DOI:10.14753/SE.2016.1856

Ciklohexán alapú molekuláris triskelionok szintézise és jellemzése

Doktori értekezés

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

DOI:10.14753/SE.2016.1856

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke 4

2. Bevezetés, irodalmi áttekintés 6

2.1. C_3-szimmetrikus vegyületek 7

2.2. Az 1,2,3-triazolok előállítása, click-reakció 11

2.2.1. Az 1,2,3-triazolok szerkezete, jelentősége 11

2.2.2. Az 1,2,3-triazolok előállítása - termikus módszerek 11

2.2.3. Click-reakció 12

2.2.4. Réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció (CuAAC) 13

2.2.5. A CuAAC további útja, hatékonyabb réz(I)-katalizátorok keresése 16

2.2.6. Ruténium(II)-katalizált azid-alkin cikloaddíció (RuAAC) 23

2.3. Kísérletes munkánk közvetlen irodalmi kiindulópontjai 28

2.3.1. C_3-szimmetrikus aminosav származékok 28

2.3.2. Irodalmi C_3 triazol származékok 28

2.3.3. Dapoxetin 29

2.3.4. Sonogashira-reakció alkalmazása piridazinon belső alkinek képzésére 29

3. Célkitűzések 31

4. Módszerek (Kísérleti rész) 32

4.1. Aminosav származékok 32

4.2. További C_3-vegyületek 49

4.2.1. Savklorid-képzéssel 49

4.2.2. „Fordított” észterek, savamidok előállítása ciklohexán-trikarbonsav (19) savkloridjából (52) 50

4.3. Triazol származékok 58

4.3.1. CuAAC reakciók 58

4.3.2. Általános RuAAC előirat 105, 106, 108, 110 és 111 előállításasára 63

4.3.3. Az észteresítések általános előirata 82, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 107, 109, 112 és 115 előállításához 66

5. Eredmények 77

5.1. Aminosav származékok - szintézis 77

5.2. További C_3-vegyületek előállítása, modell reakciók 83

5.2.1. Ciklohexán-trimetanol (20) észteresítése savkloriddal 83

5.2.2. „Fordított” észterek előállítása ciklohexán-trikarbonsav (19) savkloridjából (52) 83

DOI:10.14753/SE.2016.1856

5.2.3. C_3 savamidok előállítása ... 88
5.3. Triazol származékok előállítása ... 91
5.3.1. Réz(I)-katalízis ... 91
5.3.2. Ruténium(II)-katalízis ... 98
6. Megbeszélés ... 102
6.1. Aminosav származékok ... 102
6.1.1. A protonspektrumok időbeli változásai és a jelek kettőződése ... 102
6.1.2. Protonálódási tulajdonságok ... 104
6.1.3. Nikkel(II)-kötés vizsgálata NMR spektroszkópiával ... 106
6.2. A C_3 triazol végtermékek réz(I)-kötő képességének vizsgálata ... 108
7. Következtetések ... 113
8. Összefoglalás ... 115
9. Summary ... 116
10. Irodalomjegyzék ... 117
11. Saját publikációk jegyzéke ... 126
12. Köszönetnyilvánítás ... 127

DOI:10.14753/SE.2016.1856

1. Rövidítések jegyzéke

AAC: azid-alkin cikloaddíció

AgAAC: ezüst(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció

Bn: benzilcsoport

Boc *vagy* BOC: *terc*-butoxikarbonil-(védő)csoport

BuLi: butil-lítium

Cbz *vagy* CBZ *vagy* Z: benziloxikarbonil- (karboxibenzil-) (védő)csoport

CbzCl: benziloxikarbonil-klorid (benzil-klórformiát)

COD: ciklooktadién

Cp*: pentametil-ciklopentadienil

Cp: ciklopentadienil

CuAAC: réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció

DCC: *N*,*N'*-diciklohexil-karbodiimid

DCM: diklórmetán, CH_2Cl_2

DIEA vagy DIPEA: *N*,*N*-diizopropil-etil-amin

DMAP: 4-(dimetilamino)piridin

DMF: *N*,*N*-dimetilformamid

DMSO: dimetil-szulfoxid

ekv.: ekvivalens

Et_3N: trietil-amin

Fp.: forráspont

HRMS: nagy felbontású tömegspektrometria

LAH: lítium-alumínium-hidrid, $LiAlH_4$

MeCN: acetonitril

MeOH: metanol

Ms: mezil- (metánszulfonil-) csoport (pl. MsCl: mezil-klorid)

MS: tömegspektrometria

NBD: norbornadién

NMO: *N*-metilmorfolin-*N*-oxid

NMR: mágneses magrezonancia

Op.: olvadáspont

Pd/C: palládium aktív szénen (katalizátor, 5% vagy 10% Pd tartalommal)

Ph_3P: trifenilfoszfán (IUPAC név), trifenilfoszfin

rt.: szobahőmérséklet (room temperature)

RuAAC: ruténium(II)-katalizált azid-alkin cikloaddíció

TBTA: trisz(benziltriazolilmetil)amin

TFA: trifluorecetsav, CF_3COOH

THF: tetrahidrofurán

TMP: 2,2,6,6-tetrametilpiperidin

Ts: tozil- (*p*-toluolszulfonil-) csoport (pl. TsCl: tozil-klorid)

TTTA: trisz(*terc*-butil-1*H*-1,2,3-triazolil)metil))amin

VRK: vékonyréteg kromatográfia

2. Bevezetés, irodalmi áttekintés

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 konformációs, ionkötő viselkedését – a szerkezetigazoláson túl – egy-egy kiragadott szempont (pl. protonálódás, réz(I)-kötés) alapján vizsgáltuk.

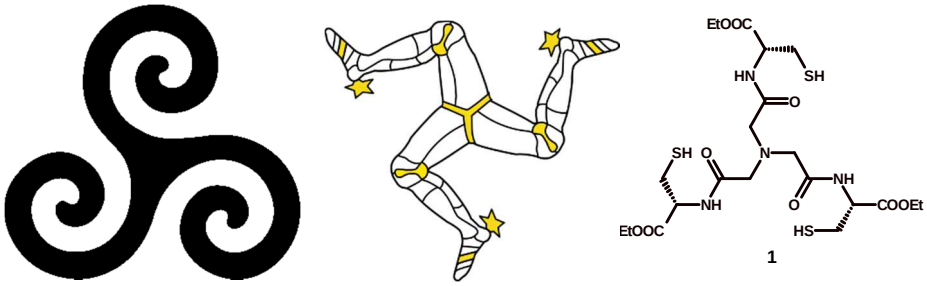
Kiindulási célunk egy olyan, korábban publikált ionkötő C_3-szimmetrikus vegyület (**13**) reprodukciója és vizsgálata volt, amely egy ciklohexán-trimetanol (**20**) maggal és az azt észteresítő három tirozin „karral” rendelkezik. A vegyület érdekességét pH-függő konformációváltozása adta: adott pH-tartományban „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.

DOI:10.14753/SE.2016.1856

2.1. C_3-szimmetrikus vegyületek

A hármas forgási (C_3) szimmetria mint motívum már a régi korok embereit is megragadta, elég, ha csak különböző régi kultúrákban (Málta, Görögország) is megjelenő, tipikusan C_3-szimmetrikus triskelion szimbólumot vesszük. A szimbólum később a kelta, majd a keresztény kultúrában is megjelent, illetve különböző változatban zászlókon is fellelhető, mint pl. Man (az Ír-tenger egy szigete) zászlóján, címerén (1. ábra).



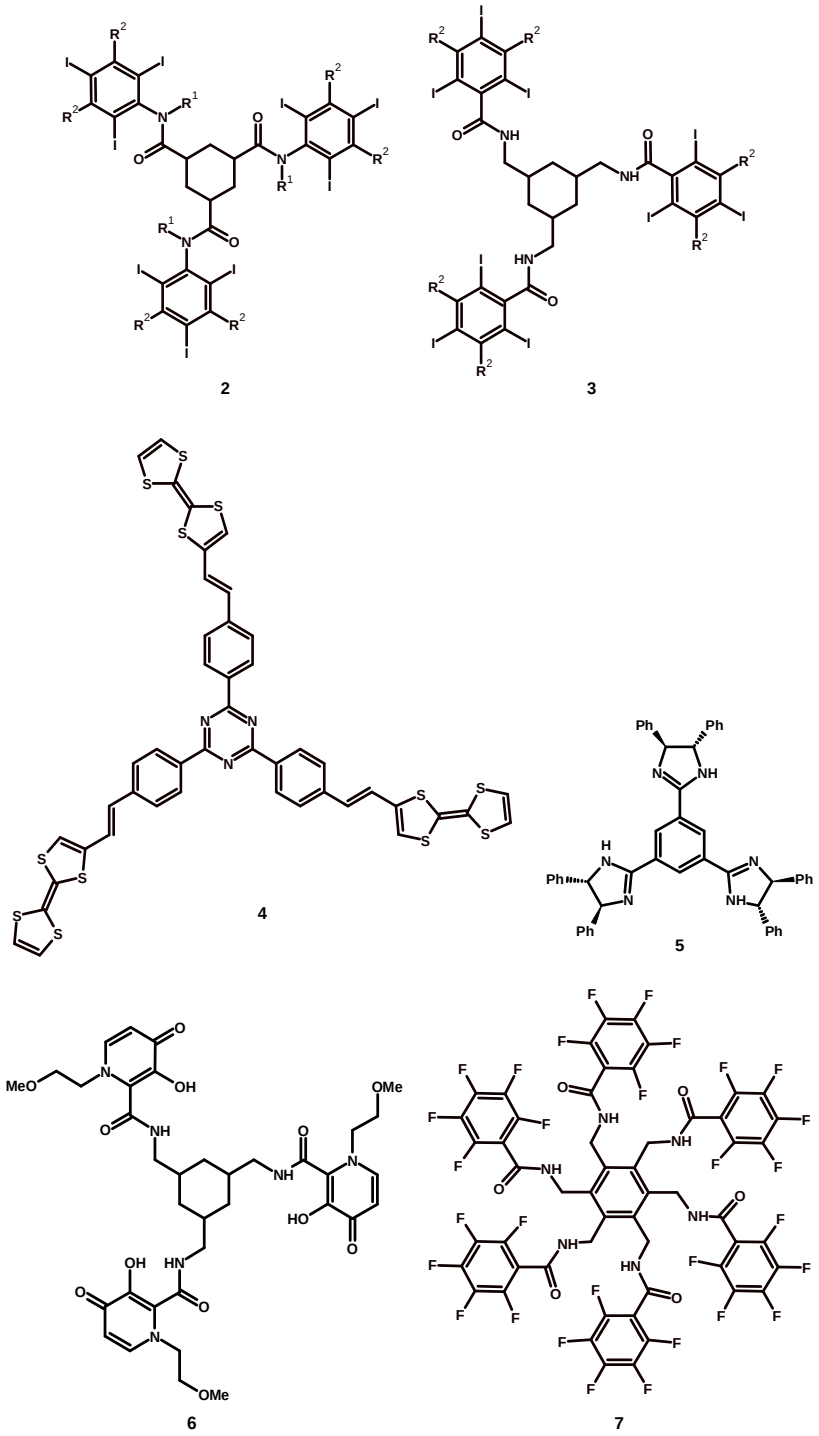
1. ábra Spirális triskelion ábrázolás, Man zászlajának triskelionja és egy „molekuláris triskelion”.

A szimmetrikus szerkezetekben rejlő lehetőségeket felismerve a szerves kémiai kutatás jelentős része fordult a hármas forgási szimmetriájú vegyületek, „molekuláris triskelionok” (1. ábra) előállítása felé. Ezt jól mutatja az utóbbi néhány évtized irodalmában a témakörben megjelent közlemények ugrásszerű megnövekedése. Ezekben a legkülönbözőbb felhasználású és szerkezetű vegyületeket mutatták be. Felhasználásuk szerint találhatóak: kontrasztanyagok[1] (**2**, **3**), kromofórok[2] (**4**), organokatalizátorok[3] (**5**), gélképzők[4,5,6], fotokróm vegyületek[7], folyadékkristály[8], kemoszenzor[16,27], anion transzporter[20], peptid dendrimerek[9] stb.

A megfelelő funkciós csoportokat tartalmazó szimmetrikus vegyületek többfogú ligandumként kiváló komplexképző vegyületek lehetnek. Nem csoda tehát, hogy a közölt vegyületek legnagyobb része potenciális[10] vagy bizonyítottan komplexképző ágens különböző szervetlen ionoknak és szerves molekuláknak, mint a réz(I)[61,64,67,11] (**1**, továbbá TBTA, TTTA és $C18_6$tren: ld. 2.2.5.1., 2.2.5.7. és 2.2.5.4. fejezet), réz(II)[12], lantán(III)[13] (**6**), nikkel(II)[12], higany(II)[12], palládium(II)[12], cink(II)[14,12,24,15], kadmium(II)[14], nátrium és kálium[16], alumínium(III)[17,18], vas[15], gallium(III)[18], indium(III)[18], uranil[19], klorid[14,20], bromid[14], jodid[21], acetát[22] (**7**), nitrát[22,20] (**7**), dihidrogénfoszfát[20,23,24], bikarbonát[20], szulfát[20], szénhidrátok[25], nukleotid-mono-[26], di- és trifoszfátok[27].

DOI:10.14753/SE.2016.1856

A felsorolt anyagok közül néhány jellegzetes szerkezet az 1. és 2. ábrán látható.



2. ábra C_3-szimmetrikus vegyületek az irodalomban.

A **2** és **3** szerkezetében található nagyszámú jód teszi alkalmassá kontrasztanyagként való felhasználásra.[1]

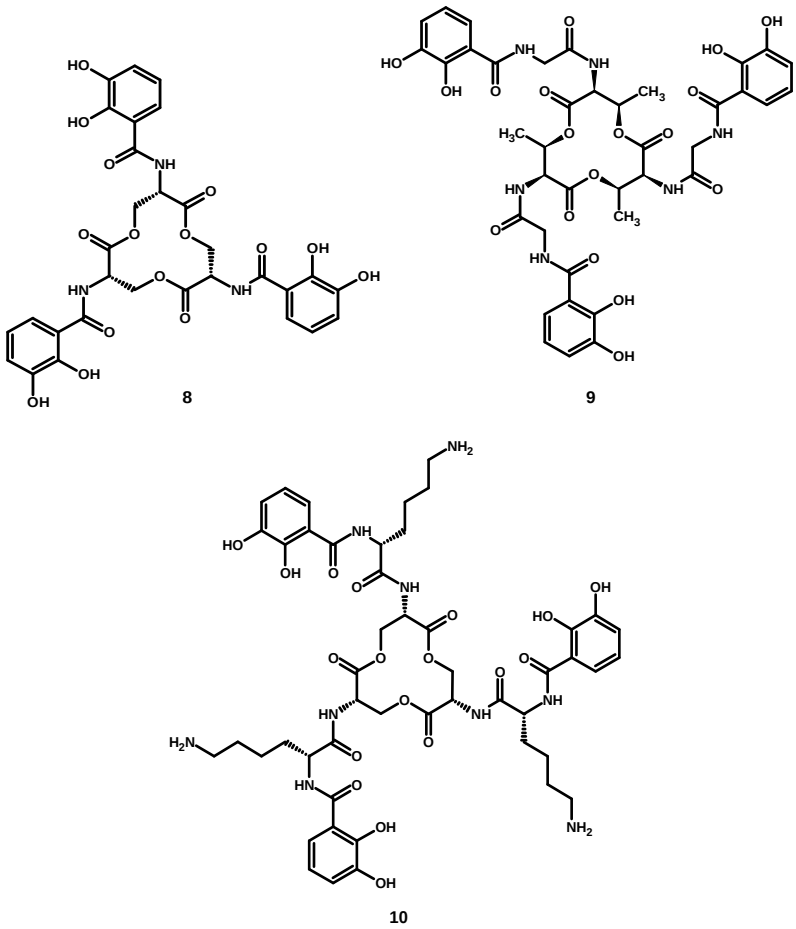
DOI:10.14753/SE.2016.1856

A C_3-szimmetrikus **5** imidazolint tartalmazó C_2-szimmetrikus királis karokkal rendelkezik, így Brönsted-bázis katalizátorként vesz részt α-szubsztituált β-ketoészterek enantioszelektív konjugált addíciójában nitroolefinekkel.[3]

A kén lágy donorként kötni képes a lágy akceptor réz(I)-et, így **1** láncvégi tiolátjai révén erős háromfogú ligandumként szelektív réz(I)-re.[11]

A **7** benzolszármazék hatszorosan szubsztituált, tekinthető kétszeresen „háromkarú" ionreceptornak: a benzolsíkja fölött és alatt is megköti az anionokat. Egykristály röntgenvizsgálatok alapján egy receptor (**7**) négy nitrátiont köt meg a szterikusan előnyösebb *ababab* konformációban (ahol *a* jelöli egy kar sík fölé, *b* a sík alá fordult konformációját). Acetátionokból viszont kettőt tud megkötni, meglepő módon az előnytelenebb *aaabbb* konformációban.[22]

A természetes vegyületek között is találhatunk C_3-szimmetriát. A baktériumok vas-megkötését segítő sziderofórok között találhatók szimmetrikus trisz-katekolát típusúak (3. ábra), mint az enterobaktin[28] (**8**), bacillibaktin[29] (**9**) és ciklikus trikrizobaktin[30] (**10**).



3. ábra Bakteriális trisz-katekolátok.

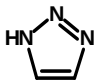
Szerkezetük szerint a központi molekularészlet alapján csoportosíthatjuk ezeket a vegyületeket: ciklohexán[4,5,14,6,7,17,18] (**2**, **3**, **6**), aromás (**5**, **7**) vagy heteroaromás[22,23,27,6,16,8,3,25,19,7,9] (**4**) és tercier amin[61,64,67,12,15,18,10,11,26,20] (**1**, továbbá TBTA, TTTA és $C18_6$tren: ld. 2.2.5.1., 2.2.5.7. és 2.2.5.4. fejezet) maggal rendelkezők.

DOI:10.14753/SE.2016.1856

2.2. Az 1,2,3-triazolok előállítása, click-reakció

2.2.1. Az 1,2,3-triazolok szerkezete, jelentősége

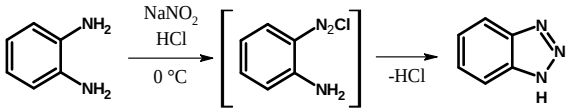
Az 1,2,3-triazol 2 szénatomot és 3 nitrogént tartalmazó öttagú aromás heterociklus (4. ábra).



4. ábra 1,2,3-triazol szerkezete.

Vízben jól oldódó, amfoter vegyület, azonban bázicitása nagyon csekély (pK_b= 9,4). Savjellege a három nitrogén elektronszívásából, illetve az anion stabilitásából (három mezomer határszerkezet) adódóan erősebb (pK_a= 1,2). A nitrogén elektronszívó tulajdonsága miatt a gyűrű két szénatomjának elektronsűrűsége lecsökken, a három nitrogéné megnő. Mindebből adódik, hogy a nitrogénen szubsztituált származékok közel semleges, jó komplexképző vegyületek.

A legrégebben ismert triazolvázas vegyület a benztriazol. Ladenburg állította elő (1876) o-feniléndiaminból diazotálással, a diazóniumsó szekunder átalakításával[31] (5. ábra).



5. ábra Benztriazol előállítása.

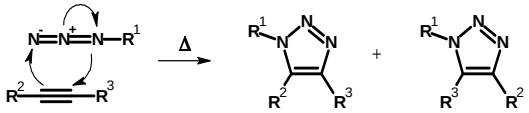
A triazolok jelentősége és aktualitása a természettudomány számos területén megmutatkozik: gyógyszerkutatás[32,33], polimer kémia[34], anyagtudomány[35], biokonjugáció[32, 33, 36, 37, 38, 39, 40], fluoreszcens képalkotás[37, 41].

2.2.2. Az 1,2,3-triazolok előállítása - termikus módszerek

2.2.2.1. Huisgen 1,3-dipoláris cikloaddíció

A különböző triazolszármazékok előállításának egészen a múlt század végéig legismertebb és leghatékonyabb módja a Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció volt. Először az 1960-as évek elején közölte Rolf Huisgen. Triazolt egy azid és egy alkin reakciójával állított elő magas hőmérsékleten; a folyamat általában hosszú időt igényel (tipikusan toluolban, reflux hőmérsékleten, 18-45 h alatt)[42, 43]. A reakció nagy hátránya a regioszelektivitás hiánya, nem szimmetrikus alkin ($R^2 \neq R^3$) esetén keverék keletkezik

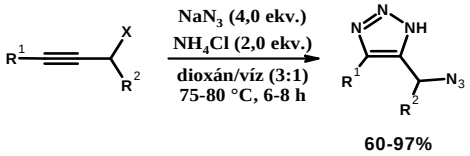
(1,4 és 1,5 regioizomerek, ha R^3= -H; 6. ábra). Koncertikus reakció lévén némi regioszelektivitást szterikus és/vagy elektronegativitásbeli különbségek adhatnak.



6. ábra Huisgen 1,3-dipoláris cikloaddíció.

2.2.2.2. Banert-kaszkád

Nitrogénen nem szubsztituált triazolok előállítása Huisgen módszerével – akár nátrium-azidot, akár védett származékokat használva – nehézkes, erélyes körülményeket igényel. Alternatívát kínál erre az 1989-ben Klaus Banert által bemutatott útvonal[44]: propagil-halogenidből vagy -szulfátból és nátrium-azidból melegítés hatására – [3,3]-szigmatróp átrendeződéssel – *N*H-triazol képződik (7. ábra). Felismerve az *N*H-triazolok jelentőségét, 2005-ben Loren és Sharpless tovább bővítették az ún. Banert-kaszkád alkalmazási lehetőségeit[45].



7. ábra *N*H-1,2,3-triazolok szintézise (Banert).

2.2.3. Click-reakció

A szerves kémia fejlődésével eljutott a tudomány odáig, hogy szinte bármilyen vegyületet képesek vagyunk előállítani. Azonban a termékekhez vezető út sokszor extrém körülményekkel, kis hozamokkal, toxikus és/vagy drága reagensekkel végzett reakciókat tartalmaz. Ezzel szemben a természetben CO_2-ból és karbonil-kémiából kiindulva az élő szervezetek néhány kisebb elemből, szén-szén és szén-heteroatom kötések kialakításával, vizes közegben kis és nagy molekulák széles skáláját képesek szintetizálni.

Egy új gyógyszer kifejlesztéséhez a racionális gyógyszerkutatás gyakran fordul a természetben fellelhető szerkezetek felé. Azonban az élő szervezeteket évmilliók alatt tökéletesített katalizátorok, az enzimek segítik, míg a szerves kémikus számára pl. egy szén-szén kötés kialakítása komoly kihívást jelent. Főleg a szerkezet-hatás összefüggésekhez (SAR) szükséges molekulakönyvtárakhoz előállítandó számtalan analóg szintézise hosszadalmas, rengeteg energiát és pénzt felemésztő gyakorlat.

Mindezek alapján joggal merült fel az igény olyan reakciók alkalmazására, melyekkel egyszerűen és olcsón lehet előállítani nagyszámú származékot. Sharpless és munkatársai állították össze és 2001-ben közölték az általuk elnevezett „click” kémia tárgykörébe tartozó reakciók kritériumait[46]. Ezek:

- elemes: kis és nagy méretben is megbízhatóan alkalmazható építőelemekből áll
- széles alkalmazási terület
- kiváló hozam
- csak ártalmatlan, könnyen eltávolítható melléktermékek
- sztereospecifikus
- egyszerű reakciókörülmények (ideálisan vízre és oxigénre nem érzékeny eljárás)
- könnyen beszerezhető kiindulási anyagok, reagensek
- oldószer nélkül, vízben vagy könnyen eltávolítható oldószerben végezhető
- könnyű termékizoláció (nem-kromatográfiás módszerek)
- stabil termék

A kritériumoknak megfelelő reakciókat a szén-heteroatom kötések kialakításával járók között keresték. Megállapították, hogy szükséges hozzájuk a nagy termodinamikai hajtóerő, mint feszültség, ami egy irányba és gyorsan végigvezeti a folyamatot. Példaként a következőket sorolták fel:

- kis, feszült gyűrűk (epoxid, aziridin) nukleofil felnyitása
- cikloaddíciók: hetero-Diels-Alder, 1,3-dipoláris cikloaddíció (Huisgen)
- „védőcsoport” reakciók: acetál, ketál és ezek aza-analógjai[46]

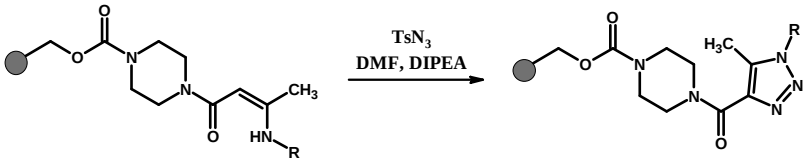
2.2.4. Réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció (CuAAC)

Sharpless és munkatársa már a 2001-es cikkükben kiemelték a Huisgen 1,3-dipoláris cikloaddíciót, mint az egyik legjobb click-reakciót[46]. A réz(I)-katalízis bevezetésével ez még inkább igazzá vált, olyannyira, hogy „click-reakció” alatt ma már elsősorban ezt a reakciótípust értjük.

2.2.4.1. Előzmények

1984-ben L’abbé egy propargil-azid egy szulfonátból történő *in situ* előállítását publikálta LiN_3-dal, CuCl jelenlétében: a várt termék helyett 1,2,3-triazolt izoláltak, kis hozammal[47]. Ezt a mellékreakciót tovább nem vizsgálták.

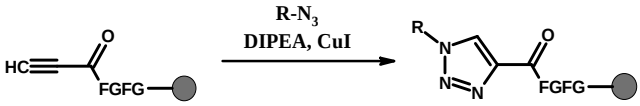
Egy rövid közlemény született még 1,2,3-triazolok szilárdfázisú képződéséről 3-amino-buténsavamid származékból tozil-aziddal egy tercier-amin jelenlétében (8. ábra)[48].



8. ábra Triazol képződése enyhe reakciókörülmények között.

2.2.4.2. Felfedezés 1. - Meldal

Ezen előzményekből kiindulva 2002-ben Meldal és munkatársai peptidotriazolok réz(I)-katalizált szilárdfázisú szintézisét valósították meg (9. ábra)[49].



9. ábra Peptidotriazolok szilárd fázisú szintézise (Meldal et al).

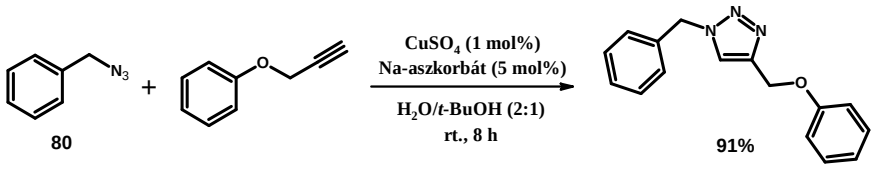
Kísérleteik során megállapították, hogy a reakciót katalizálja a réz(I)-klorid, a réz(I)-bromid dimetil-szulfid komplexe és a réz(I)-jodid; a réz(II)-sók azonban nem. A reakciók szobahőmérsékleten magas konverzióval és nagy tisztasággal (75-99% hozam) mentek végbe, azonban a reakció csak terminális alkinekkel működik. Belső alkinekkel nem tapasztaltak átalakulást, a cikloaddíciós termék nyomokban sem keletkezett. Ez alapján olyan átmeneti állapotot feltételeztek, amiben a réz(I) terminálisan kapcsolódik az alkinhez. Megállapították továbbá, hogy a reakció regiospecifikus, csak 1,4-szubsztituált triazolok keletkeztek. A szilárd fázis, tehát a PEG-gyantához való kapcsoltság előnye szerintük a reakcióintermedierek (ld. réz(I)-acetilid) nagy szolvatáltsága, és az, hogy a keresztkötések kialakulására hajlamos alkinek nem ezen mellékreakció irányába tolódnak el[49].

2.2.4.3. Felfedezés 2. - Sharpless

Ugyancsak 2002-ben Meldal csapatától függetlenül Sharpless kutatócsoportja hasonló következtetésekre jutott[50]. Ők ugyan oldatfázisban, de réz(I)-katalízissel állítottak elő triazolokat. Megállapították, hogy a reakció szobahőmérsékleten kiváló hozammal megy, csak terminális alkinekre alkalmazható és 1,4-regioszelektív. A click-reakció elveit követve vizet használtak preferált oldószerként.

A réz(I)-katalízist két úton érték el. Az egyik út – hasonlóan Mendal kísérleteihez – réz(I)-sók használatával történt (pl. CuI, $CuOTf \cdot C_6H_6$, $[Cu(NCCH_3)_4][PF_6]$). Ekkor általában szükség volt acetonitril (mint koszolvens) és valamilyen nitrogénbázis (pl. 2,6-dimetilpiridin, trietil-amin, diizopropil-etil-amin, piridin) használatára. Melléktermékek (diacetilének, bisz-triazolok, 5-hidroxitriazolok) képződését is megfigyelték, ennek visszaszorítására a 2,6-dimetilpiridin használata, ill. a levegőoxigén kizárása mutatkozott a leghatásosabbnak.

Egyszerűbb megoldásnak és megbízhatóbb útnak bizonyult a másik módszer, ahol réz(I)-et *in situ* képeztek réz(II)-só ($CuSO_4$) és valamilyen redukálószer (aszkorbinsav és/vagy nátrium-aszkorbát) használatával. A reakció végrehajtható koszolvens és amin additív használatával és anélkül is (10. ábra)[50].

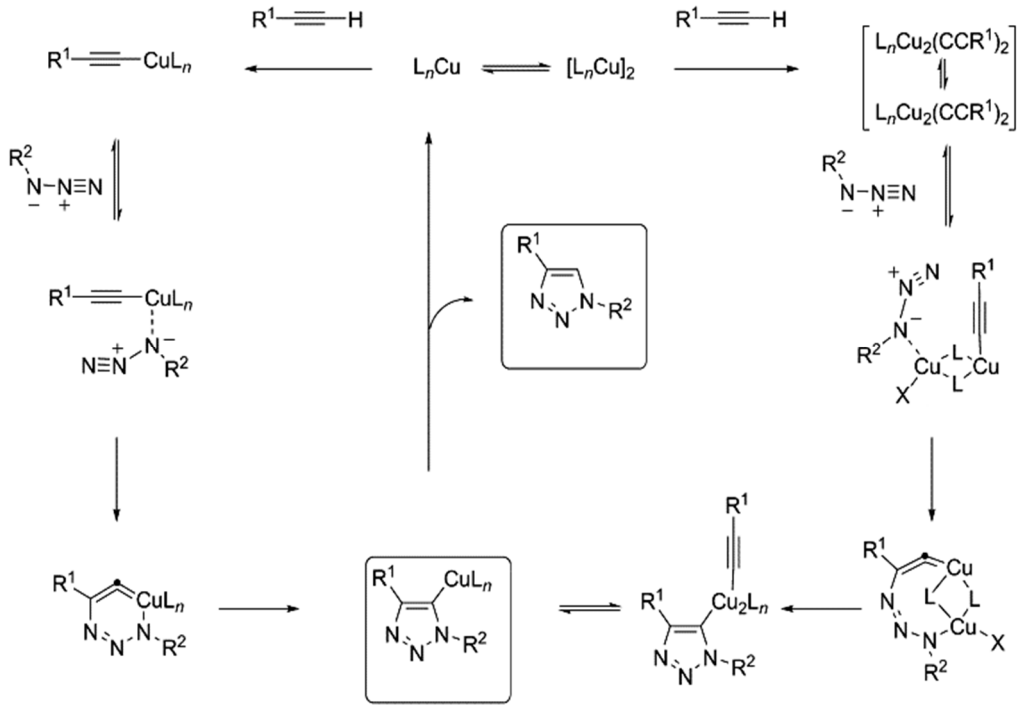


10. ábra Triazol előállítása *in situ* réz(I)-képzéssel.

A 10. ábrán szereplő reakció kizárólag az 1,4-diszubsztituált terméket eredményezte. Ugyanezt a reakciót termikus úton (oldószer nélkül, 92°C, 18 h) végezve 8:5 arányban mindkét regioizomer képződik – az 1,4 izomer javára[50].

2.2.4.4. Mechanizmus

A CuAAC reakciók mechanizmusára két lehetséges útvonalat feltételeznek (11. ábra)[50,51,52,53].



11. ábra A CuAAC két lehetséges mechanizmusa[51].

Az egyik lehetséges mechanizmus (11. ábra bal oldal) réz(I)-acetilid-komplexen át vezet. Energetikai számítások a koncertált [2+3] cikloaddíció helyett lépésenkénti reakciómechanizmust preferálnak. A réz-acetilid-komplex létrejötte után az azid legnukleofilebb, szénlánchoz proximális nitrogénje ugyanazon rézhez kapcsolódik, mint az alkin. Ezt követően az azid disztális nitrogénje irányítottan az acetilid C2 szenéhez kötődik (regioszelektivitás), és egy hattagú, réztartalmú gyűrűs intermedier jön létre. Ezután egy gyűrűszűküléses lépésben létrejön a triazolgyűrű, ami az utolsó proteolitikus lépésben felszabadul a rézkötésből, ezzel a katalitikus kör bezárul[50,51,52].

A másik lehetséges mechanizmus (11. ábra jobb oldal) egy réz(I)-katalizátor dimeren keresztül valósul meg. Ennek létrejöttével az egyik réz a láncvégi, C1 alkinszénnel réz-acetilidet alakít ki, a dimer másik reze az azid proximális N-jéhez koordinálódik. A további lépésekben a kötéskialakulások ugyanolyan irányítottsággal mennek végbe (regioszelektivitás), mint az első mechanizmus leírásánál láttuk, a katalitikus kör bezárulásával 1,4-diszubsztituált triazol keletkezik[51,53].

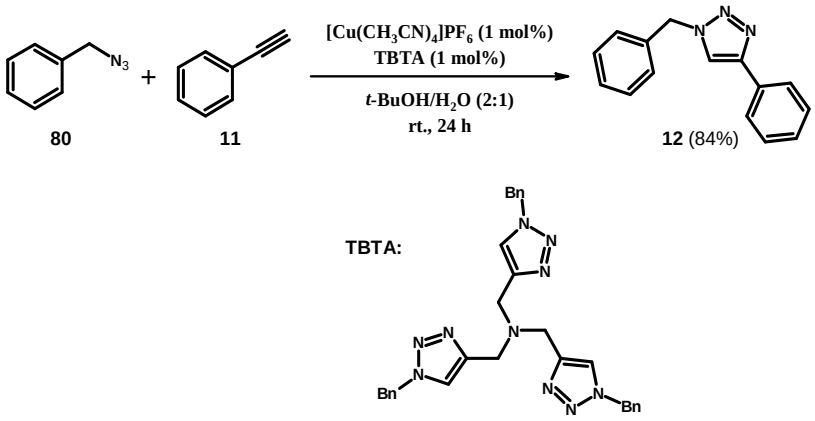
2.2.5. A CuAAC további útja, hatékonyabb réz(I)-katalizátorok keresése

A réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció jelentőségét és hatékonyságát, ill. a 1,2,3-triazol építőelemben rejlő lehetőségeket jól mutatja a 2002 óta a témában megjelent számtalan cikk[61-67] és review[54,55,56,57,33,58,59,60]. Ezek nagy része a reakció lehetőségeinek

bővítésével, hatékonyabb réz(I)-katalizátorok keresésével foglalkozik. A továbbiakban – a teljesség igénye nélkül – ezek közül mutatunk be néhányat.

2.2.5.1. Réz(I)-stabilizáló oligotriazolok

A réz(I) termodinamikai instabilitásának kiküszöbölésére oligotriazolokat állítottak elő[61], ezek a réz(I) többfogú ligandumai, azt megkötve óvják aerob vizes közegben is az oxidációtól és diszproporcionálódástól. Ezen ligandumok közül a legjobbnak a nitrogén maggal rendelkezők bizonyultak, különösen a C_3-szimmetrikus trisz(benziltriazolilmetil)amin (TBTA) (12. ábra).

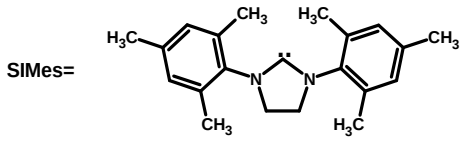


12. ábra Modell CuAAC reakció a réz(I)-stabilizáló TBTA oligotriazollal[61].

A TBTA a réz(I)-ionok négyfogú liganduma, teljesen körbeöleli a réz(I)-et, nem hagyva szabad kötőhelyet a mellékreakcióknak. A bázikusabb és térgátolt tercier amin nitrogénje növeli a fém centrum elektronsűrűségét, ezzel gyorsítja a katalízist. A triazol egységek labilisabban kötődnek, átmenetileg le tud kapcsolódni a réz(I)-ről, így létrejöhet a réz-acetilid, ill. réz-ligandum komplex, ami aztán végigmegy az egész katalitikus cikluson[61].

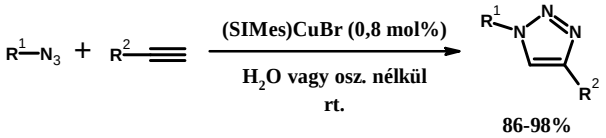
2.2.5.2. Réz(I)-*N*-heterociklusos karbén komplexek

S. P. Nolan munkatársaival 2006-ban nagyhatékonyságú (NHC)CuX (NHC= *N*-heterociklusos karbén; X= Cl, Br) típusú katalizátorokat állított elő[62]. Ezek közül is leghatékonyabbnak a (SIMes)CuBr (SIMes= *N*,*N'*-bisz(2,4,6-trimetilfenil)-4,5-dihidro-imidazol-2-ilidén) bizonyult (13. ábra).



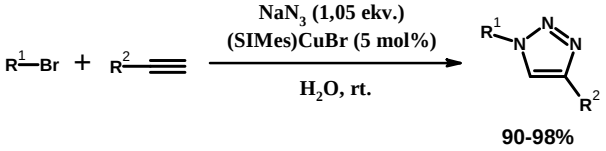
13. ábra A SIMes szerkezete.

Szerves oldószerek használatával gyenge hozamokat kaptak, legjobb eredményeket vízben, ill. oldószer nélkül értek el. A katalizátor mennyisége csökkenthető 0,8 mol%-ra az aktivitás csökkenése nélkül (14. ábra).



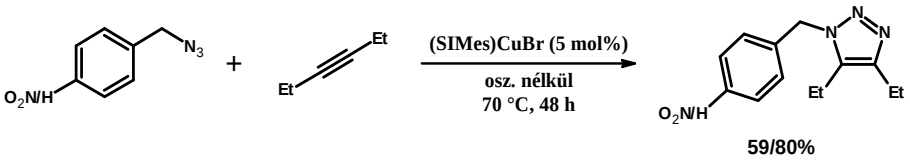
14. ábra CuAAC reakció (SIMes)CuBr katalizátorral.

A megfelelő halogén származékból *in situ* képzett azid is készségesen reagált a katalizátor jelenlétében (15. ábra).



15. ábra CuAAC reakció *in situ* azidképzéssel.

A katalizátor nagy hatékonyságát jól mutatja, hogy segítségével egy szimmetrikus belső alkinnel, a hex-3-innel sikeresen előállítottak 1,4,5-triszubsztituált triazolt (16. ábra). Ez volt az első réz(I)-katalizált [3+2] cikloaddíció egy azid és egy belső alkin között.



16. ábra Reakció belső alkinnel.

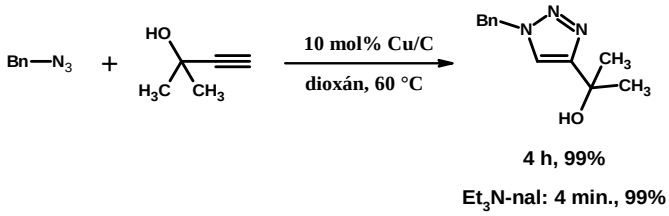
Vízben nem reagált a belső alkin. A reakció mechanizmusában némileg különbözik a terminális alkineknél leírtaktól, hiszen réz-acetilid-komplex nem jöhet létre. Energetikai számítások alapján feltételezték, hogy az NHC ligandum kötődése a rézhez aktiválja egy Cu-π komplex kialakulását[62].

2.2.5.3. Heterogén Cu/C-katalízis

Lipshutz és Taft triazolok réz-aktívszén (Cu/C) heterogén katalízissel történő előállítását mutatta be 2006-ban[63]. A katalizátor előállításához vízben $Cu(NO_3)_2$-t aktív szénnel kevertek, ultrahanggal rázatták, bepárolták és szárították. Valószínűsítették, hogy a kapott nanorészecske méretű Cu/C a szén mátrixban réz(I)- és réz(II)-oxidot egyaránt tartalmaz.

Benzil-azid és fenil-acetilén (1:1) reakciója dioxánban, szobahőmérsékleten 10% Cu/C katalizátorral 10 óra alatt végbement. A feldolgozás egyszerű: a katalizátor kiszűrése után a reakcióelegyet bepárolva a tiszta triazolhoz jutottak.

Alifás, ill. szterikusan gátolt alkinek a reakciót lassítják, gátolják, azonban enyhe melegítéssel (60 °C) a reakció teljesen végbemegy (17. ábra). A reakció jól megy további hozzáadott bázis, ligandum nélkül is, azonban 1 ekvivalens trietil-amin jelentősen gyorsítja a reakciót (17. ábra)[63].

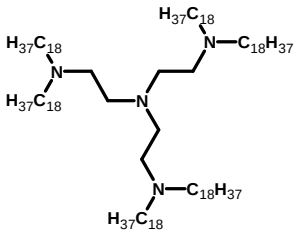


17. ábra Cu/C katalízis trietil-amin nélkül és trietil-aminnal.

A katalízist a levegő oxigénje nem zavarja; kiváló a funkciós csoport toleranciája, heteroaromás, térgátolt és nagy molekulatömegű kiindulási anyagokkal is jól működik. Egyszerű a termékizoláció, és a termék rézszennyezése is lecsökken a többi katalizátorhoz képest. Az elvégzett próbareakciók általában gyorsak voltak (10-120 min.), a hozamok magasak (92-99%)[63].

2.2.5.4. Újrahasznosítható réz(I)-tren katalizátor

Vincent és munkatársai 2008-ban egy korábban előállított réz(I)-komplexük, a [Cu(C18$_6$tren)]Br katalitikus tulajdonságait vizsgálták CuAAC reakcióban [C18$_6$tren= trisz(2-dioktadecil-aminoetil)amin (18. ábra)][64].

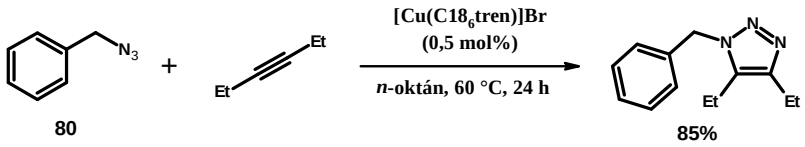


18. ábra A C18$_6$tren szerkezete.

A katalizátor igen reaktívnak bizonyult, levegő oxigénjére nem érzékeny. A próbareakciók során már kis mennyiségű (0,01-0,1 mol%) katalizátorral is jó hozammal (65-95%) kapták az 1,4-triazolokat termékként. A reakciókat kis polaritású oldószerben (toluol, *n*-oktanol) végezték, a katalizátor oldatban maradt, a termék szelektíven kivált a

reakcióelegyből. A termék kiszűrése után az oldat újratölthető volt szubsztrátokkal, a katalizátort így még kétszer újra tudták használni.

A katalizátor reaktivitását jól mutatja, hogy a – réz(I)-*N*-heterociklusos karbén komplexekhez hasonlóan (ld. 2.2.5.2. fejezet) – belső alkinnel is biztató eredményt mutatott (19. ábra)[64].

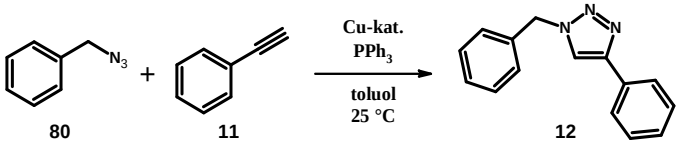


19. ábra Réz(I)-tren-katalízis belső alkinnel.

Dendrimerek előállítására már a $CuSO_4$-aszkorbinsav rendszert is jól alkalmazták korábban, azonban 1 ekvivalens katalizátorra volt szükség a reakcióhoz, mert a réz(I) inaktív formában csapdába esett a dendrimer belsejében. A tren ligandum azonban olyan jól körbezárja erős koordinatív kötésekkel a réz(I)-et, hogy segítségével már 0,1% mennyiségben is jó hozammal előállítható dendrimer, a réz(I)-et nem tudja megkötni – így inaktiválni – a dendrimer[64].

2.2.5.5. Hatékony, olcsó és könnyen elérhető katalizátorrendszer fejlesztése

Novák és Gonda 2010-ben bemutatták egy olcsó és hatékony katalizátor(rendszer) fejlesztését[65]. A foszfánok szerepe az átmeneti fémek által katalizált reakciókban régóta ismert, ezért különböző réz-sók (CuI, CuBr, CuCl, CuCN, $CuSO_4$*$5H_2O$, $Cu(NO_3)_2$*$3H_2O$, $CuBr_2$, $Cu(OAc)_2$*H_2O, CuOAc) mellett tesztelték hatékonyságát benzil-azid és fenilacetilén CuAAC reakciójában, toluolban (20. ábra). A legjobb eredményeket az acetát-sóknál kapták. A trifenilfoszfán képes a réz(II)-t réz(I)-gyé redukálni, óvja a réz(I)-et az oxidációtól, és az acetáttal együtt növelik a réz(I)-ionok oldékonyságát. Eredményeik egy részletét az 1. táblázatban mutatjuk be[65].

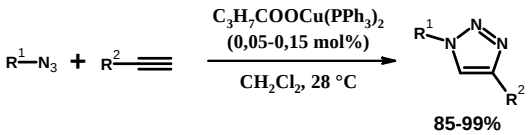


20. ábra Próbareakciók PPh_3 jelenlétében.

1. táblázat Az eredmények rövid bemutatása.

katalizátor	ligandum	reakcióidő	hőm.	átalakulás
1 mol% $Cu(OAc)_2*H_2O$	2 mol% PPh_3	1 h	25 °C	100%
0,5 mol% $Cu(OAc)_2*H_2O$	1 mol% PPh_3	7 h	25 °C	99%
0,1 mol% $Cu(OAc)_2*H_2O$	0,2 mol% PPh_3	24 h	25 °C	100%
0,1 mol% CuOAc	0,2 mol% PPh_3	1 h	25 °C	100%
0,05 mol% CuOAc	0,1 mol% PPh_3	3 h	25 °C	100%

További optimalizálási lépésekben különböző réz-trifenilfoszfán komplexeket készítettek és teszteltek. Leghatékonyabbnak a $C_3H_7COOCu(PPh_3)_2$-t találták, diklórmetán oldószerben. Az ebben a rendszerben elvégzett reakciók kiváló hozammal eredményezték a várt 1,4-diszubsztituált triazolokat (21. ábra)[65].

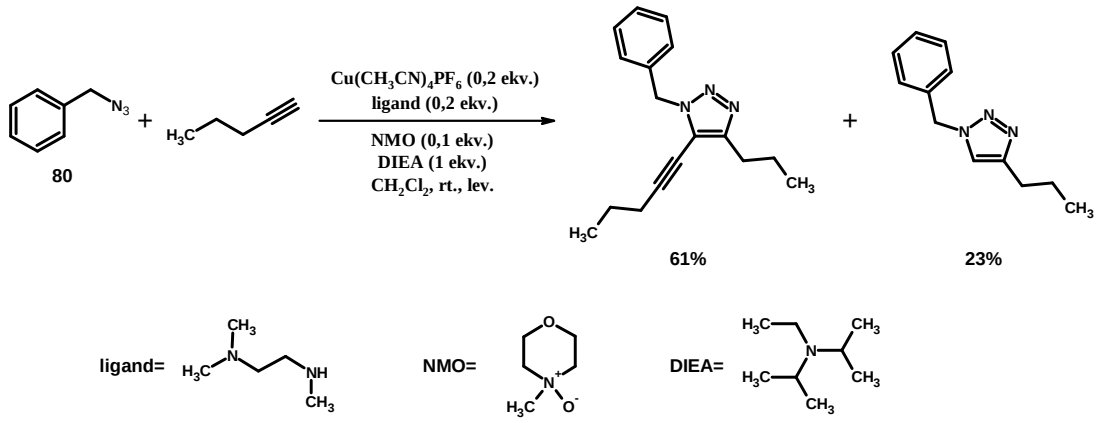


21. ábra CuAAC reakciók a réz(I)-butanoát trifenilfoszfán komplexével.

2.2.5.6. 1,4,5-triszubsztituált triazolok előállítása terminális alkinből

Porco és munkatársai click-reakcióban végzett kísérleteik során azt találták, hogy megfelelő oxidatív körülményeket (levegő, amin-oxid kooxidáns) teremtve CuAAC reakcióban egy azidból terminális alkinnel a várt 1,4-diszubsztituált triazol mellett regioszelektív módon 1,4,5-triszubsztituált, pontosabban 5-alkinil-triazol is keletkezett. A reakciót tovább vizsgálva és optimalizálva a maximális triszubsztituált:diszubsztituált arányt a következő reakciókörülmények eredményezték (22. ábra)[66]:

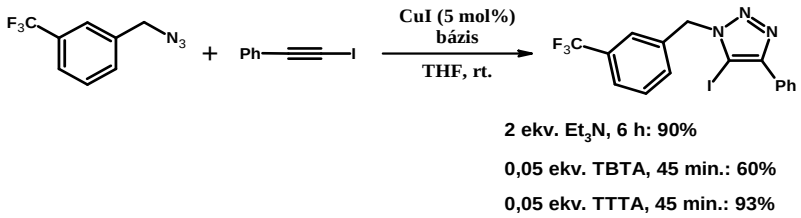
- réz(I)-katalizátor: tetrakiszacetonitril-réz(I)-hexafluorofoszfát
- amin-oxid kooxidáns: *N*-metilmorfolin-*N*-oxid (NMO)
- katalizátor:NMO= 2:1
- diamin ligandum: *N*,*N*,*N'*-trimetil-etiléndiamin
- hozzáadott bázis: *N*,*N*-diizopropil-etil-amin (DIEA)



22. ábra Optimalizált körülmények triszubsztituált triazol előállítására terminális alkinből.

2.2.5.7. 5-Jód-1,2,3-triazolok szintézise jódalkinből

További lehetőséget jelent 1,4,5-triszubsztituált triazolok előállítására a Sharpless és munkatársai által bemutatott 5-jód származék előállítása[67]. Bemutatták, hogy az 1-jódalkinek, bár belső alkinnek tekinthetőek, kellőképpen reaktívak CuAAC reakcióban. Katalizátorként CuI-ot használtak, valamilyen amin ligandum jelenléte szükségesnek bizonyult a reakció végbemeneteléhez. A mellékreakciók (5-H- és 5-alkinil-triazol) aránya nagymértékben függött attól, hogy milyen amint használtak a reakcióban, illetve mennyit. Kizárólagos 5-jód-triazol képződéshez 2 ekvivalens trietil-aminra volt szükség. Hasonló eredmény eléréséhez TBTA (ld. 2.2.5.1. fejezet) és *t*-butil analógja, a trisz(*terc*-butil-1*H*-1,2,3-triazolil)metil))amin (TTTA) használatakor elég volt ezekből 0,05 ekvivalenst használniuk, és a reakcióidő is jelentősen lecsökkent (23. ábra)[67].

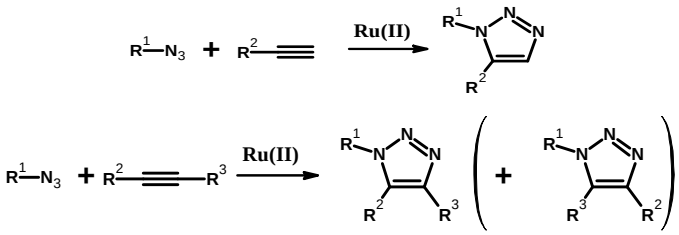


23. ábra 5-Jód-triazol előállítása, a bázis hatása a reakcióra.

A reakciókban kapott jódvegyületek további szubsztitúciós reakciók kiindulási vegyületei lehetnek, így pl. arilboronsavval palládium(0)-katalizátorral, Suzuki-reakcióban irányítottan 1,4,5-triaril-1,2,3-triazolok képezhetők[67].

2.2.6. Ruténium(II)-katalizált azid-alkin cikloaddíció (RuAAC)

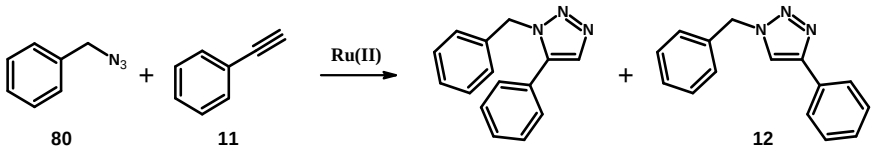
A triazolok előállításában újabb áttörést jelentett a ruténium(II)-katalízis bevezetése. Lehetővé vált 1,5-diszubsztituált és 1,4,5-triszubsztituált 1,2,3-triazolok regioszelektív előállítása terminális és belső alkinekből (24. ábra).



24. ábra Ru(II)-katalizált reakciók terminális és belső alkinekkel.

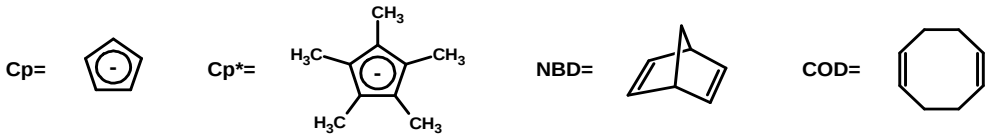
2.2.6.1. Felfedezés

Triazolok ruténium-katalizált előállítását először 2005-ben mutatta be Sharpless és munkacsoportja[68]. Alkinek ruténium-komplexek által katalizált átalakítása jól ismert, így logikus választásnak tűnt számukra azid-alkin cikloaddícióban történő tesztelése. Első körben benzil-azid és fenil-acetilén közötti reakciót vizsgálták különböző ruténium-katalizátorokkal (25. ábra). Megállapították, hogy a katalitikus aktivitás és regioszelektivitás nagy mértékben függ a ruténium ligandumának minőségétől (25. és 26. ábra; Cp= ciklopentadienil, Cp*= pentametil-ciklopentadienil, NBD= norbornadién, COD= ciklooktadién)[68].



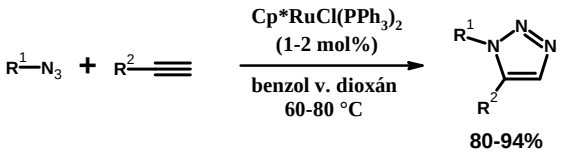
$Ru(OAc)_2(PPh_3)_2$	100%	-	100%
$CpRuCl(PPh_3)_2$	50%	85%	15%
$Cp^*RuCl(PPh_3)_2$	100%	100%	-
$Cp^*RuCl(NBD)$	100%	100%	-

25. ábra Reakció különböző Ru-katalizátorokkal: átalakulás (%) és a termékek aránya (%).



26. ábra A Ru-katalizátorok ligandumainak szerkezete.

A kapott eredmények azt mutatták, hogy míg a $CpRuCl(PPh_3)_2$-vel csak 50%-os volt az átalakulás, és az 1,4- és 1,5-regioizomerek keverékét kapták, a [Cp*RuCl] típusú komplexekkel csak az 1,5-regioizomer keletkezett, az átalakulás is teljes mértékű volt. Ezért a katalízis hatékonyságának és alkalmazhatóságának vizsgálatában a további reakciókban katalizátorként a $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$-t használták (27. ábra)[68].

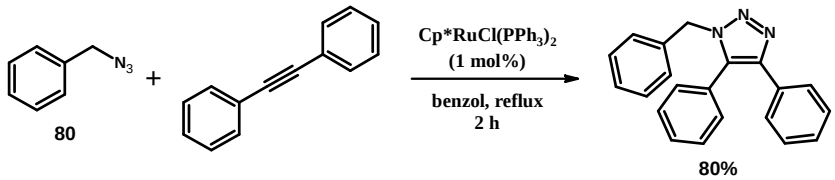


27. ábra A ruténium-katalízis alkalmazhatóságának vizsgálatához használt reakciókörülmények.

Megfigyeléseik összefoglalása:

- alkin: a reakcióban használt alkin típusa kevésbé befolyásolta az átalakulást: alifás és aromás alkinek egyformán jól reagáltak
- azid: a használt azid jellege azonban jelentősen befolyásolta, míg a primer alifás azidok jól reagáltak, a tercier és aromás azidokkal csak kismértékű átalakulást tapasztaltak (Aril-azidok gyakran bomlanak, melléktermékek képződnek, főleg magasabb hőmérsékleten[69,70].)
- oldószer: benzol, toluol, THF, 1,2-diklóretán és dioxán jól használható volt, protikus oldószerek azonban mind a hozamot, mind a regioszelektivitást hátrányosan érintették (A reagensek esetleges protikus funkciós csoportja, illetve az oldószer víztartalma általában nem zavarja a katalízist[69].)
- hőmérséklet: a reakciók szobahőmérséklet és 80 °C közötti hőmérséklet-tartományban elvégezhetőek[68]

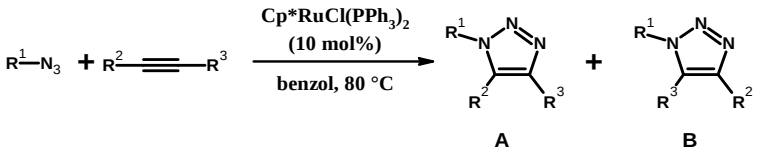
Továbbiakban megállapították, hogy a [Cp*RuCl] komplexek – a réz(I)-gyel ellentétben, ahol réz-acetilid a reakcióintermedier – belső alkinekkel is aktívak. Ennek alátámasztására bemutatták: a benzil-azid teljes mértékben átalakult difenilacetilénnel $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$-vel katalizált reakcióban (28. ábra)[68].



28. ábra Reakció belső alkinnel.

2.2.6.2. Belső alkinek

Az előző fejezetben (2.2.6.1) bemutatott eredményekből kiindulva Majireck és Weinreb vállalkozott arra, hogy a ruténium-katalízis alkalmazhatóságát felderíti belső alkinekre (29. ábra)[71].



29. ábra RuAAC belső alkinekkel.

Különböző típusú R^1, R^2, R^3 csoportok hatását vizsgálták az átalakulás mértékére és a várható regioizomerekre (**A** és **B**) nézve:

- dialkil- és fenil-alkil-alkinek (R^2 és R^3) esetén keveréket (**A**+**B**) kaptak, a hozam 80-95% között volt
- térgátolt R^3 (pl. *t*-Bu) esetén **B** regioizomer az egyedüli termék, de a reakció lassú, a hozam kicsi (15%)
- ha R^3 karbonil (pl. COOEt, COMe): egyedül **A** keletkezett, kiváló hozammal (85-100%)
- R^3 propargil-alkohol vagy -amin: csak **B** regioizomert kaptak, jó hozammal (70-80%)
- R^1 térgátolt (pl. adamantil): csak **B** keletkezett, a reakció lassú, alacsony hozammal (10%)[71].

Fokin és munkatársai 2008-as átfogó tanulmányukban[69] adtak kiegészítő vizsgálatokat, magyarázatot a belső alkinekkel végzett reakciók regioszelektivitására:

- H-donor funkciós csoportot tartalmazó alkinek (pl. propargil-alkoholok, -aminok) erős H-kötést alakítanak ki a katalizátor klorid ligandumával, így a regioszelektivitás kizárólagos: az új kötés mindig az alkin β-szene és az azid terminális N-je között alakul ki
- ilyen funkciós csoportok hiányában a regioszelektivitást elsősorban az alkin elektronos (és szterikus) tulajdonságai befolyásolják: az új kötés az alkin nukleofilebb szenével alakul ki, az elektronegatívabb szén lesz a keletkező triazol C4 szene[69]

2.2.6.3. Katalizátorok, alkalmazhatóság

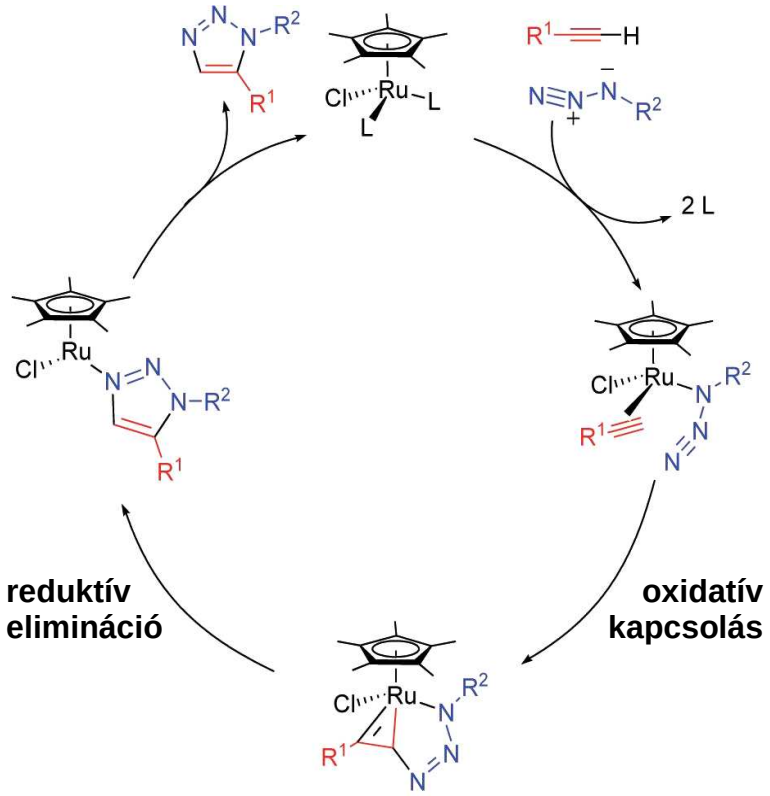
Fokin és munkatársai ugyanitt[69] (ld. 3.2.6.2. fejezet) összefoglalást adtak a különböző ruténium-katalizátorokkal kapcsolatban (a különböző ligandumok szerkezetét ld. 2.2.6.1. fejezet):

- a ciklopentadienil ligandumokat nem tartalmazó katalizátoroknak (pl. $RuCl_2(PPh_3)_2$, $Ru(OAc)_2(PPh_3)_2$) nincs aktivitása azid-alkin cikloaddíciós reakciókban
- [CpRuCl] komplexek (pl. $CpRuCl(PPh_3)_2$) mérsékelten aktívak, a reakció nem regioszelektív
- [Cp*RuCl] komplexek (pl. $[Cp^*RuCl]_4$, $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$, Cp*RuCl(COD)) aktívak, a reakció regioszelektív (1,5)
- tehát az elektrongazdag Cp* ligandum jelenléte esszenciális, stabilizálja a fém magasabb formális oxidációs állapotát, szterikusan gátolt, így gyorsítja a reduktív eliminációt (ld. mechanizmus 2.2.6.4. fejezet)
- a semleges [Cp*RuCl] a komplexek katalitikusan aktív része
- a leggyakrabban használt és kereskedelemben is legjobban elérhető katalizátorok: $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$ és Cp*RuCl(COD)
- $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$ stabilabb komplex, használható magasabb hőmérsékleten is (110 °C-ig), levegőre nem érzékeny, főleg terminális alkinekkel végzett reakcióknál alkalmazható
- Cp*RuCl(COD): a COD ligandum labilisabban kötődik, így a katalizátor aktívabb, emiatt belső alkineknél és aril-azidoknál különösen előnyös, viszont magasabb hőmérsékleten deaktiválódik, így csak szobahőmérsékleten alkalmazható
- azidok, különösen a bomlékonyabb aril-azidok hajlamosak imido-komplexet képezni a ruténiummal, csökkentve annak katalitikus aktivitását, ezért reakció végzésekor az azidot célszerű az alkin után vagy az alkinnel együtt hozzáadni a katalizátorhoz[69]

2.2.6.4. Mechanizmus

A ruténium-katalízis eltérő regioszelektivitás és alkalmazhatósága mind terminális, mind belső alkinekkel a CuAAC reakcióktól (ld. 2.2.4.4. fejezet) eltérő reakciómechanizmust sugall, amiben ruténium-acetilid intermedier nem vesz

részt[68,69,71]. A feltételezett mechanizmus (30. ábra)[69] első lépése a ruténium katalizátor ligandumainak cseréje, az alkin és azid koordinációja a katalizátor fém centrumához. A következő lépés, az oxidatív kapcsolás felelős a regioszelektivitásért: az új C-N kötés az elektronegatívabb és/vagy kevésbé térgátolt alkinszén és a terminális azidnitrogén között jön létre (ld. 2.2.6.2. fejezet). A reduktív elimináció során a második C-N kötéssel kialakul a triazol szerkezet, ami az utolsó lépésben felszabadul a katalizátorról, bezárva ezzel a katalitikus kört.

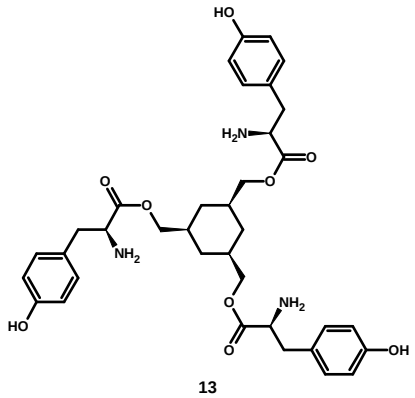


30. ábra Az RuAAC reakciók feltételezett mechanizmusa[69].

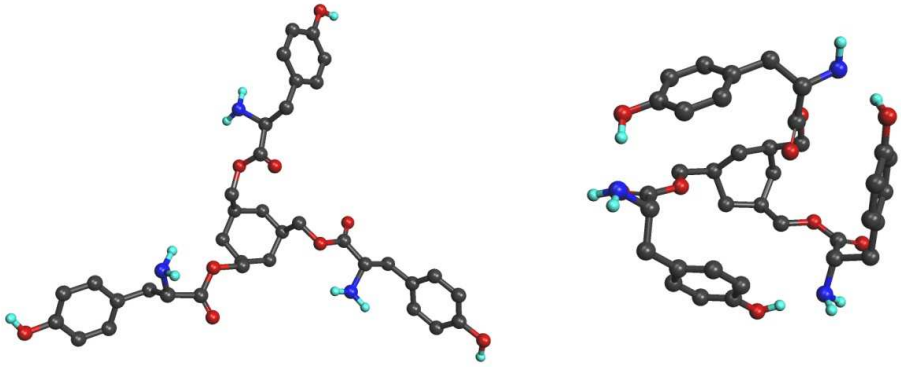
2.3. Kísérletes munkánk közvetlen irodalmi kiindulópontjai

2.3.1. C_3-szimmetrikus aminosav származékok

2006-ban Tajc és Miller publikált egy új pH-kapcsolású molekulát (**13**, ld. 31. ábra) tirozin és ciklohexán-1,3,5-trimetanol (**15**) összekapcsolásával[14]. A szerkezet érdekességét az adta, hogy a nyitott konformáción kívül egy adott pH-tartományban (9,2-10,5) zárt konformációt is felvesz (32. ábra). Vizes oldatban, magas pH-n különböző anionokat (pl. Cl^-, Br^-) és kationokat (pl. Zn^{2+}, Cd^{2+}) is képes komplexálni.



31. ábra A **13** tritirozin szerkezete.



32. ábra 13 lehetséges nyitott-zárt térszerkezete.

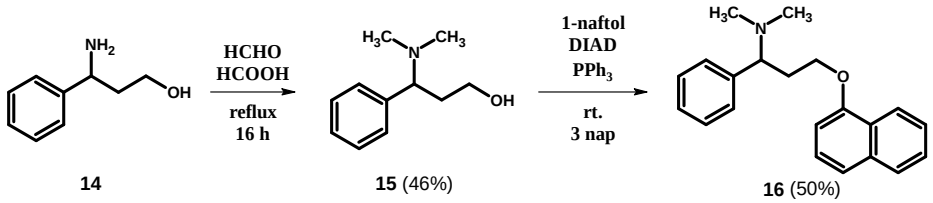
2.3.2. Irodalmi C_3 triazol származékok

A hármas forgási szimmetriával rendelkező vegyületek között több olyan származék is található, melyek triazol funkciós egységeket tartalmaznak. Ezek szerkezetük szerint benzol[72,73,74,75], triazin8, foszfor[76] központi elemmel rendelkeznek, vagy jól körülhatárolható centrummal nem rendelkező kiterjedt gyűrűs szerkezetek: ciklusos pszeudohexapeptid[77] és homooxakalix[3]arén[24,78] szerkezetek.

Kifejezetten CuAAC reakciókhoz (ld. 2.2.4. fejezet) hatékonyabb Cu(I)-katalizátornak fejlesztettek C_3 ligandumokat *N* központi elemmel és triazolt tartalmazó „karokkal” (TBTA, TTTA és $C18_6$tren: ld. 2.2.5.1., 2.2.5.7. és 2.2.5.4. fejezet).[61,64,67]

2.3.3. Dapoxetin

A dapoxetin (**16**) egy rövid felezési idejű szelektív szerotoninvisszavétel-gátló[79], királis vegyület. Az aktívabb (*S*) enantiomert[80] használják a gyógyászatban, az enantiomertisztaság biztosítása, igazolása így elengedhetetlen, ezért a két enantiomer királis elválasztását valósítottuk meg kapilláris elektroforézissel[81]. A kísérletekhez szükséges racém származékot az irodalmi előirat[82] kis módosításával állítottuk elő (33. ábra). Kiindulási vegyületként a racém 3-amino-3-fenilpropán-1-olból (**14**) indultunk ki (az irodalmi *S* enantiomer helyett). Formaldehiddel és hangyasavval 3-(dimetilamino)-3-fenilpropán-1-ollá (**15**) alakítottuk, amit diizopropil-azodikarboxilát jelenlétében 1-naftollal kapcsoltuk.

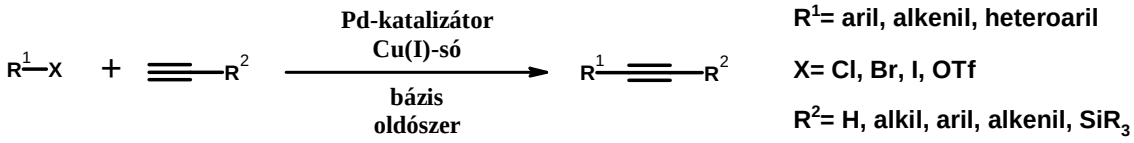


33. ábra A racém dapoxetin (**16**) előállítása.

15 készséggel reagál észteresítési reakciókban – a dimetil-amino-csoport mellett csak a hidroxilcsoportjával –, ezt használtuk ki a későbbiekben C_3-szimmetrikus származék képzéséhez (ld. 4.2.2.4. és 5.2.2.3. fejezet).

2.3.4. Sonogashira-reakció alkalmazása piridazinon belső alkinek képzésére

A Sonogashira-reakció[83,84] egy palládium-katalizált szén-szén keresztkapcsolási reakció, ahol réz(I)-kokatalizátor jelenlétében egy aril-, heteroaril- vagy alkenil halogenidet kapcsolhatunk egy terminális alkinhez (34. ábra).

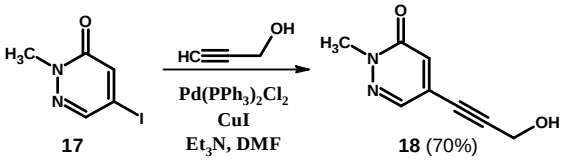


34. ábra A Sonogashira-reakció általános képe.

Coelho és munkatársai 2004-ben különböző jódpiridazinon származékok hatékony Sonogashira-reakcióját mutatta be[85]. 5-Jód-2-metilpiridazin-3(2*H*)-on és propargil-

DOI:10.14753/SE.2016.1856

alkohol reakciójában (35. ábra) kapott belső alkin (**18**) alkoholos hidroxi funkciót is tartalmaz, ezen tulajdonságait a későbbiekben bemutatott módon felhasználtuk (ld. 5.2.2.2., 5.3.1.2. és 5.3.2. fejezet).



35. ábra A jódpiridazinon (**17**) propargil-alkohol Sonogashira-reakciója.

3. Célkitűzések

Tajc és Miller munkásságából[14] (ld. 2.3.1. fejezet) kiindulva célul tűztük ki a tritirozin vegyületük (**13**) reprodukcióját, protonálódási tulajdonságainak pontosabb felderítését, az ehhez szükséges mono- és diszubsztituált analógok (**19**, **20)** előállítását. További célunk volt a „zárt" konformáció (ld. 32. ábra) kialakulásához szükséges pH-tartomány – esetleg a fizológiás pH-tartomány közelébe történő – módosítása a tirozin cseréjével más aminosavakra.

Terveztük az aminosav származékokon túl egyéb, ciklohexán központi elemmel rendelkező, komplexképzésre alkalmas C_3-szimmetrikus molekulák szintézisét. Elsősorban *N*-tartalmú származékok, heterociklusos vegyületek körében gondolkoztunk. Ezek közül is kiemelt szerepet szántunk a triazoloknak, ismerten jó komplexképző tulajdonságaik, könnyű elérhetőségük, szintetikus érdekességük (ld. 2.2. fejezet) és az irodalomban szereplő komplexképző C_3-szimmetrikus triazol származékok alapján (ld. 2.3.2. fejezet). A Sonogashira-reakció (ld. 2.3.4. fejezet) segítségével terveztük különböző belső alkinek képzését és felhasználását RuAAC reakciókban (ld. 2.2.6. fejezet), valamint a triazolcsoport mellett újabb heterociklus, a piridazinon beépítését is az egyes származékok létrehozásakor.

4. Módszerek (Kísérleti rész)

A kiindulási anyagokat és reagenseket kereskedelemben szereztük be, további tisztítás nélkül használtuk őket fel. Minden felhasznált aminosav és védett aminosav enantiomertiszta *L*-aminosav volt.

A nyers termékek tisztítására standard flash oszlopkromatográfiát (Kieselgel 60, Merck, 40-63 µm) alkalmaztunk. A reakciók menetét vékonyréteg-kromatográfiával (Silica gel 60 F_{254} alumíniumlemezen, Merck) követtük.

A nagy felbontású tömegspektrometriás méréseket Agilent 6230 time-of-flight tömegspektrométeren végeztük. A mintákat Agilent 1260 Infinity LC rendszeren keresztül injektáltuk, a tömegspektrométer Jet Stream electrospray (pozitív ion mód) ionforrással volt összeköttetésben. Kalibráláshoz m/z = 121,050873 és 922,009798 referenciatömegeket használtunk, a tömegspektrumokat Agilent MassHunter B.02.00 szoftverrel dolgoztuk fel.

Az olvadáspontokat Stuart SMP-3 berendezéssel határoztuk meg. Az IR spektrumokat Perkin Elmer Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR spektrométerrel 4000-650 cm^{-1} tartományban rögzítettük Perkin Elmer Spectrum Software v6.3.1 segítségével. Az UV spektrumokat Jasco V-550 spektrométeren diódasoros detektorral vettük fel 25 °C-on, 1 cm-es küvettákban, 220-360 nm-es tartományban.

Az NMR méréseket VARIAN VNMRS spektrométeren (599.9 MHz ^{1}H, 150.9 MHz ^{13}C) mértük 5 mm IDPFG próbafejjel DMSO-d_6, kloroform-d_1 vagy D_2O oldószerben. A kémiai eltolódásokat TMS belső standarddel. Az ^{1}H és ^{13}C jelek hozzárendelését (teljes asszignáció esetén) 1 és 2 dimenziós homo- és heteronukleáris kísérletek (COSY, HSQC és HMBC) alapján végeztük. A teljes asszignációhoz az egyszerűség kedvéért a vegyületek számozását önkényesen választottuk (az érintett vegyületeknél a szerkezeti képleten a számozást feltüntettük).

4.1. Aminosav származékok

A C_3-szimmetrikus aminosav származékokat az irodalmi[14] előirat alapján, annak módosításával állítottuk elő.

4.1.1. A ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trimetanol (20) előállításának előirata

Ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsavat (**19**) (5,8 mmol) vízmentes THF-ban (30 ml) oldottunk, N_2 atmoszféra alatt $LiAlH_4$ (58 mmol) és vízmentes THF (40 ml) hűtött elegyéhez csepegtettük, majd vízmentes THF-nal (30 ml) utánaöblítettük. Lassan

melegítettük, 40 °C-on kevertettük 1 h-t, majd szobahőmérsékleten egész éjszaka. Jeges-vizes hűtés után H_2O-et (3 ml), 2 M NaOH-oldatot (3 ml), majd ismét H_2O-et (4 ml) csepegtettünk hozzá, szobahőmérsékleten kevertettük 1 h-t. A keletkezett fehér szuszpenziót celiten szűrtük, THF-nal, majd EtOAc-tal mostuk, Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, szárazra pároltuk. A keletkezett, lassan szilárduló sárga olajat Et_2O-rel dörzsöltük, a keletkezett fehér csapadékot kiszűrtük, Et_2O-rel mostuk, szárítottuk. Az így kapott, megfelelő tisztaságú ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trimetanolt (**20**) (3,8 mmol, 65%, fehér, szilárd) használtuk az észteresítési reakciókban.

4.1.2. A védett aminosavakkal triszubsztituált származékok (21, 26, 28, 42) előállításának általános előirata

Ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trimetanolt (**20**) (0,17 mmol) oldottunk vízmentes DMF-ben (3,4 ml), majd nitrogén atmoszféra alatt egymás után a megfelelő védett aminosavat (1,02 mmol), DCC-t (1,08 mmol) és DMAP-t (0,02 mmol) adtunk, és másnapig szobahőmérsékleten kevertettük. A képződött csapadékot vattán kiszűrtük az oldatból, EtOAc-tal mostuk. Az egyesített szerves fázist mostuk 1%-os HCl-val (2x10 ml), vízzel (3x5 ml), majd telített NaCl-oldattal (10 ml); Na_2SO_4-on szárítottuk, és szűrtük. Az oldószert vákuum alatt eltávolítottuk, a halványsárga bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával, szilikagélen tisztítottuk hexán-EtOAc eleggyel mint eluens, így a termék: **21**, **26**, **28** vagy **42**.

4.1.3. A triszubsztituált végtermékek (13, 27, 29, 43) előállításának általános előirata

A Boc-védett triszubsztituált származékot (**21**, **26** vagy **28**) szobahőmérsékleten oldottuk CH_2Cl_2-ban (2,0 ml). Az oldathoz CH_2Cl_2 (1,0 ml) és trifluorecetsav (1,0 ml) keverékét, valamint trietilszilánt (0,1 ml) adtunk. A reakcióelegyet 2 órát kevertettük szobahőmérsékleten, majd bepároltuk. A bepárlási maradékot dietil-éterrel (**13** és **28** esetében) vagy petroléterrel (Fp.: 30-40 °C) (**27**-nél) eldörzsöltük, a csapadékot kiszűrtük, vákuum alatt szárítottuk. Az így kapott trifluoracetát sót (**13**, **27** vagy **29**) további tisztítás nélkül használtuk.

A Cbz-csoport eltávolítását **42**-ről és a nitrocsoportok redukcióját palládium/aktív szén (10% Pd) katalizátoron (50 mg) végeztük EtOAc-ban (25 ml). A reakcióelegyet másnapig kevertettük szobahőmérsékleten hidrogén atmoszféra (1 atm. nyomáson) alatt, majd celiten szűrtük, EtOAc-tal mostuk, és bepároltuk. A gyorsan színesedő (levegőn

bomlik) terméket CH_2Cl_2-ban (3,0 ml) oldottuk, és trifluorecetsavat (0,2 ml) adtunk hozzá. 30 perc kevertetés után (szobahőmérsékleten) az oldatot bepároltuk. A bepárlási maradékot CH_2Cl_2-ban felvettük, Et_2O-rel kicsaptuk, a csapadékot kiszűrtük és vákuum alatt szárítottuk. A kapott trifluoracetát sót (**43**) további tisztítás nélkül használtuk.

4.1.4. A védett aminosavakkal mono- és diszubsztituált származékok (22, 23, 30, 31, 34, 35, 44, 45) előállításának általános előirata

Ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trimetanolt (**20**) (0,57 mmol) oldottunk vízmentes DMF-ben (10 ml), majd nitrogen atmoszféra alatt egymás után a megfelelő védett aminosavat (1,14 mmol), DCC-t (1,25 mmol) és DMAP-t (0,06 mmol) adtunk, és másnapig szobahőmérsékleten kevertettük. A képződött csapadékot vattán kiszűrtük az oldatból, EtOAc-tal (40 ml) mostuk. Az egyesített szerves fázist mostuk 1%-os HCl-val (2x10 ml), vízzel (3x8 ml), majd telített NaCl-oldattal (10 ml), Na_2SO_4-on szárítottuk, és szűrtük. Az oldószert vákuum alatt eltávolítottuk. A fehér vagy halványsárga bepárlási maradék együtt tartalmazta az adott védett aminosavval mono- (**22**, **30**, **34** vagy **44**) és diszubsztituált (**23**, **31**, **35** vagy **45**) származékot. Ezeket oszlopkromatográfiával, hexán-EtOAc eluenssel szétválasztottuk.

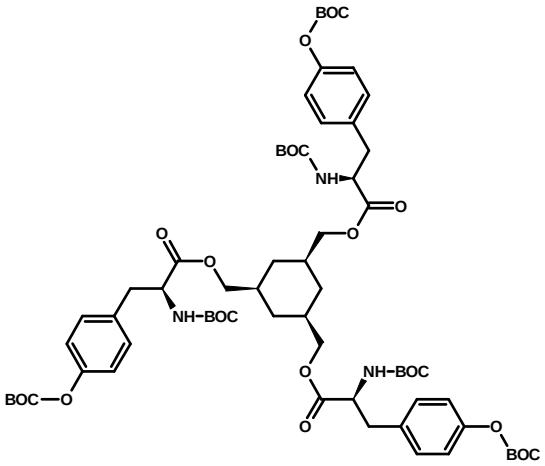
4.1.5. Mono- és diszubsztituált végtermékek (24, 25, 32, 33, 36, 37, 46, 47) előállításának általános előirata

A Boc-védett mono- (**22**, **30** vagy **34**) vagy diszubsztituált (**23**, **31** vagy **35**) vegyületeket CH_2Cl_2-ban (1 ml) oldottuk. Az oldathoz CH_2Cl_2 (0,5 ml) és trifluorecetsav (0,5 ml) keverékét, valamint trietilszilánt (1 csepp) adtunk. A reakcióelegyet 2 órát kevertettük szobahőmérsékleten, majd bepároltuk. A bepárlási maradékot dietil-éterrel vagy petroléterrel (Fp.: 30-40 °C) kevertettük. A képződött csapadékot (**25**, **32**, **33**, **37**) kiszűrtük, csapadékképződés elmaradása esetén (**24**, **36**) bepároltuk. A szárítás után kapott trifluoracetát sót (**24**, **25**, **32**, **33**, **36** vagy **37**) további tisztítás nélkül használtuk.

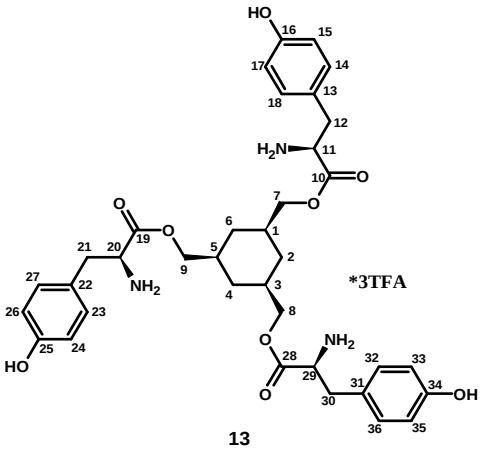
A Cbz-védett mono- (**44**) vagy diszubsztituált (**45**) vegyületet EtOAc-ban (10 ml) oldottuk, és 10% Pd/C-en másnapig kevertettük szobahőmérsékleten, H_2-atmoszféra alatt. A reakcióelegyet ezután celiten szűrtük, mostuk EtOAc-tal, vákuum alatt bepároltuk. A gyorsan színesedő (bomló) terméket EtOAc-CH_2Cl_2 elegyben oldottuk, trifluorecetsavval (0,1 ml) szobahőmérsékleten 30 percig kevertettük. Et_2O-t hozzáadva

csapadék vált ki, ezt szűrtük, Et_2O-rel mostuk, vákuum alatt szárítottuk. A kapott trifluoracetát sókat (**46**, **47**) további tisztítás nélkül használtuk.

4.1.6. Aminosav származékok részletes jellemzése, spektroszkópiai adatai



21



13

[3,5-bisz({[(2*S*)-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-(4-{[(*terc*-butoxi)karbonil]oxi}fenil)propanoil]oxi}metil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-(4-{[(*terc*-butoxi)karbonil]oxi}fenil)propanoát (**21**)

Fehér, szilárd.

Hozam: 88%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,13(dm, 6H); 7,09(dm, 6H); 4,98(m, 3H); 4,55(dd, 3H); 3,97(dd, 3H); 3,87(dd, 3H); 3,10(dd, 3H); 3,04(dd, 3H); 1,69(m, 3H); 1,68(m, 3H); 1,54(s, 27H); 0,61(ddd, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 172,5; 155,8; 152,5; 150,8; 134,2; 130,9; 122,0; 84,2; 80,7; 70,3; 55,1; 38,4; 36,5; 32,7; 29,0; 28,4.

[3,5-bisz({[(2*S*)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoil]oxi}metil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoát trisz(trifluoracetát) (**13**)

Fehér, szilárd.

Hozam: 95%.

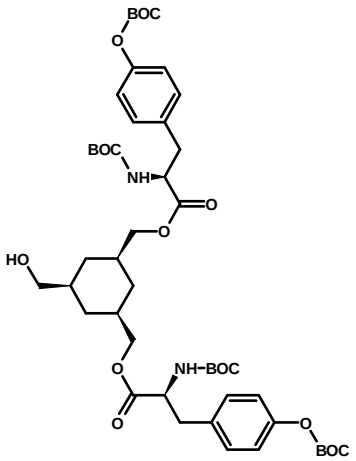
^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 7,11(dm, 6H, *J*= 8,5 Hz, 14-H, 18-H, 23-H, 27-H, 32-H és 36-H); 6,85(dm, 6H, *J*= 8,5 Hz, 15-H, 17-H, 24-H, 26-H, 33-H és 35-H); 4,34(dd, 3H, *J*= 8,0; 6,1 Hz, 11-H, 20-H és 29-H); 4,04(dd, 3H, *J*= 10,7, 6,0 Hz, 7-H, 8-H és 9-H); 3,90(dd, 3H, *J*= 10,7; 6,2 Hz, 7-H, 8-H és 9-H); 3,22(dd, 3H, *J*= 14,4; 6,1 Hz, 12-H, 21-H és 30-H); 3,12(dd, 3H, *J*= 14,4; 8,0 Hz, 12-H, 21-H és 30-H); 1,53(m,

3H, 1-H, 3-H és 5-H); 1,31(d, 3H, *J*= 12,4 Hz, 2-H, 4-H és 6-H); 0,38(ddd, 3H, *J*= 12,4; 12,4; 12,4 Hz, 2-H, 4-H és 6-H).

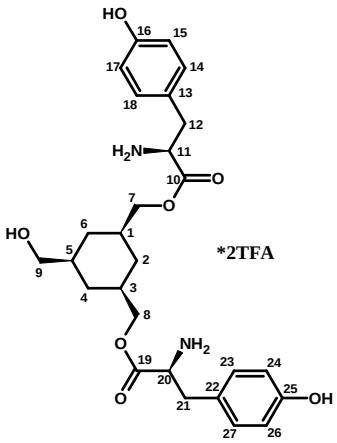
^{13}C NMR (150 MHz; D_2O): δ(ppm)= 169,9(C10, C19 és C28); 155,0(C16, C25 és C34); 130,6(C14, C18, C23, C27, C32 és C36); 125,5(C13, C22 és C31); 115,7(C15, C17, C24, C26, C33 és C35); 71,0(C7, C8 és C9); 53,9(C11, C20 és C29); 35,1(C12, C21 és C30); 35,0(C1, C3 and C5); 30,6(C2, C4 és C6).

HRMS (ESI) $C_{36}H_{46}N_3O_9$ $[M+H]^+$: számított: 664,3229

mért: 664,3234.



23



25

[(1*R*,3*S*,5*R*)-3-({[(2*S*)-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-(4-{[(*terc*-butoxi)karbonil]oxi}fenil)propanoil]oxi}metil)-5-(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-(4-{[(*terc*-butoxi)karbonil]oxi}fenil)propanoát (**23**)

Fehér, szilárd.

Hozam: 22%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,14(dm, 4H); 7,10(dm, 4H); 4,99(d, 2H); 4,55(m, 2H); 4,06-3,80(m, 4H); 3,44(m, 2H); 3,07(m, 4H); 1,74-1,64(m, 5H); 1,55(s, 18H); 1,50(m, 1H); 1,42(s, 18H); 0,60(m, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 172,5; 155,7; 152,5; 150,8; 134,3; 130,9; 122,0; 84,3; 80,7; 70,61; 71,55; 68,6; 55,1; 39,8; 38,5; 36,7; 32,8; 29,0; 28,4.

[(1*R*,3*S*,5*R*)-3-({[(2*S*)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoil]oxi}metil)-5-(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoát bisz(trifluoracetát) (**25**)

Törtfehér, szilárd.

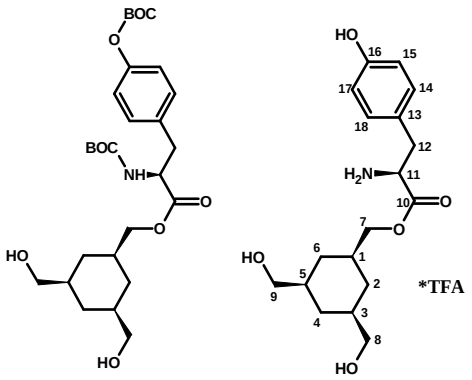
Hozam: 85%.

^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 7,13(dm, 4H, *J*= 8,5 Hz, 14-H, 18-H, 23-H és 27-H); 6,86(dm, 4H, *J*= 8,5 Hz, 15-H, 17-H, 24-H és 26-H); 4,36(m, 2H, 11-H és 20-H); 4,10(dd, 1H, *J*= 10,7; 5,4 Hz, 7-H); 4,03(dd, 1H, *J*= 10,7; 6,2 Hz, 8-H); 3,99(dd, 1H, *J*= 10,7; 5,9 Hz, 8-H); 3,94(dd, 1H, *J*= 10,7; 6,2 Hz, 7-H); 3,40(d, 2H, *J*= 6,2 Hz, 9-H_2); 3,23(dd, 2H, *J*= 14,4; 5,8 Hz, 12-H és 21-H); 3,14(dd, 2H, *J*= 14,4; 9,1 Hz, 12-H és 21-H); 1,57(m, 2H, 1-H és 3-H); 1,56(m, 1H, 6-H); 1,54(m, 1H, 4-H); 1,51(m, 1H, 5-H); 1,33(d, 1H, *J*= 12,3 Hz, 2-H); 0,52(ddd, 1H, *J*= 12,8; 12,8; 12,4 Hz, 6-H); 0,47(ddd, 1H, *J*= 12,3; 12,3; 12,1 Hz, 4-H); 0,41(ddd, 1H, *J*= 12,3; 12,3; 12,3 Hz, 2-H).

^{13}C NMR (150 MHz; D_2O): δ(ppm)= 172,7(C10 és C19); 157,8(C16 és C25); 133,37 és 133,35(C14, C18, C23 és C27); 128,28 és 128,23(C13 és C22); 118,55 és 118,53(C15, C17, C24 és C26); 74,1(C7 és C8); 69,5(C9); 56,73 és 56,71(C11 és C20); 40,9(C5); 37,95(C1); 37,91(C3); 37,86(C12 és C21); 33,85(C2); 33,70(C4); 33,61(C6).

HRMS (ESI) $C_{27}H_{37}N_2O_7$ $[M+H]^+$: számított: 501,2595

mért: 501,2605.



22 24

[(1*s*,3*R*,5*S*)-3,5-bisz(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-(4-{[(*terc*-butoxi)karbonil]oxi}fenil)propanoát (**22**)

Színtelen olaj.

Hozam: 29%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,15(dm, 2H); 7,10(dm, 2H); 5,00(d, 1H); 4,56(m, 1H); 4,00(dd, 1H); 3,88(dd, 1H); 3,47(m, 4H); 3,07(m, 2H); 1,84(d, 1H);

1,72(m, 2H); 1,68(m, 1H); 1,58(m, 2H); 1,55(s, 9H); 1,43(s, 9H); 0,64(dd, 1H); 0,60(m, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 172,6; 155,8; 152,6; 150,8; 134,3; 130,9; 84,4; 80,8; 70,8; 68,9; 68,8; 55,2; 40,01; 39,96; 38,6; 36,8; 33,0; 32,9; 32,7; 29,0; 28,4.

[(1*s*,3*R*,5*S*)-3,5-bisz(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoát trifluoroacetát (**24**)

Színtelen olaj.

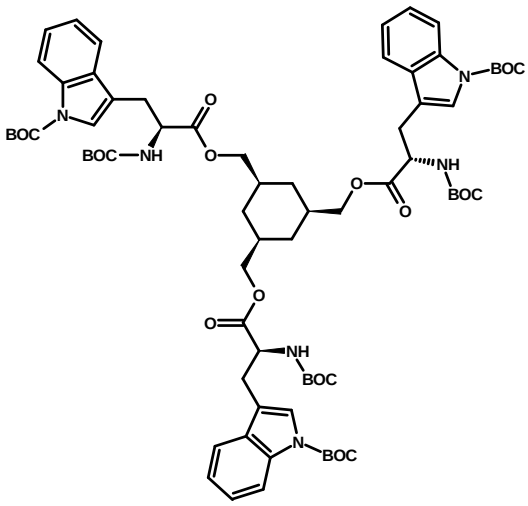
Hozam: 90%.

^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 7,16(dm, 2H, *J*= 8,5 Hz, 14-H és 18-H); 6,89(dm, 2H, *J*= 8,5 Hz, 15-H és 17-H); 4,38(dd, 1H, *J*= 7,6; 6,3 Hz, 11-H); 4,08(dd, 1H, *J*= 10,5; 5,9 Hz, 7-H); 4,03(dd, 1H, *J*= 10,5; 6,1 Hz, 7-H); 3,42(m, 4H, 8-H_2 és 9-H_2); 3,25(dd, 1H, *J*= 14,4; 6,3 Hz, 12-H); 3,16(dd; 1H, *J*= 14,4; 7,6 Hz, 12-H); 1,76(dm, 1H, *J*= 12,6 Hz, 4-H); 1,65(m, 1H, 1-H); 1,57(m, 2H, 2-H és 6-H); 1,55(m, 2H, 3-H és 5-H); 0,53(m, 3H, 2-H, 4-H és 6-H).

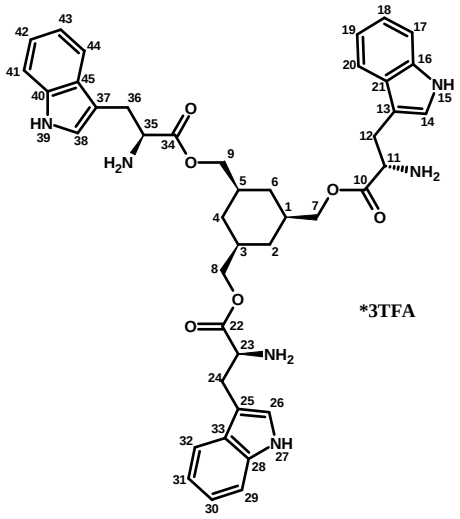
^{13}C NMR (150 MHz, D_2O): δ(ppm)= 169,9(C10); 155,1(C16); 130,6(C14 és C18); 125,5(C13); 115,8(C15 és C17); 71,6(C7); 67,0(C8 és C9); 54,0(C11); 38,2(C3 és C5); 35,4(C1); 35,0(C12); 31,4(C4); 31,3 és 31,2(C2 és C6).

HRMS (ESI) $C_{18}H_{28}NO_5$ $[M+H]^+$: számított: 338,1962

mért: 338,1975.



26



27

terc-butil-3-[(2*S*)-3-{[3,5-bisz({[(2*S*)-3-{1-[(*terc*-butoxi)karbonil]-1*H*-indol-3-il}-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}propanoil]oxi}metil)ciklohexil]metoxi}-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-oxopropil]-1*H*-indol-1-karboxilát (**26**)

Törtfehér,szilárd.

Hozam: 83%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,09(s, 3H); 7,48(d, 3H); 7,39(s, 3H); 7,29(t, 3H); 7,21(t, 3H); 5,13(m, 3H); 4,63(dd, 3H); 3,86(dd, 3H); 3,77(dd, 3H); 3,21(dd, 3H); 3,16(dd, 3H); 1,65(s, 27H); 1,51(m, 6H); 1,42(s, 27H); 0,43(ddd, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 172,6; 155,7; 150,2; 136,0; 131,2; 125,2; 124,7; 123,3; 119,6; 116,0; 115,9; 84,4; 80,6; 70,4; 54,3; 36,4; 32,6; 29,0; 28,9; 28,7.

[3,5-bisz({[(2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propanoil]oxi}metil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propanoát trisz(trifluoroacetát) (**27**)

Halványsárga, szilárd.

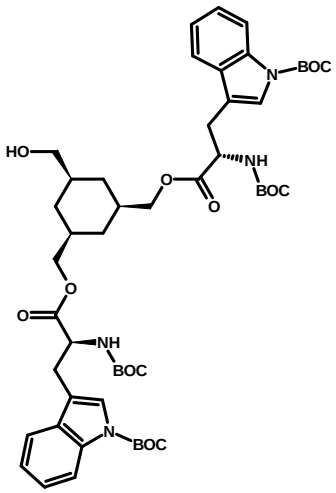
Hozam: 90%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 11,05(d, 3H, *J*= 2,1 Hz, 15-H, 27-H és 39-H); 8,43(s, 9H, 11-NH_3^+, 23-NH_3^+ és 35-NH_3^+); 7,48(dm, 3H, *J*= 7,9 Hz, 20-H, 32-H és 44-H); 7,36(dm, 3H, *J*= 8,1 Hz, 17-H, 29-H és 41-H); 7,21(d, 3H, *J*= 2,1 Hz, 14-H, 26-H és 38-H); 7,08(ddd, 3H, *J*= 8,1; 7,1; 1,0 Hz, 18-H, 30-H és 42-H); 7,00(ddd, 3H, *J*= 7,9; 7,1; 0,9 Hz, 19-H, 31-H és 43-H); 4,27(m, 3H, 11-H, 23-H és 35-H); 3,75(dd, 3H, *J*= 10,7; 6,0 Hz, 7-H, 8-H és 9-H); 3,69(dd, 3H, *J*= 10,7; 6,3 Hz, 7-H, 8-H és 9-H); 3,27(dd, 3H, *J*= 14,7; 5,8 Hz, 12-H, 24-H és 36-H); 3,21(dd, 3H, *J*= 14,7; 7,6 Hz, 12-H, 24-H és 36-H); 1,26(m, 3H, 1-H, 3-H és 5-H); 1,18(d, 3H, *J*= 12,2 Hz, 2-H, 4-H és 6-H); 0,17(ddd, 3H, *J*= 12,2; 12,0; 12,0 Hz, 2-H, 4-H és 6-H).

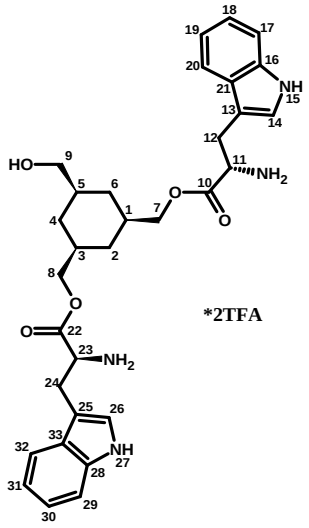
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 169,4(C10, C22 és C40); 136,2(C16, C28 és C40); 126,8(C21, C33 és C45); 124,7(C14, C26 és C38); 121,2(C18, C30 és C42); 118,6(C19, C31 és C43); 117,9(C20, C32 és C44); 111,6(C17, C29 és C41); 106,5(C13, C25 és C37); 69,7(C7, C8 és C9); 52,6(C11, C23 és C35); 34,8(C1, C3 és C5); 30,6(C2, C4 és C6); 26,5(C12, C24 és C36).

HRMS (ESI) $C_{42}H_{49}N_6O_6$ $[M+H]^+$: számított: 733,3708

mért: 733,3709.



31



33

terc-butil 3-[(2*S*)-3-{[(1*R*,3*S*,5*R*)-3-({[(2*S*)-3-{1-[(*terc*-butoxi)karbonil]-1*H*-indol-3-il}-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}propanoil]oxi}metil)-5-(hidroximetil)ciklohexil]metoxi}-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-oxopropil]-1*H*-indol-1-karboxilát (**31**)

Fehér, szilárd.

Hozam: 31%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,09(bs, 2H); 7,50(d, 2H); 7,40(s, 2H); 7,31(t, 2H); 7,23(t, 2H); 5,13(d, 2H); 4,63(m, 2H); 3,94-3,71(m, 4H); 3,34(m, 2H); 3,19(m, 2H); 1,66(s, 18H); 1,54(m, 3H); 1,51(m, 2H); 1,44(s, 18H); 1,36(m, 1H); 0,42(m, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 172,7; 155,7; 150,4; 136,0; 131,2; 125,3; 124,7; 123,3; 119,7; 115,93; 115,91; 84,5; 80,7; 70,7; 70,6; 68,4; 54,4; 39,7; 36,5; 32,6; 29,0; 28,9.

[(1*S*,3*R*,5*R*)-3-({[(2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propanoil]oxi}metil)-5-(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propanoát bisz(trifluoroacetát) (**33**)

Törtfehér, szilárd.

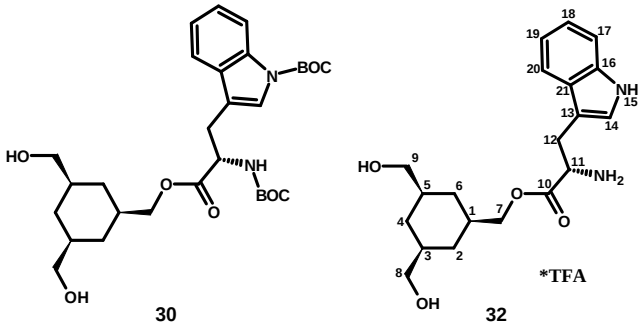
Hozam: 95%.

^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 7,55(ddm, 2H, *J*= 7,9; 4,5 Hz, 20-H és 32-H); 7,48(dm, 2H, *J*= 8,2 Hz, 17-H és 29-H); 7,24(m, 2H, 18-H és 30-H); 7,23(m, 2H, 14-H és 2-H); 7,15(ddm, 2H, *J*= 7,9; 7,1 Hz, 19-H és 31-H); 4,40(m, 2H, 11-H és 23-H); 3,82(m, 4H, 7-H_2 és 8-H_2); 3,47(ddd, 2H, *J*= 15,2; 5,7; 2,5 Hz, 12-H és 24-H); 3,25(d,

2H, *J*= 6,2 Hz, 9-H_2); 1,33(m, 2H, 4-H és 6-H); 1,27(m, 1H, 5-H); 1,25(m, 2H, 1-H és 3-H); 0,99(d, 1H, *J*= 12,2 Hz, 2-H); 0,22(ddd, 1H, *J*= 12,2; 12,2; 12,2 Hz, 4-H vagy 6-H); 0,14(ddd, 1H, *J*= 12,1; 12,0; 12,0 Hz, 6-H vagy 4-H); 0,05(ddd, 1H, *J*= 12,3; 12,3; 12,2 Hz, 2-H).

^{13}C NMR (150 MHz, D_2O): δ(ppm)= 170,23 és 170,22(C10 és C22); 136,20 és 136,18(C16 és C28); 126,5(C21 és C33); 124,84 és 124,82(C14 és C26); 122,1(C18 és C30); 119,4(C19 és C31); 118,0(C20 és C32); 112,03 és 112,01(C17 és C29); 106,19 és 106,15(C13 és C25); 71,31 és 71,27(C7 és C8); 66,7(C9); 53,22 és 53,20(C11 és C23); 37,8(C5); 34,82 és 34,79(C1 és C3); 30,7(C4 és C6); 30,5(C2); 26,1(C12 és C24).

HRMS (ESI) $C_{31}H_{38}N_4NaO_5$ $[M+Na]^+$: számított: 569,2734
mért: 569,2757.



terc-butil 3-[(2*S*)-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-oxo-3-{[(1*s*,3*R*,5*S*)-3,5-bisz(hidroximetil)ciklohexil]metoxi}propil]-1*H*-indol-1-karboxilát (**30**)

Fehér, szilárd.

Hozam: 39%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,10(bs, 1H); 7,52(d, 1H); 7,41(s, 1H); 7,32(t, 1H); 7,24(t, 1H); 5,15(d, 1H); 4,65(m, 1H); 3,94(dd, 1H); 3,83(dd, 1H); 3,42(m, 4H); 3,20(m, 2H); 1,79(d, 1H); 1,67(s, 9H); 1,60(m, 2H); 1,59(m, 1H); 1,50(m, 2H); 1,45(s, 9H); 0,58(ddd, 1H); 0,50(m, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 172,8; 155,8; 150,5; 136,0; 131,3; 125,3; 124,7; 123,4; 119,8; 116,0; 115,9; 84,6; 80,7; 70,9; 68,82; 68,78; 54,5; 40,0; 39,9; 36,7; 32,8; 32,6; 29,0; 28,9.

[(1*s*,3*R*,5*S*)-3,5-bisz(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propanoát trifluoroacetát (**32**)

Törtfehér, szilárd.

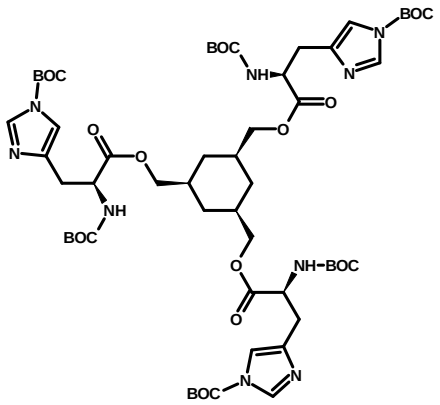
Hozam: 95%.

^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 7,60(ddd, 1H, *J*= 8,0; 0,9; 0,9 Hz, 20-H); 7,53(ddd, 1H; *J*= 8,2; 0,9; 0,9 Hz, 17-H); 7,31(s, 1H, 14-H); 7,27(ddd, 1H, *J*=8,2; 7,1; 0,9 Hz, 18-H); 7,19(ddd, 1H, *J*=8,0; 7,1; 0,9 Hz, 19-H); 4,47(dd, 1H, *J*= 7,4; 5,9 Hz, 11-H); 3,94(m, 2H, 7-H); 3,53(dd, 1H, *J*=15,1; 5,9 Hz, 12-H); 3,43(dd, 1H, *J*=15,1; 7,4 Hz, 12-H); 3,34(m, 4H, 8-H_2 és 9-H_2); 1,70(d, 1H, *J*= 12,5 Hz, 4-H); 1,42(m, 2H, 3-H és 5-H); 1,41(m, 1H, 1-H); 1,38(m, 1H, 2-H); 1,36(m, 1H, 6-H); 0,41(m, 1H, 4-H); 0,36(m, 1H, 2-H); 0,31(m, 1H, 6-H).

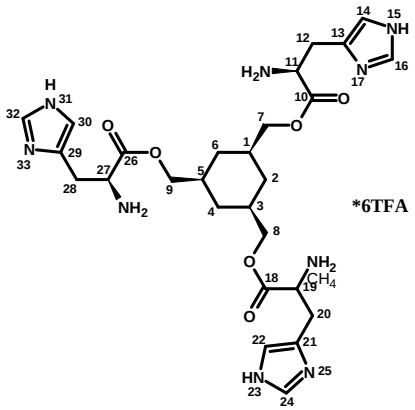
^{13}C NMR (150 MHz, D_2O): δ(ppm)= 173,0(C10); 139,0(C16); 129;3(C21); 127,7(C14); 125,0(C18); 122,3(C19); 120,8(C20); 114,9(C17); 109(C13); 74,4(C7); 69,7(C8 és C9); 56,1(C11); 40,91 és 40,87(C3 és C5); 37,9(C1); 34,1(C4); 33,88(C6); 33,83(C2); 28,9(C12).

HRMS (ESI) $C_{20}H_{29}N_2O_4$ $[M+H]^+$: számított: 361,2122

mért: 361,2132.



28



29

terc-butil 4-[(2*S*)-3-{[3,5-bisz({[(2*S*)-3-{1-[(*terc*-butoxi)karbonil]-1*H*-imidazol-4-il}-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}propanoil]oxi}metil)ciklohexil]metoxi}-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-oxopropil]-1*H*-imidazol-1-karboxilát (**28**)

Fehér, szilárd.

Hozam: 61%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm): 7,97(s, 3H); 7,14(s, 3H); 5,74(d, 3H); 4,56(dd, 3H); 3,97(m, 6H); 3,05(d, 6H); 1,82(d, 3H); 1,75(m, 3H); 1,62(s, 27H); 1,43(s, 27H); 0,70(ddd, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 172,5; 156,1; 147,5; 139,4; 137,6; 115,2; 86,3; 80,3; 70,3; 53,8; 36,7; 32,9; 31,0; 29,0; 28,6.

[3,5-bisz({[(2*S*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanoil]oxi}metil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanoát hexakisz(trifluoroacetát) (**29**)

Fehér, szilárd.

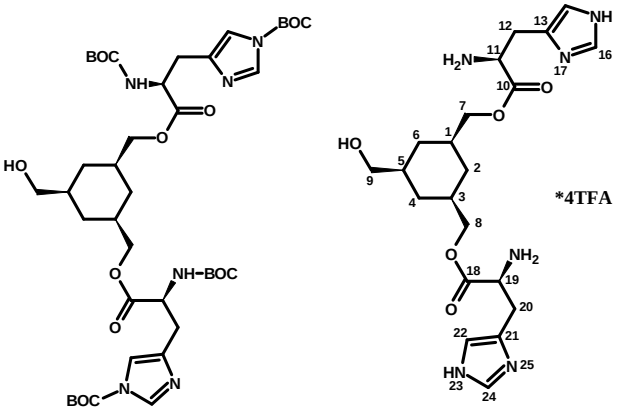
Hozam: 96%.

^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 8,75(d, 3H, *J*= 1,3 Hz; 16-H, 24-H és 32-H); 7,46(s, 3H, 14-H, 22-H és 30-H); 4,52(t, 3H, *J*= 7,2 Hz, 11-H, 19-H és 27-H); 4,11(m, 3H, 7-H_2, 8-H_2 és 9-H_2); 3,52(dd, 3H, *J*= 15,9; 7,2 Hz, 12-H, 20-H és 28-H); 3,43(dd, 3H, *J*= 15,9; 7,2 Hz, 12-H, 20-H és 28-H); 1,77(m, 3H, 1-H, 3-H és 6-H); 1,63(d, 3H, *J*= 12,0 Hz, 2-H, 4-H és 6-H); 0,65(ddd, 3H, *J*= 12,6; 12,6; 12,0 Hz, 2-H, 4-H és 6-H).

^{13}C NMR (150 MHz, D_2O): δ(ppm)= 171,2(C10, C18 és C26); 137,0(C16, C24 és C32); 129,2(C13, C21 és C29); 120,9(C14, C22 és C30); 74,3(C7, C8 és C9); 54,4(C11, C19 és C27); 37,8(C1, C3 és C5); 33,6(C2, C4 és C6); 27,8(C12, C20 és C28).

HRMS (ESI) $C_{27}H_{40}N_9O_6$ $[M+H]^+$: számított: 586,3096

mért: 586,3099.



35 37

terc-butil 4-[(2*S*)-3-{[(1*R*,3*S*,5*R*)-3-({[(2*S*)-3-{1-[(*terc*-butoxi)karbonil]-1*H*-imidazol-4-il}-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}propanoil]oxi}metil)-5-(hidroximetil)ciklohexil]metoxi}-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-oxopropil]-1*H*-imidazol-1-karboxilát (**35**)

Színtelen, olaj.

Hozam: 11%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,98(s, 2H); 7,15(s, 2H); 5,76(m, 2H); 4,56(dd, 2H); 3,98(m, 4H); 3,47(m, 2H); 3,05(m, 4H); 1,84(m, 2H); 1,75(m, 3H); 1,60(s, 18H); 1,56(m, 1H); 1,43(s, 18H); 0,66(m, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 172,5; 156,13; 156,11; 147,6; 139,31; 139,28; 137,5; 115,29; 115,26; 86,3; 80,4; 70,4; 68,6; 53,87; 53,82; 39,9; 36,8; 32,8; 30,91; 30,88; 29,0; 28,6.

[(1*S*,3*R*,5*R*)-3-({[(2*S*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanoil]oxi}metil)-5-(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanoát tetrakisz(trifluoroacetát) (**37**)

Törtfehér, szilárd.

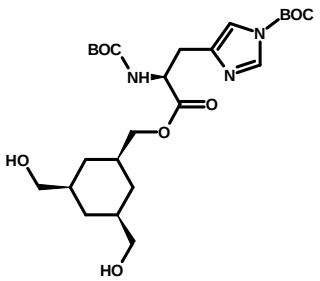
Hozam: 95%.

^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 8,74(d, 2H, *J*= 1,2 Hz, 16-H és 24-H); 7,45(s, 2H, 14-H és 22-H); 4,51(dd, 2H, *J*= 7,6; 6,8 Hz, 11-H és 19-H); 4,16(m, 2H, 7-H és 8-H); 4,02(m, 2H, 7-H és 8-H); 3,49(dd, 2H, *J*= 15,9; 7,6 Hz, 12-H és 20-H); 3,44(dd, 2H, *J*= 15,9; 6,8 Hz;,12-H és 20-H); 3,42(d, 2H, *J*= 6,3 Hz, 9-H_2); 1,75(m, 2H, 1-H és 3-H); 1,66(m, 2H, 4-H és 6-H); 1,56(m, 1H, 2-H); 1,53(m, 1H, 5-H); 0,62(m, 1H, 2-H); 0,57(m, 2H, 4-H és 6-H).

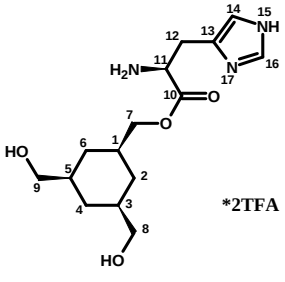
^{13}C NMR (150 MHz, D_2O): δ(ppm)= 171,3(C10 és C18); 136,96 és 136,92(C16 és C24); 129,30 és 129,25(C13 és C21); 120,9(C14 és C22); 74,52 és 74,49(C7 és C8); 69,4(C9); 54,43 és 54,41(C11 és C19); 40,7(C5); 38,00 és 37,98(C1 és C3); 34,07 és 34,01(C4 és C6); 33,5(C2); 27,8(C12 és C20).

HRMS (ESI) $C_{21}H_{33}N_6O_5$ $[M+H]^+$: számított: 449,2507

mért: 449,2509.



34



36

terc-butil 4-[(2*S*)-2-{[(*terc*-butoxi)karbonil]amino}-3-oxo-3-{[(1*s*,3*R*,5*S*)-3,5-bisz(hidroximetil)ciklohexil]metoxi}propil]-1*H*-imidazol-1-karboxilát (**34**)

Színtelen, olaj.

Hozam: 4%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,98(s, 1H); 7,17(s, 1H); 5,77(d, 1H); 4,56(dd, 1H); 4,03(dd, 1H); 3,97(dd, 1H); 3,49(m, 4H); 3,06(m, 2H); 1,83(d, 3H); 1,76(m, 1H); 1,61(s, 9H); 1,60(m, 2H); 1,44(s, 9H); 0,66(m, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 172,5; 156,2; 147,2; 139,3; 137,6; 115,3; 86,5; 80,5; 70,6; 68,9; 53,9; 40,1; 40,0; 36,9; 33,0; 32,7; 30,9; 29,0; 28,6.

[(1*s*,3*R*,5*S*)-3,5-bisz(hidroximetil)ciklohexil]metil-(2*S*)-2-amino-3-(1*H*-imidazol-4-il)propanoát bisz(trifluoroacetát) (**36**)

Halvány barna, olaj.

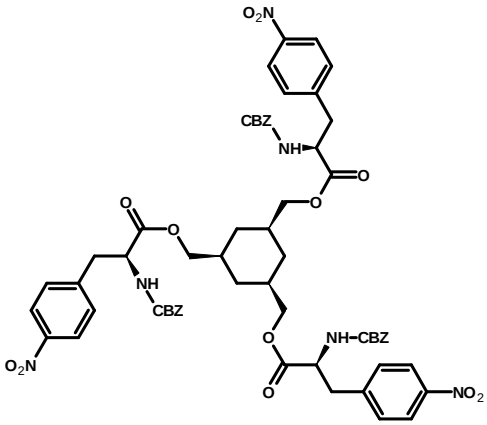
Hozam: 83%.

^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 8,75(d, 1H, *J*= 1,4 Hz, 16-H); 7,46(s, 1H, 14-H); 4,51(dd, 1H, *J*= 8,0; 6,6 Hz, 11-H); 4,12(m, 2H, 7-H_2); 3,46(m, 2H, 12-H_2); 3,44(m, 4H, 8-H_2 és 9-H_2); 1,76(m, 1H, 4-H); 1,73(m, 1H, 1-H); 1,64(m, 2H, 2-H és 6-H); 1,59(m, 2H, 3-H és 5-H); 0,58(m, 2H, 2-H és 6-H); 0,56(m, 1H, 4-H).

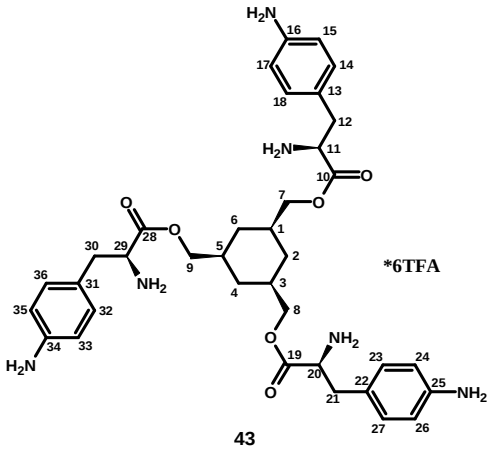
^{13}C NMR (150 MHz, D_2O): δ(ppm)= 171,3(C10); 136,9(C16); 129,4(C13); 120,8(C14); 74,8(C7); 69,7(C8 és C9); 54,4(C11); 41,00 és 40,97(C3 és C5); 38,2(C1); 34,19(C4); 34,17 és 34,11(C2 és C6); 27,8(C12).

HRMS (ESI) $C_{15}H_{26}N_3O_4$ $[M+H]^+$: számított: 312,1918

mért: 312,1920.



42



43

[3,5-bisz({[(2*S*)-2-{[(benziloxi)karbonil]amino}-3-(4-nitrofenil)propanoil]oxi}metil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-{[(benziloxi)karbonil]amino}-3-(4-nitrofenil)propanoát (**42**)

Törtfehér, szilárd.

Hozam: 95%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,11(d, 6H); 7,31(m, 21H); 5,37(d, 3H); 5,06(m, 6H); 4,67(dd, 3H); 3,98(m, 3H); 3,81(m, 3H); 3,26(dd, 3H); 3,15(dd, 3H); 1,59(m, 6H); 0,54(ddd, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 171,6; 156,3; 147,8; 144,4; 136,6; 130,9; 129,3; 129,1; 128,8; 124,4; 70,4; 67,9; 55,3; 39,0; 36,5; 32,5.

[3,5-bisz({[(2*S*)-2-amino-3-(4-aminofenil)propanoil]oxi}metil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(4-aminofenil)propanoát hexakisz(trifluoroacetát) (**43**)

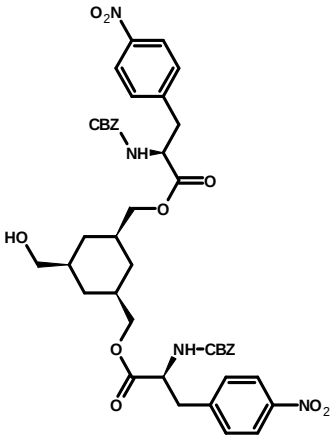
Halványsárga, szilárd.

Hozam: 65%.

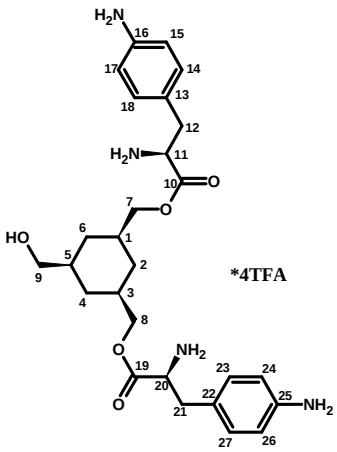
^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 7,28(dm, 6H, *J*= 8,3 Hz, 14-H, 18-H, 23-H, 27-H, 32-H és 36-H); 7,24(dm, 6H, *J*= 8,3 Hz, 15-H, 17-H, 24-H, 26-H, 33-H és 35-H); 4,43(dd, 3H, *J*= 7,5; 6,2 Hz, 11-H, 20-H és 29-H); 4,16(dd, 3H, *J*= 10,7; 6,3 Hz, 7-H, 8-H és 9-H); 4,09(dd, 3H, *J*= 10,7; 6,3 Hz, 7-H, 8-H és 9-H); 3,32(dd, 3H, *J*= 14,8; 6,2 Hz, 12-H, 21-H és 30-H); 3,23(dd, 3H, *J*= 14,8; 7,5 Hz, 12-H, 21-H és 30-H); 1,84(m, 3H, 1-H, 3-H és 5-H); 1,73(d, 3H, *J*= 12,1 Hz, 2-H, 4-H és 6-H); 0,74(ddd, 3H, *J*= 12,8; 12,8; 12,1 Hz, 2-H, 4-H és 6-H).

^{13}C NMR (150 MHz, D_2O): δ(ppm)= 169,5(C10, C19 és C28); 133,6(C16, C25 és C34); 133,2(C13, C22 és C31); 130,7(C14, C18, C23, C27, C32 és C36); 121,9(C15, C17, C24, C26, C33 és C35); 71,3(C7, C8 és C9); 53,7(C11, C20 és C29); 35,05(C1, C3 és C5); 35,00(C12, C21 és C30); 30,9(C2, C4 és C6).

HRMS (ESI) $C_{36}H_{48}N_6NaO_6$ $[M+Na]^+$: számított: 683,3528
mért: 683,3536.



45



47

[(1*R*,3*S*,5*R*)-3-({[(2*S*)-2-{[(benziloxi)karbonil]amino}-3-(4-nitrofenil)propanoil]oxi}metil)-5-(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-{[(benziloxi)karbonil]amino}-3-(4-nitrofenil)propanoát (**45**)

Fehér, szilárd.

Hozam: 37%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,12(d, 4H); 7,33(m, 14H); 5,33(d, 2H); 5,11(d, 2H); 5,05(d, 2H); 4,68(dd, 2H); 4,01(m, 2H); 3,85(m, 2H); 3,43(d, 2H); 3,25(m, 2H); 3,16(dd, 2H); 1,70(m, 2H); 1,65(m, 3H); 1,57(m, 1H); 0,58(m, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 171,6; 156,2; 147,9; 144,4; 136,7; 130,9; 129,3; 129,1; 128,9; 124,4; 70,9; 68,4; 67,9; 55,3; 39,6; 39,1; 36,6; 32,8; 32,6.

[(1*R*,3*S*,5*R*)-3-({[(2*S*)-2-amino-3-(4-aminofenil)propanoil]oxi}metil)-5-(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(4-aminofenil)propanoát tetrakisz(trifluoroacetát) (**47**)

Halványsárga, szilárd.

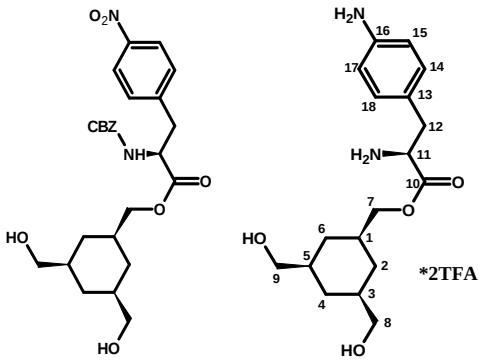
Hozam: 64%.

^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 7,41(m, 4H, 14-H, 18-H, 23-H és 27-H); 7,39(m, 4H, 15-H, 17-H, 24-H és 26-H); 4,48(dd, 2H, *J*= 7,3; 6,8 Hz, 11-H és 20-H); 4,14(dd, 2H, *J*= 10,7; 5,8 Hz, 7-H és 8-H); 4,06(dd, 2H, *J*= 10,7; 6,7 Hz, 7-H és 8-H); 3,43(m, 2H, 9-H_2); 3,37(dd, 2H, *J*= 14,6; 6,8 Hz, 12-H és 21-H); 3,31(dd, 2H, *J*= 14,6; 7,3 Hz, 12-H és 21-H); 1,78(m, 2H, 1-H és 3-H); 1,70(d, 2H, *J*= 11,0 Hz, 4-H és 6-H); 1,66(d, 1H, *J*= 12,3 Hz, 2-H); 1,56(m, 1H, 5-H); 0,71(ddd, 1H, *J*= 12,3; 12,3; 12,3 Hz, 2-H); 0,62(m, 2H, 4-H és 6-H).

^{13}C NMR (150 MHz, D_2O): δ(ppm)= 172,5(C10 és C19); 137,45 és 137,38(C13 és C22); 133,9(C14, C18, C23 és C27); 133,73 és 133,67(C16 és C25); 126,14(C15, C17, C24 és C26); 74,55 és 74,51(C7 és C8); 69,8(C9); 56,7(C11 és C20); 41,0(C5); 38,3(C1 és C3); 38,2(C12 és C21); 34,26 és 34,24(C4 és C6); 34,0(C2).

HRMS (ESI) $C_{27}H_{38}N_4NaO_5$ $[M+Na]^+$: számított: 521,2734

mért: 521,2754.



44 46

[(1*s*,3*R*,5*S*)-3,5-bisz(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-{[(benziloxi)karbonil]amino}-3-(4-nitrofenil)propanoát (**44**)

Fehér, szilárd.

Hozam: 39%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,12(d, 2H); 7,35(m, 5H); 7,29(d, 2H); 5,32(d, 1H); 2,12(d, 1H); 5,07(d, 1H); 4,69(dd, 1H); 4,04(dd, 1H); 3,89(dd, 1H); 3,49(dd, 2H); 3,45(dd, 2H); 3,25(dd, 1H); 3,17(dd, 1H); 1,83(d, 1H); 1,74(d, 2H); 1,71(m, 1H); 1,58(m, 2H); 0,65(m, 1H); 0,62(m, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm): 171,7; 156,2; 147,9; 144,4; 136,7; 130,9; 129,3; 129,1; 128,9; 124,4; 71,3; 68,7; 67,9; 55,3; 39,91; 39,88; 39,1; 36,8; 32,99; 32,98; 32,6.

[(1*s*,3*R*,5*S*)-3,5-bisz(hidroximetil)ciklohexil]metil (2*S*)-2-amino-3-(4-aminofenil)propanoát bisz(trifluoroacetát) (**46**)

Sárga, szilárd.

Hozam: 73%.

^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 7,18(dm, 2H, *J*= 8,4 Hz, 14-H és 18-H); 6,99(dm, 2H, *J*= 8,4 Hz, 15-H és 17-H); 4,40(dd, 1H, *J*= 6,9; 6,8 Hz, 11-H); 4,08(d, 1H, *J*= 6,1 Hz, 7-H_2); 3,44(dm, 4H, *J*= 6,2 Hz, 8-H_2 és 9-H_2); 3,23(m, 2H, 12-H_2); 1,77(d, 1H, *J*=

12,6 Hz) és 1,65(m, 2H) (2-H, 4-H és 6-H); 1,72(m, 1H, 1-H); 1,58(m, 2H, 3-H és 5-H); 0,61(m, 1H) és 0,58(m, 2H) (2-H, 4-H és 6-H).

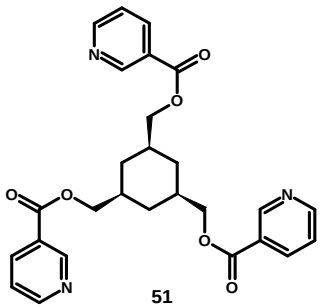
^{13}C NMR (150 MHz, D_2O): δ(ppm)= 169,8(C10); 141,6(C16); 130,4(C14 és C18); 126,9(C13); 118,5(C15 és C17); 71,6(C7); 67,0(C8 és C9); 54,0(C11); 38,25 és 38,23(C3 és C5); 35,4(C1); 35,1(C12); 31,39; 31,38 és 31,33(C2; C4 és C6).

HRMS (ESI) $C_{18}H_{29}N_2O_4$ $[M+H]^+$: számított: 337,2122

mért: 337, 2129.

4.2. További C_3-vegyületek

4.2.1. Savklorid-képzéssel



51

[(1*S*,3*R*,5*s*)-3,5-bisz[(piridin-3-karboniloxi)metil]ciklohexil]metil-piridin-3-karboxilát (**51**)

Nikotinsavat (**49**) (8 mmol) vízmentes CH_2Cl_2-ban (10 ml), nitrogén atmoszféra alatt jeges-vizes fürdőn hűtöttük, $SOCl_2$-ot (32 mmol) csepegtettünk hozzá. A teljes mennyiség hozzáadása után szobahőmérsékleten kevertettük tovább. 1 csepp DMF-ot adtunk hozzá, melegítettük 4h-t reflux hőmérsékleten. A reakcióelegyet szárazra pároltuk, a drapp, szilárd (nyers)terméket (**50**; 1,30 g) használtuk a következő lépésben.

Ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trimetanolt (**20**) (0,5 mmol) vízmentes THF-ben (3 ml), nitrogén atmoszféra alatt Et_3N-nal (7 mmol) elegyítettünk. Jeges-vizes fürdőn hűtöttük, és (nyers) nikotinsav-kloridot (**50**; 534 mg) adagoltunk hozzá több részletben. Ezután szobahőmérsékleten kevertettük másnapig.

Feldolgozás: Vízzel (20 ml) elegyítettük, majd EtOAc-tal (3x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A bepárlási maradékot petroléterrel (Fp.: 30-40 °C) eldörzsöltük, szűrtük, szárítottuk.

Drapp, szilárd.

Hozam: 99%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 9,23(d, 3H, *J*= 1,6 Hz); 8,79(dd, 3H, *J*= 4,8; 1,6 Hz); 8,29 (ddd, 3H, *J*= 7,9; 1,9; 1,8 Hz); 7,41(dd, 3H, *J*= 7,9; 4,8 Hz); 4,28(d, 6H, *J*= 5,9 Hz); 2,05(m, 3H); 2,04(m, 3H); 1,00(ddd, 3H, *J*= 12,7; 12,2; 12,2 Hz).

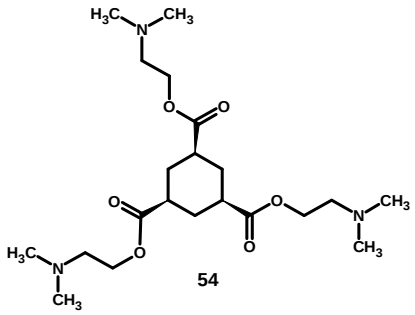
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 165,6; 154,2; 151,6; 137,7; 126,7; 124,1; 70,3; 37,0; 33,2.

4.2.2. „Fordított" észterek, savamidok előállítása ciklohexán-trikarbonsav (19) savkloridjából (52)

4.2.2.1. Általános előirat

Ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsav (**19**, n_3) CH_2Cl_2-os (V_3) oldatához oxalil-kloridot (6 ekv.) és DMF-ot (1 csepp) adtunk. A reakcióelegyet reflux hőmérsékleten kevertettük 1 órát, majd szárazra pároltuk. A narancssárga olajos bepárlási maradékot CH_2Cl_2-ban (V_4) oldottuk, egy alkoholt vagy amint (3 ekv.) és Et_3N-t (3,3 ekv.) adtunk hozzá, és szobahőmérsékleten kevertettük másnapig.

4.2.2.2. A 2-(dimetilamino)etanol (**53**) kapcsolása



1,3,5-trisz[2-(dimetilamino)etil]-(1*R*,3*S*,5*s*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**54**)

n_3= 0,5 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 5 ml.

Feldolgozás: H_2O (20 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (2x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd szárazra pároltuk.

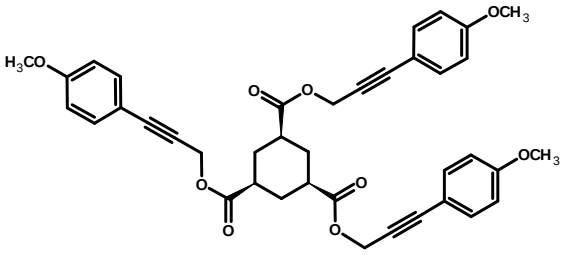
Sárga, olaj.

Hozam: 90%.

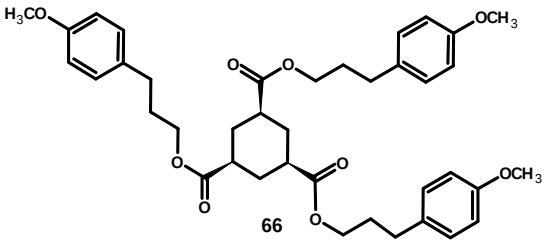
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 4,18(t, 6H, *J*= 5,8 Hz); 2,55(t, 6H, *J*= 5,8 Hz); 2,42(m, 3H); 2,27(s, 18H); 2,26(m, 3H); 1,54(ddd, 3H, *J*= 12,9; 12,8; 12,8 Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 174,8; 63,2; 58,4; 46,4; 42,4; 31,1.

4.2.2.3. A Sonogashira-termékek (**56**, **57**, **58**) származékai (**65**, **66**, **67**)



65



66

1,3,5-trisz[3-(4-metilfenil)prop-2-in-1-il]-(1*R*,3*S*,5*s*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**65**)

n_3= 0,3 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 6 ml.

Feldolgozás: 0,25 M HCl-oldat (20 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (2x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd szárazra pároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, *n*-hexán-EtOAc (2:1) eluens).

Barna, olaj.

Hozam: 23%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,38(m, 6H); 6,82(m, 6H); 4,90(s, 6H); 3,80(s, 9H); 2,48(m, 3H); 2,38(m, 3H); 1,63(m, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 173,9; 160,6; 134,1;114,8; 114,6; 87,4; 82,0; 55,9; 54,0; 42,3; 30,9.

HRMS (ESI) $C_{39}H_{37}O_9$ $[M+H]^+$: számított: 649,2438
mért: 649,2432.

1,3,5-trisz[3-(4-metilfenil)propil]-(1*R*,3*S*,5*s*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**66**)

n_3= 0,4 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 6 ml.

Feldolgozás: 0,5 M HCl-oldat (10 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd szárazra pároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, *n*-hexán-EtOAc (2:1) eluens).

Színtelen, olaj.

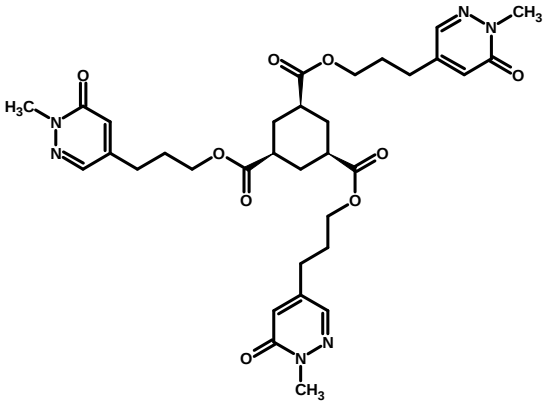
Hozam: 35%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,08(dm, 6H, *J*= 8,7 Hz); 6,82(dm, 6H, *J*= 8,7 Hz); 4,10(t, 6H, *J*= 6,6 Hz); 3,78(s, 9H); 2,62(t, 6H, *J*= 7,5 Hz); 2,39(m, 3H); 2,27(m, 3H); 1,93(m, 6H); 1,55(m, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 174,8; 158,6; 133,8; 130,0; 114,6; 64,7; 55,9; 42,7; 31,9; 31,2; 31,1.

HRMS (ESI) $C_{39}H_{49}O_9$ $[M+H]^+$: számított: 661,3371

mért: 661,3361.



67

1,3,5-trisz[3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)propil]-(1*R*,3*S*,5*s*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**67**)

n_3= 0,5 mmol, V_3= 3 ml, V_4= 6 ml.

Feldolgozás: 0,5 M HCl-oldat (15 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (2x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd szárazra pároltuk.

Sárga, olaj.

Hozam: ~90%.

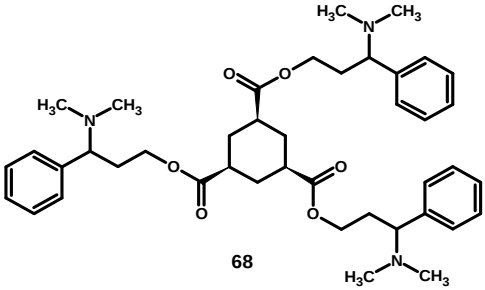
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,61(d, 3H, *J*= 2,1 Hz); 6,70(m, 3H); 4,15(t, 6H, *J*= 6,4 Hz); 3,76(s, 9H); 2,56(m, 6H); 2,42(m, 3H); 2,26(m, 3H); 1,97(m, 6H); 1,54(ddd, 3H, *J*= 12,9; 12,8; 12,8 Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 174,4; 161,3; 146,3138,1; 127,1; 64,1; 42,4; 40,5; 31,1; 29,4; 28,3.

HRMS (ESI) $C_{33}H_{43}N_6O_9$ $[M+H]^+$: számított: 667,3086

mért: 667,3079.

4.2.2.4. A dapoxetin (**16**) racém elővegyületének (**15**) kapcsolása



68

1,3,5-trisz[3-(dimetilamino)-3-fenilpropil]-(1*R*,3*S*,5*s*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**68**)

n_3= 0,3 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 5 ml.

Feldolgozás: 0,2 M $NaHCO_3$-oldat (10 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd szárazra pároltuk.

Narancssárga, olaj.

Hozam: ~90%.

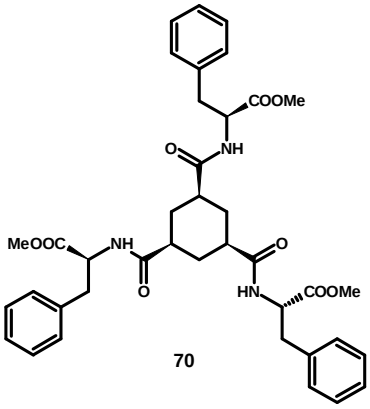
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,31(m, 6H); 7,25(m, 3H); 7,19(m, 6H); 4,03-3,86(m, 6H); 3,32(m, 3H); 2,26(m, 3H); 2,20(m, 3H); 2,16(s, 18H); 2,13(m, 3H); 2,04(m, 3H); 1,39(m, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 174,6; 139,5; 129,2; 129,0; 128,2; 68,2; 63,3; 43,1; 42,5; 32,7; 31,0.

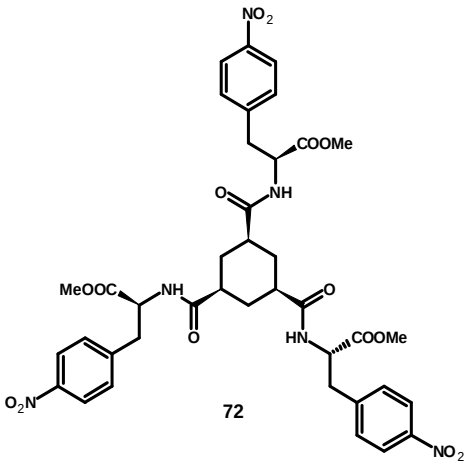
HRMS (ESI) $C_{42}H_{58}N_3O_6$ $[M+H]^+$: számított: 700,4326

mért: 700,4341.

4.2.2.5. Fenilalanin savamidok előállítása



70



72

(1*R*,3*S*,5*s*)-1-*N*,3-*N*,5-*N*-trisz(1-fenilpropán-2-il)ciklohexán-1,3,5-trikarboxamid (**70**)

n_3= 0,5 mmol, V_3= 3 ml, V_4= 19 ml.

Feldolgozás: 0,5 M HCl-oldat (30 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (2x30 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázis finom eloszlású csapadékot tartalmazott, Na_2SO_4-on szárítottuk, dekantáltuk, majd szárazra pároltuk.

Halványsárga, szilárd, Et_3N-HCl-dal erősen szennyezett.

Hozam: ~80% (NMR alapján számított).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 8,24(d, 3H, *J*= 7,7 Hz); 7,25(m, 6H); 7,19(m, 9H); 4,43(m, 3H); 3,60(s, 9H); 3,02(m, 3H); 2,88(m, 3H); 2,18(m, 3H); 1,48(m, 3H); 1,23(m, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 174,2; 172,2; 137,3; 129,0; 128,1; 126,5; 53,3; 51,8; 42,0; 36,5; 30,9.

HRMS (ESI) $C_{39}H_{45}N_3O_9$ $[M+H]^+$: számított: 700,3229
mért: 700,3233.

(1*R*,3*S*,5*s*)-1-*N*,3-*N*,5-*N*-trisz[1-(4-metilfenil)propán-2-il]ciklohexán-1,3,5-trikarboxamid (**72**)

n_3= 0,5 mmol, V_3= 3 ml, V_4= 19 ml.

Feldolgozás: H_2O (40 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (3x30 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist 0,2M HCl-oldattal mostuk. Az egyesített vizes fázis csapadékos, zsugorüvegszűrőn szűrtük, a csapadék tartalmazza a várt terméket.

Piszkosfehér, szilárd (szennyezett).

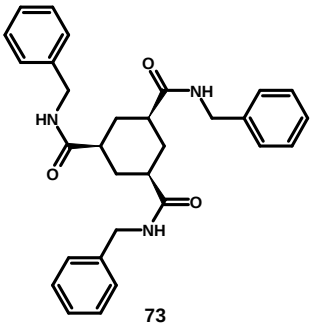
Hozam: ~60% (NMR alapján számított).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 8,24(m, 3H); 8,12(m, 6H); 7,48(m, 6H); 4,54(m, 3H); 3,62(s, 9H); 3,19(m, 3H); 3,03(m, 3H); 2,12(m, 3H); 1,46(m, 3H); 1,18(m, 3H).

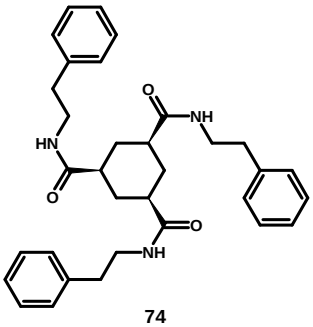
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 174,1; 171,6; 146,3; 145,6; 130,4; 123,1; 52,5; 51,9; 42,0; 36,1; 30,9.

HRMS (ESI) $C_{39}H_{42}N_6O_{15}$ $[M+H]^+$: számított: 835,2781
mért: 835,2766.

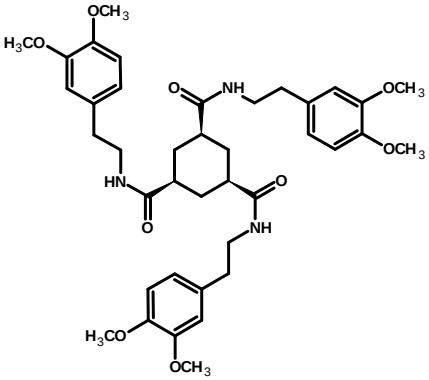
4.2.2.6. Benzil-, 2-fenil-etil- és homoveratril-amin származékok (**73**, **74**, **75**)



73



74



75

(1*R*,3*S*,5*s*)-1-*N*,3-*N*,5-*N*-tribenzilciklohexán-1,3,5-trikarboxamid (**73**)

n_3= 0,3 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 8 ml.

Feldolgozás: 0,5 M HCl-oldat (15 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (2x10 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázis finom eloszlású csapadékot tartalmazott, Na_2SO_4-on szárítottuk, dekantáltuk, majd szárazra pároltuk.

Fehér, szilárd.

Hozam: 94%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 8,31(t, 3H, *J*= 6,0 Hz); 7,31(m, 6H); 7,22(m, 9H); 4,25(d, 6H, *J*= 6,0 Hz); 2,29(m, 3H); 1,81(m, 3H); 1,51(ddd, 3H, *J*= 12,8; 12,7; 12,7 Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 174,1; 139,7; 128,3; 127,0; 126,7; 42,7; 41,8; 31,6.

HRMS (ESI) $C_{30}H_{33}N_3O_3$ $[M+H]^+$: számított: 484,2595
mért: 484,2587.

(1*R*,3*S*,5*s*)-1-*N*,3-*N*,5-*N*-trisz(2-feniletil)ciklohexán-1,3,5-trikarboxamid (**74**)

n_3= 0,3 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 8 ml.

Feldolgozás: 0,5 M HCl-oldat (15 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (2x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázis finom eloszlású csapadékot tartalmazott, Na_2SO_4-on szárítottuk, dekantáltuk, majd szárazra pároltuk.

Fehér, szilárd.

Hozam: 72%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 7,82(m, 3H); 7,27(m, 6H); 7,19(m, 9H); 3,25(m, 6H); 2,69(m, 6H); 2,11(m, 3H); 1,64(m, 3H); 1,38(m, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 174,0; 139,5; 128,6; 128,2; 126,0; 42,7; 40,0; 35,1; 31,5.

HRMS (ESI) $C_{33}H_{39}N_3O_3$ $[M+H]^+$: számított: 526,3064
mért: 526,3063.

(1*R*,3*S*,5*s*)-1-*N*,3-*N*,5-*N*-trisz[2-(3,4-dimetilfenil)etil]ciklohexán-1,3,5-trikarboxamid (**75**)

n_3= 0,8 mmol, V_3= 4 ml, V_4= 14 ml.

Feldolgozás: 0,5 M HCl-oldat (16 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (2x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist bepároltuk, Et_2O-rel mostuk, szárítottuk.

Törtfehér, szilárd.

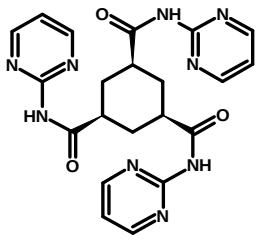
Hozam: 65%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 7,78(t, 3H, *J*= 5,6 Hz), 6,83(d, 3H, *J*=8,4 Hz); 6,77(m, 3H); 6,68(dm, 3H, *J*= 8,4 Hz); 3,72(s, 9H); 3,70(s, 9H); 3,22(m, 6H); 2,62(m, 6H); 2,12(tm, 3H, *J*= 12,4 Hz); 1,65(d, 3H, *J*= 12,5 Hz); 1,40(ddd, 3H, *J*= 12,5; 12,4, 12,4 Hz).

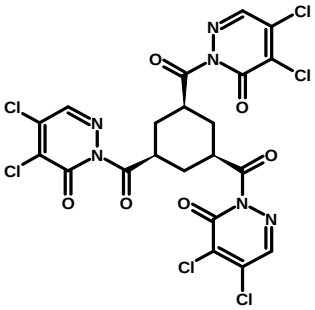
^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 174,0; 148,5; 147,2; 132,0; 120,4; 112,5; 111,9; 55,5; 55,3; 42,7; 40,2; 34,7; 31,6.

HRMS (ESI) $C_{39}H_{51}N_3O_9$ $[M+H]^+$: számított: 706,3698
mért: 706,3686.

4.2.2.7. Heterociklusos C_3 savamidok



76



77

(1*R*,3*S*,5*s*)-1-*N*,3-*N*,5-*N*-trisz(pirimidin-2-il)ciklohexán-1,3,5-trikarboxamid (**76**)

n_3= 0,8 mmol, V_3= 4 ml, V_4= 14 ml.

Hozam: N/A.

HRMS (ESI) $C_{21}H_{22}N_9O_3$ $[M+H]^+$: számított: 448,1846

mért: 448,1860.

4,5-diklór-2-[(1*S*,3*R*,5*s*)-3,5-bisz(4,5-diklór-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-1-karbonil)ciklohexánkarbonil]-2,3-dihidropiridazin-3-on (**77**)

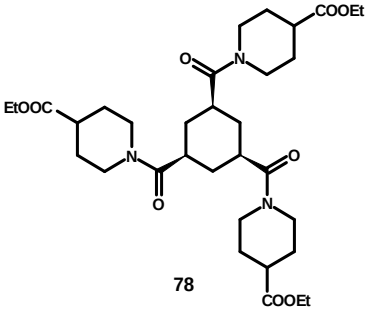
n_3= 0,5 mmol, V_3= 3 ml, V_4= 8 ml.

Hozam: N/A.

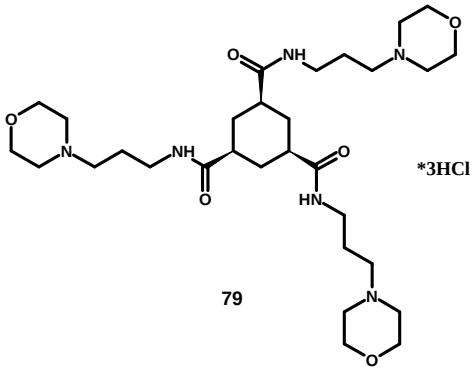
HRMS (ESI) $C_{21}H_{12}Cl_6N_6NaO_6$ $[M+Na]^+$: számított: 676,8842

mért: 676,8838.

4.2.2.8. Alifás C_3 savamidok



78



79

4-metil-1-[(1*S*,3*R*,5*s*)-3,5-bisz(4-metilpiperidin-1-karbonil)ciklohexánkarbonil]piperidin (**78**)

n_3= 1,1 mmol, V_3= 5 ml, V_4= 10 ml.

Hozam: N/A.

HRMS (ESI) $C_{33}H_{52}N_3O_9$ $[M+H]^+$: számított: 634,3698

mért: 634,3727.

(1*R*,3*S*,5*s*)-1-*N*,3-*N*,5-*N*-trisz[3-(morfolin-4-il)propil]ciklohexán-1,3,5-trikarboxamid-trisz(hidroklorid) (**79**)

n_3= 0,5 mmol, V_3= 3 ml, V_4= 8 ml.

Feldolgozás: A csapadékos reakcióelegyet Et_2O-rel kevertük, szűrtük, Et_2O-rel mostuk, szárítottuk.

Fehér, szilárd.

Hozam: N/A (higroszkópos).

pK_{a1}= 7,5; pK_{a2}= 7,1; pK_{a3}= 6,3

^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ(ppm)= 3,97(m, 12H); 3,33(m, 12H); 3,30(t, 6H, *J*=6,7 Hz); 3,16(m, 6H); 2,49(tm, 3H, *J*=12,4 Hz); 1,98(m, 6H); 1,94(m, 3H); 1,53(ddd, 3H, *J*= 12,6; 12,4; 12,4 Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, D_2O): δ(ppm)= 180,7; 66,8; 57,6; 54,6; 45,7; 39,0; 33,7; 26,2.

HRMS (ESI) $C_{30}H_{55}N_6O_6$ $[M+H]^+$: számított: 595,4178

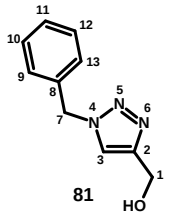
mért: 595,4178.

4.3. Triazol származékok

4.3.1. CuAAC reakciók

$Cu(OAc)_2$*H_2O (0,01 ekv.) és PPh_3 (0,02 ekv.) keverékéhez CH_2Cl_2-ban (V_1) egy alkint (propargil-alkohol vagy 4-pentin-1-ol; n_1) és egy azidot (**80**, **86**, **90**, **94** vagy **102**; n_1) adtunk[65]. Szobahőmérsékleten másnapig kevertettük, feldolgozás után a megfelelő triazolhoz (**81**, **83**, **87**, **91**, **95** vagy **103**) jutottunk.

99 előállítása külön előirat alapján[93], CuI és Et_3N jelenlétében történt.



81

(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanol (**81**)

V_1= 8 ml, n_1= 4,9 mmol.

Feldolgozás: szárazra pároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (szilikagél, EtOAc eluens).

Törtfehér, szilárd.

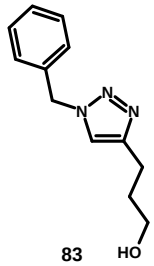
Hozam: 78%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,45(s, 1H, 3-H); 7,35(m, 2H, 10-H és 12-H); 7,34(m, 1H, 11-H), 7,25(m, 2H, 9-H and 13-H); 5,49(s, 2H, 7-H_2); 4,74(s, 2H, 1-H_2); 3,06(s, 1H, 1-O*H*).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 148,7(C2); 135,1(C8); 129,8(C10 és C12); 129,5(C11); 128,8(C9 és C13); 122,4(C3); 57,0(C1); 55,0(C7).

HRMS (ESI) $C_{10}H_{12}N_3O$ $[M+H]^+$: számított: 190,0975

mért: 190,0969.



83

3-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propán-1-ol (**83**)

V_1= 7 ml, n_1= 2,0 mmol.

Feldolgozás: szárazra pároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (szilikagél, EtOAc eluens).

Fehér, szilárd.

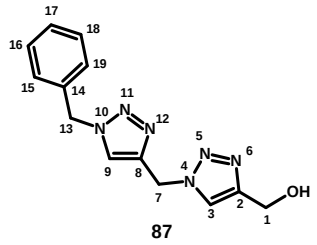
Hozam: 99%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,36(m, 3H); 7,25(m 3H); 5,49(s, 2H); 3,69(t, 2H, *J*= 6,2 Hz); 2,81(t, 2H, *J*=7,3 Hz); 2,40(bs, 1H); 1,91(m, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 148,4; 135,2; 129,8; 129,5; 128,7; 121,7; 62,5; 54,9; 32,5; 22,7.

HRMS (ESI) $C_{12}H_{15}N_3NaO$ $[M+Na]^+$: számított: 240,1107

mért: 240,1117.



87

{1-[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metanol (**87**)

V_1= 2,5 ml, n_1= 1,4 mmol.

Feldolgozás: a reakcióelegyből Et_2O hozzáadására kivált csapadékot kiszűrtük, H_2O (15 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (3x15 ml) extraháltuk. Az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, majd szárazra pároltuk.

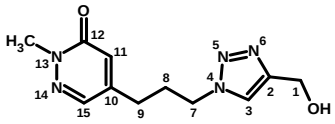
Törtfehér, szilárd.

Hozam: 64%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,69(s, 1H, 3-H); 7,50(s, 1H, 9-H); 7,37 és 7,38(m, 3H, 16-H, 17-H és 18-H); 7,27(m, 2H, 15-H és 19-H); 5,62(s, 2H, 7-H_2); 5,50(s, 2H, 13- H_2); 4,76(d, 2H, *J*=5,8 Hz, 1- H_2); 2,31(t, 1H, *J*=5,8 Hz, 1-*OH*).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 148,7 (C2), 142,7(C8); 134,6(C14); 130,0 és 129,8(C16, C17 és C18); 129,0(C15 és C19); 123,6(C9); 122,6(C3); 57,3(C1); 55,2(C13); 46,1(C7).

HRMS (ESI) $C_{13}H_{14}N_6NaO$ $[M+Na]^+$: számított: 293,1121
mért: 293,1114.



91

5-{3-[4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]propil}-2-metil-2,3-dihidropiridazin-3-on (**91**)

V_1= 3,0 ml, n_1= 1,4 mmol.

Feldolgozás: szárazra pároltuk, telített NaCl-oldat (15 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (5x15 ml) extraháltuk, Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A bepárlási maradékot Et_2O-rel eldörzsöltük, szűrtük, szárítottuk.

Törtfehér, szilárd.

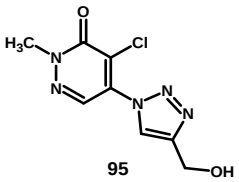
Hozam: 67%.

VRK: R_f = 0,03 (eluens: EtOAc).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,60(d, 1H, *J*= 2,2 Hz, 15-H); 7,57(s, 1H, 3-H); 6,61(m, 1H, 11-H); 4,79(s, 2H, 1-H_2); 4,43(t, 2H, *J*= 6,6 Hz, 7-H_2); 3,75(s, 3H, N13-CH_3); 2,88(bs, 1H, 1-*OH*); 2,54(t, 2H, J= 7,6 Hz, 9-H_2); 2,26(m, 2H, 8-H_2).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 161,3(C12); 149,2(C2); 145,4(C10); 138,1(C15); 126,9(C11); 122,7(C3); 57,3(C1); 49,9(C7); 40,6(N13-C*H3*); 29,7(C9); 29,6(C8).

HRMS (ESI) $C_{11}H_{15}N_5NaO_2$ $[M+Na]^+$: számított: 272,1118
mért: 272,1120.



95

5-[4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]-4-klór-2-metil-2,3-dihidropiridazin-3-on (**95**)

V_1= 3,0 ml, n_1= 1,8 mmol.

Feldolgozás: szárazra pároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (szilikagél, EtOAc eluens).

Sárga, szilárd.

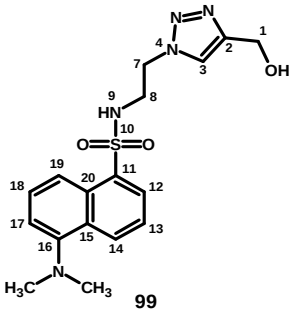
Hozam: 86%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,44(s, 1H); 8,42(s, 1H); 4,94(s, 2H); 3,92(s, 3H); 2,08(bs, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 157,9; 149,2; 136,0; 132,2; 125,4; 123,4; 57,2; 42,1.

HRMS (ESI) $C_8H_8ClN_5O_2$ $[M+H]^+$: számított: 242,0439

mért: 242,0439.



99

5-(dimetilamino)-N-{2-[4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il]etil}naftalin-1-szulfonamid (**99**)

98 (2,0 mmol) oldatához - MeCN-ben (5 ml) és H_2O-ben (5 ml) - propargil-alkoholt (1,1 ekv.), Et_3N-t (2,0 ekv.) és CuI-t (0,1 ekv.) adtunk. Szobahőmérsékleten kevertettük másnapig, majd vákuum alatt betöményítettük. H_2O (10 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (3x15 ml) extraháltuk, az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az olajos bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával (szilikagél, EtOAc eluens) tisztítottuk.

Zöld, szilárd.

Hozam: 97%.

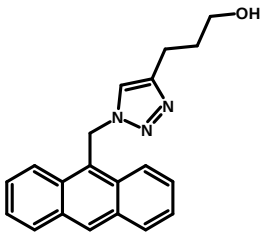
VRK: R_f = 0,19 (eluens: EtOAc).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,55(dm, 1H, *J*= 8,5 Hz, 14-H); 8,24(m, 2H, 12-H és 19-H); 7,52(dd, 1H, *J*= 8,5; 7,3 Hz, 13-H); 7,51(s, 1H, 3-H); 7,49(dd, 1H, *J*= 8,5; 7,6 Hz, 18-H); 7,16(dm, 1H, *J*= 7,6 Hz, 17-H); 7,00(t, 1H, *J*= 6,2 Hz, N9-*H*); 4,67(d, 2H, *J*= 2,9 Hz, 1-H_2); 4,41(m, 2H, 7-H_2); 3,49(m, 1H, 1-O*H*); 3,45(dd, 2H, *J*= 10,9; 6,0 Hz, 8-H_2); 2,88(s, 6H, 16-N(CH_3)$_2$).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 152,7(C16); 147,9(C2); 135,3(C11); 131,4(C14); 130,6(C15); 130,1(C20); 129,9(C12); 129,2(C18); 124,4(C3); 123,8(C13); 119,5(C19); 116,1(C17); 56,7(C1); 51,4(C7); 46,1(16-N(*C*H_3)$_2$); 43,4(C8).

HRMS (ESI) $C_{17}H_{22}N_5O_3S$ $[M+H]^+$: számított: 376,1438

mért: 376,1421.



103

3-[1-(antracén-9-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]propán-1-ol (**103**)

V_1= 6,0 ml, n_1= 1,9 mmol.

Feldolgozás: szárazra pároltuk, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (szilikagél, EtOAc eluens). Et_2O-rel eldörzsöltük, szűrtük, szárítottuk.

Sárga, szilárd.

Hozam: 71%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,58(s, 1H); 8,30(dm, 2H, *J*= 8,9 Hz, 2H); 8,08(dm, 2H, *J*= 8,5 Hz); 7,60(m, 2H); 7,53(m, 2H); 6,90(s, 1H); 6,50(s, 2H); 3,59(t, 2H, *J*= 6,1 Hz); 2,65(t, 2H, *J*= 7,2 Hz); 2,50(bs, 1H); 1,78(m, 2H).

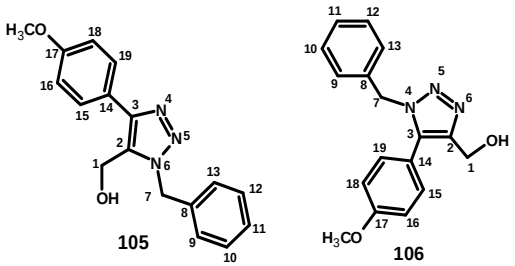
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 148,1; 132,1; 131,5; 130,6; 130,2; 128,4; 126,1; 124,4; 123,6; 121,3; 62,5; 47,2; 32,4; 22,7.

HRMS (ESI) $C_{20}H_{20}N_3O$ $[M+H]^+$: számított: 318,1601

mért: 318,1610.

4.3.2. Általános RuAAC előirat 105, 106, 108, 110 és 111 előállításasára

Nitrogén atmoszféra alatt szobahőmérsékleten Cp*RuCl(COD)-t (0,02 ekv.) oldottunk CH_2Cl_2-ban (V_2). Az oldathoz egy belső alkint (**56**, **60** vagy **18**; n_2) és benzil-azidot (**80**; n_2) adtunk. A reakcióelegyet másnapig kevertettük, szárazra pároltuk, és a komponenseket oszlopkromatográfiásan elválasztottuk (**105** és **106** vagy **110** és **111**), ill. tisztítottuk (**108**).



[1-benzil-4-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]metanol (**105**)

V_2= 22 ml, n_2= 3,0 mmol.

Oszlopkromatográfiás eluens: *n*-hexán-EtOAc (1:1).

Drapp, szilárd.

Hozam: 60%.

VRK: R_f = 0,32 (eluent: *n*-hexán-EtOAC (1:1)).

^{1}H NMR (600 MHz , $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,57(d, 2H, *J*= 8,6 Hz, 15-H és 19-H); 7,33(m, 2H, 10-H és 12-H); 7,31(m, 1H, 11-H); 7,25(d, 2H, *J*= 7,2 Hz, 9-H és 13-H); 6,91(d, 2H, *J*= 8,6 Hz, 16-H és 18-H); 5,61(s, 2H, 7-H_2); 4,65(s, 2H, 1-H_2); 3,81(s, 3H, 17-OCH_3); 2,72(bs, 1H, 1-O*H*).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 160,4(C17); 146,9(C3); 135,7(C8); 131,8(C2); 129,73(C10 és C12); 129,66(C15 és C19); 129,2(C11); 128,2(C9 és C13); 123,7(C14); 114,9(C16 és C18); 56,0(17-OCH_3); 53,24(C1); 53,20(C7).

HRMS (ESI) $C_{17}H_{18}N_3O_2$ $[M+H]^+$: számított: 296,1394
mért: 296,1394.

[1-benzil-5-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metanol (**106**)

Halványsárga, szilárd.

Hozam: 18%.

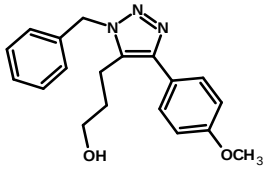
VRK: R_f = 0,10 (eluens: *n*-hexán-EtOAc (1:1)).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,26(m, 3H, 10-H, 11-H és 12-H); 7,17(d, 2H, *J*= 8,7 Hz, 15-H és 19-H); 7,06(m, 2H, 9-H és 13-H); 6,94(d, 2H, *J*= 8,7 Hz, 16-H és 18-H); 5,44(s, 2H, 7-H_2); 4,66(s, 2H, 1-H_2); 3,83(s, 3H, 17-OC*H*$_3$); 2,59(bs, 1H, 1-O*H*).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 161,3(C17); 145,5(C2); 136,5(C3); 136,1(C8); 131,7(C15 és C19); 129,5(C10 és C12); 128,8(C11); 128,0(C9 és C13); 118,9(C14); 115,2(C16 és C18); 56,3(C1); 56,1(17-OC*H*$_3$); 52,1(C7).

HRMS (ESI) $C_{17}H_{18}N_3O_2$ $[M+H]^+$: számított: 296,1394

mért: 296,1394.



108

3-[1-benzil-4-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]propán-1-ol (**108**)

V_2= 15 ml, n_2= 1,6 mmol.

Oszlopkromatográfiás eluens: *n*-hexán-EtOAc (1:1)

Sárga, szilárd.

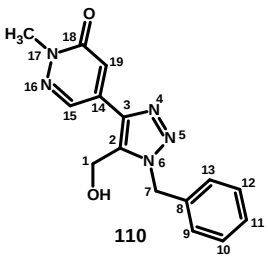
Hozam: 21%.

^{1}H NMR (600 MHz , $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,64(dm, 2H, *J*= 8,8 Hz); 7,33(m, 3H); 7,23(m, 2H); 6,96(dm, 2H, *J*=8,8 Hz); 5,59(s, 2H); 3,83(s, 3H); 3,50(t, 2H, *J*= 5,84 Hz); 2,87(tm, 2H, *J*= 7,8 Hz); 1,60(m, 2H).

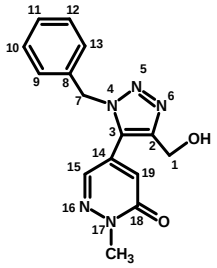
^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 160,0; 136,0; 129,7; 129,04; 129,00; 127,9; 127,8; 124,6; 114,9; 61,8; 56,0; 52,8; 31,6; 20,1.

HRMS (ESI) $C_{19}H_{22}N_3O_2$ $[M+H]^+$: számított: 324,1707

mért: 324,1708.



110



111

5-[1-benzil-5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-2-metil-2,3-dihidropiridazin-3-on (**110**)

V_2= 20 ml, n_2= 2,2 mmol.

Feldolgozás: tisztítás két egymást követő oszlopkromatográfiás tisztítással. Eluens: *n*-hexán-CH_2Cl_2-aceton (2:5:5).

Fehér, szilárd.

HPLC alapján számított hozam: 70%, izolált hozam: 53%.

VRK: R_f = 0,43 (eluens: *n*-hexane-CH_2Cl_2-acetone (2:5:5)).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,46(d, 1H, *J*= 2,0 Hz, 15-H); 7,36(m, 3H, 10-H, 11-H és 12-H); 7,30(m 2H, 9-H és 13-H); 7,27(d, 1H, *J*= 2,0 Hz, 19-H); 5,73(s, 2H, 7-H_2); 4,73(s, 2H, 1-H_2); 3,78(s, 3H, N17-CH_3).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 161,7(C18); 140,5(C3); 137,0(C15); 136,0(C2); 135,8(C14); 135,0(C8); 129,9 és 129,5(C10, C11 és C12); 128,2(C9 és C13); 124,5(C19); 53,4(C7); 52,8(C1); 40,9(N17-CH_3).

HRMS (ESI) $C_{15}H_{16}N_5O_2$ $[M+H]^+$: számított: 298,1299
mért: 298,1299.

5-[1-benzil-4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]-2-metil-2,3-dihidropiridazin-3-on (**111**)

HPLC alapján számított hozam: 15%, izolált hozam: 0,5%.

VRK: R_f = 0,31 (eluens: *n*-hexane-CH_2Cl_2-aceton (2:5:5)).

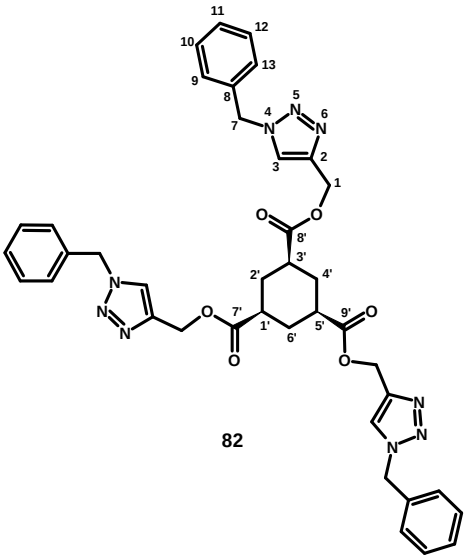
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,64(d, 1H, *J*= 2,2 Hz, 15-H); 7,32(m, 3H, 10-H, 11-H és 12-H); 7,09(m, 2H, 9-H és 13-H); 6,85(d, 1H, *J*= 2,2 Hz, 19-H); 5,57(s, 2H, 7-H_2), 4,75(s, 2H, 1-H_2); 3,81(s, 3H, N17-CH_3).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 160,0(C18); 147,4(C2); 135,9(C15); 134,8(C8); 132,1(C14); 130,3(C3); 129,9 és 129,6(C10; C11 és C12); 129,8(C19); 127,8(C9 és C13); 56,3(C1); 53,7(C7); 41,0(N17-CH_3).

HRMS (ESI) $C_{15}H_{16}N_5O_2$ $[M+H]^+$: számított: 298,1299
mért: 298,1299.

4.3.3. Az észteresítések általános előirata 82, 84, 88, 92, 96, 100, 104, 107, 109, 112 és 115 előállításához

Ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsav (**19**, n_3) CH_2Cl_2-os (V_3) oldatához oxalil-kloridot (6 ekv.) és DMF-ot (1 csepp) adtunk. A reakcióelegyet reflux hőmérsékleten kevertettük 1 órát, majd szárazra pároltuk. A narancssárga olajos bepárlási maradékot CH_2Cl_2-ban (V_4) oldottuk, egy triazol-alkoholt (**81**, **83**, **87**, **91**, **95**, **99**, **103**, **105**, **108** vagy **110**; 3 ekv.) és Et_3N-t (3,3 ekv.) adtunk hozzá. A reakcióelegyet másnapig kevertettük, feldolgozás után **82**, **84**, **88**, **92**, **96**, **100**, **104**, **107**, **109**, **112** végtermékekhez jutottunk. **115** ugyanezen eljárás alapján készült ciklohexán-karbonsavból (n_3) és **105**-ből.



82

1,3,5-trisz(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil (1*R*,3*S*,5*S*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**82**)

n_3= 0,5 mmol, V_3= 3 ml, V_4= 8 ml.

Feldolgozás: A reakcióelegyet szárazra pároltuk, H_2O (20 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (2x15 ml) extraháltuk, az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A bepárlási maradékot EtOAc-tal kicsaptuk, szűrtük és szárítottuk.

Törtfehér, szilárd.

Hozam: 54%.

Op.: 151-153 °C.

VRK: R_f = 0,51 (eluens: EtOAc).

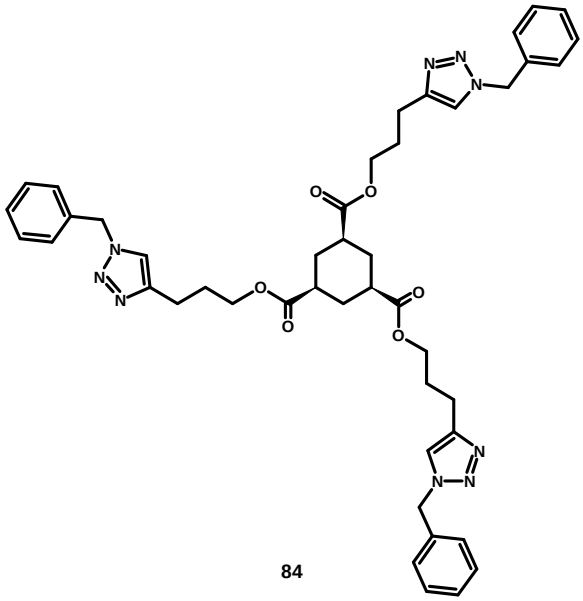
IR: $\bar{\nu}$= 1741, 1722, 1240, 1155, 1051, 721 cm^{-1}.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,49(s, 3H, 3-H); 7,38(m, 6H, 10-H és 12-H); 7,37(m, 3H, 11-H); 7,27(dd, 6H, *J*= 7,8; 1,4 Hz, 9-H és 13-H); 5,52(s, 6H, 7-H_2); 5,17(s, 6H, 1-H_2); 2,33(m, 3H, 1'-H, 3'-H és 5'-H); 2,18(d, 3H, *J*= 13,0 Hz, 2'-H, 4'-H és 6'-H); 1,44(ddd, 3H, *J*= 13,0, 12,8, 12,8 Hz, 2'-H, 4'-H és 6'-H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 174,3(C7', C8' és C9'); 143,6(C2); 135,0(C8); 129,9(C10 és C12); 129,5(C11); 128,8(C9 és C13); 124,3(C3); 58,5(C1); 54,9(C7); 42,2(C1', C3' és C5'); 30,8(C2', C4' és C6').

HRMS (ESI) $C_{39}H_{40}N_9O_6$ $[M+H]^+$: számított: 730,3102

mért: 730,3111.



84

1,3,5-trisz[3-(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propil]-(1*R*,3*S*,5*s*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**84**)

n_3= 0,5 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 8 ml.

Feldolgozás: A reakcióelegyet szárazra pároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, EtOAc eluens).

Fehér, szilárd.

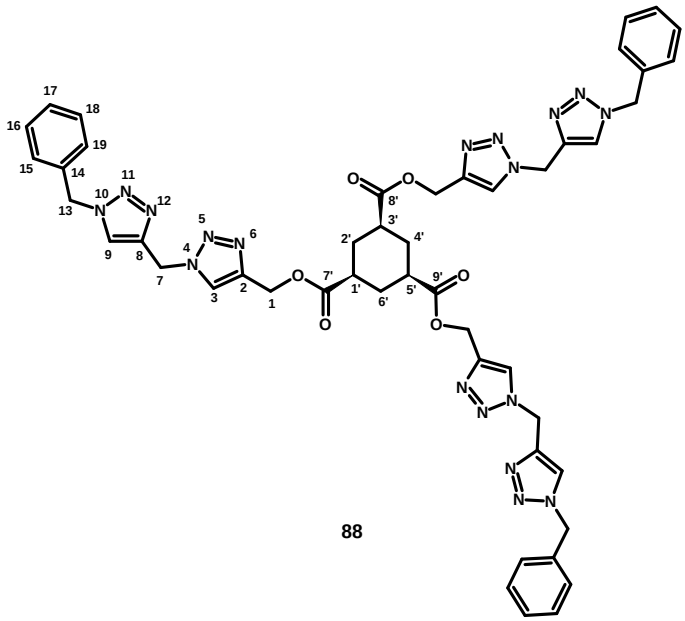
Hozam: 77%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,36(m, 9H); 7,25(m, 9H); 5,49(s, 6H); 4,12(t, 6H, *J*= 6,4 Hz); 2,75(t, 6H, *J*= 7,6 Hz); 2,35(tm, 3H, *J*= 12,5 Hz); 2,23(dm, 3H, *J*= 12,6 Hz); 2,01(m, 6H); 1,49(ddd,3H, *J*= 12,6; 12,5; 12,5 Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 174,7; 147,8; 135,4; 129,8; 129,4; 128,7; 121,7; 64,5; 54,8; 42,5; 31,1; 28,9; 22,8.

HRMS (ESI) $C_{45}H_{52}N_9O_6$ $[M+H]^+$: számított: 814,4035

mért: 814,4048.



88

1,3,5-trisz({1-[(1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metil) (1*R*,3*S*,5*S*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**88**)

n_3= 0,27 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 7 ml.

Feldolgozás: A reakcióelegyet szárazra pároltuk, CH_2Cl_2-Et_2O eleggyel kicsaptuk, szűrtük. A csapadékot H_2O (20 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (3x20 ml) extraháltuk, az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk.

Törtfehér, szilárd.

Hozam: 99%.

Op.: 168-170 °C.

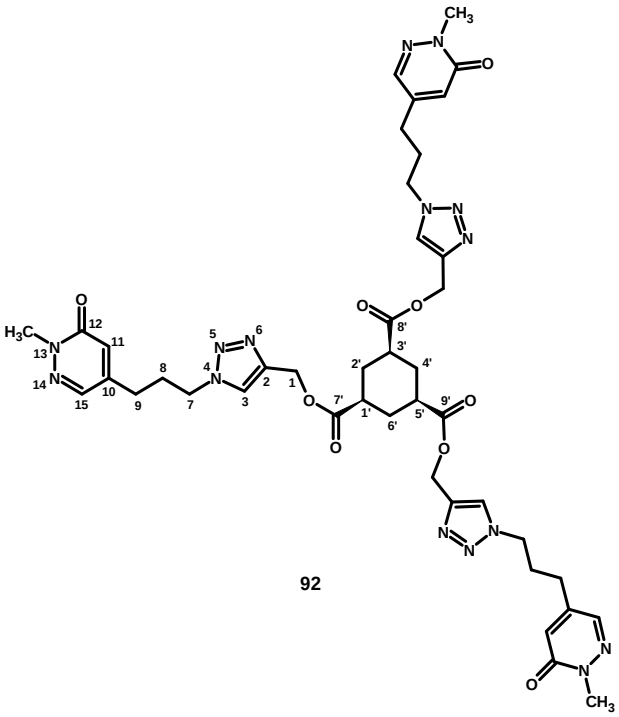
VRK: R_f = 0,05 (eluens: EtOAc).

IR: $\bar{\nu}$= 1728, 1454, 1225, 1160, 1051, 716 cm^{-1}.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 8,23(s, 3H, 9-H); 8,16(s, 3H, 3-H); 7,36(m, 6H, 16-H és 18-H); 7,31(m, 9H, 15-H, 17-H és 19-H); 5,68(s, 6H, 7-H_2); 5,59(s, 6H, 13-H_2); 5,11(s, 6H, 1-H_2); 2,50(m, 3H, 1’-H, 3’-H és 5’-H); 2,06(d, 3H, *J*= 12,7 Hz, 2’-H, 4’-H és 6’-H); 1,28(ddd, 3H, *J*= 12,8; 12,8; 12,7 Hz, 2’-H, 4’-H és 6’-H).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6): δ(ppm)= 173,4(C7’, C8’ és C9’); 141,9(C2); 141,7(C8); 135,8(C14); 128,7(C16 és C18); 128,2(C17); 128,0(C15 és C19); 124,8(C3); 124,3(C9); 57,3(C1); 52,9(C13); 44,5(C7); 40,1(C1’, C3’ és C5’); 29,9(C2’, C4’ és C6’).

HRMS (ESI) $C_{48}H_{49}N_{18}O_6$ $[M+H]^+$: számított: 973,4077
mért: 973,4077.



92

1,3,5-trisz({1-[3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)propil]-1*H*-1,2,3-triazol-4-il}metil) (1*R*,3*S*,5*S*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**92**)

n_3= 0,28 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 7 ml.

Feldolgozás: Telített NaCl-oldat (15 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (3x15 ml) extraháltuk, az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. Az olajszerű maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: aceton).

Színtelen olaj.

Hozam: 38%.

VRK: R_f = 0,10 (eluens: aceton).

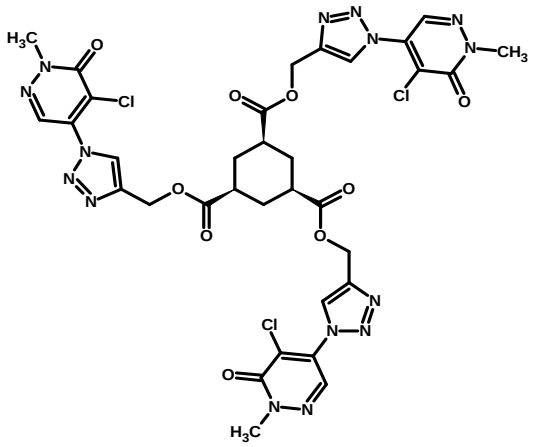
^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,60(m, 6H, 3-H és 15-H); 6,71(m, 3H, 11-H); 5,20(s, 6H, 1-H), 4,42(t, 6H, *J*= 6,9 Hz, 7-H_2); 3,75(s, 9H, N13-CH_3); 2,53(t, 6H, *J*= 7,4

Hz, 9-H_2); 2,38(m, 3H, 1’-H, 3’-H és 5’-H); 2,25(m, 6H, 8-H_2); 2,23(m, 3H, 2’-H, 4’-H és 6’-H); 1,48(ddd, 3H, *J*= 13,0; 12,9; 12,9 Hz, 2’-H, 4’-H és 6’-H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 174,4(C7’, C8’ és C9’); 161,3(C12); 145,6(C10); 143,5(C2); 138,2(C15); 127,1(C11); 124,6(C3); 58,4(C1); 49,9(C7); 42,2(C1’, C3’ és C5’); 40,6(13-*C*H_3); 30,8(C2’; C4’ és C6’); 29,7(C8); 29,6(C9).

HRMS (ESI) $C_{42}H_{52}N_{15}O_9$ $[M+H]^+$: számított: 910,4067

mért: 910,4065.



96

1,3,5-trisz[1-(5-klór-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]metil -(1*R*,3*S*,5*s*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**96**)

n_3= 0,3 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 6 ml.

Feldolgozás: A reakcióelegyet szárazra pároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, EtOAc eluens).

Törtehér, szilárd.

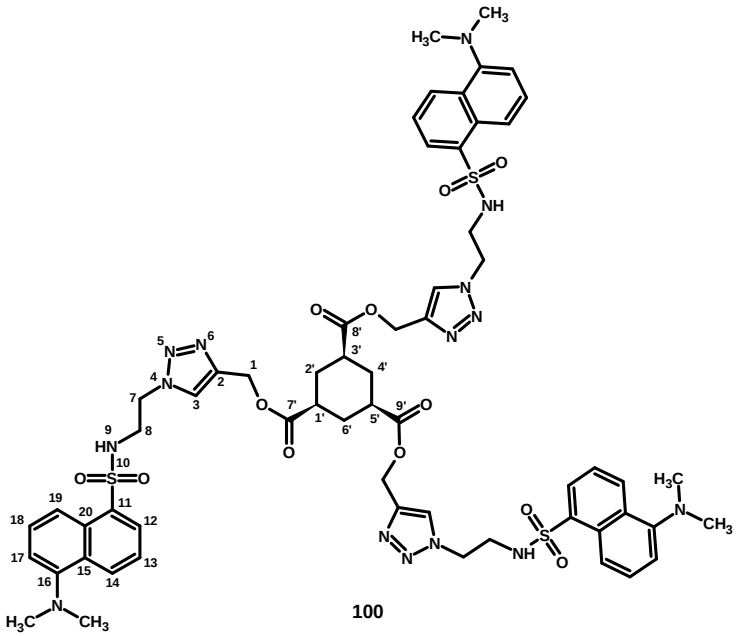
Hozam: 49%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,47(s, 3H); 8,39(s, 3H); 5,30(s, 6H); 3,90(s, 9H); 2,43(tm, 3H, *J*= 12,7 Hz); 2,26(d, 3H, *J*= 12,9 Hz); 1,51(ddd, 3H, *J*= 12,9; 12,9;12,7).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 174,1; 157,7; 144,0; 135,8; 132,0; 125,8; 125,6; 57,9; 42,07; 42,06; 30,7.

HRMS (ESI) $C_{33}H_{31}Cl_3N_{15}O_9$ $[M+H]^+$: számított: 886,1489

mért: 886,1469.



100

1,3,5-trisz(1-{2-[5-(dimetilamino)naftalin-1-szulfonamido]etil}-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil-(1*R*,3*S*,5*S*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**100**)

n_3= 0,58 mmol, V_3= 3 ml, V_4= 8 ml.

Feldolgozás: H_2O-zel (15 ml) mostuk, a szervetlen fázist CH_2Cl_2-nal (2x15 ml) extraháltuk, egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A zöld, szilárd nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, EtOAc eluens), majd Et_2O-rel eldörzsöltük, szűrtük, szárítottuk.

Sárga, szilárd.

Hozam: 36%.

Op.: 133-136 °C.

VRK: R_f = 0,12 (eluens: EtOAc).

IR: $\bar{\nu}$= 1733, 1575, 1457, 1323, 1161, 1142, 788 cm^{-1}.

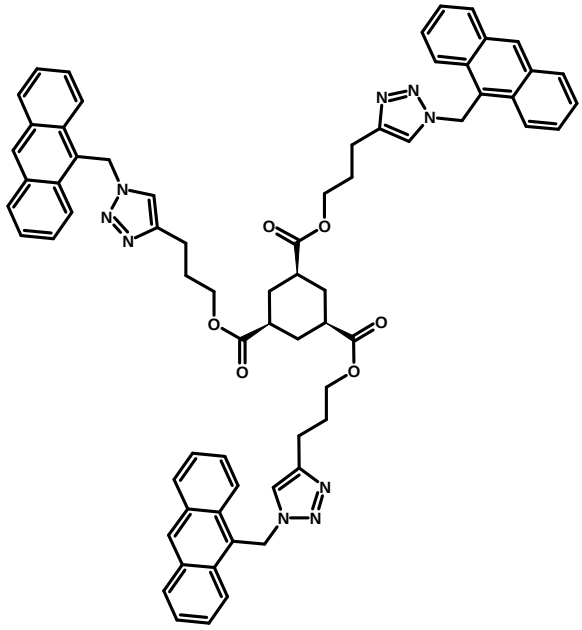
^{1}H NMR (600 MHz , $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,50(d, 3H, *J*= 8,3 Hz, 14-H); 8,18(m, 3H, 19-H); 8,16(m, 3H, 12-H); 7,57(s, 3H, 3-H); 7,47(t, 3H, *J*= 8,0 Hz, 13-H); 7,43(t, 3H, *J*= 8,0 Hz, 18-H); 7,11(d, 3H, *J*= 7,5 Hz, 17-H); 6,51(t, 3H, *J*= 6,0 Hz, N9-H); 5,05(s, 6H, 1-H_2); 4,37(s, 6H, 7-H_2); 3,39(m, 6H, 8-H_2); 2,84(s,18H, 16-N(CH_3)$_2$); 2,32(m, 3H, 1'-H, 3'-H és 5'-H); 2,17(d, 3H, *J*= 12,4 Hz, 2'-H, 4'-H és 6'-H); 1,42(ddd, 3H, *J*= 12,7; 12,7; 12,4 Hz, 2'-H, 4'-H és 6'-H).

^{13}C NMR (150 MHz , $CDCl_3$): δ(ppm)= 174,4(C7', C8' és C9'); 152,6(C16); 143,0(C2); 135,0(C11); 131,3(C14); 130,5(C15); 130,04 és 130,02(C12 és C20);

129,2(C18); 125,8(C3); 123,8(C13); 119,3(C19); 116,0(C17); 58,3(C1); 50,7(C7); 46,0(16-N(CH_3)$_2$); 43,4(C8); 41,9(C1', C3' és C5'); 30,7(C2', C4' és C6').

HRMS (ESI) $C_{60}H_{70}N_{15}O_{12}S_3$ $[M+H]^+$: számított: 1288,4491

mért: 1288,4480.



104

1,3,5-trisz({3-[1-(antracen-9-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]propil})-(1*R*,3*S*,5*s*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**104**)

n_3= 0,3 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 6 ml.

Feldolgozás: A reakcióelegyet szárazra pároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, EtOAc eluens). A kapott sárga, szilárd anyagot Et_2O-rel eldörzsöltük, szűrtük, szárítottuk.

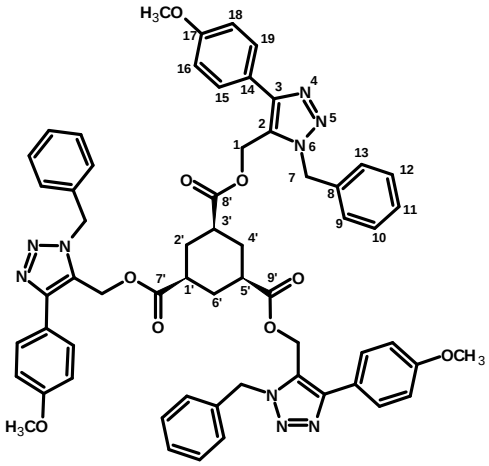
Halványsárga, szilárd.

Hozam: 30%.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,55(s, 3H); 8,29(d, 6H, *J*= 8,6 Hz); 8,05(d, 6H, *J*= 8,6 Hz); 7,57(tm, 6H, *J*= 6,6 Hz); 7,50(tm, 6H, *J*= 6,6 Hz); 6,86(s, 3H); 6,48(s, 6H); 3,95(t, 6H, 6,4 Hz); 2,54(t, 6H, *J*= 7,6 Hz); 2,16(tm, 3H, *J*= 12,7 Hz); 2,03(d, 3H, *J*= 12,8 Hz); 1,82(m, 6H); 1,28(ddd, 3H, *J*= 12,8; 12,8; 12,7 Hz).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 174,5; 147,4; 132,1; 131,5; 130,5; 130,1; 128,4; 126,1; 124,5; 123,7; 121,2; 64,5; 47,1; 42,3; 30,9; 28,7; 22,7.

HRMS (ESI) $C_{69}H_{64}N_9O_6$ $[M+H]^+$: számított: 1114,4974
mért: 1114,4970.



107

1,3,5-trisz[1-benzil-4-(4-metoxifenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]metil (1*R*,3*S*,5*S*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**107**)

n_3= 0,23 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 4 ml.

Feldolgozás: CH_2Cl_2 (10 ml) hozzáadása után H_2O-zel mostuk (15 ml), a szervetlen fázist CH_2Cl_2-nal (15 ml) extraháltuk, az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A narancssárga szilárd bepárlási maradékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, eluens: *n*-hexán-EtOAC (1:2) elegy).

Törtfehér, szilárd.

Hozam: 78%.

Op.: 107-109 °C.

VRK: R_f = 0,45 (eluens: hexan-EtOAc (1:2)).

IR: $\bar{\nu}$= 1732, 1616, 1508, 1248, 1177, 836, 723 cm^{-1}.

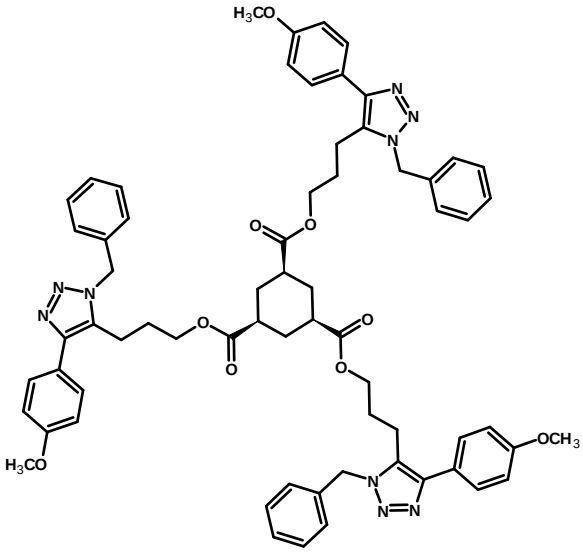
^{1}H NMR (600 MHz , $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,65(d, 6H, *J*= 8,8 Hz, 15-H és 19-H); 7,27(m, 6H, 10-H és 12-H); 7,24(m, 3H, 11-H); 7,16(d, 6H, *J*= 7,2 Hz, 9-H és 13-H); 6,97(d, 6H, *J*= 8,8 Hz, 16-H és 18-H); 5,66(s, 6H, 7-H_2); 5,15(s, 6H, 1-H_2); 3,81(s, 9H, 17-OC*H*$_3$); 2,02(m, 3H, 1'-H, 3'-H és 5'-H); 1,92(d, 3H, *J*= 12,8 Hz, 2'-H, 4'-H és 6'-H); 1,23(ddd, 3H, *J*= 12,8; 12,6; 12,6 Hz, 2'-H, 4'-H és 6'-H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 173,5(C7', C8' és C9'); 160,6(C17); 148,5(C3); 135,7(C8); 129,6(C10); 129,4(C15 és C19); 129,0(C11); 127,7(C9);

127,3(C2); 123,4(C14); 115,0(C16 és C18); 56,0(17-O*C*H_3); 54,7(C1); 53,2(C7); 41,7(C1', C3' és C5'); 30,4(C2', C4' és C6').

HRMS (ESI) $C_{60}H_{58}N_9O_9$ $[M+H]^+$: számított: 1048,4352

mért: 1048,4335.



109

1,3,5-trisz({3-[1-benzil-4-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]propil})-(1*R*,3*S*,5*s*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**109**)

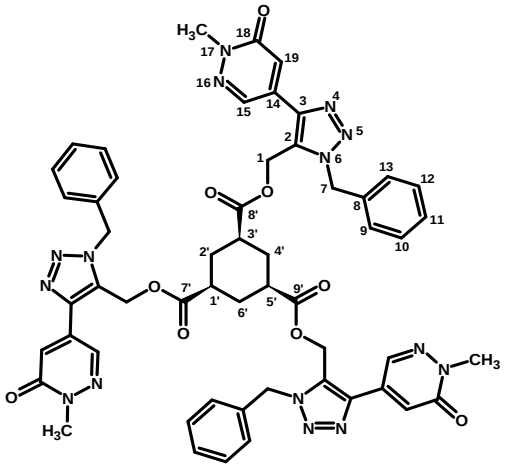
n_3= 0,3 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 6 ml.

Feldolgozás: A reakcióelegyet szárazra pároltuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, EtOAc eluens). A kapott kis mennyiségű sárga anyag szennyezett volt.

Hozam: N/A.

HRMS (ESI) $C_{66}H_{70}N_9O_9$ $[M+H]^+$: számított: 1132,5291

mért: 1132,5278.



112

1,3,5-trisz[1-benzil-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]metil (1*R*,3*S*,5*S*)-ciklohexán-1,3,5-trikarboxilát (**112**)

n_3= 0,18 mmol, V_3= 2 ml, V_4= 6 ml.

Feldolgozás: H_2O (15 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (3x15 ml) extraháltuk, az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, szűrtük és bepároltuk. A bepárlási maradékot Et_2O-rel eldörzsöltük, szűrtük, szárítottuk. Az így kapott törtfehér szilárd csapadékot oszlopkromatográfiával tisztítottuk (szilikagél, eluens: EtOAC-aceton (2:1) elegy).

Fehér, szilárd.

Hozam: 45%.

Op.: 149-151 °C.

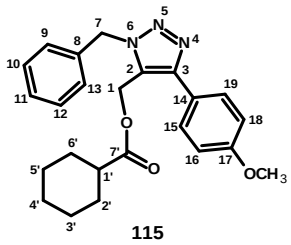
VRK: R_f = 0,34 (eluens: EtOAc-aceton (2:1)).

IR: $\bar{\nu}$= 1738, 1655, 1604, 1248, 1151, 998, 933, 731 cm^{-1}.

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 8,46(d, 3H, *J*= 2,0 Hz, 15-H); 7,33(m, 6H, 10-H és 12-H); 7,31(m, 3H, 11-H); 7,21(m, 6H, 9-H és 13-H); 7,19(d, 3H, *J*= 2,0 Hz, 19-H); 5,78(s, 6H, 7-H_2); 5,17(s, 6H, 1-H_2); 3,81(s, 9H, N17-CH_3); 2,17(m, 3H, 1'-H, 3'-H és 5'-H); 2,01(d, 3H, *J*= 13,0 Hz, 2'-H, 4'-H és 6'-H); 1,27(ddd, 3H, *J*= 13,0; 12,8; 12,8 Hz, 2'-H, 4'-H és 6'-H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 173,3(C7', C8' és C9'); 161,1(C18); 142,3(C3); 135,9(C15); 135,1(C8); 134,8(C14), 131,2(C2); 129,9(C10 és C12); 129,5(C11); 127,9(C9 és C13); 124,8(C19); 53,8(C1); 53,6(C7); 41,3(C1', C3' és C5'); 40,9(N17-CH_3); 30,3(C2', C4' és C6').

HRMS (ESI) $C_{54}H_{52}N_{15}O_9$ $[M+H]^+$: számított: 1054,4067
mért: 1054,4071.



115

[1-benzil-4-(4-metilfenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il]metil-ciklohexánkarboxilát (**113**)

n_3= 0,32 mmol, V_3= 3 ml, V_4= 6 ml.

Feldolgozás: H_2O-t (15 ml) hozzáadása után CH_2Cl_2-nal (3*15 ml) extraháltuk, az egyesített szerves fázist Na_2SO_4-on szárítottuk, és bepároltuk. A narancssárga szilárd maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (szilikagél, eluens: *n*-hexán-EtOAC (1:1) elegy).

Sárga, szilárd.

Hozam: 62%.

VRK: R_f = 0,41 (eluens: *n*-hexán-EtOAC (1:1)).

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 7,64(d, 2H, *J*= 8,7 Hz, 15-H és 19-H); 7,36(m, 2H, 10-H és 12-H); 7,34(m, 1H, 11-H); 7,30(d, 2H, *J*= 7,2 Hz, 9-H és 13-H); 6,99(d, 2H, *J*= 8,7 Hz, 16-H és 18-H); 5,69(s, 2H, 7-H_2); 5,09(s, 2H, 1-H_2); 3,84(s, 3H, 17-OCH_3); 2,39(m, 1H, 1'-H); 1,95(m, 2H, 2'-H és 6'-H (ekvatoriális)); 1,77(m, 2H, 3'-H és 5-H' (ekv.)); 1,66(m, 1H, 4'-H (ekv.)); 1,47(m, 2H, 2'-H és 6'-H (axiális)); 1,28(m, 2H, 3'-H és 5'-H (ax.)); 1,22(m, 1H, 4'-H (ax.)).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ(ppm)= 175,4 (C7'); 160,1(C17); 146,7(C3); 134,4(C8); 132,0(C2); 129,33(C10 és C12); 129,10(C15 és C19); 128,8(C11); 127,5(C9 és C13); 122,8(C14); 114,6(C16 és C18); 55,5(17-OCH_3); 53,6(C1); 52,8(C7); 42,8 (C1'); 29,0 (C2' és C6'); 25,8 (C3' és C5'); 25,4 (C4').

HRMS (ESI) $C_{24}H_{28}N_3O_3$ $[M+H]^+$: számított: 406,2131
mért: 406,2141.

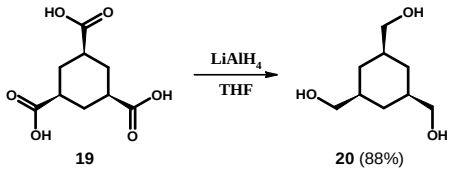
DOI:10.14753/SE.2016.1856

5. Eredmények

5.1. Aminosav származékok - szintézis

Az irodalmi eljárás[14] kis módosításával előállítottuk a **13** tritirozin (ld. 2.3.1. fejezet), **27** tritriptofán és **29** trihisztidin szerkezeteket háromlépéses (redukció/észterezés/védőcsoport-eltávolítás) reakciósor alkalmazásával ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsavból (**19**) kiindulva.

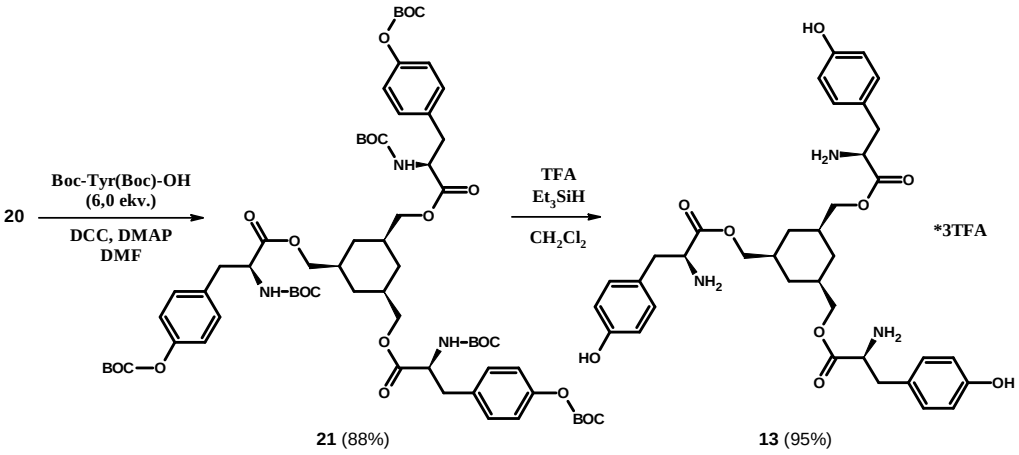
Az első lépés minden esetben a ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsav (**19**) redukálása volt vízmentes tetrahidrofuránban (THF) lítium-alumínium-hidriddel ($LiAlH_4$) ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trimetanollá (**20**) (36. ábra).[14]



36. ábra Ciklohexán-trikarbonsav (**19**) redukciója ciklohexán-trimetanollá (**20**).

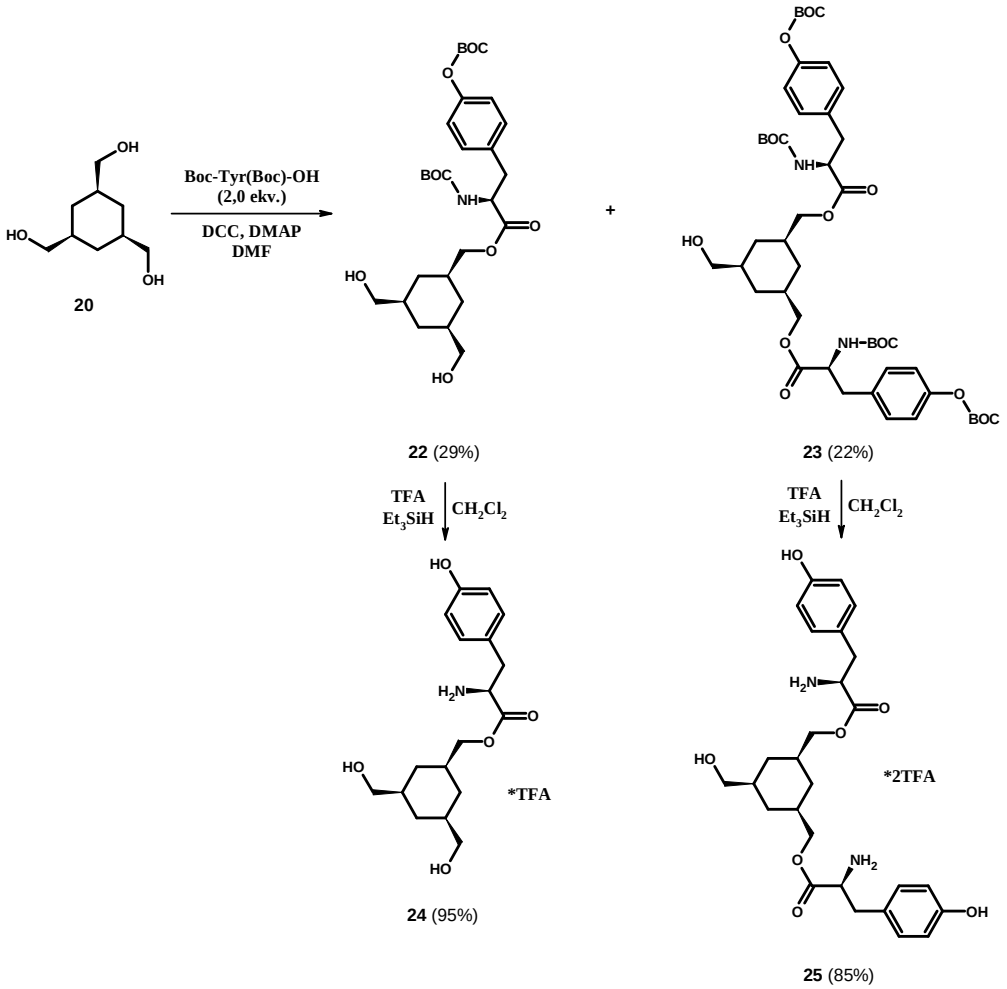
5.1.1. A mono- (**24**), di- (**25**) és tritirozin (**13**) előállítása

Az irodalomból[14] ismert **13** tritirozint ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trimetanol (**20**) 6-szoros mólarányban [továbbiakban: 6 ekvivalens (6 ekv.)] Boc-védett tirozinnal történt észterezésével, majd oszlopkromatográfiás tisztítás után a védőcsoport eltávolításával állítottuk elő. Az észteresítést dimetilformamidban végeztük, kapcsoló ágensként diciklohexil-karbodiimidet (DCC), katalizátorként 4-(dimetilamino)piridint (DMAP) használtunk (Steglich-észterezés). A védőcsoportot trifluorecetsavval (TFA) távolítottuk el diklórmetánban, így a **13** végterméket trifluoracetát só formájában kaptuk (37. ábra).



37. ábra Az irodalmi **13** tritirozin előállítása.

Ezt követően **13** protonálódási tulajdonságainak pontosabb feltérképezéséhez mono- (**24**) és diszubsztituált (**25**) származékait is előállítottuk. Ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trimetanolt (**20**) 2 ekvivalens védett tirozinnal reagáltattunk DMAP és DCC mellett. A keletkezett védett mono- (**22**) és diszubsztituált (**23**) vegyületek elegyét oszlopkromatográfiásan szétválasztottuk, a védőcsoportot a már izolált származékokról (**22** és **23**) távolítottuk el trifluorecetsavval, így a várt trifluoracetát só végtermékeket (**24** és **25**) kaptuk (38. ábra).

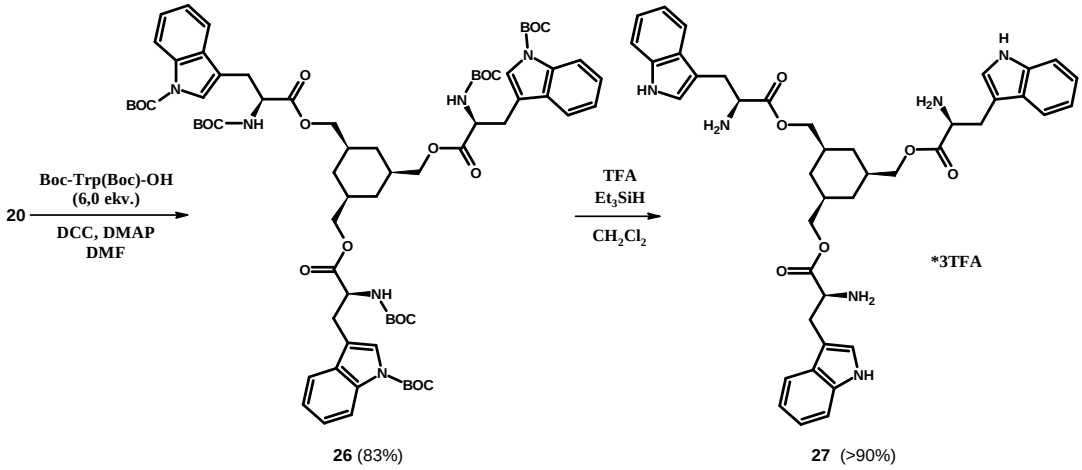


38. ábra A **24** mono- és **25** ditirozin származékok előállítása.

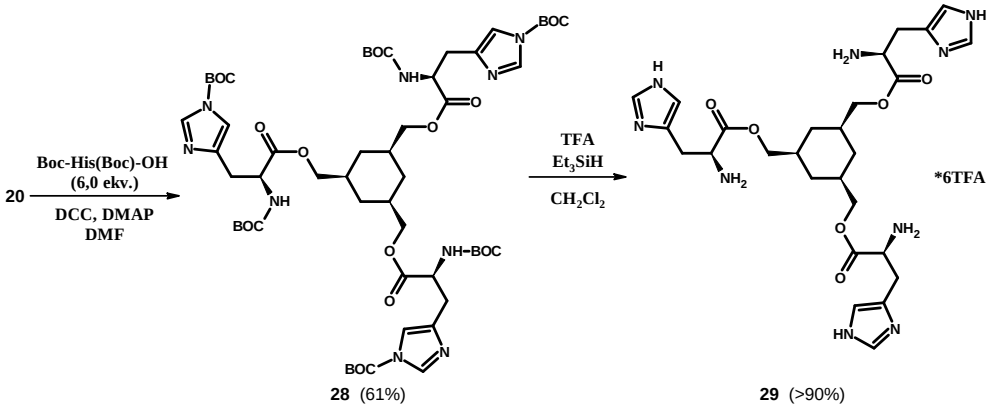
5.1.2. Triptofán (**27, 32, 33**) és hisztidin analógok (**29, 36, 37**) előállítása

A tritirozinnál (**13**) tapasztalt „zárt” konformáció[14] (ld. 2.3.1. fejezet 32. ábra) kialakulásához szükséges pH-tartomány, valamint a komplexképzési profil módosításához a tirozin „karokat” más aminosavakra, triptofánra és hisztidinre cseréltük. A tritirozinnal (**13**) megegyező módon (ld. 5.1.1. fejezet), dimetilformamidban, DMAP és DCC segítségével állítottuk elő a tritriptofán (**27**) és

trihisztidin (**29**) származékokat 6 ekvivalens Boc-védett triptofán, ill. 6 ekvivalens Boc-védett hisztidin felhasználásával (39. és 40. ábra). Trifluorecetsavas védőcsoport-eltávolítás után a végtermékeket (**27** és **29**) szintén trifluoracetát sóként, jó hozammal kaptuk.



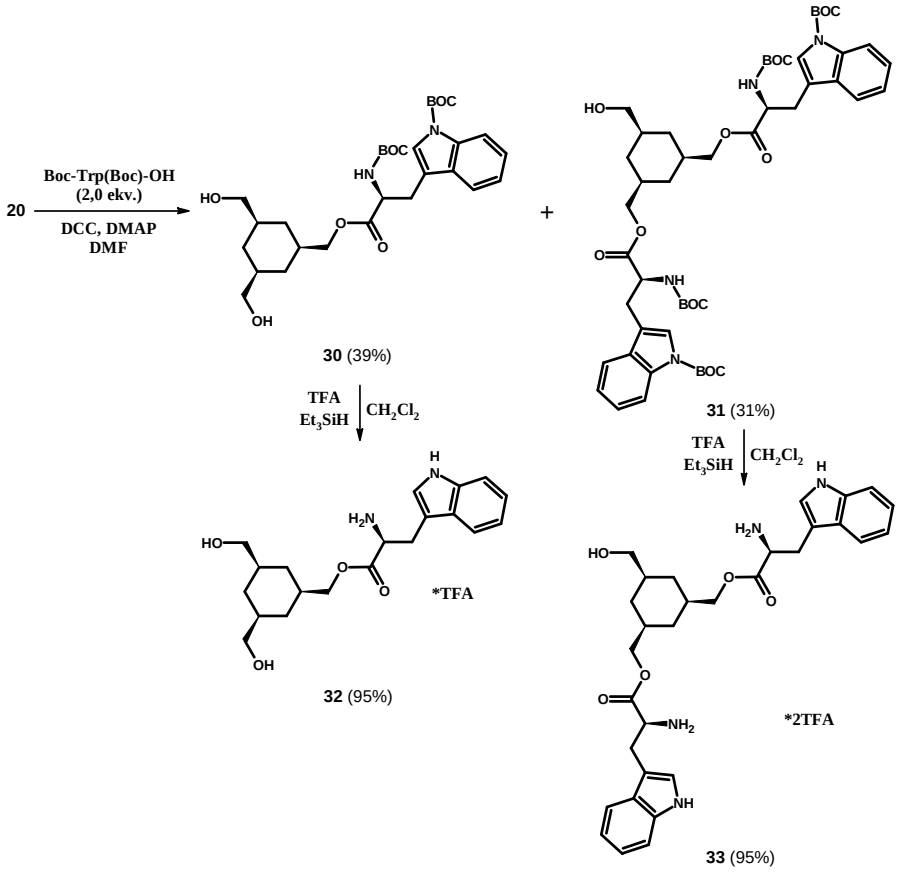
39. ábra A **27** tritriptofán származék előállítása.



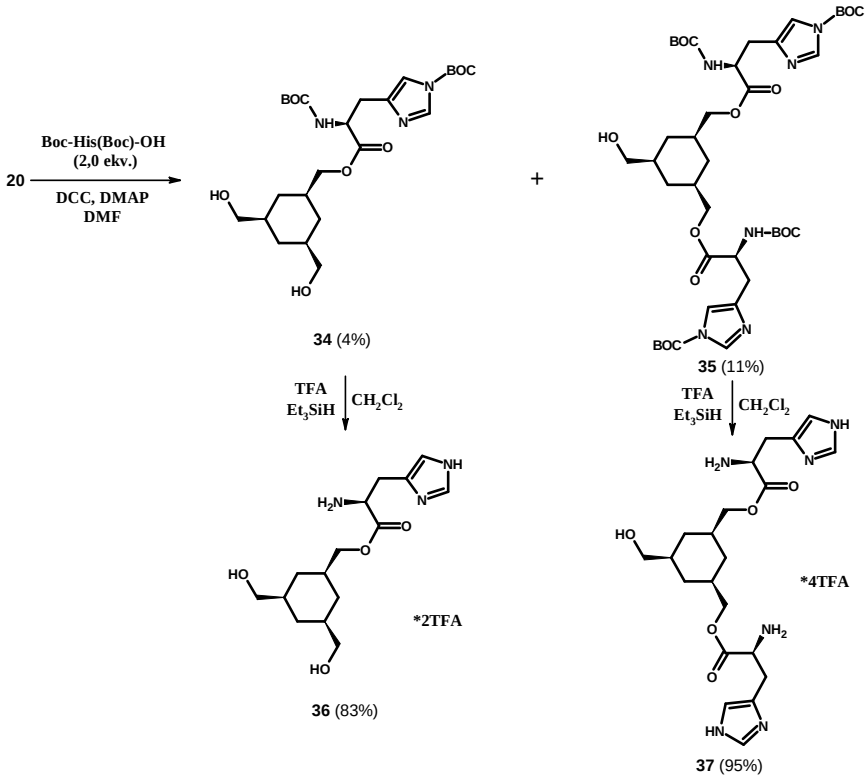
40. ábra A **29** trihisztidin származék előállítása.

A triptofánnal és hisztidinnel triszubsztituált analógok (**27** és **29**) mono- (**32** és **36**) és diszubsztituált (**33** és **37**) származékait is előállítottuk. Az észteresítéshez 2 ekvivalens Boc-védett triptofánt, ill. 2 ekvivalens Boc-védett hisztidint használtunk, a keletkezett keverékek oszlopkromatográfiás szétválasztása és a védőcsoport eltávolítása után kaptuk a várt végtermékeket (**32**, **33**, **36** és **37**) (41. és 42. ábra).

DOI:10.14753/SE.2016.1856



41. ábra A **32**mono- és **33** ditriptofán előállítása.

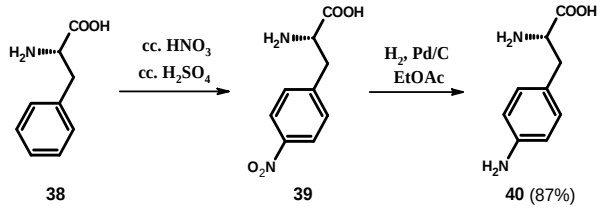


42. ábra A **36** mono- és **37** dihisztidin előállítása.

5.1.3. A *p*-amino-fenilalanin származékok (**43, 46, 47**) előállítása

A tirozinnal analóg szerkezetű nem klasszikus aminosav, a *p*-amino-fenilalanin (**38**) kapcsolásához kerestük annak olyan származékát, ami az észterképzésben zavaró aminocsoportjain reverzibilisen védett.

A fenilalanint (**38**) nitráltuk tömény kénsavban tömény salétromsavval.[86] Az így kapott *p*-nitro-fenilalanint (**39**) katalitikus hirogénezéssel: H_2 atmoszféra alatt, 10% palládium-aktív szénen (Pd/C), MeOH-ban[87,88] redukáltuk *p*-amino-fenilalaninná (**40**) (43. ábra).



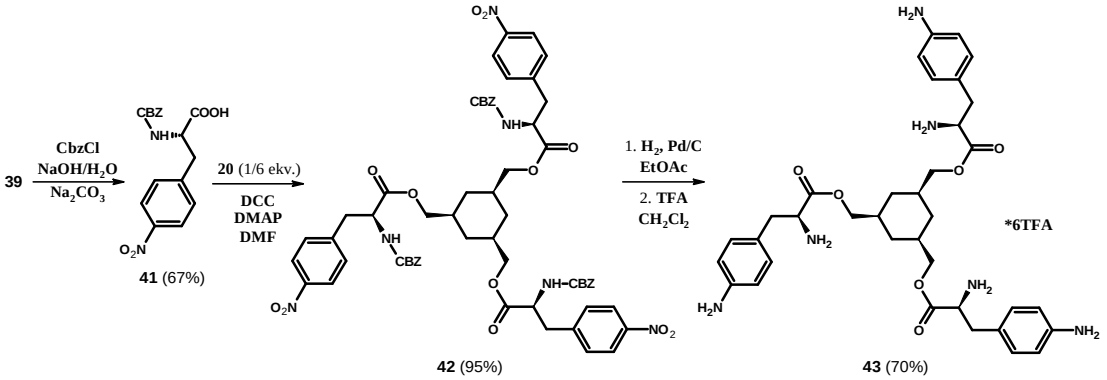
43.ábra A fenilalanin (**38**) nitrálása, majd redukálása *p*-amino-fenilalaninná (**40**).

A kapott *p*-amino-fenilalanin (**40**) levegőn gyorsan sötétedett, bomlott, ezért más utat választottunk a kívánt termék (**43**) előállítására: a *p*-nitro-fenilalaninon (**39**) keresztül.

A *p*-nitro-fenilalanin (**39**) alifás aminocsoportjának védésére benziloxikarbonil-csoportot (Cbz) választottunk: a *p*-nitro-fenilalanint (**39**) CbzCl-dal reagáltattuk vizes-lúgos közegben[89] (44. ábra). A Cbz-védett *p*-nitro-fenilalanint (**41**) kapcsoltuk **20**-hoz a többi aminosav esetében használt módszerrel DMAP és DCC jelenlétében (ld. 5.1.1. és 5.1.2. fejezet). Oszlopkromatográfiás tisztítás után a Cbz védőcsoport eltávolítása katalitikus hidrogénezéssel történt, ami egyúttal a nitrocsoportot is redukálta (44. ábra).

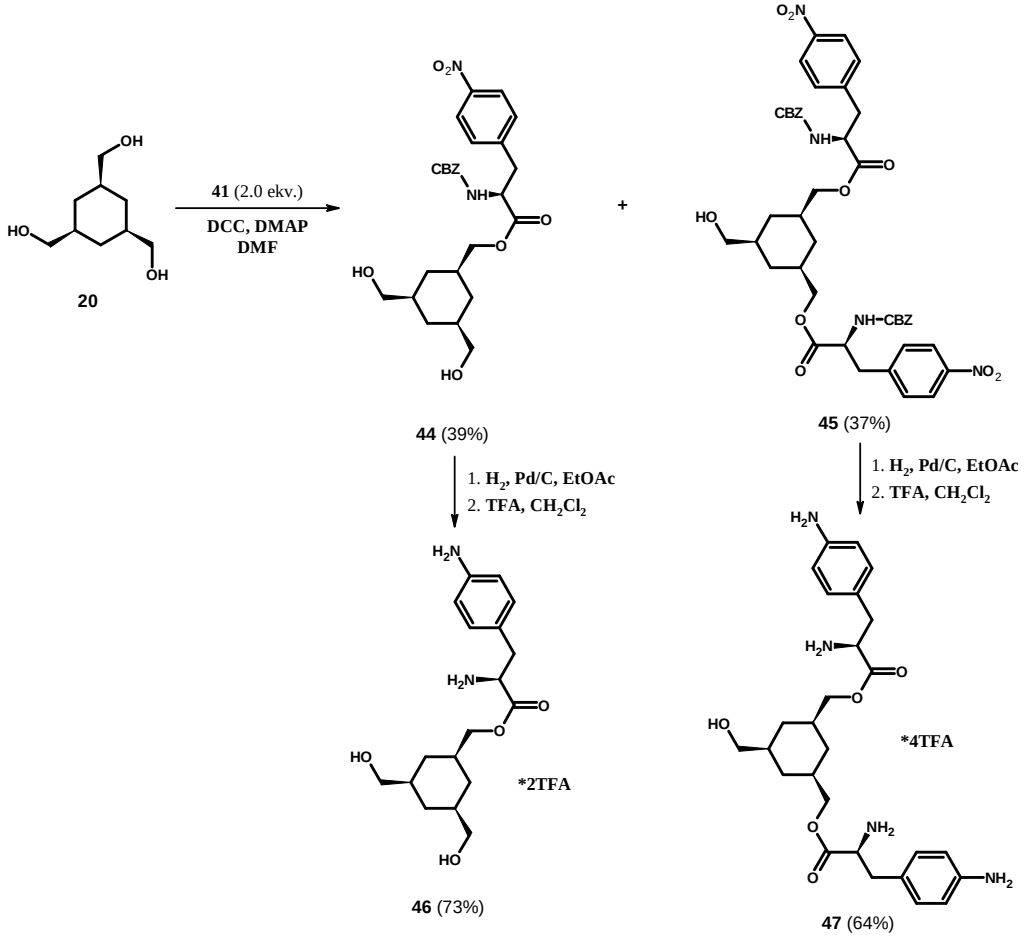
Amennyiben a *p*-nitro-fenilalanin (**39**) redukciójával egyező körülményeket használtunk a hidrogénezéshez (1 atm. H_2, 10% Pd/C, MeOH), az egyébként „tiszta” reakcióban termékek keverékét kaptuk: a metanol részben átészterezte az eredetileg „háromkarú” vegyületet (**43**). MeOH helyett EtOAc-ot alkalmazva oldószerként átésztereződés nem történt. A *p*-amino-fenilalaninnál (**39**) tapasztalt bomlás kiküszöbölése érdekében a kapott bázisból sót képeztünk. Fenntartva a hasonlóságot a korábbi vegyületekkel (**13**, **27**, **29**), sóképzőként trifluorecetsavat használtunk, így a **13**-mal analóg trisz(*p*-amino-fenilalanin) származék trifluoracetát sójához (**43**) jutottunk (44. ábra).

DOI:10.14753/SE.2016.1856



44. ábra A **43** trisz(*p*-amino-fenilalanin) analóg előállítása.

A korábbi módszereket alkalmazva (ld. 5.1.1. és 5.1.2. fejezet) **43** mono- (**46**) és diszubsztituált (**47**) származékát ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trimetanol (**20**) 2 ekvivalens Cbz-védett *p*-nitro-fenilalaninnal (**41**) történt észteresítését követő oszlopkromatográfiás elválasztással, katalitikus hidrogénezéssel, majd trifluorecetsavas sóképzéssel állítottuk elő (45. ábra).



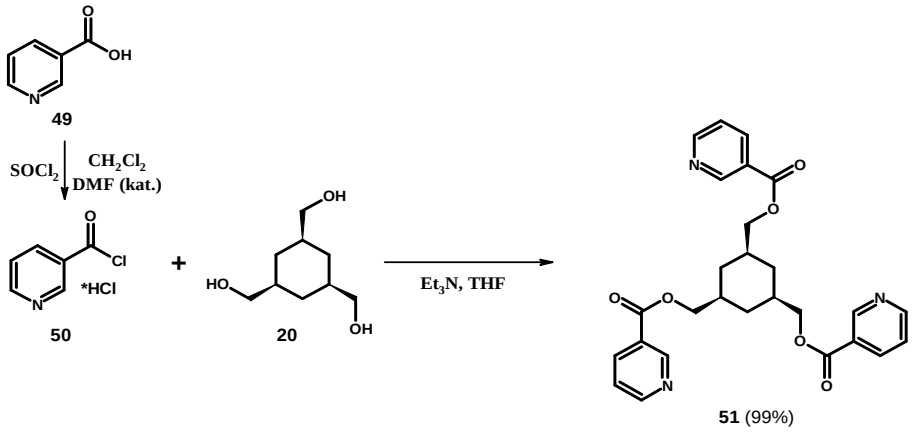
45. ábra A *p*-amino-fenilalaninnal mono- és diszubsztituált származékok (**46**, **47**) szintézise.

5.2. További C_3-vegyületek előállítása, modell reakciók

A ciklohexán maggal rendelkező C_3-szimmetriájú vegyületek számának további bővítéséhez a savkloridon keresztüli észterképzést terveztük alkalmazni, ami a legtöbb esetben egyszerűbb és hatékonyabb módja az észterképzésnek. Ezért a vizsgálataink tárgyát képező triszubsztituált ciklohexán származékok körében teszteltük a módszer hatékonyságát, kivitelezhetőségét. Ennek során különböző karbonsavak, alkoholok, aminok felhasználásával „háromkarú" észtereket és savamidokat állítottunk elő. Az észteresítésben felhasznált molekulákat elsősorban elérhetőségük és szerkezeti adottságaik alapján választottuk. Az így előállított termékek „karjai" az esetek többségében heteroatomot és/vagy aromás, heteroaromás gyűrűt tartalmaznak a későbbiekben előállítandó potenciálisan komplexképző származékok mintájául.

5.2.1. Ciklohexán-trimetanol (20) észteresítése savkloriddal

Az első választott modellvegyület a nikotisav (**49**) volt. Diklórmetánban katalitikus mennyiségű *N*,*N*-dimetilformamid mellett tionil-kloriddal reflux hőmérsékleten alakítottuk savkloriddá (**50**). Ezt ciklohexán-trimetanollal (**20**) vízmentes tetrahidrofuránban kapcsoltuk trietil-amin mint bázis jelenlétében (46. ábra). A várt terméket (**51**) jó hozammal kaptuk.



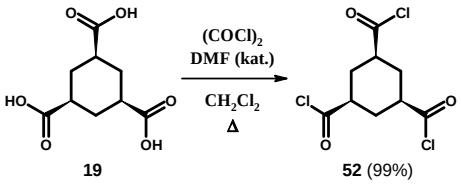
46. ábra A nikotinsav (**49**) kapcsolása ciklohexán-trimetanolhoz (**20**).

5.2.2. „Fordított" észterek előállítása ciklohexán-trikarbonsav (19) savkloridjából (52)

További származékok szintézise során fordítottunk az észterképzés irányán, és a ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsavhoz (**19**) kapcsoltunk – savklorid (**52**) képzése után – különböző alkoholokat. A savklorid előállítása diklórmetánban történt oxalil-kloriddal, katalitikus *N*,*N*-dimetilformamid mellett reflux hőmérsékleten (47. ábra). A

DOI:10.14753/SE.2016.1856

reakcióelegy szárazra párlása után tisztítás nélkül, közvetlenül felhasználásra került a következő reakciólépésben.

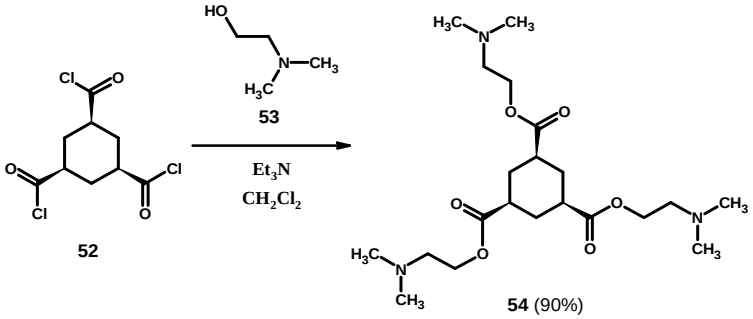


47. ábra A ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsav-klorid (**52**) előállítása.

Az észteresítési reakciók is diklórmetánban történtek, trietil-amin jelenlétében szobahőmérsékleten teljes átalakulással végbementek.

5.2.2.1. A 2-(dimetilamino)etanol (**53**) kapcsolása

Az alifás aminoalkohol 2-(dimetilamino)etanol (**53**) kapcsolása ciklohexán-trikarbonsav-kloridhoz (**52**) a 5.2.2. fejezetben bemutatott módszerrel kiváló hozammal ment végbe (48. ábra). A *tercier* aminocsoport a reakciót nem zavarta.



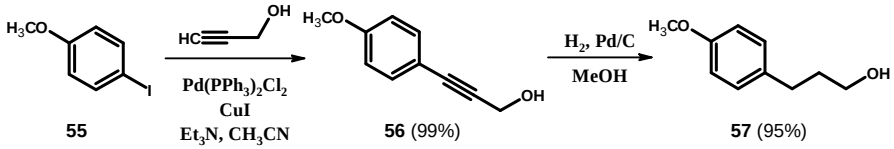
48. ábra 2-dimetilamino-etanol származék (**54**) előállítása.

5.2.2.2. A Sonogashira-reakció vizsgálata, metoxi-benzol és piridazinon egységek beépítése a C_3-szimmetrikus molekulákba

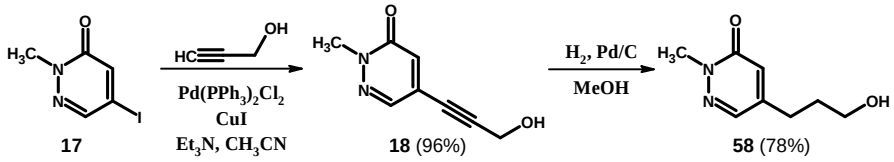
A Sonogashira-reakcióról az irodalmi áttekintésben már esett szó (ld. 2.3.4. fejezet), ill. az itt bemutatott reakciótermékek a triazol származékok tárgyalása során (ld. 5.3. fejezet) ismét előtérbe kerülnek.

Aromás és heteroaromás egységeket tartalmazó C_3-szimmetrikus észterek kialakításhoz alkohol funkciót tartalmazó metoxi-benzol és piridazinon származékokat (**18**, **56**, **57**, **58**) állítottunk elő. Sonogashira-reakcióban, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ és CuI katalizátorok, valamint trietil-amin jelenlétében propargil-alkoholt kapcsoltunk jódanizolhoz (**55**), illetve – irodalmi[85] módszerből kiindulva – 5-jód-2-metilpiridazin-3(2*H*)-onhoz (**17**) (49. és 50. ábra). A kapott, oldalláncukban többszörösen telítetlen

alkoholokat (**56**, **18**) katalitikus hidrogénezéssel, Pd/C-en, MeOH-ban telített, alifás oldalláncú származékokká (**57**, **58**) alakítottuk (49. és 50. ábra).

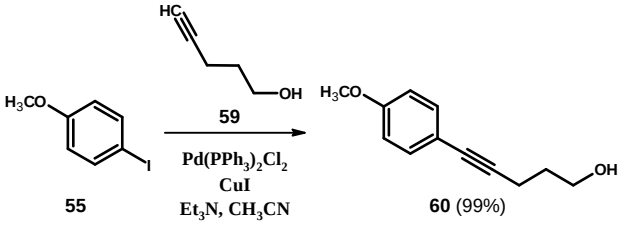


49. ábra Sonogashira-reakció és katalitikus hidrogénezés jódanizolból (**55**).



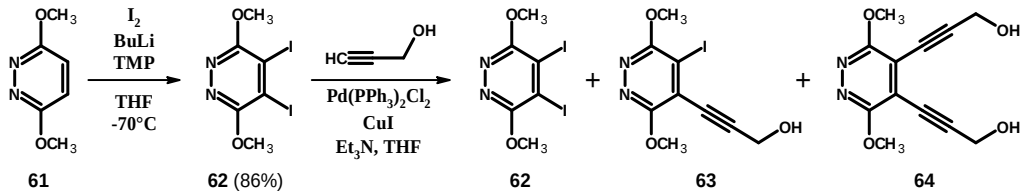
50. ábra Sonogashira-reakció és katalitikus hidrogénezés 5-jód-2-metilpiridazin-3(2*H*)-onból (**17**).

Jódanizol (**55**) és a hosszabb szénláncú alkin-alkohol, a pent-4-in-1-ol Sonogashira reakcióját is sikeresen végrehajtottuk (51. ábra), a terméket (**60**) ez esetben nem redukáltuk.



51. ábra Jódanizol (**55**) kapcsolása pent-4-in-1-ollal (**59**).

3,6-Dimetoxi-piridazinból (**61**) kiindulva irodalmi[90] módszer alapján előállított 4,5-dijód-3,6-dimetoxi-piridazint (**62**) is reagáltattunk Sonogashira-reakcióban 1,2 ekvivalens propargil-alkohollal (52. ábra). A nyerstermékből VRK és MS alapján megállapítottuk, hogy a kiindulási vegyület nem alakult át teljesen, ill. a termék propargil-alkohollal egyszeresen és kétszeresen szubsztituált származékok (**63**, **64**) elegye. Az alacsony hozam – mint a 3. táblázat alapján látni fogjuk – a nem megfelelő oldószerválasztással (THF) is magyarázható, később azonban további kísérleteket nem végeztünk ezekkel a vegyületekkel.



52. ábra Próbareakció 4,5-dijód-3,6-dimetoxi-piridazinnal (**62**).

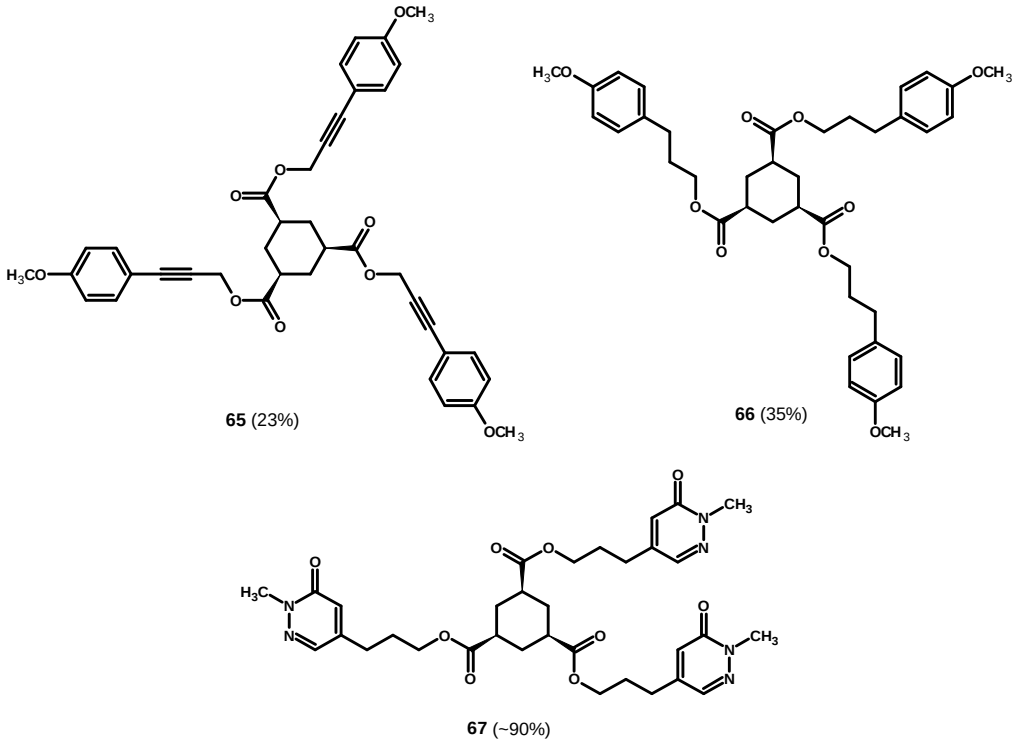
A Sonogashira-reakcióban leggyakrabban használt oldószer, a DMF magas forráspontja, nehézkes eltávolíthatósága miatt alacsonyabb forráspontú oldószerekkel (THF és MeCN) próbareakciókat végeztünk. Tetrahidrofuránban jelentősen romlott a reakció hatékonysága, azonban az acetonitril a dimetilformamidnál is jobbnak bizonyult. A kapott eredményeket az 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat Sonogashira-reakciók különböző oldószerekben.

jód-vegyület	propargil-alkohol	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	CuI	Et_3N	oldó-szer	termék	hozam (%)
55	1,5 ekv.	0,02 ekv.	0,02 ekv.	2,1 ekv.	THF	**56**	10
55	3,5 ekv.	0,02 ekv.	0,04 ekv.	3,8 ekv.	THF	**56**	42
55	3,5 ekv.	0,02 ekv.	0,04 ekv.	3,8 ekv.	DMF	**56**	78
55	3,5 ekv.	0,02 ekv.	0,04 ekv.	3,8 ekv.	MeCN	**56**	99
17	1,5 ekv.	0,02 ekv.	0,02 ekv.	2,1 ekv.	DMF	**18**	96
17	1,2 ekv.	0,02 ekv.	0,04 ekv.	1,8 ekv.	MeCN	**18**	96

A jódanizolból (**55**), ill. 5-jód-2-metilpiridazin-3(2*H*)-onból (**17**) kapott **56**, **57** és **58** termékeket egyenként háromszoros mólarányban ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsav-kloridhoz (**52**) kapcsoltuk diklórmetánban, trietil-amin mellett. Az 53. ábrán szereplő „háromkarú” vegyületekhez (**65**, **66**, **67**) jutottunk.

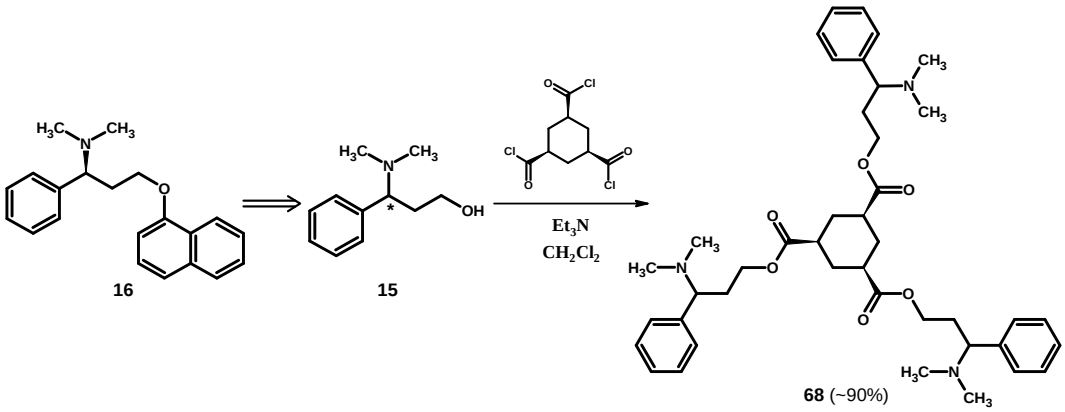
DOI:10.14753/SE.2016.1856



53. ábra Metoxibenzol és piridazinon származékok szerkezete.

5.2.2.3. A dapoxetin (**16**) racém elővegyületének (**15**) kapcsolása

A 2.3.3. fejezetben bemutattuk az aktívabb (*S*)-dapoxetin (**16**) racém változatának előállítását. Az előállítás során az intermedier **15** felhasználható volt az észteresítési reakciónkban. Hasonlóan a 2-(dimetilamino)etanolhoz (**53**, ld. 5.2.2.1. fejezet), **15** tercier aminja sem zavar az észteresítésben, az alkoholos hidroxilcsoportján keresztül kapcsoltuk a ciklohexán-trikarbonsavhoz (**19**) (54. ábra).



54. ábra A dapoxetin-előanyag **15** észterképzése.

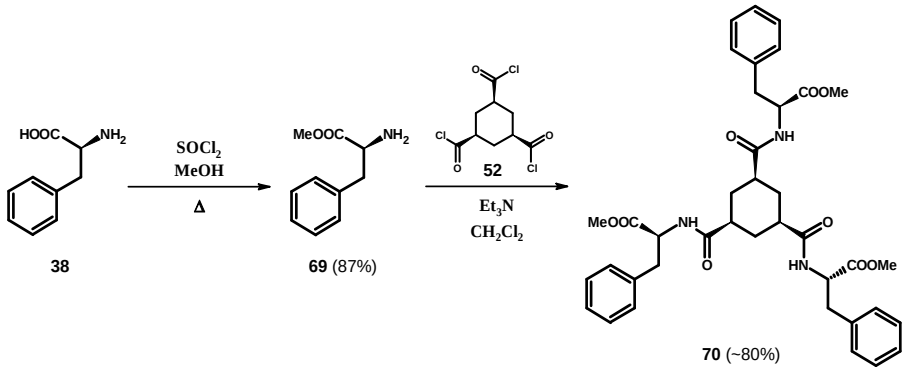
DOI:10.14753/SE.2016.1856

5.2.3. C_3 savamidok előállítása

Az aminok jobb nukleofilitása, a savamidok nagyobb stabilitása (pl. lúgokkal szemben) az észterekhez képest ezen vegyületcsoportra irányította a figyelmünket. Ahogy ezt ebben a fejezetben látni fogjuk, a különböző aminok ténylegesen jól reagálnak a ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsav-kloriddal (**52**), azonban a kapott vegyületek többsége gyakorlatilag oldhatatlan az általánosan használt szerves oldószerekben és vízben egyaránt. Ez akadályozta már a nyerstermékek tisztítását (pl. a keletkezett Et_3N*HCl eltávolítása), spektroszkópiás vizsgálatát is, de használhatatlanná teszi őket további (pl. komplexképzési) vizsgálatokban is.

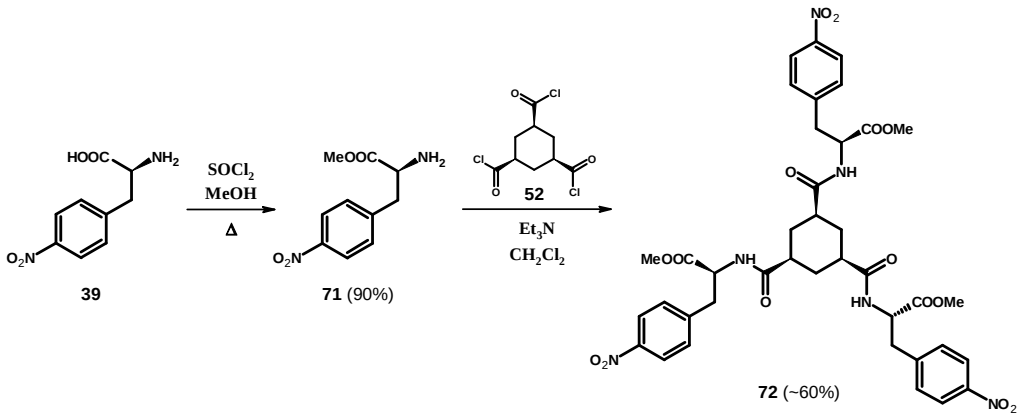
5.2.3.1. Fenilalanin származékok

Az első előállított savamid a fenilalanin (**38**) metilészterének (**69**) kapcsolása volt, egy irodalmi vegyület[91] all-*cisz* reprodukciója. A fenilalanin-metilésztert (**69**) fenilalanin (**38**) tionil-kloriddal MeOH-ban történt forralásával állítottuk elő, majd ezt kapcsoltuk a ciklohexán-trikarbonsav savkloridjához (**52**) (55. ábra).



55. ábra A fenilalanin-metilészter származék (**70**) előállítása.

A reakció mintájára a korábban bemutatott (ld. 5.1.3. fejezet) nitro-fenilalaninból (**39**) is előállítottuk az analóg savamidot (**72**; 56. ábra).

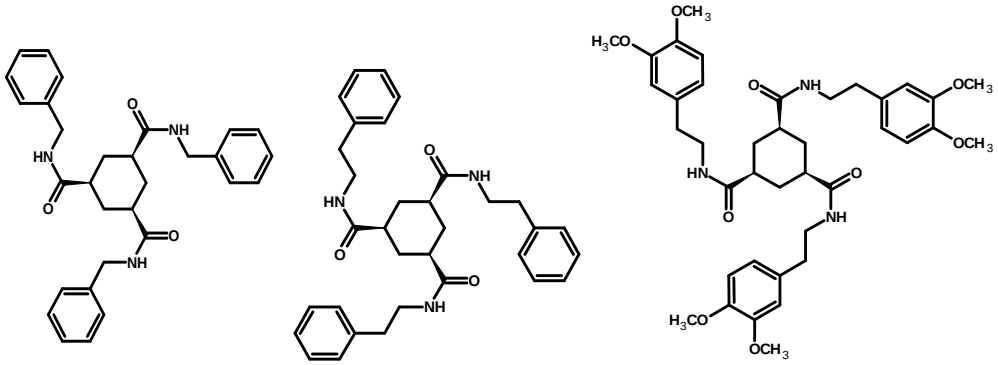


56. ábra A *p*-nitro-fenilalanin-metilészter származék (**72**) előállítása.

Mindkét végtermék esetében diklórmetánban és vízben is oldhatatlan csapadék keletkezett, több tisztítási lépés után sem kaptuk a végtermékeket (**70**, **72**) megfelelő tisztasággal.

5.2.3.2. Benzil-, 2-fenil-etil- és homoveratril-amin származékok (**73**, **74**, **75**)

Hasonló problémába ütköztünk **73**, **74** és **75** előállítása során. A megfelelő aminokat reagáltatva ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsav-kloriddal (**52**) a kapott termékek (**73**, **74**, **75**; 57. ábra) még az NMR-méréshez használt DMSO-ban is csak melegítésre oldódtak kis mértékben.

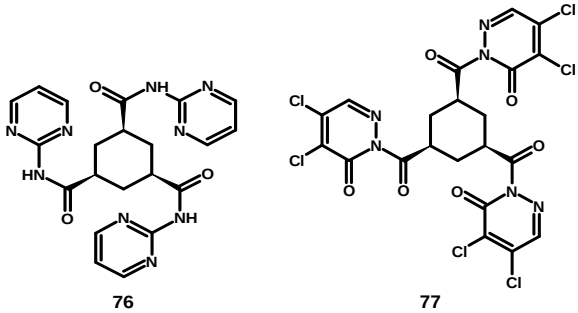


73 (94%) **74** (72%) **75** (65%)

57. ábra Benzil-, 2-fenil-etil- és homoveratril-amin termékek (**73**, **74**, **75**) szerkezete.

5.2.3.3. Heterociklusos C_3 savamidok

A ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsav (**19**) 2-aminopiridinnel és 4,5-diklórpiridazin-3(2*H*)-onnal (**93**) képzett savamidjait (**76**, **77**; 58. ábra) az oldhatatlansági problémák miatt izolálni nem sikerült, csak MS-sel mutattuk ki a termékek (**76**, **77**) jelenlétét.



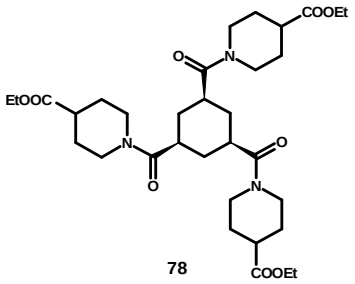
76 **77**

58. ábra A 2-aminopiridin- (**76**) és 4,5-diklór-piridazin-3(2*H*)-on származék (**77**) szerkezete.

5.2.3.4. Alifás C_3 savamidok

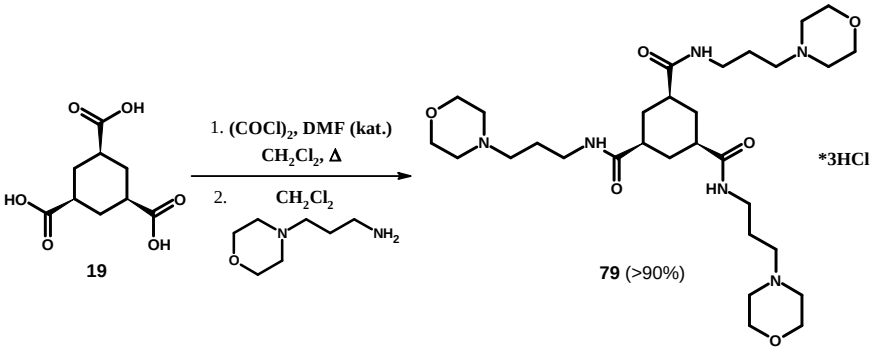
Két alifás amint is kapcsoltunk a ciklohexán-trikarbonsavhoz (**19**). Az így létrejövő termékek (**78**, **79**) nem UV-aktívak, ezeket a reakciókat VRK-san nem követtük.

Az etil-piperidin-4-karboxilát kapcsolása után a korábbi oldhatatlan csapadék nem keletkezett, de a terméket (**78**; 59. ábra) nem sikerült izolálni, csak MS-sel mutattuk ki jelenlétét.



59. ábra A trisz(etil-piperidin-4-karboxilát) származék (**78**) szerkezete.

Oldékonyság szempontjából a korábbi savamidokhoz képest a másik végletet jelenti az *N*-(3-aminopropil)-morfolin kapcsolásával létrejött termék (**79**). Extrém vízoldékonysága miatt a trietil-amin eltávolítására szolgáló vizes-diklórmetános kirázás során a diklórmetánba nem vagy csak alig oldódott át. Ezért az előállítás megismétlésekor trietil-amin nélkül végeztük a reakciót (60. ábra), a gyűrűnitrogén bázicitására bízva a reakció során felszabaduló sósav megkötését. A kapott végtermék HCl-só (**79**) vízoldékony, erősen higroszkópos tulajdonságú. Vizes közegű potenciometriás titrálásának eredménye (pK_a= 7,5; 7,1 és 6,3) alapján feltételezhető, hogy mólonként 3 mol HCl-val képez sót.



60. ábra A *N*-(3-aminopropil)-morfolin kapcsolása.

5.3. Triazol származékok előállítása[92]

A 5.2.2. fejezetben láthattuk, hogy a ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsav-klorid (**52**) észteresítése különböző alkoholokkal diklórmetánban, trietil-amin jelenlétében általában jó hozammal ment végbe. A továbbiakban számos új triazol-alkoholt (**81**, **83**, **87**, **91**, **95**, **99**, **103**, **105**, **107**, **108**, **110**, **111**) szintetizáltunk egy alkin (propargil-alkohol, pent-4-in-1-ol, **56**, **18**, **60**) és egy azid (**80**, **86**, **90**, **94**, **98**, **102**) kapcsolásával réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddícióban (CuAAC, ld. 2.2.4. fejezet) terminális alkin (propargil alkohol, pent-4-in-1-ol) esetén és ruténium(II)-katalizált azid-alkin cikloaddícióban (RuAAC, ld. 2.2.6. fejezet) belső akineknél (**56**, **18**, **60**). A keletkezett triazol-alkoholokat (**81**, **83**, **87**, **91**, **95**, **99**, **103**, **105**, **108**, **110**) használva az észteresítési reakciókban sikeresen állítottunk elő C_3-szimmetrikus triazol származékokat (**82**, **84**, **88**, **92**, **96**, **100**, **104**, **107**, **109**, **112**).

Az észteresítési reakciókat a 5.2.2. fejezetben tárgyalt módszerrel végeztük: ciklohexán-1,3,5-*cisz*-trikarbonsavból (**19**) kiindulva diklórmetánban, katalitikus DMF mellett oxalil-kloriddal savkloridot (**52**) képeztünk (ld. 47. ábra), majd bepárlás után a nyersterméket 3 ekvivalens triazol-alkohollal reagáltattuk diklórmetánban, trietil-amin jelenlétében.

A CuAAC és RuAAC reakciókat irodalmi[65,93,69] módszerek felhasználásával végeztük $Cu(OAc)_2*H_2O$, CuI, ill. Cp*RuCl(COD) katalizátorokkal (ld. 2.2.5.5., 2.2.4.3. és 2.2.6. fejezet).

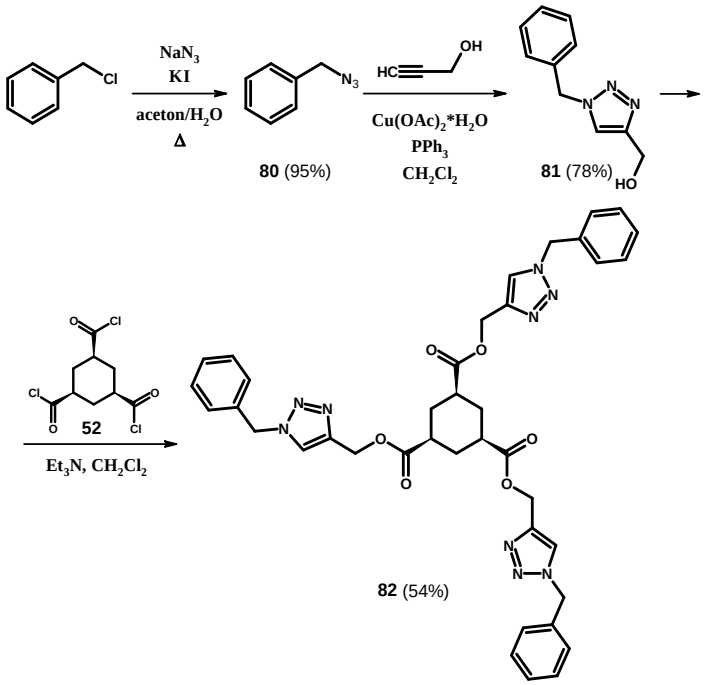
5.3.1. Réz(I)-katalízis

5.3.1.1. Mono- és bisztriazol származékok előállítása

Az első, egyszerű triazol-alkoholt (**81**) benzil-azid (**80**) és propargil-alkohol kapcsolásával állítottuk elő. Benzil-azidot (**80**) benzil-kloridból állítottunk elő aceton-víz (2:1) elegyben refluxáltatva 1,1 ekvivalens nátrium-aziddal, katalitikus (0,01 ekv.) kálium-jodid jelenlétében (61. ábra).

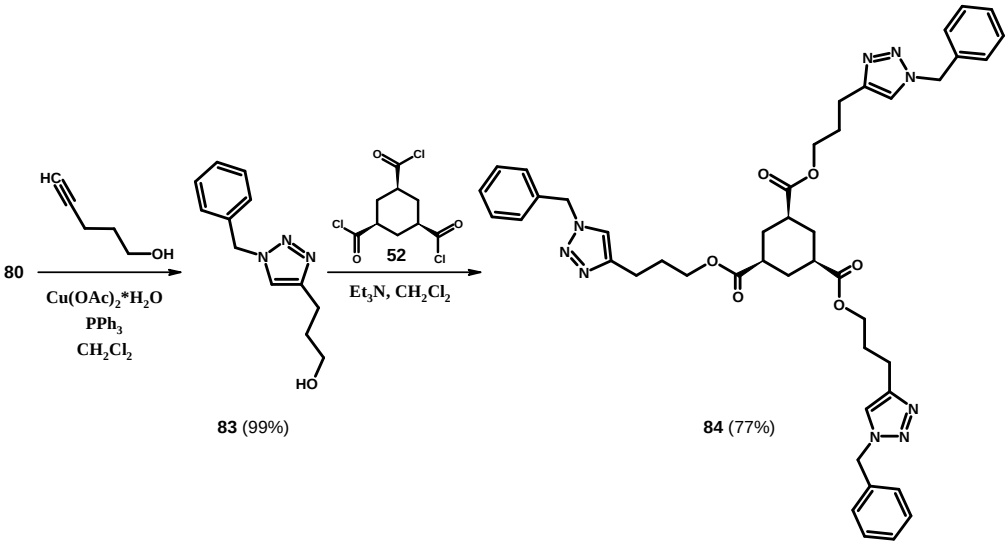
Az azidot (**80**) propargil-alkohollal diklórmetánban, szobahőmérsékleten kapcsoltuk 0,01 ekvivalens $Cu(OAc)_2*H_2O$ és 0,02 ekvivalens PPh_3 jelenlétében. A kapott triazol-alkohollal (**81**) észteresítettük a ciklohexán-trikarbonsavat (**19**), a három triazol egységet tartalmazó szimmetrikus végtermék (**82**) közepes hozammal keletkezett.

DOI:10.14753/SE.2016.1856



61. ábra Triazol szintézise benzil-azidból (**80**) és propargil-alkoholból, az észteresítés, és a végtermék (**82**) szerkezete.

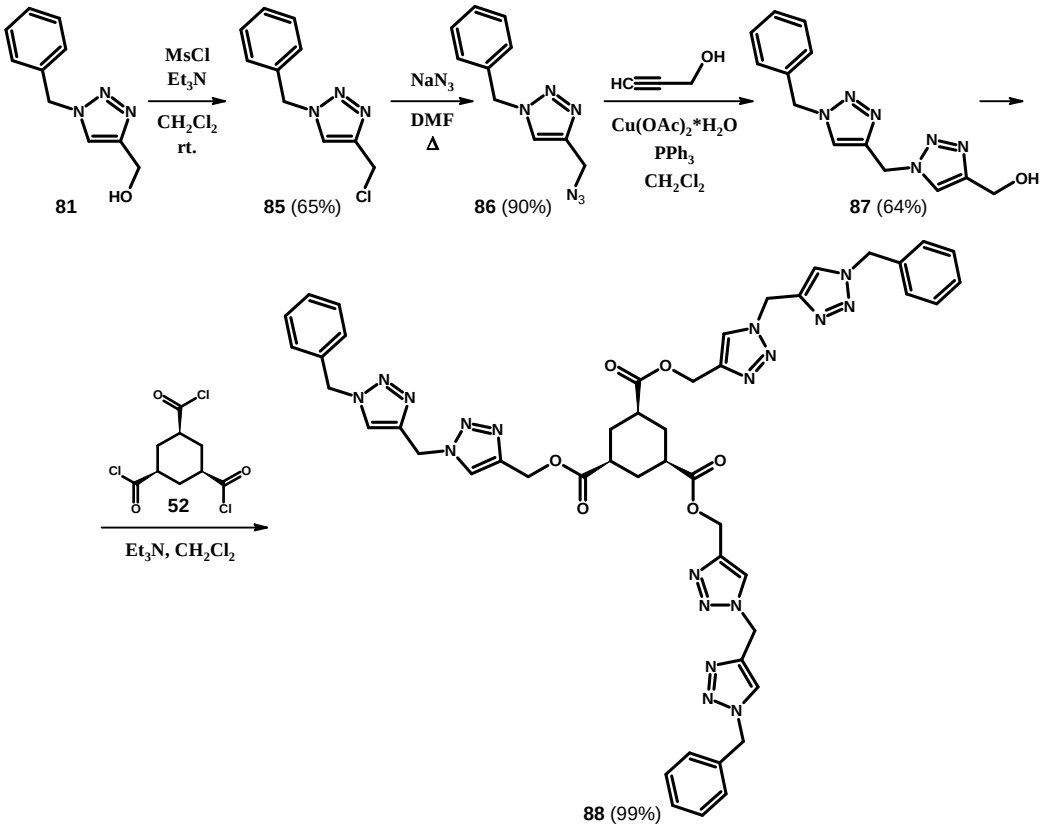
Nagyobb konformációs szabadsággal rendelkező „karok” létrehozásának érdekében hosszabb szénláncú alkin-alkoholt, pent-4-in-1-olt is reagáltattunk benzil-aziddal (**80**) ugyanilyen körülmények ($Cu(OAc)_2$*H_2O/PPh_3) között (62. ábra). Észeteresítés után jó hozammal kaptuk a „háromkarú” végterméket (**84**).



62. ábra Hosszabb szénláncú származékok (**83**, **84**) előállítása pentinolból.

Az **81** triazol-alkohol továbbalakításával bisztriazol származékot (**87**) állítottunk elő. A **81** alkoholt mezil-kloriddal reagáltattuk szobahőmérsékleten diklórmetánban, trietil-

amin jelenlétében. A reakcióban a várt mezilát helyett – ^{1}H NMR és MS alapján – a klór származékot (**85**) kaptuk, amit NaN_3-dal DMF-ban melegítéssel alakítottunk a megfelelő aziddá (**86**). Az így nyert triazol-azid ezután készségesen reagált propargil-alkohollal $Cu(OAc)_2$*H_2O/PPh_3 katalizátorrendszer segítségével. A reakció terméke a tervezett bisztriazol-alkohol (**87**) lett, ami – ciklohexán-trikarbonsav-kloriddal (**52**) észteresítve – egy 6 triazol egységet tartalmazó szimmetrikus molekulát (**88**) eredményezett (63. ábra).

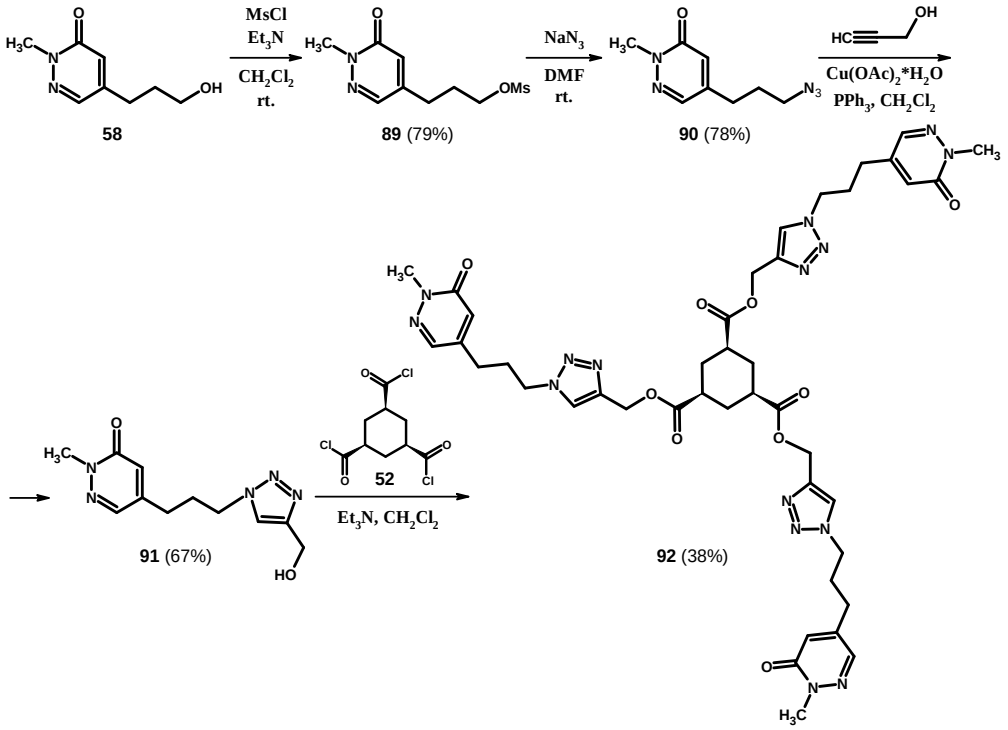


63. ábra A bisztriazol-alkohol (**87**) és észterének (**88**) előállítása.

5.3.1.2. Piridazinon-triazol származékok előállítása

A 2.3.4. és 5.2.2.2. fejezetekben bemutatott **18** Sonogashira-termék katalitikus hidrogénézésével kapott piridazinon-propil-alkoholt (**58**) is tovább alakítottuk meziláton (**89**) keresztül aziddá (**90**; 64. ábra). A piridazinon-propil-azid származékot (**90**) kapcsoltuk propargil-alkohollal $Cu(OAc)_2$*H_2O/PPh_3-katalizált reakcióban. Az így szintetizált piridazinon-propil-triazol-alkoholt (**91**) 3 ekvivalensét cilkohexán-trikarbonsav-kloriddal (**52**) reagáltatva 3 piridazinon és 3 triazol funkciót tartalmazó szimmetrikus vegyületet (**92**) kaptunk (64. ábra).

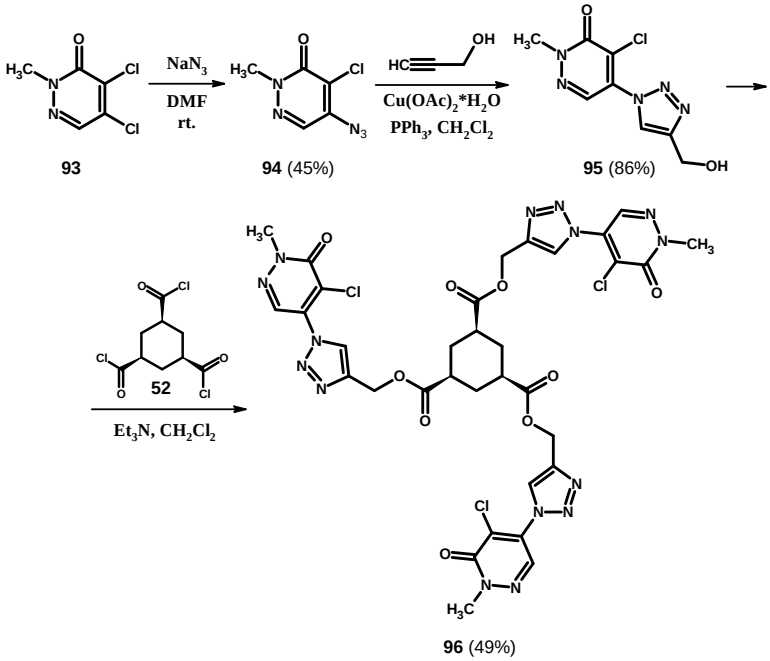
DOI:10.14753/SE.2016.1856



64. ábra Piridazinon-propil-triazol származékok (**91**, **92**) előllítása.

A **95** piridazinon-triazol-alkohol származékot 4,5-diklór-2-metilpiridazin-3(2*H*)-onból (**93**) állítottunk elő. **93**-ból először NaN_3-dal piridazinon-azidot (**94**) alakítottunk ki irodalmi[94] előirat alapján; DMF-ban szobahőmérsékleten szelektíven csak a C5 helyzetű klór cserélődött le azidra (65. ábra). A piridazinon-azidot (**94**) $Cu(OAc)_2$*H_2O/PPh_3-katalizált reakcióban propargil-alkohollal alakítottuk triazollá (**95**), majd észterképzéssel C_3-szimmetrikus piridazinon-triazol végtermékké (**96**; 65. ábra).

DOI:10.14753/SE.2016.1856

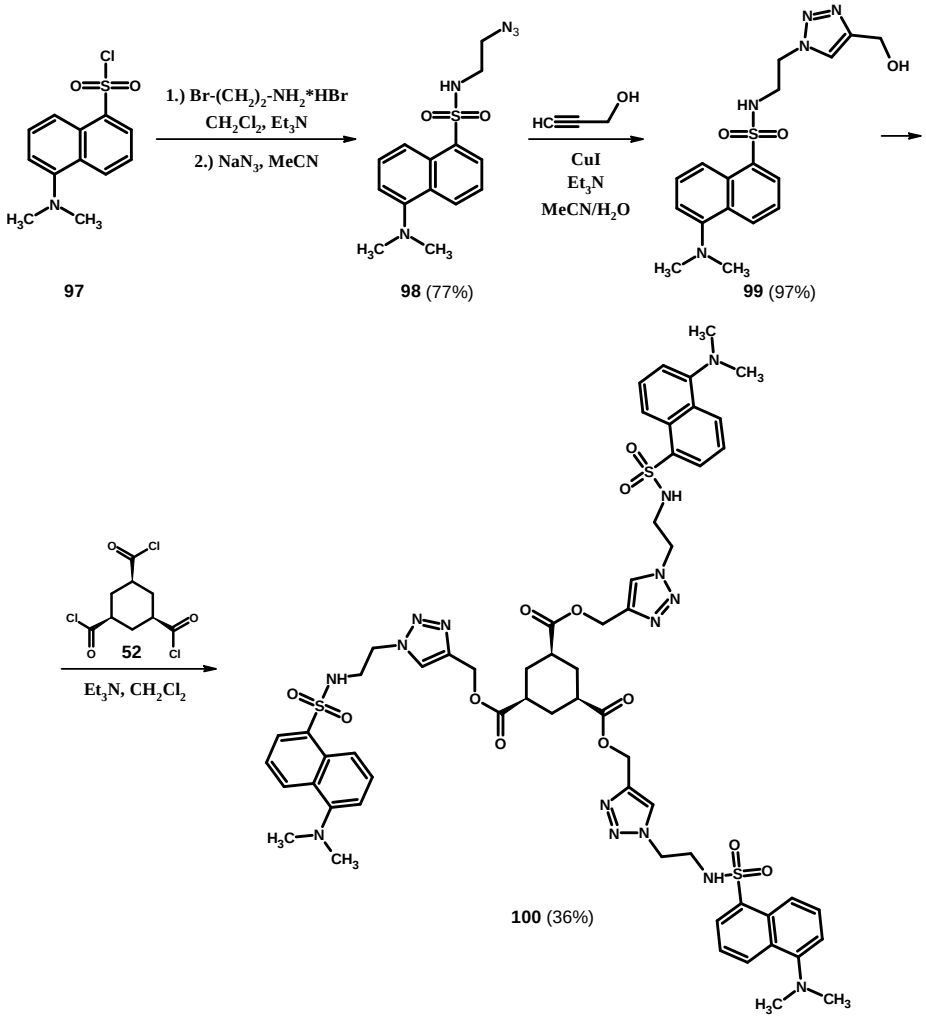


65. ábra Piridazinon-triazol származékok (**95**, **96**) előállítása.

5.3.1.3. Fluorescens származékok előállítása

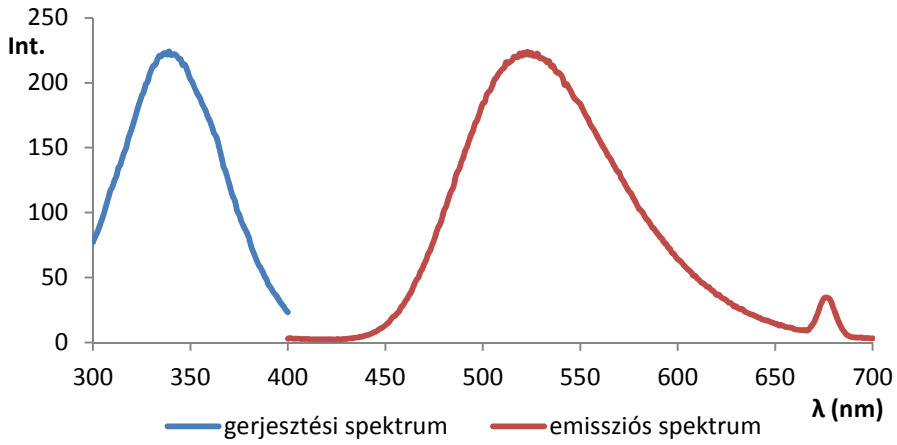
A C_3 molekulák konformációs változásainak, a komplexképzésük esetleges fluorimetriás követésére flourescens danzil- [5-(dimetilamino)naftil-1-szulfonil] és antracén csoportok beépítését terveztük.

Danzil-kloridból (**97**) kiindulva irodalmi[93] reprodukcióban, kétlépéses reakcióban, brómetilamin-hidrobromiddal, majd nátrium-aziddal reagáltatva állítottuk elő **98** azidot. **98**-at az irodalmi[93] módszer alapján, CuI/Et_3N katalizátorrendszer segítségével kapcsoltuk propargil-alkohollal. A kapott danzil-triazol-alkohollal történt észteresítés után 3 danzilcsoportot tartalmazó, erősen fluorescens molekulát (**100**) kaptunk (66. ábra).



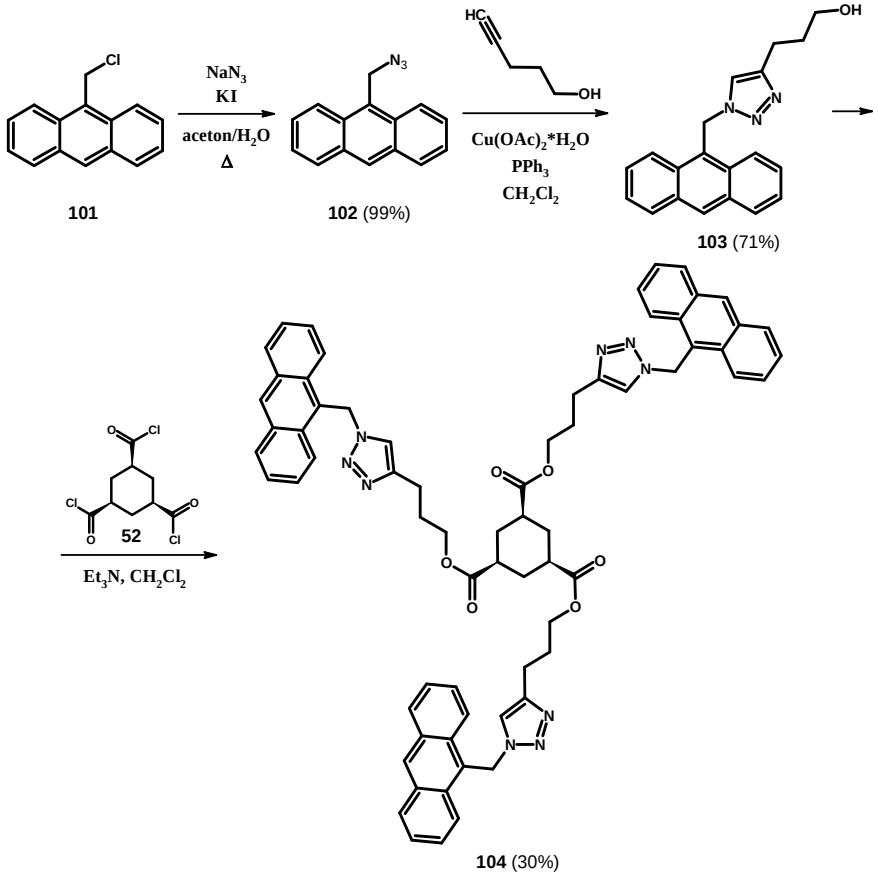
66. ábra Fluorescens danzil származék (**100**) előállítása.

Acetonitrilben feloldva spektrofluoriméteren (Varian Cary Eclipse) felvettük **100** gerjesztési és emissziós spektrumát (67. ábra). A vegyület (**100**) gerjesztési maximuma 338 nm, az emissziós maximuma 523 nm hullámhossznál található.



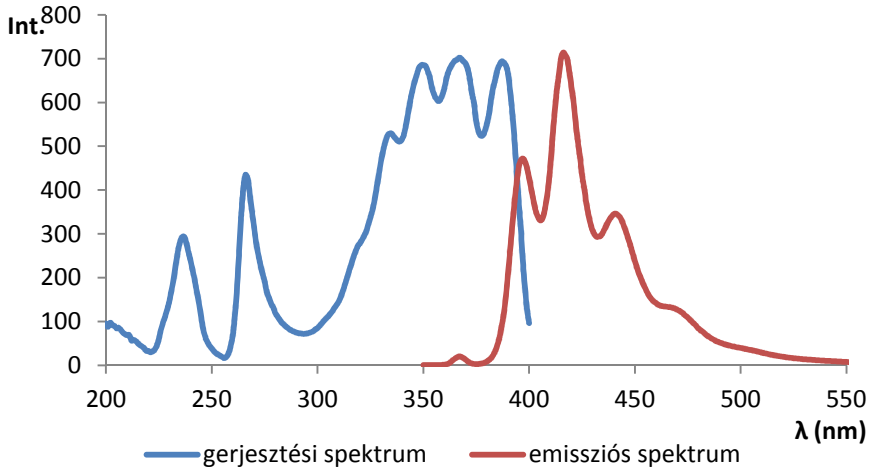
67. ábra 100 fluoreszcencia spektruma.

Az antracén kapcsolásához 9-(klórmetil)antracénből (**101**) indultunk ki. A benzil-azid (**80**) előállításához hasonlóan (ld. 5.3.1.1. fejezet) NaN_3-dal, katalitikus mennyiségű KI jelenlétében, aceton-víz elegyben azidot (**102**) képeztünk. Az azid (**102**) $Cu(OAc)_2*H_2O/PPh_3$ segítségével sikeresen reagált pent-4-in-1-ollal, a létrejött triazol (**103**) pedig ciklohexán-trikarbonsav-kloriddal (**52**) **104** végterméket adta (68. ábra).



68. ábra Antracén származék (**104**) előállítása.

Az antracén származék (**104**) gerjesztési és emissziós spektrumát is felvettük diklórmetánban. A spektrumok összetettebb képet mutattak a danzil származékához (**100**) képest (69. ábra). Gerjesztési maximumok: 237; 266; 350; 367 és 387 nm, emissziós maximumok: 397; 417 és 441 nm.



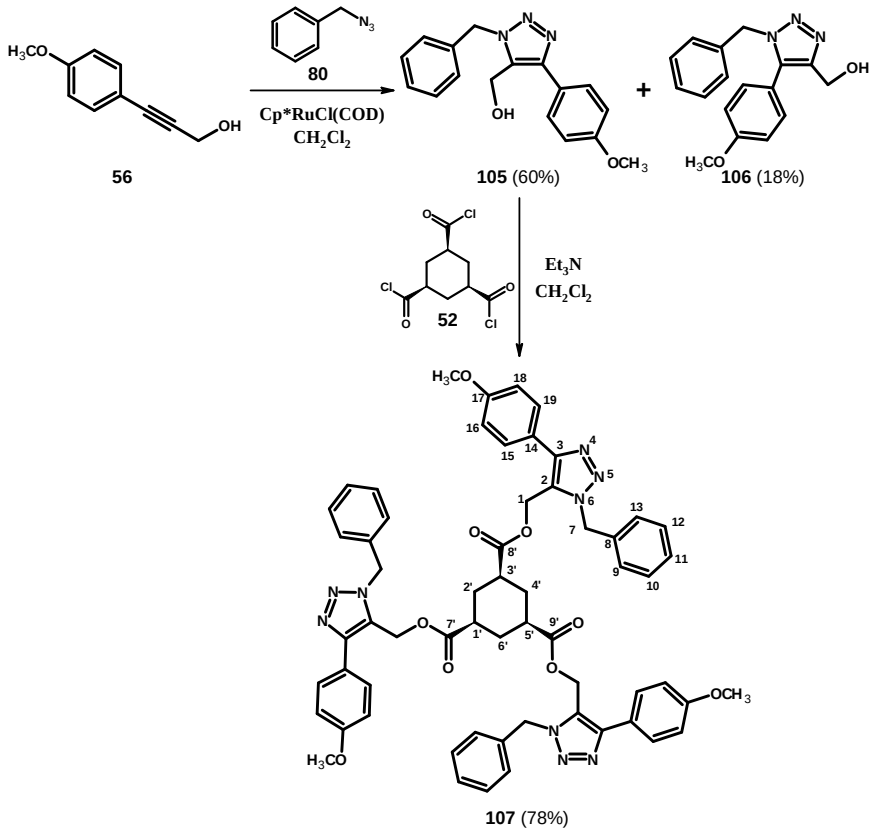
69. ábra Az antracén származék (**104)** fluoreszcencia spektruma.

5.3.2. Ruténium(II)-katalízis

A 5.2.2.2. fejezetben bemutatott, Sonogashira-reakcióban előállított **56**, **60** és **18** belső alkinekből 1,4,5-triszubsztituált triazolokat (**105**, **106**, **108**, **110**, **111**) állítottunk elő ruténium(II)-katalizált azid-alkin cikloaddíciós reakcióban (ld. 2.2.6. fejezet) irodalmi[69] módszer felhasználásával. A reakciókban 0,02 ekvivalens Cp*RuCl(COD) katalizátort használtunk, ennek diklórmetános oldatához adtuk a belső alkint (**56**, **60**, **18**), majd a benzil-azidot (**80**); a reakciókat szobahőmérsékleten hajtottuk végre.

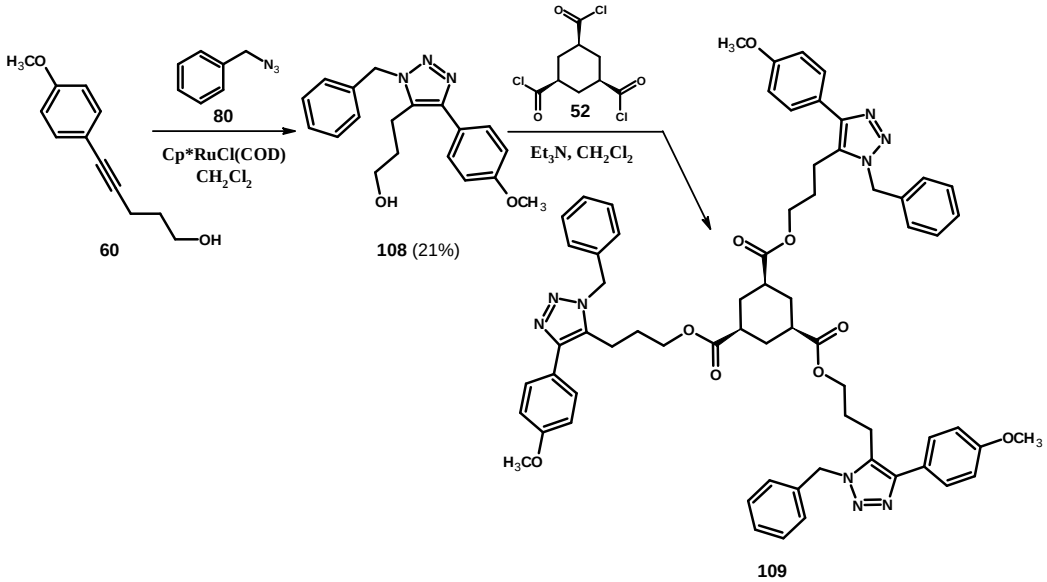
56 metoxibenzol származék RuAAC reakciójában a két lehetséges regioizomer (**105** és **106**) keverékét kaptuk (70. ábra). Oszlopkromatográfiás szétválasztás után a **105** fő terméket észteresítettük ciklohexán-trikarbonsav-kloriddal (**52**). **105** alkoholos hidroxilcsoportja szterikusan gátolt helyzete ellenére a várt végtermék (**107**) jó hozammal keletkezett (70. ábra).

DOI:10.14753/SE.2016.1856



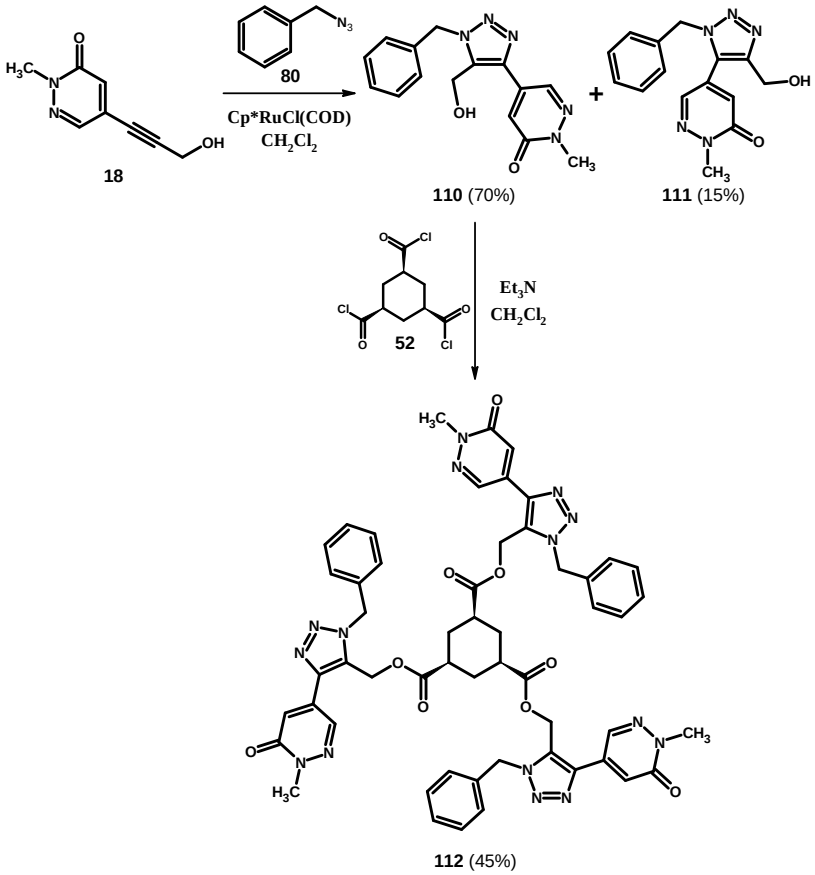
70. ábra Reakció **56** belső alkinnel.

A másik metoxibenzol származékkal, **60**-nal végezve a reakciót csak az egyik regioizomert (**108**) sikerült izolálni (71. ábra), a reakciót nem ismételtük. Az észteresítési reakciót **108**-cal elvégezve a végterméket (**109**) nem sikerült izolálni, jelenlétét csak tömegspektrometriával mutattuk ki.



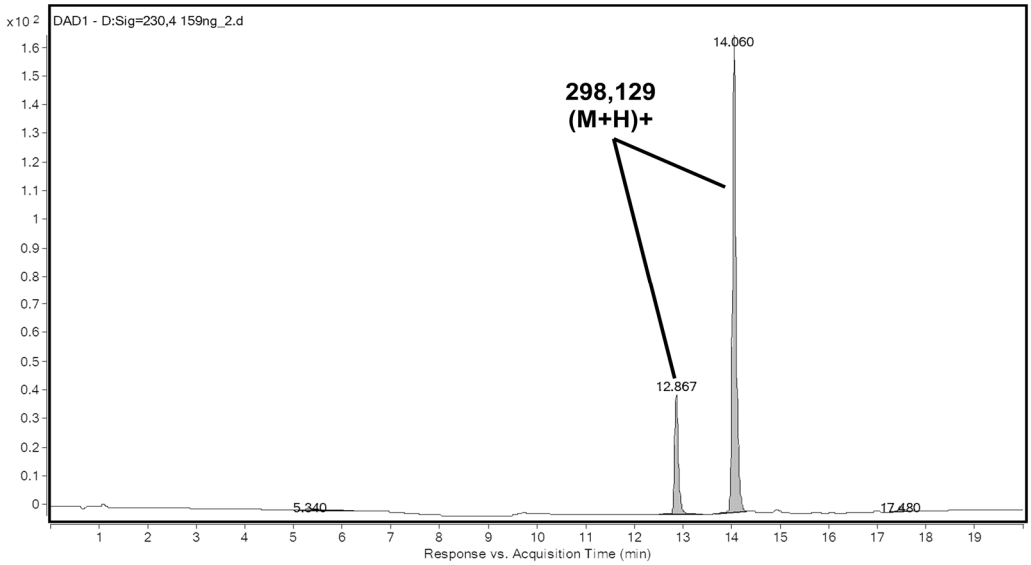
71. ábra Triazol (**108**), majd C_3 (**109**) vegyület képzése **60**-ból.

18 piridazinon származékból indulva benzil-aziddal (**80**) Cp*RuCl(COD) katalizálta reakcióban mindkét regioizomer (**110** és **111**) keletkezett (72. ábra). A fő termék (**110**) nagy részét több egymást követő oszlopkromatográfiával sikerült megfelelő tisztasággal kinyerni, azonban a minor termék (**111**) mindig együtt eluálódott a **110** egy részével, izolálni nem sikerült. Jelenlétét és a hozamokat LC-UV/MS segítségével állapítottuk meg (73. ábra). Az észteresítést a fő termékkel (**110**) végeztük, 3 piridazinon és 3 triazol egységet tartalmazó molekulát kaptunk (**112**) közepes hozammal (72. ábra)



72. ábra RuAAC reakció **18**-cal, és a C_3-szimmetrikus végtermék (**112**).

DOI:10.14753/SE.2016.1856



73. ábra A tisztítás után nem szétválasztott két regioizomer (**110** és **111**) LC-UV képe.

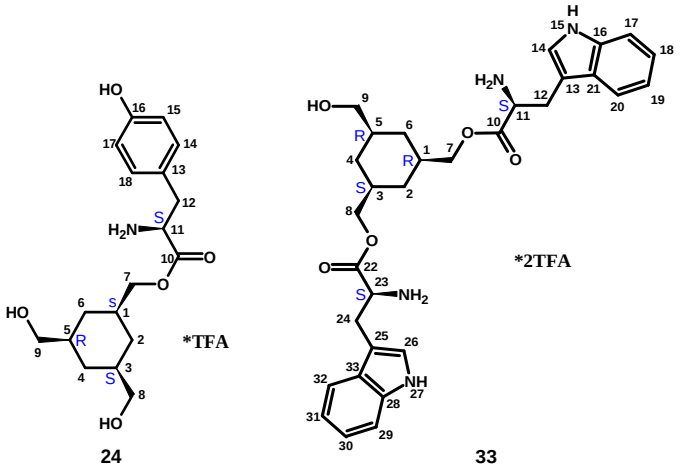
DOI:10.14753/SE.2016.1856

6. Megbeszélés

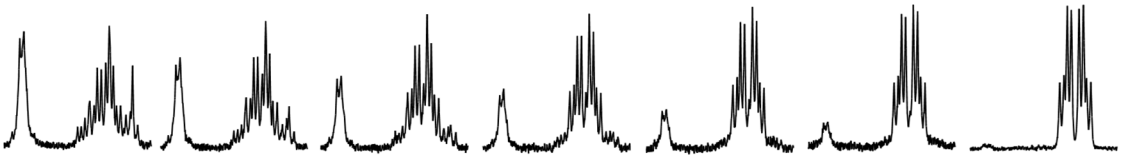
6.1. Aminosav származékok

6.1.1. A protonspektrumok időbeli változásai és a jelek kettőződése

A mono- (**24**, **32**, **36**, **46**) és diszubsztituált (**25**, **33**, **37**, **47**) származékok (ld. 5.1. fejezet) ^{1}H NMR nehézvizes spektrumaiban érdekes időbeli változásokat figyeltünk meg. A kezdetben nem egységes, összetett spektrum általában néhány óra, maximum egy nap alatt egyre egyszerűbbé vált, végül éles, könnyen azonosítható multiplicitású jelekkel. Ezen változások szemléltetésére a 75. ábrán a monotirozin (**24**) spektrumának egy részletén mutatjuk be a 7-H proton folyamatos időbeli változását. A 76. ábrán a ditriptofán származék (**33**) friss és egy napig szobahőmérsékleten tárolt mintájából készült ^{1}H NMR spektrumok láthatók, kiemelve a 2-H_2 és 8-H_2, ill. a 2-H, 4-H és 6-H protonoknak megfelelő régiókat. [A kiemelt protonok mindkét vegyület esetén a ciklohexán-trimetanol molekularészhez tartoznak, a vegyületek számozását ld. 74. ábrán. A 2-es és 8-as számmal jelölt centrumok CH_2 protonjait 2-H_2 és 8-H_2 módon jelöltük, a C2, C4 és C6 centrumok azonos szénhez kapcsolódó protonjainak CH_2 jelei különválnak, a kiemelt eltolódásnál csak az egyik proton jelei jelennek meg, ezért a jelölésükre 2-H, 4-H és 6-H rövidítéseket használtuk. A vegyületek asszignációját ld. bővebben a kísérleti részben (4. fejezet).]

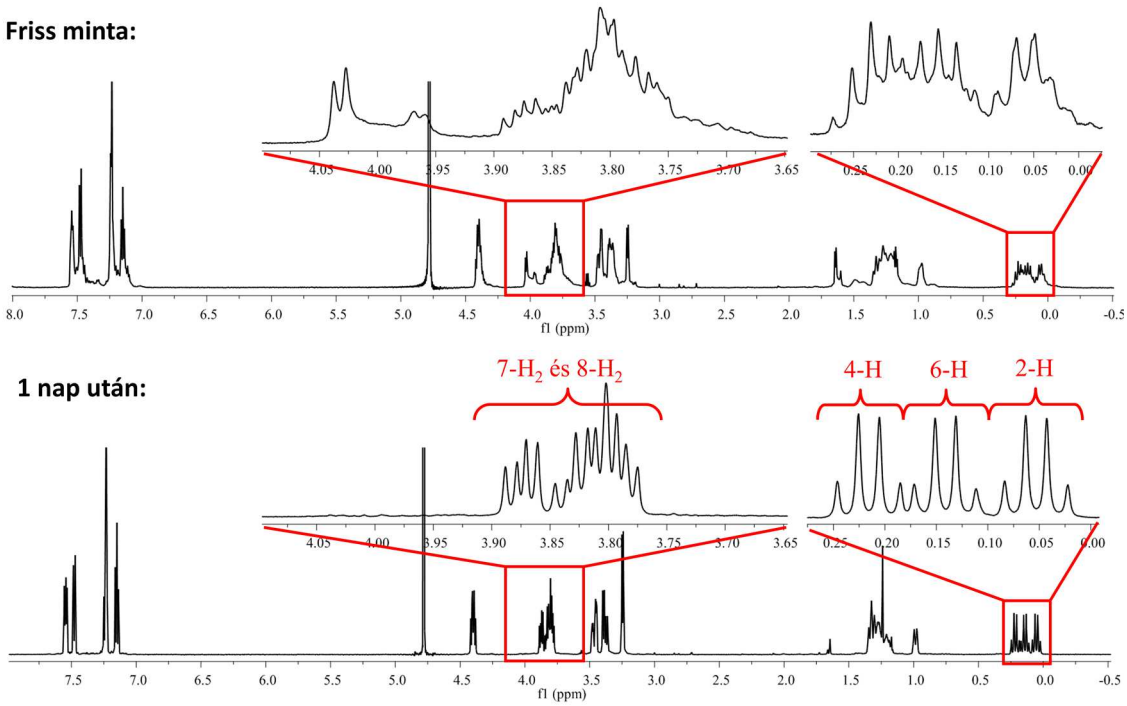


74. ábra 24 és **33** szerkezete, sztereokémiája és a szénatomok számozása.



75. ábra 24 7-H proton ^{1}H NMR jelének időbeli változása (D_2O; 4,30-3,95 ppm régió).

DOI:10.14753/SE.2016.1856



76. ábra 33 ^{1}H NMR spektrumának időbeli változása (D_2O).

Az időbeli változások feltételezhetően egy lassú konformációs egyensúly beállásának köszönhetőek D_2O oldószer esetén. Ezen változásokat nem tapasztaltuk sem DMSO-d_6-ban, sem savas közegben (H_2O/D_2O) oldva, a jelek a frissen készített minta esetén is élesek voltak, és a végső, egyensúlyi állapotot mutatták (a vegyületek $CDCl_3$-ban nem oldódnak).

A másik érdekes, NMR-ben tapasztalt jelenség a mono- (**24**, **32**, **36**, **46**) és diszubsztituált (**25**, **33**, **37**, **47**) származékok esetén az ^{1}H NMR jelek szétválása. A **33** ditriptofán végső ^{1}H NMR spektrumán (76. ábra, alsó spektrum) jól látható, hogy pl. a 2-H, 4-H és 6-H ciklohexán protonok három különböző kémiai eltolódásnál jelennek meg a várható kettő helyett. Bár a ciklohexángyűrűtől távolodva a jelek elkülönülésének mértéke csökken, a két „kar” esetében is megfigyelhető a két jelsorozat a várható egy helyett. A jelenség magyarázata a diaszteretópia: az enantiomertiszta acilezőszer (védett *L*-triptofán) miatt **33** nem szimmetrikus, a két „kar” egymásnak egyik konformációban sem tükörképe. A kiralitáscentrumok (C10, C1, C3, C23) konfigurációja az egyik irányból nézve rendre *S*,*R*,*S*,*S*, míg a másik irányból *S*,*S*,*R*,*S* (74. ábra), így az egyes magok különböző kémai környezetet érzékelnek.

6.1.2. Protonálódási tulajdonságok

A triszubsztituált származékok protonálódási viselkedésének pontosabb megértésére, ill. a lehetséges „zárt” konformáció kialakulásához szükséges töltés nélküli formák kialakulásának kedvező pH-tartományok megállapításához a vegyületek protonálódási állandóit is meghatároztuk.

Észtervegyületekről lévén szó, vizes oldatban, magasabb pH-tartományban bomlanak, így a potenciometriás meghatározásuk nem lehetséges. ^{1}H NMR-pH titrálás esetén azonban a mérés mindaddig kivitelezhető, amíg a bomlástermékek mellett látszanak a bomlatlan anyavegyület jelei is. Az ^{1}H NMR-pH titrálásból nyert kémiai eltolódás-pH adatsorok segítségével kiszámíthatók voltak a triszubsztituált (**13**, **29**, **43**) származékok log*K* értékei. A **27** tritriptofán származék protonálódási állandójának meghatározása nem volt lehetséges, pH= 6,7 felett a vegyület nem oldódott az ^{1}H NMR méréshez megkívánt legalább 0,1 mM koncentrációban. A tirozin származék (**13**) és *p*-aminofenilalanin analógja (**43**) esetében az egyes karok közötti kooperáció felméréséhez a mono- (**24**, **46**) és diszubsztituált (**25**, **47**) származákaik log*K* értékeit is meghatároztuk. A kémiai eltolódás-pH profilok minden származék esetében két protonálódási lépcsőt adtak, az ezekből számolt log*K* értékeket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

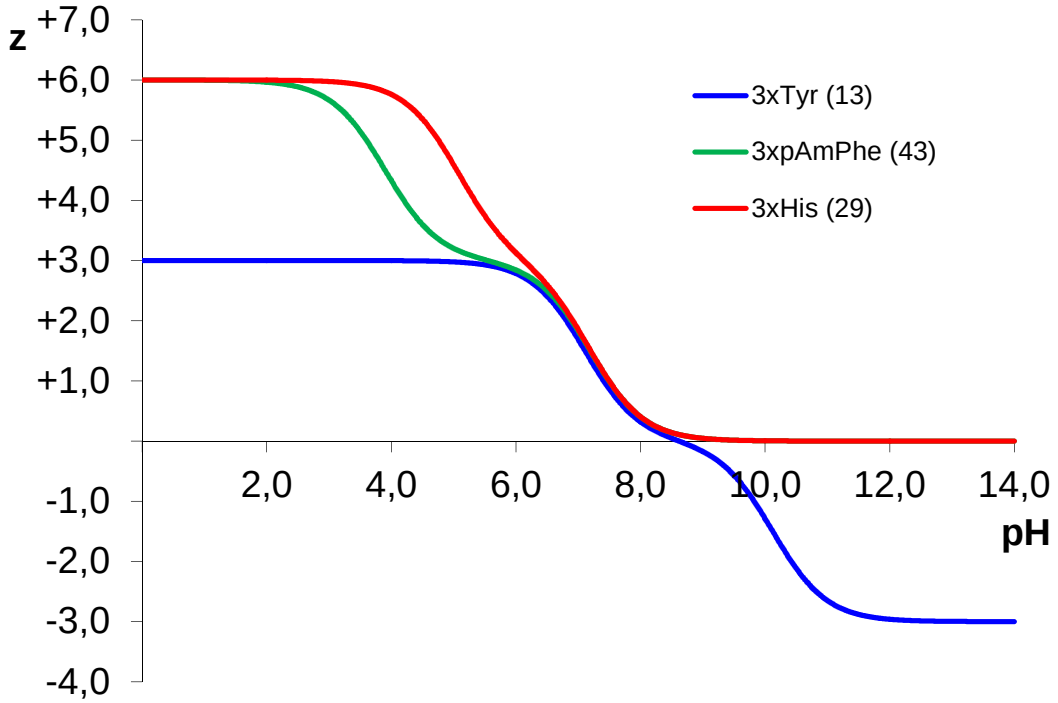
3. táblázat Az aminosav származékok log*K* értékei.

Vegyület	logK_1	logK_2
3xTyr (**13**)	10,12±0,01	7,11±0,01
2xTyr (**25**)	10,04±0,01	7,17±0,01
1xTyr (**24**)	9,90±0,01	7,22±0,01
3x*p*AmPhe (**43**)	7,19±0,01	3,90±0,01
2x*p*AmPhe (**47**)	7,24±0,01	3,99±0,01
1x*p*AmPhe (**46**)	7,31±0,01	4,12±0,01
3xHis (**29**)	7,19±0,01	5,06±0,01
3xTrp (**27**)	N/A	N/A

A két különböző log*K* érték kis közelítéssel az egyes molekulák különböző típusú funkciós csoportjaihoz rendelhető, így pl. a log*K*~ 10 értékek a tirozin „karok” fenolos hidroxilcsoportjához, a log*K*~ 7 értékek pedig az aminosavak alifás aminocsoportjához.

A „többkarú” molekulák esetén az azonos funkciós csoportok mikroállandói nem jelennek meg elkülönülve, egy-egy log*K* érték ezek átlagolódásából keletkezik.

A protonálódási értékekből számítható az egyes molekulák adott pH-n várható átlag töltése, ezt ábrázolva a pH függvényében a 77. ábrán látható görbéket kaptuk.



77. ábra 13, **29** és **43** számított átlagos töltése különböző pH-n.

Jól látható, hogy amíg az amfifil **13** bruttó töltés nélküli állapotban a legnagyobb arányban viszonylag szűk pH-tartományban várható, a savas csoportot nem tartalmazó **29** és **43** pH 8 felett töltésmentes. Ez a semleges állapot a görbe alapján a tritirozin (**13**) esetén 8-10 közötti pH-tartományra tehető, ami egyezik azzal a pH-tartománnyal (9,2-10,5), amiben Tajc és munkatársai a zárt konformációt kimutatták[14]. Elméleti megfontolások alapján is az ezen a tartományon kívüli állapotokban az azonos karok nagyobb valószínűséggel viselnek azonos töltést, így köztük az elektrosztatikus taszítás is fellép, ami a „nyitott” konformációnak kedvez. Ezek alapján **29** és **43** esetén is a semleges tartományban várható esetleges „zárt” konformáció kialakulása, bár ezt az NMR-es mérések közvetlenül nem igazolták.

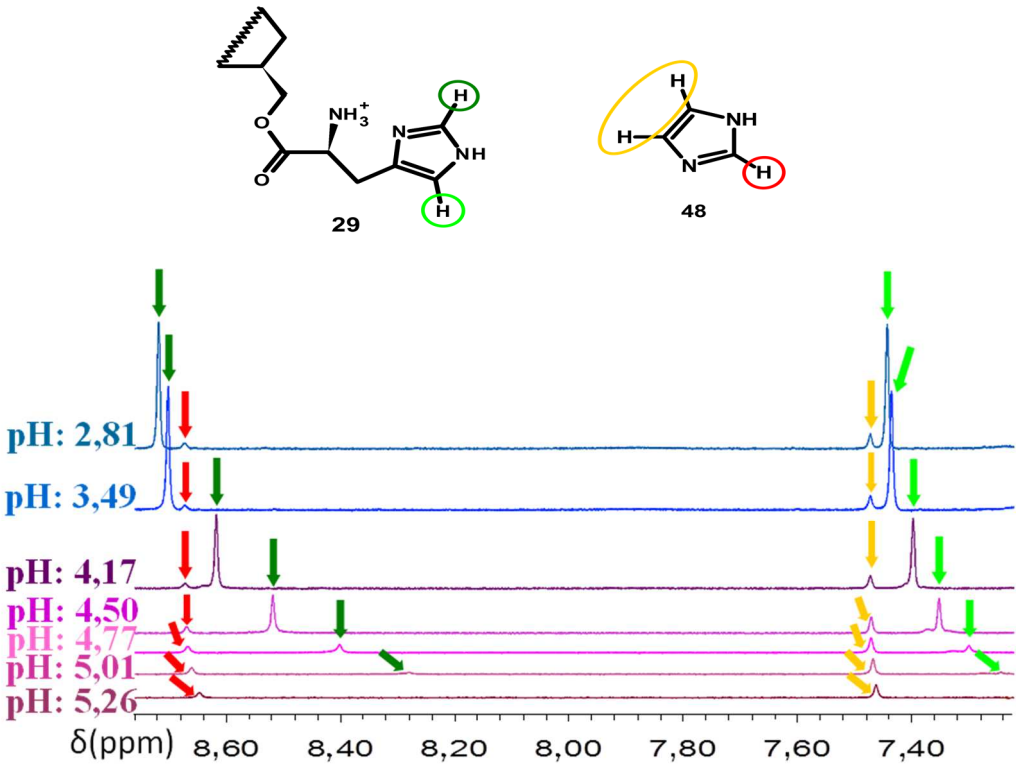
Összehasonlítva a különböző számú tirozin- (**13**, **24**, **25**) és *p*-aminofenilalanin-részletet tartalmazó (**43**, **46**, **47**) származék log*K*-értékeit (ld. 3. táblázat) következtethetünk a „karok” számának a vegyület protonálódási tulajdonságaira gyakorolt hatására. A tirozin „karok” számának növekedésekor bekövetkező logK_1-

növekedés jelzi a fenolátcsoportok átlagos protonálódási hajlandóságának növekedését, pozitív kooperációt a „karok” között. A logK_2-értékek csökkenése pedig az aminocsoportok átlagos bázicitásának csökkenését, negatív kooperációt a „karok” között a protonálódás során. Hasonló negatív kooperáció figyelhető meg a *p*-aminofenilalanin „karok” alifás és aromás aminocsoportjainál is (logK_1 és logK_2 is csökken a szubsztitúció növekedésével). A „karok” ilyen formájú egymásra hatása mindkét triszubsztituált származékban (**13**, **43**) a semleges, töltés nélküli forma stabilitását növeli.

6.1.3. Nikkel(II)-kötés vizsgálata NMR spektroszkópiával

Tajc és Miller a tritirozin vegyületnél (**13**) bemutatták annak képességét különböző ionok (pl. Zn^{2+}, Cd^{2+}, Cl^-) megkötésére[14]. Ez adta az ötletet egy gyors, szűrés jellegű (screening) NMR-es ionkötés vizsgálatra. NMR-es vizsgálathoz a nikkel(II)-iont választottuk, ligandumként pedig – kiindulva az imidazol funkciós csoport jó nikkel-kötő tulajdonságaiból – a trihisztidin-észtert (**29**).

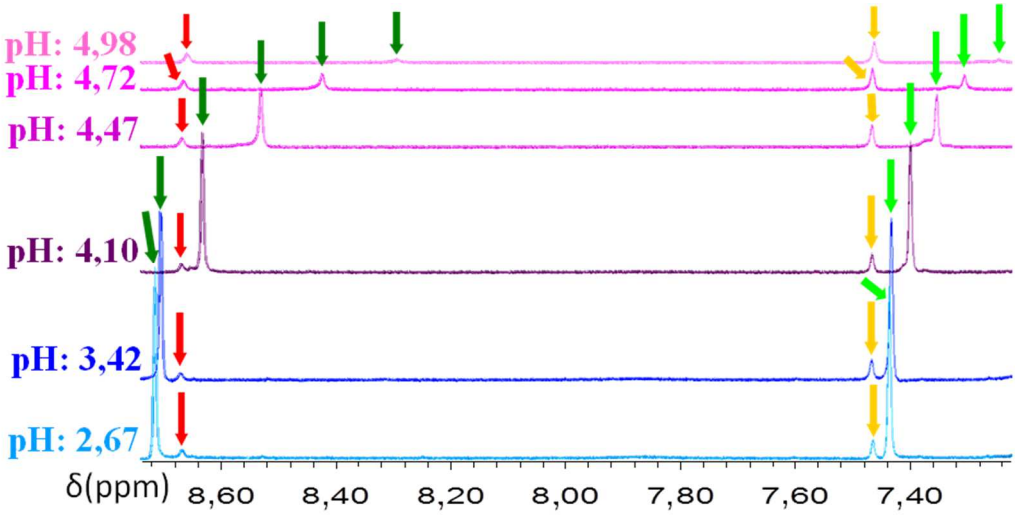
Ekvivalens mennyiségű nikkel(II)-acetát jelenlétében követtük a hisztidin származék (**29**; logK_2= 5,06) ^{1}H NMR-spektrumának változását a pH változtatásának hatására (78. ábra). Indikátormolekulaként imidazolt (**48**; log$K$= 7,08) használtunk.



78. ábra A trihisztidin-észter (**29**) ^{1}H NMR változása a pH növelésének hatására.

Savas pH-n **29** az 78. ábrán kiemelt protonjainak jelei élesek, jól láthatóak. A pH növelésének hatására a jelek intenzitása csökken, és alacsonyabb kémai eltolódás felé mozdultak. Elérve **29** logK_2-értékével egyező pH-tartományt (ami **29** imidazol *N*-jéhez rendelhető protonálódási állandó), a jelek teljesen eltűntek. Az imidazol protonjainak jelei mindeközben gyakorlatilag nem változtak. A jelenség a paramágneses nikkel(II) használata esetén szokatlan, mutathatja **29** imidazolgyűrűjének töltés nélküli állapotában (ezen a pH-n az alifás *N* még protonált; logK_1= 7,19) nikkel(II) hatására történő konformációváltozást.

Teszteltük a folyamat reverzibilitását is az oldat visszasavanyításával (79. ábra).



79. ábra Az oldat visszasavanyításának hatása az ^{1}H NMR spektrumra.

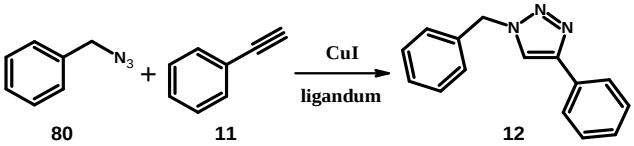
A pH csökkentésének hatására a korábban az alapvonalba szélesedett jelek ismét megjelentek, a folyamat reverzibilis.

Az NMR vizsgálatok közvetett bizonyítékai lehetnek a vegyület semleges állapotú nikkel(II)-kötésének, a megfigyelt változásokat nikkel(II) nélkül nem tapasztaltuk. A komplexképzés bizonyításához azonban további vizsgálatok szükségesek.

6.2. A C_3 triazol végtermékek réz(I)-kötő képességének vizsgálata[92]

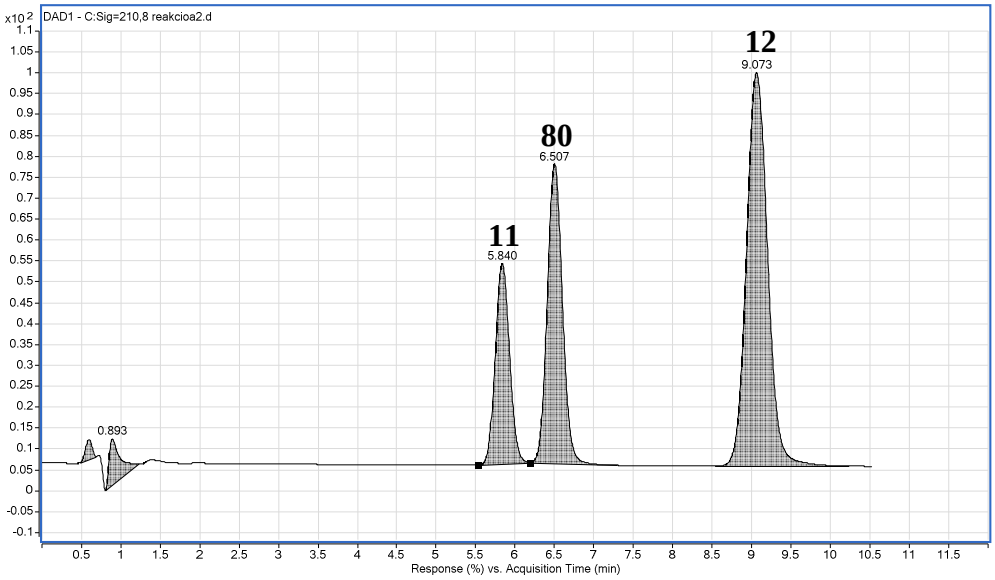
6.2.1. Modell CuAAC reakcióban hozzáadott ligandumként

A vegyületek réz(I)-kötő képességének vizsgálatára, demonstrálására először modell cikloaddíciós reakciót választottunk. Modell reakcióként fenilacetilén (**11**) és benzil-azid (**80**) kapcsolását választottuk 0,02 ekvivalens CuI katalizátor jelenlétében (80. ábra). A tesztelést acetonitril-víz (25:2) elegyben és diklórmetánban is elvégeztük. Ligandumként a tesztelés idején tisztán rendelkezésre álló C_3-szimmetrikus termékeket (**82**, **88**, **92**, **100**, **107**, **112**; 0,02 ekv.) használtuk, referenciaként a reakciót elvégeztük hozzáadott ligandum nélkül is, csak 0,02 ekv. CuI-dal.



80. ábra A modell CuAAC reakció.

A réz(I) rossz oldhatósága és oxidációra való hajlama miatt ligandum nélkül kisebb mértékű átalakulást vártunk, az átalakulás mértékének növekedése az egyes C_3 ligandumok esetén annak réz(I)-kötő képességét mutathatja. Az átalakulás mértékét HPLC-vel követtük, és a kromatogramokból számítottuk (81. ábra).



81. ábra A modell CuAAC reakció HPLC követése: fenilacetilén (**11**), benzil-azid (**80**) és **12** közös kromatogramja.

Mintát acetonitril-víz oldószer esetén az 1, 5 és 24 óra után, diklórmetán esetén az 5. és 24. órában vettük. A kapott eredményeket a 4. táblázatban foglaltuk össze.

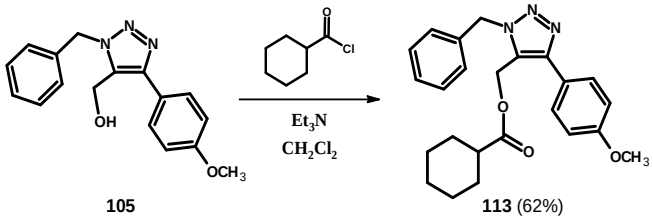
4. táblázat Az átalakulás mértéke különböző ligandumok esetén.

Ligandum (0,02 ekv.)	**Átalakulás (%)**				
	MeCN-H_2O 25:2			**CH_2Cl_2**	
	1 h	**5 h**	**24 h**	**5 h**	**24 h**
-	2	7	51	0	0
82	2	8	55	1	23
88	5	22	80	0	9
107	9	49	95	15	75
0,02 ekv. **105**	-	-	-	0	0
0,06 ekv. **105**	-	-	-	0	0
113	-	-	-	0	0
92	4	13	66	0	4
112	2	8	60	0	5
100	2	7	51	0	2

A táblázatból láthatjuk, hogy egyik és/vagy másik oldószerben mindegyik vegyület esetében tapasztaltunk némi javulást a CuI önálló használatához képest. Az átalakulás mértéke **107** ligandumként történő használata esetén növekedett a legnagyobb mértékben mindkét oldószerben. Acetonitril-víz elegyben még **88** hatása volt szignifikáns, diklórmetánban pedig **82** eredményezett számottevő növekedést az átalakulás mértékében. A 6 triazolgyűrűt tartalmazó **88**-nál várható volt a jó komplexképző képesség, a konformációs szabadságában szterikusan erősen gátolt **107** jobb eredményei azonban meglepőek voltak. **107** sikere magyarázható jobb oldhatóságával, és a triazolgyűrűkhöz közvetlenül csatlakozó elektrongazdag metoxifenil csoportok miatt megnövekedett donorelektron-sűrűséggel.

A szimmetrikus szerkezet jelentőségének vizsgálatához a **107** „karjait” képező **105**-öt is teszteltük ligandumként a reakcióban (oldószer: diklórmetán), kétféle mennyiségben: a többi ligandum mennyiségével egyező 0,02 ekvivalens felhasználásával, ill. a 0,02 ekv. **107**-ben jelenlevő 0,06 ekv. mennyiségben. Az észter funkció esetleges szerepét is modellezve előállítottuk **105** ciklohexán-karbonsav észterét (**113**) is ciklohexán-karbonsav-kloriddal reagáltatva a szokásos körülmények között (82. ábra), és ezt is felhasználtuk ligandumként diklórmetán oldószerben.

DOI:10.14753/SE.2016.1856

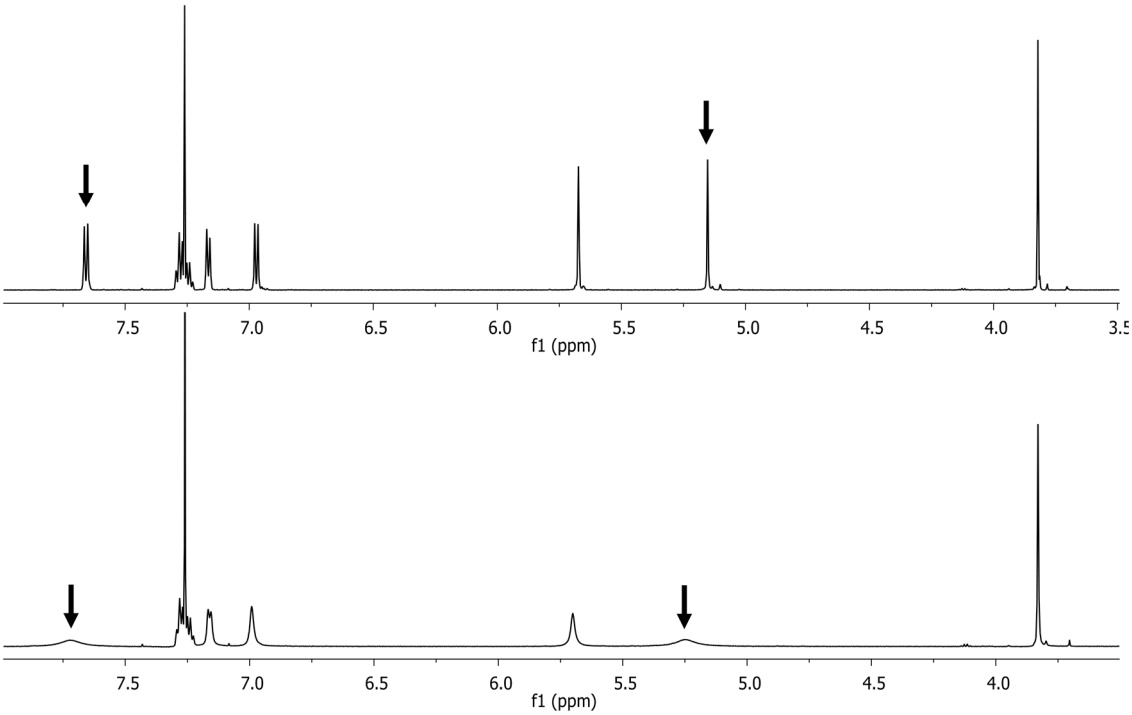


82. ábra Ciklohexán-karbonsav származék (**113**) előállítása.

105 és **115** nem eredményezett növekedést az átalakulásban 24 h elteltével sem (ld. 4. táblázat), a „többkarú” szerkezet mint többfogú ligandum esszenciális a réz(I)-kötésben.

6.2.2. Réz(I)-kötés NMR spektroszkópiás vizsgálata

A komplexképzés alátámasztása céljából vizsgáltuk a réz(I) hatását **107** ^{1}H és ^{13}C NMR spektrumára $CDCl_3$-ban és acetonitril-d_3-ban. **107** protonspektrumát összehasonlítva hozzáadott CuI után felvett spektrummal, szemmel látható a csúcsok kémai eltolódásának és alakjának változása (85. ábra). A szabad **107** és a réz(I)-komplex ^{1}H és ^{13}C NMR adatait tartalmazó összehasonlító adatokat az 5. táblázat tartalmazza (**107** szerkezetének számozását ld. 70. ábrán).



83. ábra ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektrumok: **107** spektruma (felül) és CuI hozzáadása után (alul).

5. táblázat ^{1}H és ^{13}C NMR (acetonitril-d_3) kémiai eltolódások (ppm) összehasonlítása szabad **107** esetén és hozzáadott CuI-dal.

proton	107	+CuI	diff.	szén	107	+CuI	diff.
15-H, 19-H	7,635	7,629	-0,006	C15, C19	129,15	129,03	-0,12
10-H, 12-H	7,249	7,250	0,001	C10, C12	129,18	129,25	0,07
11-H	7,193	7,192	-0,001	C11	128,47	128,42	-0,05
9-H, 13-H	7,156	7,161	0,005	C9, C13	127,88	128,01	0,13
16-H, 18-H	6,999	6,999	0,000	C16, C18	114,63	114,69	0,06
7-H_2	5,629	5,644	0,015	C7	52,19	52,49	0,30
1-H_2	5,196	5,187	-0,009	C1	54,32	53,91	-0,41
17-OC*H*$_3$	3,810	3,808	-0,002	17-O*C*H$_3$	55,40	55,44	0,04
1’-H, 3’-H, 5’-H	1,950	1,941	-0,009	C1’, C3’, C5’	41,07	40,82	-0,25
2’-H, 4’-H, 6’-H	1,725	1,713	-0,012	C2’, C4’, C6’	29,84	29,57	-0,27
2’-H, 4’-H, 6’-H	1,019	1,001	-0,018	C7’, C8’, C9’	173,33	173,02	-0,31

6.2.3. Réz(I)-komplexek kimutatása tömegspektrometriával

Acetonitril-víz elegyben feloldottuk egyenként a különböző C_3 ligandumokat (**82**, **88**, **92**, **100**, **107**, **112**), hozzáadtunk 5 ekvivalens CuI-ot, és az oldatokat mértük tömegsprektrometriával. A két triazol-alkohollal (**105**, **91**) és az előző fejezeben bemutatott ciklohexán-karbonsav származékkal (**113**) is hasonlóan jártunk el. A kapott réz(I)-komplexek eredményeit a 6. táblázatban foglaltuk össze.

6. táblázat A réz(I)-komplexek HRMS adatai.

vegyület	mért tömeg [M^+]	számított tömeg [M^+]	különbség (ppm)	összegképlet
82	792,2338	792,2314	-2,41	$[C_{39}H_{39}CuN_9O_6]^+$
88	1035,3330	1035,3295	-3,24	$[C_{48}H_{48}CuN_{18}O_6]^+$
92	972,3317	972,3285	-3,57	$[C_{42}H_{51}CuN_{15}O_9]^+$
100	1350,3726	1350,3703	-1,64	$[C_{60}H_{69}CuN_{15}O_{12}S_3]^+$
107	1110,3570	1110,3572	-0,66	$[C_{60}H_{57}CuN_9O_9]^+$
112	1116,3274	1116,3285	0,79	$[C_{54}H_{51}CuN_{15}O_9]^+$
113	-			
105	-			
91	-			

Az eredmények jól mutatják, hogy mindegyik tesztelt C_3-szimmetrikus vegyület komplexet képez réz(I)-gyel 1:1 arányban, és csak ezek a származékok képeznek. A **91**, **105** és **113** származék esetében nem jelent meg réz(I)-kapcsolt származékra utaló m/z csúcs.

7. Következtetések

7.1. Aminosav származékok

Az irodalmi[14] módszerrel a **13** tritirozin mellett a **27** triptofán, **29** hisztidin és **43** *p*-amino-fenilalanin analóg is jó hozammal előállítható volt (ld. 5.1. fejezet).

Bár **27** esetében oldhatósági problémák miatt a protonálódási állandók nem voltak megállapíthatók, a többi vegyület esetében ^{1}H NMR-pH titrálási adatok alapján jó illesztéssel számíthatók voltak a protonálódási állandók (ld. 6.1.2 fejezet, 3. táblázat).

A pH-függő zárt konformációk kialakulásához elméleti megfontolások alapján szükséges bruttó semleges töltésű allapotoknak megfelelő pH-tartományok a log*K* értékekből számított átlagtöltés-pH görbékből (77. ábra) következtethetők voltak. Míg **13** esetében ez a tartomány viszonylag szűk (pH 8 és 10 között), **29** és **43** származékoknál az egész lúgos tartományt felöleli (pH 8 felett).

A tirozinnal és *p*-amino-fenilalaninnal mono-, di- és triszubsztituált analógok (**24**, **25**, **13**, **46**, **47**, **43**) log*K* értékeinek összehasonlításából a fenolátcsoportok esetében pozitív, a különböző aminocsoportok esetében pedig negatív kooperációt következtettünk a molekulák „karjai” között. Ezek a tendenciák **13** és **43** esetében is a semleges forma stabilitását segítik elő.

29 trihsiztidin nikkel(II)-acetát jelenlétében történő ^{1}H NMR-pH titrálásából a vegyület nikkel(II)-kötésre, illetve az ezzel együtt járó konformációváltozásokra következtettünk (ld. 6.1.3. fejezet).

7.2. További C_3-vegyületek, modell reakciók

A modellrekaciók elvégzésével (ld. 5.2. fejezet) megállapítottuk, hogy triszubsztitált származékok az észterképzés megfordításával, ciklohexán-trikarbonsavból (**19**) kiindulva, savkloridon keresztül is hatékonyan előállíthatók. Ugyanezen módszerrel C_3 savamidok is képezhetők, azonban ezeket oldhatósági problémák miatt elvetettük.

A Sonogashira-reakció vizsgálata (ld. 5.2.2.2. fejezet) során megállapítottuk, hogy az általunk használt vegyületekkel végezve a reakció hatékonyabb acetonitrilben, mint dimetilformamidban vagy tetrahidrofuránban.

7.3. Triazol származékok

Az irodalomban[65,69,93] bemutatott CuAAC és RuAAC módszerek hatékonynak bizonyultak a triazol-alkoholok (**81**, **83**, **87**, **91**, **95**, **99**, **103**, **105**, **108**, **110**) előállítása során (ld. 5.3. fejezet). A belőlük képzett C_3-szimmetrikus észterek (**82**, **84**, **88**, **92**, **96**, **100**, **104**, **107**, **109**, **112**) közül hatot (**82**, **88**, **92**, **100**, **107**, **112**) vizsgáltunk modell CuAAC reakcióban, valamint réz(I) jelenlétében NMR-rel és MS-sel (ld. 6.2. fejezet). A kapott eredmények alapján következtettünk arra, hogy a mindegyik vizsgált vegyület 1:1 arányú komplexet képez réz(I)-gyel.

8. Összefoglalás

A dolgozatban bemutattuk a preparatív szerves kémiai munkánkban előállított vegyületeket, és bepillantást nyerhettünk azok egyes fizikai-kémiai tulajdonságaiba.

Munkánk első felében (5.1. fejezet) egy irodalmi[14], három tirozin „karral" rendelkező, szimmetrikus ciklohexán származékból (**13**) kiindulva előállítottunk 3 új, más aminosavval (triptofán, hisztidin, *p*-amino-fenilalanin) háromszorosan szubsztituált analógját (**27**, **29**, **43**), illetve mind a négy aminosav származék (**13**, **25**, **29**, **43**) egyszeresen (**24**, **32**, **36**, **46**) és kétszeresen (**25**, **33**, **37 47**) szubsztituált változatát is. A vegyületek ^{1}H NMR-pH titrálása alapján közelebb kerültünk ezen vegyületek protonálódási tulajdonságainak megismeréséhez (6.1.3. fejezet), és közvetett bizonyítékát kaptuk a hisztidin származék (**29**) nikkel(II)-kötésének (6.1.4. fejezet).

Munkánkat az észterképzés módosításával (savkloriddal), majd megfordításával folytattuk (5.2. fejezet). Számos alkoholt kapcsoltunk ciklohexán-trikarbonsavhoz (**19**), köztük a Sonogashira-reakció vizsgálata (5.2.2.2. fejezet) során kapott származékokat (**65**, **66**, **67**), és a racém dapoxetin (**16**, 2.3.3. fejezet) előállítási intermedierét (**15**; 5.2.2.3. fejezet). Aminok kapcsolásával savamidokat (**70**, **72**, **73**, **74**, **75**, **76**, **77**, **78**, **79**) is képeztünk, bár ezek oldhatóságával és tisztításával problémákba ütköztünk (5.2.3. fejezet).

Végül triazol tartalmú C_3-szimmetrikus észterek előállítása mellett döntöttünk (5.3. fejezet), feltételezve azok jó komplexképző tulajdonságát. Kihasználva a réz(I)- és ruténium(II)-katalízis legújabb eredményeit (2.2.4., 2.2.5. és 2.2.6. fejezet) az észterképzéshez triazol-alkoholokat (**81**, **83**, **87**, **91**, **95**, **99**, **103**, **105**, **108**, **110**) állítottunk elő, köztük további heterociklust is tartalmazó (**89**, **95**, **110**) és fluoreszcensen jelölt (**99**, **103**) származékokat. Ezeket kapcsoltuk ciklohexán-trikarbonsav-kloridhoz (**52**). Vizsgáltuk és igazoltuk modell CuAAC reakcióban, NMR-rel és MS-sel 6 triazol végtermék (**82**, **88**, **92**, **100**, **107**, **112**) réz(I)-kötését is.

Összességében a szerves szintetikus munkánk során előállítottunk 27 új C_3-szimmetrikus vegyület (**27**, **29**, **43**, **51**, **54**, **65**, **66**, **67**, **68**, **72**, **73**, **74**, **75**, **76**, **77**, **78**, **79**, **82**, **84**, **88**, **92**, **96**, **100**, **104**, **107**, **109**, **112**) mellett 8 új aminosav (**13**, **24**, **25**, **29**, **32**, **36**, **43**, **46**) és 12 új triazol-alkohol (**81**, **83**, **87**, **91**, **95**, **99**, **103**, **105**, **106**, **108**, **110**, **111**) származékot. A vegyületek szerkezetét 1D és 2D NMR-technikákkal és HRMS-sel igazoltuk.

9. Summary

This thesis demonstrates the wide variety of the novel tripodal molecules we had prepared through organic synthesis, and also provides their physico-chemical properties.

The first part of our work started with the reproduction of a tripodal cyclohexane-based derivative with three tyrosine 'arms' (**13**)[14], and continued with the preparation of its analogues (**27**, **29**, **43**) possessing three other amino acid 'arms' (tryptophan, histidine, *p*-amino phenylalanine). We also synthesized the mono- (**24**, **32**, **36**, **46**) and disubstituted (**25**, **33**, **37 47**) derivatives of all four mentioned amino acids. The results of ^{1}H NMR-pH titration led us to closer understanding of these molecules' protonation behaviour. Furthermore, we obtained an indirect proof of nickel(II)-binding in the case of the histidine derivative (**29**).

In the next step of our synthetic work the esterification reaction was modified (acyl chloride route), then it was reversed. In this procedure several alcohols were coupled with cyclohexane 1,3,5-*cis*-tricarboxylic acid (**19**), including alcohols derived from Sonogashira reaction (**65**, **66**, **67**), and the intermediate alcohol (**15**) from the synthesis of the racemic dapoxetine (**16**). Amines were also used to create amides (**70**, **72**, **73**, **74**, **75**, **76**, **77**, **78**, **79**), although their solubility and purification was not sufficient for further investigations.

Finally we decided to synthesize C_3 symmetric triazoles, presuming their good ion-binding properties. Utilizing copper(I) and ruthenium(II) catalysis we prepared triazol alcohols (**81**, **83**, **87**, **91**, **95**, **99**, **103**, **105**, **108**, **110**) for the esterification with cyclohexane 1,3,5-*cis*-tricarboxylic acid (**19**). Some of them contained other heterocyclic unit beside triazole (**89**, **95**, **110**), while others (**99**, **103**) were labelled by fluorescent functional groups. The copper(I)-binding property of six new triazole tripodal compounds (**82**, **88**, **92**, **100**, **107**, **112**) was studied in model CuAAC reaction, and the binding was also confirmed by NMR and MS.

In summary, 27 novel C_3 symmetric molecules (**27**, **29**, **43**, **51**, **54**, **65**, **66**, **67**, **68**, **72**, **73**, **74**, **75**, **76**, **77**, **78**, **79**, **82**, **84**, **88**, **92**, **96**, **100**, **104**, **107**, **109**, **112**) were synthesized, 8 further related novel amino acid derivatives (**13**, **24**, **25**, **29**, **32**, **36**, **43**, **46**) and 12 triazole alcohols (**81**, **83**, **87**, **91**, **95**, **99**, **103**, **105**, **106**, **108**, **110**, **111**) were prepared. All structures were identified with 1D and 2D NMR techniques and with HRMS.

10. Irodalomjegyzék

1 Wynn, D; Newington, I. M. (2007) Contrast Agents. Patent WO 133090

2 García, A. Insuasty, B.; Herranz, M. Á.; Martínez-Álvarez, R.; Martín N. (2009) New Building Block for C_3 Symmetry Molecules: Synthesis of *s*-Triazine-Based Redox Active Chromophores. Org Lett, 11: 5398-5401.

3 Murai, K.; Fukushima, S.; Hayashi, S.; Takahara, Y.; Fujioka, H. (2010) C_3-Symmetric Chiral Trisimidazoline: Design and Application to Organocatalyst. Org Lett, 12: 964-966.

4 Heeres, A.; van der Pol, C.; Stuart, M.; Friggeri, A.; Feringa, B. L.; van Esch, J. (2003) Orthogonal Self-Assembly of Low Molecular Weight Hydrogelators and Surfactants. J Am Chem Soc, 125: 14252-14253.

5 Friggeri, A.; van der Pol, C.; van Bommel, K. J. C.; Heeres, A.; Stuart, M. C. A.; Feringa, B. L.; van Esch, J. (2005) Cyclohexane-Based Low Molecular Weight Hydrogelators: A Chirality Investigation Chem Eur J, 11: 5353-5361.

6 de Loos, M.; van Esch, J. H.; Kelloggc, R. M.; Feringa, B. L. (2007) C_3-Symmetric, amino acid based organogelators and thickeners: a systematic study of structure–property relations. Tetrahedron, 63: 7285-7301.

7 Audorff, H.; Walker, R.; Kador, L.; Schmidt, H.-W. (2011) Holographic Investigations of Azobenzene-Containing Low-Molecular- Weight Compounds in Pure Materials and Binary Blends with Polystyrene. Chem Eur J, 17: 12722-12728.

8 Beltrán, E.; Serrano, J. L.; Sierra, T.; Giménez, R. (2010) Tris(triazolyl)triazine via Click-Chemistry: A C3 Electron-Deficient Core with Liquid Crystalline and Luminescent Properties. Org Lett, 12: 1404-1407.

9 Gutiérrez-Abad, R.; Illa, O.; Ortuño, R. M. (2010) Synthesis of Chiral Cyclobutane Containing C_3-Symmetric Peptide Dendrimers. Org Lett, 12: 3148-3151.

10 Almesåker, A.; Scott, J. L.; Spiccia, L.; Strauss, C. R. (2009) One-pot synthesis of tripodal tris(2-aminoethyl)amine derivatives from seven molecular components. Tetrahedron Letters, 50: 1847-1850.

11 Pujol, A. M.; Gateau, C.; Lebrun, C.; Delangle, P. (2009) A Cysteine-Based Tripodal Chelator with a High Affinity and Selectivity for Copper(I). J Am Chem Soc, 131: 6928-6929.

12 Pedras, B.; Oliveira, E.; Santos, H.; Rodríguez, L.; Crehuet, R.; Avilés, T.; Capelo, J. L.; Lodeiro, C. (2009) A new tripodal poly-imine indole-containing ligand: Synthesis, complexation,spectroscopic and theoretical studies. Inor Chim Acta, 362: 2627-2635.

13 Wadsworth, H. J.; Newington, I. M.; Jones, C. L.; Ewan, A.; O'Shea, D. (2008) Chelating Agents. Patent WO 085064

14 Tajc, S. G.; Miller, B. L. (2006) A Designed Receptor for pH-Switchable Ion Binding in Water. J Am Chem Soc, 128: 2532-2533.

15 Park, Y. J.; Sickerman, N. S.; Ziller, J. W.; Borovik, A. S. (2010) Utilizing tautomerization of 2-amino-oxazoline in hydrogen bonding tripodal ligands. Chem Commun, 46: 2584-2586.

16 Kaur, N.; Singh, N.; Cairns, D.; Callan, J. F. (2009) A Multifunctional Tripodal Fluorescent Probe: "Off-On" Detection of Sodium as well as Two-Input AND Molecular Logic Behavior. Org Lett, 11: 2229-2232.

17 Baral, M.; Sahoo, S. K.; Kanungo; B.K. (2008) Tripodal amine catechol ligands: A fascinating class of chelators for aluminium(III). J Inorg Biochem, 102: 1581-1588.

18 Caravan, P.; Orvig, C. (1997) Tripodal Aminophenolate Ligand Complexes of Aluminum(III), Gallium(III), and Indium(III) in Water. Inorg Chem**,** 36: 236-248.

19 Sather, A. C.; Berryman, O. B.; Rebek, J. Jr. (2010) Selective Recognition and Extraction of the Uranyl Ion. J Am Chem Soc, 132: 13572-13574.

20 Busschaert, N., Wenzel, M., Light, M. E., Iglesias-Hernández, P.; Pérez-Tomás, R.; Gale, P. A. (2011) StructureActivity Relationships in Tripodal Transmembrane Anion Transporters: The Effect of Fluorination. J Am Chem Soc, 133: 14136-14148.

21 Lee, D. Y.; Singh, N.; Kim, M. J.; Jang, D. O. (2011) Chromogenic and Fluorescent Recognition of Iodide with aBenzimidazole-Based Tripodal Receptor. Org Lett, 13: 3024-3027.

22 Arunachalam, M.; Ghosh, P. (2010) Bistripodand Amide Host for Compartmental Recognition of Multiple Oxyanions. Org Lett, 12: 328-331.

23 Choi, H.-J.; Park, Y. S.; Yun, S. H.; Kim, H.-S. Cho, C. S.; Ko, K.; Ahn, K. H. (2002) Novel C_{3V}-Symmetric Tripodal Scaffold, Triethyl *cis*,*cis*,*cis*-2,5,8-

Tribenzyltrindane-2,5,8-tricarboxylate, for the Construction of Artificial Receptors. Org Lett, 4: 795-798.

24 Ni, X.-l.; Zeng, X.; Redshaw, C.; Yamato, T. (2011) Ratiometric Fluorescent Receptors for Both Zn^{2+} and $H_2PO_4^-$ Ions Based on a Pyrenyl-Linked Triazole-Modified Homooxacalix[3]arene: A Potential Molecular Traffic Signal with an R-S Latch Logic Circuit. J Org Chem, 76: 5696-5702.

25 Fernández-Trillo, F.; Fernandez-Megia, E.; Riguera, R. (2010) Evaluation of Amino Acids as Chiral Ligands for the Enantiodifferentiation of Carbohydrates by TOCSY NMR. J Org Chem, 75: 3878-3881.

26 Sornosa-Ten, A.; Albelda, M. T.; Frías, J. C.; García-España, E.; Llinares, J. M.; Budimir, A.; Piantanida, I. (2010) Acid–base properties of functionalised tripodal polyamines and their interaction with nucleotides and nucleic acids. Org Biomol Chem, 8: 2567-2574.

27 Wang, D.; Zhang, X.; He, C.; Duan, C. (2010) Aminonaphthalimide-based imidazolium podands for turn-on fluorescence sensing of nucleoside polyphosphates. Org Biomol Chem, 8: 2923-2925.

28 Loomis, L. D.; Raymond, K. N. (1991) Solution equilibria of enterobactin and metal-enterobactin complexes. Inorg Chem, 30: 906-911.

29 May, J. J.; Wendrich, T. M.; Marahiel, M. A. (2001) The *dhb* Operon of *Bacillus subtilis* Encodes the Biosynthetic Template for the Catecholic Siderophore 2,3-Dihydroxybenzoate-Glycine-Threonine Trimeric Ester Bacillibactin. J Biol Chem, 276: 7209-7217.

30 Sandy, M.; Butler, A. (2011) Chrysobactin Siderophores Produced by *Dickeya chrysanthemi* EC16. J Nat Prod, 74: 1207-1212.

31 Bruckner Gy. Szerves kémia. Tankönyvkiadó, Budapest 1991: 324-327.

32 Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. (2003) The growing impact of click chemistry on drug discovery. Drug Discovery Today, 8: 1028-1037.

33 Wu, P.; Fokin, V. V. (2007) Catalytic Azide–Alkyne Cycloaddition: Reactivity and Applications. Aldrichimica Acta, 40: 7-17.

34 Hawker, C. J. ; Wooley, K. L. (2005) The Convergence of Synthetic Organic and Polymer Chemistries. Science, 309: 1200-1205.

35 White, M. A.; Johnson, J. A.; Koberstein, J. T.; Turro, N. J. (2006) Toward the Syntheses of Universal Ligands for Metal Oxide Surfaces: Controlling Surface Functionality through Click Chemistry. J Am Chem Soc, 128: 11356-11357.

36 Cavalli, S.; Tipton, A. R.; Overhand, M.; Kros, A. (2006) The chemical modification of liposome surfaces *via* a copper-mediated [3 + 2] azide–alkyne cycloaddition monitored by a colorimetric assay. Chem Commun, 3193-3195.

37 Berndl, S.; Herzig, N.; Kele, P.; Lachmann, D.; Li, X.; Wolfbeis, O. S.; Wagenknecht, H.-A. (2009) Comparison of a Nucleosidic vs Non-Nucleosidic Postsynthetic "Click" Modification of DNA with Base-Labile Fluorescent Probes. Bioconjugate Chem, 20: 558-564.

38 Dirks, A. J.; van Berkel, S. S.; Hatzakis, N. S.; Opsteen, J. A.; van Delft, F. L.; Cornelissen, J. J. L. M.; Rowan, A. E.; van Hest, J. C. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Nolte, R. J. M. (2005) Preparation of biohybrid amphiphiles *via* the copper catalysed Huisgen [3 + 2] dipolar cycloaddition reaction. Chem Commun, 4172-4174.

39 Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R. (2004) A Strain-Promoted [3 + 2] Azide-Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems. J Am Chem Soc, 126: 15046-15047.

40 Link, A. J.; Vink, M. K. S.; Tirrell, D. A. (2004) Presentation and Detection of Azide Functionality in Bacterial Cell Surface Proteins. J Am Chem Soc, 126: 10598-10602.

41 O'Reilly, R. K.; Joralemon, M. J.; Hawker, C. J.; Wooley, K. L. (2006) Fluorogenic 1,3-Dipolar Cycloaddition within the Hydrophobic Core of a Shell Cross-Linked Nanoparticle. Chem Eur J, 12: 6776-6786.

42 Huisgen, R. (1961) 1,3-Dipolar Cycloadditions. Proc Chem Soc, 357-369.

43 Huisgen, R. (1963) 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. Angew Chem Int Ed, 2: 565-598.

44 Banert, K. (1989) Synthesis of 1,2,3-Triazoles from Propargyl Azides by Rearrangement of the Azido Group. – Indication of Short-Lived Allenyl Azides and Triazafulvenes. Chem Ber, 122: 911-918.

45 Loren, J. C.; Sharpless, K. B. (2005) The Banert Cascade: A Synthetic Sequence to Polyfunctional *N*H-1,2,3-Triazoles. Synthesis, 9: 1514-1520.

46 Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. (2001) Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. Angew Chem Int Ed, 40: 2004-2021.

47 L'abbé, G. (1984) Are azidocumulenes accessible? Bull Soc Chim Belg, 93: 579-592.

48 Zaragoza, F.; Petersen, S. V. (1996) Solid-Phase Synthesis of Substituted 1,2,3-Triazoles. Tetrahedron, 52: 10823-10826.

49 Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. (2002) Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. J Org Chem**,** 67: 3057-3064.

50 Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin,V. V.; Sharpless, K. B. (2002) A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. Angew Chem Int Ed, 41: 2596-2599.

51 Spiteri, C.; Moses, J. E. (2010) Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: Regioselective Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles. Angew Chem Int Ed, 49: 31-33.

52 Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. (2005) Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. J Am Chem Soc, 127: 210-216.

53 Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. (2006) CuI-Catalyzed Alkyne–Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. Eur J Org Chem, 51-68.

54 Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. (2003) The growing impact of click chemistry on drug discovery. Drug Discovery Today, 8: 1028-1037.

55 Bock, V. D. Hiemstra, H. van Maarseveen, J. H. (2006) Cu^{I}-Catalyzed Alkyne–Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. Eur J Org Chem, 51-68.

56 Evans, R. A. (2007) The Rise of Azide-Alkyne 1,3-Dipolar 'Click' Cycloaddition and its Application to Polymer Science and Surface Modification. Aust J Chem, 60: 384-395.

57 Lutz, J.-F. (2007) 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azides and Alkynes: A Universal Ligation Tool in Polymer and Materials Science. Angew Chem Int Ed, 46: 1018-1025.

58 J. E. Moses, Moorhouse, A. D. (2007) The growing applications of click chemistry. Chem Soc Rev, 36: 1249-1262.

59 Meldal, M.; Tornøe, C. W. (2008) Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. Chem Rev**,** 108: 2952-3015.

60 Hein, J. E.; Fokin, V. V. (2010) Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. Chem Soc Rev, 39: 1302-1315.

61 Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. (2004) Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis. Org Lett, 6: 2853-2855.

62 Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. (2006) (NHC)Copper(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Azides and Mono- or Disubstituted Alkynes. Chem Eur J, 12: 7558 -7564.

63 Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. (2006) Heterogeneous Copper-in-Charcoal-Catalyzed Click Chemistry. Angew Chem Int Ed, 45: 8235-8238.

64 Candelon, N.; Lastécouères, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J.-M. (2008) A highly active and reusable copper(I)-tren catalyst for the “click” 1,3-dipolar cycloaddition of azides and alkynes. Chem Commun, 741-743.

65 Gonda, Zs.; Novák, Z. (2010) Highly active copper-catalysts for azide-alkyne cycloaddition. Dalton Trans, 39: 726-729.

66 Gerard, B.; Ryan, J.; Beeler, A. B.; Porco, J. A. (2006) Synthesis of 1,4,5-trisubstituted-1,2,3-triazoles by copper-catalyzed cycloaddition-coupling of azides and terminal alkynes. Tetrahedron, 62: 6405-6411.

67 Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. (2009) Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides and 1-Iodoalkynes. Angew Chem Int Ed, 48: 8018-8021.

68 Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. (2005) Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. J Am Chem Soc, 127: 15998-15999.

69 Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. (2008) Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. J Am Chem Soc, 130: 8923-8930.

70 Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V. (2007) Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Aryl Azides and Alkynes. Org Lett, 9: 5337-5339.

71 Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. (2006) A Study of the Scope and Regioselectivity of the Ruthenium-Catalyzed [3 + 2]-Cycloaddition of Azides with Internal Alkynes. J Org Chem, 71: 8680-8683.

72 Ryu, M.-H.; Choi, J.-W.; Cho, B.-K.; Kim, H.-J.; Park, N. (2011) Complementary Hydrogen Bonding Between a Clicked C_3-Symmetric Triazole Derivative and Carboxylic Acids for Columnar Liquid-Crystalline Assemblies. Angew Chem Int Ed, 50: 5737-5740.

73 Lee, J. W.; Kim, J. H.; Kim, B.-K.; Shin, W. S.; Jin, S.-H. (2006) Synthesis of Fréchet type dendritic benzyl propargyl ether and Fréchet type triazole dendrimer. Tetrahedron, 62: 894-900.

74 Ustinov, A.; Weissman, H.; Shirman, E.; Pinkas, I.; Zuo, X.; Rybtchinski, B. (2011) Supramolecular Polymers in Aqueous Medium: Rational Design Based on Directional Hydrophobic Interactions. J Am Chem Soc, 133: 16201-16211.

75 Moses, J. E.; Ritson, D. J.; Zhang, F.; Oldham, N.; Lombardo, C. M.; Haider, S.; Neidle, S. (2010) A click chemistry approach to C_3 symmetric, G-quadruplex stabilising ligands. Org Biomol Chem, 8: 2926-2930.

76 Zink, D. M.; Braese, S.; Baumann, T.; Nieger, M. (2011) Improved One-Pot Synthesis of C_3-Symmetric ClickPhos and Related Ligands: Structures of Unique Triazole–Zinc Complexes. Eur J Org Chem, 1432-1437.

77 Krause, M. R.; Kubik, S.; Goddard, R. (2011) Anion-Binding Properties of a Cyclic Pseudohexapeptide Containing 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazole Subunits. J Org Chem, 76: 7084-7095.

78 Ni, X.-L.; Wang, S.; Yamato, T.; Zeng, X.; Tao, Z. (2011) Pyrene-Linked Triazole-Modified Homooxacalix[3]arene: A Unique C_3 Symmetry Ratiometric Fluorescent Chemosensor for Pb^{2+}. Org Lett, 13: 552-555.

79 Modi, N.B.; Dresser, M.J.; Simon, M.; Lin, D.; Desai, D.; Gupta, S. (2006) Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Dapoxetine Hydrochloride, a Novel Agent for the Treatment of Premature Ejaculation. J Clin Pharmacol, 46: 301-309.

80 Robertson, D.W.; Wong, D.T.; Thompson, D.C. (1992) 1-Phenyl-3-Naphthalenyloxypropanamines and Their Use as Selelective Serotonine Reuptake Inhibitors. Patent US 5 135 947

81 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.

82 Torre, O.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. (2006) Lipase-catalyzed resolution of chiral 1,3-amino alcohols: application in the asymmetric synthesis of (*S*)-dapoxetine. Tetrahedron: Asymmetry, 17: 860-866.

83 Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. (1975) A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. Tetrahedron Lett, 50: 4467-4470.

84 Chinchilla, R.; Nájera, C. (2007) The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. Chem Rev**,** 107: 874-922.

85 Coelho, A.; Sotelo, E.; Novoa, H.; Peeters, O. M.; Blaton, N.; Raviña, E. (2004) Pyridazine derivatives. Part 39: Reactivity of 5-iodopyridazin-3(2*H*)-ones in palladium-catalysed reactions. Tetrahedron, 60: 12177-12189.

86 De León-Rodríguez, L. M.; Kovacs, Z.; Sherry, A. D. (2005) Chemistry for DOTA Peptide Labeling at Phenylalanine Residues: On the Road to Preparing Peptide Ligand Tagged Libraries. Lett Org Chem, 2: 160-164.

87 Yanagita, R. C.; Nakagawa, Y.; Yamanaka, N.; Kashiwagi, K.; Saito, N.; Irie, K. (2008) Synthesis, Conformational Analysis, and Biological Evaluation of 1-Hexylindolactam-V10 as a Selective Activator for Novel Protein Kinase C Isozymes. J Med Chem**,** 51: 46-56.

88 Billamboz, M.; Bailly, F.; Barreca, M. L.; De Luca, L.; Mouscadet, J.-F.; Calmels, C.; Andréola, M.-L.; Witvrouw, M.; Christ, F.; Debyser, Z.; Cotelle, P. (2008) Design, Synthesis, and Biological Evaluation of a Series of 2-Hydroxyisoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-diones as Dual Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1

Integrase and the Reverse Transcriptase RNase H Domain. J Med Chem**,** 51: 7717-7730.

89 Konradi, A. W.; Stappenbeck, F.; Pleiss, M. A.; Semko, C.; Smith, J. L. (2005) Pyrimidine hydantoin Analogues Which Inhibit Leukocyte Adhesion Mediated by VLA-4. Patent US 0261324 A1

90 Leprêtre, A.; Turck, A.; Plé, N.; Knochel, P.; Quéguiner, G. (2000) First Study of Syntheses and Reactivity of Grignard Compounds in the Diazine Series. Diazines. Part 27. Tetrahedron, 56: 265-273.

91 Pryor, K. E.; Shipps, Jr., G. W.; Skyler, D. A.; Rebek, Jr., J. (1998) The Activated Core Approach to Combinatorial Chemistry: A Selection of New Core Molecules. Tetrahedron, 54: 4107-4124.

92 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.

93 Kele, P.; Li, X.; Link, M.; Nagy, K.; Herner, A.; Lőrincz, K.; Béni, Sz.; Wolfbeis, O. S. (2009) Clickable fluorophores for biological labeling–with or without copper. Org Biomol Chem, 7: 3486-3490.

94 Qian, W.; Winternheimer, D.; Allen, J. (2011) A “Click and Activate” Approach in One-Pot Synthesis of a Triazolyl-Pyridazinone Library. Org Lett, 13: 1682-1685.

11. Saját publikációk jegyzéke

a. 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)*

b. Egyéb közlemények

Monsieurs, K.; Tapolcsányi, P.; Loones, K. T. J.; Neumajer, G.; De Ridder, D.; Goubitz, K.; Lemière, G. L. F.; Dommisse, 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*

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

12. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni mindenkinek, aki bármilyen módon segítette munkámat.

Elsősorban köszönöm Dr. Noszál Béla professzor úrnak, témavezetőmnek, hogy lehetőséget biztosított a Gyógyszerészi Kémiai Intézetben végezni kutatómunkámat, köszönöm, hogy kutatási témát adott, szakmailag támogatta munkámat, és köszönöm a disszertáció elkészítésében nyújtott segítségét, hasznos tanácsait.

Köszönöm Dr. Béni Szabolcsnak, a Farmakognóziai Intézet igazgatójának, korábbi munkatársamnak a munkám során folyamatosan nyújtott támogatását, tanácsait, mindig előremutató ötleteit, és a szükséges szerkezetigazoló NMR-es mérési módszerek megtanítását.

Köszönöm Dr. Tóth Gergőnek a tömegspektrometriai mérések elvégzését, kiértékelését, és a munkám során nyújtott hasznos tanácsait.

Köszönöm dr. Marosi Attilának az NMR titrálások és log*K* számítások elvégzését.

Köszönöm a Gyógyszerészi Kémiai Intézet minden munkatársának, hogy támogatták munkámat.

Köszönöm Dr. Mátyus Péter professzor úrnak, hogy tudományos diákköri munkámat a Szerves Kémiai Intézetben végezhettem, ahol a preparatív szerves kémiai kutatómunka fogásait megtanultam. Külön köszönöm Dr. Tapolcsányi Pálnak és Dr. Éliás Olivérnek, akik ezeket megtanították.

Köszönöm Csörgeiné Dr. Kurin Krisztinának, hogy az ELTE Kémiai Intézetében lehetővé tette a fluoreszcencia spektroszkópiai mérések elvégzését, és Dr. Kele Péternek a mérések során nyújtott segítségét.

Köszönöm dr. Szolnoky Miklósnak, a Plazmaszolgálat Kft. ügyvezető igazgatójának, hogy a disszertáció elkészítését támogatta, felkészülésemre lehetőséget adott.