

Versengő dominó gyűrűzárási reakciók új heterociklusos alapvázak előállítására

Competing domino cyclizations for the synthesis of novel heterocyclic frameworks

KIRÁLY Sándor Balázs, OLÁH Dávid, KOVÁCS Kristóf, KATONA Attila, MÁNDI Attila, KURTÁN Tibor

Debreceni Egyetem
4032 Debrecen, Egyetem tér 1,
kiraly.sandor.balazs@science.unideb.hu

ABSTRACT

Of the possible heterocyclic ring systems, only a small part is known, and an even smaller fraction of that is utilized in pharmaceutical chemistry, most of them recurrent, appearing in multiple APIs. This trend clearly shows a need for the preparation of novel heterocyclic ring systems, and the study of their bioactivity. The intramolecular cyclization reaction of heterocycloalkenes and heteroaromatic substrates is a powerful tool for the synthesis of complex heterocyclic ring systems. In our research group, domino Knoevenagel-cyclization reactions of various substrates, containing heterocycles as dienophiles, were studied. With the careful modification of the substrate, nucleophilic reagent and reaction conditions, eight distinct domino sequences can be carried out. The cyclization step, depending on the dienophilic moiety, proceeds with moderate to complete diastereoselectivity, forming up to four new chiral centers. Using these domino sequences, fifteen novel heterocyclic ring systems were prepared, many of them showing promising antiproliferative effect on human cancer cell lines with low micromolar IC₅₀ values.

Keywords: domino reactions, competing cyclization, heterocycles, antiproliferative activity

ÖSSZEFOGLALÓ

A lehetséges heterociklusos gyűrűrendszereknek csak töredéke ismert, és ezeknek is csak egy részét használják a gyógyszerkémiaiában. Legtöbbjük visszatérő építőelem, ami több hatóanyagban is előfordul. Ez a trend jól mutatja az új gyűrűrendszerek előállításának, valamint biológiai aktivitásuk vizsgálatának fontosságát. Heterocikloalkének és heteroaromás szubsztátok intramolekuláris gyűrűzárási reakcióival hatékonyan állíthatunk elő összetett heterociklusos gyűrűrendszereket. Kutatócsoportunkban heterociklusokat, mint dienofileket tartalmazó szubsztátok dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakcióit vizsgáltuk. A szubsztát, nukleofil reagens és körülmények gondos megválasztásával nyolc különböző dominó szekvencia mehet végbe. A gyűrűzárási lépés, döntően a dienofil rész szerkezetétől függően, változó diasztereoselektivitással megy végbe, akár négy új kiralitáscentrum is kialakulhat. Ezen dominó reakciók felhasználásával tizenöt új heterociklusos alapvázat állítottunk elő, melyek közül több gyűrűrendszer képviselői mutattak ígéretes sejtosztódásgátló hatást humán rákos sejtvonalakon, alacsony mikromólos IC₅₀ értékekkel.

Kulcsszavak: dominó reakciók, versengő reakciók, heterociklusok, sejtosztódásgátló hatás