

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

XXXVII. KÉMIAI ELŐADÓI NAPOK

Program és előadás-összefoglalók



Szegedi Akadémiai Bizottság Székháza
Szeged, 2014. november 3-5.

Szerkesztették:

Bohner Báborka és Endrődi Balázs

SZTE TTIK Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék

ISBN

978-963-9970-53-3

A (±)-TRANSZ-DIHDRO-NARCIKLAZIN SZTEREOSZELEKTÍV TOTÁLSZINTÉZISE

Varró Gábor¹, Hegedűs László², Simon András³, Kádas István¹

¹ BME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Bp. Budafoki út 8.

² MTA Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport, 1111 Bp. Budafoki út 8.

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

A BME Szerves Kémia és Technológia tanszékén közel 20 éve foglalkozunk remélhetően rákellenes hatású fenantridon alkaloidok és analogonjaik szintézisével. A fenantridon alkaloidok az amarilliszfélék alkaloidjainak egy kisebb csoportját képezik, amelyek az alkaloidok nagy többségétől eltérően laktám szerkezetük miatt nem bázikus, hanem semleges, sőt néha enyhén savas karakterűek. Ezért a növények hatóanyagainak semleges frakciójából nyerhetők ki. Érdekes módon a fenantridon alkaloidok szinte minden képviselője jelentős rákellenes hatással rendelkezik. Az amarilliszfélék növénycsaládja mintegy 60 nemzetséget, és megközelítőleg 1000 növényfajt foglal magába, és szerte a világon az ide tartozó növényfajok többségét dísnövényként ismerik, és termesztik.

Az említett 60 nemzetség közül 4 nemzetség tagjai tartalmazzák a fenantridon alkaloidokat: a *Narcissus* (nárciszfélék), a *Hymenocallis* (pókliliomfélék), a *Lycoris* (japánliliomfélék), és a *Zephyranthes* (esőliliomfélék) nemzetsége. A fenantridon alkaloidok közül legerősebb rákellenes hatással a következő 5 alkaloid rendelkezik: a pankratisztatin (1), a narciklazin (2), a *transz*-dihidro-narciklazin (3), a 7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciklazin (4), és a likoricidin (5).

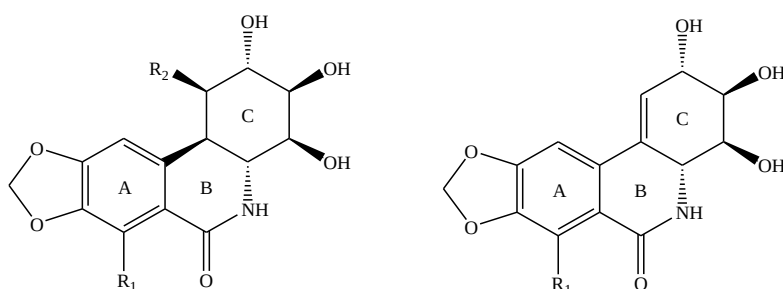
A korábbi biológiai vizsgálatok alapján a legrégebben ismert narciklazint és pankratisztatint tartották a legerősebb rákellenes hatásúnak, ezért világszerte a vegyészek ennek a két alkaloidnak a totálszintézisét célozták meg, és előállításukra mostanáig több, mint 20 totálszintézist publikáltak. Később az amerikai National Cancer Institute összehasonlító vizsgálatai alapján kiderült, hogy a *transz*-dihidro-narciklazin (3) a legerősebb hatású valamennyi közül, amint ez az NCI által közölt, és itt bemutatott táblázatból látható:

1. táblázat: Az NCI által kimért GI₅₀ értékek néhány *Amaryllidaceae* alkaloidra

vegyület	GI ₅₀ (μM)
1	0,091
2	0,016
3	0,013
4	0,068
5	0,15

A fent említett alkaloidok szerkezetét a következő ábrán mutatjuk be:

1. ábra: A fenantridon alkaloidok szerkezete



1 $R_1=OH$, $R_2=OH$ pankratisztatin

3 $R_1=OH$, $R_2=H$ *transz*-dihidro-narciklazin

4 $R_1=H$, $R_2=H$ 7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciklazin

2 $R_1=OH$ narciklazin

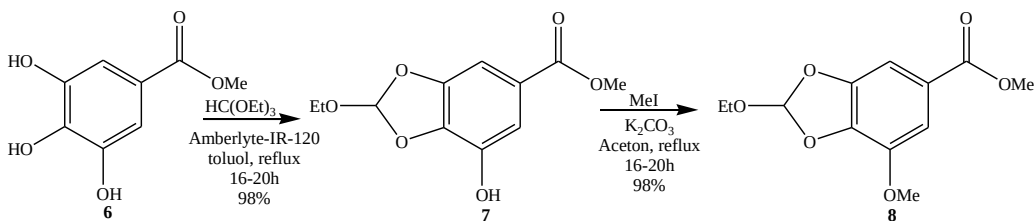
5 $R_1=H$ likoricidin

Meglepő módon a legerősebb rákellenes hatású a *transz*-dihidro-narciklazin (**3**) szintézisére kevés figyelmet fordítottak a szintetikus vegyészek, és csak a legutolsó években jelent meg néhány totálszintézis leírása.^[1-4] E szintézisekkel egyidőben a BME Szerves Kémia és Technológia tanszékén is célul tűztük ki **3** totálszintézisét. E célkitűzésben komoly hangsúlyt kapott, hogy minél egyszerűbb, kevésbé költséges alapanyagokból indulva, és minél egyszerűbb, és lehetőség szerint kevesebb számú szintézis lépést alkalmazva jussunk el a megcélzott végtermékhez.

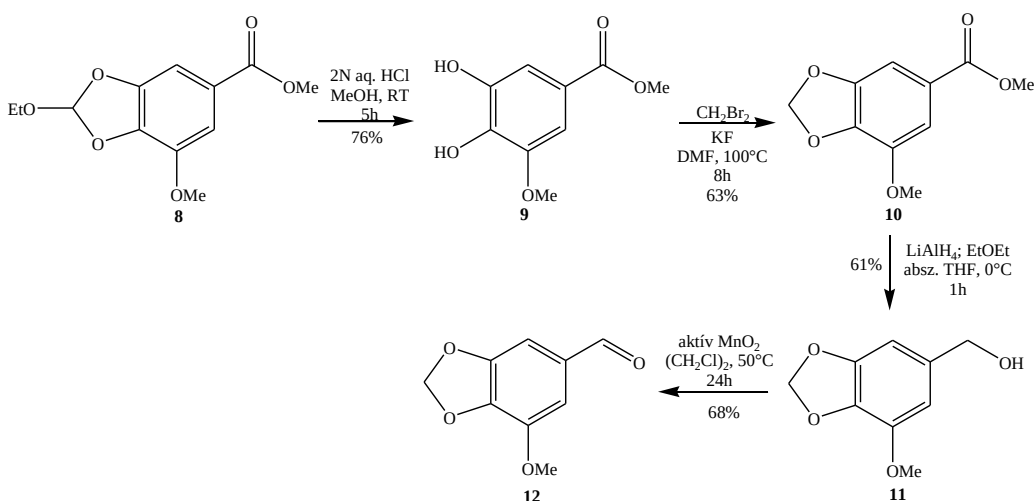
Ennek érdekében először a viszonylag olcsó metil-gallátból (**6**) kiindulva kezdtük el a teljes szintézis megvalósítását, amelynek kulcsvegyülete az egyébként kereskedelemben kapható miriszticinaldehid (**12**) lett:

A kereskedelemből történő beszerzési forrást annak túlságosan magas ára miatt nem vettük figyelembe, az általunk metil-gallátból miriszticinaldehidre (**12**) kidolgozott eljárás 6 lépésben sokkal olcsóbb megoldásnak bizonyult:

2. ábra: A metil-gallátból kiinduló miriszticinaldehid előállítás



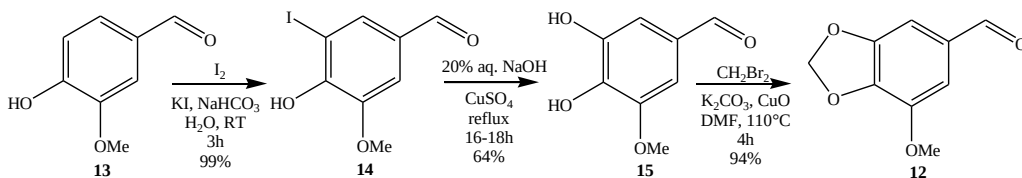
2. ábra folytatás



Az általunk kidolgozott és ismertetett 6 lépéses szintézis össztermelése 22%. Ezt és a metil-gallát (**6**) árát (101€/250g, Alfa Aesar /2013/) figyelembe véve a miriszticinaldehid (**12**) szűkített önköltsége 1,84€/g, szemben az Alfa Aesar 18,72€/g árával, tehát annak egy tizedének felel meg.

Ezt követően sikerült egy még kedvezőbb előállítás módszert kidolgozni a miriszticinaldehidre vanillinból (**13**) kiindulva:

3. ábra: A vanillinból kiinduló miriszticinaldehid előállítás



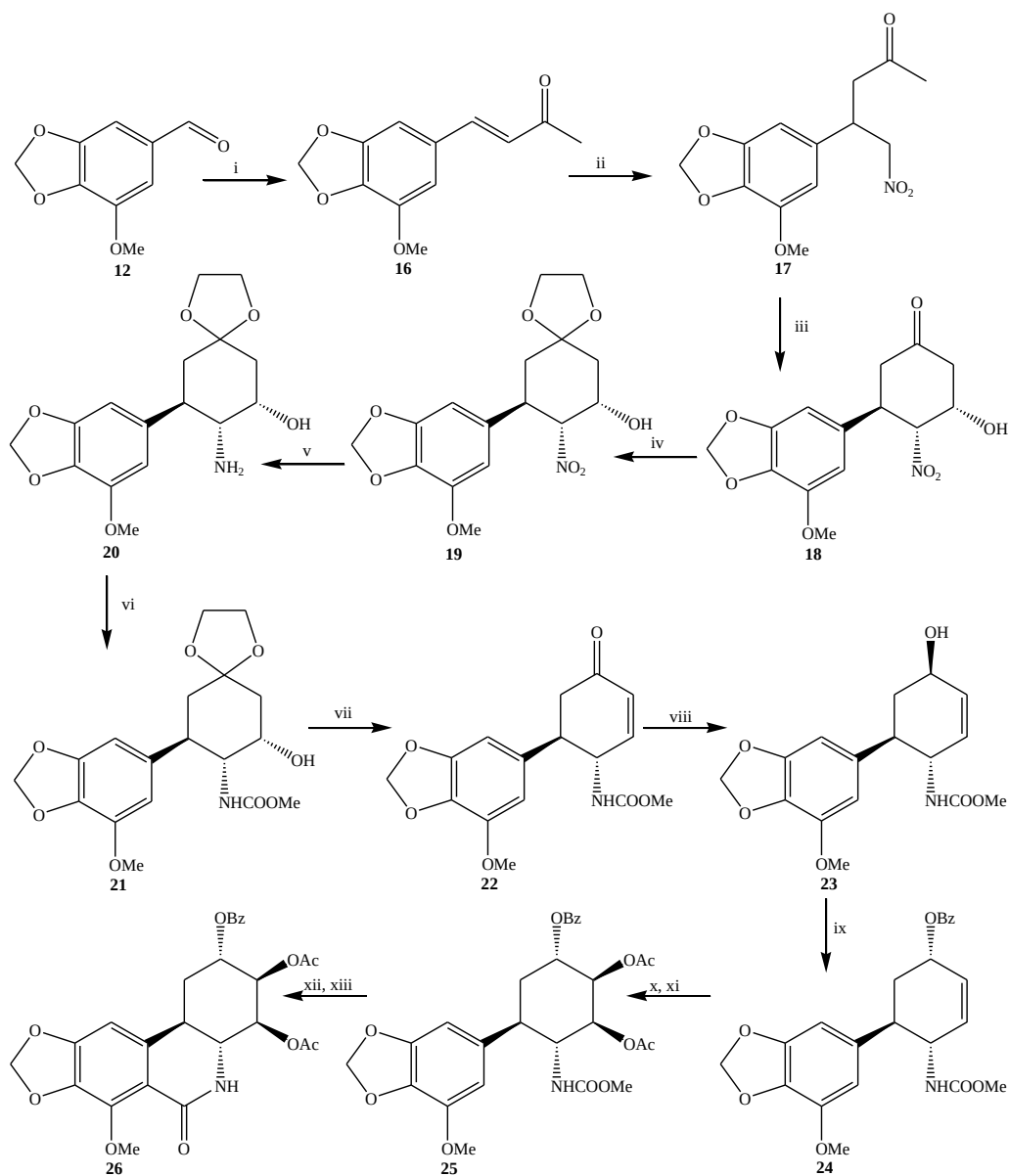
A 3 lépéses előállítás ezzel a módszerrel 60% össztermeléssel sikerült, a vanillin (**13**) árát (18€/kg, Molar) figyelembe véve a miriszticinaldehid (**12**) szűkített önköltsége 30 €/kg.

Ezekkel a kiinduló feltételekkel kezdtük meg a racém *transz*-dihidro-narciklazin (**3**) teljes szintézisét, amelyben több lépésnél figyelembe vettük a korábban a tanszéken, a 7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciklazin (**4**) teljes szintézisére kidolgozott módszer tapasztalatait.^[5,6]

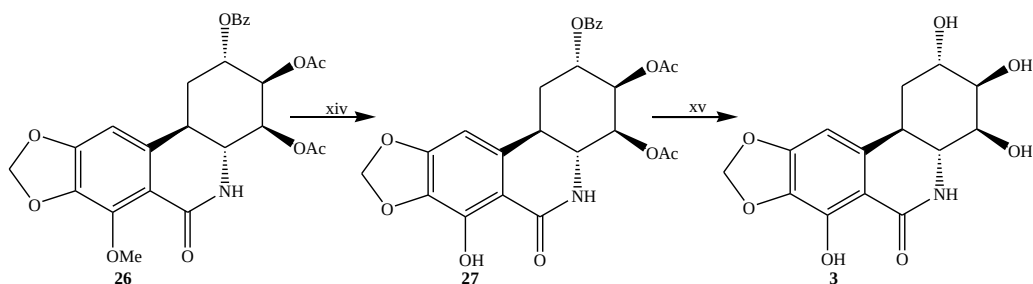
A miriszticinaldehidből (**12**) 15 lépésben végeztük el a *transz*-dihidro-narciklazin (**3**) sztereoselektív totálszintézisét, amelynek során egyetlen lépésben sem alkalmaztunk

extrém reakciókörülményeket, sem igen költséges reagenseket. Ezen kívül megemlítjük, hogy a következőkben a teljes szintézist bemutató skémában megjelölt 2 esetet kivéve oszlopkromatográfiás tisztítást sem volt szükséges alkalmaznunk:

4. ábra: A totálszintézis további lépései



4. ábra folytatás



Reagensek és körülmények: i: aceton, H₂O, NaOH, RT, 20 h ; ii: CH₃NO₂, NaOMe, MeOH, reflux, 5,5 h; iii: HCOOEt, NaOMe, absz. éter, RT, 18-20 h; iv: (CH₂OH)₂, vízm. (COOH)₂, absz. CH₃CN, RT, 3 nap; v: H₂/Pd/C, MeOH, 80 °C, 12 bar, 7 h; vi: ClCOOMe, H₂O/THF, NaOH, RT, 2 h; vii: p-TsOH, aceton, reflux, 1 h; viii: NaBH₄, CaCl₂, absz. MeOH, 0 °C-RT 2 h; ix: Ph-COOH, DEAD, PPh₃, absz. THF 0 °C-RT, oszlopkromatográfia, 4h; x: OsO₄, NMO, THF/H₂O, RT, 24 h; xi: AcCl, RT, 24 h, xii: Tf₂O, 4-DMAP, absz. CH₂Cl₂, 0 °C-RT, 22h; xiii: 2M HCl, THF, RT, 24 h; AcCl, 22 h; xiv: TMS-Cl, KI, absz. CH₃CN, 60 °C 1,5 h, oszlopkromatográfia; xv: NaOMe, MeOH, absz. THF, RT, 1 h.

- [1] I.-J. Shin, E.-S. Choi, C.-G. Cho; *Angewandte Chemie International Edition*, **2007** (46) 2303-5.
- [2] C. K. Jana, A. Studer; *Chemistry - A European Journal*, **2008** (14) 6326-28.
- [3] K. Yamada, Y. Mogi, M. A. Mohamed, K. Takasu, K. Tomioka; *Organic Letters*, **2012** (14) 5868-71.
- [4] S. Hwang, D. Kim, S. Kim; *Chemistry - A European Journal*, **2012** (18) 9977-82.
- [5] G. Szántó, L. Hegedűs, L. Mattyasovszky, A. Simon, Á. Simon, I. Kádas; *Tetrahedron Letters*, **2009** (50) 2857-59.
- [6] G. Szántó, L. Hegedűs, L. Mattyasovszky, A. Simon, Á. Simon, I. Bitter, G. Tóth, L. Tőke, I. Kádas; *Tetrahedron*, **2009** (65), 8412-17.