**PhD értekezés tézisei**

# Dinamikus folyamatok és önrendeződés vizsgálata spektroszkópiai módszerekkel és molekulamodellezéssel

**Hetényi Anasztázia**

**Szegedi Tudományegyetem**

**Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum**

**Gyógyszerkémiai Intézet**

**Szeged**

**2005.**

# A. Előzmények és célkitűzések

Az 1,3-*X,N*-heterociklusos és a *β*-aminosav származékok az utóbbi évtizedekben fontos szerepet töltenek be a gyógyszeres terápia, és a gyógyszerkutatás területén. Jó modellként használhatók számos fontos kémiai jelenség jobb megértéséhez. Ilyen például a dinamikus folyamatok (gyűrű–lánc tautoméria, gyűrű–gyűrű epimerizáció), illetve az önrendeződő polimer (foldamer) rendszerek viselkedése.

A 2-aril-1,3-*X,N*-heterociklusok tautomer egyensúlya a Hammett–Brown lineáris szabadentalpia összefüggéssel írható le. A korábbi eredmények alapján megállapítható, hogy a gyűrűs termékek arányát nagymértékben befolyásolja az aromás szubsztituens elektronikus tulajdonsága. Ezidáig még megválaszolatlan azonban az a kérdés, hogy a gyűrű–gyűrű epimerizációban az epimerek közötti szubsztituensfüggő stabilitáskülönbség leírható-e az anomer effektusért felelős sztereoelektronikus hatásokkal.

A nemtermészetes foldamerek - kiváltképp a *β*-peptidek - jól meghatározott másodlagos szerkezeti tulajdonságaik miatt nagy érdeklődésre tartanak számot, és számos alkalmazást nyertek. A foldamer kémiában a konformációsan gátolt ciklusos oldalláncú *β*-peptidek a leginkább tanulmányozott modellek közé tartoznak. A *β*-peptid oligomerek foldamer mintázatának lánchosszfüggése ezidáig még megválaszolatlan kérdés. Vajon ezek az oligomerek mutatnak-e valós önszerveződést, vagy a monomerek konformációs tere túlságosan rendezett ahhoz, hogy egy részlegesen rendezett, vagy egy másik stabil másodlagos szerkezet kialakulhasson? Egy másik jelentős kihívás a foldamerek területén bizonyítani azt, hogy a *β*-peptideknél magasabb szintű rendezettség (harmadlagos szerkezet) is lehetséges, melyek képződése a *β*-aminosav szekvenciával befolyásolható.

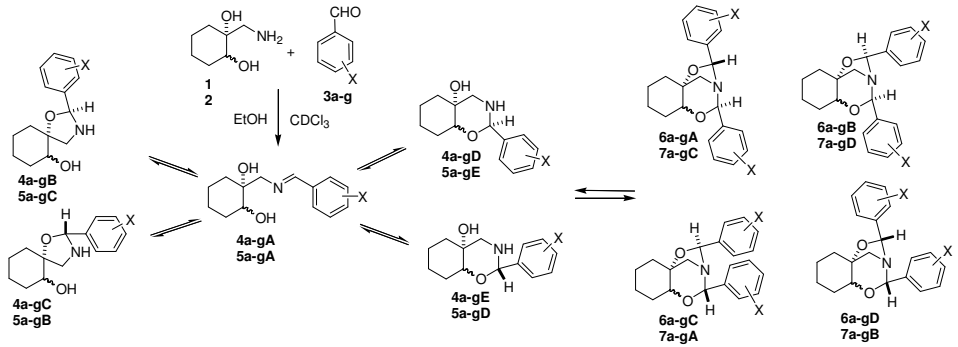
A dinamikus folyamatok területén PhD munkám célja volt a *cisz*- és *transz*-1-aminometilciklohexán-1,2-diol származékok gyűrű–lánc tautomériájában, és a 2-aril-1,3-*N,N*-heterociklus származékok gyűrű–gyűrű epimerizációjában a Hammett–Brown egyenlet alkalmazhatósági határának vizsgálata. Az önrendeződő foldamerek területén a ciklusos oldalláncú *β*-peptidek (*transz*-(1*S*,2*S*)-amino-ciklohexánkarbonsav és *cisz*-(1*R*,2*S*)-amino-ciklopentánkarbonsav homo-oligomerek) konformációs flexibilitásának, és az önrendeződésének vizsgálata volt a cél.

## B. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A fenti célok megvalósítása érdekében, főként NMR spektroszkópiát, illetve más kiegészítő módszereket: IR, CD, DLS és TEM alkalmaztam a molekulamodellezés mellett.

## C. Eredmények és értékelésük

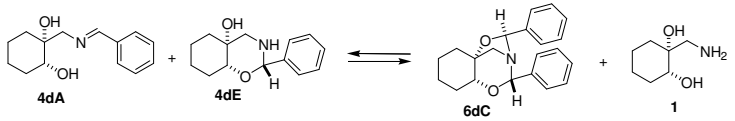
**1.** 300K-en $CDCl_3$-ban *cisz*- vagy *transz*-1-aminometilciklohexán-1,2-diolt (**1** vagy **2**) egy ekvivalens aromás aldehiddel (**3a–g**) reagáltatva több-komponensű egyensúly **4a–g** és **6a–g** (vagy **5a–g** és **7a–g**) jön létre (1. ábra). A több-komponensű egyensúly tartalmaz egy ötkomponensű gyűrű–lánc tautomer egyensúlyi elegyet **4A–E** (vagy **5A–E**) (tagjai: a Schiff-bázis, kettő epimer spirooxazolidin, és kettő epimer kondenzált 1,3-oxazin), illetve néhányat a négy lehetséges triciklus **6A–D** (vagy **7A–D**) közül. Az ötkomponensű gyűrű–lánc tautomer rendszer **4A–E** (vagy **5A–E**) a komplex egyensúlyi rendszerben leírható a Hammett–Brown lineáris szabadentalpia egyenlettel.




**a**, *p*-$NO_2$; **b**, *m*-Cl; **c**, *p*-Cl; **d**, H; **e**, *p*-Me; **f**, *p*-OMe; **g**, *p*-$NMe_2$

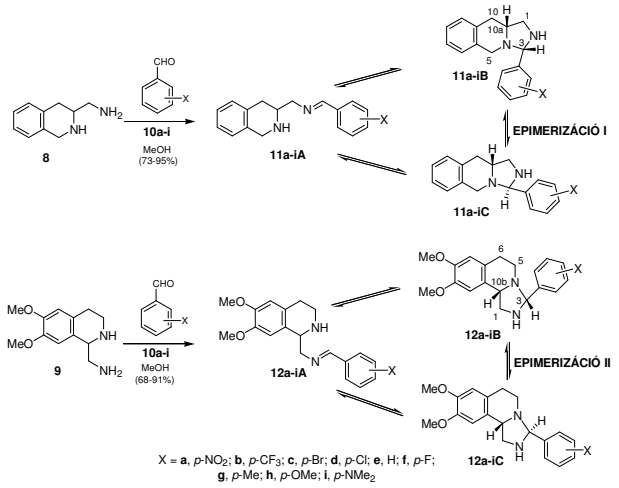
**1. ábra**

**2.** A triciklusos komponensek **6A–D** (vagy **7A–D**) képződésének reakcióút keresése során megállapítottuk, hogy a triciklus a kondenzált 1,3-oxazin **4E** (vagy **5E**) és a Schiff-bázis **4A** (vagy **5A**) reakciójában képződik aldehid transzferrel és aminodiol eliminációjával (2. ábra).



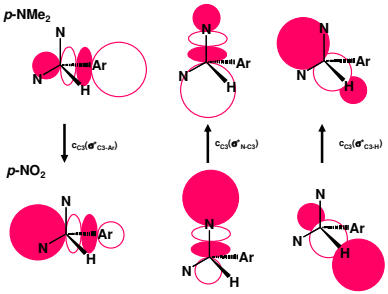

**2. ábra**

**3.** Az epimerek közötti stabilitáskülönbséget a 2-aril-1,3-*N*,*N*-heterociklusok **11B**, **11C** (vagy **12B**, **12C**) gyűrű–gyűrű epimerizációs folyamatában (3. ábra) az elméletileg számított sztereoelektronikus stabilizációs energia magyarázza. A konformációsan gátolt 2-aril-1,3-*N*,*N*-heterociklusok **11B**, **11C** (vagy **12B**, **12C**) epimerizációja során mért reakció-szabadentalpia jó korrelációt mutat az *ab initio* NBO módszerével számított összes C2 körüli vicinális donor-akceptor pályaátfedések hiperkonjugációs stabilizációs energiáinak összegével, illetve lineáris korrelációt mutat a Hammett–Brown szubsztituens konstanssal.



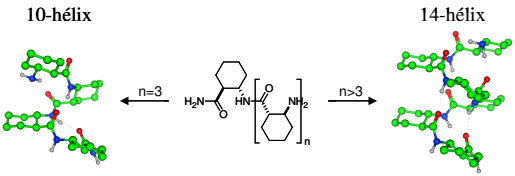

**3. ábra**

**4.** A szubsztituensfüggés az egyedi pályaátfedések esetén ($n_N$–$\sigma^*_{C2–N}$, $n_N$–$\sigma^*_{C2–Ar}$, $n_N$–$\sigma^*_{C2–H}$) a **11B**⇌**11C**-ben (vagy a **12B**⇌**12C**-ben) a 2-aril szubsztituenstől való távolság, és a lokalizált molekulapályák nem periplanáris térállása ellenére szintén megfigyelhető volt. A legnagyobb stabilizálást a $n_N$–$\sigma^*_{C2–Ar}$ átfedés mutatta, míg a $n_N$–$\sigma^*_{C2–N}$ és a $n_N$–$\sigma^*_{C2–H}$ átfedések hatásai ellentétes irányba változtak (4. ábra). A $\sigma^*$ akceptor pályák különböző polarizációját a 2-aril szubsztituens hatása okozza. Ezek az eredmények hozzájárulnak a 2-aril-1,3-*X,N*-heterociklusok tautomer viselkedésének részletes értelmezéséhez, és megmutatják az összefüggést az anomer effektus és a Hammett–Brown szabadentalpia összefüggés között.




**4. ábra**

**5.** Azon megfigyelés, hogy a *transz*-2-amino-ciklohexánkarbonsav konformációsan gátolt gerince elég flexibilis ahhoz, hogy mind a 10- mind a 14-hélix kialakuljon, bizonyítja a ciklusos oldalláncú $\beta$-peptidek valós önrendeződését. A védőcsoport nélküli *transz*-2-amino-ciklohexánkarbonsav homo-oligomerek **21**-**24** vizsgálata során a tetramer **22** 10- míg a pentamer **23** és a hexamer **24** 14-hélixet mutatott mind *ab initio* elméleti, mind NMR spektroszkópiai kísérleti módszerekkel (5. ábra).

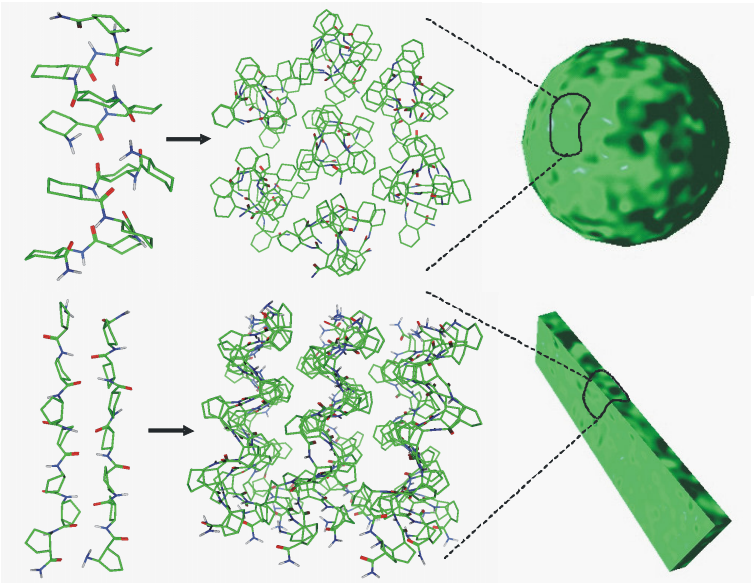



**5. ábra**

**6.** Minden foldamer rendszer fontos sajátja az olyan konformációs polimorfizmus, amely általában komplex dinamikus funkciót eredményez. A természetes $\alpha$-peptideknél szintén megfigyelhető, hogy az $\alpha$-hélix és a $3_{10}$-hélix közötti átmenet kritikus faktor az önszerveződő folyamat során. A $\beta$-peptideknél felmerült hasonló belső tulajdonság arra utal, hogy az önrendeződési folyamatban a 10-hélix lehet a potenciális konformációs átmenet a termodinamikailag stabil 14-hélix felé.

**7.** A $\beta$-peptid foldamerek harmadlagos szerkezetére elsőként mutattunk be közvetlen bizonyítékot, amely eredmény igazolja, hogy a magasabb rendezettségű konformációs viselkedés nem csak a természetes biopolimerek sajátja.

**8.** A $\beta$-peptid szálak vagy hélixek sztereokémiailag indukált másodlagos szerkezeti egységei önrendeződéssel szendvicsrétegeket vagy hélixkötegeket alakítanak ki. A kontrolált önszerveződés nanoméretű fibrillumok, és többrétegű vezikulák irányába vezet (6. ábra). Az eredmények új nanostrukturált anyagok, illetve a fehérje önrendeződés és önszerveződési folyamatok hibáinak alaposabb megértését eredményezheti.



**6. ábra**

## D. Közlemények*

*Az értekezés anyagát képező közlemények*

I. **Anasztázia Hetényi**, Zsolt Szakonyi, Karel D. Klika, Kalevi Pihlaja, Ferenc Fülöp:
Formation and characterisation of a multicomponent equilibrium system derived from *cis*- and *trans*-1-aminomethylcyclohexane-1,2-diol.
*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2175-2182. i.f.: 3.462

II. **Anasztázia Hetényi**, Tamás A. Martinek, László Lázár, Zita Zalán, Ferenc Fülöp:
Substituent-dependent negative hyperconjugation in 2-aryl-1,3-*N,N*-heterocycles. Fine-tuned anomeric effect?
*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5705-5712. i.f.: 3.462

III. **Anasztázia Hetényi**, István M. Mándity, Tamás A. Martinek, Gábor K. Tóth, Ferenc Fülöp:
Chain-length-dependent helical motifs and self-association of $\beta$-peptides with constrained side chains.
*J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 547-553. i.f.: 6.903

IV. Tamás A. Martinek, **Anasztázia Hetényi**, Lívia Fülöp, István M. Mándity, Gábor K. Tóth, Imre Dékány, Ferenc Fülöp:
Biomimicking tertiary structures of $\beta$-peptides form nano-sized fibrils and membranes.
*Angew. Chem. Int. Ed.* közlésre beküldve

*Egyéb közlemények:*

V. Zsolt Szakonyi, Tamás Martinek, **Anasztázia Hetényi**, Ferenc Fülöp:
Synthesis and transformations of enantiomeric 1,2-disubstituted monoterpene derivatives.
*Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4571-4579. i.f.: 2.386

VI. Márta Palkó, **Anasztázia Hetényi**, Ferenc Fülöp:
Synthesis and stereochemistry of indano[1,2-*d*][1,3]oxazines and thiazines, new ring systems.
*J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 69-75. i.f.: 0.814

VII. Ferenc Csende, **Anasztázia Hetényi**, Géza Stájer, Ferenc Fülöp:
Synthesis and structure of cycloalkane- and norbornane-condensed 6-aryl-1,2,4,5-tetrahydropyridazinones.
*J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 259-261. i.f.: 0.814

VIII. Ferenc Miklós, **Anasztázia Hetényi**, Pál Sohár, Géza Stájer:
Preparation and structure of di-*exo*-condensed norbornane heterocycles.
*Monatsh. Chem*. **2004**, *135*, 839-847. i.f.: 0.904

IX. István Szatmári, **Anasztázia Hetényi**, László Lázár, Ferenc Fülöp:
Transformation reactions of the Betti base analog aminonaphthols.
*J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 367-373. i.f.: 0.814

*X.* Zita Zalán, **Anasztázia Hetényi**, László Lázár, Ferenc Fülöp:
Substituent effects in the ring-chain tautomerism of 4-aryl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrimido[6,1-*a*]isoquinolines.
*Tetrahedron* **2005**, *61*, 5287-5295. i.f.: 2.643

*XI.* Zsolt Szakonyi, Szilvia Gyónfalvi, Enikő Forró, **Anasztázia Hetényi**, Norbert De Kimpe, Ferenc Fülöp:
Synthesis of 3- and 4-hydroxy-2-aminocyclohexanecarboxylic acids by iodocyclization.
*Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4017-4023. i.f.: 2.426

*A 2004-es impakt faktorokat tüntettem fel.

## E. Az értekezéssel kapcsolatos előadások

XII. **Anasztázia Hetényi**, Karel D. Klika, Kalevi Pihlaja, Zsolt Szakonyi, Ferenc Fülöp:
*A study of the conformation and ring–chain tautomerism of aminodiol derivatives by NMR spectroscopy.*
2001 Nordic NMR Symposium, 23rd Finnish NMR Symposium
Helsinki, Finland, 26-29 August, 2001, Abstr.: 33 old.

XIII. Zsolt Szakonyi, **Anasztázia Hetényi**, Ferenc Fülöp, Karel D. Klika, Kalevi Pihlaja:
*Stereoselective synthesis and ring enclosure of carbocyclic aminodiols.*
85th CSC Conference & Exhibition
Vancouver, Canada, 1-5 June, 2002, Abstr.: 1136 OR PS.

XIV. Martinek A. Tamás, **Hetényi Anasztázia**, Zalán Zita, Lázár László, Fülöp Ferenc:
*Sztereoelektronikus stabilizáció detektálása nem periplanáris geometriák esetén. Finomhangolható anomer-effektus?*
Elméleti Szerveskémiai Munkabizottsági ülés
Budapest, 2003. január 30.

XV. **Hetényi Anasztázia**, Martinek Tamás, Lázár László, Zalán Zita, Fülöp Ferenc:
*Sztereoelektronikus hatások szerepe a 2-arilszubsztituált 1,3-X,N-heterociklusos epimerek szubsztituensfüggő stabilitáskülönbségében.*
Vegyészkonferencia 2003
Hajdúszoboszló, 2003. június 26-28., Abst.: P-39.

XVI. **Hetényi Anasztázia**:
*Ciklusos β-aminosav oligomerek térszerkezetének változása a lánchosszal.*
A Szegedi Ifjú Szerves Kémikusok Támogatásáért Alapítvány és a SZAB Szerves és Gyógyszerkémiai Munkabizottság 4. tudományos előadásülése
Szeged, 2004. január 14.

XVII. **Hetényi Anasztázia**, Mándity M. István, Martinek A. Tamás, Tóth K. Gábor, Fülöp Ferenc:
*Konformációsan gátolt β-peptidek lánchosszfüggő helikális szerkezete és önrendeződése.*
MTA-Peptidkémiai Munkabizottság ülése
Balatonszemes, 2004. május 26-28.

XVIII. **Anasztázia Hetényi**, István Mándity, Tamás A. Martinek, Gábor K. Tóth, Ferenc Fülöp:
*True folding of conformationally constrained β-peptides: chain length-dependent secondary structure.*
3rd International and 28th European Peptide Symposium
Prague, Czech Republic, 5-10 September, 2004, Abstr.: P-590.

XIX. Martinek Tamás, **Hetényi Anasztázia**, Mándity István, Fülöp Lívia, Tóth Gábor, Fülöp Ferenc:
*Béta-peptidek kiralitással szabályozott harmadlagos szerkezetei.*
MTA-Peptidkémiai Munkabizottság ülése
Balatonszemes, 2005. május 30-június 1.

XX. Martinek Tamás, Mándity M. István, **Hetényi Anasztázia**, Tóth K. Gábor, Forró Enikő, Fülöp Ferenc:
*További lépések a β-peptidek harmadlagos szerkezete felé.*
Vegyészkonferencia 2005
Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30., Abstr.: P-62.

**Gyógyszertudományok Doktori Iskola**

**Témavezető: Dr. Fülöp Ferenc tanszékvezető egyetemi tanár**