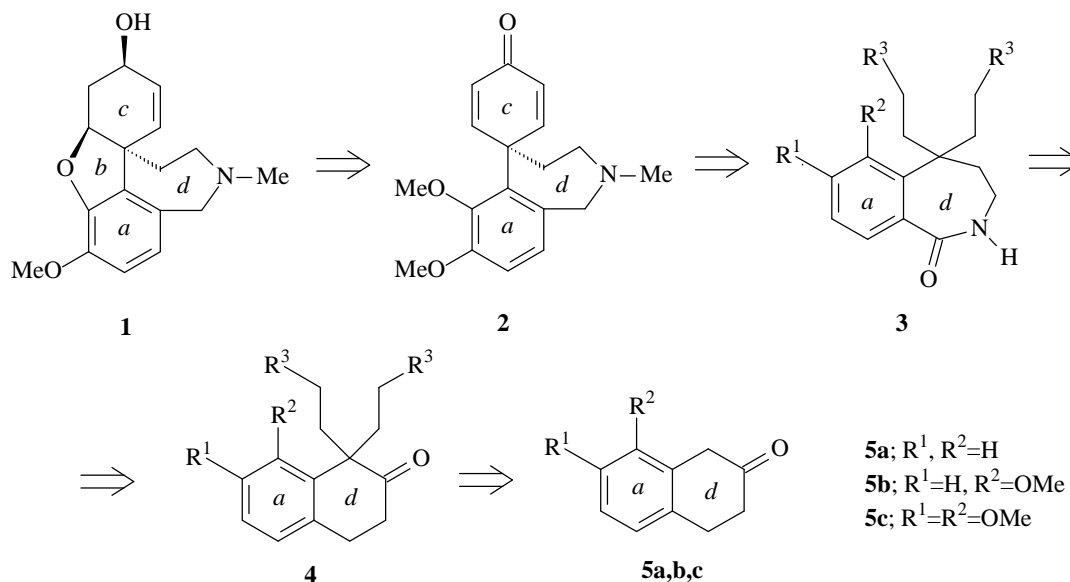


A (-)-**galanthamin** (**1**) az *Amaryllidacea* alkaloidok sorába tartozik (1. ábra). Szelektív acetilkolinészteráz inhibitor. Több országban az Alzheimer-kór kezelésében alkalmazzák. Jelentősen pozitív hatással van a kognitív teljesítményre (tanulás, emlékezés folyamata), a mindennapi élet tevékenységeire és magatartási zavarokra.



1. ábra

Korábban extrakcióval állították elő a nárciszból (*Narcissus Pseudonarcissus* L.) vagy a hóvirág hagymájából, napjainkban már számos kutatócsoport végez kutatásokat a hatékony ipari szintézismódszerek kidolgozására.

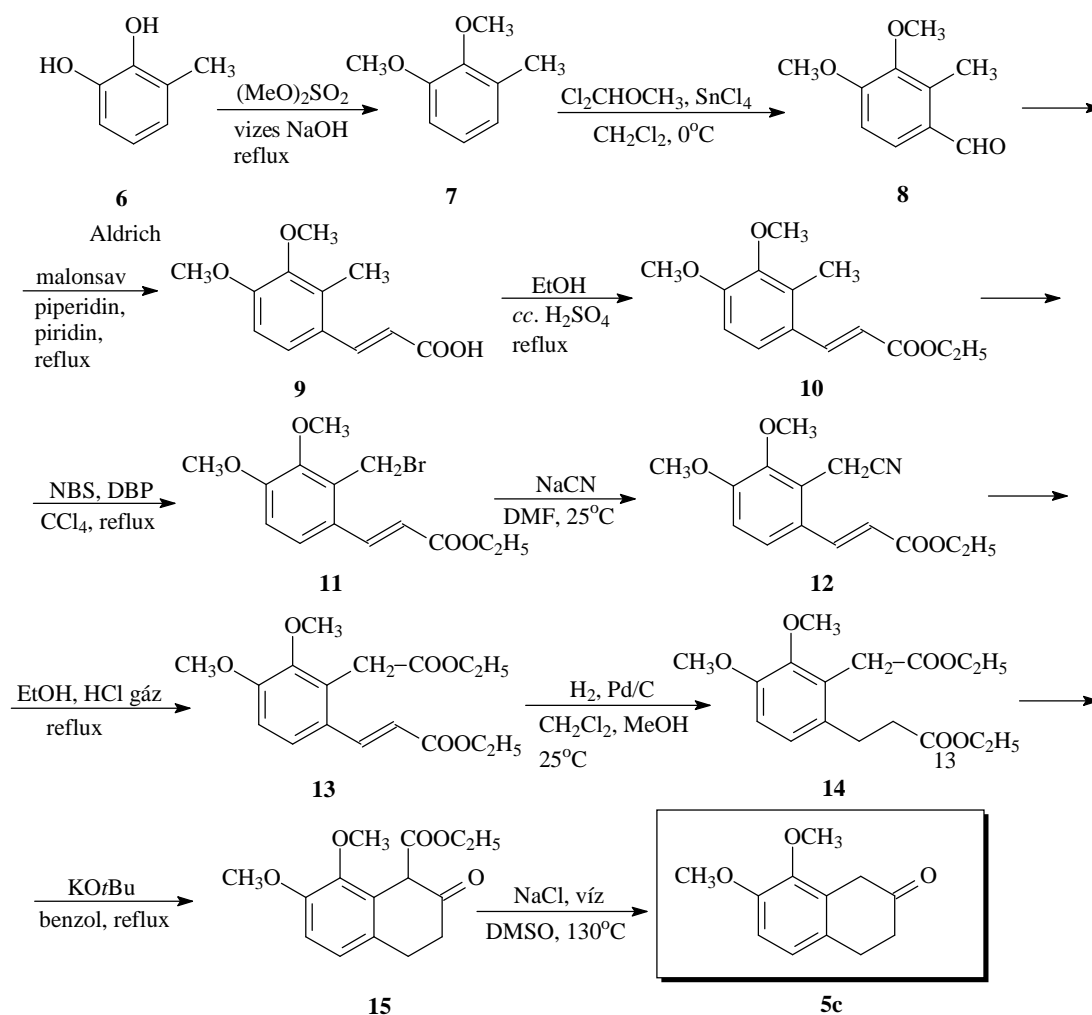
Az eddig ismert szintézisek többsége a biomimetikus intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolás módszerét alkalmazta a galanthamin előállításánál arra a kulcslépésre, melyben a kvaterner szénatom kialakult. A Szántay Csaba akadémikus irányításával működő kutatócsoportunk új, egyszerű reakciókat alkalmazó flexibilis szintézismódszer kidolgozását tervezte meg galanthamin előállítására.

Módszerünk szerint (1. ábra) egyrészt az eddigiéktől eltérően a megfelelő *a-d* benzazepin gyűrű felépítése után alakítjuk ki a spiro *c* gyűrűt, melyet a *b* gyűrűzárás követ. Másfelől ez a módszer számos aromás *a* gyűrűben és *d* gyűrű nitrogénjén helyettesített származék előállítását teszi lehetővé, mely igen fontos a szerkezet-hatás összefüggés vizsgálata szempontjából.

A szintézist aromás gyűrűn megfelelően helyettesített (R¹, R²=H, MeO) 2-tetralonból (**5a,b,c**) tervezzük indítani, ahol a 2-oxocsoport lehetővé teszi az 1-es helyzetbe olyan helyettesítők beépítését, ahol R³ a későbbi spirogyűrű (*c*) ciklizálásához alkalmas csoport. Az azepinyűrű (*d*) kialakítása után kerül sor a spiroketon ciklizálására (*c*-gyűrű), melyből azt telítetlen ketonná alakítva, a

metoxicsoport demetilezése után már lehetőség nyílik eljutni a galanthaminhoz vagy más, aromás gyűrűben ill. azepin-nitrogénen helyettesített származékához. A szintézis további finomítása lehetővé teszi a *c* és *d* gyűrűtagszámok variálását is.

A tervezett szintézis kidolgozását először olyan modelvegületen vizsgáltuk, mely nem tartalmaz metoxicsoportokat. Ebben az esetben a kereskedelemben is kapható 2-tetralont ($R^1=R^2=H$) (5a) választottuk kiindulási vegyületnek. Az 5b 8-metoxi-tetralonból a demetoxi-galanthaminhoz juthatunk el. 7,8-Dimetoxi-helyettesítés esetén (5c) a vegyület már a galanthamin szintéziséhez vezető kiindulási anyag.



Gorka, Á., Czuczai, B., Szoleczky, P., Hazai, L., Szántay, Cs., Jr., Háda, V., Szántay, Cs.:
Convenient synthesis of 7,8-dimethoxytetralin-2-one.
Synth. Commun., **2005**, *35*, 2371-2378.

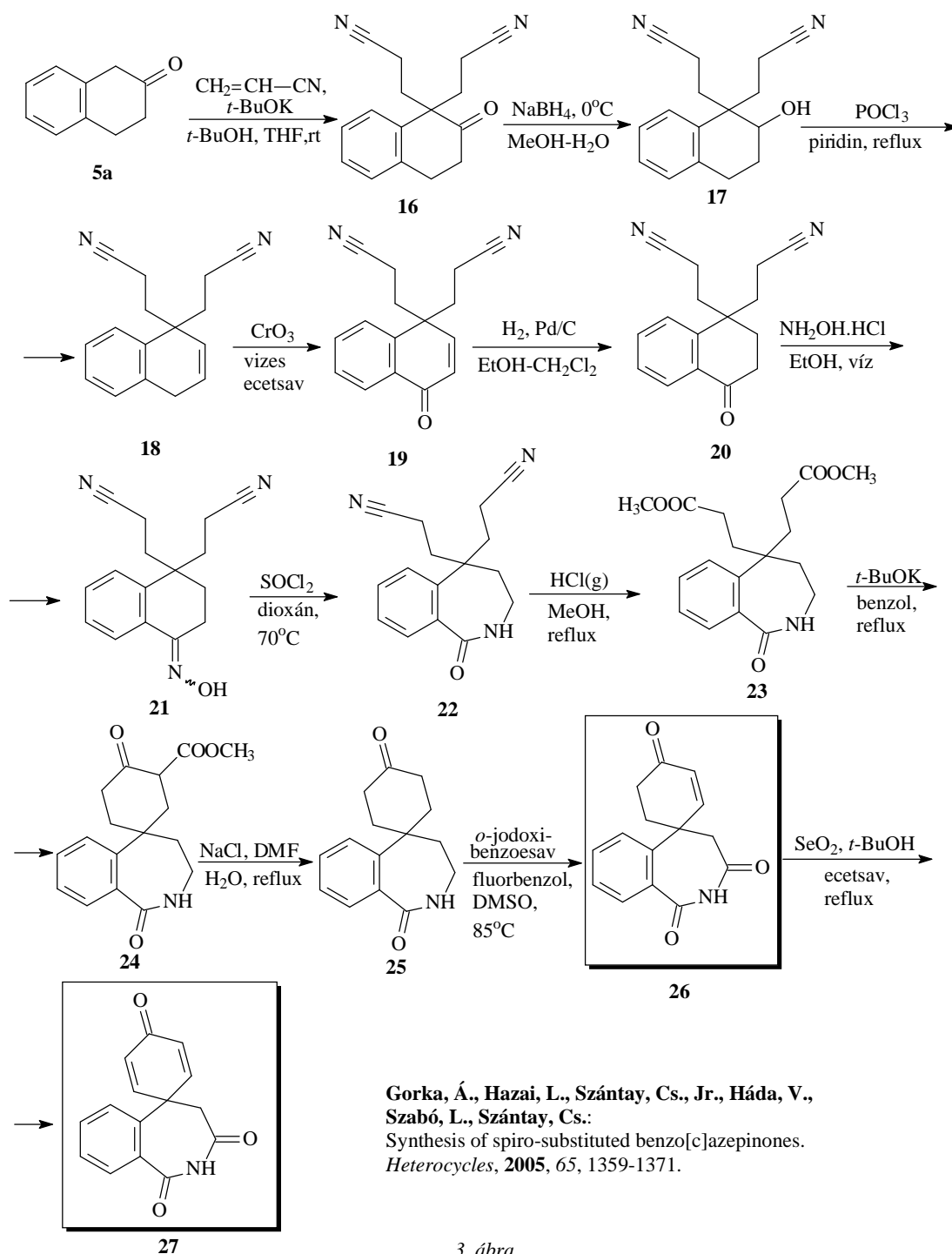
2. ábra

Mint említettük, a 2-tetralon kapható. A 8-metoxi-tetralon (5b) irodalomból ismert módszerekkel könnyen előállítható. Az 5c 7,8-dimetoxi-tetralon is ismert az irodalomban, de prekursorának, az 1,2,7-trihidroxi-naftalinnak előállítására meglehetősen bonyolult, a termelések gyengék és helyenként olyan reagensekre van

szükség, mint pl. kéndioxid gáz. Így a rendelkezésre álló adatok alapján ennek előállítására új szintézismódszert dolgoztunk ki és valósítottunk meg (2. ábra).

A szintézis során a kereskedelemben kapható 2,3-dihidroxi-toluolból (6) indultunk ki. Az ábrán feltüntettük a reakciókörülményeket, melyek részleteit a megfelelő közlemény tartalmazza.

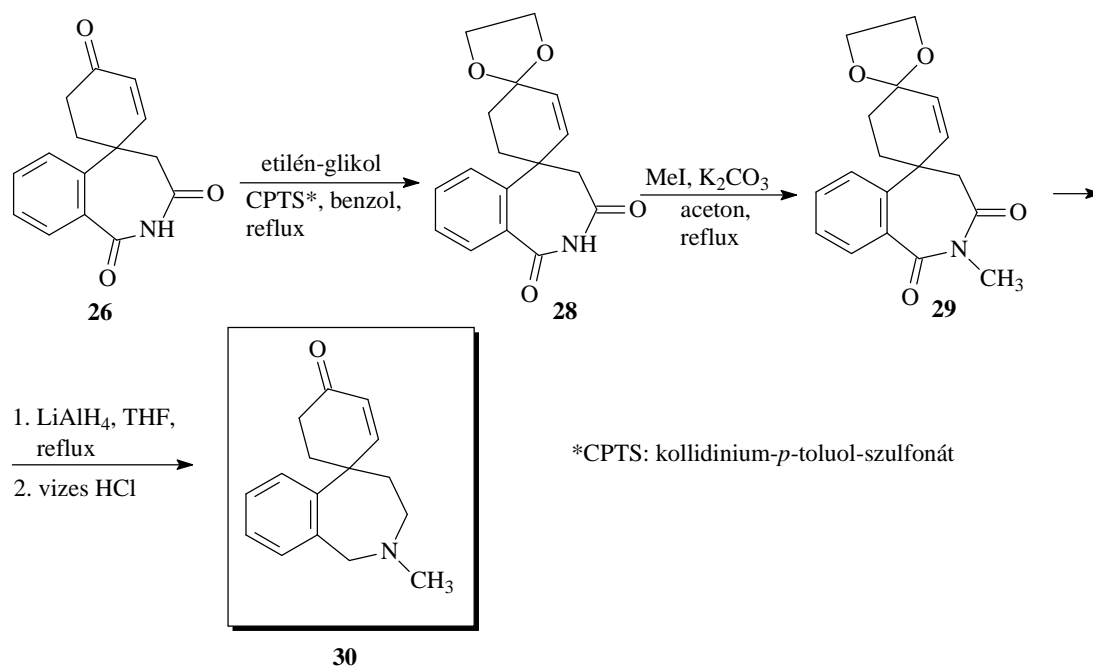
Ezen eredmények és irodalmi adatok ismeretében a következőkben ismertetem a 3 féle tetralonnak megfelelően a három területen elért eredményeinket.



3. ábra

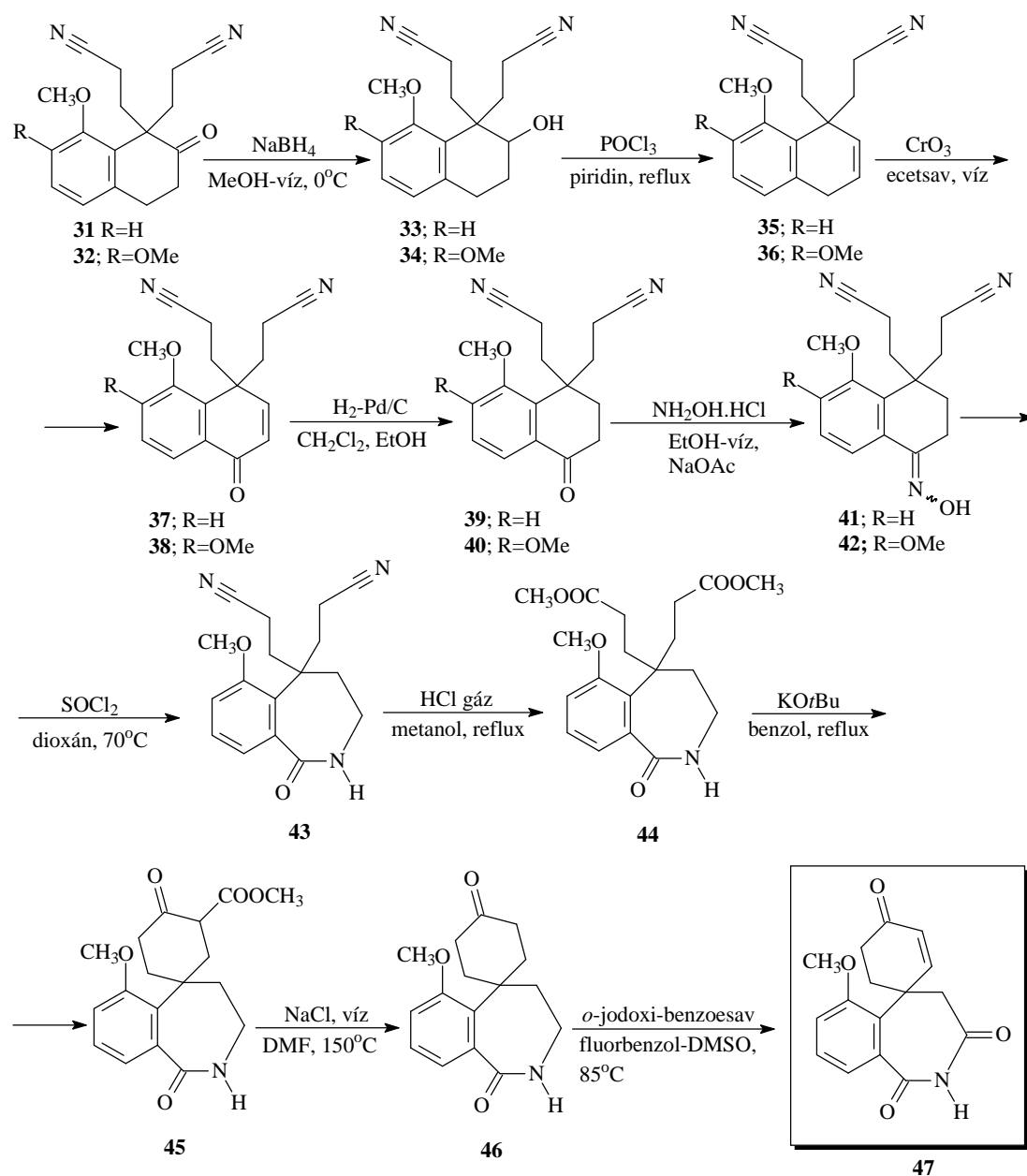
A metoxicsoportot nem tartalmazó 2-tetralon (**5a**) modelvegyületből kiindulva az 1. ábrán bemutatott retroszintetikus útnak megfelelően egyszerű reakciólépéseket alkalmazva sikerült eljutnunk olyan telítetlen spiroketont tartalmazó benzo[*c*]azepinekhez, melyek metoxi-helyettesítés esetén már kulcsintermedierként szolgálhatnak az *Amaryllidaceae* alkaloidokra jellemző tetraciklus kialakításához (3. ábra). (Az ábrán feltüntettük a reakciókörülményeket; az idézett közleményben a részletes adatok megtalálhatók.)

A további redukciós és metilezési lépések megoldását a 4. ábrán mutatjuk be. A **30** spirovegyület előállításával a szintézismódszer modelvegyületeken történő kidolgozása lényegében megoldottnak tekinthető, ugyanis metoxi-helyettesítés esetén a metoxicsoport demetilezése és az ekkor tetraciklussá történő gyűrűzárásra a hasonló galanthamin-származékok esetén már több irodalmi analógia található.



4. ábra

A következőkben felhasználva a metoxicsoportot nem tartalmazó modelvegyülettel kapcsolatos eredményeinket és tapasztalatainkat, munkánkat az **5b** csak 8-as helyen, ill. a két metoxicsoportot tartalmazó 7,8-dimetoxi-tetralonra (**5c**) is kiterjesztettük (5. ábra). Az akril-nitrillel kapott **31** ill. **32** nitrilekből kiindulva monometoxi-helyettesítés esetén eljutottunk a **47** kulcsintermedierhez, mely már alkalmas a tetraciklus kialakítására. Dimetoxi-szubsztituált tetralon reakciói során jelenleg a **42** oxim volt az utolsó azonosított intermedier; ezek a munkák folyamatban vannak.

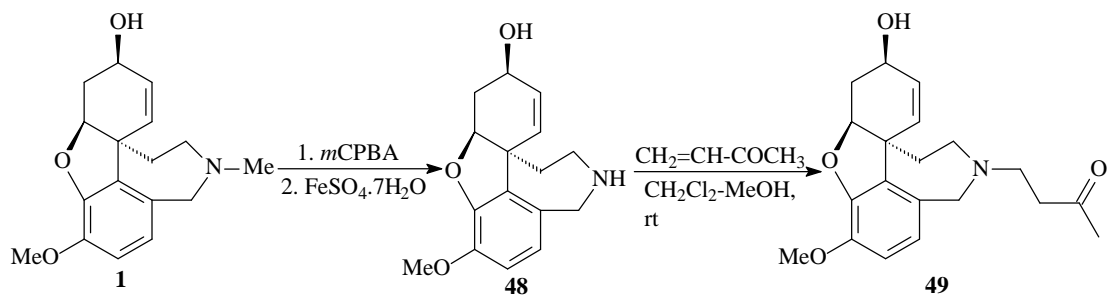


5. ábra

Kutatási témánk egy másik részét képezte új, várhatóan biológiailag aktív galanthamin-származékok előállítása. Elsőként célunk tűztük ki a galanthamin (**1**) terciér nitrogén-atomján lévő metilcsoportok helyére új oldalláncok kiépítését.

A feladat első lépése a metilcsoport eltávolítása volt az azepin-gyűrű nitrogénjéről (6. ábra). Ezt az irodalomban leírt ismert módszerrel valósítottuk meg, majd a **48** demetil-galanthamin metil-vinil-ketonnal történt reakciója eredményezte a várt, oldalláncban 2-butanon szerkezeti egységet tartalmazó galanthamint (**49**). A vegyület a farmakológiai vizsgálatok során a fizosztigminnel nagyjából azonos vagyis

a galanthaminnál egy nagyságrenddel nagyobb acetil-kolinészteráz gátlást mutatott ($IC_{50}=0,154 \mu M$).



6. ábra

Ezen eredmények alapján további azepin-nitrogénen illetve aromás oxigénen szubsztituált új galanthamin-származékok szintézise folyamatban van.