirolidin-2-ecetsav	14,77%
5	Morfolin-3-karbonsav	25,02% (17% ^a)

A 2 termék mennyisége az 1 ekvivalens (S)-morfolin-3-karbonsav (5) alkalmazása esetén volt a legmagasabb. Alacsonyabb konverzió volt elérhető 1.0 ekvivalens D-piropirolidin-2-ecetsav (4) vagy L-prolin (3) alkalmazásakor.

Az optimális aminosav ekvivalencia 0,5, ami 36,5% konverziót eredményezett.

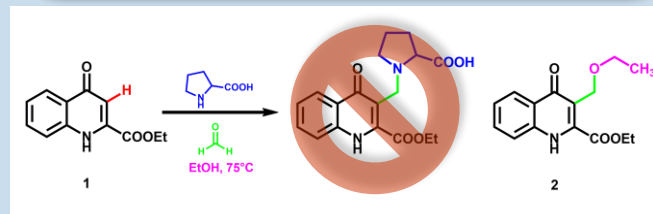
1

Kutatási előzmények

Kutatómunkánk során, csoporton belüli korábbi kutatásokat alapul véve megkíséreltük a kinurénsav etilészterének (1) módosított Mannich-reakcióba vitelét L-prolinnal. A reakcióval új ikerionos, aminosavkarakterű C-3 szubsztituált vegyületcsalád kiépítését céloztuk meg.¹⁻⁴

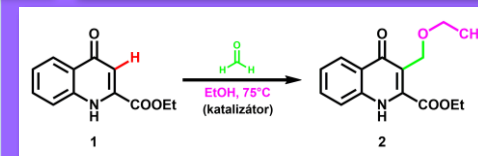
A reakciótermékek izolálása során rávilágítottunk, hogy nem aminometilezés történt, hanem az etanol oldószer beépülésével egy nem kationos centrumot tartalmazó étervegyület épült ki (2).

- Zádori, D.; Nyíri, G.; Szőnyi, A.; Szatmári, I.; Fülöp, F.; Toldi, J.; Freund, F. T.; Vécsei, L.; Klivényi, P. *J. Neural. Transm.* 2011, 118, 865.
- Zádori, D.; Veres, G.; Szalárdy, L.; Klivényi, P.; Toldi, J.; Vécsei, L. *J. Alzheimers Dis.* 2014, 42, 177.
- Greco, R.; Demartini, C.; Zanaboni, A. M.; Redavide, E.; Pampalona, S.; Toldi, J.; Fülöp, F.; Blandini, F.; Nappi, G.; Sandrini, G.; Vécsei, L.; Tassorelli, C. *Cephalalgia* 2017, 37, 1272.
- Fejes-Szabó, A.; Bohár, Z.; Vámos, E.; Nagy-Grócz, G.; Tar, L.; Veres, G.; Zádori, D.; Szentirmai, M.; Tajti, J.; Szatmári, I.; Fülöp, F.; Toldi, J.; Párdutz, Á.; Vécsei, L. *J. Neural. Transm.* 2014, 7, 725.



2

Szükséges-e az aminosav jellegű N-segédnukleofil?

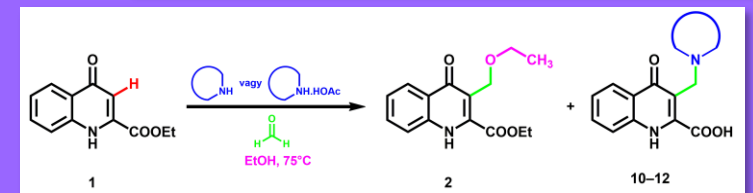


Vegyületszám	Katalizátor
6	Et ₃ N gyenge bázis
7	NaOEt erős bázis
8	HOAc gyenge szerves sav
9	p TSA erős szerves sav

Tapasztalataink szerint szükséges lehet egy Mannich-köztitermék kialakító N-nukleofil. Katalizátormentes környezetben és 6-9 katalizátorok jelenlétében a 2 etoximetilezett termék nem alakult ki, MW-reaktorban 100-120 °C reakciókörülmények esetén sem.

3

Már ismert Mannich-reakciók EtOH közegű végrehajtásánál kialakul-e a 2 termék?



N-nukleofil	Vegyületszám
13	13
14	14
15	15

Maximális konverzió	Mannich-termék	C3-Etoximetilezett termék (2)
10	10	74,59% ^a , 0,00%
11	11	98,04% ^a , 0,00%
12	12	92,25% ^a , 3,77% ^b

^a22,5 óra reakcióidő után; ^b8 óra reakcióidő után

Morfolin nukleofil esetén mérhető mennyiségben kialakul a 2 étervegyület. Feltételezhetően az O-atom jelenléte vagy az alacsonyabb bázicitás okozza.

Szükséges-e az aminosav jellegű N-segédnukleofil vagy elég-e a gyenge savas környezet?

N-nukleofil	Vegyületszám
16	16
17	17
18	18

Maximális konverzió	Mannich-termék	C3-Etoximetilezett termék (2)
10	10	55-56%, 2,81% (3 óra)
11	11	32-33%, 4,26% (5 óra)
12	12	55-60%, 19,64% (9 óra)

Tapasztalataink szerint a gyenge savas környezet csak részben felel a 2 termék kialakulásáért.