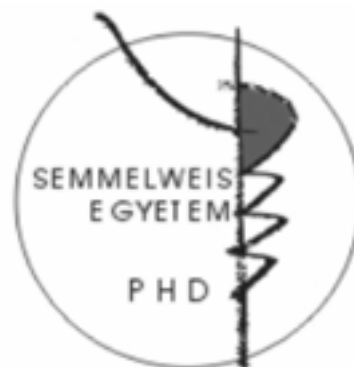


# Ciklohexán alapú molekuláris triskelionok szintézise és jellemzése

Doktori tézisek

**dr. Neumajer Gábor**

Semmelweis Egyetem  
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Noszál Béla, DSc, egyetemi tanár

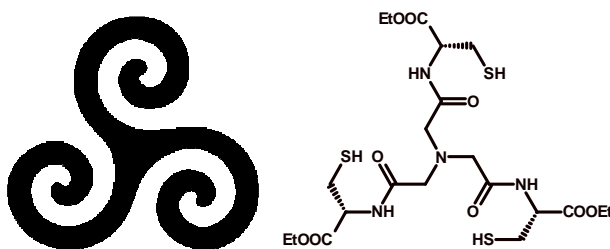
Hivatalos bírálók: Dr. Dibó Gábor, PhD, egyetemi docens  
Dr. Tétényi Péter, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kalász Huba, PhD, egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Krajsovszky Gábor, PhD, egyetemi docens  
Dr. Perjési Pál, PhD, egyetemi tanár

Budapest  
2015

## Bevezetés

Az utóbbi két évtizedben nagy érdeklődést keltettek a receptorszerű ionkötő – különösen a szimmetrikus szerkezetű, többfogú ligandumként működő – kis molekulák. Mutatja ezt az elmúlt években szintetizált  $C_3$ -szimmetrikus szerkezetek – „molekuláris triskelionok” – nagy száma.



Munkánk során ezek változatosságának növelésére, számának bővítésére és tulajdonságaik részletesebb megismerésére tettünk kísérletet. Kutatásunk elsősorban a szerves szintézisre fókuszált, a molekulák lehetséges konformációis, ionkötő viselkedését – a szerkezetigazoláson túl – egy-egy kiragadott szempont (pl. protonálódás, réz(I)-kötés) alapján vizsgáltuk.

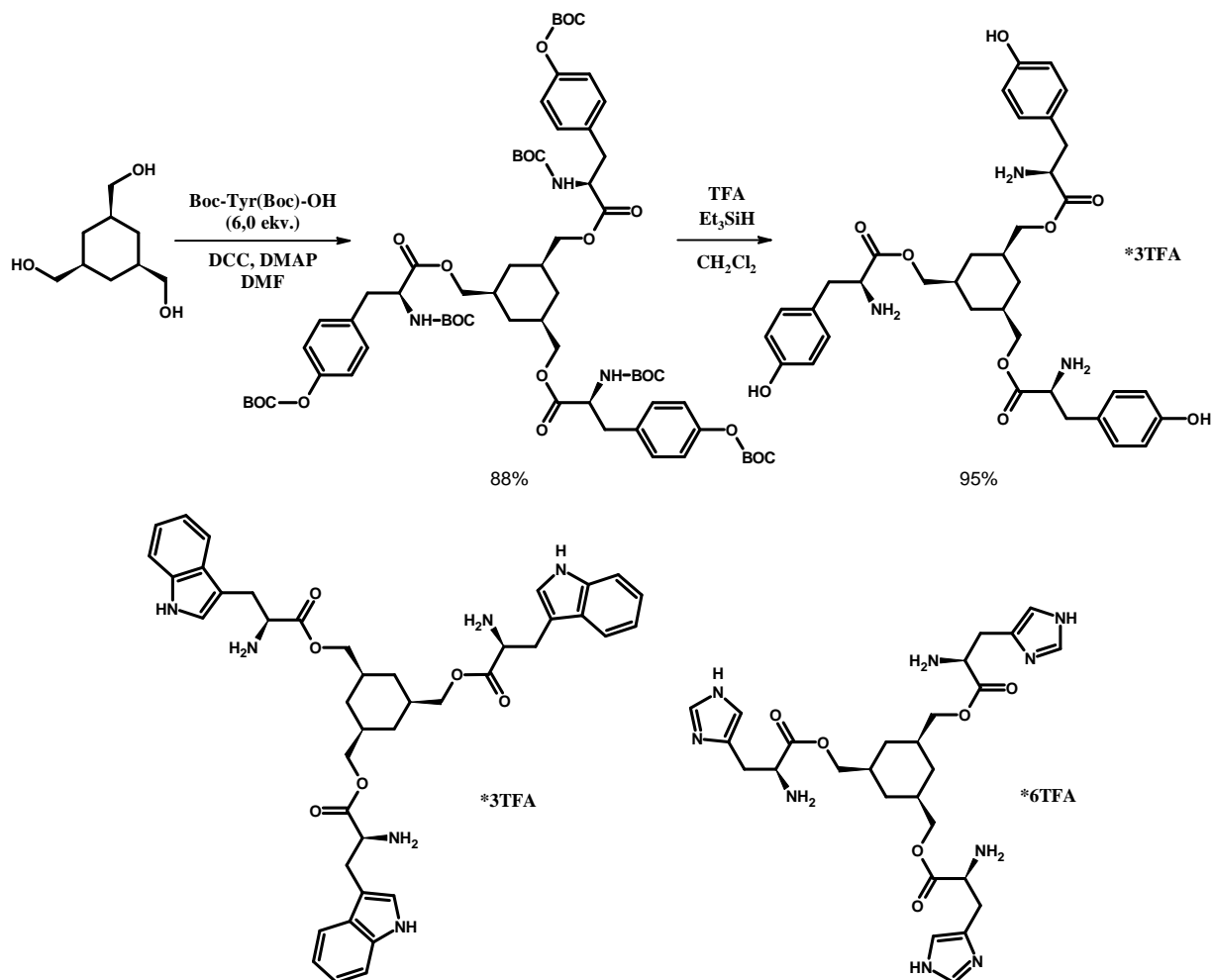
## Célkitűzések

Kiindulási célunk egy olyan, korábban publikált ionkötő  $C_3$ -szimmetrikus vegyület reprodukciója és vizsgálata volt, amely egy ciklohexán-trimetanol maggal és az azt észtereszítő három tirozin karral rendelkezik. A vegyület érdekességét pH-függő konformációváltása adta: adott pH-tartományban „zárt” konformációt vett fel. A pH-tartomány módosítása és hasonló konformációs tulajdonságok reményében rokon származékok előállítását is terveztük a „karok” más aminosavakra történő cseréjével. A kapott vegyületek pontosabb protonálódási tulajdonságainak feltérképezése érdekében az adott aminosavakkal egyszeresen és kétszeresen szubsztituált származékokat is előállítottunk.

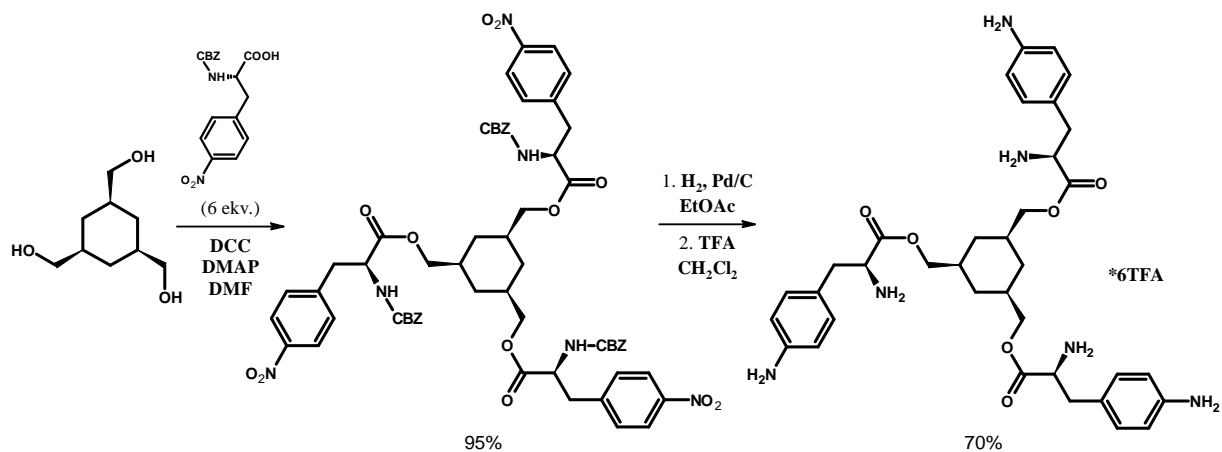
További potenciálisan ionkötő szimmetrikus háromkarú molekulák szintézisét az észterképzés megfordításával, ciklohexán-trikarbonsavból kiindulva kívántuk megvalósítani. Különös tekintettel voltunk a szerkezetek tervezésénél az ionkötésre alkalmas funkciók beépítésére is. Figyelmünket egyre inkább a heterociklusos származékok, főleg – jól ismert ionkötő tulajdonságaik alapján – az 1,2,3-triazolok felé irányítottuk. Az így kapott végtermékek szerkezetének részletes igazolására, ionkötő tulajdonságaik vizsgálatára is hangsúlyt fektettünk.

## Módszerek

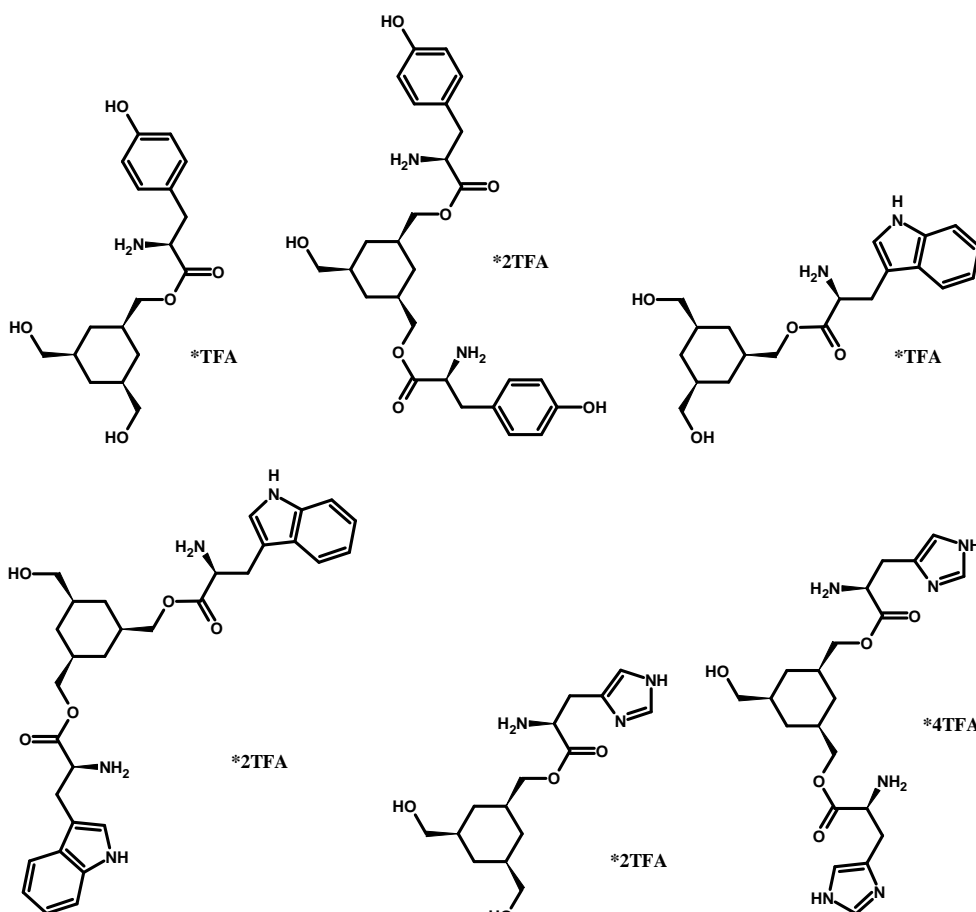
Ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trimetanolt észteresítettünk irodalmi eljárás alapján *tert*-butoxikarbinil-csoporttal védett tirozinnal, triptofánnal és hisztidinnel diciklohexilkarbodiimid és 4-(dimetilamino)piridin jelenlétében. Oszlopkromatográfiás tisztítás után a védőcsoportokat trifluorecetsavval távolítottuk el, így a végtermékeket trifluoracetát sóként kaptuk.

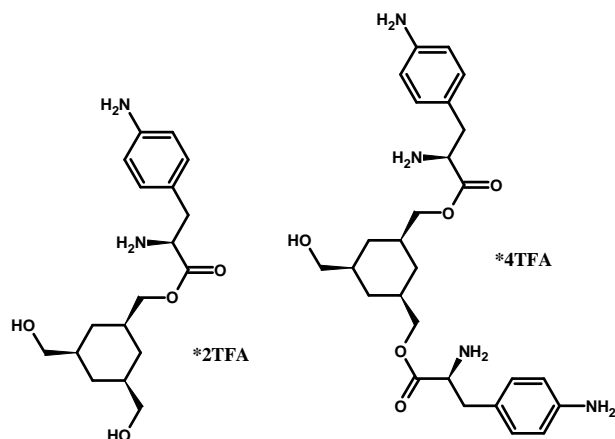


A *p*-amino-fenilalanin származék előállításához benziloxikarbonil-csoporttal védett *p*-nitrofenilalanint használtunk az észteresítéshez. A védőcsoport eltávolításához használt katalitikus hidrogénezés egyúttal a nitrocsoportot is redukálta aminocsoporttá; a kapott termék bomlékonysága miatt abból trifluoracetát sót képeztünk.

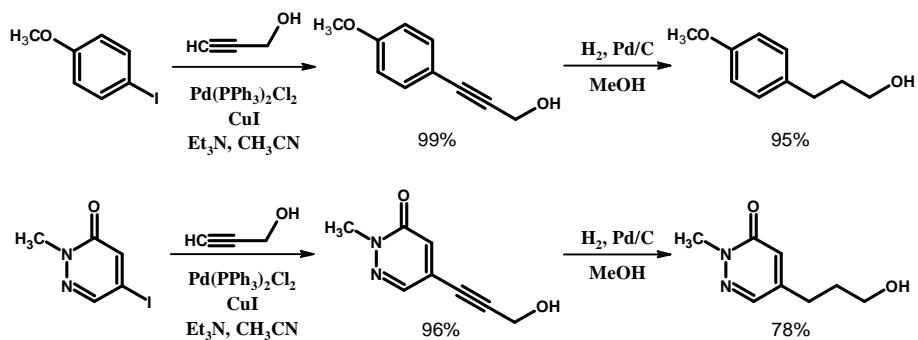


Előállítottuk a különböző aminosavakkal egyszeresen és kétszeresen szubsztituált származékokat is. Ez esetben az észteresítési reakciókat 2 ekvivalens védett aminosavval végeztük, a kapott, védett aminosavakkal egyszeresen és kétszeresen szubsztituált származékok keverékét oszlopkromatográfiával elválasztottuk, majd az előzőekhez hasonlóan a védőcsoportokat eltávolítottuk, trifluoracetát sót képeztünk.

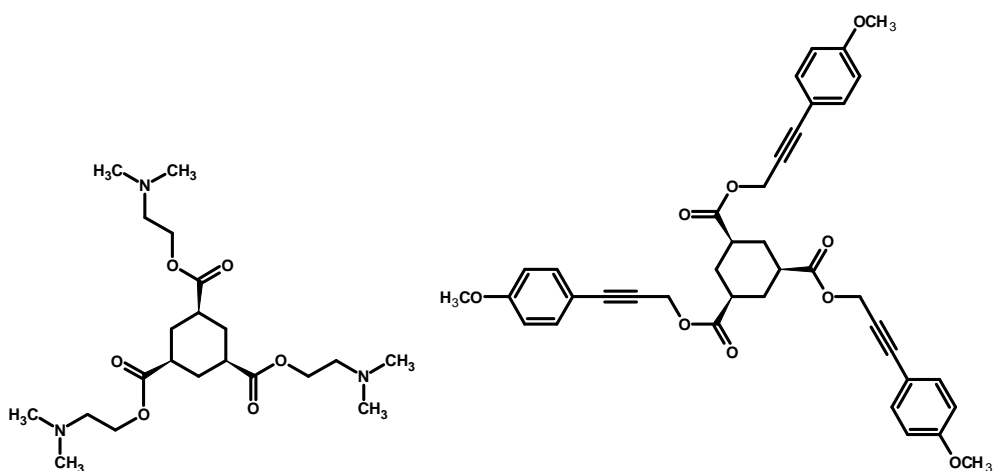


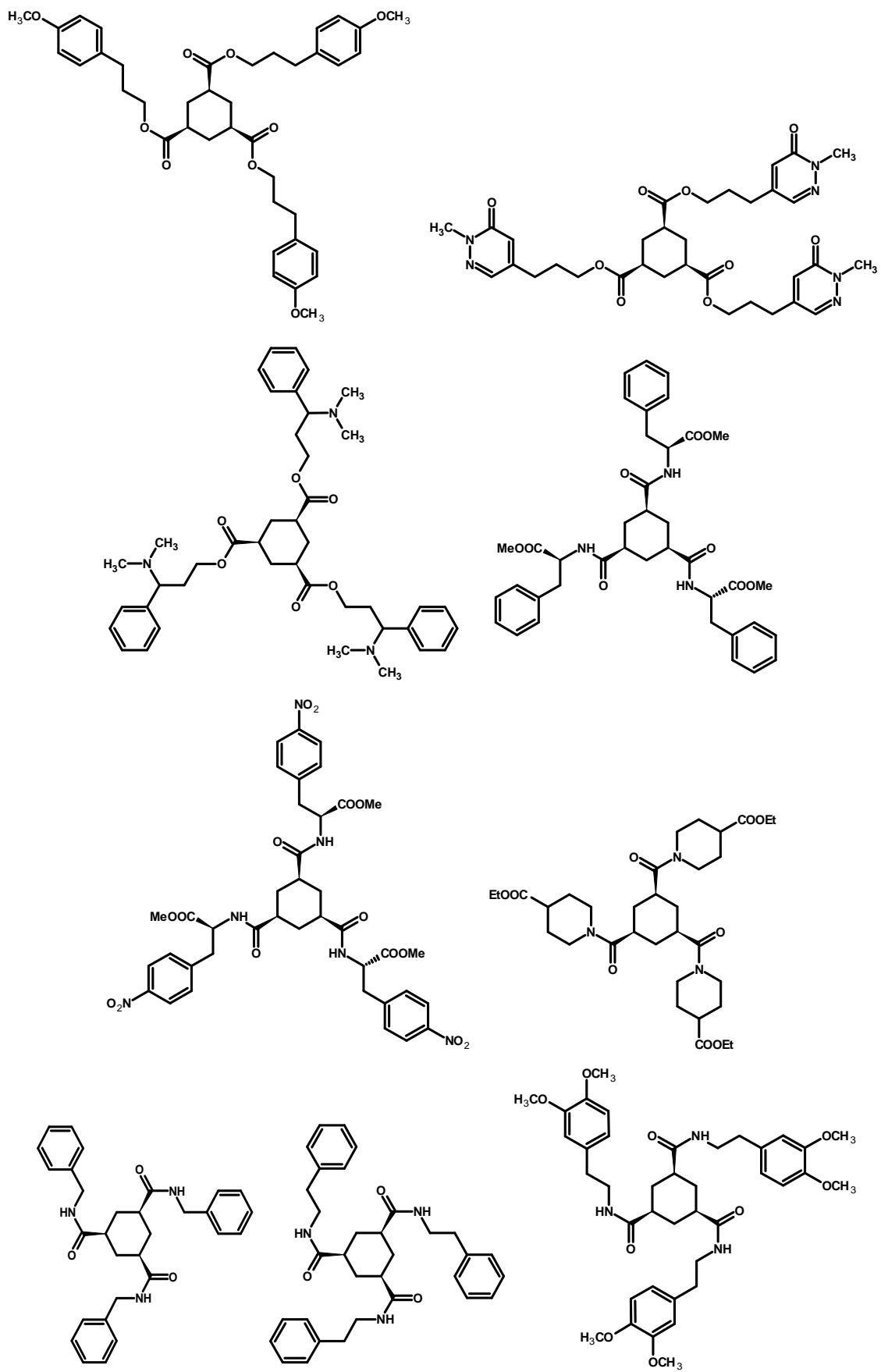


További származékok előállításához Sonogashira-reakcióban, és azt követő katalitikus hidrogénezéssel különböző telítetlen és telített alkoholokat állítottunk elő jódanizolból és 5-jód-2metilpiridazin-3(2*H*)-onból; egyúttal vizsgáltuk az oldószer hatását a Sonogashira-reakcióra.

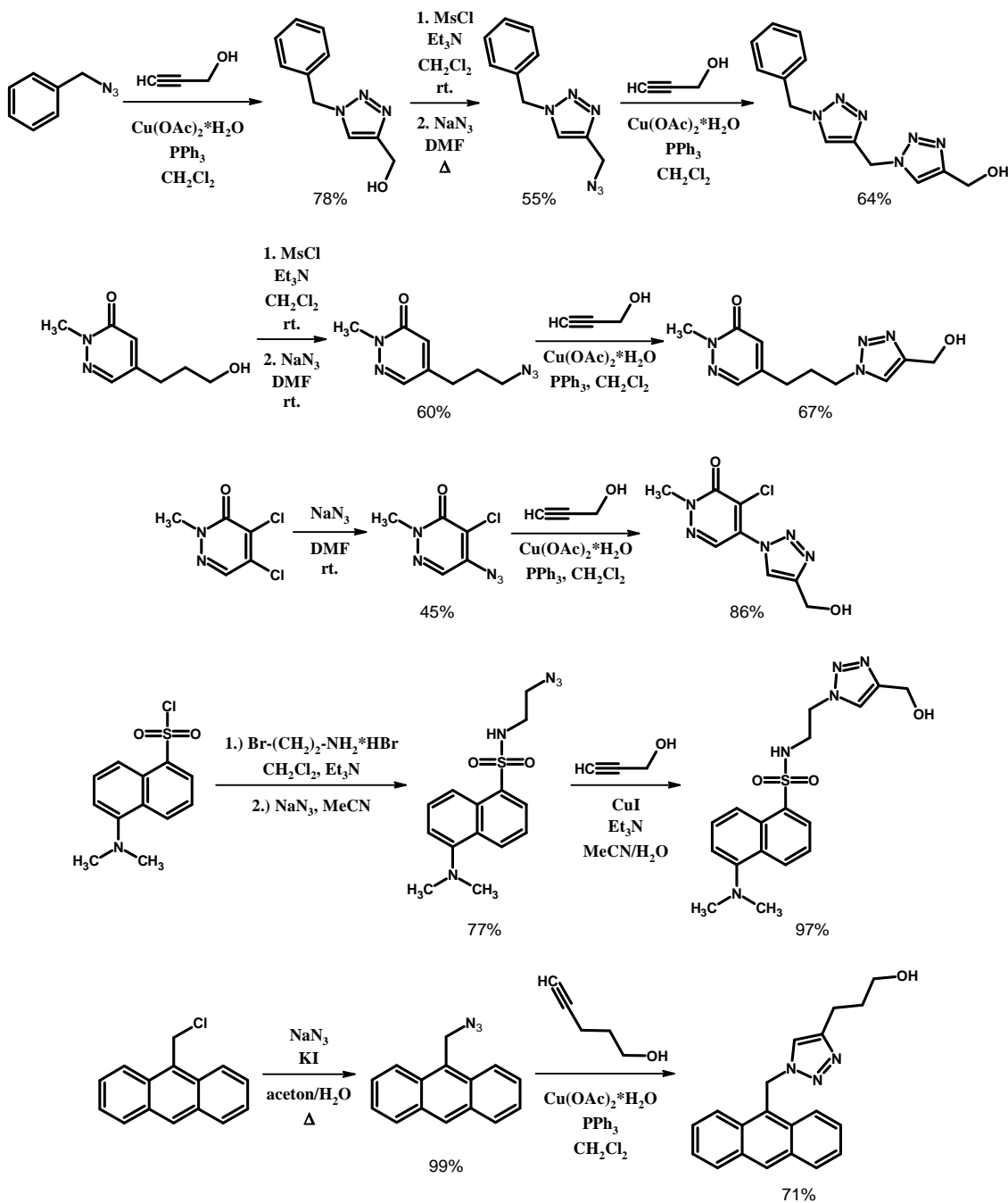


Az észterképzés megfordításával, ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsavat észteresítettünk (savkloridon keresztül) különböző, rendelkezésre álló vagy korábban előállított alkohollal, ill. aminnal.

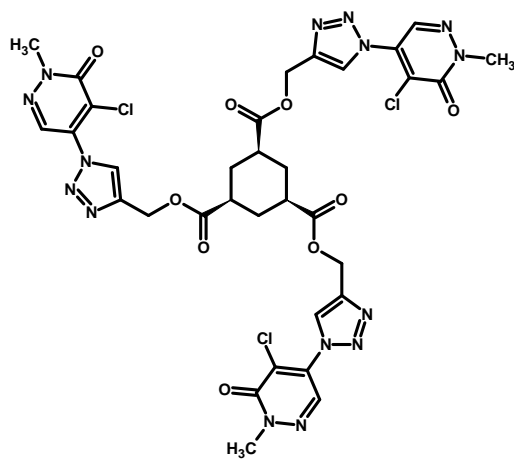
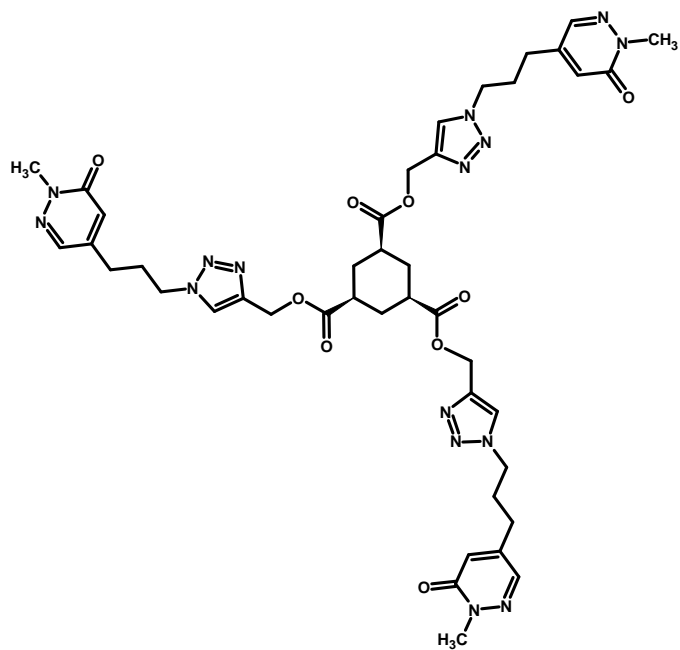
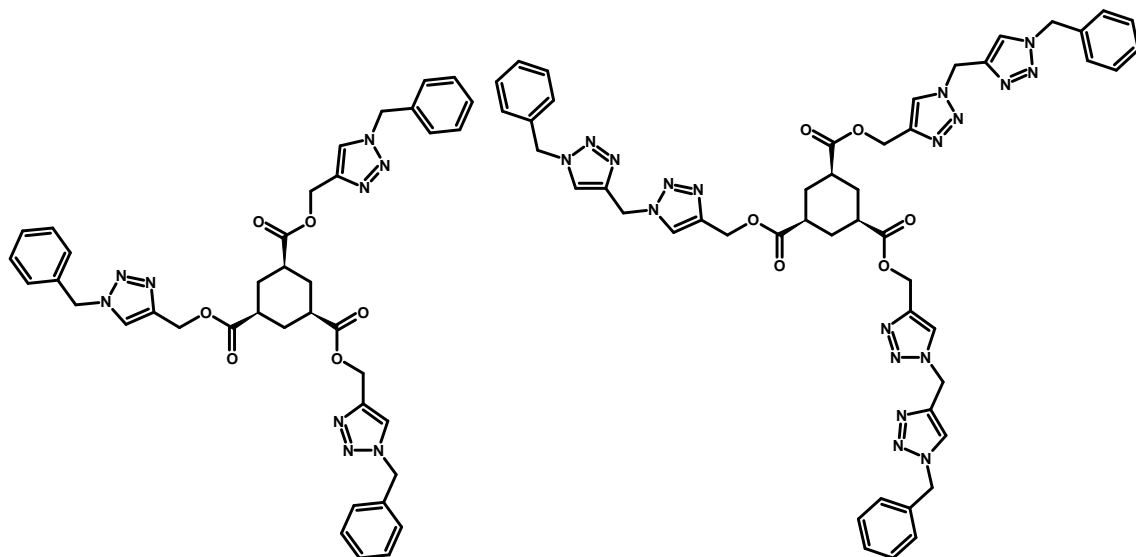




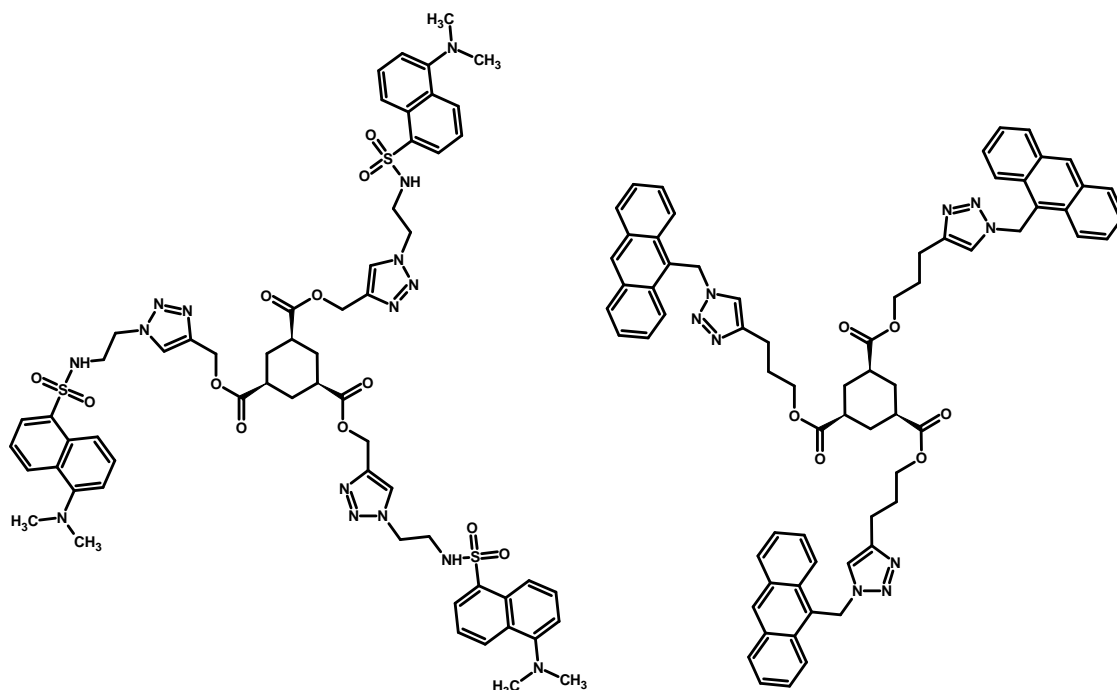
A kapott savamidok oldhatósági problémái miatt a triazol származékok előállításánál csak alkoholok ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsavhoz való kapcsolásánál maradtunk. Az ehhez szükséges triazol-alkoholokat először egy azid és terminális alkin reakciójával, réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddícióban (CuAAC) állítottuk elő.



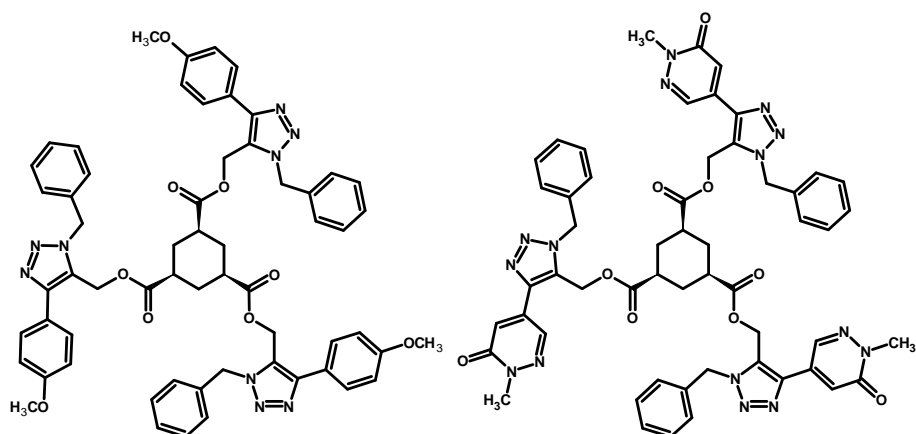
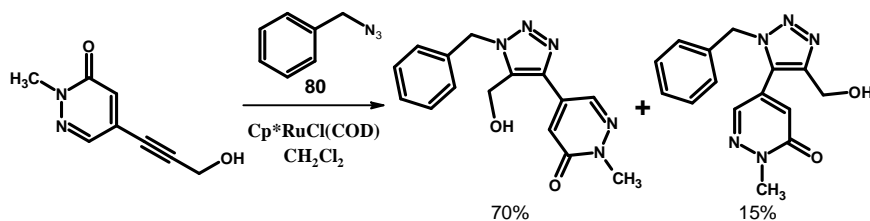
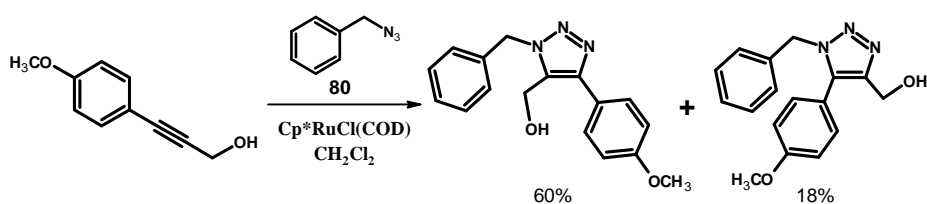
Ciklohexán-trikarbonsavat a kapott triazol-alkoholokkal észterestve jutottunk a várt  $\text{C}_3$ -szimmetrikus triazolszármazékokhoz.







A Sonogashira-reakcióban kapott belső alkinekből ruténium(II)-katalizált azid-alkin cikloaddíciós reakcióban (RuAAC) benzil-aziddal képeztünk 1,4,5-triszubsztituált triazol-alkoholokat. A reakciókban a két lehetséges regioizomer keverékét kaptuk, tisztítás után a fő termékeket alakítottuk ciklohexán-trikarbonsavval C<sub>3</sub>-szimmetrikus végtermékké.



## Eredmények

$^1\text{H}$  NMR-pH titrálással meghatároztuk a triszubsztituált aminosav származékok és a tirozinnal, valamint *p*-amino-fenilalaninnal egyszeresen és kétszeresen szubsztituált származékok  $\log K$  értékeit. (A tritriptofán származék a titrálás körülményei között nem oldódott detektálható mértékben.)

Vegyület	$\log K_1$	$\log K_2$
3xTyr	10,12±0,01	7,11±0,01
2xTyr	10,04±0,01	7,17±0,01
1xTyr	9,90±0,01	7,22±0,01
3x <i>p</i> AmPhe	7,19±0,01	3,90±0,01
2x <i>p</i> AmPhe	7,24±0,01	3,99±0,01
1x <i>p</i> AmPhe	7,31±0,01	4,12±0,01
3xHis	7,19±0,01	5,06±0,01
3xTrp	N/A	N/A

A  $\text{C}_3$ -szimmetrikus triazol származékok réz(I)-kötését vizsgáltuk háromféle módszerrel. Egy modell CuAAC reakcióban ligandumként alkalmazva különböző oldószerekben követtük az átalakulás mértékét. Ezen konverzió növekedéséből következtettünk a hozzáadott triazol származék réz(I)-kötő képességére. Vizsgáltuk a réz(I) hatását a molekulák  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumára, illetve tömegspektrometriás mérést is végeztünk velük réz(I) jelenlétében. A vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy a  $\text{C}_3$ -szimmetrikus triazol származékok 1:1 arányban komplexet képeznek réz(I)-gyel, és a szimmetrikus szerkezet szükséges a stabil komplex kialakulásához.

## Következtetések

A szerves szintetikus munkánk során előállítottunk 27 új  $\text{C}_3$ -szimmetrikus vegyület mellett 8 új aminosav és 12 új triazol-alkohol származékot. Feltérképeztük az aminosav származékok protonálódási tulajdonságait, vizsgáltuk és igazoltuk modell CuAAC reakcióban, NMR-rel és MS-sel 6 triazol végtermék réz(I)-kötését is. A vegyületek szerkezetét 1D és 2D NMR-technikákkal és HRMS-sel igazoltuk.

## Saját publikációk jegyzéke

### A dolgozat témájában megjelent közlemények:

Neumajer, G.; Sohajda, T.; Darcsi, A.; Tóth, G.; Szente, L.; Noszál, B.; Béni, Sz. (2012) Chiral recognition of dapoxetine enantiomers with methylated-gamma-cyclodextrin: A validated capillary electrophoresis method. *J Pharm Biomed Anal*, 62: 42-47. *IF: 2,947*

Neumajer, G.; Tóth, G.; Béni, Sz.; Noszál, B. (2014) Novel ion-binding C3 symmetric tripodal triazoles: synthesis and characterization. *Cent Eur J Chem*, 12: 115-125. *IF: 1,329 (2013)*

### Egyéb közlemények:

Monsieurs, K.; Tapolcsányi, P.; Loones, K. T. J.; Neumajer, G.; De Ridder, D.; Goubitz, K.; Lemièrre, G. L. F.; Dommissie, R. A.; Mátyus, P.; Maes, B. U. W. (2007) Is samoquasine A indeed benzo[*f*]phthalazin-4(3*H*)-one? Unambiguous, straightforward synthesis of benzo[*f*]phthalazin-4(3*H*)-one and its regioisomer benzo[*f*]phthalazin-1(2*H*)-one. *Tetrahedron*, 63: 3870-3881. *IF: 2,869*

Béni, Sz.; Sohajda, T.; Neumajer, G.; Iványi, R.; Szente, L.; Noszál, B. (2010) Separation and characterization of modified pregabalins in terms of cyclodextrin complexation, using capillary electrophoresis and nuclear magnetic resonance. *J Pharm Biomed Anal*, 51: 842-852. *IF: 2,733*

Gaywood, A. P.; Hill, L.; Imam, S. H.; McNab, H.; Neumajer, G.; O'Neill, W. J.; Mátyus, P.: (2010) Cyclisation reactions of some pyridazinylimidoylketenes. *New J Chem*, 34: 236-242. *IF: 2,631*

Fejós, I.; Neumajer, G.; Béni, Sz.; Jankovics, P.: (2014) Qualitative and quantitative analysis of PDE-5 inhibitors in counterfeit medicines and dietary supplements by HPLC–UV using sildenafil as a sole reference. *J Pharm Biomed Anal*, 98: 327-333. *IF: 2,829 (2013)*