

Syntéza polysubstituovaných triazolochinoxalinů s použitím alkynolů jako klíčových stavebních bloků

Berenika Masaryk, školitel Miroslav Sural

V minulých desetiletích byly 1,2,3-triazoly používány při vývoji léků k modifikaci struktury biologicky aktivních sloučenin. Díky svému prostorovému uspořádání a rozložení elektronové hustoty je triazolový skelet široce využívaným bioisosterem amidové vazby, jehož začlenění do molekul léčiv může vést ke zlepšení farmakologických vlastností.¹ Výrazný nárůst zájmu o 1,2,3-triazoly přišel po objevení azid-alkynové cykloadiční reakce, jež otevřela cesty k syntéze rozsáhlého spectra sloučenin a přispěla k rozvoji bioortogonální chemie. Kondenzace triazolového kruhu ke struktuře jiných heterocyklů vede k vytvoření nesčetného počtu triazolem fúzovaných heterocyklů. Řada z těchto sloučenin vykazuje pozoruhodné biologické vlastnosti a některé již našly své místo v klinické praxi. Metody jejich syntézy jsou k dnešnímu dni již velmi dobře prozkoumány a nabízí široké spektrum možných transformací, přesto, většinová část moderních přístupů se soustředí na využívání různých azid-alkynových cykloadičních reakcí z důvodu jejich snadného, rychlého a čistého provedení.

V návaznosti na biologicky aktivní triazoly vykazovaly triazolochinoxaliny (TQs) schopnost interakce s adenosinovými, benzodiazepinovými a niacinovými receptory. Samotná syntéza těchto látek však nese i přes počet vydaných inovativních přístupů výzvy a restriktce. Mezi ně se řadí například omezená dostupnost výchozích látek, nutnost použití katalýzy těžkými kovy, nebo obtíže při zavádění substituentů do struktury triazolochinoxalinu a vytvoření polysubstituovaných derivátů. Většina syntetických metod vychází z aryljodidů, které mohou být převedeny na alkynylové deriváty dale přístupné pro kovem katalyzovanou cykloadiční reakci. V pokračujícím výzkumu, který se zaměřuje na strategie vedoucí k fúzovaným triazolům s použitím alkynolů jako stavebních bloků pro zavedení alkynové části, byla nedávno využita nekatalyzovaná Huisgenova cyklizace Ns-(homo)azidoalaninu pro vytvoření triazolodiazepinů a triazolodiazepinonů. V této práci je popsána aplikace tohoto přístupu na syntézu triazolochinoxalinů z Ns/Ts-o-fenylendiaminů bez nutnosti katalýzy kovem.