

Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei
Csoportja, SZTE Kémia Doktori Iskola, SZTE
Gyógyszertudományok Doktori Iskola
közös rendezvénye

XXXIII.
KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK
- Fókuszban a kémia és a gyógyszer -

Program és előadás-összefoglalók



Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza
Szeged, 2010. október 25-27.

Szerkesztették:

Janáky Csaba

SZTE TTIK Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

Németh Zoltán

SZTE TTIK Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszék

ISBN

A HÓFEHÉR ZEFÍRVIRÁG ANTINEOPLASZTIKUS HATÁSÚ ALKALOIDJA ÉS ANALOGONJAI INTERMEDIERJEINEK SZINTÉZISE GALLUSZSAVSZÁRMAZÉKOKBÓL

**Varró Gábor¹, Kádas István^{1,2}, Hegedűs László^{1,2},
Simon András³**

¹ BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Bp. Műgyetem rkp. 3-9.

² MTA Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport, 1111 Bp. Műgyetem rkp. 3-9.

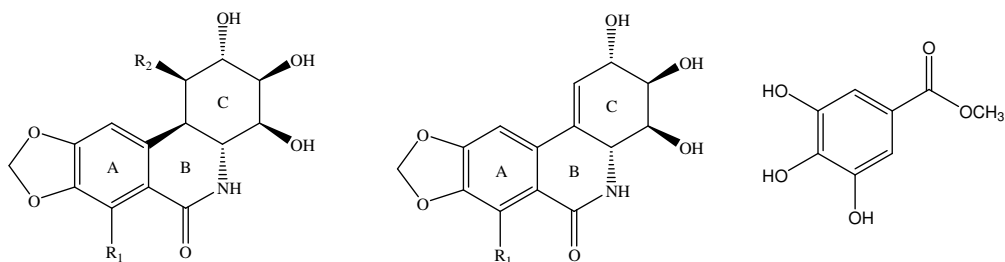
³ BME, Szeretlen és Analitikai Kémia Tanszék, 1111 Bp. Szt. Gellért tér 4.

Az amarilliszfélék családjába tartozó növények alkaloidjai régóta ismertek és a kutatók munkája nyomán egyre nagyobb számban kerülnek felfedezésre. Az izolált és szerkezetazonosított Amaryllidaceae alkaloidok száma már 100 fölött van. A növény családba több, mint 60 nemzetség tartozik, az ezekbe sorolható fajok száma megközelíti az ezret. Az újabb és újabb alkaloidmolekulák felfedezése állandóan napirenden van. Az izolált alkaloidok szerkezetének azonosítása ma már a legkorszerűbb módszerek birtokában nem vesz hosszú időt igénybe, és a vegyületek biológiai hatásának vizsgálata is viszonylag hamar megtörténik. Mostanra elmondható, hogy a növény családba tartozó növények főzetének sok esetben már az ókorban megismert és alkalmazott sokirányú gyógyító hatása az egyes növényekből kivont és azonosított hatóanyagokhoz rendelhető és ilyen módon a modern gyógyszerkutatás szolgálatába állítható. Számos esetben a kiterjedt biológiai hatásvizsgálatokra már nem is elegendő a növényekből kivonható hatóanyagok mennyisége ezért a továbblépéshez mindenképpen szükségessé válik azok szintetikus előállítás.

Az amarilliszfélék családjába tartozó növények említett több, mint 100 eddig izolált és megismert alkaloidja közül mintegy 10 különlegesnek mondható, mivel ez utóbbiak a többi alkaloiddal ellentétben nem bázikus, hanem semleges karakterűek laktám (ciklikus savamid) szerkezetük következtében. Ezeket az alkaloidokat - bár az Amaryllidaceae alkaloidok többségéhez hasonlóan ezek is triciklusos, többnyire fenantridin vázas vegyületek, mivel, kémiaiilag egy külön csoportot alkotnak, megkülönböztetésül, laktám szerkezetükre elnevezésükkel is utalva - fenantridon alkaloidoknak nevezik. Az ebbe a külön alkaloidcsoportba tartozó hatóanyagok biológiai hatásuk miatt is különlegesek: szinte valamennyiük jelentős antineoplasztikus hatással rendelkezik, ezért a világszerte folyó rákkutatás ígéretes képviselői.

A fenantridon alkaloidok az amarilliszfélék növény családjának említett, több mint 60 nemzetsége közül csupán 4 nemzetséghez: a *Narcissus*- (nárciszfélék-), a *Lycoris*- (japánliliomfélék-), a *Hymenocallis*- (pókliliomfélék-), és a *Zephyranthes*- (zefírvirágfélék-) nemzetséghez tartozó növényekben fordulnak elő, közülük is kimagaslóan 5 alkaloid, amelyek antineoplasztikus hatása a legerősebb: a pancratistatin(1), a narciclasine (2), -pancratistatin(3), a *transz*-dihidro-narciclasine(3), a 7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciclasine(4) és a lycoricidine(5). A felsorolt 5 fenantridon alkaloid több ráktípus ellen is igen hatékony: így az Ehrlich-szarkóma, a limfocitikus leukémia, a tüdő-, hasnyálmirigy-, emlő-, vastagbél-, prosztat- és petefészekrák ellen (1-5). Az irodalom tanúsága szerint az utóbbi két évtizedben világszerte több totálszintézist is kidolgoztak a felsorolt 5 alkaloid előállítására, közülük 4 egy új totálszintézist a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén [7-9].

Ugyanakkor szintén az irodalom áttekintése alapján megállapítható, hogy viszonylag kevés figyelem fordult a felsorolt alkaloidok közül a szintén igen jó hatássú *transz*-dihidro-narciclasine(**3**) szintézisére. Ezért a Tanszéken célul tűzték ki **3** és analogonjai totálszintézisét. A totálszintézis kiinduló vegyületének a viszonylag olcsó, és nagyobb mennyiségben is hozzáférhető galluszsav metilésztert(**6**) találtuk alkalmasnak:



1 R₁=OH, R₂=OH pancratistatin

3 R₁=H, R₂=H *transz*-dihidro-narciclasine

4 R₁=OH, R₂=H 7-deoxi-*transz*-dihidro-narciclasine

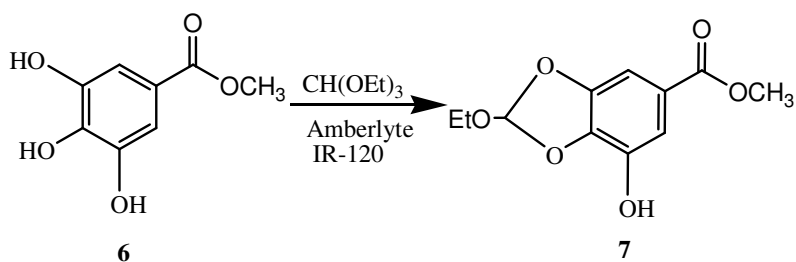
2 R₁=OH narciclasine

5 R₁=H lycoridine

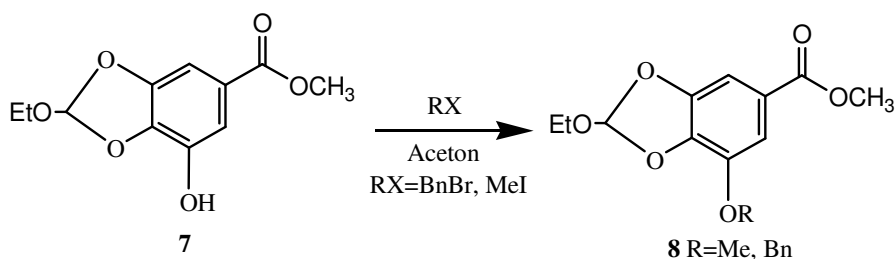
6

A totálszintézis célvegyülete, a *transz*-dihidro-narciclasine a zefírvirágfélék- (*Zephyranthes*-)nemzetséghez tartozó, Argentína szubtrópusi és trópusi vidékein őshonos hófehér zefírvirág (*Zephyranthes candida*) alkaloidja, amelyet Pettit és munkatársai írtak le először. [6]

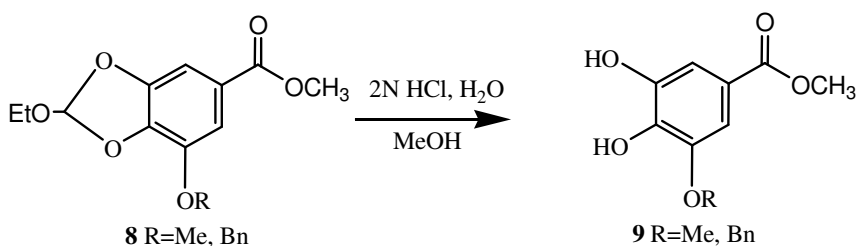
A szintézis kezdő lépéseként a metilgallát(**6**) 3- és 4-helyzetű hidroxi-csoportját trietilortoformiáttal ioncserélő gyanta jelenlétében (Amberlyte-IR-120) ciklikus ortoészter formájában(**7**) védtük meg.



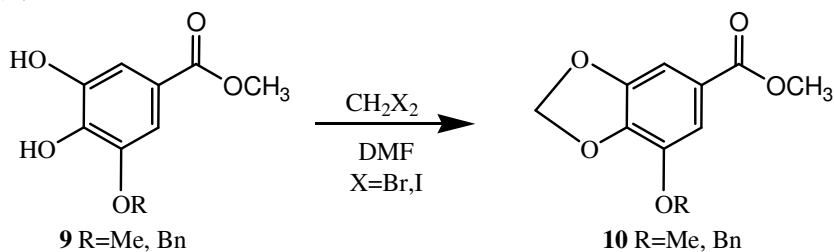
Ezután **7** szabad hidroxi-csoportját alkilezéssel **8** éterré alakítottuk:



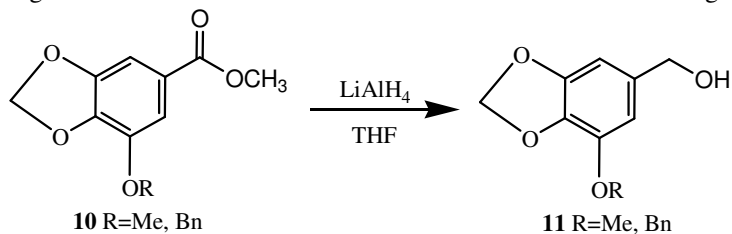
Ezt követően a ciklikus orto-észtert tartalmazó molekularészt savas hidrolízisnek vetettük alá, így megkaptuk **9** dihidroxi-vegyületet:



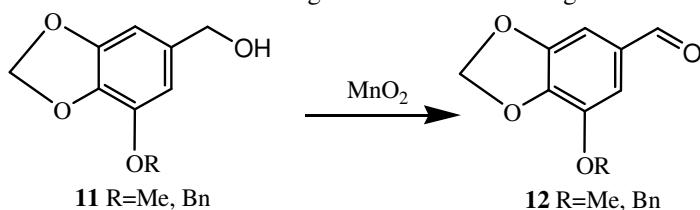
9 dihidroxi-vegyületet dimetilformamidban metilénbromiddal, illetve metilénjodiddal vízmentes káliumfluorid jelenlétében a megfelelő gyűrűs acetállá(**10**) alakítottuk:



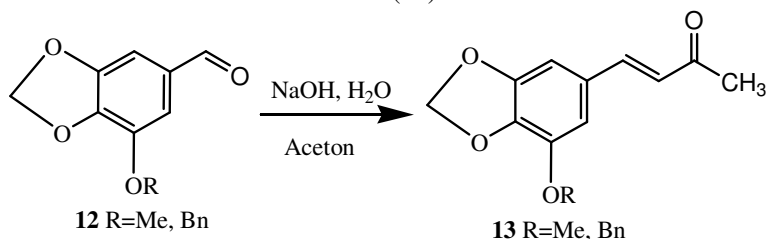
A következő lépés **10** karbonsavészter redukciója a megfelelő benzilalkohollá(**11**). A redukcióra legalkalmasabb a tetrahydrofuranban lítiumalumíniumhidriddel végzett reakció:



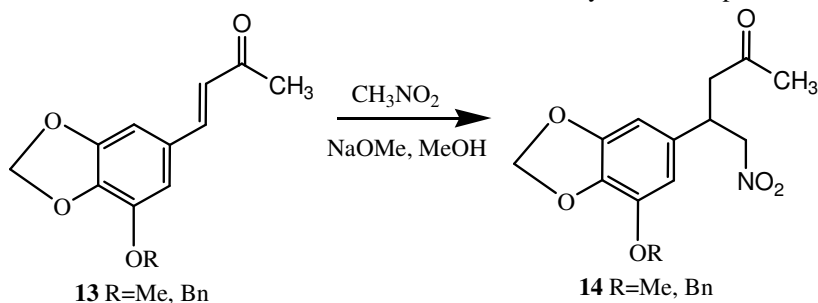
Ezután **11** benzilalkohol **12** benzaldehiddé történő oxidálása következik, amelyet célszerűen aktív mangándioxidtal lehet elvégezni:



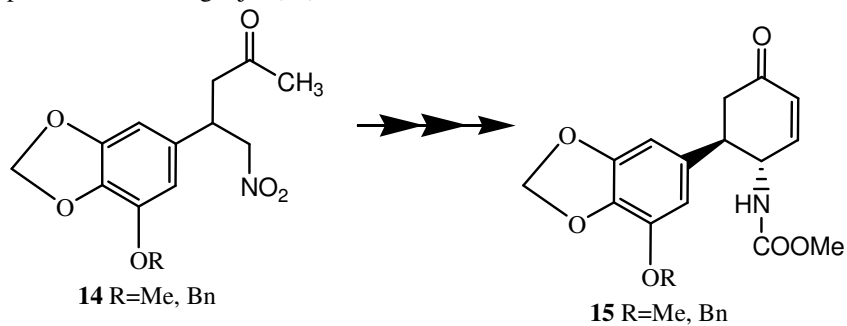
Ezt követően **12** aldehidet acetonnal aldol kondenzációban a megfelelő benzilidénacetonná(**13**) kell alakítani:

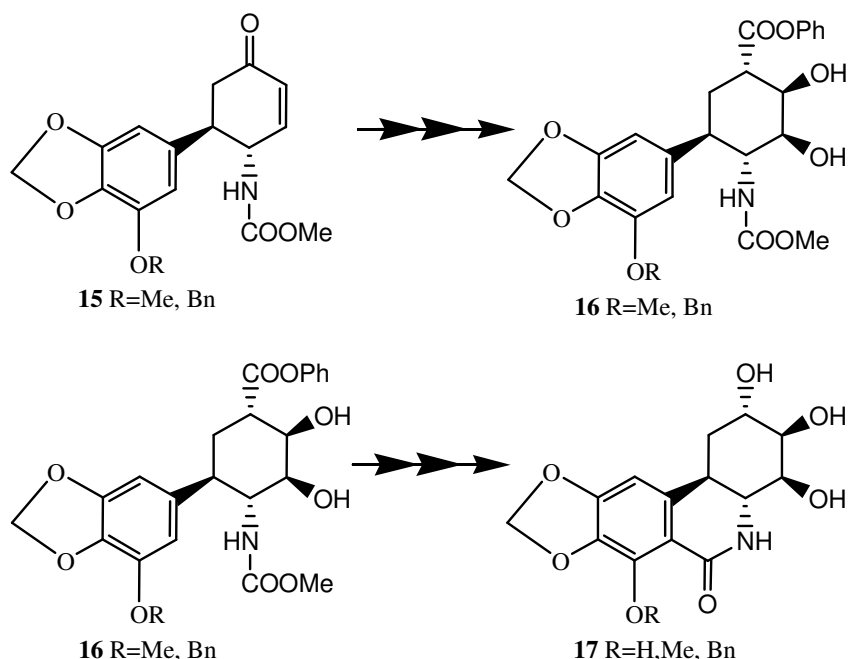


13 enon ezután nitrometánnal Michael addíció során eredményezi **14** nitropentanont:



Ezt követően elvégezhető a végtermékhez vezető szintézislépéssor[7-9]. és megkaphatók **3** és analogonjai (**17**):.





Irodalomjegyzék:

- [1] Martin, S., F. In „The Alkaloids”, Brossi, A., R., Ed., Academic Press, 251 (1987)
- [2] Hoshino, O.: In „The Alkaloids”, Cordell, G., A., Ed., Academic Press 323 (1998)
- [3] Rinner, U., Hudlicky, T., *Synlett* 365 (2005)
- [4] Chapleur, Y., Chrétien, F., Ibn Ahmed, S., Khaldi, M. *Current Organic Synthesis* 341 (2006).
- [5] Kornienko, A., Evidente, A. *Chem. Rev.* **108**, 1982 (2008)
- [6] Pettit, G. R., Cragg, G. M., Singh, S. B., Duke, J. A., Doubek, D. L. *J. Nat. Prod.* **53**, 176 (1990)
- [7] Szántó, G., Hegedűs, L., Mattyasovszky, L., Simon, A., Simon, Á., Kádas, I. *Tetr. Lett.* **50**, 2857 (2009)
- [8] Szántó, G., Hegedűs, L., Mattyasovszky, L., Simon, A., Simon, Á., Bitter, I., Tóth, G., Tőke, L., Kádas, I. *Tetrahedron* **65**, 8412 (2009)
- [9] Szántó, G., Kádas, I., Kárpáti, T., Hegedűs, L. *React. Kinet. Mech. Catal.* **99**, 85 (2010)