

Miért és hogyan szintetizálunk természetes eredetű anyagokat?

SZÁNTAY Csaba*

MTA Kémiai Kutatóközpont, Biomolekuláris Kémiai Intézet, 1025 Budapest, Pusztaszeri út 59-67, Magyarország

MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoport 1521 Budapest, Szent Gellért tér 4, Magyarország

1. Bevezetés

Kutató együttesünk (MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport KKI, BME Szerves Kémiai és Technológiai Tanszék) egyik fontos feladata biológiailag hatékony, potenciálisan a gyógyszeriparban vagy pedig az agrárgazdaságban is felhasználható vegyületek szintézise.

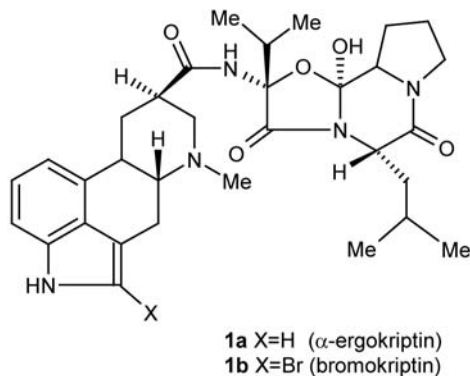
A szintézisek célja:

- a természetben csak kis mennyiségben előforduló és így csak jelentős költségráfordítással nyerhető termékek (pl. rovarhormonok) izolálásánál gazdaságosabb, szintetikus előállítás
- a természetes anyagok szerkezetének modifikálása révén azoknál hatékonyabb vagy előnyösebb biológiai profillal rendelkező vegyületek képzése, beleértve olyan származékokat is, amelyek csak totálszintézissel érhetők el kellő mennyiségben, és így lehetőségünk nyílik a szerkezet-hatás összefüggések széleskörű tanulmányozására.

Az alábbiakban egy-két kiragadott példával szeretném illusztrálni a leírtakat.

2.1. Ergot alkaloidok és LSD

Az anyarozs vagy ergot az érő rozskaláson növekvő, többnyire feketés lila képződmény, amelyet a *Claviceps purpurea* tömlőgombákkal történő fertőzés hoz létre. A gombák metabolizmusának termékeiként az anyarozs számos indol vázas alkaloidot tartalmaz, amelyek rendkívül erős biológiai hatással rendelkeznek. A Richter Gedeon Gyógyszergyár hosszú évek óta jelentős exportot bonyolít le az α -ergokriptinből (**1a**) és félszintetikus származékából, a bromokriptinből (**1b**). E vegyületek általunk kidolgozott gazdaságos totálszintézisét szabadalmaztattuk és a *Magyar Kémiai Folyóirat* egyik korábbi számában¹ ismertettük.



*e-mail: szantay@mail.bme.hu

Az anyarozs alkaloidokkal kapcsolatos úttörő kutatások a svájci Sandoz gyógyszergyárban folytak a múlt század első felétől kezdve, Albert Hoffmann vezetésével. 1943-ban Hoffmann állította elő és ki is próbálta a lizergsav dietilamidjának (az LSD-nek) hatását. Miután elfogyasztott 250 mikrogramm (!) LSD-t, óvatosságból megkérte egyik fiatalabb kollégáját, hogy kísérje őt haza. Mindketten együtt, kerékpáron tették meg az utat. Hoffmann úgy érezte, hogy az idő lelassult és órákig tartott, amíg megtették az amúgy alig 15 percet igénybevevő távolságot. Az őt kísérő kollégája pedig természetesen – csak a megszokott negyed órát érzékelte. Hazatérve úgy érezte, hogy színes, groteszk maszkok veszik körül. Izomfeszültséget érzett, alternáló paralizist, amelynek során úgy tűnt, mintha a feje, a végtagjai mind-mind ólomból lettek volna. Azóta tudjuk, hogy az ilyen típusú hatás 14-20 órát szokott tartani. Másnap reggel frissen ébredt, tiszta fejjel emlékezett a történetekre, úgy, mintha ő csak egy kívülálló, független megfigyelő lett volna az előző napon. Mindezekről a tapasztalatokról – lévén fegyelmezett ipari kutató – csak harminc évvel később számolt be az irodalomban.

Egyik jó barátom, Galántay Jenő vegyész mérnök, akivel együtt jártam gimnáziumba, majd a Műegyetemre is, 1956-ban elhagyta a Gyógyszerkutatót és hazánkat, s további munkáját Svájcban a Sandoz vállalatnál folytatta. Ő számolt be nekem személyesen arról, hogy ő maga is kipróbálta az LSD-t egy szállodai szobában. Azt észlelte, hogy az egyik festményt nem pontosan függőlegesen akasztották fel a falra. Ez az apró eltérés, ez e megdöbbentő látvány borzasztóan irritálta, rendkívül nyugtalan lett, és ez a zaklatott idegállapot mindaddig tartott, míg ő maga meg nem igazította a keretet.

Egyetlen más anyag sem produkál olyan különleges lélektani hatásokat, mint az LSD. Egy vízcsep csöpögése például néha ágyúlövések sorozataként hangzik. Érzékszerveink keresztveződhetnek, így színek *hangját*, egy hang *illatát* stb. érzékelhetjük. Az idő lelassulhat (l. fentebb) a másodpercek óráknak tűnnek avagy teljesen megáll az idő, ami roppant ijesztő és megrázó élmény lehet.

Beszámoltak mások arról is, hogy egyes említett jelenségek az „utazás” után hetekkel, sőt hónapokkal is jelentkezhetnek.

Mindezen hatások mechanizmusa ma még ismeretlen. *Miután az említett élmények nem követhetők állat kísérletekkel*, rendkívüli kihívást jelent a további vizsgálatok folytatása. A hatvanas évektől kezdve igen erős hatósági tilalmak korlátozzák az LSD-vel történő kísérleteket embereken, a

további előrelépéshez e tilalmak enyhítése szükségeltetik. Ebben az évben (2008) svájci kutatók folyamodtak engedélyért a további humán kísérletek folytatásához,² amit valószínűleg meg is kapnak.

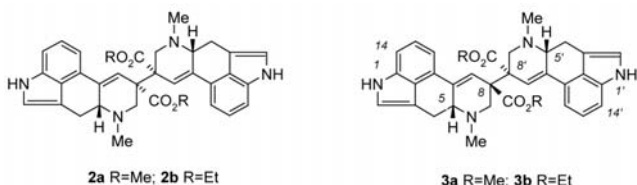
Úgy tűnik, hogy az LSD a preszinaptikus szerotonin receptoron hat, gátolva a neurotranszmitterként funkcionáló szerotonin felszabadulását.

Az 1960-as évek közepéig a Sandoz gyár ingyenes mintákkal látta el az érdeklődő kutatókat, de a kábítószer-szerű mellékhatások nyilvánosságra kerülésével és az ezzel járó hatósági korlátozások után a regisztrált vizsgálatok száma 70-ről 6-ra csökkent. A további kutatásokat majdnem teljesen leállították világszerte. Ennek ellenére azóta is mintegy 1000 klinikai közlemény jelent meg a kb. 40.000 pácienssel végzett LSD kísérletekről.

A pszichoterápiában olyan tudatalatti emlékeket sikerült felszínre hozni a szer segítségével, amelyek a normál terápia alkalmazása során a tudatalatti régiókban maradtak. Ez egy másik, nagyon pozitív példa az egyébként igen nehezen kezelhető „emberkerülő” lelki betegek kedvező válaszára az LSD terápia során.

A fentiek alátámasztják a struktúra-aktivitás összefüggésekkel kapcsolatos további vizsgálatok folytatásának szükségességét a tárgyalt területeken.

Kémiai munkánk során a lizergsav észterek érdekes dimerizációját figyeltük meg,³ amelynek eredményeként a **2** és **3** szerkezetű vegyület képződött. Figyelemreméltó, hogy a vegyület típusnak több mint 70 éve tartó tanulmányozása során ezt a reakciót még nem realizálták, vagy ha igen, legalábbis nem írták le.



Korábban már tudósítottak arról, hogy a lizergsav és származékai könnyen epimerizálhatók a 8-as szénatomon, ezért nagyon valószínűnek tűnt, hogy metil és etil észter is hasonlóan fog viselkedni. Meglepő módon az utóbbi vegyületek néhány órán át metanolban történő főzése során egy váratlan dimerizáció következett be, és két új szerkezetű sztereoizomer képződött közel azonos mennyiségben. Az általunk vizsgált termékek közül csak a metil- és etil-észterrel lehetett ezt az átalakulást megvalósítani. Javaslatot tettünk e különös reakció gyökönös jellegű mechanizmusára is.

Kutattunk hasonló struktúrák után a *Cambridge Structural Database*-ben is, de ilyen típusú vegyületekre – a hídfőben nagy térkitöltésű észter csoporttal – nem leltünk.

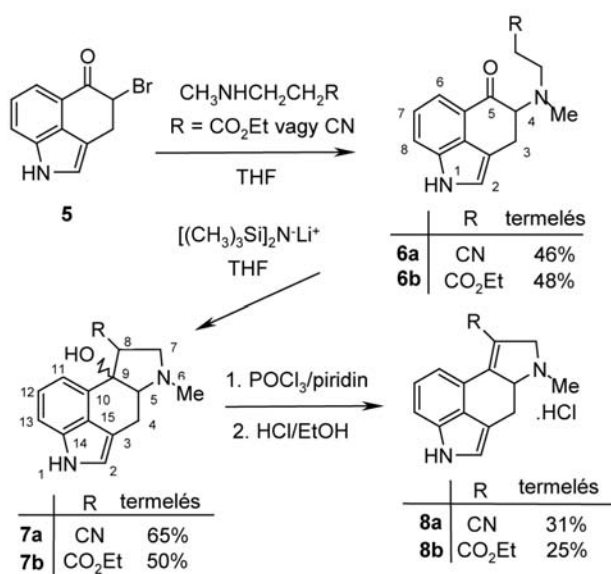
2.2. Az utolsó, még nem szintetizált Clavine típusú ergot alkaloid előállítás

A Sandoz gyár kutatócsoportja izolálta az *Ipomea hildebrandtii* magjából a cycloclavin (**4**) nevű alkaloidot,

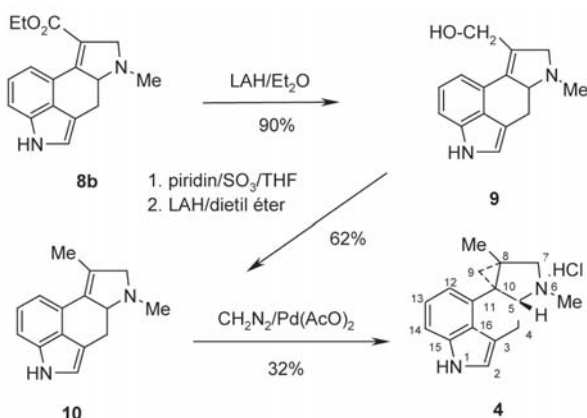
amelynek szintézise nem volt megtalálható az irodalomban. Valószínűleg a szokatlanul zsúfolt környezetben található ciklopropán gyűrű kialakításának nehézségei rettentették vissza a vállalkozó kedvű kutatókat a küzdelemtől, vagy pedig menetközben adták fel próbálkozásaitak.

E gyűrűrendszer kialakítását mi is először a jól bevált, klasszikus úton kíséreltük meg, vagyis a 8,9 kettős kötésre karbén addíciójával kívántuk a háromtagú gyűrűt kialakítani, de számos próbálkozásunk sokáig teljesen eredménytelen maradt.

A sikert végül is az alábbi lépésekkel értük el.⁴ Az általunk korábban leírt **5** bróm-keton alkilezése 3-metil-propionsavnitrilrel vagy a megfelelő észterrel szolgáltatta a szükséges intermediereket (**6a**, **6b**), amelyeknek nagyfokú érzékenysége miatt azonnali továbbalakításukra volt szükség.



Végül is a siker édes ízét a feleslegben alkalmazott lítium bis(trimetilszilil)amid (THF, -78 °C) alkalmazása szolgáltatta. Az intramolekuláris Reformatsky reakción keresztül két lehetséges diasztereomer (**7a**, **7b**) képződött, amelyeknek szétválasztása teljesen felesleges, hiszen a releváns aszimmetriacentrumot amúgy is el akarjuk tüntetni a víz elemeinek eltávolítása útján (**8a**, **8b**).



További lépések a **8b** észter származékból történtek; az etoxikarbonil csoport két lépésben (a **9** alkoholon keresztül) metil csoporttá történő redukciója révén, amely reakció a **10** vegyületet szolgáltatta. Sok sikertelen próbálkozás után a diazometán/palládium-acetát rendszer nyújtotta a kívánt **4** alkaloidot. Fontos megjegyezni, hogy palládium acetát jelenléte nélkül semmiféle reakciótermék sem keletkezik (!).

Epilogus

Egyik régi, sikeres sláger így oktatót a sok-sok szöveg után: „*Mi ebből a tanulság? Abszolúte semmi!*”, ámde néhány strófiával később „*Mi ebből a tanulság? Akad azért bőven!*”. Azt hiszem, hogy én az utóbbi variációval szimpatizálnék. A szerves szintetikus munka mai elméleti tudásunk mellett is számos meglepetéssel és sok figyelemreméltó tanulsággal szolgál.

Az egyik neves folyóirat⁵ különszámot áldozott a kudarcot vallott, félbehagyott és annak idején nem közölt szintézis-próbálkozások publikálására. Ebből az áttekintésből rengeteget lehet tanulni. Néha többet, mint a sikeres utakból.

Egyik nagy amerikai gyógyszergyárban meghívásukra tartott előadásom után meglátogattam könyvtárukát (az információs részleget), ahol a szintetikus kémiával foglalkozó vegyész kutató a témakezdés előtt megrendelhetette az „*up today*” irodalmazást. Kezdeti irigységem azonban elpárolgott, amint realizáltam, hogy ez valóban segítség ugyan, de az új utak megtalálásában csak marginális

Why and how to synthesize natural products?

Psychomimetic drugs are characterized by the fact that they affect thought, perception and mood without causing marked psychomotor stimulation or depression. The effects of LSD depend to a large degree on the social situation in which the drug is taken. It produces psychic effects over 12-20 hours. The LSD psychosis is characterized by thought disturbances which are chaotic and unpredictable. Reported feelings of well being following the use of LSD sparked interest in the drug's psychotherapeutic properties. Less materialism, greater calm, a tendency not to take themselves too seriously, and enhanced understanding both of self and others was reported for users. All the above facts stimulated our chemical work in that area.

jelentőségű a mai számítógépes világban, sőt még szellemi lustasághoz is vezethet.

Mi ebből a tanulság? Az, hogy a tárgyalt tudományos-ipari terület is azok közé tartozik, amelyeken relatív anyagi szegénységünk ellenére sem feltétlenül kell leszakadnunk a világ élvonalától.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetet mond az OTKA alapítványnak (K 75705) a munkacsoport támogatásáért.

Hivatkozások

1. Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, É.; Gács-Baitz, E.; Szántay, Cs. *Magyar Kémia Folyóirat* **2005**, *111*, 7-11.
2. *Természet Világa*, **2007**, *138*, 465 (www.rsc.org. 2007. július 16.)
3. Moldvai, I.; Gács-Baitz, E.; Temesvári-Major, E.; Russo, L.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Szárics, É.; Kardos, J.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1075-1094.
4. Incze, M.; Dörnyei, G.; Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Egyed, O.; Szántay, Cs. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2924-2929.
5. Sierra, M. A.; Torre, M. C. *Angewandte Chemie* **2000**, *39*, 1538-1559.

Dimer isomer mixtures (**2a**, **2b**), characterized by a bridgehead bond were obtained from (+)-lysergic acid methyl or ethyl ester in a solution of methanol or ethanol. The isomers were separated, and their structures were determined by detailed physical measurements. The last so far not yet synthesized member of the Clavine alkaloid family, cycloclavine has been prepared.

Starting from 4-bromo-Uhle's keton (**5**) via an alkylation step using ethyl 3-methylamino-propionate followed by intramolecular aldol condensation, transformation of the ester group into methyl group, finally cyclopropanation of the 8,9 double bond resulted in a six step total synthesis of racemic cycloclavine (**4**). The question put in the title is also answered.