



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

A (-)-BANNUCIN ÉS A (-)-5'-*EPI*BANNUCIN ELSŐ SZINTÉZISE.
A SZÉN-SZÉN KÖTÉS EGYSZERŰ KIALAKÍTÁSA.

TDK dolgozat

Készítette:

Ilkei Viktor

gyógyszervegyész-mérnök MSc

III. évfolyam

Témavezető:

Dr. Kalaus György

professor emeritus

Készült a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszékén

2012

Köszönetemet fejezem ki dr. Kalaus György professor emeritusnak a témaválasztásért, valamint hathatós szakmai támogatásáért, mellyel egész munkámat végigkísérte.

Köszönettel tartozom Dubrovay Zsófiának és Sánta Zsuzsának az NMR spektrumok felvételéért és szakszerű értékeléséért, továbbá dr. Háda Viktornak a tömegspektrumok felvételéért és értékeléséért. Köszönet illeti dr. Czugler Mátyást a röntgendiffrakciós mérések elvégzéséért és kiértékeléséért. Az infravörös színeképeket Szabó Éva és Timkó Gyuláné készítette, köszönet érte. Hálás vagyok továbbá dr. Tóth Flóriánnak a munkámhoz nyújtott szellemi, technikai és anyagi segítségéért.

Köszönet illeti Czinege Györgyné technikust lelkiismeretes munkájáért és mindazon hasznos tanácsaiért, amelyekkel munkámat segítette.

Végül köszönet illeti a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék CH 210-es laboratóriumának minden dolgozóját kedvességükért és munkámhoz nyújtott segítségükért.

Tartalomjegyzék

Bevezetés	4
I. Irodalmi rész	5
1. Az aszpidoszpermánváz szerkezete és számozása.....	5
2. A bannucin izolálása és szerkezetfelderítése.....	6
3. A <i>Catharanthus roseus</i> főbb alkaloidjairól.....	7
4. A vindolin szerkezete, reaktivitása és származékai.....	8
5. Vindolinszintézis <i>in vivo</i> és <i>in vitro</i> körülmények között.....	16
5.1. A (-)-vindolin bioszintézise (-)-taberzoninból.....	16
5.2. A (±)-vindolin totálszintézise.....	18
6. A bannucin előállításának lehetőségei az irodalmi ismeretek alapján.....	25
6.1. Retroszintetikus analízis.....	25
6.2. Az α -amino- és az α -amidokarbinolszármazékok előfordulása és reaktivitása.....	27
6.3. Az 5-hidroxi-2-pirrolidon és származékainak a reaktivitása.....	30
6.4. A <i>Suzuki-reakció</i>	32
II. Elvi rész	34
1. Kísérletek a metil-(4-(vindolin-10-il)-4-oxobutanoát) (II) előállítására.....	34
1.1. Borostyánkősavanhidriddel végzett Friedel-Crafts acilezési kísérletek.....	34
1.2. Kísérletek a 10-formilvindolin és a metil-akrilát <i>Stetter-reakció</i> jára.....	36
2. Kísérletek a bannucin <i>Suzuki-kapcsolással</i> tervezett előállításához szükséges reaktáns szintézisére.....	39
3. A bannucin és az 5'-epibannucin előállítása vindolinból 5-acetoxi-2-pirrolidonnal (83).....	42
3.1. Oldószermentes kísérletek.....	42
3.2. Oldószeres kísérletek.....	45
3.3. A bannucin és az 5'-epibannucin előállításának a mechanizmusa.....	46
III. Kísérleti rész	48
Összefoglalás	57
Irodalomjegyzék	58

Bevezetés

A természetes anyagok kinyerésének, és számos képviselő gyógyítás céljából történő felhasználásának hagyományai többezer éves múltra tekintenek vissza. Az utóbbi évszázadok során a kémia tudományának és a technikának a fejlődése, ezen belül a XX. század elején kibontakozó kromatográfiás módszerek alkalmazása többezer vegyületnek természetes forrásából történő kinyerését, valamint tiszta formában történő elkülönítését tette lehetővé. Ezen vegyületek körében számos molekula képviseli az aszpidospermánvázas alkaloidok családját, közülük több értékes biológiai aktivitással rendelkezik, néhányuk pedig természetes vagy valamilyen szintetikus származékaik formájában gyógyszerkészítmények hatóanyagául szolgál. Ilyen vegyület többek között a sikeres terápiás alkalmazásra szert tett, antineoplasztikus hatással rendelkező (+)-vinblasztin, illetve a (+)-vinkrisztin, melyeket a Madagaszkáron őshonos *Catharanthus roseus* örökzöld növényből izoláltak.

A BME Szerves Kémia Tanszékén (ma: Szerves Kémia és Technológia Tanszék) működő Alkaloidkémiai Kutatócsoportban évtizedek óta foglalkoznak aszpidospermánvázas alkaloidok és rokonvegyületeik szintézisével. Ezen kutatási területhez kapcsolódik a TDK dolgozatom témája, a bannucin nevű alkaloid első szintézisének a megvalósítása. A célmolekula a vindolin nevű alkaloidnak olyan származéka, melyben az aszpidospermánváz C-10-es helyzetéhez 2-pirrolidon egység kapcsolódik.

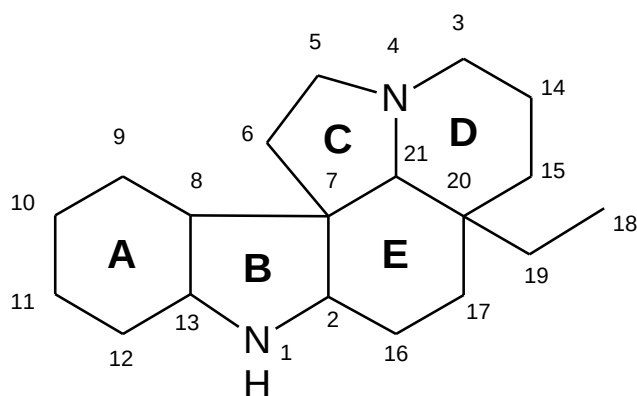
Munkánk során a rendelkezésünkre álló természetes (-)-vindolinból indultunk ki. Szintézisstratégiánk kidolgozásakor figyelembe vettük a kiindulási molekula reaktivitását, valamint a szén-szén kapcsolat kialakítására alkalmas 2-pirrolidon egységet tartalmazó reagens előállítási lehetőségeit.

Dolgozatom a szokásos hármas tagozódást követi. Az irodalmi részben bemutatom a célmolekulának, valamint néhány rokonvegyületének az izolálásával, szerkezetével és reaktivitásával kapcsolatos ismereteket, illetve a felépítésükre irányuló szintetikus törekvéseket. Ismertetem továbbá a célvegyületnek az irodalmi analógiák alapján kínálkozó előállítási lehetőségeit. Az elvi részben tárgyalom az általunk megtervezett szintézisutak alapján megvalósított reakciókat, majd a kísérleti részben az egyes reakciók pontos, receptszerű leírását és a termékek szerkezetazonosítását adom meg.

I. Irodalmi rész

1. Az aszpidoszpermánváz szerkezete és számozása

Az indolalkaloidok minden képviselője biogenetikai kapcsolatban áll egymással abban a tekintetben, hogy valamennyien triptaminból – a triptofánból dekarboxilezéssel keletkező biogén aminból – származtathatók le, emellett azonban rendkívüli diverzitás jellemzi az alkaloidok ezen családját. Ez az alkaloidok egyes alcsoportjainak a nevét adó alapvázak sokszínűségében is megmutatkozik. Az indolalkaloidok körében számos farmakológiai szempontból jelentős képviselő tartalmaz aszpidoszpermánvázat. Az aszpidoszpermánváz ötgyűrűs kondenzált rendszer, melynek szerkezete és számozása az **1. ábrán** látható.



1. ábra

A váz egyes gyűrűire történő utaláskor rendre az abc nagybetűit használjuk az ábrán felvázolt, általánosan elfogadott módon. A váz számozására azonban két alternatívát is találunk az irodalomban: a Chemical Abstracts által alkalmazottat és a **J. Le Men** által javasoltat (**1. ábra**) [1], melyek közül az utóbbi az indolalkaloidok között fennálló biogenetikus kapcsolatot tükrözi. Kutatócsoportunkban az utóbbi számozást használjuk, így a későbbiekben ezt fogom alkalmazni. Az aszpidoszpermánváz négy aszimmetriacentrumot tartalmaz: a 7-es, a 20-as és a 21-es szénatomokat, továbbá a váz merev volta miatt inverzióra képtelen 4-es nitrogénatomot. Az elméletileg lehetséges 16 sztereoizomerből a kondenzált gyűrűrendszer merevsége miatt csak kettő létezik; ezek egymás enantiomerjei.

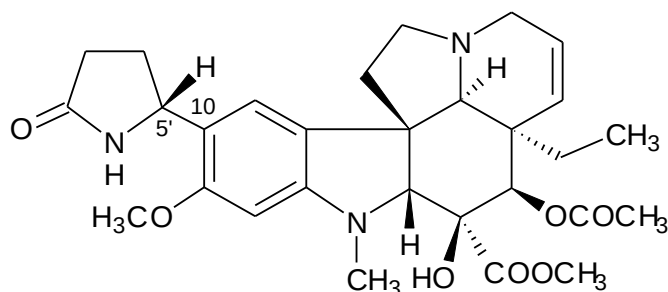
2. A bannucin izolálása és szerkezetfelderítése

Az aszpidoszpermánvázis bannucint (**1**) 1986-ban **Atta-ur-Rahman** és munkatársai izolálták a Madagaszkáron őshonos „rózsás meténgből” (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don, **2. ábra**) [2]. A színes virágú örökzöldet dísz- és gyógynövényként is termesztik, gyökerének és hajtásainak főzetét az indiai és a kínai gyógyászat egyaránt alkalmazza [3]. A bannucint a növény szárított leveleiből



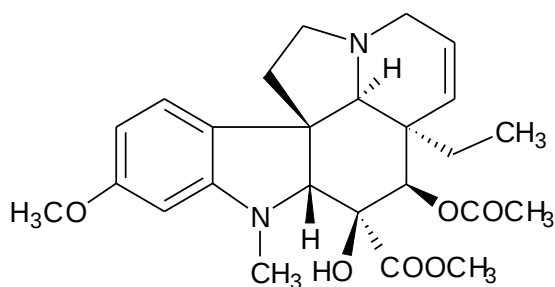
2. ábra

extrakciós módszerekkel vonták ki számos más alkaloiddal együtt, melyektől kromatográfias módszerekkel választották el. A bannucint izoláló kutatók a tisztán kinyert anyag igen csekély mennyisége ellenére – mindössze 13 mg – spektroszkópai módszereket alkalmazva, sikerrel valósították meg az új alkaloid szerkezetének a felderítését.



1

A molekula az aszpidoszpermánvázis (-)-vindolin ((-)-**2**) közeli rokonának bizonyult azzal a szerkezeti eltéréssel, hogy az aromás A-gyűrűben, a C-10-es pozícióban 2-pirrolidon egységet tartalmaz, mely a C-5'-helyen kapcsolódik a vindolin dihidroindol vázrészéhez.

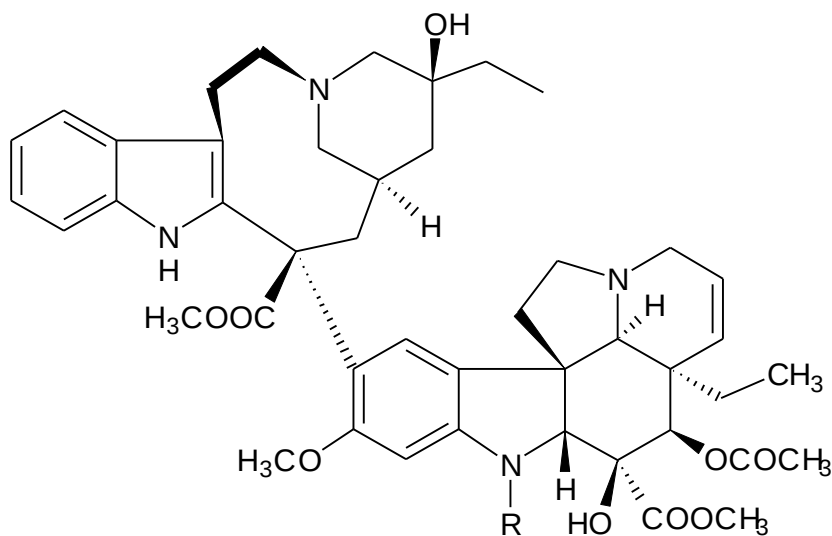


(-)-2

Ennek a szerkezeti egységnek köszönhetően a bannucin a vindolinban is meglévő hét sztereocentrumon kívül egy további királis szénatomot is tartalmaz a pirrolidongyűrű C-5'-helyzetében, melynek konfigurációját a szerzők az általuk végzett NOESY mérésre hivatkozva adták meg. A kérdéses sztereocentrum abszolút konfigurációja vizsgálati eredményeik szerint *R*-nek adódott.

3. A *Catharanthus roseus* főbb alkaloidjairól

A *Catharanthus roseus* magas alkaloidtartalma mellett az alkaloidok rendkívüli sokféleségével vonta magára a kutatók figyelmét. A növény több, mint 200 kismolekulasúlyú természetes anyagot tartalmaz, melyek közül több, mint 130 tartozik az indolalkaloidok családjába [3, 4]. A „rózsás meténg” négy legfontosabb alkaloidja a vinblasztin, a vinkrisztin, a vindolin, valamint a katarantin. Ezek közül az előbbi kettő – az egymástól alig különböző (+)-vinblasztin ((+)-3) és (+)-vinkrisztin ((+)-4) – a rákterápiában különféle leukémiák, illetve a Hodgkin-limfóma kezelésében sikerrel alkalmazott hatóanyag.

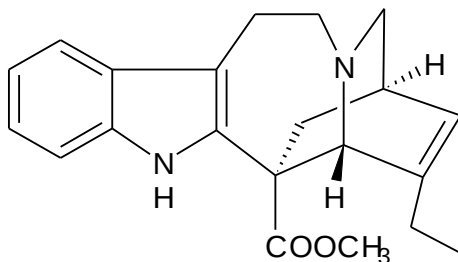


(+)-3: R = CH₃

(+)-4: R = CHO

Az 1958-ban izolált vinblasztin [5] citosztatikus hatására már 1960-ban felfigyeltek a kutatók [6], majd évekkel később a két dimer alkaloid hatásmechanizmusának a felderítése során bizonyítást nyert, hogy azok antimitotikumként hatnak: a sejtciklus M-fázisában már igen alacsony koncentrációban kötődnek a tubulinhoz, gátolva ezáltal annak mikrotubulusokká

történő átalakulását, így a sejt képtelen osztódni [7]. A vinblasztin és a vinkrisztin dimer szerkezetű, ún. „biszindolalkaloidok”, melyek közül a vinblasztinnak a növény két főalkaloidja, a vindolin ((-)-2) és a katarantin ((+)-5) az építőkövei.

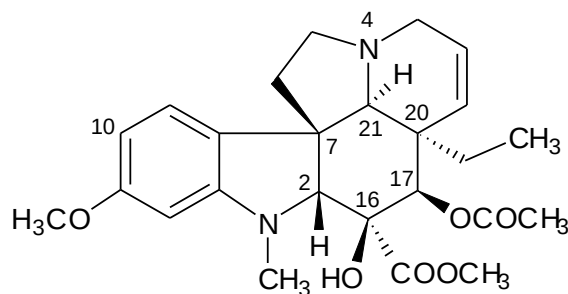


(+)-5

A rózsás meténg leveleiben annak szárazanyagtartalmára vonatkoztatva a bannucin mindössze 0,1 ppm-ben van jelen, míg prekursora, a vindolin, akár 500-1000 ppm-ben is megtalálható [4]. A terápiás alkalmazásra szert tett vinblasztin és vinkrisztin mennyisége is igen csekély (1-10 ppm), ez nagyban megnehezíti ezen hatóanyagok hozzáférhetőségét, és jó ideje motivációként szolgál számos kutatócsoport számára olyan szintetikus módszerek kidolgozására, melyek a növényben nagyságrendekkel bőségesebben rendelkezésre álló vindolin és katarantin – mint kiindulási anyagok – felhasználásával a vinblasztint, vagy valamely továbbalakításra alkalmas prekursorát szolgáltatják.

4. A vindolin szerkezete, reaktivitása és származékai

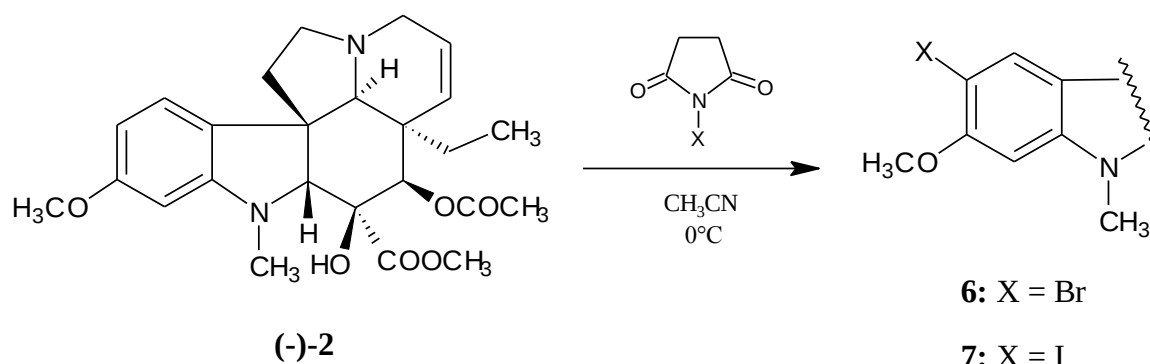
A (-)-vindolin ((-)-2) az aszpidoszpermánvázas alkaloidok csoportjába tartozó 2,3-dihidroindol (azaz indolin) egységet tartalmazó alkaloid, melyet **V. N. Kamat** és munkatársai izoláltak kristályos hemihidrát formájában a *Catharanthus roseus*-ból [8]. A természetben előforduló vindolin optikailag aktív, a molekula hét aszimmetriacentrummal rendelkezik: az E-gyűrű hat szénatomja, továbbá a 4-es helyzetű nitrogénatom, mely a szénváz merevsége miatt inverzióra képtelen (3. ábra).



3. ábra: A (-)-2 aszimmetriacentrumai és elektrofil támadási helye

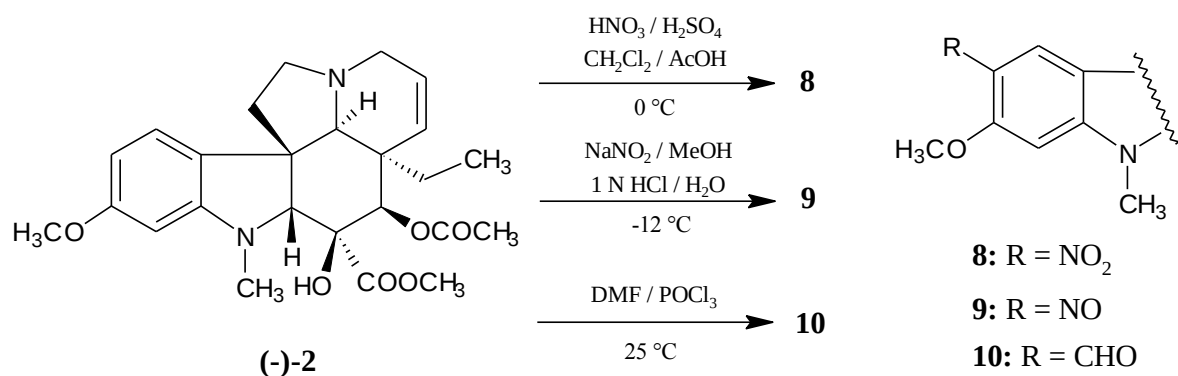
A C-10-es helyzetben szubsztituált vindolinszármazékok közül a vinblasztin és a vinkrisztin korántsem egyedülálló példa. A vindolinnak a természetben megtalálható, szénvázon helyettesített származékai közül kivétel nélkül az összes C-10-es helyzetű szubsztituenst tartalmaz, ami a molekula reaktivitásával magyarázható.*

Ez a reaktivitás számos olyan reakcióval szemléltethető, melyek a megszokottól enyhébb körülmények között, továbbá magasabb hozammal szolgáltatják a megfelelő terméket. A vindolin már 0 °C-on készségesen reagál *N*-brómszukcinimiddal vagy *N*-jód-szukcinimiddal, 45 perc alatt 97 %-os termeléssel szolgáltatva a 10-bróm- (**6**) illetve 10-jódvindolint (**7**) [9].

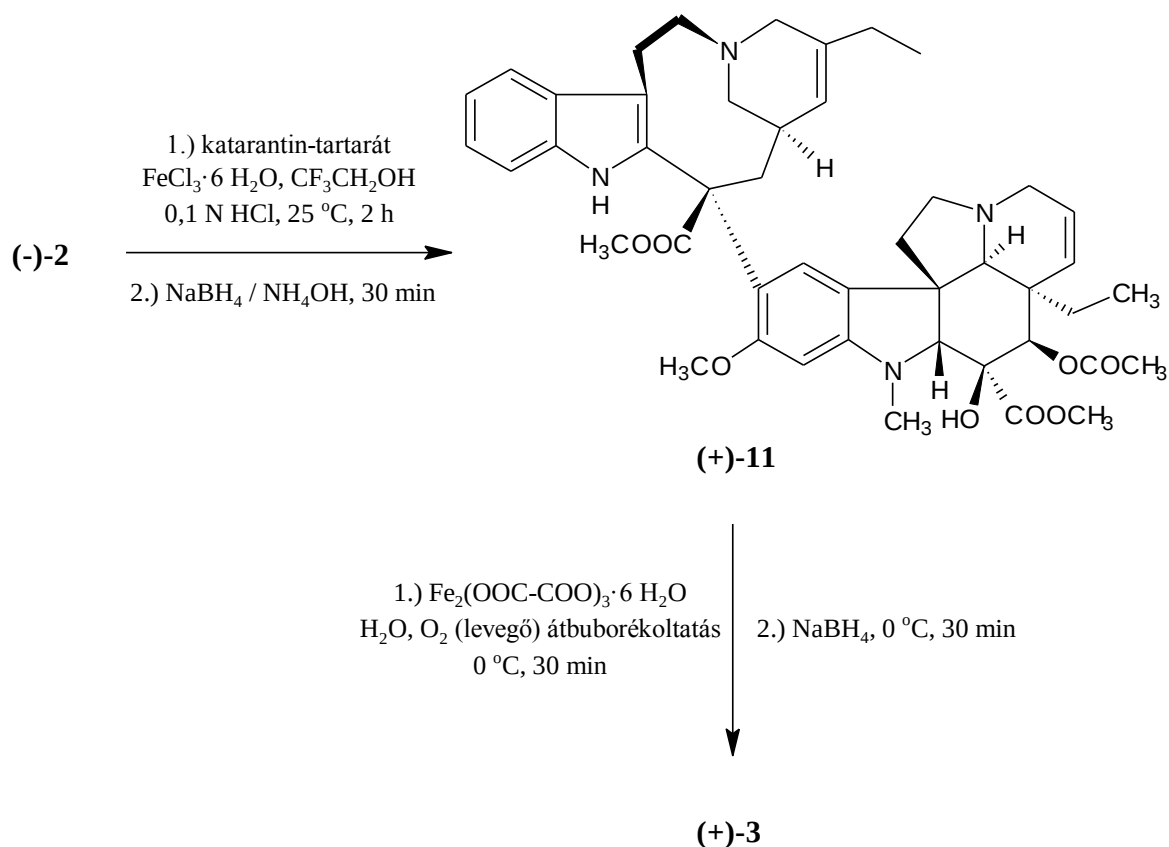


Nitráló eleggyel 0 °C-on, diklórmétán-ecetsav keverékében nitrálva a 10-nitrovindolin (**8**), -12 °C-on metanolban nitrozálva a 10-nitrozovindolin (**9**) a reakció főterméke [10]. Szobahőfokon Vilsmeier-formilezéssel a 10-formilvindolinhoz (**10**) jutottak el [11].

* A vindolin dihidroindol szerkezeti egységének aromás gyűrűje elektronban rendkívül gazdag, aromás elektrofil szubsztitúcióra aktivált. Az A-gyűrűn elhelyezkedő elsőrendű szubsztituensek +*M* effektusuknak köszönhető irányító hatása oly módon szuperponálódik, hogy a metoxi-csoport orto-, míg a dialkilamino helyettesítő para-irányítása egyaránt a C-10-es pozíciót teszi az S_EAr reakció szempontjából a legkedvezőbb centrummá.

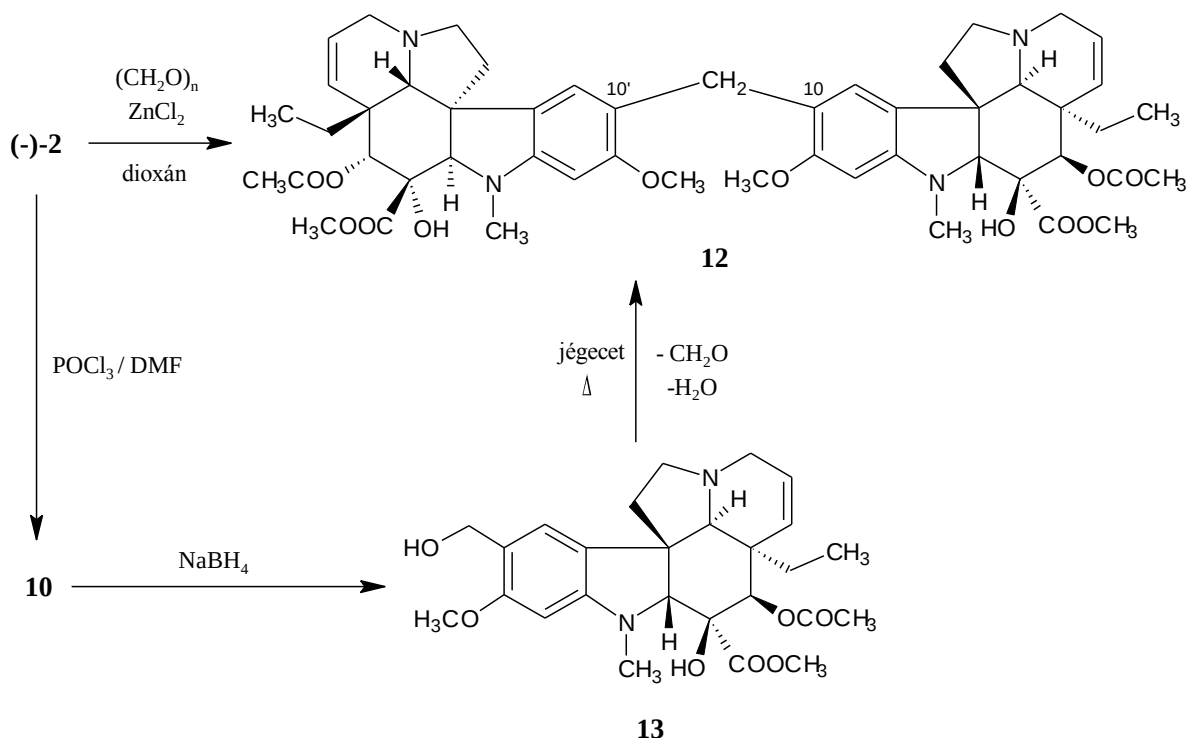


Megemlítendőek továbbá azon törekvések, melyek célja a (+)-vinblasztin ((+)-**3**) előállítása vindolinból és katarantinból. **H. Ishikawa, D. A. Colby** és **D. L. Boger** elődeik munkásságára építve olyan egyszerű, hatékony módszert dolgoztak ki, mely vindolinból és katarantinból kiindulva sósav trifluoretanolos oldatában vas(III)-klorid jelenlétében kitűnő termeléssel szolgáltatva a (+)-anhidrovindolasztint ((+)-**11**), melyből egyszerű oxidációs-redukciós módszerrel kielégítő termeléssel jutottak el a (+)-vinblasztinhoz ((+)-**3**) [12].

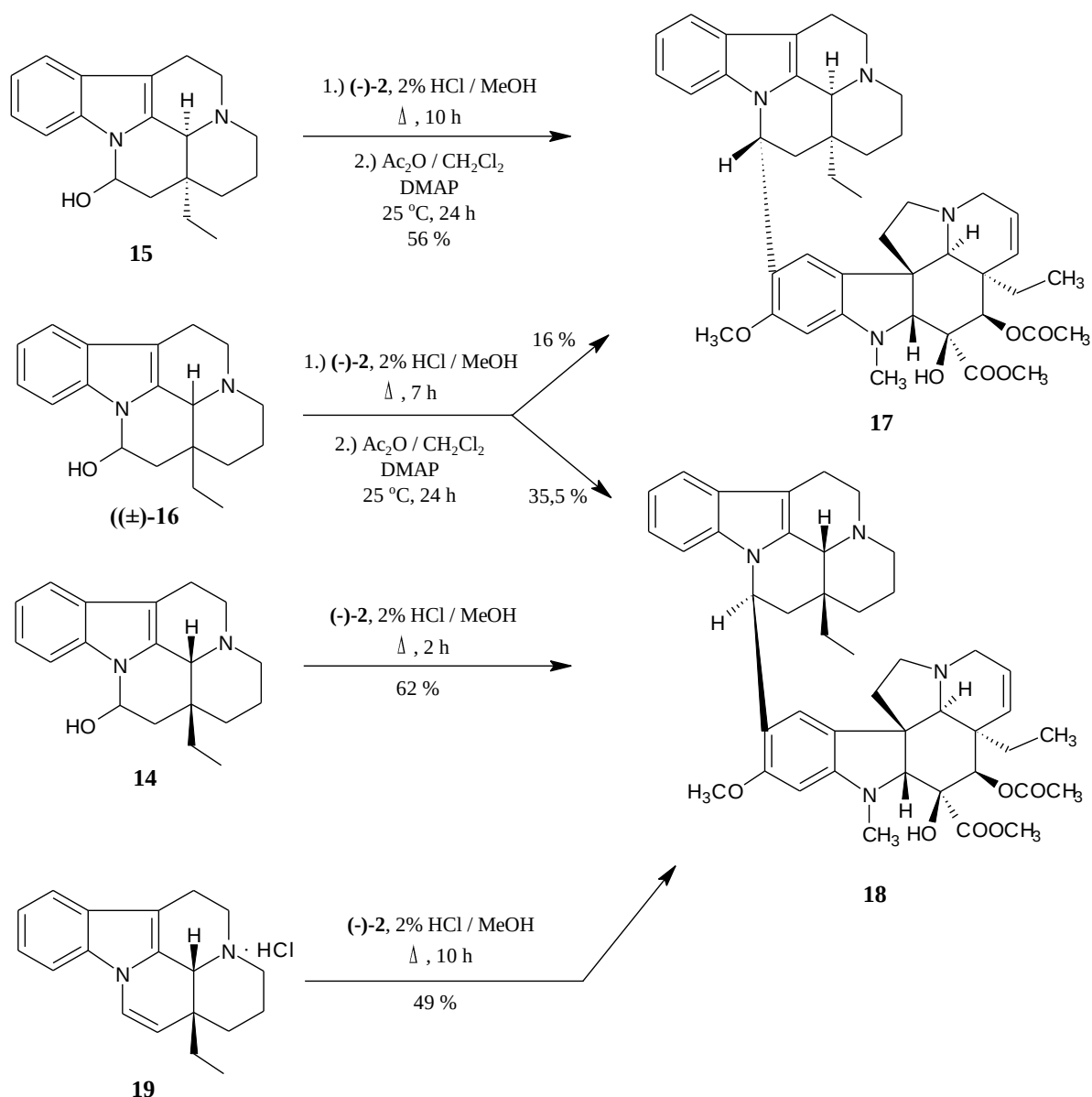


Egy további szemléletes példa a vindolin reakciókészségére, hogy paraformaldehiddel cink(II)-klorid jelenlétében a vindolicin nevű alkaloidot (**12**) szolgáltatja, mely molekulában két vindolin egységet egy metilénhid kapcsol össze a C-10-es és a C-10'-es helyzetben [11].

A vindolicint **M. Gorman** és **J. Sweeny** alternatív úton is előállították: a vindolin Vilsmeier-formilezésével 10-formilvindolinhoz (**10**) jutottak el, melyet nátrium-borohidriddel 10-hidroximetilvindolinná (**13**) redukáltak, mely jégecetben történő forralás során a vindolicint (**12**) szolgáltatta.



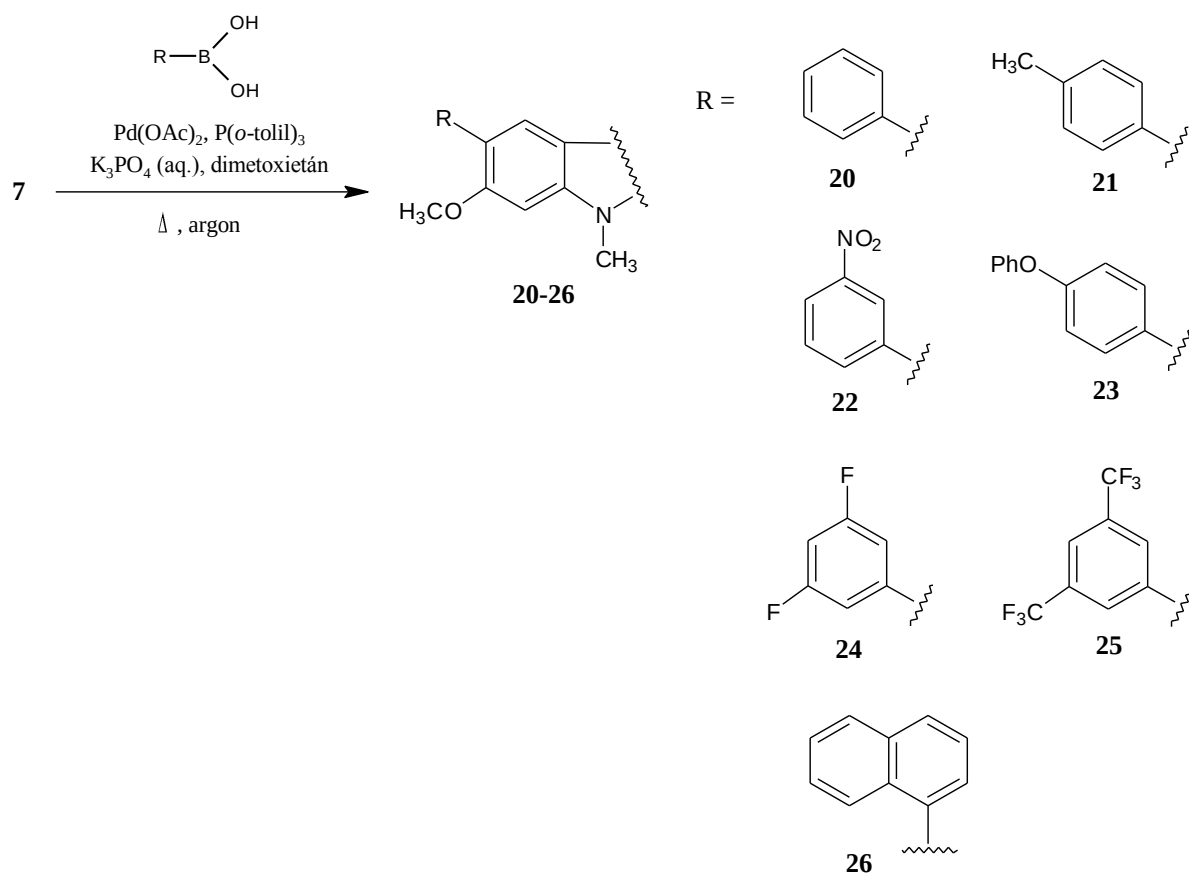
A vindolin C-10-es helyzetű centruma támadható olyan szén-szén kapcsolás kialakítására alkalmas elektrofil reagensekkel is, melyek az oxovegyületek és az aminok vagy amidok addíciós reakcióiból származtatható félaminálok (vagy α -aminokarbinolok) családjába tartoznak, illetve az ilyen funkciót tartalmazó molekulák O-alkilezett vagy O-acilezett származékai. Ilyen molekulákat régóta elterjedten alkalmaznak az alkaloidszintézisekben a célvegyületek szénvázának kiépítése kapcsán. Ezen reakciók során az alkilezni képes reaktív intermedierek az aminokarbinolokból *in situ* keletkező imíniumionok, melyek készségesen reagálnak $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ reakcióban aktivált aromás szubsztrátokkal. Ilyen intermediereken keresztül játszódik le például a jól ismert *Mannich*-, a *Pictet-Spengler*- és a *Bischler-Napieralski-reakció* is. Vindolinszármazékok előállítása során **K. Honty** és munkatársai **S. Takano** és kollégái munkásságát [13] alapul véve az aminokarbinol funkciót tartalmazó eburnamint (**14**), vinkanolt (**15**), valamint ezek racém elegyét ($(\pm)$ -**16**) alkalmazták [14]. Vindolint és a **14-16** molekulák sósavas metanolban készült oldatait több órán át forralva jutottak el a várt C-10-es helyzetben alkilezett vindolinszármazék megfelelő sztereoizomerjeihez (**17, 18**).



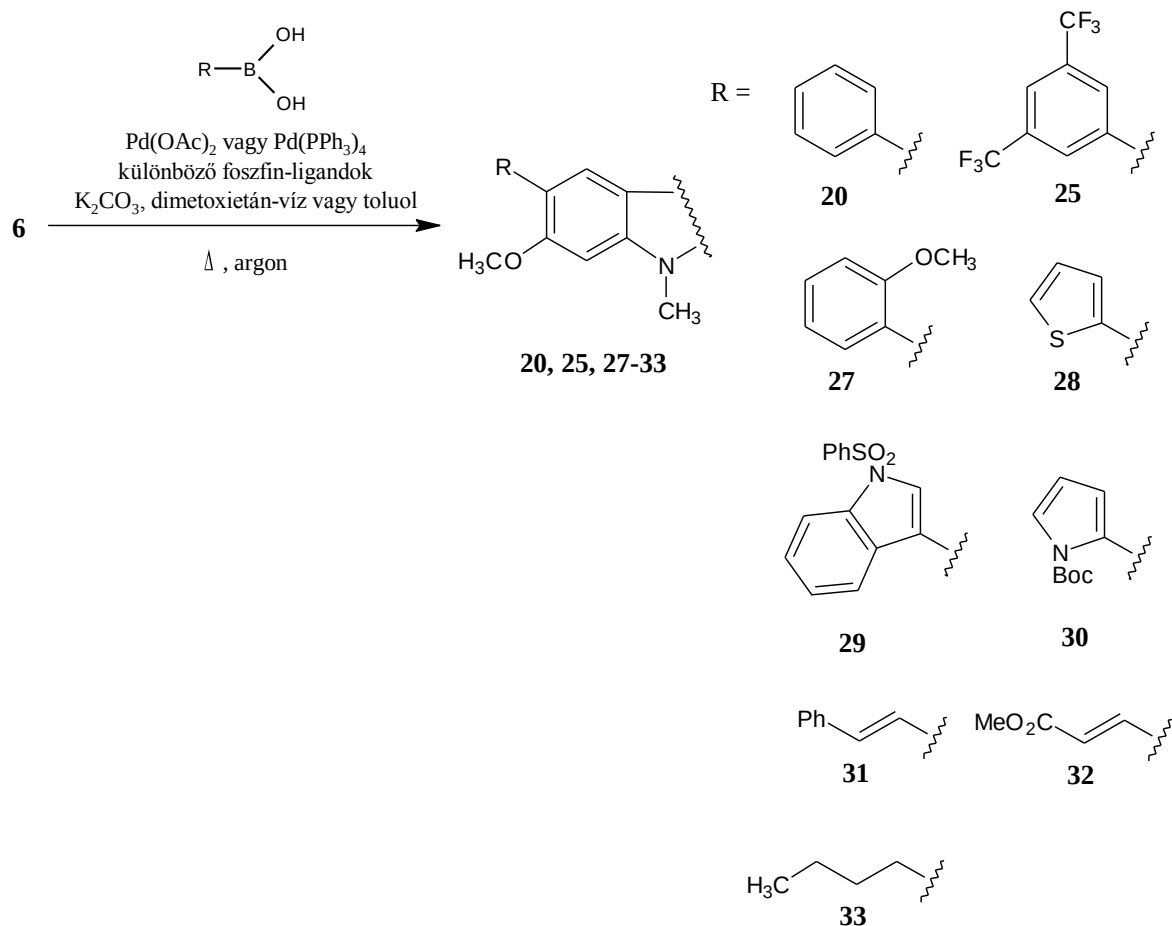
A termelés növelése érdekében a feldolgozott reakcióelegyet ecetsavanhidriddel kezelték 4-dimetilaminopiridin (DMAP) jelenlétében, így a forralás során kisebb mennyiségben keletkező C-17-O-dezacetileződött terméket visszaalakították a megfelelő vindolinszármazékká (**17**, **18**). A felvázolt savkatalizált alkilezési reakciót az aminokarbinolokból vízkilépés során keletkező enaminok is adják: a fent említett kutatók eburnamenin-hidrokloridból (**19**) – az előbbiekkal azonos körülmények között – vindolinnal szintén a **18** származékhoz jutottak el.

A vindolin reakciói közül érdemes még megemlíteni azokat a palládium-katalizált szén-szén keresztkapcsolási reakciókat, melyek alkalmas szubsztrátjaként a könnyen hozzáférhető 10-bróm- (**6**), illetve a 10-jódvindolin (**7**) szolgál. Ezen típusú reakciók köréből a vindolin-származékok előállítására alkalmaztak *Heck*- és *Sonogashira-reakciókat*, továbbá Pd-

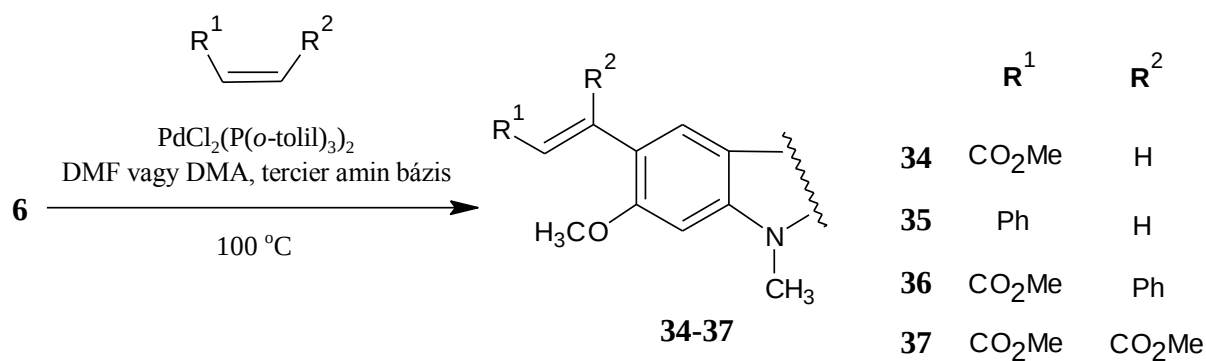
katalizált karbonilezési reakciót is, de a legszélesebb körben a *Suzuki-kapcsolást* alkalmazták. A reagensként felhasznált boronsavak között megtalálhatók helyettesített fenilboronsavak, heteroaromás boronsavak, úgymint a nitrogénen acilezett pirrol- illetve indolboronsavak, valamint tiofénboronsav, vinilboronsavak, sőt az alkilláncot tartalmazó butilboronsav is. **M. Fekete, P. Kolonits** és **L. Novák** 10-jódvindolint (**7**) reagáltatott fenilboronsavakkal, amikor is a **20-26** vegyületekhez jutottak el [15].



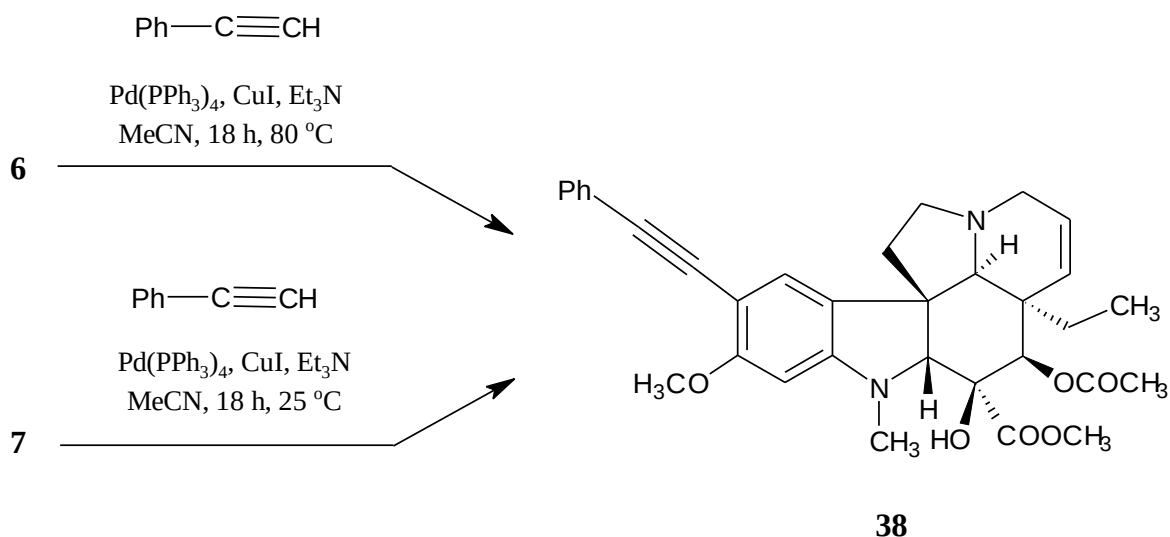
P. D. Johnson és munkatársai a 10-brómvindolint (**6**) reagáltatták különféle aril- és vinilboronsavakkal, továbbá egy alkil-bronsavval, így nyerték a **20, 25, 27-33** vegyületeket [9].



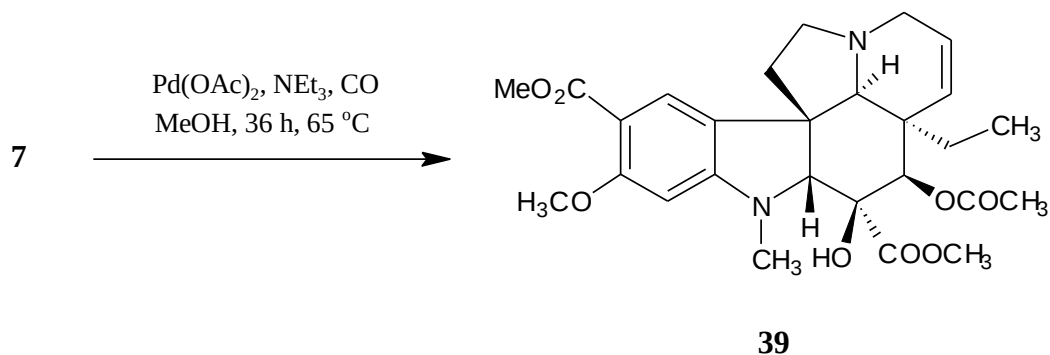
A nevezett szerzők reagáltatták a **6**-ot továbbá metil-akriláttal, sztirollal, fahéjsav-metilészterrel, valamint dimetil-maleáttal *Heck-kapcsolási* reakciókban, melyek eredményeképpen a **34-37** termékeket kapták [9].



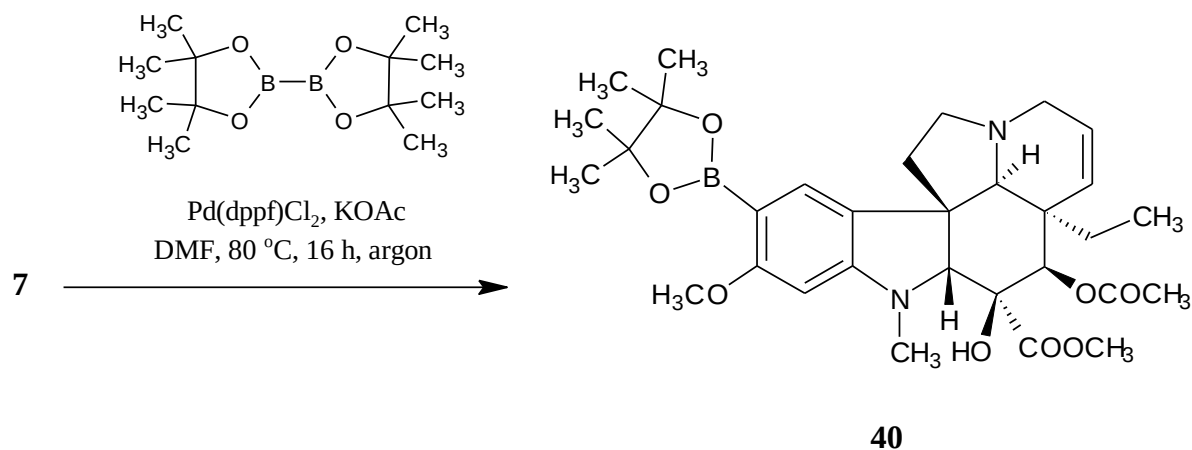
A **6**-ot illetve a **7**-et rendre 80°C -on, illetve szobahőfokon fenilacetilénnel reagáltatva tetrakis(trifenilfoszfin)-palládium(0), réz(I)-jodid, valamint trietilamin jelenlétében *Sonogashira-kapcsolási* reakcióban a **38** termék keletkezett [9].



Forró metanolban, szén-monoxid atmoszférában szintén palládium-katalizált reakcióban előállították a 10-jódvindolinból (7) a vindolin-10-karbonsav-metilésztert (39), melyet kielégítő termeléssel nyertek ki a reakcióelegyből [9].



P. D. Johnson és munkatársai előállították továbbá a 10-vindolinboronsav pinakol észterét (40), mely új távlatokat nyithat a C-10 szubsztituált vindolinszármazékok előállításában [9].



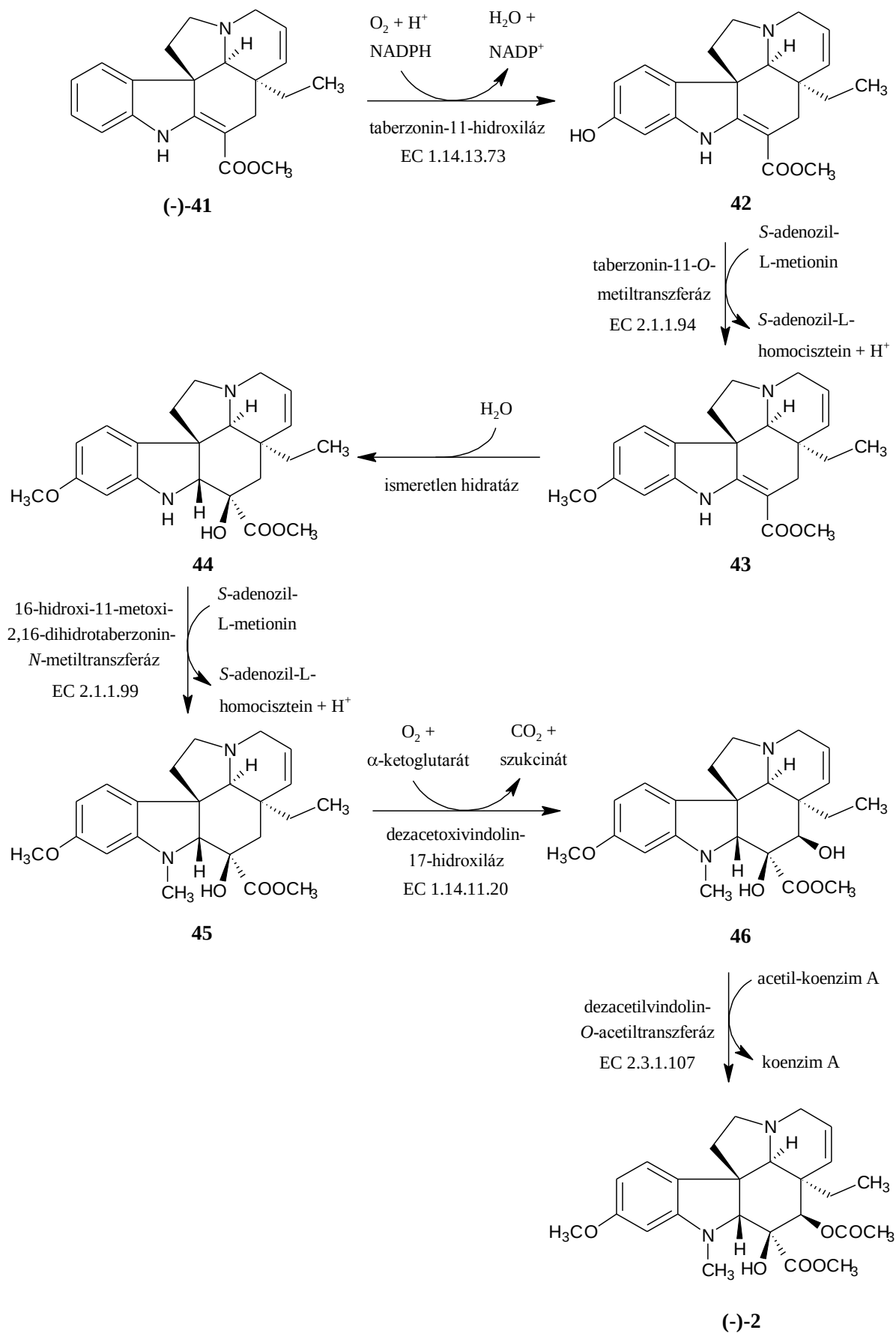
Ezzel a vegyülettel olyan *Suzuki-kapcsolások* valósíthatók meg, melyeket az adott szerkezetű boronsav korlátozott hozzáférhetősége miatt halogénvindolinból kiindulva nem lehetne megvalósítani; így viszont a kapcsolandó reagenseknek a legtöbb esetben a jóval egyszerűbben nyerhető halogénszármazékait lehet alkalmazni.

5. Vindolinszintézis *in vivo* és *in vitro* körülmények között

5.1. A (-)-vindolin bioszintézise (-)-taberzoninból

A természetben fellelhető királis anyagoknak enzimkatalizált bioszintézisük során általában csak az egyik sztereoizomerjük keletkezik, ennek következtében a természetes forrásokból a legtöbb esetben csak egy enantiomertiszta anyag nyerhető ki. Kivételt képez – többek között – néhány aszpidoszpermán-, Ψ -aszpidoszpermán- és ibogánvázak alkaloid, melynek a természetben mindkét enantiomerje megtalálható. Ilyen különös királis alkaloid az aszpidoszpermánvázak taberzonin, melynek jobbra és balra forgató antipódja is fellelhető a természetben. Ennek a jelenségnek az oka az adott királis molekulákhoz vezető bioszintetikus reakcióút akirális intermedierjeiben keresendő. A triptaminból kiinduló, a fentiekben említett változatos vázszerkezeteket eredményező bioszintetikus útvonal reakcióinak és intermedierjeinek az azonosításában kulcsfontosságú szerepe volt **A. R. Battersby [16]** valamint **A. I. Scott** munkásságának **[17-19]**. A triptamin és egy monoterpén egység összekapcsolódása több lépést követően olyan akirális intermedierhez vezet el, melyből [4+2] típusú intramolekuláris Diels-Alder cikloaddíciós reakcióban aszpidoszpermán-, Ψ -aszpidoszpermán- és ibogánvázak vegyületek keletkeznek. Noha ezen alkaloidok mindegyike egynél több kiralitáscentrumot tartalmaz, vázuk gyűrűrendszerének szerkezete miatt az elméletileg lehetséges sztereoizomerek közül csak kettő létezik, melyek egymás tükörképi párjai. Ennek fényében értelmezhetők azon kutatócsoportok eredményei, melyek különböző növényekből, némely esetben ugyanazon növény eltérő részeiből egy adott alkaloid egyik, illetve másik enantiomerjét izolálták.

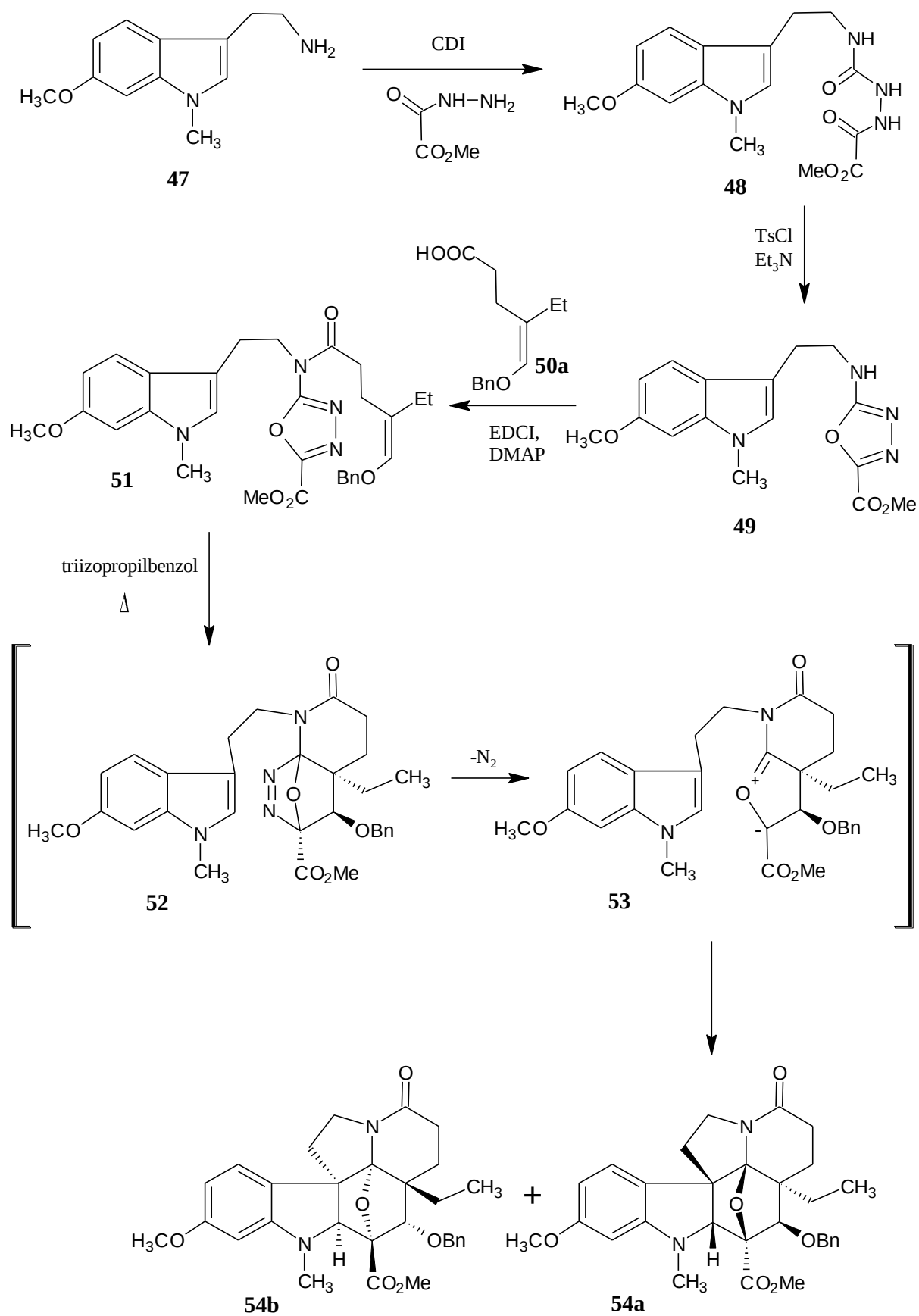
A (-)-vindolin ((-)-**2**) a rózsás meténgben hat enzimkatalizált lépés során keletkezik (-)-taberzoninból ((-)-**41**). Az egyes lépéseket katalizáló enzimeknek már szinte mindegyikét jelemezték, és besorolták a megfelelő enzimosztályok valamelyikébe.

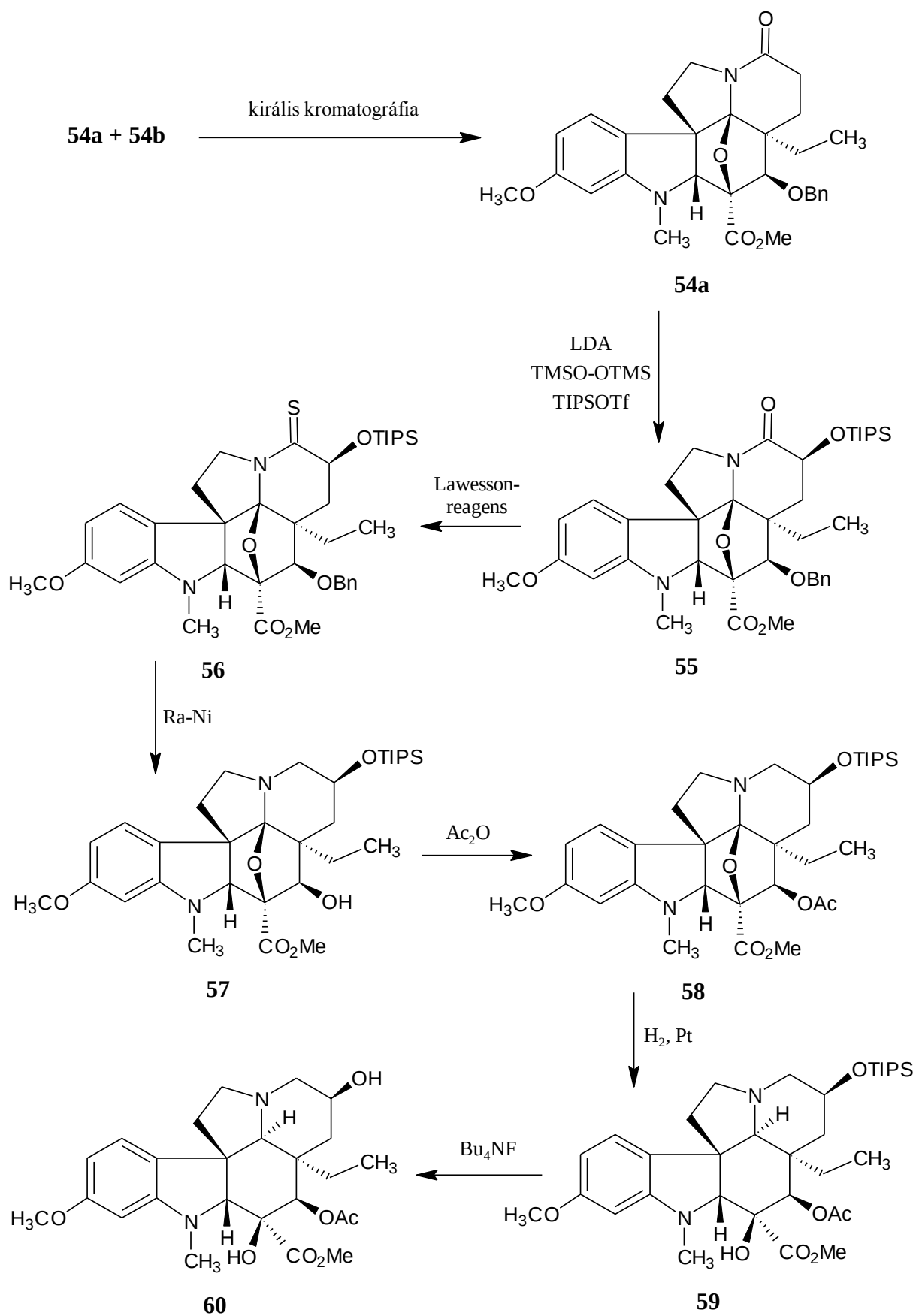


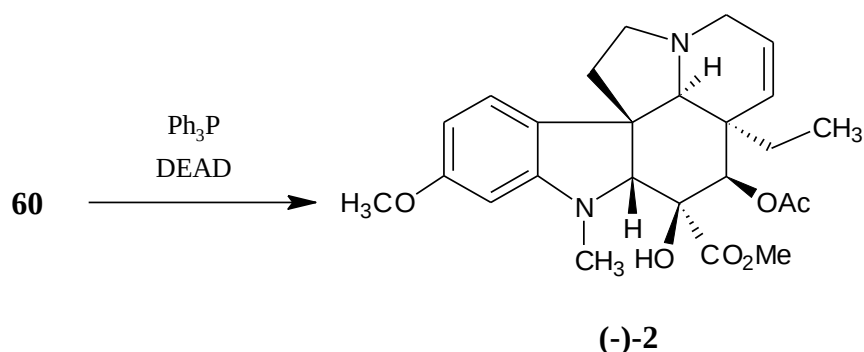
A (-)-taberzonint ((-)-**41**) a taberzonin-11-hidroxiláz (E.C.1.14.13.73) oxigén és NADPH jelenlétében az aromás gyűrűn a C-11-es helyzetben hidroxilezi [**20**], majd az így keletkező 11-hidroxitaberzonint (**42**) a taberzonin-11-O-metiltranszferáz (EC 2.1.1.94) S-adenozil-L-metionin segítségével 11-metoxitaberzoninná (**43**) alakítja át [**21**, **22**]. A **43**-at egy eddig ismeretlen hidratáz 16-hidroxi-11-metoxi-2,16-dihidrotaberzoninná (**44**) hidratálja, melyből a megfelelő N-metiltranszferáz (EC 2.1.1.99) S-adenozil-L-metionin jelenlétében az indolin-vázrész nitrogénatomját metilezve 17-dezacetoxivindolint (**45**) termel [**22**, **23**]. A **45**-öt a dezacetoxivindolin-17-hidroxiláz (EC 1.14.11.20) nevű oxidoreduktáz enzim a C-17-es szénatomon hidroxilezi [**24-26**], majd végül az így keletkező 17-O-dezacetilvindolint (**46**) a dezacetilvindolin-O-acetiltranszferáz (EC 2.3.1.107) acetyl-koenzim A jelenlétében (-)-vindolinná ((-)-**2**) acetilezi [**27**].

5.2. A (±)-vindolin totálszintézise

Számos közlemény látott már napvilágot, melyekben a szerzők a racém vindolin totálszintéziséről számolnak be [**28-30**], sőt enantioszelektív szintézisekre is találunk példákat az irodalomban [**31-33**]. A totálszintézisek közül csak egyet szeretnék kiemelni és részletesen bemutatni. **D. L. Boger** és munkatársai olyan rendkívüli diasztereoselektivitással jellemezhető szintézisutat dolgoztak ki, melynek kulcslépésében a megfelelő 1,3,4-oxadiazol-származék tandem [4+2]/[3+2] cikloaddíciós reakciójában egy lépésben alakul ki a vindolin C-, D-, és E-gyűrűje, valamint a molekulában található összes aszimmetriacentrum (az E-gyűrű hat szénatomja), mind a megfelelő relatív konfigurációval [**34**]. A szerzők az N(1)-metil-6-metoxitriptaminból (**47**) indultak ki, melyre a vegyület addigi irodalmához képest új szintézist dolgoztak ki: az N(1)-metil-6-metoxiindol formilezésével, majd a keletkező aldehid nitrometánnal megvalósított Knoevenagel-kondenzációjával nyert nitrosztirolt redukálva jutottak el a **47** kiindulási vegyületükig. A **47**-et karbonil-diimidazollal (CDI), majd oxálsav-metilészter-hidraziddal reagáltatva jutottak el a megfelelő „diacil-hidrazinhoz” (**48**), melyet tozil-kloriddal (TsCl) trietilamin jelenlétében zártak gyűrűbe. Az így kapott 1,3,4-oxadiazol szerkezeti részt tartalmazó vegyületet (**49**) (4Z)-5-benziloxi-4-etilpent-4-énsavval (**50a**) etil-3-dimetilaminopropilkarbodiimid (EDCI), valamint 4-dimetilaminopiridin (DMAP) jelenlétében reagáltatva nyerték a ciklizációra képes amidot (**51**), melyet több napon át 1,3,5-triizopropilbenzolban forralva jutottak el a megfelelő pentaciklusos addukt racemátjához (**54a** + **54b**), melyek aszimmetriacentrumai a megfelelő relatív konfigurációval rendelkeztek.



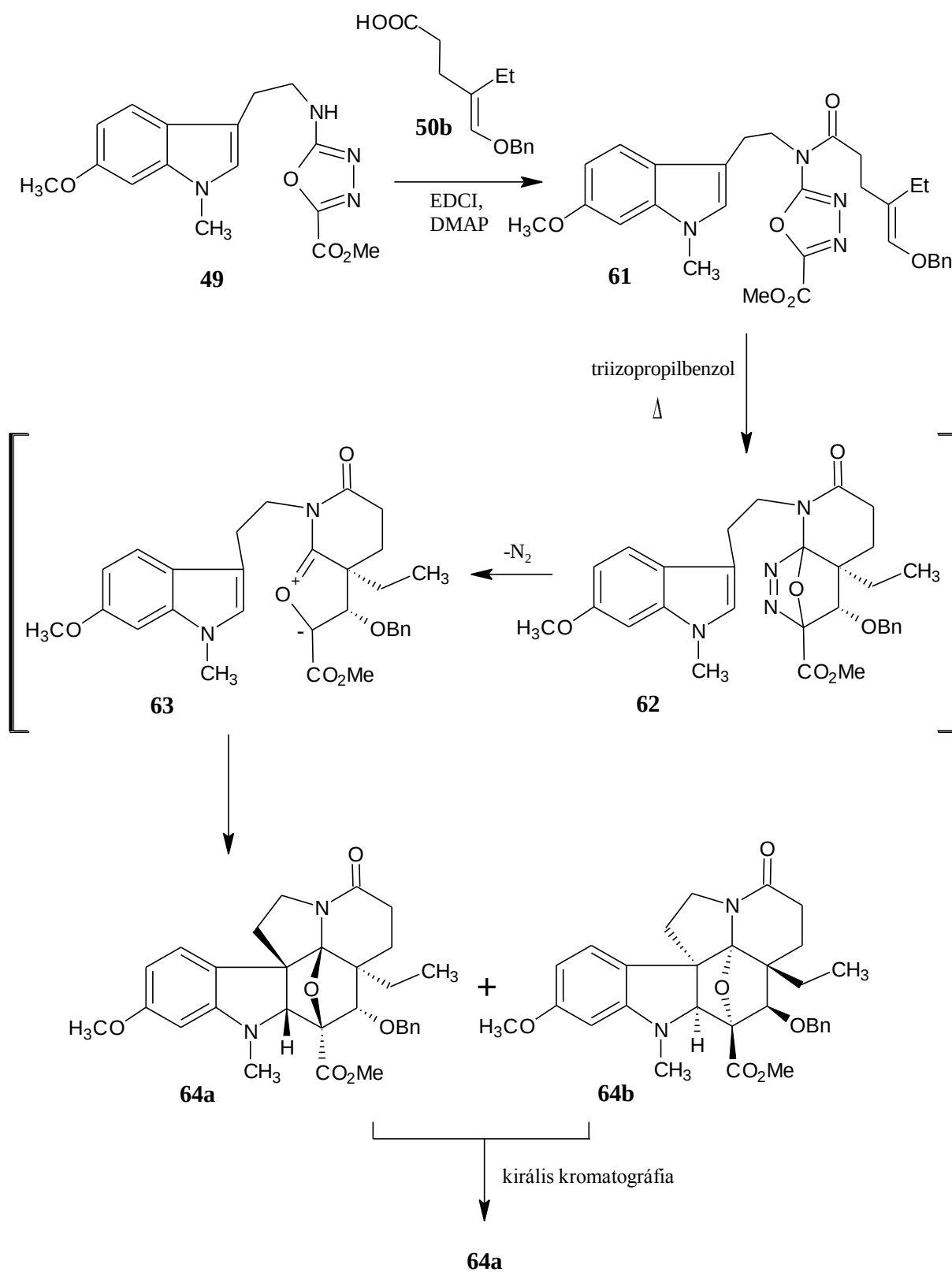


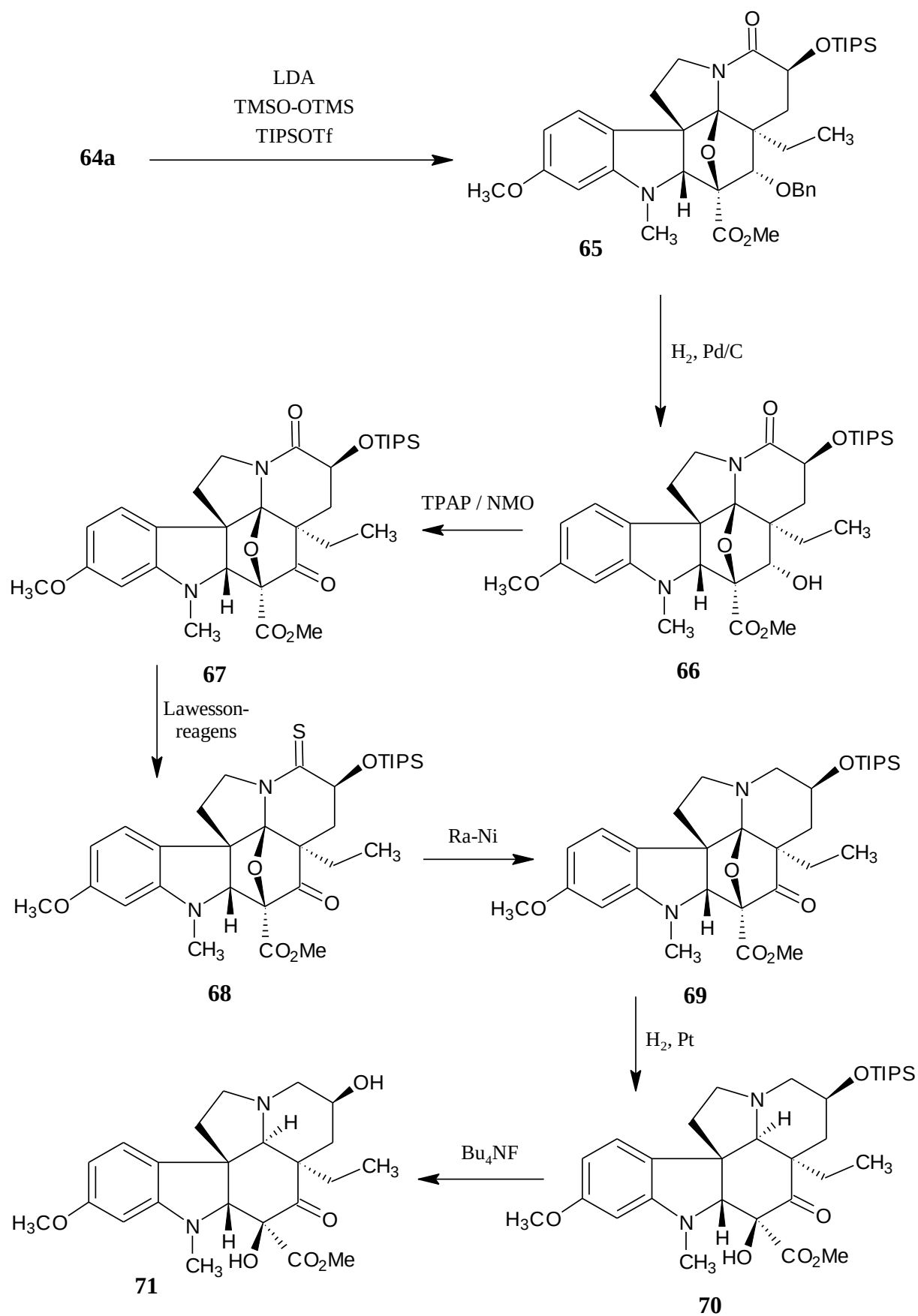


A reakció megvalósítását a szerzők az alábbiakkal magyarázták: az **51** olefinkötése dienofilként viselkedik az oxadiazollal a [4+2] cikloaddíciós reakcióban, és az **52** intermediert szolgáltatja, mely nitrogénvesztéssel az **53** karbonil-iliddé alakul, amely molekula [3+2] dipoláris cikloaddícióban reagál az indol $\Delta^{2,3}$ helyzetű kettős kötésével mint dipolarofillal. A reakció a már említett, oxigénnel áthidalt **54** racemátot eredményezi, melynek enantiomerjeit nagy hatékonysággal, királis kromatográfias módszerrel választották el egymástól. Az **54a**-t lítium-diizopropilamiddal (LDA), majd bis(trimetilszilil)peroxiddal (TMSO-OTMS) kezelve oxidálták, és a keletkező hidroxivegyületet triizopropilszilil-trifláttal (TIPSOTf) szililezték. Az ily módon nyert **55** laktámot Lawesson-reagenssel az **56** tiolaktámmá alakították, melyet Raney-nikkelrel egy lépésben deszulfurálva, illetve debenzilezve az **57** alkoholhoz jutottak el. A szerzők az **57**-et ecetsavanhidriddel acetilezték, majd az **58** acetátot platina-katalizátor jelenlétében hidrogénezve valósították meg az oxigénhíd regioszelektív felnyitását. Az így nyert **59**-et tetrabutil-ammónium-fluoriddal deszililezték, majd a kialakuló szekunder alkoholt (**60**) trifenilfoszfinnal és dietil-azodikarboxiláttal (DEAD) regioszelektív módon (–)-vindolinná ((–)-2) dehidratálták.

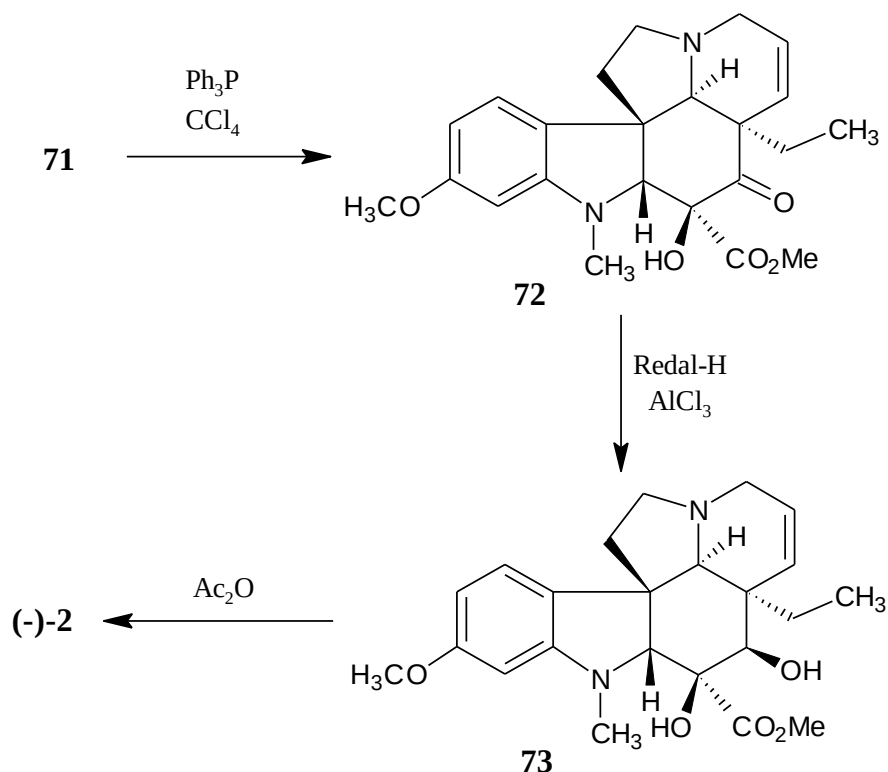
A szerzők alternatív úton is eljutottak a (–)-vindolinhoz [34]. Szintézisüket az előbbi reakciósor némi módosításával valósították meg. A **49** oxadiazol-származékot az **50** *E*-izomerjével, a (4*E*)-5-benziloxi-4-etilpent-4-énsavval (**50b**) is sikeresen reagáltatták, amikor is az előzőekben felvázolt szintézisúttal analóg megoldással jutottak el a **64** cikloaddukt racemátjához (**64a** + **64b**), melyeknél a benziloxi-csoport nem a kívánt térállásban található. A királis állófázison történő elválasztás után a feladat a **64a** megfelelő továbbalakításával egybekötött epimerizáció volt. A továbbalakítás az előző szintézis során tárgyalt módon lítium-diizopropilamiddal, majd bis(trimetilszilil)peroxiddal történt, és a keletkező szekunder alkoholt szililezéssel védték. Az így nyert vegyületet (**65**) csontszénese palládium felületén aktivált hidrogénnel debenzilezték, majd a szekunder alkoholt (**66**) tetrapropilammónium-perrutenát / *N*-metilmorfolin-*N*-oxid (TPAP / NMO) alkalmazásával oxidálták a **67** ketonná.

A **67**-et Lawesson-reagenssel a **68** tiolaktámmá alakították át, melyet Raney-nikkellel deszulfurálva a **69** vegyülethez jutottak el.



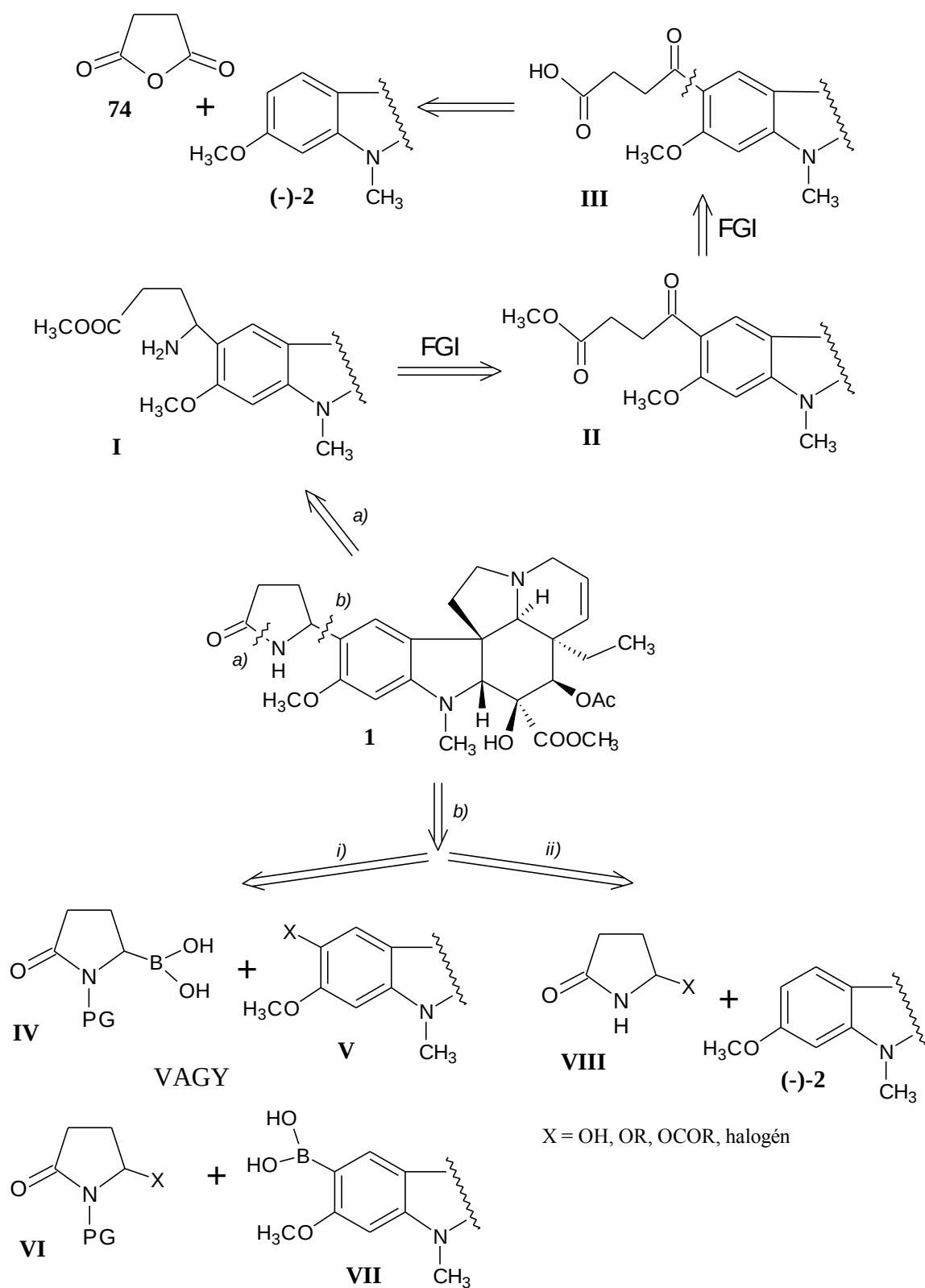


A **69**-et platina katalizátor jelenlétében hidrogénezve hasították az E-gyűrűt áthidaló étert, majd az így nyert **70**-et tetrabutylammónium-fluoriddal deszililezve eljutottak a **71**-es keto-alkoholhoz. Ezután a molekulát szén-tetraklorid jelenlétében trifenilfoszinnal dehidratálták, majd az így nyert **72** oxocsoportját alumínium(III)-klorid jelenlétében Redal-H-val diasztereoselektív módon redukálva jutottak el a **73** dezacetilvindolinhoz, melyet ecetsavanhidriddel acetilezve alakítottak át (-)-vindolinná ((-)-**2**).



6. A bannucin előállításának lehetőségei az irodalmi ismeretek alapján

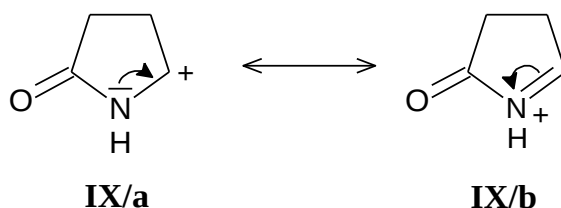
6.1. Retroszintetikus analízis



A célként megjelölt bannucin (**1**) előállítására a rendelkezésünkre álló, természetben előforduló (-)-vindolinból ((-)-**2**) kiindulva több lehetőség is kínálkozik. Az *a*) szétkapcsolással γ -aminoészterhez (**I**) juthatunk el, mely néhány funkciós csoport átalakítási lépést (FGI) követően 1,4-bifunkciós alifás részt tartalmazó vindolinszármazékhoz (**II**) vezet el, melyből egy további funkciós csoport átalakítási lépéssel olyan γ -ketokarbonsavat (**III**) kaphatunk, amely Friedel-Crafts acilezési reakciót feltételezve visszavezethető vindolinra ((-)-**2**) és borostyánkősavanhidridre (**74**).

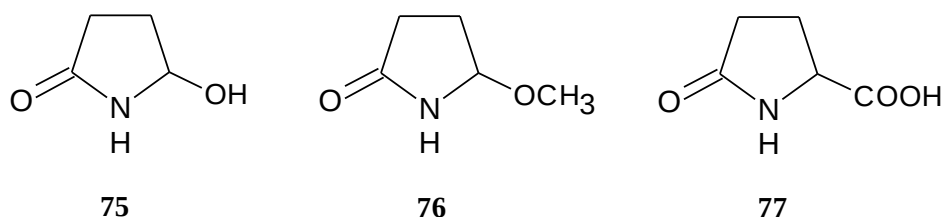
A *b*) szétkapcsolás elvezet a *Suzuki-reakció* partnereihez (*i*)), vagy imíniumionon keresztül lejátszódó aromás elektrofil szubsztitúció társzubsztitúcióihoz (*ii*)). A *Suzuki-kapcsolás* partnerei két alternatíva szerint szubsztituált molekulák lehetnek annak megfelelően, hogy a kapcsolandó egységek közül a vindolin, vagy a pirrolidon-rész viseli a boronsav- illetve a halogén-funkciót. Az egyik lehetőség a halogénvindolin (**V**) kapcsolása a rendhagyó szerkezetű, nitrogénatomon alkalmas védőcsoportot tartalmazó (PG = *Protecting Group*) ciklusos α -aminoboronsav származékkal (**IV**), míg a másik alternatíva a C-5-ös helyzetben jó távozó csoportot tartalmazó 2-pirrolidon (**VI**) reakciója a **VII** vindolin-boronsav származékkal. Mint azt már korábban tárgyaltuk, a vindolin megfelelő származékai mind a két esetben az irodalomban leírt vegyületek (a **6**, illetve a **7** halogénvindolinok, továbbá a **40** vindolin-boronsav), így a kihívást mindkét változatban a C-5-ös helyzetben szubsztituált 2-pirrolidon (**IV**, **VI**) előállítása jelenti.

A *b*) szétkapcsolás során a *ii*) esetben felírható **IXa** és a vindolinnak megfelelő szinten tetszetős, plauzibilis reakciókra engednek következtetni, mivel tükrözik a kiindulási anyagok (**VIII** és (-)-**2**) természetes polaritását. A **IXa** szinten esetében létező spícieszről van szó: a szekunder vagy terciér nitrogén melletti karbéniumion pozitív töltését a nitrogén nemkötő elektronpárja stabilizálni képes. Ekkor a nitrogénatom és a szénatom között kettős kötés jön létre, és a nitrogén viseli a pozitív töltést (**IX/b**).



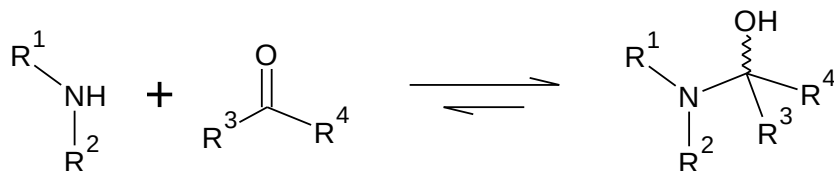
Az ilyen, **IX/a** és **IX/b** típusú mezomer határszerkezetekkel jellemezhető kationos intermediereket imíniumionoknak nevezzük, és általában egy oxovegyület és egy szekunder

amin vagy primer amid addíciója során keletkező α -aminokarbinolokból (illetve amidokarbinolokból; **VIII**: X = OH), vagy ezek megfelelően helyettesített származékaiból (**VIII**: X = OR, OCOR, halogén) *in situ* generálhatók a megvalósítandó reakciók során. Mivel az α -aminokarbinol típusú molekulák a természetben is megtalálhatók (*N*-glikozidok: mint például az adenzin, stb.), sőt a **VIII**-nak megfelelő α -amidokarbinol funkcióval rendelkező molekulát (**75**) [35], továbbá metil-éterét (**76**) növényi forrásból is izolálták [36, 37], feltételezhető, hogy a bannucin (**1**) bioszintézise is az előbbieken felvázolt imíniumion-típusú intermediereken keresztül történik. A 2-pirrolidon rész prekursora lehet továbbá más C-5-ös helyzetben szubsztituált természetes 2-pirrolidon származék, mint például a piroglutaminsav (**77**), mely a megfelelő oxidatív *in vivo* biokonverzió során szintén a **IX/b** reaktív kationt szolgáltathatja.



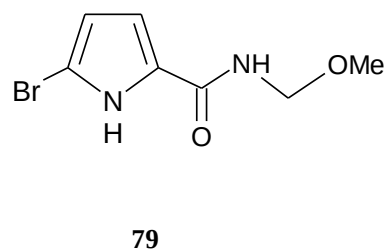
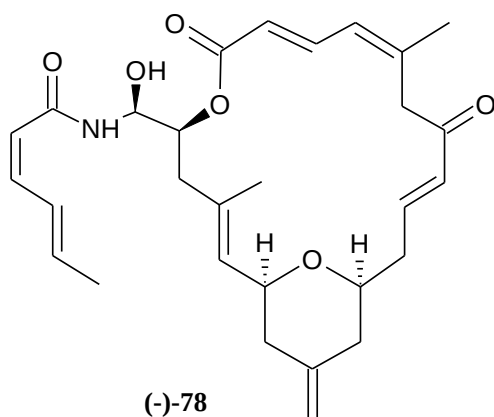
6.2. Az α -amino- és az α -amidokarbinolszármazékok előfordulása és reaktivitása

Az α -amino- (R^1 , R^2 = alkil- vagy arilcsoport) és az α -amidokarbinolok (R^1 = acilcsoport, R^2 = alkil- vagy arilcsoport) (**3. ábra**) – mint a 6.1. fejezetben már szó esett róla – oxovegyületek és szekunder aminok vagy primer amidok addíciós reakciójában keletkeznek.

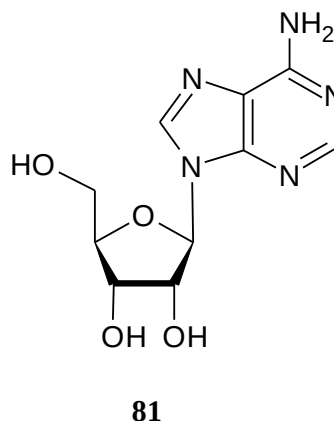
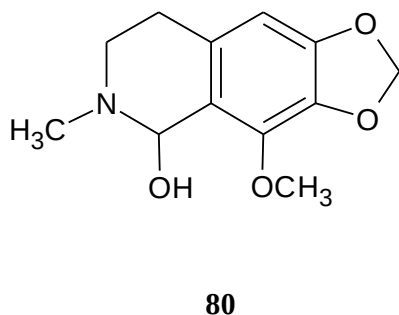


4. ábra

Míg lineáris α -aminokarbinolok természetes forrásból történő izolálásáról még nem számoltak be az irodalomban, *N*-acilezett származékaikra – az α -amidokarbinolokra – már a természetben is találunk példákat, úgymint a *Fasciospongia rimosa* japán tengeri szivacsából izolált makrolid gyűrűs, citotoxikus hatású (-)-zampanolid ((-)-**78**) [38], vagy a pápua új-guineai *Agelas nakamurai* tengeri szivacsából kivont 5-brómpirrol-2-(*N*-metoximetil)karboxamid (**79**) [39].



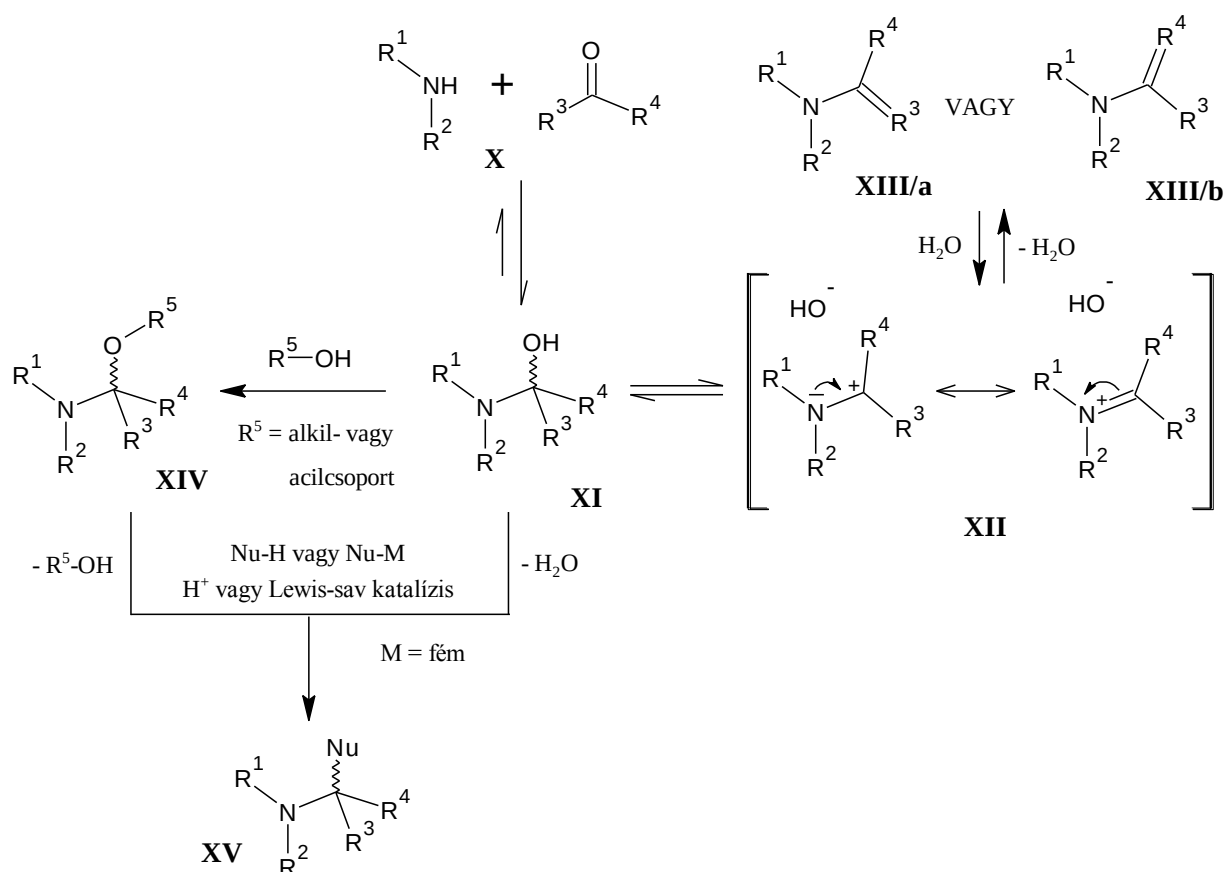
Ciklusos aminokarbinolok képviselőire viszont több száz természetes anyagot hozhatunk fel példaként. Ilyen funkciót tartalmaz számos alkaloid (pl. ajmalin, kotarnin (**80**), eburnamin (**14**), stb.) az összes *N*-glikozid (pl. adenzin (**81**)) és néhány szteroid alkaloid is (pl. tomatidin, szolaszodin, stb.).



Ciklusos amidokarbinolokra is számos természetes példát hozhatunk fel, ilyen funkcionalitással bíró vegyület többek között a korábban már bemutatott **75** és **76**.

Az amino- és az amidokarbinolok reaktivitása nagyon hasonló, ezért e tekintetben egy kategóriában tárgyalhatók. Kémiai egyensúlyaikat – melyeket többek között **D. Beke** is vizsgált [40] –, továbbá tipikus reakcióikat a **4. ábrán** mutatom be. A **X** szerkezet tárgyalásának akkor van értelme, ha mindkét funkciót (az oxo- és az aminocsoportot) egyazon molekula tartalmazza, ekkor az amino-aldehid formáról beszélünk. Ebben az esetben az addíció intramolekuláris ciklizációval jár együtt, és a keletkező **XI** a **X** formával gyűrű-lánc tautóméria viszonyban áll (vö. cukor anomerek egymásba alakulásával). Az addukt, azaz a **XI** forma maga az aminokarbinol. Az így létrejövő hidroxilcsoport nagyon reaktív, és nukleofilekkel (Nu-H vagy Nu-M) támadható. Aminokarbinolok esetében az „anomeres” hidroxilcsoport a cukrok glikozidos hidroxilcsoportjánál is reaktívabb, amit a **XII**

pszeudobázis ionos szerkezetével magyarázhatunk. Cukorszármazékok analóg reakciói során a karbéniumion pozitív töltése az oxigénen tud stabilizálódni, míg az aminokarbinolok esetén a nitrogénatomon, ami az oxigénnél jóval elektropozitívabb, így a reakcióik a kisebb energiájú **XII** típusú átmeneti állapoton keresztül vezetnek a **XIV** illetve a **XV** típusú termékekhez.

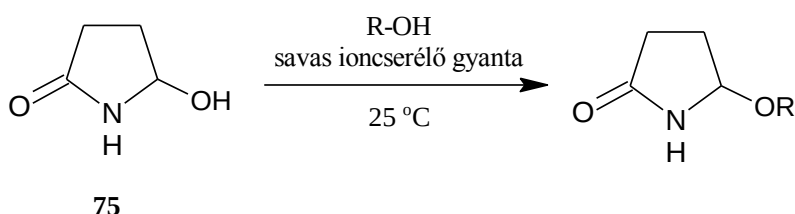


5. ábra

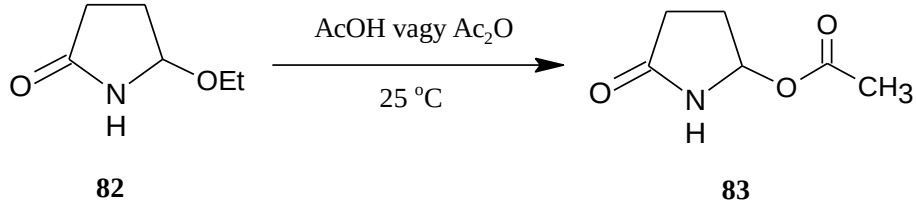
Ha az R^3 vagy az R^4 helyettesítő tartalmaz α -hidrogént, akkor a pszeudobázis forma vízvesztéssel a **XIII** típusú enaminná dehidratálható, ami vizes savval melegítve újra a **XI** aminokarbinollá alakul vissza (ld. pl. a racém eburnaminból a $(\pm)$ -eburnamenin **[41]**, illetve a $(+)$ -eburnameninből a $(-)$ -izoeburnamin **[42]** kialakulását).

6.3. Az 5-hidroxi-2-pirrolidon és származékainak a reaktivitása

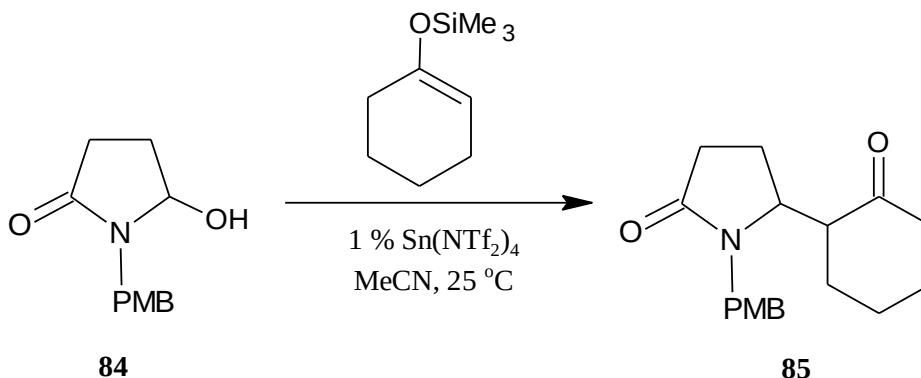
Az aminokarbinolok elektrofil reakciókészségét számos kutatócsoportnak sikerült kiaknázni a gyógyszer- és az alkaloidszintézisek területén [43]. Az 5-hidroxi-2-pirrolidon (**75**) különféle származékait elterjedten alkalmazzák szintézisek során olyan 2-pirrolidon származékok kiépítésében, melyekben a 2-pirrolidon egység a C-5-ös helyzetben kapcsolódik a reakciópartnerhez. A **75** savkatalizált reakcióban már enyhe körülmények között is készségesen reagál alkoholokkal (R-OH) étereket szolgáltatva [44, 45].



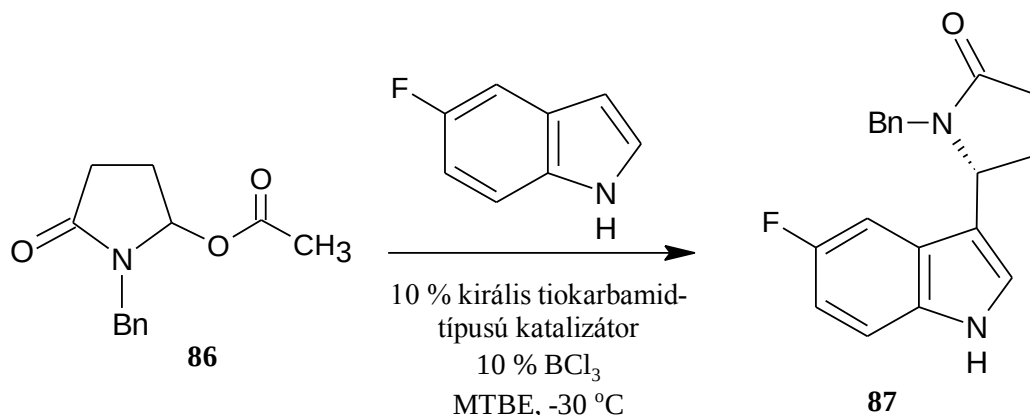
Etil-étere (5-etoxi-2-pirrolidon, **82**) ecetsavval vagy ecetsavanhidriddel katalízis nélkül szobahőfokon is reagál, és termékként a **83** észtert adja [46, 47].



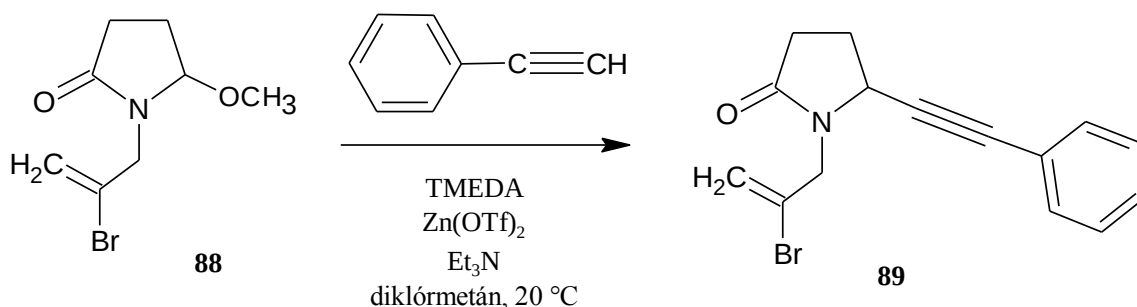
A **75** különböző nitrogénen védett származékaival számos nukleofil alkilezését sikerült megvalósítani. **R. B. Othman** és munkatársai a nitrogénen *p*-metoxibenzil-csoporttal (PMB) védett származékkal (**84**) Lewis-sav katalizátor jelenlétében reagáltatott szilil-enol-étereket. Megvalósították például a ciklohexanon-szilil-enol-éter **84**-gyel történő alkilezését, így jutottak el az α -szénatomhoz kapcsolódó 2-pirrolidon-gyűrűt tartalmazó ciklohexanon-származékhoz (**85**) [48].



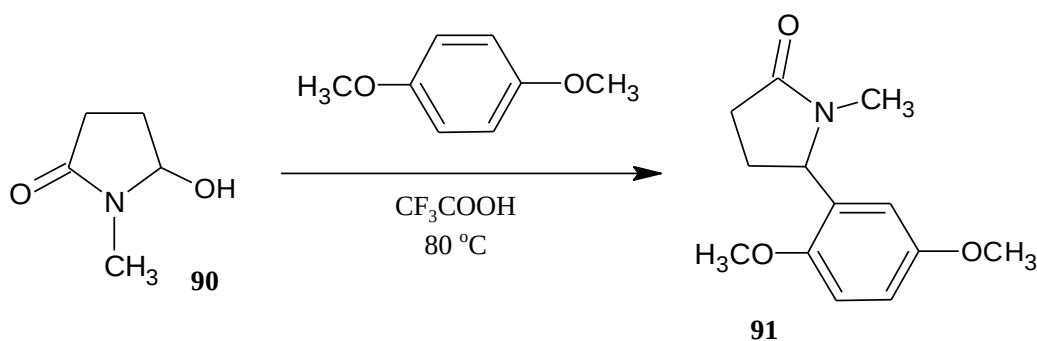
E. A. Peterson és **E. N. Jacobsen** az A-gyűrűn helyettesített indolszármazékokat királis katalizátor jelenlétében enantioszelektíven alkilezték az *N*-benzil-**83**-mal (**86**). Az 5-fluorindolt 10% tiokarbamid-katalizátor és 10% bór-triklorid jelenlétében reagáltatták a **86**-tal metil-*tert*-butil-éterben -30 °C-on, így jutottak el a C-3-mas helyzetben szubsztituált, optikailag aktív **87**-hez [49].



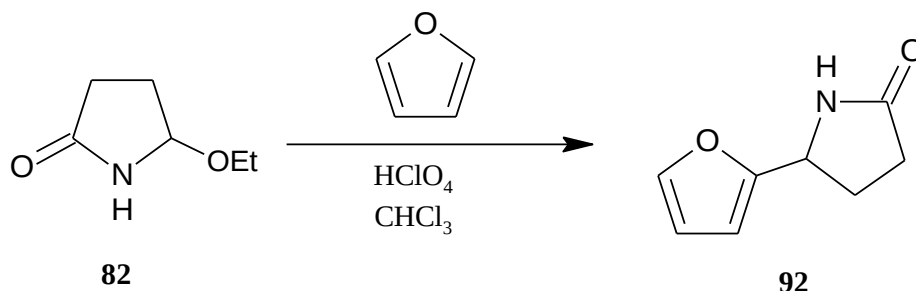
R. A. Pili és **L. G. Robbello** a **88** *N*-alkil-metil-étert reagáltatták fenilacetilénnel *N,N,N',N'*-tetrametiletiléndiamin (TMEDA), trietilamin és cink-triflát jelenlétében szobahőfokon diklórmetánban, amikor is a **89** kapcsolt terméket nyerték [50].



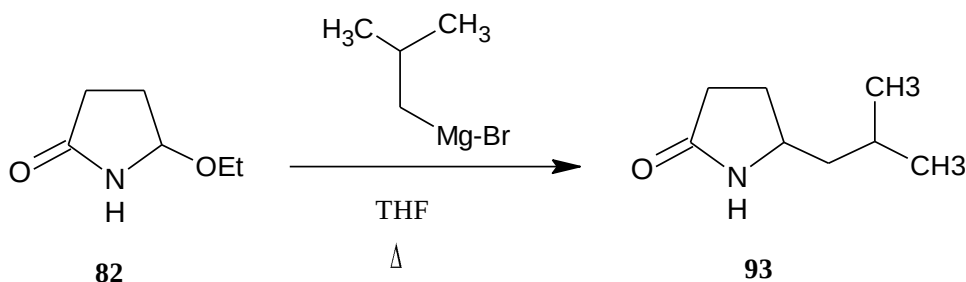
Y. Zhang és munkatársai a **75** *N*-metilezett származékával (**90**) alkilezték a *p*-dimetoxibenzolt trifluorecetsavas közegben melegítve. A reakció termékeként a **91** származékot izolálták [51].



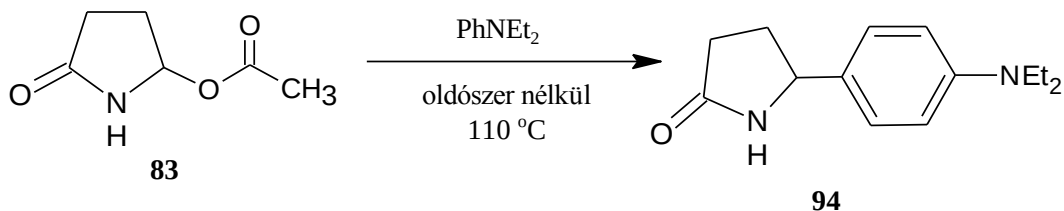
O. E. Edwards, A. M. Greaves és W-W. Sy furánt alkilezték a **82**-vel perklórsavas kloroformban, és a **92** vegyületet nyerték [46].



A. P. Craven, H. J. Dyke és E. J. Thomas a **82**-t *i*-butil-magnézium-bromiddal reagáltatták tetrahidrofuránban melegítve, termékként az 5-*i*-butil-2-pirrolidont (**93**) nyerték [52].



T. Nagasaka és munkatársai a **83**-mal oldószermentes reakcióvezetés mellett 110 °C-on alkilezték *para*-helyzetben az *N,N*-dietilanilint, így a **94**-et nyerték [47].



6.4. A Suzuki-reakció

A *Suzuki-kapcsolás* – a korábban bemutatott reakcióknak megfelelően (ld. a **20-33** származékokat) – palládium- vagy nikkel-katalizált szén-szén keresztkapcsolási reakció, melynek során egy boronsav vagy kálium-alkiltrifluorborát és egy halogenid (vagy triflát) szén-szén σ -kötés kialakítása során kapcsolható [53, 54]. A leggyakoribbak az aril- illetve a vinil-szubsztrátok, melyek *Suzuki-kapcsolása* bifenilekhez, sztirolokhoz, illetve konjugált kettős kötésű rendszerekhez vezet el. Ezeken kívül gyakoriak még az irodalomban a

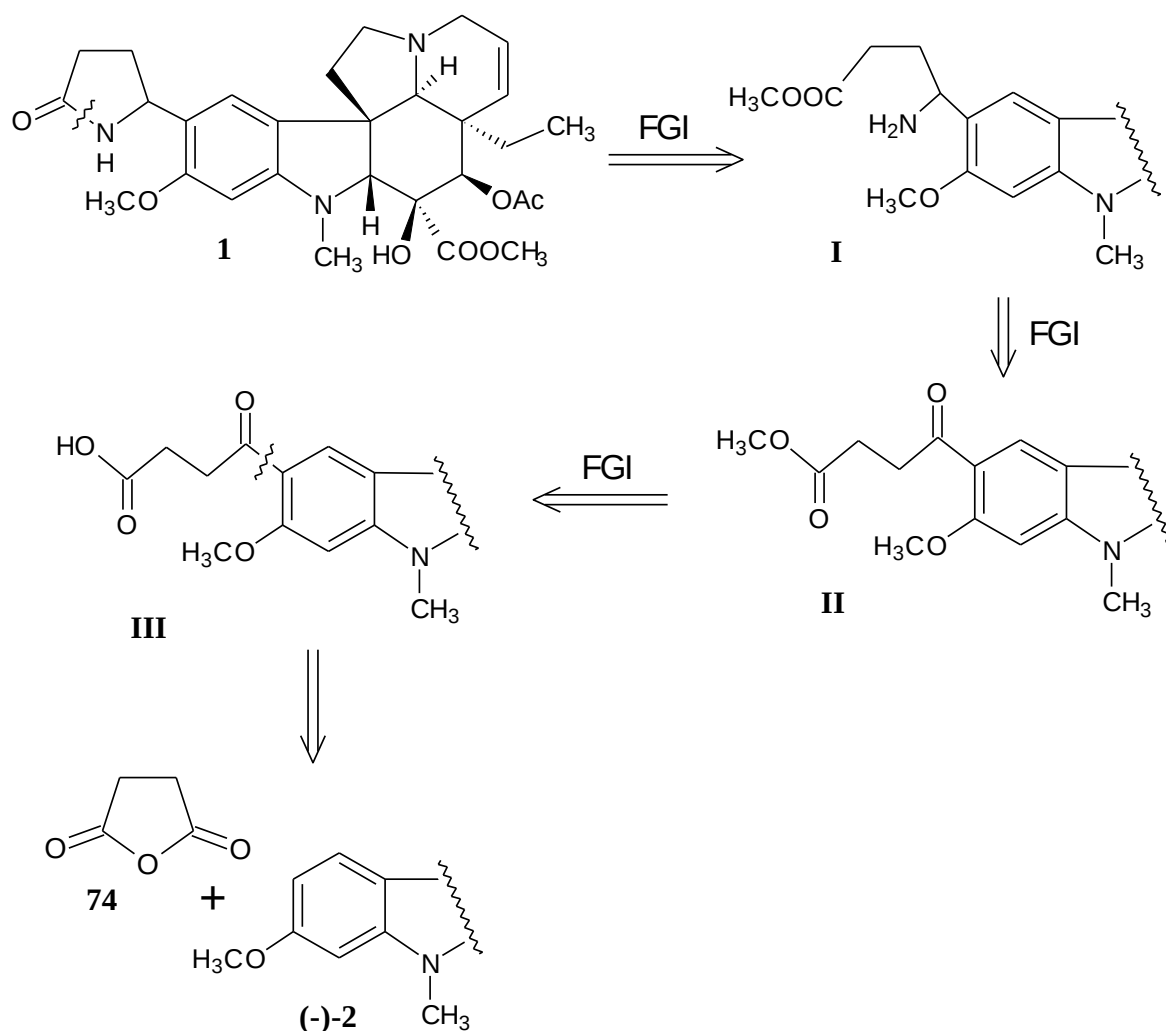
heteroaril-boronsavakkal végzett kapcsolások, de találhatunk példákat alkil-boronsavak *Suzuki-reakcióiról* beszámoló közleményekre is [55, 56]. A katalizátor mellé – mely leggyakrabban Pd(II)-só vagy Pd(0)-komplex – a katalizátor-komplex kialakításához szükséges a megfelelő foszfin-ligandum hozzáadása is. Erre a célra sokféle triszubsztituált foszfin alkalmas: egyfogúak és kétfogúak, alkil-, fenil- vagy cikloalkil-foszfinok egyaránt alkalmazásra találtak a megvalósítás során [57, 58]. Variálható paramétereket jelentenek még a reakciók során az alkalmazandó oldószerek (oldószerkeverékek), továbbá a bázisok is.

II. Elvi rész

1. Kísérletek a metil-(4-(vindolin-10-il)-4-oxobutanoát) (II) előállítására

1.1. Borostyánkősavanhidriddel végzett Friedel-Crafts acilezési kísérletek

A bannucinon (**1**) retroszintetikus analízist végezve (ld. az I.6.1.-ben bemutatottakat), a vindolint a C-10-es helyzetben szubsztituáló 2-pirrolidon egység amidkötését felbontva az **I** γ -aminoésztert kapjuk, melynek aminocsoportja több, de alkalmas reakciót feltételezve akár egy funkciós csoport átalakítási lépéssel (FGI) is visszavezethető oxocsoportra. Így juthatunk el az 1,4-bifunkciós alifás részt tartalmazó **II** γ -ketoészterhez, mely triviális átalakítással visszavezethető a **III** γ -ketosavra. A **III** típusú, aromás gyűrűn acilezett 3-oxosavat pedig kézenfekvő a megfelelő aromás kiindulási vegyület borostyánkősavanhidriddel (**74**) végzett Friedel-Crafts acilezési reakciójában előállítani.

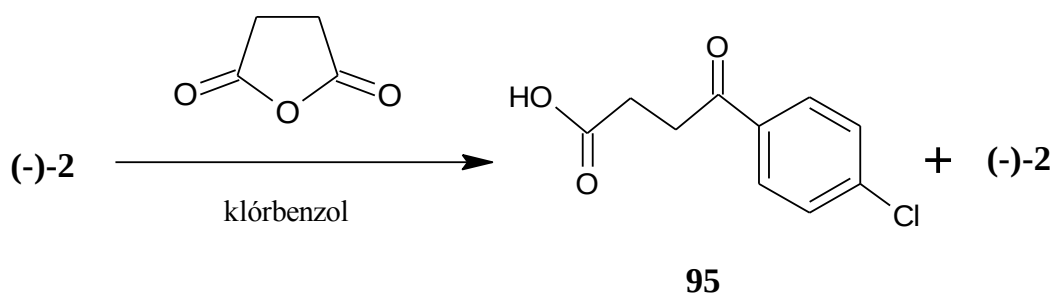


A rendelkezésünkre álló (-)-vindolint ((-)-**2**) a fentieknek megfelelően reagáltattam 1,1 mólekvivalens borostyánkősavanhidriddel (**74**) absz. oldószerekben különböző Lewis-sav katalizátorok jelenlétében szobahőfokon és melegítve is, ám egyik reakcióból sem sikerült a várt terméket izolálni. A vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatok (a továbbiakban VRK) tanulsága szerint a reakcióelegyekben a kiindulási vindolin mellett számos kis folt jelent meg, melyek feltehetően bomlástermékek. Az acilezési kísérletek paramétereit az **1. táblázat** tartalmazza.

	Oldószer	Katalizátor	Katalizátor mennyisége mólban (vindolinnal ekvivalens)	Hőmérséklet (°C)	Időtartam (h)
1	THF	AlCl ₃	2,5	25	24
2	THF	AlCl ₃	3	25	24
3	THF	AlCl ₃	4	25	24
4	THF	AlCl ₃	5	25	24
5	THF	AlCl ₃	6	25	24
6	THF	AlCl ₃	7	25	24
7	MeNO ₂	AlCl ₃	2,5	25	24
8	nitrobenzol	AlCl ₃	2,5	25	24
9	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	2,5	25	24
10	klórbenzol	AlCl ₃	2,5	25	24
11	THF	AlCl ₃	2,5	66	4
12	MeNO ₂	AlCl ₃	2,5	100	4
13	nitrobenzol	AlCl ₃	2,5	150	4
14	CH ₂ Cl ₂	AlCl ₃	2,5	40	4
15	THF	ZnCl ₂	2,5	25	24
16	MeNO ₂	ZnCl ₂	2,5	25	24
17	nitrobenzol	ZnCl ₂	2,5	25	24
18	CH ₂ Cl ₂	ZnCl ₂	2,5	25	24
19	THF	BF ₃ ·OEt ₂	2,5	25	24

1. táblázat

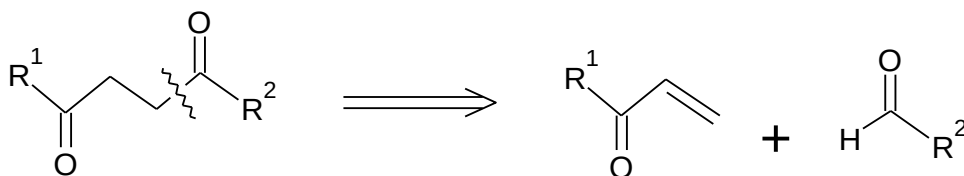
A 10-es számú, klórbenzolban végzett reakcióból annak feldolgozása, majd a nyert olaj oszlopkromatográfiás tisztítása során sikerült a kiindulási (-)-**2** mellett kis mennyiségű kristályos terméket is izolálni, melyet olvadáspontja alapján 4-(4-klórphenil)-4-oxobutánsavként (**95**) azonosítottam (op.: 124-126 °C, irodalmi op.: 124 °C [59]).



Az acilezési kísérletek közül a nitrometánban (7-es), illetve a nitrobenzolban (8-as) végzett reakciók VRK-s vizsgálata a kiindulási $(-)-2$ fogyását és egy új, kisebb R_f -értékű folt megjelenését mutatta. Mielőtt a reakcióelegyeket feldolgoztam volna, feltettem egy-egy „vakpróbát” nitrobenzolban és nitrometánban oly módon, hogy nem adagoltam a reakcióelegybe borostyánkősavanhidridet, csak vindolint és alumínium(III)-kloridot. A vakreakciók VRK-s vizsgálata során megfigyelhető volt ugyanannak az anyagnak a keletkezése, mint a **74**-et is tartalmazó reakcióelegyekben (**1. táblázat** 7 és 8), így kizárható, hogy a VRK lapon megjelenő új folt acilezett terméknek felel meg. Erre a megállapításra hagyatkozva a nevezett terméket egyik reakcióelegyből sem izoláltam, mivel feltehetően a vindolin alumínium(III)-klorid jelenlétében keletkező, ismeretlen szerkezetű bomlástermékéről van szó.

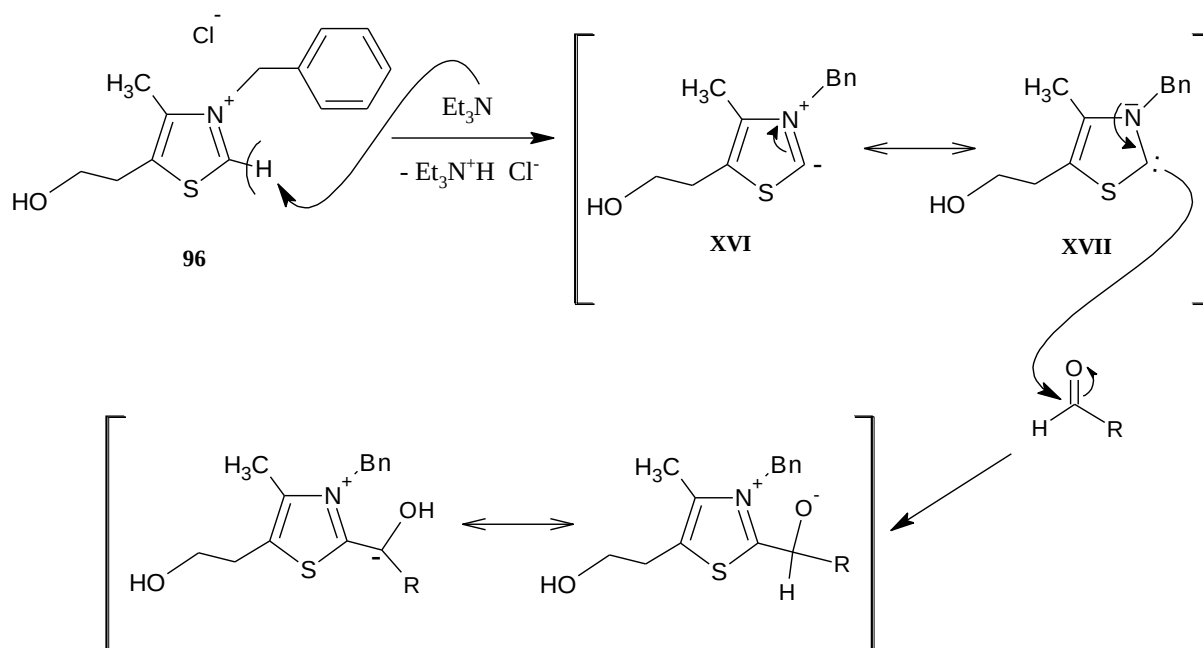
1.2. Kísérletek a 10-formilvindolin és a metil-akrilát Stetter-reakciójára

A sikertelen acilezési kísérletek után felvetődött az a lehetőség, mely szerint az 1,4-bifunkciós vegyületek visszavezethetők többek között α,β -telítetlen oxovegyületek és aldehidek addíciós reakciójára.

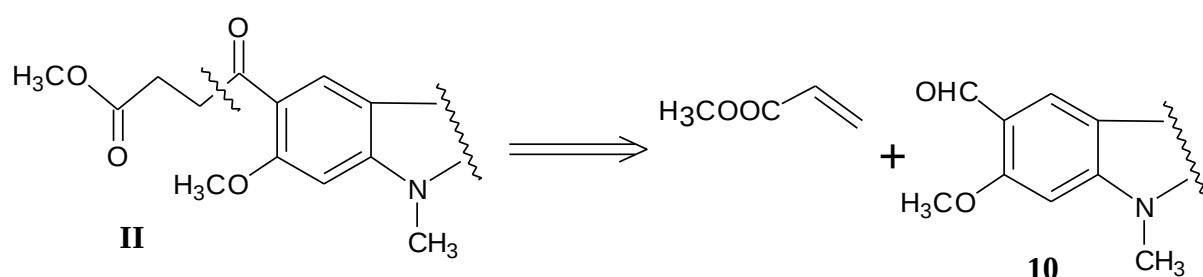


Minthogy az a_3 szintenként funkcionáló α,β -telítetlen oxovegyületek addíciós reakciókban d_1 szintonokkal reagálnak, és mivel az aldehidek természetes polaritásuknak megfelelően tudvalevően elektronpár-akceptorok, így a tervezett reakció megvalósításához az aldehyd inverz szintonjára van szükség. A szükséges *in situ umpolung* biztosítására több reagens is alkalmas. Régóta használatosak aldehidek átpolározására az alkáli-cianidok (ld. aciloin-kondenzáció), ám ezeknél sokkal veszélytelenebb alternatívát jelentenek a széles körben alkalmazott *N*-alkiltiazólium sók. Ezekből a reagensekből a reakcióelegyekbe velük együtt adagolt bázis általi deprotonálás során *in situ* ilid (**XVI**), illetve karbén (**XVII**)

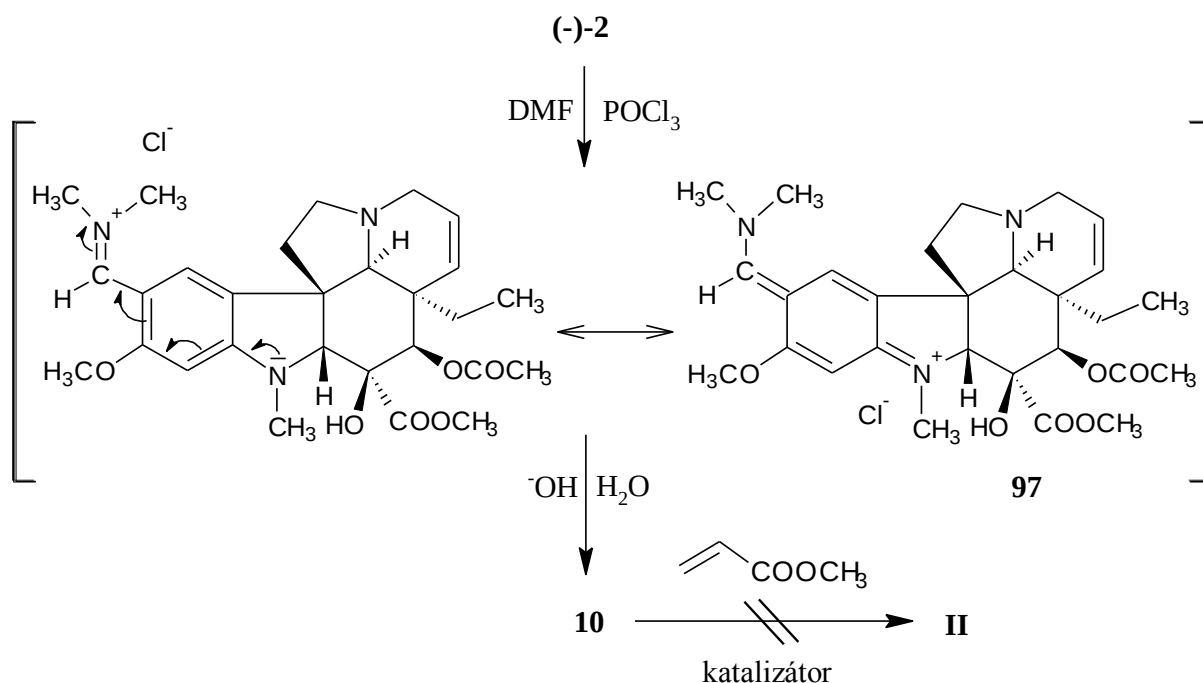
határszerkezetekkel jellemezhető intermedierek keletkeznek, melyek nukleofilként addíciónálnak az aldehidre, és a cianid-ionnal működő reakciók mechanizmusával analóg módon átpolározzák az aldehid α -szénatomját.



Az ilyen típusú, aldehid-umpolunggal konszekutív *Michael-addíciós* reakciót nevezik *Stetter-reakciónak*. Az 1,4-dioxovegyületek kialakítására alkalmazott *Stetter-reakció*knak igen terjedelmes irodalmuk van, gyakori szubsztrátok az akrilnitril, illetve a metil-akrilát [60-65]. Az irodalomban leírtakkal analóg módon a metil-(4-(vindolin-10-il)-4-oxobutanoát) (**II**) visszavezethető a metil-akrilát és a 10-formilvindolin (**10**) *Stetter-reakció*jára.



Ennek megfelelően előállítottam a 10-formilvindolint (**10**) a vindolin ((-)-**2**) diklórmétánban végzett Vilsmeier-formilezésével. Dimetilformamid és foszforilklorid 0 °C-ra hűtött diklórmétános oldatához a (-)-**2** diklórmétános oldatát adtam, amikor is a halványsárgás oldat mélykék színűre változott, jelezvén a reakció lejátszódását (a mélykék szín feltehetően a reakció során keletkező kinoidális szerkezetű kationos intermedierek (**97**) tulajdonítható [66]).



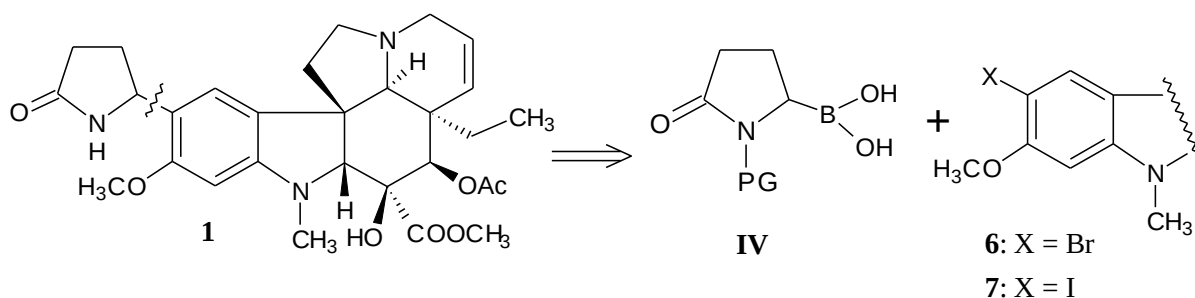
A reakcióelegy feldolgozását követően a nyerterméket etil-acetátból kristályosítottam, így jutottam el jó termeléssel a **10**-hez. A **10**-et 3-benzil-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazólium-klorid (**96**) és 20 mol% trietilamin jelenlétében reagáltattam metil-akriláttal tetrahidrofuránban, ám VRK alapján nem tapasztaltam reakciót. A reakciót megismételtem forró oldatban, továbbá elvégeztem más oldószerekben és más katalizátorokkal is szobahőfokon, illetve melegítve, ám ezekben az elegyekben is csak a kiindulási anyagot lehetett VRK-san észlelni. A megkísérelt *Stetter-reakciók* paramétereit a **2. táblázat** tartalmazza.

	Oldószer	Katalizátor	Katalizátor mennyisége (mol%)	Hőmérséklet (°C)	Időtartam (h)
1	THF	96 + Et ₃ N	10	25	24
2	THF	96 + Et ₃ N	10	66	24
3	EtOH	96 + Et ₃ N	20	25	24
4	toluol	96 + Et ₃ N	20	25	24
5	DMF	96 + Et ₃ N	20	25	24
6	CH ₂ Cl ₂	96 + Et ₃ N	20	25	24
7	DMF	NaCN	50	60	24
8	DMF	KCN	50	60	24
9	THF	PBu ₃	100	66	24
10	THF	PPh ₃	100	66	24

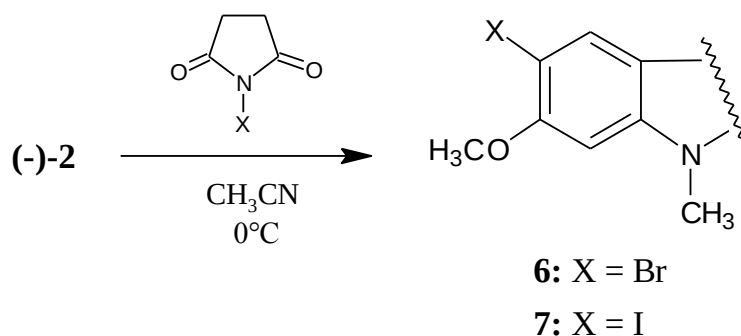
2. táblázat

2. Kísérletek a bannucin *Suzuki-kapcsolással* tervezett előállításához szükséges reaktáns szintézisére

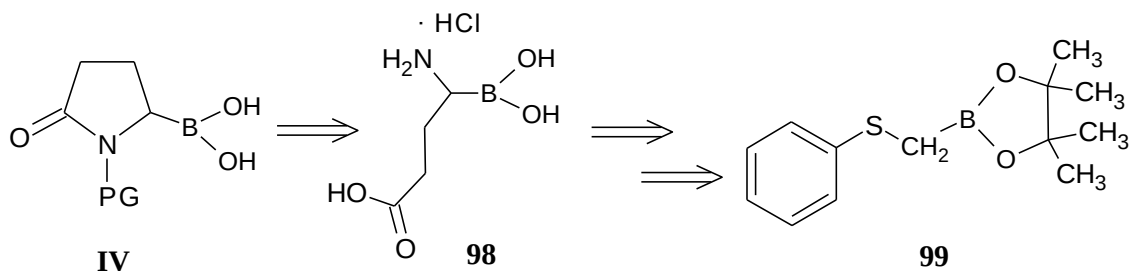
Az I.6.1. részben tárgyalt retroszintézisben felvázolt lehetőségek közül ígéretesnek láttuk a szén-szén kötés *Suzuki-reakció*val történő kialakítását, mivel ezen a területen több kutatócsoport is publikálta eredményeit [9, 15]. A két alternatív lehetőség közül a **IV** típusú, nitrogénen védőcsoportot (PG = *Protecting Group*) tartalmazó pirrolidon-boronsavnak és a bróm- vagy jódvindolinnak (**6**, **7**) a kapcsolását választottuk, mivel ezeket a vindolinszármazékokat a nevezett reakció körülményei között több ízben sikerrel alakították tovább szén-szén kapcsolt termékekké (ld. az I.4. fejezetet) [9, 15], míg a másik alternatívát képviselő 10-vindolinboronsav pinakol észternek (**40**) csupán a szintézise ismert [9], *Suzuki-reakció*ban történő továbbalakításáról ezidáig nem számoltak be az irodalomban.



A **6**-ot és a **7**-et az irodalmi leírás [9] alapján állítottam elő vindolinból kiindulva, *N*-jód-, illetve *N*-brómszukcinimiddel acetonitrilben, kitűnő termeléssel.

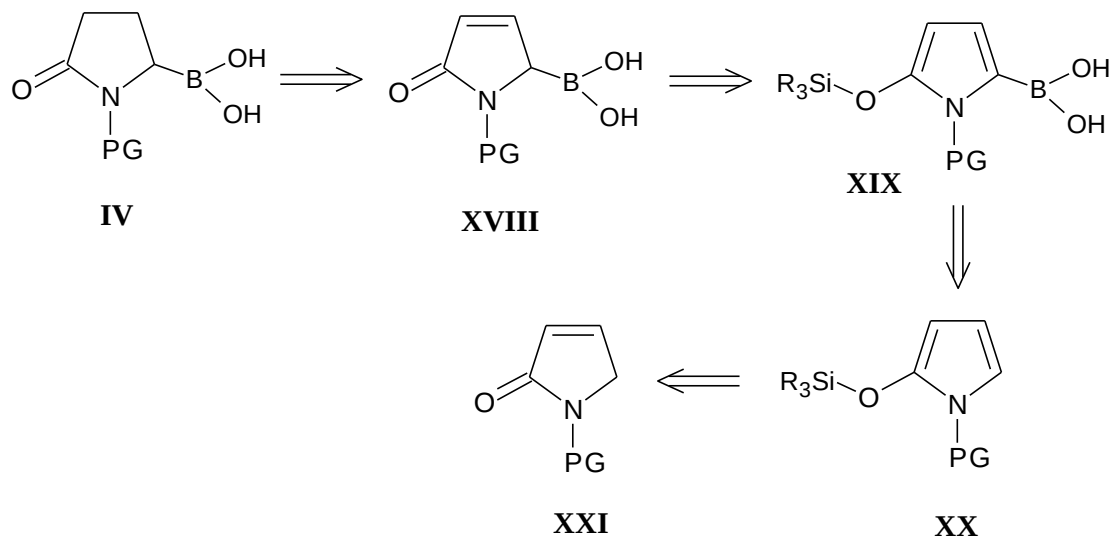


A **IV** típusú boronsav előállítására több lehetőség is található az irodalomban. A **IV** visszavezethető a **98** α -aminoboronsav származékra, melyet **S. Jagannathan** és munkatársai állítottak elő öt lépésen keresztül pinakol-(feniltio)metánboronátból (**99**) [67].



A szintézis legnagyobb problémája, hogy a **99**-ből kiindulva a **98** az öt lépés során kevesebb, mint 2%-ban nyerhető, ami más szintézisutak keresésére sarkallt minket.

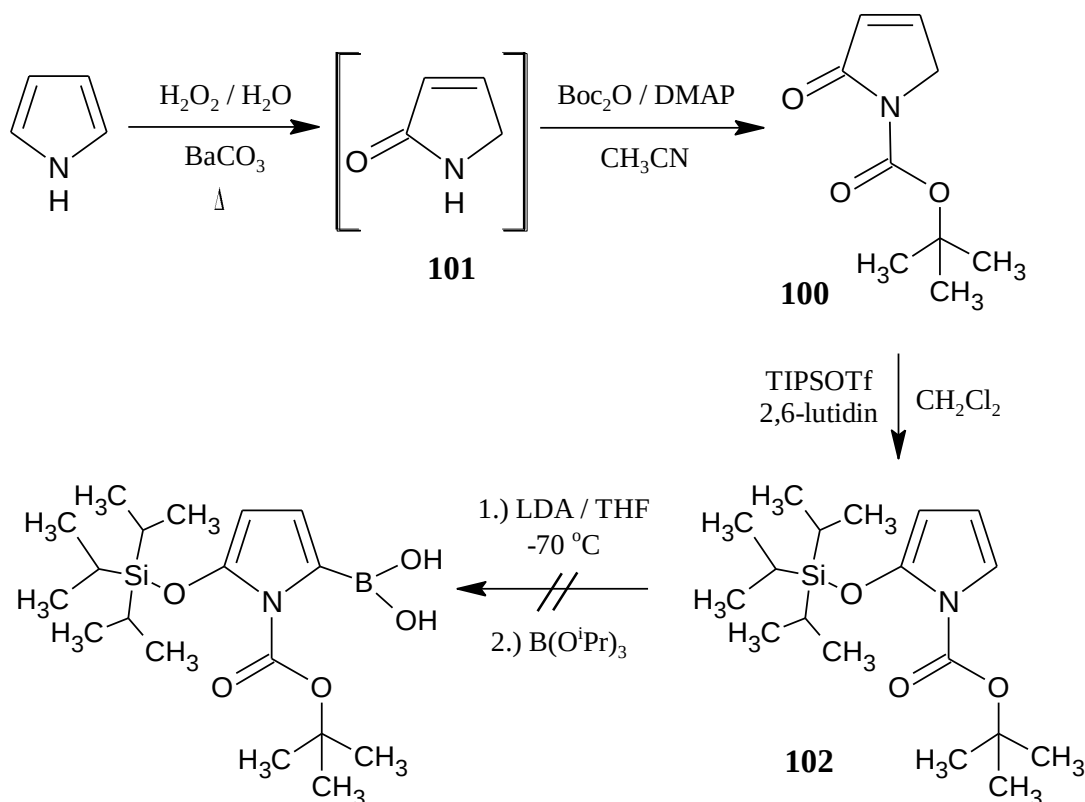
A továbbiakban egy olyan lehetőségre irányult a figyelmünk, amely lehetővé teszi a **IV** típusú reagensnek megfelelő védőcsoportokkal ellátott pirrolszármazék (**XX**) metallálásán keresztül megvalósítható boronálását. Ennek megfelelően a **IV** visszavezethető a **XVIII** 3-pirrolinszármazékon keresztül egy olyan alkalmas védőcsoportokkal ellátott szililoxipirrol-boronsavra (**XIX**), melynek a kiindulási anyaga egy megfelelően megválasztott körülmények között végbemenő metallálási-boronálási reakcióban a **XX** nitrogénen védett szililoxipirrol lehet. A **XX** pedig triviális átalakítással visszavezethető a megfelelő **XXI** típusú 3-pirrolin-2-on származékra.



Megjegyzendő, hogy a **XX** típusú szililoxipirrolok metallálására nincs irodalmi példa, csupán analóg reakciók, melyek során szililoxifuránokból kiindulva állítottak elő alkilezett származékokat fémorganikus reagensok felhasználásával [68-74].

Ennek fényében a tervezett szintézis kiindulási anyagául a **100** *N*-*tert*-butoxikarbonil-3-pirrolin-2-ont választottuk, melynek előállítását az irodalomban leírtaknak megfelelően valósítottuk meg [75]. Pirrolt híg vizes oldatában forralva oxidáltam hidrogén-peroxiddal bárium-karbonát jelenlétében, a keletkező 3-pirrolin-2-ont (**101**) pedig di-*tert*-butil-

dikarbonát (Boc_2O) reagenssel 4-dimetilaminopiridin (DMAP) jelenlétében alakítottam át a nitrogénen *tert*-butoxikarbonil-védőcsoporthoz tartozó **100** származékká. A **100** α,β -telítetlen laktámot triizopropilszilil-trifluormetánszulfonáttal (TIPSOTf) 2,6-lutidin jelenlétében reagáltatva nyertem a **102** *N-tert*-butoxikarbonil-2-[(triizopropilszilil)oxi]pirrolt, melyet oszlopkromatográfiás tisztítása után szintelen olajként kaptam meg.



Ezt követően a tetrahydrofuranban (THF) oldott **102**-t -70°C -on hozzáadtam lítium-diizopropil-amid (LDA) tetrahydrofurános oldatához, majd két óra elteltével a reakcióelegyhez triizopropil-borátot adtam. A reakcióelegyből annak feldolgozását követően nem tudtam terméket izolálni, csupán a kiindulási anyag nagy részét sikerült változatlan formában visszanyerni. A reakció sikertelenségének feltehetően az az oka, hogy a lítium-diizopropil-amid túl gyenge bázis a **102** deprotonálásához. Míg az *N-tert*-butoxikarbonil-pirrol-2-boronsav *N-tert*-butoxikarbonil-pirrolból történő előállításánál az említett bázis elégséges a szubsztrát lítiálásához [76], a **102** esetén erősebb bázisra – például *szek*-butil-lítiumra vagy *tert*-butil-lítiumra lenne szükség. Ezek a fémorganikus bázisok viszont a *tert*-butoxikarbonil-védőcsoporthoz miatt a **102** esetében feltehetően nem – vagy csak rendkívül alacsony hőmérsékleten – alkalmazhatók, így a továbbiakban terveink között szerepel a **102** egy olyan nitrogén-védőcsoporthoz ellátott analogonjának a szintézise, amely lehetővé teszi az említett reagens alkalmazását a szubsztrát lítiálására – ilyen védőcsoporthoz lehet például a benzil- vagy egy alkalmasan helyettesített szilil-csoport.

3. A bannucin és az 5'-*epi*bannucin előállítása vindolinból 5-acetoxi-2-pirrolidonnal (83)

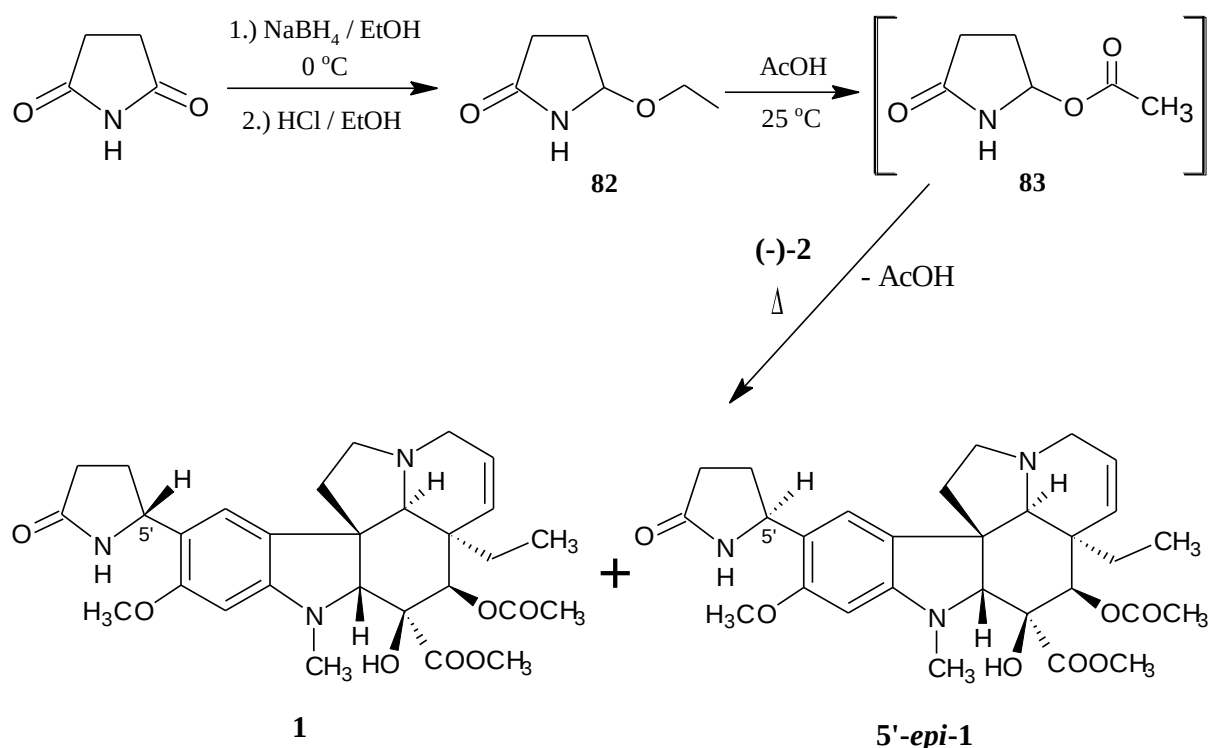
3.1. Oldószermentes kísérletek

A 6.3. fejezetben bemutatott 5-hidroxipirrolidin-2-on származékok reaktivitását tekintve adódik a bannucin előállításának újabb lehetősége. A fenti reakciók alapján, továbbá a vindolin reakciókészségének ismeretében feltételezhető, hogy a bannucin szintézise megvalósítható a vindolinnak a **75** valamely alkalmasan helyettesített származékával történő direkt reagáltatása során. A nevezett származékok típusos reakciói közül kiemelendők azok, melyek során a szerzők elektrofil szubsztitúcióra aktivált aromás szubsztrátokat alkileztek a **82**, **83**, **86** valamint a **90** molekulák valamelyikével [46, 47, 49, 51], mivel ezen reakciók nyújtják a legközelebbi analógiát a bannucin tervezett szintézisére. Ezek közül is kiemelt figyelmet érdemel **T. Nagasaka** és kollégáinak a munkássága, akik a nitrogénatomon védőcsoportot nem tartalmazó, az oxigénen acetilezett **83**-mal valósították meg a fenol, illetve az *N,N*-dietilanilin alkilezését az aromás gyűrűn [47]. Ezen megfontolások alapján a vindolin reakciópartneréül az 5-acetoxi-2-pirrolidont (**83**) választottuk. A **83** előállítását az irodalomban leírtaknak [47] megfelelően valósítottuk meg 5-etoxi-2-pirrolidonból (**82**), melyet **J. C. Hubert** és munkatársainak közleménye alapján állítottunk elő szukcinimid részleges redukciójával [77].

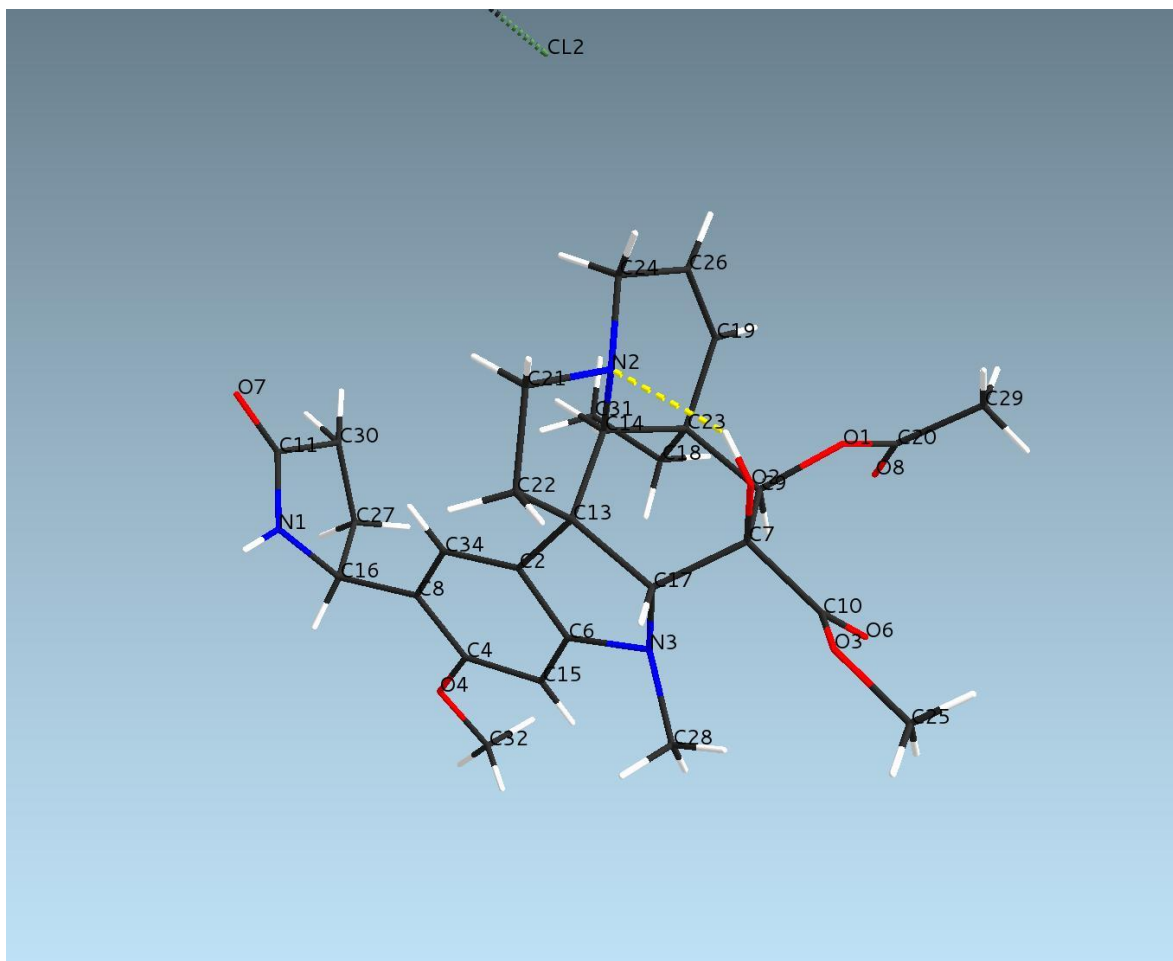
Szukcinimidet 0 °C-on etanolban redukáltam nátrium-borohidriddel, majd a reakcióelegyet sósavas etanollal kevertettem. A feldolgozást követően a **82**-t színtelen olajként kaptam meg, a tisztítását diklórmétános oldatából a szennyezők többszöri vizes kirázásával valósítottam meg. Fehér, kristályos anyagot kaptam, melynek jellemzői megfeleltek az irodalomban leírtaknak [77]. A **82**-t ecetsavban (AcOH) oldottam, majd az oldatot 24 órán át szobahőfokon kevertettem. Ezt követően az elegyről vízsugárvákuumban, 40 °C-os vízfürdőn lepároltam az ecetsavat, majd a visszamaradó színtelen olajat (**83**) azonnal, tisztítás nélkül felhasználtam a következő reakcióhoz. A **83** igen reaktív vegyület, ezért munkánk során jellemzését és tisztítását nem kíséreltük meg. A VRK-s vizsgálata során több több folt is jelentkezett, melyek feltehetően a **82**-nek, a **75**-nek, valamint egyéb bomlástermékeknek feleltethetők meg.

A **83**-at két órán át, oldószer nélkül 130 °C-on reagáltattam vindolinnal ((-)-**2**), majd a sötétbarna, üveges, szilárd terméket diklórmétánban oldottam. A VRK-s vizsgálat során észlelhető volt a kiindulási ((-)-**2**), továbbá két, egymáshoz igen közel futó folt, melyek a várt termék két epimerjének feleltethetők meg. Az oldat feldolgozását követően a terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam, melynek eredményeképpen jó termeléssel jutottam el a

bannucinhoz (**1**) és 5'-epimerjéhez, az 5'-*epibannucin*hoz (**5'-*epi-1***), melyeket az alkalmazott aceton eluenssel nem lehetett egymástól elválasztani. A kromatográfiás elválasztás során a kiindulási (-)-**2** kis mennyisége is visszanyerhető volt. Az **1** és az **5'-*epi-1*** elválasztását többszöri egymást követő preparatív réteglapon diklórmetán-metanol (10:1) eluenssel történő kromatografálással végeztem el, melynek eredményeképpen fehér, kristályos anyagokat kaptam.



A két epimer szerkezetét az elvégzett NMR, valamint a tömegspektrometriás vizsgálatok egyértelműen igazolták, ám az azonosításukat illetően az C-5'-helyzet relatív konfigurációjának a megadására az NMR vizsgálatok nem tudtak választ adni. A diklórmetán-metanol (10:1) eluensben a kisebb R_f -értékű anyag ($[\alpha]_D = -72,3$ ($c = 0,26$; CHCl_3)) 191-193 °C-os olvadásponttal rendelkezik, melyből diklórmetán-etil-acetát oldószerkeverékben sikerült egykristályt növesztenem, mely alkalmasnak bizonyult röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározásra. A vizsgálat során a nevezett anyag C-5'-helyzetű aszimmetriacentruma *S* abszolút konfigurációjúnak adódott (**6. ábra**), tehát a kérdéses anyag az 5'-*epibannucin* (**5'-*epi-1***), míg a diklórmetán-metanol (10:1) eluensben a nagyobb R_f -értékű termék ($[\alpha]_D = -12,3$ ($c = 0,26$; CHCl_3)) a 284-286 °C-os olvadáspontú bannucin (**1**).



6. ábra: az 5'-epibannucin röntgenszerkezete

A két epimert olvadáspontjukkal és optikai forgatóképességgükkel jellemeztem, ám ezeket az adatokat az irodalmomban leírtakkal összevetve nem lehetett azonosítani a termékeket.

Mivel az **Atta-ur-Rahman** és munkatársai által a bannucinra (**1**) megadott optikai forgatóképesség ($[\alpha]_D = -33$ ($c = 0,26$; CHCl_3)) [**2**] jelentősen eltér az általunk mért értéktől, továbbá az **1**-re ($[\alpha]_D = -12,3$ ($c = 0,26$; CHCl_3)) illetve az 5'-epi-**1**-re ($[\alpha]_D = -72,3$ ($c = 0,26$; CHCl_3)) kapott értékek közé esik, feltételezhető, hogy az említett szerzők valójában nem a tiszta **1**-et, hanem az **1** és az 5'-epi-**1** keverékét izolálták a *Catharanthus roseus*ból. Emellett a feltételezés mellett szól az általunk előállított epimer elegyre (**1** és 5'-epi-**1** keverékére) mért optikai forgatóképesség érték ($[\alpha]_D = -52,3$ ($c = 0,26$; CHCl_3)), amely a nevezett szerzők által megadott értékhez közeli, és ahhoz hasonlóan a két tiszta epimerre mért érték közé esik. Alátámasztja a feltételezésünket továbbá az a megfigyelés, hogy a bannucin epimerjeinek az elegyét különböző eluensekben futtatva nem minden oldószerkeverékkel végzett VRK-s vizsgálat során válik el egymástól a két folt, így elképzelhető, hogy a szerzők az alkaloid kromatográfiás tisztítása során a réteglapon két egybeolvadó foltot adó két epimert egy anyagként kezelték. Mentségükre szóljon, hogy a rendkívül kevés izolált anyagból –

mindössze 13 mg – nem állt volna módjukban megoldani az elválasztást, vagy ha mégis sikerült volna, valószínűleg analitikailag kezelhetetlen mennyiségekhez jutottak volna.

A bannucin epimerek előállítását a **82**-ből kiindulva előállított **83** reagens különböző feleslegben vett mennyiségeivel kíséreltük meg oldószer nélkül, két órás reakcióidővel, 130 °C-on. A kísérletek paramétereit a **3. táblázat** tartalmazza.

	82-nek a (-)-2-re vonatkoztatott feleslege (ekvivalens)	Termelés (%)
1	2	31
2	3	39
3	5	63
4	10	66
5	20	64

3. táblázat

Mivel a (-)-2-höz 5 ekvivalensnél nagyobb feleslegű **82**-ből kiindulva előállított **83**-at adva nem tapasztalható növekedés a kitermelésben, a továbbiakban megvalósított oldószeres kísérleteket a (-)-2 mennyiségére számított 5 ekvivalens **82**-ből kiindulva előállított **83**-mal valósítottuk meg.

3.2. Oldószeres kísérletek

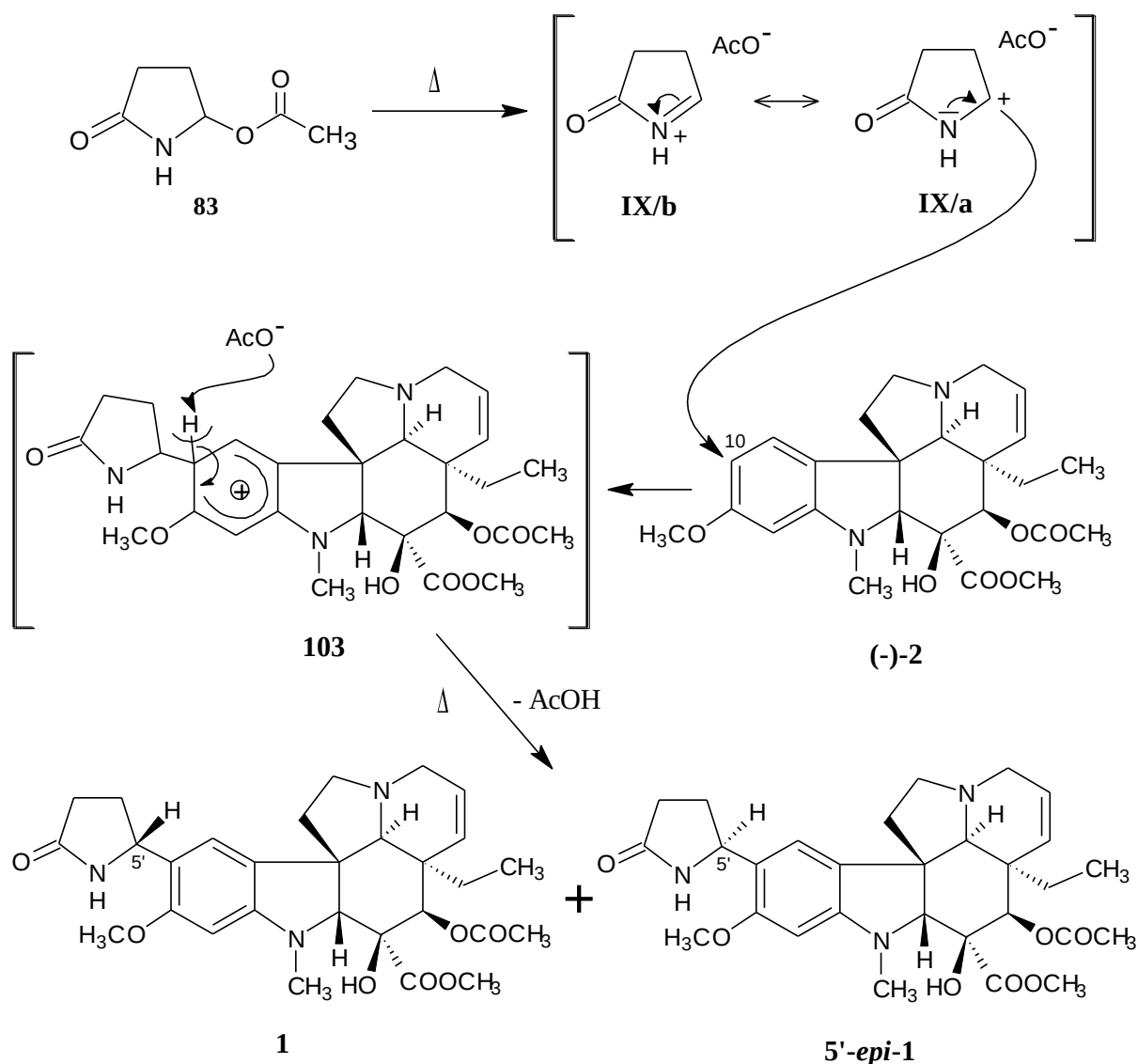
A bannucin oldószer nélküli sikeres előállítása után megvizsgáltuk a reakció lefolyását különféle abszolút oldószerekben, melyek az alkilezési reakció tekintetében feltehetően inert viselkedést mutatnak. Az előző fejezetben ismertetett kísérleti eredményeknek megfelelően a vindolint minden esetben két órán keresztül reagáltattuk 5 ekvivalens **82**-ből előállított **83**-mal. A megvizsgált oldószeres kísérletek közül a nitrobenzolban 150 °C-on végzett reakciónak a legnagyobb a hozama, ám összességében mégis a nitrometán a legalkalmasabb oldószer a reakció megvalósítására, mivel – a nitrobenzollal szemben – egyszerű vákuumbepárlással eltávolítható a reakcióelegyről, ami nagyban megkönnyíti annak feldolgozását. A bannucin epimerek oldószeres előállítására tett kísérletek paramétereit a **4. táblázat** tartalmazza.

	Oldószer	Hőmérséklet (°C)	Termelés (%)	Megjegyzés
1	CH ₃ CN	81	0	termék csak nyomokban detektálható a VRK-lapon
2	Et ₃ N	90	0	-
3	CH ₃ NO ₂	100	29	-
4	DMSO	80	4	-
5	DMSO	100	5	az oldószer 100 °C felett bomlik, a reakcióelegy erősen feketedik, kellemetlen szagúvá válik
6	DMSO	120	10	
7	DMSO	150	18	
8	DMF	80	0	termék csak nyomokban detektálható a VRK-lapon
9	DMF	100	0	
10	DMF	120	0	
11	DMF	150	10	-
12	PhNO ₂	80	26	-
13	PhNO ₂	100	24	-
14	PhNO ₂	120	30	-
15	PhNO ₂	150	32	-
16	dioxán	101	0	-
17	CH ₃ CH ₂ NO ₂	114	18	-

4. táblázat

3.3. A bannucin és az 5'-epibannucin előállításának a mechanizmusa

A bannucin (**1**) és az 5'-epimerje (**5'-epi-1**) egymás mellett keletkeznek a vindolinnak ((-)-**2**) a **83**-mal történő reagáltatása során a jól ismert aromás elektrofil szubsztitúciós (S_EAr) mechanizmussal. A reakció első lépésében az 5-acetoxi-2-pirrolidon termikus heterolízist szenved, melyet a C-5-ös pozícióban kapcsolódó jó távozó csoport segít elő. (Ezt a megfontolást támasztja alá a bannucin epimerek hasonló, termikus úton történő előállítására tett kísérletünk a **82** 5-etoxi-2-pirrolidonból, amely reakció nem szolgáltatta a várt terméket.) Ezt követően a **IX/a** illetve **IX/b** határszerkezetekkel leírható N-aciliminiumion elektrofil támadást intéz a vindolin ((-)-**2**) C-10-es helyzetű centrumán, melynek során a **103** σ-komplex keletkezik. A **103**-ról a bázisként közreműködő acetátió leszakítja a C-10-es helyzetű protont, aminek eredményeképpen helyreáll az aromás rendszer, és eljutunk az **1** és az **5'-epi-1** közel 1:1 arányú keverékéhez. A reakció hajtóereje többek között az ecetsavnak a rearomatizációval járó keletkezése, mivel az alkalmazott hőmérsékleten (130 °C) távozik a reakcióelegyből, elősegítve ezzel a termékek keletkezését.



A reakció diasztereoselektivitására való tekintettel megjegyzendő, hogy mivel az intermedier *N*-acilimíniumion **IX/a** és **IX/b** határszerkezetei síkalkatúak, ezért az elektrofil támadás során mindkét enantiotóp oldalával közel egyenlő eséllyel közelíthet a bannucin A-gyűrűjéhez. Ám mivel a **(-)-2** királis molekula, melynek jelen reakciója során a képződő termékek diasztereomerek, joggal várható különbség a keletkező **1** illetve **5'-epi-1** mennyisége között. A két diasztereomer által alkotott termékelegyről készült NMR-spektrum alapján megállapítható volt, hogy abban az epimerek közel 6 : 4 arányban vannak jelen, amely épp a fenti megfontolást tükrözi. A viszonylag csekély diasztereomerfelesleg azzal magyarázható, hogy habár a vindolin királis molekula, a diasztereoselektivitást befolyásolni képes aszimmetriacentrumai a reakció C-10-es helyzetű központjától távol helyezkednek el, így a molekulában eleve meglévő aszimmetria nem okoz jelentős eltérést a **83** akirális szubsztrátokkal történő reagáltatása során nyert termékek izomerjeinek 1:1 arányához képest.

III. Kísérleti rész

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz alumínium hordozón lévő Merck gyártmányú Kieselgel 60 F₂₅₄ réteglapot használtam, a kifejlesztett kromatogramok foltjait UV-lámpa ($\lambda = 254 \text{ nm}$) alatt detektáltam.

A preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztásokhoz 20×20 cm-es üveglapra 2 mm vastagságú rétegben felvitt Merck gyártmányú Kieselgel 60 PF₂₅₄₊₃₆₆ típusú szilikagélt használtam. Az oszlopromatográfiás elválasztásokat Merck Geduran Si 60 adszorbenssel végeztem.

Az előállított vegyületek olvadáspontjait VEB Analytik Dresden gyártmányú, PHMK típusú olvadáspontmérő készülékkel üveglapok közé helyezett mintákkal határoztam meg. Az olvadáspontok nem korrigáltak.

Az optikai forgatóképesség-méréseket szobahőmérsékleten, PerkinElmer 241 típusú polariméteren végeztem. A minták forgatását a nátrium D-vonalán ($\lambda = 589,5 \text{ nm}$) mértem meg.

Az infravörös színeképek Bruker FT-IR berendezésen készültek. A minták kálium-bromid pasztillában vagy film formájában kerültek mérésre.

Az ¹H-NMR és a ¹³C-NMR spektrumok a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Laboratóriumában kerültek felvételre Varian INOVA 300, Varian INOVA 500 és Varian VNMRS-500 spektrométereken. Az előállított vegyületekről készült NMR-színeképekre azok gyári száma alapján hivatkozom.

A tömegspektrumok szintén a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Laboratóriumában készültek VG-Trio-2 és Finnigan MAT 95SQ típusú készüléken EI (electron impact), illetve FIB (focused ion beam) ionizációs módszerekkel. Az előállított vegyületekről készült tömegspektrumokra azok gyári száma alapján hivatkozom.

5-Etoxi-2-pirrolidon (82)

3,578 g (36,11 mmol) szukcinimidet erőteljes kevertetés mellett feloldunk 150 ml absz. etanolban, az oldatot 0 °C-ra hűtjük, majd 2,00 g (52,87 mmol) nátrium-borohidridet adunk hozzá. Az elegyet 4 órán át 0 °C-on kevertetjük, eközben 15 percenként 2-3 csepp 2 N etanolos sósav oldatot adunk hozzá. A reakcióidő leteltével az elegyhez 30 perc alatt, 0 °C-on 2 N sósavas etanolt csepegtetve a pH-ját 3-ra állítjuk, majd 45 percen keresztül 5 °C-on kevertetjük. Ezután az elegyet 5%-os etanolos kálium-hidroxid oldattal semlegesítjük (pH = 7), majd vákuumban szárazra pároljuk. A fehér szilárd maradékot 40 ml kloroformban felfuszpendáljuk, üvegszűrőn szűrjük, a kiszűrt szilárd anyagot 3-szor 10 ml kloroformmal mossuk. A szűrletet bepároljuk, a visszamaradó színtelen olajat 40 ml diklórmétánban oldjuk, majd 20 ml vízzel extraháljuk. A vizes fázist 3-szor 10 ml diklórmétánnal mossuk, a szerves fázisokat egyesítjük, majd bepároljuk. A kapott színtelen olajat 2 órán át hűtőszekrényben tároljuk, majd kapargatással kristályosítjuk.

Nyerhető: 2,61 g (56 %) fehér kristályos anyag

$R_f = 0,67$ (eluens: acetone)

Op.: 51-53 °C, (irodalmi op.: 48-53 °C [77]).

IR színekép: $\nu_{\max}$ (KBr): 3200, 2978, 1707, 1689, 1668, 1457, 1282, 1250, 1067, 986 cm^{-1}

NMR- és tömegspektrumok nyilvántartási számai a Richter Gedeon Nyrt.-ben:

^1H -NMR: v4h-7135

^{13}C -NMR: v4c-1899

MS: ic7521, ic7522

5-Acetoxi-2-pirrolidon (83)

100 mg (0,77 mmol) 5-etoxi-2-pirrolidont (82) feloldunk 3,5 ml ecetsavban, majd kalcium-kloridos cső alatt 24 órán át szobahőfokon kevertetjük. A reakcióidő leteltével az oldatról vízsugárvákuumban, 35-40 °C-os vízfürdőn lepároljuk az ecetsavat. A visszamaradó színtelen olajat azonnal felhasználjuk.

10-Brómvindolin (6)

404 mg (0,88 mmol) vindolint ((-)-2) feloldunk 11 ml acetonitrilben, az oldatot 0 °C-ra hűtjük, majd nitrogén alatt hozzáadunk 174 mg (0,97 mmol) N-brómszukcinimidet. Az

elegyet 45 percen keresztül 0 °C-on nitrogén alatt kevertetjük, a reakció lejátszódását vékonyrétegkromatográfiásan (eluens: diklórmétán : metanol = 20 : 1 arányú elegye, kiindulási anyag $R_f = 0,60$) ellenőrizzük. A kiindulási vindolin ((-)-**2**) eltűnése jelzi a reakció végét. Az oldatot bepároljuk, a maradékot 50 ml diklórmétánban oldjuk, 3-szor 15 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. A szárítószeret redős szűrőn kiszűrjük, majd az oldatot vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot kevés éterben szuszpendáljuk, visszafolyó hűtő alatt néhány percig forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A kristályokat üvegszűrőn szűrjük, kevés hideg éterrel mossuk, majd a szűrőn levegőátszívással szárítjuk.

Nyerhető: 347 mg (73 %) halványrózsaszín kristályos anyag

$R_f = 0,68$ (eluens: diklórmétán : metanol = 20 : 1)

Op.: 268-270 °C, (irodalmi op.: 270 °C [9]).

$[\alpha]_D^{25} = -44,2$ ($c = 1$; diklórmétánban), (irodalmi érték: $[\alpha]_D^{25} = -41,1$ ($c = 1,04$; diklórmétánban [10]).

IR színekép: $\nu_{\max}$ (KBr): 2966, 2945, 2867, 2821, 1735, 1723, 1602, 1586, 1496, 1469, 1431, 1400, 1375, 1245 cm^{-1}

NMR- és tömegspektrumok nyilvántartási számai a Richter Gedeon Nyrt.-ben:

^1H -NMR: v5h-3381

^{13}C -NMR: v5c-1729

MS: ic7523, ic7524, ic7525

10-Jódvindolin (7)

600 mg (1,32 mmol) vindolint ((-)-**2**) feloldunk 10 ml acetonitrilben, az oldatot 0 °C-ra hűtjük, majd nitrogén alatt hozzáadunk 326 mg (1,45 mmol) *N*-jódszukcinimidet. Az elegyet 90 percen keresztül 0 °C-on nitrogén alatt kevertetjük, a reakció lejátszódását vékonyrétegkromatográfiásan (eluens: diklórmétán : metanol = 20 : 1 arányú elegye, kiindulási anyag $R_f = 0,60$) ellenőrizzük. A kiindulási vindolin ((-)-**2**) eltűnése jelzi a reakció végét. A reakció végén fehér szuszpenziót kapunk. Az elegyet bepároljuk, a maradékot 60 ml diklórmétánban oldjuk, 3-szor 20 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. A szárítószeret redős szűrőn kiszűrjük, majd az oldatot vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot kevés éterben szuszpendáljuk, visszafolyó hűtő alatt néhány percig forraljuk, majd hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A kristályokat üvegszűrőn szűrjük, kevés hideg éterrel mossuk, majd a szűrőn levegőátszívással szárítjuk.

Nyerhető: 663 mg (86 %) sárgásbarna kristályos anyag

$R_f = 0,63$ (eluens: diklórmétán : metanol = 20 : 1)

Op.: 234-236 °C, (irodalmi op.: 233 °C [15]).

$[\alpha]_D^{25} = -50,7$ ($c = 1,008$; diklórmétánban)

IR színekép: $\nu_{\max}$ (KBr): 2964, 2943, 2870, 2819, 1735, 1724, 1598, 1582, 1492, 1467, 1430, 1397, 1374, 1244 cm^{-1}

NMR- és tömegspektrumok nyilvántartási számai a Richter Gedeon Nyrt.-ben:

^1H -NMR: v5h-3382

^{13}C -NMR: v5c-1730

MS: ic7526, ic7527, ic7528

Bannucin epimerelegy (1 és 5'-*epi*-1)

a) módszer: oldószer nélkül

300 mg (2,32 mmol) 5-etoxi-2-pirrolidonból (**82**) frissen készített 5-acetoxi-2-pirrolidonhoz (**83**) hozzáadunk 212 mg (0,46 mmol) vindolint, majd az olajos állagú elegyet kalcium-kloridos cső alatt 130 °C-on 2 órán át kevertetjük. A reakcióidő leteltével sötétbarna olajat kapunk, amely szobahőfokra hűlve üveges amorf anyaggá szilárdul meg. A kapott szilárd anyagot kevés diklórmétánban oldjuk, az oldatot telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó sárgásbarna olajat oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: acetone). Visszanyerhető 11 mg (5 %) kiindulási anyag ((-)-**2**). A termék epimerjei az oszlopkromatográfia során nem válnak el egymástól, frakcióikat egyesítve kezeljük, vákuumban bepároljuk. A kapott amorf anyagban a termék epimerjei körülbelül **5'-*epi*-1** : **1** = 6 : 4 arányban vannak jelen. A terméket éterben eldörzsölve kristályosítjuk.

Nyerhető: 158 mg (63 %) piszkosfehér kristályos anyag

$R_f = 0,68$ (**1**) és $0,63$ (**5'-*epi*-1**) (eluens: diklórmétán : metanol = 10 : 1)

Op.: 151-153 °C, (irodalmi op.: 152-154 °C [2]).

$[\alpha]_D^{25} = -52,3$ ($c = 0,26$; kloroformban), (irodalmi érték: $[\alpha]_D^{25} = -33$ ($c = 0,26$; kloroformban [2])).

IR színekép: $\nu_{\max}$ (KBr): 3573, 3311, 3028, 2965, 2946, 2877, 1740, 1694, 1612, 1599, 1500, 1465, 1431, 1374, 1242, 1047 cm^{-1}

NMR- és tömegspektrumok nyilvántartási számai a Richter Gedeon Nyrt.-ben:

¹H-NMR: v5h-3384; v8h-2142

¹³C-NMR: v8c-912

MS: ic7529, ic7530, ic7531

b) módszer: oldószerben

100 mg (0,77 mmol) 5-etoxi-2-pirrolidonból **(82)** frissen készített 5-acetoxi-2-pirrolidont **(83)** feloldunk 5 ml vízmentes nitrometánban, hozzáadunk 70,7 mg (0,15 mmol) vindolint, majd az elegyet kalcium-kloridos csővel ellátott visszafolyó hűtő alatt két órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a bepárlási maradékot kevés diklórmétánban oldjuk, az oldatot telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd vákuumban bepároljuk. A visszamaradó sárgásbarna olajat preparatív vékonyrétegekromatográfián tisztítjuk (eluens: diklórmétán : metanol = 10 : 1). A termék foltját lekaparjuk, a szilikagélről az anyagot acetonnal eluáljuk, majd a kapott oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. Az így nyert habot éterrel eldörzsölve kristályosítjuk.

Nyerhető: 24 mg (29 %) piszkosfehér kristályos anyag

A termék minden vizsgált tulajdonságában megegyezett az *a) módszernél* leírttal.

Bannucin (1) és 5'-epibannucin (5'-epi-1)

158 mg bannucin epimerelegyet kevés diklórmétánban feloldunk, az oldatot két egyenlő részre osztjuk, majd két darab preparatív réteglapon kromatografáljuk diklórmétán : metanol = 10 : 1 összetételű eluensben. A két epimer foltja középen egybeolvad, így az UV-aktív sávot középen elfelezzük, majd a két lapról lekapart főlő és alsó frakciókat külön-külön egyesítjük, majd a szilikagélről acetonnal eluáljuk. A szűrlet bepárlása során nyert anyagok ekkor még keverékek, így az alsó, illetve a főlő frakciók újabb preparatív réteglapon történő tisztítása szükséges. A kromatográfiás elválasztást, majd a lekapart frakciók izolálását addig folytatjuk, amíg egységes, tiszta epimerekhez jutunk (3-4 egymást követő kromatográfiás elválasztás). A tiszta anyagokat kevés éterrel eldörzsölve kristályosítjuk.

Nyerhető:

Bannucin (1)

40 mg (25 % – a kiindulási epimerelegyre vonatkoztatva) fehér kristályos anyag

R_f = 0,68 (eluens: diklórmétán : metanol = 10 : 1)

Op.: 284-286 °C

[α]_D²⁵ = -12,3 (c = 0,26; kloroformban)

IR színekép: ν_{max} (KBr): 3315, 2945, 2876, 2834, 1735, 1710, 1612, 1599, 1497, 1466, 1448, 1430, 1377, 1342, 1259, 1243, 1224, 1047, 813, 759 cm⁻¹

NMR- és tömegspektrumok nyilvántartási számai a Richter Gedeon Nyrt.-ben:

¹H-NMR: v8h-2539

¹³C-NMR: v8c-1115

MS: ic9425, ic9426

¹H NMR (800 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H₃-18); 0.93 (m, 1H, H_x-19); 1.45 (m, 1H, H_y-19); 1.67 (m, 1H, H_x-4'); 1.94 (s, 3H, H-C(17)OCOCH₃); 2.16 (m, 2H, H₂-3'); 2.21 (m, 2H, H₂-6); 2.36 (m, 1H, H_y-4'); 2.56 (ca.q, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_α-5); 2.60 (s, 3H, H₃-1); 2.66 (s, 1H, H-21); 2.82 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H_α-3); 3.29 (td, *J* = 9.0, 4.1 Hz, 1H, H_β-5); 3.43 (dd, *J* = 16.6, 4.9 Hz, 1H, H_β-3); 3.53 (s, 1H, H-2); 3.66 (s, 3H, H₃-C(16)COOCH₃); 3.78 (s, 3H, H₃-C(11)OCH₃); 4.80 (dd, *J* = 7.7, 5.8 Hz, 1H, H-5'); 5.09 (dt, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H, H-15); 5.19 (s, 1H, H-17); 5.82 (ddd, *J* = 10.1, 4.9, 1.7 Hz, 1H, H-14); 6.33 (s, 1H, H-12); 6.97 (s, 1H, H-9); 7.70 (s, 1H, H-1'); 8.78 (s, 1H, H-C(16)OH).

¹³C NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.6 (C-18); 20.7 (C-C(17)OCOCH₃); 29.1 (C-4'); 30.0 (C-3'); 30.6 (C-19); 38.6 (C-1); 42.5 (C-20); 43.7 (C-6); 50.5 (C-3); 51.2 (C-5); 51.5 (C-5'); 51.7 (C-C(16)COOCH₃); 52.3 (C-7); 55.6 (C-C(11)OCH₃); 66.1 (C-21); 75.9 (C-17); 78.7 (C-16); 82.9 (C-2); 93.7 (C-12); 119.7 (C-9); 122.1 (C-10); 124.28 (C-8); 124.31 (C-14); 130.0 (C-15); 152.5 (C-13); 157.3 (C-11); 170.0 (C-C(17)OCOCH₃); 171.6 (C-C(16)COOCH₃); 177.1 (C-2').

5'-Epibannucin (**5'-*epi*-1**)

75 mg (47 % – a kiindulási epimerelegyre vonatkoztatva) fehér kristályos anyag

R_f = 0,63 (eluens: diklórmétán : metanol = 10 : 1)

Op.: 191-193 °C

[α]_D²⁵ = -72,3 (c = 0,26; kloroformban)

IR színekép: ν_{max} (KBr): 3573, 3321, 2960, 2877, 1741, 1694, 1615, 1600, 1500, 1466, 1433, 1373, 1241, 1047, 740 cm⁻¹

NMR- és tömegspektrumok nyilvántartási számai a Richter Gedeon Nyrt.-ben:

¹H-NMR: v8h-2538

¹³C-NMR: v8c-1114

MS: ic9421, ic9422, ic9423, ic9424

¹H NMR (800 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H₃-18); 0.87 (m, 1H, H_x-19); 1.46 (m, 1H, H_y-19); 1.57 (m, 1H, H_x-4'); 1.93 (s, 3H, H-C(17)OCOCH₃); 2.10 (m, 1H, H_x-3'); 2.16 (m, 1H, H_y-3'); 2.21 (m, 2H, H₂-6); 2.37 (m, 1H, H_y-4'); 2.60 (s, 3H, H₃-1); 2.60 (m, 1H, H_α-5); 2.70 (s, 1H, H-21); 2.88 (dt, *J* = 16.4, 2.1 Hz, 1H, H_α-3); 3.29 (td, *J* = 9.1, 4.3 Hz, 1H, H_β-5); 3.40 (ddd, *J* = 16.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H, H_β-3); 3.54 (s, 1H, H-2); 3.65 (s, 3H, H₃-C(16)COOCH₃); 3.78 (s, 3H, H₃-C(11)OCH₃); 4.82 (dd, *J* = 7.5, 6.0 Hz, 1H, H-5'); 5.09 (dt, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 1H, H-15); 5.16 (s, 1H, H-17); 5.82 (ddd, *J* = 10.1, 4.9, 1.7 Hz, 1H, H-14); 6.33 (s, 1H, H-12); 6.98 (s, 1H, H-9); 7.78 (s, 1H, H-1'); 8.89 (s, 1H, H-C(16)OH).

¹³C NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.4 (C-18); 20.7 (C-C(17)OCOCH₃); 29.9 (C-4'); 30.0 (C-3'); 30.4 (C-19); 38.6 (C-1); 42.4 (C-20); 43.4 (C-6); 50.3 (C-3); 50.9 (C-5); 51.1 (C-5'); 51.7 (C-C(16)COOCH₃); 52.4 (C-7); 55.6 (C-C(11)OCH₃); 65.8 (C-21); 75.9 (C-17); 78.7 (C-16); 82.9 (C-2); 93.7 (C-12); 119.5 (C-9); 122.0 (C-10); 124.1 (C-8); 124.6 (C-14); 129.8 (C-15); 152.4 (C-13); 157.2 (C-11); 170.1 (C-C(17)OCOCH₃); 171.6 (C-C(16)COOCH₃); 177.0 (C-2').

10-Formilvindolin (10)

70 µl dimetilformamid és 1 ml diklórmétán elegyét 0 °C-ra hűtjük, majd hozzáadunk 61 µl foszforilkloridot. Az elegyet 0 °C-on kevertetjük 45 percig, majd cseppenként hozzáadjuk 100 mg vindolint (0,22 mmol) 1 ml diklórmétánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 5 órán át kevertetjük, majd kevés jeges vízre öntjük, 20%-os nátrium-karbonát oldattal semlegesítjük, majd 3-szor 10 ml diklórmétánnak extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot kevés etil-acetáttal eldörzsölve kristályosítjuk, szűrjük, majd a szűrőn levegőátszívással szárítjuk.

Nyerhető: 93 mg (88 %) fehér kristályos anyag

R_f = 0,53 (eluens: diklórmétán : metanol = 20 : 1)

Op.: 249-251 °C, (irodalmi op.: 246-247 °C [11]).

$[\alpha]_D^{25} = -74,3$ ($c = 1$; kloroformban), (irodalmi érték: $[\alpha]_D^{25} = -68,2$ ($c = 1$; kloroformban) **[11]**).

IR színekép: $\nu_{\max}$ (KBr): 3433, 2970, 2950, 2879, 2845, 1736, 1658, 1609, 1509, 1476, 1434, 1375, 1243, 1150, 1089, 1044, 817 cm^{-1}

NMR- és tömegspektrumok nyilvántartási számai a Richter Gedeon Nyrt.-ben:

^1H -NMR: v8h-3059

^{13}C -NMR: v8c-1404

MS: ft8361, ft8362, ft8363, ft8364

1-Terc-butoxikarbonil-3-pirrolin-2-on (100)

10,4 ml (10,06 g; 0,15 mol) frissen desztillált pirrolhoz hozzáadunk 3,0 g (15,20 mmol) bárium-karbonátot, 900 ml vizet és 22 ml 30 %-os hidrogén-peroxid oldatot. A reakcióelegyet 4 órán keresztül visszafolyó hűtő alatt forraljuk, majd a feleslegben lévő hidrogén-peroxid megsemmisítése céljából ólom-dioxidot adagolunk az elegyhez kis adagokban a habzás megszűnéséig. A forró elegyet redős szűrőn szűrjük, a vizes oldatot vákuumban bepároljuk. A visszamaradó vörösesbarna olajat 10 percen keresztül 20 ml dioxánnal kevertetjük, majd a kapott szuszpenziót redős szűrőn szűrjük. A kiszűrt anyagot 20 ml dioxánban szuszpendáljuk, 10 percig kevertetjük, majd ismét szűrjük. A maradékkal ezt az eljárást még egyszer megismételjük. Az egyesített dioxános fázisokat csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a barna olajos maradékot (nyers **101**) oszlopkromatográfiásan tisztítjuk acetone eluenssel. A **101** egyesített frakcióinak bepárlása után 3,76 g barna olajat kapunk. Az olajos anyagot 40 ml acetonitrilben oldjuk, hozzáadunk 10,0 g (45,82 mmol) di-*terc*-butil-dikarbonátot és 276 mg (2,3 mmol) 4-dimetilaminopiridint, majd az elegyet két órán keresztül szobahőfokon kevertetjük. A reakcióidő leteltével az elegyről csökkentett nyomáson lepároljuk az oldószert, majd a visszamaradó fekete olajat 30 ml etil-acetátban oldjuk, 3-4 g szilikagél szuszpendálunk benne, majd redős szűrőn szűrjük. A szűrt oldatot vákuumban bepároljuk, majd a kapott fekete olajat oszlopkromatográfiásan hexán : etil-acetát = 1 : 1 összetételű eluenssel tisztítjuk. A tiszta termék frakcióit egyesítjük, csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott színtelen olajat hűtőszekrénybe téve kristályosodni hagyjuk.

Nyerhető: 5,091 g (27 % – a kiindulási pirrolra vonatkoztatva) fehér kristályos anyag

$R_f = 0,39$ (eluens: hexán : etil-acetát = 1 : 1)

Op.: 69-70 °C, (irodalmi op.: 67-68 °C **[75]**).

IR színekép: $\nu_{\max}$ (KBr): 3440, 3092, 3002, 2979, 2930, 1768, 1687, 1599, 1476, 1443, 1369, 1359, 1301, 1259, 1204, 1164, 1102, 1053, 974, 846, 815, 786, 703 cm^{-1}

NMR- és tömegspektrumok nyilvántartási számai a Richter Gedeon Nyrt.-ben:

^1H -NMR: v4h-8571

^{13}C -NMR: v4c-2058

MS: ft10135, ft10136

1-Terc-butoxikarbonil-2-[(triizopropilszilil)oxi]pirrol (102)

100 mg (0,55 mmol) 1-terc-butoxikarbonil-3-pirrolin-2-on (**100**) 2 ml diklórmétánnal készített oldatához hozzáadunk 190 μl (176 mg, 1,64 mmol) 2,6-lutidint, és 150 μl (171 mg, 0,56 mmol) triizopropilszilil-trifluormetánszulfonátot, majd az oldatot két órán keresztül szobahőfokon kevertetjük. A reakció lejátszódását vékonyrétegekromatográfiásan (eluens: hexán : etil-acetát = 10 : 1 arányú elegye, kiindulási anyag $R_f = 0,03$) ellenőrizzük. A kiindulási 1-terc-butoxikarbonil-3-pirrolin-2-on (**100**) eltűnése jelzi a reakció végét. A reakcióelegyhez 2 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldatot adunk, majd a kétfázisú elegyhez erőteljes kevertetés mellett hozzáadunk 5 ml étert. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 3-szor 5 ml éterrel mossuk, az egyesített éteres fázisokat magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan hexán : etil-acetát = 10 : 1 összetételű eluenssel tisztítjuk. A termék frakcióit egyesítjük, majd vákuumban bepároljuk.

Nyerhető: 58 mg (31 %) színtelen olaj

$R_f = 0,77$ (eluens: hexán : etil-acetát = 10 : 1)

IR színekép: $\nu_{\max}$ (film): 2944, 2867, 1755, 1733, 1584, 1514, 1463, 1404, 1369, 1318, 1255, 1180, 1130, 1062, 1025, 998, 882, 843, 775, 691, 656 cm^{-1}

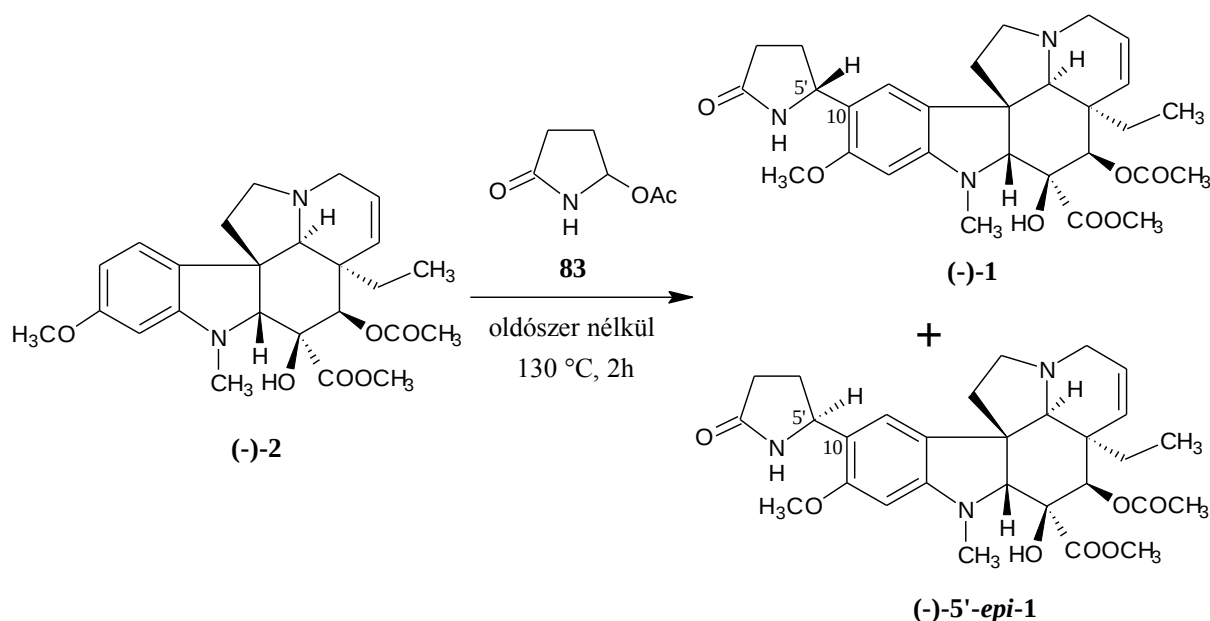
NMR-spektrumok nyilvántartási számai a Richter Gedeon Nyrt.-ben:

^1H -NMR: v5h-5623

^{13}C -NMR: v5c-2461

Összefoglalás

A BME Szerves Kémia Tanszékén (ma: Szerves Kémia és Technológia Tanszék) működő Alkaloidkémiai Kutatócsoportban évtizedek óta foglalkoznak aszpidoszpermánvázas alkaloidok és rokonvegyületeik szintézisével. Ezen kutatási területhez kapcsolódik a TDK dolgozatom témája, a bannucin nevű alkaloid ((-)-**1**) első szintézisének a kidolgozása. A természetben előforduló molekulában a vindolin C-10-es helyzetéhez 2-pirrolidon egység kapcsolódik. Munkánk során megvalósítottuk a nevezett alkaloid (-)-vindolinból ((-)-**2**) kiinduló egyszerű, egy lépésben történő előállítását. Reagensként a **83** α -amidokarbinol funkciót tartalmazó vegyületet választottuk, melyből az *in situ* keletkező gyűrűs *N*-aciliminiumionon keresztül lejátszódó aromás elektrofil szubsztitúció során jó termeléssel jutottunk el a célként megjelölt alkaloidhoz ((-)-**1**) és az 5'-epimerjéhez ((-)-**5'-epi-1**).



A kapott epimerkeverék komponenseit kromatográfias módszerrel választottunk el egymástól. Az epimerek C-5'-helyzetű aszimmetriacentrumának az abszolút konfigurációját egykristály-röntgendiffrakciós mérések alapján állapítottuk meg. A tiszta diasztereomerek mért optikai forgatásának értékei alapján cáfoltuk az alkaloid izolálásáról beszámoló szerzők (**Atta-ur-Rahman** és munkatársai) eredményét, miszerint az általuk a *Catharanthus roseus*ból nyert anyag egykomponensű, epimertiszta bannucin ((-)-**1**). Vizsgáltuk továbbá a célvegyület különféle oldószerekben történő előállításának a lehetőségeit, és megállapítottuk, hogy azok az oldószermentes reakciónál alacsonyabb hozammal szolgáltatták a célterméket. Megkíséreltük a bannucinak ((-)-**1**) a (-)-vindolinból ((-)-**2**) kiinduló, más szintézisutakon történő előállítását is, ám ezen kísérletek során nem sikerült eljutnunk a célvegyülethez.

Irodalomjegyzék

- [1] J. Le Men, W. I. Taylor; *Experientia* **21**, 508-510 (1965)
- [2] Atta-ur-Rahman, I. Ali, M. I. Chaudhary; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1986**, 923-926
- [3] J. Aslam, S. H. Khan, Z. H. Siddiqui, Z. Fatima, M. Maqsood, M. A. Bhat, S. A. Nasim, A. Ilah, I. Z. Ahmad, S. A. Khan, A. Mujib, M. P. Sharma; *Pharmacie Globale (IJCP)* **1**(4), 1-16 (2010)
- [4] M. M. Gupta, D. V. Singh, A. K. Tripathi, R. Pandey, R. K. Verma, S. Singh, A. K. Shasany, S. P. S. Khanuja; *Journal of Chromatographic Science* **43**, 450-453 (2005)
- [5] R. L. Noble, C. T. Beer, J. H. Cutts; *Annals of the New York Academy of Sciences* **76**, 882-894 (1958)
- [6] C. G. Palmer, D. Livengood, A. K. Warren, P. J. Simpson, I. S. Johnson; *Experimental Cell Research* **20**, 198-201 (1960)
- [7] R. J. Owellen, C. A. Hartke, R. M. Dickerson, F. O. Hains; *Cancer Research* **36**, 1499-1502 (1976)
- [8] V. N. Kamat, J. de Sa, A. Vaz, F. Fernandes, S. S. Bhatnagar; *Indian Journal of Medical Research* **46**, 588-597 (1958)
- [9] P. D. Johnson, J-H. Sohn, V. H. Rawal; *Journal of Organic Chemistry* **71**(20), 7899-7902 (2006)
- [10] Á. Gorka-Kereskényi, L. Szabó, L. Hazai, M. Lengyel, Cs. Szántay Jr., Zs. Sánta, Gy. Kalas, Cs. Szántay; *Heterocycles* **71**(7), 1553-1563 (2007)
- [11] M. Gorman, J. Sweeny; *International Symposium on the Chemistry of Natural Products* **1964**, 99-100
- [12] H. Ishikawa, D. A. Colby, D. L. Boger; *Journal of the American Chemical Society* **130**(2), 420-421 (2008)
- [13] S. Takano, S. Hatakeyama, K. Ogasawara; *Heterocycles* **6**, 1311-1317 (1977)
- [14] K. Honty, Cs. Szántay Jr., P. Kolonits, Á. Demeter, Cs. Szántay; *Tetrahedron* **49**(45), 10421-10426 (1993)
- [15] M. Fekete, P. Kolonits, L. Novák; *Heterocycles* **65**(1), 165-171 (2005)
- [16] A. R. Battersby, A. R. Burnett, P. G. Parsons; *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1969**, 1187-1192
- [17] A. I. Scott, A. A. Qureshi; *Tetrahedron* **30**, 2993-3002 (1974)
- [18] A. I. Scott, C. C. Wei; *Tetrahedron* **30**, 3003-3011 (1974)

- [19] A. I. Scott, P. C. Cherry, C. C. Wei; *Tetrahedron* **30**, 3013-3019 (1974)
- [20] B. St-Pierre, V. De Luca; *Plant Physiology* **109**, 131-139 (1995)
- [21] W. Fahn, E. Laussermair, B. Deus-Neumann, J. Stöckigt; *Plant Cell Reports* **4**, 337-340 (1985)
- [22] V. De Luca, J. Balsevich, R. T. Tyler, U. Eilert, B. D. Panchuk, W. G. W. Kurz; *Journal of Plant Physiology* **125**, 147-156 (1986)
- [23] V. De Luca, A. J. Cutler; *Plant Physiology* **85**, 1099-1102 (1987)
- [24] E. De Carolis, F. Chan, J. Balsevich, V. De Luca; *Plant Physiology* **94**, 1323-1329 (1990)
- [25] E. De Carolis, V. De Luca; *Journal of Biological Chemistry* **268**, 5504-5511 (1993)
- [26] F. A. Vazquez-Flota, V. De Luca; *Plant Physiology* **117**, 1351-1361 (1998)
- [27] W. Fahn, H. Gundlach, B. Deus-Neumann, J. Stöckigt; *Plant Cell Reports* **4**, 333-336 (1985)
- [28] M. Ando, G. Büchi, T. Ohnuma, *Journal of the American Chemical Society* **97**, 6880 (1975)
- [29] J. P. Kutney, U. Bunzli-Trepp, K. K. Chan, J. P. de Souza, Y. Fujise, T. Honda, J. Katsube, F. K. Klein, A. Leutwiler, S. Morehead, M. Rohr, B. R. Worth *Journal of the American Chemical Society* **100**, 4220 (1978)
- [30] R. Z. Andriamialisoa; N. Langlois, Y. Langlois; *Journal of Organic Chemistry* **50**, 961 (1985)
- [31] P. L. Feldman, H. Rapoport; *Journal of the American Chemical Society* **109**, 1603 (1987)
- [32] M. E. Kuehne, D. E. Podhorez; T. Mulamba, W. G. Bornmann; *Journal of Organic Chemistry* **52**, 347 (1987)
- [33] S. Kobayashi, T. Ueda, T. Fukuyama; *Synlett* **2000**, 883-886
- [34] Y. Choi, H. Ishikawa, J. Velcicky, G. I. Elliott, M. M. Miller, D. L. Boger; *Organic letters* **7**(20), 4539-4542 (2005)
- [35] M. Kuhnt, A. Pröbstle, H. Rimpler, R. Bauer, M. Heinrich; *Planta Medica* **61**(3), 227-232 (1995)
- [36] K. Takatori, S. Nakano, S. Nagata, K. Okumura, I. Hirono, M. Shimizu; *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **20**, 1087 (1972)
- [37] H. Achenbach, G. Benirschke; *Phytochemistry (Elsevier)* **45**(1), 149-158 (1997)
- [38] J. Tanaka, T. Higa; *Tetrahedron Letters* **37**(31), 5535-5538 (1996)

- [39] T. Iwagawa, M. Kaneko, H. Okamura, M. Nakatani, R. W. M. van Soest; *Journal of Natural Products* **61**, 1310-1312 (1998)
- [40] D. Beke; *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1**, 167-188 (1963)
- [41] Gy. Kalaus, N. Malkieh, M. Kajtár-Peredy, J. Brlik, L. Szabó, Cs. Szántay; *Heterocycles* **27**(5), 1179-1190 (1988)
- [42] S. Takano, M. Yonaga, M. Morimoto, K. Ogasawara; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1985**, 305-309
- [43] W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar; *Tetrahedron* **56**, 3817-3856 (2000)
- [44] E. Toja, C. Gorini, C. Zirotti, F. Barzaghi, G. Galliani; *European Journal of Medicinal Chemistry* **26**(4), 403-413 (1991)
- [45] E. Toja, C. Gorini, C. Zirotti, F. Barzaghi, G. Galliani; *European Journal of Medicinal Chemistry* **26**(4), 415-422 (1991)
- [46] O. E. Edwards, A. M. Greaves, W-W. Sy; *Canadian Journal of Chemistry* **66**, 1163-1172 (1988)
- [47] T. Nagasaka, M. Abe, N. Ozawa, Y. Kosugi, F. Hamaguchi; *Heterocycles* **20**(6), 985-990 (1983)
- [48] R. B. Othman, R. Affani, M.-J. Tranchant, S. Antoniotti, V. Dalla, E. Duñach; *Angewandte Chemie, International Edition* **49**(4), 776-780 (2010)
- [49] E. A. Peterson, E. N. Jacobsen; *Angewandte Chemie, International Edition* **48**(34), 6328-6331 (2009)
- [50] R. A. Pili, L. G. Robbello; *Synlett* **2005**(15), 2297-2300
- [51] Y. Zhang, D. J. DeSchepper, T. M. Gilbert, K. K. S. Sai, D. A. Klumpp; *Chemical Communications* **39**, 4032-4034 (2007)
- [52] A. P. Craven, H. J. Dyke, E. J. Thomas; *Tetrahedron* **45**(8), 2417-2430 (1989)
- [53] N. Miyaoura, A. Suzuki; *Chemical Reviews* **95**(7), 2457-2483 (1995)
- [54] A. Suzuki; *Journal of Organometallic Chemistry* **576**, 147-168 (1999)
- [55] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky; *Angewandte Chemie, International Edition* **40**, 4544-4568 (2001)
- [56] Henri Doucet; *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 2013-2030
- [57] C. Baillie, L. Zhang, J. Xiao; *Journal of Organic Chemistry* **69**(22), 7779-7782 (2004)
- [58] C. M. So, C. P. Lau, F. Y. Kwong; *Organic Letters* **9**(15), 2795-2798 (2007)
- [59] A. Husain, M. Akhter, A. Ahmad, M. Mujeeb; *Journal of the Chilean Chemical Society* **55**(1), 74-77 (2010)
- [60] H. Stetter, H. Kuhlmann; *Chemische Berichte* **109**(8), 2890-2896 (1976)

- [61] H. Stetter, W. Basse, J. Nienhaus; *Chemische Berichte* **113**(2), 690-698 (1980)
- [62] F. Yu, R. Zhang, C. Xie, S. Yu; *Tetrahedron* **66**, 9145-9150 (2010)
- [63] N. Iwai, K. Nakayama, J. Oku, T. Kitazume; *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **21**(10), 2812-2815 (2011)
- [64] S. Anjaiah, S. Chandrasekhar, R. Grée; *Advanced Synthesis and Catalysis* **346**(11), 1329-1334 (2004)
- [65] L. Novák, G. Baán, J. Marosfalvi, Cs. Szántay; *Chemische Berichte* **113**(9), 2939-2949 (1980)
- [66] J. Fahy, V. T. du Boullay, D. C. H. Bigg; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **12**(3), 505-507 (2002)
- [67] S. Jagannathan, T. P. Forsyth, C. A. Kettner; *Journal of Organic Chemistry* **66**(19), 6375-6380 (2001)
- [68] M. E. Jung, V. C. Truc; *Tetrahedron Letters* **29**(47), 6059-6062 (1988)
- [69] J. H. Rigby, G. Chouraqui; *Synlett* **2005**(16), 2501-2503
- [70] S. F. Martin, S. K. Bur; *Tetrahedron Letters* **38**(44), 7641-7644 (1997)
- [71] S. Liras, J. E. Davoren, J. Bordner; *Organic Letters* **3**(5), 703-706 (2001)
- [72] S. F. Martin, K. J. Barr, D. W. Smith, S. K. Bur; *Journal of the American Chemical Society* **121**(30), 6990-6997 (1999)
- [73] S. F. Martin, S. K. Bur; *Tetrahedron* **55**, 8905-8914 (1999)
- [74] G. Vassilikogiannakis, M. Stratakis; *Angewandte Chemie, International Edition* **42**(44), 5465-5468 (2003)
- [75] C. Curti, B. Ranieri, L. Battistini, G. Rassu, V. Zambrano, G. Pelosi, G. Casiraghi, F. Zanardi; *Advanced Synthesis and Catalysis* **352**, 2011-2022 (2010)
- [76] D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke; *Journal of the American Chemical Society* **131**(20), 6961-6963 (2009)
- [77] J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp; *Tetrahedron* **31**, 1437-1441 (1975)