

Abstract

Project Code : RSA6080085

Project Title : The synthesis of cycloalkyl-fused quinolines, indoloquinolines and **N**-arylisoaxazol-5-amines **via** N₂-extrusion of azide: Application for the synthesis of neocryptolepine derivatives for evaluation of anti-cancer activities

Investigator : Assoc. Prof. Dr. Jumreang Tummatorn

E-mail Address : jumreang@cri.or.th

Project Period : 1 May 2017-30 April 2020

This research work focuses on the development of new synthetic methodology for the synthesis of N-containing core structures using the utilities of *ortho*-alkynykarylketone and *ortho*-formylarylalkyne derivatives. This work was divided into seven projects. First, the synthetic method for the synthesis of indenones has been developed *via* iodine-promoted cyclization of *ortho*-alkynykarylketones. Second, the synthesis of indoloquinolines has been reported using N₂-extrusion of azide as a key reaction of this methodology. Third, *ortho*-alkynykarylketones were used to prepare naphthofuran and naphthopyrrole derivatives *via* Ag-catalyzed ketonization/cyclization to give the desired products in moderate to good yields. Fourth, the divergent synthesis 3-hydroxyfluorene and 4-azafluorene derivatives from *ortho*-alkynylarylketones have been demonstrated to obtain the corresponding products in low to good yields. Fifth, the N₂-extrusion of azide chemistry was applied to develop a novel method for the synthesis of aminotetrazole derivatives using ketone as precursors. Sixth, the synthetic method of vinyl triflate derivatives has been discovered and could be applied to a broad range of substrates. Lastly, the biological properties of cycloalkyl-fused quinolines and neocryptolepine analogs were studied including anticancer and antimalarial properties. In this work, neocryptolepine derivatives could be easily prepared from methylation of indoloquinolines in one step to obtain the desired products.

Keywords : indoloquinoline, quinoline, neocryptolepine, azide, anticancer

รหัสโครงการ: RSA6080085

ชื่อโครงการ: การสังเคราะห์สารประกอบ cycloalkyl-fused quinolines, indoloquinolines และ N-arylisoxazol-5-amines โดยการหลุดออกของก๊าซไนโตรเจนของสารประกอบเฮไลด์ และการนำไปประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบนีโอคริบโตเลพีนสำหรับการศึกษาฤทธิ์การต้านเซลล์มะเร็ง

ชื่อนักวิจัย: รองศาสตราจารย์ ดร. จำเรียง ธรรมธร สถาบันบัณฑิตศึกษาจุฬาภรณ์

E-mail Address : jumreang@cri.or.th

ระยะเวลาโครงการ: 1 พฤษภาคม 2560-30 เมษายน 2563

งานวิจัยนี้มุ่งเน้นไปที่การพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบไนโตรเจนโดยใช้สารตั้งต้นที่เป็นสารประกอบในกลุ่ม **ortho**-alkynylarylketone และ **ortho**-formylarylalkyne derivatives ซึ่งงานวิจัยนี้ได้แบ่งแยกย่อยออกเป็น 7 โครงการย่อย งานวิจัยแรกคือการสังเคราะห์สารประกอบ indenones โดยใช้ไฮโดรเจนเป็นตัวกระตุ้นในการเกิดปฏิกิริยาการปิดวงของสารประกอบ **ortho**-alkynylarylketones งานที่สองเป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ indoloquinolines โดยใช้วิธีการที่เรียกว่า N_2 -extrusion ของสารประกอบเฮไลด์เป็นวิธีการหลักในการสังเคราะห์ งานที่สามคือการใช้ประโยชน์จากสารประกอบ **ortho**-alkynylarylketones เพื่อใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบ naphthofuran และ naphthopyrrole โดยการใช้เงินเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ketonization และการปิดวง ทำให้ได้สารที่ต้องการในเกณฑ์ที่อยู่ในปริมาณปานกลางถึงสูง งานที่สี่เกี่ยวข้องกับการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบ 3-hydroxyfluorene และ 4-azafluorene โดยใช้สารประกอบ **ortho**-alkynylarylketones ซึ่งวิธีการนี้ทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณน้อยถึงดีมาก ในโครงการที่ห้าเกี่ยวข้องกับการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบ aminotetrazole โดยใช้สารตั้งต้นเป็นสารประกอบคีโตนและไฮโดรเจนเฮไลด์เป็นแหล่งของไนโตรเจน ส่วนงานในโครงการที่หกเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์สารประกอบ vinyl triflate derivatives ซึ่งเป็นวิธีการที่ใช้ได้กับสารประกอบแอลคีนที่มีความหลากหลายของหมู่แทนที่ สุดท้ายคือโครงการที่เจ็ดเป็นการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบ cycloalkyl-fused quinolines และ neocryptolepine ในการออกฤทธิ์ยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งและฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อมาเลเรีย ซึ่งการสังเคราะห์สารประกอบ neocryptolepine นั้นสามารถสังเคราะห์ได้ในขั้นตอนเดียวจาก indoloquinolines โดยปฏิกิริยาการเติมเมทิลเข้าไปในโมเลกุล