

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók
sejtosztódásgátló hatású, királis heterociklusok
előállítására**

Király Sándor Balázs

Témavezető: Dr. Kurtán Tibor



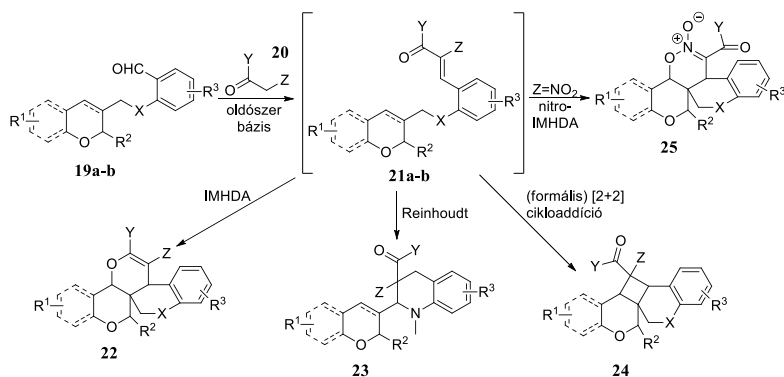
DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2023

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A pirán heterociklus gyakori szerkezeti egység természetes vegyületekben, gyakran valamilyen más heterociklussal és/vagy benzolgyűrűvel kondenzált formában fordul elő. Változatos bioaktivitást mutatnak, de leggyakoribbak a rákellenes hatású származékok. A pirán egységet tartalmazó származékok bioaktivitása indokolja olyan hatékony módszerek kidolgozását, melyekkel komplex szerkezetű, kondenzált heterociklusos pirán-származékok állíthatók elő. Az egyik lehetőség ilyen típusú vegyületek előállítására, ha egy parciálisan telítetlen dihidropirán- vagy 2*H*-kromén-származékon intramolekuláris cikloaddíciós gyűrűzárási reakciót hajtunk végre a kettőskötés részvételével. Ennek ellenére az irodalomban csak elvétve található példa olyan reakcióra, ahol egy 2*H*-kromén vagy dihidropirán-származék dienofilként vesz részt cikloaddíciós reakcióban. Az előállítás hatékonyságát dominó reakciók alkalmazásával javíthatjuk, melyekkel egyszerű kiindulási anyagokból, viszonylag rövid szintézisúton komplex szerkezetek nyerhetők.



1. ábra: Lehetséges dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók pirán egységet tartalmazó szubsztrátokkal.

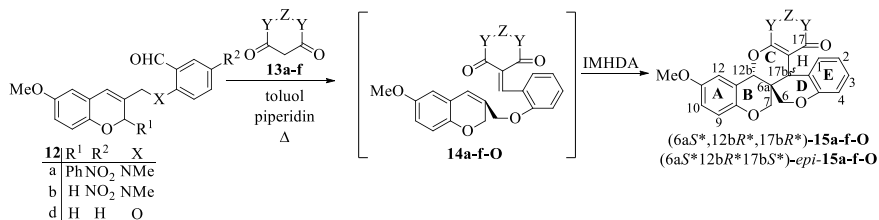
MSc kutatómunkám során már vizsgáltuk 2*H*-kromén-származékok Knoevenagel-intramolekuláris hetero Diels-Alder (IMHDA) reakcióit, ahol egy új, kondenzált heterociklusos gyűrűrendszer alakult ki diasztereoselektíven. Doktori munkám során ezt a reakciót terveztük kiterjeszteni mind a szubsztrát, mind a reagens szerkezetének változtatásával. A szubsztrát (19a-b) oldaláról vizsgálni kívántuk az összekötő láncban lévő heteroatom hatását (X = NMe vagy X = O) és a dienofil konjugációját (2*H*-kromén vagy dihidropirán) és szubsztitúcióját. Vizsgálni kívántuk az aktív metilén reagens (20) elektronszívó csoportjainak (Y és Z) hatását a gyűrűzárási reakció mechanizmusára is (1. ábra).

2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

Kutatómunkánk során a modern szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit, illetve mikrohullámú aktiválást alkalmaztunk. A reakciók követésére és az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg kromatográfiát, az előállított vegyületek tisztítására oszlopkromatográfiát és/vagy kristályosítást használtunk. Az új vegyületeket fizikai állandóik (olvadáspont, retenciós faktor) mérésével jellemeztük, szerkezetüket 1D- és 2D-NMR mérésekkel, infravörös spektroszkópiával, tömegspektrometriás módszerekkel és egykristály röntgendiffrakciós vizsgálatokkal igazoltuk. A vegyületek relatív konfigurációját karakterisztikus NOE effektusai alapján rendeltük hozzá. A molekulák sejtszótódásgátló hatását A2780 (petefészek karcinoma) és WM35 (bőr rák) sejtvonalakon, MTT-tesztel végeztük.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

3.1. Orto-formilfenil-éter egységet tartalmazó 2H-kromén-származékok domino Knoevenagel-intramolekuláris hetero Diels-Alder reakciója gyűrűs 1,3-dikarbonil vegyületekkel három központi 2H-3,4-dihidropirán egységet tartalmazó kondenzált heterociklusokat eredményezett, melyek közül néhány μM -os IC_{50} értéket mutatott in vitro sejtszótódásgátló vizsgálatokban.



2. ábra: 2H-kromén-származékok és gyűrűs aktív metilén reagensek domino Knoevenagel-IMHDA reakciója.

Sorszám	13a-f	Y	Z	Termék	Hozam ^a	15/epi-15 ^b
1	13a	Me	C=O	15a-O	76%	100:0
2	13b	Et	C=S	15b-O	88%	100:0
3	13c	CH ₂	CH ₂	15c-O, epi-15c-O	83%	77:23
4	13d	CH ₂	CH-Ph	15d-O, epi-15d-O	82%	85:15
5	13e	CH ₂	-	15e-O, epi-15e-O	46%	60:40
6	13f ^c	1,2-fenilén ^c		15f-O	42%	100:0

a) izolált hozam b) epimerek aránya izolált hozamok alapján c) 1,3-indándion reagens.

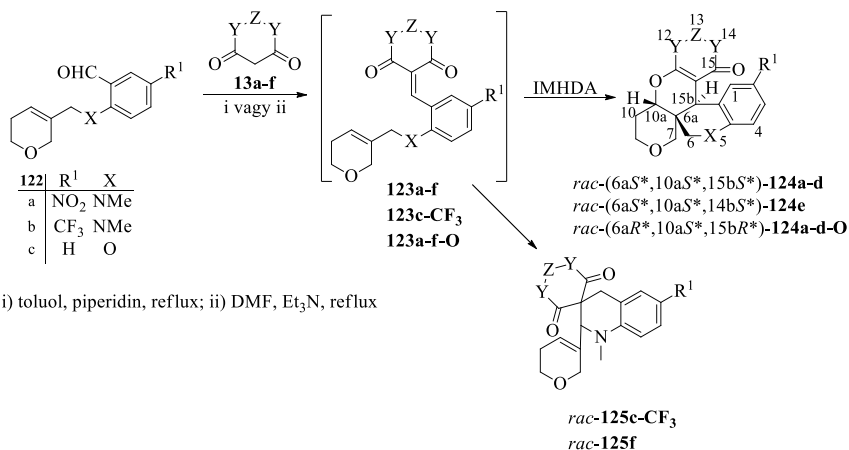
A **12a,b** (o-formilfenil)-amin-származékok gyűrűzárási reakcióit kutatócsoportunkban korábban már vizsgáltuk, ezért a reakció kiterjeszhetőségének vizsgálata, és további analógok

előállítás céljából a **12d** éter-származékot is reagáltattuk a **13a-f** aktív metilénsoportot tartalmazó reagensekkel (2. ábra). A diasztereoselektivitás, a korábbi eredményekkel összhangban, a reagens (**13**) és a kiindulási aldehid (**12**) szerkezetétől egyaránt függött.

A kapott termékek relatív konfigurációját minden esetben a karakterisztikus NOE keresztcúcsaik alapján határoztuk meg, amit megerősítettünk a **15f-O** egykristály röntgendiffrakciós szerkezetéből meghatározott relatív konfigurációval. **12b** és **13e** reakciója esetén DFT számolással igazoltuk, hogy energetikailag mindkét izolált diasztereomer keletkezése lehetséges, és a főtermék az alacsonyabb relatív energiájú. A termékek közül több alacsony μM -os sejtostódásgátló hatást mutatott, és legaktívabbnak a **15a-O** vegyület mutatkozott. Az A2780 és WM35 sejtvonalakon 1,62, illetve 6,29 μM -os IC_{50} értéket határoztunk meg rá.

3.2. A domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciókat kiterjesztettük 5,6-dihidro-2H-pirán-származékokra, ahol a hetero-Diels-Alder gyűrűzárási mechanizmus mellett két esetben Reinhoudt reakciót is észleltünk.

A dienofil szén-szén kettős kötéssel konjugált „A” benzolgyűrű hatását az analóg **122a-c** dihidropirán-származékok gyűrűzárási reakcióival terveztük vizsgálni. Az (o-formilaril)-amin (**122a-b**) és -éter (**122c**) származékok egyaránt csökkent reaktivitást mutattak a dominó reakcióban a megfelelő 2H-kroménekhez (**12a-d**) képest. Ezt jól mutatja, hogy a **122a** és **13f** indán-1,3-dion reakciójában a Reinhoudt-mechanizmusú gyűrűzárási útvonal volt kedvezményezett az IMHDA reakcióval szemben, amit 2H-kromén-származékoknál egyik esetben sem tapasztaltunk (12. sor). A két reakciómechanizmus versengése a szubsztitúciós mintázattal hangolható, a **122a** és **13c** reakciójában csak a **124c** IMHDA-termék keletkezett, a **122b** trifluorometil-analóg reakciójában viszont a **124c-CF₃** termék mellett izolálni tudtuk a Reinhoudt-reakcióban keletkező **125c-CF₃-t** is (7-8. sor). A **122c** oxigén analógok csak erősebb körülmények között, DMF-ben refluxáltatva vettek részt gyűrűzárási reakcióban, a megfelelő aminszármazékoknál rendre alacsonyabb hozamokkal (7. és 9. sor), míg toluolban refluxáltatva csak a **123-O** Knoevenagel intermedierek voltak izolálhatóak. A gyűrűzárási reakciók minden esetben teljes diasztereoselektivitással mentek végbe, a keletkező termékek relatív konfigurációja megegyezik az analóg 2H-kromén-származékokra meghatározott konfigurációval. Az így előállított származékok közül a **124d** mutatta a legjobb sejtostódásgátló hatást, 3,15 és 2,99 μM -os IC_{50} értéket határoztunk meg a két sejtvonalra (A2780 és WM35).



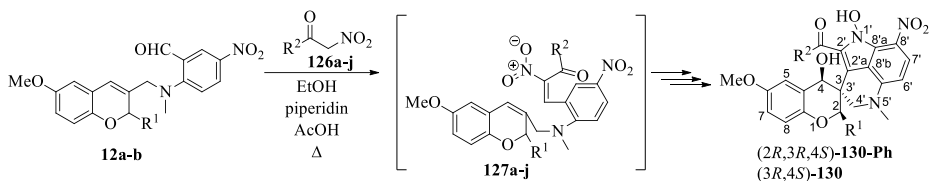
3. ábra: 5,6-dihidropirán-származékok (**122a-c**) és gyűrűs aktív metilén reagensok (**13a-f**) domino Knoevenagel-IMHDA és Knoevenagel-Reinhoudt reakciói

Sorszám	122a-c	13a-f	Y	Z	Termék	Hozam ^a
7	122a	13c	CH ₂	CH ₂	124c	82%
8	122b	13c	CH ₂	CH ₂	124c-CF ₃	48%
					125c-CF ₃	30%
9	122c	13c	CH ₂	CH ₂	124c-O	18%
10	122a	13d	CH ₂	CH-Ph	124d	89%
11	122c	13d	CH ₂	CH-Ph	124d-O	19%
12	122a	13f ^b	1,2-fenilén ^b		123f→125f ^c	53%
13	122c	13f ^b	1,2-fenilén ^b		123f-O	88%

a) izolált hozam, b) 13f: 1,3-indándion reagens, c) MW, 150°C, toluol.

3.3. Dominó Knoevenagel-nitro-IMHDA-gyűrűfelnyílás-SEAr reakciót dolgoztunk ki nitroecetsav- és nitroacetamid-származékokkal kondenzált hidroxiindol-származékok előállítására és javaslatot tettünk a mechanizmusára.

Nyílt láncú reagensok esetén a reakciókat etanolban, piperidin/ecetsav pufferrel végeztük a csökkent reaktivitás miatt. Ha a reagens tartalmazott nitrocsoportot, a **127** intermedierekben két heterodién, egy α,β-telítetlen karbonil illetve nitro alegység is megtalálható. A reakcióban a korábbi mechanizmusok alapján várt egyik gyűrűzárt terméket sem tudtuk izolálni. Helyettük a **130a-j** kondenzált hidroxiindol-származékokat kaptuk (4. ábra). A termékek szerkezetét HSQC, ¹³C-HMBC és egy esetben ¹⁵N-HMBC mérésekkel és ¹³C-NMR DFT számolással is igazoltuk.



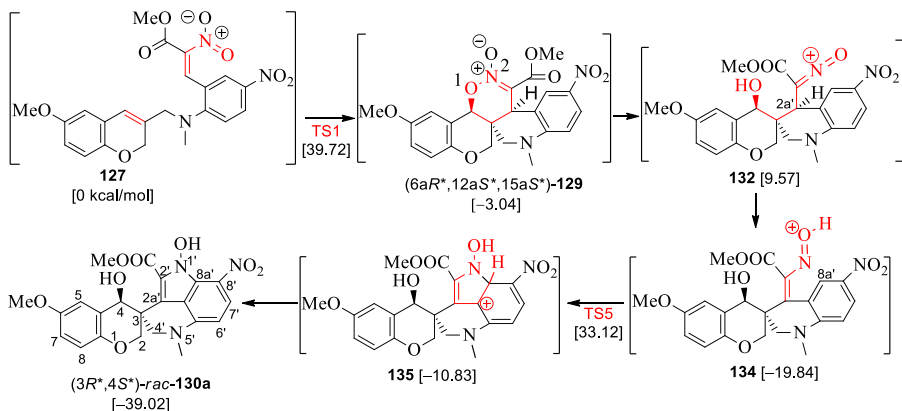
4. ábra: 2H-kromén-származékok és nitrovegyületek dominó Knoevenagel-nitro-IMHDA-gyűrűfelnyílás-
S_EAr reakciója

Sorszám	12a-b	126a-i	R ²	Termék (hozam) ^a
14	12b	126a	OMe	130a ^b (55%)
15	12b	126b	Ph	130b ^{b,c} (70%)
16	(rac)-12a	126a	OMe	130a-Ph ^d (49%)
17	(rac)-12a	126b	Ph	130b-Ph ^d (34%)
18	12b	126c	NH ₂	130c ^b (65%)
19	12b	126d	1-pirrolidinil	130d ^b (74%)
20	12b	126e	1-piperidinil	130e ^b (58%)
21	12b	126f	1-morfolinil	130f ^b (91%)
22	12b	(S)-126g		(3R,4S,3''S)-130g (3S,4R,3''S)-dia-130g (68%)
23	12b	(R)-126g		(3R,4S,3''R)-130g (3S,4R,3''R)-dia-130g (36%)
24	12b	(S)-126i		(3R,4S,3''S)-130i (3S,4R,3''S)-dia-130i (40%)
25	12b	(R)-126i		(3R,4S,3''R)-130i (3S,4R,3''R)-dia-130i (54%)

a) izolált hozam b) (3R*,4S*) diasztereomer racém formában c) ¹H-NMR jelduplikáció 54:46 arányban az acilcsoport rotációja miatt d) (2R*,3S*,4S*) diasztereomer racém formában.

A reakció mechanizmusára irodalmi analógiák alapján javaslatot tettünk, melyet DFT mechanizmus számításokkal alátámasztottunk. Ezek alapján a Knoevenagel-kondenzáció után végbemegy a nitro-Diels-Alder-reakció, majd az így kapott nitron-származék (**129**) gyűrűs oxigénje (O-1) protonálódik, ami a N-2–O-1 kötés spontán felhasadását eredményezi. Az aromás elektrofil szubsztitúció a számolások alapján csak a C-2a' deprotonálása és a nitrozócsoport oxigénjének protonálódása után (**132**→**133**) valósulhat meg, majd rearomatizációval kialakul a **130a-i** pentacyklusos hidroxiindol-származék (5. ábra). A nitrocsoport gyűrűzárása a Cadogan reakcióval mutat hasonlóságot, de az oxigén eltávolítása itt a nitro-IMHDA-gyűrűfelnyílás

lépésben valósul meg, és a nitrogén az aromás gyűrűn hajt végre gyűrűzárást, és nem a szén-szén kettőskötésen. A számítások azt is igazolták, hogy a reakció hajtóereje a dominó-szekvencia során felszabaduló energia: a **130a** termék ~ 39 kcal mol⁻¹-al alacsonyabb energiájú a **127a** Knoevenagel intermediernél. A soklépéses dominó-szekvencia egy új, enyhe körülmények között végrehajtható eljárás nitrovegyületek hidroxindol-származékokká alakítására. A kapott spirociklusos gyűrűrendszer új alapvázlat képvisel, és az előállított származékok közül több alacsony μ M-os sejtosztódásgátló aktivitást mutatott. Legaktívabbnak a **130i** származék bizonyult, az A2780, illetve WM35 sejtvonalakon 3,96 és 2,28 μ M-os IC₅₀ értéket adott.

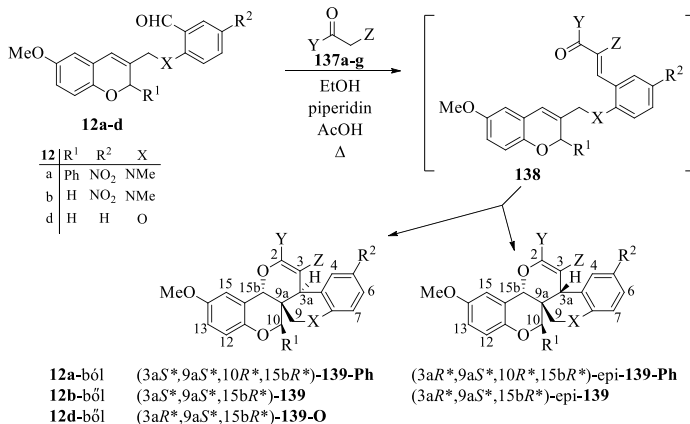


5. ábra: (3R*,4S*)-rac-130a keletkezésének javasolt mechanizmusa (ΔG_{rel} energiák kcal mol⁻¹-ban).

3.4. Dominó Knoevenagel-IMHDA reakciókat hajtottunk végre nyílt láncú aktív metilén reagensekkel új alapvázú, pentaciklusos O- és O,N-heterociklusok előállítására.

Ha a reagens nem tartalmaz nitrocsoportot, akkor a gyűrűs reagensekhez hasonlóan az α,β -telítetlen karbonil egység vesz részt heterodiénként a gyűrűzárási reakcióban (6. ábra). Acetecetészter (**137a**) és **12a** reakciójában diasztereoszелеktivén egy (22. sor), **12b**-vel viszont két epimer keletkezett, alacsony szelektivitással (23. sor), de mindkét esetben kemoszелеktivén a keton karbonilcsoportja vett részt. 4'-Klóracetecetaniliddel (**137b**) mindkét esetben diasztereoeegységes terméket kaptunk, viszont meglepő módon az amid karbonil vett részt a gyűrűzárási reakcióban (24-25. sor). Ennek oka, hogy az amid N-H kötés és a keton karbonil oxigénje között kialakuló intramolekuláris hidrogénkötés miatt a keton *s-transz* konformációban van, így az nem vehet részt a gyűrűzárási reakcióban. Hasonló nyílt láncú amidokkal hetero Diels-Alder reakció az irodalomban nem ismert. Benzoil-acetonitrillel (**137d**) érdekes szelektivitást

tapasztaltunk: **12b** reakciójában ~1:1 arányú epimer keveréket izoláltunk (27. sor), **12a** és **12d** pedig diasztereoegységes terméket eredményezett, de a két termék relatív konfigurációja nem egyezett meg. **139d-O** a korábbi reakciókban főtermékként kapott diasztereomerekkel (3a-H/C-9 *transz*) (28. sor), **139d-Ph** viszont a másik, eddig csak minor diasztereomerként izolált termékekkel volt azonos relatív konfigurációjú (3a-H/C-9 *cisz*) (26. sor). Az észter-származékok (**137e**) hasonló szubsztrátfüggést mutatott, de a szelektivitás ellentétes volt; **139e-Ph** epimer keverék (29. sor), **139e** pedig diasztereoegységes volt (30. sor).

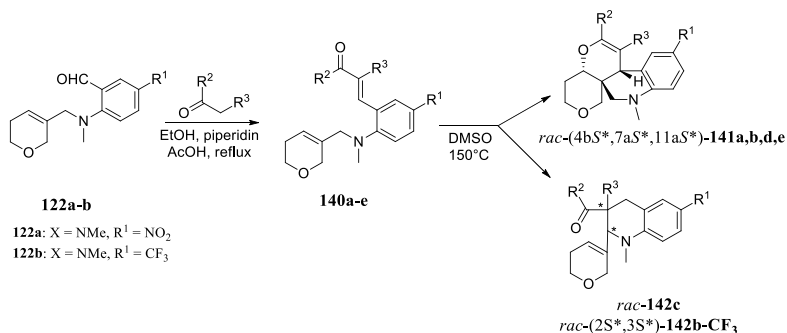


6. ábra: 2H-kromén-származékok és nyílt láncú aktív metilén reagensek dominó Knoevenagel-IMHDA reakciója.

Sorszám	12a-d	137a-e	Y	Z	Termék (hozam) ^a	139/epi-139 ^b
22	(rac)-12a	137a	CH ₃	COOMe	139a-Ph (67%)	100:0
23	12b	137a	CH ₃	COOMe	139a, epi-139a (30%)	64:36 ^c
24	(rac)-12a	137b		Ac	139b-Ph (52%)	100:0
25	12b	137b		Ac	139b (47%)	100:0
26	(rac)-12a	137d	Ph	CN	epi-139d-Ph (77%)	0:100
27	12b	137d	Ph	CN	139d, epi-139d (92%)	51:49 ^c
28	12d	137d	Ph	CN	139d-O (53%)	100:0
29	(rac)-12a	137e	OEt	CN	139e-Ph, epi-139e-Ph (63%)	51:49 ^c
30	12b	137e	OEt	CN	139e (88%)	100:0

a) izolált hozam b) epimerek aránya izolált hozamok alapján c) keverékként izolálva, arány NMR alapján.

A gyűrűzárási reakciókat elvégeztük a **122a-b** pirán-származékokkal is, a csökkent reakciókészség ebben az esetben is megmutatkozott, és a korábban alkalmazott körülmények között csak egy esetben ment végbe gyűrűzáras, míg a többi reagensnél a **140a-e** Knoevenagel intermediert izoláltuk. A gyűrűzárási reakciókat oldószer váltással tudtuk végrehajtani, és a gyűrűs reagenszekhez hasonlóan itt is lejátszódhat a Reinhoudt-reakció az IMHDA reakció mellett, de minden termék teljes diasztereoszелеktivitással keletkezett (7. ábra). Acetecetéssterrel a 2*H*-kromén-származékokhoz hasonlóan, a keton karbonilcsoport vett részt az IMHDA reakcióban (31. sor). Malonészterrel az észter karbonilcsoport alacsonyabb reaktivitása miatt Reinhoudt-reakció ment végbe (34. sor). A **140b** és **140b-CF₃** amidszármazékok esetén, a benzaldehid rész szubsztitúciójától függően szelektíven IMHDA (**141b**) illetve Reinhoudt (**142b-CF₃**) reakció játszódott le, azonos körülmények között (32-33. sor). A relatív konfigurációt **142b-CF₃** esetén is NOE effektusok alapján rendeltük hozzá, a dihidropirán- és az acetil egység *transz*-diaxiális, ami (2*S**,3*S**) relatív konfigurációnak felel meg.



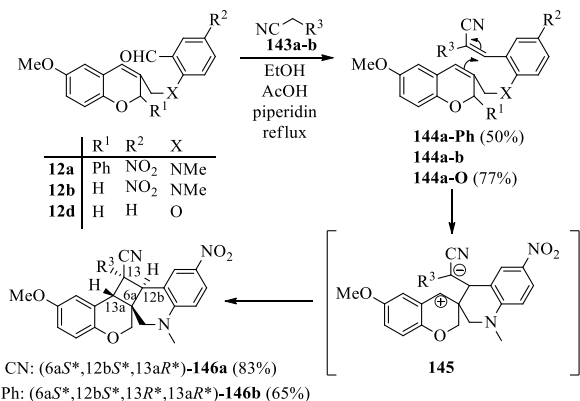
7. ábra: Dihidropirán-származékok és nyílt láncú aktív metilén reagensok Knoevenagel-gyűrűzárási reakciói

Sorszám	122a-b	137a-e	R ²	R ³	Termék	Hozam ^a
31	122a	137a	CH ₃	COOMe	141a	55%
32	122a	137b		Ac	141b	41%
33	122b	137b		Ac	142b-CF₃	40%
34	122a	137c	OEt	COOEt	142c	50% ^b
35	122a	137d	Ph	CN	141d	84%
36	122a	137e	OEt	CN	141e	25%

a) összhozam a két lépésre, b) a gyűrűzárási reakciót 100°C-on végeztük.

A kondenzált heterociklusos termékek ebben az esetben is mutattak ígéretes sejtosztódásgátló aktivitást, mind a 2H-kromén- (**139**) és a dihidropirán-származékok (**141**) esetén. Legaktívabbnak mindkét esetben a **139e**, illetve a **141e** nitril-származékok mutatkoztak, előbbi esetén 4,48 és 9,57, utóbbinál pedig 3,17 és 30,7 μM -os IC_{50} értékeket határoztunk meg a két sejtvonalra (A2780 és WM35).

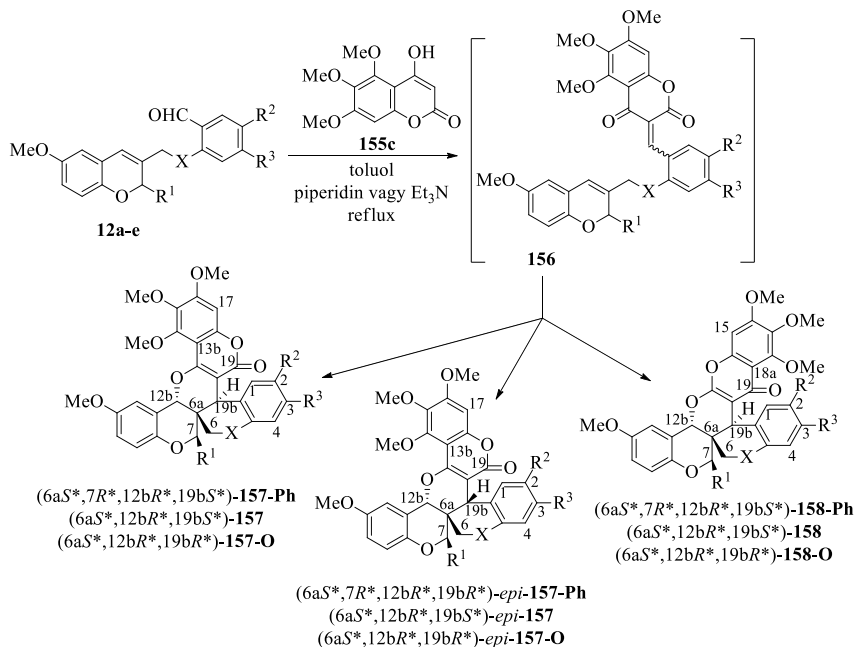
3.5. Kondenzált ciklobután-származékokat állítottunk elő dominó Knoevenagel-formális [2+2]-cikloaddíciós reakcióban karbonilcsoportot nem tartalmazó aktív metilén reagensekkel.



8. ábra: Kondenzált ciklobután-származékok keletkezése kétlépéses, formális [2+2] cikloaddícióval.

Ha az aktív metilén reagens nem tartalmaz a hetero Diels-Alder reakcióhoz megfelelő diént (α,β -telítetlen nitro vagy karbonil), akkor a kondenzációt követően egy kétlépéses, formális [2+2] cikloaddíciós reakció megy végbe, ikerionos közti-terméken (**145**) keresztül. Gyűrűzárási reakció csak a **12b** szubsztrát esetén ment végbe, **12a** illetve **12d** reakcióiban a Knoevenagel termékeket (**144a-Ph** és **144a-O**) izoláltuk, melyek erősebb reakciókörülmények között sem adták a várt termékeket. A **12b** gyűrűzárási reakcióiban kapott, ciklobutánnal kondenzált heterociklusos gyűrűrendszer új, az irodalomban eddig nem ismert alapváz. A gyűrűzárási lépésben kialakuló három, illetve négy szomszédos kiralitáscentrum diasztereoselektíven épül ki (8. ábra). A relatív konfigurációt NOE effektusok alapján, valamint **146a** egykristály röntgendiffrakciós szerkezetéből határoztuk meg. A **146a** származék a A2780 és WM35 sejtvonalon 5,98 és 23,7 μM -os IC_{50} értéket mutatott a sejtosztódásgátló hatás vizsgálatokban.

3.6. 4-Hidroxikumarin-származékokkal dominó Knoevenagel-IMHDA reakciókat hajtottam végre, és vizsgáltam a gyűrűzárási lépés kemo- és diasztereoszelektivitását.



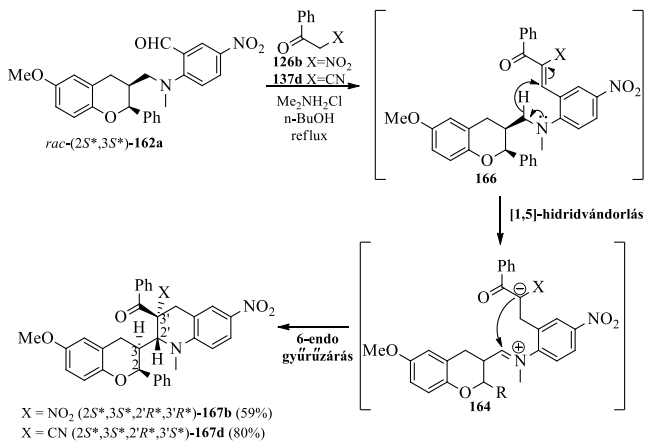
9. ábra: 2H-kromén-származékok (**12a-e**) és 4-hidroxikumarin-származék (**155c**) dominó Knoevenagel IMHDA reakciója

Sorszám	12	R ¹	R ²	R ³	X	Termék (hozam) ^b
37	<i>rac</i> - 12a	Ph	NO ₂	H	NMe	157c-Ph (19%) <i>epi</i> - 157c-Ph (10%)
38 ^a	<i>rac</i> - 12a	Ph	NO ₂	H	NMe	157c-Ph (12%) <i>epi</i> - 157c-Ph (34%)
39	12b	H	NO ₂	H	NMe	157c (49%) 158c (25%) <i>epi</i> - 157c (16%)
40 ^a	12b	H	NO ₂	H	NMe	157c (21%) 158c (13%) <i>epi</i> - 157c (10%)
41	12c	H	H	CF ₃	NMe	157c-CF₃ (42%)
42	12e	H	H	H	NMe	157c-H (32%)
43	12d	H	H	H	O	157c-O (34%) 158c-O (12%) <i>epi</i> - 157c-O (13%)

a) a reakciót szobahőmérsékleten végeztük. b) izolált hozam.

4-Hidroxikumarin és analóg gyűrűs 1,3-dikarbonil-származékok reakciójában a **156** Knoevenagel intermediér két eltérő heterodién egységet tartalmaz, és a nyílt láncú analógokkal ellentétben itt nem minden esetben teljes kemoszelektivitással megy végbe a gyűrűzárási lépés. Az IMHDA reakcióban elméletileg négy különböző termék keletkezhet a két diasztereomer és két regioizomer pár miatt. A reakciókban azonban minden esetben maximum három izomer keletkezését tapasztaltuk. Mind a kemo-, és diasztereoselektivitás egyaránt függ az alkalmazott reagenstől és a kiindulási aldehid szubsztitúciójától (9. ábra). Néhány esetben megvizsgáltuk a hőmérséklet hatását a szelektivitásra, és minden esetben azt tapasztaltuk, hogy a kemoszelektivitásra nincs hatása a hőmérsékletnek. A diasztereoselektivitás a *rac*-**12a** esetében jelentősen megváltozott (35-36. sor), míg a **12b** esetében azonos volt (37-38. sor) a két vizsgált hőmérsékleten. Elvégeztük a gyűrűzárási reakciókat a **122a** dihidropirán-származékkal is, és ebben az esetben a korábbi tapasztalatoknak megfelelően a gyűrűzárási reakciók teljes kemo- és diasztereoselektivitással játszódtak le, és minden esetben egyetlen termék keletkezését tapasztaltuk.

3.7. Kromán egységet tartalmazó szubsztrátot állítottunk elő a dominó reakciókhoz, amivel a kettőskötés hiányában dominó Knoevenagel-Reinhoudt-reakciókat hajtottam végre, olyan termékek előállítására, melyekben a kromán és a tetrahidrokinolin egységek egy C-3-C-2' szigma kötéssel kapcsolódnak össze.



10. ábra: Dominó Knoevenagel-[1,5]-hidridvándorlás-6-endo gyűrűzáras reakció kromán-származékkal.

2H-kromén-származékok reakciójában egy esetben sem tapasztaltuk a Reinhoudt-reakciók versengését az IMHDA (vagy formális [2+2]-cikloaddíciós) reakcióval. Annak igazolására, hogy

a reakció ebben az esetben is lehetséges, előállítottuk a dienofil kettőskötést nem tartalmazó *rac*-**162a** kromán-származékot, és megvizsgáltuk dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakcióit a korábban alkalmazott aktív metilénsoportot tartalmazó reagensekkel. A kondenzációs lépés után cikloadíciós reakció nem játszódhat le, ezért a várakozásnak megfelelően végbement az [1,5]-hidridvándorlás, majd az ikerionos köztermékből (**164**) 6-endo gyűrűzárással kialakult a tetrahidrokinolin váz teljes diasztereoselektivitással. A szelektivitásért a kromán 2-es helyzetű szubsztituense felelős, mert ennek hiányában nagyon alacsony szelektivitással egy diasztereomer pár keletkezik a domino reakcióban.

4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

Munkánk során felderítettük *2H*-kromén- és 5,6-dihidro-*2H*-pirán-származékok dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakcióit, melyre az irodalomban csak néhány példa ismert. Négy különböző gyűrűzárási mechanizmust azonosítottunk, melyek révén négy különböző kondenzált, illetve spirociklusos gyűrűrendszert tartalmazó sorozat állítható elő. Ezek közül három új szerkezeti egységet képvisel. A reakciók kiterjeszthetőségét megvizsgáltuk a reagensek és a kiindulási anyagok szerkezetének függvényében is, és azonosítottunk azokat a szerkezeti egységeket, melyek az egyes gyűrűzárási mechanizmusokhoz szükségesek. A nitrovegyületeknél felderített, többlépéses dominó reakciósor egy új mechanizmust képvisel, mely lehetőséget ad hidroxiindol-származékok előállítására.

Az előállított több mint száz vegyület közül több alacsony μM -os sejtosztódásgátló hatást mutatott humán rákos sejtvonalakon. A szubsztitúciós mintázat változtatásával a későbbiekben jobb aktivitású és/vagy szelektivitású származékok állíthatóak elő.



Nyilvántartási szám: DEENK/70/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Király Sándor Balázs
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10056728

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

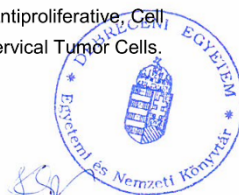
Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Király, S. B.**, Tóth, L., Kovács, T., Bényei, A., Lisztes, E., Tóth, I. B., Bíró, T., Kiss-Szikszai, A., Kövér, K. E., Mándi, A., Kurtán, T.: Multifaceted Domino Knoevenagel-Cyclization Reactions; Four Movements for 2H-Chromenes and Chromans.
Adv. Synth. Catal. "Accepted by Publisher" (-), 1-18, 2023. ISSN: 1615-4150.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.202300083>
IF: 5.981 (2021)
2. **Király, S. B.**, Bényei, A., Lisztes, E., Bíró, T., Tóth, I. B., Kurtán, T.: Knoevenagel-Cyclization Cascade Reactions of Substituted 5,6-Dihydro-2H-Pyran Derivatives.
Eur. J. Org. Chem. 2021 (45), 6161-6170, 2021. ISSN: 1434-193X.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.202101277>
IF: 3.261

További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (9)

3. Vasas, A., Lajter, I., Kúsz, N., **Király, S. B.**, Kovács, T., Kurtán, T., Bózsity, N., Nagy, N., Schelz, Z., Zupkó, I., Krupitza, G., Frisch, R., Mándi, A., Hohmann, J.: Isolation, Structure Determination of Sesquiterpenes from *Neurolaena lobata* and Their Antiproliferative, Cell Cycle Arrest-Inducing and Anti-Invasive Properties against Human Cervical Tumor Cells.
Pharmaceutics. 13 (12), 1-25, 2021. EISSN: 1999-4923.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13122088>
IF: 6.525





4. Yang, S. Q., Mándi, A., Li, X. M., Liu, H., Li, X., **Király, S. B.**, Kurtán, T., Wang, B. G.: Separation and configurational assignment of stereoisomeric phenalenones from the marine mangrove-derived fungus *Penicillium herquei* MA-370.
Bioorganic Chem. 106, 1-9, 2021. ISSN: 0045-2068.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104477>
IF: 5.307
5. Tran-Cong, N. M., Mándi, A., **Király, S. B.**, Kurtán, T., Lin, W. H., Liu, Z., Proksch, P.: Furoic acid derivatives from the endophytic fungus *Coniothyrium* sp.
Chirality. 32 (5), 605-610, 2020. ISSN: 0899-0042.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/chir.23209>
IF: 2.437
6. Murillo, E., Agócs, A., Nagy, V., **Király, S. B.**, Kurtán, T., Toribio, E. M., Lakey-Beitia, J., Deli, J.: Isolation and identification of sapotexanthin 5,6-epoxide and 5,8-epoxide from red mamey (*Pouteria sapota*).
Chirality. 32 (5), 579-587, 2020. ISSN: 0899-0042.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/chir.23206>
IF: 2.437
7. Linzembold, I., Czett, D., Böddi, K., Kurtán, T., **Király, S. B.**, Gulyás-Fekete, G., Takátsy, A., Lóránd, T., Deli, J., Agócs, A., Nagy, V.: Study on the Synthesis, Antioxidant Properties, and Self-Assembly of Carotenoid-Flavonoid Conjugates.
Molecules. 25 (3), 1-21, 2020. ISSN: 1420-3049.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25030636>
IF: 4.411
8. Ferenczi, R., Illyés, T. Z., **Király, S. B.**, Hoffka, G., Szilágyi, L., Mándi, A., Antus, S., Kurtán, T.: Evaluation of Different Synthetic Routes to (2R,3R)-3-Hydroxymethyl-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-Benzodioxane-6-Carbaldehyde.
Curr. Org. Chem. 23 (26), 2960-2968, 2019. ISSN: 1385-2728.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1385272823666191212113407>
IF: 1.933
9. Szabó, E. K., Kyriakis, E., Psarra, A. M. G., Karra, A. G., Sipos, Á., Docsa, T., Stravodimos, G. A., Katsidou, E., Skamnaki, V. T., Liggri, P. G. V., Zographos, S. E., Mándi, A., **Király, S. B.**, Kurtán, T., Leonidas, D. D., Somsák, L.: Glucopyranosylidene-spiro-imidazolinones, a New Ring System: Synthesis and Evaluation as Glycogen Phosphorylase Inhibitors by Enzyme Kinetics and X-ray Crystallography.
J. Med. Chem. 62 (13), 6116-6136, 2019. ISSN: 0022-2623.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00356>
IF: 6.205





10. Sharma, R., Demény, M. Á., Ambrus, V. A., **Király, S. B.**, Kurtán, T., Gatti-Lafranconi, P., Fuxreiter, M.: Specific and fuzzy interactions cooperate in modulating protein half-life. *J. Mol. Biol.* 431 (8), 1700-1707, 2019. ISSN: 0022-2836.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.006>
IF: 4.76
11. Ancheeva, E., Mándi, A., **Király, S. B.**, Kurtán, T., Hartmann, R., Akone, S. H., Weber, H., Daletos, G., Proksch, P.: Chaetolines A and B, Pyrano[3,2-f]isoquinoline Alkaloids from Cultivation of *Chaetomium* sp. in the Presence of Autoclaved *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Nat. Prod.* 81 (11), 2392-2398, 2018. ISSN: 0163-3864.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00373>
IF: 4.257

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 47,514

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
9,242**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.03.07.



5. Publikációs jegyzék

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények

1. Király, Sándor Balázs; Bényei, Attila; Lisztes, Erika; Bíró, Tamás; Tóth, Balázs István; Kurtán, Tibor: Knoevenagel-Cyclization Cascade Reactions of Substituted 5,6-Dihydro-2H-Pyran Derivatives; *Eur. J. Org. Chem.*; **2021**, 45 pp. 6161-6170. IF: 3,021.
2. Király, Sándor Balázs; Tóth, László; Kovács, Tibor; Bényei, Attila; Lisztes, Erika; Tóth, István Balázs; Bíró, Tamás; Kiss-Szikszai, Attila; Kövér, E. Katalin; Mándi, Attila; Kurtán, Tibor; Multifaceted Domino Knoevenagel-Cyclization Reactions; Four Movements for 2H-Chromenes and Chromans, *Adv. Synth. Catal.*; **2023**, közlésre elfogadva, doi: 10.1002/adsc.202300083. IF: 5,981.

Közlemények egyéb témakörben

1. Vasas, Andrea; Lajter, Ildikó; Kúsz, Norbert; Király, Sándor Balázs; Kovács, Tibor; Kurtán, Tibor; Bózsity, Noémi; Nagy, Nikolett; Schelz, Zsuzsanna; Zupkó, István; Krupitza, Georg; Frisch, Richard; Mándi, Attila; Hohmann, Judit: Isolation, Structure Determination of Sesquiterpenes from *Neurolaena lobata* and Their Antiproliferative, Cell Cycle Arrest-Inducing and Anti-Invasive Properties against Human Cervical Tumor Cells; *Pharmaceutics*, **2021**, 13(12), 2088. IF: 6.525.
2. Yang, Sui-Qun; Mándi, Attila; Li, Xiao-Ming; Liu, Hui; Li, Xin; Balázs Király, Sándor; Kurtán, Tibor; Wang, Bin-Gui: Separation and configurational assignment of stereoisomeric phenalenones from the marine mangrove-derived fungus *Penicillium herquei* MA-370; *Bioorg. Chem.*; **2021**; 106; pp. 104477. IF: 5,275.
3. Línzembold, Ildikó; Czett, Dalma; Böddi, Katalin; Kurtán, Tibor; Király, Sándor Balázs; Gulyás-Fekete, Gergely; Takátsy, Anikó; Lóránd, Tamás; Deli, József; Agócs, Attila; Nagy, Veronika: Study on the Synthesis, Antioxidant Properties, and Self-Assembly of Carotenoid-Flavonoid Conjugates; *Molecules*; **2020**; 25(3); pp. 1-21. IF: 4,412.
4. Murillo, Enrique; Agócs, Attila; Nagy, Veronika; Király, Sándor Balázs; Kurtán, Tibor; Toribio, Eunice Molinar; Lakey-Beitia, Johant; Deli, József: Isolation and identification of sapotexanthin 5,6-epoxide and 5,8-epoxide from red mamey (*Pouteria sapota*); *Chirality*; **2020**; 32(5); pp. 579-587. IF: 2,437.
5. Tran-Cong, Nam Michael; Mándi, Attila; Király, Sándor Balázs; Kurtán, Tibor; Lin, Wenhan; Liu, Zhen; Proksch, Peter: Furoic acid derivatives from the endophytic fungus *Coniothyrium* sp. *Chirality*, **2020**; 32, pp. 620–625. IF: 2,437.
6. Ferenczi, Renata Kertine; Illyes, Tunde-Zita; Kiraly, Sandor Balazs; Hoffka, Gyula; Szilagyi, Laszlo; Mandi, Attila; Antus, Sandor; Kurtan, Tibor: Evaluation of Different Synthetic Routes to (2R,3R)-3-Hydroxymethyl-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4-Benzodioxane-6 - Carbaldehyde; *Curr. Org. Chem.*; **2019**, 23(26); pp. 2960-2968. IF: 1,933.
7. Sharma, Rashmi; Demény, Máté; Ambrus, Viktor; Király, Sándor Balázs; Kurtán, Tibor; Gatti-Lafranconi, Pietro; Fuxreiter, Monika: Specific and Fuzzy Interactions Cooperate in Modulating Protein Half-Life; *J. Mol. Biol.*; **2019**; 431(8); pp. 1700-1707. IF: 4,760.

8. Szabó, Katalin E; Kyriakis, Efthimios; Psarra, Anna-Maria G.; Karra, Aikaterini G.; Sipos, Ádám; Docsa, Tibor; Stravodimos, George A.; Katsidou, Elisabeth; Skamnaki, Vassiliki T.; Liggri, Panagiota G. V.; Zographos, Spyros E.; Mándi, Attila; Király, Sándor Balázs; Kurtán, Tibor; Leonidas, Demetres D.; Somsák, László: Glucopyranosylidene-spiro-imidazolinones, a New Ring System: Synthesis and Evaluation as Glycogen Phosphorylase Inhibitors by Enzyme Kinetics and X-ray Crystallography; *J. Med. Chem.*, **2019**, 62(13), pp. 6116-6136. IF: 6,205.
9. Ancheeva, Elena; Mándi, Attila; Király, Sándor B.; Kurtán, Tibor; Hartmann, Rudolf; Akone, Sergi H.; Weber, Horst; Daletos, Georgios; Proksch, Peter: Chaetolines A and B, Pyrano[3,2-f]isoquinoline Alkaloids from Cultivation of *Chaetomium* sp. in the Presence of Autoclaved *Pseudomonas aeruginosa*; *J. Nat. Prod.*, **2018**, 81(11), pp. 2392-2398. IF: 4,257.

Előadások a témában

1. Király Sándor Balázs, Kajtár Mihály, Mándi Attila, Kovács Tibor, Antus Sándor, Kurtán Tibor: 3-Formil-2H-kromén származékok átalakításai. MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. Ülése (Mátrafüred, 2016.04.14-15).
2. Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor: Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók vizsgáltata O,N-heterociklusok előállítására. Tavasz Szél Konferencia (Budapest, 2016.04.15-17).
3. Király Sándor Balázs, Kajtár Mihály, Mándi Attila, Kovács Tibor, Antus Sándor, Kurtán Tibor: 3-Formil-2H-kromén származékok átalakításai. Heterociklusos és Elemorganikus kémiai mb. Ülése (Balatonszemes, 2016.05.18-20).
4. Király Sándor Balázs, Kovács Tibor, Mándi Attila, Kajtár Mihály, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Kondenzált O,N-heterociklusok előállítása domino reakcióval. Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. ülése (Mátrafüred, 2017.04.06-07).
5. Király Sándor Balázs, Kovács Tibor, Mándi Attila, Kajtár Mihály, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Domino gyűrűzárási reakciók O,N-heterociklusok előállítására. Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2017.05.15-17).
6. Király Sándor Balázs, Kajtár Mihály, Kovács Tibor, Mándi Attila, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Domino Knoevenagel reakciók kondenzált O,N-heterociklusok előállítására. Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Szeged, 2017.09.11-12.).
7. Király Sándor Balázs, Antus Sándor, Kovács Tibor, Mándi Attila, Kurtán Tibor: O,N-heterociklusok előállítása domino reakciókkal. Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. ülése (Mátrafüred, 2018.04.12-13).
8. Király Sándor Balázs, Antus Sándor, Kovács Tibor, Mándi Attila, Kurtán Tibor: Királis O,N-heterociklusok előállítása sztereoselektív domino gyűrűzárási reakciókkal. Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2018.06.06-08).
9. Sándor Balázs Király: Domino cyclization reactions for the preparation of condensed O,N-heterocycles. Chemistry towards Biology (Budapest, 2018. 09. 24-27.).
10. Király Sándor Balázs, Kovács Tibor, Mándi Attila, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók 2H-kromén és dihidrokinolin származékokon. Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. ülése (Mátrafüred, 2019.04.11-12).

11. Király Sándor Balázs, Kovács Tibor, Mándi Attila, Antus Sándor, Kurtán Tibor: Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók 2H-kromén és dihidrokinolin származékokon. Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2019.06.03-05).
12. Sándor Balázs Király, Attila Mándi, Tibor Kurtán: Synthesis and stereochemical study of condensed heterocycles. Pan-Balkan Alliance of Natural Products and Drug Discovery Associations (Shanghai, 2019. 09. 24-28.).
13. Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor: Domino iminképzés-gyűrűzárási reakciók vizsgálata primer aminokkal. Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. ülése (Mátrafüred, 2020.10.01-02).
14. Király Sándor Balázs, Kajtár Mihály, Mándi Attila, Kovács Tibor, Kurtán Tibor: Domino gyűrűzárási reakciók új alapvázát képviselő kondenzált heterociklusok előállítására. Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Herceghalom, 2021.09.20-21.).
15. Király Sándor Balázs, Magyar György Péter, Mándi Attila, Kurtán Tibor: Intramolekuláris domino gyűrűzárási reakciók heterocikloalkénekre. Alkaloid- és Flavonoidkémiai mb. ülése (Mátrafüred, 2021.10.07-08).
16. Sándor Balázs Király, Attila Mándi, Tibor Kovács, Mihály Kajtár, Tibor Kurtán: Multi-step domino reactions for the preparation of antiproliferative O,N-heterocycles. Pan-Balkan Alliance of Natural Products and Drug Discovery Associations (Online konferencia, 2021. 11. 01.).
17. Király Sándor Balázs, Mándi Attila, Kurtán Tibor: Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók heterocikloalkénekben. Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2022.05.23-25).
18. Király Sándor Balázs, Mándi Attila, Kurtán Tibor: Domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók heterocikloalkénekben. MKE Vegyészkonferencia (Eger, 2022.06.15-17.).
19. Sándor Balázs Király, Tibor Kurtán: Domino sequences for the preparation of quinoline derivatives with antiproliferative activity. 19th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (Bratislava, 2022.08.22-24.).
20. Király Sándor Balázs, Mándi Attila, Kurtán Tibor: Kondenzált poli-O-heterociklusos származékok szintézise domino reakcióval és spektroszkópai vizsgálatuk. Alkaloid és Flavonoidkémiai munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2022.10.06-07.).
21. Sándor Balázs Király, Szilvia Bösze, Tibor Kurtán: Domino cyclization reactions for the preparation of condensed heterocycles with antiproliferative activity. 12th Joint Meeting on Medicinal Chemistry 2022 (Online konferencia, 2022.11.23-26.).

Posztterek a témában

1. Sándor Balázs Király, Mihály Kajtár, Tibor Kovács, Attila Mándi, Sándor Antus, Tibor Kurtán: Preparation of condensed O,N-heterocycles by domino cyclization reactions. 29th International Symposium on Chirality (Tokió, 2017. 07. 9-12).
2. Sándor Balázs Király, Mihály Kajtár, Tibor Kovács, Attila Mándi, Sándor Antus, Tibor Kurtán: Domino cyclization reactions for the preparation of O,N-heterocycles. XXII International Conference on Organic Synthesis (Firenze, 2018.09.16-21).

3. Sándor Balázs Király, Attila Mándi, Tibor Kurtán: Determination of absolute configuration of synthetic chromane and isochroman derivatives by VCD and ECD. 17th International Conference on Chiroptical Spectroscopy (Pisa, 2019.06.23-27).
4. Sándor Balázs Király, Attila Mándi, Tibor Kurtán: Preparation of condensed chiral O- and O,N-heterocycles in diastereoselective domino reactions. 31st International Symposium on Chirality (Bordeaux, 2019.07.14-17).