

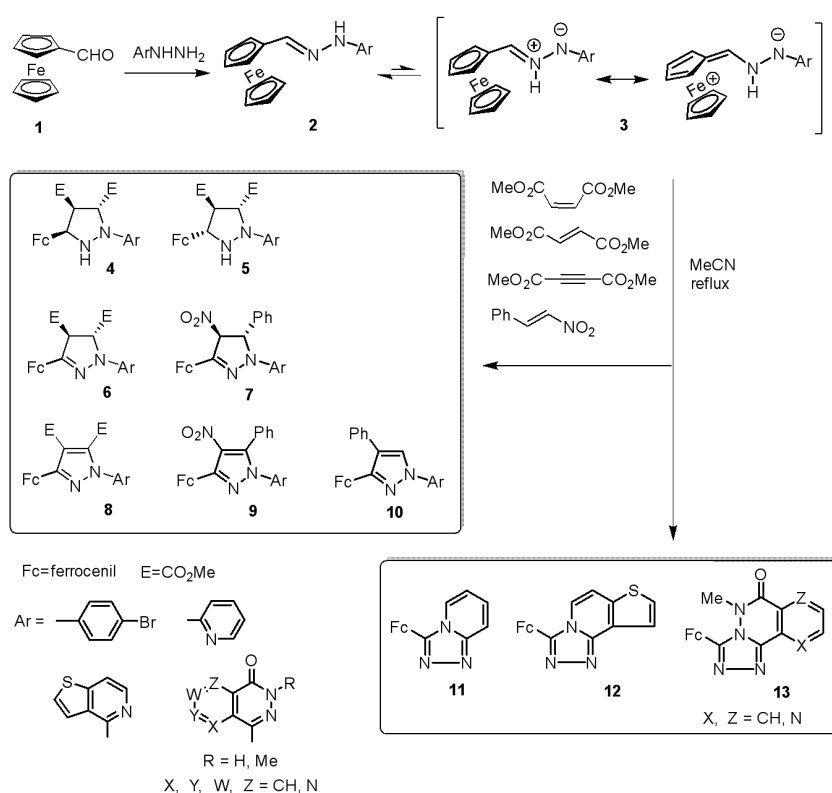
Csámpai Antal

ELTE Kémiai Intézet | csampai@caesar.elte.hu

Ferrocéntartalmú heterociklusok, köztük potenciális és igazolt antiproliferatív hatással rendelkező származékok

Az ELTE Szervetlen Kémiai Tanszékén, Sohár Pál professzor kezdeményezésére nyomán, az 1990-es évek eleje óta folytak heterociklusos ferrocénszármazékok kémiaját érintő kutatások. E sok részterületet érintő programba kapcsolódott be Csámpai Antal és számos, időközben fokozatot szerzett PhD-hallgató is, közöttük Abrán Árvácska (jelenlegi nevén Sárpátki Árvácska), Túrós György, Simó Mónika, Fábrián Balázs, Károlyi Benedek Imre, Kiss Kolos és Gyömöre Ádám. A kutatás hangsúlya kezdetekben a szintetikus és szerkezeti kémiára helyeződött, vizsgálataink elsősorban arra irányultak, hogy a háromdimenziós, oxidációra érzékeny fémorganikus egység milyen módszerekkel és milyen típusú heterociklusos vázrendszerekbe építhető be kellő hatékonysággal, hogyan módosítják ezek a molekula szerkezeti, ebből következően spektrális paramétereit. A ferrocén-egység reaktivitást befolyásoló hatásának következtében az esetenként váratlanul képződő termékek szerkezetének felderítése és a reakciók értelmezése is érdekes tudományos eredmények alapját képezte. Mivel az utóbbi évtizedekben a biológiai hatásokkal rendelkező fémorganikus vegyületek nemzetközi szinten egyre nagyobb figyelmet kapnak, kutatásainkat kiterjesztettük az antiproliferatív aktivitással rendelkező ferrocénszármazékok területére is. Ennek során sikerült számos aktív molekulát azonosítani, valamint szerkezet-hatás összefüggéseket feltárni. Ez az összefoglaló az említett területeken elért eredményekből mutat be egy válogatást.

A kutatások kezdetén a legkönnyebben hozzáférhető ferrocéntartalmú reagens, a



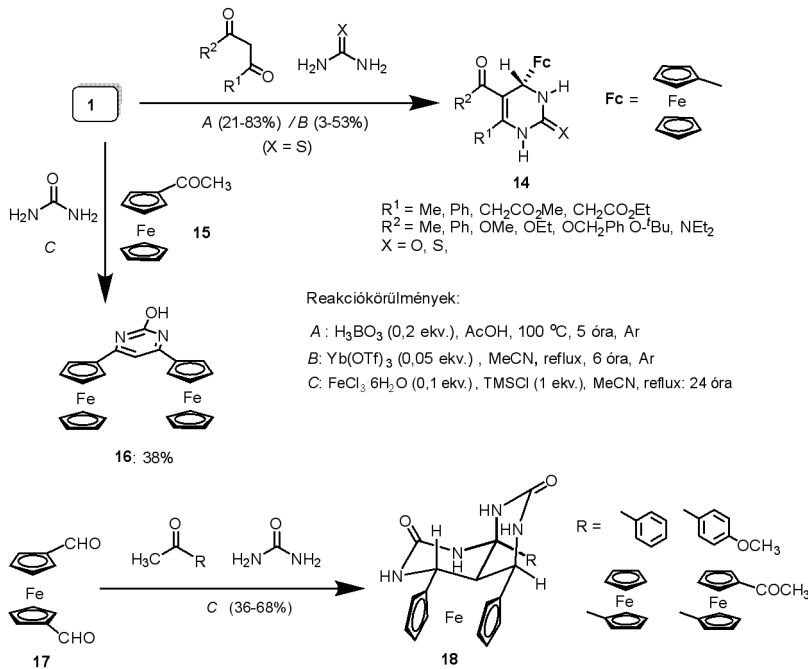
1. ábra. Formilferrocénnel képzett hidrazonok változatos heterociklusokhoz vezető 1,3-dipoláris cikloaddíciós reakciói

formilferrocén (**1**, 1. ábra) szintetikus alkalmazhatóságát vizsgálva e prekursor heteroarilhidrazinokkal képzett hidrazonjait (**2**) különböző dipolarofilekkel (dimetilmaleát, dimetilfumarát, dimetil-acetiléndikarboxilát, ω -nitrosztírol) reagáltatva változatos konstitúciós és térszerkezettel rendelkező pirazolidineket, pirazolinokat és pirazolokat (**4–10**) állítottunk elő [1, 2].

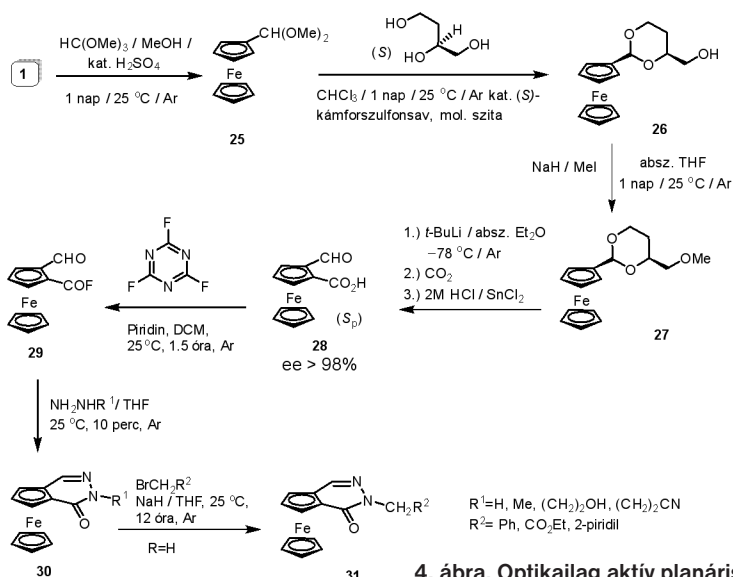
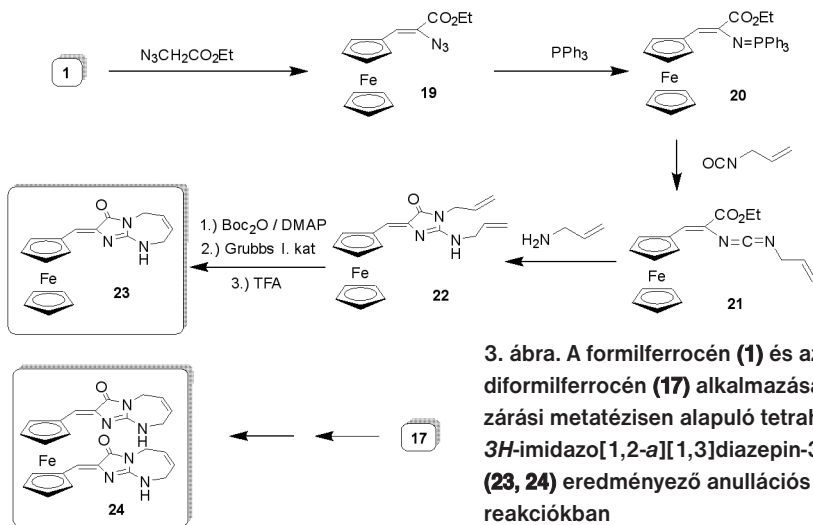
A változatos szerkezetű termékek képződését az első lépésben pirazolidineket eredményező ciklizációs reakciókat követő

epimerizációval, dehidrogéneződéssel és salétromossav-eliminációval értelmeztük. A ferrocenilcsoport által stabilizált 1,3-dipoláris intermedierek (**3**) a hidrazonokból 1,2-protonvándorlással képződtek. Az adott körülmények között egyes heterociklusos hidrazonok mellékreakcióként vagy kizárólagos módon oxidatív ciklizációval közvetlenül kondenzált triazolokká (**11–13**) alakultak.

Teszteltük a formilferrocén további szintetikus alkalmazhatóságát a biológiai szem-



2. ábra. A formilferrocén (1) és az 1,1'-diformilferrocén (17) alkalmazásai Biginelli-típusú kondenzációs reakciókban

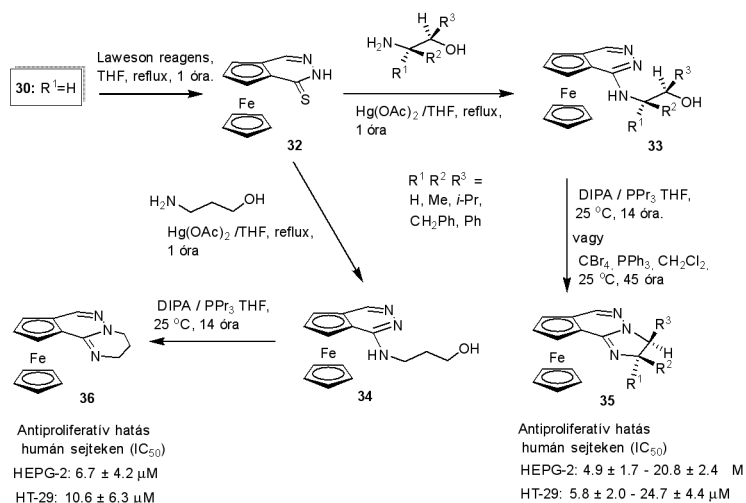


4. ábra. Optikailag aktív planáris kiraltással rendelkező ferrocenopiridazinok előállítása

pontból jelentős érdeklődésre számot tartó, dihidropirimidinekhez vezető Biginelli-reakciókban [3,4]. Dioxo-vegyületek és karbamid, illetve tiokarbamid komponensek, valamint a formilferrocén kondenzációjával bórsavat vagy itterbium-triflátot tartalmazó katalitikus rendszerek alkalmazásával (A és B módszerek) előállítottunk egy sor 14 típusú 2-oxo- és 2-tio-4-ferrocenil-3,4-dihidropirimidint (2. ábra). Dioxo-komponensek helyett acetilferrocén használva TMSCl karbonil-aktivátor és vas(III)-klorid Lewis-sav katalizátor jelenlétében karbamiddal végzett reakcióval 2-hidroxi-2,4-diferrocenilpirimidinhez (16) jutottunk [3], melynek képződése a kondenzációs lépéseket követő spontán dehidrogénezéssel értelmezhető. A TMSCl karbonil-aktivátort és vas(III)-kloridot tartalmazó rendszer alkalmazását megpróbáltuk kiterjesztetni az 1,1'-diformilferrocén (17, 2. ábra) és metilketonok analóg átalakítására is, azonban a reakciók kizárólag kondenzációs lépéseken keresztül haladva a [3]-ferrocenofán egységgel merevített 18 típusú tetraaza-*cisz*-dekalindionokhoz vezetnek [3].

A formilferrocén szintetikus alkalmazhatóságát egy változatos eljárásokon alapuló többlépéses anullációs reakcióban is tanulmányoztuk [5]. Ennek során a vizsgált prekursor és az etil-azidoacetát kondenzációjából származó 19 azidoalként trifenilfoszfánnal, azt követően allilzocianáttal reagáltatva jutottunk a 21 karbodiimidhez (3. ábra). Ezt a ferrocén-egység által stabilizált izolálható intermediert allilamminal ciklizáltuk, és az így kapott 3-allil-2-(allilamino)-5-ferrocenylmetilén-3,5-dihidro-4H-imidazolon (22) oldallánban levő nitrogénjét BOC védőcsoporttal láttuk el. A védett diallilszármazék ruténiumtartalmú, első generációs Grubbs-katalizátorral kiváltott gyűrűzárás metatézisét követően a képződött héttagú gyűrűn levő védőcsoport eltávolításával kaptuk a biológiai érdeklődésre számot tartó, az NH-csoporton változatosan funkcionálizálható 23 imidazo[1,2-a][1,3]diazepinont. Az eljárást sikerült kiterjesztetni a 17 diformilferrocénre is, melyből az ismertetett reakcióúton haladva sikerrel valósítottuk meg a két heterociklusos egységet tartalmazó 24 ferrocénszármazék szintézisét [5].

Szintén formilferrocénből kiindulva, gyakorlatilag egységes „ S_p ” enantiomerként előállítottuk a planáris kiraltással rendelkező ferroceno[*d*]piridazinok első képviselőit (30, 31: 4. ábra) [6]. Az akirális 25 és királis 26 acetálokön keresztül vezető reakcióút döntő lépése az utóbbi meti-



5. ábra. Optikailag aktív planáris és centrális kiralitással jellemezhető antiproliferatív imidazo- és pirimido-kondenzált ferrocenopiridazinonok előállítása

lezett származékának (27) *tert*-butillitiummal kiváltott, a metoxicsoport és a dioxányúru kelát típusú koordinációjával támogatott, csaknem diasztereospecifikus irányított litiálása és az így képződő aktív intermedier karboxilezése volt.

Mivel a kapott kétszeresen funkcionizált ferrocénszármazék (28) hidrazin reagensekkel kiváltott ciklizációjára tett kísérletek sikertelenek voltak (csupán a formilcsoportot érintő, szimmetrikus azin-

hoz vagy hidrazonokhoz vezető kondenzációs reakciók játszódtak le), cianurfluoridral elkészítettük a már kellően reaktív, ugyanakkor meglepően könnyen kezelhető 29 savfluoridot, melyből hidrazin reagensekkel enyhe körülmények között végzett ciklizációval kaptuk a 30 típusú piridazinonokat [6]. A hidrazinnal készült alapvegyület (30: R¹ = H) alkilezésével további analógokat (31) állítottunk elő.

Az alapvegyületnek tekinthető laktám

tionálását követően a 32 intermedier aminoalkohollal végzett funkcionizálásával jutottunk a planáris és centrális kiralitáselemeket tartalmazó 33 hidroxietilamino-subsztituált vegyületekhez és a planárisan királis 34 hidroxipropilamino-származékhoz (5. ábra) [7]. Ezeket Mitsunobu- és/vagy Appel-módszerekkel ciklizálva állítottunk elő a 35 és 36 típusú, ferrocénnel angyulárisan kondenzált gyűrűs amidinek első képviselőit, melyek két humán rákos sejtvonalon figyelemre méltó antiproliferatív hatást mutattak [7].

A 37 és 38 ferrocénmono- és 1,1'-dikarbonsavakból jól dokumentált eljárásokkal kapott 39 mono- és 40 difluorid, 41 bisz-acilizotiocianát, a 42 diazidból Curtius-lebontással kapott 43 bisz-izocianát, valamint a 44 kinin-

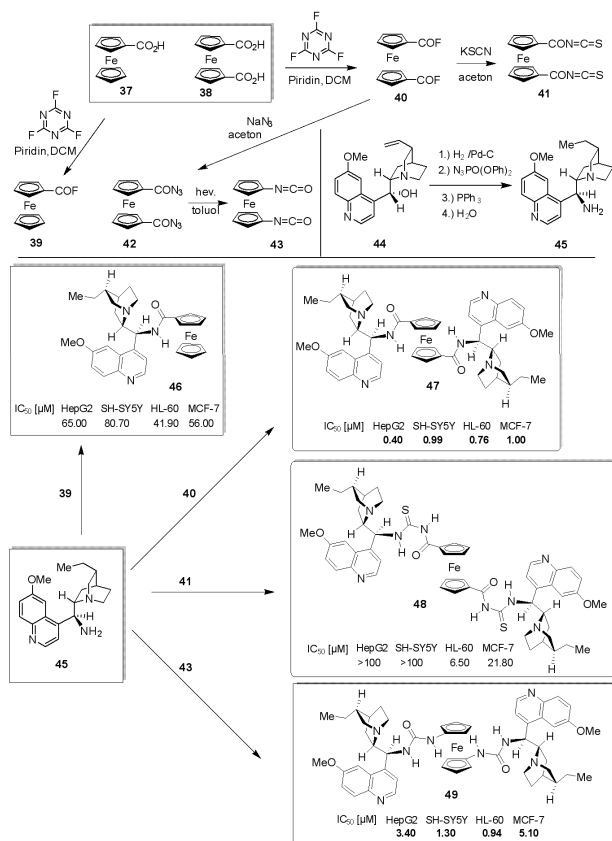
ből négy lépésben készült 45 primer amin egyszerű kapcsolási reakcióval további, szerkezettől jelentős mértékben függő aktivitással rendelkező antiproliferatív ferrocén-cinkona hibrid hatóanyagjelölteket (46–49) állítunk elő (6. ábra) [8]. Négy humán rákos sejtvonalon *in vitro* végzett tesztheik IC₅₀ értékekben megadott eredményeiből a kapcsolt termékek szerkezete és hatása között határozott összefüggések mutathatók ki. Míg a 45 amin önmagában nem volt hatékony egyik sejtvonalon sem, a 46 ferrocenoilszármazék már mindegyik mintán aktívnak bizonyult. A ferrocénegység mindkét gyűrűjén funkcionizált hibrid molekulák közül a 47 diamid mutatkozott a legsikeresebb hatóanyagjelöltnek, némileg felülmúlva az esetleges további fejlesztéseknél szintén ígéretesnek tűnő 49 bisz-karbamid aktivitását. Az elvégzett tesztekben sejtvonaltól erősen függő, de összességében jelentősen csökkent hatást mutatott a hattagú kelátszerkezettel jellemezhető aciltiocarbamid linkeret tartalmazó 48 hibrid molekula. A ferrocénegységnek a biológiai hatáshoz való jelentős hozzájárulását igazolja, hogy azonos kísérleti körülmények között benzoosavakból készült analóg cinkona hibridek vizsgálata során jelentősen csökkent vagy elenyésző aktivitás volt detektálható [8].

Összefoglalásként megállapítható, hogy egyszerű, kereskedelemben kapható, ferrocénegységet tartalmazó reagensekből kiindulva szerves szintetikus eljárások széles körének a felhasználásával változatos konstitúciós és térszerkezeti, fémorganikus egységeket subsztituensként vagy planárisan királis kondenzált gyűrűként tartalmazó nitrogén-heterociklusok, köztük jelentős *in vitro* antiproliferatív hatással rendelkező származékok állíthatók elő. ●●●

Köszönetnyilvánítás: Kutatásainkat az OTKA (K-43634, K-44742, K-68887, K-83874) támogatta.

IRODALOM

- [1] Abrán, Á.; Csámpai, A.; Sohár, P.; Böcskei, Zs.: Tetrahedron (1999) 55, 5441–5448.
- [2] Abrán, Á.; Csámpai, A.; Kotschy, A.; Barabás, O.; Sohár, P. J.: Mol. Struct. (2001) 569, 185–194.
- [3] Csámpai, A.; Túrós, Gy. I.; Györfi, A.; Sohár, P. J.: Organomet. Chem. (2009) 694, 3667–3673.
- [4] Kiss, K.; Csámpai, A.; Sohár, P. J.: Organomet. Chem. (2010) 695, 1852–1857.
- [5] Túrós, Gy.; Csámpai, A.; Lovász, T.; Györfi, A.; Wamhoff, H.; Sohár, P.: Eur. J. Org. Chem. (2002) 3801–3806.
- [6] Gyömöre, Á.; Csámpai, A. J.: Organomet. Chem. (2011) 696, 1626–1631.
- [7] Csókás, D.; Károlyi, B. I.; Bősze, Sz.; Szabó, I.; Bati, G.; Drahos, L.; Csámpai, A., J. Organomet. Chem. (2014) 750, 41–48.
- [8] Károlyi, B. I.; Bősze, Sz.; Orbán, E.; Sohár, P.; Drahos, L.; Gál, E.; Csámpai, A.: Molecules (2012) 17, 2316–2329.



6. ábra. Ferrocén-cinkona hibrid hatóanyagjelöltek előállítása és négy humán rákos sejtvonalon mért, IC₅₀ értékekben kifejezett antiproliferatív hatása