

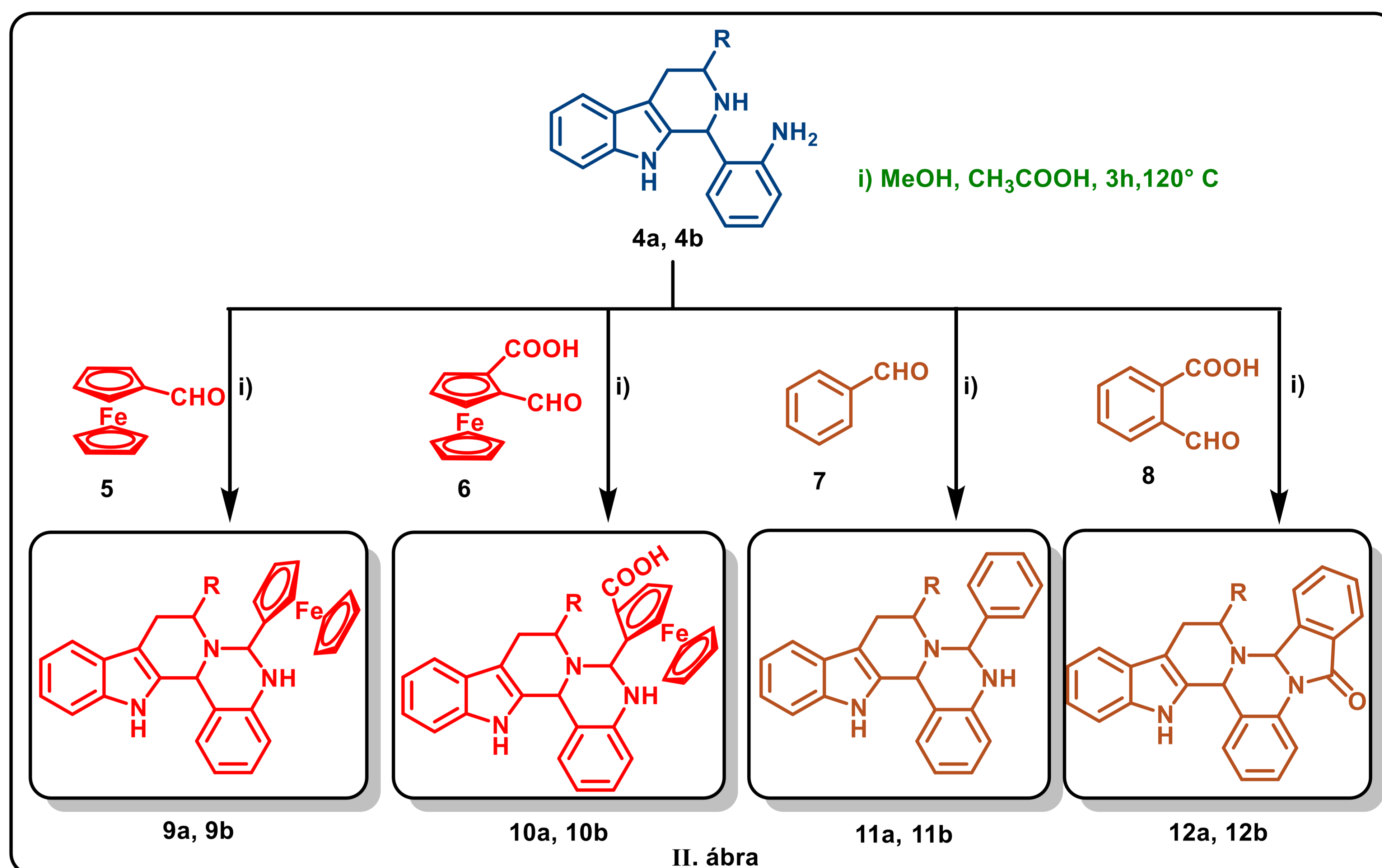
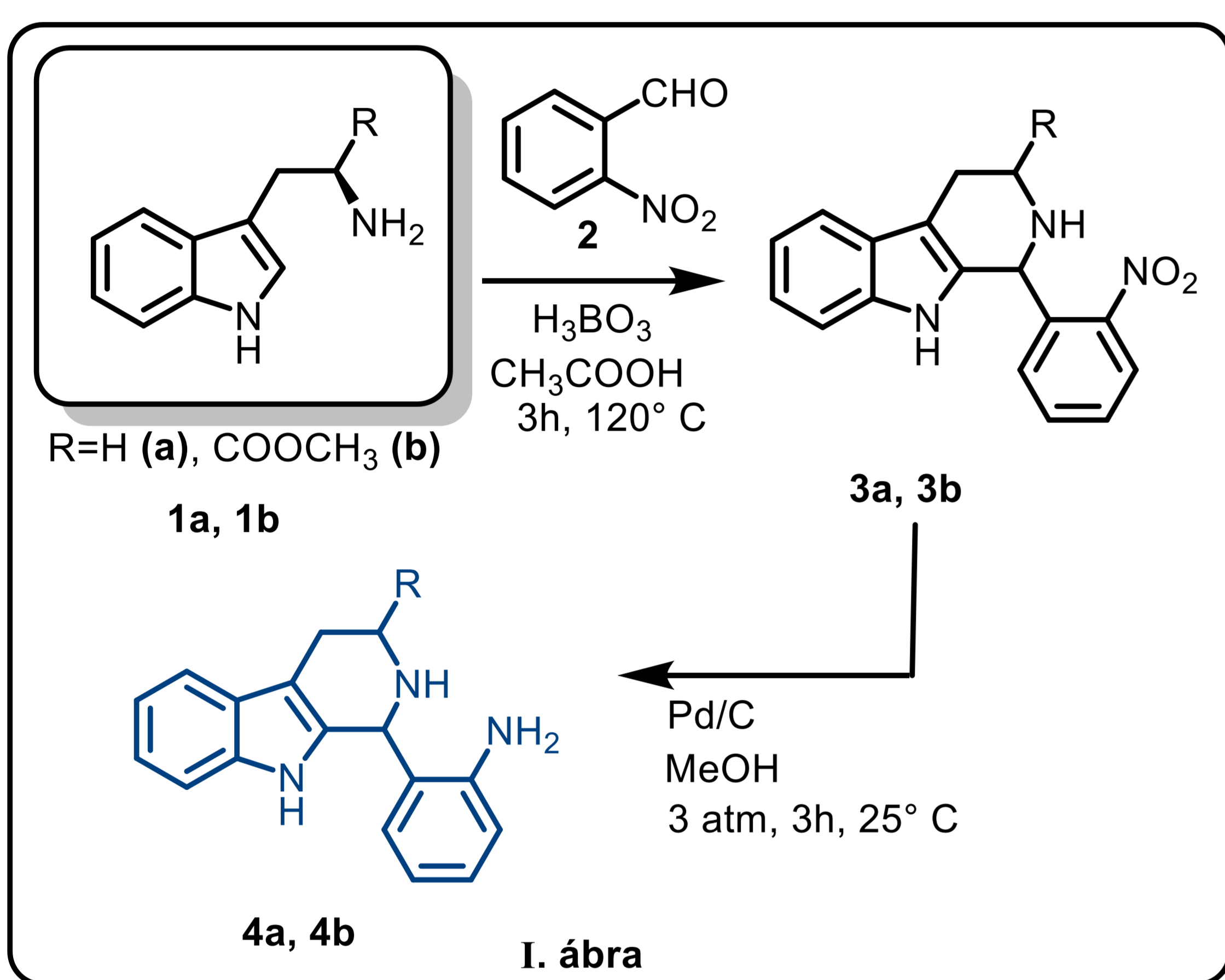
Új típusú β -karbolinok és ferrocén analógok szintézise

Hutai Dániel, Fodor Kinga Judit, Csámpai Antal

Eötvös Lóránd Tudományegyetem Természettudományi Kar, Kémia Intézet,
Szervetlen Kémia Tanszék
Budapest, Magyarország
(hutaidani@gmail.com)



Az utóbbi időben a β -karbolin analóg vegyületek kiemelkedő citotoxikus aktivitást mutatnak számos humán tumorsejtvonal ellen, emellett a központi idegrendszerre gyakorolt hatása, α -adrenergikus receptor antagonistá- és vírusölő tulajdonsága sem elhanyagolható. Munkánk során megvalósítottuk triptofán-metilészterből illetve triptaminból kiindulva biológiai szempontból érdeklődésre számot tartó új, polikondenzált, β -karbolinok és ferrocént tartalmazó analógjaik szintézisét. A ferrocén-egység bevezetése nagymértékben növelni tudja a molekulák biológiai aktivitását, ami még hatékonyabb hatóanyag molekulát eredményezhet.



Tetrahidro- β -karbolin szintézise (3a, 3b):

Az 1-es (a és b) és a 2-es származékokkal, bórsav és ecetsav jelenlétében gyűrűzárás hajtottunk végre egy Pictet-Spengler reakcióban^[4,5,6]. A reakcióelegyet három órát kevertettük 120° C-on. Ezután vizet adtunk hozzá és NaHCO₃-al semlegesítettük az ecetsavat. A kiváló anyagot szűrőn szűrtük és két napig szárítottuk. Az így kapott elegy összetevőit oszlopkromatográfiával tisztítottuk diklór-metán:metanol (DCM:MeOH) 20:1 arányú elegyében.

Nitro-csoport redukálása amino-csoporttá (4a, 4b):

Az előzőleg kapott termékeket (3a, 3b) Pd-csontszén redukciónak vetettük alá^[7]. Metanolos közegben hozzáadtuk a Pd-csontszén, majd kb. 3 atm nyomáson ráztuk három órát. Ezután a Pd-csontszén szilikapadon távolítottuk el DCM felhasználásával. A szűrletet szárazra pároltuk és fehér kristályos anyagot kaptunk.

Gyűrűzárt termékek előállítása (9a, 9b, 10a, 10b, 11a, 11b, 12a, 12b):

A redukció után négy különböző vegyülettel (5, 6, 7 és 8) reagáltattuk a terméket további gyűrűzárás céljából háromféleképpen (az ábrán a legjobban működő módszert tüntettük föl)^[8]. A reakció végeztével a reakcióelegy komponenseit oszlopkromatográfiával tisztítottuk, eluensként DCM:MeOH 20:1 térfogatarányú elegyét használtuk.

A szintézis minden lépése után a kapott termékeket NMR-spektroszkópiával ellenőriztük továbbá a termékekből mintát küldtünk biológiai aktivitásuk in vitro és in vivo ellenőrzésére.

A Pictet-Spengler reakcióról:

A Pictet-Spengler reakciókban egy β -ariletilamin reagál aldehiddel vagy ketonnal vízkilépés közben, amit gyűrűzárás követ. Az I-es ábrán látható első reakció (3a és 3b előállítás) egy ilyen Pictet-Spengler gyűrűzárás.

Összefoglaló:

A tetrahidro- β -karbolinokat (THBC) és származékaikat számos humán sejtvonalon tesztelték. Rákellenes hatóanyagként példásan szerepel. Azt is megállapították, hogy hatékony antagonistája az 5HT szerotonin receptornak. Továbbá a THBC és származékaik az α -adrenergikus receptor antagonistája, aminek köszönhetően a molekula tumorelles tulajdonságai is kiemelkedőek. Kutatások szerint a THBC a GABA-A receptor inverz agonistája a benzodiazepin neurotranszmitter kötődési helyén.

Ferrocén egységek bevezetése jelentősen növelheti a molekula biológiai aktivitását. Ez az ROS-ra (Reactive Oxygen Species) gyakorolt hatásának köszönhető, azaz a ferrocén részt vesz a sejtmagon belüli redox folyamatok lejátszódásában, ami a káros sejtek pusztulásához vezethet.

Összeségében szintetikus munkánk során megvalósítottuk triptaminból és triptofán metilészterből (1a, 1b) kiindulva két intermedieren keresztül (3a, 3b és 4a, 4b) a bekeretezett gyűrűzárt termékeket (9a, 9b, 10a, 10b, 11a, 11b és 12a, 12b) változó kitermeléssel. A termeléseket külön táblázatban összefoglaltuk. Először o-nitrobenzaldehyddel (2) reagáltattuk, hogy 3a és 3b származékokat megkapjuk. Utána Pd-csontszén jelenlétében redukáltuk a nitro-csoportot amino-csoporttá (4a, 4b). Végül az 5, 6, 7 és 8-as vegyületekkel hajtottuk végre gyűrűzárásokat ecetsav jelenlétében.

Terveink között szerepel a kitermelés növelése továbbá annak végrehajtása nagyobb volumenben és a gyűrűzárás végrehajtása más vegyületekkel is.

Hivatkozások:

- [1] Ishida, J.; Wang, H. -K.; Bastow, K. F.; Hu, C. -Q.; Lee, K. -H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 3319.
- [2] Jiang, W.; Charlet-Fagnere, C.; Sapi, J.; Laronze, J. -Y.; Renard, P.; Pfeiffer, B.; Leonce, S. J. *Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, 2002, 17, 369.
- [3] Jiang, W.; Wen, R.; Laronze, J. -Y. *J. Chin. Pharm. Sci.*, 1999, 8, 177.
- [4] A. Pictet, T. Spengler: In *Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin* Chem. Ber. 1911, 44,2030-2036.
- [5] W.M. Whaley, T.R. Govindachari: In *The Pictet-Spengler synthesis of tetrahydroisoquinolines and related compounds* Org. React. 1951, 6, 74.
- [6] G. Hahn, H. Ludewig: In *Synthese von Tetrahydro-harman-Derivaten unter physiologischen Bedingungen* Chem. Ber. 1934, 2033.
- [7] A. Mori, Y. Miyakawa, E. Ohashi, T. Haga, T. Maegawa, H. Sajiki. *Org. Lett.*, 2006, 8, 3279-3281.
- [8] Jayasree Seayad, Abdul Majeed Seayad, and Benjamin List: *Catalytic Asymmetric Pictet-Spengler Reaction*. November 1, 2005

	3	4	9	10	11	12
a)	80 %	70 %	20 %	15 %	60 %	45 %
b)	85 %	60 %	12 %	10 %	40 %	30 %

A szintézisek során kapott kitermelések

