

Magyar Kémikusok Egyesülete Csongrád Megyei
Csoportja és a Magyar Kémikusok Egyesülete
rendezvénye

XXXIV. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK

Program és előadás-összefoglalók



Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza
Szeged, 2011. november 2-4.

Szerkesztették:

Laufer Noémi

SZTE TTIK Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszék

Endrődi Balázs

SZTE TTIK Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

ISBN

ALTERNATÍV REAKCIÓUTAK KIDOLGOZÁSA VÁRHATÓAN RÁKELLENES FENANTRIDON ALKALOID ANALOGONOK INTERMEDIÉREINEK SZINTÉZISÉRE

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

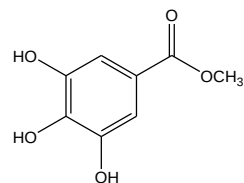
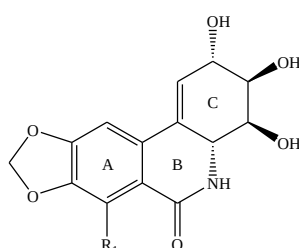
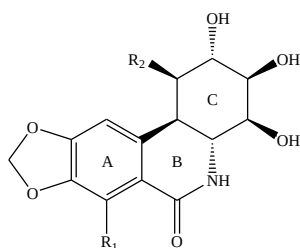
¹ BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Bp. Műegyetem rkp. 3-9.

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

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

Az amarilliszfélék számos fajának gyógyító hatása ősidők óta ismert. Az ókori Görögországban Hippokratész több betegség kezelésére ajánlotta már az i.e. IV. században a növény család tagjainak főzetét, közöttük a már akkor ismert rákbetegség gyógyítására. Azóta sokan felismerték, hogy az amarilliszfélék legfontosabb hatóanyagai, az ún. Amaryllidaceae alkaloidok számos képviselőjének citosztatikus hatása van. Az amarilliszfélék alkaloidjainak létezik egy kisebb alcsoportja, a fenantridon alkaloidok, amelyek laktám szerkezetük következtében nem bázikus, hanem semleges karakterűek, és gyakorlatilag valamennyi képviselőjük jelentős mértékben citosztatikus hatású. Ezen alcsoport képviselői közül is kiemelkedik 5 alkaloid, amelyek antineoplasztikus hatása a legerősebb: a pancratistatin(1), a narciclasine (2), 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-, prosztatá- és petefészekrák ellen [1-5]. Az utóbbi két évtizedben szerte a világon több totálszintézist is kidolgoztak a felsorolt 5 alkaloid előállítására, közülük 4 egy új totálszintézist a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén [7-10].

Meglepő, hogy viszonylag kevés figyelem fordult a felsorolt alkaloidok közül a szintén igen jó hatású transz-dihidro-narciclasine(3) szintézisére. Emiatt a Tanszéken célul tűzték ki 3 és analogonjai totálszintézisét. Először a totálszintézis kiinduló vegyületének a viszonylag olcsó, és nagyobb mennyiségben is hozzáférhető galluszsav metilésztert(6) választották:



1 R₁=OH, R₂=OH pancratistatin

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

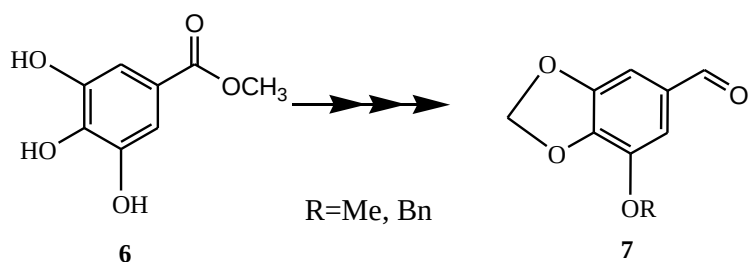
4 R₁=OH, R₂=H 7-dezoxi-transz-dihidro-narciclasine

2 R₁=OH narciclasine

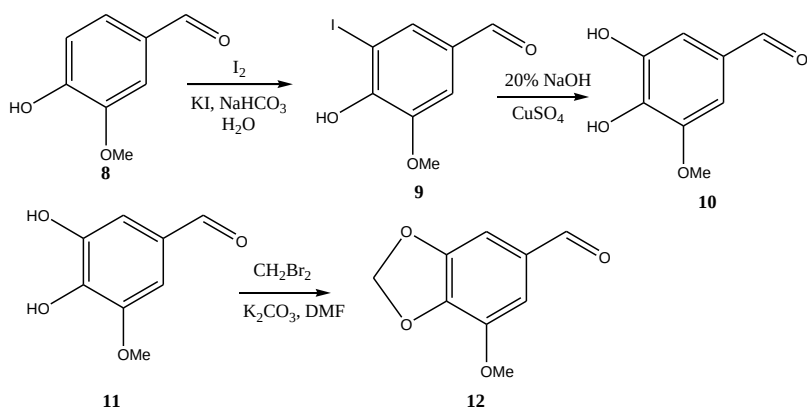
5 R₁=H lycoricidine

6

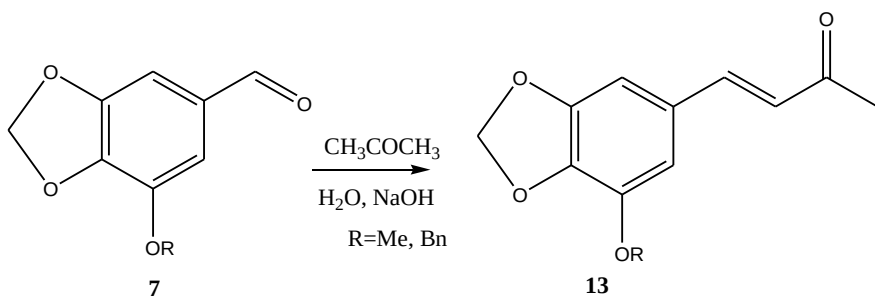
2010-ben, szintén ezen a fórumon beszámoltunk a metilgallátból kiinduló szintézis lépéseiről. Ily módon eljutottunk 6 lépésben a szükséges aldehidhez (7):



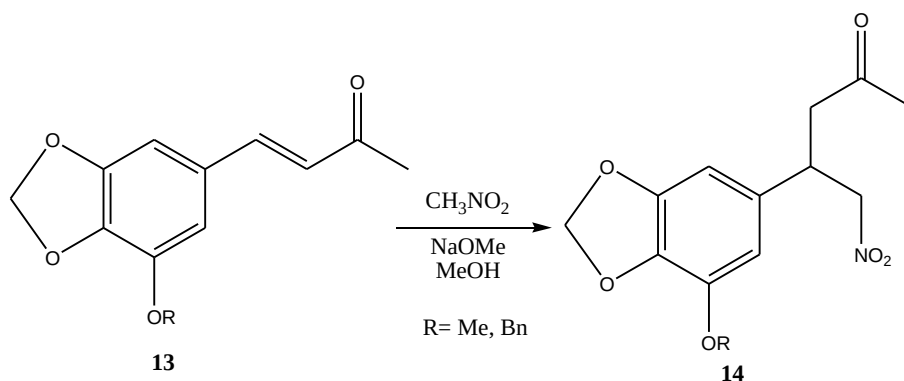
Közben azonban felismertük, hogy a még könnyebben hozzáférhető vanillinból (**8**) a R=Me származék esetén egy rövidebb reakcióút valósítható meg:



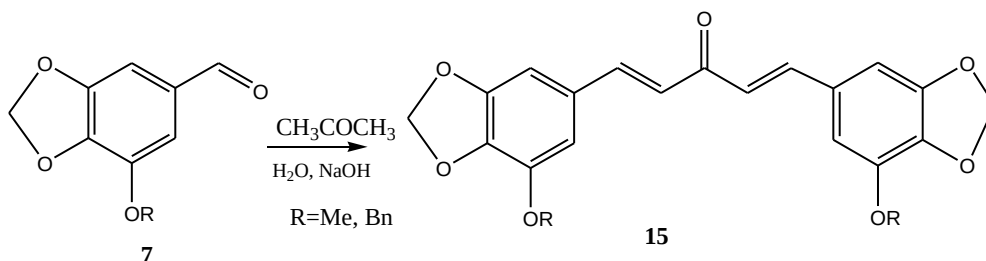
A szintézislépéseket végrehajtva nemcsak az össz reakcióidőben, hanem az össz kitermelésben is sikerült előre lépni. A következőkben az előállított aldehidet acetonnal a megfelelő benzilidénacetonnal kondenzáltattuk:



Ezt követően **13** telítetlen ketonra Michael-addícióban nitrometánt adicionáltattunk. Ily módon kaptuk meg **14** nitropentanont:

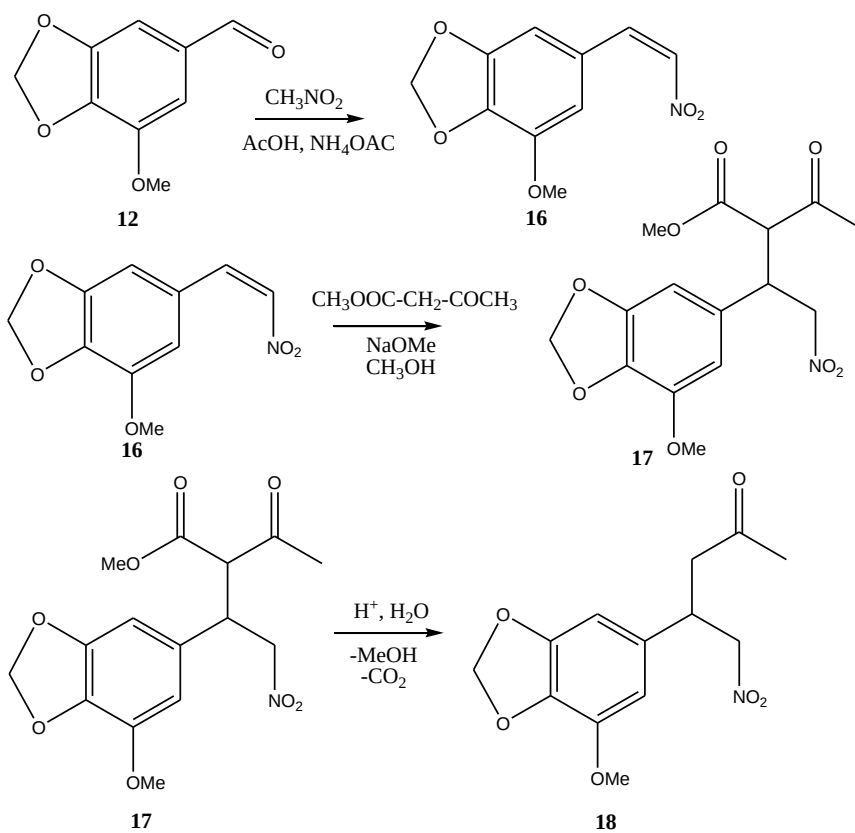


14 Nitropentanon izolálását rendkívül megnehezítette az előző lépés során bekövetkezett mellékreakció, a dibenzilidénacetone (15) képződése:

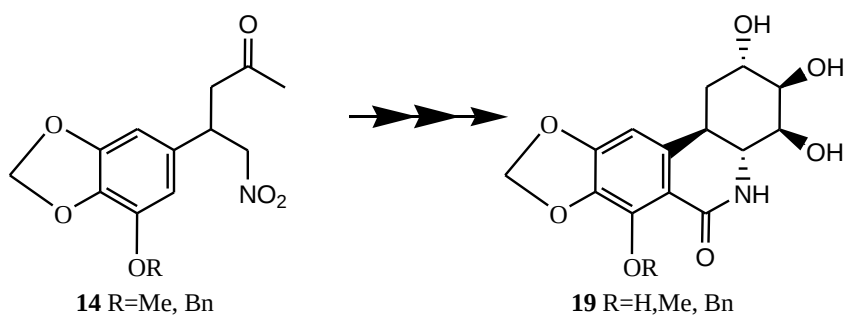


Ezt a mellékreakciót a reakciókörülmények módosításával sem sikerült érdemben visszaszorítanunk. Ezért **14** nitropentanon izolálása csak oszlopkromatográfiával sikerült. Miután a számos hátralévő szintézislépés miatt ez szintézisünk számára nem elég hatékony módszer, megkíséreltük a zavaró dibenzilidénacetone (15) mellől a szükséges monobenzilidénacetone származékot izolálni. Ez először szintén csak oszlopkromatográfiával sikerült, ami szintézisünk szempontjából szintén az említett hatékonysági problémát okozza.

Ezt követően R=Me származék esetében sikerült **13** benzilidénacetone tiszta állapotban történő izolálása nagyvákuumban történő desztillációval, sőt **14** nitropentanon izolálása is sikerült vákuumdesztillációval. Mindkét vákuumdesztilláció azonban csak bomlás közben, nagy anyagvesztéssel volt megvalósítható. A teljes szintézisünk szempontjából tehát ezek a módszerek sem jönnek számításba, nem beszélve róla, hogy az R=Bn származék esetében nagy tömegű termékek molekuláris desztillációja már egyáltalán nem lehetséges. Ezért a következőkben egy eltérő szintetikus megoldást kellett választanunk, amelynek során **12** (R=Me) aldehidet nitrometánnal **16** nitrosztirollá alakítottuk. **16** Nitrosztiról metil-acetoacetáttal Michael-addícióban **17** nitroketoészterre alakítható, amelynek az acetecetészter-szintézisekből ismert keton bontása (híg savas hidrolízise) kényelmesen **18** nitropentanonhoz vezet:



14 Nitropentanonból a végtermékekhez (**19**) vezető szintézislépéssor a 2010-ben ismertettek szerint elvégezhető:



Felhasznált irodalom:

- [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 Press323 (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.,Bombicz,P., Grün,A., Kádas,I. *Chirality* **2008**,20,1120.
- [8] Szántó,G.,Hegedűs,L,Mattyasovszky,L,Simon,A.,Simon,Á.,Kádas,I. *Tetr.Lett.***50**,2857 (2009)
- [9] Szántó,G.,Hegedűs,L,Mattyasovszky,L.,Simon,A.,Simon,Á.,Bitter,I.,Tóth.G.,Tőke,L., Kádas,I. *Tetrahedron* **65**,8412(2009)
- [10] Szántó,G.,Kádas,I.,Kárpáti,T.,Hegedűs,L. *React.Kinet.Mech. Catal.***99**,85 (2010)