

Bruckner-termi előadás

Varga Szilárd

■ MTA TTK Szerves Kémiai Intézet

Szelektív? Hatékony? Divergens? Kérdések és válaszok monoterpén-indol alkaloidok szintézisén

A komplex, főként a természetes vegyületek szintézise a szerves kémia egyik meghatározó területe, amely az elmúlt százötven évben mindig más és más szempontból töltött be kulcsfontosságú szerepet a tudományos diszciplína fejlődésében. Napjainkra a terület kutatói számos olyan irányelvet fogalmaztak meg, amelyek célja – az ideális és hatékony szintézisek elérésére – a gyors komplexitásnövelés, az új kémiai reaktivitások kihasználása, az akadémiai laboratóriumokban megvalósítható méretnövelhetőség és a divergens szintézisek megvalósítása. [1]

Ezen irányelvek alapján kívántuk monoterpén-indol alkaloidok szintézisét megvalósítani. Választásunk azért erre a természetesvegyület-családra esett, mert tagjai viszonylag kis méretük ellenére meglehetősen komplexek és számos közülük jelentős biológiai aktivitással bír. Ezenkívül szintetikus szempontból még napjainkban is sok kihívást rejtenek, melyek közül talán az egyik legnehezebbnek az *Aspidosperma* típusú vegyületekben található kvaterner szén aszimmetriacentrum szelektív kialakítása tekinthető. Továbbá ezen alcsalád számos tagja a központi vázon oxidált oldalláncot tartalmaz, amelyek előállítására a korábbi szintézisek nem adnak széleskörűen alkalmazható megoldási lehetőséget. [2]

Korábbi kutatásaink során több módszert is kidolgoztunk polisubsztituált ciklohexánszármazékok enantio- és diasztereoselektív előállítására. Ezek közül az egyik módszer kvaterner szén sztereocentrumot, illetve elektronszegény szén-szén kettős kötetést is tartalmazó ciklohexénszármazékok előállítását teszi lehetővé. [3] Az ilyen típusú ciklohexénszármazék jó kiindulópont volt a Stork és Dolfini által kidolgo-

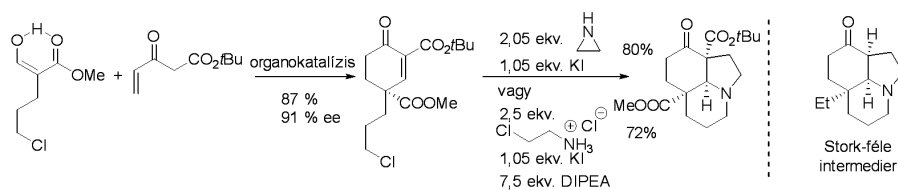
zott szintézisút módosítására [4], amely során egyszerű kiindulási anyagokból szelektív, hatékony és divergens szintézis tervezhető az *Aspidosperma* típusú indol alkaloidok előállítására. Ehhez enantioselectív organokatalitikus kaszkádképzéssel állítottunk elő megfelelően subsztituált ciklohexénszármazékokat (80 g-os méretben). Majd továbbalakítottuk aziridin segítségével egy alkilezés–Michael-addíció–gyűrűfelnyílás–gyűrűzárás kaszkádképzéssel módosított Stork-féle intermedierré. Termékünket diasztereoselektíven kaptuk meg, mely méretnövelt szintézisének megvalósításához a mérgező és robbanásveszélyes aziridint helyettesítettük a prekursoraként is szolgáló klór-etilamin-hidrokloriddal. Így több mint 50 g triciklusos intermediert állítottunk elő. Ezen intermedierről, egykristály növesztése után, röntgendiffrakciós eljárással sikerült az abszolút konfiguráció meghatározása, és lehetőségünk nyílt a monoterpén-indol alkaloidok szintézisére.

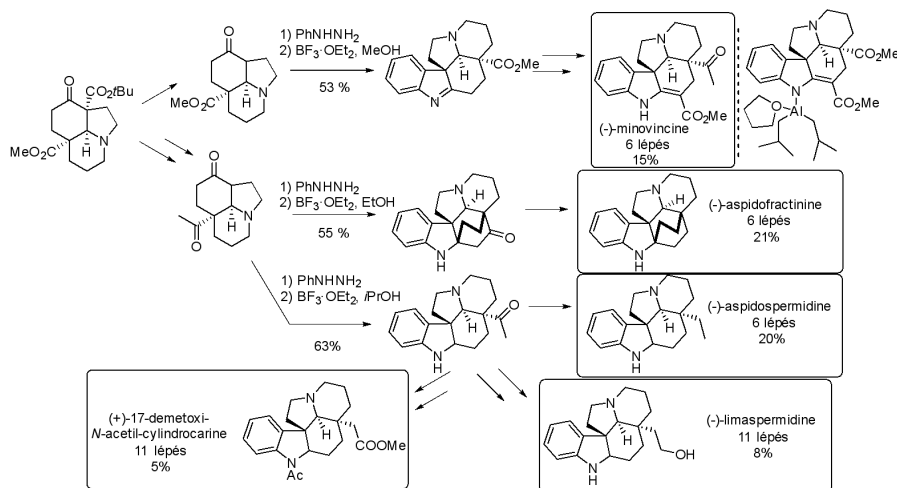
Első kiválasztott célvegyületünk a minovincine volt, melyhez először a triciklusos *terc*-butil-észter részletét kellett dekarboxilatív hidrolízissel eltávolítani. Majd az így kapott triciklust alakítottuk tovább Fischer-féle indolszintézissel, amely két regioizomer terméket eredményezett. A megfelelő pentaciklusból két lépésben sikerült előállítanunk a (–)-minovincine-t. E ter-

mészetes anyag bioszintetikus kapocs a kopsinine és vindoline alkaloidok között, további átalakításra alkalmas funkcióscsoportokat tartalmaz. Ezért enantioselectív szintézisét grammos méretig kívántuk növelni. Ehhez módosítanunk kellett a Fischer-féle indolszintézis körülményeit és az utolsó lépésben a két észter megkülönböztetéséhez jobb hozamot adó *in situ* képzett alumíniumkomplexet használtunk. Így sikerült 1,1 g (–)-minovincine-t előállítanunk 6 lépésben, összesen 15%-os hozammal.

Első divergenciapontnak a triciklusos intermediert terveztük, amelyen ezután a *terc*-butil-észter-csoport sztérikus árnyékoló hatását kihasználva szelektíven átalakítottuk a metil-észter részletet metilketonná. Majd a *terc*-butil-észtert a korábban vázolt módon eltávolítottuk. Az így kapott vegyületen vizsgáltuk a Fischer-féle indolszintézist és ennek szelektivitását, valamint a két oxocsoport megkülönböztethetőségének lehetőségeit. Tapasztalataink alapján a két oxocsoport hozzáférhetősége jelentősen különbözik, így ez a regioselectivitási kérdés nem okozott nehézséget. Továbbá azt tapasztaltuk, hogy az oldószer alkohol hidridion-átadó képességének függvényében különböző főtermékekhez juthatunk. Etanolos közegben egy Fischer-indolszintézis–Mannich-reakció kaszkáddal a 19-oxo-aspidofrac-

A triciklusos intermediér méretnövelt szintézise





Monoterpen-indol alkaloidok divergens szintézise

tinine-hez, míg 2-propanolos közegben egy Fischer-indolszintézis–redukciós kaszkádban 19-oxo-aspidospermidine-hez jutottunk. Mindkét vegyületet módosított Kizsnyer–Wolff-redukcióval alakítottuk át a kívánt terméké és így jutottunk 6 lépésben a (–)-aspidofractinine-hez (összesen 21%-os hozam) és ugyancsak 6 lépésben a (–)-aspidospermidine-hez (összesen 20%-os hozam).

Szintézisutunk második divergencia-

pontjának a 19-oxo-aspidospermidine-t választottuk, ebből az intermedierből állítottuk elő a (–)-aspidospermidine-t, továbbá diazocsoportot alakítottunk ki rajta, majd Wolff-féle átrendeződési reakcióban észterré alakítottuk a vegyületet. Ezt a vegyületet két lépésben alakítottuk át (–)-limaspermidine-né (11 lépés, összesen 8%-os hozam) és (+)-17-*N*-acetyl-cylindrocarine-né (11 lépés, összesen 5%-os hozam).

Így elmondható, hogy öt természetes

vegyület enantioszelektív szintéziséhez valósítottuk meg, egyszerű kiindulási anyagokból, egyszerű reagensek alkalmazásával. A reakcióutunk számos kaszkádkreakciót tartalmazott, amely növelte szintézisünk hatékonyságát. Az alkalmazott kulcsintermedierünk és egy bioszintetikusan is érdekes alkaloid méretnövelt szintéziséhez is végrehajtottuk.

IRODALOM

- [1] a) Chem. Soc. Rev. (2000) 38, 11. füzet; b) T. Gaich, P. S. Baran, J. Org. Chem. (2010) 75, 4657; S. W. M. Crossley, R. A. Shenvi, Chem. Rev. (2015) 115, 9465; c) R. W. Hoffmann, Synthesis (2006) 21, 3531; d) I. S. Young, P. S. Baran, Nat. Chem. (2009) 1, 193; e) N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, Angew. Chem. Int. Ed. (2009) 48, 2854; f) T. M. Hudlicky, Chem. Rev. (1996) 96, 3; g) C. A. Kuttruff, M. D. Eastgate, P. S. Baran, Chem. Soc. Rev. (2014) 31, 419; L. Li, Z. Chen, X. Zhang, Y. Jia, Chem. Rev. (2018) 118, 3752.
- [2] a) P. M. Dewick, Medicinal Natural Products – A Biosynthetic Approach, 3rd ed. (Wiley) 2009; b) J. E. Saxton, in: The Alkaloids: Chemistry and Biology, Vol. 51. (ed. G. A. Cordell), 1998. 1-197; c) J. M. Lopchuk, in: Progress in Heterocyclic Chemistry, Vol. 23. (eds. G. W. Gribble, J. A. Joule), 2011. 1-25; B. P. Pritchett, B. M. Stoltz, Nat. Prod. Rep. (2018) 35, 559.
- [3] a) Sz. Varga, G. Jakab, L. Drahos, T. Holczbauer, M. Czugler, T. Soós, Org. Lett. (2011) 13, 5416; b) Sz. Varga, G. Jakab, A. Csámpai, T. Soós, J. Org. Chem. (2015) 80, 8990; c) B. Berkes, K. Ozsváth, L. Molnár, T. Gáti, T. Holczbauer, Gy. Kardos, T. Soós, Chem. Eur. J. (2016) 22, 18101.
- [4] G. Stork, J. E. Dolfini, J. Am. Chem. Soc. (1963) 85, 2872.

Liziczai Márk

■ ELTE TTK biológia-kémia tanár szakos hallgató | liziczai.mark@gmail.com

Virágzó kémia Mosonmagyaróváron

Mosonmagyaróvár, mely Győr-Moson-Sopron megye harmadik legnagyobb települése, a Szigetköz kapujában helyezkedik el. Nem véletlenül hívják gyakran a Szigetköz fővárosának. Nem csoda, hogy a vadregényes terület közelében városunk is igyekszik minél zöldőbb, élhetőbb környezetet teremteni, mely az itt élők és a természet harmóniáját sugározza. A felújított parkok, múzeumi kert és a temérdek elültetett őshonos fa mellett hűen fémjelzi e törekvéseket, hogy 2015-ben Mosonmagyaróvár nyerte el a Virágos Magyarország verseny fődíját. Nem sokkal később, 2016-ban a város részt vett az *Entente Florale Europe* nemzetközi megmérettetésén, melyen az ezüstdíjat és az előkelő „Európa legszebb főtere” díjat is elnyerte. 2019 során Mosonmagyaróvár ismét megmérettette magát – ezúttal viszont még magasabbra téve a léceket egy kanadai székhelyű, világméretű környezetszépítő versenyen, a *Communities in Bloom – Virágzó Községeken* indult. S hogy mindehhez hogyan is kapcsolódik a kémia? Ebben a már-már külön történetbe szeretném bevezetni a tisztelt Olvasókat.



A Mosonmagyaróvári Kossuth Lajos Gimnázium épülete

A kezdetek

2016-ban az *Entente Florale Europe* szigorú versenybizottsága Mosonmagyaróvárra érkezett, hogy megtekintse a települést. Az ön-