



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

**KÍSÉRLETEK A VINKADIFFORMIN ENANTIOSZELEKTÍV
FELÉPÍTÉSÉRE**

Diplomamunka

Készítette: **Farkas Tamás**

Témavezető: **Dr. Kalaus György**

Készült a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémia és Technológia Tanszékén

2014

Köszönetem fejezem ki Dr. Kalaus György professor emeritusnak és Bana Péter gyógyszervegyész-mérnöknek a téma kiválasztásáért, valamint a hathatós szakmai támogatásért, mellyel egész munkámat végigkísérték.

Köszönettel tartozom Dr. Sánta Zsuzsannának az NMR színeképek felvételéért és szakszerű értékeléséért, továbbá Szabó Évának az infravörös színeképek készítéséért.

Végül köszönet illeti Czinege Györgyné technikust és a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék Ch épület II. emeleti 210 laboratóriumának minden dolgozóját kedvességükért és a munkámhoz nyújtott segítségükért.

Tartalomjegyzék

Bevezetés	4
I. Irodalmi rész	6
I.1. Az aszpidoszpermánváz szerkezete és számozása	6
I.2. A vinkadiformin sztereokémiája	7
I.3. Racém vinkadiformint eredményező szintézisstratégiák	8
I.4. Enantioszelektív vinkadiformin-szintézisek	15
II. Elvi rész	19
II.1. Az optikailag aktív aszpidoszpermánvázhoz vezető szintézisút megtervezése	19
II.2. A királis segédpartner beépítésének a lehetőségei	20
II.3. A segédpartner beépítésére alkalmas intermedier kiválasztása	21
II.4. A királis segédpartnerek kiválasztása	23
II.5. A királis segédpartner beépítése átészteresítéssel	24
II.6. A királis segédpartner beépítése karbonsavval történő észteresítéssel	25
II.7. Hidroximetilezési kísérletek	28
II.8. A kulcsintermedierek kialakítása	31
II.9. A kulcslépés vizsgálata, az eredmények értékelése	32
III. Kísérleti rész	40
Összefoglalás	51
Irodalomjegyzék	52

Bevezetés

Az alkaloidok, a különböző növényi eredetű készítmények formájában már az ókorban is kiemelkedő szerepet töltek be az emberiség életében, szerepük a gyógyászatban napjainkban is jelentős. Az alkaloidok variábilis, sok képviselőt felvonultató családját alkotják az indolvázis alkaloidok. Számos képviselőjüket és származékukat alkalmazzák napjainkban is gyógyszerhatóanyagként. Ilyen gyógyszerhatóanyag például a vinkamin, az alkaloidszerű vinpocetin, vagy például az aszpidoszpermánvázis tartalmazó vinblasztin is.

A gyógyszeripari jelentőségük miatt nagy érdeklődés veszi körül az indol-alkaloidokat. Mivel a természetes forrásokból csak korlátozott mennyiség nyerhető, a felmerülő igények kielégítésére szükségessé vált a vegyületek szintetikus vagy félszintetikus előállítása. Gyógyszeripari jelentőségük mellett nagy kihívást jelentő szerkezeti komplexitásuk miatt napjainkig is számos, világszerte elismert kutatócsoport foglalkozik az említett vegyületek szintézisével. Az előállítás során a gyógyszerhatóanyagok esetében fontos szerepet játszik a sztereoszelektivitás, hiszen a különböző diasztereomerek, illetve enantiomerek különböző hatást fejthetnek ki az emberi szervezetben.

Az indolalkaloidok családján belül jelentős csoportot alkotnak az aszpidoszpermánvázis alkaloidok. Szintézisükkel évtizedek óta foglalkoznak, számos enantioszelektív megoldás is született a felépítésükre.

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia Tanszékén működő Alkaloidkémiai Kutatócsoportban az 1990-es évek eleje óta foglalkoznak az aszpidoszpermán- és a pseudoaszpidoszpermánvázis alkaloidok előállításával. Konvergens szintézisük szubsztrátjaként olyan triptamin-származékot alkalmaznak, mely megfelelően választott aldehidekkel vagy aldehid-ekvivalensekkel reagáltatva az említett alkaloidcsalád képviselőit szolgáltatja. Célul tűztük ki az eredeti, racém szintézissor módosítását úgy, hogy az királis legyen. Munkánk során a szintézissor megfelelő molekuláinak a módosítására több módszert fejlesztettünk, illetve kidolgoztuk a nevezett vegyületcsaládhoz vezető szintézissor kulcslépése diasztereoszelektivitásának a vizsgálatára alkalmas módszert, melynek felhasználását a jövőben széleskörűen kívánjuk alkalmazni a szintézissor finomhangolásában. Modellvegyületként, a szerkezeti egyszerűsége miatt a vinkadiformint választottuk.

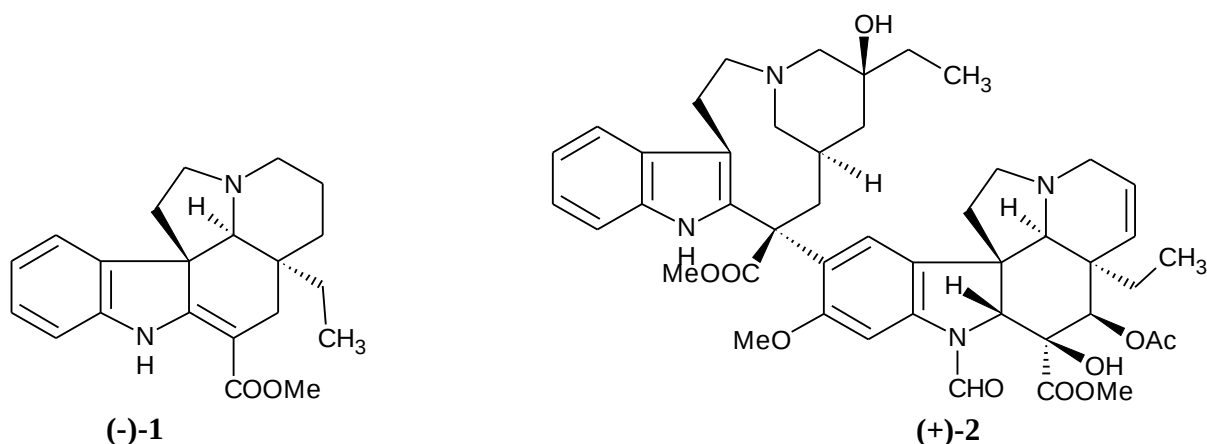
Dolgozatom a szokásos módon három részből épül fel. Az irodalmi részben a szintetikus munkám alapjául szolgáló legjelentősebb eredményeket mutatom be, az elvi részben a

szintézis megtervezésének főbb lépéseit, és saját munkámat ismertetem, míg dolgozatom harmadik részében a végzett kísérleteimet pontosan, receptszerűen mutatom be.

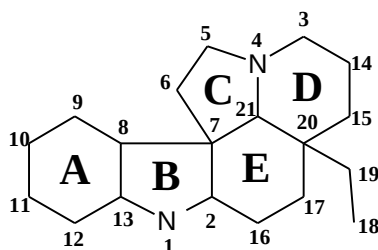
I. Irodalmi rész

I.1. Az aszpidoszpermánváz szerkezete és számozása

Az aszpidoszpermánváz alkaloidokat napjainkban nagy érdeklődés veszi körül. Kiemelt helyüket az indolváz alkaloidok családján belül mi sem támasztja alá jobban, mint az a tény, hogy az elmúlt évtizedekben több száz képviselőjüket izolálták, és számosak a totálszintézisét megvalósították.



Az aszpidoszpermánváz alkaloidok egyik legegyszerűbb képviselője a vinkadiformin (**1**)¹, de a bonyolultabb szerkezetű, a kemoterápiában alkalmazott (+)-vinkrisztin ((+)-**2**) is tartalmazza a nevezett vázat.



1. ábra: Az aszpidoszpermánváz számozása

Az aszpidoszpermánváz öt gyűrűből álló kondenzált rendszer, a felépítő gyűrűket a latin ABC nagybetűivel jelöljük. Ily módon az indolváz az A és a B betűkkel jelölt gyűrűk alkotják. A

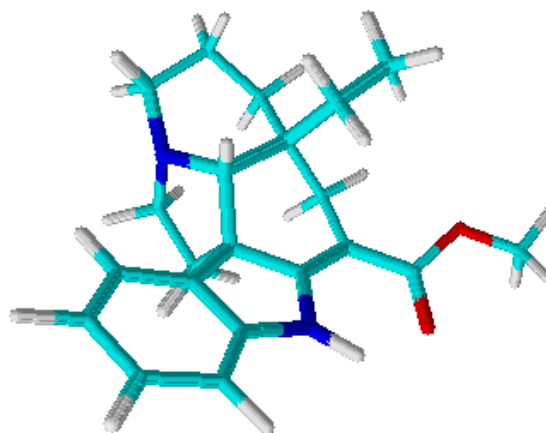
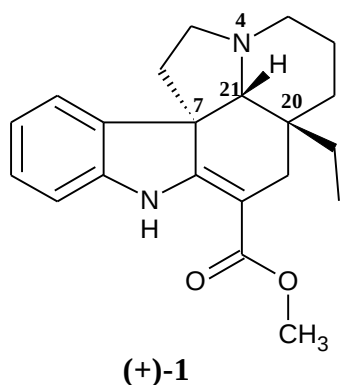
¹ A dolgozatomban a racém vegyületek esetén csak az egyik antipód szerkezetét adom meg. Ez esetben vagy csak a molekula sorszáma szerepel, vagy esetleg egy „±”-jel a sorszám előtt. Amennyiben az ábrázolt molekula az egyik enantiomer, akkor azt a molekula sorszáma előtti „+”, „-”, „S” vagy „R” jelöli.

dolgozatomban az aszpidoszpermánváz számozása a **J. Le Men** és **W. I. Taylor** által javasolt biogenetikus kapcsolaton alapul [1], melyet az **1. ábrán** tüntettem fel.

I.2. A vinkadiformin sztereokémiája

Mivel a kutatásunk modellvegyületeként a vinkadiformint (**1**) választottuk, a továbbiakban az aszpidoszpermánváz alkaloidok rendkívül gazdag irodalmának a bemutatásától eltekintek, csak az **1**-gyel foglalkozó eredmények tárgyalására szorítkozom. Ismertetem a racém vinkadiformin ((±)-**1**) előállítására irányuló számos szintézisút közül a legjelentősebbeket, majd két – az aszpidoszpermánváz alkaloidok előállítására széleskörűen alkalmazható – enantioszelektív eljárást.

Az **1** előállítását célzó kutatások ismertetése előtt érdemes röviden áttekinteni annak sztereokémiáját.



2. ábra: A (+)-vinkadiformin térbeli modellje

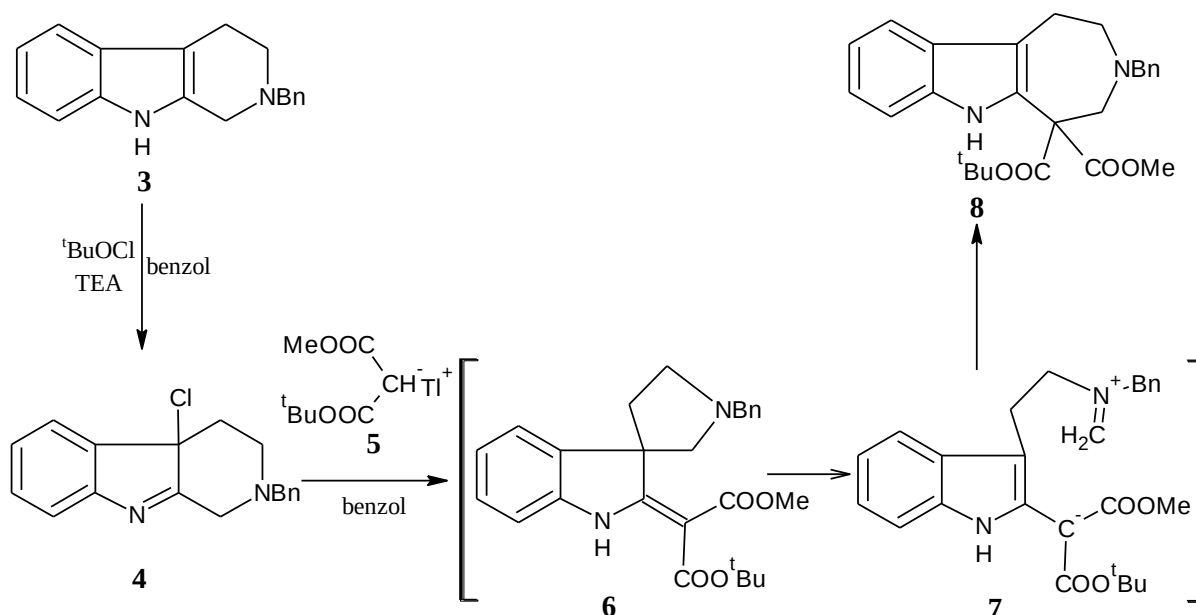
A vinkadiformin (**1**) négy aszimmetriacentrumot tartalmaz. Ezek közül három szénatom, míg a negyedik a C- és a D-gyűrűk anellációs pontjában elhelyezkedő nitrogénatom, mely inverzióra képtelen. A CDE gyűrűkapcsolat rögzítettsége miatt az egyik sztereocentrum konfigurációja egyértelműen meghatározza a többi konfigurációját, ezért az **1** mindössze két sztereoizomer – a (+)-**1** és a (-)-**1** enantiomerek – formájában létezhet. Ily módon például a (+)-**1** esetében a 7-es, a 20-as és a 21-es szénatomok abszolút konfigurációja rendre: *S,R,R*.

A vinkadiformin (**1**) a természetben érdekes heterokiralitást mutat – vagyis mindkét enantiomer formáját sikerült tisztán izolálni. A racém vegyületet ((±)-**1**) elsőként 1962-ben **J. Gosset**, **J. Le Men** és **M. Janot** nyerte ki a *Vinca difformis* leveleiből [2]. Ugyanezen kutatók később a balra forgató ((-)-**1**) enantiomert is izolálták a *Vinca minor*ből [3]. A tiszta (+)-**1**-et először két magyar kutató, **B. Zsádon** és **P. Kaposi** nyerte ki az *Amsonia tabernaemontana* fiatal hajtásaiból és leveleiből [4].

I.3. Racém vinkadiformint eredményező szintézisstratégiák

A vinkadiformint (**1**) már az 1960-as évek végén sikeresen állította elő **J. P. Kutney** és csoportja [5], majd az 1970-es évek elején is született módszer az előállítására [6], de az első jelentős szintézisstratégiát **M. E. Kuehne** és kutatócsoportja dolgozta ki az 1970-es évek végén [7]. Munkájuk során olyan biomimetikus szintézisutat alkalmaztak, mely számos aszpidoszpermán- illetve pszeudoaszpidoszpermánvázas alkaloid racém, illetve enantioszelektív előállítását tette lehetővé.

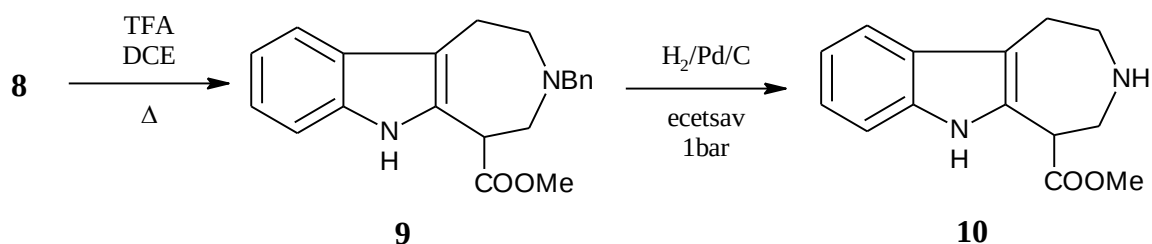
Első szintézisük során N-benzil-tetrahidro- β -karbolinból (**3**) indultak ki, melyet *terc*butil-hipoklorittal klóroztak, majd az így kapott **4**-et tallium(I)-*terc*butil-metil-malonáttal (**5**) reagáltatva a **8** indolazepinhez jutottak el.



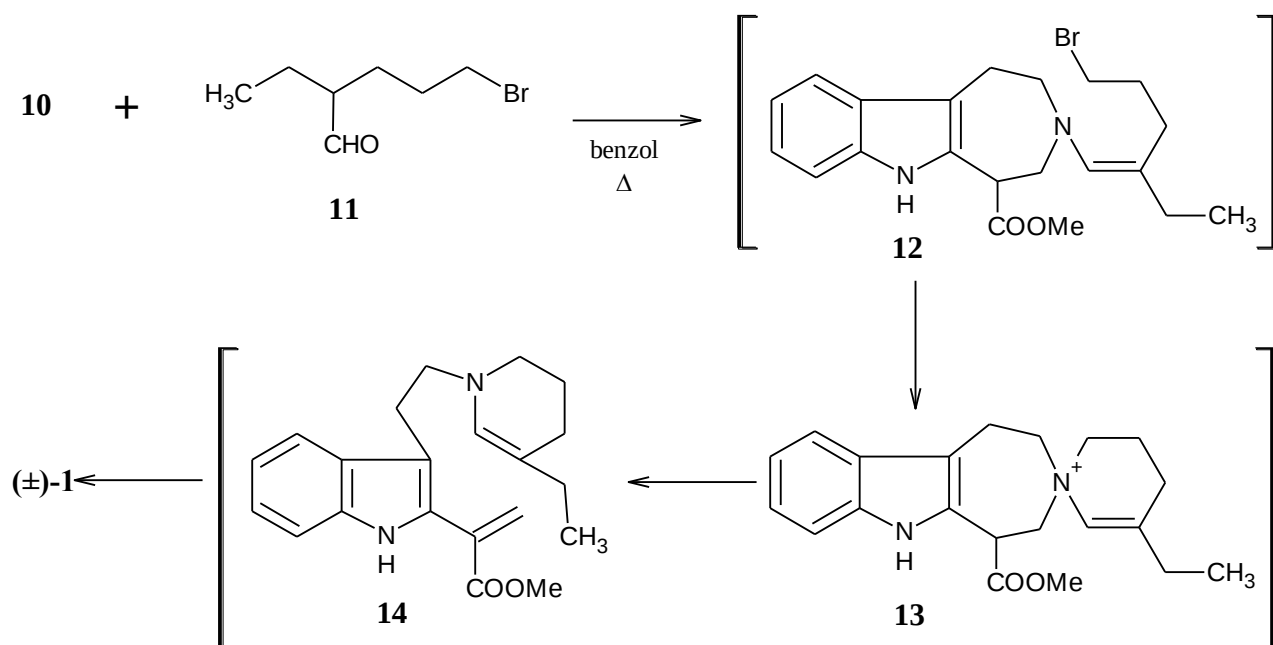
Azt feltételezték, hogy a **4** klórindolenin és az **5** reakciója során egy spiroindol-származék (**6**) keletkezik, mely a **7** ikerionos szerkezetű intermediereken keresztül alakul a **8** azepinné. Feltételezésüket később β - és γ -karbolinokból nyerhető klórindoleninek és tallium(I)-dimetil-malonát reakcióját vizsgálva sikerült igazolniuk [8].

A **8**-at 1,2-diklóretánban trifluórecetsav jelenlétében forralva dekarboxilezték. A dekarboxilezés során nyert **9** metil-észter katalitikus debenzilezésével jutottak el a szintézisük kulcsintermedierjéhez (**10**)².

² A **10** előállítására később – a mérgező tallium(I)-vegyület kiváltása érdekében – alternatív módszert is kidolgoztak [9], melyet dolgozatomban nem ismertetek.

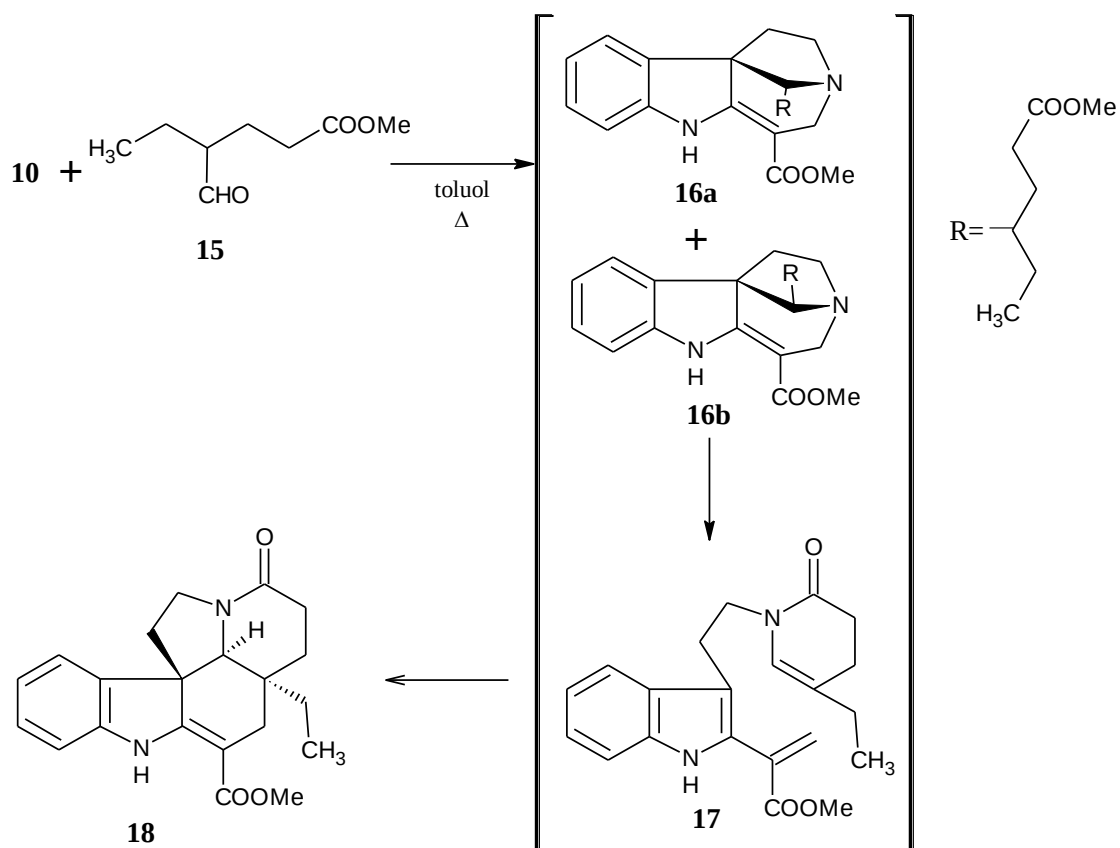


A **10**-et a **11** δ-bróm-aldehiddel reagáltatták. A reakció során először a **12** enamin képződik, mely intramolekuláris N-alkilezés során a **13** spiroenammónium származékká alakul át. A **13** fragmentációja során kialakuló dehidroszekodin³ intermedier (**14**) intramolekuláris Diels-Alder cikloaddíciós reakcióban szolgáltatja a (±)-**1**-et.

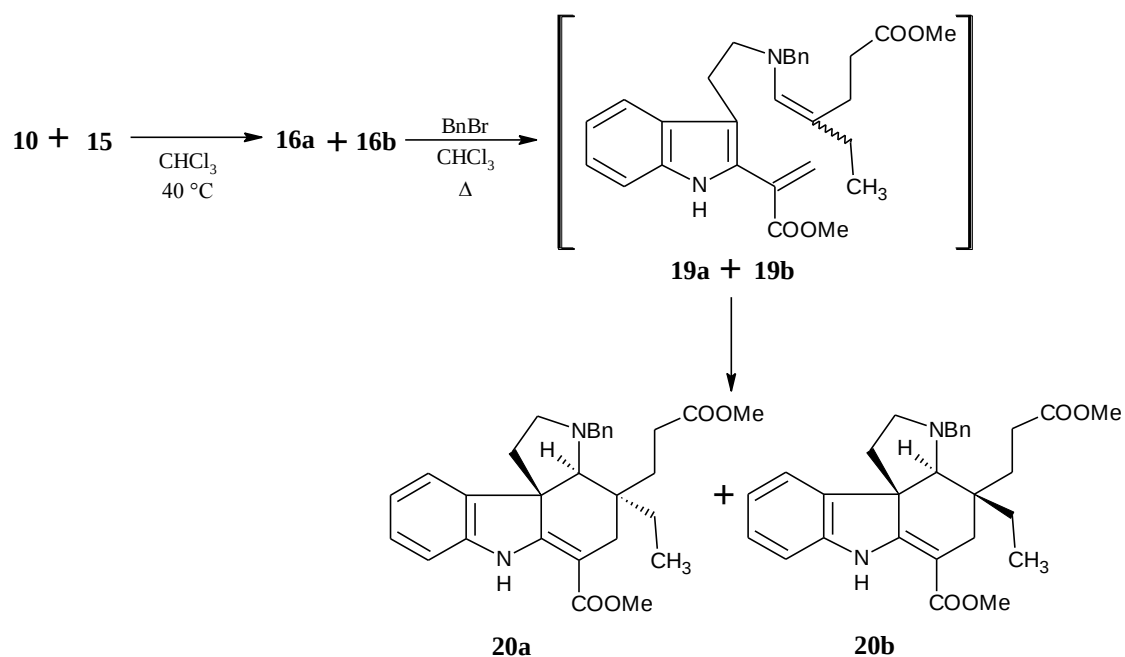


Egy későbbi közleményében [16] a **10**-es azepin-észter és a **15** aldehid reakciójáról számolt be **M. E. Kuehne** és kutatócsoportja. A két vegyület toluolos oldatát forralva először a **16a** és a **16b** áthidalt azepinek képződnek, melyek a reakció körülményei között a **17** szekodin intermedieren keresztül a 3-oxovinkadifformint (**18**) szolgáltatják.

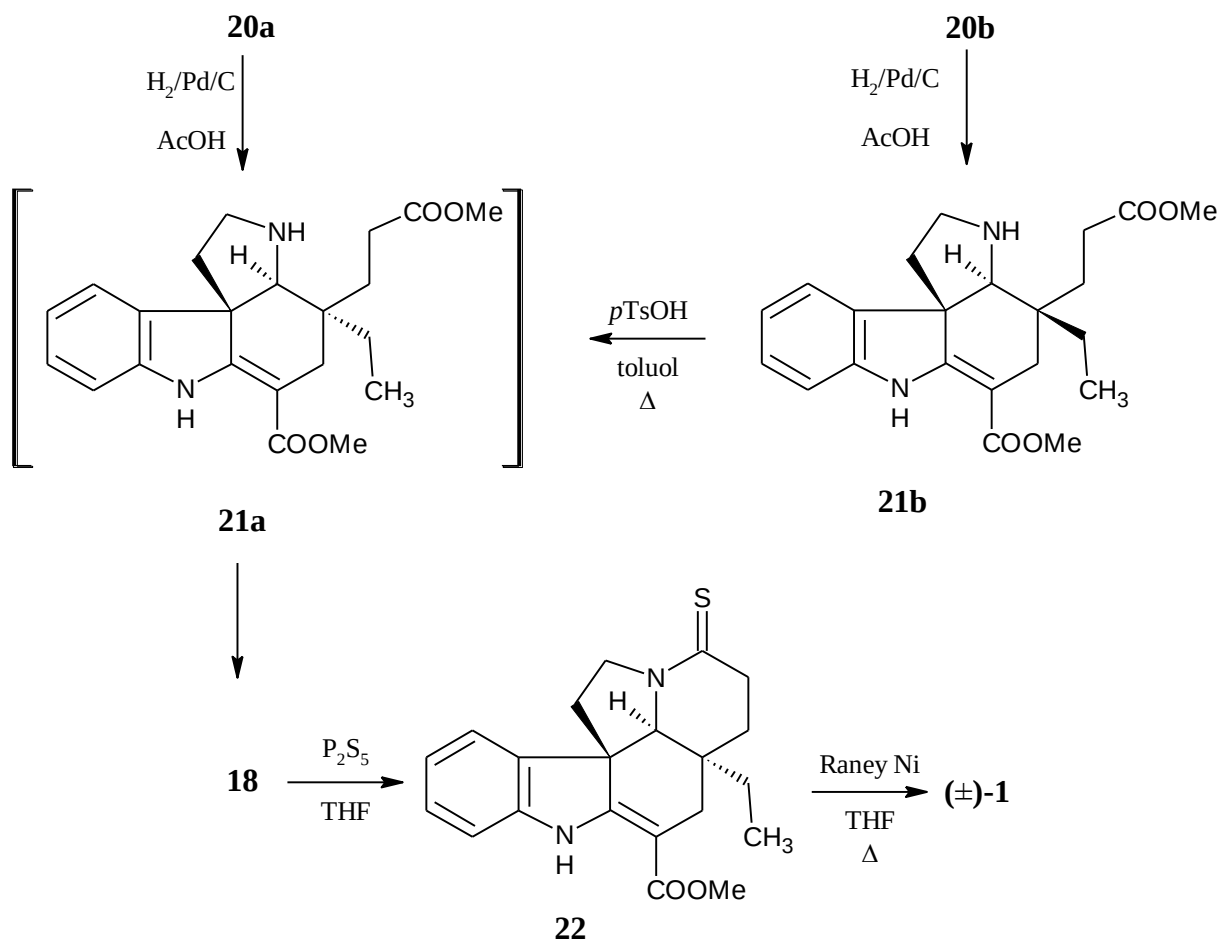
³ Az aszpidoszpermánvázis alkaloidok bioszintézisét **A. R. Battersby** [10, 11] és **A. I. Scott** [12, 13, 14, 15] tőzetesen vizsgálták. Megállapították, hogy a bioszintézis kulcslépése egy reaktív, akirális szekodin-típusú intermedieren keresztül játszódik le. A bemutatott biomimetikus szintézisút bizonyítja az elmélet helyességét.



A **10** és a **15** reakcióját később, enyhébb körülmények között – kloroformban, 40°C-on – végezve, a **16a** és a **16b** vegyületeket izolálták, melyekből egy alternatív úton állították elő a **18**-at. Ennek során a **16a**, valamint a **16b** és a benzil-bromid kloroformos oldatának a forralása a **19a** és a **19b** intermediereken keresztül a **20a** és a **20b** D-szeko-vegyületek képződését eredményezte.



A **20a**-ból katalitikus debenzilezést követően a **18**-at nyerték, míg a **20b** esetén azonos körülmények között a **21b**-t kapták, melyet katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav jelenlétében toluolban forraltak a D-gyűrű kialakítása céljából. A gyűrűzárás ez esetben is a **18**-at eredményezte.

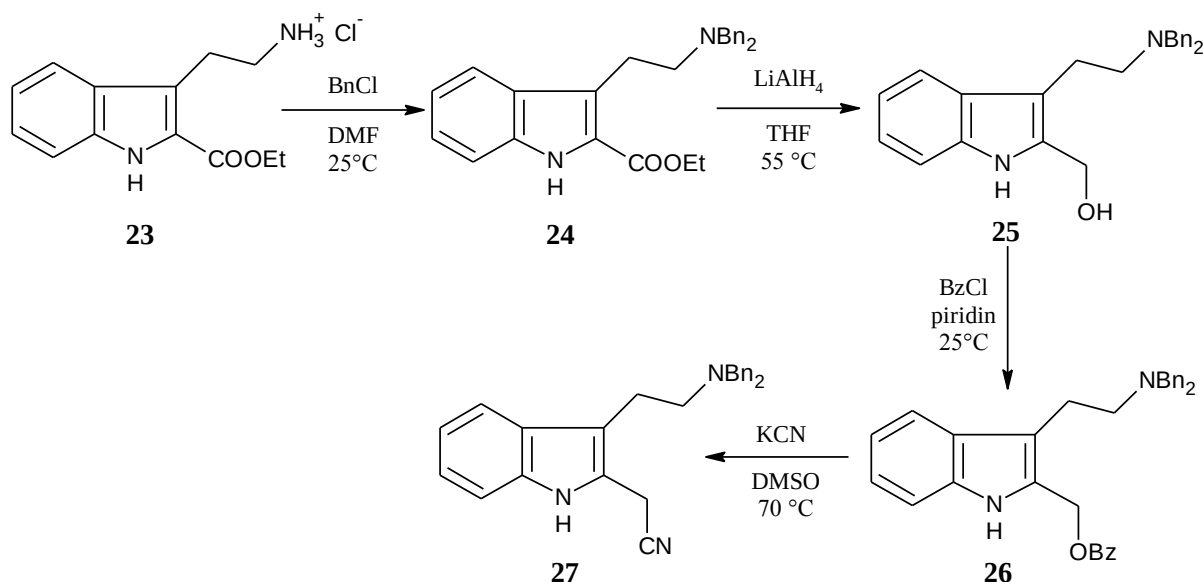


A tapasztalt reaktivitásbeli különbséget az aszpidoszpermánváz CDE gyűrűkapcsolatának a rögzítettsége okozza. Ahogyan azt a dolgozatom I.2. pontjában már bemutattam, a 7-es, a 20-as, és a 21-es szénatomok relatív konfigurációja rögzített. A **21a**-ban a C20-as szénatomon elhelyezkedő etil-csoport és a C21-es szénatomhoz kapcsolódó hidrogénatom *cisz*-állású, mely megegyezik az alkaloidokban lévővel, így a 3-oxovinkadifformin (**18**) a D-gyűrű kialakulásával könnyen képződik. Ezzel szemben a **21b**-ben az említett ligandumok térállása *transz*, így a gyűrűzárás csak a C20-as szénatomon történő epimerizáció után lehetséges.

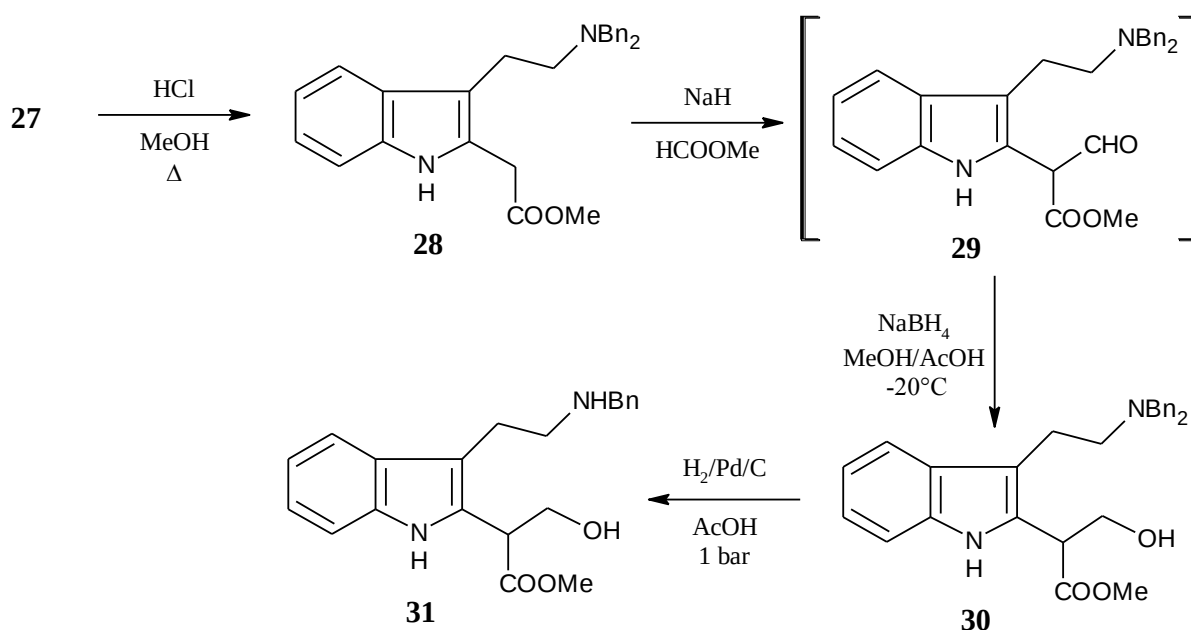
A **18**-ból J. Y. Laronze módszerével [6] két lépésben lehet eljutni a **(±)-1**-hez. Ennek során a **18**-at szulfurálva a **22** állítható elő, melynek Raney-nikkellel történő redukciójával nyerhető a **(±)-1**.

A racém aszpidoszpermánváz felépítésében szintén jelentős eredményt ért el az elmúlt két évtizedben **Kalaus Györgynek** a Budapesti Műszaki Egyetemen működő kutatócsoportja. Konvergens szintézisstratégiájuk [17, 18] – az **M. E. Kuehne** által kidolgozotthoz hasonlóan – az **1** és nagyszámú egyéb alkaloid előállítására alkalmas.

Szintézisútjuk első lépésében a 2-etoxikarbonil-triptamin hidrokloridból (**23**) indultak ki, melyet szobahőmérsékleten benzil-kloriddal reagáltatva kapták a bázikus nitrogénatomon védett **24**-et. Ezt követően az indolváz 2-es pozíciójában található etoxikarbonil-csoportot lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-mal alkohollá redukálták, majd a **25**-ből benzoil-észtert (**26**) alakítottak ki. A **26**-ot dimetil-szulfoxidban kálium-cianiddal reagáltatták, így jutva el a **27**-hez.

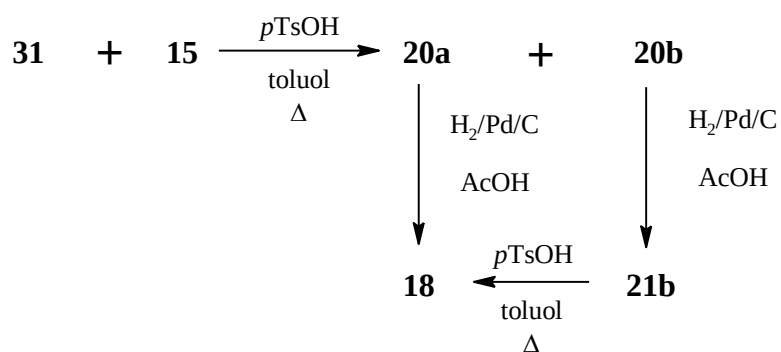


A **27** Pinner-reakciójában a **28** metil-észtert nyerték, melyet két lépésben alakítottak tovább. Először C-formil származékot nyertek, majd a reakcióban keletkező **29**-et izolálás nélkül, ecetsavas metanolban – az elegy hőmérsékletét -20 °C alatt tartva – nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-mal a **30**-cá redukálták.

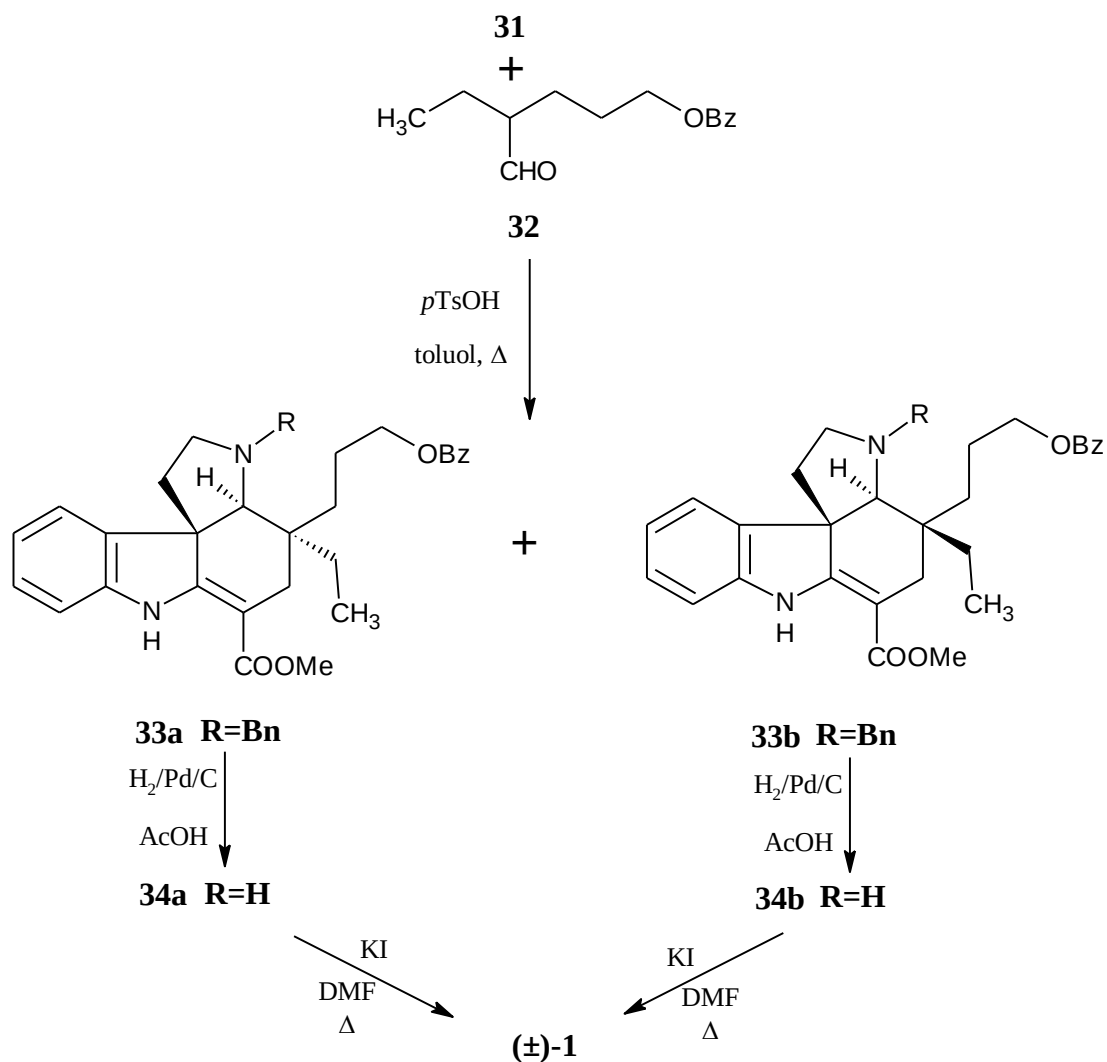


A **30** szelektív katalitikus debenzilezése a **31**-et eredményezte, mely a szintézisük indolvázis kulcsintermedierje. A reakciót ecetsavban, aktívszén hordozóra felvitt palládium-katalizátoron, légköri nyomáson végezték.

A **31**-et a **15** aldehiddel toluolban forralva a **20a** és a **20b** *szeke*-vegyületekhez jutottak, melyeket a **M. E. Kuehne** szintézisénel [16] bemutatott módon egy, illetve két lépésben sikeresen alakítottak tovább **18**-cá.



A vinkadiformin (**1**) egyszerűbb előállításához a kulcsintermedier (**31**) reakciópartneréül egy másik aldehidet választottak. Céljuk az volt, hogy az acilezés helyett alkilezéssel lehessen a D-gyűrűt kialakítani. Erre a célra δ -helyzetű benzoiloxi-csoportot tartalmazó **32**-t találták megfelelőnek.



A **31** és a **32** reakcióját az előzőekhez hasonlóan, toluolban történő forralással valósították meg. A képződő **33a**-t és a **33b**-t szeparálás nélkül vitték tovább a következő lépésbe. A **33a**-ból keletkező **34a**-t és a **33b**-ből képződő **34b**-t elválasztották egymástól. Ezt követően mind a **34a**, mind a **34b** dimetil-formamidban, kálium-jodid jelenlétében történő forralása a **(±)-1**-et eredményezte.

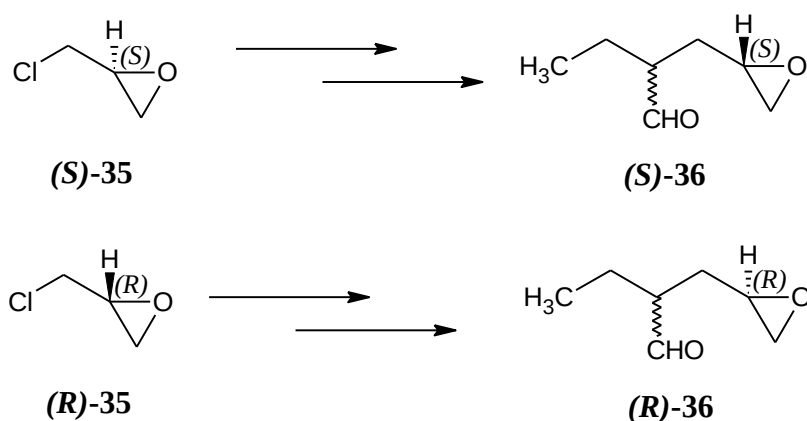
A vázolt szintézisutak sokoldalúságát főképpen az aldehid partner variálhatósága adja. Mivel az alkaloid D-gyűrűje az aldehid egységből származik, ezért a fent bemutatott módszerek főként különböző, a D-gyűrűn szubsztituált vegyületek, illetve az azokból további átalakításokkal nyerhető alkaloidok, vagy alkaloidszerű származékok előállítására alkalmasak. Emellett – attól függően, hogy az adott szintézis kulcsintermedierjét milyen indolvázis molekulából állítják elő, megvalósítható az A-gyűrűn, illetve az indol-nitrogénatomon helyettesített alkaloidok előállítása is.

I.4. Enantioszelektív vinkadiformin-szintézisek

Az aszidoszpermánváz felépítésére számos kutatócsoport dolgozott ki enantioszelektív eljárást. Legtöbbjükéről elmondható, hogy drága reagenseket, és extrém körülményeket igényelnek, továbbá, hogy az előállítható alkaloidok száma néhány képviselőre korlátozódik, ezért dolgozatomban ezen eljárásokat nem ismertetem.

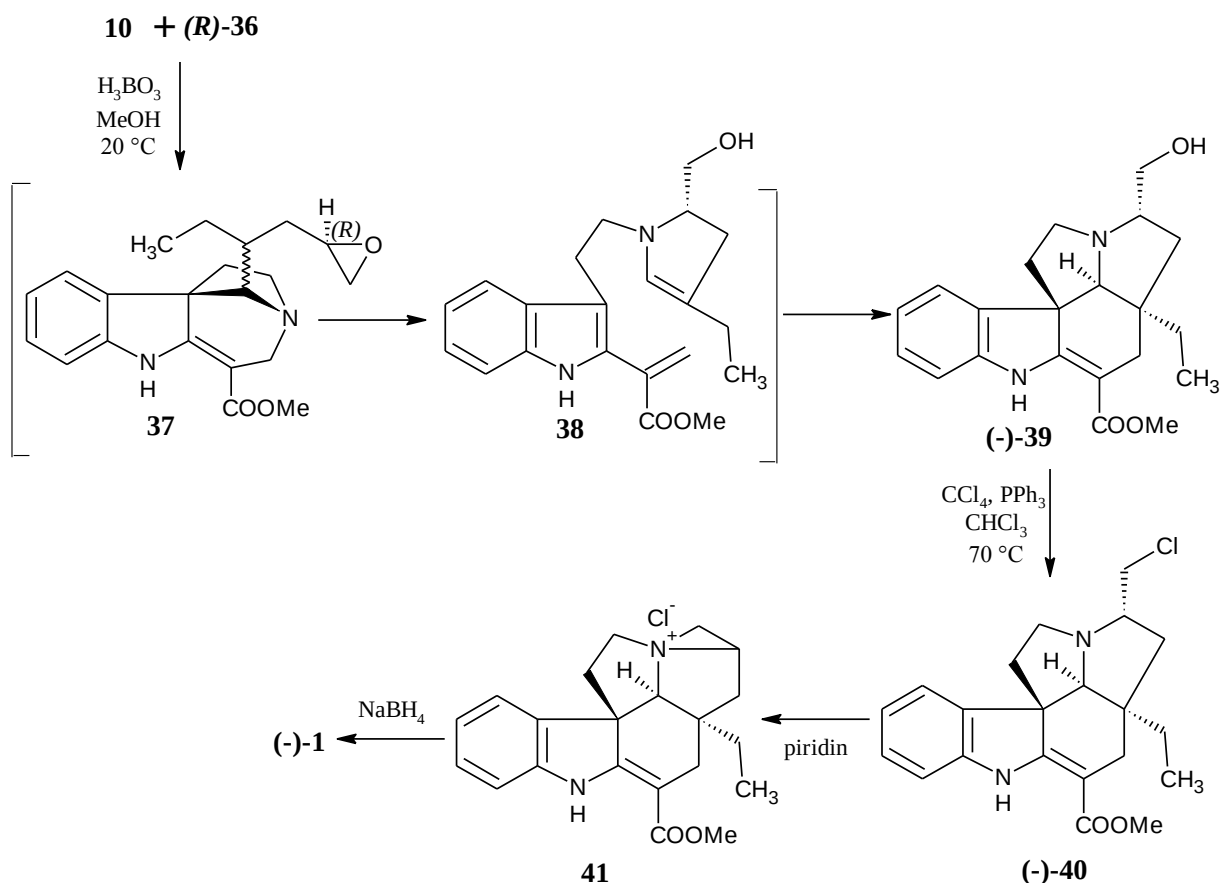
M. E. Kuehne kutatócsoportja is dolgozott ki enantioszelektív szintézisutakat, a korábban bemutatott – racém alkaloidokat eredményező – szintézisstratégiájuk módosításával.

A konvergens stratégiának köszönhetően két lehetőség kínálkozik a kiralitás bevezetésére: az indolváz szubsztrát **(10)** átalakításával, illetve a reakciópartnerként alkalmazott aldehid királis aldehidre történő cseréjével.



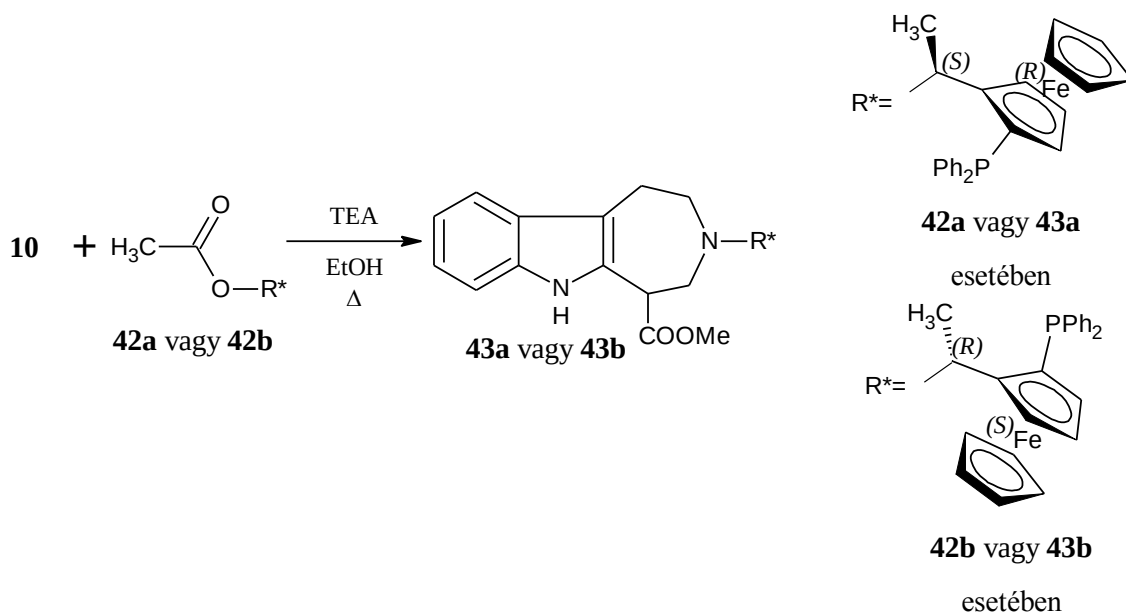
Első enantioszelektív szintézisük során [19] az epiklórhidrin enantiomerjeiből **((S)-35⁴ és (R)-35)** előállítható **(S)-36 és (R)-36** aldehidekkel reagáltatták a **10** indolazepint. A **10** és az **(R)-36** reakciója a **37 és 38** intermediereken keresztül a **(-)-39**-et eredményezi.

⁴ A sorszám előtti „S” illetve „R” jelölés az oxirángyűrű szénatomjának a konfigurációját adja meg. A formilcsoporthoz kapcsolódó szénatom konfigurációja lényegtelen, mivel a reakció kulcslépésében a szénatom elveszíti kiralitását.

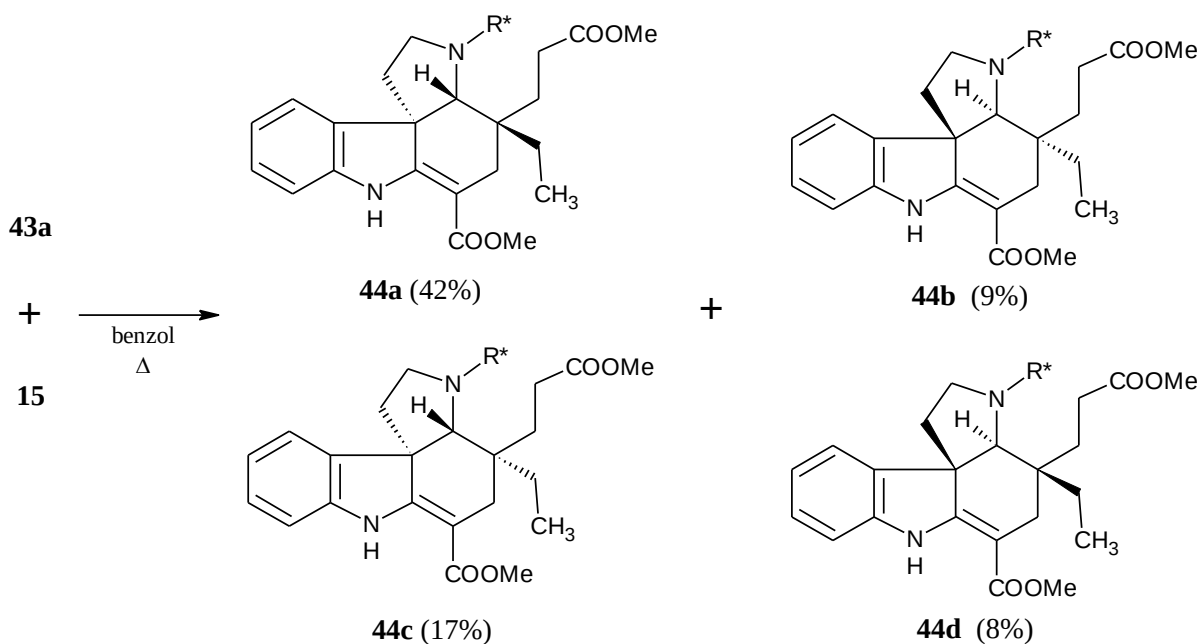


A **(-)-39** „hidroximetil-*nor*-vinkadiforminból” Appel-reakcióban klórmetyl-származékot (**(-)-40**) nyertek, melyet piridinben a **41**-es aziridínium sóvá alakítottak. A **41** redukciójával a **(-)-1**-et 98% feletti enantiomerfelesleggel nyerték. A reakciósort az **(S)-36** epoxi-aldehiddel elvégezve a **(+)-1**-et 97% feletti enantiomerfelesleggel kapták. Az enantiomerfelesleg értékeit NMR-spektroszkópián, királis shift-reagens hozzáadásával határozták meg.

A második enantioszelektív szintézisstratégiájuk [20] során a **10** azepin és a **42a** illetve a **42b** vegyületekből előállítható [21], a bázikus nitrogénatomon királis segédpartnerrel helyettesített indolazepin-származékokból (**43a** és **43b**) indultak ki.

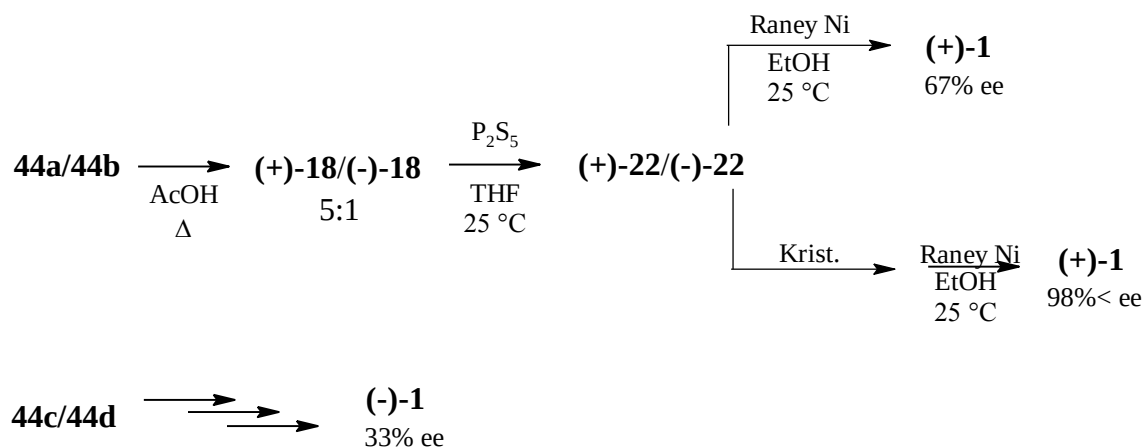


Először a **43a** és a **15** aldehid reakcióját vizsgálták, a kiindulási anyagokat benzolban forralva. A reakció a **44a**, a **44b**, valamint a **44c** és a **44d** diasztereomerek elegyét szolgáltatta, és diasztereoszelektivitást mutatott.



Kromatográfiás elválasztással egy a **44a** és a **44b** vegyületeket tartalmazó, illetve – egy másik – a **44c** és a **44d** diasztereomereket tartalmazó keverékhez jutottak. Az előbbi diasztereomerkeveréket ecetsavban forralva a segédpartner lehasadásával a (+)-**18** és a (-)-**18** 5:1 arányú elegyéhez jutottak el, melynek szulfurálásával nyerhető a 3-tioxovinkadiformin (**22**) két enantiomerjének a keveréke, melyeket Raney-nikkellel redukálva 67%-os enantiomerfelesleggel kapták a (+)-**1**-et. Amennyiben a (+)-**22**-t kikristályosították az

enantiomerelegyből, a deszulfurálással a (+)-**1**-et 98%-osnál jobb enantiomerfelesleggel állították elő.



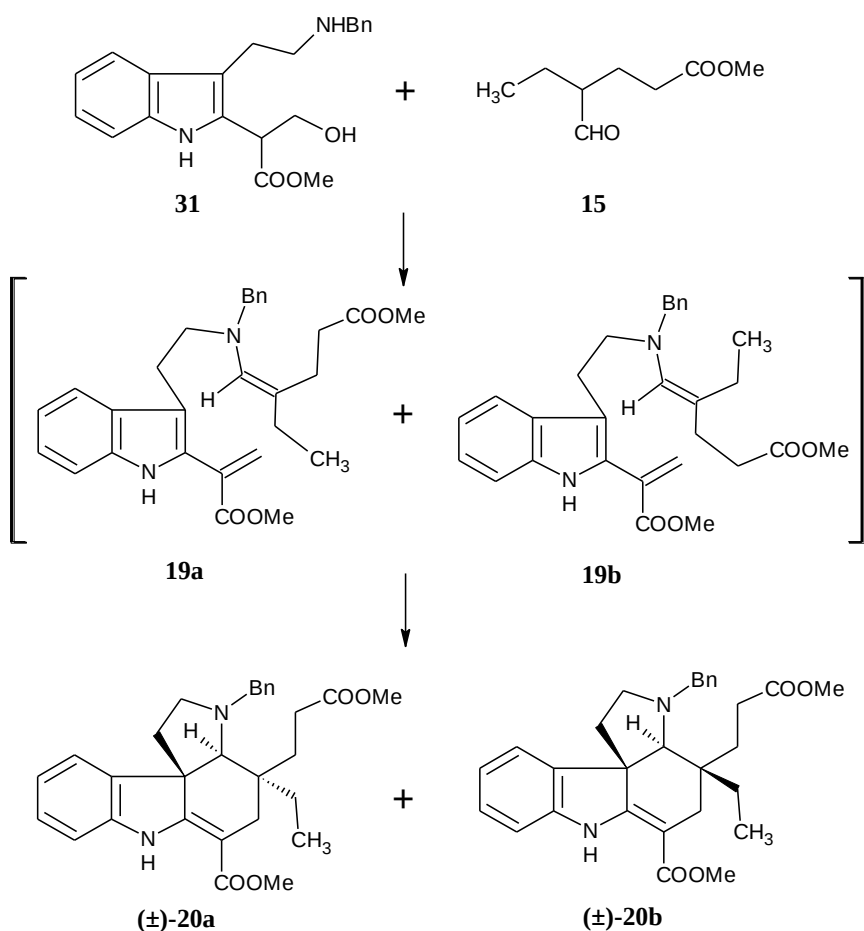
A **44c**-t és a **44d**-t tartalmazó keverékből a bemutatott eljárással a (-)-**1**-et kapták, 33%-os enantiomerfelesleggel. A nagy tisztaságú (-)-**1** szintézisét a **43a** esetében bemutatott módszernek megfelelően a **43b**-ből kiindulva valósították meg.

II. Elvi rész

II.1. Az optikailag aktív aszpidoszpermánvázhoz vezető szintézisút megtervezése

A dolgozatom irodalmi részében ismertettem két jelentős szintézisutat a racém aszpidoszpermánváz felépítésére. Az **M. E. Kuehne** és a **Kalaus György** kutatócsoportja által kidolgozott konvergens szintézisstratégia csak az indolváz szubsztrátokban (**10** illetve **31**) különbözik egymástól.

Bemutattam továbbá az **M. E. Kuehne** és kutatócsoportja által kidolgozott szintézis enantioszelektív változatait is. Sikerükből kiindulva, munkánk során célul tűztük ki a kutatócsoportunkban megvalósított szintézis módosítását úgy, hogy az az enantioszelektív változatra is alkalmas legyen. Célunkat a reakció kulcsintermedierjének a megfelelő változtatásával kívántuk elérni. Ezt az eredeti, racém alkaloidokat eredményező szintézissor alkalmas molekulája (**31**) királis segédpartnert tartalmazó származékának az előállításával terveztük megvalósítani. Vizsgálataink során, a könnyű előállíthatósága miatt, a királis kulcsmolekula reakciópartnereként a **15** aldehidet választottuk. Álljon itt a racém terméket eredményező szintézissor vizsgálat tárgyát képező része:

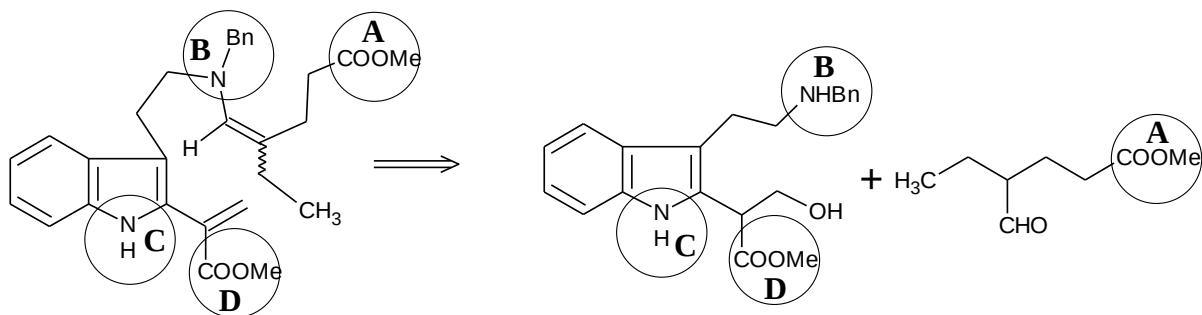


A kidolgozott szintézisút kulcslépése során a **31** szekunder-amin és a **15** aldehid-funkciójának a reakcióját, illetve a **31** hidroximetil-csoportján bekövetkező vízeliminációt követően két akirális, szekodin-típusú intermedier – *Z*- és *E*-izomerek –, a **19a** és a **19b** enamin képződik. Ezt követi az intramolekuláris Diels-Alder cikloaddíciós reakció, melynek során a diént az indolváz és a vízvesztéssel kialakult akrilészter-egység képezi, dienofilként pedig az enamín-rész viselkedik. A reakció során három sztereocentrum alakul ki, de a reakció szelektivitására jellemző, hogy a lehetséges nyolc izomer helyett csak négy *D-szeko* vegyület keletkezik, a **19a**-ból a (±)-**20a** *cisz* enantiomerpár, míg a **19b**-ből a (±)-**20b** *transz* enantiomerek. A *cisz* és a *transz* izomerek közelítőleg 1:1 arányban képződnek.

Az enantioszelektív szintézis az akirális szekodin-intermedier enantiotóp oldalainak diasztereotóppá alakításával, vagyis a molekula királis környezetbe helyezésével valósítható meg. Erre három lehetőség kínálkozik: a növényekben működő enzimkatalízis, a királis katalízis, illetve a királis segédpartner alkalmazása. Kutatócsoportunkban nem foglalkozunk enzimkatalizált reakciókkal, így ezt az utat nem alkalmaztuk. A királis katalízis a molekula szerkezete miatt nem jöhet szóba, ezért döntöttünk a királis segédpartner alkalmazása mellett. Ily módon a szintézisút kulcslépése diasztereoselektív lesz, és a segédpartner eltávolítását követően válik a szintézis enantioszelektívvé. Egyelőre a segédpartner beépítésével és a kulcslépés diasztereoselektivitásának a vizsgálatával foglalkozunk, a segédpartner eltávolítását csak ezek finomhangolása után tervezzük.

A továbbiakban bemutatom a királis segédpartner beépítésének a lehetőségeit, azt követően a segédpartner beépítésére tett kísérleteimet, végül a kulcslépés vizsgálata során kapott eredményeinket ismertetem.

II.2. A királis segédpartner beépítésének a lehetőségei



3. ábra: A királis segédpartner beépítésének lehetőségei

A szekodin-intermediereket, illetve azok prekursorait vizsgálva a királis segédpartner beépítése a molekulába négy ponton lehetséges. Ezeket a **3. ábrán** tüntettem fel, és **A, B, C,** illetve **D** betűkkel jelöltem. Az első, az **A**-betűvel jelölt lehetőség az aldehid királis segédpartnerrel képezett észterének az előállítás, majd az így kapott molekula reagáltatása a **31**-gyel. Ezt az utat kutatócsoportunkban korábban már vizsgálták [22], de nem vezetett eredményre.

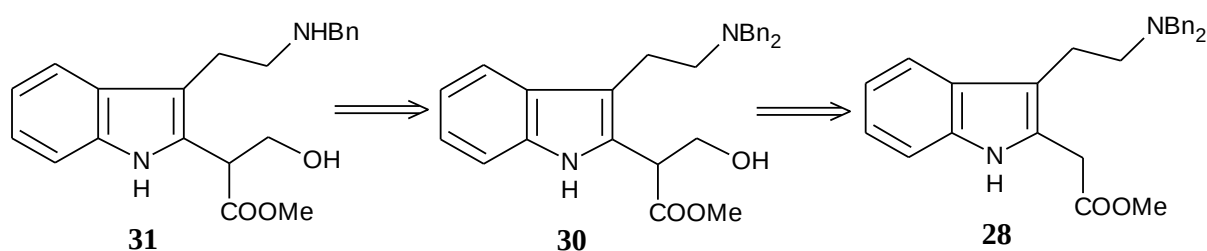
A **B** lehetőség hasonlít az **M. E. Kuehne** és kutatócsoportja által alkalmazott második enantioszelektív módszerhez [20]. Kutatócsoportunkban a közelmúltban vizsgáltuk egy feltehetően könnyen eltávolítható segédpartner beépítésének a lehetőségét ebbe a pozícióba, de nem jártunk sikerrel.

A **C** lehetőségként megjelölt út, melyben az indol-NH-t helyettesítjük királis csoporttal, érdekes lehetőségeket rejt magában. A segédpartner beépítése az eredeti szintézissor későbbi intermediereibe nehézkes, ezért az első lépések valamelyikében kellene azt megvalósítani, mely jelentős anyagfelhasználással is jár.

Munkánk során a **D**-vel jelölt lehetőség mellett döntöttünk. A segédpartnert a racém szintézissor kulcsmolekulájának (**31**) az „előmolekulái” valamelyikén, optikailag aktív észter formájában kívánjuk bevezetni. A megvalósítás előnye, hogy a királis segédpartner viszonylag egyszerű acilezési reakció segítségével építhető be a molekulába, és feltehetően az eltávolítás sem okoz problémát. A megoldás előnye lehet, hogy a reagáló centrumhoz viszonylag közel helyezkedik el a segédpartner. Előny lehet továbbá a szekodin-intermedierekben a kialakuló akrilészter-résznek a konjugációja az indolvázzal, mely nagyméretű planáris rendszer kialakulását eredményezi.

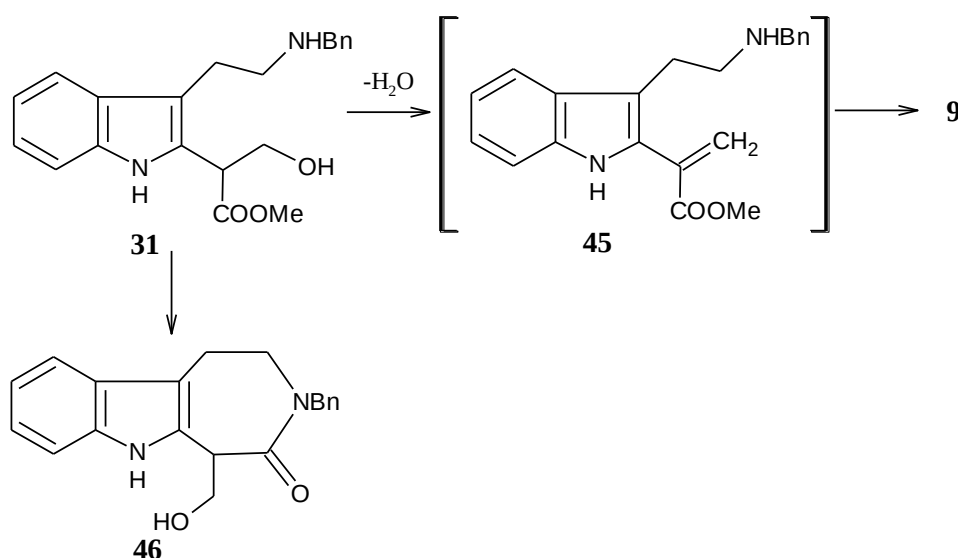
II.3. A segédpartner beépítésére alkalmas intermedier kiválasztása

A királis segédpartner bevezetésére, a módosítandó reakciósort áttekintve, annak három molekulája – a **31**, a **30** és a **28** – alkalmas.

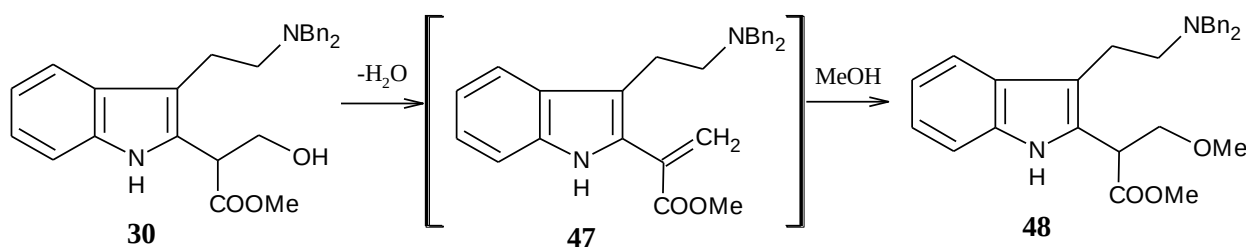


Munkánk során célként jelöltük meg a **31** metilészter helyett királis segédpartnerrel képezett észterek előállítását, ugyanis szintézisünk tervezett kulcslépése ezen molekulák és a **15** aldehid reakciója. Ezért kézenfekvőnek tűnt közvetlenül a **31** átalakítása.

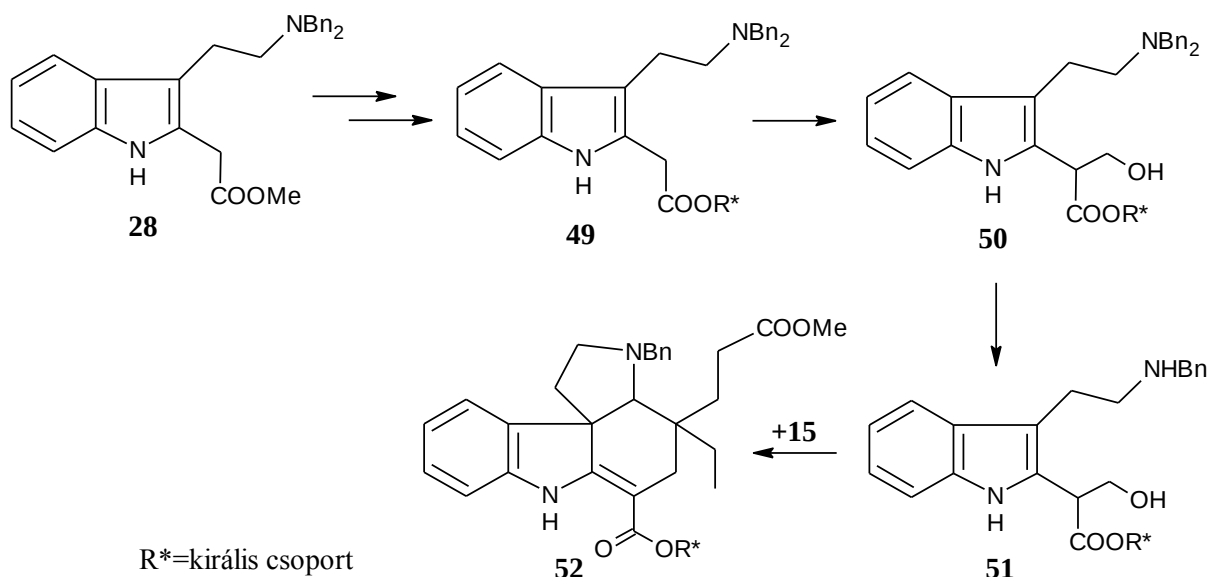
A molekula azonban több reaktív funkciós csoportot tartalmaz. Az α -helyzetű hidroximetil-csoport vízeliminációra képes. További problémát jelent, hogy a molekula szekunder aminos-csoportot tartalmaz, amely a molekulából vízvesztéssel képződő akrilészter-szerkezeti résszel intramolekuláris Michael-addíciót követően, az **M. E. Kuehne** által kidolgozott szintézis egyik intermediéjévé (**9**) képes alakulni. Mivel munkánkban a **31** és nem a **9** származékainak vizsgálatát tűztük ki célul, ez a reakció esetünkben nemkívánatos. Amennyiben a vízelimináció és az azt követő Michael-addíció nem történne meg, még mindig fennáll a veszélye az intramolekuláris amidálásnak (**46**).



Gondolatmenetünkben továbbhaladva, a **30** már eggyel kevesebb reaktív funkciót tartalmaz, de még a **30** esetében is fennáll a víz kilépésének a veszélye. Ezt bizonyítja, hogy a molekula metanolban nátrium-metiláttal reagáltatva átalakítható a **48**-cá.



Mindezeket figyelembe véve a királis segédpartner beépítésére a **28**-at találtuk alkalmasnak. Az ennek megfelelően tervezett szintézis lépéseit a **4. ábrán** tüntettem fel.

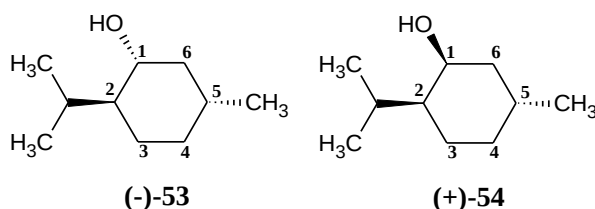


4. ábra: A tervezett szintézisút vázlata

A szintézisstratégiánk megvalósítása során a **28**, királis segédpartnereket tartalmazó megfelelőit (**49**) egy vagy két lépésben – melyeket később részletezek – terveztük előállítani. A **49**-et – az eredeti szintézissorhoz hasonlóan – C-hidroximetilezzük, majd a nevezett származékokat (**50**) katalitikus debenzilezéssel királis segédpartnereket viselő származékokká (**51**) alakítjuk, melyek a szintézisünk kulcsintermedierjei. A kulcsintermediereket a **15** aldehiddel reagáltatva kívánjuk továbbépíteni.

II.4. A királis segédpartnerek kiválasztása

Munkánk során a választott módszer alkalmasságának a vizsgálatára királis segédpartnerekként monoterpenoid alkoholokat, nevezetesen a (-)-mentolt ((-)-**53**) és C1-epimerjét a (+)-neomentolt ((+)-**54**) választottuk.



A (-)-**53** alkalmazása több szempontból is előnyös. Az egyik legnagyobb előnye, hogy a molekula szekunder alkohol, melynek észtere kedvezőbben alakíthatja a kulcslépés sztereokémiáját, mint a primer-alkoholok esetében (ugyanis a kiralitáscentrumai közelebb

kerülnek a reakció megvalósulásának a helyéhez). Mivel az indukció mértéke feltehetően csökken a távolsággal, ezért rendkívül fontos a segédpartner közelsége a kialakítandó kiralitáscentrumokhoz. A **(-)-53** további előnye a zsúfolt szerkezete, mely kisebb mértékű mozgást enged meg a reakció kulcslépése során. Mivel a gyűrűzárást termikusan hajtjuk végre, fontos, hogy a segédpartner minél rögzítettebb legyen magasabb hőmérsékleten is. Ezen felül a **(-)-mentol ((-)-53)** könnyen beszerezhető, olcsó királis segédpartner.

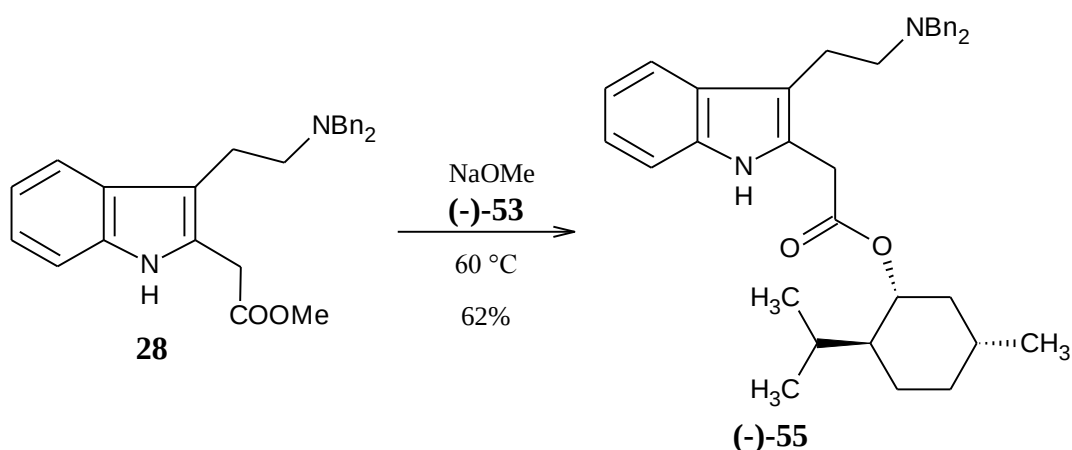
A **(+)-neomentol ((+)-54)** a **(-)-53**-mal ellentétben meglehetősen drága, így a szubsztrát előállításakor érdemes olyan módszert alkalmazni, melynek segítségével a **(-)-53**-ból kiindulva a C1-es szénatomon történő epimerizációt követően a **(+)-54** származékaihoz jutunk el.

II.5. A királis segédpartner beépítése átészteresítéssel

A királis segédpartner beépítésének a legegyszerűbb módja a **28**-nak acilező komponensként történő alkalmazása, mellyel az optikailag aktív alkohol észterét nyerhetjük.

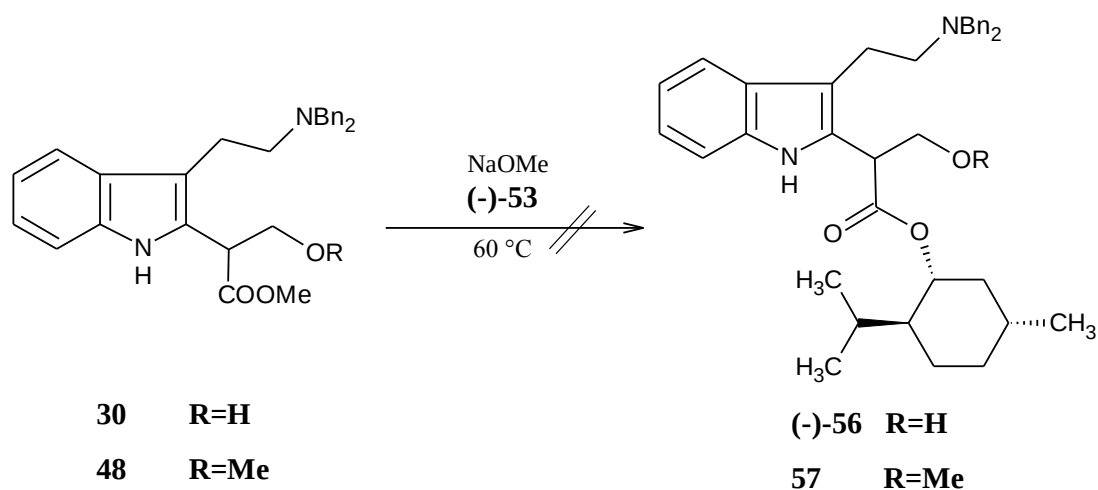
Átészteresítési kísérleteim során elsőként a **28**-at és a **(-)-53**-at tetrahidrofuránban forraltam, de a várt termék nem keletkezett a reakció során. Mivel a **(-)-53** olvadáspontja alacsony, a két molekula olvadékból történő reakcióját is vizsgáltam, de várt terméket az előzőhöz hasonlóan nem sikerült nyernem.

Néhány más átészteresítési reakciót is végeztem, sikertelenül. Végül az átészteresítést 60°C-on, feleslegben vett **(-)-mentol ((-)-53)** olvadékból, katalitikus mennyiségű nátrium-metilát jelenlétében sikerült megvalósítanom.



A reakció egyensúlyi volta miatt felmerült az egyensúly eltolásának a lehetősége a keletkező metanol kidesztillálásával. A **28** azonban bázikus közegben melegítve bomlik, így a reakciót csak az egyensúly beálltaig – melyhez körülbelül 10 perc szükséges – érdemes végezni.

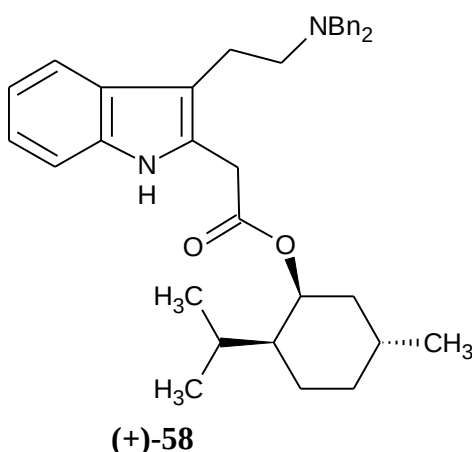
További lehetőség a (-)-mentol feleslegének az alkalmazása. A **(-)-53** könnyű hozzáférhetősége miatt, a visszanyerésével nem foglalkoztam, megjegyzem azonban, hogy a reakció enyhe körülmények között játszódik le, így a (-)-mentol a nyerstermékből kromatográfiásan elvileg visszanyerhető. Noha a **28** az adott körülmények között bomlékony, az egyensúly beálltához szükséges rövid idő alatt azonban nem szenved jelentős mértékű bomlást, így az visszanyerhető, ismét reakcióba vihető.



A **(-)-55** előállítására alkalmas módszer birtokában kísérletet tettem a **30**, illetve a **48** átészteresítésére is, de a **(-)-56** és az **57** előállítását – valószínűleg a korábban említett okoknál fogva – ezen az úton nem sikerült megvalósítanom.

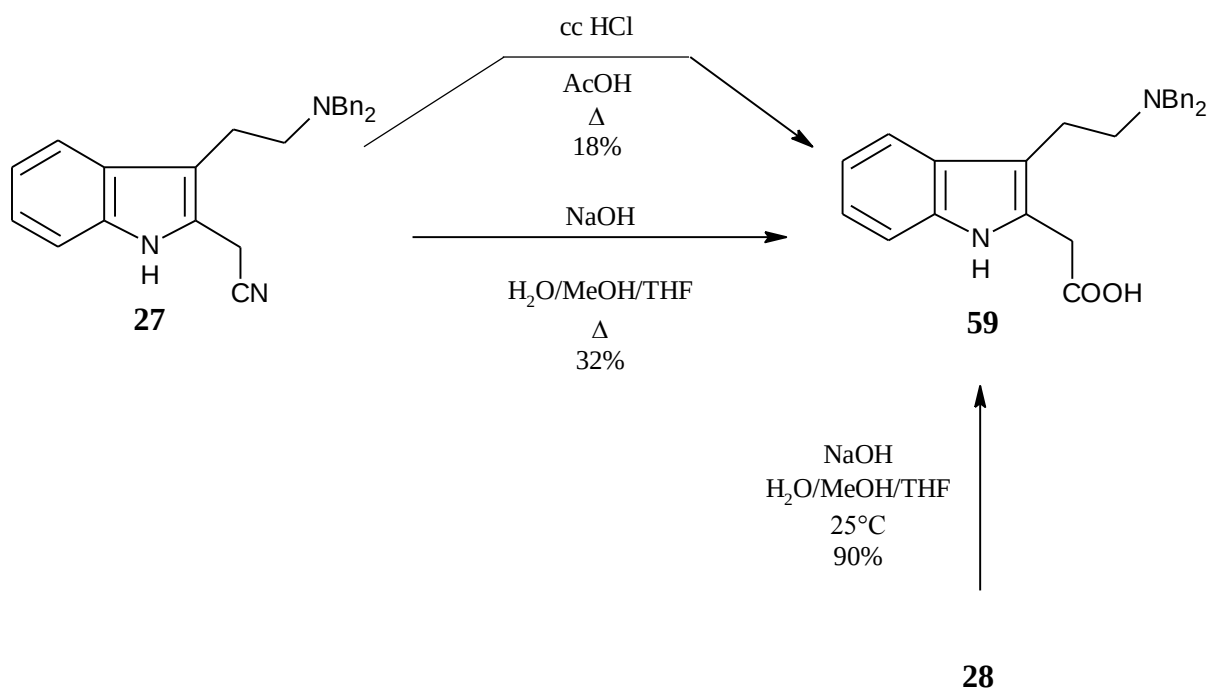
II.6. A királis segédpartner beépítése karbonsavval történő észteresítéssel

Munkánk során célul tűztük ki a **28**-ból kiindulva a **(+)-58** előállítását is.



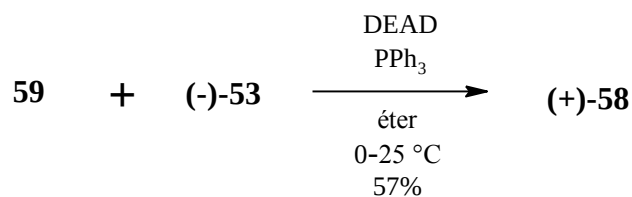
A **(+)-54**, a (-)-mentollal **(-)-53** ellentétben nem állt a rendelkezésünkre, ezért alternatív megoldást kívántunk kidolgozni a **(+)-58** előállítására.

Amint azt a dolgozatomban már említettem, a **(+)-54** a **(-)-53** C1 epimerje, ezért olyan reakciót kerestünk, mely a hidroxil-csoporthoz kapcsolódó szénatomon történő inverzióval valósítható meg. Választásunk a Mitsunobu-reakcióval megvalósítható észterezésre esett, melynek során a karbonsavat és az alkoholt dietil-azodikarboxilát és trifenil-foszfin jelenlétében reagáltatva megtörténik az általunk várt, inverzióval kísért átalakulás. A reakcióhoz szükséges karbonsav (**59**) többféleképpen állítható elő. Korábban alaposan vizsgáltam a **27** nitril hidrolízisét, de mind savas, mind lúgos közegben alacsony termeléssel kaptam az **59**-et, így ezt a módszert elvetettük [23]. Végül az **59**-et a kutatócsoportunkban korábban kidolgozott módszer [24] némi módosításával, a **28** metil-észter hidrolízisével állítottam elő.

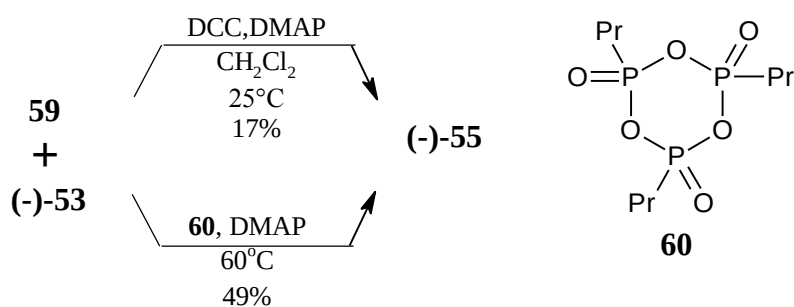


A **28-at** metanol, tetrahidrofurán és víz elegyében nátrium-hidroxiddal reagáltatva az **59**-et kiváló, 90%-os termeléssel kaptam.

Az **59**-et **(-)-mentollal** (**(-)-53**) éterben dietil-azodikarboxilát és trifenil-foszfin jelenlétében reagáltatva 57%-os termeléssel jutottam el a **(+)-58**-hoz.



Az **59**-ből a **(-)-55** előállítására is tettem kísérleteket. Elsőként az **59**-et és a **(-)-53**-at katalitikus mennyiségű 4-dimetilamino-piridin (DMAP) jelenlétében diciklohexil-karbodiimiddel (DCC) reagáltattam. A reakció alacsony, 17%-os termeléssel szolgáltatotta a **(-)-55**-öt. Ezt követően a propánfoszfonsav gyűrűs anhidridjét (T3P[®]) (**60**) alkalmaztam vízelvonószerként. A reakciót – az észterezéshez hasonlóan – oldószer nélkül valósítottam meg. A **(-)-55**-öt közepes, 49%-os termeléssel kaptam meg.



Észterezési kísérleteimet összefoglalva, sikerült megvalósítani a **(-)-55** előállítását mind a **28**-ból, mind az **59**-ből kiindulva, ezen kívül Mitsunobu-reakcióval előállítottam a **(+) -58** észtert is. Kísérleteimet az **1. táblázatban** foglaltam össze.

K.a.	Reagens	O.sz.	T (°C)	Időtartam (h)	Termék	Termelés (%)
28; (-)-45	–	tetrahidrofurán	66	24	–	0
28; (-)-45	–	–	50	24	–	0
28; (-)-45	K ₂ CO ₃	–	50	24	–	0
28; (-)-45	NaH	tetrahidrofurán	25	1	–	0
28; (-)-45	Na (fém)	tetrahidrofurán	25	1	–	0
28; (-)-45	NaOMe (kat.)	–	60	0,17	(-)-55	62
30; (-)-45	NaOMe (kat.)	–	60	24	–	0
48; (-)-45	NaOMe (kat.)	–	60	24	–	0
59; (-)-45	T3P [®] , DMAP (kat.)	–	80	10	(-)-55	49
59; (-)-45	DCC, DMAP (kat.)	diklórmétán	25	24	(-)-55	17
59; (-)-45	DCC, DMAP (kat.)	tetrahidrofurán	25	24	–	0
59; (-)-45	DEAD, PPh ₃	dietil-éter	0-25	5	(+)-58	57

1. táblázat: Észteresítési kísérletek.

Jelmagyarázat: 'K.a.'='kiindulási anyag'; 'O.sz.'='Oldószer'; 'T'='Hőmérséklet';
'kat.'='katalitikus mennyiség'

II.7. Hidroximetilezési kísérletek

A tervezett szintézisút következő lépése a **(-)-55** és a **(+)-58** indolil-ecetsav észterek C-hidroximetilezése. Az eredeti szintézisúton a **28** hidroximetilezését annak C-formilezésével, majd a kapott **29** redukciójával, két lépésben valósították meg, így jutva el a **30**-hoz. A **28** segédpartnerrel helyettesített származékainak **((-)-55 és (+)-58)** az előállítása közben alkoholban azt tapasztaltuk, hogy az optikailag aktív észterek acilezőképességgel rendelkeznek, és így feltételeztük, hogy fennáll a veszélye az irodalomban leírt reakció körülményei között – metanolban – az átészteretésnek. Feltételezésünk beigazolódott, amikor a **(-)-55**-öt és a **(+)-58**-at megkíséreltük az irodalmi módszerrel hidroximetilezni, ezért szükségessé vált más módszer keresése. A hidroximetil-csoportot az eredeti két lépés helyett, egy lépésben kívántuk a szubsztrátba beépíteni.

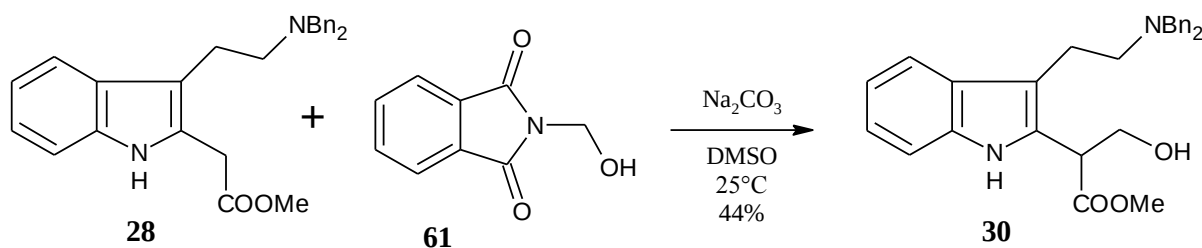
A hidroximetilezéseket gyakran valósítják meg a hidroximetilezendő vegyület deprotonálását követően formaldehidgáz bevezetésével. Ezt a módszert elkerülendő, egyéb, szilárd formaldehid-forrásokat kerestünk. Ilyen a paraformaldehid, az 1,3,5-trioxán és valamilyen, a nitrogénatomon hidroximetil-csoportot tartalmazó heterociklusos vegyület.

Munkám során először a **28**-as molekulán dolgoztam ki módszert a hidroximetilezésre. Ennek előnye, hogy a várt termék (**30**) ismert, így a reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfiás (a továbbiakban VRK) vizsgálata megbízható információt szolgáltatott a módszer alkalmasságáról.

Először dimetil-szulfoxidban, bázisként nátrium-karbonátot alkalmazva, paraformaldehiddel kíséreltem meg a **30** előállítását, de a reakció nem szolgáltatta a várt terméket. Hasonlóan eredménytelen volt a reakció 1,3,5-trioxánnal is dimetil-szulfoxidban, nátrium-karbonát jelenlétében.

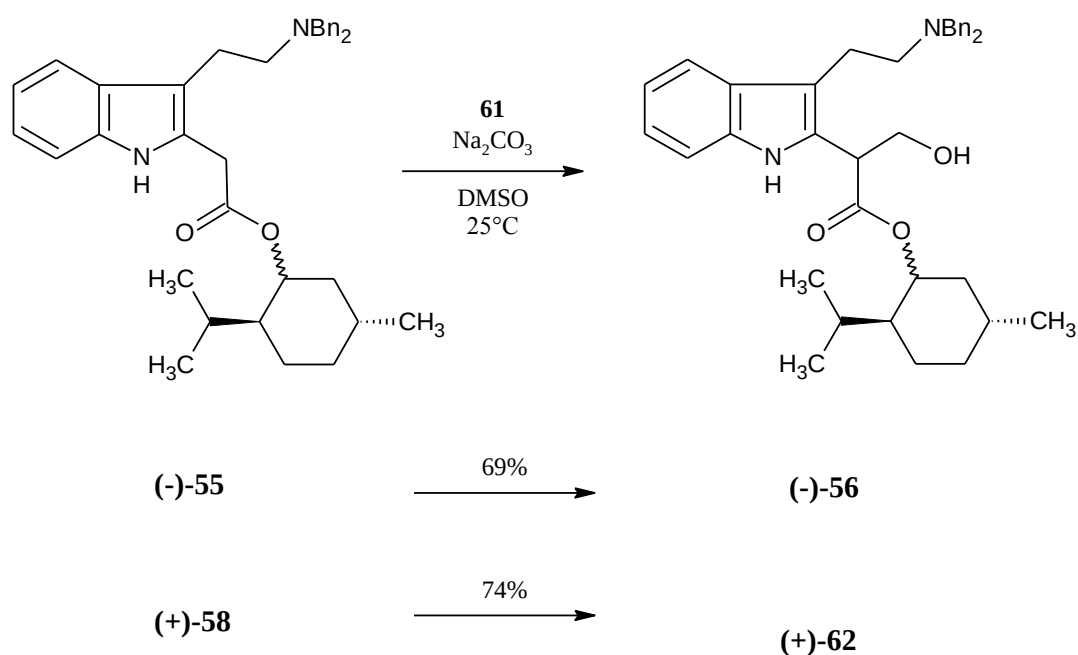
Az irodalom szerint a trioxánnal történő hidroximetilezést titán(IV)-klorid és trietil-amin jelenlétében is megvalósították, de a **28** esetében ez a módszer sem vezetett eredményre.

A harmadik reagens, amellyel megkíséreltem a **30** előállítását az N-hidroximetil-ftálimid (**61**) volt. Az **61**-gyel történő hidroximetilezés során a feltételezések szerint a **61**-ből bázikus közegben formaldehid szabadul fel, mely a deprotonált észterrel reakcióba lépve szolgáltatja a várt terméket. A reakciót alacsony hőmérsékleten, erős bázist alkalmazva végzik, ám az ilyen körülmények ronthatják a szelektivitást, ugyanis a **28** és a származékai esetében fennáll a nitrogénatomon történő hidroximetilezés lehetősége is. Figyelembe véve a szubsztrát (**28**) sajátosságait, a hidroximetilezést – a paraformaldehiddel és a trioxánnal végzett kísérleteimhez hasonlóan – szobahőmérsékleten, dimetil-szulfoxidban, nátrium-karbonát jelenlétében végeztem el. A biztató VRK-s eredmények alapján a reakcióelegyet feldolgoztam. A nyerstermék kromatográfiás tisztításával a **30**-at 44%-os termeléssel sikerült megkapni.



A nehezen eltávolítható dimetil-szulfoxid kiváltására több kísérletet is tettem, de más oldószer-bázis kombináció nem szolgáltatta a várt terméket (**30**).

A **28**-ból a **30** előállítására kidolgozott alternatív módszert alkalmazva a (-)-**55** és az (+)-**58** észterek hidroximetilezését is sikeresen megvalósítottam. A kiindulási anyagokat két ekvivalens reagenssel (**61**) és négy molekvivalens bázissal reagáltatva a (-)-**56**-ot 69%-os termeléssel, a (+)-**62**-t 74%-os termeléssel nyertem.



Érdemes megjegyezni, hogy az oldószer és a bázis mennyisége kulcsfontosságú, a nátrium-karbonát rossz oldhatósága miatt. A bázis és az oldószer mennyiségének a csökkentése drasztikusan növelte a reakcióidőt, a növelése pedig a mellékreakcióknak kedvezett.

Mind a (-)-56-ban, mind a (+)-62-ben a hidroximetil-csoport mindkét epimer formája jelen van körülbelül 1:1 arányban. Az epimerek elválasztásával nem foglalkoztam, mivel a szintézis kulcslépése során a molekulák hidroximetil-csoport melletti szénatomjai a vízelimináció következtében elveszítik kiralitásukat, így a tiszta epimerek elkülönítése nem szükséges.

A hidroximetilezési kísérleteimet a **2. táblázatban** foglaltam össze.

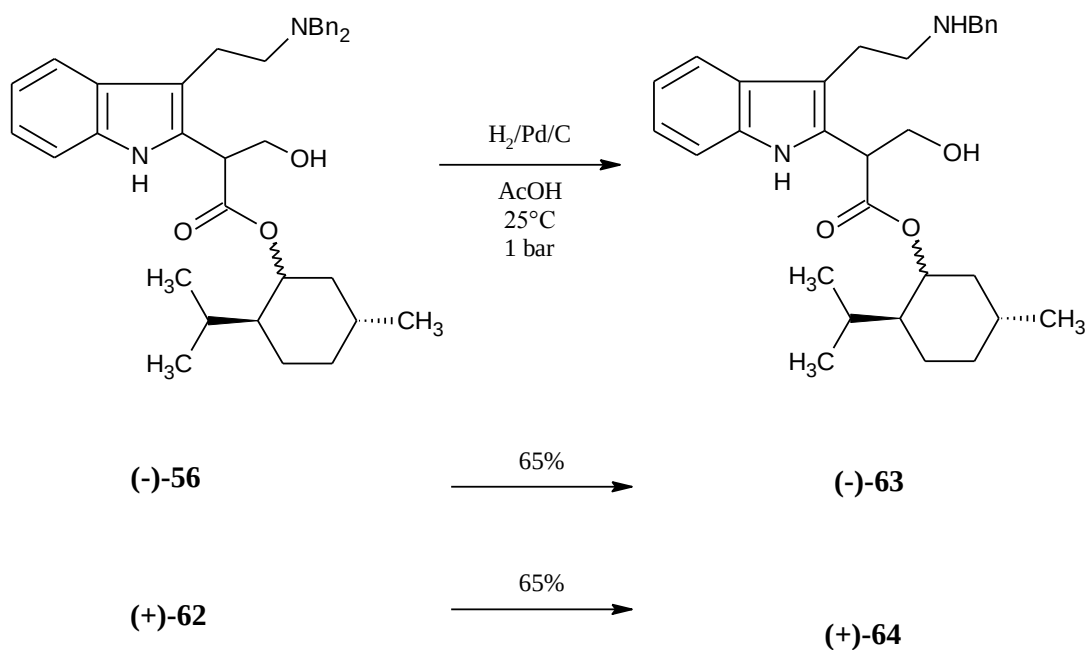
K.a.	Reagensek	Bázis	O.sz.	T (°C)	Időtartam (h)	Termék	Termelés (%)
28	(HCHO) _n	Na ₂ CO ₃	dimetil-szulfoxid	25	24	—	0
28	(HCHO) _n	NaH	tetrahidrofurán	25	24	—	0
28	1,3,5-trioxán	Na ₂ CO ₃	dimetil-szulfoxid	25	24	—	0
28	1,3,5-trioxán; TiCl ₄	trietyl-amin	diklórmétán	-10	5	—	0
28	61	Na ₂ CO ₃	dimetil-szulfoxid	25	36	30	44
28	61	Cs ₂ CO ₃	dimetil-szulfoxid	25	24	—	0
28	61	NaH	dimetil-szulfoxid	25	24	—	0
28	61	K ₂ CO ₃	tetrahidrofurán	25	24	—	0
28	61	Cs ₂ CO ₃	tetrahidrofurán	25	24	—	0
28	61	NaH	tetrahidrofurán	25	24	—	0
28	61	Cs ₂ CO ₃	dietil-éter	25	24	—	0
(-)-55	61	Na ₂ CO ₃	dimetil-szulfoxid	25	72	(-)-56	69
(+)-58	61	Na ₂ CO ₃	dimetil-szulfoxid	25	72	(+)-62	74

2. táblázat: C-hidroximetilezési kísérletek.

Jelmagyarázat: 'K.a.'='kiindulási anyag'; 'O.sz.'='Oldószer'; 'T'='Hőmérséklet'

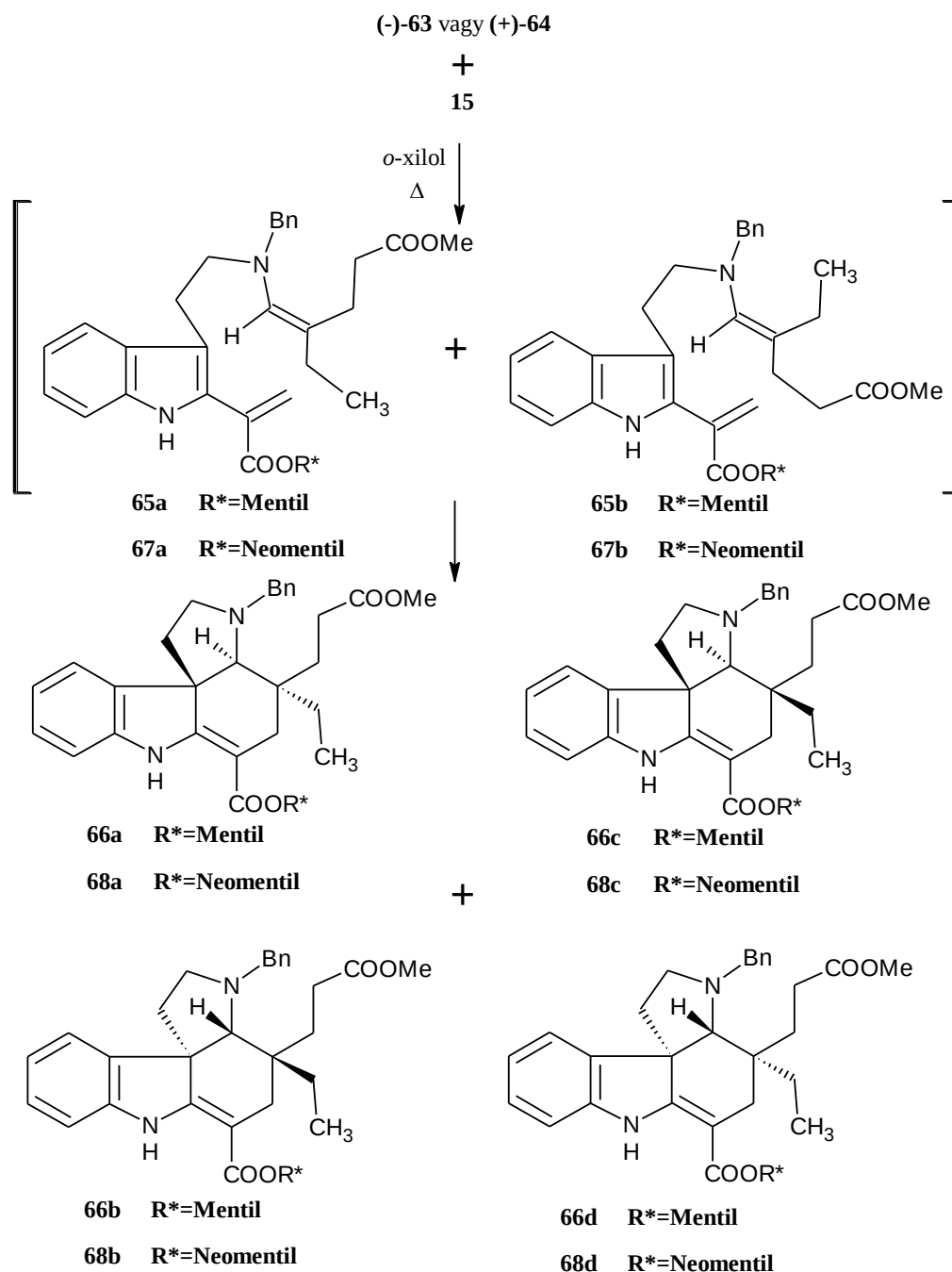
II.8. A kulcsintermedierek kialakítása

A (-)-56 és a (+)-62 előállítása után a kulcsmolekulák ((-)-63 és (+)-64) kialakítása következett. A 30 katalitikus debenzilezésére kidolgozott irodalmi módszer [17] a (-)-63 és a (+)-64 előállítására is alkalmasnak bizonyult. A (-)-56-ot és a (+)-62-öt ecetsavban aktívszén hordozóra lecsapott palládium-katalizátor jelenlétében hidrogénezéssel debenzileztem, majd a nyersterméket kromatográfiásan tisztítva a (-)-63-mat és a (+)-64-et egyaránt 65%-os termeléssel kaptam.



II.9. A kulcslépés vizsgálata, az eredmények értékelése

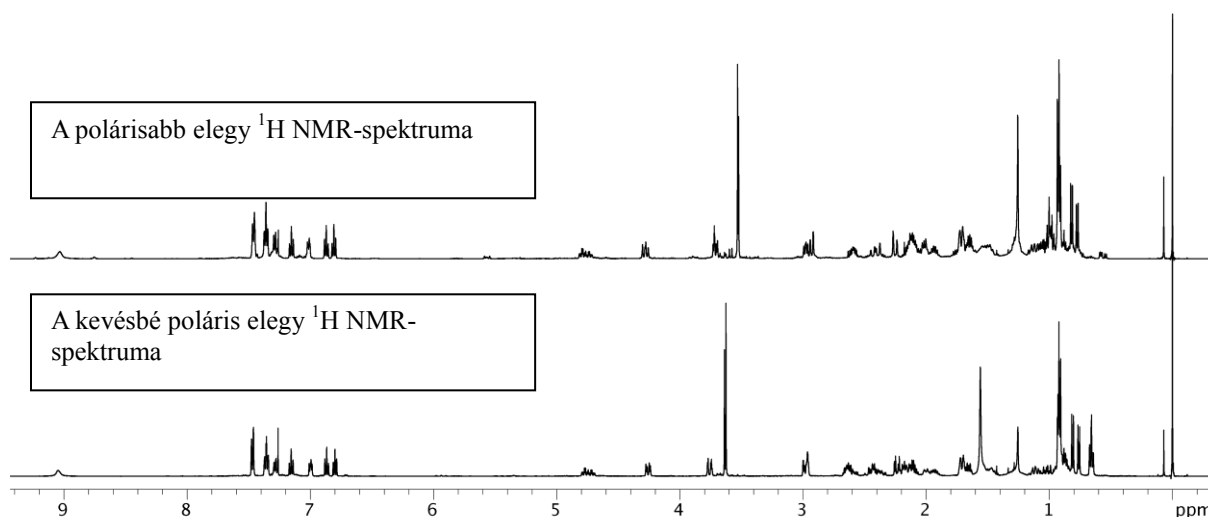
Mivel a **(-)-63**-mat és a **(+)-64**-et a **15** aldehiddel reagáltatva, a reakció hasonló intermediereken keresztül játszódik le, és a termékek is hasonló szerkezetűek, így a kulcslépést csak a mentil-észternél **((-)-63)** mutatom be részletesen, a neomentil-észter **((+)-64)** esetén csak a kapott eredményeket ismertetem.



A (-)-63 és a 15 reakciójában – a 31 és a 15 reakciójához hasonlóan – a 65a *Z*- és a 65b *E*-enamin intermedierek képződnek. A 19a-val és a 19b-vel ellentétben a segédpartnernek köszönhetően ezek a szekodinok már nem akirálisak, oldalaik nem enantiotópok, hanem diasztereotópok, így a belőlük képződő vegyületek egymás diasztereomerjei lesznek. A 65a intramolekuláris Diels-Alder reakciójában a 66a és a 66b *cisz*-, illetve a 65b intramolekuláris Diels-Alder reakciójában a 66c és a 66d *transz*-D-szeko-vegyületek keletkeznek. A termelés a négy diasztereomer keverékére 53%.

A diasztereomerelegyet hexán – etil-acetát 6:1 arányú keverékében VRK-san vizsgálva, két – egy polárisabb és egy kevésbé poláris – frakció különböztethető meg, melyekről azt feltételeztük, hogy két-két diasztereomert tartalmaznak, az egyik a **66a**-t és a **66b**-t, míg a másik a **66c**-t és a **66d**-t. A két frakciót az elegy kromatografálásával elválasztottam, majd az így nyert mintákat NMR-spektroszkópiásan vizsgáltuk. A két mintáról készített spektrumok azt igazolták, hogy azok kétkomponensűek. A VRK-s vizsgálat alapján az apolárisabb frakció bizonyult a *cisz*-termékek (**66a** és **66b**) elegyének, míg a polárisabb elegy a *transz*-vegyületeket (**66c** és **66d**) tartalmazza.

A termékelegy kromatográfiás elválasztásával kapott frakciók ^1H NMR spektrumai az **5. ábrán** láthatók. Az alsó spektrum az apolárisabb keverékhez (**66a** és **66b**) tartozik, a felső a polárisabb keverék (**66c** és **66d**) spektruma.



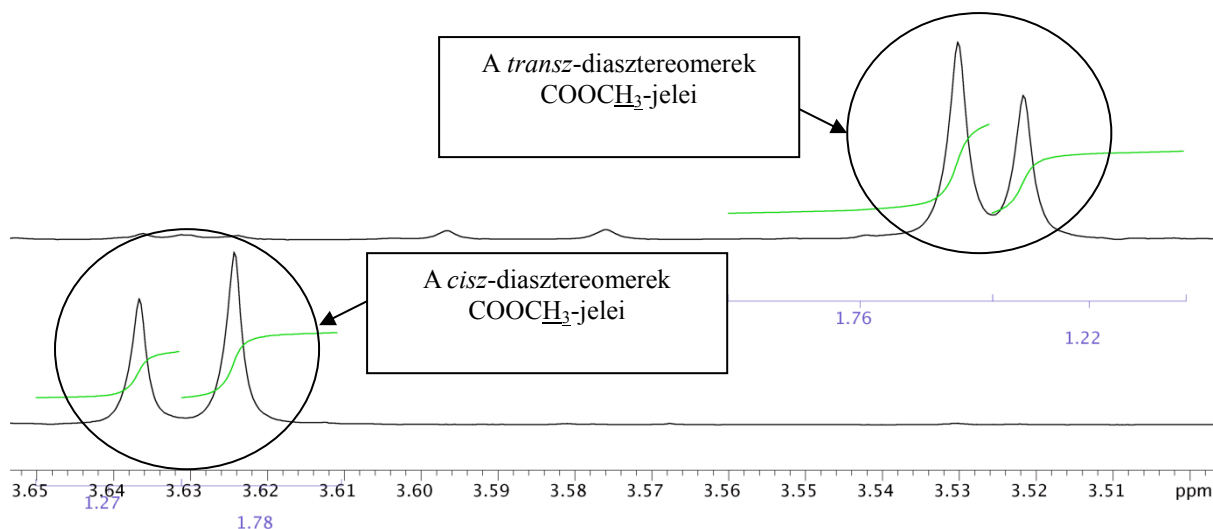
5. ábra: A **66a**-t, **66b**-t, **66c**-t és **66d**-t tartalmazó elegy kromatografálásával kapott frakciók – apolárisabb/*cisz* (**66a** és **66b**): lent; polárisabb/*transz* (**66c** és **66d**): fent – ^1H NMR spektrumai

A két frakció ^1H NMR-spektruma között a legjelentősebb különbség a metoxikarbonil-csoport hidrogén-jeleinek, illetve a C18-protonoknak a kémiai eltolódásában figyelhető meg.

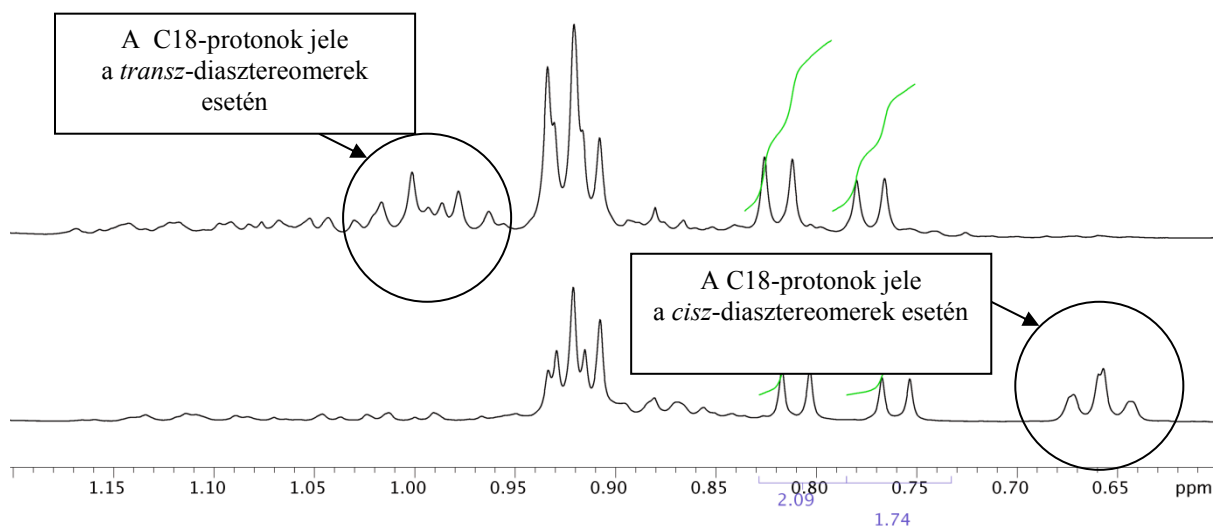
A metoxikarbonil-csoport hidrogénatomjainak eltolódása a *cisz*-vegyületeknél (**66a** és **66b**) $\delta=3,63$ ppm az egyik diasztereomerre, és $\delta=3,62$ ppm a másikra, míg a *transz*-vegyületek (**66c** és **66d**) esetén $\delta=3,53$ ppm az egyikre és $\delta=3,52$ ppm a másikra (lásd a **6. ábrát**).

A C18-protonok kémiai eltolódása (lásd a **7. ábra** spektrumrészletét) a *cisz*-diasztereomerek (**66a** és **66b**) esetén $\delta=0,66$ ppm, míg a *transz*-izomerelegyénél

$\delta=0,99$ ppm-nek adódik. Az egyes komponensek relatív konfigurációit NOE spektrumok mérésével lehetett meghatározni.



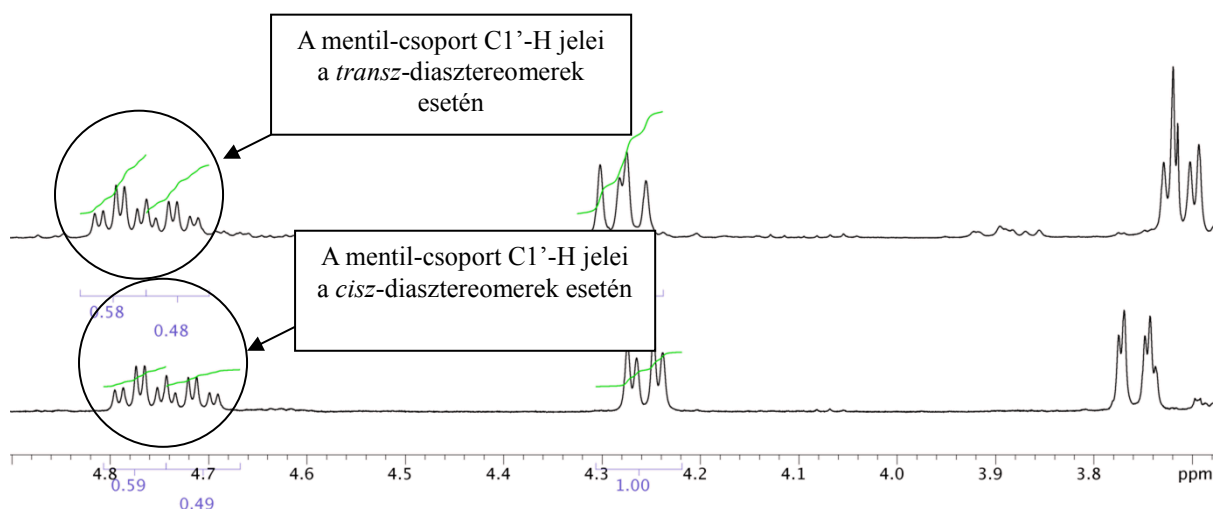
6. ábra: A mentil-észterek (66a, 66b, 66c és 66d) metoxikarbonil-csoportja protonjainak az ^1H NMR jeleit bemutató kinagyított spektrumrészletek. *Cisz*-diasztereomerek (66a és 66b): lent; *Transz*-diasztereomerek (66c és 66d): fent



7. ábra: A mentil-észterek (66a, 66b, 66c és 66d) C18-protonjainak az ^1H NMR jeleit bemutató kinagyított spektrumrészletek. *Cisz*-diasztereomerek (66a és 66b): lent; *Transz*-diasztereomerek (66c és 66d): fent

A diasztereomerelegyekben található komponensek abszolút konfigurációit NMR-spektroszkópián nem tudtuk meghatározni, de a munkánk jelenlegi fázisában erre nincs is szükségünk, csak a diasztereomerek arányaira. A diasztereomerek spektrumainak különbsége igen minimális, de az arányaik meghatározásához elégséges. A legjellegzetesebb eltéréseket bemutató spektrumrészleteket a **6. ábrán** és a **8. ábrán** mutatom be.

A diasztereomer-arány kvantitatív meghatározására a metoxikarbonil-csoport hidrogénjeinek (6. ábra) vagy a mentilcsoport C1'-protonjának a jele (8. ábra) alkalmas, a többi jel egymással átfed.



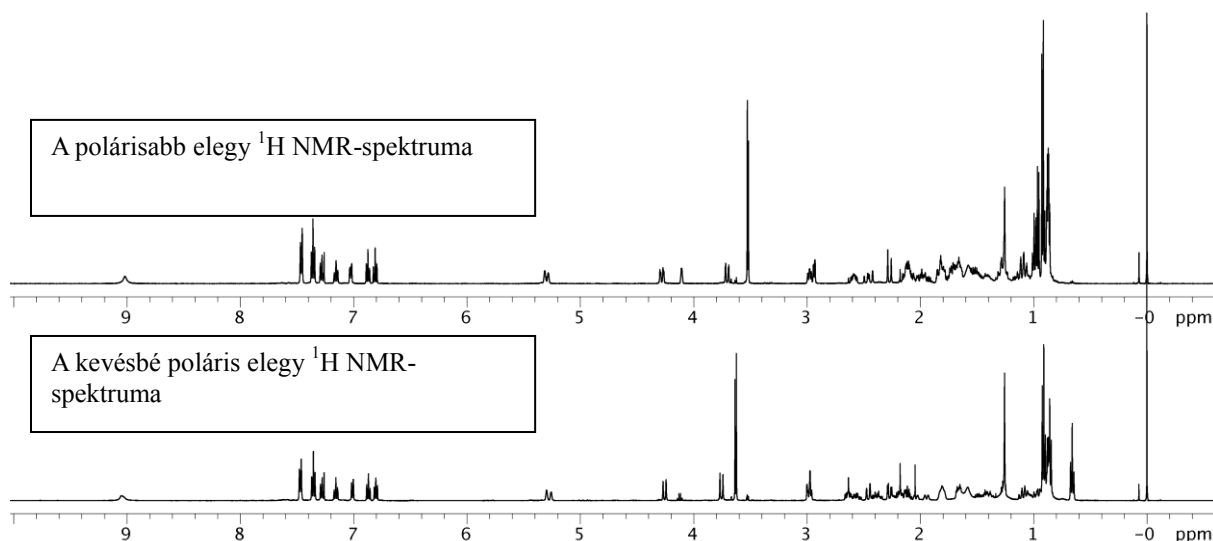
8. ábra: A mentil-észterek (66a, 66b, 66c és 66d) C1'-protonjainak az ^1H NMR jeleit bemutató kinagyított spektrumrészletek. *Cisz*-diasztereomerek (66a és 66b): lent; *Transz*-diasztereomerek (66c és 66d): fent

A mentil-csoport C1'-protonjának jelei a 8. ábrán láthatóak, a *cisz*-vegyületek elegyének spektrumát elemezve $\delta=4,72$ ppm és $\delta=4,76$ ppm, a *transz*-vegyületekét elemezve $\delta=4,74$ ppm és $\delta=4,78$ ppm a komponensek eltolódása. Mivel csak kis mértékben fednek át a csúcsok, így külön integrálhatóak. Ezen integrálok alapján az elegyek körülbelül 1,20 : 1 arányban tartalmazzák a diasztereomereket. A metoxikarbonil-csoport (6. ábra) protonjainak jeleire elvégezve az integrálást, körülbelül 1,40 : 1 arány adódik a *cisz*-vegyületeknél (66a és 66b), míg a *transz*-vegyületeket (66c és 66d) tartalmazó diasztereomerkeverék esetén 1,44 : 1 az arány.

A 7. ábrán a $\delta=0,70$ ppm és a $\delta=0,85$ ppm közötti jelek – melyek a mentil-rész izopropil-csoportja egyik metil-csoportjának dublettjei – esetén nagy eltolódás-különbség van az egyes diasztereomerek protonjelei között, ám az alapvonal a spektrum ezen részén egyenetlen, így a diasztereomerek arányának meghatározása az említett jelcsoportok integráljainak összehasonlításával nem lehetséges.

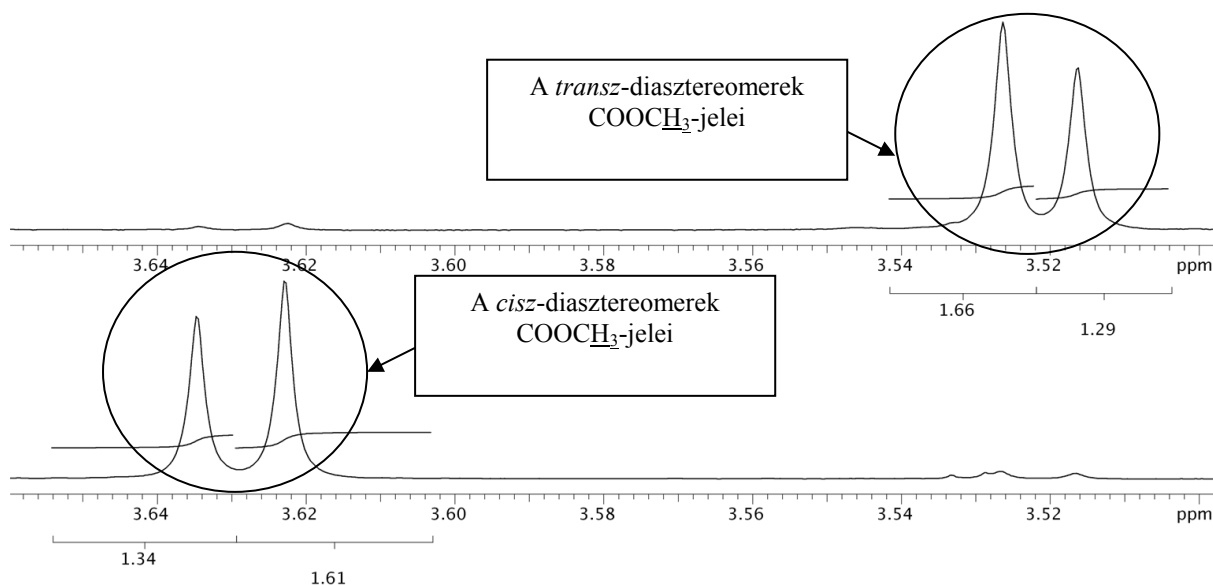
A (-)-63 és a 15 reakciójában keletkező termékek (66a, 66b, 66c és 66d) NMR-spektrumának vizsgálatát követően a (+)-64 és a 15 reakcióját is megvalósítottuk.

A (+)-**64** és a **15** reakciója a **67a** és a **67b** intermediereken keresztül játszódik le, és a **68a**, a **68b**, a **68c** és a **68d** diasztereomerek elegyét szolgáltatja. Az elegy két frakcióra választható szét kromatográfiásan. A két frakcióról készült ^1H NMR felvételeket a **9. ábrán** mutatom be.



9. ábra: A **68a-t**, **68b-t**, **68c-t** és **68d-t** tartalmazó elegy kromatografálásával kapott frakciók – apolárisabb/*cisz* (**68a** és **68b**): lent; polárisabb/*transz* (**68c** és **68d**): fent – ^1H NMR spektrumai

Ez esetben is az apolárisabb frakció tartalmazza a *cisz*-izomereket (**68a** és **68b**), míg a polárisabb frakcióban a *transz*-izomerek (**68c** és **68d**) vannak jelen.

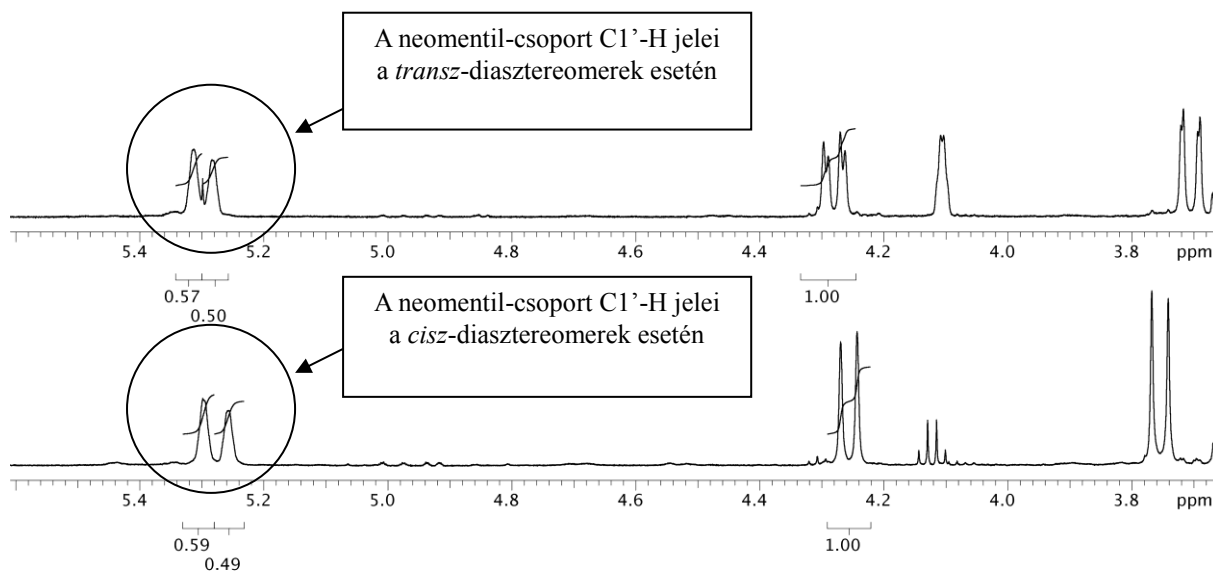


10. ábra: A neomentil-észterek (**68a**, **68b**, **68c** és **68d**) metoxikarbonil-csoportja protonjainak az ^1H NMR jeleit bemutató kinagyított spektrumrészletek. *Cisz*-diasztereomerek (**68a** és **68b**): lent; *Transz*-diasztereomerek (**68c** és **68d**): fent

A neomentil-észterek (**68a**, **68b**, **68c** és **68d**) esetén is elmondható, hogy a metoxikarbonil-csoport protonjainak az eltolódása a *cisz*-diasztereomerpár (**68a** és **68b**) esetén a nagyobb,

$\delta=3,63$ ppm és $\delta=3,62$ ppm, a *transz*-diasztereomerpár (**68c** és **68d**) esetében pedig a kisebb, $\delta=3,53$ ppm, illetve $\delta=3,52$ ppm (**10. ábra**).

A **10. ábrán** látható csúcsok integráljait vizsgálva a *transz*-izomereket (**68c** és **68d**) tartalmazó mintában a komponensek aránya 1,29 : 1, míg a *cisz*-izomerek (**68a** és **68b**) arányára 1,20 : 1 adódik.



11.ábra: A neomentil-észterek (68a, 68b, 68c és 68d) C1'-protonjainak az ¹H NMR jeleit bemutató kinagyított spektrumrészletek. *Cisz*-diasztereomerek (68a és 68b): lent; *Transz*-diasztereomerek (68c és 68d): fent

A neomentil-csoport a C1'-protonjeleihez (**11. ábra**) magasabb eltolódás-értékek tartoznak, mint a mentil-észterek esetében. Az ezen protonokhoz tartozó integrálok alapján a diasztereomerek aránya a *cisz*-diasztereomereket (**68a** és **68b**) tartalmazó elegyben 1,20 : 1, míg a *transz*-izomereket (**68c** és **68d**) tartalmazó minta esetén csekélyebb, kb. 1,14 : 1.

A mentil- és a neomentil-észterek ¹H NMR-spektrumai alapján meghatározott diasztereomerarányokat a **3. táblázatban** foglaltam össze. A metoxikarbonil-csoport hidrogénjeinek és a C1'-protonoknak a jelei alapján meghatározható arányokat átlagoltam.

Segédcsoport	Diasztereomerelegy	¹ H NMR-jel		Átlag
		C1'-H	COOCH ₃	
Mentil-csoport	<i>Cisz</i> (66a és 66b)	1,20 : 1	1,40 : 1	1,30 : 1
	<i>Transz</i> (66c és 66d)	1,21 : 1	1,44 : 1	1,33 : 1
Neomentil-csoport	<i>Cisz</i> (68a és 68b)	1,20 : 1	1,20 : 1	1,20 : 1
	<i>Transz</i> (68c és 68d)	1,14 : 1	1,29 : 1	1,22 : 1

3. Táblázat: Az ¹H NMR-spektrumok alapján meghatározott diasztereomer-arányok

A segédpartnert tartalmazó molekulák ¹H NMR-spektrumainak vizsgálata során nyert diasztereomer-arányokat vizsgálva megállapítható, hogy az észter-funkció módosítása királis segédpartnerrel, alkalmas módszer a kulcslépés során képződő diasztereomerek arányának a befolyásolására, hiszen mind a (-)-mentol ((-)-**53**), mind a (+)-neomentol ((+)-**54**) származékai esetén az 1:1-től különböző arányt kaptunk.

Jövőbeli terveink között szerepel a (-)-**53** és a (+)-**54** segédpartnerek bevitelére kidolgozott szintézisstratégia széleskörű alkalmazása nagyobb térkitöltésű analogonok (molekulák) beépítésére. Az így nyert származékokkal végrehajtva a kulcslépést, a diasztereomerek arányát a bemutatott, ¹H NMR-spektrumok elemzésén alapuló módszer segítségével kívánjuk meghatározni. A segédpartner finomhangolását követően a kulcslépés során legnagyobb diasztereomer-arányt eredményező partner eltávolítását, majd az **1** és egyéb aszpidoszpermánvázas alkaloidok enantioszelektív előállítását tervezzük.

III. Kísérleti rész

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz alumínium hordozóra felvitt Merck gyártmányú Kieselgel 60 F254 réteglapot használtam, a kifejlesztett kromatogramok feltjait UV-lámpa ($\lambda_1 = 254 \text{ nm}$; $\lambda_2 = 366 \text{ nm}$) alatt detektáltam.

Az oszlopkromatográfiás elválasztásokat Merck Geduran Si 60 adszorbenssel végeztem.

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

Az optikai forgatóképesség-méréseket 30°C -on, 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 ^{13}C -NMR spektrumok a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Laboratóriumában kerültek felvételre Varian INOVA 300, Varian INOVA 500, Varian INOVA 800 és Varian VNMRS-500 spektrométereken. Az előállított vegyületekről készült NMR-spektrumokra gyári számuk 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 gyári számuk alapján hivatkozom.

Metil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-3-metoxipropionát (48)

260 mg (11,3 mmol; 5 ekv.) fém nátriumot oldunk 50 ml metanolban. A nátrium beoldódását követően az oldathoz 1,0 g (2,26 mmol) metil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-3-hidroxipropionátot (**30**) adunk, majd a reakcióelegyet 1 napon át szobahőmérsékleten, kalcium-kloridos csővel felszerelt lombikban kevertetjük. A reakció lejátszódása után az elegyet 100 ml telített NaCl-oldatra öntjük, majd ötször 50 ml diklórmétánnal extraháljuk. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítjuk, ezt követően bepároljuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluens: hexán - dietil-éter 1:2 arányú elegye. A tiszta frakciók bepárlása után kapott olajat dietil-éterrel eldörzsölve kristályosítjuk. A kapott kristályokat dietil-éterből átkristályosítjuk.

Termelés: 516 mg (50 %) fehér kristályos anyag, $R_f=0,39$ (hexán - dietil-éter 1:1)

Olvadáspont: 101-103 °C

A termék spektrális sajátosságai megegyeznek a korábban leírtakkal [23].

2-[3-(2-Dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-ecetsav (59)

1000 mg (2,42 mmol) metil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-acetátot (**28**) oldunk 20 ml tetrahidrofurán, 20 ml metanol és 10 ml víz elegyében szobahőmérsékleten. 1,8 ml (3,63 mmol; 1,5 ekv.) 2M-os vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá, majd 4 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Az elegyről lepároljuk a szerves oldószereket, majd 50 ml vizet adunk hozzá. Az oldat pH-ját 7-re állítjuk. Ezt követően háromszor 100 ml diklórmétánnal kirázzuk, majd a szerves fázist MgSO_4 -on szárítjuk, bepároljuk. A nyers terméket kevés vízzel, majd etanollal, ezt követően diizopropil-éterrel mossuk, szárítjuk.

Termelés: 872 mg (90%) fehér kristály

$R_f=0,38$ (eluens: diklórmétán - metanol 10:1 arányú elegye)

Olvadáspont: 169-172 °C

A termék spektrális sajátosságai megegyeznek a korábban leírtakkal [24].

(1R,2S,5R)-Mentil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-acetát ((-)-55)

a) módszer

1700 mg (10,9 mmol; 4,5 ekv.) (-)-mentolt ((-)-**53**) megolvasztunk, majd 24 mg (0,44 mmol; 0,18 ekv.) nátrium-metilátot adunk hozzá. Az odatot 10 percig 60 °C-on kevertetjük, eközben a színe enyhén narancssárgává válik. Ezt követően hozzáadunk 1000 mg (2,42 mmol) metil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-acetátot (**28**). A reakcióelegyet további 10 percen keresztül 60 °C-on kevertetjük, míg az egyensúly beáll. Az egyensúly beálltát követően a reakcióelegyet felvesszük 40 ml diklórmétánban, és 100 ml jeges sós vízre öntjük. A vizes és a szerves fázis elválasztását követően a vizes fázist további háromszor 40 ml diklórmétánnal extraháljuk, majd az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyers terméket diklórmétán - dietil-éter 20:1 arányú elegyében oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Termelés: 806 mg (62%) vörös olaj.

R_f=0,56 (eluens: diklórmétán - dietil-éter 20:1 arányú elegye)

R_f=0,57 (eluens: hexán - etil-acetát 4:1 arányú elegye)

Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_D^{30} = -35,9$ (c=0,352; CHCl₃)

IR (film): 3401 (indol-NH)

1719 (COOMentil)

MS: ft11809; ft11810

¹H NMR: v5h-6719

¹³C NMR: v5c-2654

b) módszer

200 mg (0,50 mmol) 2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-ecetsavat (**59**) és 156,27 mg (1,0 mmol; 2 ekv.) (-)-mentolt ((-)-**53**) felszuszpendálunk 15 ml diklórmétánban, ezt követően 206,33 mg (1,0 mmol; 2 ekv.) diciklohexil-karbodiimidet és 2 mg (0,016 mmol; 0,032 ekv.) 4-dimetilamino-piridint adunk hozzá. A reakcióelegyet 24 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük kalcium-kloridos csővel felszerelt lombikban. A reakcióelegyet vízre öntjük, a vizes és szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist további kétszer 30 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyers terméket hexán - etilacetát 4:1 arányú elegyében oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Termelés: 46 mg (17%) vörös olaj.

A termék tulajdonságai megegyeznek az a) módszer esetében leírtakkal.

c) módszer

100 mg (0,25 mmol) 2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-ecetsav (**59**) és 300 mg (1,9 mmol; 7,7 ekv.) (-)-mentol ((-)-**53**) keverékét 80°C-ra melegítjük, majd 456 µl (240 mg; 0,75 mmol; 3 ekv.) 50%-os dimetil-formamidos propánfoszfonsav-anhidrid oldatot és 2 mg (0,016 mmol; 0,064 ekv.) 4-dimetilamino-piridint adunk hozzá. A reakcióelegyet 10 órán át 80 °C-on tartjuk. Ezt követően a reakcióelegyet 50 ml vízre öntjük, majd háromszor 30 ml diklórmetánnal extraháljuk, MgSO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyers terméket hexán - etilacetát 4:1 arányú elegyében oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Termelés: 66 mg (49%) vörös olaj.

A termék tulajdonságai megegyeznek az a) módszer esetében leírtakkal.

(1*S*,2*S*,5*R*)-Neomentil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-acetát ((+)-58**)**

1500 mg (3,76 mmol) 2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-ecetsavat (**59**) és 882 mg (5,65 mmol; 1,5 ekv.) (-)-mentolt ((-)-**53**) felszuszpendálunk 70 ml dietil-éterben, majd a szuszpenziót nitrogén-atmoszféra alatt 0°C-ra hűtjük. Ezt követően 2,1 ml (13,2 mmol; 3,5 ekv.) dietil-azodikarboxilátot adunk hozzá. Az elegyet 30 percen át kevertetjük, és hozzácsepegtetjük 3,46 g (13,2 mmol; 3,5 ekv.) trifenil-foszfín 80 ml dietil-éterben készült oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 4,5 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet 200 ml jeges sós vízre öntjük, a vizes és szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist háromszor 100 ml diklórmetánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyers terméket diklórmetán - dietil-éter 20:1 arányú elegyében oszlopkromatográfiásan tisztítjuk. A tiszta frakciók bepárlásával kapott olajat petroléterrel eldörzsölve kristályosítjuk. A kivált kristályokat petroléterből átkristályosítjuk.

Termelés: 1146 mg (57%) fehér kristály.

R_f=0,56 (eluens: diklórmetán - dietil-éter 20:1 arányú elegye)

$R_f=0,62$ (eluens: hexán - etilacetát 4:1 arányú elegye)

Olvadáspont: 85-87°C

Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_D^{30} = +17,1$ (c=0,294; CHCl₃)

IR (KBr): 3450 (indol-NH)

1709 (COONeomentil)

MS: ft11287; ft11288

¹H NMR: v5h-6462

¹³C NMR: v5c-2587

Metil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-3-hidroxiopropionát (30)

500 mg (1,21 mmol) metil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-acetátot (**28**) és 430mg (2,43 mmol; 2 ekv.) N-hidroximetil-ftálimidet (**61**) feloldunk 14 ml dimetil-szulfoxidban, majd hozzáadunk 514 mg (4,25 mmol; 4 ekv.) vízmentes nátrium-karbonátot. Az oldatot 36 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet 50 ml jeges sós vízre öntjük, ezt követően négyszer 50 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist tízszer 15 ml telített NaCl-oldattal kirázzuk. Az egyesített vizes fázist további kétszer 20 ml diklórmétánnal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyers terméket hexán - dietil-éter 1:2 arányú elegyében oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Termelés: 237 mg (44%) fehér kristály.

$R_f=0,26$ (eluens: hexán - dietil-éter 1:2 arányú elegye)

Olvadáspont: 112-113°C (Irodalmi: 113-114°C [17])

A termék spektrális sajátosságai megegyeznek az irodalomban leírtakkal [17].

(1*R*,2*S*,5*R*)-Mentil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-3-hidroxiopropionát ((-)-56)

1000 mg (1,86 mmol) (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-acetátot ((-)-**55**) és 660 mg (3,73 mmol; 2 ekv.) N-hidroximetil-ftálimidet (**61**) feloldunk 20 ml dimetil-

szulfoxidban, majd hozzáadunk 790 mg (7,45 mmol; 4 ekv.) vízmentes nátrium-karbonátot. Az oldatot 3 napon át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet 200 ml jeges sós vízre öntjük, ezt követően háromszor 100 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist tízszer 30 ml telített NaCl-oldattal kirázzuk. Az egyesített vizes fázist további háromszor 50 ml diklórmétánnal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyers terméket hexán - aceton 2:1 arányú elegyében oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Termelés: 726 mg (69%) sárga olaj.

R_f=0,51 (eluens: hexán - aceton 2:1 arányú elegye)

Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_D^{30} = -41,7$ (c=0,274; CHCl₃)

IR (film): 3500-3150 (indol-NH; OH)

1707 (COOMentil)

MS: ft12773; ft12774; ft12775; ft12776; ft12777

¹H NMR: v5h-7021

¹³C NMR: v5c-2756

(1*S*,2*S*,5*R*)-Neomentil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-3-hidroxi- propionát ((+)-62)

1000 mg (1,86 mmol) (1*S*,2*S*,5*R*)-neomentil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-acetátot ((+)-58) és 660 mg (3,73 mmol; 2 ekv.) N-hidroximetil-ftálimidet (61) feloldunk 20 ml dimetil-szulfoxidban, majd hozzáadunk 790 mg (7,45 mmol; 4 ekv.) vízmentes nátrium-karbonátot. Az oldatot 3 napon át szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet 200 ml jeges sós vízre öntjük, ezt követően háromszor 100 ml diklórmétánnal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist tízszer 30 ml telített NaCl-oldattal kirázzuk. Az egyesített vizes fázist további háromszor 50 ml diklórmétánnal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyers terméket hexán - aceton 2:1 arányú elegyében oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Termelés: 788 mg (74%) sárga olaj.

R_f=0,51 (eluens: hexán - aceton 2:1 arányú elegye)

Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_D^{30} = +13,3$ (c=0,350; CHCl₃)

IR (film): 3391 (indol-NH; OH)
1713 (COONeomentil)

MS: ft11289; ft11290

¹H NMR: v5h-6472

¹³C NMR: v5c-2588

**(1*R*,2*S*,5*R*)-Mentil-2-[3-(2-benzilamino-etil)-indol-2-il]-3-hidroxipropionát
(-)-63)**

1000 mg (1,76 mmol) (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-3-hidroxipropionát ((-)-56) 25 ml ecetsavban készült oldatát 500 mg 10%-os aktívszén hordozóra felvitt palládium katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten, atmoszférikus nyomáson hidrogénezzük 80 percen át. A reakció lejátszódása után a katalizátort kiszűrjük, 5 ml ecetsavval és kétszer 25 ml diklórmétánnal mossuk. Az oldatot 200 ml jeges vízre öntjük, és telített nátrium-karbonát-oldattal a pH-t 8-ra állítjuk. A vizes és a szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist kirázzuk háromszor 100 ml diklórmétánnal. Az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket etil-acetát - trietilamin 200:3 arányú elegyében oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Termelés: 550 mg (65%) fehér kristály.

$R_f=0,35$ (eluens: etil-acetát - trietilamin 200:3 arányú elegye)

Olvadáspont: 136-139°C

Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_D^{30} = -41,1$ (c=0,414; CHCl₃)

IR (KBr): 3600-3050 (NH; indol-NH; OH)
1725 (COOMentil)
1709 (COOMentil)

MS: ft12778; ft12779; ft12780

¹H NMR: v5h-7022

¹³C NMR: v5c-2757

**(1*S*,2*S*,5*R*)-Neomentil-2-[3-(2-benzilamino-etil)-indol-2-il]-3-hidroxi-
propionát ((+)-64)**

850 mg (1,50 mmol) (1*S*,2*S*,5*R*)-neomentil-2-[3-(2-dibenzilamino-etil)-indol-2-il]-3-hidroxi-
propionát ((+)-62) 25 ml ecetsavban készült oldatát 425 mg 10%-os aktívszén
hordozóra felvitt palládium katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten, atmoszférikus
nyomáson hidrogénezzük 90 percen át. A reakció lejártszódása után a katalizátort kiszűrjük, 5
ml ecetsavval és kétszer 25 ml diklórmétánnal mossuk. Az oldatot 200 ml jeges vízre öntjük,
és telített nátrium-karbonát-oldattal a pH-t 8-ra állítjuk. A vizes és a szerves fázist
elválasztjuk, a vizes fázist kirázzuk háromszor 100 ml diklórmétánnal. Az egyesített szerves
fázist MgSO₄-on szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket aceton - trietilamin 200:3 arányú
elegyében oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Termelés: 470 mg (65%) fehér kristály.

$R_f=0,78$ (eluens: aceton és trietil-amin 200:3 arányú elegye)

Olvadáspont: 105-107°C

Optikai forgatóképesség: $[\alpha]_D^{30}=+15,8$ (c=0,187; CHCl₃)

IR (KBr): 3600-3100 (NH; indol-NH; OH)

1716 (COONeomentil)

MS: ft11807; ft11807

¹H NMR: v5h-6716

¹³C NMR: v5c-2621

**3-Fenil-14-metoxikarbonil-16-[(1*R*,2*S*,5*R*)-mentil]-oxikarbonil-2,16-
didehidro-3,14-szeoaszpidoszpermidin (20*α*,21*α*) (66a és 66b) és 3-Fenil-14-
metoxikarbonil-16-[(1*R*,2*S*,5*R*)-mentil]-oxikarbonil-2,16-didehidro-3,14-
szeoaszpidoszpermidin (20*β*,21*α*) (66c és 66d)**

550 mg (1,16 mmol) (1*R*,2*S*,5*R*)-mentil-2-[3-(2-benzilamino-etil)-indol-2-il]-3-
hidroxi-
propionátot ((-)-63) 20 ml xilolban oldunk és 509 µl (456 mg; 2,88 mmol; 2,5 ekv)
metil-4-formilhexanoátot (15) adunk hozzá. Az elegyet 22 órán át nitrogén-atmoszféra alatt

forraljuk. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet kétszer 30 ml telített NaCl-oldattal extraháljuk, az egyesített vizes fázist visszarázzuk háromszor 40 ml diklórmétánnal. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A nyersterméket hexán - etil-acetát 4:1 arányú elegyében oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Termelés (négy diasztereomer): 371 mg (53%) sárga olaj.

***Cisz és transz* izomerek elválasztása:**

A négy diasztereomert tartalmazó elegy 200 mg-ját hexán - etil-acetát 6:1 arányú elegyében történő kromatografálással 66 mg kevésbé poláris és 75 mg polárisabb frakció nyerhető, melyek két-két disztereomert tartalmaznak.

Kromatográfiásan gyorsabban eluálódó (*cisz*) diasztereomerek (66a és 66b) tulajdonságai:

$R_f=0,53$ (eluens: hexán - etil-acetát 6:1 arányú elegye)

IR (KBr): 3381 (NH)

1739 (COOMe)

1674 (COOMentil)

1611 (C=C)

MS: ft12771; ft12772

^1H NMR: v5h-7056; v8h-4363

^{13}C NMR: v8c-1871

Kromatográfiásan lassabban eluálódó (*transz*) diasztereomerek (66c és 66d) tulajdonságai:

$R_f=0,45$ (eluens: hexán - etil-acetát 6:1 arányú elegye)

IR (KBr): 3380 (NH)

1741 (COOMe)

1673 (COOMentil)

1611 (C=C)

MS: ft12789; ft12790

¹H NMR: v5h-7059

¹³C NMR: v5c-2769

3-Fenil-14-metoxikarbonil-16-[(1*S*,2*S*,5*R*)-neomentil]-oxikarbonil-2,16-didehidro-3,14-szekoaszpidoszpermidin (20*α*,21*α*) (66a és 66b) és 3-Fenil-14-metoxikarbonil-16-[(1*S*,2*S*,5*R*)-neomentil]-oxikarbonil-2,16-didehidro-3,14-szekoaszpidoszpermidin (20*β*,21*α*) (66c és 66d)

470 mg (0,99 mmol) (1*S*,2*S*,5*R*)-neomentil-2-[3-(2-benzilamino-etil)-indol-2-il]-3-hidroxiopropionátot ((-)-**64**) 20 ml xilolban oldunk és 436 µl (390 mg; 2,47 mmol; 2,5 ekv) metil-4-formilhexanoátot (**15**) adunk hozzá. Az elegyet 24 órán át nitrogén-atmoszféra alatt forraljuk. A reakció lejátszódása után a reakcióelegyet kétszer 50 ml telített NaCl-oldattal extraháljuk, az egyesített vizes fázist visszarázzuk háromszor 50 ml diklórmétánnal. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A nyers terméket kloroformban oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Termelés (négy diasztereomer): 88 mg (15%) sárga olaj.

***Cisz* és *transz* izomerek elválasztása:**

A négy diasztereomert tartalmazó elegyet hexán - etil-acetát 6:1 arányú elegyében történő kromatografálással 29 mg kevésbé poláris és 39 mg polárisabb frakció nyerhető, melyek két-két disztereomert tartalmaznak.

Kromatográfiásan gyorsabban eluálódó (*cisz*) diasztereomerek (66a és 66b) tulajdonságai:

R_f=0,53 (eluens: hexán - etil-acetát 6:1 arányú elegye)

IR (film): 3370 (NH)

1735 (COOMe)

1673 (COONeomentil)

1609 (C=C)

¹H NMR: v5h-7083

¹³C NMR: v5c2781

Kromatográfiásan lassabban eluálódó (*transz*) diasztereomerek (66c és 66d) tulajdonságai:

R_f=0,45 (eluens: hexán - etil-acetát 6:1 arányú elegye)

IR (film): 3382 (NH)

1737 (COOMe)

1672 (COONeomentil)

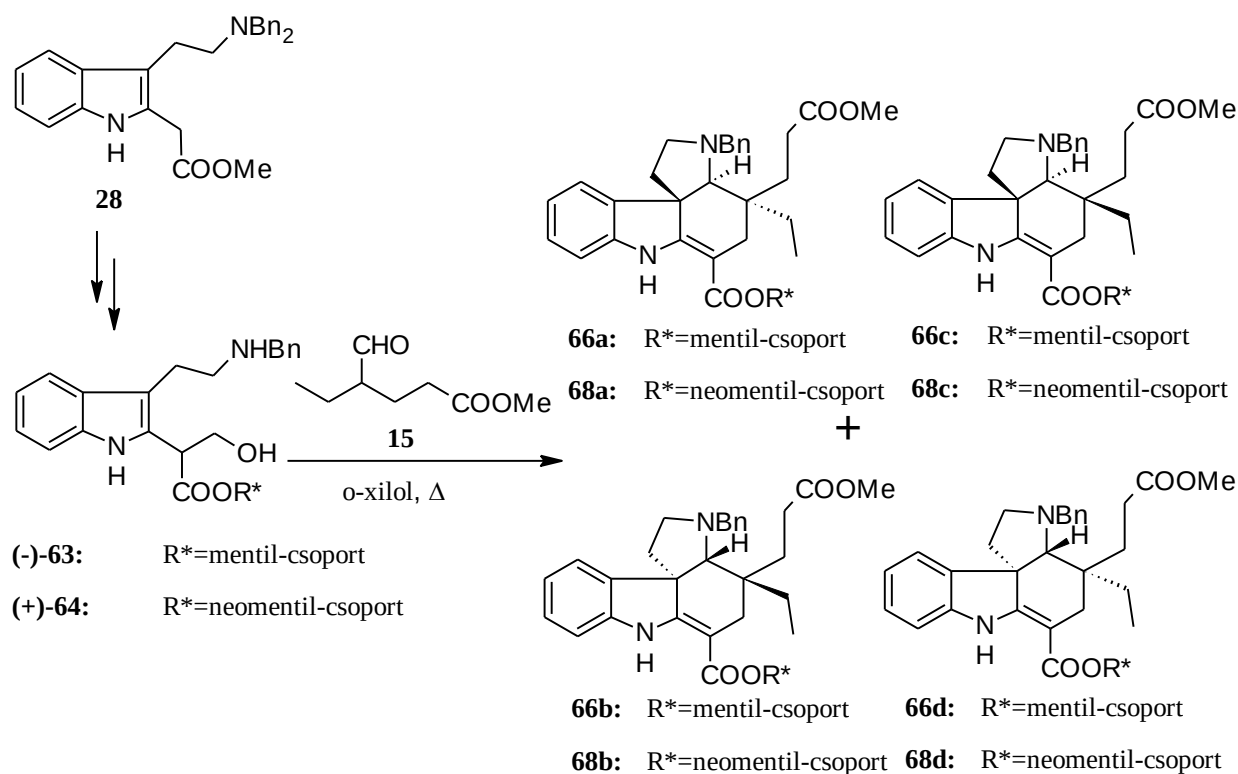
1609 (C=C)

¹H NMR: v5h-7084

Összefoglalás

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő alkaloidkémiai kutatócsoportban az 1990-es évek eleje óta foglalkoznak aszpidoszpermán- és pszeudoaszpidoszpermánvázis alkaloidok előállításával. Konvergens szintézisük szubsztrátjaként olyan triptamin-származékot alkalmaznak, mely megfelelően kiépített aldehidekkel vagy aldehid-ekvivalensekkel reagáltatva az említett alkaloidok D-szeko képviselőit szolgáltatja. Dolgozatom tárgya az említett szintézisstratégia módosítása úgy, hogy az enantioszelektív szintézis megvalósítására is alkalmas legyen.

Munkám során a **28**-ból előállítottam a racém molekulákat eredményező szintézissor kulcsintermedierjéből levezethető **(-)-63-mat** és a **(+)-64-et**, melyeket a **15** aldehiddel reagáltattam és eljutottam a **66a-d** illetve a **68a-d** diasztereomerekhez. Az NMR-spektroszkópiás vizsgálatok alapján mind a négy diasztereomerelegy esetében 1:1 aránytól eltérő diasztereomerarányt állapítottunk meg.



A jövőben, a munkám során kidolgozott módszert alkalmazva, vizsgálni kívánjuk különböző, nagy térkitöltésű királis alkoholoknak a kulcslépés diasztereoselektivitására gyakorolt hatását. A bemutatottnál jelentősebb diasztereoselektivitást indukáló segédpartner alkalmazása esetén annak eltávolítását követően az aszpidoszpermánvázis alkaloidok enantioszelektív előállításának a megvalósítását tervezzük.

Irodalomjegyzék

- [1] J. Le Men, W. I. Taylor; *Experientia* **21**, 508-510 (1965)
- [2] J. Gosset, J. Le Men, M. Janot; *Ann. Pharm. Fr.* **20**, 448-454 (1962)
- [3] M. Plat, J. Le Men, M. Janot, H. Budzikiewicz, J. M. Wilson, L. J. Durham, C. Djerassi; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 2237 (1962)
- [4] B. Zsádon, P. Kaposi; *Tetrahedron Lett.* **11** (52), 4615-4616 (1970)
- [5] J. P. Kutney, K. K. Chan, A. Failli, J. M. Fromson, C. Gletsos, V. R. Nelson; *J. Am. Chem. Soc.* **90** (14), 3891-3893 (1968)
- [6] J. Y. Laronze, J. Laronze-Fontaine, J. Lévy, J. Le Men; *Tetrahedron Lett.* **15** (6), 491-494 (1974)
- [7] M. E. Kuehne, D. M. Roland, R. Hafter; *J. Org. Chem.* **43** (19) 3705-3710 (1978)
- [8] M. E. Kuehne, T. H. Matsko, J. C. Bohnert, C. L. Kirkemo; *J. Org. Chem.* **44** (7), 1063-1068 (1979)
- [9] M. E. Kuehne, J. C. Bohnert, W. G. Bornmann, C. L. Kirkemo, S. E. Kuehne, P. J. Seaton, T. C. Zebovitz; *J. Org. Chem.* **50**, (7), 919-924 (1985)
- [10] A. R. Battersby, A. R. Burnett, P. G. Parsons; *J. Chem. Soc. C: Organic* **8**, 1187-1192 (1969)
- [11] A. R. Battersby, A. R. Burnett, P. G. Parsons; *J. Chem. Soc. C: Organic* **8**, 1193-1200 (1969)
- [12] A. A. Qureshi, A. I. Scott; *Chem. Comm.* **1968**, 945-946 (1968)
- [13] A. I. Scott, A. A. Qureshi; *Tetrahedron* **30** (17), 2994-3002 (1974)
- [14] A. I. Scott, C. C. Wei; *Tetrahedron* **30** (17), 3003-3011 (1974)
- [15] A. I. Scott, P. C. Cherry, C. C. Wei; *Tetrahedron* **30** (17), 3013-3019 (1974)
- [16] M. E. Kuehne, T. H. Matsko, J. C. Bohnert, L. Motyka, D. Oliver-Smith; *J. Org. Chem.* **46** (10), 2002-2009 (1979)
- [17] Gy. Kalaus, I. Greiner, M. Kajtár-Peredy, J. Brlik, L. Szabó, Cs. Szántay; *J. Org. Chem.* **58** (6), 1434-1442 (1993)
- [18] Gy. Kalaus, I. Greiner, Cs. Szántay: Synthesis of some aspidosperma and related alkaloids; In: *Studies in Natural Products Chemistry* (Ed: R. Atta-ur) **19**, 89-116, Elsevier, 1997
- [19] M. E. Kuehne, D. E. Podhorez; *J. Org. Chem.* **50** (7), 924-929 (1985)
- [20] M. E. Kuehne, U. K. Bandarage, A. Hammach, Y. Li, T. Wang; *J. Org. Chem.* **63** (7), 2172-2183 (1998)

- [21] M. E. Kuehne, U. K. Bandarage; *J. Org. Chem.* **61** (3), 1175-1179 (1996)
- [22] L. Léder; személyes közlés
- [23] T. Farkas; BSc szakdolgozat, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 2012.
- [24] P. Bana; MSc Diplomamunka, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 2013.