Bioaktív származékok szintézise és továbbalakítása módosított Mannich, illetve *aza*-Friedel-Crafts-reakció révén

Synthesis and Transformations of Bioactive Scaffolds via Modified Mannich and *aza*-Friedel–Crafts Reactions

HEGEDŰS Dóra[1], SZEMERÉDI Nikoletta[2], SPENGLER Gabriella[2], SZATMÁRI István[1,3]

[1]Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerkémiai Intézet, Magyarország, 6720 Szeged, Eötvös utca 6.

[2]Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, Oktatói Kutatói Centrum, Magyarország, 6725 Szeged, Semmelweis utca 6.; spengler.gabriella@med.u-szeged.hu

[3]HUN-REN–SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport, Magyarország, 6720 Szeged, Eötvös utca 6.; szatmari.istvan@szte.hu

ABSTRACT

This study summarizes the synthesis of bifunctional glycine-type precursors substituted with 2- and 1-naphthol. The stabilization of precursors via partially aromatic *ortho*-quinone methide intermediate was tested with different cyclic imines in [4+2] cycloaddition. 8-Hydroxyquinoline is a biologically active moiety considered as a formal 1-naphthol analogue, hence the behavior of the scaffold in Mannich reaction was examined. The possibilitiy of transformation of glycine derivatives substituted with 2- and 1-naphthol as well as the formed Mannich base consisting 5-chloro-8-hydroxyquinoline skeleton to give diarylmethane derivatives with indole and 7-azaindole were studied. A series of cyclic amines coupled with indole and azaindole derivatives has been systematically designed and their biological examination was achieved. To have a preliminary overview about the structure–activity relationship, the antibacterial and anticancer activity of synthesized compounds by preliminary biological screening systems was tested.

Keywords: modified Mannich reaction, *ortho*-quinone methides (*o*-QM), [4+2] cycloaddition, anticancer activity, efflux pumps

ÖSSZEFOGLALÓ

Kutatómunkánk eredményeképpen új bifunkciós 2-, és 1-naftollal szubsztituált glicin típusú prekurzorok szintézisét valósítottuk meg. A prekurzor vegyületek különböző ciklikus iminekkel való stabilizálódását részlegesen aromás *orto*-kinon metid köztiterméken keresztül [4+2] cikloaddíciós reakcióban teszteltük. A potenciálisan 1-naftol analógnak tekinthető 8-hidroxikinolin biológiailag aktív származék, a kutatás folytatásaként ezen szerkezeti elem Mannich-reakcióban való tesztelését hajtottuk végre. A továbbiakban a 2-, és 1-naftol tartalmú glicin származékok, valamint az 5-klór-8-hidroxikinolinnal szubsztituált Mannich bázis továbbalakíthatóságának vizsgálatára diarilmetán származékokat állítottunk elő indollal és 7-azaindollal való reagáltatással. Indollal és azaindollal kapcsolt ciklikus amin származékok tematikus megtervezését hajtottuk végre. A szerkezet-hatás összefüggések értelmezése érdekében a szintetizált vegyületek antibakteriális és daganatellenes aktivitására biológiai szűrővizsgálatok segítségével nyertünk rálátást.

Kulcsszavak: módosított Mannich reakció, *orto*-kinon metidek (*o*-QM), [4+2] cikloaddíció, daganatellenes aktivitás, efflux pumpa