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

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

XXXII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Szatmárnémeti, 2026. október 29-31.

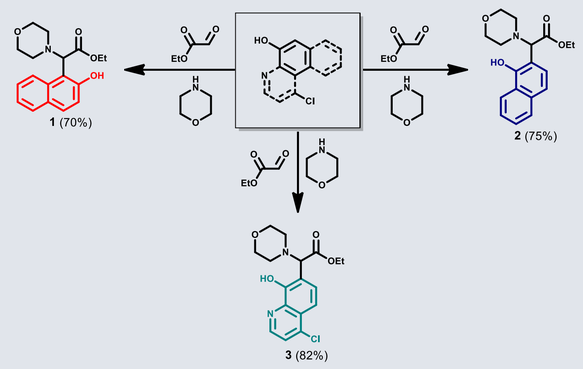
ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉS

Korábbi Intézeti munka során, 1-*α*-aminobenzil-2-naftol és 3,4-dihidroizokinolin reakciója során nem várt átalakulás révén naft[1,2-*e*][1,3]oxazino[2,3-*a*]izokinolinok előállítása valósult meg mikrohullámú hőközlés alkalmazása mellett.[1] A továbbiakban 2-aminoalkil-1-naftolokból[2] és C=N kötést tartalmazó dienofil vegyületekből kiindulva új naftoxazino-izokinolin, -benzazepin és –tienopiridin származékok előállítását hajtották végre.[3] A közelmúltban végzett kutatások eredményeként a potenciálisan biológiai aktivitással bíró indolból és 2-naftolból[4] vagy a kinurénsav etil-észteréből[5] álló triarilmetán származékok képződését írták le. Különböző ciklikus iminek és indol származékok mint elektrondús aromás vegyületek direkt kapcsolását valósították meg a speciális *m*MR-ként értelmezhető módosított *aza*-Friedel–Crafts reakció révén.[6]

A Mannich-bázisokból generált *orto*-kinon metidek irodalmát áttekintve nem találtunk utalást részlegesen aromás *o*-QM-ek képződésére, illetve továbbalakítására. Célul tűztük ki a 2-, illetve 1-naftollal szubsztituált bifunkciós glicin típusú prekurzorok előállítását, valamint az 1-naftol analógnak tekinthető 5-klór-8-hidroxikinolin Mannich-reakcióban való tesztelését. Terveztük továbbá ezen prekurzorok reaktivitását tesztelni indollal és 7-azaindollal. Célkitűzésünk tárgyát képezte a szerkezeti módosítások hatásának vizsgálata a C-3-kapcsolt indol- és azaindol-származékok esetében.

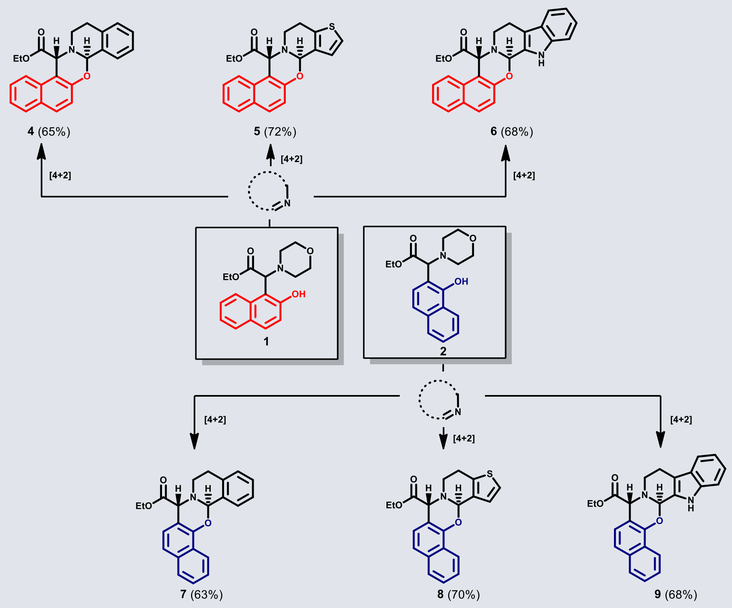
EREDMÉNYEK

A kutatómunka keretében új bifunkciós 2-, és 1-naftollal (**1, 2**) vagy 5-klór-8-hidroxikinolinnal (**3**) szubsztituált prekurzorok szintézisét hajtottuk végre 2-, és 1-naftol vagy 5-klór-8-hidroxikinolin, morfolin és aldehid komponensként etil-glioxilát reagáltatásával módosított Mannich-reakcióban (1. ábra). A rekaciók esetében optimális reakciókörülménynek 80–100 °C és 30–150 perc reakcióidő mutatkozott mikrohullámú hőközlés alkalmazása mellett.[7]



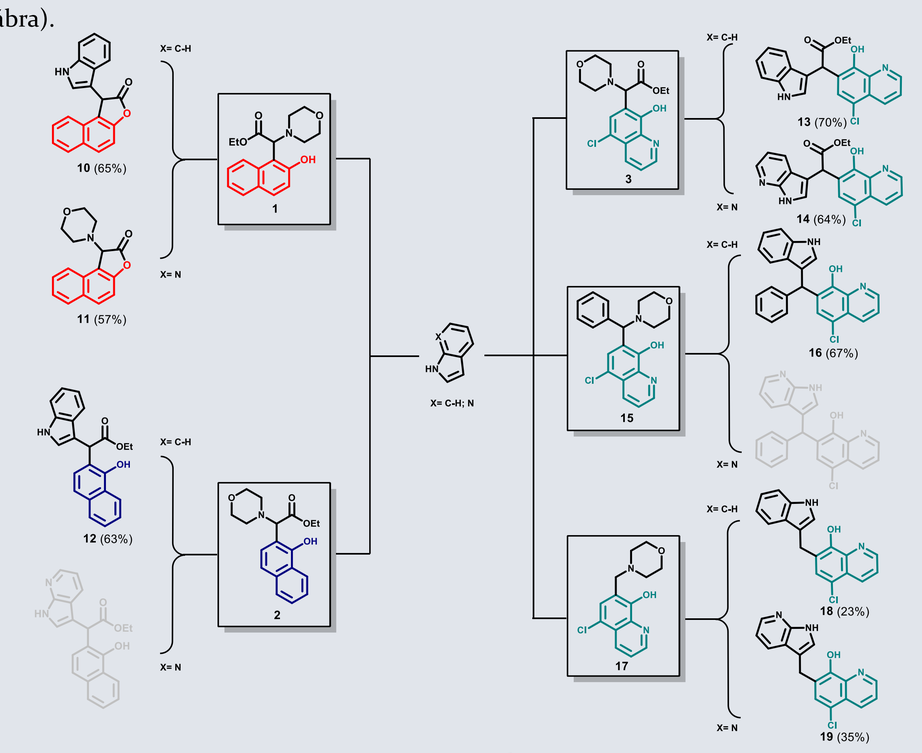
1. ábra

Az **1, 2** Mannich bázisok különböző ciklikus iminekkel (3,4-dihidroizokinolin, 6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridin, 3,4-dihidro-*β*-karbolin) való stabilizálódását részlegesen aromás *orto*-kinon metid köztiterméken keresztül [4+2] cikloaddíciós reakcióban teszteltük (2. ábra). A képződött **4-9** *α*-aminosav észterek esetében egyetlen termék képződése volt detektálható ^{1}H-NMR spektrum alapján. A NOE spektrumról leolvashatóvá vált, hogy a két jellegzetes vállproton relatív térállása *transz*.[7]



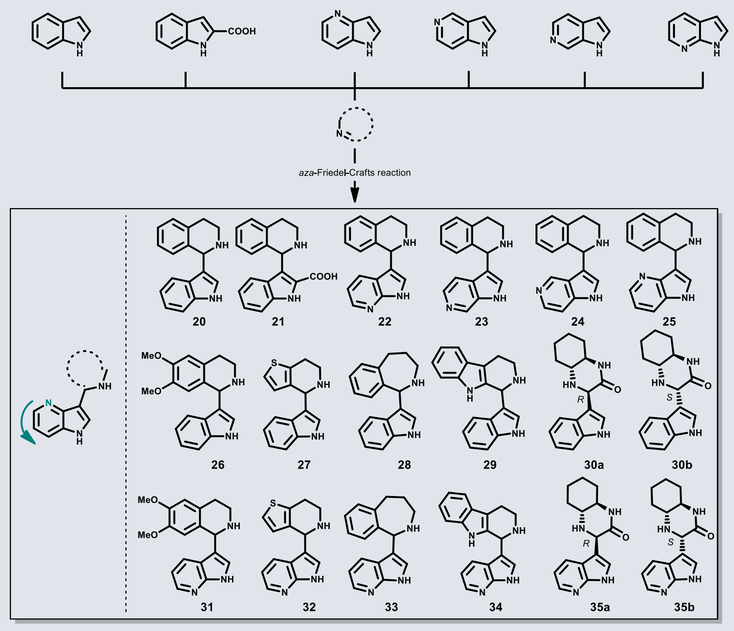
2. ábra

A továbbiakban 2-, és 1-naftol tartalmú glicin származékok (**1, 2**) továbbalakítását hajtottuk végre indollal és 7-azaindollal.[7] A reakciók kimenetelét tekintve a naftol váz meghatározónak bizonyult. A **13, 14** származékok előállítását az 5-klór-8-hidroxikinolinnal szubsztituált Mannich bázis indollal vagy 7-azaindollal való reagáltatásával valósítottuk meg. A Mannich bázis amin, illetve aldehid komponenseinek változtatásával teszteltük azok reakció végbemenetelére gyakorolt hatását (3. ábra).



3. ábra

Indollal és azaindollal kapcsolt ciklikus amin származékok tematikus megtervezését hajtottuk végre (4. ábra). Az izokinolin egység rögzítése mellett az indol váz változtatásának hatását teszteltük indol-2-karbonsav, 4-, 5-, 6- és 7-azaindolok alkalmazásával. Új 7-azaindol származékok (**31, 35a, 35b**) előállítását hajtottuk végre mikrohullámú körülmények között ciklikus iminként 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinból és királis ciklikus iminként (4*aR*,8*aR*)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-hexahidrokinoxalin-2(1*H*)-onból kiindulva.[7]



4. ábra

A SZINTETIZÁLT VEGYÜLETEK BIOLÓGIAI VIZSGÁLATA

A szerkezet-hatás összefüggések értelmezése érdekében a szintetizált vegyületek biológiai aktivitására biológiai szűrővizsgálatok segítségével nyertünk rálátást. A 2-, és 1-naftollal szubsztituált glicin származékok és α-aminosav észterek esetében végzett biológiai mérések az **1, 7, 8** és **9** termékek esetében efflux pumpa gátló aktivitást támasztottak alá *S. aureus* ATCC 25923 törzsön, a **7** és **8** származékok hatásosnak bizonyultak a rezisztens *S. aureus* MRSA ATCC 43300 törzsön. A biaril szerkezet és 5-klór-8-hidroxikinolin váz előnyösnek bizonyult a biológiai hatás kiváltásában (**18**-as származék). A magasabb citotoxikus aktivitás érdekében a kationos centrummal rendelkező morfolin és az 5-klór-8-hidroxikinolin jelenléte kedvező (**3**-as származék). A ciklikus aminokkal kapcsolt indol és azaindol származékok esetében a legszignifikánsabb efflux pumpa gátló aktivitás a 6,7-dihidrotieno[3,2-*c*]piridinnek az indollal kapcsolt származéka esetén volt detektálható *E. coli* AG100 törzsön. A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin és a 7-azaindol reakciója a leghatásosabb biofilmképződést gátló terméket eredményezte. Az indol és a dihidro-*β*-karbolin vagy a dihidrotieno[3,2-*c*]piridin reagáltatása a legmagasabb daganatellenes aktivitással rendelkező C-3-kapcsolt vegyület kialakulásához vezetett. Elektrondús aromás vegyületként a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin és indolváz alkalmazása hatékonynak bizonyult az ABCB1 gátlásában.[7]

ÖSSZEGZÉS

Kutatómunkánk eredményeképpen 2-, illetve 1-naftollal szubsztituált bifunkciós glicin típusú prekurzorok előállítását valósítottuk meg, a prekurzorok stabilizálódását ciklikus iminekkel [4+2] cikloaddícióban vizsgáltuk. Az 5-klór-8-hidroxikinolin Mannich-reakcióban való tesztelését végrehajtottuk. A 2-, illetve 1-naftollal szubsztituált glicin származékok, illetve az 5-klór-8-hidroxikinolin vázelemet tartalmazó Mannich bázis reaktivitását indollal és 7-azaindollal vizsgáltuk. Indollal és azaindollal kapcsolt ciklikus amin származékok tematikus megtervezését hajtottuk végre, elsődleges következtetéseket vontunk le a C-3-kapcsolt indol- és azaindol-származékok szerkezet-hatás összefüggéseit illetően. A munka egészét tekintve, a szerkezet-hatás összefüggések áttekintése érdekében a szintetizált vegyületek antibakteriális és daganatellenes aktivitását elsődleges biológiai szűrőmódszerekkel kívántuk tesztelni.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Szatmári, I.; Fülöp, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4440.

2. Szatmári, I.; Heydenreich, M.; Koch, A.; Fülöp, F.; Kleinpeter, E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7455.

3. Szatmári, I.; Barta, P.; Csámpai, A.; Fülöp, F. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4790.

4. Pillaiyar, T.; Köse, M.; Sylvester, K.; Weighardt, H.; Thimm, D.; Borges, G.; Förster, I.; Kügelgen, I.; Müller, C. E. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3636.

5. Lőrinczi, B.; Simon, P.; Szatmári, I. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 7152.

6. Belasri, K.; Fülöp, F.; Szatmári, I. *Molecules* **2019**, *24*, 3578.

7. Hegedűs, D.; Szemerédi, N.; Spengler, G.; Szatmári, I. *Chem. Rec.* **2025**, *25*, e202500077.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatást a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (OTKA K-138871), az Emberi Erőforrások Minisztériuma, valamint a TKP-2021-EGA-32 számú projekt támogatta.