



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
SZERVES KÉMIA ÉS TECHNOLÓGIA TANSZÉK

***A ZEPHYRANTHES CANDIDA RÁKELTENES
ALKALOIDJÁNAK VANILLINBÓL KIINDULÓ
SZTEREOSZELEKTÍV TOTÁLSZINTÉZISE***

TDK DOLGOZAT

KÉSZÍTETTE: VARRÓ GÁBOR

*II.évf. MSc hallgató
Gyógyszervegyész-
mérnöki szak*

TÉMAVEZETŐ: DR. KÁDAS ISTVÁN

c. egyetemi docens

BUDAPEST, 2013.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Dr. Keglevich György tanszékvezető tanár úrnak, hogy biztosította kutatómunkám feltételeit, Dr. Kádas István tanár úrnak, témavezetőmnek, a munkámhoz nyújtott segítségéért, Dr. Simon András tanár úrnak az analitikai, szerkezetazonosítási munkában vállalt segítségéért, valamint Dr. Hegedűs László tanár úrnak a katalitikus hidrogénezési munkában nyújtott segítségéért.

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék	2
2. A dolgozatomban használt rövidítések és betűszók jegyzéke	4
3. Bevezetés	7
4. Irodalmi rész	9
4.1. A fenantridon alkaloidok	9
4.2. A <i>transz</i> -dihidro-narciklazin (5) szintézise	12
5. Általános kísérleti rész	20
6. A kísérletek részletes leírása	31
6.1. A kísérletek során alkalmazott általános módszerek	31
6.2. A metilgallátból (77) kiinduló miriszticinaldehid előállítás	31
6.2.1. Metil 2-etoxi-7-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (79)	31
6.2.2. Metil 2-etoxi-7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (80)	32
6.2.3. Metil 3,4-dihidroxi-5-metoxibenzoát (81)	33
6.2.4. Metil 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (82)	34
6.2.5. (7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)metanol (83)	35
6.2.6. 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehid (Miriszticinaldehid) (12)	36
6.3. A metoxi intermedierek előállítása vanillinból (78)	37
6.3.1. 5-jódivanillin (84)	37
6.3.2. 5-hidroxivanillin (11)	38
6.3.3. 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehid (Miriszticinaldehid) (12)	39
6.4. A miriszticinaldehid (12) továbbalakítása	40
6.4.1. 4-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)but-3-en-2-on (85)	40

6.4.2. 4-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on (87)	41
6.4.3. 3-hidroxi-5-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-nitrociklohexanon (88)	42
6.4.4. 3-hidroxi-5-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-nitrociklohexanon etilénketál (89)	43
6.4.5. 4-amino-5-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-ciklohexan-3-ol-on etilénketál (90)	44
6.4.6. 3-hidroxi-4-metoxikarbonilamino-5-(3,4-metiléndioxi-5-metoxifenil)-ciklohexanon etilén ketál (91)	45
6.4.7. [6-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-4-oxociklohex-2-enil]-karbamidsav-metilészter (92)	46
6.4.8. [4-hidroxi-6-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-2-enil]-karbamidsav-metilészter (93)	47
6.4.9. 5-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metoxikarbonilamino-ciklohex-2-enil-benzoát (94)	49
6.4.10. 2,3-dihidroxi-5-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metoxikarbonilamino-ciklohexil-benzoát (96)	50
6.4.11. 2,3-diacetoxi-5-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metoxikarbonilamino-ciklohexil-benzoát (97)	51
6.4.12. 3,4-diacetoxi-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,4a,11b-hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j] fenantridin-2-il-benzoát (98)	52
6.4.13. 3,4-diacetoxi-7-metoxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-oktahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j] fenantridin-2-il-benzoát (99)	53
6.4.14. 3,4-diacetoxi-7-hidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-oktahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j] fenantridin-2-il-benzoát (100)	55
6.4.15. A racém transz-dihidro narciklazin (5)	56
7. Összefoglalás	58
8. Irodalomjegyzék	60

2. A dolgozatomban használt rövidítések és betűszók jegyzéke

NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Mágneses rezonancia)
IR	Infravörös spektroszkópia
GI	Growth Inhibition
kvant.	kvantitatív
absz.	abszolútizált
deszt.	desztillált
ir.	irodalmi
Op.	olvadáspont
cc.	koncentrált
krom.	oszlopkromatográfia
anyagkts.	anyagköltség
RT	Szobahőmérséklet (Room Temperature)
AcOH	Ecetsav (jégecet)
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofurán
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	Dimetil-szulfoxid
EtOEt	Dietiléter
Py	Piridin
MeCN	Acetonitril
Ac ₂ O	Ecetsavanhidrid
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
NBS	<i>N</i> -Bróm-szukcinimid
NMO	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -oxid
DEAD	Dietil-azodikarboxilát

PPh ₃	Trifenilfoszfin
BuLi	Butil-lítium
NaOMe	Nátrium-metoxid (Nátrium-metilát)
p-TsOH	p-Toluolszulfonsav
TMSCl	Trimetilszilil-klorid
TMSCHN ₂	Trimetilszilil-diazometán
TBSCl	<i>terc</i> -Butil-dimetilszilil-klorid
TFA	Trifluorecetsav
TBAI	Tetrabutylammónium-jodid
TBAF	Tetrabutyl-ammónium-fluorid
PPTS	Piridinium-p-toluolszulfonát
CSA	10-Kámforszulfonsav
BQ	1,4-Benzokinon
SQ-6	Selcat Q-6 katalizátor
Red-Al	Nátrium-bisz(2-metoxietoxi)alumínium-dihidrid
m-CPBA	meta-klór-perbenzoesav
AIBN	Azobiszizobutironitril
DPPA	Difenilfoszforil-azid
LDHMS	Lítium-bisz(trimetilszilil)amid
AcCl	Acetil-klorid
Tf ₂ O	Trifluormetánszulfonsav-anhidrid
Ac-	Acetil-
Bz-	Benzoil-
Me-	Metil-
Et-	Etil-
Bu-	n-Butil-
^t Bu-	<i>terc</i> -Butil-

Pr-	Propil-
iPr-	Izopropil-
Ar-	Aril-
Ph-	Fenil-
Tf-	Trifluormetánszulfonil-
Tr-	Trifenilmetil- (tritol-)

3. Bevezetés

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén közel két évtizede foglalkoznak az antitumor hatású fenantridon alkaloidok és analogonjaik szintézisével. A fenantridon alkaloidok az alkaloidok egy speciális csoportjához tartoznak, amelyek az alkaloidok nagy többségétől eltérően nem bázikus, hanem semleges, sőt néha enyhén savas karakterűek, ezért a növényekből történő izolálásuk során a semleges frakciókból nyerhetők ki. Megemlítendő, hogy az alkaloidok ezen külön csoportját csak az utóbbi időben, az alkaloidok biokémiai szemléletű definíciójának általánossá válása után tekintik „valódi alkaloidoknak”. A fenantridon alkaloidok tanszéki kutatásának kezdeti időszakában ezen alkaloidcsoport néhány egyszerűbb szerkezetű analogonját szintetizálták [1-3], majd a kutatások folytatása során kidolgozták a $(\pm)$ -7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciklazin, továbbá a $(-)$ -*ent*-7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciklazin, sztereoszelektív, ill. enantioszelektív totálszintézisét [4-7]. Ennek során a tanszéki kutatók törekedtek kiinduló vegyületként minél egyszerűbb és olcsóbb alapanyag használatára, és a lehető legkisebb számú, egyszerűen kivitelezhető, különleges technikákat nem alkalmazó szintézislépések kidolgozására. Az enantioszelektív totálszintézist aszimmetrikus organokatalízis alkalmazásával valósították meg, organokatalizátorként egy egyszerű, eszenciális aminosavból könnyen előállítható organokatalizátor felhasználásával.

Ezt követően a tanszéken célul tűzték ki további nagy hatású antitumor alkaloidok és analogonjaik szintézisét, és lehetőség szerint a vegyületcsoport hatás-szerkezet összefüggéseinek feltárását. BSc hallgatóként ebbe a tanszéki kutatásba kapcsolódtam be, és feladatul kaptam a $(\pm)$ -*transz*-dihidro-narciklazin teljes szintézisének kidolgozását. A témaválasztást jelentős mértékben motiválta, hogy a *transz*-dihidro-narciklazin a fenantridon alkaloidok közül az amerikai National Cancer Institute értékelése szerint a legerősebb antitumor hatású alkaloid, amelynek szintézisére az irodalom tanúsága szerint a többi fenantridon alkaloiddal ellentétben meglepő módon csak kevés figyelmet fordítottak. Kapcsolódva az említett tanszéki hagyományhoz, hogy a természetes anyagok és analogonjaik szintézisét a lehető legkevesebb költséges alapanyagokból kiindulva, valamint a szintézislépéseket a legegyszerűbb és legkevesebb igényes reakciókörülmények alkalmazásával kell megvalósítani, diákköri munkám során ezeknek az elveknek a követése szintén feladatom részévé vált. Ennek figyelembe vételével először az iparilag is hozzáférhető metilgallátból kiindulva kezdtem meg a totálszintézis kidolgozását. A szintézis további lépéseinek folyamán a miriszticinaldehid bizonyult a kulcsintermediának, amelyet első TDK dolgozatom

elkészítése után már a sokkal könnyebben hozzáférhető és kedvező árú vanillinból sikerült szintetizálnom. Szakdolgozatomban már ez utóbbi kiindulási vegyületet alkalmaztam, és elvégeztem a *transz*-dihidro-narciklazin teljes szintézisének kezdeti lépéseit.

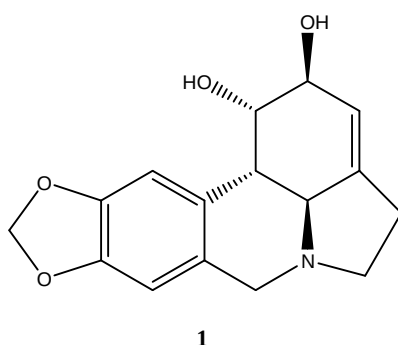
MSc hallgatóként folytattam a korábban megkezdett kutatómunkát, és ennek keretében a *transz*-dihidro-narciklazin sztereoszelektív teljes szintézisének kidolgozását. Szintetikus munkám során sikerült eljutnom a végtermékhez, a racém *transz*-dihidro-narciklazinhoz, amelyről jelen dolgozatomban szeretnék beszámolni.

Dolgozatomban a szokásos felépítést követve a 4. Irodalmi részben ismertetem a szintézis irodalmi háttérét. Az 5. Általános kísérleti rész c. fejezet első részében ismertetem a szintézis tervét és munkahipotézist, majd beszámolok szintetikus munkám során elért eredményeimről. A következő, 6. Kísérletek részletes leírása c. fejezetben, részletesen, receptszerű leírást adok az ismertetett szintézis lépéseiről. A 7. Összefoglalásban röviden összegzem elért munkám eredményeit. Végezetül a 8. Irodalomjegyzékben megadom a dolgozatom megírása során felhasznált szakirodalom hivatkozásainak listáját.

4. Irodalmi rész

4.1. A fenantridon alkaloidok

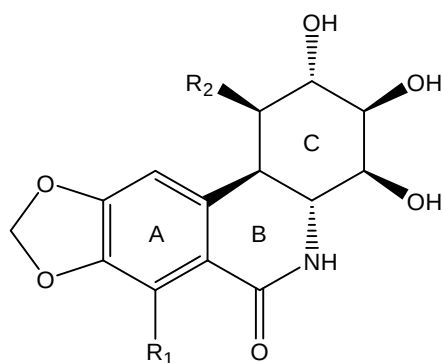
A fenantridon alkaloidok az *Amaryllidaceae* alkaloidok laktámvázat tartalmazó képviselői. Az *Amaryllidaceae* alkaloidok az amarilliszfélék családjához tartozó növények alkaloidjai, amelyekből mostanáig több százat sikerült izolálni. Az elsőként izolált alkaloid a likorin (1) volt, amelyet Gerrard izolált 1877-ben [8]:



Az amarilliszfélék növény családjához 75 nemzetség, és ezeken belül 1600 növényfaj tartozik, amelyeknek 90%-a dísznövényként használatos, illetve e célból nemesített, és az egész világon széles körben elterjedt és forgalmazott faj, amit e növények tetszetős virágzata magyaráz. Ez a növény család egyébként az *Asparagales* (spárgavirágúak) rendjéhez tartozik. E rend képviselői szintén többségükben dísznövényként használatosak és termesztettek, e rendhez 1122 nemzetség, és mintegy 26000 faj tartozik. Valamennyi ide tartozó faj az egyszikűek közé sorolható. A fenantridon alkaloidok az amarilliszfélék alkaloidjainak mindössze 5 nemzetségéhez tartozó növényekből izolálhatók, amelyek leghatékonyabb tumorelles tagjairól felfedezésük időrendi sorrendjében röviden ismertetést adok.

A fenantridon alkaloidok közül legkorábban a narciklazint (2) izolálták egymástól függetlenül 1967-ben Ceriotti és munkatársai a közismert, és az egész világon elterjedt különféle *Narcissus* (náciszfélék) nemzetségéhez tartozó fajok gumóinak kivonatából a Milánói Egyetemen [9], valamint Okamoto és munkatársai a Tokiói Egyetemen [10] a *Lycoris* (japánliliomfélék) nemzetségebeli *Lycoris radiata* gumóiból. Okamoto és munkatársai 1968-ban ugyanebből a növényből a likoricidint (3) is izolálták [11]. Ceriotti és munkatársai az izolálást követően felfedezték a narciklazint (2) számottevő rákellenes hatását először az ascites-szarkóma esetén, később más kutatók az Ehrlich-karcinómában, valamint HeLa és a

HEP_H sejtvonalakon találták hatékonynak [9;12-14]. Még később a P-388 limfocitikus leukémiában is hatékonynak találták [15]. Közel két évtized múlva Pettit és munkatársai az Arizonai Egyetemen az egész világ szubtrópusi régióiban elterjedt *Hymenocallis* (pókliliomfélék) nemzetségébe sorolható *Hymenocallis littoralis*ből izolálták a pankratisztatint (4) [16]. Szintén Pettit és munkatársai a Dél-Amerika szubtrópusi La Plata régiójában elterjedt *Zephyranthes* (esőliliomfélék) nemzetségébe tartozó, *Zephyranthes candida*ból nyerték ki a *transz*-dihidro-narciklazint (5) [16]. A pankratisztatin (4) hatásosnak bizonyult az M-5076 ovarium-szarkóma esetében. 1993-ban szintén Pettit és munkatársai izolálták a 7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciklazint (6) szintén a *Hymenocallis littoralis*ből [17]. Közben az indiai Ghosal és munkatársai 1989-ben izolálták a Dél-Afrikában és Indiában elterjedt *Haemanthus* (vérvirágfélék) nemzetségébe tartozó *Haemanthus kalbreyeri* hagymáiból a 7-dezoxi-pankratisztatint (7) [18].

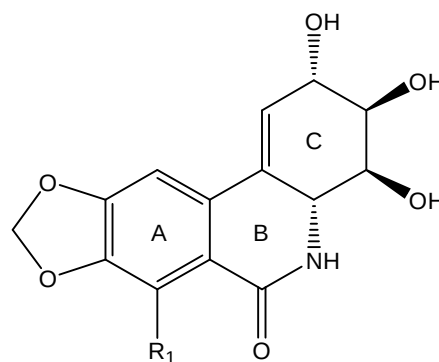


4 R₁=OH, R₂=OH pankratisztatin

5 R₁=OH, R₂=H *transz*-dihidro-narciklazin

6 R₁=H, R₂=H 7-dezoxi-*transz*-dihidro-narciklazin

7 R₁=H, R₂=OH 7-dezoxi-pankratisztatin



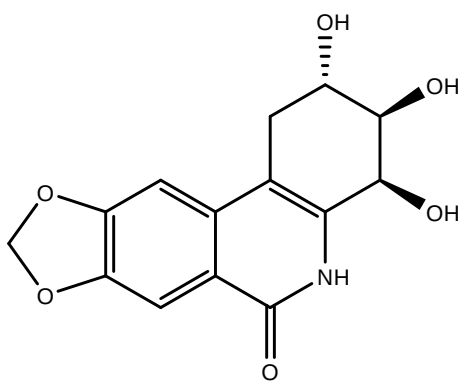
2 R₁=OH narciklazin

3 R₁=H likoricidin

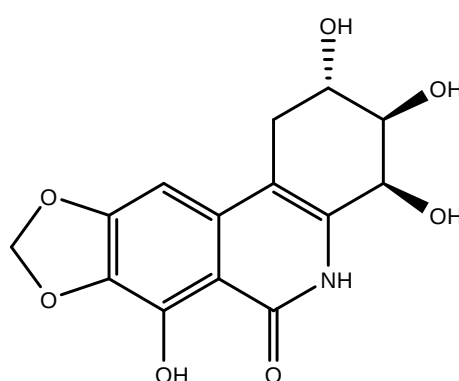
A felsorolt fenantridon alkaloidok rendkívül erős antitumor hatását az amerikai National Cancer Institute által kidolgozott *in vitro* mérések mutatják be, amelyeket a 60 legfontosabbnak tartott humán tumor sejtvonalán kimért és átlagolt GI₅₀ értékek bizonyítanak. Az öt legerősebb hatású alkaloid vonatkozó értékei a következő táblázatban láthatók [19-20]:

alkaloid	GI ₅₀ (μM)
2	0,016
3	0,15
4	0,091
5	0,013
6	0,068

A hatékonynak talált alkaloidok kiterjedt *in vitro* és *in vivo* biológiai vizsgálatának céljára nem bizonyultak elegendőnek a növényekből kinyerhető anyagmennyiségek, ezért a hatóanyagok felfedezése után kevéssel szükségessé vált azok szintetikus előállítása. Elsőként Ohta és Kimoto a Kyotoi Egyetem kutatói valósították meg a racém likoricidin (**3**) totálszintézisét 1975-ben [21-22]. Tőlük függetlenül, szintén 1975-ben Mondon és Krohn a Kiegi Egyetem kutatói tettek kísérletet a likoricidin (**3**) és a narciklazin (**2**) szintézisére [23], de több próbálkozás után csak az izo-likoricidint (**8**) és az izo-narciklazint (**9**) sikerült előállítani, amelyek teljesen hatástalannak bizonyultak. A korábban felfedezett alkaloidok totálszintézisét a következő két évtizedben több kutatócsoport is megvalósította [24-38], ennek során több alkaloid analogont is előállítottak. Meglepő módon az alkaloidok legaktívabb képviselőjének, a *transz*-dihidro-narciklazinnak (**5**) a teljes szintézisét csak a legújabban valósították meg.



8



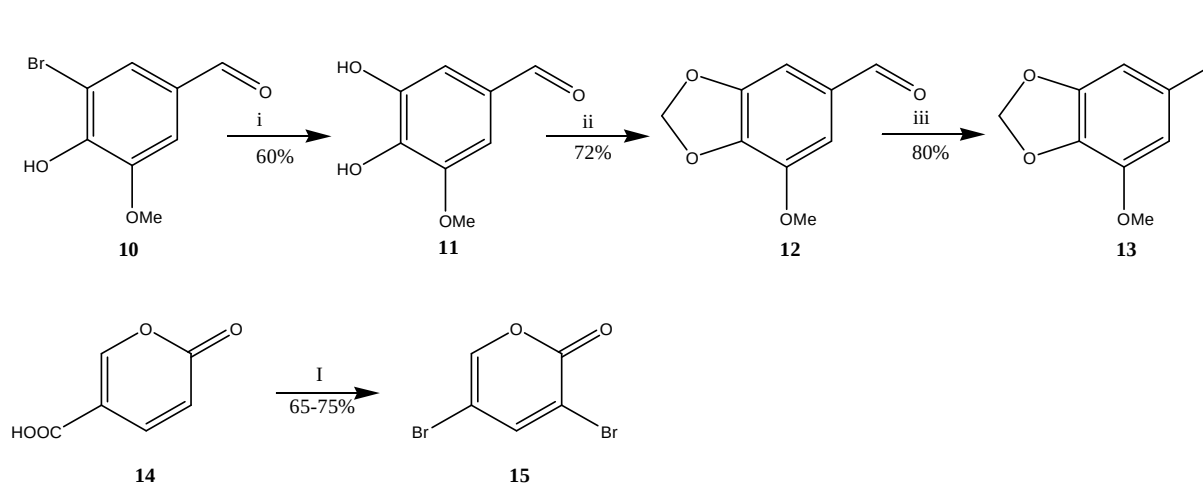
9

4.2. A *transz*-dihidro-narciklazin (5) szintézise

Elsőként 2007-ben Cho és munkatársai [39] a szöuli Hanyang Egyetem kutatói végezték el a racém *transz*-dihidro-narciklazin (5) szintézisét. Ezt követően, 2008-ban Studer és Jana [40] a vesztfáliai Wilhelm Egyetem kutatói a (+)-*transz*-dihidro-narciklazin (5) enantioszelektív szintézisét valósították meg. Végül 2012-ben Kim és munkatársai [41] a Szöuli Nemzeti Egyetem kutatói, és a Kyotoi Egyetemen Yamada és munkatársai [42] dolgozták ki szintén a (+)-*transz*-dihidro-narciklazin (5) enantioszelektív totálszintézisét.

A következőkben - miután dolgozatom témája a *transz*-dihidro-narciklazin (5) sztereoszelektív szintézise - csak a célvegyület (5) az említett kutatók által megvalósított szintéziseit ismertetném. Az egyes bemutatott szintézisek skémáját megelőzően a tényleges kiinduló vegyületek előállítását is bemutatnám, amelyekből általában még 3-6 lépésben jutottak el a közleményben kiinduló vegyületként szerepeltetett származékhoz.

Elsőként a legkorábbi, Cho és munkatársai által kidolgozott szintézis skémáját mutatom be. A szintézis kiindulóanyagának választott **13** dienofilt a Hanyang Egyetem kutatói a kereskedelmi úton is hozzáférhető 5-brómvanillinból (**10**) állították elő 3 lépésben, **15** diént pedig kumalinsavból (**14**) készítették el 1 lépésben:

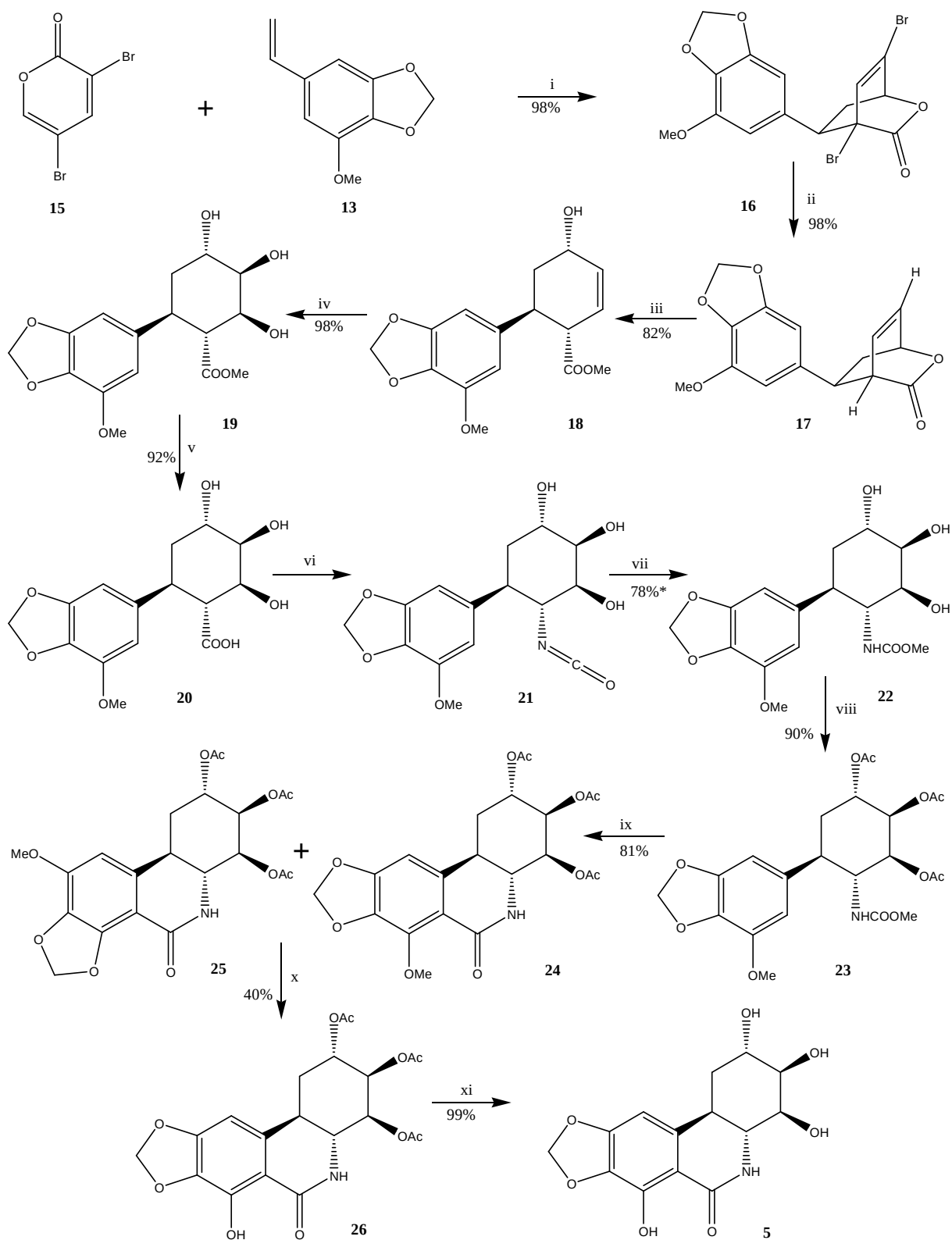


i) NaOH, Cu, 60%, ii) CH₂Br₂, CuO, K₂CO₃, DMF, 72%, iii) BuLi, MePPh₃I, -78 °C, Wittig-reakció, 80%

I) NBS, LiOAc, Bu₄NBr, CCl₄/MeCN (2:1), 65-75%

Megjegyzendő, hogy **10** előállítható a kereskedelemben jóval kedvezőbb árú vanillinból egy lépésben, valamint **14** is előállítható az olcsó racém almasavból ugyancsak egy lépésben.

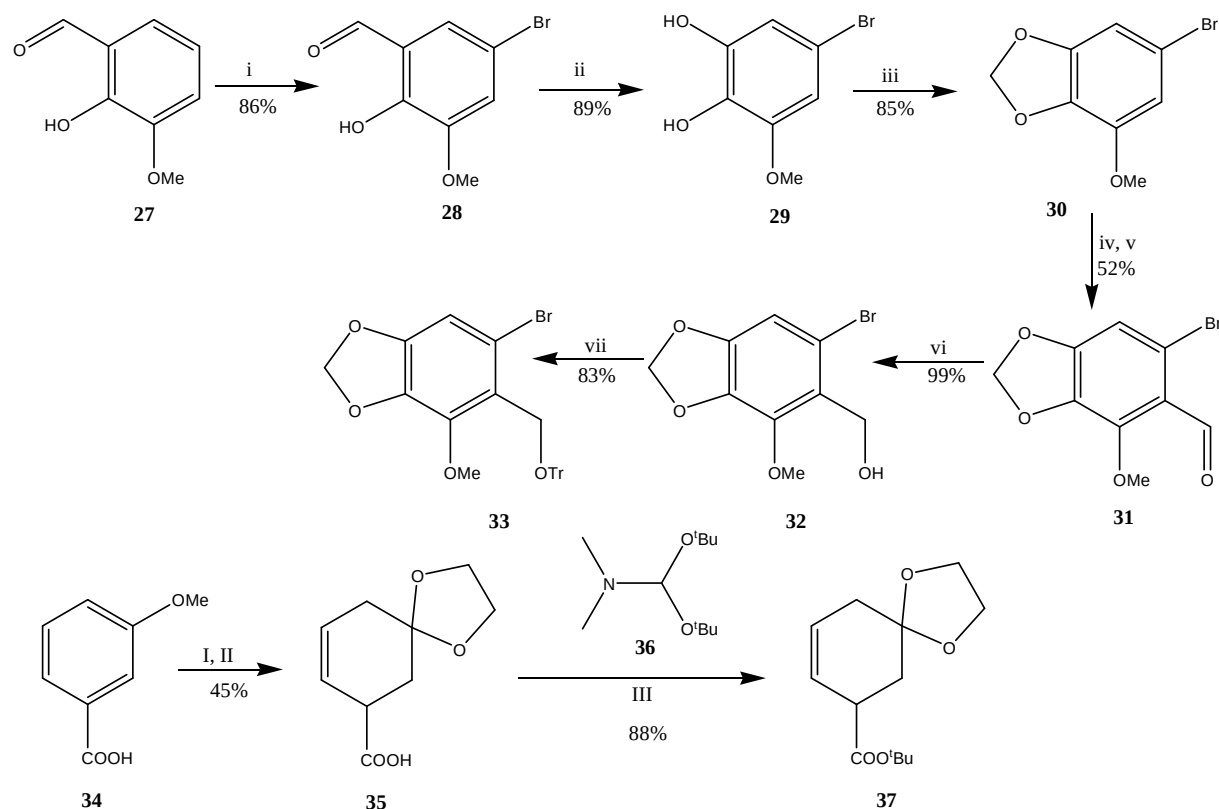
A koreai kutatók ebből a két vegyületből kiindulva, egy „kis mértékben” konvergens szintézissel 11 lépésben jutottak hozzá a *transz*-dihidro-narciklazinhoz (**5**) az 5-bromvanillintól (**10**) számítva 5,52%-os össztermeléssel:



*(az előző lépéssel együtt)

i) toluol, 80°C, 2 h, krom., 99%, endo/exo 98:2, ii) Bu₃SnH, AIBN, benzol, reflux, 2 h, krom., 98%, iii) MeOH, TsOH, 0 °C -> RT, 12 h, 82%, krom., iv) OsO₄, NMO, THF, RT, 12 h, krom., 98%, v) LiOH, THF, H₂O, RT, 12 h, 92%, vi) DPPA, Et₃N, toluol, reflux, 2 h, krom., vii) NaOMe, MeOH, reflux, 0,5 h, krom., 78%, viii) Ac₂O, DMAP, Py, CH₂Cl₂, RT, 2 min, krom., 90 %, ix) Tf₂O, DMAP, CH₂Cl₂, 0 -> 5 °C, 12 h, krom., 81%, x) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C -> 0°C, 0,5 h, krom. 40%, xi) NaOMe, MeOH, RT, 0,5 h, krom., 99%

Később, 2012-ben Yamada és munkatársai a vanillinnál jóval drágább o-vanillinból (27) kiindulva, 7 lépésben jutottak szintézisük kiinduló vegyületéhez. A „kis mértékben” konvergens szintézis első lépésében alkalmazott 37 gyűrűs acetált m-metoxi-benzoessavból (34) állították elő 2 lépésben. Ezt megelőzően Studer és munkatársai 30-ból kiindulva valósították meg totálszintézisüket, később Kim és munkatársai is ezt a vegyületet használták (+)-5 előállítására. Mindkét kutató o-vanillinból (27) állította elő 30-at az alább látható 7 lépéses reakciósor első 3 lépésében:

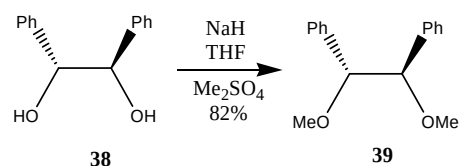


i) Br₂/AcOH, NaOAc, 86%, ii) H₂O₂, NaOH, 89%, iii) BrCH₂Cl, K₂CO₃, DMF, 85%, iv) MeOCHCl₂, SnCl₄, v) H₂O, krom., 52% vi) NaBH₄, THF, EtOH, 99%, vii) TrCl/Py, 83%

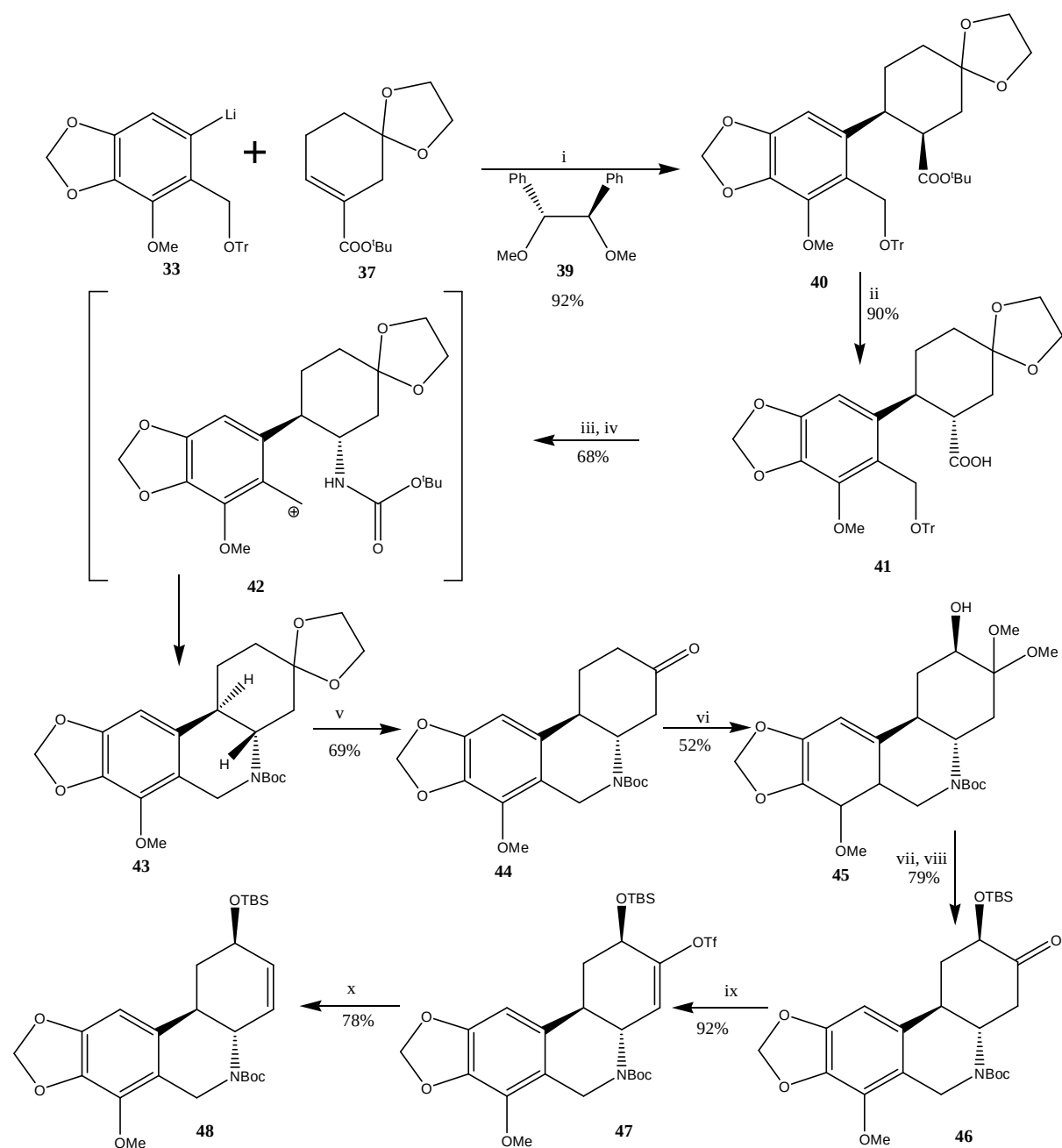
I) NH₃, Na, EtOH, -78 °C, II) (CH₂OH)₂, TsOH, CH₂Cl₂, RT, 45%, III) 36, benzol, reflux, 88%

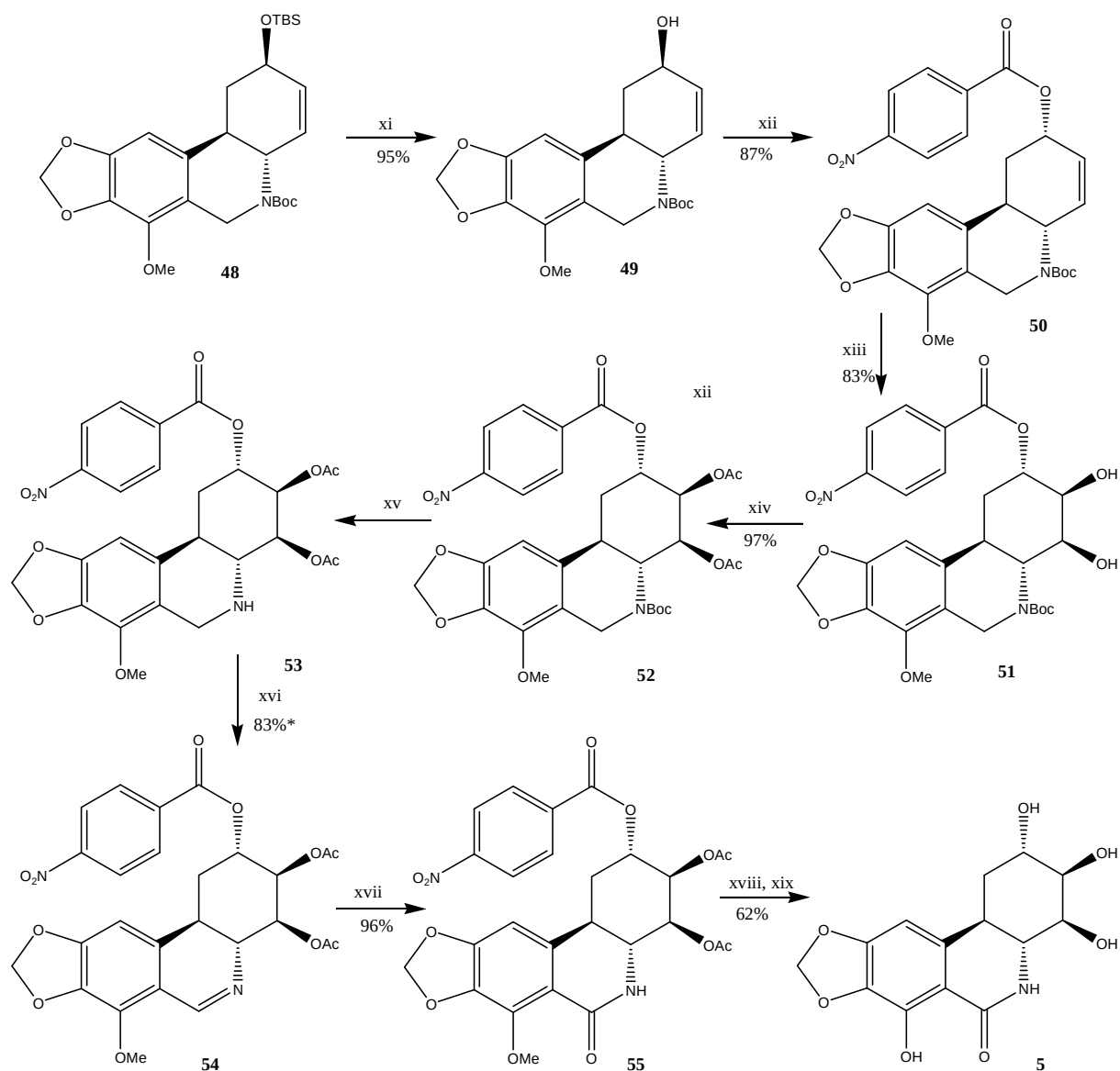
Yamada és munkatársai a Kyotoi Egyetemen tehát szintén egy „kis mértékben” konvergens szintézissel valósították meg (+)-5 totálszintézisét. A Kyotoi Egyetem kutatói összesen 23 lépésben jutottak hozzá a (+)-transz-dihidro-narciklazinhoz, 1,05%-os

össztermeléssel. Megjegyzendő, hogy az enantioszelektív szintézis első lépésében használt organokatalizátor (**39**) a kereskedelemből elérhető (+)-hidrobenzoinból (**38**) metilezéssel jó termeléssel állítható elő (bár a (+)-hidrobenzoin (**38**) ára viszonylag magas (252,50€/25 g); viszont a sokkal értékeőbb enantioszelektív szintézis céljára használták!):



A szintézis az alább látható ábrán követhető:

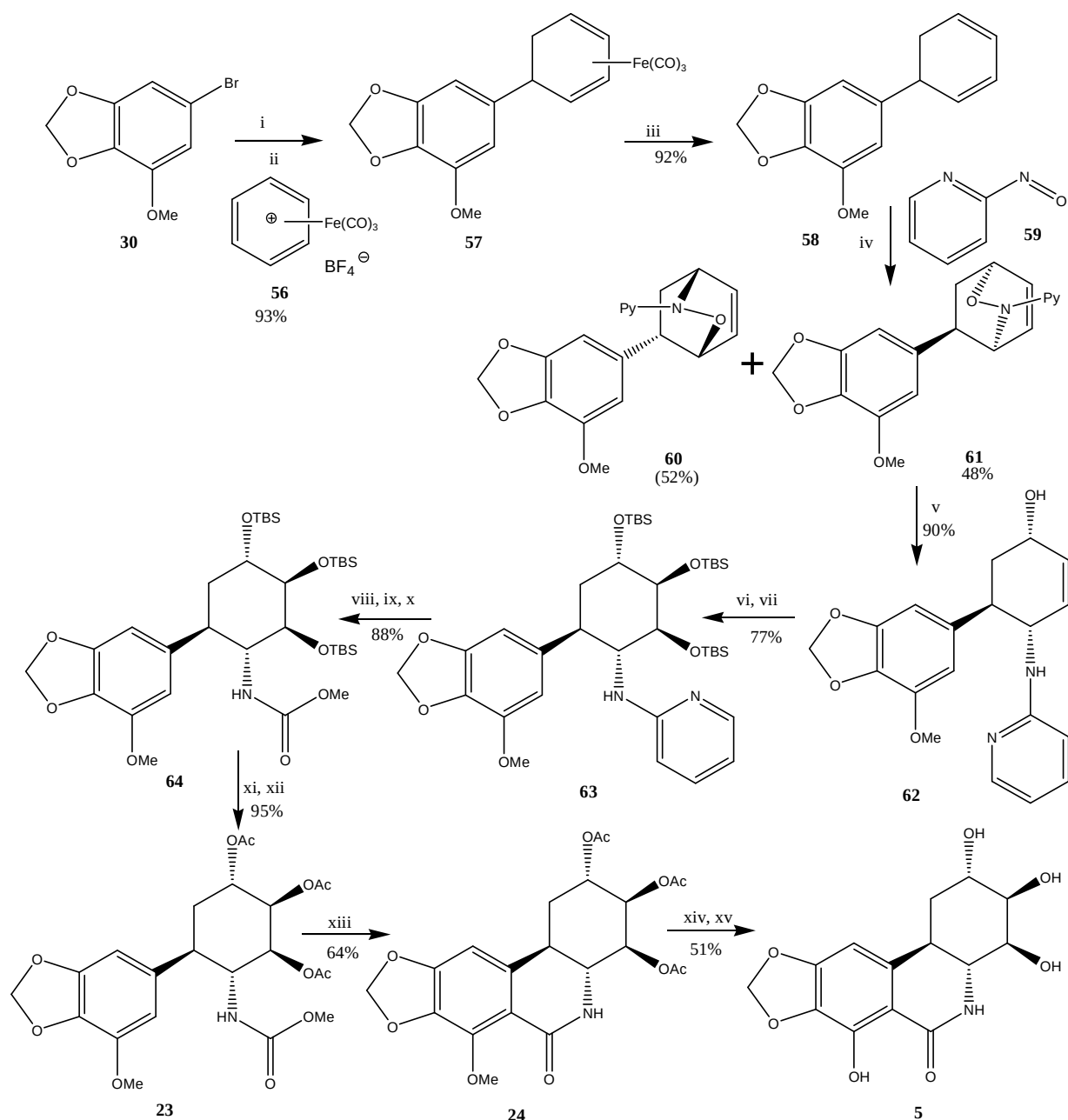




*(előző lépéssel együtt)

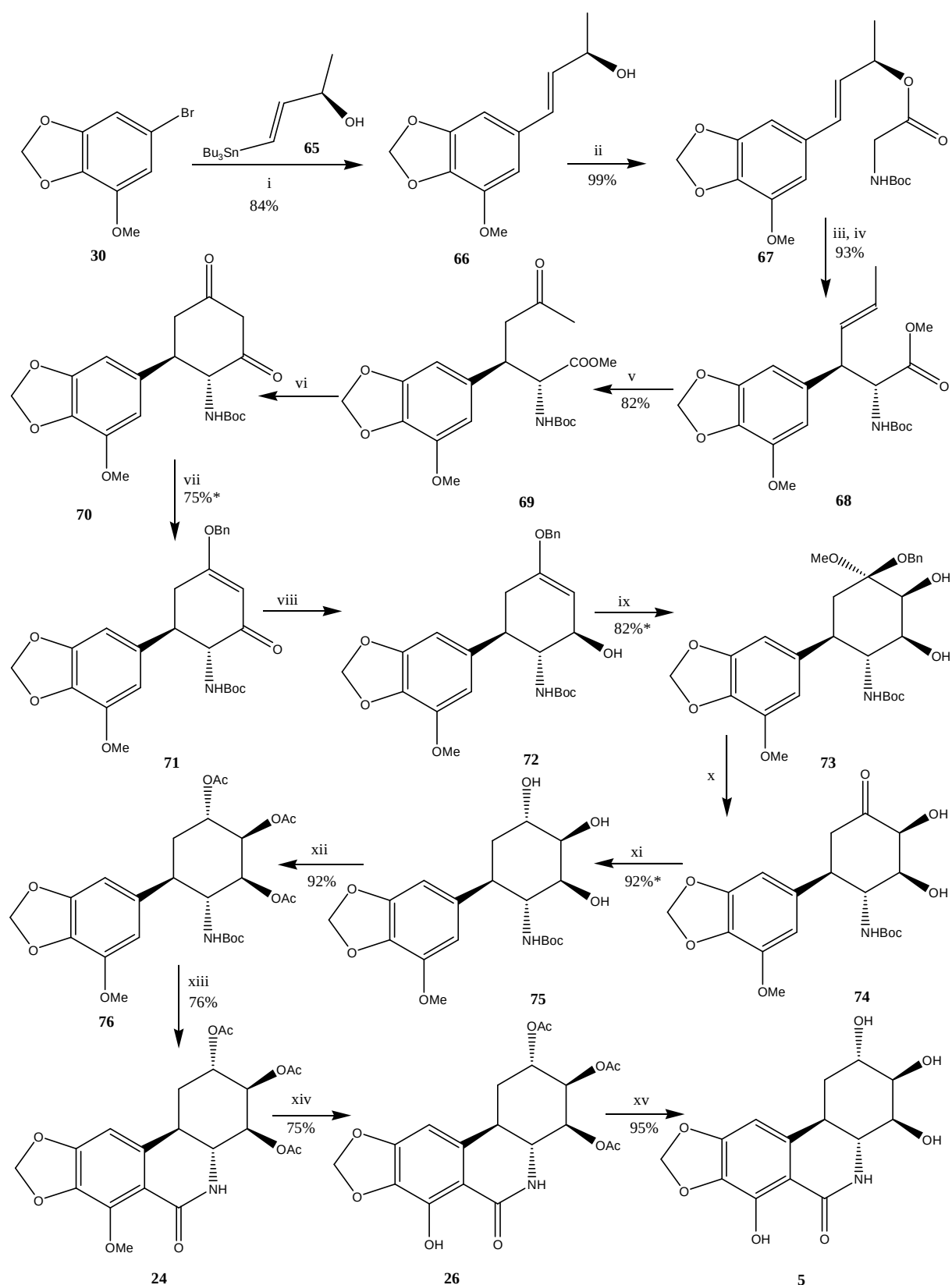
i) aszimmetrikus konjugált addíció, **38**, BuLi, -78 °C, toluol, 1,5 h, krom., 92%, 96:4 dt, 96:4 er, ii) KO^tBu, H₂O, dioxán, reflux, krom 90%, iii) DPPA, Et₃N, 4A molekulaszita, toluol, RT $\rightarrow$ reflux, iv) TMSCl, ^tBuOH, CH₂Cl₂, krom., 68%, v) AcOH, THF, H₂O, 80°C, krom., 69%, vi) PhI(OAc)₂, NaOH, MeOH, RT, krom., 52%, vii) PPTS, aceton/H₂O, reflux, viii) TBSCl, imidazol, DMF, RT, krom., 79%, ix) LHDMS, THF, -78°C, Comins-reagens, krom. 92%, x) Pd(OAc)₂, PPh₃, i-Pr₂NEt, HCOOH, DMF, 60 °C, krom., 78%, xi) TBAF, THF, 0 °C $\rightarrow$ RT, krom. 95%, xii) p-nitrobenzoic acid, DEAD, PPh₃, benzol, RT, krom., 87%, xiii) OsO₄, NMO, THF/H₂O, RT, krom., 83%, xiv) Ac₂O, Py, DMAP, CH₂Cl₂, krom. 97%, xv) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C $\rightarrow$ RT, xvi) PhIO, TBAI, CH₂Cl₂, RT, krom., 83%, xvii) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-butén, THF/H₂O, krom., 96%, xviii) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C $\rightarrow$ 0 °C, krom, 71%, xix) K₂CO₃, MeOH, RT, krom., 87%

Az alábbi ábrán a Studer és munkatársai által kivitelezett totálszintézis skémáját mutatom be. A vesztfáiai Wilhelm Egyetem kutatói **30**-ból kiindulva valósították meg (+)-**5** sztereoszelektív totálszintézisét összesen 15 lépésben 5,10%-os össztermeléssel, lineáris szintézist alkalmazva:



i) BuLi/THF, -78 °C, ii) **56**, CuCN, -78 °C, krom., 93%, iii) Ce (NH₄)₂(NO₃)₆, acetone, 0 °C, krom. 92%, iv) **59**, "Walphos" királis kat, CH₂Cl₂, -78 °C → -20 °C, 12h, 99% ee, krom. 48%, v) Mo(CO)₆, NaBH₄, MeOH, H₂O 12 h, 65°C, krom., 90%, vi) K₂OsO₄, 2H₂O, NMO, acetone/H₂O, RT, 24 h, vii) TBSCl, imidazol, DMF, 75 °C, 12 h, 77%, krom. viii) MeMgCl, MeO-CO-Cl, THF, ix) MeOTf, CH₂Cl₂, 0 °C, x) NaOH, MeOH/H₂O, 50 °C, krom., 88%, xi) TBAF, THF, RT, xii) Ac₂O/Py, RT, 95%, xiii) Tf₂O, DMAP, CH₂Cl₂, 64%, xiv) BBr₃, CH₂Cl₂, -78 °C → 0 °C, krom., 52%, xv) NaOMe, MeOH, RT, krom. 99%

Kim és kutatótársai szintén **30** vegyületet választották szintézisük kiinduló anyagának. A sztereoselektív totálszintézist az o-vanillintól (**27**) számítva 17 lépésben, 11,63%-os össztermeléssel, lineáris szintézismódszerrel jutottak hozzá a (+)-**5** célvegyülethez, az alábbi szkéma szerint:



* (előző lépéssel együtt)

i) Stille-kapcsolás, Pd(PPh)_3 , DMF, 65 °C, 24 h, krom., 84%, ii) N-Boc-glicin, DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 2 h, krom., 99%, iii) LHMDS, TBSCl, THF, -78 °C $\rightarrow$ RT, 20 h, krom., 93%, iv) TMSCHN₂, MeOH, 0 °C, 1 h, krom., 93%, v) Pd(OAc)_2 , BQ, HClO_4 , MeCN/ H_2O , RT, 6 h, krom., 82%, vi) BuOK , THF, 0 °C, 0,5 h, krom., 75%, vii) CSA, BuOH, toluol, 80 °C, 4 h, krom., 75%, viii) Red-Al, THF, 0 °C, 0,5 h, krom., 82%, ix) m-CPBA, NaHCO_3 , MeOH, 0 °C $\rightarrow$ RT, 2 h, krom., 82%, x) Pd/C/H_2 MeOH, RT, 5 h, krom., 92%, xi) L-Selectride, THF, -78 °C, 0,5 h, krom., 92%, xii) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 3

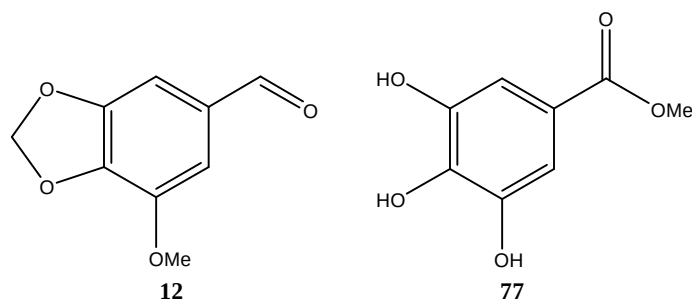
h, krom. 92%, xiii) TiF_4 , 2-Cl-piridin, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 35\text{ }^\circ\text{C}$, 20 h, krom., 76%, xiv) TMSCl , KI , MeCN , $60\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, krom., 75%, xv) NaOMe , THF , RT , 1 h, krom. 95%

A bemutatott szintézisek összefoglalásaként az alábbi táblázatban adtam meg a négy kutatócsoport eredményeit. A táblázat elkészítése során figyelembe vettem az eddig elkészült szintézisek kiindulási vegyületének választott anyagok kereskedelmi árát, az alkalmazott szintézismódszert, a szintézislépések számát, az igen oldószerigényes oszlopkromatográfiás izolálások számát, valamint a reakcióhoz használt különleges körülmények számát, és a szintézissor a táblázat által kiinduló vegyületként feltüntetett anyagokból való lépéseinek össztermelését. Különleges körülményeknek a szintézisek során alkalmazott $-78\text{ }^\circ\text{C}$ -on és speciális fémorganikus reagenseket alkalmazó reakciólépéseket vettem számításba. Meg kell jegyezni, hogy a négy szintézis közül mindössze egy foglalkozott a racém 5 előállításával, amely dolgozatom címvegyülete, a teljesség igénye miatt azonban megadtam az enantioszelektív szintézisek adatait is. Az összefoglaló táblázat itt látható:

Kutató	Kiinduló vegyület	Kiind. vegy. ára (Alfa Aesar)	Szintézis	Lépés-szám	Krom. izolálás	Különleges körülmények száma	Össztermelés (%)	Össztermelésre számított szűkített anyagkts. (€/g)
Cho	5-brómvanillin	496€/500g	Kis mértékben konvergens	14	10	1	5,52	17,97
Studer	o-vanillin	221€/500g	Lineáris	15	10	2	5,10	8,66
Yamada	o-vanillin	221€/500g	Kis mértékben konvergens	23	17	2	1,05	42,10
Kim	o-vanillin	221€/500g	Lineáris	17	11	1	11,63	3,80

5. Általános kísérleti rész

A bevezetésben említettem, hogy a *transz*-dihidro-narciklazin (5) szintézisére a legutóbbi időkig nem került sor annak ellenére, hogy a fenantridon alkaloidok közül ez a legerősebb antitumor hatású alkaloid. Ez annál meglepőbb, hogy a többi rákellenes fenantridon alkaloid szintézisére 20-nál több kutatócsoport vállalkozott. Ennek ismeretében tűzték ki a tanszéken célul ennek az alkaloidnak a szintézisét, folytatva a korábbi tanszéki hagyományokat a célkitűzés lényeges szempontjai közé került, hogy viszonylag könnyen hozzáférhető, olcsó kiinduló vegyületből történjen a szintézis kifejlesztése, és a lehető legkisebb számú, egyszerűen kivitelezhető különleges szintézistechikákat nem használó szintézislépések alkalmazására kerüljön sor. BSc hallgatóként ebbe a kutatásba kapcsolódtam be, és első TDK dolgozatomban az iparilag hozzáférhető galluszsav-metilészterből (77) kiindulva kezdtem meg a céltermék szintézisét. Nagyon hamar kiderült, hogy tervezett totálszintézisem kulcsintermedierje a miriszticinaldehid (12).

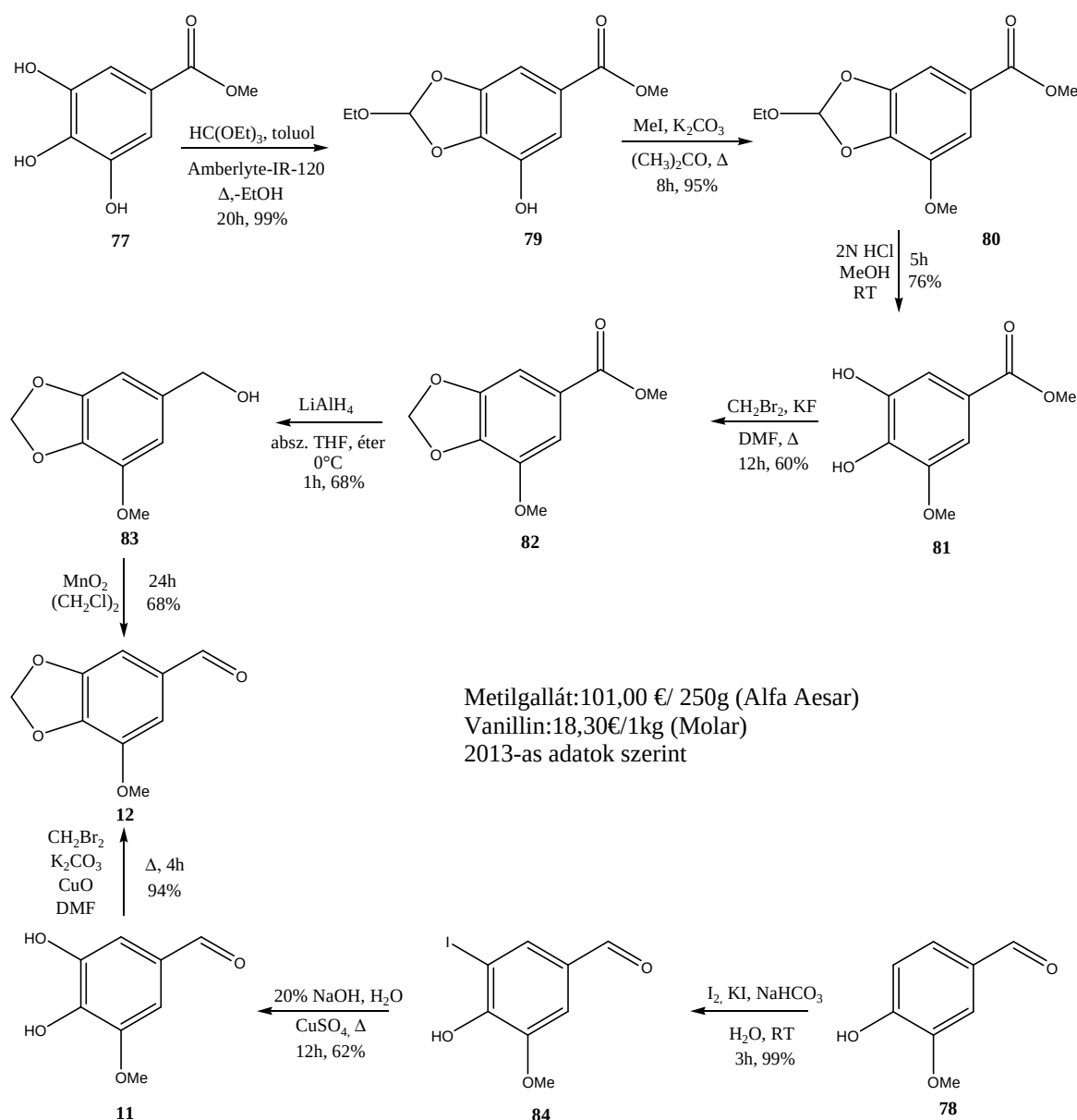


Korábbi TDK dolgozatomban ennek a szintézisét kezdtem meg, a szintézis befejezésére azonban csak az ezt követő BSc szakdolgozatom készítése során került sor, amelyben a célmolekula (5) néhány kezdőlépését is elvégeztem. Egyidejűleg sikerült találnom egy még kedvezőbb árú kiinduló vegyületet, a vanillint (78) amelyből az említett kulcsintermedier (12) 3 lépésben a korábbi galluszsav-metilészterből (77) kiinduló előállításnál jóval kevesebb lépésben, jobb össztermeléssel elkészíthető. A miriszticinaldehid (12) azért tekinthető kulcsintermediernek 5 totálszintézisében, mert a végtermék A-gyűrűjének szubsztituenseit már tartalmazza (az 5-ös helyzetű hidroxil-csoportot metil csoporttal védett formában). A reakcióképes aldehyd csoport pedig lehetővé teszi, hogy a végtermék lineáris totálszintézise az A→AC→ABC gyűrűkiépítési sorrendet követő megközelítéssel legyen elvégezhető. A célvegyület (5) totálszintézisének tanszéki kitűzése után jelent meg az irodalomban az 5 célvegyületnek mind a 4 totálszintézise (2013-ig), amelyek ismertetése megtalálható az irodalmi részben. Az ismertetésből láthatóan a szintézisek mindegyike több nehezen kivitelezhető, bonyolult lépést tartalmaz, és a legkorábbi, Cho és munkatársai által közölt

szintézist kivéve igen költséges kiindulási vegyületeket alkalmaz. A szintézisek közül 2 konvergens megközelítésű, amelyben a szükséges szintézistárs is igen költséges úton érhető el. Mindez az irodalmi részben követhetően ismertetésre került, és a közölt 4 szintézis költségigénye és a különleges preparatív lépések száma táblázatos formában is áttekinthető. Az irodalmi szintézisek, bár szerves szintetikus szempontból nagyon szép és érdekes megoldásokat tartalmaznak, nem tekinthetők hatékony előállításmódnak 5 céltermék előállítására, legfőképpen a nagyobb termékmennyiségeket igénylő alaposabb biológiai vizsgálatok miatt, amelyek szükségességét a vegyület már ismertté vált kiváló antitumor hatása indokolná.

Szerencsére a vanillinból (78) kiinduló lineáris szintézis, amelyet a lehető legegyszerűbb szintézislépések alkalmazásával igyekeztem kidolgozni talán szintetikus érdekességben nem, de egyszerűségében, nagyobb méretben való végrehajthatóságában, és főleg költséghatékonyságában felülmúlja a legújabb irodalomban közölt 4 szintézist. Ez még talán akkor is érvényesnek tekinthető, ha figyelembe vesszük, hogy a 4 irodalmi szintézis közül a 3 legújabb a (+)-5 enantioszelektív totálszintézisét valósítja meg. Az irodalmi részben ismertetett táblázatos összefoglaló által közölt szintézisek becsülhető költsége olyan nagymértékben meghaladja az általam racém termékre kidolgozott szintézis becsülhető költségét, hogy már egy közepes sikerű enantioszelektív megoldás alkalmazása valamelyik lépésben remélhetően költségigényében még mindig nem növelné meg annyira a szintézis költségét, hogy az megközelítené az említett 3, irodalomban közölt enantioszelektív szintézis költségét. Reményeim szerint egyébként a közeljövőben sikerül kidolgozni egy ilyen emantioszelektív megoldást.

Ezek után legelőször összehasonlításképpen bemutatnám az első TDK dolgozatomban, majd a szakdolgozatomban kidolgozott, a kulcsintermedier miriszticinaldehid (12) kétféle kiinduló vegyületből kidolgozott szintézisét, amelynek vanillinból (78) kiinduló változatát szakdolgozatom elkészítése óta tovább sikerült javítani. E célból először a két előállítási mód összefoglaló ábráját mutatom be, figyelembe véve a vanillinból kiinduló előállításnak a szakdolgozatom elkészülte után történt javításait, és megadva a kiinduló anyagok kereskedelmi árait:



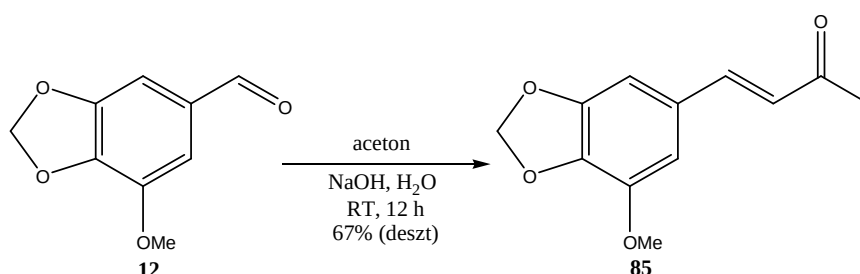
Szakdolgozatom vanillinból (78) kiinduló miriszticinaldehidre (12) vetített össztermeléséhez képest (42%) 58%-os össztermelést sikerült elérnem 3 lépésben. Ezzel számítva a miriszticinaldehid (12) szűkített anyagköltségi ára 10,89€/ 250 g-ról 7,89€/ 250 g-ra csökkent. Metil-gallátból (77) a fent látható módon 6 lépésben 22%-os termelés volt elérhető, ezzel számítva a miriszticinaldehid (12) szűkített önköltségi ára 459,09€/ 250 g lenne, tehát szintézisem kiinduló vegyületeként a vanillint (78) választottam. Láthatóan az általam javított, vanillinból kiinduló szintézis módszerrel a miriszticinaldehid (12) előállítási költsége több, mint 50-ed részére csökkent.

A következő, 6. Kísérletek részletes leírása c. fejezetben a két módszer alapos összehasonlíthatósága kedvéért a miriszticinaldehid (12) itt bemutatott előállításának reakcióit részletesen, receptszerűen ismertetem, megjegyezve, hogy ezeket a reakciókat korábbi TDK

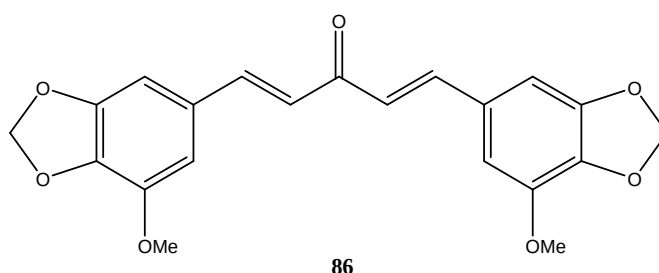
dolgozatomban, ill. szakdolgozatomban (részben még a kisebb termelést eredményező változatot) már ismertettem.

A miriszticinaldehidből (**12**) kiinduló, **5** szintézisének lépéseit a korábbi, a C-gyűrűben részlegesen telített fenantridon váz szintézisére kidolgozott tanszéki út analógiájára terveztem elvégezni, követve a korábban említett A→AC→ABC gyűrűkialakítási sorrend szerinti lineáris stratégiát. [1-7]

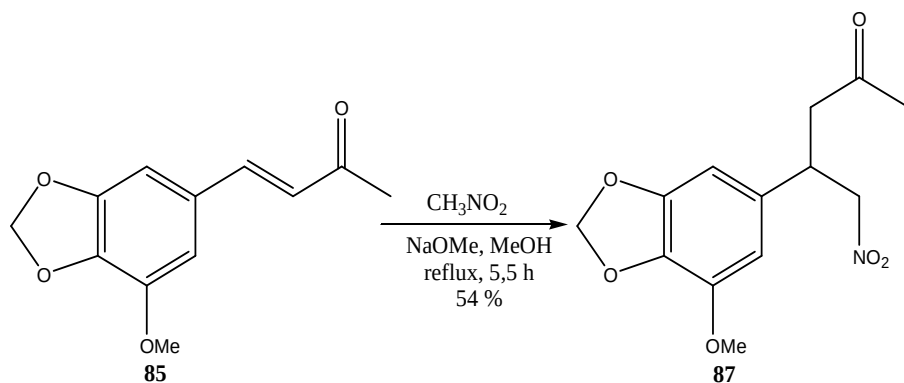
Ezen koncepció alapján elvégezhető szintézis első lépése a miriszticinaldehid (**12**) megfelelő aril-butenonná (**85**) alakítása, amely NaOH jelenlétében végzett acetonnal történő kondenzációval valósítható meg:



Ennek a szintézislépésnek végrehajtása során meg kellett találni az optimális oldószerarányt a víz és az acetone között. A korábbi analógiák alapján könnyen főreakcióvá válhatott volna a mellékreakció, a megfelelő bisz-termék, a megfelelően szubsztituált dibenzilidénacetone (**86**) képződése, amely a többi, különféle szubsztituált benzilidénacetonek előállítása során tanszéki tapasztalatok szerint igen könnyen végbemegy, és a mono- és a bisz-termékek egymástól való elválasztása nagy nehézségekkel jár. Szerencsés módon megtaláltuk az optimális oldószerarányt, amelynek alkalmazásával közel 75%-ban a mono miriszticilidénacetone (**85**) keletkezett. A jelenlévő, mintegy 25% bisz-terméktől és egyéb szennyeződésektől nagyvákuumban történő desztillációval, fűtőközegként Wood-fémfürdőt használva sikerült megszabadulni, és a desztillált termék nagy tisztaságú miriszticilidénacetonnek (**85**) bizonyult, amelyet a korábbi irodalom áttekintése alapján meglepő módon, korábban még senki sem szintetizált.

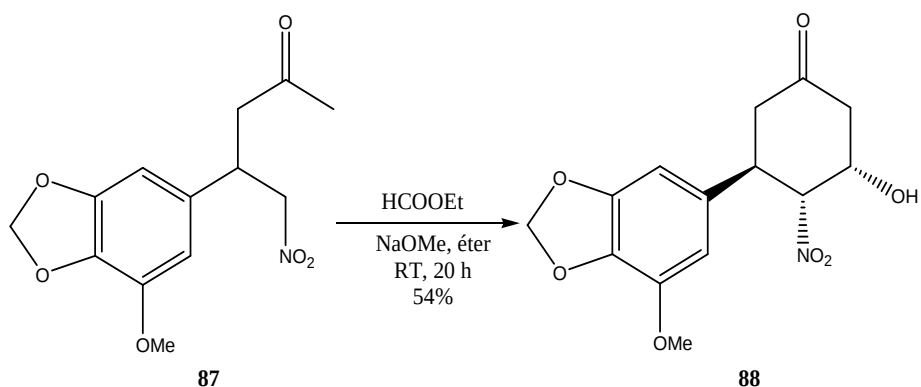


A következő lépésben, szintén a korábbi tanszéki eredmények analógiájára vízmentes metanolban, nitrometán Michael-addícióját valósítottam meg. A melléktermék képződésének elkerülésének érdekében a nitrometánt jelentős feleslegben alkalmaztuk:



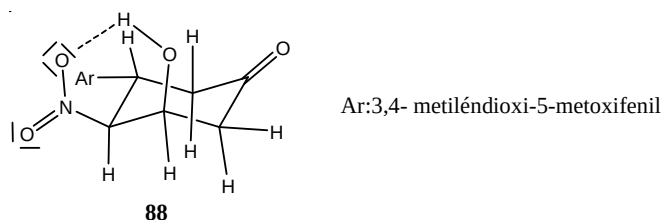
Szakedolgozatomhoz képest nagy előrelépést jelentett, hogy a termék oszlopkromatográfiás izolálása helyett, köszönhetően a kíméletes desztillációval előállított nagy tisztaságú miriszticilidénacetone (**85**) használatának, a nitropentanon származék (**87**) metanolos átkristályosítással kinyerhetővé vált az oszlopkromatográfiás izolálást messze felülmúló hatásokkal.

Ezt követően a korábbi tanszéki szintézis megoldás analógiájára Claisen-aldol típusú ciklizációt végeztem vízmentes éterben, alkoholmentes szilárd nátrium-alkoholát és etilformiát felhasználásával. A befejező ciklizációs lépést hűtés közben végzett vizes ecetsavas kezeléssel sikerült teljessé tenni:

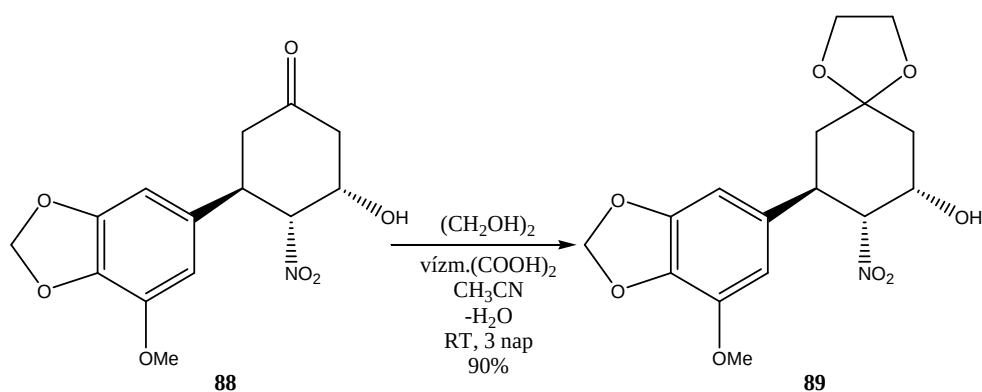


A kapott ciklizált termék (**88**) etilacetátból történő átkristályosítással jól tisztítható volt. A korábbi tapasztalatok, valamint az NMR-vizsgálatok alapján ebben az esetben is biztosította a

következő ábrán látható kelát struktúra kialakulása, hogy csak a számunkra szükséges sztereoizomériájú termék képződjön:

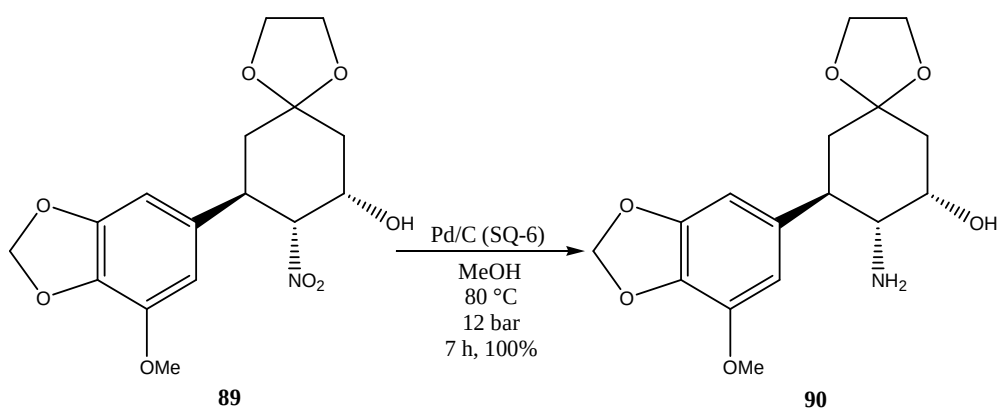


A lineáris szintézis C-gyűrűjét már tartalmazó szubsztituált fenil-nitrohidroxiketont (**88**) a következő lépésben acetálként védtem, hogy a tanszéki tapasztalatok alapján tervezett megfelelő aminná történő redukciót az oxo-csoport zavaró hatását elkerülve el tudjam végezni. Az érzékenynek bizonyult nitroketon (**88**) etilénacetálként (**89**) történő védését a szokásos és bomláshoz vezető p-TsOH jelenlétében végzett forralásos vízleválasztás helyett a sokkal enyhébb körülmények között elvégezhető vízmentes oxálsavval, vízmentes acetonitrilben történő kevertetéssel valósítottam meg [43]:

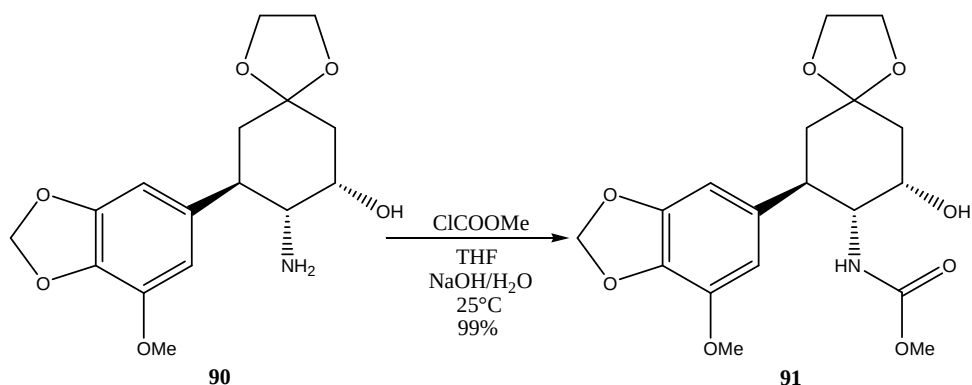


A reakcióelegy megbontását hűtés közben történő nagy feleslegben vett vizes NaHCO₃ oldatra öntéssel végeztem el, így elkerülhető volt a védőcsoport hidrolízise.

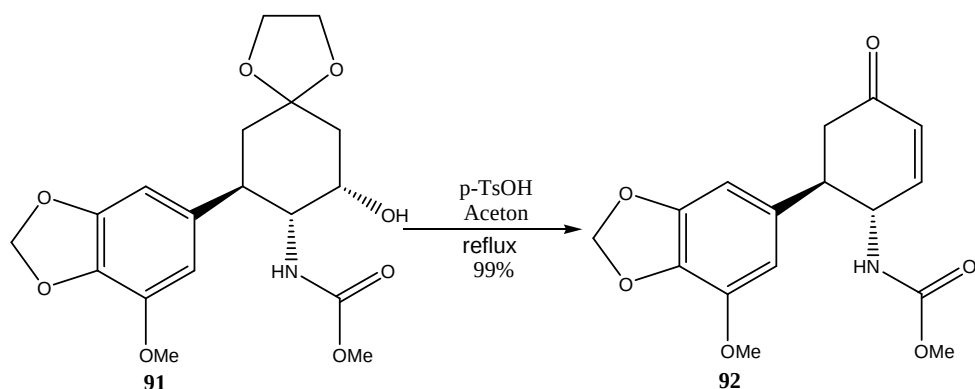
Az ilyen módon előállított nitrohidroxiketál (**89**) aminohidroxiketállá (**90**) alakítása 80 °C-on 12 bar nyomáson Pd/C katalizátor jelenlétében hidrogénezéssel történt:



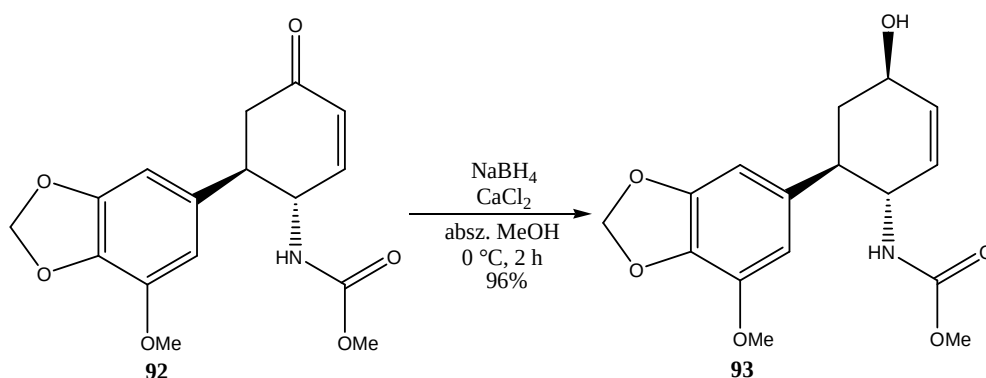
Az aminohidroxiketál (**90**) különösebb tisztítása és kristályosítása nélkül THF és vizes NaOH oldat kétfázisú rendszerében, klórhangyasav-metilészter jelenlétében végzett reakciója során a megfelelően szubsztituált hidroxil-uretán-ketállá (**91**) alakítottam, ebben a kétfázisú rendszerben ugyanis a hidroxil-csoport nem reagált:



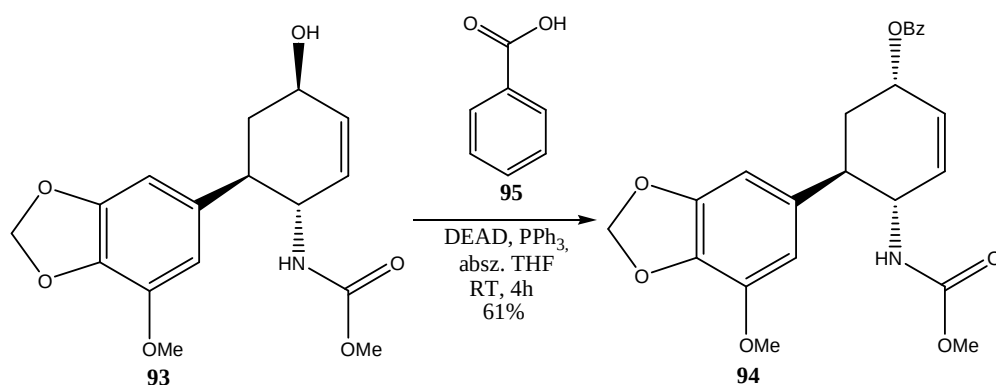
Az így előállított hidroxil-uretán-ketált (**91**) kevés vizet tartalmazó acetonban p-TsOH jelenlétében a védőcsoport eltávolításával és vízeliminációval a megfelelő enonná (**92**) alakítottam, amely kristályos formában volt kinyerhető.



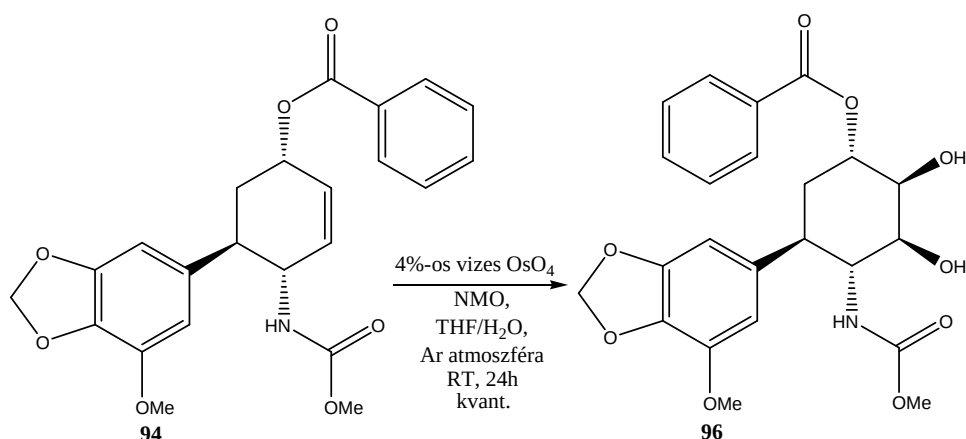
Az ilyen módon előállított enon (**92**) a korábbi tapasztalatok alapján sztereoszelektíven a transz-enollá (**93**) volt redukálható Utimoto és munkatársai [44-45] módszerével vízmentes metanolban NaBH₄, és vízmentes CaCl₂ alkalmazásával:



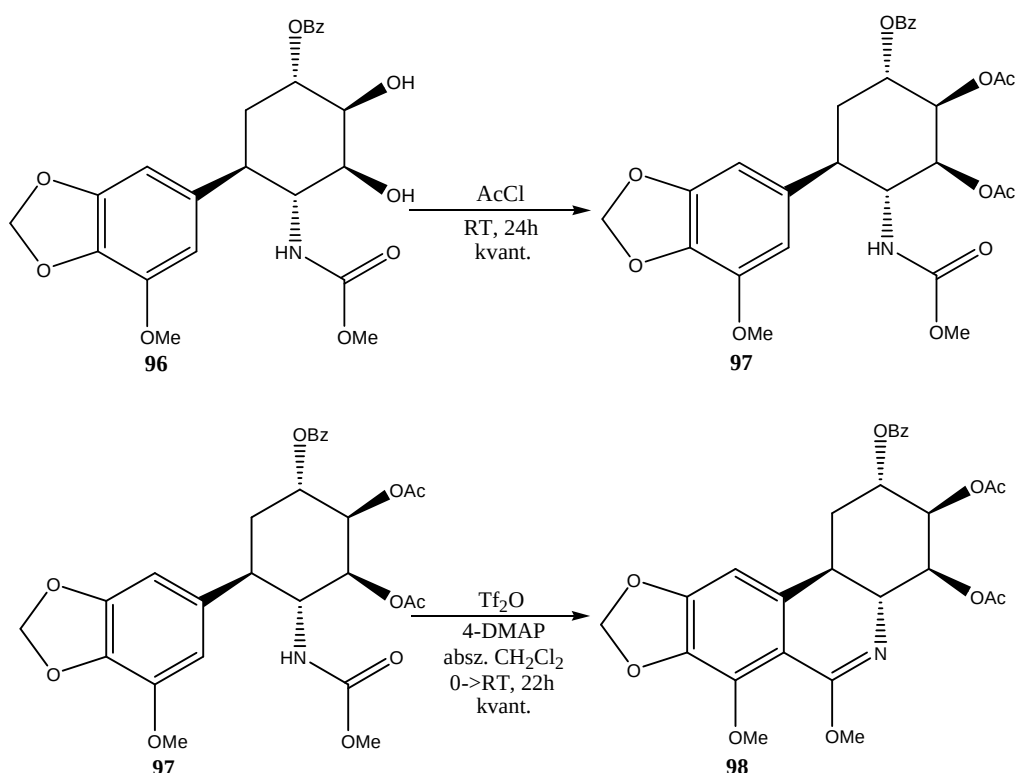
A sztereoszelektív redukcióval a karbamáthoz képest transz, gyűrűs allilalkoholt (**93**) Mitsunobu-rekcióval a megfelelő cisz-alkohollá invertáltam, segéd reagensként benzoetsavat (**95**) alkalmazva a szokásos trifenil-foszfin és DEAD mellett. A reakciót vízmentes THF-ban végeztem. A termék izolálását oszlopkromatográfiával sikerült megvalósítanom:



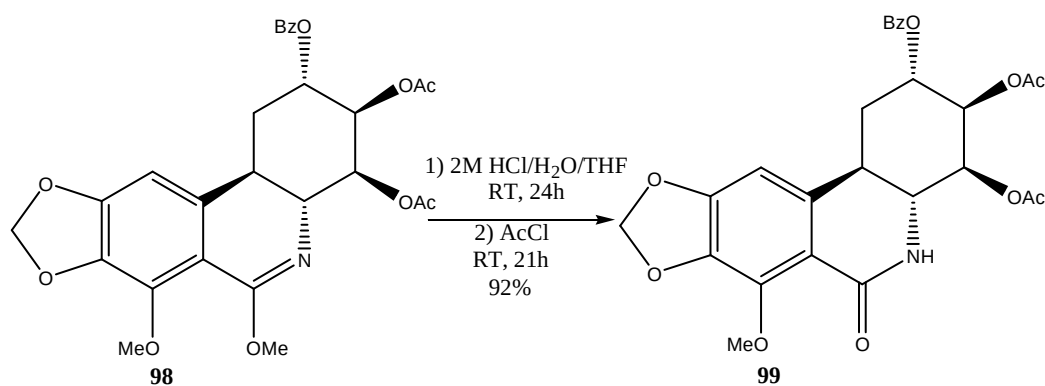
A következő lépésben az így előállított benzoát-észtert (**94**) ozmium-tetroxid katalizátor jelenlétében NMO-val Sharpless-Upjohn módszerrel sztereoszelektíven a megfelelő cisz-diollá (**96**) alakítottam. A benzoil-csoport térkitöltése elősegítette, hogy legnagyobb részben a kívánt térszerkezetű cisz-diol (**96**) képződjön:



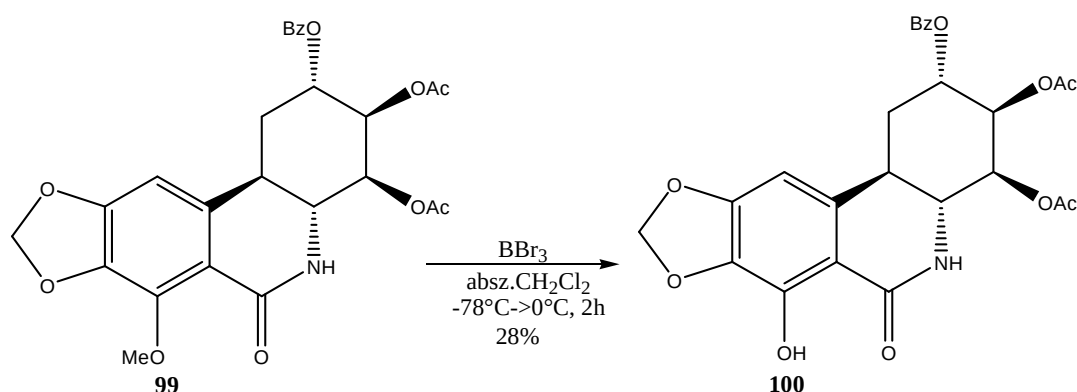
A tisztán kinyert kristályos cisz-diolt (**96**) a következő lépésben feleslegben alkalmazott acetil-kloriddal megvédtém, és trifluormetánszulfonsav-anhidrid alkalmazásával 4-dimetilaminopiridin jelenlétében Banwell módszerével [46] a megfelelő triciklusos, a számomra a megfelelő ABC-gyűrűt tartalmazó terméké ciklizáltam, amely első lépésben laktiméter (**98**) szerkezetűnek bizonyult:



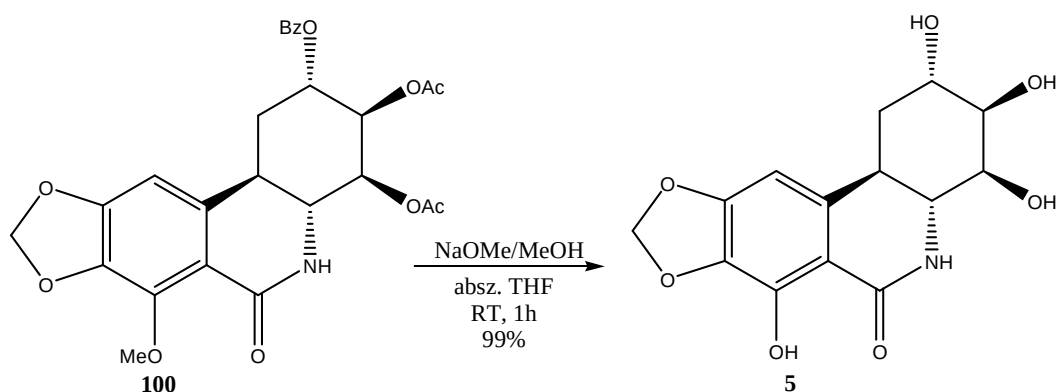
Az így előállított laktimétert (**98**) THF és vizes sósav elegyével a megfelelő triciklusos laktámmá (**99**), azaz fenantridonná alakítottam. A sósavas kezelés során elkerülhetetlen volt az acetil-csoportok részleges hidrolízise, amely a következő lépésben, valamint a termék azonosításában is zavaró lett volna, ezért a terméket acetil-kloriddal visszaalakítottam a megfelelő diacetoxi-laktámmá (**99**):



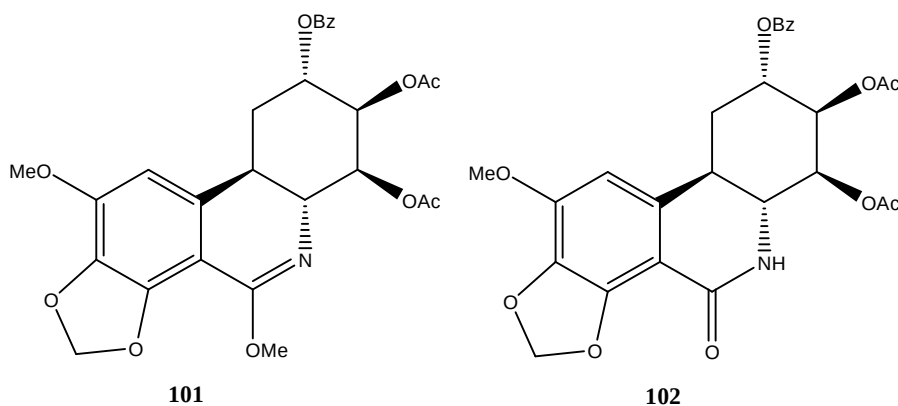
A következő lépésben a metoxi-csoportot bór-tribromid reagens alkalmazásával demetileztem. A reakciót vízmentes diklórmetánban, -78 °C-on indítva, a reakcióelegy 0 °C-ig tartó lassú felmelegedését biztosítva végeztem el, a reakcióelegy megbontását 25%-os ammóniaoldattal bontottam meg. A demetilezett terméket (**100**) oszlopkromatográfiával izoláltam [39-40; 42]:



Az oszlopkromatográfiás izolálás után a termék NMR alapján tisztának bizonyult, és a következő lépésben Zemplén-féle kimerítő dezacilezésnek vetettem alá, amelyet THF-ban, szobahőmérsékleten NaOMe vízmentes metanolos oldatával végeztem. 1 óra reakcióidő elteltével a C-gyűrű hidroxil-csoportjairól sikerült a benzoil- és acetil-csoportokat eltávolítani, és így módon az irodalmival megegyező olvadáspontú és NMR spektruma alapján tiszta (±)-*transz*-dihidro-narciklazint (**5**) előállítani:



Az aromás elektrofil szubsztitúció szabályai szerint **98** triciklusos laktiméter előállítása során melléktermékként egy izomer laktiméternek (**101**) kellett keletkeznie, amelynek elválasztása és kimutatása ebben a lépésben nem sikerült, sőt a következő, laktámképzési módszerben sem volt az izomer termékelegy elválasztható (minor laktám: **102**), viszont a következő, demetilezési lépés során kizárólag a számunkra szükséges major izomer demetilezett származékát sikerült izolálni 28%-os termeléssel.



A minor termék izolálása ez ideig nem sikerült, de jelenléte mindenképpen valószínűsíthető, amelyet a demetilezett termék alacsony termelése is valószínűsít. Annak ellenére, hogy más szerzők ugyanennél a ciklizációs, illetve demetilezési lépésnél megemlékeztek a minor izomer képződéséről, egyetlen esetben sem tudtak beszámolni annak azonosításáról, tehát ennek a kérdésnek az alaposabb vizsgálata a jövőben még szükséges lesz [39-40; 42].

A ($\pm$)-**5** előállításának itt röviden bemutatott egyes lépéseit a következő, 6. A kísérletek részletes leírása részben ismertetem.

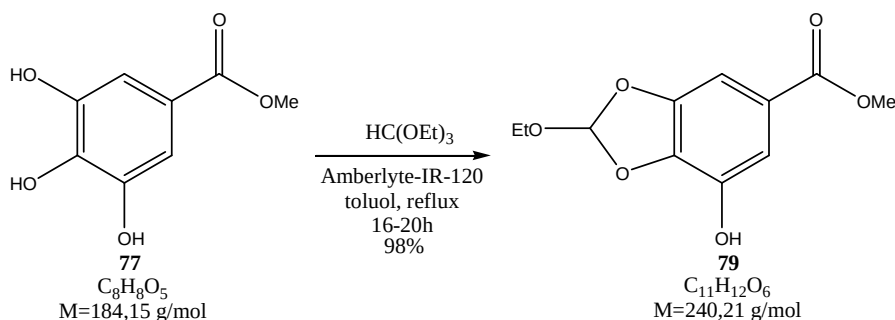
6. A kísérletek részletes leírása

6.1. A kísérletek során alkalmazott általános módszerek

Az olvadáspont meghatározása BÜCHI 510 automatikus szilikonolaj fűtésű készülékkel, szilikonolaj fürdőben, nyitott kapillárisban történt. A mért értékre korrekciót nem alkalmaztam. Az IR spektrumokat BRUKER Tensor 37 típusú készüléken vettem fel. Az NMR felvételek BRUKER AV 300-as és AM 500 MHz-es készüléken történtek CDCl_3 és DMSO-d_6 oldószerekben. A ^1H és ^{13}C - NMR kémiai eltolódási jeleket δ -skálán belső TMS-standardhoz viszonyítva adtam meg. A kémiai reakciókhoz használt oldószereket standard módszerekkel tisztítottam és vízmentesítettem. VRK vizsgálatokhoz MERCK Kieselgel 60 F_{254} alufóliából készült lapokat használtam. A lapok előhívása UV-fényben történt. A reakciók kevertetését minden esetben mágneses keverővel (amikor szükséges volt, fűthetővel) végeztem. A termékek szárítását minden esetben ellenőrzötten, súlyállandóságig folytattam. Az oszlopkromatográfiához hagyományos oszlopot használtam, légköri nyomáson működtetve gravitációs elúciós technikát alkalmazva. Töltétként Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm szemcseméretű) töltetet használtam. A frakciókat VRK-val azonosítottam.

6.2. A metilgallátból (77) kiinduló miriszticinaldehid előállítás

6.2.1. Metil 2-etoxi-7-hidroxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (79)^[47]

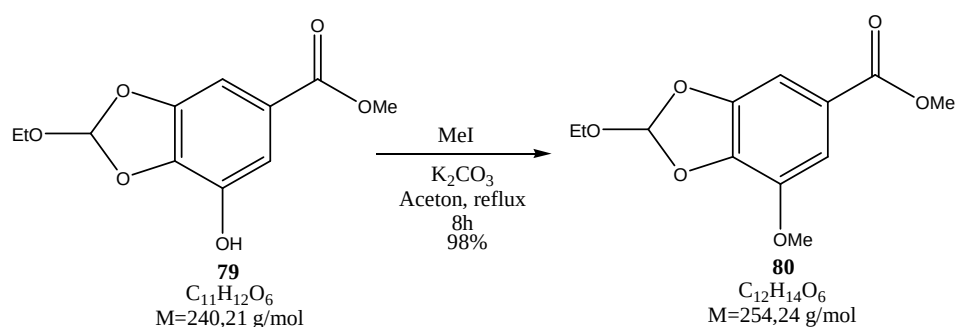


Egy 2 l-es gömblobbikba bemértem 36,80 g (200 mmol) metil-gallátot (**77**), 1,01 g Amberlyte-IR-120 erősen savas kationcserélő gyantát, 100 ml trietil-ortoformiátot (88,80 g, 600 mmol) és 1600 ml toluolt. A reakcióelegyet 20 órán keresztül vízleválasztó feltét alkalmazásával refluxáltattam. Eközben a vízleválasztó feltét segítségével óránként 60 ml párlatot szedtem, így a reakció közben keletkező etanolt azeotrópként eltávolítottam. Az eltávolítás végére a 102 °C-on refluxáló elegy forrási hőmérséklete 110 °C-ra emelkedett. A 20 óra elteltével a kationcserélő gyantát Celite® Hyflo Supercel rétegen kiszűrtem, a szűrletet vákuumban bepároltam. Ekkor citromsárga színű sűrűn folyó termék keletkezett, amelyet infralámpa alá helyeztem, így mintegy 24 óra alatt a termék megszilárdult. A színtelen, szilárd, kristályos termék mennyisége: 47,4g (197,5 mmol); 98% (ir. 98,5% [47]). Op.: 90-92°C (ir.: 91-92°C [47]). R_F: 0,56 (hexán-etilacetát 2:1)

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz δ) 7,42 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 7,18 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 6,95 (s, 1H, -^o_o>CH-O-), 6,09 (brs, 1H, -OH), 3,89 (s, 3H, MeOOC-), 3,76 (q, 2H, *J*= 6,9 Hz, CH₃-CH₂-O-), 1,72 (t, 3, *J*= 6,9 Hz, CH₃-CH₂-O-)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 14,80; 52,40; 59,79; 102,80; 113,98; 120,11; 124,18; 137,10; 138,69; 147,19; 166,91

6.2.2. Metil 2-etoxi-7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (**80**)^[47]



Egy 250 ml-es kétnyakú gömblobbikba bemértem 20,00 g (83,33 mmol) **79**-et, 11,52 g (83,33 mmol) kálium-karbonátot és 200 ml acetont. Rövid ideig kevertettem, majd

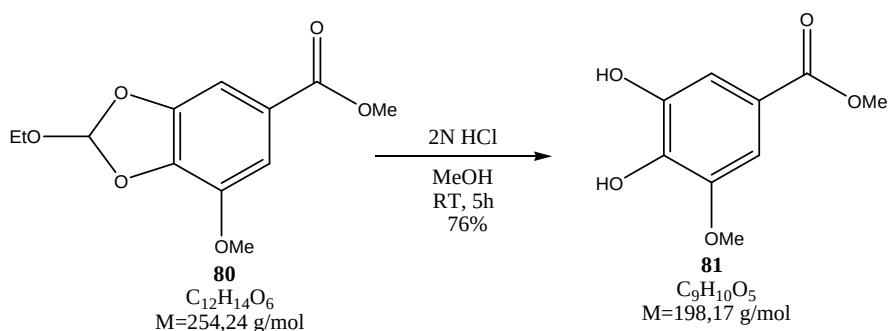
hozzácszepegtettem 8,2 ml (18,72 g, 130,00 mmol) metiljodidot. A visszafolyó hűtőre CaCl₂-os csövet helyeztem, a reakcióelegyet 8 órán keresztül forralás közben kevertettem, majd a szerves anyagot kiszűrtem. A reakcióelegyet vákuumban bepároltam, így a termék olvadékát kaptam. Lehűtve, a lombik falának kapargatásával a termék kivált. A terméket a lombikból gondosan kikapargattam, és összegyűjtöttem. A termék mennyisége: 20,8 g (82 mmol); 98%. A termék megjelenése: fehér por. Op.: 46-48°C . R_F: 0,75 (hexán-etilacetát 2:1)

IR: (KBr) 2983, 1723, 1643, 1438, 1246, 1095, 924, 762 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 7,35 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 7,25 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 6,95 (s, 1H, ^o>CH-O-), 3,95 (s, 3H, -OMe), 3,88 (s, 3H, -OMe), 3,75 (q, 2H, -O-CH₂-CH₃), 1,27 (t, 3H, -O-CH₂-CH₃)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 14,97, 52,37, 59,76, 71,77, 103,85, 112,29, 120,21, 127,72, 127,87, 128,78, 136,47, 166,52

6.2.3. Metil 3,4-dihidroxi-5-metoxibenzoát (81)^[47]



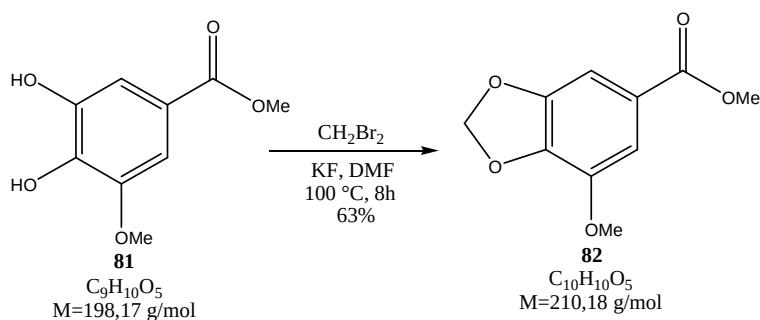
Egy 200 ml-es Erlenmeyer-lombikba beme­rtem 15,02 g (59,13 mmol) **80**-at, 60 ml metanolt és 80 ml 2 N sósavat. A reakcióelegyet 5 órán át szobahőmérsékleten kevertettem. A kiinduló anyag a benziloxi származékkal ellentétben beoldódott a sósavas metanolba, ezért a sósavas metanolt vákuumban bepároltam. Bepárlás után az anyag olvadéka keletkezett. Ezt 120 ml etilacetátban oldottam, mélyhűtőbe helyeztem. Lehűtve a termék kristályosodott, amelyet kiszűrtem, és infralámpa alatt szárítottam. A termék mennyisége: 8,90 g (44,94 mmol); 76%

(ir.: 99% [47]). A termék megjelenése: fehér por. Op.: 112-114°C (ir.: 115-119°C [47]). R_F: 0,27 (hexán-etilacetát 2:1).

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 7,09 (d, 1H, *J*=1,8 Hz, 2-H_{Ar}), 7,03 (d, 1H, *J*=1,8 Hz, 6-H_{Ar}), 3,78 (s, 3H, MeO-), 3,50, (s, 3H, MeO-) 2,50 (bs, 1H, -OH)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 51,91, 56,15, 104,75, 110,66, 119,43, 139,53, 145,45, 148,02, 166,43

6.2.4. Metil 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karboxilát (82)^[47]

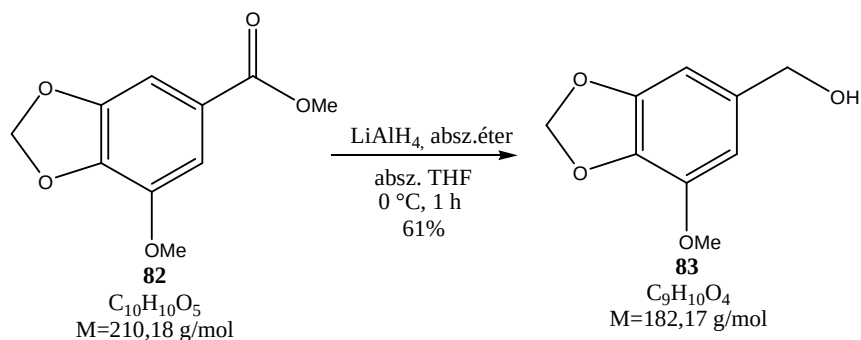


Egy 1 l-es kétnyakú gömblombikba bemértem 13,89 g (70,15 mmol) **81**-et, 20,34 g (350,76 mmol) vízmentes kálium-fluoridot és 560 ml DMF-et. Rövid kevertetés után hozzáadtam 7,4 ml (18,46 g, 105,3 mmol) metilénbromidot, majd 80 °C-on 8 órán keresztül kevertettem. Szobahőmérsékletűre hűtöttem, majd a szerves anyagot kiszűrtem. Az oldószert bepároltam. A visszamaradt szilárd anyagból a terméket forrón, kétszer 200 ml etilacetáttal extraháltam, majd a nem oldódott maradékot kiszűrtem. Az etilacetát vákuumban történt bepárlása után a kapott olvadékból a terméket hexánnal kevertetve csaptam ki. A kivált terméket szűrtem, infralámpa alatt szárítottam. A termék mennyisége: 9,3 g (44 mmol); 63% (ir.: 85% [47]). A termék megjelenése: fehér por. Olvadáspont: 84°C (ir.: 85-87°C [47]). R_F: 0,27 (hexán-etilacetát 2:1).

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 7,33 (d, 1H, *J*=1,5 Hz, 2-H_{Ar}), 7,20 (d, 1H, *J*=1,5 Hz, 6-H_{Ar}), 6,05 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 3,94 (s, 3H, -OMe), 3,88 (s, 3H, -OMe)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 52,37, 56,76, 102,49, 104,09, 110,18, 124,61, 139,67, 143,49, 148,87, 166,59

6.2.5. (7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)metanol (**83**)^[48]

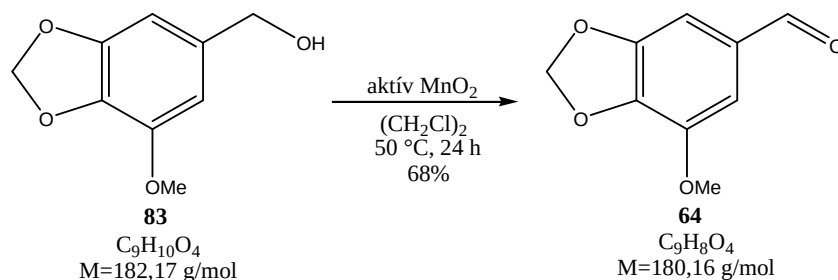


Egy 100 ml-es, hőmérővel és csepegtető tölcserrel felszerelt, argonnal inertizált kétnyakú gömblombikba bemértem 12 g (57,14 mmol) **82**-t, majd feloldottam 35 ml absz. tetrahidrofuranban. A reakcióelegyet 0°C-ra hűtöttem, ekkor argonnal inertizált csepegtető tölcserből hozzácsepegtettem 2,17 g (57,11 mmol) lítium-alumínium-hidrid 20,5 ml absz. éterrel készült szuszpenzióját. Ezután 1 órán keresztül 0°C-on kevertettem a reakcióelegyet, majd metanol-telített ammónium-klorid vizes oldatának elegyével (9:1) jeges hűtés és keverés közben, a megbontó elegyet óvatosan csepegtetve megbontottam a reakciót. Ezt követően a reakcióelegyet leszűrtem, a szűrőn maradt szilárd anyagot forró etilacetáttal mostam, majd ismét szűrtem. A szűrt oldatot ezek után vákuumban bepároltam, ekkor az anyag olvadékát kaptam meg, amelyből a kristályos anyag kapargatás hatására kis idő múlva kikristályosodott. A kristályos terméket a lombikból gondosan kikapargattam, és összegyűjtöttem. A termék mennyisége: 6,34 g (34,80 mmol); 61%. A termék megjelenése: fehér por. Olvadáspont: 54-56°C (ir.: 60-63°C [50]). R_F : 0,31 (hexán-etilacetát 2:1).

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 6,55 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 6,54 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,96 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 4,57 (s, 2H, - CH_2 -OH), 3,90 (s, 3H, -OMe), 1,79 (brs, 1H, -OH)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ): 56,76, 65,58, 101,54, 101,67, 106,69, 133,20, 135,79, 147,18, 149,15

6.2.6. 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehid (Miriszticinaldehyd) (12)^[48]



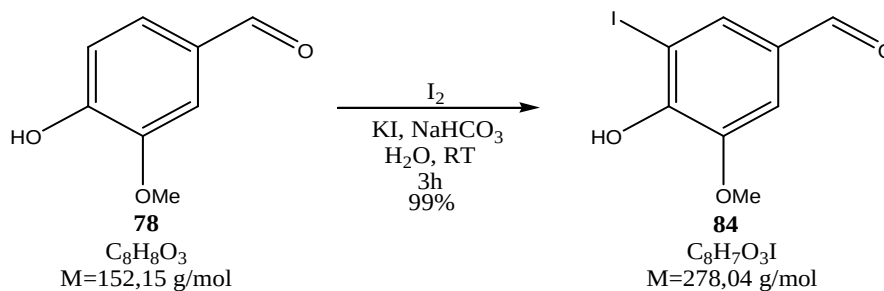
Egy 50 ml-es gömblombikba bemértem 5,3 g (29,12 mmol) **83**-at, majd feloldottam 5 ml 1,2-diklóretánban. 7,50 g (86,20 mmol) aktív mangán-dioxidot adtam hozzá, ez után 50°C-on 24 órán keresztül kevertettem. A reakcióelegyet 30 ml etilacetáttal hígítottam, majd a mangán-oxidokat kiszűrtem, amelyeket további 30 ml forró etilacetáttal egy lombikban felszuszpendáltam, majd újra leszűrtem. Az etilacetátos oldatokat egyesítettem, vákuumban szárazra pároltam. Ily módon a termék olvadéka keletkezett, amelyből kristályos anyag kiválása volt tapasztalható. A terméket a lombikból gondosan kikapargattam, összegyűjtöttem. A termék mennyisége: 3,56 g (19,78 mmol); 68%. A termék megjelenése: barnásfehér por. Op.: 124°C (ir.:129-130°C [52]; 131-133°C [51]). R_F : 0,52 (hexán-etilacetát 2:1).

1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$, δ) 9,78 (s, 1H, -CHO), 7,14 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 7,05 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,10 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 3,96 (s, 3H, -OMe)

^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz, δ) 56,82, 102,82, 103,79, 110,62, 131,98, 141,16, 144,25, 149,59, 190,30

6.3. A metoxi intermedierek előállítása vanillinból (78)

6.3.1. 5-jódvanillin (84)^[49]

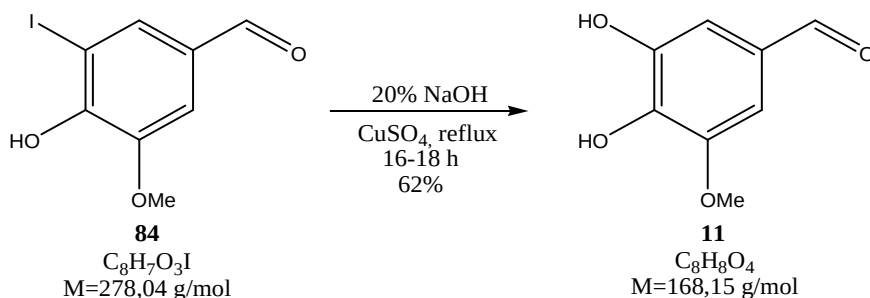


1 l-es Erlenmeyer-lombikba bemértem 900 ml desztillált vizet. Feloldottam benne 22,50 g (267,86 mmol) nátrium-hidrogénkarbonátot és 45,00 g (325,30 mmol) kálium-jodidot. Hozzáadtam 33,75 g (222,04 mmol) vanillint (78), majd 30 perc alatt 4 részletben 56,70 g jódot. 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetem a reakcióelegyet, majd egy éjszakán át állni hagytam. A terméket kiszűrtem, majd 40 ml 10%-os nátrium-tioszulfát oldattal, utána 100 ml desztillált vízzel mostam, infralámpa alatt szárítottam. A termék mennyisége: 61,39 g (220,83 mmol); 99% (ir.: 86% [49]). A termék megjelenése: világosbarna por. Olvadáspont: 166°C (ir.: 175°C [49]). R_F : 0,37 (hexán-etilacetát 2:1).

1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$, δ) 9,78 (s, 1H, -CHO), 7,83 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 7,45 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,73 (brs, 1H, -OH), 3,97 (s, 3H, -OMe)

^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz, δ) 56,74, 80,69, 108,95, 131,27, 136,39, 146,71, 151,63, 189,75

6.3.2. 5-hidroxivanillin (**11**)^[49,50]

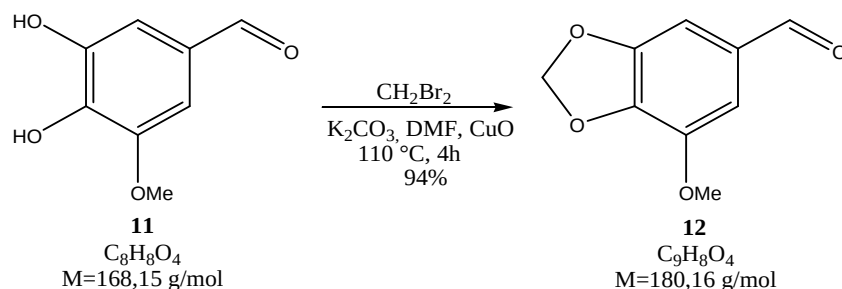


Egy 2 l-es gömblombikba bemértem 60,32 g (216,95 mmol) 5-jódvanillint (**84**), 10,83 g (43,41 mmol) kristályos réz(II)sulfátot ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)-ot, és 1000 ml 20%-os nátrium-hidroxid oldatot. A reakcióelegyet 16-18 órán át forraltam, majd 10°C alá hűtöttem. Hűtés közben, 10°C -on cc. sósavval pH=2-ig savanyítottam. A savanyítás közben kivált szilárd anyagot kiszűrtem, majd a sósavas oldatból a terméket 4x600 ml-es etilacetátos extrakcióval nyertem ki. Az egyesített szerves fázisokat Na_2SO_4 -on szárítottam. Bepárlás után szürkésbarna termék vált ki. A nyers termék mennyisége: 31,69 g (188,46 mmol); 87% (ir.: 91% [50]). Op.: $112\text{--}116^\circ\text{C}$. A nyers terméket 800 ml toluolból átkristályosítottam. A tiszta termék mennyisége: 22,65 g (134,70 mmol); 62%. Op.: $124\text{--}126^\circ\text{C}$ (ir.: $128\text{--}131^\circ\text{C}$ [49] $132\text{--}133^\circ\text{C}$ [50]). R_F : 0,19 (hexán-etilacetát 2:1).

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 9,78 (s, 1H, -CHO), 7,27 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 7,16 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,11 (brs, 1H, -OH), 3,96 (s, 3H, -OMe)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 56,63, 103,12, 109,01, 113,27, 129,21, 138,65, 144,23, 191,35

6.3.3. 7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-karbaldehid (Miriszticinaldehyd) (12)^[51,52]



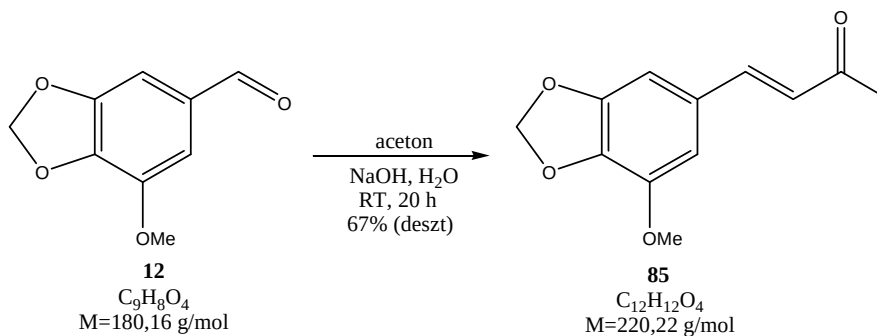
500 ml-es kétnyakú gömblombikba bemértem 20,00 g (118,94 mmol) 5-hidroxivanillint (**11**), 250 ml DMF-ot, 35 g (253,24 mmol) kálium-karbonátot és 2,60 g (32,68 mmol) réz(II)-oxidot. Rövid kevertetés után hozzáadtam 10 ml (24,95 g, 143,53 mmol) metilénbromidot. A reakcióelegyet felfűtöttem $110^\circ C$ -ra, majd 4 órán át ezen a hőmérsékleten kevertettem. Lehűtés után a szervesetlen anyagokat kiszűrtem, majd a szűrletből 200 ml DMF-ot vákuumban kidesztilláltam. A maradékot 400 ml desztillált vízre öntöttem, ekkor a nyerstermék kiválását tapasztaltam. A szilárd anyagot kiszűrtem, infralámpa alatt szárítottam. Az így kinyert szürkésfehér nyerstermék mennyisége: 20,10 g (111,57 mmol); 94%. (ir.: 84% [51]). Op.: $124^\circ C$ (ir.: $132-133^\circ C$ [51,52]). R_F : 0,52 (hexán-etilacetát 2:1). A nyersterméket ezután további tisztítás nélkül használtam a következő reakcióban.

1H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$, δ) 9,78 (s, 1H, -CHO), 7,14 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 7,05 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,10 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 3,96 (s, 3H, -OMe)

^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz, δ) 56,82, 102,82, 103,79, 110,62, 131,98, 141,16, 144,25, 149,59, 190,30

6.4. A miriszticinaldehyd (12) továbbalakítása

6.4.1. 4-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)but-3-en-2-on (85)



Egy 1000 ml-es Erlenmeyer-lombikba bemértem 47 ml desztillált vizet. 20,35 g (112,96 mmol) miriszticinaldehydet (**12**) feloldottam 102 ml acetonban melegítve, majd hozzáadtam a desztillált vízhez, ekkor a miriszticinaldehyd finom szemcsék formájában kivált a reakcióelegyből. 1,69 g (42,25 mmol) nátrium-hidroxidot feloldottam 7,6 ml desztillált vízben, majd hozzáadtam a reakcióelegyhez, végül 424 ml desztillált vizet öntöttem a szuszpenzióhoz. A reakcióelegyet 20 órán keresztül szobahőmérsékleten intenzíven kevertettem, majd 2 órán át állni hagytam. A keletkezett citromsárga szilárd anyagot ezután kiszűrtem, desztillált vízzel a szűrőn átmostam, infralámpa alatt szárítottam. A nyerstermék - amely melléktermékként dibenzilidénacetont is tartalmazott – tömege: 23,12 g. A nyerstermék tisztítása nagyvákuumban történő desztillációval történt, galléros feltét használatával, Wood-fémfürdőn történő melegítéssel. A tiszta termék 0,4 Hgmm nyomáson 149-152 °C-on, halványsárga olajként jött át. A desztilláció után lehűlve az erősen viszkózus tiszta termék sárgásfehér kristályok formájában fagyott ki. A tiszta termék tömege: 16,74 g (76,01 mmol); 67%. Op.: 74-75 °C.

R_F (benzilidénacetone): 0,49 (hexán-etilacetát 2:1).

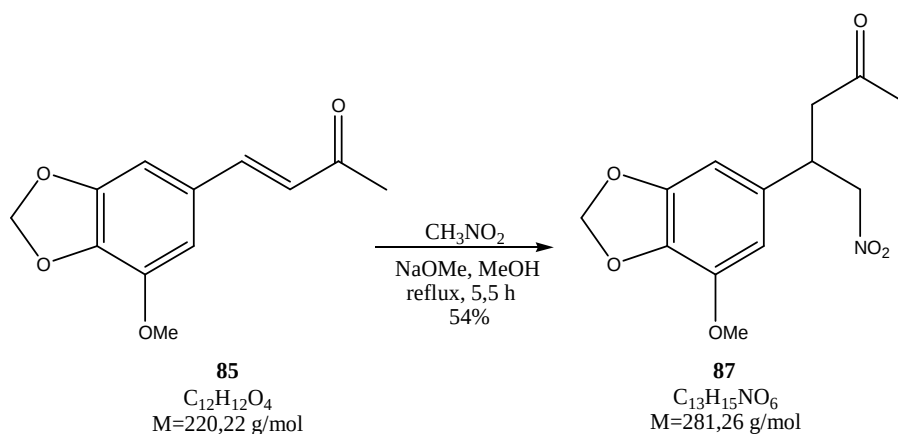
R_F (dibenzilidénacetone): 0,29 (hexán-etilacetát 2:1).

IR: (KBr) 3024, 2848, 1668, 1511, 1327, 1231, 1141, 1101, 974, 813 cm⁻¹

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 7,39 (d, 2H, $J=16,2$ -CH=CH-), 6,57 (d, 2H, $J=16,2$ -CH=CH-), 6,73 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 6,77 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 6,03 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 3,93 (s, 3H, OMe), 2,36 (s, 3H, CH₃-CO-)

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 27,74, 56,84, 101,67, 102,24, 109,59, 125,96, 129,40, 137,79, 143,43, 143,95, 149,63, 198,31

6.4.2. 4-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-5-nitropentan-2-on (87)



Egy 150 ml-es kétnyakú gömblombikba bemértem 21,74 g (98,72 mmol) **85**-öt, 50 ml absz. metanolt és 21,39 ml (24,10 g, 394,88 mmol) nitrometánt. A reakcióelegyet CaCl_2 -os cső alkalmazása mellett forraltam. 0,68 g (29,58 mmol) nátriumból és 40 ml absz. metanolból nátrium-metilát oldatot készítettem, és ezt 35 perc alatt hozzácsepegtettem a forrásban lévő reakcióelegyhez, ekkor az addig sárga színű oldat sötétvörös színűre változott. 5,5 óra forralás után az oldószert és a nitrometán felesleget bepároltam, és a maradékot 35 ml metanolba oldottam, majd jégszekrénybe helyeztem. Egy éjszaka alatt barnás, félszilárd anyag válik ki a lombik aljára. Ezt a félig kristályos anyagot hidegen eldörzsölve fehér kristályok keletkezése tapasztalható, amelyek néhány óra alatt a jégszekrényben teljesen kiválnak. A kristályokat ezután kiszűrtem, a szűrőn hideg metanollal tiszta fehér szín megjelenéséig mostam. A tiszta termék mennyisége: 14,87 g (52,87 mmol); 54%. Op.: 64-66 °C.

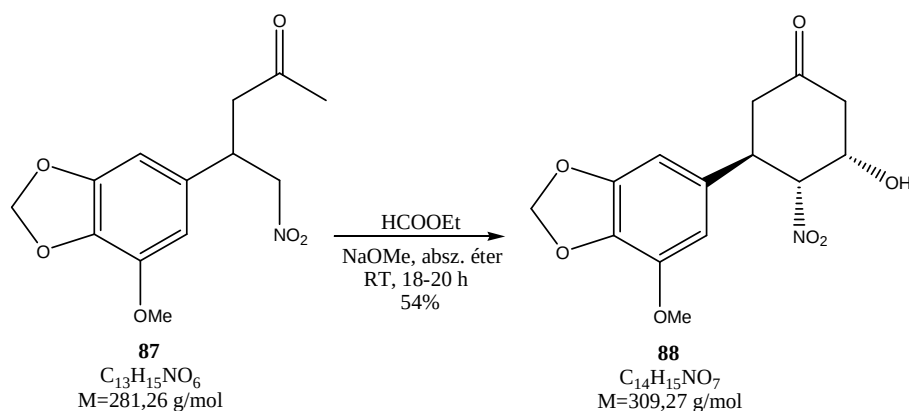
R_F : 0,40 (hexán-etilacetát 2:1).

IR: (KBr) 3012, 1709, 1635, 1550, 1514, 1455, 1353, 1203, 1136, 1106, 1044 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 6,38 (s, 2H, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}), 5,94 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 4,60 (dd, 2H, *J*_{gem}=12,3 Hz, -CH₂-NO₂), 3,89 (m, s, 4H, >CH-CH₂-NO₂, -OMe), 2,86 (d, 2H, *J*=6,9 Hz -CH-CH₂-CO), 2,13 (s, 3H, -CO-CH₃)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 30,63, 39,36, 46,48, 57,00, 79,80, 101,24, 101,82, 107,91, 133,43, 135,01, 143,96, 149,58, 205,46

6.4.3. 3-hidroxi-5-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-nitrociklohexanon (88)



Egy 100 ml-es gömblombikban 2,37 g (102,94 mmol) nátriumból 63 ml absz. metanollal nátrium-metilát oldatot készítettem, majd tömegállandóságig teljesen szárazra pároltam. Ezt 60 ml absz. éterrel felszuszpendáltam. Hozzáadtam 11,85 ml (10,92 g, 147,43 mmol) P₂O₅-ről frissen desztillált etil-formiátot és 7,00 g (24,89 mmol) **87**-et. 20 órán keresztül nedvesség kizárása mellett, toluolos folyadékszár és CaCl₂-os cső alkalmazása mellett szobahőmérsékleten kevertettem a reakcióelegyet. A reakció megbontására 41 ml deszt. vizet csepegtettem óvatosan, jeges hűtés közben a reakcióelegyhez, ekkor a szuszpenzióból narancsos-barnás kétfázisú oldat keletkezik. Ez után a fázisokat gyorsan szétválasztottam, majd az alsó, vizes fázist jeges hűtés közben jégecettel pH=4-re savanyítottam. Ekkor sárgás színű kristályok váltak ki, amelyeket szűrtem (igen nehezen szűrhető), deszt. vízzel mostam, infralámpa alatt szárítottam. A nyers termék tömege 7,40 g (23,93 mmol, 96%) volt, a tiszta

terméket etilacetátos átkristályosítással nyertem ki. A tisztított termék tömege: 4,13 g (13,35 mmol); 54%. Olvadáspont: 200-202°C.

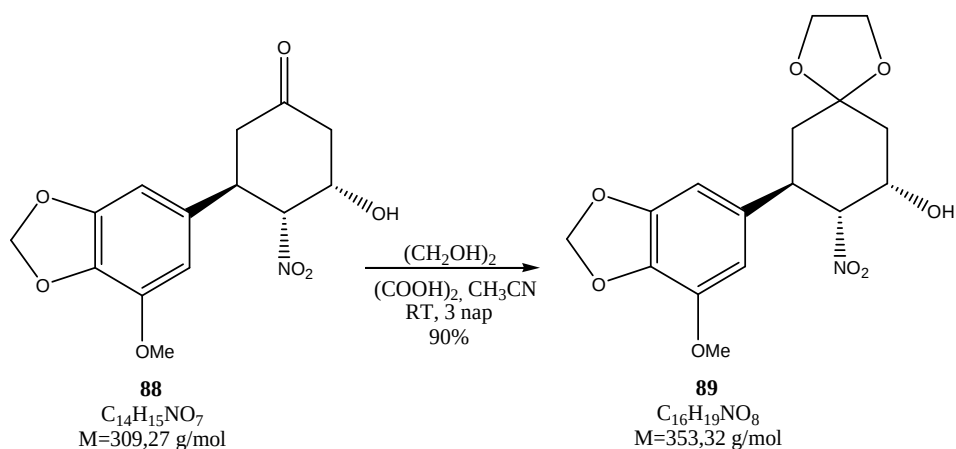
R_F: 0,33 (hexán-etilacetát 1:1).

IR: (KBr) 3505, 2902, 1636, 1546, 1455, 1328, 1132, 1081 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆, δ) 6,72 (s, 2H, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}), 6,03 (d, 1H, -OH), 5,94 (s, 2H -O-CH₂-O-), 5,69 (d, 1H, 4-H), 4,68 (s, 1H, 3-H), 3,87 (m, 1H, 5-H), 3,81 (s, 3H, -OMe), 3,00 (dd, 1H, J=13,8, 2-H_β), 2,68 (t, 1H, J=13,8 6-H_β), 2,38 (m, 2H, 2-H_α, 6-H_α)

¹³C NMR: (DMSO-d₆, 75 MHz, δ) 39,50, 46,59, 47,48, 56,51, 69,78, 89,49, 101,29, 101,32, 107,49, 133,84, 135,43, 143,30, 148,59, 206,25

6.4.4. 3-hidroxi-5-(7-metoxi-1,3-benzodioxol-5-il)-4-nitrociklohexanon etilénketál (89)



Egy 25 ml-es gömblombikban feloldottam 6,84 g (75,98 mmol) vízmentes oxálsavat 115,5 ml P₂O₅-ről desztillált acetonitrilben. Az oldathoz 19,54 ml (21,65 g; 348,73 mmol) etilén-glikolt és 2,50 mg (8,08 mmol) **88**-at adtam hozzá. A lombikra CaCl₂-os csövet helyezve a reakcióelegyet 73 órán keresztül kevertettem. A szuszpenzió 2,5 óra elteltével oldattá alakul, amelyből 45 perc múlva anyagkiválás kezdődik meg. A 73 óra letelte után jeges hűtés és kevertetés közben a reakcióelegyet lassan, kis részletekben 345 ml telített NaHCO₃-oldatra öntöttem, ekkor heves pezsgés közben az oxálsav CO₂ keletkezése közben reagált a NaHCO₃-tal. A lúgra öntés után a reakcióelegy kémhatása megfelelően lúgos tartományban maradt

(pH~8-9), így nem alakulhatott vissza a ketál ketonná. A meglúgosított oldatban kivált anyag volt jelen. Ezt 3-szor 100 ml kloroformmal extraháltam. Az extraktumot, amely emulziót és kis mennyiségű szilárd anyagot is tartalmazott, 100 ml-re hígított 50 ml telített NaHCO₃ oldattal egyszer átmostam, ekkor a szerves fázis kitisztult, majd a mosófolyadékot 50 ml kloroformmal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-tal szárítottam, majd a szárítószer kiszűrése után vákuumban szárazra pároltam. Fehér szilárd anyag vált ki, amit a lombikból gondosan kikaparva infralámpa alatt szárítottam.

A kinyert termék tömege 2,56 g (7,25 mmol); 90%. Op.: 225-228°C

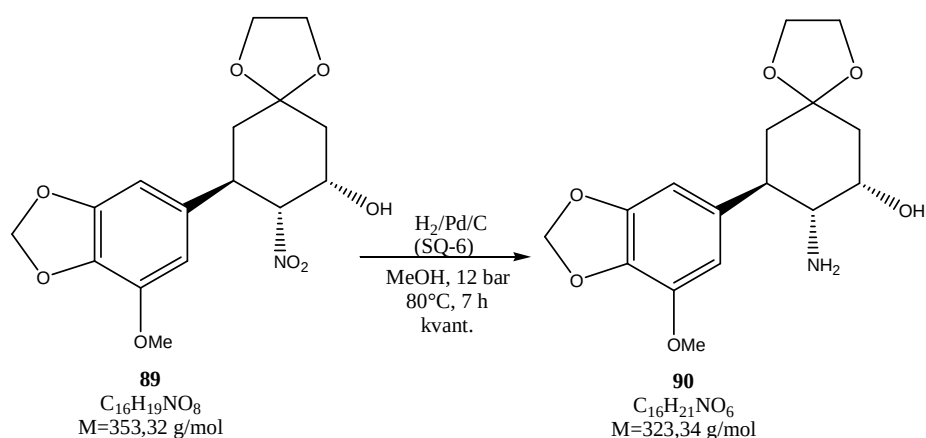
R_F: 0,81 (kloroform-aceton 3:1)

IR: (KBr) 3506, 2902, 1636, 1455, 1329, 1131, 1081 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 6,43 (s, 2H, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}), 5,93 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 4,62 (komplex m, 2H, 4-H_β, 3-H_β), 3,99-4,09 (komplex m, 5H, -O-CH₂-CH₂-O-, -OH), 3,89 (s, 3H, -OMe), 3,79 (m, 1H, 5-H_α), 2,00 (m, 1H, 6-H_α), 2,06-2,07 (m, 1H, 2-H_β), 2,16-2,21 (m, 1H, 2-H_α) 1,80 (t, 1H, 6-H_β)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 38,7, 38,7, 41,8, 56,9, 64,7, 65,4, 69,8, 91,3, 101,3, 101,7, 107,8, 107,8, 132,9, 134,3, 143,9, 149,4

6.4.5. 4-amino-5-(3-metoxi-4,5-metiléndioxifenil)-ciklohexan-3-ol-on etilénketál (90)



Ezt a reakciót Dr. Hegedűs László tanár úr autoklávban végezte el hidrogénező laboratóriumában. Az alkalmazott reakciókörülmények a következők voltak: A bemért

nitrohidroxiketál (**89**) mennyisége 0,54 g (1,53 mmol) 50 ml metanolba oldva. A katalizátor a kiindulási anyagra 30%-ban vett SQ-6 márkájú csontszén hordozóra felvitt Pd katalizátor. A reakció 7 óra alatt ment végbe 80°C-on, 12 bar nyomáson. A reakció befejeztével a tanár úr a katalizátort kiszűrte, majd a sárgásbarna oldatot vákuumban szárazra pároltam. Barna félszilárd anyag maradt vissza. A termék mennyisége 0,49 g (1,52 mmol); 99%. Egy tovább tisztított, kis mennyiségű analitikai minta (szürkésfehér szilárd anyag) olvadáspontja: 86-92 °C

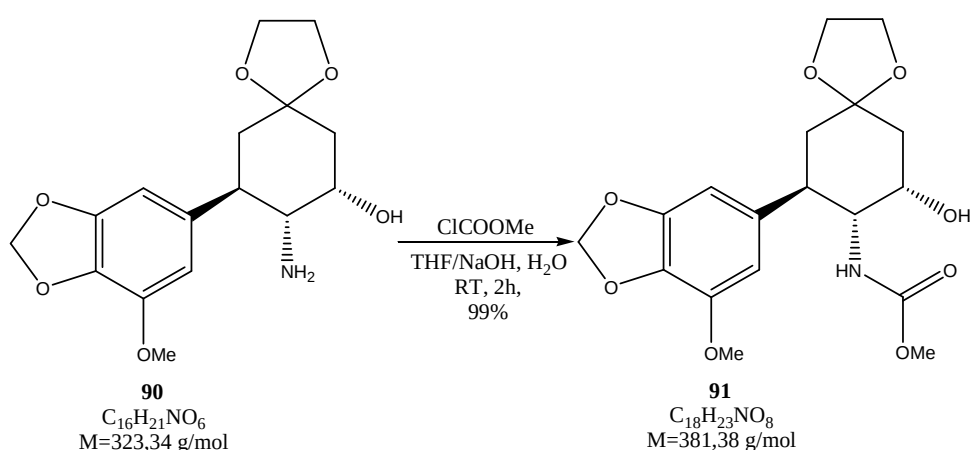
R_F: 0,26 (kloroform-metanol 9:1)

IR: (KBr) 3494, 2891, 1635, 1513, 1452, 1316, 1196, 1134, 1091, 921 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 6,42 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 6,40 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 5,94 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 4,09 (s, 1H, -OH), 4,05 (m, 1H, 3-H), 3,96-4,04 (komplex m, 4H, -O-CH₂-CH₂-O-), 3,89 (s, 3H, -OMe), 2,78-2,80 (m, 2H, 4-H, 5-H), 2,55-2,70 (br, 2H, NH₂) 2,13 (d, 1H, 2-H_α) 1,97 (m, 1H, 2-H_β), 1,86 (m, 1H, 6-H_α), 1,79 (m, 1H, 6-H_β)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 39,1, 41,7, 43,3, 56,9, 57,6, 64,3, 65,1, 69,5, 101,6, 101,7, 108,1, 108,7, 134,5, 136,0, 143,9, 149,5

6.4.6. 3-hidroxi-4-metoxikarbonilamino-5-(3,4-metiléndioxi-5-metoxifenil)-ciklohexanon etilén ketál (**91**)



Egy 25 ml-es gömblombikban feloldottam 0,71 g (2,20 mmol) aminohidroxiketált (**90**) 13,28 ml THF-ben. Hozzáadtam a szükséges 0,337 ml (421 mg; 4,46 mmol) klórhangyasav-

metilészter mennyiségének felét, majd 184 mg (4,60 mmol) nátrium-hidroxid 5,12 ml vízzel készült oldatát végül a maradék klórhangyasav-metilésztert. A kétfázisú reakcióelegyet 2 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetem, majd a reakcióelegyet 21 ml deszt. vízre öntéssel bontottam meg. A terméket 3x20 ml kloroformmal extraháltam, az összegyűjtött szerves fázist nátrium-szulfáton szárítottam. A szárítószer kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároltam, ekkor sárgásfehér színű szilárd termék vált ki. A termék tömege: 0,83 g (2,18 mmol; 99%). Op: 165-171°C.

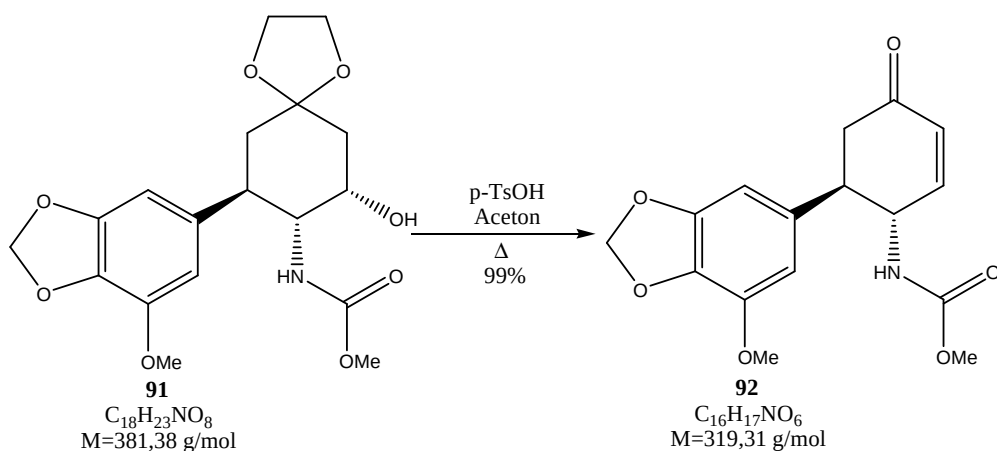
R_F: 0,73 (kloroform-metanol 9:1).

IR: (KBr) 3477, 3355, 2927, 1723, 1638, 1541, 1516, 1450, 1319, 1129, 1073, 914 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 6,42 (s, 2H, 2-H_{Ar}, 6-H_{Ar}), 5,93 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 4,97 (brd, 1H, -NH-), 4,10 (m, 1H, 3-H), 3,97-4,03 (komplex m, 4H, -O-CH₂-CH₂-O-), 3,95 (s, 3H, -OMe), 3,83 (m, 1H, 4-H), 3,58 (m, 1H, -OH), 3,52 (s, 3H, -NH-COOCH₃), 2,92 (m, 1H, 5-H), 2,08 (m, 1H, 2-H_α), 2,03 (m, 1H, 2-H_β), 1,92 (m, 1H, 6-H_α), 1,84 (m, 1H, 6-H_β)

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz, δ) 38,9, 41,9, 43,0, 52,2, 56,4, 56,8, 64,4, 65,1, 69,9, 101,5, 102,0, 107,2, 108,7, 134,2, 136,2, 143,9, 149,1, 156,5

6.4.7. [6-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-4-oxociklohex-2-enil]-karbamidsav-metilészter (92)



Egy 100 ml-es gömblombikba bemértem 1,11 g (2,91 mmol) **91**-et, 67,5 ml acetont és 0,99 g (5,18 mmol) p-toluolszulfonsav-monohidrátot. A reakcióelegyet melegítve a **91** teljes mennyisége beoldódott. A reakcióelegyet ezután 1 órán át forraltam, majd lehűlés után 135 ml telített NaHCO₃ oldatra öntöttem. 3-szor 81 ml kloroformmal extraháltam, majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam. A szárítószer kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároltam, ekkor fehér szilárd anyag maradt a lombikban, amelyet gondosan kikapargattam, infralámpa alatt szárítottam. Az így kinyert termék mennyisége 0,92 g (2,98 mmol); 99%. Op.: 153-157 °C.

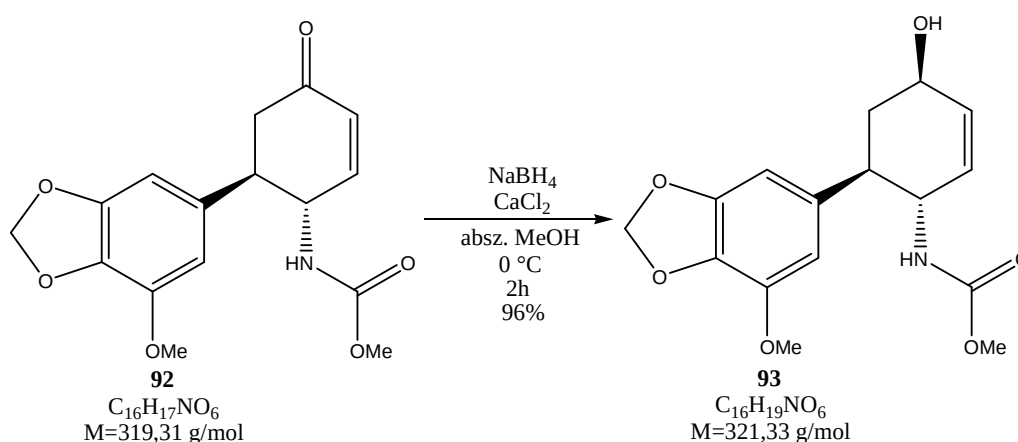
R_F: 0,51 (kloroform-aceton 3:1)

IR (KBr): 3323, 2916, 1696, 1637, 1539, 1449, 1384, 1323, 1263, 1188, 1134, 1100, 1058, 930, 863, 836, 777 cm⁻¹

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃, δ) 6,93 (d, *J*=10 Hz, 1H, 3-H), 6,43 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 6,40 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 6,08 (d, *J*=10 Hz 1H, 2-H), 5,97 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 4,82 (br, 1H, -NH), 4,63 (m, 1H, 4-H), 3,90 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3,62 (s, 3H, NH-COOCH₃), 3,19 (m, 1H, 5-H), 2,65-2,68 (komplex m, 2H, 6-H_α, 6-H_β)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 45,3, 48,1, 52,6, 53,5, 56,7, 101,4, 101,8, 107,4, 129,5, 134,5, 135,0, 143,9, 149,5, 151,8, 156,4, 197,5

6.4.8. [4-hidroxi-6-(7-metoxibenzo[1,3]dioxol-5-il)-2-enil]-karbamidsav-metilészter (**93**)



Egy 25 ml-es hőmérővel ellátott kétnyakú gömblombikba bemértem 0,90 g (2,82 mmol) **92-t**, 15,8 ml absz. metanolt, és 0,626 g (5,64 mmol) vízmentes kalcium-kloridot, majd 30 percig szuszpendáltattam szobahőmérsékleten. Ezt követően a reakcióelegyet jeges vízfürdővel 0 °C-ra hűtöttem, majd 0,157 g nátrium-borohidridet adagoltam hozzá, ekkor a reakcióelegy felmelegedése, valamint intenzív hidrogénfejlődés volt tapasztalható. A reakcióelegyet 2 órán keresztül kevertettem ezen a hőmérsékleten, majd 120 ml desztillált vízre öntöttem. 3-szor 80 ml etilacetáttal extraháltam, majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam. A szárítószer kiszűrése után az oldószert vákuumban bepároltam, ekkor fehér szilárd anyag maradt a lombikban, amelyet gondosan kikapargattam, infralámpa alatt szárítottam. Az így kinyert termék mennyisége: 0,87 g (2,71 mmol); 96%. Op.: 154 °C.

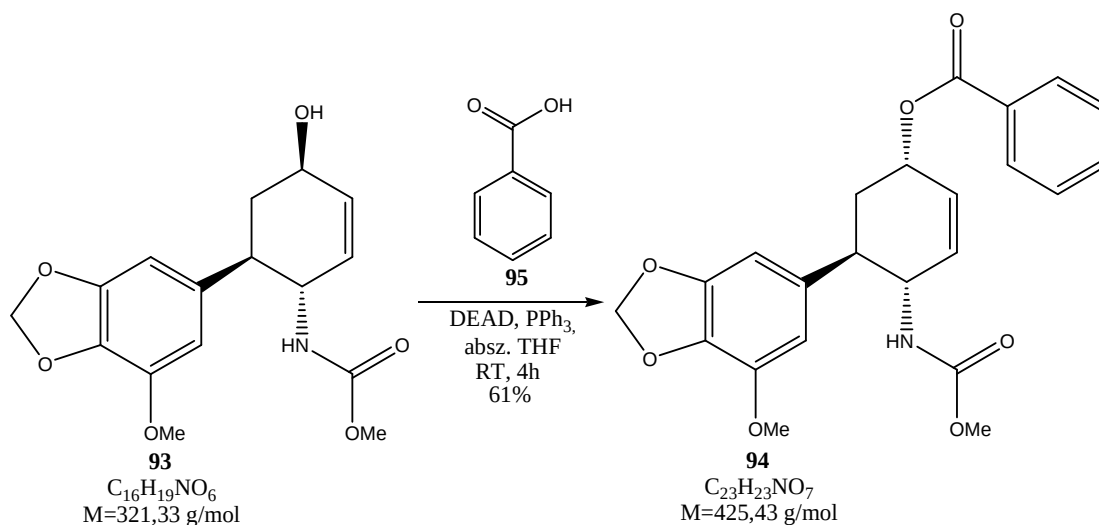
R_F: 0,44 (kloroform-aceton 3:1)

IR (KBr): 3327, 2926, 1688, 1633, 1537, 1513, 1452, 1323, 1245, 1194, 1138, 1099, 1051, 819 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 6,42 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 6,38 (s, 2H, 6-H_{Ar}), 5,94 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 5,81 (d, *J*=10 Hz, 1H, 2-H), 5,74 (d, *J*=10 Hz, 1H, 3-H), 4,57 (br, 1H, -NH), 4,45 (m, 1H, 1-H), 4,32 (m, 1H, 4-H), 3,89 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3,56 (s, 3H, NH-COOCH₃), 2,64 (m, 1H, 5-H), 2,25 (m, 1H, 6-H_α), 1,82 (m, 1H, 6-H_β)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ) 40,9, 46,8, 52,3, 53,8, 56,8, 67,9, 101,5, 101,6, 107,1, 131,3, 132,8, 134,2, 136,7, 143,7, 149,2, 157,2

6.4.9. 5-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metoxikarbonilamino-ciklohex-2-enil-benzoát (94)



Egy 50 ml-es, csiszolatváltóval, hőmérővel és CaCl₂-os csővel ellátott egynyakú gömblombikba bemért 450 mg (1,40 mmol) **93**-at. Feloldottam 21,7 ml absz THF-ban, majd 0 °C-ra hűtöttem jeges vízfürdővel. Hozzáadtam 205,2 mg (1,68 mmol) benzoesavat (**95**), és 441,9 mg (1,685 mmol) trifenilfoszfint, majd lassan hozzácepegtettem 299,2 mg (1,72 mmol) dietil-azodikarboxilát 1 ml absz. THF-nal hígított oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on 45 percen át kevertettem, majd szobahőfokra felmelegedni hagytam, és ezen a hőfokon még 4 órán keresztül kevertettem. A 4 óra elteltével az oldószert vákuumban bepároltam, ekkor barna, megszilárduló anyag maradt a lombik alján, ennek tömege 1,55 g volt. A termék izolálása oszlopkromatográfiával történt. A kromatográfiához 60-szoros mennyiségű szilikagélt használtam, amelyre az elválasztandó anyagkeveréket 3,5 ml kloroformos oldatban vittem fel. Az eluens kloroform-aceton 20:1 volt. Az így izolált termék fehér szilárd anyag, mennyisége: 362,2 mg (0,85 mmol); 61%. Op.: 139-142 °C.

R_F: 0,59 (kloroform-aceton 20:1)

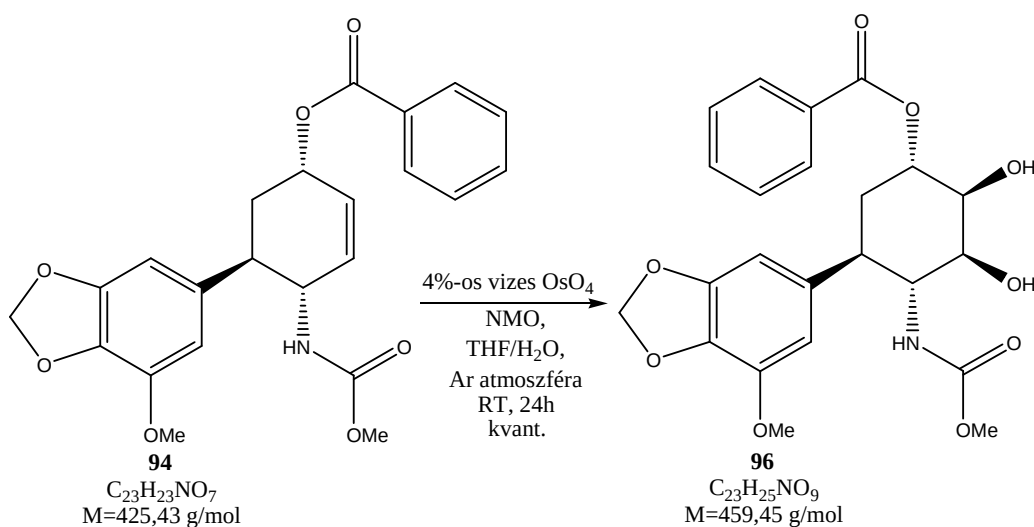
IR (KBr) 3296, 2937, 1718, 1686, 1633, 1548, 1512, 1452, 1434, 1270, 1135, 1093, 959, 930, 713 cm⁻¹

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃, δ) 8,05 (d, *J*=7,5 Hz, 2H, 2-H_{Bz}, 6-H_{Bz}), 7,58 (t, *J*=7,5 Hz, 1H, 4-H_{Bz}), 7,46 (t, *J*=7,5 Hz, 2H, 3-H_{Bz}, 5-H_{Bz}), 6,44 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 6,42 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 6,04 (m, 2H, 2-H, 3-H), 5,94 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 5,52 (m, 1H, 1-H), 4,64 (br, 1H, -NH), 4,37 (m, 1H,

4-H), 3,90 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3,59 (s, 3H, -NH-COOCH₃), 2,90 (m, 1H, 5-H), 2,16-2,19 (komplex m, 2H, 6-H_α, 6-H_β)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, δ) 36,0, 42,5, 52,2, 53,1, 56,8, 66,7, 101,4, 101,6, 107,2, 125,7, 128,4, 129,6, 130,3, 133,1, 134,2, 135,7, 136,5, 143,5, 149,1, 156,5, 165,9

6.4.10. 2,3-dihidroxi-5-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metoxikarbonilamino-ciklohexil-benzoát (96)



Egy 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemértem 341,1 mg (0,80 mmol) **94**-et. Feloldottam 4,9 ml THF és 0,8 ml desztillált víz elegyében. Argon atmoszféra alatt hozzáadtam 201,0 mg (1,72 mmol) *N*-metilmorfolin-*N*-oxidot és 0,35 ml (13,98 mg, 0,06 mmol) 4%-os vizes ozmium-tetroxid oldatot. A reakcióelegyet ezt követően argon atmoszféra alatt, szobahőmérsékleten kevertettem 24 órán keresztül. Ezután a reakcióelegyet 32 ml telített Na₂S₂O₃ oldatra öntöttem, 10 perc kevertetés után 3-szor 60 ml etilacetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároltam, ekkor sárgásfehér szilárd anyagot kaptam, amelyet a lombikból gondosan kikapargattam, infralámpa alatt szárítottam. Az így kinyert termék mennyisége: 368,1 mg (0,80 mmol); 99%. Op.:90-97°C

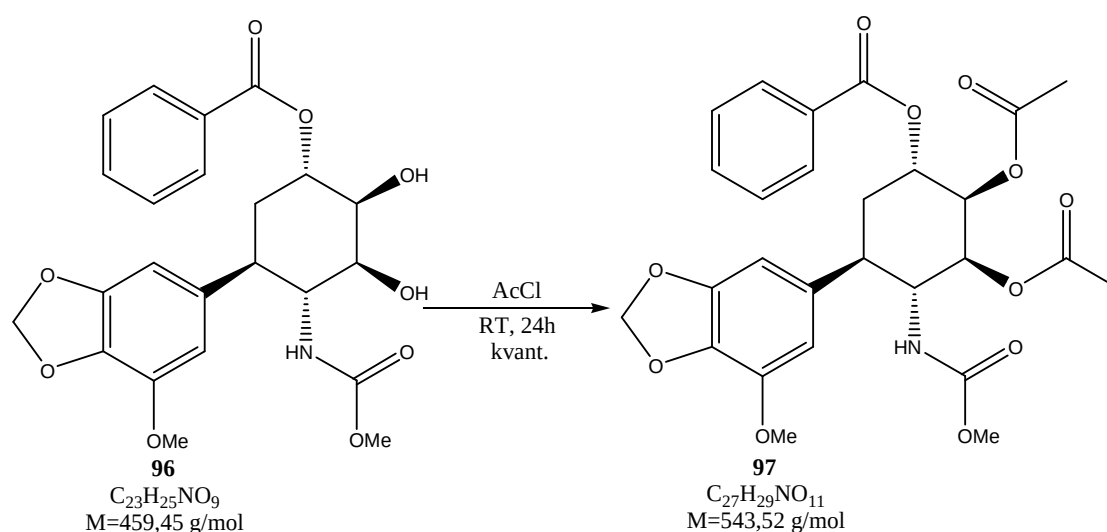
R_F: 0,39 (kloroform-aceton 3:1)

IR (KBr) 3396, 2950, 1712, 1635, 1513, 1452, 1434, 1316, 1274, 1096, 1044, 930, 825, 714 cm^{-1}

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 8,03 (d, $J=7,5$ Hz, 2H, 2- H_{Bz} , 6- H_{Bz}), 7,60 (t, $J=7,5$ Hz, 1H, 4- H_{Bz}), 7,49 (t, $J=7,5$ Hz, 2H 3- H_{Bz} , 5- H_{Bz}), 6,44 (s, 1H, 2- H_{Ar}), 6,38 (s, 1H, 6- H_{Ar}), 5,93 (s, 2H, -O- CH_2 -O-), 5,42 (m, 1H, 1-H), 4,72 (br, 1H, -NH), 4,22 (m, 1H, 2-H), 4,11 (m, 1H, 4-H), 4,01 (m, 1H, 3-H), 3,88 (s, 3H, Ar-O- CH_3), 3,59 (s, 3H, NH-COO CH_3), 2,85 (m, 1H, 5- H_α), 2,31 (m, 1H, 6- H_β), 2,05 (m, 1H, 6- H_α)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ) 33,3, 43,2, 52,8, 55,9, 57,0, 70,4, 71,6, 74,2, 101,7, 101,8, 107,5, 128,8, 129,9, 130,2, 133,6, 134,3, 135,6, 144,1, 149,5, 159,2, 165,4

6.4.11. 2,3-diacetoxi-5-(7-metoxi-benzo[1,3]dioxol-5-il)-4-metoxikarbonilamino-ciklohexil-benzoát (97)



Egy 25 ml-es egynyakú gömblombikba bemértem 381,7 mg (0,83 mmol) **96**-ot. Hozzáadtam 3,1 ml (3,42 g, 43,62 mmol) frissen desztillált acetil-kloridot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem 24 órán keresztül. Ezt követően a reakcióelegyet jeges-vizes hűtés mellett 270 ml telített NaHCO_3 oldatra öntöttem. Heves pezsgés és fehér anyag kiválása volt tapasztalható. 10 perc kevertetés után 3-szor 70 ml kloroformmal extraháltam, az egyesített szerves fázist MgSO_4 -on szárítottam. Az oldószert vákuumban bepárooltam, ekkor

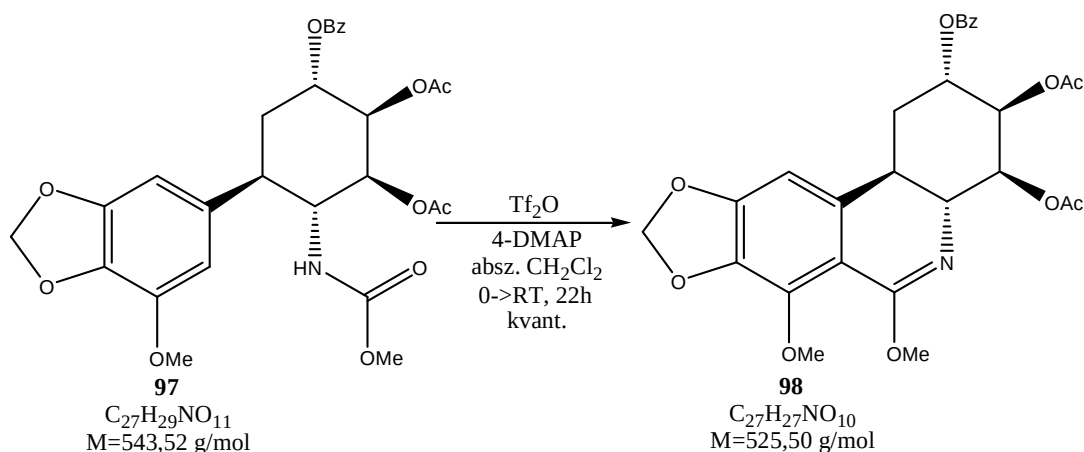
fehér, szilárd anyag maradt a lombikban, amelyet gondosan kikapargatva infralámpa alatt szárítottam. Az így kinyert termék mennyisége: 451,2 mg (0,83 mmol), 99%. Op.: 72-78°C

R_F: 0,78 (kloroform-aceton: 3:1)

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) 8,09 (d, *J*=7,5 Hz, 2H, 2-H_{Bz}, 6-H_{Bz}), 7,63 (t, *J*=7,5 Hz, 1H, 4-H_{Bz}), 7,51 (t, *J*=7,5 Hz, 2H, 3-H_{Bz}, 5-H_{Bz}), 6,44 (s, 1H, 2-H_{Ar}), 6,39 (s, 1H, 6-H_{Ar}), 5,94 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 5,50 (m, 1H, 1-H/2-H), 5,37 (m, 1H, 3-H), 5,30 (m, 1H, 1-H/2-H), 4,45 (m, 1H, -NH), 4,15-4,20 (m, 1H, 4-H), 3,89 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3,53 (s, 3H, NH-COOCH₃), 3,00 (m, 1H, 5-H), 2,24 (s, 3H, -O-CO-CH₃), 2,06-2,18 (m, 2H, 6-H_α, 6-H_β), 2,03 (s, 3H, -O-CO-CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ) 21,0, 21,3, 32,1, 43,9, 52,4, 57,0, 69,5, 69,7, 71,6, 101,7, 101,8, 104,0, 108,1, 128,9, 129,7, 130,1, 133,8, 134,5, 135,1, 143,7, 149,3, 156,8, 165,1, 169,7, 170,9

6.4.12. 3,4-diacetoxi-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,4a,11b-hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-2-il-benzoát (98)



Egy 25 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértem 236,2 mg (0,435 mmol) **97**-et és 160,31 mg (1,312 mmol) 4-DMAP-t, majd feloldottam 11,3 ml absz. diklórmetánban. Az oldatot jeges hűtéssel 0 °C-ra hűtöttem, majd 5 perc alatt hozzácssepegtettem 0,39 ml trifluormetánszulfonsav-anhidrid 2 ml absz. diklórmetánnal készített oldatát. A hűtéshez használt jeget ezután nem pótoltam, a reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletűre

felmelegedni. 22 óra reakcióidő után a reakcióelegyet 109 ml telített NaHCO₃-oldattal, majd 109 ml 20%-os ecetsav oldattal, majd ismét 109 ml telített NaHCO₃-oldattal extraháltam. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, a szárítószer kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároltam. Az így kapott nyers termék mennyisége: 226,3 mg (0,431 mmol, 99%). A termék egy részletének oszlopkromatográfiás tisztítása után (hexán-diklórmétán-aceton 5:5:1) a kapott izomerelegy op-ja: 55-61 °C

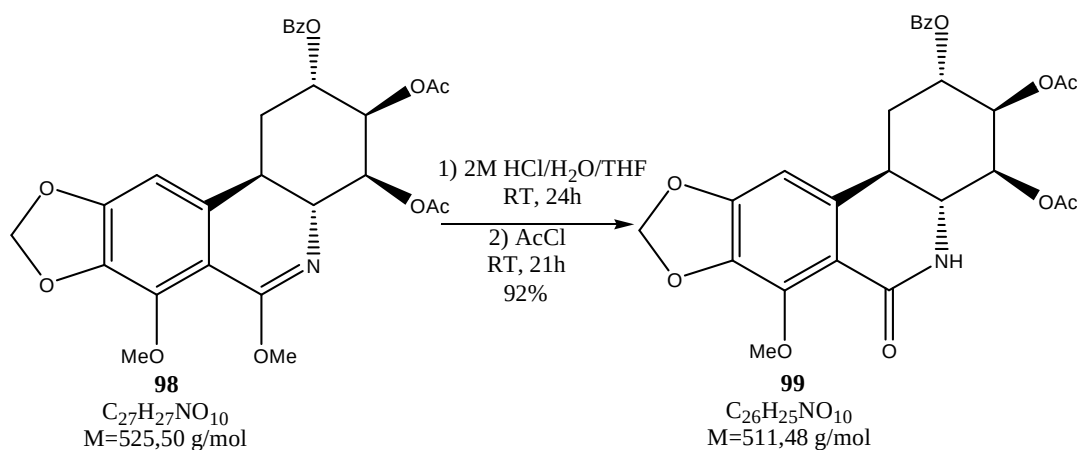
R_F: 0,77 (kloroform-aceton 20:1)

IR (KBr) 3441, 2944, 1752, 1642, 1484, 1438, 1315, 1268, 1095, 1061, 1038, 933, 810, 714 cm⁻¹

¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃, δ) (főtermék): 8,06 (d, *J*=7,5 Hz, 2H, 2-H_{Bz}, 6-H_{Bz}), 7,58 (t, *J*=7,5 Hz, 1H, 4-H_{Bz}), 7,46 (t, *J*=7,5 Hz, 2H, 3-H_{Bz}, 5-H_{Bz}), 6,53 (s, 1H, 9-H), 5,98 (d, *J*=10,8 Hz, 2H, -O-CH₂-O-), 5,43-5,55 (komplex m, 3H, 2-H, 3-H, 4-H), 3,93 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3,83 (s, 3H, Ar-CN-OCH₃), 3,39 (m, 1H, 4a-H), 2,75 (m, 1H, 11b-H), 2,55 (m, 1H, 1-H_α), 1,98 (m, 1H, 1-H_β),

¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃, δ) 21,1, 21,2, 28,0, 34,4, 52,9, 57,2, 61,1, 69,4, 69,8, 72,7, 100,0, 101,8, 113,2, 128,8, 129,6, 130,1, 132,2, 133,7, 138,5, 142,5, 151,2, 160,9, 163,7, 169,6, 170,7

6.4.13. 3,4-diacetoxi-7-metoxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-oktahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-2-il-benzoát (99)



Egy 25 ml-es gömblombikba bemértem 91,0 mg (0,173 mmol) **98**-at (izomerjét, **101**-et is tartalmazta). Feloldottam 2 ml THF-ban, majd hozzáadtam 2 ml 2M-os vizes sósavoldatot. A reakcióelegyet 24 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. A reakcióidő letelte után a reakcióelegyet 98 ml telített NaHCO₃ oldatra öntöttem, majd 3-szor 20 ml kloroformmal extraháltam. Az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, majd a szárítószer kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároltam, a maradékot infralámpa alatt szárítottam.

A bepárlási maradékhoz ezek után 1,73 ml (1,91 g, 24,32 mmol) acetyl-kloridot adtam, majd szobahőmérsékleten kevertettem 21 órán keresztül CaCl₂-os cső alkalmazása mellett. A reakcióidő letelte után a reakcióelegyet jeges hűtés közben óvatosan 88 ml telített NaHCO₃-oldatra öntöttem, 3-szor 18 ml kloroformmal extraháltam. Az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, az oldatot vákuumban bepároltam, ekkor fehér szilárd anyag maradt vissza, amelynek tömege 81,5 mg (0,159 mmol, 92%) volt. Op: 164-180°C (izomerelegy).

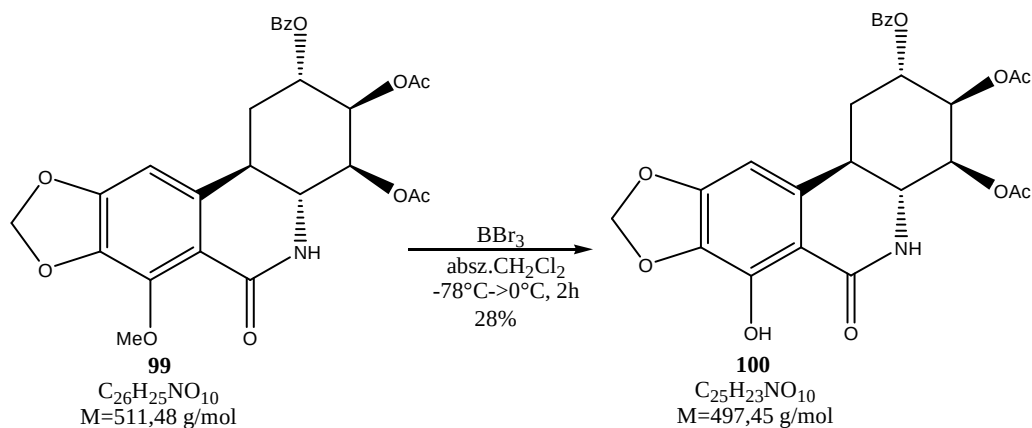
R_F: 0,58 (kloroform-aceton 3:1)

IR (KBr) 3444, 2925, 1756, 1721, 1672, 1481, 1368, 1314, 1269, 1237, 1097, 1061, 1027, 932, 802, 714 cm⁻¹

¹H NMR (major): (300 MHz, CDCl₃, δ) 8,05 (d, *J*=7,5 Hz, 2H, 2-H_{Bz}, 6-H_{Bz}), 7,62 (t, *J*=7,5 Hz, 1H, 2-H_{Bz}), 7,49 (t, *J*=7,5 Hz, 2H, 2-H_{Bz}, 6-H_{Bz}), 6,51 (s, 1H, 11-H_{Ar}), 6,09 (s, 1H, NH), 6,00 (m, 2H, -O-CH₂-O-), 5,60 (m, 1H, 2-H/3-H/4-H), 5,46 (m, 1H, 2-H/3-H/4-H), 5,31 (m, 1H, 2-H/3-H/4-H), 4,08 (s, 3H, Ar-O-CH₃), 3,77 (t, *J*=11,7 Hz, 1H, 4a-H), 3,20 (m, 1H, 11b-H), 2,57 (m, 1H, 1-H_a), 2,13 (s, 3H, O-CO-CH₃), 2,12 (s, 3H, O-CO-CH₃), 2,03 (m, 1H, 1-H_β)

¹³C NMR (major) : (75 MHz, CDCl₃, δ) 20,8, 20,8, 27,1, 36,2, 52,2, 60,9, 67,5, 69,1, 71,8, 99,1, 101,7, 108,2, 128,7, 129,1, 129,8, 132,8, 133,7, 137,3, 142,0, 152,1, 163,8, 164,9, 169,2, 170,4

6.4.14. 3,4-diacetoxi-7-hidroxi-6-oxo-1,2,3,4,4a,5,6,11b-oktahidro-[1,3]dioxolo[4,5-j]fenantridin-2-il-benzoát (100)



Egy 25 ml-es, hőmérővel és CaCl_2 -os csővel felszerelt háromnyakú gömblombikba bemértem 63,8 mg (0,125 mmol) **99**-et (az izomer laktámot (**102**) is tartalmazta), majd feloldottam 6,9 ml absz. diklórmétánban. A reakcióelegyet acetonos szárazjeges hűtőközeggel -78°C -ra hűtöttem, majd hozzácepegtettem 0,16 ml (39,8 mg, 0,159 mmol) bór-tribromidot. Ezután a reakcióelegyet 0°C -ra hagytam felmelegedni, és ezen a hőmérsékleten kevertettem 1 órán keresztül. A reakcióelegy megbontását 0°C -on 9 ml 25%-os ammónia oldattal végeztem. Ezután 3-szor 17 ml etilacetáttal extraháltam, az egyesített szerves fázist MgSO_4 -on szárítottam, a szárítószer kiszűrése után az oldatot vákuumban bepároltam. A termék izolálását oszlopkromatográfiával végeztem, a bepárlási maradék tömegére számított 60-szoros szilikagélén. Az elválasztandó termékelegyet diklórmétános oldatban vittem fel. (diklórmétán-etilacetát 10:1). Az így kinyert termék mennyisége 17,6 mg (0,035 mmol, 28%) volt. A termék megjelenése: fehér kristályos anyag. Op: $246\text{--}254^\circ\text{C}$

R_F : 0,63 (hexán-EtOAc 1:1)

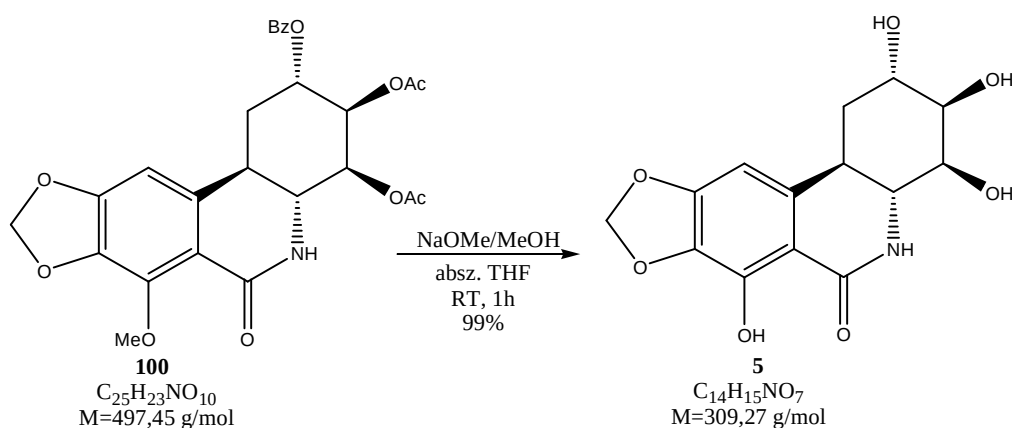
IR (KBr) 3345, 2926, 1754, 1727, 1673, 1465, 1370, 1340, 1269, 1235, 1060, 1029, 929, 803, 712 cm^{-1}

^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3 , δ) 12,30 (s, 1H, Ar-OH), 8,07 (d, $J=7,5 \text{ Hz}$, 2H, 2- H_{Bz} , 6- H_{Bz}), 7,62 (t, $J=7,5 \text{ Hz}$, 1H, 4- H_{Bz}), 7,48 (t, $J=7,5 \text{ Hz}$, 2H, 3- H_{Bz} , 5- H_{Bz}), 6,36 (s, 1H, 11-H), 6,27 (m, 1H, NH), 5,62 (m, 1H, 2-H/3-H/4-H), 5,46 (m, 1H, 2-H/3-H/4-H), 5,34 (m, 1H, 2-H/3-

H/4-H), 3,88 (t, $J=11,7$ Hz, 1H, 4a-H), 3,25 (m, 1H, 11b-H), 2,60 (m, 1H, 1-H_α), 2,14 (s, 3H, -O-CO-CH₃), 2,13 (s, 3H, -O-CO-CH₃), 2,11 (m, 1H, 1-H_β)

¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃, δ) 20,7, 20,8, 26,8, 34,8, 52,9, 67,5, 69,1, 71,8, 96,8, 102,4, 107,2, 107,0, 128,7, 129,1, 129,8, 133,8, 133,7, 135,8, 146,5, 153,0, 164,9, 169,2, 170,2

6.4.15. A racém *transz*-dihidro narciklazin (5)^[39-41]



Egy 100 ml-es gömblombikba bemértem 91,6 mg (0,184 mmol) **100**-at, majd feloldottam 13,3 ml absz. THF-ban. Szobahőmérsékleten hozzácepegtettem 84,7 mg (3,683 mmol fém nátriumból és 6,63 ml absz. metanolból készült (kb. 0,5 M) nátrium-metoxid oldatot. A reakcióelegyet ezután 1 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetem, a kevertetése közben fokozatosan sókiválás volt tapasztalható. A reakcióidő után a reakcióelegy megbontását szobahőmérsékleten 37 ml telített NH₄Cl oldattal végeztem (pH~7). A reakcióelegyet ezután 3-szor 54 ml etilacetáttal extraháltam, majd az egyesített szerves fázist telített 50 ml NaCl oldattal mostam, MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer kiszűrése után a kapott oldatot bepároltam, ekkor fehér színű szilárd termék maradt vissza, amelynek tömege 56,6 mg (0,183 mmol, 99%; ir: 99% [40]) volt. Op.: 272-273 °C (ir.: 273-275 °C [42])

R_F: 0,46 (EtOAc-MeOH 10:1)

IR (KBr) 3421, 2921, 2852, 1671, 1466, 1339, 1262, 1229, 1079, 1031, 918, 803, 582 cm⁻¹

^1H NMR: (300 MHz, DMSO- d_6 , δ) 13,02 (s, 1H, Ar-OH), 7,56 (s, 1H, NH), 6,48, (s, 1H, 11-H), 6,03 (d, 2H, -O-CH₂-O-), 5,03 (s, 1H, -OH), 4,96 (s, 1H, -OH), 4,88 (s, 1H, -OH), 3,88 (s, 1H, 2-H/3-H/4-H), 3,72 (m, 2H, 2-H/3-H/4-H), 2,86 (m, 1H, 11b-H), 2,12 (m, 1H, 1-H _{α}), 1,63 (m, 1H, 1-H _{β})

^{13}C NMR: (75 MHz, DMSO- d_6 , δ) 29,0, 33,8, 55,1, 68,4, 69,5, 71,6, 96,5, 101,8, 106,8, 131,9, 138,4, 145,4, 152,1, 169,7

7. Összefoglalás

Jelen TDK munkám során a racém *transz*-dihidro-narciklazin ($\pm$)-(5) teljes szintézisének kidolgozását kaptam feladatul.

Röviden ismertetve jelen munkám eredményeit, a 2010-ben elkészült TDK dolgozatomig csak a kulcsintermedier (a kereskedelemből ugyan hozzáférhető, de annak rendkívül magas ára miatt beszerzésre szóba nem jövő) miriszticinaldehid (**12**) galluszsav-metilészterből (**77**) való előállításának lépéseit sikerült kidolgozni. A 2010 őszi TDK konferencia után, szakdolgozatom témájául a galluszsav-metilészterből (**77**) kiinduló miriszticinaldehid (**12**) (és benziloxi analogonja) előállításának befejezését, és az ígéretesebbnek látszó vanillinból (**78**) való szintézisút kidolgozását, valamint a két módszer összehasonlítását kaptam, amelyet sikerrel megvalósítottam.

Szakdolgozatom elkészítése óta a további szintézishez nagyobb mennyiségben szükséges miriszticinaldehid (**12**) vanillinból (**78**) kiinduló 42%-os össztermelését sikerült néhány módszerbeli változtatás eredményessége miatt 58%-osra javítani.

Az általam jelen dolgozatban ismertetett, a vanillinból (**78**) kiinduló kezdő lépéseket magában foglaló szintézis összesen 18 lépésből áll. A kidolgozott reakciólépések könnyen méretnövelhetőek.

Egyetlen lépés, a szintézissor 17. lépése, a bór-tribromidos éterhasítás sajnos a várhatónál szerényebb termelést eredményezett. Ennek oka minden valószínűség szerint az 5. fejezetben említett izomerek keletkezésében keresendő. Az irodalmi részben leírt szintézisek, és hasonló fenantridon alkaloidok totálszintézisét leíró további közlemények cikkeit tanulmányozva megállapítható volt, hogy ezen izomerek szétválasztása valamennyi kutatónak nagyon nehézkesen, vagy egyáltalán nem sikerült, ezért a hasítási lépést izomerelegyből kellett elvégezniük, ahol viszont már elválaszthatóak voltak a konstitúciós izomerek egymástól. Mivel szintézisem kidolgozása során eddig nekem sem sikerült megoldást találnom az izomerek éterhasítást megelőző szétválasztásának problémájára, az irodalmi leírásokra hagyatkozván én is izomerelegyből kíséreltem meg a hasított termékek izolálását, amelyet oszlopkromatográfiás izolálással 28%-os termeléssel sikerült megoldanom. Az irodalmi adatokat tanulmányozva megállapítottam, hogy ez a lépés más szerzők számára is nagy nehézséget okozott, hiszen változatos, 40-75%-os termelést sikerült elérniük. Az izomerek szétválasztásán, a minor izomer kinyerésén és vizsgálatán, valamint az éterhasítási

reakció optimalálásán azonban jelenleg is dolgozom, amelynek sikeres megoldása a teljes szintézis össztermelését is javítaná, a minor izomer izolálása és továbbalakítása pedig lehetőséget teremthetne 5 izomer alkaloidjának biológiai vizsgálatára.

Az alábbiakban bemutatom eredményeimnek az irodalomban található 4 szintézis eredményével összehasonlító táblázatát:

Kutató	Kiinduló vegyület	Kiind. vegy. ára (Alfa Aesar, *Molar)	Szintézis	Lépés-szám	Krom. izol.	Különleges körülmények száma	Össztermelés (%)	Össztermelésre számított szűkített anyagkts. (€/g)
Cho	5-brómvanillin	496€/500g	Kis mértékben konvergens	14	10	1	5,52	17,97
Studer	o-vanillin	221€/500g	Lineáris	15	10	2	5,10	8,66
Yamada	o-vanillin	221€/500g	Kis mértékben konvergens	23	17	2	1,05	42,10
Kim	o-vanillin	221€/500g	Lineáris	17	11	1	11,63	3,80
Saját	vanillin	*18,30€/1000g	Lineáris	18	2	0	1,48	1,24

Röviden összegezve az eddigieket megállapítható, hogy saját szintézisem vanillinból kiindulva 18 lépésben sikerült. Lineáris szintézismódszert követtem, amelyek össztermelése 1,48% volt. Racém 5 szintézisével Cho és munkatársai foglalkoztak, akik a konvergens szintézisnek köszönhetően jutottak 5,52% termelésig nálam kevesebb lépésben, azonban nagyobb anyagköltséget értek el. A további 3, enantioszelektív totálszintézissel való összehasonlítás csak tájékoztatásként vehető figyelembe, mivel saját szintézisem csak a racém vegyületre vonatkozik. Amint már arról fentebb beszámoltam, a szintézis össztermelésének további javítása jelenleg is folyamatban van.

8. Irodalomjegyzék

- [1] Balázs, L.; Nyerges, M.; Kádas, I., Tőke, L. *Synthesys*; **1995**, 1373.
- [2] Balázs, L.; Kádas, I.; Tőke, L. *J. Het. Chem.*; **1998**, 35, 343.
- [3] Balázs, L., Kádas, I.; Tőke, L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7583.
- [4] Szántó, G.; Bombicz, P.; Grün, A.; Kádas, I. *Chirality*; **2008**, 20, 1120.
- [5] Szántó, G.; Hegedűs, L.; Mattyasovszky, L.; Simon, A.; Simon, Á.; Kádas, I. *Tetrahedron Lett.*; **2009**, 50, 2857.
- [6] Szántó, G.; Hegedűs, L.; Mattyasovszky, L.; Simon, A.; Simon, Á.; Bitter, I.; Tóth, G.; Tőke, L.; Kádas, I. *Tetrahedron*; **2009**, 65, 8412.
- [7] Szántó, G.; Kádas, I.; Kárpáti, T.; Hegedűs, L.; *React. Kinet. Mech. Catal.*; **2010**, 99, 85.
- [8] Gerrard, A.W. *Pharm. J.* **1877**, 8, 214.
- [9] Ceriotti, G.; *Nature*; **1967**, 213, 595.
- [10] Okamoto, T.; Torii, Y.; Isogai, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 1860.
- [11] Isogai, Y.; Nomoto, S.; Noma, T.; Okamoto, T.; In Plant Growth Substances; Hirokawa Publishing Co.: Tokyo; **1974**, pp 9-14.
- [12] Fuganti, C.; Selva, A.; Piozzi, F. *Chim. Ind. (Milano)* **1967**, 49, 1196.
- [13] Baez, A.; Vazquez, D. *Biochim. Biophys. Acta.* **1978**, 518, 95.
- [14] Green, R. I.; Greenberg, N. H.; MacDonald, M. M.; Schumacher, A. M.; Abbott, B. *J. Cancer Chemoter. Rep.* **1972**, 3, 1.
- [15] Nakayama, M.; Horie, T.; Tsukayama, M.; Masumura, M.; Hayashi, S. *Z. Naturforsch, C: J. Biosci.* **1978**, 33, 587.
- [16] Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Cragg G. M.; Herald, D. L.; Sagawa, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1693.
- [17] Pettit, G. R.; Pettit G. R., III; Backhaus, R. A.; Boyd, M. R.; Meerow, A. W. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1682.
- [18] Ghosal, S.; Datta, K.; Singh, S. K.; Kumar, Y. *J. Chem. Res.* **1990**, 334.
- [19] Paull, K. D.; Shoemaker, R. H.; Hodes, L.; Monks, A.; Scudiero, D. A.; Rubinstein, L.; Plowman, J.; Boyd, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.* **1989**, 81, 1088.
- [20] Monks, A.; Scudiero, D. A.; Skehan, P.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Vistica, D. T.; Hose, C.; Langley, J.; Cronice, P.; Vaigro-Wolf, M.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, M. R. *JNCI, J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757.
- [21] Ohta, S.; Kimoto S. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 2969.
- [22] Ohta, S.; Kimoto S. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 2977.
- [23] Mondon, A.; Krohn, K. *Chem. Ber.* **1976**, 109, 855.
- [24] Paulsen, H.; Stubbe, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3171.
- [25] Paulsen, H.; Stubbe, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 535.
- [26] Ugarkar, B. G.; DaRe, J.; Schubert, E. M. *Synthesis* **1987**, 715.
- [27] Danishefsky, S.; Lee, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4829.
- [28] Tian, X.; Hudlicky, T.; Königsberger, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2643.
- [29] Hudlicky, T.; Tian, X.; Königsberger, K.; Maurya, R.; Rouden, J.; Fan B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10752.
- [30] Trost, B. M.; Pulley, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10143.

- [31] Doyle, T. J.; Hendrix, M.; VanDerveer, D.; Javanmard, S.; Haseltine, J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11153.
- [32] Magnus, P.; Sebhat, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5341.
- [33] Magnus, P.; Sebhat, I. K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15509.
- [34] Rigby, J. H.; Maharroof, U. S. M.; Mateo, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6624.
- [35] Pettit, G. R.; Melody, N.; Herald, D. L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2583.
- [36] Chida, N.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 4441.
- [37] Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9694.
- [38] Hudlicky, T.; Olivo, H. F.; McKibben, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5108.
- [39] Shin, I.-J.; Choi, E.-S.; Cho, C.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2303-5
- [40] Jana, C. K.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6326-8
- [41] Hwang, S.; Kim, D.; Kim, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9977-82
- [42] Yamada, K.; Mogi, Y.; Mohamed, M. A.; Takasu, K.; Tomioka, K. *Org. Letters* **2012**, 14, 5868-71
- [43] Andersen, N.H.; Uh, H.-S. *Synth. Commun.* **1973**, 3, 125.
- [44] Fujii, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.* **1991**, 1847.
- [45] Taniguchi, M.; Fujii, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 51, 679.
- [46] Banwell, M. G.; Bissett, B. D.; Busato, S.; Cowden, C. J.; Hockless, D.C. R.; Holman, J. W.; Read, R. W.; Wu, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2551.
- [47] Alam, A.; Takaguchi, Y.; Ito, H.; Yoshida, T.; Tsuboi, S.: *Tetrahedron*, **2005**, 61, 1909-1918.
- [48] Jinno, Sh.; Okita, T.; *Heterocycles* **1999**, 51, 303-14.
- [49] Smith, P.: *J. Chem. Soc.*; **1958**, 3740.
- [50] Altemöller, M.; Gehring, T.; Cudaj, J.; Podlech, J. Goesmann, H.; Feldmann, C.; Rothenberger, A.: *Eur. J. Org. Chem.*; **2009**, 2130-40
- [51] Pettit, G.R.; Thornhill, A.; Melody, N.; Knight, J.C. *J. Nat. Prod.*; **2009**, 72, 380-388
- [52] Drake, N.L.; Allen, P. In *Organic syntheses coll*, Vol. I. New York: Wiley; **1932**, pp77-78.