



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

GALANTAMIN-SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE

Tézisfüzet

Szerző: Herke Klára
Témavezető: Dr. Hazai László
Konzulens: Dr. Szántay Csaba

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

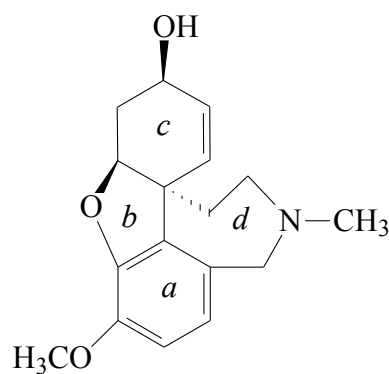
Támogató: Richter Gedeon Nyrt.

2011

1. Bevezetés

Régóta tudjuk, hogy a természetben számos növénynek gyógyító hatása van. Az ember előbb tapasztalataira támaszkodva használta ezeket a lehetőségeket, majd ahogy a kémia fejlődött, tudatosan kezdték el a hatóanyagokat izolálni, illetve később szintetikus úton előállítani.

Ph.D. értekezésemben egy ismert természetes anyaggal, a **(-)-galantaminnal (1)** kapcsolatos kutatások során elért eredményeimet ismertetem. Doktori munkám a totálszintézis kidolgozására irányult.



(-)-1

2. Irodalmi háttér

Az *Amaryllidaceae* alkaloidok sorába tartozó galantamint 40 éve használják a klinikai gyakorlatban súlyos izomgyengeségnél (*myasthenia gravis*), és más idegi alapú betegségeknél, mint a járványos gyermekbetegségnél (*poliomyelitis*) anti-kuráre ágensként és paraszimpatomimetikumként^I. Ennél is fontosabb az *Alzheimer*-kór kezelésében betöltött szerepe. Ausztriában, Angliában, és az Egyesült Államokban a klinikai vizsgálatok a harmadik fázisnál tartanak.

A galantamin több országban is forgalomban van - hidrobromid-sójaként, Nivalin, Razadyne, Reminyl néven^{II}. A galantamin szelektív acetilkolin-észteráz inhibitor. A hatása kettős: az acetilkolin-észteráz gátlásán és az agyban a nikotin-receptorok modulációján alapul. Az *Alzheimer*-kór kialakulásában nagy szerepet játszik a csökkent acetilkolin-szint, ezért a

^I Pharmindex Kompendium 1995/96, Medimedia Információs Kft.

^{II} Maelicke, A.; Samochocki, M.; Jostock, R.; Fehrenbacher, A.; Ludwig, J.; Albuquerque, E. X.; Zerlin, M.: *Biol. Psychiatry*, **2001**, *49*, 279-288

nikotin-receptorok modulációjára kifejtett szerepe révén az acetilkolin felszabadulása lassíthatja a betegség előrehaladását. A galantamin emellett pozitív hatással van a mindennapi élet tevékenységeire és magatartási zavarokra.

A galantaminról 2006-ban összefoglaló közlemény jelent meg, amely részletesen foglalkozik a galantamin szintézismódszereivel, származékaival és farmakológiájával^{III}. Az eddig ismert szintézisek többsége a galantamin előállítása során a biomimetikus intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolás módszerét alkalmazta arra a kulcslépésre, amelyben a kvaterner szénatom kialakul^{IV}. Néhány újabban közölt szintézis során az intramolekuláris *Heck*-reakció alkalmazásával kapott, benzofuránvázat tartalmazó triciklus felépítése után került sor az azepingyűrű kialakítására^V. Az irodalomban fellelhető még egyéb módszer is, mint például fotokémiai reakcióval, vagy a kutatócsoportunkban korábban alkalmazott Grewe-ciklizációval történő lehetséges előállítás^{VI}.

Folyamatosan, mind a mai napig jelennek meg galantaminnal kapcsolatos publikációk, ez is mutatja fontosságát. 2010-ben eddig 185 publikáció jelent meg, ebből 61 szintetikus tárgyú. Az *Alzheimer*-kór kiemelt szerepet kap mind a kémiai, de főleg biológiai-orvosi kutatásokban.

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő, Szántay Csaba akadémikus által vezetett kutatócsoportban már több évtizede foglalkoznak különböző alkaloidok és rokonvegyületek előállításával. Én azon kutatómunkába kapcsolódtam be, amely a galantamin totálszintézisét megelőzi-megalapozza; az egyik közbenső intermedier előállítása volt a feladatomban.

^{III} Marco-Contelles, J.; Carreiras, M.; Rodríguez, C.; Villaroya, M.; Garcia, A. G.: *Chem Rev.*, **2006**, *106* (1), 116-133.

^{IV} (a) Czollner, L.; Frantsits, W.; Küenburg, B.; Hedenig, U.; Fröhlich, J.; Jordis, U.: *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, (15), 2087-2088. (b) Kodama, S.; Hamashima, Y.; Nishide, K.; Node, M.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43* (20), 2659-2661. (c) Node, M.; Kodama, S.; Hamashima, Y.; Katoh, T.; Nishide, K.; Kajimoto, T.: *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, *54* (12), 1662-1679

^V (a) Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127* (42), 14785-14803. (b) Guillou, C.; Beunard, J.—L.; Gras, E.; Thal, C.: *Angew. Chem.*, **2001**, *113* (24), 4881-4882.

^{VI} (a) Holton, R. A.; Sibi, M. P.; Murphy, W. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110* (1), 314-316. (b) Sanchez, I. H.; Soria, J. J.; Lopez, F. J.; Larraza, M. I.; Flores, H. J.: *J. Org. Chem.*, **1984**, *49* (1), 157-163. (c) Lukács, A.; Szabó, L.; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Mák, M.; Gorka Á.: *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5843-5850.

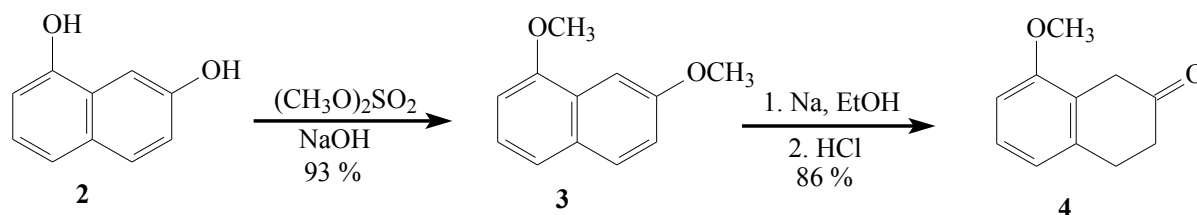
3. Kísérleti módszerek

Munkám során a modern szerves kémia preparatív és elválasztás-technikai módszereit alkalmaztam. A reakciók követésére szilikagéles és alumínium-oxidos vékonyréteg-kromatográfiát használtam. A nyerstermékek tisztítására kristályosítást, desztillációt, és preparatív vékonyréteg- valamint oszlopkromatográfiát vettem igénybe. Az előállított vegyületek szerkezetét spektroszkópiai módszerek (IR, ^1H - és ^{13}C -NMR, MS) segítségével határoztam meg.

4. Az eredmények összefoglalása

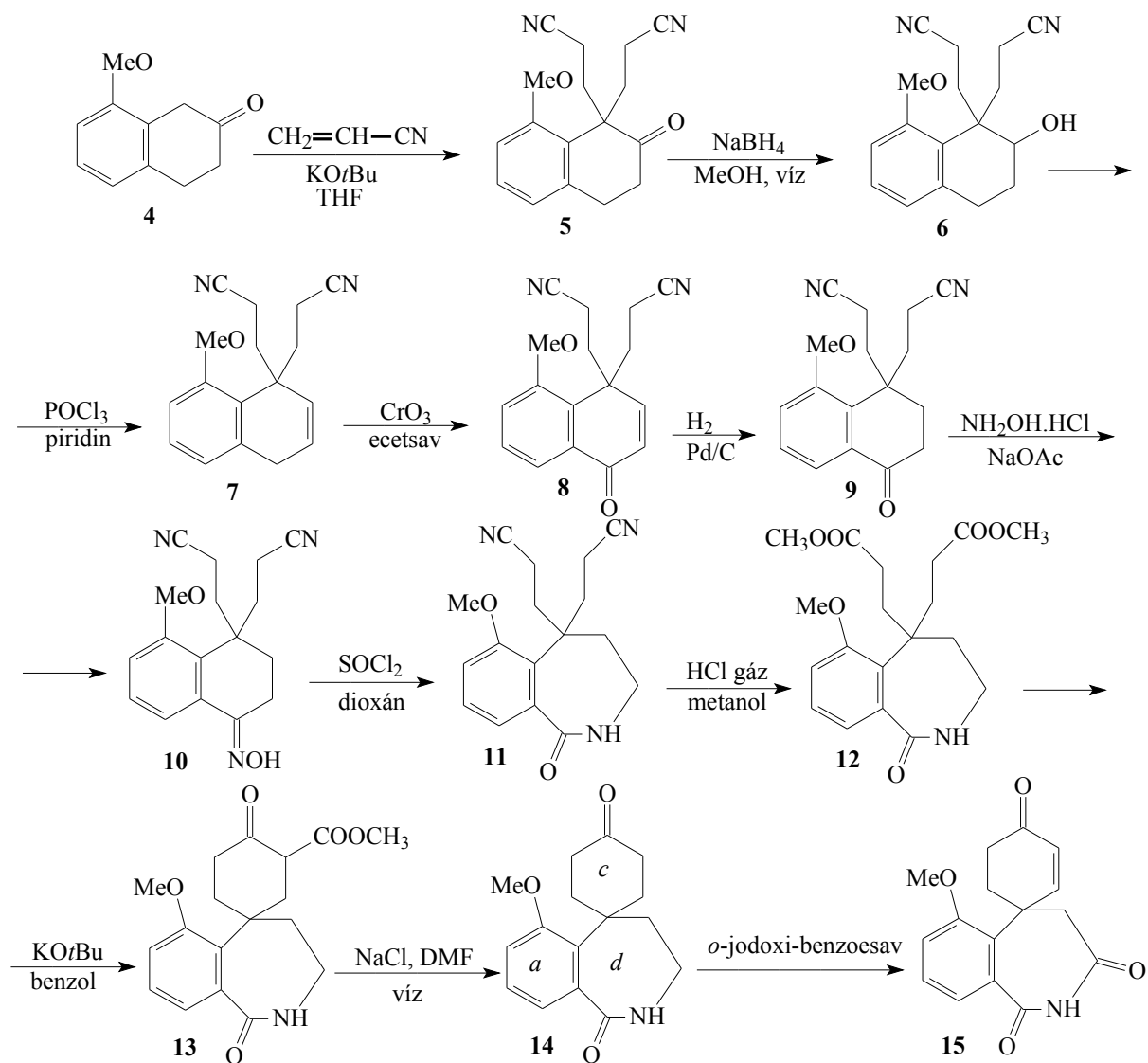
4.1. A galantamin vázat tartalmazó *Amaryllidaceae* alkaloidokra jellemző tetraciklus kialakítása

A kutatócsoportban a galantamint célzó szintézisutat korábban modellvegyületen vizsgálták, amely nem tartalmazott egy metoxi-csoportot sem. A kidolgozott modell-szintézis alapján végeztem el az egy metoxicsoportot tartalmazó intermedier előállítását, a már meglévő analógiák alapján. Ehhez a kereskedelemben kapható naftalin-1,7-diolra (**2**) esett a választásunk, amelyet első lépésben irodalomból ismert módszer szerint metileztünk mindkét hidroxilcsoportján, és így megkaptuk a 1,7-dimetoxilnaftalint (**3**). A **3**-es vegyületet ezután Birch-reakcióban redukáltuk, így jutottunk a 8-metoxi-2-tetralonhoz (**4**), amely a modellszintézis kiinduló vegyületének megfelelő.



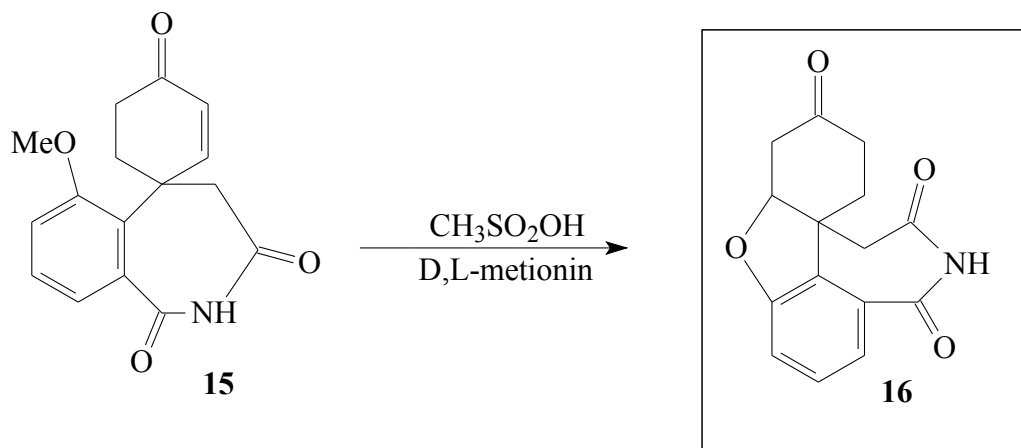
A tetralon (**4**) ciánetilézésével nyert keton (**5**) redukciója, majd a **6** dehidratálása a **7** telítetlen vegyülethez vezetett. Ennek allil-helyzetű oxidációjával kapott ketont (**8**) katalitikusan hidrogéneztek, és a telített ketonból (**9**) készített oxim (**10**) Beckmann-átrendeződése a kívánt benzo[*c*]azepinon származékot (**11**) eredményezte.

A dinitril (**11**) *Pinner*-reakciójában kapott diésztert (**12**) ezután *Dieckmann*-kondenzációval a **13** ketoészterré alakítottuk, amelynek demetoxikarbonilezése vezetett a várt triciklushoz (**14**), amely már tartalmazta az *acd* gyűrűrendszert. Az így előállított triciklus (**14**) ciklohexán gyűrűjébe (*c*) kettős kötést alakítottunk ki a *Nicolau*-féle módszer szerint^{VII}. A **15** vegyület, a meglevő metoxicsoportja és az előző lépésben kialakított kettős kötése révén már alkalmasnak mutatkozott a negyedik gyűrű kialakítására.



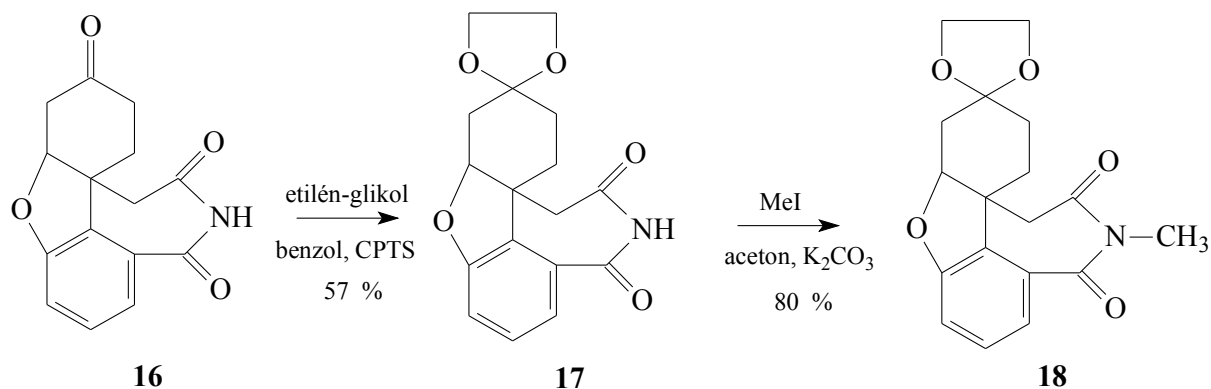
^{VII} (a) Nicolau, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7596-7597 (b) Nicolau, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3183-3185 (c) Nicolau, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2245

A negyedik gyűrű kialakítására több próbálkozás történt a kutatócsoportban. Végül a várt termék előállítása **(16)** D,L-metionin jelenlétében, metánszulfonsavas közegben ment végbe. A tetraciklus kialakításával bizonyítást nyert a szintézis-stratégia helyessége.

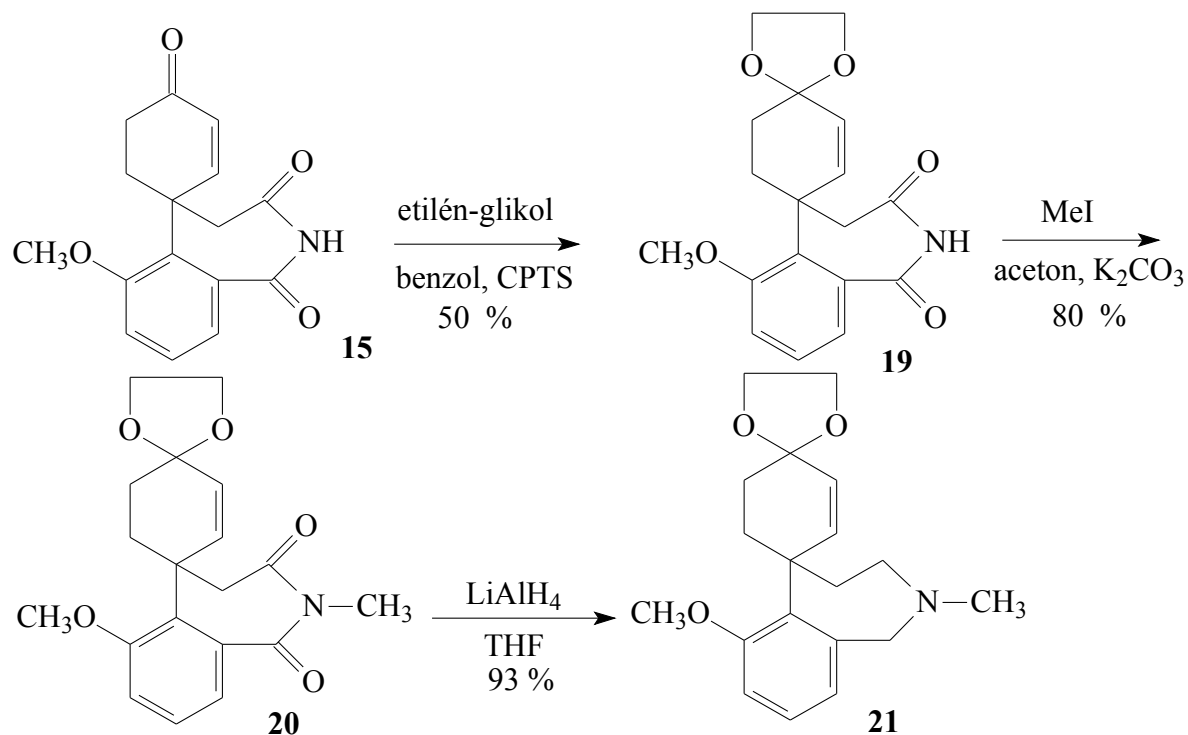


4.2. Demetoxi-dihidronarvedin előállítása

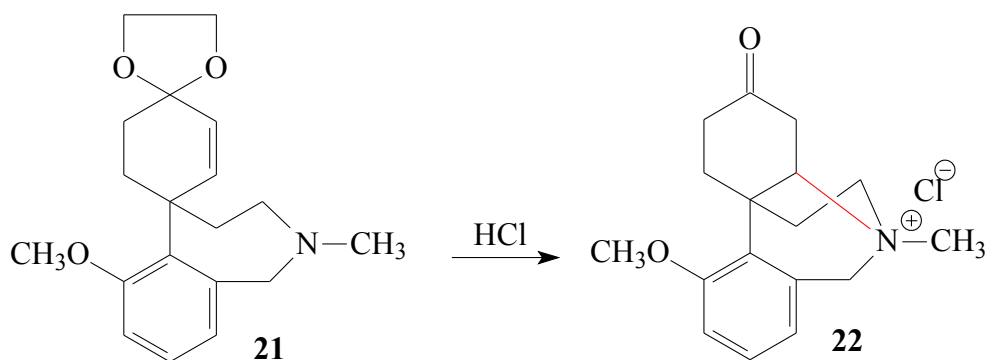
A célul kitűzött demetoxi-dihidronarvedint kétféle úton próbáltuk előállítani. Az egyik esetben a tetraciklus ketoncsoportját **(16)** ketál formájában védtük **(17)**, majd az azepin-nitrogénen metileztük **(18)**. A metilezett azepindion lítium-alumínium-hidrides redukciója azonban nem vezetett eredményre, így ezen az úton egyelőre nem sikerült tovább jutni.



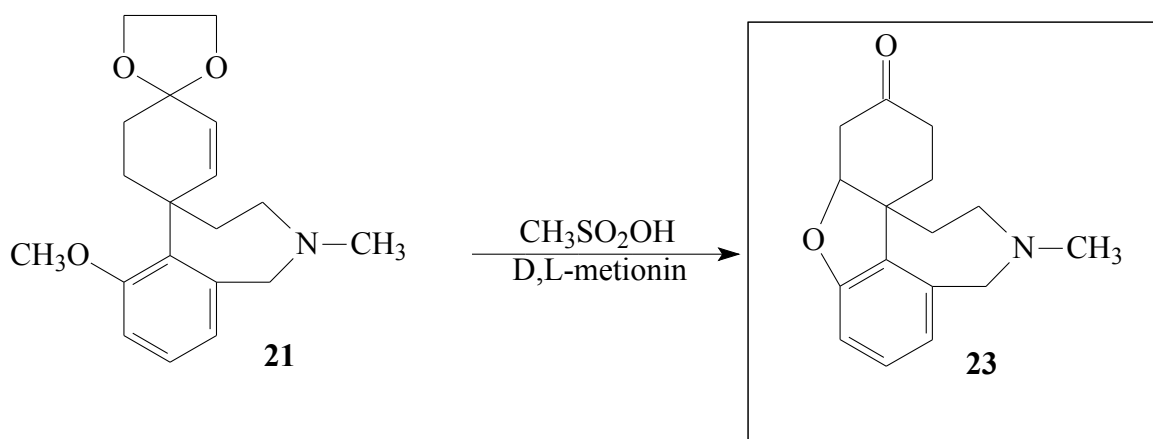
A másik úton a triciklusból **(15)** indultunk ki. A *c* gyűrű karbonil funkcióját ketálozással **(19)** védtük, az azepin-nitrogénen metileztük **(20)**, majd az imid-karbonilcsoportokat redukáltuk **(21)**.



A ketál védőcsoport (**21**) sósavval történő eltávolítása közben egy érdekes, új krinin származék (**22**) képződését sikerült kimutatni.

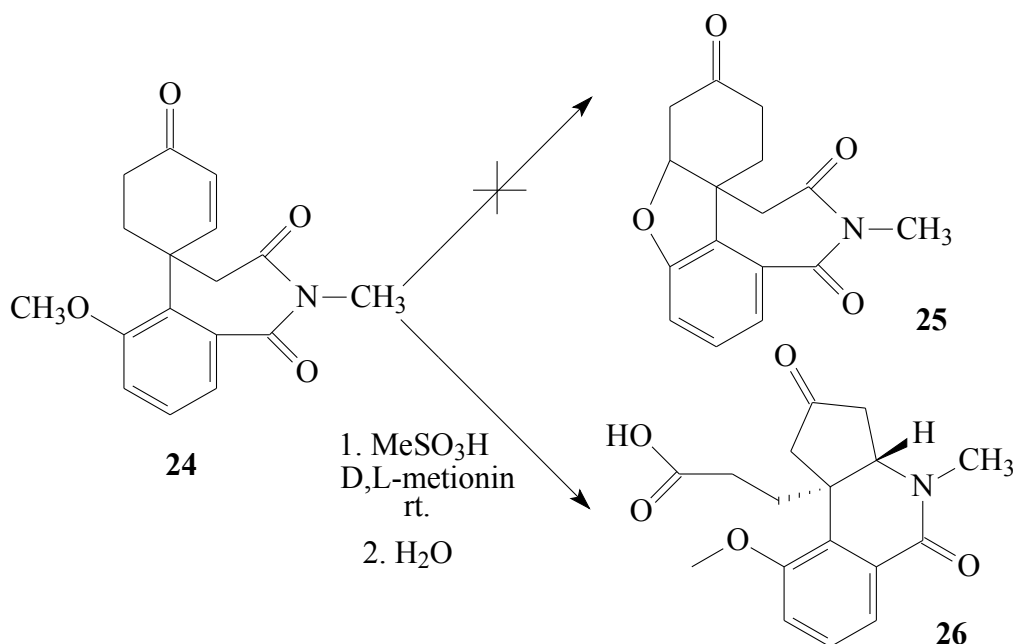


Mivel a sósavas deketalozás közben nem a várt terméket kaptuk, módosítani kellett az elképzelésünket, így a deketalozást és a negyedik gyűrű bezárását egy lépésben hajtottuk végre metánszulfonsavas közegben, metionin jelenlétében. Így a **21** ketálból végül megkaptuk a szintézis út végtermékét, a demetoxi-dihidronarvedint (**23**).

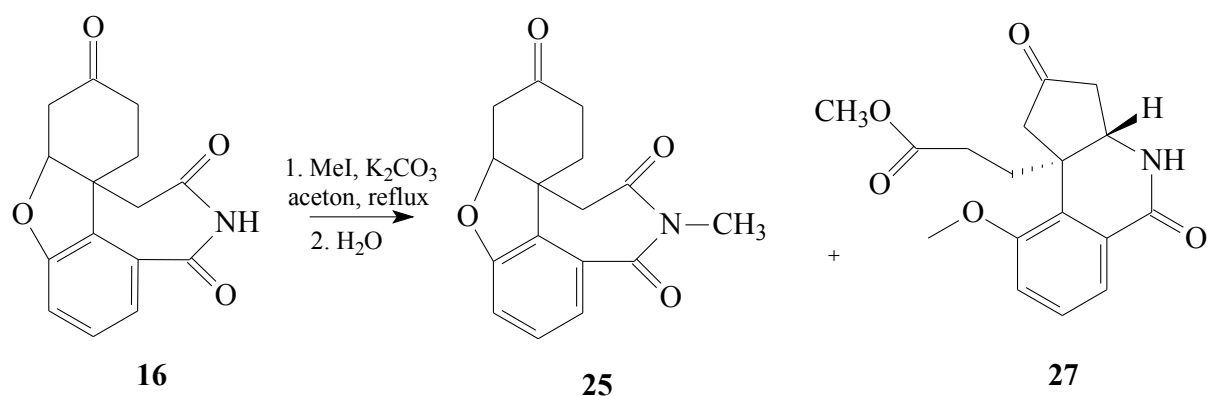


4.3. Ciklopenta[*c*]izokinolin származékok előállítása

További munkánk során megvizsgáltuk a tricikluson (**15**) ketál védőcsoport kialakítása nélküli reakciókat. Ezért a triciklust (**15**) a nitrogénen metileztük, így sikerült a várt **24** vegyületet egységes termékként kinyerni. A ciklizáció körülményei között meglepetésünkre azonban nem a várt *N*-metilezett tetraciklust (**25**) kaptuk, hanem egy anomális, gyűrűátrendeződéssel képződött, triciklusos vegyületet (**26**) izoláltunk a reakció elegyből. Ez a vegyület az irodalomban nem ismert, sőt az ilyen típusú gyűrűszüküléssel járó reakció sem.



Ezután a két lépés sorrendjének felcserélésével próbáltuk az általunk várt *N*-metil-tetraciklushoz eljutni. Ekkor a tetraciklust (**16**) közvetlenül metileztük, az előzőleg leírt metilezési reakció körülmények között. Sikerült is előállítani az általunk várt vegyületet (**25**), azonban a reakció terméke nem volt egységes, és ebben az esetben is izoláltuk az előzőleg bemutatott anomális gyűrűrendszert (**27**).



A ciklopentanoizokinolin származékok (26, 27) keletkezésére egy feltételezett reakciómechanizmust javasoltunk.

5. Tézisek

1. Előzetes analógiák és tapasztalatok alapján eljutottunk a galantamin típusú *Amaryllidaceae* alkaloidokra jellemző tetraciklus előállításához szükséges kiindulási vegyülethez, az *adc* triciklushoz, amelyet sikeresen ciklizálva megkaptuk a megfelelő tetraciklust, így egyben bebizonyítottuk a szintézis stratégia helyességét^{1,4}.
2. Megvalósítottuk kitűzött célunkat, előállítottuk a demetoxi-dihidronarvedint. Ezzel párhuzamosan izoláltunk az irodalomban eddig nem ismert, új krinin származékokat².
3. Kutatómunkánk során izoláltunk két rokon, anomális átrendeződéssel keletkezett, irodalomban eddig még nem ismert, új triciklusos vegyületet³.

6. Közlemények és előadások

6.1. A PhD munka alapjául szolgáló publikációk

1. **Herke K.**, Hazai L., Hudák M. Sz., Ábrahám J., Sánta Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.; Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids. *Arkivoc*, **2009**, *xi*, 235-246. [IF: 1,253]
2. **Herke, K.**, Hazai, L., Dubrovay Zs., Háda V., Sánta Zs., Szántay, Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay, Cs.; Synthesis of demethoxy-lycoraminone. *Heterocycles*, **2011**, *83*, 581-589. [IF: 1,666]
3. **Herke K.**, Hazai L., Sánta Zs., Dubrovay Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Kalaus Gy., Szántay Cs.; An unexpected rearrangement on the benzofurobenzazepin skeleton of galanthamine-type alkaloids, *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 6932-6934. [IF: 2,538]
4. **Herke K.**, Gorka-Kereskényi Á., Hazai L., és Szántay Cs.; Galantamin és származékai. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2010**, *116* (2), 72-76.

6.2. Előadások és poszterek

Herke, K., Hazai, L., ifj. Szántay, Cs., Szántay, Cs.: Galantamin-származékok szintézise. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonfüred, 2008 *ELŐADÁS*

Herke, K., Hazai, L., ifj. Szántay, Cs., Szántay, Cs.: Galantamin-származékok szintézise, II. XXXI. Kémiai Előadó Napok, 2008. Szeged. Előadás összefoglaló 111-114. oldal *ELŐADÁS*

Herke, K., Hazai, L., ifj. Szántay, Cs., Szántay, Cs.: Kulcsintermedierek előállítása a demetoxi-narvedin szintéziséhez. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonfüred, 2009 *ELŐADÁS*

Herke K., Hazai L., Sánta Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: Kulcsintermedierek előállítása a demetoxi-narvedin szintéziséhez. XXXII. Kémiai Előadói Napok, 2009. Szeged. Előadás összefoglaló 116-117. oldal. *ELŐADÁS*

Herke K., Hazai L., Sánta Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: Kísérletek a demetoxi-narvedin előállítására. XV. Nemzetközi Vegyészkonferencia, 2009. Marosvásárhely. Előadás összefoglaló 24. oldal. *ELŐADÁS*

Herke K., Hazai L., Szántay Cs.: Experiments for the synthesis of the demethoxynarwedine. Journées de la Section Régionale Centre -Ouest de la Société Chimique de France, 2010. La Rochelle, Franciaország. Előadás összefoglaló 45. oldal. *ELŐADÁS* (francia nyelven)

Herke, K., Hazai, L., ifj. Szántay, Cs., Szántay, Cs.: Galantamin-származékok szintézise, BME, Doktori konferencia, 2009 *POSZTER*