



---

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

# **A TRANSZ-DIHIDRONARCIKLAZIN ÉS SZÁRMAZÉKAINAK SZTEREOSZELEKTÍV SZINTÉZISE**

## **Tézisfüzet**

SZERZŐ:

***VARRÓ GÁBOR***

TÉMAVEZETŐ:

***DR. HEGEDŰS LÁSZLÓ***

KONZULENSEK:

***DR. KÁDAS ISTVÁN***

***DR. SIMON ANDRÁS***

**SZERVES KÉMIA ÉS TECHNOLOGIA TANSZÉK**

**BUDAPEST  
2019.**

---

## I. BEVEZETÉS

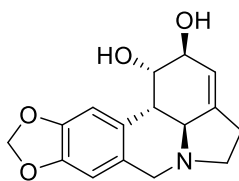
A fenantridon alkaloidok, amelyek az alkaloidok egy kis csoportját képezik, az alkaloidok legújabb definíciója szerint az *Amaryllidaceae* alkaloidok alcsoportjába tartoznak. Az eddig izolált 13 fenantridon alkaloid mindegyike erős tumorelles hatással rendelkezik. A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén már több mint két évtizede foglalkoznak fenantridon alkaloidok, illetve származékaik szintézisével. Doktori munkám során e kutatómunkába kapcsolódtam be, és célom volt ezen alkaloidcsalád legerősebb rákellenes hatású képviselőjének, a *transz*-dihidronarciklazin szintézisének kidolgozása. Továbbá a molekula A-gyűrűjének módosításával megvalósítottam néhány analogonjának szintézisét és biológiai hatásvizsgálatának kiértékelését az A-gyűrű szubsztituenseinek változásának függvényében.

## II. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A WHO legfrissebb adatai szerint<sup>1</sup> a rákbetegség világszerte a második leggyakoribb halálozási ok. A 2018-as becslések szerint a betegség 9,6 millió ember haláláért volt felelős. Habár számos természetes, illetve szintetikus kemoterapeutikum rendelkezésre áll, amelyek hatásosak különféle tumorok ellen, új, kevesebb mellékhatással rendelkező, hatékonyabb rákellenes szerek fejlesztése továbbra is igen fontos cél.

Az amarilliszfélék családjához tartozó növények kivonatainak erős rákellenes hatása már hosszú idők óta ismeretes.<sup>2</sup> E családba tartozó növények színpompás virágzatuk miatt igen kedvelt dísznövények. A történelmi források szerint a híres ókori görög orvos, Hippokratész volt az első, aki a nárciszolajat méhnyakrák kezelésére ajánlotta. Azóta a nárciszfélék fajainak extraktumai világszerte rákbetegségek kezelésében igen fontos szerepet játszanak.

Azóta *in vitro* vizsgálatokkal bizonyították az amarilliszfélék citosztikus hatását, viszont a hatásért felelős alkaloidokat sokáig még nem ismerték. Az első izolált *Amaryllidaceae* alkaloid a likorin (**1**, *1. ábra*) volt, amelyet Gerrard<sup>3</sup> izolált a sárga nárciszból (*Narcissus pseudonarcissus*). Szerkezetét azonban csak majd 100 évvel később, 1956-ban írták le. A fenantridon alkaloidok izolálása a XX. század közepétől kezdődött el. A mai napig 13 fenantridon alkaloidot izoláltak amarilliszfélékből, amelyeknek szerkezetét spektroszkópiai módszerekkel is igazolták, amelyek közül a legfontosabbak a *2. ábrán* láthatók.<sup>2</sup> Az új alkaloidok felfedezésére irányuló kutatások azonban jelenleg is intenzíven folytatódnak, például a legújabban a *2-epi*-narciklazint izolálták a fenantridon alkaloidok közül 2018-ban.<sup>4</sup>



1

1. ábra: A likorin (**1**) szerkezete

Többféle betegség típusban teszteltek fenantridon alkaloidokat. A legfontosabb terápiás célok a vírus- és rákellenes hatások voltak. Gabrielsen és munkatársai hatásosnak találták a

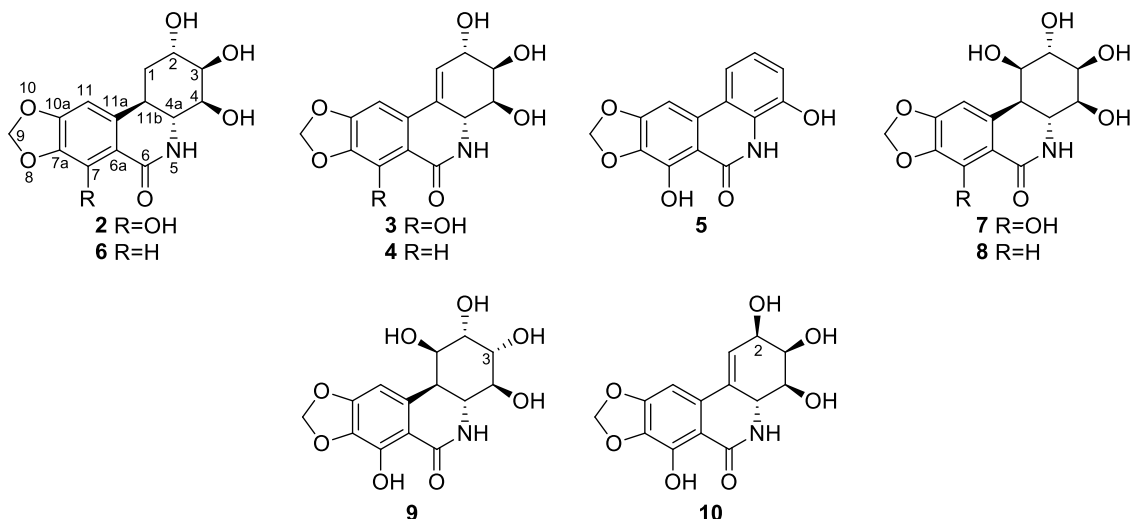
<sup>1</sup> Cancer – Key facts (WHO) (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>, Sept, 2018)

<sup>2</sup> Kornienko, A.; Evidente, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1982–2014.

<sup>3</sup> Gerrard, A. W. *Pharm. J.* **1877**, *8*, 214–215.

<sup>4</sup> Borra, S.; Lapinskaite, R.; Kempthorne, C.; Liscombe, D.; McNulty, J.; Hudlicky, T. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1451–1459.

fenantridon alkaloidokat flavivírusok és bunyavírusok ellen, azonban a hatásos koncentrációjuk közel esett a letális koncentrációhoz *in vitro*, ezáltal ezek az alkaloidok nem bizonyultak megfelelőnek az antivirális terápiában.<sup>5,6</sup> McNulty és munkatársai hasonló eredményekről számoltak be, amikor a *transz*-dihidronarciklazint (**2**), a narciklazint (**3**) és a pankratisztatint (**7**) tesztelték a Zika-vírus ellen.<sup>7</sup> Továbbá hatásosnak találták a pankratisztatint (**7**), a *transz*-dihidrolikoridint (**4**) és a narciklazint (**3**) herpes simplex, illetve varicella zoster vírusok ellen is.<sup>8</sup>



2. ábra: A leggyakoribb fenantridon alkaloidok: *transz*-dihidronarciklazin (**2**), narciklazin (**3**), likoricidin (**4**), narciprimin (**5**), *transz*-dihidrolikoridint (**6**), pankratisztatint (**7**), 7-dezoxipankratisztatint (**8**), 3-epi-pankratisztatint (**9**), 2-epi-narciklazin (**10**)

Legfontosabbaknak azonban a fenantridon alkaloidok citosztatikus tulajdonságai bizonyultak. Elsőként Ceriotti<sup>9</sup> és Okamoto<sup>10</sup> kutatócsoportjai, valamint Mondon és Krohn<sup>11</sup> fedezték fel a narciklazin (**3**) és a likoricidin (**4**) kiemelkedő rákellenes hatását. Ezt követően Vazquez és munkatársai a narciklazin (**3**) növekedésgátló hatását ismerték fel HeLa sejtekben, ami a fehérjeszintézis-gátló hatáson alapult.<sup>12</sup> Más kutatócsoportok a pankratisztatint (**7**) és narciklazin (**3**) apoptózis-indukáló hatását vizsgálták.<sup>2</sup> Azt feltételezték, hogy a 7-es, illetve a 3-as vegyületek citosztatikus hatása a tumorsejtek kaszpázmediált apoptózisához köthető, amelyet a mitokondriumok károsodása okoz. Továbbá szelektivitást tapasztaltak az egészséges és a tumorsejtek között a 7-es és 3-as jelű alkaloidok által kiváltott, kaszpázmediált apoptózisra a referencia etoposide-dal és paclitaxellel szemben. Annak tudatában, hogy a manapság forgalomban lévő kemoterapeutikumok kis szelektivitásúak, tehát nem csak ráksejteket, hanem az egészségeseket is pusztítják, ez igen fontos megfigyelés volt. Továbbá a narcik-

<sup>5</sup> Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kirsi, J. J.; Hollingshead, M.; Shannon, W.; Pettit, G. R. *Nat. Prod. Antivir. Agents* **1992**, 121–135.

<sup>6</sup> Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kefauver, D. F.; Pettit, G. R.; Groszek, G.; Hollingshead, M.; Kirsi, J. J.; Shannon, W. M.; Schubert, E. M.; DaRe, J.; Ugarkar, B.; Ussery, M. A.; Phelan, M. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1569–1581.

<sup>7</sup> Revu, O.; Zepeda-Velázquez, C.; Nielsen, A. J.; McNulty, J.; Yolken, R. H.; Jones-Brando, L. *Med. Chem. Drug Discov.* **2016**, 1, 5895–5899.

<sup>8</sup> McNulty, J.; D'Aiuto, L.; Zhi, Y.; McClain, L.; Zepeda-Velázquez, C.; Ler, S.; Jenkins, H. A.; Yee, M. B.; Piazza, P.; Yolken, R. H.; Kinchington, P. R.; Nimgaonkar, V. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, 7, 46–50.

<sup>9</sup> Ceriotti, G. *Nature* **1967**, 213, 595–596.

<sup>10</sup> Okamoto, T.; Torii, Y.; Isogai, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 1860–1864.

<sup>11</sup> Mondon, A.; Krohn, K. *Chem. Ber.* **1975**, 108, 445–463.

<sup>12</sup> Jimenez, A.; Santos, A.; Alonso, G.; Vazquez, D. *Biochim. Biophys. Acta* **1976**, 425, 342–348.

lazinról (3) bebizonyosodott, hogy a C-gyűrűjében lévő kettős kötés miatt kölcsönhatásba lép a máj citokróm enzimjeivel, ami hepatotoxicitáshoz vezethet.<sup>13,14</sup>

Az ismertett jó biológiai hatások miatt a kutatócsoportok meg kívánták érteni, mely farmakofórok felelősek a biológiai aktivitásért. Az általuk előállított új fenantridon alkaloid-analogonokat különféle *in vitro* sejtvonalon vizsgálva kíséreltek meg következtetéseket levonni a szerkezet–hatás összefüggésekre.<sup>2,15</sup>

A leginkább vizsgált rész a fenantridonvázon a C-gyűrű volt, hiszen ez rendelkezik a legösszetettebb szerkezettel. Ez azt jelenti, hogy a narciklazin (3) C-gyűrűje négy sztereocentrumot és egy kettős kötést, a *transz*-dihidronarciklazin (2) öt, míg a pankratisztatin (7) hat sztereocentrumot tartalmaz. A C-gyűrűre bizonyították, hogy a C-2, C-3 és C-4 hidroxilcsoportok helyes térállású jelenléte nélkülözhetetlen a jó tumorelles hatáshoz. A kettőskötés jelenléte nem rontja a hatást, de a B–C anellációba helyeződésével jelentősen rontja az aktivitást. A C-1 hidroxilcsoport elhagyhatónak tűnt, azonban Pettit bizonyította, hogy annak benzoilezésével a természetes képviselőnél is aktívabb származék állítható elő (phenpanstatin).

A B-gyűrűben a laktám szerkezeti rész feltétlenül szükséges. A laktonanalogonok, valamint a szubsztituált laktámok gyakorlatilag hatástalanok voltak. A nyitott *szeko*-szerkezetek, amelyek csak az A–C gyűrűrendszert tartalmazták csakugyan hatástalanok voltak.

Jelentősen kevesebbet tudunk az A-gyűrűn lévő szubsztituensek szerepéről. Bizonyos, hogy az A-gyűrűhöz kapcsolódó oxigénatomok jelenléte feltétlenül szükséges a biológiai hatáshoz, valamint az A-7 fenolos hidroxilcsoport hiánya hatáscsökkenést eredményez. A benzolgyűrű *N*-heterociklusra (pl. piridin- vagy indolgyűrű) cserélése szintén csökkenti az aktivitást. Végül azt is bizonyították, hogy az *ent*-alkaloidok hatástalanok.

A fenantridon alkaloidok természetes forrásból történő hozzáférhetősége korlátozott. Ezen alkaloidok legerősebb hatást hordozó tagját, a *transz*-dihidronarciklazint (2) a fehér esőliliomból (*Zephyranthes candida*) izolálták. Pettit kutatócsoportja a 2-es alkaloidot 18 kg őrölt *Zephyranthes candida* hagymából 16 mg mennyiségben, triacetoxi formában izolálta.<sup>16</sup> Ezekből az adatokból egyértelműen következik, hogy egy jól kidolgozott laboratóriumi szintézis lehet a legjobb módszer a 2 előállítására elegendő mennyiségben. Elsődlegesen erre félszintetikus módszereket vizsgáltak, amelyben 2-t a nála nagyobb mennyiségben előforduló narciklazinból (3) próbáltak előállítani. Azonban a 3-as vegyület kettős kötésének katalitikus hidrogénezése termékelegy képződéshez vezetett, amelyből a fő melléktermékek a *cisz*-dihidronarciklazin, illetve az izonarciklazin voltak,<sup>11,17,18</sup> ezért egy jól méretnövelhető, olcsó kiinduló anyagból megvalósítható szintézis vált az elsődleges szintetikus feladattá, amely nem alkalmaz szélsőséges reakciókörülményeket.

<sup>13</sup> McNulty, J.; Nair, J. J.; Singh, M.; Crankshaw, D. J.; Holloway, A. C.; Bastida, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3233–3237.

<sup>14</sup> McNulty, J.; Thorat, A.; Vurgun, N.; Nair, J. J.; Makaji, E.; Crankshaw, D.; Holloway, A. C.; Pandey, S. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 106–108.

<sup>15</sup> Ghavre, M.; Froese, J.; Pour, M.; Hudlicky, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5642–5691.

<sup>16</sup> Pettit, G. R.; Cragg, G. M.; Singh, S. B.; Duke, J. A.; Doubek, D. L. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 176–178.

<sup>17</sup> Mondon, A.; Krohn, K. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *21*, 2085–2088.

<sup>18</sup> Pettit, G. R.; Ducki, S.; Eastham, S. A.; Melody, N. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1279–1282.

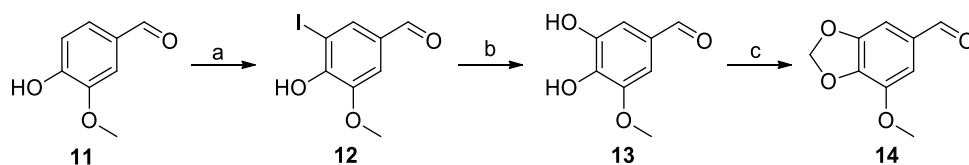
### III. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

Szintetikus munkám során a klasszikus kémiai preparatív és elválasztási technikákat alkalmaztam. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiásan követtem, míg a termékeket átkristályosítással, desztillációval, oszlopkromatográfiásan, illetve preparatív VRK-san választottam el, illetve tisztítottam.

A szintetizált termékek és intermedierjeik szerkezetmeghatározását egy-, illetve kétdimenziós NMR-spektroszkópiával végeztem. Két intermedier abszolút konfigurációját egykristály röntgenspektroszkópiával határoztam meg. E mérések mellett olvadáspont és optikai forgatóképesség méréseket, királis HPLC-módszereket, illetve IR-spektroszkópiát alkalmaztam a termékek jellemzésére.

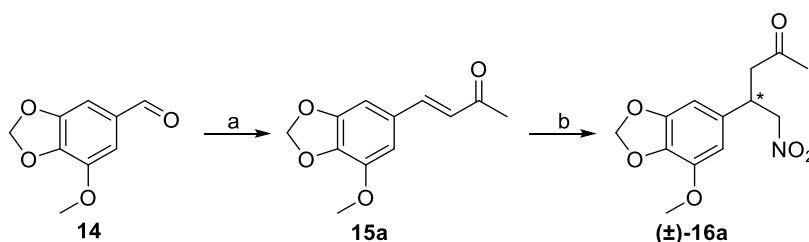
### IV. EREDMÉNYEK

PhD-munkám első részében méretnövelhető totálszintézist dolgoztam ki a racém *transz*-dihidronarciklazinra {(±)-**2**}.<sup>19</sup> A szintézis fő intermediere a mirisztincinaldehid (**14**) volt, ami kereskedelmi forgalomban hozzáférhető, viszont drága, így választásom a vanillinra (**11**) mint a szintézis kiinduló vegyületére esett. Az első lépésben **11**-et szelektíven jódostam 5-jódvanillinné (**12**). Ezután **12** hidrolízisével az 5-hidroxivanillint (**13**) állítottam elő, aminek a hidroxilcsoportjait metilén-bromiddal alkilezve a mirisztincinaldehidhez (**14**) jutottam (3. ábra).



3. ábra: Reagensek és körülmények: (a)  $I_2$ , KI,  $NaHCO_3$ ,  $H_2O$ , rt, 3 h, 99%; (b) 20%  $NaOH/H_2O$ ,  $CuSO_4$ , reflux, 16 h, 68%; (c)  $CH_2Br_2$ ,  $CuO$ ,  $K_2CO_3$ , DMF, 100 °C, 2 h, 94%.

A következő lépésben **14**-et a megfelelő benzilidénacetonná (**15a**) alakítottam. A reakciót körültekintően kellett végezni, hiszen a Claisen–Schmidt-reakció során melléktermékként, az aceton két metilcsoportja miatt, biszvegyület is képződhet. A dibenzilidénacetonképződés visszaszorítása érdekében híg vizes szuszpenziót és nagy acetonfelesleget alkalmaztam. A tiszta benzilidénacetont vákuumdesztillációval kaptam meg, amiből a megfelelő nitropentanont {(±)-**16a**} nitrométán Michael-addíciójával, bázisként nátrium-metoxidot alkalmazva, állítottam elő Walker módszere szerint (4. ábra).<sup>20</sup>



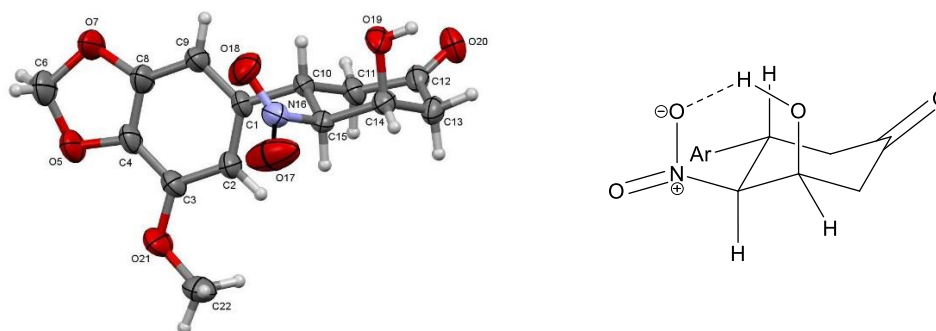
4. ábra: Reagensek és körülmények: (a) aceton,  $NaOH$ ,  $H_2O$ , rt, 20 h, 67% (desztilláció után); (b)  $CH_3NO_2$ ,  $NaOCH_3/CH_3OH$ , reflux, 5,5 h, 54%.

A következő reakciólépésben a molekula C-gyűrűjét etil-formiáttal végzett Claisen–Henry-reakcióval zártam be, megkapva a megfelelő nitrociklohexanolont {(±)-**17a**}. A reakció teljes mértékben sztereoselektív volt, amely az A–C gyűrűk közötti megfelelő anellációt,

<sup>19</sup> Varró, G.; Hegedűs, L.; Simon, A.; Kádas, I. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1544–1546.

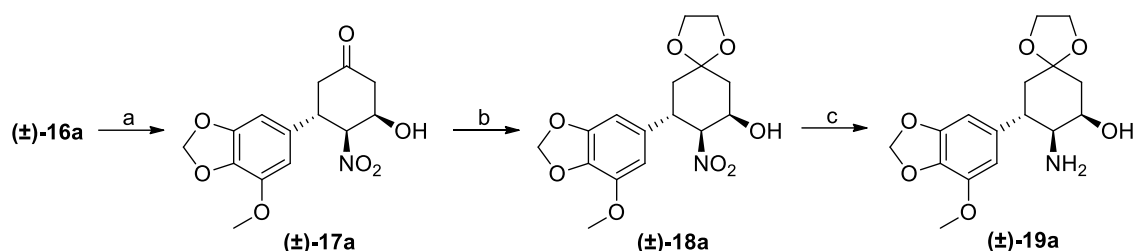
<sup>20</sup> Walker, G. N. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1416–1421.

valamint a nitrocsoport ekvatoriális térállását eredményezte. A kialakuló ciklohexányűrű aromás szubsztituense ugyanis az energetikailag kedvező ekvatoriális térállást foglalja el, így a nagy térkitöltésű szomszédos nitrocsoport is a legnagyobb távolságra igyekszik elhelyezkedni, ami szintén ekvatoriális helyzetben valósul meg. Mindeközben a kialakuló hidroxilcsoport hidrogénje a nitrocsoport oxigénjével hidrogénhidat alakít ki, és ez a kölcsönhatás meghatározza a hidroxilcsoporthoz kapcsolódó szénatom konfigurációját a gyűrűzáraskor. Ezt jól bizonyította a nitrociklohexanolonok NMR-spektrumában az alifás hidroxilcsoport kémiai eltolódásához képest szokatlanul nagy, 6 ppm körüli szingulett csúcs megjelenése, ami a kelátkötésben lévő hidrogén jelenlétére utal. Ezeket a megállapításokat a (-)-**17a** nitrociklohexanolon röntgenkristallográfiás analízisével igazoltuk (5. ábra).



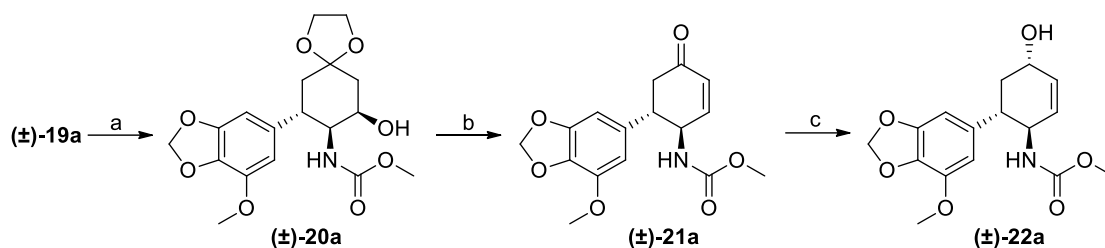
5. ábra: A (-)-**17a** vegyület szerkezeti ábrája

A megfelelő aminovegyület {(±)-**19a**} katalitikus hidrogénezéssel történő előállítását megelőzően az oxocsoportot védenem kellett, hogy a redukció közben kialakuló Schiff-bázis képződését elkerüljem. A ketálként történő védelem azonban nem bizonyult megfelelőnek a hagyományos módszerekkel végezve (etilénglikol, toluol/víz azeotróp desztilláció) a (±)-**17a** vegyület érzékenysége miatt, így enyhébb körülményekre volt szükség. Acetonitrilben, vízmentes oxálsavval és etilénglikollal a védelem szobahőmérsékleten, jó termeléssel végbement a (±)-**18a** terméket adva. Ezután hidrogénezéssel, szokatlanul magas hőmérsékleten (80 °C) a megfelelő aminoketálhoz {(±)-**19a**} jutottam (6. ábra).



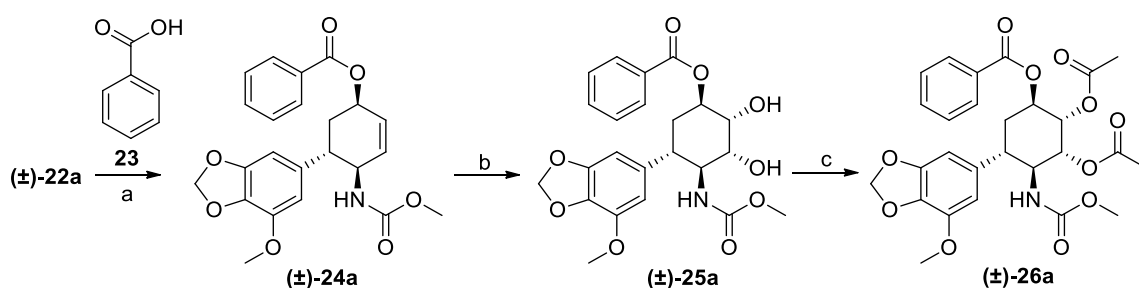
6. ábra: Aminoketálok előállítása. Reagensok és körülmények: (a)  $\text{HCOOEt}$ ,  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , rt, 20 h, 54 %; (b)  $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $(\text{COOH})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , rt, 3 d, 90%; (c)  $\text{H}_2$ , 10%-os Pd/C (Selcat Q),  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 80 °C, 7 h, kvant.

A következő lépésben az aminocsoportot ezután regioszelektíven (±)-**20a** karbamáttá alakítottam, majd a ketál védőcsoportot savkatalízissel, acetonban távolítottam el. Az oxocsoporttal szomszédos savas jellegű proton jelenléte miatt a védőcsoport eltávolításával egyidőben vízelimináció is lejátszódott. Az oxocsoportot ezután az Utimoto által módosított Luche-redukcióval,  $\text{NaBH}_4$ -et és  $\text{CaCl}_2$ -ot alkalmazva, metanolban redukáltam regio- és sztereoszelektíven (7. ábra). Azonban a *transz*-szelektív reakció a számomra kedvezőtlen konfigurációjú  $\alpha$ -enont {(±)-**22a**} eredményezte, ezért ennek térállását át kellett fordítani.



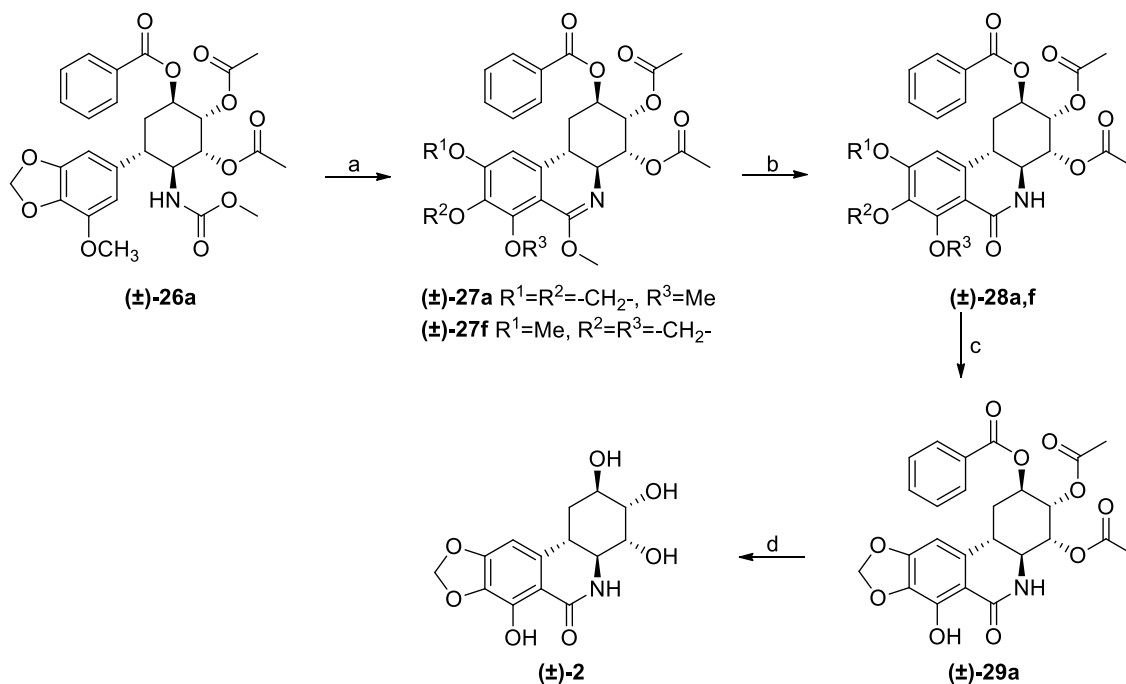
7. ábra: Enolok előállítása. Reagensek és körülmények: (a)  $\text{ClCOOCH}_3$ ,  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}$ , 2 h, 99%; (b)  $p\text{-TsOH}$ , aceton, reflux, 1 h, 99%; (c)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 0 °C, 2 h, 96%.

A (±)-22a *transz*-enol átalakítását *cisz*-benzoáttá {(±)-24a} Mitsunobu-reakcióval valósítottam meg. A benzoilcsoport nem csak védőcsoportként funkcionált e reakciólépésben, hanem sztereoselektivitást is biztosított a következő reakciólépéshez. Ennél a lépésnél Sharpless és Upjohn *cisz*-dihidroxilációs módszerét alkalmaztam, amely a benzoilcsoport sztérikus gátlásának köszönhetően regioselektíven játszódott le, a (±)-25a jelű vegyületet eredményezve. A B-gyűrű bezárását megelőzően a szabad hidroxilcsoportokat acetilezéssel védtem (8. ábra).



8. ábra: Diacetoxiuretánok előállítása. Reagensek és körülmények: (a) 23,  $\text{DEAD}$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{THF}$ , rt, 4 h, 63%; (b)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{NMO}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , *Ar* atmoszféra, rt, 24 h, 100%; (c)  $\text{AcCl}$ , rt, 24 h, 100%.

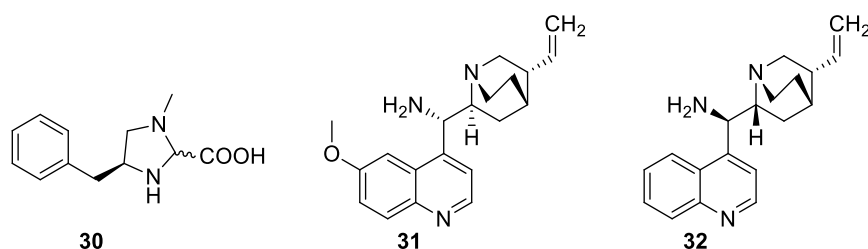
Ezt a gyűrűzárási lépést a Banwell által módosított Bischler–Napieralski-reakcióval hajtottam végre, trifluormetánszulfonsav-anhidrid és 4-(dimetilamino)piridin alkalmazásával.



9. ábra: A racém *transz*-dihidronarciklazin {(±)-2} előállításának végső lépései. Reagensek és körülmények: (a)  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C → rt, 22 h, 99%; (b) 1.)  $2\text{M HCl}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}$ , rt, 21 h, 2.)  $\text{AcCl}$ , rt, 21 h, 92%; (c)  $\text{TMS-Cl}$ ,  $\text{KI}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 60 °C, 1,5 h, 50%; (d)  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{THF}$ , rt, 1 h, 99%.

A reakció során 3:1 arányban regioizomerek keletkeztek a 7-metoxivegyület javára, feltételezhetően az öttagú gyűrű által kialakult torzult szerkezet miatt. Azonban a regioizomerek elválasztása ebben a lépésben nem járt sikerrel. A metoxifenantridin regioizomereket ezután laktámmá alakítottam, és a 7-metoxicsoportot szelektíven hasítottam, így a regioizomerek elválasztása megoldódott. Végül a racém **2-t** Zemplén-féle dezacilezéssel kaptam meg (9. ábra).

A következő célom a **2** enantioszelektív teljes szintézise volt.<sup>21</sup> Ehhez a szintézishez a fent leírt módszereket szándékoztam alkalmazni, az aszimmetrikus lépésben organokatalizátor felhasználásával. Először a Jørgensen-féle imidazolidin-típusú organokatalizátort (**30**) használtam, azonban ez csak közepes enantioszelektivitást biztosított. Ezután kipróbáltam a 9-amino(9-dezoxi)epikinint (**31**), illetve a 9-amino(9-dezoxi)epicinkonint (**32**) organokatalizátorokat (10. ábra) a nitrometánnak a megfelelő benzilidénacetona történő Michael-addíciójában, bár az irodalomban csaknem kizárólag ezek tiokarbamid, illetve szkvamamid származékait alkalmazzák aszimmetrikus Michael-addíciókban. Duan és munkatársainak eredményei alapján a megfelelő cinkona alkaloidok aminoszármazékait próbáltam ki organokatalizátorokként.<sup>22</sup> Egyedi módon, a legjobb enantiomerfelesleget akkor értem el, ha nitrometán Michael-addíciójában 9-amino(9-dezoxi)epikinint (**31**) katalizátort alkalmaztam, segédoldószer használata nélkül, csak a reagens feleslegét alkalmazva oldószerként.<sup>21,23,24</sup> Mivel ez a módszer igen ritka az irodalomban, a reakciót 22 benzilidénacetona esetében is sikerrel megvalósítottam, amelyek újabb fenantridin alkaloidanalogonok szubsztrátumai lehetnek jó, illetve kitűnő enantiomer-tisztasággal.



10. ábra: Az alkalmazott organokatalizátorok szerkezete: Jørgensen-katalizátor (**30**), 9-amino(9-dezoxi)epikinint (**31**), 9-amino(9-dezoxi)epicinkonint (**32**)

E lépést követően a szintézist a fent leírt módon folytattam (11. ábra). A nitropentanon {(-)-**16a**}, illetve nitrociklohexanolon {(-)-**17a**} egykristály röntgenspektrumából, valamint a végtermék negatív optikai forgatásának irányából megállapítottam, hogy a reakciót végén az *ent-2-t* sikerült megkapnom.

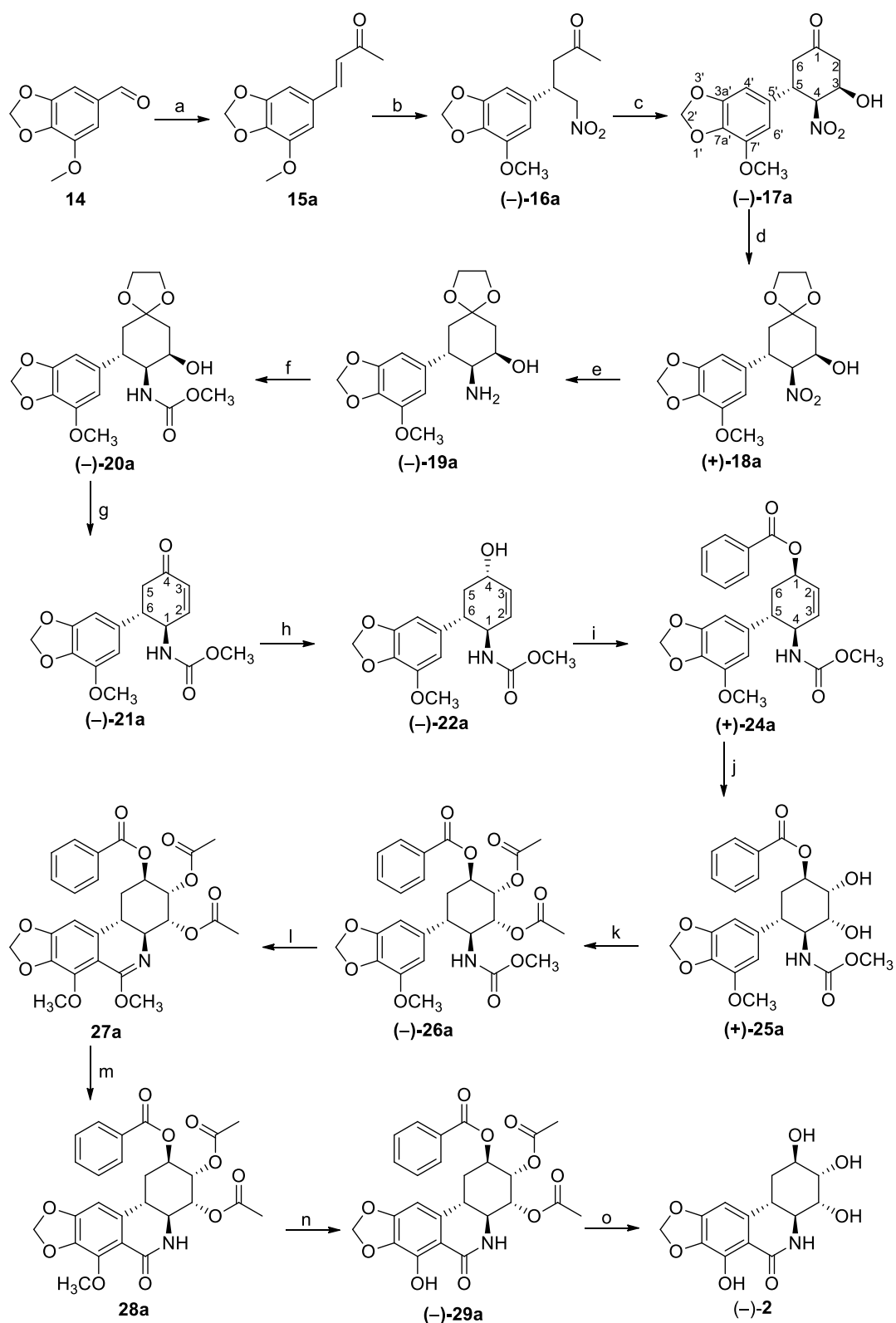
A **2** enantioszelektív szintézise után megvalósítottam néhány analogon előállítását is, hogy szerkezet-hatás összefüggéseket vizsgáljunk ezen vegyületek körében. Néhány trialkiloxi, 7-hidroxi-dialkiloxi és hattagú dihidrobenzodioxin-gyűrűt tartalmazó származékokat állítottam elő.<sup>23,24</sup>

<sup>21</sup> Varró, G.; Hegedűs, L.; Simon, A.; Balogh, A.; Grün, A.; Leveles, I.; Vértessy, G. B.; Kádas, I. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1909–1917.

<sup>22</sup> Liu, W.; Mei, D.; Wang, W.; Duan, W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3791–3793.

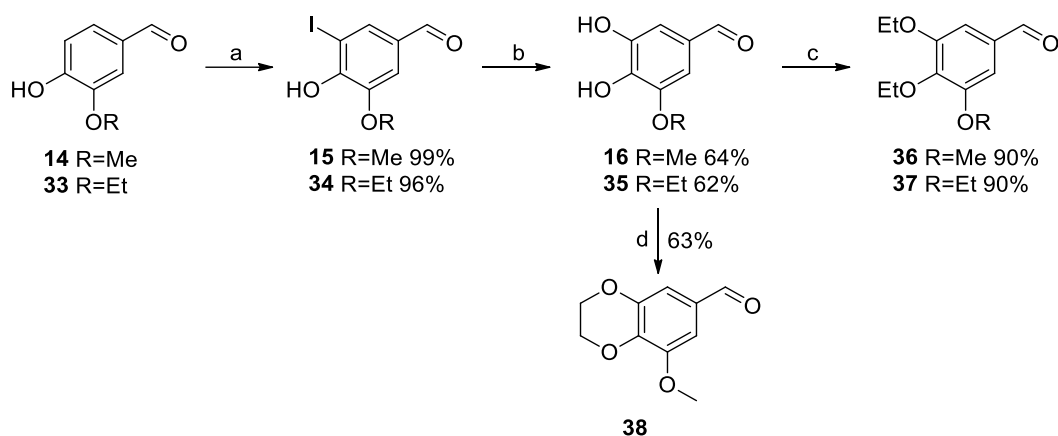
<sup>23</sup> Varró, G.; Pogrányi, B.; Grün, A.; Simon, A.; Hegedűs, L.; Kádas, I. *Monatsh. Chem.* **2018**, *149*, 2265–2285.

<sup>24</sup> Varró, G.; Mattyasovszky, L.; Grün, A.; Simon, A.; Hegedűs, L.; Kádas, I. *Synthesis* **2018**, *50*, 625–643.



11. ábra: Reagensek és körülmények: (a) aceton, NaOH, H<sub>2</sub>O, rt, 20 h, 67% (desztilláció után); (b) CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, **31**, 7 d, 57%, ee>99%; (c) HCOOEt, NaOCH<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, rt, 20 h, 54 %; (d) (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, (COOH)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, rt, 3 d, 90%; (e) H<sub>2</sub>, 10%-os Pd/C katalizátor (Selcat Q), CH<sub>3</sub>OH, 80 °C, 7 h, kvant; (f) ClCOOCH<sub>3</sub>, NaOH/H<sub>2</sub>O, THF, 2 h, 99%; (g) p-TsOH, aceton, reflux, 1 h, 99%; (h) NaBH<sub>4</sub>, CaCl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 0 °C, 2 h, 96% ee 99%; (i) PhCOOH (**23**), DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF, rt, 4 h, 63%; (j) OsO<sub>4</sub>, NMO, THF, H<sub>2</sub>O, Ar atmoszféra, rt, 24 h, kvant.; (k) AcCl, rt, 24 h, kvant.; (l) Tf<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C→rt, 22 h, kvant.; (m) 1.) 2M HCl/H<sub>2</sub>O, THF, rt, 21 h, 2.) AcCl, rt, 21 h, 92%; (n) TMS-Cl, KI, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C, 1,5 h, 48%; (o) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, THF, rt, 1 h, 99%.

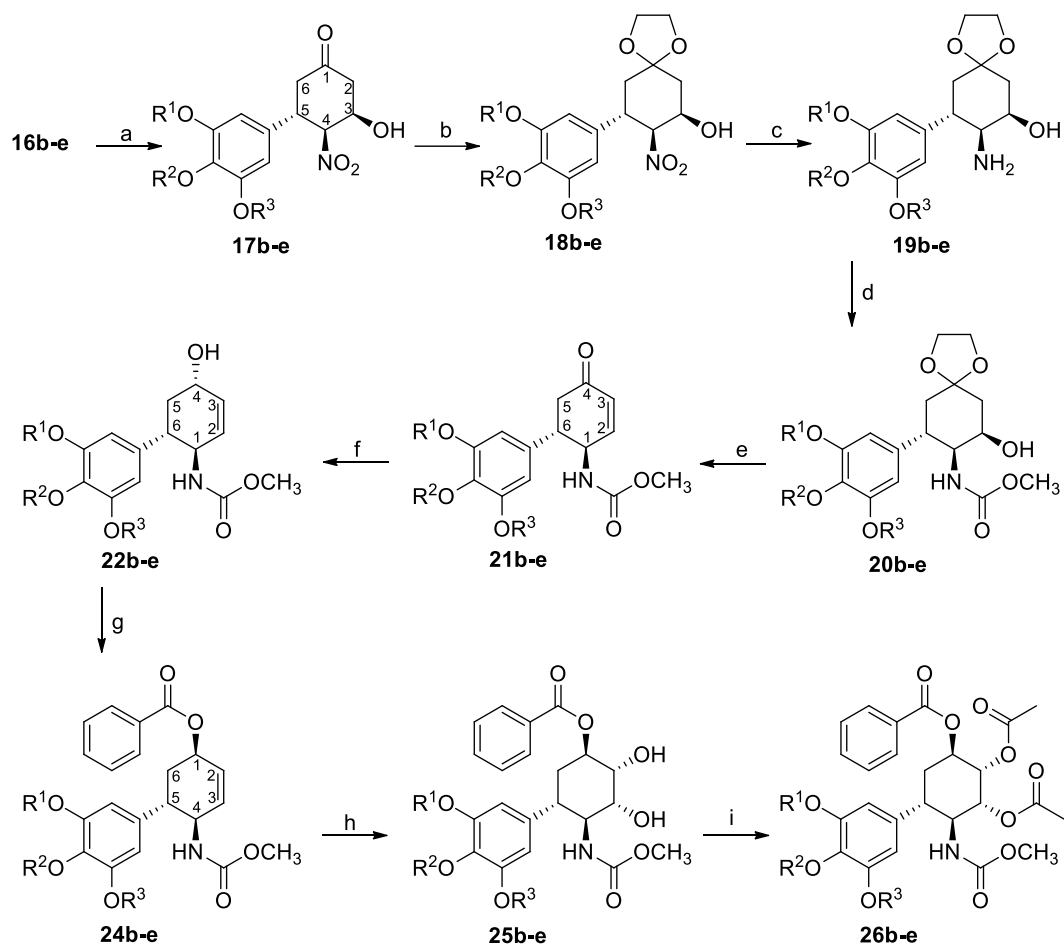
Ezek a szintézisek is vanillinból (**11**), etilvanillinból (**33**), illetve trimetoxibenzaldehydből indultak ki, és minden egyes szintézis közös intermedierje a megfelelő trialkoxibenzaldehyd volt (12. ábra). Előállításuk a miriszticinaldehydhez (**14**) hasonló volt. Az etilvanillin (**33**) is a **11**-hez hasonlóan 5-ös helyzetben szelektíven jódozható volt, és az 5-jódszármazékot 5-hidroxi-etilvanillinné (**34**) lehetett hidrolizálni. A következő lépés az alkilezés volt. Ezek közül a dietilezést etil-bromiddal,  $K_2CO_3$  jelenlétében valósítottam meg, a dihidrobenzodioxin-gyűrű kialakítását pedig 1,2-dibrómetánnal szintén  $K_2CO_3$  jelenlétében hajtottam végre. A benzaldehydekből Claisen–Schmidt-reakcióval képzett benzilidénacetonekon a Michael-addíciót racém, illetve enantioszelektív körülmények között is megvalósítottam. A racém szintézist Peseke és munkatársai<sup>25</sup> enyhébb körülmények között végrehajtott Michael-addíciójának adaptálásával javítottam, akik bázisként nátrium-metoxid helyett  $K_2CO_3$ -ot használtak. Az ezt követő reakciólépések a Bischler–Napieralski-féle gyűrűzárásig **2** teljes szintéziséhez hasonlatosan játszódtak le (13. ábra). A módosított Luche-redukciós lépésben EtOAc/hexán keverékoldószeres átkristályosítással az enantiomertisztaság minden esetben javítható volt.



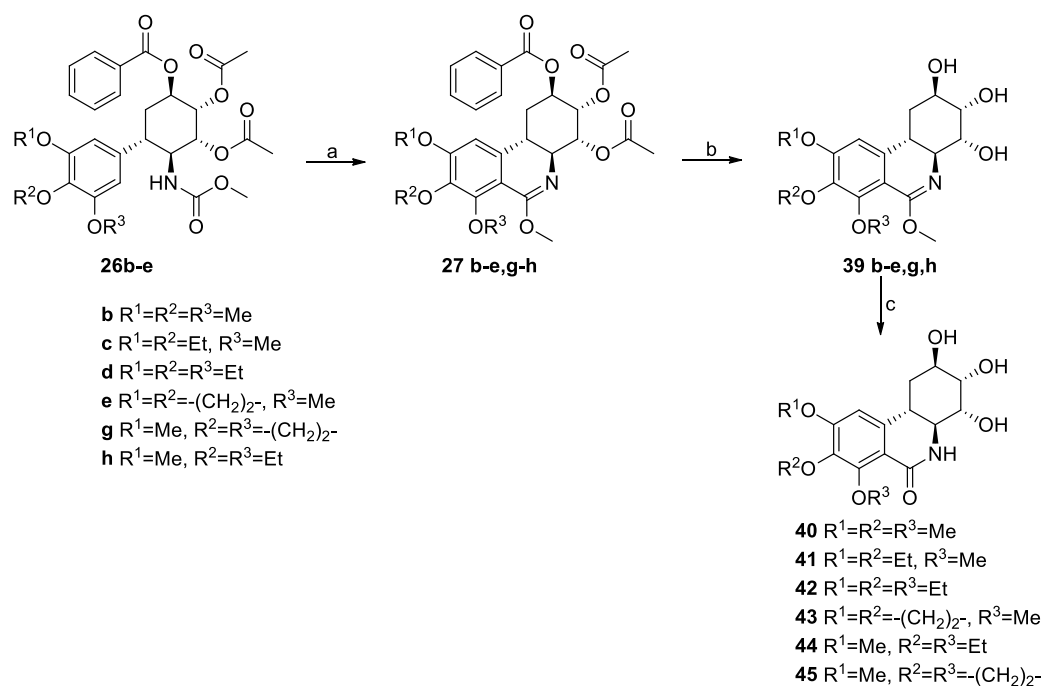
12. ábra: A megfelelően szubsztituált benzaldehyde előállítása. Reagensek és körülmények: (a)  $I_2$ , KI,  $NaHCO_3$ ,  $H_2O$ , rt, 3 h; (b) 20%  $NaOH/H_2O$ ,  $CuSO_4$ , reflux, 16 h; (c) EtBr, KI,  $K_2CO_3$ , DMF, rt, 20 h; (d)  $(CH_2)_2Br_2$ ,  $K_2CO_3$ , DMF, 100 °C, 4 h.

A Bischler–Napieralski-reakció egy metoxifenantridin-terméket eredményezett, ha az A-gyűrű trimetoxi-, illetve trietoxi-szubsztituenseket tartalmazott. Más esetekben regioizomerek képződtek 1:1 arányban, amelyeket e lépésben nem sikerült egymástól elválasztani. A következő lépés a metoxifenantridinek (**27b-e**, **g-h**) fenantridonná történő hidrolízise lett volna, azonban a trimetoxiszármazék a Zemplén-féle dezacilezési lépés feldolgozása során az extrakcióra használt oldószerekben oldhatatlannak bizonyult. Az oldhatósági problémák miatt az utolsó két lépés megcserélése mellett döntöttem, ami azt jelentette, hogy a védett metoxifenantridineket (**27b-e**, **g-h**) először dezacileztem. Meglepő módon a dihidrobenzodioxin-egységet tartalmazó regioizomerek (**39e**, **g**) ennél a szintetikus lépésnél oszlopkromatográfián elválaszthatók voltak egymástól. Az így kapott metoxifenantridineket laktámmá alakítottam. Mivel a 7-hidroxianalogonokat is elő kívántam állítani, ezért a szabad szekunder hidroxilcsoportokat védenem kellett. Meglepetésre a metoxi-dietoxiszármazékok triacetoxilaktám regioizomerjei (**47c**, **h**) oszlopkromatográfián szintén elválaszthatók voltak. Ezután a 7-alkoxycsoportokat szelektíven *in situ* képzett TMS-I-dal hasítottam. Végül a céltermékeket (**48–51**) Zemplén-féle dezacilezéssel kaptam meg (14. és 15. ábrák).

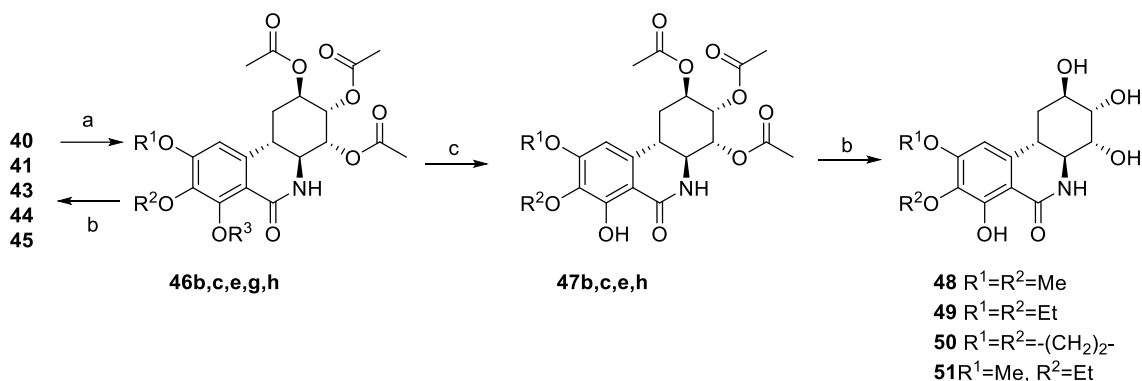
<sup>25</sup> Peseke, K.; Götze, L.; Reinke, H.; Cedeño, Q. A.; Suarez, J. Q.; Andreu, M. G.; Castro, H. V. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 656–659.



13. ábra: Reagensok és körülmények: (a)  $\text{HCOOEt}$ ,  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{rt}$ , 20 h; (b)  $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $(\text{COOH})_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{rt}$ , 3 d; (c)  $\text{ClCOOCH}_3$ ,  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}$ , 2 h; (e)  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{acetone}$ ,  $\text{reflux}$ , 1 h; (f)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h; (g)  $\text{PhCOOH}$  (**23**),  $\text{DEAD}$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{rt}$ , 4 h; (h)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{NMO}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ar}$  atmoszféra,  $\text{rt}$ , 24 h; (i)  $\text{AcCl}$ ,  $\text{rt}$ , 24 h.



14. ábra: A trialkoxi-származékok előállítása. Reagensok és körülmények: (a)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , 4- $\text{DMAP}$ ,  $\text{absz. CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}\rightarrow\text{rt}$ , 22 h; (b)  $\text{NaOCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{absz. THF}$ ,  $\text{rt}$ , 2 h; (c)  $2\text{M HCl}/\text{H}_2\text{O}$ , 24 h.



15. ábra: A 7-hidroxianalogonok előállítására. Reagensok és körülmények: (a) AcCl, rt, 20–24 h; (b) NaOCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>OH, THF, rt, 2 h; (c) TMS-Cl, KI, absz. CH<sub>3</sub>CN, Δ, 3–5 h.

Az Amerikai Egyesült Államok-beli *National Cancer Institute*-nél elvégezték a (±)-**2** és 12 racém analogonjának antiproliferatív vizsgálatát. A 13 racém alkaloidszarmazék közül csak kettő rendelkezett jelentős tumorellenes hatással, amely a természetes pankratiztatinnal összemérhető nagyságrendű volt. A hatásos analogonok öt- vagy hattagú gyűrűt tartalmaztak az A-gyűrű szubsztituenseként, valamint a 7-es helyzetben hidroxilcsoportot. Az eredmények arra engednek következtetni, hogy a hatás szempontjából nem csak a 7-es helyzetű szabad hidroxilcsoport jelenléte szükséges. Az aromás gyűrűn lévő további két szubsztituált hidroxilcsoportnak kvázi planáris elrendeződésben is kell állnia.<sup>26</sup>

## V. TÉZISPONTOK

1. Hatékony, sztereoselektív totálszintézist dolgoztam ki a racém *transz*-dihidronarciklazin előállítására, amelyet az olcsó élelmiszeripari vanillinból, 18 lépésben valósítottam meg 2,71% össztermeléssel. [1]
2. Módszert dolgoztam ki a nitrometán enantioszelektív Michael-addíciójára benzilidén-acetonokra, 9-amino(9-dezoxi)epikinin organokatalizátort alkalmazva. Nagyon jó, illetve kiváló enantiomertisztasággal (*ee* 85–99%) kaptam meg a Michael-adduktot 22 különböző diszubsztituált és triszubsztituált benzilidénaceton esetében. [2–4]
3. Sikeresen valósítottam meg a *transz*-dihidronarciklazin enantioszelektív totálszintézisét, alkalmazva a 9-amino(9-dezoxi)epikinin által katalizált, kitűnő enantioszelektivitással lejátszódó aszimmetrikus Michael-addíciót. A teljes szintézis során 18 lépésben 2,37%-os össztermeléssel, 92%-os enantiomerfelesleggel állítottam elő a (–)-*transz*-dihidronarciklazint. [2]
4. Bizonyítottam a *transz*-dihidronarciklazin *ent*-formájú enantiomerjének abszolút konfigurációját a szintézissor két korábbi intermedierjének, az (*S*)-(–)-4-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-5-nitropentan-2-onnak és a (3*R*,4*S*,5*S*)-(–)-3-hidroxi-5-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-4-nitrociklohexanonnak, egykristály-röntgendiffrakciós vizsgálatai alapján. [2]
5. Megvalósítottam további 10 analogon totálszintézisét a *transz*-dihidronarciklazin előállításának kis mértékű módosításával racém, illetve enantioszelektív úton. A módosított Luche-redukcióval előállított enolok átkristályosítása során minden esetben kiváló enantiomertisztasággal (*ee* > 99%) a negatív forgatási irányú enantiomereket állítottam elő, így közel enantiomertiszta *ent*-analogonokat kaptam. [3,4]

<sup>26</sup> Varró, G.; Pálhuber, P.; Pogrányi, B.; Simon, A.; Hegedűs, L.; Kádas, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *173*, 76–89.

6. Szerkezet–hatás összefüggéseket (SAR) állítottam fel a (±)-*transz*-dihidronarciklazin és 12 racém, az A-gyűrűben módosított származékának antiproliferatív vizsgálata alapján, e szerkezeti módosítás függvényében. A 13 racém képviselő közül a (±)-*transz*-dihidronarciklazin a pankratisztatint meghaladó tumorelles hatásúnak bizonyult. [5]
7. Megállapítottam, hogy a hatásos analogonok öt- vagy hattagú gyűrűt tartalmaznak az A-gyűrű szubsztituenseként, valamint a 7-es helyzetben hidroxilcsoportot. Továbbá arra a következtetésre jutottam, hogy az aromás gyűrűben lévő további két szubsztituált hidroxilcsoportnak kvázi planáris helyzetűnek kell lennie. [5]

## VI. ALKALMAZHATÓSÁG

Mind a racém, mind az enantioszelektív szintézismódszer kis mértékű optimalás után méretnövelhető módon alkalmas a *transz*-dihidronarciklazin racém, illetve enantioszelektív teljes szintézisére, amelyben olcsó kiindulási anyagok, valamint visszaforgatható organokatalizátor alkalmazható.

A biológiai eredmények megmutatták, hogy a fenantridonváz A-gyűrűje még számos érdekes lehetőséget teremthet a természetes képviselők hatásának javítására. Kvázi planárisan szubsztituált, az A-gyűrű 7-es helyzetében hidroxilcsoportot tartalmazó, valamint az A-gyűrűben tetraszubsztituált alkaloidszármazékok szintézise kutatócsoportunkban jelenleg is folyamatban van.

## VII. KÖZLEMÉNYEK

### 7.1. Közlemények a PhD-értekezés témájából

- [1] Varró G., Hegedűs L., Simon A., Kádas I.: An efficient stereoselective total synthesis of (±)-*trans*-dihydronarciclasine, *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 1544–1546. DOI: [10.1016/j.tetlet.2016.02.089](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.02.089), (IF: **2,193**; szerzői arány: 100%; idézettség (független/összes): 3/8.)
- [2] Varró G., Hegedűs L., Simon A., Balogh A., Grün A., Leveles I., G. Vértessy B., Kádas I.: The First Enantioselective Total Synthesis of (–)-*trans*-Dihydronarciclasine, *Journal of Natural Products* **2017**, *80*, 1909–1917. DOI: [10.1021/acs.jnatprod.7b00208](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00208), (IF: **3,885**; szerzői arány: 90%; idézettség (független/összes): 2/5.)
- [3] Varró G., Mattyasovszky L., Grün A., Simon A., Hegedűs L., Kádas I.: Highly Stereoselective Synthesis of *trans*-Dihydronarciclasine Analogues, *Synthesis*, **2018**, *50*, 625–643. DOI: [10.1055/s-0036-1591514](https://doi.org/10.1055/s-0036-1591514), (IF: **2,722**; szerzői arány: 90%; idézettség (független/összes): 0/2.)
- [4] Varró G., Pogrányi B., Grün A., Simon A., Hegedűs L., Kádas I.: Stereoselective synthesis of *trans*-dihydronarciclasine derivatives containing a 1,4-benzodioxane moiety, *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly* **2018**, *149*, 2265–2285. DOI: [10.1007/s00706-018-2287-7](https://doi.org/10.1007/s00706-018-2287-7), (IF: **1,285**; szerzői arány: 90%; idézettség (független/összes): 0/1.)
- [5] Varró G., Pálchuber P., Pogrányi B., Simon A., Hegedűs L., Kádas I.: (±)-*trans*-Dihydronarciclasine and (±)-*trans*-dihydrolycoricidine analogues modified in their ring A: Evaluation of their anticancer activity and a SAR study, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, *173*, 76–89. DOI: [10.1016/j.ejmech.2019.04.010](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.010), (IF: **4,816**; szerzői arány: 80%.)

## 7.2. Szóbeli előadások a PhD-értekezés témájából

1. Varró G., Hegedűs L., Simon A., Tőke L., Kádas I.: „*A (±)-transz-dihidronarciklazin sztereoszelektív totálszintézise*”, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság Ülése, 2014. május 12–13., Balatonalmádi
2. Varró G., Hegedűs L., Simon A., Kádas I.: „*A (±)-transz-dihidronarciklazin sztereoszelektív totálszintézise*”, MKE XXXVII. Kémiai Előadói Napok, 2014. november 3–5., Szeged
3. Varró G., Hegedűs L., Simon A., Mattyasovszky L., Kádas I.: „*A (+)-transz-dihidronarciklazin és trimetoxifenil analogonjának enantioszelektív totálszintézise*”, MKE XXXVIII. Kémiai Előadói Napok, 2015. október 26–28., Szeged
4. Varró G., Hegedűs L., Simon A., Grün A., Mattyasovszky L., Kádas I.: „*A transz-dihidronarciklazin és analogonjai szintézise vanillinszármazékokból*”, MTA Alkaloid- és Flavonoidkémiai Munkabizottság Ülése, 2016. április 14–15., Mátrafüred

## 7.3. Nemzetközi konferencia-előadás (poszter) a PhD-értekezés témájából

1. Varró G., Hegedűs L., Simon A., Kádas I.: „*An expedient stereoselective total synthesis of (±)-trans-dihydronarciclasine*”, 20<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis (ICOS-20), June 29-July 4, 2014, Budapest, Hungary