

# SINTEZA IN OPTIMIZACIJA AROMATSKO SUBSTITUIRANIH NESIMETRIČNIH 1,2,4,5-TETRAOKSANOV IN PEROKSIBODIPY ANALOGO

## Povzetek

V doktorskem delu smo predstavili nova spoznanja in poti sinteze s področja spiro fenil substituiranih 1,2,4,5-tetraoksanov (TO) ter kemijo organskih peroksidov razširili na BODIPY barvila ter s kristalografsko študijo okarakterizirali nove interakcije hidroperoksidnih skupin. Z *In silico* študijo smo ovrednotili spiro fenil substituirane tetraoksane kot potencialne biološko aktivne spojine za zdravljenje tuberkuloze.

Raziskali smo peroksidacijo benzaldehid v *gem*-dihidroperokside (DHP) z vodikovim peroksidom z namenom njihove nadaljnje pretvorbe v biološko aktivne aril-substituirane TO. Razvili smo postopek peroksidacije deaktiviranih benzaldehidov z elektron privlačnimi substituenti in s pomočjo kislinske katalize pretvorili benzaldehide z nitro, trifluorometilno in ciano substituenti na *p*- in *m*-pozicijah v *gem*-dihidroperokside (DHP). Za peroksidacijo je potreben presežek koncentriranega peroksida, povišana temperatura 40 °C, ter reakcijski čas 24 ur. V reakciji nastajajo tudi hidroperoksi alkoholi in polimerne oblike peroksidnih spojin. DHP smo pripravili z 2–56 % pretvorbami. Zaradi nestabilnosti jih nismo izolirali ampak direktno uporabili za sintezo nesimetričnih aril-substituiranih spiro TO s 4-metilcikloheksanonom. V kislinsko katalizirani ciklizaciji smo jih z zmernimi izkoristki 19–32 % pretvorili v nesimetrične fenil-substituirane tetraoksane. Nadalje smo raziskali selektivnost sinteze TO glede na vrstni red peroksidacije in ciklizacije, saj lahko v DHP najprej pretvorimo cikloheksanon ali benzaldehid. Ugotovili smo, da so boljši izkoristki pri predhodni prevorbi cikloheksanona v DHP in sledeči ciklizaciji z benzaldehidom. Razen v primeru uporabe benzaldehidov z elektron-privlačnimi substituentami, kjer pa je potrebno vrstni red zamenjati. Poleg tega smo raziskali optimizacijo pogojev sinteze in detajlno analizo razporeditve produktov kislinsko katalizirane ciklizacije DHP in benzaldehida. Optimalna količina kisline, pri kateri je nesimetrični spiro TO nastal s 30 % izkoristkom je bila 0,1 ekv. pri temperaturi 0 °C. Ugotovili smo, da ima substituent na aromatskem obroču močan vpliv na izkoristek reakcije z linearno povezavo med izkoristki in pKa ter substitucijskimi konstantami iz Hammettove korelacije z dobro korelacijo ( $R^2$  je 0,992 za pKa oz. 0,996 za  $\sigma^+$ ). Pokazalo se je, da mora vloga dihidroperoksida v reakciji ciklizacije prevzeti karbonilna spojina takrat, kadar je  $pK(BH^+)$  benzaldehida nižji od -8,13. Raziskali smo občutljivost pripravljenih tetraoksanov na kislinsko in bazično hidrolizo ter ugotovili, da so tetraoksani z elektron privlačnimi substituenti na fenilnem obroču na kislinski razpad odporni, elektron donorske skupine na aromatu pa v kislem promovirajo Dakinovo oksidacijo do fenolov in ketonov. Elektronski učinek substituenta na bazični razpad ni imel vpliva in je v obeh primerih nastal 4-metilcikloheksanon in derivat benzojske kisline. Ugotovili smo, da dodatek koncentriranega vodikovega peroksida v reakcijo ciklizacije DHP in benzaldehida poveča izkoristek iz 26 % na 53 % pri dodanem štirikratnem ekvivalentu vodikovega peroksida.

V sklopu strukturne študije *gem*-dihidroperoksidov smo pripravili nove tri nove DHP z strukturno določenimi funkcionalnimi skupinami, ki omogočajo tvorbo vodikovih vezi s hidroperoksidno skupino. Okarakterizirali smo do sedaj še neznane interakcije med hidroperoksidno skupino in nitro, hidroksi ter karboksilno skupino. Ugotovili smo, da je hidroperoksidna skupina dober akceptor in donor vodikovih vezi. Hidroksilna skupina je

delovala le kot akceptor vodikovih vezi z dvema hidroperoksidnima skupinama sosednje molekule asimetrične enote. Karboksilna skupina je delovala kot akceptor in donor vodikovih vezi in se je v asimetrični enoti povezovala še z dvema sosednjima molekulama, medtem ko je nitro skupina le akceptor vodikovih vezi.

Z *in silico* študijo smo raziskali in ovrednotili spiro fenil substituirane TO kot potencialne biološko aktivne spojine za bakterijo *M. tuberculosis*. Molekule so bile sestavljene iz vezavnega dela in toksičnega dela med seboj povezana s povezovalcem. Molekule smo sidrali na izbrano tarčo citidin kinazo Rv1712 za katero smo s poravnavo aminokislinskega zaporedja ugotovili, da v človeškem genomu nima analoga (enakost aminokislinskega zaporedja je 21,5 % in podobnost 36,4 %). V aktivno mesto smo najprej ločeno sidrali 15 izomerov citidin-5' monofosfata in fenil substituiranih tetraoksanov z različnimi skupinami na aromatskem obroču. Iz najboljših zadetkov smo pripravili himerne molekule ter z analizo vezavnih interakcij protein-ligand ugotovili, da bi bili tetraoksani lahko primerne biološko aktivne molekule, saj je izračunana konstanta vezanja najboljšega kandidata **K7** v vezavni žep Rv1712 9,8  $\mu\text{M}$ .

Borovi peroksidi so zaradi nestabilnosti redka in precej slabo raziskana skupina spojin. Ugotovili smo, da lahko z uporabo bor-vsebujočih barvil BODIPY pripravimo stabilne borove peroksidge z zmernimi do dobrimi izkoristki in s tem povežemo senzorske lastnosti BODIPY barvil z redoks lastnostmi peroksidne skupine. Razvili smo metodo za sintezo peroksi-BODIPY derivatov s TMSOTf posredovano aktivacijo centra BF. Ugotovili smo, da uporaba metoksi derivatov BODIPY (BFOMe) poveča izkoristek. Pripravili smo analoge s <sup>t</sup>BuOO-, oktilOO- ter hidroperoksidno skupino vezano na borov atom v BODIPY. Pripravili smo tudi dva primera do sedaj še nepoznanih borovih diperoksidov s strukturnim elementom B(OOR)<sub>2</sub>. Di *terc*-butil-BODIPY smo pripravili z 31 % izkoristkom, spiro tetraoksan-BODIPY derivat pa z 10 % izkoristkom. Spojine smo okarakterizirali s ciklično voltometrijo, določili njihove spektroskopske lastnosti in jim strukturo določili tudi z rentgensko kristalografijo.