

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Dominó gyűrűzárási reakciók új heterociklusos  
alapvázat tartalmazó kondenzált származékok  
sztereoszelektív előállítására**

Kajtár Mihály

Témavezető: Dr. Kurtán Tibor

Ipari konzulens: Dr. Paczal Attila



DEBRECENI EGYETEM

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2024



## 1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

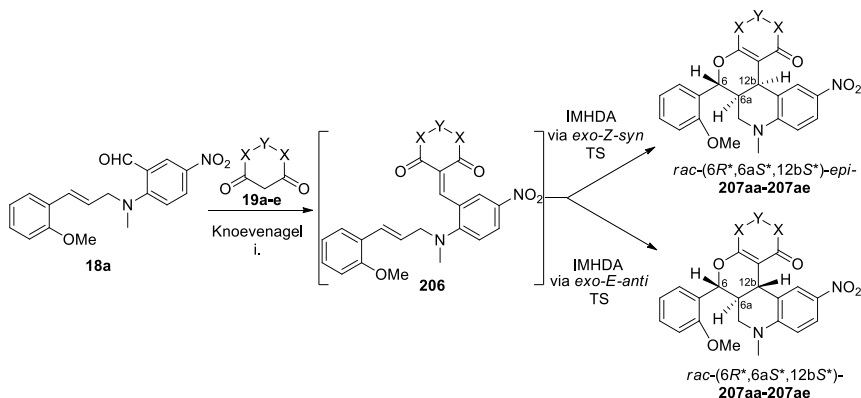
A királis, kondenzált heterociklusok számos természetes vegyületben előforduló szerkezeti elemek, melyek bioaktivitásukat tekintve nagy diverzitást mutatnak. A 3,4-dihidro-2*H*-pirán, furán, tiofén és pirrol szerkezeti elemek önmagukban ritkán fordulnak elő, legtöbbször benzol-kondenzált vagy telített formájukban találhatók meg a természetben. A természetből izolált vegyületek gyakran szolgálhatnak alapként a gyógyszerhatóanyagok fejlesztésénél és tervezésénél. A természetes forrásból izolált vegyületeknél a problémát sok esetben nem csak a gazdaságtalan izolálás jelenti, hanem az is, hogy ezeknek a vegyületeknek a módosítása az izolálást követően jelentős kihívást jelent, valamint bonyolultságuk miatt nem lehetséges. Amennyiben az alapvázon, vagy a szubsztitúciós mintázaton változtatni szeretnénk a hatás javítása érdekében, mindenképpen elő kell állítani a vegyületeket. Kutatócsoportunk évek óta foglalkozik királis, kondenzált *O,N*-heterociklusok dominó reakciókkal történő előállításával és ezen vegyületek sejtosztódásgátló hatásának vizsgálatával.

## 2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A kutatómunka során a modern szerves kémiai félmikro- és mikromódszereket és 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 effektusaik alapján rendeltük hozzá. A molekulák sejtosztódásgátló hatását U87 (agydaganat) és Hep2G (tüdőrák) HL60 (leukémia), A2780 (petefészekrák), HELA (méhnyakrák) és BEL-7402 (májrák) sejtvonalakon, MTT-tesztrel végeztük.

## 3. Az értekezés új tudományos eredményei

**3.1. *N*-arilfahéjamin szubsztrátok és gyűrűs  $\beta$ -dikarbonil reagensek dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciójával előállítottunk hat új királis, kondenzált heterociklusos származékot és optimalizáltuk a reakciókörülményeket.**



1. Táblázat: **18a** és  $\beta$ -dikarbonil vegyületek DK-IMHDA reakciói.

| Sor | <b>19a-e</b> | X               | Y               | Termék                 | Korábbi hozamok (%) | Aktuális hozamok (%) | diasztereomer arány |
|-----|--------------|-----------------|-----------------|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| 1.  | <b>19a</b>   | CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> | <b>207aa/epi-508aa</b> | 51                  | 50                   | 1:1 <sup>a</sup>    |
| 2.  | <b>19b</b>   | CH <sub>2</sub> | -               | <b>207ab/epi-508ab</b> | 13                  | 60                   | 3:1 <sup>a</sup>    |
| 3.  | <b>19c</b>   | NMe             | C=O             | <b>207ac/epi-207ac</b> | 37                  | 69                   | 2:1 <sup>a</sup>    |
| 4.  | <b>19d</b>   | NEt             | C=S             | <b>207ad/epi-207ad</b> | 75                  | 85                   | 2:1 <sup>a</sup>    |
| 5.  | <b>19e</b>   |                 |                 | <b>207ae/epi-207ae</b> | 30                  | 92                   | 3:2 <sup>b</sup>    |

i. piperidin, etanol, szobahőmérséklet. a) (6*R*\*,6*aS*\*,12*bR*\*) és (6*R*\*,6*aS*\*,12*bS*\*) aránya <sup>1</sup>H-NMR mérések alapján b) izolált diasztereomer arány.

A korábbi kutatómunka során vizsgáltuk a **18a** és gyűrűs aktív metilén csoportot tartalmazó reagensek dominó Knoevenagel intramolekuláris hetero-Diels-Alder (DK-IMHDA) reakcióit. A királis, kondenzált heterociklusos célvegyületeket alacsony hozamokkal és diasztereomerek keverékeként kaptuk meg. A doktori kutatómunka során a reakció oldószerét a korábbi toluolról etanolra cseréltük, ezzel segítve a kondenzációs lépést, valamint a korábban alkalmazott reflux hőmérséklet helyett most szobahőmérsékletet használtunk. A reakciók hozama javult, azonban a diasztereoselektivitást sem az oldószer, sem a hőmérséklet változtatása nem befolyásolta.

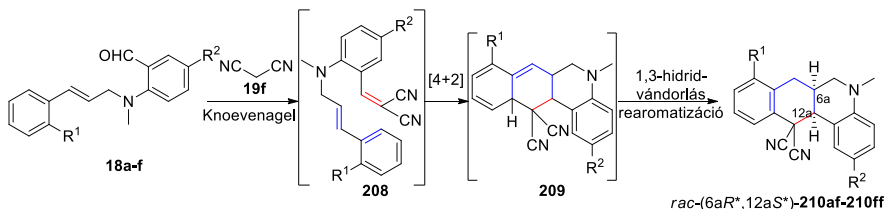
A gyűrűs  $\beta$ -dikarbonil reagensek dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero-Diels-Alder reakcióban alakították ki a **207aa/epi-207aa-207ad/epi-207ad** királis, kondenzált *O,N*-heterociklusokat. A diasztereomerek keverékét kristályosítással izoláltuk, majd oszlopkromatográfiásan kíséreltük meg elválasztani. Ez a módszer a **207ae/epi-207ae** esetben sikeres volt. Az elválasztásokat megnehezítette a termékek rossz oldhatósága, melyet az eluenshez adott 10-50 % diklórmétánnal vagy kloroformmal tudtuk javítani. Ez viszont jelentősen rontotta a diasztereomerek elválását. Két regioizomer termék keletkezésére volt lehetőség a 4-

hidroxi-6-metil-2H-pirán-2-on reagens (**19e**) esetében, azonban csak a **207ae/epi-207ae** vegyületek diasztereomer keverékének keletkezését azonosítottuk. A **207ae/epi-207ae** vegyületek az IMHDA lépésben a keton karbonil csoport részvételével alakultak ki.

Az előállított diasztereomerek relatív konfigurációját a 12b-H és 6a-H protonok háromkötéses csatolási állandói alapján tudtuk megállapítani, valamint amikor az <sup>1</sup>H-NMR spektrumban található jelátfedések nem tették lehetővé a csatolási állandó leolvasását, 2D-NOESY spektrumokból állapítottuk meg a relatív konfigurációt.

### 3.2. Új királis, kondenzált ciklobután és hexahidrobenzo[j]fenantridin származékokat állítottunk elő diasztereoszelektív, versengő dominó Knoevenagel-intramolekuláris sztilir-Diels-Alder és ionos [2+2] cikloaddíciókban.

Kutatómunkánk során a **18a-f** sztirol származékok és malonitril között dominó Knoevenagel intramolekuláris sztilir-Diels-Alder reakciót azonosítottunk, melyben a cikloaddíció során a benzolgyűrű a dién részét képezte. A reakciók hozamának javítása érdekében a korábban alkalmazott toluolt etanolra cseréltük és a forralás helyett szobahőmérsékletet, valamint egy esetben 60°C-ot alkalmaztunk.



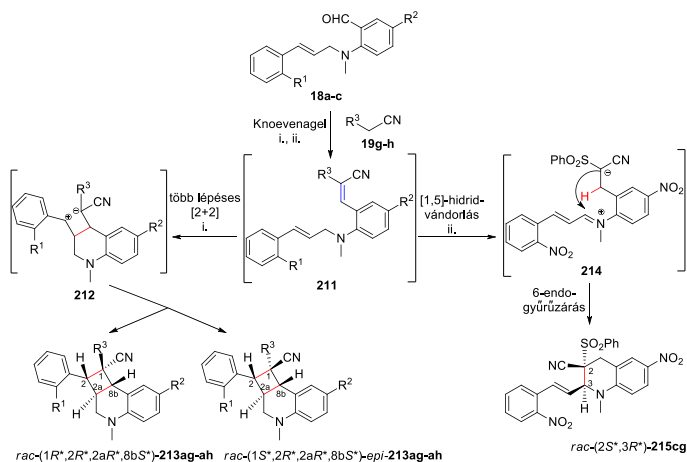
2. Táblázat: Dominó Knoevenagel-formális [4+2] cikloaddíció nitrilszármazékokkal.

| Sor | <b>18a-f</b> | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | Termék                 | Hozam (%) | diasztereomer arány |
|-----|--------------|-----------------|-----------------|------------------------|-----------|---------------------|
| 1.  | <b>18a</b>   | OMe             | NO <sub>2</sub> | <b>210af</b>           | 65        | 1:0                 |
| 2.  | <b>18b</b>   | H               | NO <sub>2</sub> | <b>210bf</b>           | 64        | 1:0                 |
| 3.  | <b>18c</b>   | NO <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub> | <b>210cf/epi-210cf</b> | 57        | 1:1 <sup>a,b</sup>  |
| 4.  | <b>18d</b>   | OMe             | CF <sub>3</sub> | <b>210df</b>           | 92        | 1:0                 |
| 5.  | <b>18e</b>   | H               | CF <sub>3</sub> | <b>210ef</b>           | 61        | 1:0                 |
| 6.  | <b>18f</b>   | OMe             | H               | <b>210ff</b>           | 33        | 1:0                 |

a) (6aR\*,12aS\*) és (6aR\*,12aR\*) aránya <sup>1</sup>H-NMR mérések alapján b) szobahőmérséklet helyett 60 °C.

A reakciók hozamai a szubsztitúciós mintázattól függetlenül javultak a korábbiakhoz képest. Az előállított vegyületek relatív konfigurációját a 6a-H és 12a-H protonok háromkötéses csatolási állandóinak leolvasásával tudtuk meghatározni, melyek minden esetben <sup>3</sup>J<sub>6a-H-12a-H</sub> = 2,4-4,0 Hz közé estek. A **210bf** és **210df** esetében a csatolási állandók mellett egykristály röntgendiffrakció

is alátámasztotta a keletkező vegyületek szerkezetét és relatív konfigurációját. A **18c** kiindulási anyaggal végrehajtott dominó Knoevenagel-sztiril-Diels-Alder (DKSDA) reakciónál azt tapasztaltuk, hogy a gyűrűzárási reakció csak 60 °C-on játszódott le és diasztereomerek keverékét lehetett izolálni. Ebben az esetben a *transz* relatív konfigurációjú *epi*-**210cf** jelenlétét a keverék <sup>1</sup>H-NMR spektrumában található <sup>3</sup>J<sub>6a-H-12a-H</sub> = 12,1 Hz-es csatolási állandójú 12a-H proton jelenléte igazolta. Ebben az esetben az eltérő szelektivitás oka feltehetőleg az, hogy a nitrocsoport jelenlétében a koncertikus aszinkron folyamatból egy ionos több lépéses mechanizmus lesz, amiben a rearomatizáció során lehetőség van mindkét diasztereomer keletkezésére. További nitril tartalmú reagensekkel a szubsztitúciós mintázattól függően azonosítottunk dominó Knoevenagel-[2+2] és [1,5]-hidridvándorlás-6-*endo* gyűrűzárási reakciókat.



3. Táblázat Dominó Knoevenagel-[2+2] cikloaddíció és [1,5]-hidridvándorlás-6-*endo*-gyűrűzárási reakciók.

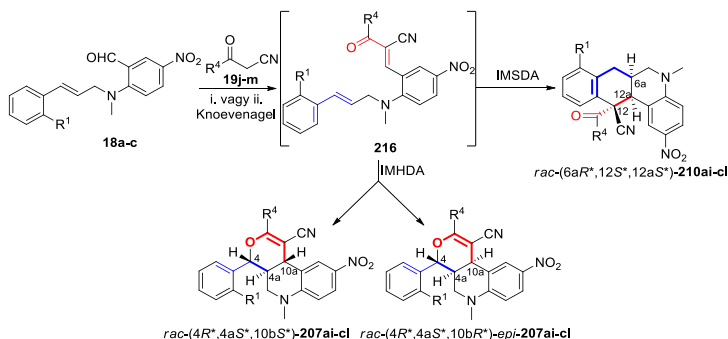
| Sor | 18a-d | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | 19g-h | R <sup>3</sup>     | Termék<br>(hozam (%))                 | diasztereomer<br>arány |
|-----|-------|-----------------|-----------------|-------|--------------------|---------------------------------------|------------------------|
| 1.  | 18a   | OMe             | NO <sub>2</sub> | 19g   | SO <sub>2</sub> Ph | 213ag/ <i>epi</i> - <b>213ag</b> (31) | 1:1 <sup>a</sup>       |
| 2.  | 18c   | NO <sub>2</sub> | NO <sub>2</sub> | 19g   | SO <sub>2</sub> Ph | 215cg (28)                            | 1:0 <sup>a</sup>       |
| 3.  | 18d   | OMe             | CF <sub>3</sub> | 19g   | SO <sub>2</sub> Ph | 213dg (30)                            | 1:0 <sup>a</sup>       |
| 4.  | 18a   | OMe             | NO <sub>2</sub> | 19h   | 2-(piridil)-       | 213ah/ <i>epi</i> - <b>213ah</b> (39) | 1:1 <sup>b</sup>       |

i.: piperidin, AcOH, reflux, vagy szobahőmérséklet, ii.: piperidin, AcOH, vízm. EtOH, 4h reflux, a) reflux, b) szobahőmérséklet.

2-(fenilszulfonil)acetonitrillel (**19g**) és 2-(2-piridil)acetonitrillel (**19h**) dominó Knoevenagel-[2+2] cikloaddíciót azonosítottunk amennyiben a kiindulási anyag aromás gyűrűje elektronküldő szubsztituent tartalmazott. A **18c** kiindulási anyag és **19g** reagens reakciója esetében egy dominó Knoevenagel-[1,5]-hidridvándorlás-6-*endo* gyűrűzárási reakció játszódott le. Ennek az az oka,

hogy az aromás gyűrűn található elektronvonzó csoport jelenlétében ezzel a reagenssel minden egyéb gyűrűzárási reakció kedvezőtlen.

A versengő reakciókat 2-cianoacetav származékok esetén is észleltük és ezekben az esetekben a reakció a reagensok szubsztitúciójától függően hangolhatóanak bizonyult.



4. Táblázat: Dominó Knoevenagel-hetero és -sztril-Diels-Alder reakciók 2-cianoacetamidokkal

| Sor | 18a-c | R <sup>1</sup>  | 19j-m | R <sup>3</sup>   | Termék                      | Hozam (%)           | diasztereomer arány |
|-----|-------|-----------------|-------|------------------|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| 1.  | 18a   | OMe             | 19i   | OEt              | 207ai                       | 50 <sup>ii</sup>    | 1:0                 |
|     |       |                 |       |                  | 210ai                       | 18 <sup>ii</sup>    | 1:0                 |
| 2.  | 18b   | H               | 19i   | OEt              | <i>epi</i> -207bi           | 46 <sup>ii</sup>    | 1:0                 |
|     |       |                 |       |                  | 210bi                       | 36 <sup>ii</sup>    | 1:0                 |
| 3.  | 18c   | NO <sub>2</sub> | 19i   | OEt              | 207ci/ <i>epi</i> -207ci    | 26 <sup>ii</sup>    | 3:1                 |
|     |       |                 |       |                  | 210ci/ <i>epi</i> -210ci    | 33 <sup>ii</sup>    | 3:1                 |
| 4.  | 18a   | OMe             | 19j   | NH <sub>2</sub>  | 210aj                       | 66 <sup>i</sup>     | 1:0                 |
| 5.  | 18b   | H               | 19j   | NH <sub>2</sub>  | 210bj                       | 74 <sup>i</sup>     | 1:0                 |
| 6.  | 18c   | NO <sub>2</sub> | 19j   | NH <sub>2</sub>  | 207cj                       | 60 <sup>ii</sup>    | 1:0                 |
| 7.  | 18a   | OMe             | 19k   | NHMe             | 210ak                       | 67 <sup>i</sup>     | 1:0                 |
| 8.  | 18b   | H               | 19k   | NHMe             | 210bk                       | 76 <sup>i</sup>     | 1:0                 |
| 9.  | 18c   | NO <sub>2</sub> | 19k   | NHMe             | nincs reakció <sup>ii</sup> |                     |                     |
| 10. | 18a   | OMe             | 19l   | NMe <sub>2</sub> | 207al                       | 50 <sup>i</sup>     | 1:0                 |
|     |       |                 |       |                  | 210al                       | 20 <sup>i</sup>     | 1:0                 |
| 11. | 18b   | H               | 19l   | NMe <sub>2</sub> | bomlástermékek <sup>i</sup> |                     |                     |
| 12. | 18c   | NO <sub>2</sub> | 19l   | NMe <sub>2</sub> | 207cl/ <i>epi</i> -207cl    | 24/24 <sup>ii</sup> | 1:1 <sup>b</sup>    |
|     |       |                 |       |                  | 210cl                       | 17 <sup>ii</sup>    | 1:0                 |

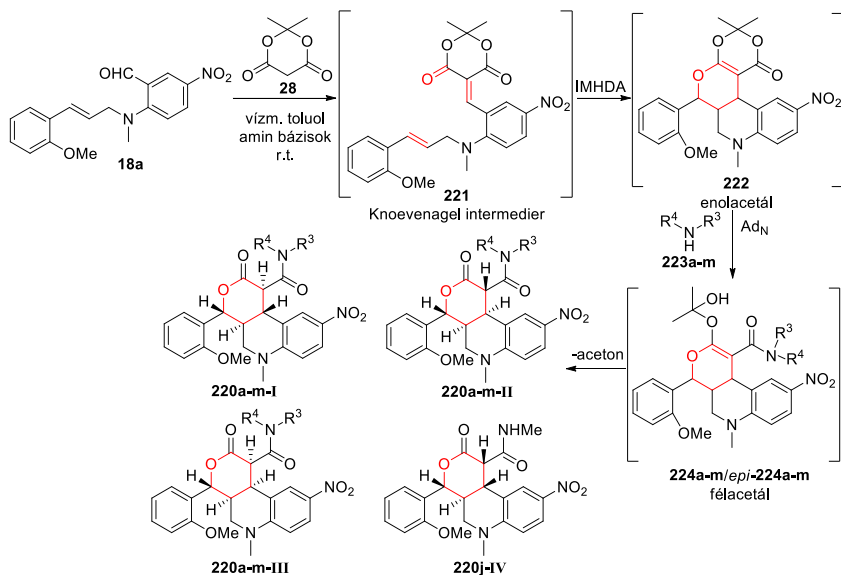
i. Piperidin, AcOH, vízmentes EtOH 16 h r.t., ii. piperidin, AcOH, vízmentes EtOH 4 h reflux, a) epimerek aránya <sup>1</sup>H-NMR mérések alapján, b) epimerek aránya izolált hozamok alapján.

A reakciókat elvégeztük etil-cianoacetáttal (19i) és a 18a és 18b szubsztrátok esetén teljes diasztereoselektivitás mellett tudtuk előállítani a két-két gyűrűzárt végterméket. A 18c szubsztrát esetében a cikloaddíciós reakciók diasztereoselektivitása csökkent és csak epimerek keverékeként sikerült izolálnunk a HDA és SDA cikloaddíció végtermékeit. A korábbiakhoz hasonlóan ebben az esetben is a nitrocsoporthoz jelenléte miatt egy ionos gyűrűzárási mechanizmus

lehet a felelős a diasztereoselektivitás elvesztéséért. A szubsztituálatlan 2-cianoacetamid reagenssel (**19j**) elvégezve a reakciót a **18a** és **18b** szubsztrátoknál szelektíven a DK-IMSDA reakció játszódott le, míg az **18c** szubsztrát esetében a **207ck** vegyület keletkezett diasztereoselektíven DK-IMHDA reakcióban. Az *N*-metil-2-cianoacetamid (**19k**) a primer amidhoz hasonlóan reagált, azzal a különbséggel, hogy az **18c** szubsztrát esetében nem sikerült gyűrűzárási reakciót végrehajtanunk, ami a nitrocsoport SDA reakcióban mutatott dezaktiváló hatása miatt lehet. *N,N*-Dimetil-2-cianoacetamiddal (**19l**) elvégezve a reakciót **18a** és **18c** szubsztrátok esetében lejátszódott mindkét gyűrűzárási reakció két terméket eredményezve, míg a szubsztituálatlan **18b** szubsztráttal csak bomlástermékek megjelenését tudtuk azonosítani, ami ebben az esetben az ionos mechanizmusú [2+2] és IMSDA reakciók termékeinek alacsony stabilitásával magyarázható. A dominó reakciókat megvizsgálva elmondhatjuk, hogy a gyűrűzárási lépés hozama és kemoselektivitása érzékeny a szubsztrát aromás gyűrűin található szubsztituensekre. Elektronküldő csoport jelenléte kedvező mind a sztíril-Diels-Alder mind az ionos [2+2] cikloaddíciónak.

### ***3.3. Sztíril származékok és Meldrum-sav többlépéses dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakcióiban új alapvázú, kondenzált heterociklusos vegyületeket állítottunk elő diasztereoselektíven négy új kiralitáscentrum kialakulása mellett.***

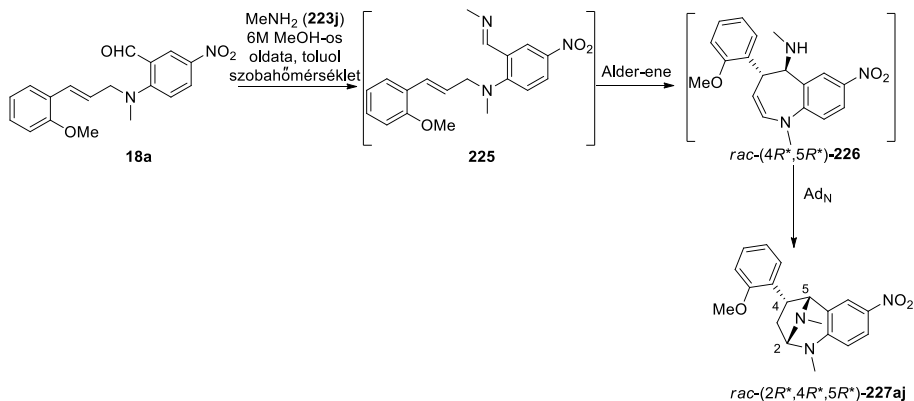
Kutatómunkánk során azonosítottunk egy többlépéses domino Knoevenagel-gyűrűzárási reakciót Meldrum-savval. A reakciót vizsgáltuk alifás szekunder és primer aminok jelenlétében, melyek beépültek a termékekbe a dominó reakciók során, és új királis, kondenzált heterociklusos végtermékeket hoztak létre négy új kiralitáscentrummal és számottevő diasztereoselektivitással.



5. Táblázat: Dominó Knoevenagel-IMHDA-Ad<sub>N</sub>-acetonvesztés szekvencia különböző aminok jelenlétében.

| Sor | Amin bázis                               | Termék                            | Hozam (%)           | d.r.                 | Relatív konfiguráció (I-IV)                                                                                                                  |
|-----|------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | <b>223a</b><br>piperidin                 | <b>220a-I</b><br><b>220a-II</b>   | 65                  | 5:4:0:0 <sup>a</sup> | <i>rac</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *)<br><i>rac</i> -(1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *) |
| 2   | <b>223b</b><br>pirrolidin                | <b>220b-I</b><br><b>220b-II</b>   | 3<br>18             | 1:6:0:0              | <i>rac</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *)<br><i>rac</i> -(1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *) |
| 3   | <b>223c</b><br>morfolin                  | <b>220c-I</b><br><b>220c-II</b>   | 16<br>9             | 7:4:0:0              | <i>rac</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *)<br><i>rac</i> -(1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *) |
| 4   | <b>223d</b><br><i>N</i> -metil-piperazin | <b>220d</b>                       | bomlástermékek      | -                    | -                                                                                                                                            |
| 5   | <b>223e</b><br>dimetil-amin              | <b>220e-II</b>                    | 38                  | 0:1:0:0              | <i>rac</i> -(1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *)                                                                         |
| 6   | <b>223f</b><br>diizopropil-amin          | <b>220f</b>                       | bomlástermékek      | -                    | -                                                                                                                                            |
| 7   | <b>223g</b><br>Et <sub>3</sub> N         | <b>220g</b><br><i>epi</i> -220g   | 46                  | 2:1 <sup>a</sup>     | <i>rac</i> -(4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *)<br><i>rac</i> -(4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *)                           |
| 8   | <b>223h</b><br>etanolamin                | <i>epi</i> -220h                  | 46                  | 0:1                  | <i>rac</i> -(4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *)                                                                                      |
| 9   | <b>223i</b><br>benzil-amin               | <b>220i-I</b><br><b>220i-II</b>   | 21<br>4             | 5:1:0:0              | <i>rac</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *)<br><i>rac</i> -(1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *) |
| 10  | <b>223j</b><br>metil-amin                | <b>220j-III</b><br><b>220j-IV</b> | 24<br>24            | 1:0:0:1              | <i>rac</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *)<br><i>rac</i> -(1 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bR</i> *) |
| 11  | <b>223k</b><br>ciklohexil-amin           | <b>220k</b>                       | bomlástermékek      | -                    | -                                                                                                                                            |
| 12  | <b>223l</b><br>allil-amin                | <b>220l-III</b>                   | 37                  | -                    | <i>rac</i> -(1 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *,4 <i>aS</i> *,10 <i>bS</i> *)                                                                         |
| 13  | <b>223m</b><br>propargil-amin            | <b>220m</b>                       | bomlás-<br>termékek | -                    | -                                                                                                                                            |

Gyűrűs szekunder aminokkal (**223a-d**) sikeresen állítottuk elő a **220a-c-I-II** termékeket. A dominó reakció során keletkező diasztereomer keverékeket a **220a-I-II** kivételével sikeresen választottunk el oszlopkromatográfiásan. *N*-Metilpiperazinnal elvégezve a reakciót csak bomlástermékek keletkezését sikerült azonosítanunk. Nyíltlancú aminok esetében előtérbe kerültek a bomlási reakciók, valamint a trietil-amminnal előállított termék keletkezése, amit ezeknél a reakcióknál már nem izoláltunk. A többlépéses dominó szekvenciát etanolamin (**223h**), dimetilamin (**223e**), metilamin (**223j**), allilamin (**223l**) és benzilamminnal (**223i**) sikerült elvégezni. Az etanolamin, allilamin és dimetilamin esetében diasztereoszelektíven sikerült az *epi*-**220a**, **220l-III**, valamint **220e-II** vegyületeket előállítani. Metil-amminnal elvégezve a reakciót azt tapasztaltuk, hogy ha az amint a hidroklorid sójából *in situ* a reakciólombikban szabadítjuk fel, akkor a korábban látott többlépéses domino reakció játszódik le, és a **220j-III** és **220j-IV** vegyületeket tudtuk izolálni. Ha a metilamint metanolos oldatából adjuk a reakció elegyhez, a Meldrum-sav nem vesz részt a dominó reakcióban, hanem a metilamminnal kialakuló imin lép intramolekuláris Alder-ene reakcióba (39. ábra), ami az amin intramolekuláris nukleofil addícióját követően nitrogén-áthidalt végterméket (**227aj**) eredményezett.

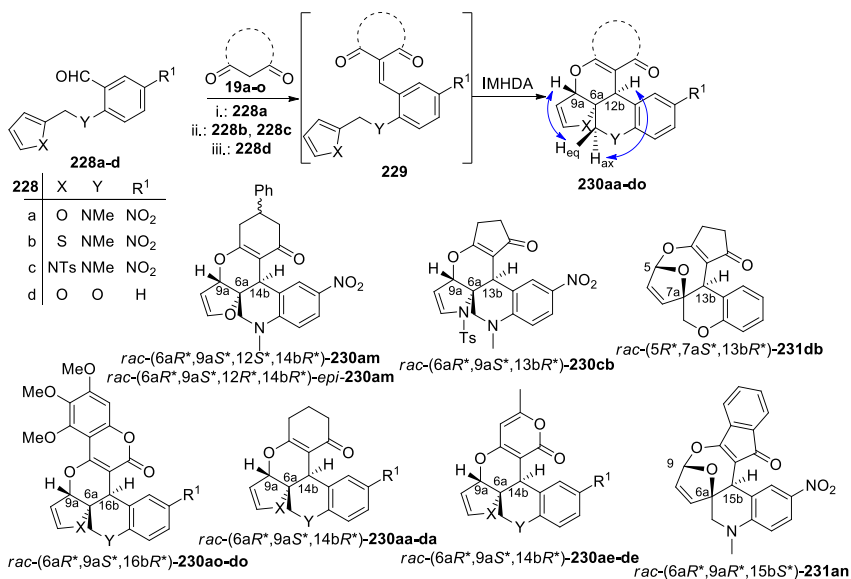


1. Ábra: Dominó  $\text{Ad}_\text{N}$ -Alder-ene- $\text{Ad}_\text{N}$  reakció mechanizmusa.

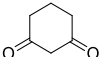
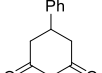
Ennek a versengő reakciótúnak a megjelenéséért a metilamin hozzáadásakor a rendszerbe kerülő alkohol a felelős, aminek jelenlétében kedvezőbb lesz a **225** imin kialakulása, mint a **221** intermedier képződése. A primer aminokkal végzett kísérletek során tapasztalt alacsony hozam a nagy polaritású bomlástermékek keletkezése mellett feltehetőleg a reakciók során keletkező, de tisztán nem izolálható **220g/epi-220g** vegyületek képződésének köszönhető.

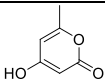
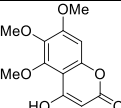
### 3.4. Új királis heterociklusos alapvázakat állítottunk elő furán, tiofén és pirrol alegységek diasztereoselektív dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero-Diels-Alder reakciójában.

A dominó Knoevenagel-gyűrűzárási szekvenciákat elvégeztük olyan kiindulási anyagokkal, amelyek a korábbi sztírol alegység helyett öttagú heteroaromás oldalláncot tartalmaztak. A gyűrűs  $\beta$ -dikarbonil származékokkal egy diasztereoselektív dominó Knoevenagel-intramolekuláris hetero-Diels-Alder (DK-IMHDA) reakcióban sikerült előállítanunk a **230aa-230do** királis, kondenzált heterociklusokat, melyeknek szerkezetét és relatív konfigurációját minden esetben 2D-NMR módszerekkel (COSY, HSQC, HMBC, NOESY/ROESY) igazoltunk. Az öttagú heteroaromás alegységek dienofilként reagáltak, ami a szakirodalomban és a tankönyvbe leírt szokványos reaktivitásuktól eltér.



6. Táblázat: Dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciók furán, tiofén és pirrol származékokkal

| Sor | 228a-d | 19a-o | Reagens szerkezete                                                                  | Termék | Hozam (%) |
|-----|--------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------|
| 1   | 228a   | 19a   |  | 230aa  | 87        |
| 2   | 228b   |       |                                                                                     | 230ba  | 62        |
| 3   | 228c   |       |                                                                                     | 230ca  | 83        |
| 4   | 228d   |       |                                                                                     | 230da  | 82        |
| 5   | 228a   | 19m   |  | 230am  | 68        |

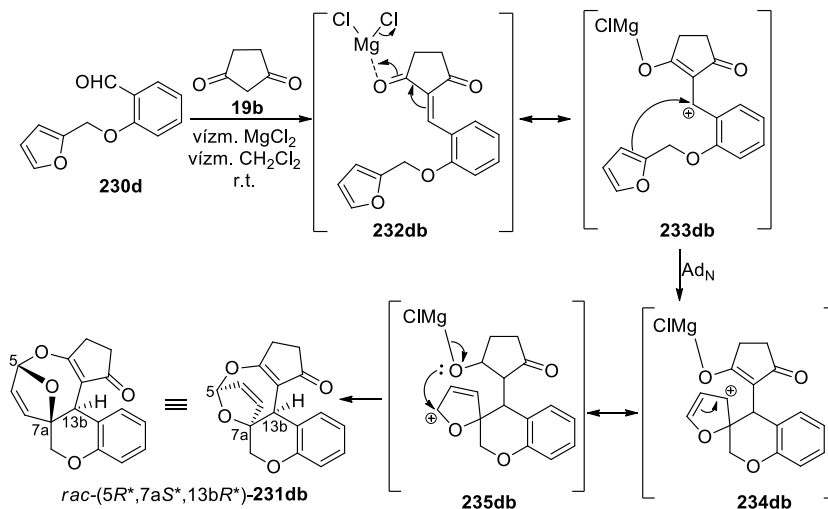
|    |             |            |                                                                                   |              |    |
|----|-------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|----|
| 6  | <b>228a</b> | <b>19b</b> |  | -            | 0  |
| 7  | <b>228c</b> |            |                                                                                   | <b>230cb</b> | 41 |
| 8  | <b>228d</b> |            |                                                                                   | <b>231db</b> | 12 |
| 9  | <b>228a</b> | <b>19n</b> |  | <b>231an</b> | 60 |
| 10 | <b>228a</b> | <b>19e</b> |  | <b>230ae</b> | 55 |
| 11 | <b>228c</b> |            |                                                                                   | <b>230ce</b> | 77 |
| 12 | <b>228d</b> |            |                                                                                   | <b>230ce</b> | 97 |
| 13 | <b>228a</b> | <b>19o</b> |  | <b>230ao</b> | 44 |
| 14 | <b>228c</b> |            |                                                                                   | <b>230co</b> | 69 |
| 15 | <b>228d</b> |            |                                                                                   | <b>230do</b> | 35 |

i. Et<sub>3</sub>N, vízm. 1,2-diklóretán, szobahőmérséklet, ii. piperidin, vízm. EtOH, szobahőmérséklet-reflux, iii. AcOH, diklórmétán, szobahőmérséklet.

A gyűrűs β-dikarbonil vegyületek közül a ciklohexán-1,3-dionnal (**19a**) jó hozamok mellett sikerült izolálni a gyűrűzárt végtermékeket függetlenül a heteroaromás alegységtől, valamint az összekötő heteroatomtól. A tiofént tartalmazó **228b** szubsztrát csak az ciklohexán-1,3-dion (**19a**) reagenssel lépett IMHDA reakcióba. A reakciót elvégeztük a többi aktív metilénsoportot tartalmazó reagenssel is, azonban ezekben az esetekben csak a kiindulási anyagot sikerült visszanyernünk és nem sikerült számottevő átalakulást előidézni sem mikrohullámú aktiválással, sem más bázisok vagy Lewis-savak alkalmazásával. 5-Fenil-ciklohexán-1,3-dion (**19m**) és **228a** reakciójában deszimmetrizálást kíséreltünk meg elvégezni, azonban ebben az esetben C-12 epimerok keverékét tudtuk izolálni. Indán-1,3-dionnal (**19n**) elvégezve a reakciót csak a furán származék (**228a**) mutatott kellő reaktivitást, azonban itt egy formális [4+4] cikloaddíció játszódott le a Knoevenagel kondenzációt követően. Nem szimmetrikus reagensekkel [4-hidroxi-6-metil-2H-pirán-2-on (**19e**) és 4-hidroxi-5,6,7-trimetoxikumarin (**19o**)] elvégezve a gyűrűzárási reakciókat, a Knoevenagel intermedierek (**229**) lehetősége van HDA reakcióba lépni a lakton és a keton karbonilsoportokkal is. Az általunk vizsgált dominó reakciókban azonban teljes regioszelektivitás mellett csak a keton karbonilsoport cikloaddíciós reakcióját figyeltük meg.

Ciklopentán-1,3-dion reagenssel csak a **228d** és **228c** szubsztrátok léptek gyűrűzárási reakcióba, de eltérő mechanizmussal, a furán alegységet tartalmazó **228a** szubsztrát esetében még 0°C-on is a kiindulási anyag bomlását figyeltük meg. Az **228c** vegyülettel a DK-IMHDA reakció valósult meg, azonban érdekes módon az **228d** vegyület esetében a Knoevenagel kondenzációt egy formális [4+4] cikloaddíció követte (7. táblázat). A [4+4] cikloaddíció az FMO elmélet alapján termikusan nem megengedett, így csak többlépéses, ionos mechanizmus volt feltételezhető.

Elmondható továbbá, hogy a dominó Knoevenagel-[4+4] cikloaddíció alacsony, 12 %-os hozama miatt indokolt volt a gyűrűzárási reakció optimalizálása (7. táblázat).



7. Táblázat: **231db** keletkezésének mechanizmusa és gyűrűzárási reakció optimalizálása.

| Sor | Katalizátor                                                    | Oldószer                                  | Izolált hozam (%) |
|-----|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|
| 1   | <i>rac</i> -1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogénfoszfát (0,5 ekv.) | vízm. toluol                              | 18                |
| 2   | <i>rac</i> -1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogénfoszfát (0,5 ekv.) | vízm. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | bomlástermékek    |
| 3   | <i>rac</i> -1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogénfoszfát (0,5 ekv.) | vízm. ACN                                 | nincs reakció     |
| 4   | <i>rac</i> -1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogénfoszfát (0,5 ekv.) | vízm. DMSO                                | nincs reakció     |
| 5   | TFA (1,2 ekv.)                                                 | vízm. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | bomlástermékek    |
| 6   | pTSA (1,2 ekv.)                                                | vízm. toluol                              | 35                |
| 7   | pTSA (1,2 ekv.)                                                | vízm. ACN                                 | 17                |
| 8   | TFMSA (1,0 ekv.)                                               | vízm. toluol                              | bomlástermékek    |
| 9   | TFMSA (1,0 ekv.)                                               | vízm. ACN                                 | bomlástermékek    |
| 10  | Amberlyst 15 (20 mg)                                           | vízm. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | nincs reakció     |
| 11  | NH <sub>4</sub> Cl (1 ekv.)                                    | vízm. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | 31                |
| 12  | NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (1 ekv.)                      | vízm. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | 42                |
| 13  | <b>vízm. MgCl<sub>2</sub> (1,5 ekv.)</b>                       | <b>vízm. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b> | <b>47</b>         |
| 14  | vízm. NiCl <sub>2</sub> (1,5 ekv.)                             | vízm. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | 29                |
| 15  | vízm. InCl <sub>3</sub> (1,5 ekv.)                             | vízm. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | 23                |
| 16  | vízm. Sc(OTf) <sub>3</sub> (1,5 ekv.)                          | vízm. CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | bomlástermékek    |

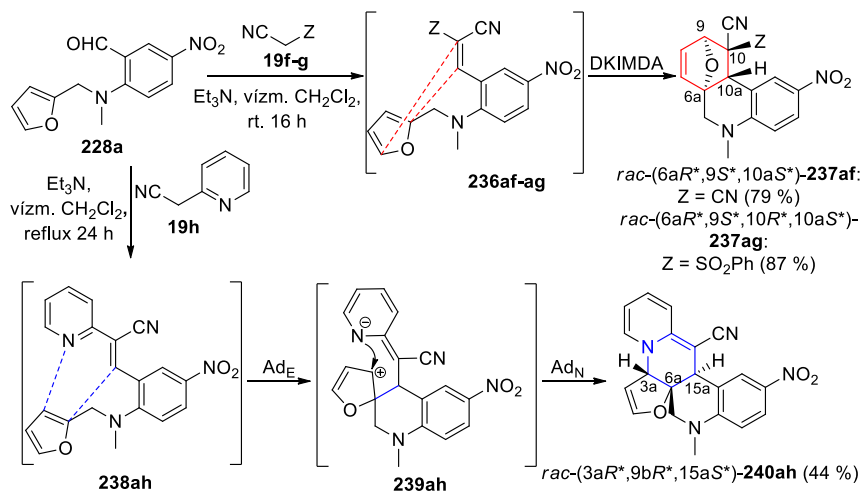
A **228d** szubsztrát érzékeny az erős Brönsted- és Lewis-savakra is, ami miatt számos esetben csak bomlástermékek keletkezését tudtuk detektálni. Az optimális körülményeknek végül a vízmentes diklórometán oldószerben vízmentes magnézium-klorid alkalmazása bizonyult. A mechanizmusra tettünk egy javaslatot, mely a Knoevenagel kondenzációval indul, amiben az **230db** intermediert

kapjuk. Ehhez az intermedierhez fog koordinálni a magnézium-klorid és a **233db** határszerkezeti formán keresztül egy  $\text{Ad}_\text{N}$  reakcióban a heteroaromás gyűrű  $\alpha$ -szénatomjával fogja kialakítani a **234db** arénium ion intermediert, aminek tautomerizációját követő gyűrűzárásával keletkezik a **231db** vegyületet. A mechanizmust még a **228a** és **230n** dominó reakciója esetén sikerült azonosítanunk, ahol már a reakció körülmények optimalása nélkül is jó hozammal sikerült izolálnunk az áthidalt **231an** vegyületet. A relatív konfiguráció a kiralitás centrumok  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR kémiai eltolódását figyelembe véve azonosnak tekinthető a **231db** esetével, de a molekulák számozása eltér.

A [4+2] reakciók során három szomszédos kiralitáscentrum alakult ki, melyekből a C-6a egy kvaterner spiro szénatom. A C-6a pozíció miatt szükséges volt a relatív konfiguráció meghatározáshoz 2D-NOESY illetve -ROESY spektrumok felvétele. A relatív konfigurációt a **230ba** valamint **230ce** származékok esetén röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat is alátámasztotta, ami egyértelműen igazolta a NOESY mérések alapján meghatározott relatív konfigurációkat. A [4+4] reakcióban keletkezett **231db** vegyület planáris szerkezetét 1- és 2D-NMR mérésekkel sikerült meghatározni, azonban a relatív konfiguráció meghatározása az megfelelő effektusok hiányában nem volt lehetséges NMR mérésekkel. A **231db** vegyület relatív konfigurációját egykristály röntgen diffrakcióval sikerült igazolni, ami a korábban NMR mérésekkel meghatározott szerkezetet is alátámasztotta.

### ***3.5. Furán és pirrol versengő dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakcióiban új áthidalt és kondenzált, királis heterociklusokat állítottunk elő nyíltláncú, aktív metilén csoportot tartalmazó reagensekkel.***

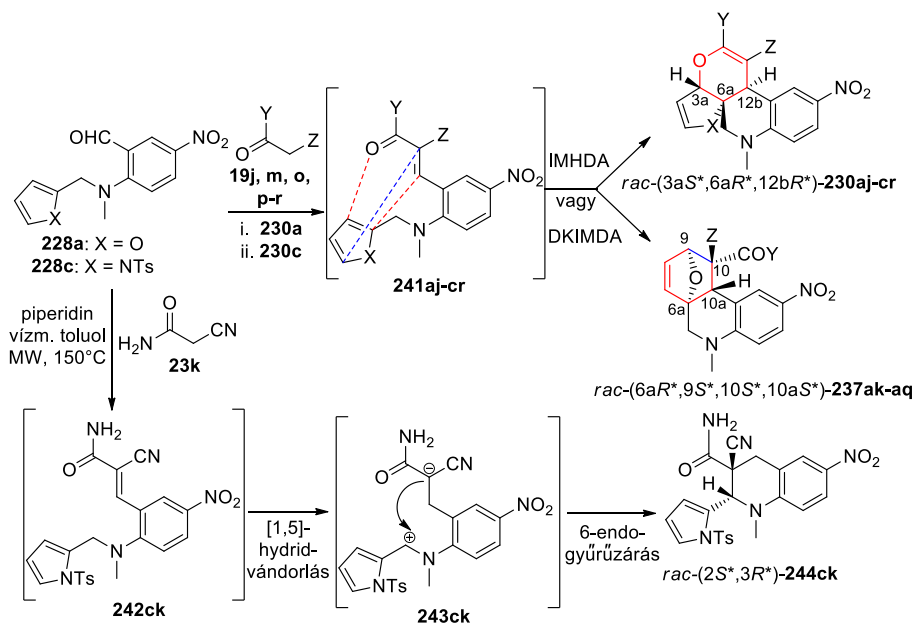
A dominó reakciókat malonitrillel illetve 2-(fenilszulfonil)-acetonitrillel végeztük el, melyek nem tartalmaztak karbonil csoportot. Ezekben az esetekben a Knoevenagel kondenzációt egy diasztereoselektív intramolekuláris Diels-Alder (IMHDA) reakció követte, ahol a furán alegység az irodalomból ismert reaktivitásnak megfelelően a dién szerepét töltötte be.



2. ábra: Dominó Knoevenagel-Diels-Alder reakciók valamint a kétlépéses aza-[4+2] cikloaddíció

A DA reakcióban keletkező áthidalt **237af** és **237ag** vegyületek relatív konfigurációját egykristály röntgendiffrakcióval sikerült azonosítanunk. További áthidalt végtermékek előállítása céljából elvégeztük a gyűrűzárási reakciót 2-(piridin-2-il)-acetonitrillel (**19h**), azonban a dominó reakcióban nem a várt kondenzált származékot kaptunk, hanem a **240ah** vegyületet izoláltuk diasztereoegységes formában. A **240ah** vegyület keletkezése feltehetőleg egy kétlépéses, formális aza-[4+2] cikloaddícióval értelmezhető, melyben a piridingyűrű a heterodién része. A **240ah** végtermék szerkezetét és relatív konfigurációját a 2D-NMR mérések mellett sikerült egykristály röntgendiffrakcióval is alátámasztanunk.

A reakciókat elvégeztük további aciklusos aktív metilén csoportot tartalmazó vegyületekkel, mely során a HDA és DA cikloaddíciók versengését tapasztaltuk az alkalmazott reagens és heterociklusos alegységektől függően (8. táblázat).



8. Táblázat: Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók nyíltláncú aktív metilénsoportot tartalmazó reagensekkel.

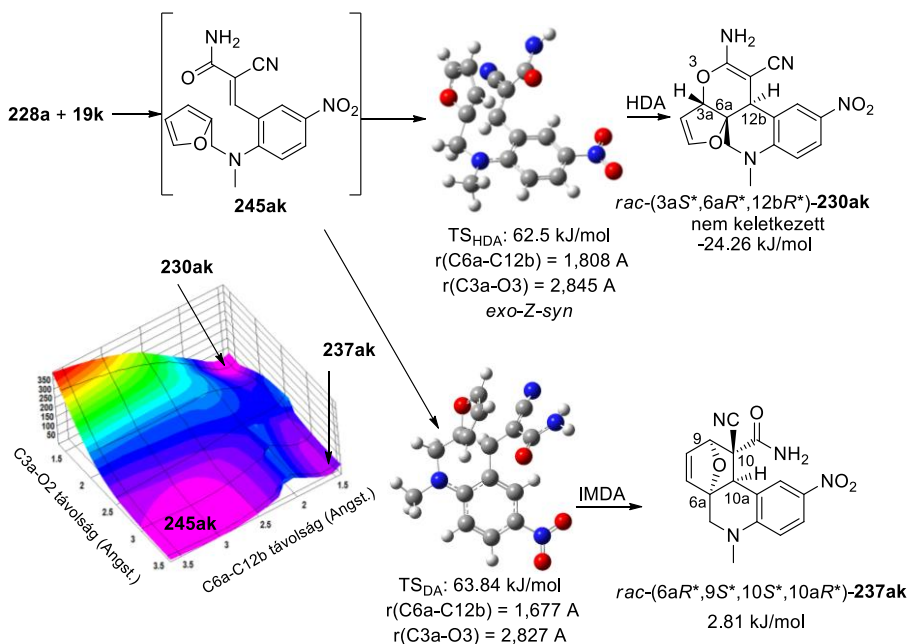
| Sor            | 228a-c | 19j-r | Y                | Z                  | Termék | Hozam (%) <sup>a</sup> |
|----------------|--------|-------|------------------|--------------------|--------|------------------------|
| 1              | 228a   | 19p   | Ph               | CN                 | 230ap  | 80                     |
| 2              | 228c   |       |                  |                    | 230cp  | 85                     |
| 3              | 228a   | 19k   | NH <sub>2</sub>  | CN                 | 237ak  | 93                     |
| 4 <sup>b</sup> | 228c   |       |                  |                    | 244ck  | 39                     |
| 5              | 228a   | 19m   | NMe <sub>2</sub> | CN                 | 237am  | 73                     |
| 6              | 228a   | 19j   | OEt              | CN                 | 237aj  | 84                     |
| 7              | 228a   | 19q   | Me               | COOMe              | 237aq  | 23                     |
| 8              | 228c   |       |                  |                    | 230cq  | 63                     |
| 9              | 228c   | 19r   | Me               |                    | 230cr  | 55                     |
| 10             | 228c   | 19s   | Me               | SO <sub>2</sub> Ph | 230cs  | 81                     |

a) Izolált hozamok, b) piperidin, vízm., toluol, mikrohullámú besugárzás, 150°C.

A nitriltartalmú reagensek, amennyiben keton karbonilcsoportot tartalmaztak DK-IMHDA reakcióba léptek a **228a** és **228c** szubsztrátokkal a **230aj-cs** terméket eredményezve. Azokban az esetekben, amikor a reagens csökkent reaktivitású karbonilcsoportot tartalmazott (**19k-q**) a **228a** szubsztrát DK-IMDA reakcióban eredményezte a **237ak-aq** áthidalt vegyületeket diasztereoszелеktíven. A **237ak** és **237am** termékek relatív konfigurációját a NOESY

spektrumokban található NH/9 és NMe/9 keresztcsúcsok alapján határoztuk meg, ami *rac*-(6aR\*,9S\*,10S\*,10aS\*)-nek adódott. A 2-cianoacetamid (**19k**) és **228c** pirrol tartalmú szubsztrát esetében megkíséreltük a gyűrűzárási reakciót mikrohullámú aktiválással végrehajtani, de ebben az esetben nem a pirrol gyűrű lépett gyűrűzárási reakcióba, hanem egy [1,5]-hidridvándolást követő 6-*endo* gyűrűzárási reakcióban diasztereoselektíven kaptuk a **244ck** tetrahidrokinolin származékot. Az amid (**19r**) és szulfon (**19s**) oldalláncot tartalmazó reagensek csak a pirrolszármazékkal léptek DK-IMHDA reakcióba, míg a **228a** vegyület esetében nem történt átalakulás. A **230ap** vegyület szerkezetét és relatív konfigurációját egykristály röntgendiffrakció is igazolta.

Vizsgáltuk a dominó reakció mechanizmusát a **228a** szubsztrát és a 2-cianoacetamid reagens reakciójában kvantumkémiai számításokkal (43. ábra).



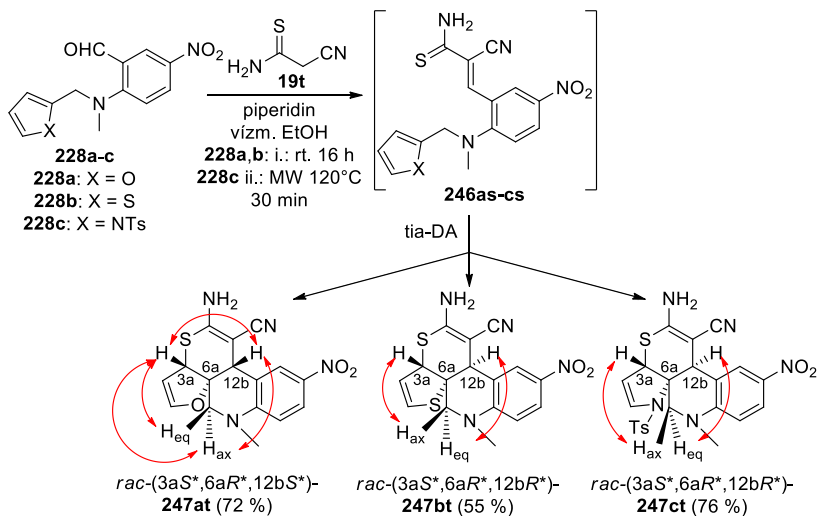
3. ábra: **228a** és **19k** reakciójának mechanizmus számolása

A számításokat megelőzően az volt a feltételezésünk hogy a **230ak** vegyület keletkezett a gyűrűzárási reakció során, mert az  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR jeleltolódások és a jelek multiplicitása közel azonos a két termékre. Ennek megfelelően a számítások során a Knoevenagel intermedierből (**245ak**) és a **230ak** termékből kiindulva C-3a-O-3 és C-6a-O-12b kötéseket 0,1 Å értékkel változtatva B3LYP/6-31G(d) számítási szinten, gázfázisban felvettük a potenciális energia

hiperfelületet (PEH) (43. ábra). Az átmeneti állapotokat M06-2X/TZVP PCM/1,2-diklóretán szinten optimalva mindkét reakcióútra meghatároztuk az átmeneti állapotok energiáját, ami 62.5 kJ/mol-nak adódott az IMHDA reakcióra és 63.84 kJ/mol-nak az IMDA reakcióra. A termékek relatív energiája –24,26 kJ/mol **230ak** esetén és 2.82 kJ/mol az **237ak** esetén, ami alapján kijelenthető, hogy a **230ak** vegyületnek a keletkezése termodinamikailag jelentősen kedvezőbb az áthidalt származékkal szemben. A későbbi HMBC és NOESY mérések alapján megállapítottuk, hogy a *rac*-(6aR\*,9S\*,10S\*,10aS\*)-**237ak** vegyületet sikerült izolálni elletétben a kezdeti feltételezésünkkel. Ezen vegyületnek a keletkezése azzal magyarázható, hogy a Knoevenagel kondenzáció során a kialakuló kettőskötés konfigurációja (*E*).

### 3.6. Kondenzált, királis 3,4-dihidro-2H-tiopirán származékokat állítottunk elő furán, tiofén és pirrol alegységek diasztereoselektív domino Knoevenagel-intramolekuláris tia-Diels-Alder reakcióival.

Módosítottuk a heterociklusos alapvázakat úgy, hogy az eddigi oxa-Diels-Alder reakciót egy tia-Diels-Alder reakcióra cseréltük. Ehhez 2-cianotioacetamidot (**19t**) használtuk reagensként (44. ábra).

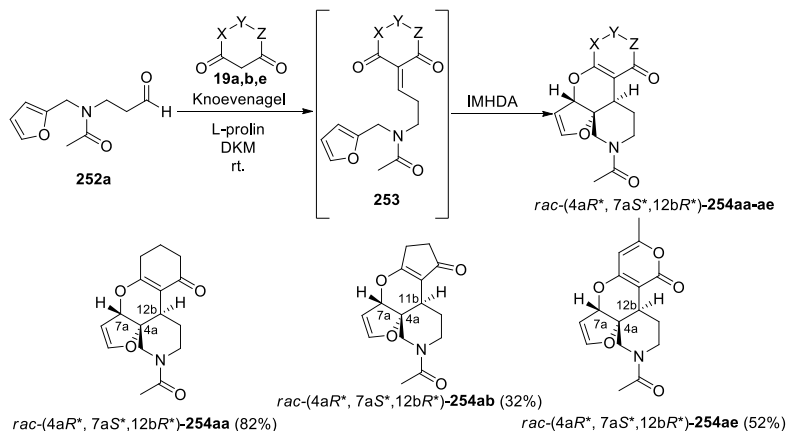


4. Ábra: Dominó Knoevenagel-tia-Diels-Alder reakciók furán, tiofén és pirrol származékokkal

A heteroaromás alegységtől függetlenül jó hozamokkal sikerült előállítani a **247at-ct** végtermékeket. A tia-Diels-Alder reakció mindhárom esetben diasztereoselektíven játszódott le, azonban a furán esetében eltérő sztereoizomert tudtuk izolálni, mint a pirrol és tiofén esetében. A relatív konfigurációkat a 43. ábrán nyilakkal jelölt NOE kölcsönhatások alapján rendeltük hozzá, és a **247bt** esetében röntgendiffrakciós szerkezetvizsgálat is alátámasztotta a meghatározott relatív konfigurációt. Az eltérő diasztereoselektivitásnak feltehetően a heteroatomok eltérő mérete, vagy a velük kialakuló másodlagos pályakölcsönhatások eltérő erőssége lehetett az oka, ugyanis a molekula minden egyéb része megegyezik.

### 3.7. Furán és sztirol alegységet tartalmazó alifás oldalláncú kiindulási anyagokkal dominó Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reakcióban egyszerűsített szerkezetű, királis kondenzált heterociklusokat állítottunk elő diasztereoselektíven.

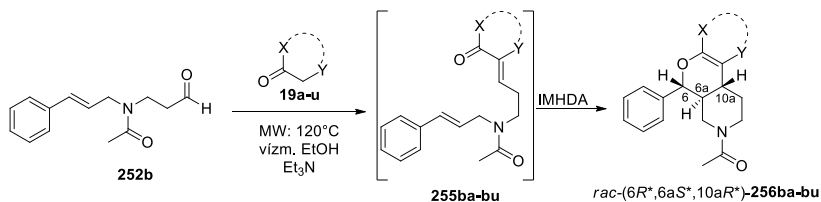
A kedvezőbb farmakológiai paraméterek érdekében előállítottunk olyan kondenzált királis heterociklusokat, melyek nem tartalmazták a kondenzált „E”-benzolgyűrűt. A kiindulási anyagokkal külön-külön elvégeztük a dominó reakciók optimalizálását ciklohexán-1,3-dionnal (**19a**). A **254aa,ab,ae** végtermékeket teljes diasztereoselektivitással sikerült előállítanunk, melyek közül a **254ae** vegyület szerkezetét és relatív konfigurációját az NMR mérések mellett egykristály röntgendiffrakcióval is alátámasztottuk.



5. Ábra: Dominó Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciók gyűrűs  $\beta$ -dikarbonil származékokkal és **252a**-val.

A sztirol alegységet tartalmazó kiindulási anyaggal is sikeresen végeztük el a DK-IMHDA reakciókat. A szubsztrát reaktivitása jelentősen csökkent, amit feltehetőleg a formilcsoporttal

konjugálódó aromás benzolgyűrű hiánya okozhatta. A csökkent reaktivitásnak köszönhetően csak mikrohullámú melegítéssel voltak a gyűrűzárási reakciók kivitelezhetőek.



9. Táblázat: Kondenzált „E”-benzolgyűrűt nem tartalmazó 252b vegyület DK-IMHDA reakciói

| Sor | 19a-u | Reagens | Termék | Hozam (%) |
|-----|-------|---------|--------|-----------|
| 1   | 19a   |         | 256ba  | 92        |
| 2   | 19b   |         | 256bb  | 42        |
| 3   | 19c   |         | 256bc  | 16        |
| 4   | 19e   |         | 256be  | 37        |
| 5   | 19o   |         | 256bo  | 21        |
| 6   | 19p   |         | 256bp  | 48        |
| 7   | 19u   |         | 256bu  | 63        |

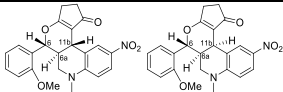
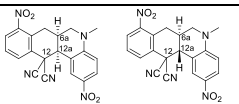
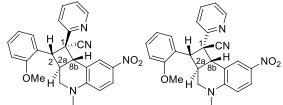
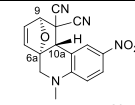
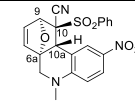
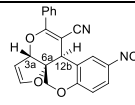
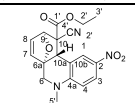
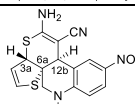
A dominó reakciót elvégeztük mindegyik a korábbiakban már bemutatott aktív metilén csoportot tartalmazó vegyületre, azonban csak hét esetben sikerült a kívánt végterméket előállítani. A többi esetben csak bomlástermékek keverékét sikerült azonosítanunk. A kialakult vegyületek szerkezetét és relatív konfigurációját NMR mérésekkel határoztuk meg, amit a 256ba esetben egykristály röntgendiffrakcióval is sikerült megerősítenünk.

**3.8. Vizsgáltuk a dominó Konevenagel-gyűrűzárási reakciókkal előállított heterociklusos származékok sejtszétoldásgátló aktivitását, és több célvegyület esetén alacsony mikromólos IC<sub>50</sub> értéket azonosítottunk különböző rákos sejtvonalakon.**

A PhD kutatómunkám során előállított vegyületek sejtszétoldásgátló hatását az ELTE Peptidkémiai Kutatócsoportjában vizsgálták humán U87 glioblasztóma (agydaganat) és HepG2 májdaganatos sejtvonalakon valamint a kutatómunka korai szakaszában előállított vegyületeket

Qindao-ban az Ocean University of China egyetemén Dr. Dehai Li és kutatócsoportja vizsgálta HL60 (leukémia), A2780 (petefészekrák), HELA (méhnyakrák) és BEL-7402 (májrák) sejtvonalakon ahol pozitív kontrollként doxorubicint használtak.

10. Táblázat: A PhD kutatómunka alatt előállított célvegyületek IC<sub>50</sub> értékei humán rákos sejtvonalakon.

| Vegyület                                                                                                                                                                                      | IC <sub>50</sub> (μM) |       |      |       |      |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------|------|-------|------|----------|
|                                                                                                                                                                                               | U87                   | HepG2 | HL60 | A2780 | HELA | BEL-7402 |
| <br><i>rac</i> -(6R*,6aS*,12bS*)- <b>207ab</b> <i>rac</i> -(6R*,6aS*,12bS*)- <i>epi</i> - <b>207ab</b>       | -                     | -     | 10,3 | 18,5  | >30  | >30      |
| <br><i>rac</i> -(6aR*,12aS*)- <b>210cf</b> <i>rac</i> -(6aR*,12aS*)- <i>epi</i> - <b>210cf</b>               | -                     | -     | >30  | 6,0   | 6,9  | 6,1      |
| <br><i>rac</i> -(1R*,2S*,2aR*,8bS*)- <b>213ah</b> <i>rac</i> -(1S*,2S*,2aR*,8bS*)- <i>epi</i> - <b>213ah</b> | 33,7                  | -     | -    | -     | -    | -        |
| <br><i>rac</i> -(6aR*,9S*,10aS*)- <b>237af</b>                                                               | -                     | 9,8   | -    | -     | -    | -        |
| <br><i>rac</i> -(6aR*,9S*,10R*,10aS*)- <b>237ag</b>                                                         | 1,8                   | 4,1   | -    | -     | -    | -        |
| <br><i>rac</i> -(3aS*,6aR*,12bR*)- <b>230dp</b>                                                            | 9,9                   | -     | -    | -     | -    | -        |
| <br><i>rac</i> -(6aR*,9S*,10aS*)- <b>237aj</b>                                                             | 8,3                   | 12,9  | -    | -     | -    | -        |
| <br><b>(3aS*,6aR*,12bR*)-250bt</b>                                                                         | 45                    | -     | -    | -     | -    | -        |

Legjobb eredményt a furán-származékok mutatták, és mind a kondenzált (**230**) és áthidalt (**237**) gyűrűs vegyületek között található ígéretes sejtsztódásgátló hatású származék alacsony mikromólos  $IC_{50}$  értékkel. A megfelelő pirrol és tiofén analógiák inaktívnak bizonyultak a vizsgált sejtvonalakon ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ). A DK-IMHDA reakciókkal előállított vegyületek közül a **230dp** szelektíven az U87-es sejtvonalon volt aktív. A tia-HDA gyűrűzárásban kapott vegyületeink közül mérsékeltebb aktivitást mutatott a tiofén alegységet tartalmazó **247bt** vegyület. Legjobb aktivitás értékeket az áthidalt **237af**, **237ag** és **237aj** vegyületek adták. A **237ag** származék a kutatócsoportban eddig előállított, aktív vegyületekkel azonos nagyságrendű,  $1,8 \mu M$ -os  $IC_{50}$  értéket mutatott az U87-es sejtvonalon. Az U87 glioblasztoma sejtvonalon a temozolomid, míg a HepG2 sejtvonalon etopozid ( $IC_{50} = 30.50 \mu M$ ) volt a pozitív kontroll. A temozolomid egy  $100$ - $250 \mu M$ -os  $IC_{50}$  értéket adó, forgalomban lévő kemoterápiás gyógyszerhatóanyag glioblasztóma kezelésére. Jelenleg nincsenek igazán hatékony készítmények a glioblasztóma kemoterápiás kezelésére, így elengedhetetlen új hatékony alapvázak előállítása, melyek vezérmolekulaként szolgálhatnak a további fejlesztésekhez.

#### 4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

A kutatómunkánk során felderítettük és optimalizáltuk a sztirol, furán, tiofén és pirrol alegységet tartalmazó vegyületek dominó Knoevenagel-gyűrűzárási szekvenciáit. Nyolc különböző gyűrűzárási mechanizmust azonosítottunk, melyekkel összesen kilenc új kondenzált királis heterociklust tartalmazó sorozatot állítottunk elő. Az előállított heterociklusos alapvázak a szakirodalomban nem voltak leközölve. A reakciók kiterjeszthetőségét az alkalmazott reagensek oldaláról felderítettük, és azonosítottuk, hogy milyen szubsztitúciós mintázatok a kedvezőek az adott alapvázak szintézise során. Minden a kutatómunka során előállított új heterociklusos alapváz szerkezetét és relatív konfigurációját az NMR mérések mellett egykristály röntgendiffrakcióval igazoltuk.

Az előállított vegyületek közül 8 esetben alacsony  $\mu M$ -os sejtsztódásgátló aktivitást azonosítottunk humán rákos sejtvonalakon. Az optimalizált körülményekkel, valamint az aktív vegyületek szubsztitúciós mintázatának figyelembevételével a későbbiekben lehetőség nyílik a még aktívabb vegyületek szintézisére.



Nyilvántartási szám: DEENK/2/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kajtár Mihály  
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10095855

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

#### Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

1. **Kajtár, M.**, Király, S. B., Bényei, A., Kiss-Szikszai, A., Ábrahám, A., Zhang, N., Horváth, L. B., Bősze, S., Li, D., Kotschy, A., Paczal, A., Kurtán, T.: Competing Domino Knoevenagel-Cyclization Sequences with N-Arylcinnamylamines.  
*J. Org. Chem.* 89 (10), 6937-6950, 2024. ISSN: 0022-3263.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.4c00299>  
IF: 3.3 (2023)
2. **Kajtár, M.**, Király, S. B., Bényei, A., Kiss-Szikszai, A., Ábrahám, A., Horváth, B. L., Bősze, S., Kotschy, A., Paczal, A., Kurtán, T.: Knoevenagel-IMHDA and -IMSDA sequences for the synthesis of chiral condensed O,N-, S,N- and N-heterocycles.  
*RSC Advances*. "Accepted by Publisher" (-), [1-19], 2024. ISSN: 2046-2069.  
IF: 3.9 (2023)

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 7,2**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
7,2**

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

Debrecen, 2025.01.09.



## 5. Publikációs jegyzék

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

1. M. Kajtár, S. B. Király, A. Bényei, A. Kiss-Szikszai, A. Kónya-Ábrahám, N. Zhang, L. B. Horváth, Sz. Bősze, D. Li, A. Kotschy, A. Paczal, and T. Kurtán: Competing Domino Knoevenagel-Cyclization Sequences with *N*-Arylcinnamylamines, *J. Org. Chem.* **2024**, 89 (10), 6937-6950.
2. M. Kajtár, S. B. Király, A. Bényei, A. Kiss-Szikszai, A. Kónya-Ábrahám, L. B. Horváth, Sz. Bősze, A. Kotschy, A. Paczal, T. Kurtán: Knoevenagel-IMHDA and -IMSDA sequences for the synthesis of chiral condensed *O,N*-, *S,N*- and *N*-heterocycles, *RSC Advances*; **2025**, közlésre elfogadva, közlemény azonosító: RA-ART-11-2024-008353.R1.
3. M. Kajtár, S. B. Király, Sz. Bősze, A. Paczal, A. Kotschy, T. Kurtán: Domino Knoevenagel-intramolecular cyclization reactions using five-membered aromatic heterocycles with one heteroatom as a dienophile, szabadalmi elsőbbségi bejelentés, **2024**, 138028-1423 TEP.
4. M. Kajtár, S. B. Király, A. Mándi, Sz. Bősze, A. Paczal, A. Kotschy, T. Kurtán: Domino Knoevenagel-intramolecular cyclization reactions using five-membered aromatic heterocycles with one heteroatom as a diene, szabadalmi elsőbbségi bejelentés, **2024**, 138029-1423 TEP.
5. M. Kajtár, S. B. Király, A. Rimóczi, A. Mándi, A. Bényei, A. Kiss, L. B. Horváth, Sz. Bősze, A. Paczal, A. Kotschy, T. Kurtán: The Janus-faced reactivity of  $\pi$ -excessive five-membered heterocycles in domino Knoevenagel-cyclization reactions, **2025**, beküldés előtt.

Egyéb közlemények

1. S. B. Király, M. Kajtár, A. Bényei, E. Lisztes, B. I. Tóth, T. Bíró, G. Vasvári, M. Vecsernyés, T. Kurtán: Regio- and diastereoselectivity of domino Knoevenagel-hetero Diels-Alder reactions with 4-hydroxycoumarins and related derivatives as reagents, **2025**, beküldés előtt.

Szakmai előadások:

1. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Mándi Attila, György Péter Vendel, Kurtán Tibor: Domino-Knoevenagel gyűrűzárási reakciók vizsgálata szubsztituált *N*-(3-arylprop-2-én-1-il)anilin származékokkal, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság Ülése (Mátrafüred, 2020.10.01-02).
2. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor: Domino gyűrűzárási reakciók vizsgálata kondenzált heterociklusok diasztereoselektív előállítására, MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság Patonay Tamás-díj emlékülése (Budapest, 2021.09.02).
3. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Mándi Attila, Kovács Tibor, Kurtán Tibor: Domino gyűrűzárási reakciók új alapvizsgálat képviselő kondenzált heterociklusok előállítására, Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Herceghalom, 2021.09.20-21.).
4. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Vajnay Dorottya, Kurtán Tibor: Domino gyűrűzárási reakciók vizsgálata kondenzált heterociklusok diasztereoselektív előállítására, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2021.10.07-08).

5. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor: Királis, Kondenzált Heterociklusok Előállítása Domino Gyűrűzárási Szekvenciákkal, Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2022.05.23-25).
6. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Kurtán Tibor: Királis, kondenzált heterociklusok előállítása domino gyűrűzárási szekvenciákkal. MKE Vegyészkonferencia (Eger, 2022.06.15-17.).
7. Kajtár Mihály, Kurtán Tibor: Domino ring-closure reactions with furan, thiophene and pyrrole derivatives, 19th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry (Bratislava, 2022.08.22-24.).
8. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Domino gyűrűzárási reakciók furán, tiofén és pirrol származékokkal, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2022.10.06-07).
9. Kajtár Mihály, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Sejtszótódásgátló hatású királis, kondenzált heterociklusok domino szintézise, Zechmeister László előadói díj-2022 (Budapest, 2022.11.18.).
10. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Rimóczi Alíz, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Intramolekuláris domino cikloaddíciós reakciók  $\pi$ -elektron feleslegű heterociklusokkal, Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottság ülése (Balatonszemes, 2023.05.31-06.01).
11. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Rimóczi Alíz, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Dominó Knoevenagel-gyűrűzárási reakciók heterociklusok előállítására, Gyógyszerkémiai és Gyógyszertechnológiai Szimpózium (Herceghalom, 2023.09.12-13.).
12. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Rimóczi Alíz, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Domino Knoevenagel gyűrűzárási reakciók  $\pi$ -elektonfeleslegű heterociklusokkal, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság ülése (Mátrafüred, 2023.10.05-06).
13. Kajtár Mihály, Király Sándor Balázs, Paczal Attila, Kotschy András, Kurtán Tibor: Synthesis of antiproliferative, condensed, chiral heterocycles with domino Knoevenagel sequences. Pan-Balkan Alliance of Natural Products and Drug Discovery Associations. (China, Shanghai, 2023.11.29.-12.03.).