



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

**HERKE KLÁRA**

## **GALANTAMIN-SZÁRMAZÉKOK SZINTÉZISE**

Ph. D. értekezés

*Témavezető:*

**Dr. Hazai László**  
**egyetemi magántanár**

*Konzulens:*

**Dr. Szántay Csaba**  
**akadémikus**

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2011

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki a Richter Gedeon Nyrt-nek a lehetőségért, hogy anyagilag lehetővé tette, hogy a Budapesti Műszaki és Gazdaság Tudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszékén doktoráljak.

Köszönöm Dr. Szántay Csaba akadémikusnak azt a lehetőséget, hogy nála doktorálhattam, valamint a szakmai irányítását.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Hazai Lászlónak a kémiai tudományok doktorának, hogy mindvégig, fáradhatatlanul ellátta a sokszor problémás és terhes témavezetői teendőit.

Köszönöm Markacz Mária Piroskának a disszertáció javításában nyújtott segítségét és, hogy mindvégig emberileg is mellettem állt.

Köszönettel tartozom mindazoknak, akik a különböző spektrumok elkészítésében és értékelésében a segítségemre voltak.

Ifj. Dr. Szántay Csaba c. egy. tanárnak, a kémiai tudomány doktorának az NMR spektrumok felvételéért, és értékelésükben nyújtott segítségéért,

ifj. Dr. Nagy József, egyetemi docensnek a vegyületek elnevezésében adott segítségéért,

Ófalvi Katalinnak, Timkó Gyulánának, Szabó Évának az infravörös színeképek felvételéért.

Köszönöm minden kollégámnak, és diáktársamnak, hogy tartották bennem a lelket.

## Tartalomjegyzék

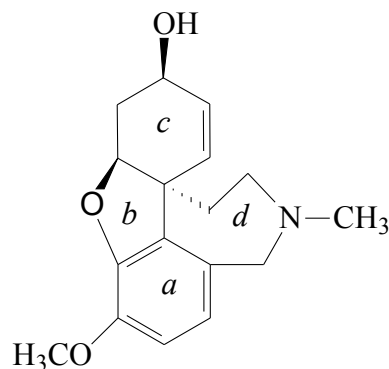
1. Bevezetés.....	4
2. Célkitűzés.....	6
3. Irodalmi összefoglalás.....	8
3.1. Szintézis módszerek a galantamin előállítására.....	8
3.1.1. Fenolos oxidatív kapcsolás.....	8
3.1.2. Heck-reakció alkalmazása.....	21
3.1.3. Egyéb módszerek galantamin előállítására.....	27
3.2. Galantamin-származékok.....	32
3.2.1. Demetoxigalantamin.....	32
3.2.2. Demetoxinarvedin.....	33
3.2.3. Demetoxi-dihidronarvedin (demetoxilikoraminon).....	34
3.3. Ciklopenta[c]izokinolindion származékok.....	34
3.4. Krinin és származékai.....	36
4. Saját munkám.....	40
4.1. A galantaminvázat tartalmazó Amaryllidaceae alkaloidokra jellemző tetraciklus előállítása.....	40
4.2. Demetoxi-dihidronarvedin előállítása.....	47
4.2.1. A tetrahydrobenzofurobenzazepin tetraciklusból kiinduló szintézisút – „zárt” út.....	47
4.2.2. A spiro[benzo[c]azepin-ciklohexenon] triciklusból kiinduló szintézisút – „nyílt” út.....	50
4.3. Gyűrű átrendeződés - ciklopenta[c]izokinolindion származékok.....	55
5. Kísérleti rész.....	59
6. Összefoglalás.....	70
7. Irodalomjegyzék.....	76
9. Mellékletek.....	81

## 1. Bevezetés

Régóta tudjuk, hogy a természetben számos növénynek gyógyító hatása van. Az ember előbb tapasztalataira támaszkodva használta ezeket a lehetőségeket, majd ahogy a kémia fejlődött, tudatosan kezdték el a hatóanyagokat izolálni, illetve később szintetikus úton előállítani.

Ph.D. értekezésemben egy ismert természetes anyaggal, a galantaminnal kapcsolatos kutatások során elért eredményeimet ismertetem. Doktori munkám a totálszintézis kidolgozására irányult.

Az *Amaryllidaceae* alkaloidok sorába tartozó **(-)-galantamint (1)** 40 éve használják a klinikai gyakorlatban. Súlyos izomgyengeségnél (myasthenia gravis), és más idegi alapú betegségeknél, mint a járványos gyermekbénulás (poliomyelitis), ez utóbbinál anti-kuraré ágensként és paraszimpatomimetikumként [1](1. ábra).



**(-)-1**

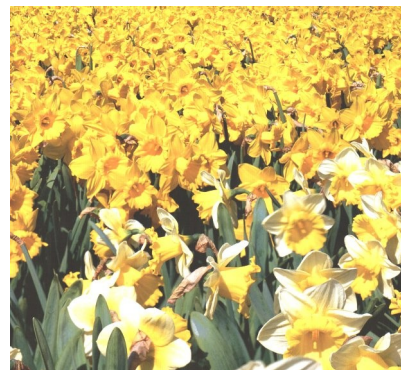
1. ábra

Ennél is fontosabb az *Alzheimer*-kór kezelésében betöltött szerepe. Ausztriában, Angliában, és az Egyesült Államokban a klinikai vizsgálatok a harmadik fázisnál tartanak. [1] A galantamin több országban is forgalomban van hidrobromid-sójaként, Nivalin, Razadyne, Reminyl néven. [2]

A galantamin szelektív acetilkolin-észteráz inhibitor. A hatása kettős: az acetilkolin-észteráz gátlásán és az agyban a nikotin-receptorok modulációján alapul. [2] Az *Alzheimer*-kór kialakulásában nagy szerepet játszik a csökkent acetilkolin-szint, ezért a nikotin-

receptorok modulációjára kifejtett szerepe révén az acetilkolin felszabadulása lassíthatja a betegség előrehaladását. A galantamin emellett pozitív hatással van a mindennapi élet tevékenységeire és magatartási zavarokra.

A galantamint különböző növényekből izolálták először (*Galanthus nivalis*, *G. narcissus* (1. kép), *G. leucojum*, vagy *G. crinium*). Ezek a források a megújult erőfeszítések ellenére sem képesek a megfelelő mennyiségű galantamin előállítására.



1. kép *Narcissus pseudonarcissus* L.

A galantamin ára igen magas; 1994-es adatok szerint kilogrammonként elérte az 50.000 dollárt, és ez mostanáig sem változott.

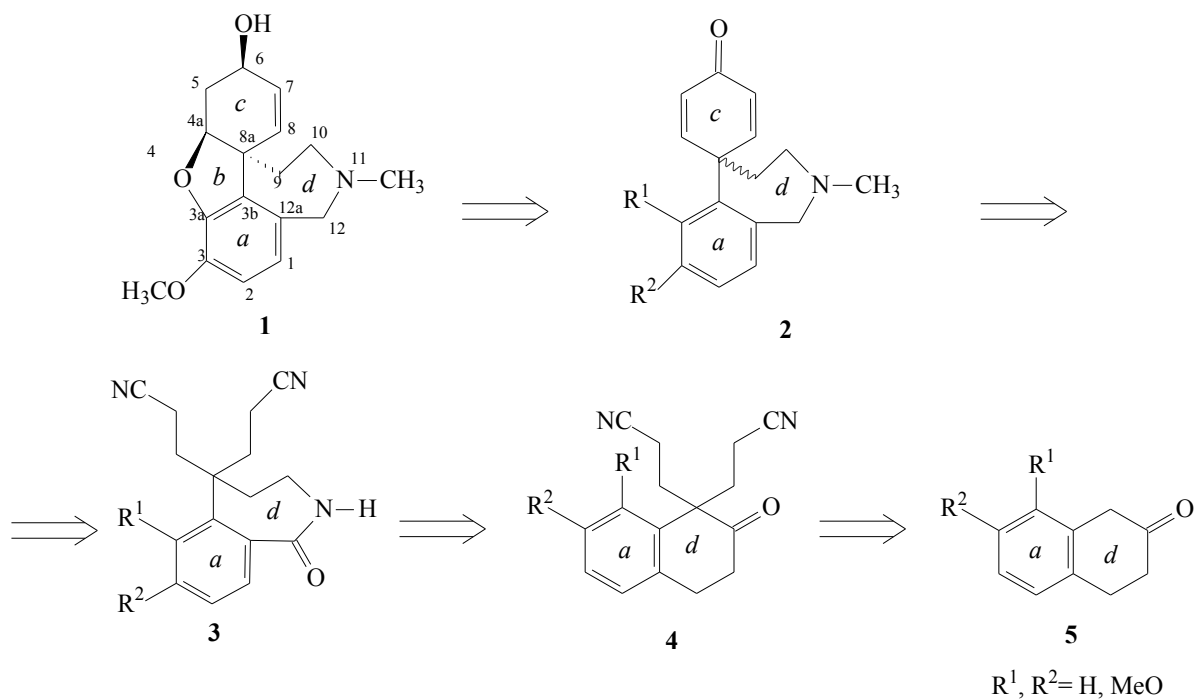
Az irodalomban, a mai napig jelennek meg galantaminnal kapcsolatos publikációk, ez is mutatja fontosságát. 2010-ben eddig 185 publikáció jelent meg, ebből 61 szintetikus tárgyú. Az *Alzheimer*-kór kiemelt szerepet kap mind a kémiai, de főleg biológiai-orvosi kutatásokban.

Az eddig ismert szintézisek többsége a galantamin előállítása során a biomimetikus intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolás módszerét alkalmazta arra a kulcslépésre, amelyben a kvaterner szénatom kialakul. Néhány újabban közölt szintézis során az intramolekuláris *Heck*-reakció alkalmazásával kapott, benzofuránvázat tartalmazó triciklus felépítése után került sor az azepingyűrű kialakítására (ld. Irodalmi rész). [3]

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő, Szántay Csaba akadémikus által vezetett kutatócsoportban már több évtizede foglalkoznak különböző alkaloidok és rokonvegyületek előállításával. Én azon kutatómunkába kapcsolódtam be, amely a galantamin totálszintézisét megelőzi-megalapozza; az egyik közbenső intermedier előállítása volt a feladatomban.

## 2. Célkitűzés

A kutatócsoport az alábbi retroszintetikus utat vázolta fel a galantamin előállítására (2. ábra).



2. ábra

Az irodalomban ismert szintézisutakkal ellentétben ez az előállítás az *a-d* gyűrűből indul ki, a *c* gyűrűt építi ki, és utoljára zárja be a *b* gyűrűt. A szintézisutat olcsó, és könnyen hozzáférhető reagensek felhasználásával tervezték meg.

Kutatócsoportunkban a galantamin szintézisének kutatása három fő irányban történik.

1. Az első modellszintézis, a helyettesítetlen, metoxicsoprotot nem tartalmazó tetralonból (5) ( $R^1, R^2 = \text{H}$ ) kiinduló szintézisutat jelöli. A munkafázisnak a végcélja az *a-d-c* triciklus (2) volt. A triciklus sikeres előállítása azt jelentette [4], hogy a kutatási munkák megkezdődhetnek a második fázisban.

2. A 8-metoxi-2-tetralonból (**5**,  $R^1=MeO$ ,  $R^2=H$ ) kiinduló szintézisút végső soron a demetoxigalantaminhoz<sup>a</sup> vezethet. Feladatomból volt, hogy ennek prekursorát, a demetoxi-dihidronarvedint előállítsam.

3. A 7,8-dimetoxi-2-tetralonból (**5**,  $R^1$ ,  $R^2=MeO$ ) kiinduló és galantamint eredményező szintézis kidolgozása jelenleg is folyamatban van a kutatócsoportban.

Célkitűzésem volt tehát, hogy a helyettesítetlen származéknál kidolgozott lépéseket analóg módon felhasználva előállítsam a megfelelő triciklust (**2**), majd ebből a galantamin és rokon vegyületekre jellemző tetraciklusos vázat, végül a szintézis utat befejezve a demetoxi-dihidronarvedint.

---

<sup>a</sup> A IUPAC C.41.1. szabálya szerint a helyes elnevezés „dezmetil, dezmetoxi, stb.” lenne. Értekezésemben mégis a magyarban elterjedtebb „demetil, demetoxi, stb.” elnevezést használom.

### 3. Irodalmi összefoglalás

Először összefoglalom az irodalomban található módszereket, melyek a galantamin előállítására vonatkoznak. Két főbb típust lehet fellelni, a fenolos oxidatív kapcsolást, és a Heck-reakciót.

Ezután mutatom be a galantamin származékok, azaz a demetoxigalantamin, a demetoxinarvedin, és a demetoxi-dihidronarvedin irodalmát. A feladatom a második vegyülethez vezető szintézisút kidolgozása, és az előállítása volt.

Az irodalmi összefoglalás további részében két különböző gyűrűrendszert illetve azoknak származékaikat mutatom be; az egyik típus a krinin és származékai, a másik típus pedig a ciklopenta[c]izokinolindion és származékai. Ezeknek a vegyületeknek az előállítása nem szerepelt a terveink között, mindkét vegyületípust nem várt reakció eredményezte.

#### 3.1. Szintézis módszerek a galantamin előállítására

A galantaminról 2006-ban összefoglaló közlemény jelent meg [5], amely részletesen foglalkozik a galantamin szintézismódszereivel, származékaival és farmakológiájával. Kutatócsoportunk 2010-ben egy közleményt [6] jelentetett meg a galantaminról és származékairól, amely nemcsak a galantaminnal, hanem annak szerkezeti változtatásaival is foglalkozik.<sup>b</sup>

A következőkben áttekintésként összefoglalom a galantamin előállítására vonatkozó legfontosabb szintézisutakat, reakciótípus szerint.

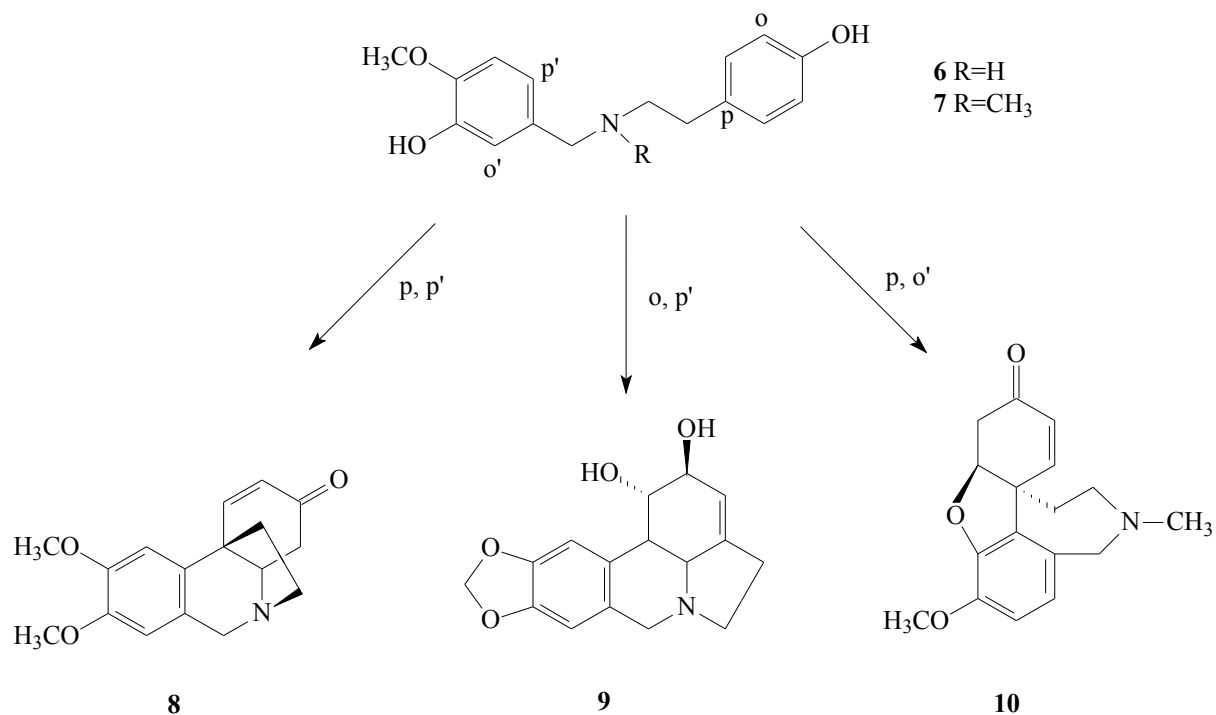
##### 3.1.1. Fenolos oxidatív kapcsolás

Az intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolásnak nemcsak a galantamin bioszintézisének van jelentősége, hanem számos más, természetes vegyületnél is kulcslépésnek számít. Az *Amaryllidaceae* alkaloidok három legfontosabb szerkezeti típusú prekursora az oxomaritidin (**8**), a likorin (**9**), és a narvedin (**10**) [7] mindegyike *in vivo* keletkezik intramolekuláris fenolos kapcsolással a norbelladin származékaiból (**6** és **7**) (3. ábra).

---

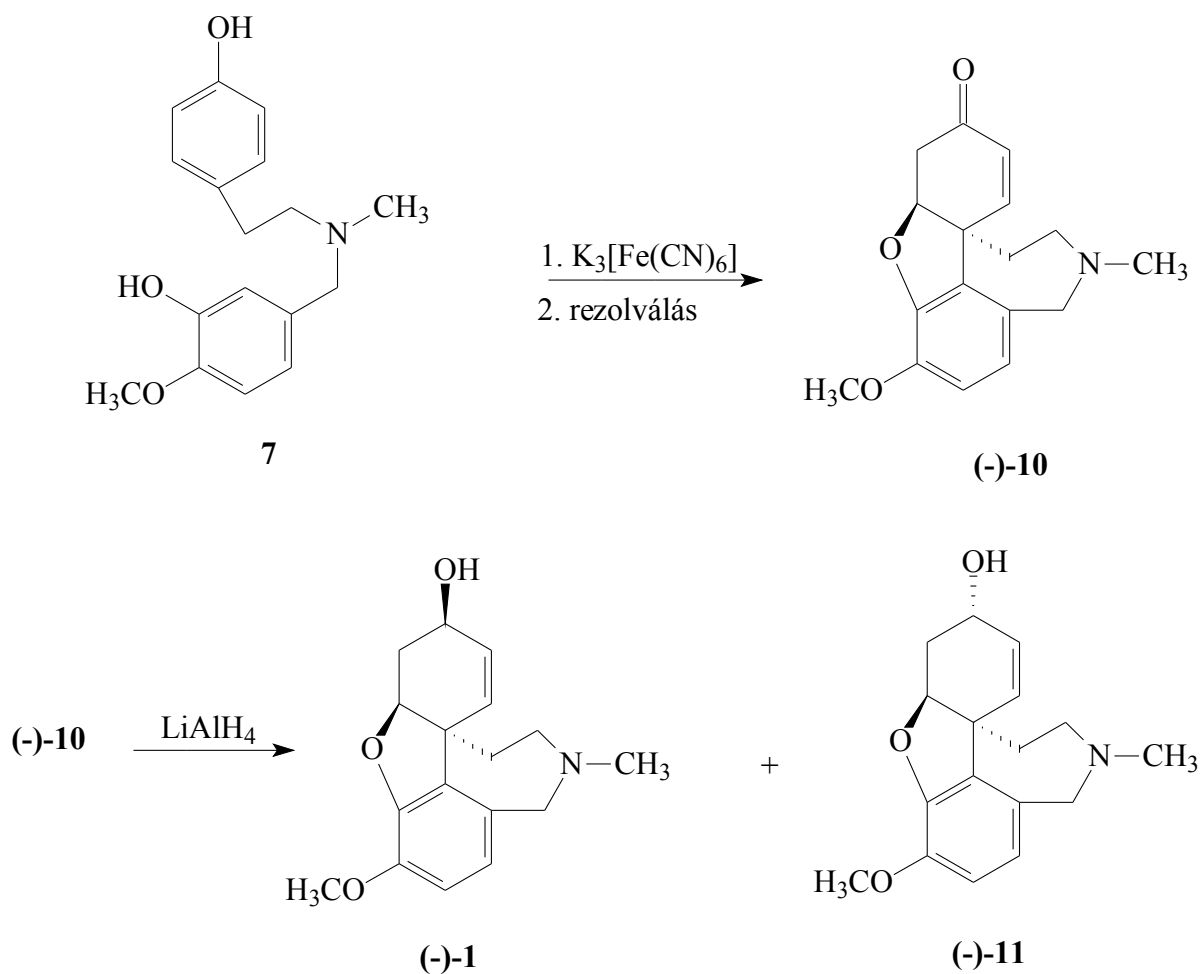
<sup>b</sup> Herke K., Gorka-Kereskényi Á., Hazai L., és Szántay Cs.; Galantamin és származékai. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2010**, 116 (2), 72-76.





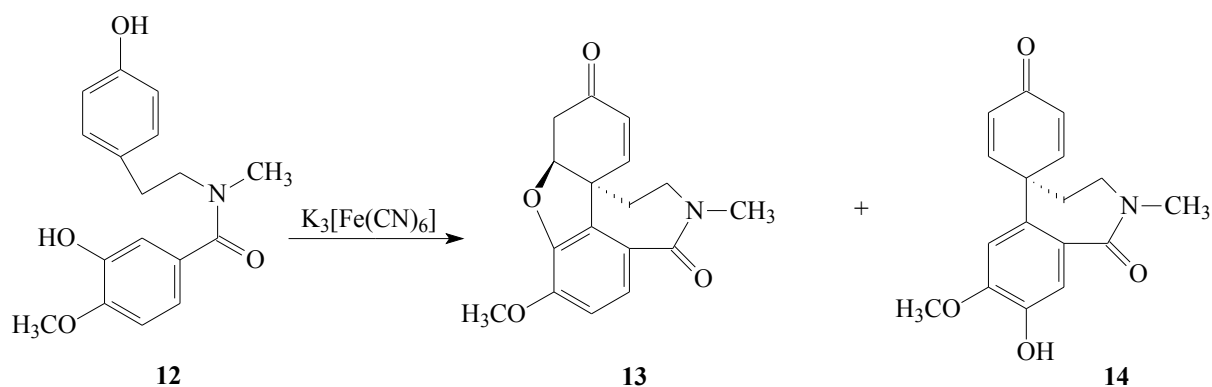
3. ábra

*Barton* és *Kirby* [8] elsőként állította elő a racém narvedint norbelladin származékából (**7**) kiindulva, változatos körülmények között végzett oxidációval, igen csekély kitermeléssel. Oxidáló ágensként különböző fémvegyületeket használtak. A kapott narvedint először rezolválták, majd a (-)-narvedint [(-)-**10**] lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-tal redukálták, így a (-)-galantamin [(-)-**1**] és a (-)-epigalantamin [(-)-**11**] elegyét kapták, alacsony kitermeléssel. A módszer preparatív jelentősége csekély, ennek ellenére a szintézis során igazolták a galantamin abszolút konfigurációjáról alkotott korábbi elképzeléseket (4. ábra).



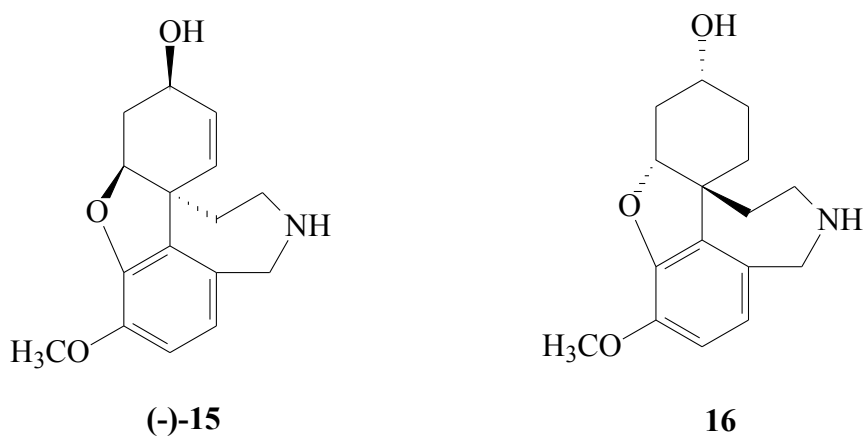
4. ábra

*Kametani* és munkatársai [9] a norbelladin savamid származékát, a **12** difenol-benzamid származékot oxidálták kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-tal. Így egy keveréket kaptak: 5%-ban egy narvedin típusú *orto*-kapcsolt azepinont (**13**), 10%-ban pedig *para*-kapcsolt triciklusos dienont (**14**). Rövidebb reakcióidő esetén csak az azepinon keletkezett. Ezt redukálták lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-tal. A redukció során racém galantamin ( $\pm$ )-**1** és racém epigalantamin ( $\pm$ )-**11** keletkezett (5. ábra).



5. ábra

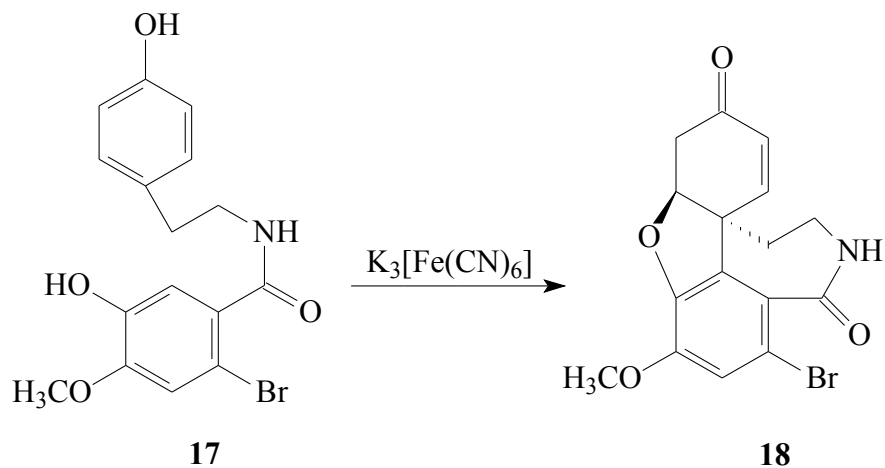
Szintén *Kametani* és munkatársai [10] később előállították a racém *N*-norgalantamint ((±)-**15**: *N*-demetilgalantamint), és a racém *N*-norlikoramint (**16**: *N*-demetil-dihidrogalantamin) is. Ezeknek a megfelelő enantiomerjei alkotják a kvázi-racém nárciszamint, amely alkaloid a balra forgató norgalantamin és a jobbra forgató norlikoramin ekvimoláris keveréke. A nárciszamin szintén az *Amaryllidaceae* alkaloidok családjába tartozik, számos nárciszfajtából izolálható (6. ábra).



6. ábra

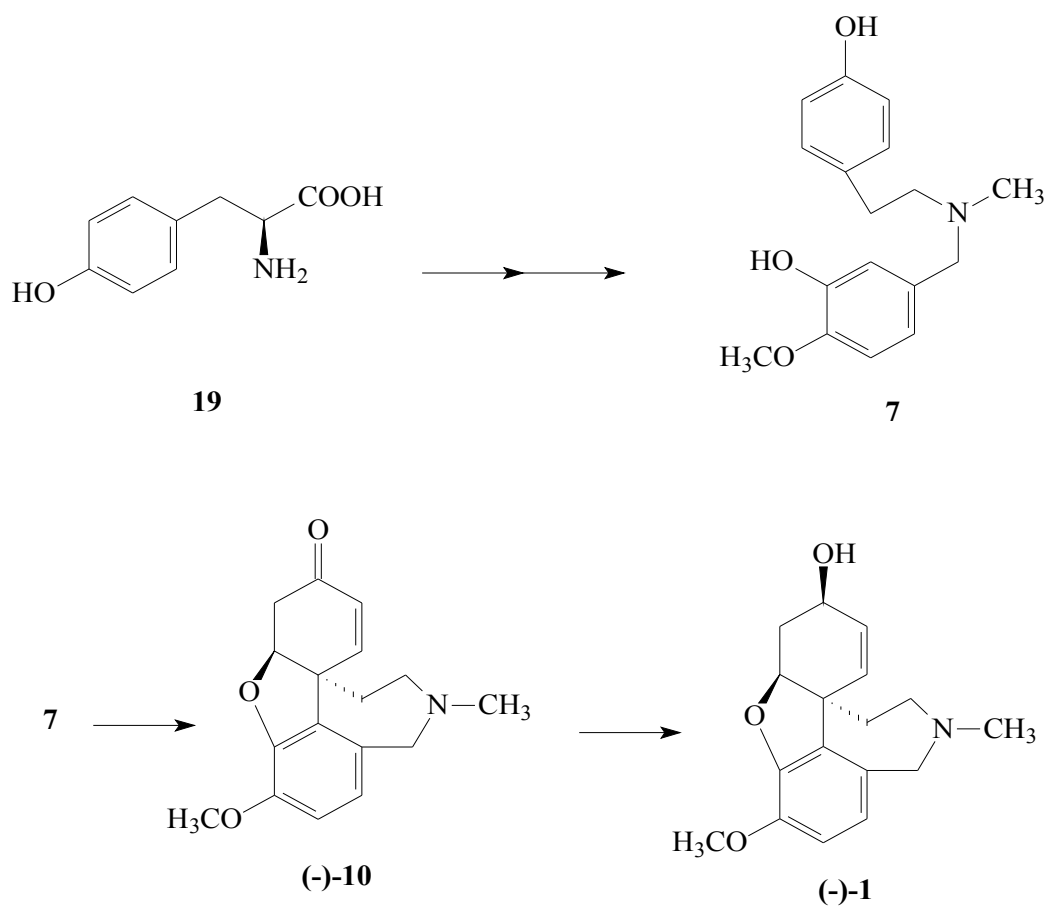
Az előállításukhoz a kiindulási alapanyagot módosították az előzőekhez képest, továbbra is a norbelladin savamidját (**17**) használták fel, de *o'*-helyzetbe egy brómatomot helyeztek el.

Oxidáló ágensként itt is kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-ot használtak. Tisztítás után nagyon gyenge termeléssel (0,7%) kapták a **18** narvedin származékot (7. ábra).



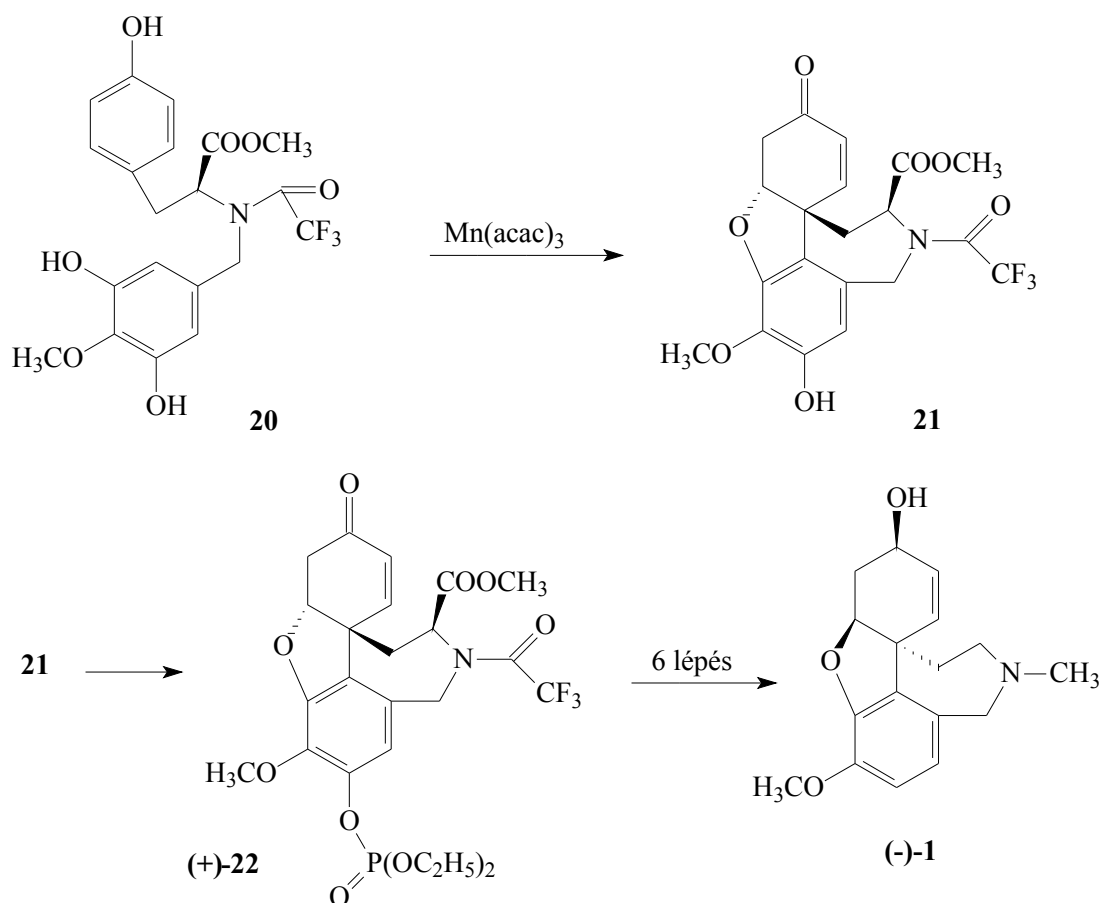
7. ábra

*Shimizu* és munkatársai [11] a szintézisükhöz alapvegyületnek az L-tirozint választották (**19**). Választásukat az indokolta, hogy a (-)-galantamin bioszintézise L-tirozinból indul, *N,O*-dimetilnorbelladin (**7**) *para-orto'* intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolásával keletkező (-)-narvedinen [(-)-**10**] keresztül (8. ábra).



8. ábra

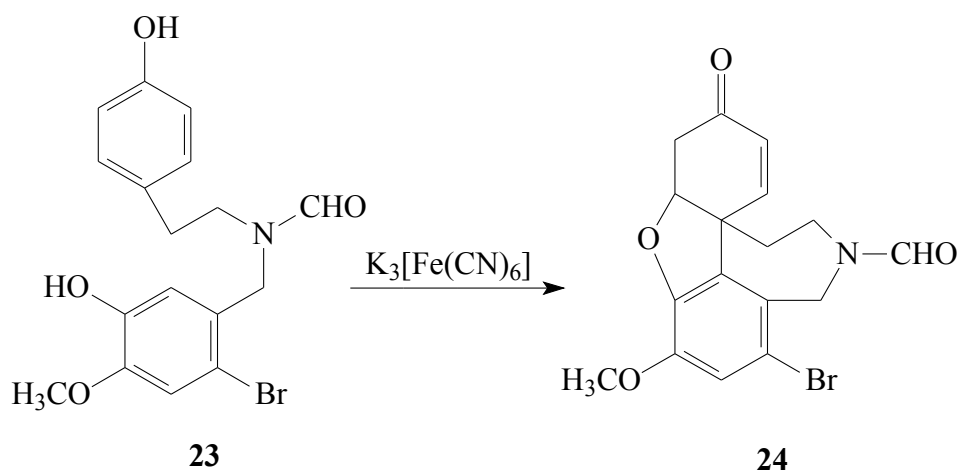
*Shimizu* és munkatársainak L-tirozinből kiindulva 77 %-os termeléssel sikerült előállítaniuk a **20** (-)-norbelladin analogont, amelyet egy új oxidáló ágenssel, a [tris(acetilacetonáto)-mangán(III)] reagenssel reagáltattak, és így kaptak egy (+)-narvedin típusú vegyületet (**21**). Ezt tovább reagáltatva dietil-foszforkloridáttal jutottak a (+)-**22**-höz, amelyből 6 lépéssel állították elő a (-)-galantamint. A lépések közt alkalmaztak enantiomer transzformációt, a metoxikarbonil-csoportot amidon keresztül, a foszfát-csoportot pedig cseppfolyós ammóniában fém nátriummal távolították el a vázról (9. ábra).



9. ábra

*Shimizu* és munkatársai [12] később egy újabb módszert dolgoztak ki (+)-narvedin típusú vegyület (**21**) előállítására regiospecifikus aszimmetrikus ciklizációval, amivel az előző 34 %-os kitermelést 49 %-ra tudták növelni.

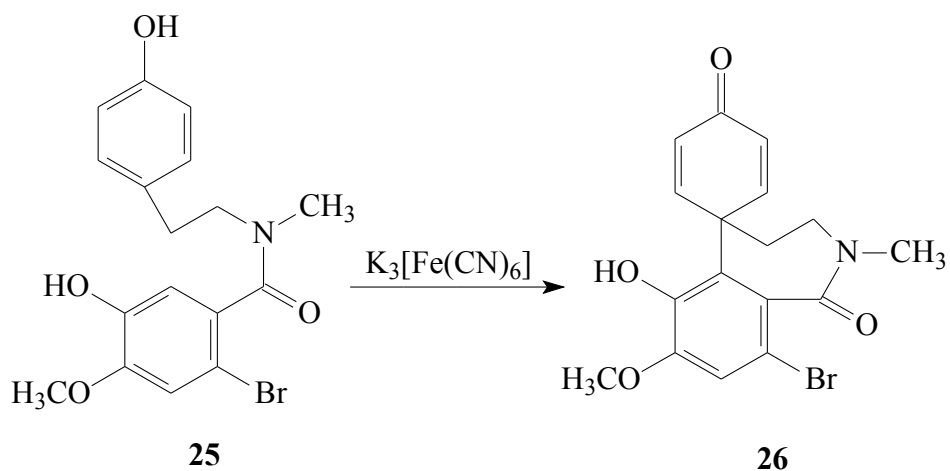
*Szewczyk* és munkatársai [13] egy olyan alternatív szintézisutat fejlesztettek ki, amellyel racém galantamin ((±)-**1**) állítható elő. Kereskedelmi forgalomban kapható izovanillinből és tiraminból kiindulva, öt lépésben jutottak el, kb. 7 %-os összkitermeléssel a galantaminhoz (**1**). A kulcslépés során a norbelladin származékából indultak ki, amely egyrészt a nitrogénen formilezve volt, másrészt *o*'-helyzetben brómhelyettesítőt tartalmazott (**23**). Ebből alakították ki azt a racém narvedin származékot, amely a nitrogénen metilcsoport helyett formilcsoportot tartalmaz, valamint 1-es helyzetben bróm található (**24**), az oxidációhoz pedig a már bevált kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-ot használták. Így 21 %-os termelést értek el (10. ábra).



10. ábra

*Szewczyk* és munkatársai [14] később módosították a szintézisutat, két ekvivalens bróm alkalmazásával nemcsak az izovanillint brómozták 2-es helyzetben, hanem a tiramin gyűrűt is, *orto*-helyzetben. Ennek következtében javult az oldékonyság, és így az oxidációs kapcsolással a korábbi 21 % helyett cc. 40 %-ot értek el. Így a korábbi 11 %-os össztermelést 24%-ra javították.

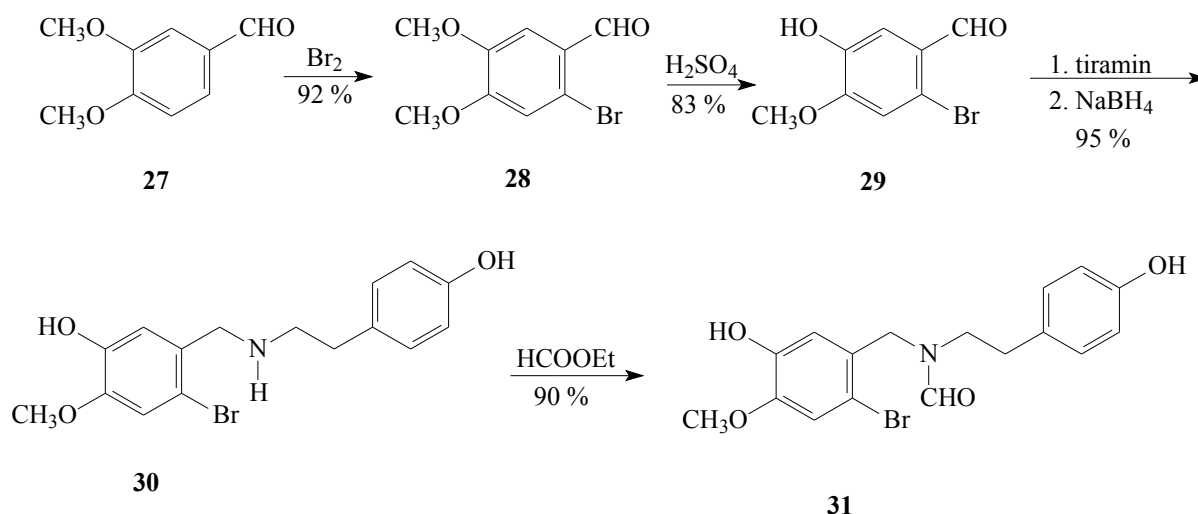
*Vlahov* és munkatársai [15] a **25** norbelladin származékból kiindulva végezték az oxidatív kapcsolást, és ehhez kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-ot használtak. 15 %-os termelést tudtak elérni és így kapták a **26** narvedin származékot (11. ábra).



11. ábra

Egy mikrobiológiai transzformáció és lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-os redukció után kapták a racém galantamin (**1**) és (-)-epigalantamin [(-)-**11**] keverékét.

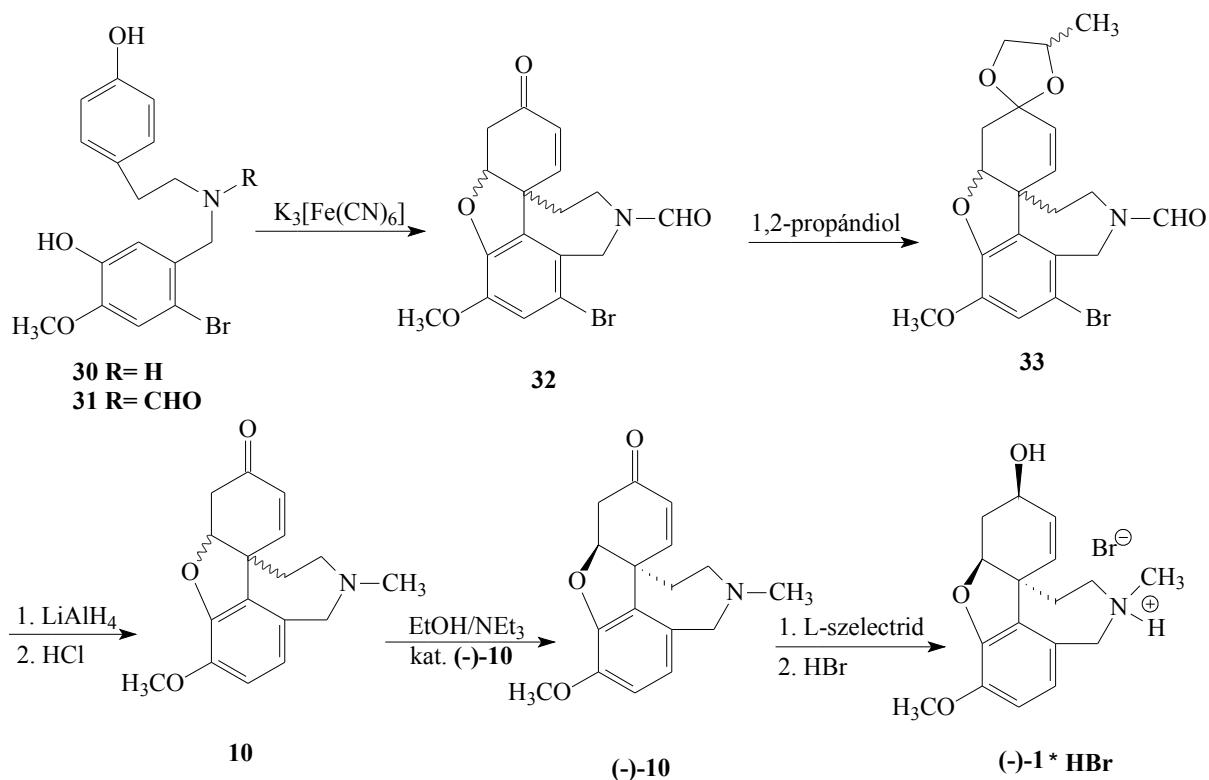
Czollner és munkatársai [16] egy tetszetős és méretnövelhető szintézist dolgoztak ki. Először előállították a megfelelő norbelladin származékot (**31**). Ehhez brómozták a 3,4-dimetoxibenzaldehydet (**27**), majd kénsavban szelektíven demetilezték az egyik metoxi-csoporton, így jutottak el a 6-brómizovanillinig (**29**). Ezt kondenzálták tiraminnal, és a keletkezett imint izolálás nélkül nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal redukálták a **30** vegyületté, majd azt etil-formiáttal formilezték (**31**) (12a. ábra).



12a. ábra

Az oxidatív ciklizációt ők is kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-tal hajtották végre, így megkapták a **32** narvedin származékot. Ezt a *c* gyűrű karbonilcsoportján védték 1,2-propándiollal (**33**), majd lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-tal redukálták, végül eltávolították a védőcsoportot, és így megkapták a racém narvedint (**10**). Katalizátorként (-)-narvedint alkalmazva, másodfajú aszimmetrikus transzformációval alakították át (-)-narvedinné [(-)-**10**]. Ez utóbbit L-selectrid-del redukálták (-)-galantaminná, majd ennek hidrogén-bromid sóját képezték [(-)-**1\*HBr**] (12b. ábra).

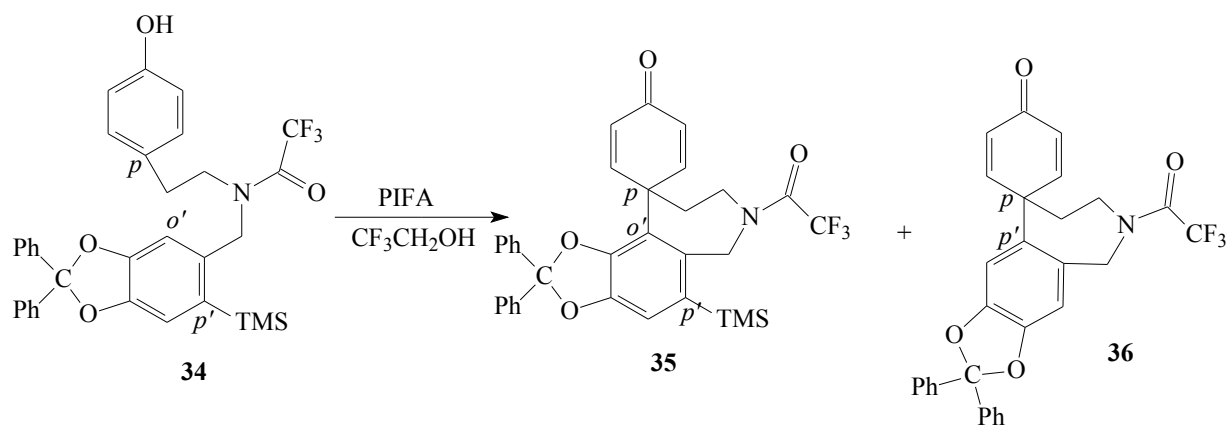




12b. ábra

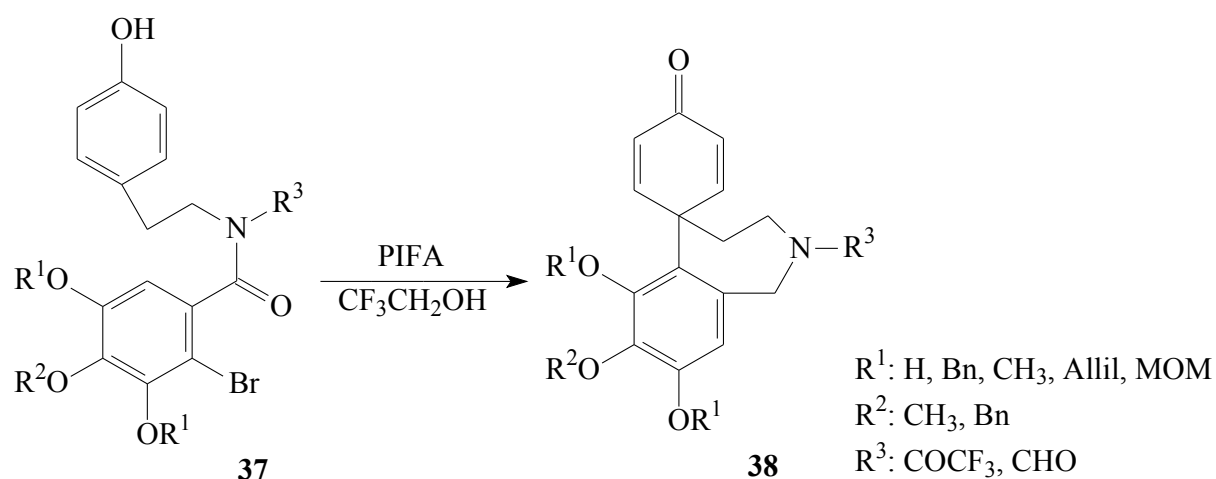
Czollner és munkatársai [17] egy évvel később egy másik publikációban leírták ugyanazt a szintézis utat nagyobb méreteket alkalmazva. Az első négy lépést, a brómozást, a demetilézést, a redukív aminálást és a formilezést 100-100 kg-os sarzsokban hajtották végre. Azt ezt követő oxidatív fenolos kapcsolást 12 kg-os méretnél optimalizálták. A ketálozást 10 kg-os mérettel végezték. 14,4 kg-os méretre tudták növelni a lítium-[tetrahidridoaluminát(III)]-os redukciót. A másodfajú aszimmetrikus transzformációval 7 kg racém vegyületet alakítottak át. Az utolsó lépésnél, az L-Selectride-es redukciónál a sarzsméret 4,2 kg volt. A kilenc lépésnél a kitermelés hasonlóan alakult, mint a labor kísérleteknél, némely helyen kevéssel alatta maradt.

Kita és munkatársai [18] szintén norbelladin származékból (**34**) indultak ki, PIFA reagens [fenil-jód(III)-bisz(trifluoracetát)] felhasználásával különböző minőségű, *para*' helyzetű védőcsoportok alkalmazásától függően *para*-orto' (**35**) vagy *para-para*' (**36**) regioszelektív intramolekuláris fenolos kapcsolást hajtottak végre. PIFA reagenst használtak egyébként bolgár kutatók is [19], illetve később lesz még róla szó egy másik kutatócsoport munkájában is. Érdekes tény, hogy bizonyos szubsztituenseket tartalmazó norbelladin származékok egyáltalán nem reagáltak a korábban használt kálium-[hexaciano-ferrát(III)]-tal és [trisz(acetilacetonáto)-mangán(III)] reagenssel sem (13. ábra).



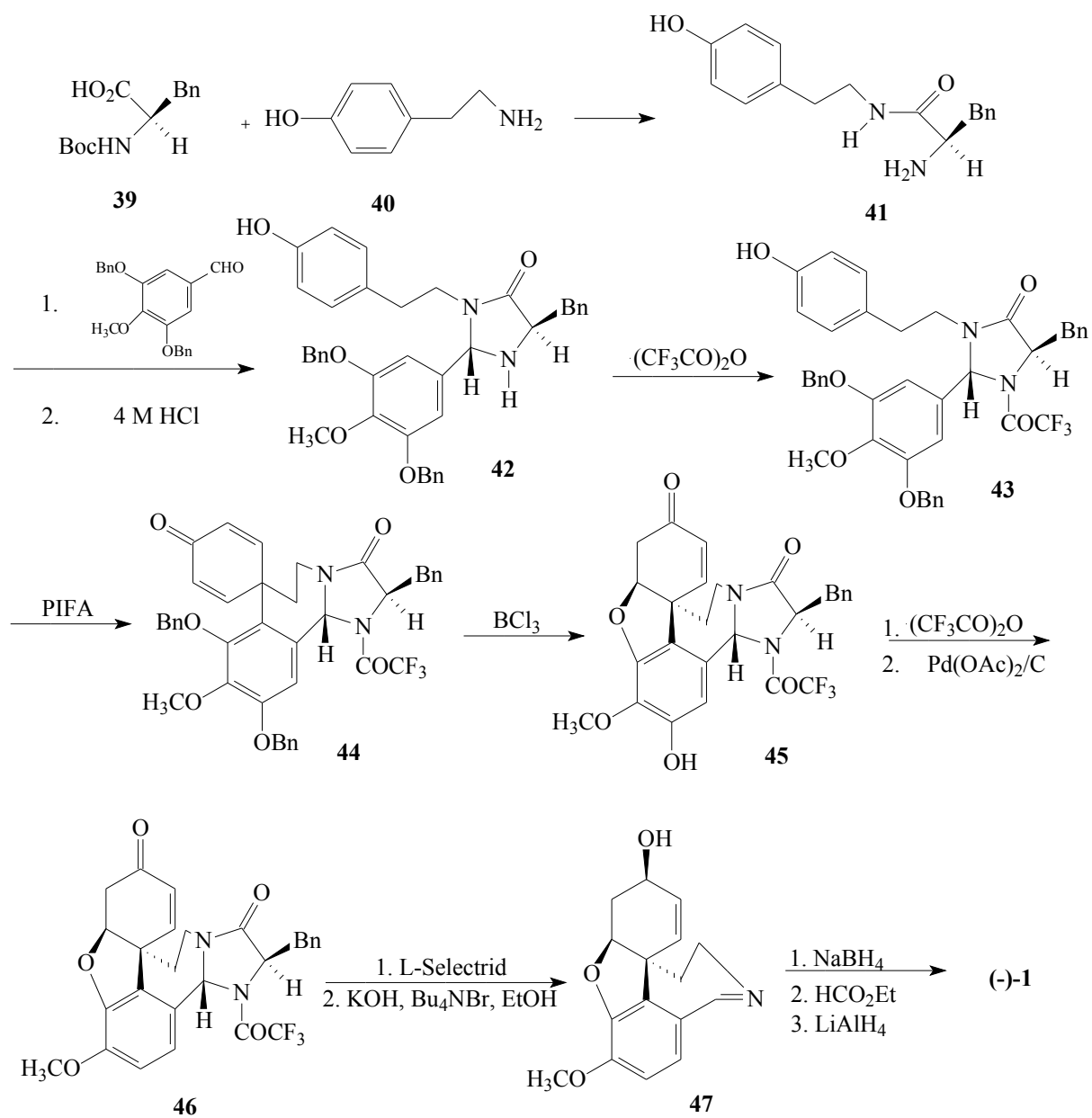
A **35** triciklusos vegyületből kiindulva több *Amaryllidaceae* alkaloidot szintetizáltak, például a racém galantamint (**1**), norgalantamint (**15**), narvedint (**10**), sanguinint (*O*-demetilgalantamin), és a likoramint (11,14-dihidroxigalantamin).

*Node* és munkatársai [20, 21] szintézisük során intermedierként olyan norbelladin származékokat (**37**) alkalmaztak, amelyek pirogallol részt tartalmaztak. Az intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolást 2,2,2-trifluoetanolban hajtották végre szintén PIFA reagens segítségével. Így eljutottak a különböző szubsztituenseket tartalmazó triciklusos vegyülethez (**38**), amelyeket tovább reagáltatva megkapták a megfelelő narvedin származékokat (14. ábra).



R<sup>1</sup>: H, Bn, CH<sub>3</sub>, Allil, MOM  
R<sup>2</sup>: CH<sub>3</sub>, Bn  
R<sup>3</sup>: COCF<sub>3</sub>, CHO

*Node* és munkatársai [21, 22] később könnyen eltávolítható segédgyűrű segítségével egy új közvetett aszimmetrikus szintézis elgondolást dolgoztak ki, hogy elkerüljék a galantamin narvedinen keresztül történő előállítását, mivel a narvedin allergiás tüneteket okoz. A királis imidazolidinon segédgyűrűt D-fenilalaninból kiindulva állították elő, illetve annak a nitrogénen Boc védőcsoporttal védett származékát használták fel ((*R*)-*N*-Boc-D-fenilalanin) (**39**), amit tiraminnal (**40**) kondenzáltak. A védőcsoport eltávolítása után **41**-et pirogallol típusú aldehiddel reagáltatva, a kívánt imin köztitermék 4 M HCl hatására ciklizálódott, és 80 %-os kitermeléssel keletkezett az imidazolidinon származék (**42**). Az imidazolidinon gyűrű másik nitrogénjét trifluoracetát védőcsoporttal védték (**43**), a fenolos oxidatív kapcsolást a már ismert PIFA reagenssel hajtották végre. A kitermelés ennél a reakciónál a különböző szubsztituensek esetén 41-61 %-ig terjedt, és habár a kutatócsoport előzetes munkája alapján ez alacsonyabb érték, mint amire számítottak, a következő lépéssel egybevonva, ahol a debenzilezést, és az intramolekuláris Michael-addíciót egyszerre hajtották végre (**44**), 61 %-os összkitermelést kaptak, amely magasabb, mint bármely, akkori irodalomban ismert norbelladin-származékból kiinduló galantamin előállítását célzó reakciónál. A felesleges fenolos hidroxicsoprotot (**45**) először trifluoracetáttá alakították, majd hangyasavban, palládium katalizálta reakcióban eltávolították. A *c* gyűrű karbonilcsoportját (**46**) L-Selectriddel sztereoszelektíven redukálták, majd lúgos hidrolízissel eltávolították a királis imidazolidinon segédgyűrűt, így megkapták a **47** imint (15. ábra). Az imint nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal redukálták, a nitrogénen metilezték, olyan módon, hogy előbb formilezték, majd a formil-csoportot redukálták. Teljessé téve így az aszimmetrikus totálszintézist, megkapták a (-)-galantamint, amelynek a forgatása megegyezett az irodalomban leírt értékekkel. Az optikai tisztaság 100 % *ee* volt. A totálszintézis 14 lépésből állt, és 23 % összkitermelést értek el.



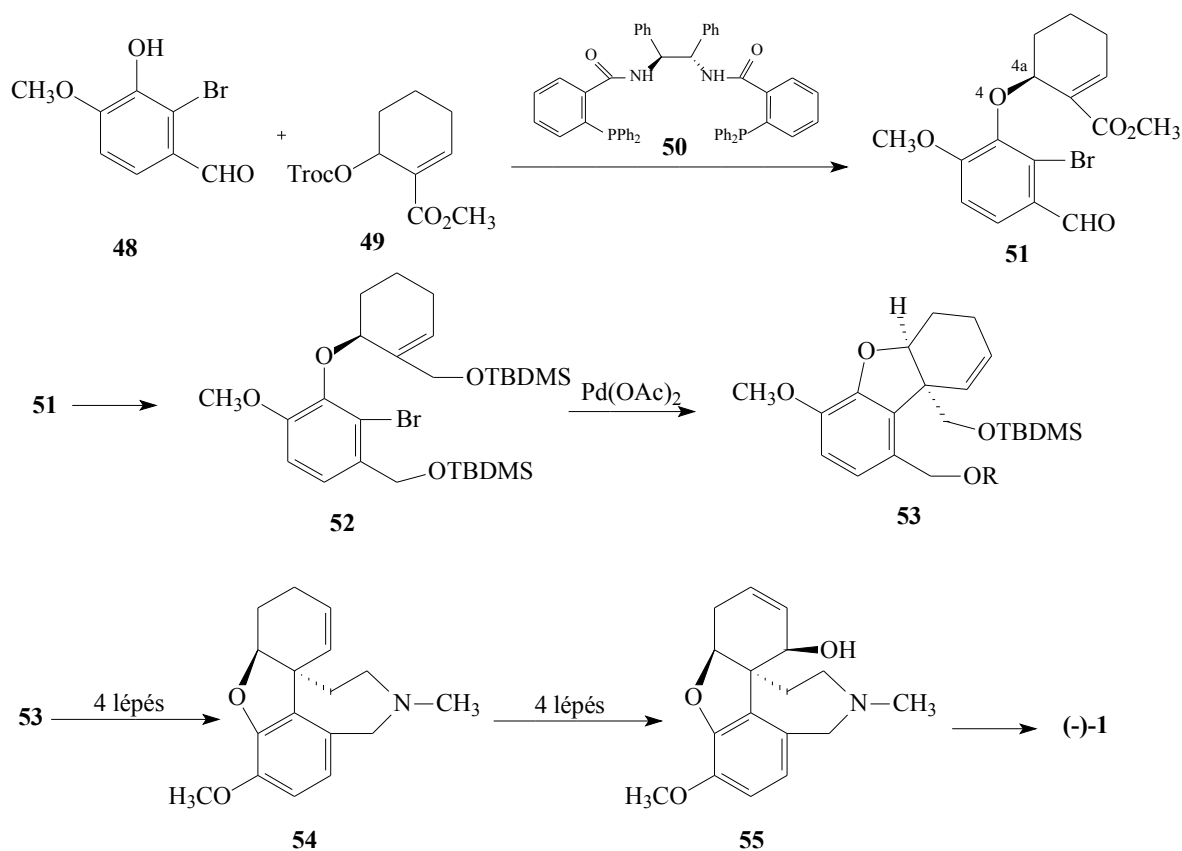
15. ábra

Egy 2010-ben közölt cikkben *Node* és munkatársai [3] újból foglalkoznak az előzőleg kidolgozott közvetett aszimmetrikus szintézisükkel, döntésüket PM3 számításokkal is alátámasztják.

### 3.1.2. Heck-reakció alkalmazása

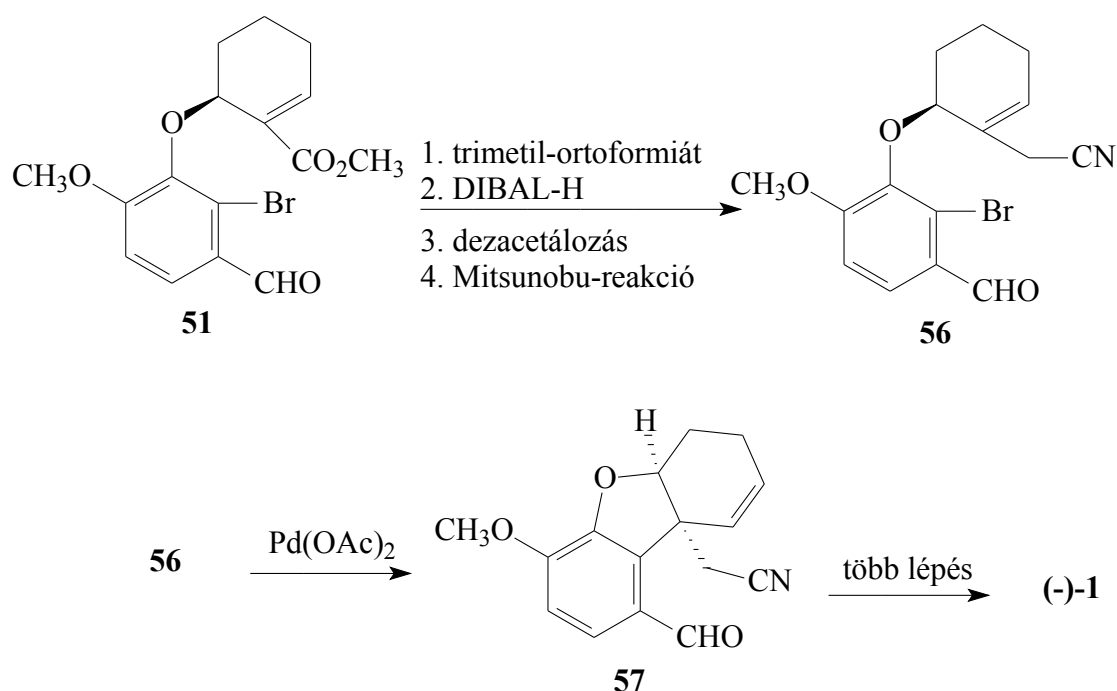
Az intramolekuláris Heck-reakció során először alakítják ki a benzofurán vázat, tehát *a-b-c* gyűrűrendszert, és végül zárják be a *d* azepin gyűrűt.

*Trost* és *Toste* [23] enantioszelektív szintézise volt az első totál szintézis, amely nem fenolos oxidatív kapcsolással alakította ki a galantamin kvaterner szénatomját. Ennek során először az O4-C4a kötést hozták létre palládium-katalizálta aszimmetrikus allil-alkilezéssel, *orto*-halogénfenolból (**48**) kiindulva, majd alkalmazták az intramolekuláris Heck-reakciót, hogy megkapják a kvaterner centrumot. Ehhez 2-brómvanillinból (**48**) indultak ki, amit a **49** észterrel kapcsolva, az **50** vegyület jelenlétében megkapták az **51** kapcsolt terméket. Ezt DIBAL-os redukció után védték, és a kapott **52**-en hajtották végre a Heck-reakciót, eljutva így az **53** dibenzofurán származékhoz. További négy lépéssel jutottak el a negyedik, *d* gyűrű bezárásához (**54**). Az **54** (-)-galantaminná alakítását négy lépésben végezték el, ekkor először (-)-izogalantamint (**55**) tudtak előállítani, majd Osborn-féle rénius(VII)-katalizátor segítségével jutottak el a (-)-galantaminhoz (**1**) (16. ábra).



16. ábra

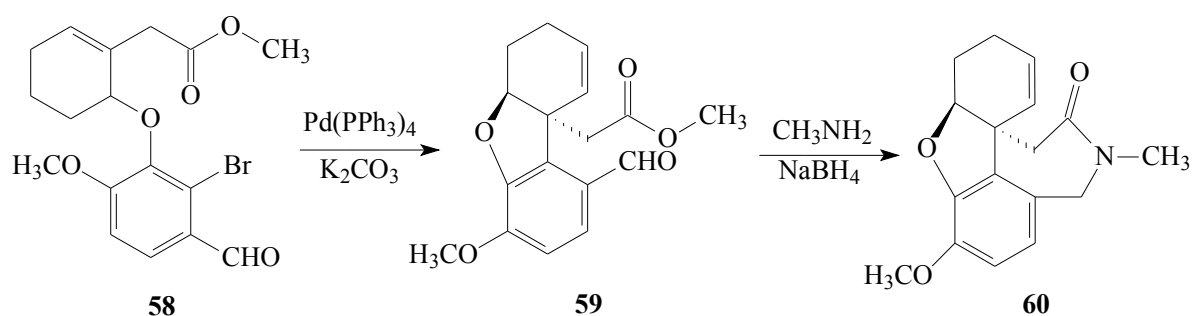
*Trost* később, egy másik munkatársával, *Tang*-gal [24] módosította az előző szintézisutat. Itt is 2-brómvanillinból (**48**) indultak ki, hasonló módon, mint az előző szintézisútnál, ami egyben az **51** vegyület előállításáig azonos. Míg az előző esetben az **51** vegyületet DIBAL-lal redukálták az észter és az aldehid csoporton is, majd a kapott diolt TBDMS-triflállal védték; a második esetben az aldehid-csoportot trimetil-ortoformiáttal védve, átmenetileg kétszeresen acetálozták, az  $\alpha,\beta$ -telítetlen észtert DIBAL-H-val redukálták allil-alkohollá, majd az aldehid csoportot visszaállították. Az allil-helyzetű hidroxci-csoportot Mitsunobu-reakcióban nitrillé alakították, és a kapott **56** vegyületen hajtották végre a Heck-reakciót az **57** terméket kapva. A módosítás után sikerült a Heck-reakció kitermelését 91%-ra javítani. Tovább folytatva az előzőhöz hasonlóan a szintézisutat megkapták a (-)-galantamint. Az új, galantamint célzó szintézisük 8 lépéssel, 96 % *ee*-vel és 14,8 % összkitermeléssel adta a végterméket, ellentétben az előzővel, ami 14 lépés, 88 % *ee*, és 1,5 % összkitermelésű volt (17. ábra).



17. ábra

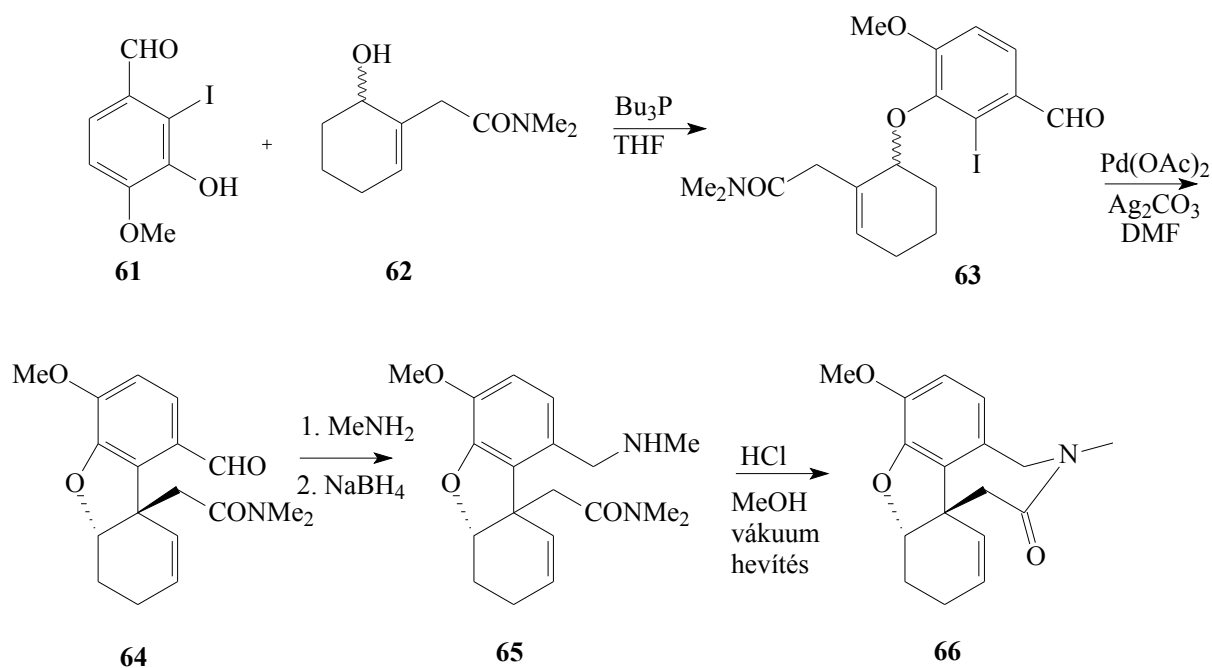
2005-ben *Trost* és munkatársai [25] az előző enantioszelektív szintézisüket kibővítették, hogy (-)-galantamin mellett (-)-morfin előállítása is lehető legyen.

*Pilger* és munkatársai [26] *Trost* és munkatársai első szintézisének kidolgozása után egy évvel később, szintén az intramolekuláris *Heck*-reakciót alkalmazta 2-brómizovanillin származékából (**58**) történő benzofurán származék (**59**) előállítására. Metil-amin és nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal végzett redukív aminálással kapták a tetraciklusos galantamin-vázat (**60**). Terveik szerint az amid redukciójával, és az allil-helyzet funkcionálizálásával juthatnak el a racém galantaminhoz (**1**) (18. ábra).



18. ábra

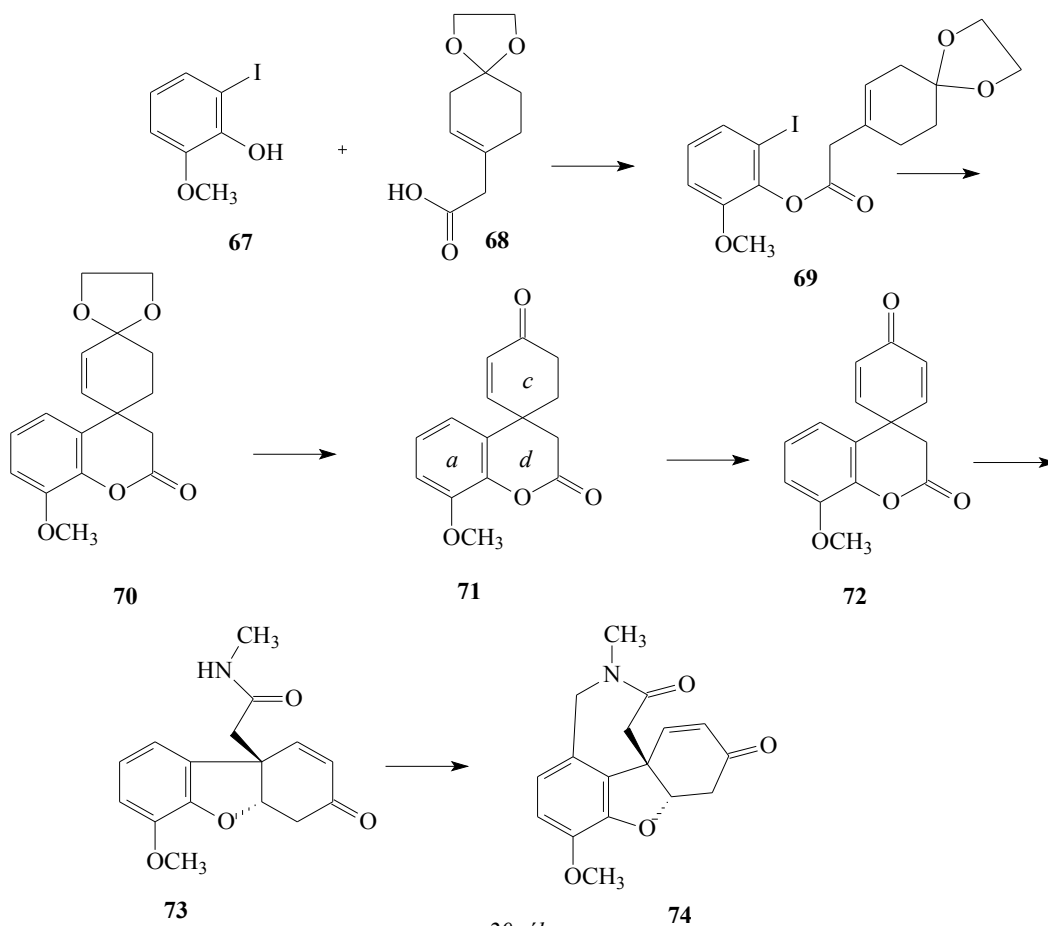
Ugyanebben az évben *Parsons* és munkatársai [27] *Pilger* és munkatársai [26] szintézis elgondolása alapján fenolos Mitsunobu-kapcsolást alkalmaztak, így a **61** fenol származékából és **62** vegyületből előállították a **63** terméket, amelyen aztán az intramolekuláris *Heck*-reakciót (**64**) végrehajtották. Ezután az aldehidet metil-ammal kondenzáltatták, majd a nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal végzett redukció a **65** szekunder amint adta. A **65** hidroklorid sója vákuumban hevítve eredményezte a galantamin-típusú gyűrűrendszert (**66**) (19. ábra).



19. \u00e1bra

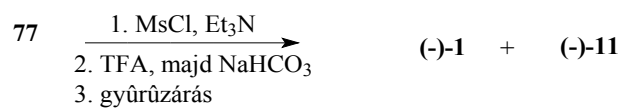
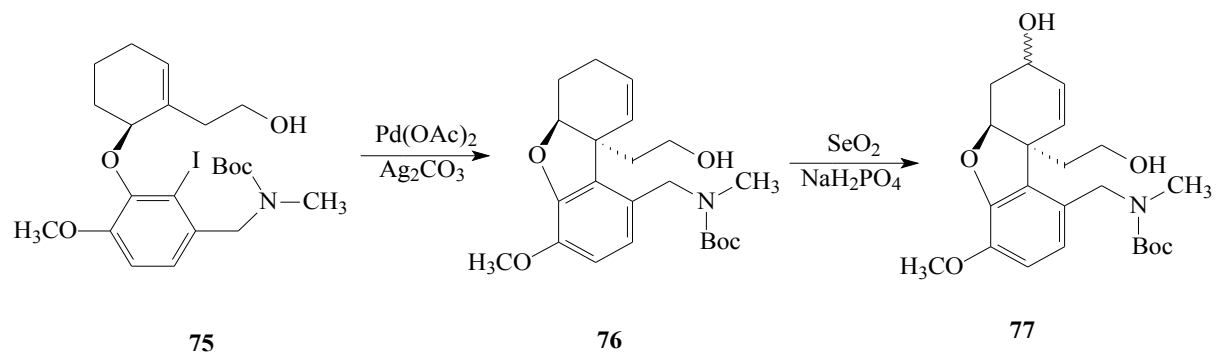
Szint\u00e9n 2001-ben, *Guillou* \u00e9s munkat\u00e1rsai [28] besz\u00e1moltak egy hat\u00e1sos ( $\pm$ )-galantamint c\u00e9lz\u0151 el\u0151\u00e1ll\u00edt\u00e1sr\u0151l, mely a ( $\pm$ )-oxonarvedin (**74**) szint\u00e9zis\u00e9n alapul. Strat\u00e9gi\u00e1juk az volt, hogy intramolekul\u00e1ris Heck-reakci\u0151val eljussanak a triciklusos spiro-dienonhoz (**72**), amely \u00e9rt\u00e9kes prekursora lehet mind a galantaminnak, mind a narvedinnek. A **68** sav reakci\u0151ja a **67** fenol-sz\u00e1rmaz\u00e9kkal a **69** \u00e9sztert adta. Ezut\u00e1n Heck-reakci\u0151val a **70** triciklushoz jutottak, amelyr\u0151l el\u0151sz\u0151r elt\u00e1vol\u00edtott\u00e1k a ket\u00e1l-v\u00e9d\u0151csoportot, majd a *c* gy\u00fcr\u00fcben kialak\u00edtott\u00e1k m\u00e9g egy kett\u0151s-k\u0151t\u00e9st. A **72** vegy\u00fclet 40 %-os vizes metil-aminnal, gy\u00fcr\u00fcfeln\u00fdl\u00e1s ut\u00e1n Michael-add\u00edci\u0151ban a **73** gy\u00fcr\u00fcrendszeret eredm\u00e9nyezte. A **73** benzofur\u00e1n sz\u00e1rmaz\u00e9kot trifluorecetsavas k\u00f6z\u00e9gben paraformaldehiddel reag\u00e1ltatva kapt\u00e1k a galantamin-t\u00edpus\u00fa tetraciklus-sz\u00e1rmaz\u00e9kot (**74**). A tot\u00e1l szint\u00e9zis a galantaminig 8 l\u00e9p\u00e9sb\u0151l \u00e1llt, 12 % \u0151sszkitermel\u00e9ssel (20. \u00e1bra).





20. ábra

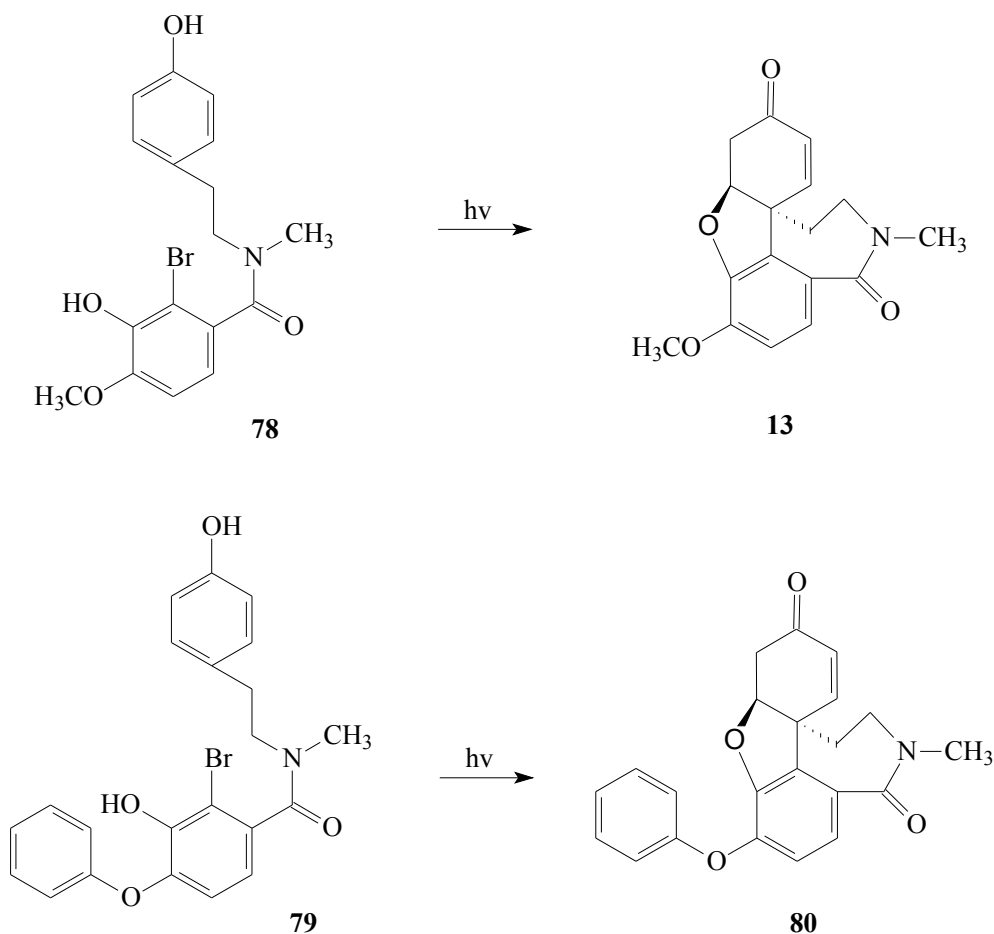
*Brown* és munkatársai [29] 2-jódizovanillinből és királis propargil-alkohol származékából állította elő 5 lépésen keresztül az **75** vegyületet, amelyet *Heck*-reakció körülményei között alakították át a benzofurán-vázat tartalmazó **76** vegyületté. A hidroxilcsoportot szeléndioxiddal vezették be (**77**). A galantamint [(-)-**1**] és az epigalantamint [(-)-**11**] a hidroxietilcsoport mezilezésével, majd a gyűrűzárást követően a védőcsoport eltávolítása után kapták (21. ábra).



21. ábra

### 3.1.3. Egyéb módszerek galantamin előállítására

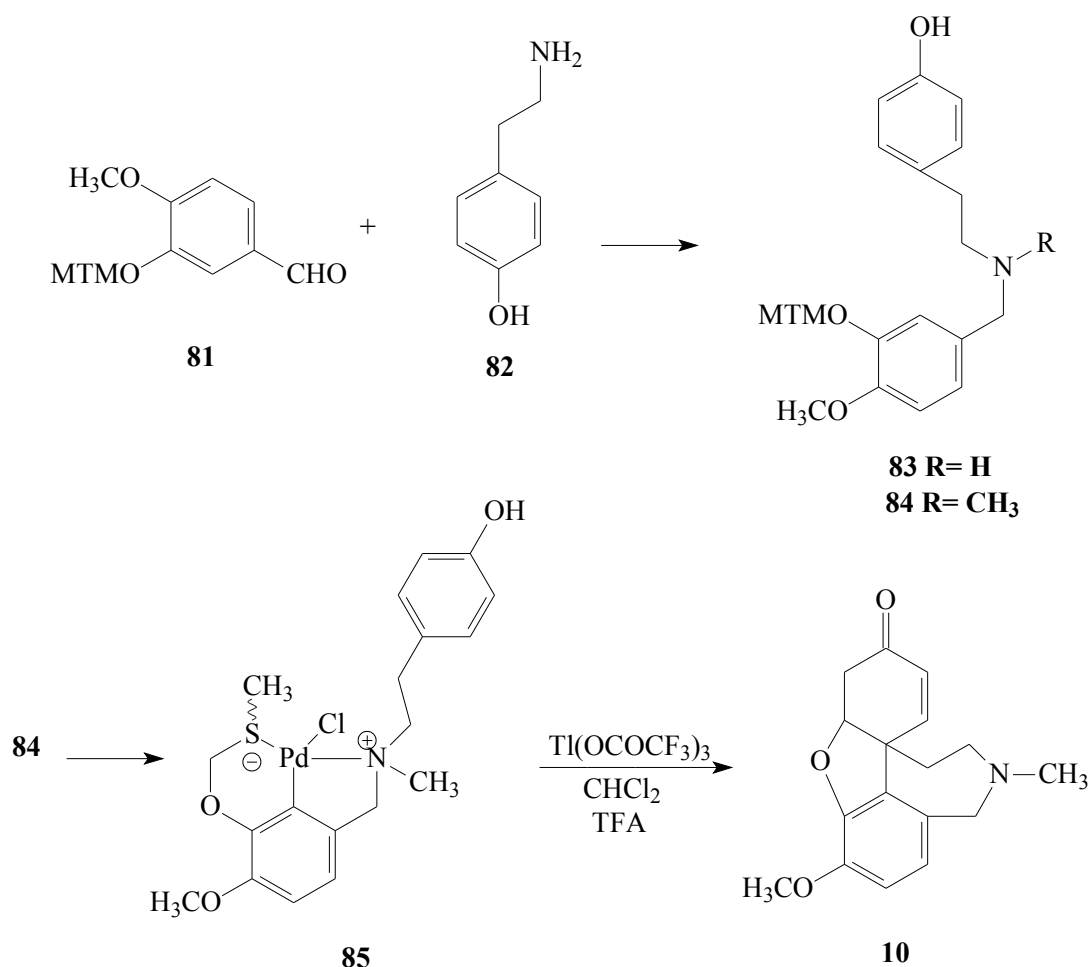
*Kametani* [30] és munkatársainak sikerült nemcsak fenolos kapcsolással előállítani a galantamint, illetve annak prekursorát, a narvedint és származékait, hanem fotokémiai úton is. Brómfenol-amidokból (**78**, **79**) kiindulva kapták a megfelelő származékokat (**13**, **80**). A reakciókörülmények mindkét esetben hasonlóak voltak, az amidok vizes nátrium-hidroxidos oldatát higanygőz lámpákkal sugározták be 6-8 órán keresztül (22. ábra).



22. ábra

*Holton* és munkatársai [31] izovanillin metilsulfanilmetil-éteréből (**81**) kiindulva tiramin (**82**) felhasználásával redukív aminálással kapták a **83** szekunder amint, amelyet metileztek, és így jutottak az *N,O*-dimetilnorbelladin metilsulfanilmetil-éteréhez (**84**). A **84** vegyület gyorsan reagált lítium-[tetrakloro-palládát(II)]-tal (LTP) metanolban diizopropil-etil-amin jelenlétében, és így a **85** szerves palládium vegyület keletkezett kb. 1:1 arányú diasztereomer keverék formában. Ez utóbbi származékot 2 mól ekvivalens tallium(III)-trifluoracetáttal kezelték másfél órán keresztül  $-10^{\circ}\text{C}$ -on 2:1 arányú diklórmetán és trifluoecetsav elegyében,

majd 2 mól ekvivalens trifenilfoszfin hozzáadása után 14 órán keresztül szobahőmérsékleten tartották, a reakcióelegyet kromatográfiásan tisztították, és így kapták a racém narvedint (**10**) (23. ábra).

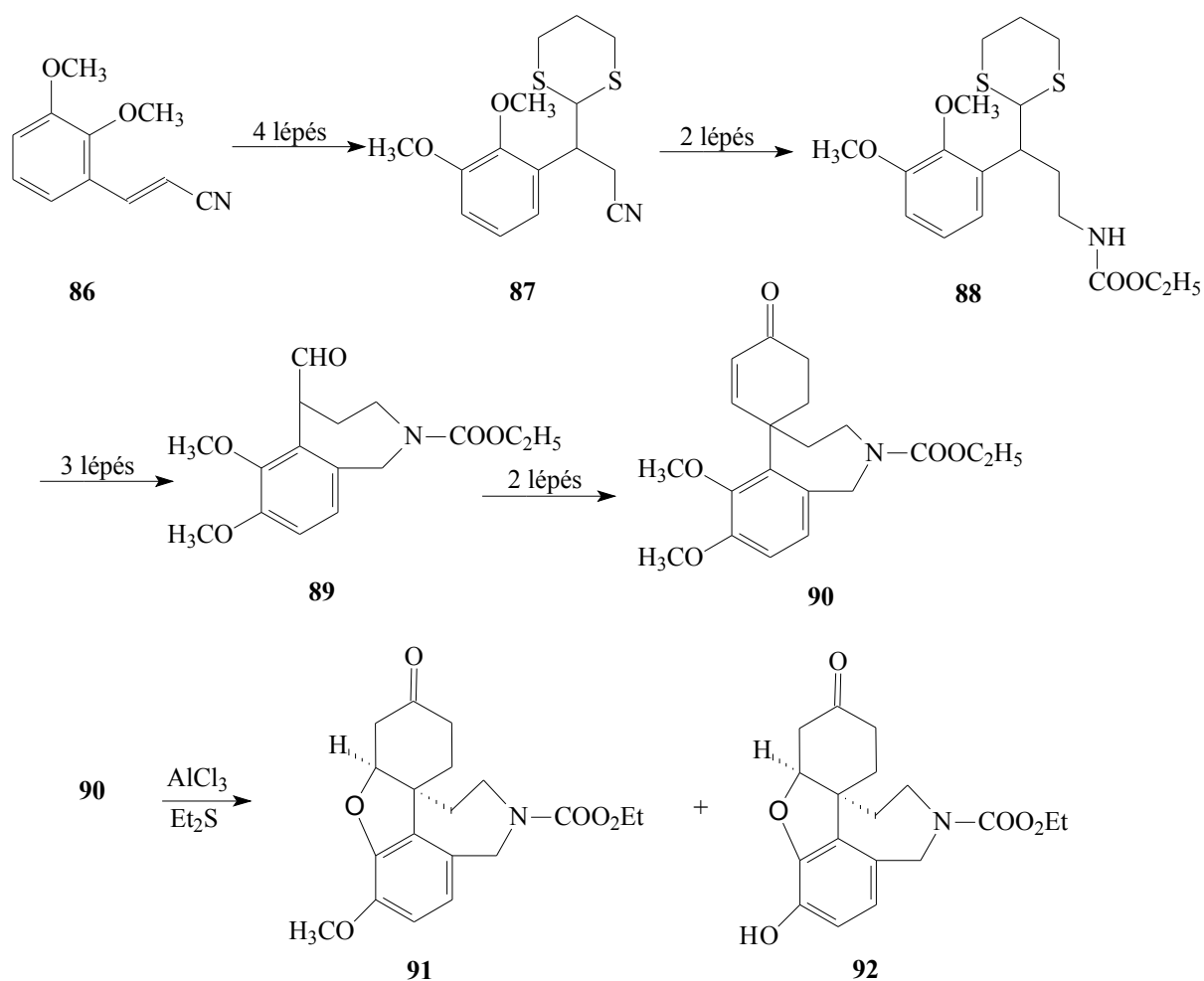


23. ábra

Ezen biomimetikus szintézis során izovanillinből kiindulva négy lépés után 44%-os termeléssel keletkezett a racém narvedin. Ennél a szintézisnél olyan példát láthatunk, ahol a védőcsoport helyett aktiváló csoportot alkalmaztak annak érdekében, hogy a gyűrűzárási lépés regioszelektivitását irányítani tudják (*p-p'* helyett *p-o'*). A palládium szerepe a szerzők feltételezése szerint az intermedier stabilizálása.

Bár Sanchez és munkatársai [32] munkája nem tartozik a galantamin előállítására irányuló kutatások közé, mégis jelentősége van, hiszen ebben a közleményben az *Amaryllidaceae* alkaloidokra jellemző tetraciklusos vázat alakították ki a likoramin szintézisekor. 2,3-Dimetoxifahéjsav-nitrilből (**86**) indultak ki, és 4 lépésben a **87** védett aldehidhez jutottak. Ezt követően redukálással, majd etoxikarbonil védőcsoport bevitelével **88**

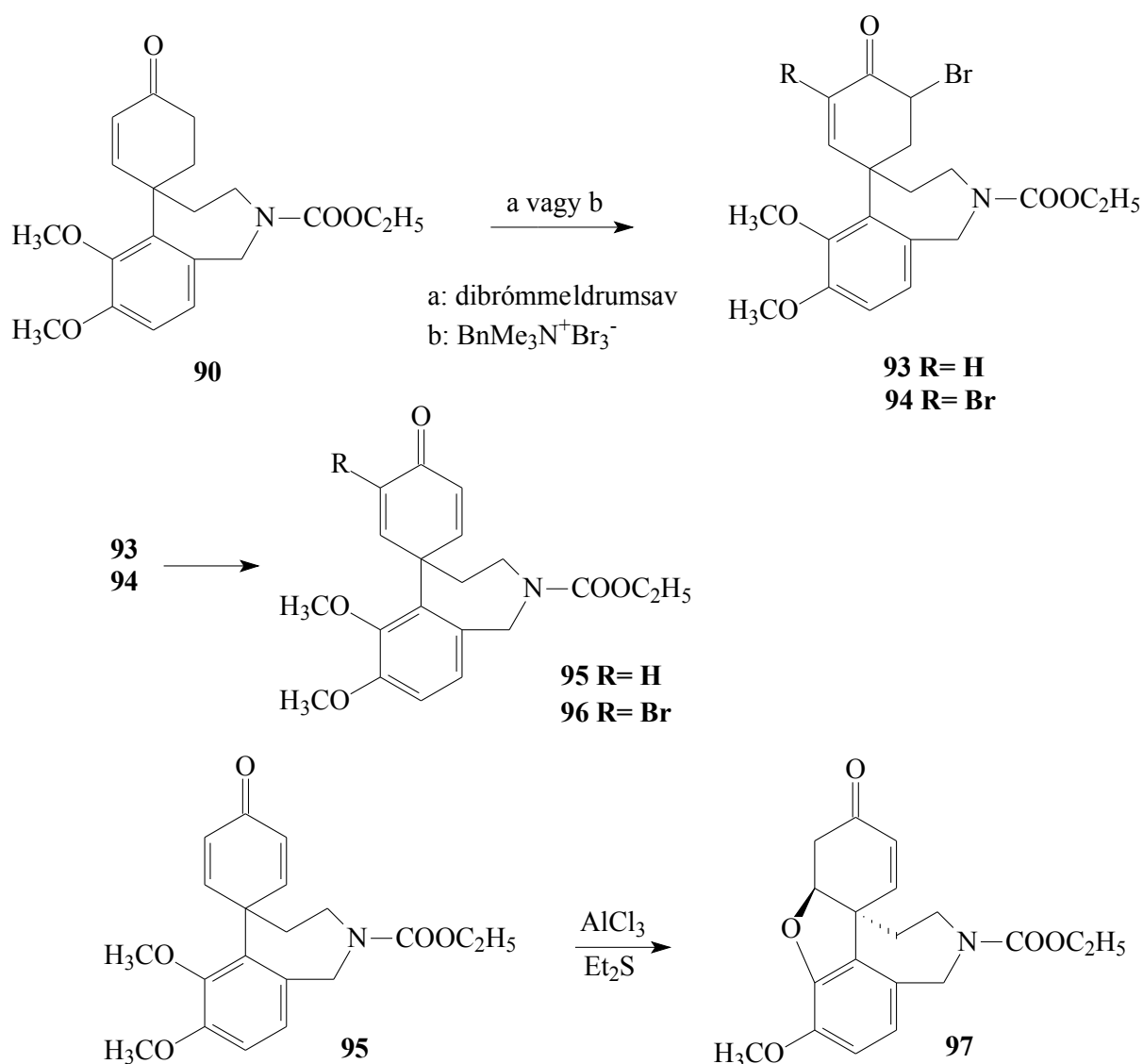
karbamátot állították elő, amelynek reakciója formaldehiddel, majd a tioketál hidrolizise eredményezte a **89** benzazepin-származékot. A spirogyűrű kialakításához *Michael*-addíciót, majd azt követő cikloaddíciót és dehidratációt végeztek, és így jutottak a telítetlen ketonhoz (**90**). A negyedik gyűrű bezárásához a telítetlen ketont (**90**) alumínium-triklorid katalizálta reakcióban etil-szulfiddal reagáltatták. Ez a reakció főtermékként a várt **91** tetraciklust eredményezte, kis mennyiségben keletkezett az *O*-demetilezett narvedin származék (**92**) is, amelyet szintén a **91** tetraciklussá alakítottak (24. ábra). Ez a szintézis az előzőektől eltérően *a-d* benzazepin gyűrű kiépítése után alakítja ki a spirogyűrűt, amelyet végül a furángyűrű bezárása követ, amely megegyezik a mi munkahipotézisünkkel (2. ábra, ld. 6. oldal).



24. ábra

*Czollner* és munkatársai [33] az előző szintézisben előállított **90** vegyületet brómozták kétféle módon – dibrómmeldrumsav, vagy [benzil-trimetilammónium]-tribromid jelenlétében, majd a kapott brómszármazékokból (**93**, **94**) hidrogén-bromid eliminációt hajtottak végre. Az így előállított dienont (**95**) intramolekuláris *Michael*-addícióba vitték, amely során etil-

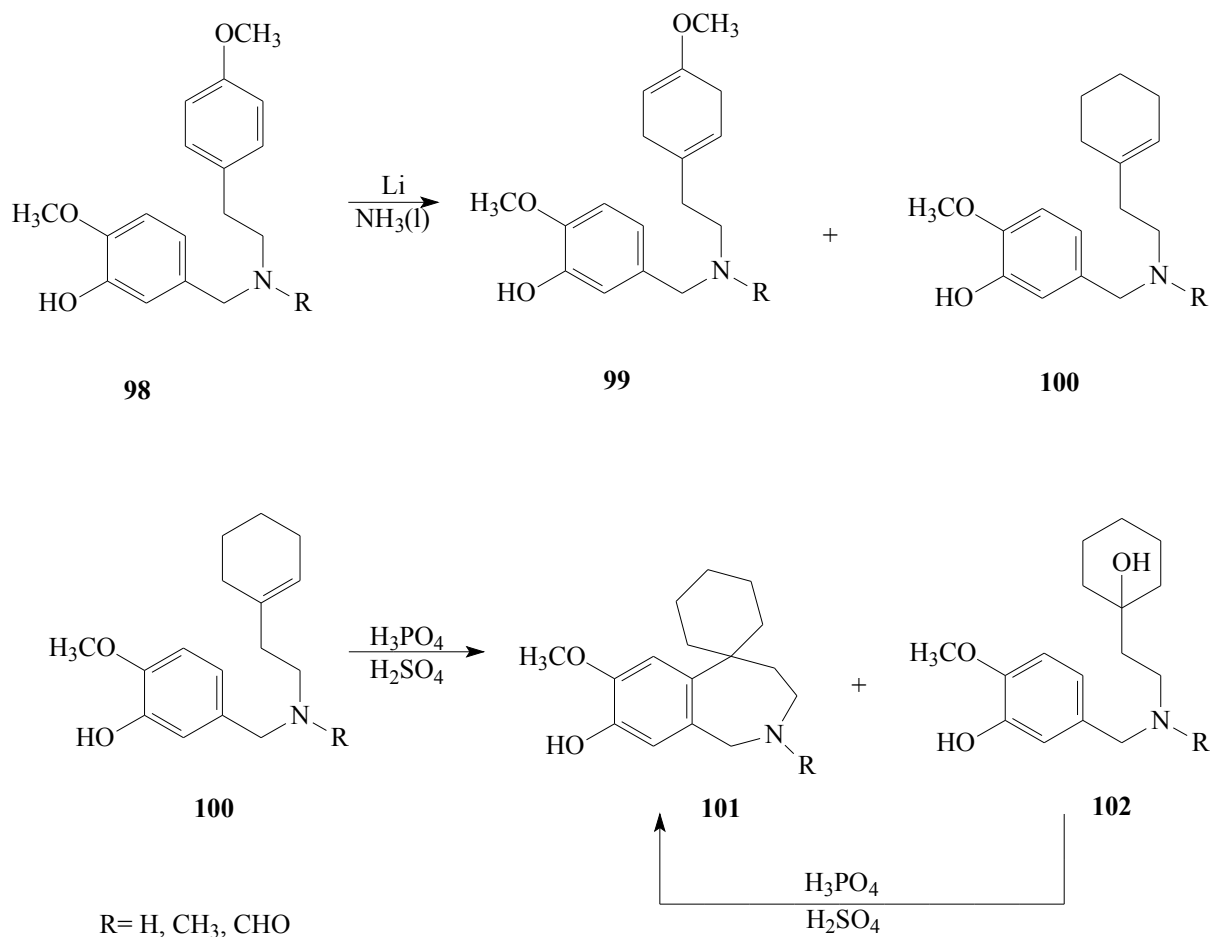
szulfiddal alumínium-klorid jelenlétében reagáltatták, és a reakció 5%-os termeléssel eredményezte a narvedin típusú enont (**97**) (25. ábra).



25. ábra

Kutatócsoportunkban korábban *Grewe*-ciklizációval kívánták bezárni az azepingyűrűt [34]. Ehhez izovanillin és *p*-metoxifeniletíl-amin reakciójával állították elő a **98** szekunder-amint, amelynek *Birch*-redukciója eredményezte a **99** enolétereiket, valamint a **100** ciklohexén-származékokat. Terveik szerint a **99** vegyület *Grewe*-ciklizációjával juthattak volna el a spiro-szubsztituált-benzazepinhez, azonban többféle reakciókörülmény között különféle kiindulási vegyülettel (keton-, oxim-, hidrox-, amino-, acetamino-, ketál- és tioketál-származék) végezve a ciklizációt, csak mellékreakciók mentek végbe. Egyedül a

ciklohexén-részt tartalmazó vegyületet (**100**) sikerült *Grewe*-ciklizációval azepin-gyűrűvé (**101**) zární, így ez volt az első eset, hogy a héttagú gyűrű kialakítása *Grewe*-ciklizációval történt (26. ábra).



26. ábra

A galantamin és különféle származékai iránt a mai napig igen nagy az érdeklődés, amit a 2010-ben megjelent, majdnem 200 közlemény is bizonyít, amelyek bemutatása azonban már nem tartozik szorosan doktori munkámhoz.

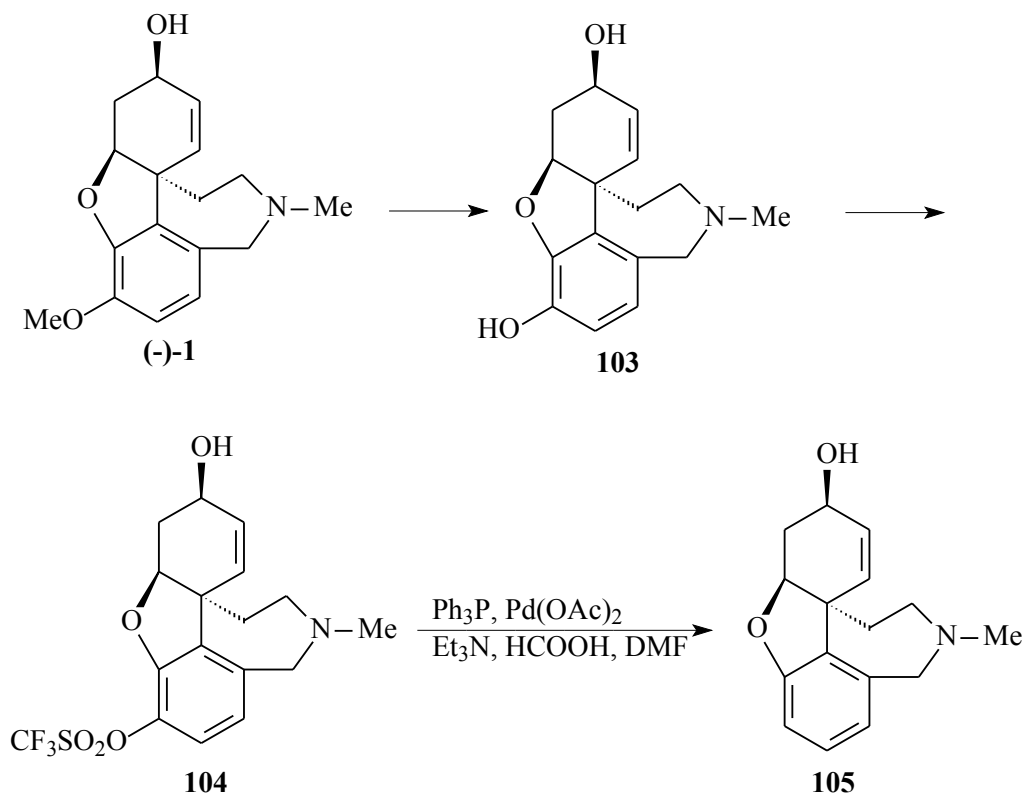
## 3.2. Galantamin-származékok

Ebben a részben szeretném tárgyalni a galantamin, szorosan doktori munkámhoz tartozó származékainak, nevezetesen a demetoxigalantamin, a demetoxinarvedin, illetve a demetoxi-dihidronarvedin irodalmát.

### 3.2.1. Demetoxigalantamin

A demetoxigalantamin a kutatócsoportunk által kidolgozott szintézisút egyik célvegyülete. A demetoxigalantaminra az irodalomban két hivatkozás található, ezek mindegyike szabadalom.

Az egyik szabadalomban, (amelyet Európában és az Egyesült Államokban is bejelentettek) [35, 36] először a 6-*O*-demetilgalantamint (**103**) állítják elő galantaminból, aminek a triflátját (**104**) képezik, majd az így kapott szubsztituenst trifenilfoszfin, palládium(II)-acetát, trietil-amin, és hangyasav jelenlétében, dimetilformamidos oldatban távolítotják el, és megkapják a demetoxigalantamint (**105**) (27. ábra).



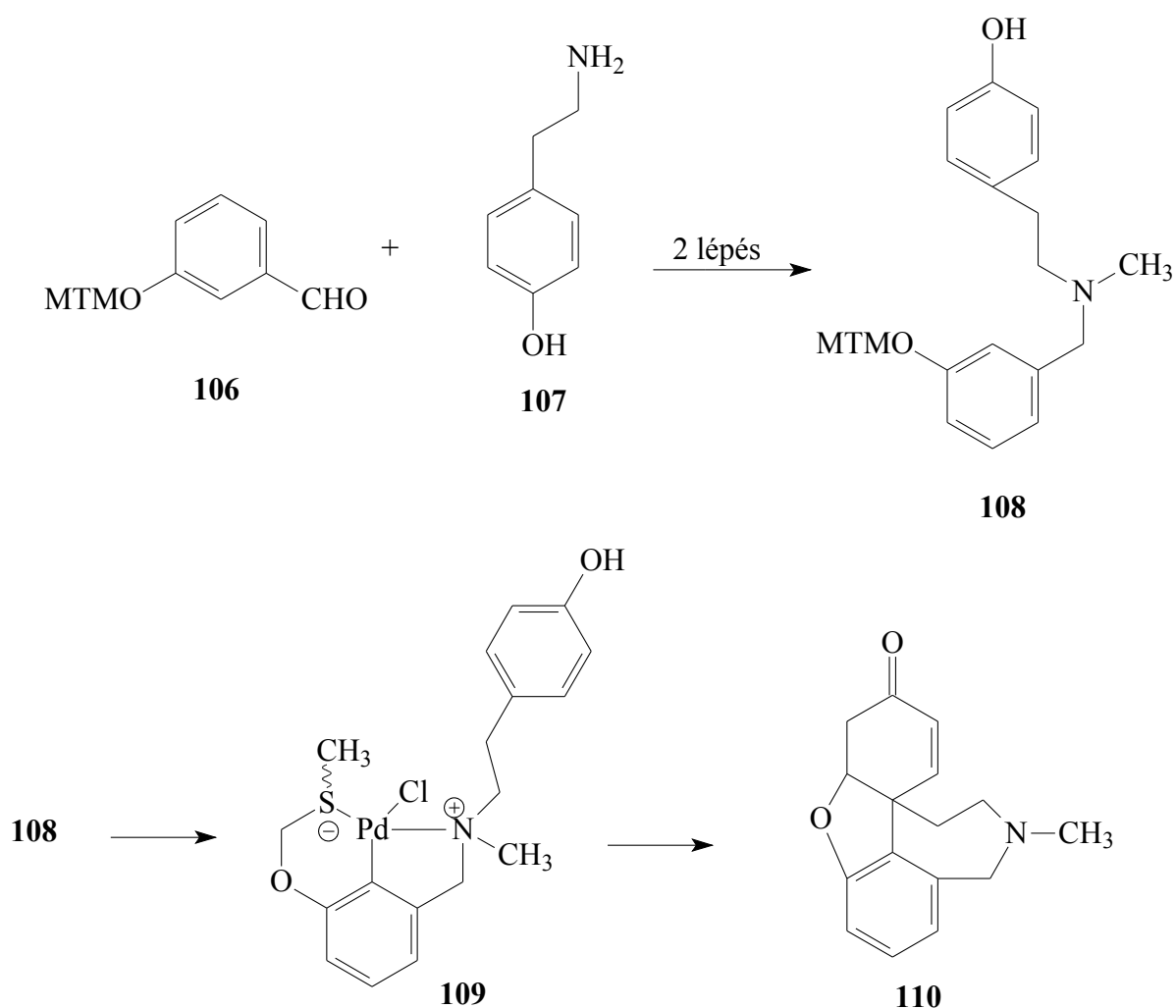
27. ábra



A másik szabadalom [37] nem tartalmazza a demetoxigalantamint, annak ellenére, hogy a Chemical Abstractban a hivatkozás megtalálható.

### 3.2.2. Demetoxinarvedin

A demetoxinarvedinről egy publikációban [31] írnak. Erről a cikkről korábban már említést tettem a galantamin egyéb előállításainál (27. oldal), itt a megfelelő norbelladin származékból szerves palládium vegyületet képeztek, majd azt elbontva kapták a narvedint. A demetoxinarvedin esetében izovanillin helyett 3-hidroxibenzaldehidből (**106**) indultak ki, ezt tiraminnal (**107**) redukciós aminational, a keletkező norbelladin származékból (**108**) szerves palládium vegyületet képeztek (**109**), és ebből elbontással keletkezett a demetoxinarvedin (**110**) (28. ábra).



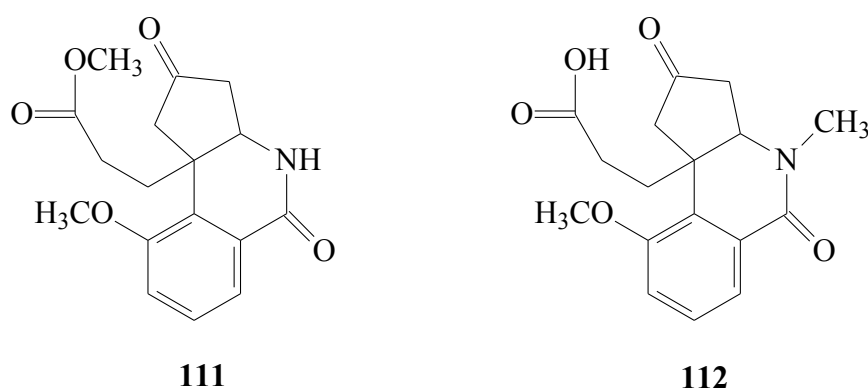
28. ábra

### 3.2.3. Demetoxi-dihidronarvedin (demetoxilikoraminon)

A demetoxi-dihidronarvedinről nem található hivatkozás az irodalomban.

### 3.3. Ciklopenta[*c*]izokinolindion származékok

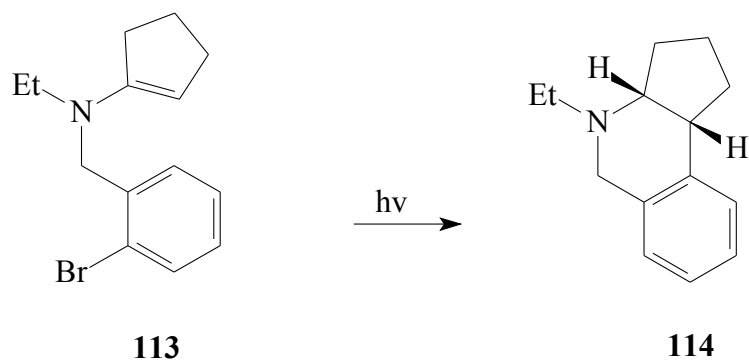
Munkánk során sikerült két ciklopenta[*c*]izokinolindion (**111**, **112**) származékot izolálnunk (29. ábra, ld. 4.3. fejezet 56-57. oldalt).



29. ábra

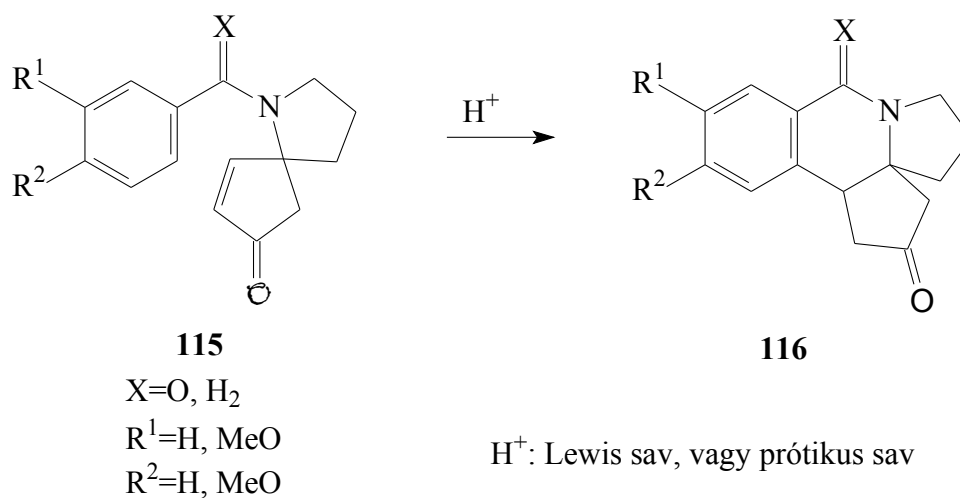
Az irodalomban utána nézve ennek a gyűrűrendszernek, hosszas, szisztematikus keresés után sikerült megállapítani, hogy maga a hármas gyűrűrendszer-alapváz ismert, erre egy példát találtam, más *N*-helyettesítővel; valamint sikerült egy olyan példát is találni, amelyben mind a két karbonil-csoport is megtalálható a gyűrűrendszerben, szintén más helyettesítőkkel. Azonban az általunk előállított vegyületek egyike sem ismert az irodalomban.

Az első esetben *Glover* és *Warkentin* [38] aril-gyökös ciklizációt hajtottak végre különböző kettős kötést tartalmazó enamionokon, így háromtagú gyűrűs rendszereket tudtak előállítani. A **113** vegyület ciklizációja ciklopenta[*c*]izokinolin származékot (**114**) eredményezett, amely *endo*-ciklizációval jött létre és *cis*-kapcsolású triciklust eredményezett (30. ábra).



30. ábra

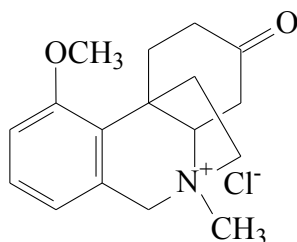
A másik esetben *Wei-Dong* és *Xin-Wei* [39] Friedel-Crafts enon ciklizációval állították elő a cefalotoxin alapgyűrűjét, illetve annak különböző származékait. Ezt a módszert kiterjesztették nemcsak hét-, hanem hattagú gyűrűk előállítására is. Így a **115** vegyület-családból előállították a megfelelő ciklopenta[*c*]izokinolin származékokat (**116**) (31. ábra).



31. ábra

### 3.4. Krinin és származékai

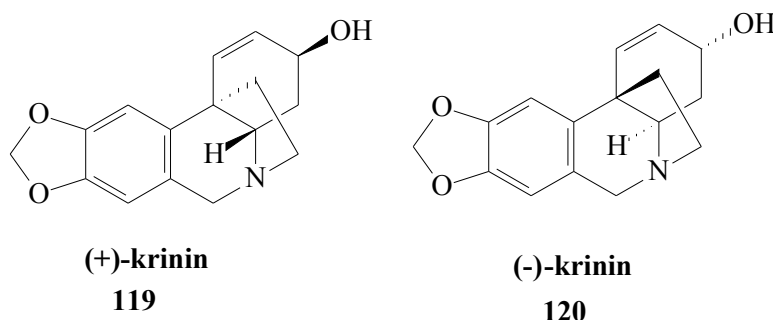
Előre nem várt módon, egy másik érdekes új vegyületet is sikerült kimutatni, egy krinin származékot (**117**) (32. ábra), és annak ketál formáját (**118**) (ld. 53. oldal). Az irodalomban nem ismert ez a vegyület, sőt az a módszer sem, ahogy mi előállítottuk.



**117**

32. ábra

Az irodalomban mintegy 200 hivatkozás található a krininre. A (+)- (**119**), és (-)-krinin (**120**) alapvázat a 33. ábra szemlélteti.



**(+)-krinin**  
**119**

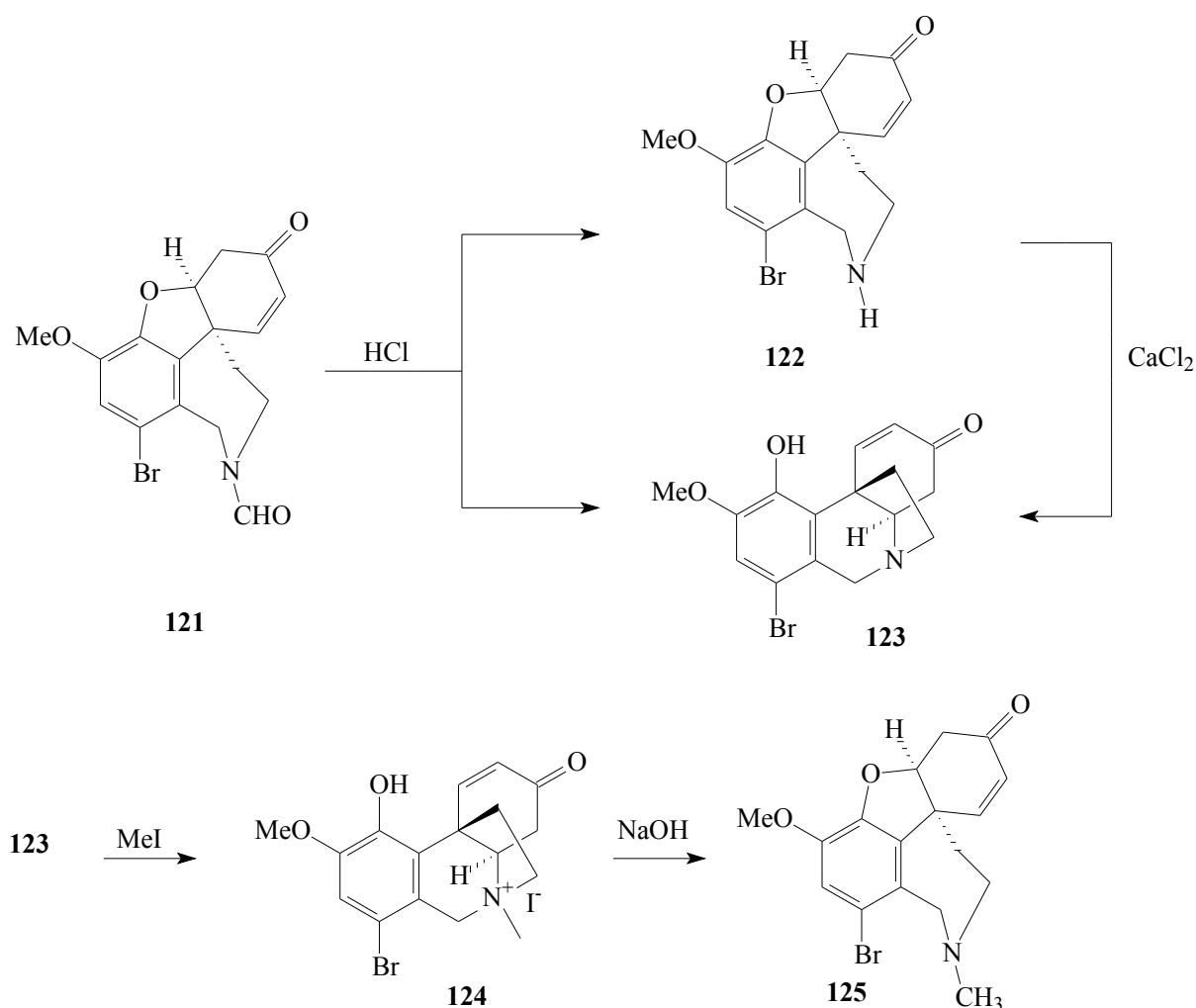
**(-)-krinin**  
**120**

33. ábra

A teljesség igénye nélkül a krininnek csak két előállítását emelném ki, az egyik közvetlenül a galantaminnal is kapcsolatban van, a másik a kapcsolódó *Amaryllidaceae* alkaloidok előállítását írja le.

*Jordis* és munkatársai [40] egy kétirányú szintézis utat dolgozott ki, amely egyaránt alkalmas a galantamin és a krinin típusú heterociklusok előállítására. Bróm-*N*-formilnarvedint

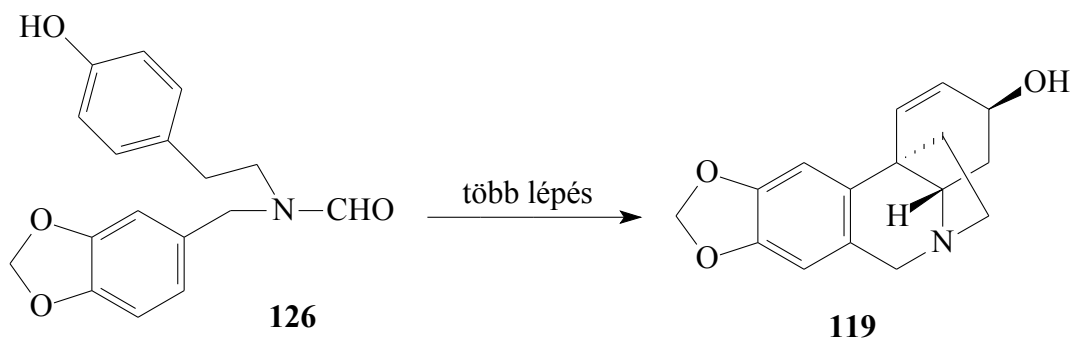
(121) sósavval deformilezve főtermékként a 122 terméket kapták, kis mennyiségben kísérve a 123 krinin származékkal. A 122 közvetlenül is átalakítható 123-má, etanolban forralva, kalcium(II)-klorid jelenlétében. Hogy a kapott krinin típusú molekulát galantamin típusú vegyületté alakítsák át, Hofmann lebontást képzeltek el, így a 123 vegyületet feleslegben levő metil-joddal kvaternereztek (124), ez utóbbit vizes-etanolos nátrium-hidroxiddal kezelve, brómnarvedint (125) kaptak. Előttük nem volt ismert az irodalomban krininből galantamint célzó kontrollált átalakítás, nekik azonban sikerült ezt az átalakítást kidolgozni, sőt a visszaalakítást is (34. ábra).



34. ábra

Node és munkatársai [41] több munkájáról beszámoltam előzőleg (ld. 18., 19., 20. oldal), ahol *p-o'* fenolos oxidatív kapcsolással állították elő a narvedint, és a galantamint. Figyelmük a különböző, egyéb fenolos oxidatív kapcsolások irányába terelődött, mint *p-p'* és

az *o-p'* kapcsolás, amivel számos *Amaryllidaceae* alkaloidot lehet előállítani. Korábbi munkájuk analógiájára itt piperonából indultak ki, amit szintén tiraminnal, redukciós aminationnal, így eljutottak a megfelelő norbelladin származékhoz (**126**), amelyből több lépéssel előállították a (+)-**119** krinint (35. ábra)

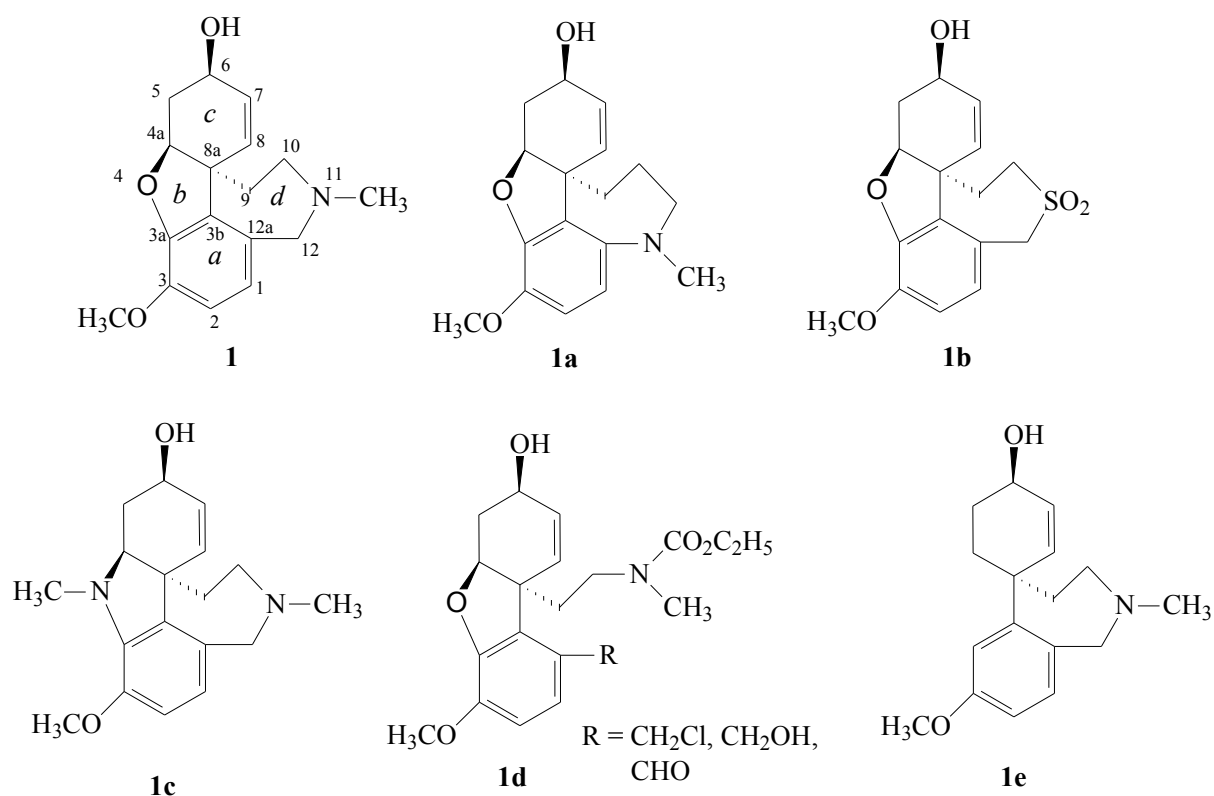


35 ábra

### 3. 5. Szintézis és származékok; következtetések <sup>°</sup>

Mint a korábbiakban leírtam, a galantamin szintézisére számos módszert dolgoztak ki. Előállították több kilogrammos tételben [16; 17] az intramolekuláris fenolos oxidatív kapcsolás módszerével. Más szintetikus eljárások során alkalmazták például a Heck-reakciót [23; 24]. Ugyanakkor számos olyan reakciót végeztek el, amelynek a galantamin szerkezetének módosítására irányultak, és amelyet közleményünkben mi is összefoglaltunk [6] (36. ábra).

<sup>°</sup> Herke K., Gorka-Kereskényi Á., Hazai L., és Szántay Cs.; Galantamin és származékai. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2010**, 116 (2), 72-76.



36. ábra

További galantamin analogonok, melyekben a nitrogén az azepin gyűrű más pozíciójában van, például **1a**. Olyan származékot is szintetizáltak, ahol a nitrogén helyett kén atom található (**1b**), és olyat is, ahol a furán gyűrűbe oxigén helyett nitrogén atomot építettek a molekulába (**1c**). Az **1d** szerkezetben az azepin gyűrű nyitott helyzetben található, az **1e** molekula pedig nem tartalmaz *b* gyűrűt.

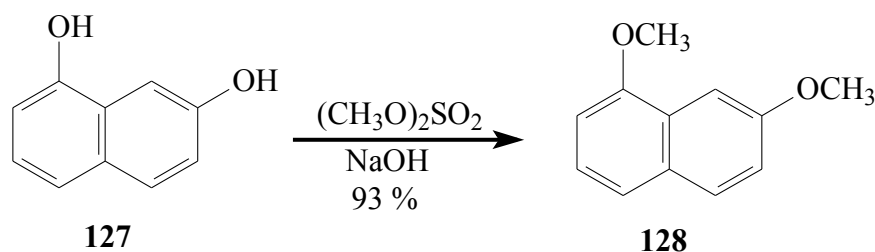
Mindezek csak kiragadott példák, közleményünkben [6] egyéb más származékokat is összefoglaltunk.

Az ismertetett galantamin szintézisek és származékok szinte kimerítik a szerkezet valamennyi változatának lehetőségét. A hatás szempontjából [2] a terápiában mégis a galantamin maradt az a molekula, amelyet az Alzheimer-kór kezelésében egyre szélesebb körben alkalmaznak.

## 4. Saját munkám

### 4.1. A galantaminvázat tartalmazó *Amaryllidaceae* alkaloidokra jellemző tetraciklus előállítása <sup>d</sup>

A kutatócsoportban a galantamint célzó szintézisútát először modell vegyületen vizsgálták [4], amely nem tartalmazott egy metoxicsoportot sem (ld. 2. ábra, 6. oldal). A kidolgozott modellszintézis alapján végeztük el az egy metoxicsoportot tartalmazó intermedier előállítását, a már meglévő analógiák alapján. A modellszintézisnél a kiindulási vegyület a kereskedelemben kapható 2-tetralon volt. Először elő kellett állítani az ennek megfelelő, egy metoxicsoportot tartalmazó származékot. Ehhez a kereskedelemben kapható naftalin-1,7-diolra (**127**) esett a választás, amelyet első lépésben irodalomból ismert módszer [42, 43] szerint metileztünk mindkét hidroxilcsoportján, és így megkaptuk az 1,7-dimetoxinaftalint (**128**). A metilezés dimetil-szulfáttal, vizes lúg jelenlétében történt. A reakció magas kitermeléssel, 93 %-ban adta a várt terméket (37. ábra).

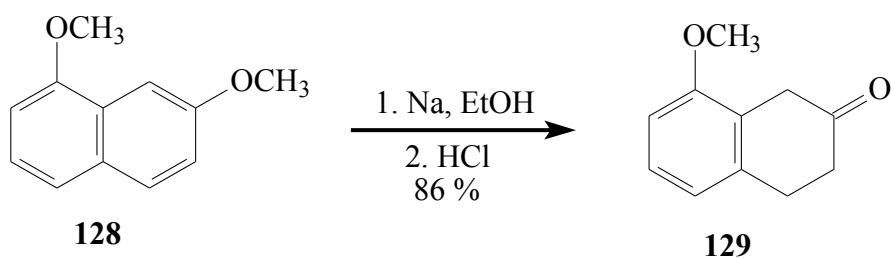


37. ábra

A **128** vegyületet ezután Birch-reakcióban redukáltuk fém nátriummal, etanolos közegben [43]. A keletkező enolétert sósavval bontottuk meg, így jutottunk a 8-metoxi-2-tetralonhoz (**129**), amely a modellszintézis kiindulási vegyületének felel meg. A redukció 86 %-os kitermeléssel ment végbe (38. ábra).

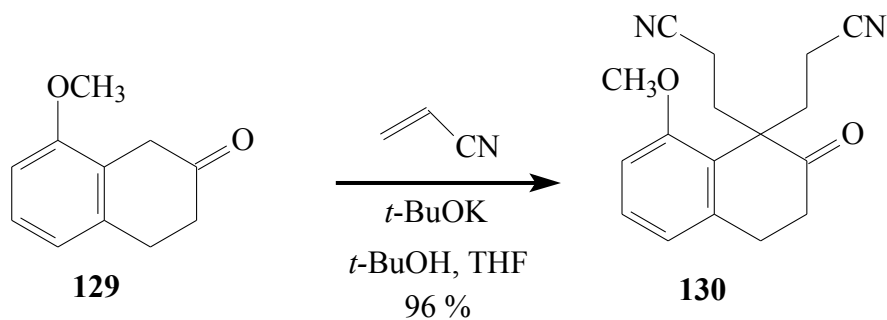
<sup>d</sup> Herke K., Hazai L., Hudák M. Sz., Ábrahám J., Sánta Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.; Synthesis of tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids. *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246.





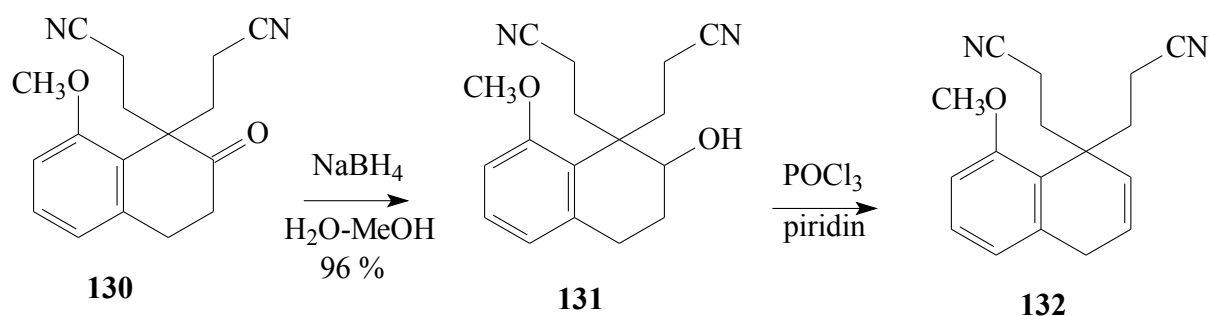
38. ábra

A 8-metoxi-2-tetralont (**129**) 1-es helyzetben kétszeresen alkilezve jutottunk a **130** vegyülethez. Alkilezőszerként akrilnitrilt alkalmaztunk, oldószerként THF és *t*-BuOH elegyét, katalizátorként pedig kálium-*t*-butoxidot használtunk, a kitermelés 96 % volt (39. ábra).



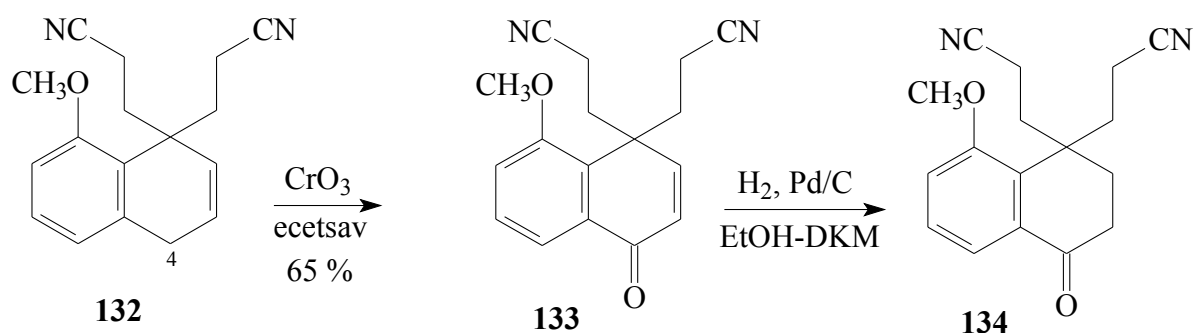
39. ábra

Az oxocsoport eltávolítása végett azt először hidroxilcsoporttá redukáltuk, majd víz-elvonószer segítségével elimináltuk. Nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal redukáltuk a **130** vegyületet vizes-metanolos közegben, így megkaptuk a megfelelő alkoholt (**131**) 96 %-os kitermeléssel, amit piridines közegben foszforil-kloriddal reagáltatva kvantitatív termeléssel eljutottunk a várt telítetlen származékhoz (**132**) (40. ábra).



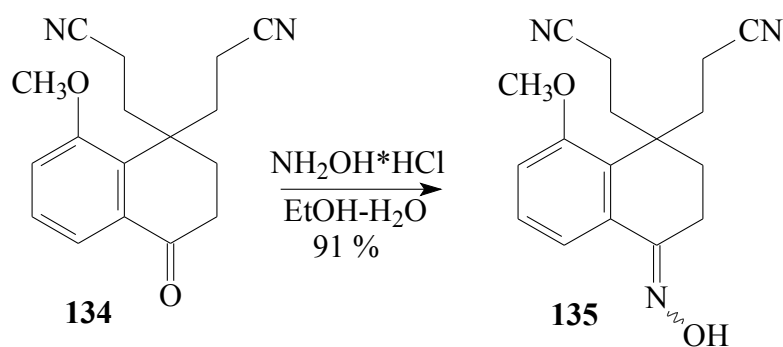
40. ábra

A kapott dihidronaftalin származék (**132**) 4-es allil-helyzetében karbonilcsoportot alakítottuk ki. Az oxidációt króm(VI)-oxidral, vizes-ecetsavas közegben végeztük, a feleslegben használt oxidáló ágenst *i*-propil-alkohollal redukáltuk. A reakció **133** terméket eredményezte 65 %-os kitermeléssel. Az  $\alpha,\beta$ -helyzetű kettős kötést légköri nyomáson, palládium-szén katalizátorral hidrogénezve katalitikusan telítettük (41. ábra).



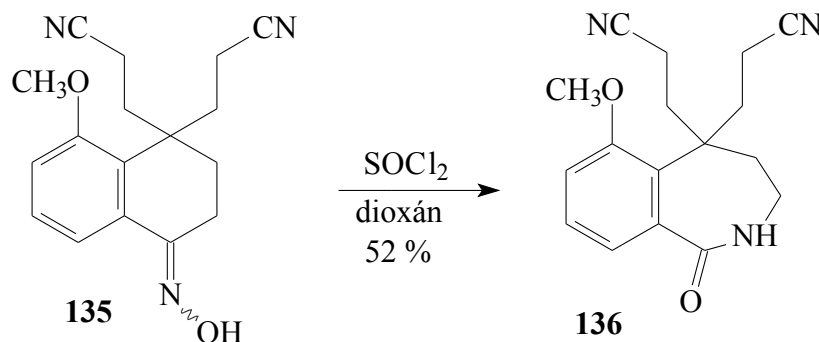
41. ábra

Az azepingyűrű kialakításához a telített ketont (**134**) először oximmá alakítottuk. Hidroxilamin-hidroklorid sójának jelenlétében, vizes-etanos közegben, 91 %-os kitermeléssel kaptuk a **135** oximot. A keletkező szin-anti izomereket felesleges szétválasztani, arányukat nem is vizsgáltuk, mivel a következő lépésben egyformán tovább alakulnak (42. ábra).



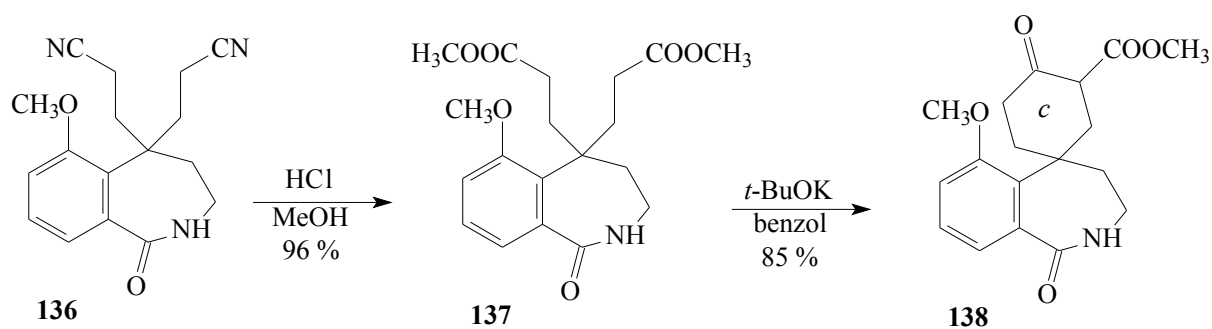
42. ábra

A kapott oximból (**135**) Beckmann-átrendeződéssel jutottunk el az azepingyűrű (**136**) kialakításához, amit tionil-kloriddal, dioxános oldatban hajtottunk végre 52 %-os kitermeléssel (43. ábra).



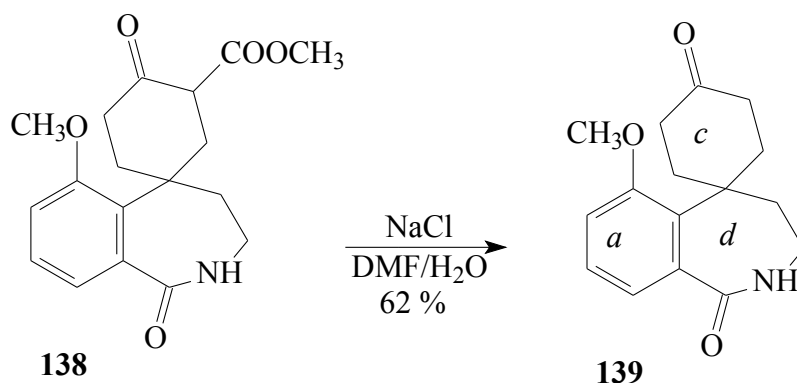
43. ábra

A kapott benzo[*c*]azepinon származék (**136**) Pinner-reakcióban, száraz hidrogén-klorid gáz bevezetésével metanolos közegben a megfelelő diészterré (**137**) volt átalakítható 96 %-os kitermeléssel. A *c* gyűrű (ld. 2. ábra, 6. oldal) ciklizációját intramolekuláris Dickmann-kondenzációval hajtottuk végre. A **137** diészterből, benzolos közegben kálium-*t*-butoxid jelenlétében megkaptuk a várt triciklust (**138**), 85 %-os kitermeléssel (44. ábra).



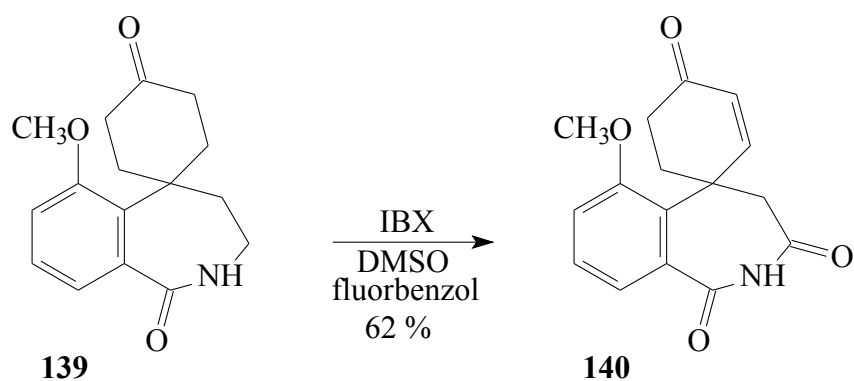
44. ábra

Az észter hidrolízisét és a dekarboxilezést egy lépésben, demetoxikarbonilezéses reakcióban végeztük. A reakció dimetilformamidban, víz és nátrium-klorid jelenlétében ment végbe, 62 %-os kitermeléssel, és így eljutottunk a **139** intermedier spirovegyülethez (45. ábra).



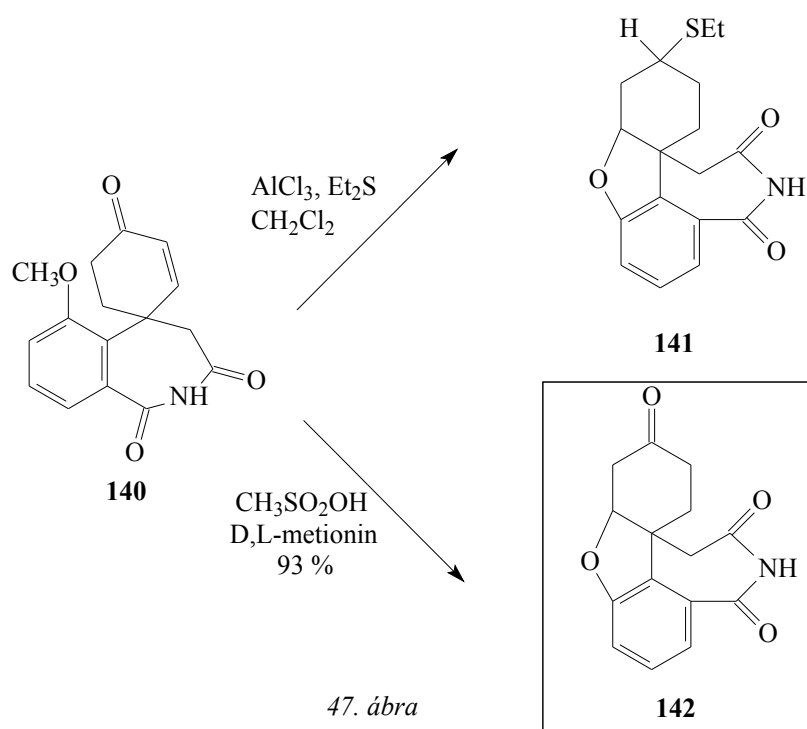
45. ábra

A *c* ciklohexanon gyűrűben a szén-szén kettős kötést *Nicolaou* és munkatársainak [44] módszerét felhasználva alakítottuk ki, frissen előállított IBX-et (*o*-jodoxibenzoészav) [45] használva oxidáló ágensként. A reakció dimetil-szulfidban, fluorbenzol jelenlétében történt 85°C-on, 70 órán át. Így megkaptuk 62 %-os kitermeléssel a telítetlen származékot (**140**). Nem várt módon az azepin-nitrogén másik oldalán is kialakult egy karbonil-csoport (46. ábra).



46. ábra

A negyedik gyűrű bezárására több próbálkozás történt a kutatócsoportban, bórtribromiddal, alumínium-trikloriddal dietil-szulfid vagy tiokarbamid jelenlétében, és bórtrifluorid-éteráttal. A terveink szerint az *O*-demetilezés iniciálta volna az intramolekuláris addíciót, kialakítva így a galantamin típusú *Amaryllidaceae* alkaloidokra jellemző tetraciklusos alapvázat. Sikerült is előzőleg a kutatócsoportban ezzel a módszerrel előállítani a várt tetraciklust, azonban nem várt módon a *c* gyűrű karbonil-csoportjának helyére etil-szulfid-csoport (**141**) került. Végül a várt termék előállítása (**142**) D,L-metionin jelenlétében, metánszulfonsavas közegben 93 %-ban ment végbe (47. ábra). A tetraciklus kialakításával bizonyítást nyert a szintézis-stratégia helyessége.

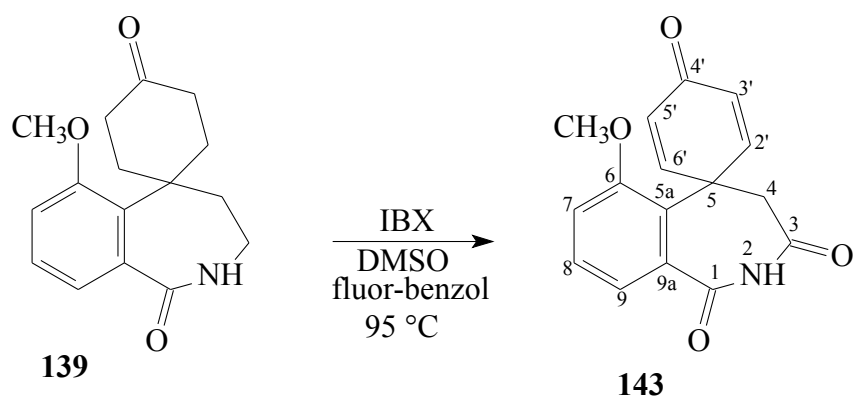


47. ábra

Korábban a modell-szintézis kidolgozásánál több próbálkozás történt a kutatócsoportban, hogy a **140** vegyületnek megfelelő, metoxicsoportot nem tartalmazó triciklusban ne csak egy, hanem két kettős kötést alakítsanak ki. A reakció végül is szelén-dioxid alkalmazásával sikerült oly módon, hogy a már egy telítetlenséget tartalmazó spirociklohexanont oxidálták a megfelelő dienonná [4].

Ennek analógiája alapján megpróbáltunk többféle oxidációs módszert is az egy metoxicsoportot tartalmazó intermedier (**140**) esetén. Az egyéb általános oxidációs szerekekkel, mint diciano-diklór-benzokinonnal (DDQ), vagy *N*-brómszukcinimiddel (NBS) nem jártunk sikerrel. A szelén-dioxidos módszer hátránya, hogy bár a megfelelő terméket az analógiánál szolgáltatatta, de rossz feldolgozhatósággal, és kevés kitermeléssel adta a várt vegyületet.

Végül mégis sikerült a megfelelő, két kettős kötést tartalmazó termékhez (**143**) eljutni a *Nicolaou*-féle módszerrel. A reagensek (*o*-jodoxibenzoészav, fluorbenzol, dimetil-szulfoxid) megegyeznek az egy kettős kötés kialakításánál leírtakkal. A reakciókörülmények közül az oxidálószer mennyiségét kétszeresére, a hőmérsékletet pedig az ott megadott 85°C helyett 95°C-ra emeltük. Meg kell azonban jegyezni, hogy teljesen egységes NMR mintát idő hiányában nem sikerült előállítanom. A kapott minta 85%-ban tartalmazta a várt két kettőskötést tartalmazó spirociklohexanont (**143**), a reakció további optimalizálására már nem jutott idő (48. ábra).

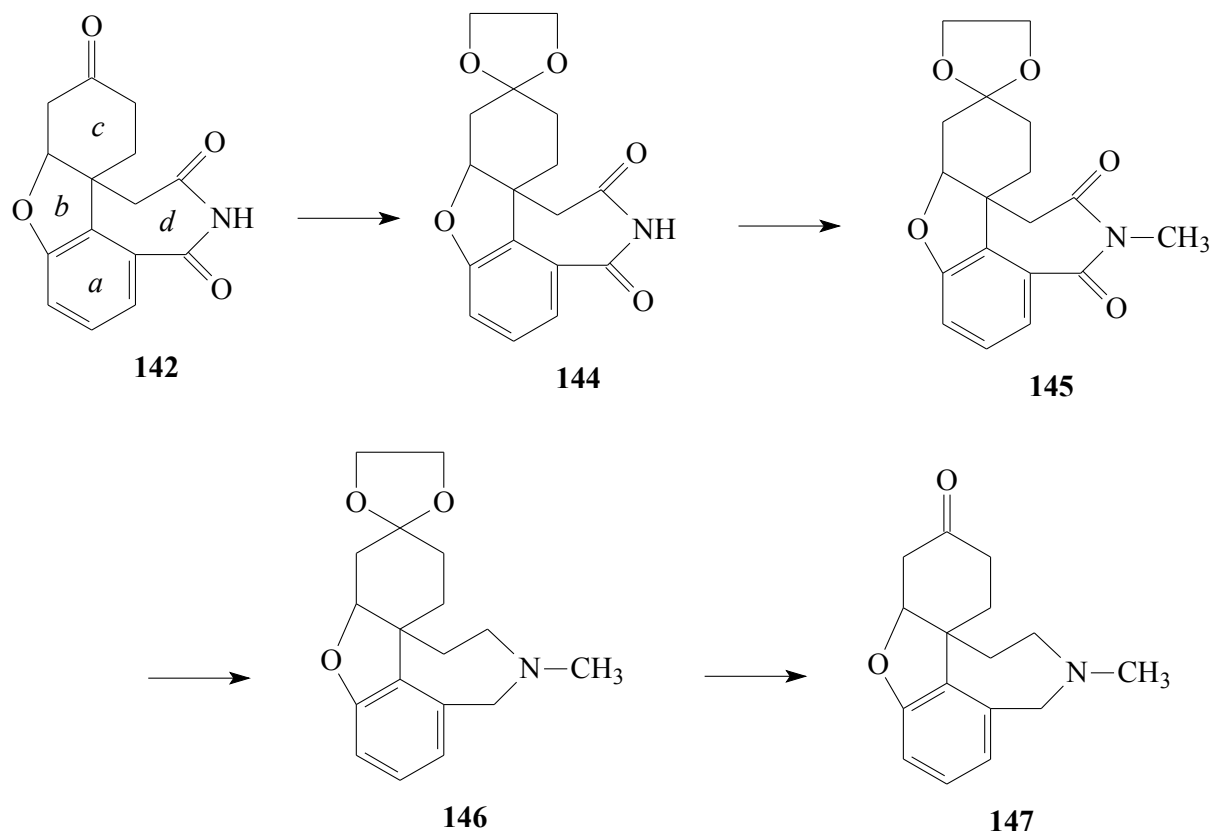


48. ábra

## 4.2. Demetoxi-dihidronarvedin előállítása <sup>e</sup>

### 4.2.1. A tetrahydrobenzofurobenzazepin tetraciklusból kiinduló szintézisút – „zárt” út

A célul kitűzött demetoxi-dihidronarvedin (**147**) előállítása során, elsőnek a tetraciklusból indultunk ki. A tervezet szerint, a kutatócsoportban a helyettesítetlen származéknál előzetesen kidolgozott lépések analógiája alapján [4], ketálvédelem után az azepin-nitrogéneket metilézve, az imid-karbonilcsoportokat redukálva, végül a ketál védőcsoportot eltávolítva juthatunk el a kitűzött célhoz (49. ábra).

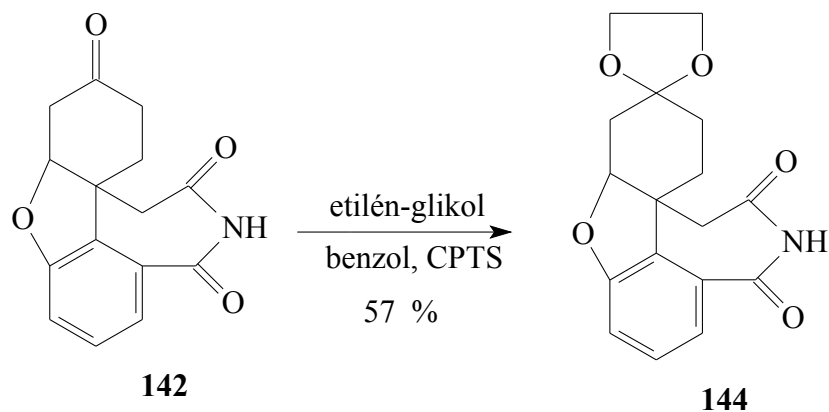


49. ábra

Első lépésben az előzetesen előállított tetraciklusból (**142**) indultunk ki, ezt a *c* gyűrű karbonil oxigénjén ketáloztam. A ketál-védőcsoport kialakításához a **142** vegyületet etilén-

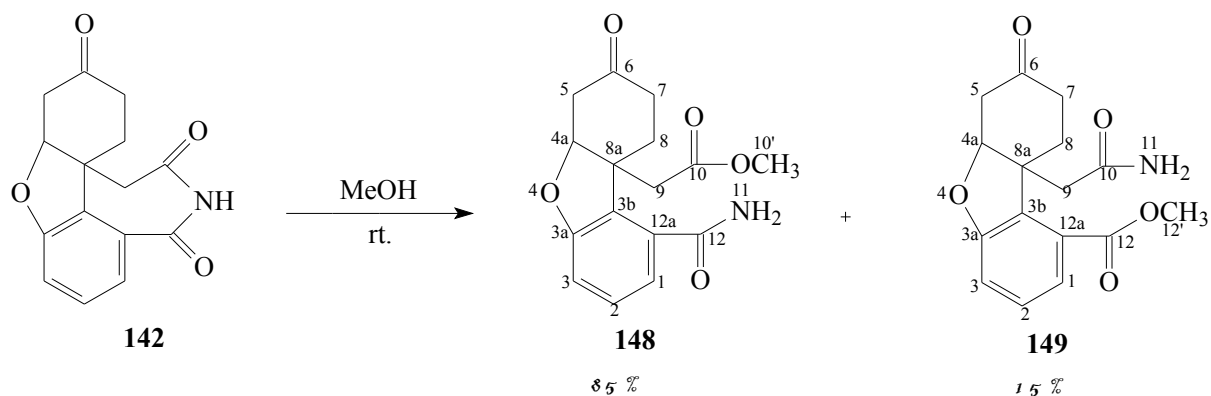
<sup>e</sup> Herke K., Hazai L., Dubrovay Zs., Háda V., Sánta Zs., Szántay Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay Cs.; Synthesis of demetoxi-licoraminone. *Heterocycles*, **2011**, 83, accepted for publication.

glikollal, benzolos közegben forraltuk, katalitikus mennyiségű CPTS (2,4,6-kollidin-*p*-toluolszulfonát) jelenlétében. A ketál-védőcsoport kialakítása az előzőleg leírtaknak megfelelően, gondos saveltávolítás után, rendben lezajlott 57 %-os kitermeléssel, és így megkaptuk a **144** ketálozott tetraciklust. (50. ábra).



50. ábra

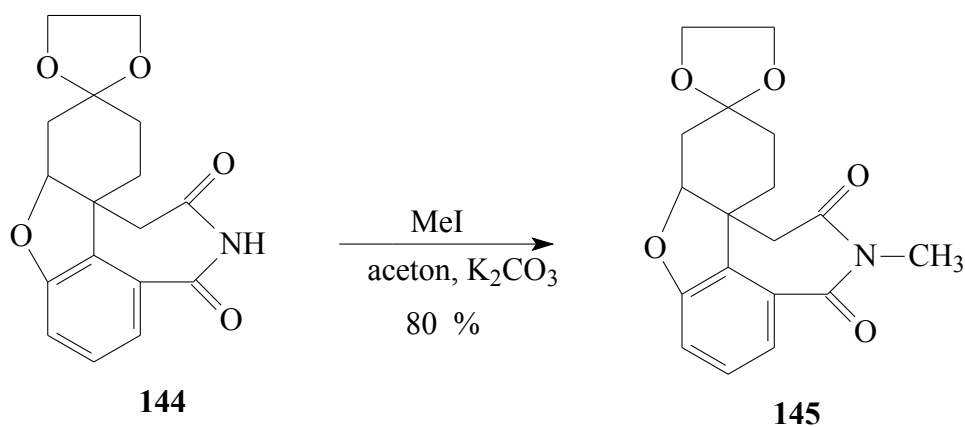
Ugyanakkor megfigyeltük, hogy  $\text{Al}_2\text{O}_3$  rétegen metanolos kezelésre a **142** tetraciklus metanolízissal a **148** és **149** gyűrűfelynyílt termékeket eredményezte 85-15% arányban. A két vegyületet nem sikerült szétválasztani (51. ábra).



51. ábra

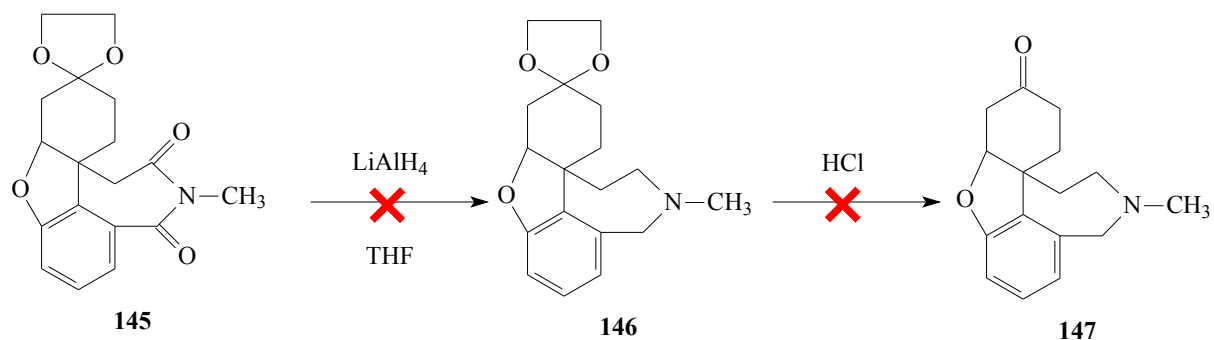
A **144** ketált a következő lépésben az azepin nitrogénen metileztük (**145**). A metilezést metil-joddal, kálium-karbonát jelenlétében, acetonos forralással hajtottunk végre, 80 %-os kitermeléssel (52. ábra).





52. ábra

Következő lépésben az imid-karbonilcsoportokat szeretnénk volna eltávolítani, lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-os redukcióban. Ez a reakció azonban többszöri próbálkozás alkalmával sem volt sikeres. Egységes terméket nem sikerült a reakcióelegyből kinyerni (53. ábra).

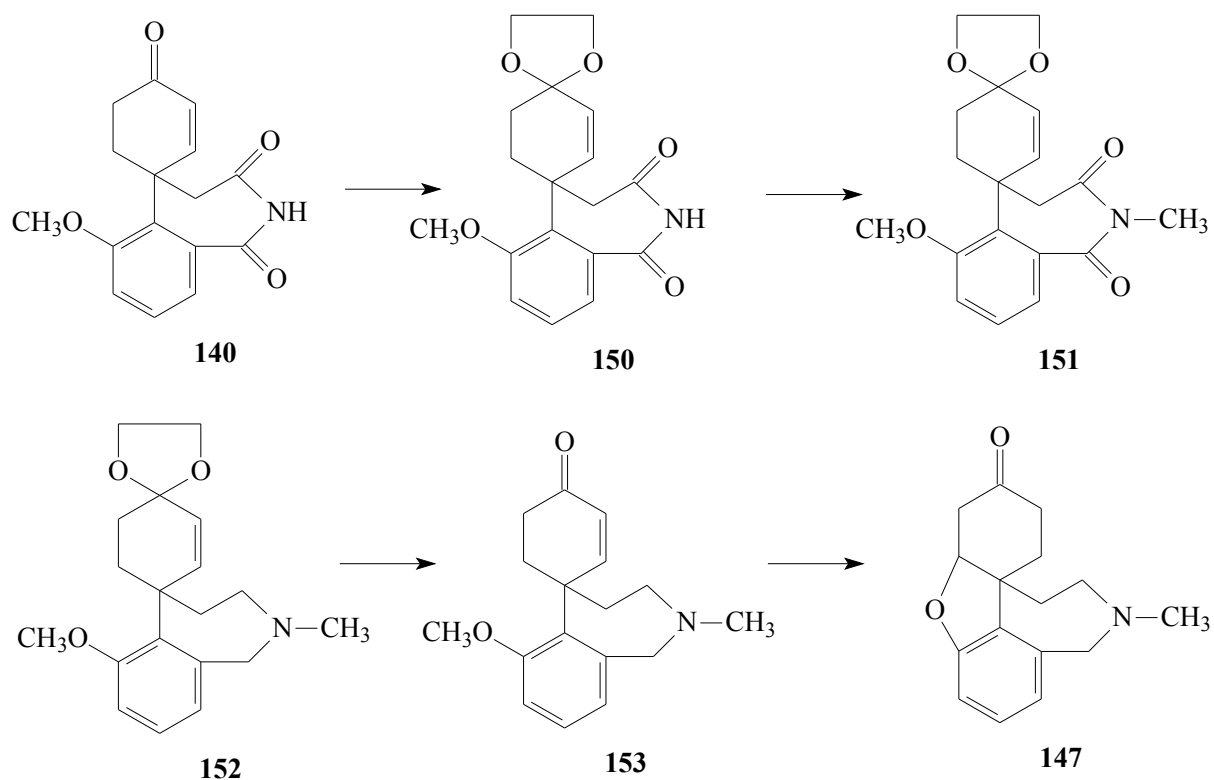


53. ábra

Így ezen az úton nem jutottunk el a **146** redukált intermedierhez és a kívánt **147** célvegyülethez.

#### 4.2.2. A spiro[benzo[*c*]azepin-ciklohexenon] triciklusból kiinduló szintézisút – „nyílt” út

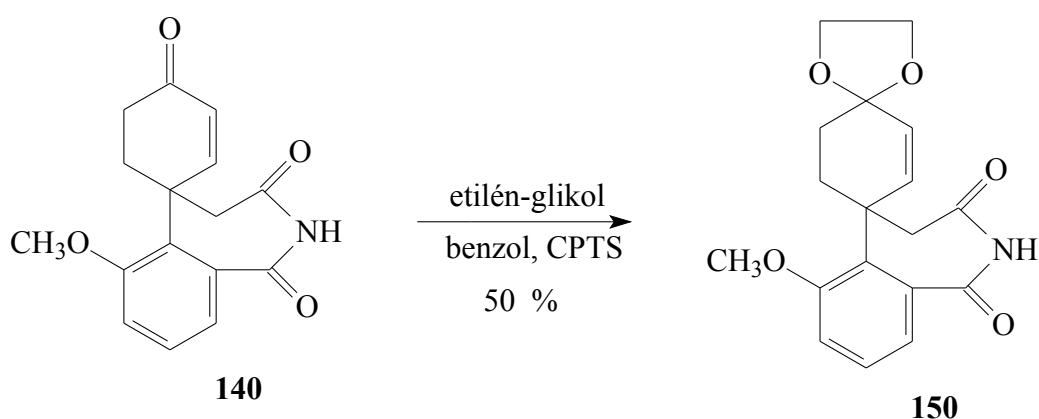
Ahogy előzőleg írtam, egy új szintézisutat képzelünk el a demetoxi-dihidronarvedin előállítására, amely nem a tetraciklusból indul ki, hanem a megfelelő triciklusból (**140**). Ebből analóg módon a *c* gyűrű karbonil oxigénjét ketálozással védve, az azepin nitrogéne metilezve, az imid-karbonilcsoportokat redukálva, végül a ketál védőcsoportot eltávolítva terveztük a várt terméket előállítani (54. ábra).



54. ábra

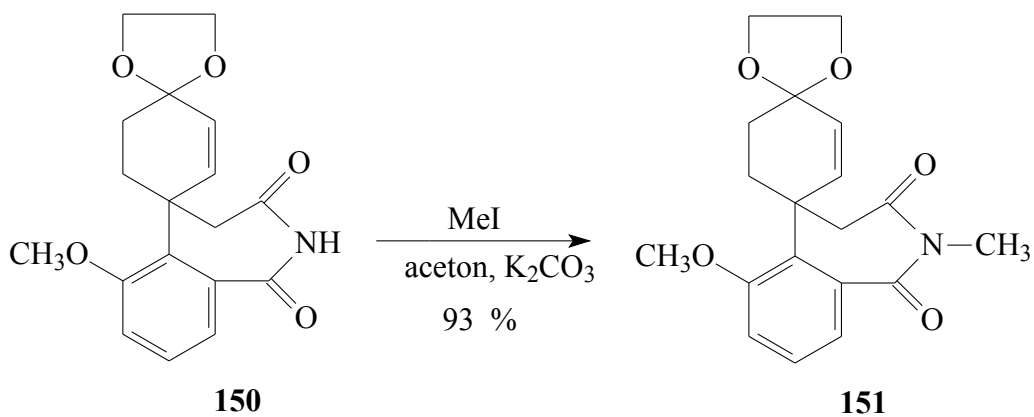
Első lépésben a triciklusból (**140**) indultunk ki, amit a ciklohexenon gyűrű karbonil oxigénjén ketáloztunk. A ketál-védőcsoport kialakításához ugyanolyan körülményeket használtunk, mint az előző ketálozás esetében (48. oldal), azaz a ketont (**140**) etilén-glikollal, benzolos közegben forraltuk, katalitikus mennyiségű CPTS jelenlétében.

A ketál védő-csoport kialakítása, átlag 50 %-os kitermeléssel ment végbe, és így megkaptuk a **150** ketálozott triciklust (55. ábra).



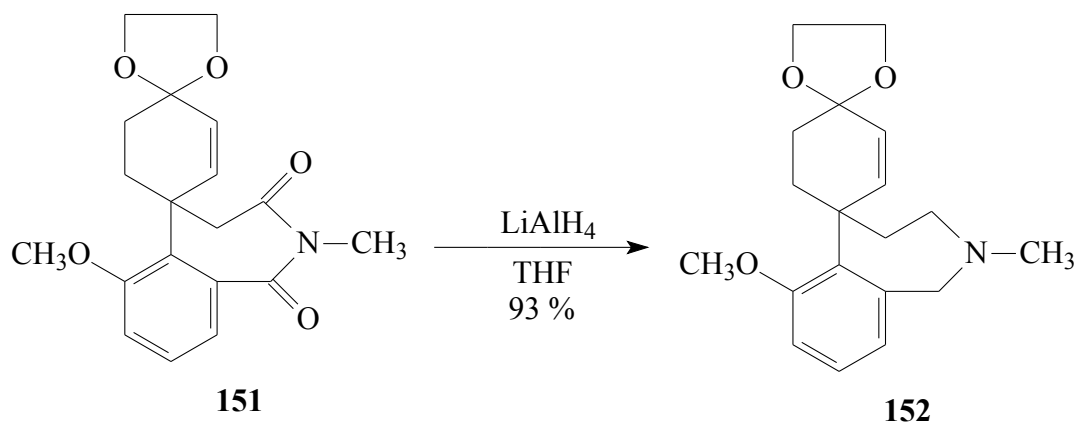
55. ábra

A **150** ketált a következő lépésben az azepin nitrogénen metileztük (**151**). A metilezést metil-jodiddal, kálium-karbonát jelenlétében, acetonos forralással hajtottunk végre, átlagosan 93 %-os kitermeléssel (56. ábra).



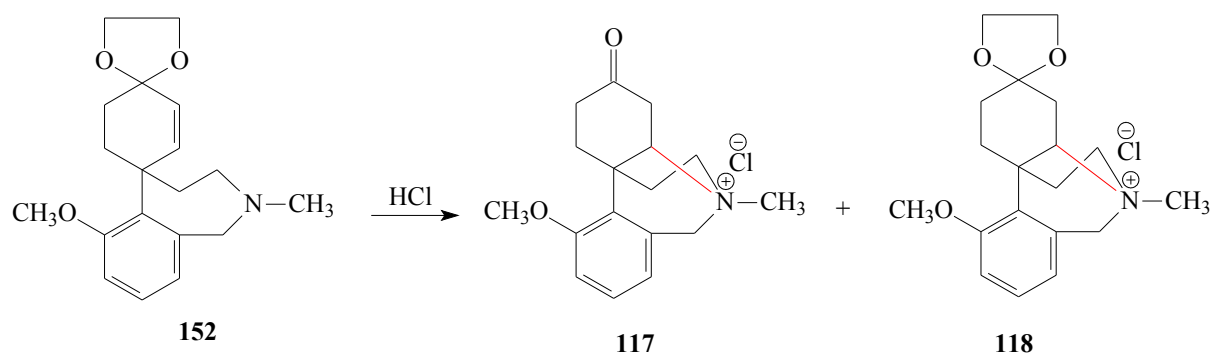
56. ábra

Az imid-karbonilcsoportokat lítium-[tetrahidrido-aluminát(III)]-os redukcióban távolítottuk el, és THF-es oldatban sikerült is a várt terméket (**152**) előállítani, 93 %-os kitermeléssel (57. ábra).



57. ábra

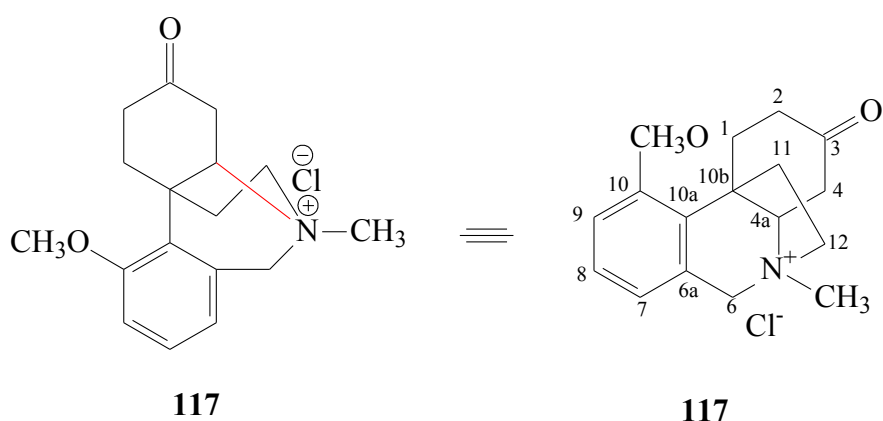
A terv szerint a ketál-védőcsoportot sósavas kezeléssel távolítottuk volna el. Azonban meglepetésünkre nem az általunk várt termék keletkezett, hanem egy áthidalt kvaterner só (58. ábra). A deketálozás részben megtörtént, azonban a tercier nitrogén kapcsolódott a ciklohexén gyűrű kettős kötés  $\beta$ -C-atomjára és így kvaterner só alakult ki (**117**, **118**).



58. ábra

Sajnos a **117** és **118** vegyületeket csak 18:82 arányú keverékben sikerült izolálni és szerkezetüket, mint krinin származékokat azonosítani.

A keletkezett krinin származékot ábrázolhatjuk másképp is, ez a szerkezet ismerősebb, az irodalomban (lsd. 3.4. fejezet) is főleg így található meg (*59. ábra*).



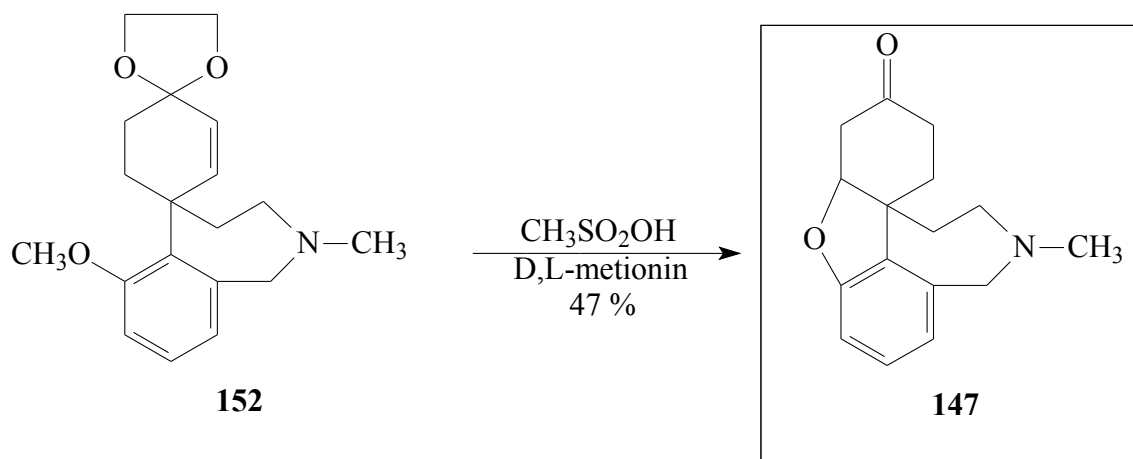
*59. ábra*

A következőkben megpróbáltuk a deketálozást teljessé tenni. Ezért a keveréket tömény sósavval egy órán keresztül 60 °C-on kevertettük, majd szárazra párooltuk. A termék szemmel láthatólag kátrányosodott, és értékelhető vegyületet nem sikerült izolálni.

Így további kísérleteket igényelt volna, hogy kiderítsük, hogyan lehet teljessé tenni a deketálozást, ezzel azonban idő hiányában már nem tudtam foglalkozni.

Ezért módosítani kellett az eredeti elképzelésünket. Egy új elgondolás alapján, a két utolsó lépést összevonva próbáltuk elvégezni. Mivel a negyedik gyűrű bezárása eleve savas közegben megy, és a deketálozás is savban játszódik le, ezért azt gondoltuk, hogy a két lépés egyszerre hajtható végre. Az elgondolásunkat sikerült is végrehajtani, felhasználva a tetraciklus előállításánál kidolgozott módszert megkaptuk a racém demetoxi-dihidronarvedint, vagy más néven a demetoxilikoraminont.

Így a **152**-as vegyületet metánszulfonsavban, D,L-metionin jelenlétében sikerült egy lépésben deketálozni és ciklizálni, így eljutottunk az általunk várt racém demetoxi-dihidronarvedinhez (**147**) 47 %-os kitermeléssel (*60. ábra*).

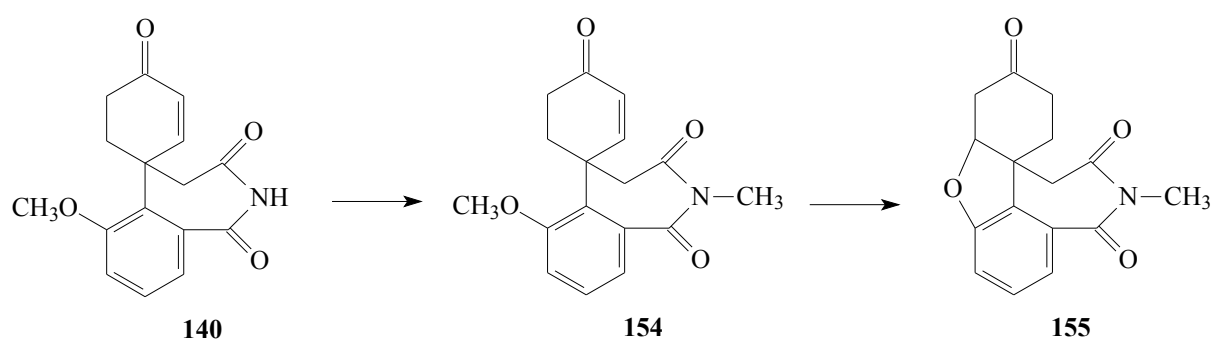


*60 ábra*

Összefoglalva elmondható, hogy sikerült az egy metoxicsoportot tartalmazó intermedier szintézis útjának végtermékét, a galantamin típusú Amaryllidaceae alkaloidra jellemző tertraciklust tartalmazó racém demetoxi-dihidronarvedint, vagy más néven demetoxilikoraminont előállítani.

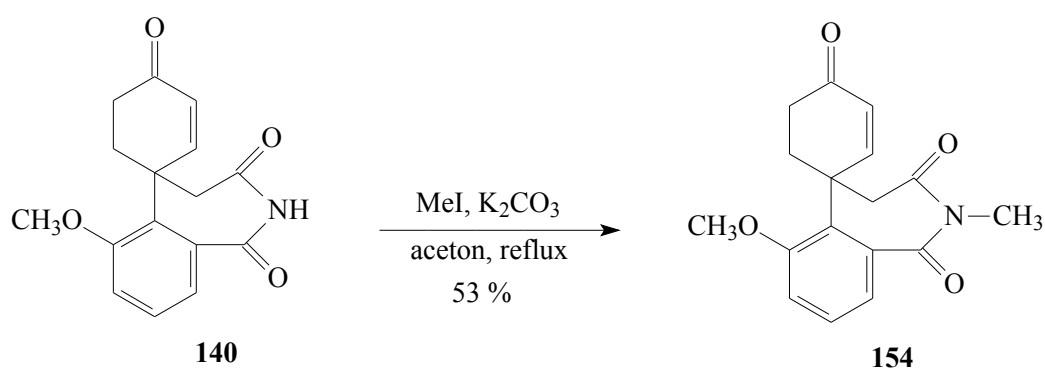
### 4.3. Gyűrű átrendeződés - ciklopenta[c]izokinolindion származékok<sup>f</sup>

További munkánk során azokat a reakciókat vizsgáltuk, amelynél a **140** triciklust kétál védőcsoport nélkül vittük a további reakciókba (61. ábra).



61. ábra

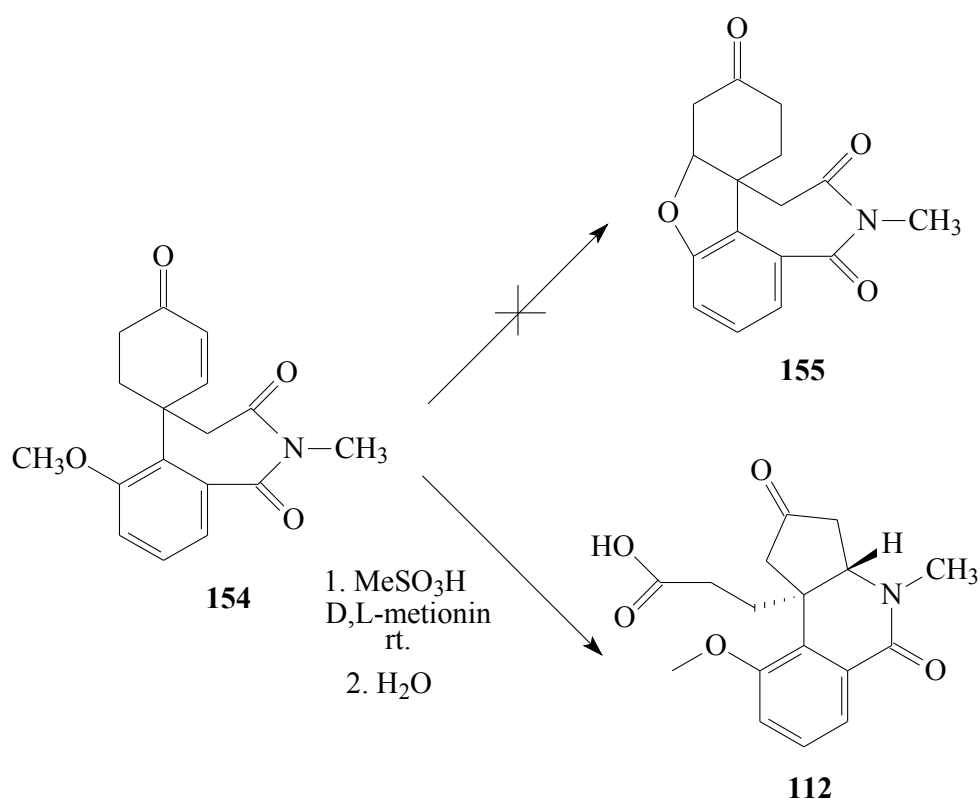
Ezért a triciklust (**140**) metil-joddal a nitrogénen metileztük, kálium-karbonát jelenlétében, acetonos reflux körülményei között, ahol sikerült a várt **154** vegyületet 53 %-os kitermeléssel kinyerni. A reakció egységes terméket ad, a molekula nem metileződik a nitrogénen kívül máshol (62. ábra). Így eljutottunk a **154** intermedierhez, melyet át kívántunk alakítani **155** tetraciklus származékká.



62. ábra

<sup>f</sup> Herke K., Hazai L., Sánta Zs., Dubrovay Zs., Háda V., Szántay Cs. Jr., Kalas Gy., Szántay Cs.; An unexpected rearrangement of the benzofurobenzazepine skeleton of galanthamine-type alkaloids. *Tetrahedron Letters*, **2010.**, *51*, 6932-6934

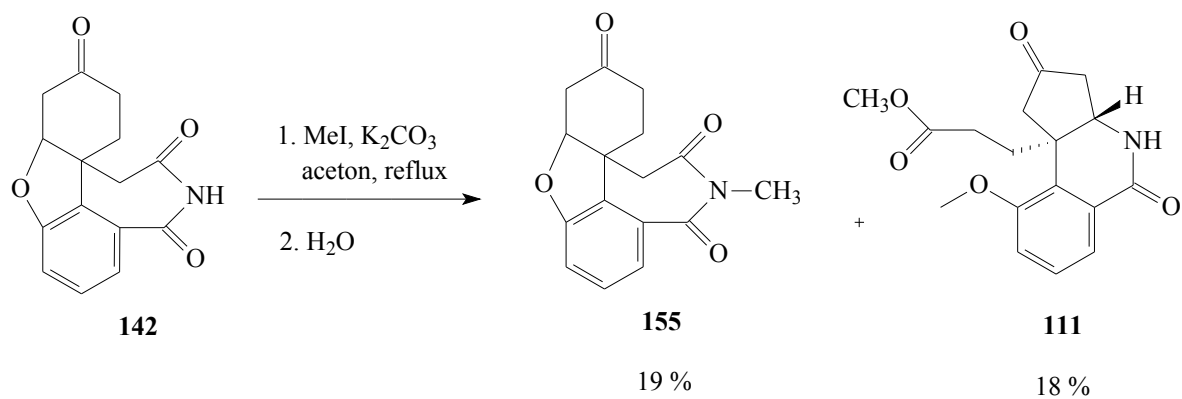
Ezután, az előzőleg már kialakított tetraciklus előállítás analógiáját felhasználva, ciklizálni próbáltuk a **154**-et, metánszulfonsavas oldatban, D,L-metionin jelenlétében. Meglepetésünkre azonban nem a várt *N*-metilezett tetraciklust (**155**) kaptuk, hanem egy anomális, gyűrű átrendeződéssel képződött triciklusos vegyületet (**112**) sikerült a reakció elegyből izolálni 34 %-kal. Ez a vegyület az irodalomban nem ismert, sőt a gyűrűszüküléssel járó reakció sem (63. ábra).



63. ábra

Ezután a két lépés sorrendjének felcserélésével próbáltuk az általunk várt *N*-metil-tetraciklushoz eljutni. Ekkor a tetraciklust (**142**) közvetlenül metileztük, az előzőleg leírt metilezési reakció körülményei között. Sikerült is előállítani az általunk várt terméket (**155**) 19 % termeléssel, azonban a reakció terméke nem volt egységes, és ebben az esetben is izoláltuk az előzőleg bemutatott anomális gyűrűrendszert (**111**) 18 %-kal (64. ábra).



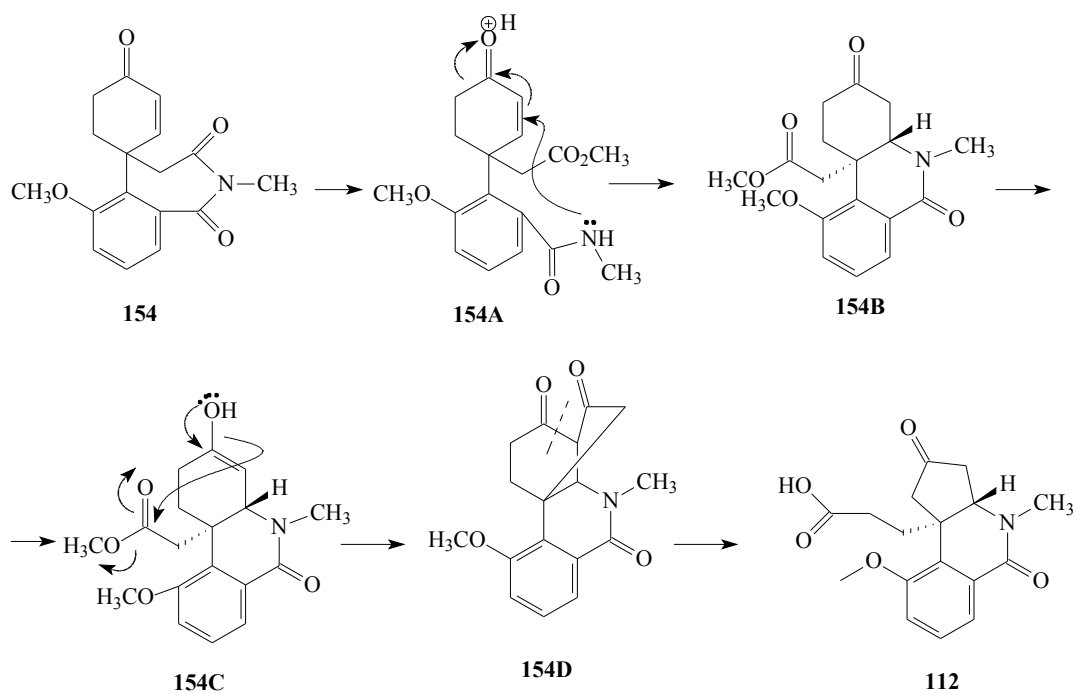


64. ábra

A savas illetve bázikus közegben végbement átrendeződésekre, melyek rokon szerkezetű átrendezett termékekhez vezettek, az alábbi mechanizmus-elképzeléseket vázolhatjuk fel.

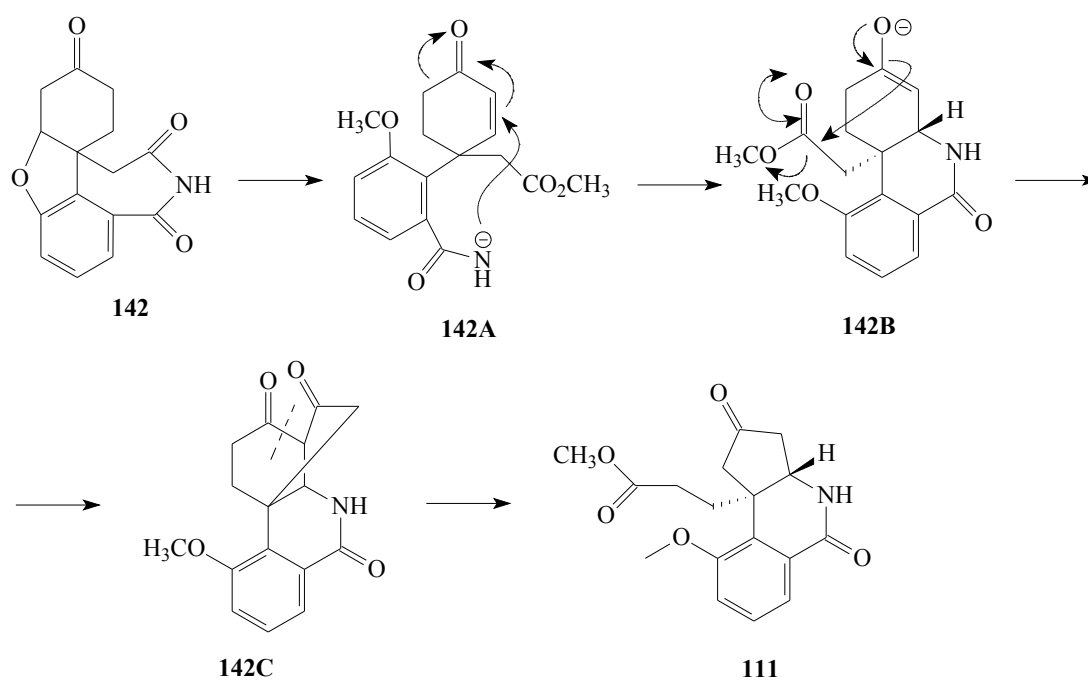
A mechanizmus lényeges lépése mindkét esetben az azepingyűrű felnyílása és az acilaminocsoportnak az enonra történő konjugált addíciója. Ezt a lépést az észtercsoport és a ciklohexanonnak a nitrogénhez közelebbi metilencsoportja között lejátszódó Claisen-kondenzáció követi. A ciklohexanon gyűrű *retro*-Claisen-kondenzációval felnyílik, és így keletkezik az oldallánc, valamint ez eredményezi a ciklopentanoizokinolin triciklust.

Savas közegben (65. ábra):



65. ábra

Bázikus közegben: A fent vázolt mechanizmus-elképzelést még megelőzi a tetraciklus éterkötésének hasadása, mely a metilezett fenolt eredményezi, miközben kialakul a ciklohexenon szerkezeti rész, kinyílik az azepindion-gyűrű és ezt követi a nitrogén konjugált addíciója, a Claisen-, majd *retro*-Claisen-kondenzáció, mely a végtermékhez vezet (66. ábra).



66. ábra

A reakciók során sikerült egy érdekes átrendeződést megfigyelni, mely eredményeképpen új ciklopentanoizokinolin származékhoz jutottunk. Ezen vegyületek alapváza ismert, azonban az irodalomban további származékokra alig található adatok. Így ezeknek a vegyületeknek a szintézise egy új kutatási projekt kezdetét jelentheti.

## 5. Kísérleti rész <sup>§</sup>

Az NMR és MS spektrumok a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Laboratóriumában készültek. Az olvadáspontokat nem korrigáltuk. Az infravörös színeképek Zeiss IR 75 és 80, valamint Bruker FT-IR ALPHA; a <sup>1</sup>H-NMR és <sup>13</sup>C-NMR spektrumok Varian INOVA 300, Varian VNMR5-500; az MS felvételek VG-Trio-2 és Finnigan MAT 95SQ [EI(70 eV) és FIB(Cs+, glicerol mátrix, 20 kV) ionizációs módszer] típusú készüléken készültek. A vegyületek MS spektrumai megfelelnek a várt szerkezetnek.

A vékonyréteg-kromatográfiához DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) lapokat használtunk, az előhívást UV fényel, illetve jóddal végeztük. A preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztásokhoz különböző rétegvastagságú (0,25; 0,5; 1 mm) 20x20 cm-es üveglapokat (Merck) használtunk. Az adszorbens Kieselgel 60 PF<sub>254+366</sub> (Merck) volt. Előhívás UV fényel történt. Oszlopkromatográfiás tisztítás során Kieselgel Si 60; 0,063-0,200 mm adszorbenst alkalmaztunk, és az eluáló oldószereket az előállítások leírásában feltüntettük.

Ahhoz, hogy a várt végtermékhez eljussunk célszerűnek látszott a méretnövelés, hiszen egy 17 lépéses lineáris szintézisútról van szó. Az oszlopkromatográfiás tisztításokat is igyekeztünk kiváltani desztillációval, illetve átkristályosítással. A méretnövelésekkel nemcsak a reakcióidőket tudtuk exponenciálisan lecsökkenteni, hanem a költségeket is. Az oszlopkromatográfia kiváltása minden szempontból lényeges anyagi megtakarítást jelentett úgy a Kieselgel, mint az oldószerek felhasználása terén.

Az 1,7-dimetoxinaftalin (**128**) [42; 43] és a 8-metoxi-2-tetralon (**129**) [43] ismertek az irodalomban. Az előbbi előállításának esetében nyolcszoros méretnövelést értünk el (25g → 200g bemérés), az utóbbi esetén pedig tízszeresre sikerült (5g → 50g bemérés). Mindkét esetben az oszlopkromatográfiás tisztítást kiváltottuk desztillációval.

---

<sup>§</sup> A kísérleti részben csak azoknak a vegyületeknek az előállítását ismertetem, amelyek nem kerültek be valamelyik közleménybe. A többi esetben hivatkozom arra, hogy az értekezésemben számozott vegyület a közleményben mely számhoz tartozik.

A továbbiakban a 8-metoxi-2-tetralonból (129) kiindulva előállított vegyületeket a mellékletben feltüntetett közleményben leírt vegyületszármazékok alapján sorolom fel.

### **3,3'-(8-Metoxi-2-oxo-3,4-dihidronaftalin-1,1(2H)-diil)dipropánnitril (130)**

**11** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**Méretnövelés:** Sikerült a labor előiratban leírt 4,00 g bemérési mennyiséget 61 g-ra növelni. Ez több mint tizenötszörös méretnövelést jelentett. Az oszlop kromatográfiás tisztítást kiváltottuk átkristályosítással.

### **3,3'-(2-Hidroxi-8-metoxi-3,4-dihidronaftalin-1,1(2H)-diil)dipropánnitril (131)**

**12** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**Méretnövelés:** Sikerült a labor előiratban leírt 3,21 g bemérési mennyiséget 66 g-ra növelni. Ez több, mint húszszoros méretnövelést jelentett.

### **3,3'-(8-Metoxinaftalin-1,1(4H)-diil)dipropánnitril (132)**

**13** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**Méretnövelés:** Sikerült a labor előiratban leírt 3,1 g bemérési mennyiséget 67 g-ra növelni. Ez több mint húszszoros méretnövelést jelentett. Az oszlop kromatográfiás tisztítást kiváltottuk átkristályosítással.

### **3,3'-(8-Metoxi-4-oxonaftalin-1,1(4H)-diil)dipropánnitril (133)**

**14** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**Méretnövelés:** Sikerült a labor előiratban leírt 2,6 g bemérési mennyiséget 64,4 g-ra növelni. Ez majdnem huszonötszörös méretnövelést jelentett. Az oszlop kromatográfiás tisztítást kiváltottuk átkristályosítással.

### **3,3'-(8-Metoxi-4-oxo-3,4-dihidronaftalin-1,1(2H)-diil)dipropánnitril (134)**

**15** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**Méretnövelés:** Nem történt számottevő méretnövelés. Az oszlop kromatográfiás tisztítást kiváltottuk átkristályosítással.

### **3,3'-(4-Hidroxiimino-8-metoxi-3,4-dihidronaftalin-1,1(2H)-diil)dipropánnitril (135)**

**16** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**Méretnövelés:** Sikerült a labor előiratban leírt 9,1 g bemérési mennyiséget 33,1 g-ra növelni. Ez háromszoros méretnövelést jelentett.

### **3,3'-(6-Metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[c]azepin-5,5-diil)dipropánnitril (136)**

**17** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**Méretnövelés:** Sikerült a labor előírásban leírt bemérési mennyiséget másfélszeresére növelni. A kitermelés százaléka kis mértékben növekedett. Az oszlop kromatográfiás tisztítást kiváltottuk átkristályosítással.

**Dimetil-[3,3'-(6-metoxi-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[c]azepin-5,5-diil)dipropanoát] (137)**

**18** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**Metil-{1,4'-dioxo-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrospiro[benzo[c]azepin-5,1'-ciklohexán]-3'-karboxilát} (138)**

**19** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**6-Metoxi-3,4-dihidrospiro[benzo[c]azepin-5,1'-ciklohexán]-1(2H),4'-dion (139)**

**20** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**6-Metoxi-spiro[benzo[c]azepin-5,1'-ciklohexán]-2'-én-1(2H),3(4H),4'-trion (140)**

**21** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**6-Etilszulfanil-5,6,7,8-tetrahidro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-10,12(9H,11H)-dion (141)**

**22** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**7,8-Dihidro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6,10,12(5H,9H,11H)-trion (142)**

**23** vegyület: Herke, K.; Hazai, L.; Hudák, M. Sz.; Ábrahám, J.; Sánta, Zs.; Háda, V.; Szántay, Cs. Jr.; Szántay, Cs.: Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids, *Arkivoc*, **2009**, xi, 235-246

**6-Metoxi-spiro[benzo[c]azepin-5,1'-ciklohexán]-2',5'-dién-1(2H),3(4H),4'-trion (143)**

200 mg (0,73 mmol) laktámot (**139**) 2,5 ml dimetil-szulfoxidban és 5,2 ml fluorbenzolban oldottuk és 1,65 g (5,9 mmol) frissen elkészített *o*-jodoxibenzoésavat adtunk hozzá. A reakcióelegyet 95°C-ra melegítettük, és argon alatt 72 órát kevertettük. A reakció leteltével az oldószereket lepároltuk, majd felvettük diklórmetánban, és 3x 10 ml vízzel mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk, szűrtük, majd szárazra pároltuk. Preparatív vékonyréteg kromatográfiás tisztítás (diklórmetán-metanol 20:1) után 44,5 mg terméket kaptunk, amely az NMR szerint 85%-os tisztaságú. (A vegyület számozását ld. 46. oldalon)

IR (KBr): 3178, 3086, 1710, 1672, 1652, 1610, 1363, 1265, 867, 769 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (800 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,00 (br, s, 2H, H<sub>2</sub>-4), 3,63 (s, 3H, H<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>O), 6,28 (m, 2H, H<sub>1</sub>-3', H<sub>1</sub>-5'), 7,05 (m, 2H, H<sub>1</sub>-2', H<sub>1</sub>-6'), 7,73 (dd, J= 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-7), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-8), 7,96 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-9), 11,22 (br, s, 1H, H<sub>1</sub>-2).

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) 43,9 (C-5), 47,5 (C-4), 56,5 (C-CH<sub>3</sub>O), 118,1 (C-7), 126,8 (C-9a), 127,1br (C-3', C-5'), 128,7 (C-5a), 129,4 (C-8), 132,7 (C-9a), 152,6br (C-2', C-6'), 157,8 (C-6), 166,9 (C-3), 169,6 (C-1), 184,9 (C-4'), ? 6', 5'

**4a,5,7,8-Tetrahidrospiro[[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6,2'-[1,3]dioxolán]-10(9H),12(11H)-dion (144)**

**11** vegyület: Herke, K., Hazai, L., Dubrovay Zs., Háda V., Sánta Zs., Szántay, Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay, Cs.; Synthesis of demethoxy-lycoraminone. *Heterocycles*, **2011**, *83*, 581-589.

**Gyűrűfelnyílt termékek (148) (149)**

100 mg **142** tetraciklust alumínium-oxid rétegű preparatív VRK-lapon, benzol-metanol 14:3 futtatószerrel kezelve a szárítás után 54 mg metanolízissel gyűrűfelnyílt termék 85%-15% (**148-149**) keveréke volt izolálható, melyeket nem sikerült elválasztanunk egymástól. (A vegyület számozását ld. 48. oldalon)

**148** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,66ax; 2,20eq (ddd, 2H, H<sub>2</sub>-7), 2,10ax; 2,61eq (td, 2H, H<sub>2</sub>-8), 2,60; 3,10 (m, 2H, H<sub>2</sub>-5), 3,15; 3,22 (ca, d, J<sub>gem</sub> = 12,5 Hz, 2H H<sub>2</sub>-9), 3,52 (s, 3H, H<sub>3</sub>-10'), 5,22 (t, 1H, H<sub>1</sub>-4a), 6,84 (dd, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-3), 7,00 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-1), 7,20 (dd, J = 7,7 Hz, J = 8,0 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-2), 7,45; 7,87 (s, 2H, H<sub>2</sub>-11)  
<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) 29,3 (C-8), 35,2 (C-7), 40,8 (C-9), 41,9 (C-5), 46,5 (C-8a), 51,2 (C-10'), 84,9 (C-4a), 110,8 (C-3), 120,4 (C-1), 128,3 (C-3b), 128,8 (C-2), 134,6 (c-12a), 159,5 (C-3a), 170,0 (C-12), 171,2 (C-10), 209,3 (C-6)

**149** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,59ax; 2,14eq (m, 2H, H<sub>2</sub>-7), 2,20ax; 2,53eq (m, 2H, H<sub>2</sub>-8), 2,6; 3,12 (m, 2H, H<sub>2</sub>-5), 2,81; 2,97 (ca, d, 2H, H<sub>2</sub>-9), 3,86 (s, 3H, H<sub>3</sub>-12'), 5,36 (t, 1H, H<sub>1</sub>-4a), 6,78; 7,30 (br, s, 2H, H<sub>2</sub>-11), 6,98 (dd, 1H, H<sub>1</sub>-3), 7,25 (dd, 1H, H<sub>1</sub>-2), 7,38 (dd, 1H, H<sub>1</sub>-1).  
<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) 29,3 (C-8), 35,3 (C-7), 41,2 (C-9), 41,4 (C-5), 47,2 (C-8a), 52,3 (C-12'), 85,3 (C-4a), 113,3 (C-3), 122,9 (C-1), 125,1 (C-12a), 128,8 (C-2), 132,0 (C-3b), 160,1 (C-3a), 166,4 (C-12), 171,3 (C-10), 209,5 (C-6).

**11-Metil-4a,5,7,8-tetrahidrospiro[[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6,2'-[1,3]dioxalán]-10(9H),12(11H)-dion (145)**

**12** vegyület: Herke, K., Hazai, L., Dubrovay Zs., Háda V., Sánta Zs., Szántay, Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay, Cs.; Synthesis of demethoxy-lycoraminone. *Heterocycles*, **2011**, *83*, 581-589



**6-Metoxi-dispiro[[2]benzazepin-5,1'-ciklohexán-4',2''-[1,3]dioxolán]-2'-én-1(2H),3(4H)-dion (150)**

14 vegyület: Herke, K., Hazai, L., Dubrovay Zs., Háda V., Sánta Zs., Szántay, Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay, Cs.; Synthesis of demethoxy-lycoraminone. *Heterocycles*, **2011**, 83, 581-589.

**2-Metil-6-metoxi-dispiro[[2]benzazepin-5,1'-ciklohexán-4',2''-[1,3]dioxolán]-2'-én-1(2H),3(4H)-dion (151)**

15 vegyület: Herke, K., Hazai, L., Dubrovay Zs., Háda V., Sánta Zs., Szántay, Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay, Cs.; Synthesis of demethoxy-lycoraminone. *Heterocycles*, **2011**, 83, 581-589.

**2-Metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidrodispiro[[2]benzazepin-5,1'-ciklohexán-4',2''-[1,3]dioxolán]-2'-én (152)**

16 vegyület: Herke, K., Hazai, L., Dubrovay Zs., Háda V., Sánta Zs., Szántay, Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay, Cs.; Synthesis of demethoxy-lycoraminone. *Heterocycles*, **2011**, 83, 581-589.

**11-Metil-7,8,9,10,11,12-hexahidro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6(5H)-on; racém demetoxilikoraminon (147)**

8 vegyület: Herke, K., Hazai, L., Dubrovay Zs., Háda V., Sánta Zs., Szántay, Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay, Cs.; Synthesis of demethoxy-lycoraminone. *Heterocycles*, **2011**, 83, 581-589.

**Krinin-származékok (117) (118)**

90 mg (0,20 mmol) ketálozott, metilezett, redukált triciklust (**151**) feloldottam 2 ml 1 N HCl-ban (2 mmol). DKM-nal kimostam az esetleges szennyezőket. A vizes fázist szárazra pároltam. A kapott só tömege 72 mg volt. A vegyületeket szétválasztani nem sikerült. Jelenlétüket a keverékben az NMR spektrumok igazolták. (A vegyület számozását ld. 53. oldalon)

**118** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,69; 1,79 (m, 2H, H<sub>2</sub>-2), 1,83; 3,15 (m, 2H, H<sub>2</sub>-1), 1,97; 2,63 (m, 2H, H<sub>2</sub>-11), 2,00β; 2,19α (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 3,21 (s, 3H, H<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, H<sub>3</sub>-

$\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,80 $\beta$ ; 3,91 $\alpha$  (m, 2H, H<sub>2</sub>-12), 3,91 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3'), 3,91 (m, 2H, H<sub>2</sub>-3''), 3,93 (m, 1H, H<sub>1</sub>-4a), 4,73 $\beta$ ; 5,06 $\alpha$  (d, 2H, H<sub>2</sub>-6), 6,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-7), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-9), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-8)

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) 26,1 (C-1), 29,4 (C-2), 31,2 (C-4), 33,8 (C-11), 45,7 (C-10b), 47,7 (C-N- $\text{CH}_3$ ), 55,7 (C- $\text{CH}_3\text{O}$ ), 62,8 (C-12), 63,9\* (C-3''), 64,0\* (C-3'), 68,8 (C-6), 73,5 (C-4a), 106,8 (C-3), 111,8 (C-9), 118,1 (C-7), 128,7 (C-8), 128,8 (C-6a), 129,7 (C-10a), 157,0 (C-10)

**117** <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2,06; 3,46 (m, 2H, H<sub>2</sub>-1), 2,25 $\beta$ ; 2,75 $\alpha$  (m, 2H, H<sub>2</sub>-4), 2,75; 3,10 (m, 2H, H<sub>2</sub>-11), 2,75; 3,10 (m, 2H, H<sub>2</sub>-2), 3,23 (s, 3H, H<sub>3</sub>- $\text{CH}_3$ ), 3,8 (s, 3H, H<sub>3</sub>- $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3,90 $\beta$ ; 4,28 $\alpha$  (m, 2H, H<sub>2</sub>-12), 4,28 (dd, 1H, H<sub>1</sub>-4a), 4,80 $\beta$ ; 5,01 $\alpha$  (d, 2H, H<sub>2</sub>-6), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-7), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-9), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>-8)

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) 26,1 (C-1), 33,8 (C-11), 35,9 (C-4), 38,4 (C-2), 46,1 (C-10b), 47,8 (C- $\text{CH}_3$ ), 55,7 (C- $\text{CH}_3\text{O}$ ), 62,4 (C-12), 68,4 (C-6), 74,2 (C-4a), 111,8 (C-9), 118,2 (C-7), 128,00 (C-8), 128,9 (C-6a), 129,1 (C-10a), 157,0 (C-10), 205,5 (C-3).

Az értekezés 4.3 pontjában ismertetett átrendeződés a melléklet harmadik közleményében található: Herke K., Hazai L., Sánta Zs., Dubrovay Zs., Háda V., Szántay Cs. Jr., Kalas Gy., Szántay Cs.; An unexpected rearrangement of the benzofurobenzazepine skeleton of galanthamine-type alkaloids. *Tetrahedron Letters*, **2010.**, *51*, 6932-6934.

Miután a közleménybe csak a végtermékek NMR adatai kerültek, a következőkben itt ismertetem a vegyületek előállítását.

## **2-Metil-6-metoxispiro[[2]benzazepin-5,1'-ciklohexán]-2'-én-1(2H),3(4H),4'-trion (154)**

A közleményben **5** vegyület. 200 mg (0,7 mmol) spiroketont (**140**) feloldottunk 8 ml absz. acetonban, és 0,63 ml (1441 mg, 10,125 mmol) metil-jodidot és 116 mg (0,84 mmol) vízmentes kálium-karbonátot adtunk hozzá, és a reakcióelegyet 10 órán keresztül forralva kevertettük. A csapadékot leszűrtük, mostuk acetonnal, és a szűrletet szárazra pároltuk. Az olajos maradékot 30 ml diklórmétánban feloldottuk, és a szerves fázist mostuk 30 ml vízzel. A vizes fázist még egyszer mostuk 20 ml diklórmétánnal. Az egyesített szerves fázist mostuk 30 ml vízzel, és aztán 30 ml telített sóoldattal. A szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd szűrés után szárazra pároltuk. A nyersteget vékonyréteg

kromatográfiásan tisztítottuk (Kieselgel, diklórmetán-metanol 20:1), és 112 mg (53,3%) terméket (**154**) izoláltunk. Op.:145°C

VRK (Kieselgel, diklórmetán-metanol 20:1)  $R_f=0.6$ .

IR (KBr) 2935, 1701, 1676, 1641, 1306, 1260, 1085, 1019, 812, 748  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (800 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,93; 1,96 (m, 1H,  $\text{H}_x\text{-6}'$ ), 2,38 (dddd,  $J_{\text{geminal}} = 17,0$  Hz,  $J_{5'x,6'y} = 4,4$  Hz,  $J_{5'x,6'x} = 2,6$  Hz,  $J_{5'x,3'x} = 1,0$  Hz, 1H,  $\text{H}_x\text{-5}'$ ), 2,64 (tdd,  $J_{\text{geminal}} = 14,0$  Hz,  $J_{6'y,5'x} = 4,4$  Hz,  $J_{6'y,4y} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_y\text{-6}'$ ), 2,69; 2,74 (m, 1H,  $\text{H}_y\text{-5}'$ ), 2,86 (d,  $J_{\text{geminal}} = 14,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_x\text{-4}$ ), 3,15 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,54 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 14,3$  Hz,  $J_{4y,6'y} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_y\text{-4}$ ), 3,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,83 (dd,  $J_{3',2'} = 10,1$  Hz  $J_{3',5'x} = 1,0$  Hz, 1H,  $\text{H-3}'$ ), 6,93 (dd,  $J_{2',3'} = 10,1$  Hz  $J_{2',6'x} = 2,4$  Hz, 1H,  $\text{H-2}'$ ), 7,37 (dd,  $J_{7,8} = 8,1$  Hz,  $J_{7,9} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H-7}$ ), 7,48 (t,  $J_{8,7} = J_{8,9} = 8,1$  Hz, 1H,  $\text{H-8}$ ), 7,92 (dd,  $J_{9,8} = 8,1$  Hz,  $J_{9,7} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H-9}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 29,4 (C-6'), 31,6 (C- $\text{NCH}_3$ ), 33,8 (C-5'), 40,3 (C-5), 44,7 (C-4). 56,2 (C- $\text{CH}_3\text{O}$ ), 117,5 (C-7), 123,7 (C-3'), 126,3 (C-9), 128,4 (C-8), 132,7 (C-9a), 134,4 (C-5a), 157,1 (C-6), 160,1 (C-2'), 169,8 (C-3), 169,9 (C-1), 196,9 (C-4').

MS:  $M+H$ :  $m/z$  300.12260, számított érték  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ : 300.12303 (delta: -1.4 ppm). MS-MS of  $m/z$  300:  $m/z$  282(63), 258(35) 243(53), 227(100), 201(7), 135(7).

### **3-(9-metoxi-4-metil-2,5-dioxo-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-9bH-ciklopenta[c]izokinolin-9b-il)propánsav (112)**

A közleményben **7** vegyület. 114 mg (0,38 mmol) *N*-metil származékot (**154**) feloldottunk 1 ml metánszulfonsavban, és 62 mg (0,41 mmol) D,L-metionint adtunk hozzá. A reakcióelegyet 10 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyet 10 ml vízre öntöttük, és 5x30 ml diklórmetánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, szűrés után az oldatot szárazra pároltuk, és 94 mg nyers terméket kaptunk, amit vékony réteg kromatográfiás módszerrel (Kieselgel, benzol-metanol 14:3) tisztítottuk, és így 41 mg (34 %) terméket (**112**) kaptunk. Op.: 150-152°C

VRK (Kieselgel, benzol-metanol 14:3),  $R_f=0.3$ .

IR (KBr): 3436, 2929, 1747, 1641, 1277, 1256, 820, 755  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (800 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,94 (ddd,  $J_{\text{geminal}} = 18,6$  Hz,  $J_{3\alpha,3a} = 10,6$  Hz,  $J_{3\alpha,1\alpha} = 2,2$  Hz, 1H,  $\text{H}_\alpha\text{-3}$ ), 1,94; 1,98 (m, 1H,  $\text{H}_x\text{-11}$ ), 2,00; 2,05 (m, 1H,  $\text{H}_x\text{-12}$ ), 2,13; 2,18 (m, 1H,  $\text{H}_y\text{-11}$ ), 2,22; 2,26 (m, 1H,  $\text{H}_y\text{-12}$ ), 2,60 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 18,5$  Hz,  $J_{1\beta,3\beta} = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta\text{-1}$ ), 2,86 (ddt,  $J_{\text{geminal}} = 18,6$  Hz,  $J_{3\beta,3a} = 8,1$  Hz,  $J_{3\beta,1\alpha} = 3\beta,1\beta = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta\text{-3}$ ), 3,57 (ddd,  $J_{\text{geminal}} = 18,5$  Hz,

$J_{1\alpha,3\alpha} = 2,2$  Hz,  $J_{1\alpha,3\beta} = 1,3$  Hz, 1H,  $H_{\alpha-1}$ ), 3,04 (s, 3H,  $H-N\text{CH}_3$ ), 3,84 (s, 3H,  $H-CH_3O$ ), 4,10 (dd,  $J_{3a,3\alpha} = 10,6$  Hz,  $J_{3a,3\beta} = 8,1$  Hz, 1H,  $H_{\beta-3a}$ ), 7,26 (dd,  $J_{8,7} = 8,3$  Hz,  $J_{8,6} = 1,2$  Hz, 1H, H-8), 7,40 (dd,  $J_{7,8} = 8,3$  Hz,  $J_{7,6} = 7,8$  Hz, 1H, H-7), 7,64 (dd,  $J_{6,7} = 7,8$  Hz,  $J_{6,8} = 1,2$  Hz, 1H, H-6), 12,0 (br, 1H, H-COOH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 29,8 (C-11), 33,8 (C-12), 33,9 ( $N\text{CH}_3$ ), 43,1 (C-3), 44,4 (C-9b), 49,5 (C-1), 55,7 ( $O\text{CH}_3$ ), 62,7 (C-3a), 115,9 (C-8), 120,3 (C-6), 126,6 (C-9a), 128,5 (C-7), 130,2 (C-5a), 157,3 (C-9), 161,6 (C-5), 174,0 (C-10), 212,6 (C-2) ppm.

MS:  $M+H$ :  $m/z$  318.13320, számított érték  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ : 318.13360 (delta: -1.2 ppm). MS-MS of  $m/z$  318:  $m/z$  300(100), 258(2).

### **11-Metil-7,8-dihidro-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6(5H),10(9H),12(11H)-trion (155)**

A közleményben **6** vegyület. 226 mg (0,833 mmol) tetraciklust (**142**) feloldottunk 12 ml absz. acetonban, és 0,75 ml (1715 mg, 12,08 mmol) metil-jodidot, és 138 mg (1 mmol) vízmentes kálium-karbonátot adtunk hozzá. A reakcióelegyet 10 órán keresztül forraltuk. Ezután újból ugyanolyan mennyiségű metil-jodidot és kálium-karbonátot adtunk hozzá, valamint 2 ml acetont. 10 órás forralás után újból megismételtük a reagensek hozzáadását. 34,5 óra forralás után a reakcióelegy nem tartalmazott kiindulási anyagot VRK szerint. A reakcióelegyet szárazra pároltuk, az olajos maradékot megosztottuk 50 ml víz és 50 ml diklórmetán közt. A vizes fázist 3x30 ml diklórmetánnal mostuk, az egyesített szerves fázist még 2x80 ml vízzel, és 80 ml telített sóoldattal mostuk. Magnézium-szulfátos szárítás után az oldószert lehajtottuk, a maradékot vékony réteg kromatográfiás módszerrel (Kieselgel, benzol-metanol 14:3) tisztítottuk, és két terméket (**155**) és (**111**) izoláltunk.

#### **155**

45 mg (19%), op.: 195°C

VRK (Kieselgel, benzol-metanol 14:3),  $R_f=0.7$ .

IR (KBr): 1716, 1694, 1650, 1600, 1414, 1291, 1110, 1059, 1045, 751  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (800 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1,79 (ddm,  $J_{\text{geminal}} = 18,2$  Hz,  $J_{7ax,8ax} = 14,1$  Hz, 1H,  $H_{ax-7}$ ), 2,05 (dt,  $J_{\text{geminal}} = 14,1$  Hz,  $J_{8eq,7ax} = 3,9$  Hz, 1H,  $H_{eq-8}$ ), 2,14 (td,  $J_{\text{geminal}} = 14,1$  Hz,  $J_{8ax,7eq} = 3,5$  Hz, 1H,  $H_{ax-8}$ ), 2,24 (dt,  $J_{\text{geminal}} = 18,2$  Hz,  $J_{7eq,8ax} = 3,5$  Hz, 1H,  $H_{eq-7}$ ), 2,72 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 17,3$  Hz,  $J_{5x,4a} = 3,5$  Hz, 1H,  $H_x-5$ ), 3,21 (d,  $J_{\text{geminal}} = 15,2$  Hz, 1H,  $H_x-9$ ), 3,24 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 17,3$  Hz,  $J_{5y,4a} = 2,5$  Hz, 1H,  $H_y-5$ ), 3,28 (s, 3H,  $N\text{CH}_3$ ), 3,41 (d,  $J_{\text{geminal}} = 15,2$  Hz, 1H,  $H_y-9$ ), 4,90 (dd,

$J_{4a,5x} = 3,5$  Hz  $J_{4a,5y} = 2,5$  Hz, 1H, H-4a), 7,10 (dd,  $J_{3,2} = 7,9$  Hz,  $J_{3,1} = 0,8$  Hz, 1H, H-3), 7,38 (t,  $J_{2,1} = J_{2,3} = 7,9$  Hz, 1H, H-2), 7,69 (dd,  $J_{1,2} = 7,9$  Hz,  $J_{1,3} = 0,8$  Hz, 1H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 28,4 (C-8), 31,6 (NCH<sub>3</sub>), 34,9 (C-7), 40,1 (C-5), 41,2 (C-8a), 47,7 (C-9), 86,5 (C-4a), 113,8 (C-3), 124,6 (C-1), 127,5 (C-12b), 129,4 (C-2), 134,3 (C-12a), 157,7 (C-3a), 165,1 (C-12), 171,1 (C-10), 208,1 (C-6).

MS:  $M+H$ :  $m/z$  286.10705, számított érték C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub>: 286.10738 (delta: -1.2 ppm). MS-MS of  $m/z$  286:  $m/z$  268(5), 258(7), 255(7), 244(100), 229(91), 213(27).

### **Metil-[3-(9-metoxi-2,5-dioxo-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-9bH-ciklopenta[c]izokinolin-9b-il)propanoát] (111)**

A közleményben **8** vegyület.

47 mg (18%), op.: 158-160°C.

VRK (Kieselgel, benzol-metanol 14:3),  $R_f = 0.5$ .

IR (KBr): 3409, 1745, 1733, 1671, 1261, 1053, 758 cm<sup>-1</sup>.

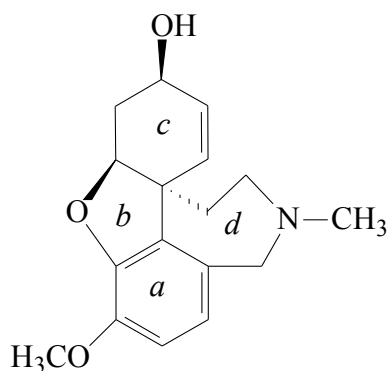
$^1\text{H}$  NMR (500, 800 MHz, DMSO- $d_6$ ): 2,01; 2,10 (m, 3H, H<sub>x</sub>-11, H<sub>x</sub>-12, H<sub>α</sub>-3), 2,26; 2,30 (m, 1H, H<sub>y</sub>-12), 2,5; 2,39 (m, 1H, H<sub>y</sub>-11), 2,58 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 18,5$  Hz,  $J_{1\beta,3\beta} = 1,2$  Hz, 1H, H<sub>β</sub>-1), 2,62 (ddt,  $J_{\text{geminal}} = 18,5$  Hz,  $J_{3\beta,3a} = 8,0$  Hz,  $J_{3\beta,1\beta} = 1,2$  Hz, 1H, H<sub>β</sub>-3), 3,46 (dd,  $J_{\text{geminal}} = 18,5$  Hz,  $J_{1\alpha,3\alpha} = 2,0$  Hz, 1H, H<sub>α</sub>-1), 3,51 (s, 3H, H-10-OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, H-9-OCH<sub>3</sub>), 4,02 (ddd,  $J_{3a,3\alpha} = 10,2$  Hz,  $J_{3a,3\beta} = 8,0$  Hz,  $J_{3a,4} = 4,9$  Hz, 1H, H<sub>β</sub>-3a), 7,25 (dd,  $J_{8,7} = 8,3$  Hz,  $J_{8,6} = 1,2$  Hz, 1H, H-8), 7,39 (dd,  $J_{7,8} = 8,3$  Hz,  $J_{7,6} = 7,7$  Hz, 1H H-7), 7,61 (dd,  $J_{6,7} = 7,7$  Hz,  $J_{6,8} = 1,2$  Hz, 1H, H-6), 8,28 (d,  $J_{4,3a} = 4,9$  Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 29,7 (C-11), 33,3 (C-12), 44,1 (C-9b), 45,4 (C-3), 49,2 (C-1), 51,3 (C-10-OCH<sub>3</sub>), 55,0 (C-3a), 55,7 (C-9-OCH<sub>3</sub>), 116,1 (C-8), 120,1 (C-6), 127,3 (C-9a), 128,4 (C-7), 130,2 (C-5a), 157,5 (C-9), 162,9 (C-5), 172,9 (C-10), 213,2 (C-2).

MS:  $M+H$ :  $m/z$  318.13320, számított érték C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>: 318.13360 (delta: -1.3 ppm). MS-MS of  $m/z$  318:  $m/z$  286(100), 244(4).

## 6. Összefoglalás

1. Az *Alzheimer*-kór gyógyításában alkalmazott terápia fontos képviselője a galantamin **(1)** (67. ábra), amelynek szintézisét eddig elsősorban biomimetikus fenolos oxidatív kapcsolás alkalmazásával oldották meg.



(-)-1

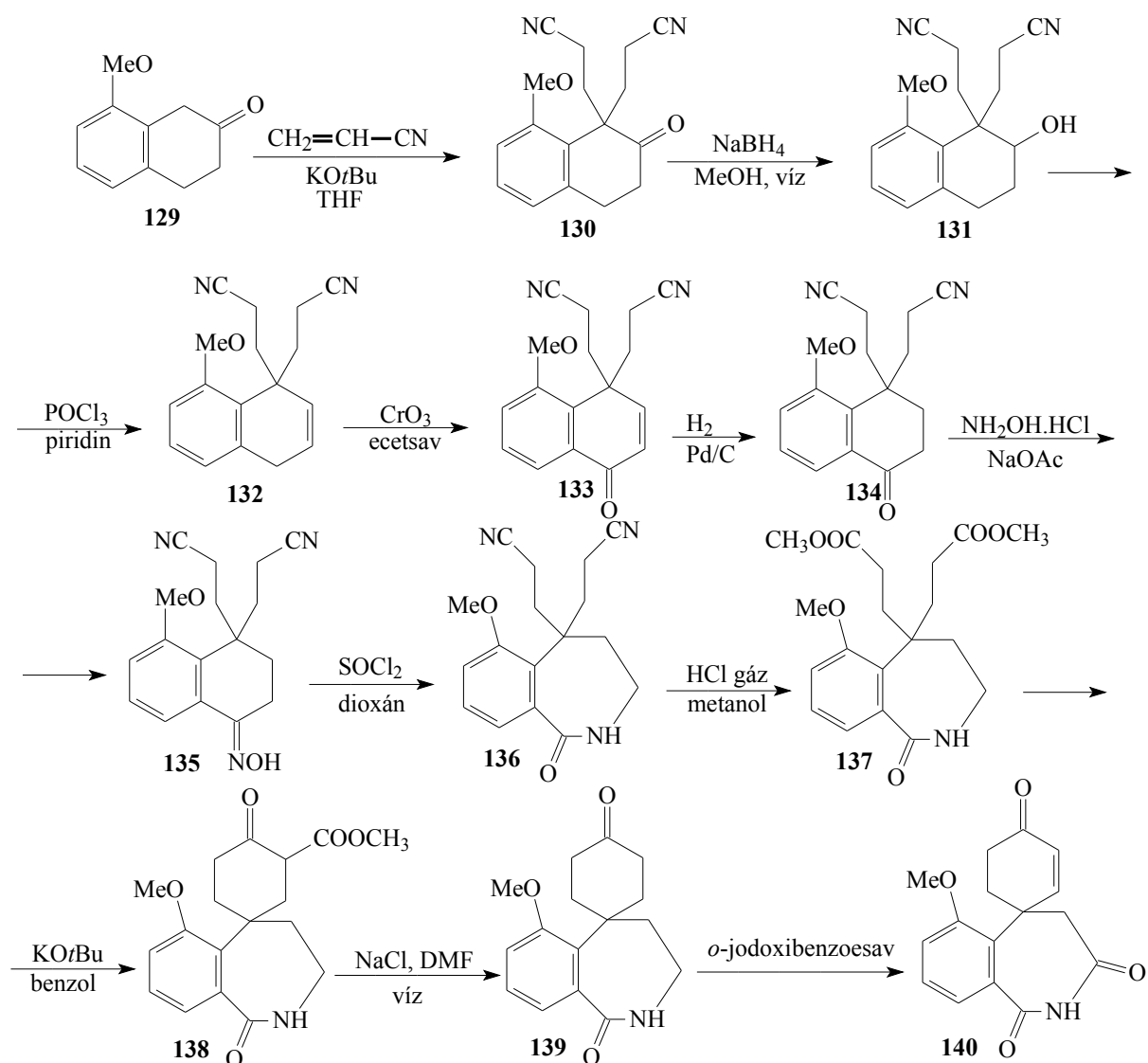
67. ábra

Kutatócsoportunk korábban új, egyszerű reakciókból álló szintézismódszert dolgozott ki, amely lehetővé teszi nemcsak a galantaminnak, hanem más származékainak is az előállítását. A szintézismódszert először metoxicsoporttal nem szubsztituált modellvegyületeken vizsgálták. Céljuk volt, a spiro-helyettesített benzo[*c*]azepin kulcsintermedier előállítása, amely már tartalmazza az *acd* gyűrűrendszert, és metoxi-szubsztituált származéka a kívánt tetraciklushoz vezethet.

Doktori munkám első célkitűzése az említett tetraciklus előállítása volt. Ehhez a szubsztituátlan intermedierrel kidolgozott szintézisút analógiáját alkalmaztam.

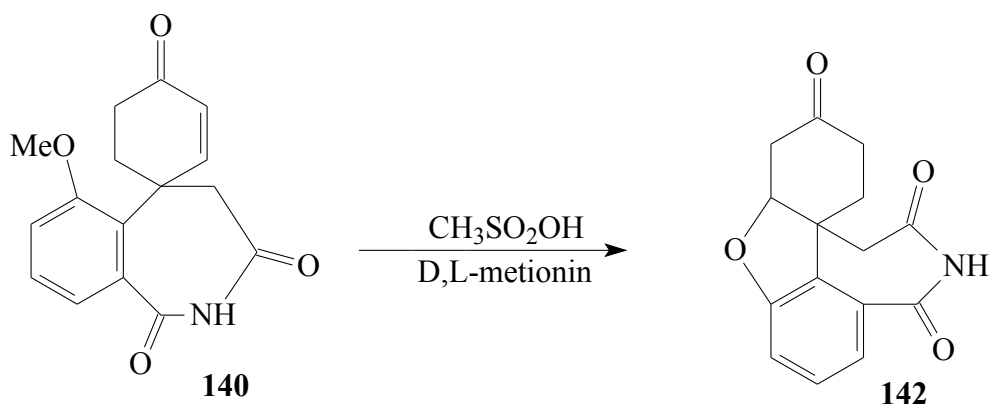
A tetralon **(129)** ciánitilezésével nyert keton **(130)** redukciója, majd a **131** dehidratálása a **132** telítetlen vegyülethez vezetett. Ennek allil-helyzetű oxidációjával kapott ketont **(133)** katalitikusan hidrogéneztek, és a telített ketonból **(134)** készített oxim **(135)** *Beckmann*-átrendeződése a kívánt benzo[*c*]azepinon származékot **(136)** eredményezte. A dinitril **(136)** *Pinner*-reakciójában kapott diésztert **(137)** ezután *Dieckmann*-kondenzációval a **(138)** ketoészterre alakítottuk, amelynek demetoxikarbonilezése vezetett a várt triciklushoz **(139)**, amely tartalmazta az *acd* gyűrűrendszert. Az így előállított triciklus **(139)** *c* ciklohexán gyűrűjébe egy kettős kötést alakítottunk ki **(140)**, melynek a meglévő metoxicsoportja, és az

előző lépésben kialakított kettős kötése révén már alkalmasnak mutatkozott a negyedik gyűrű ciklizációjára, a tetraciklus bezárására (68.ábra).



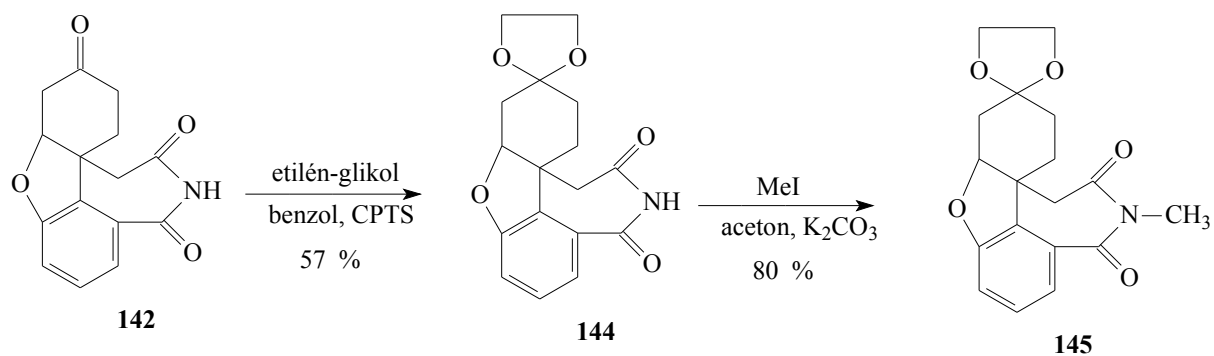
68. ábra

A negyedik gyűrű bezárását D,L-metionin jelenlétében, metánszulfonsavas közegben végeztük el. A tetraciklus (142) kialakításával bizonyítást nyert a szintézis-stratégia helyessége (69. ábra), (ld. 2. ábra 6. oldal).



69. ábra

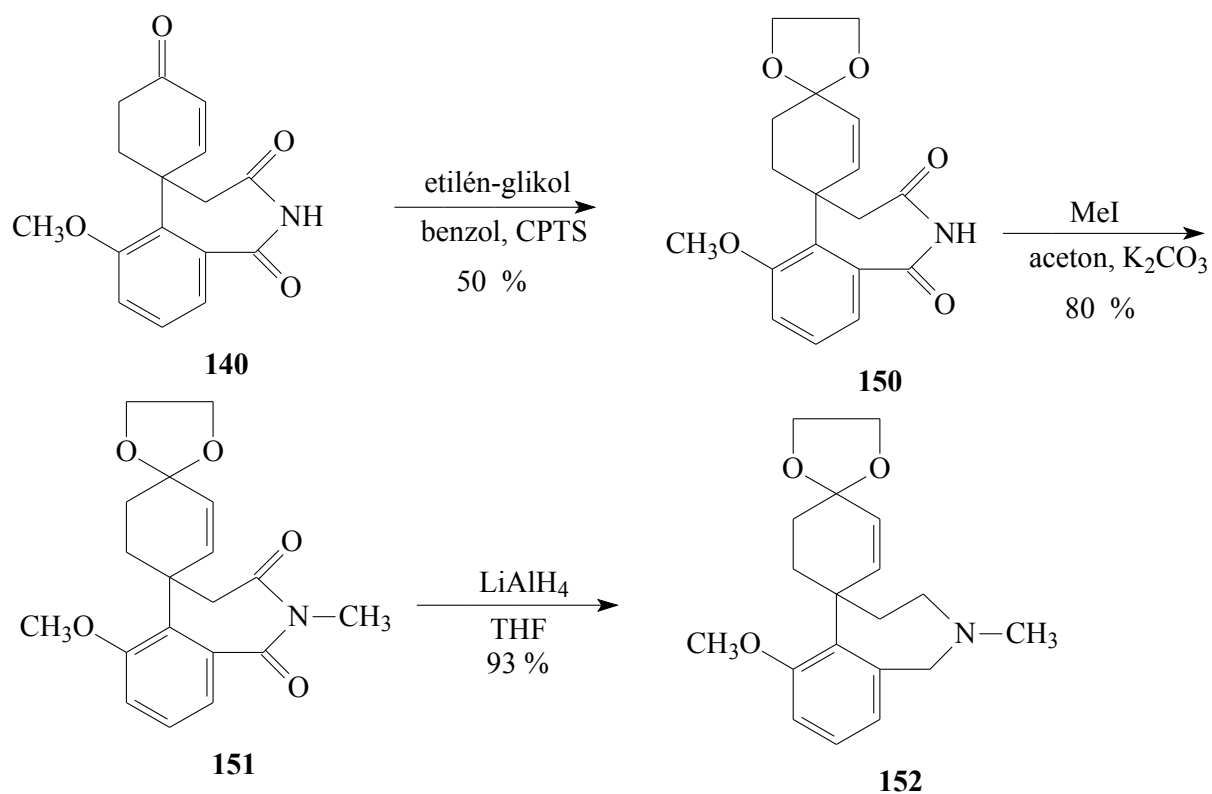
2. Doktori feladatom második célkitűzése a demetoxi-dihidronarvedin előállítása volt. A vegyületet kétféle úton próbáltuk előállítani. Egyik esetben a tetraciklust (**142**) ketál védőcsoporttal védtük (**144**), majd az azepin nitrogénen metileztük (**145**). A metilezett ketál lítium-alumínium-hidrides reakciója azonban sikertelen volt (70. ábra).



70. ábra

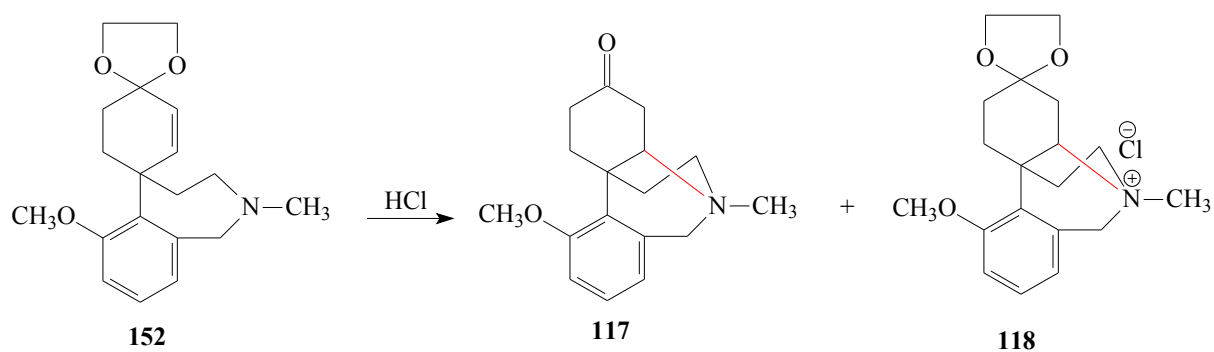
A másik úton a triciklusból (**140**) indultunk ki, ezt a *c* gyűrű karbonil oxigénjén ketálozással (**150**) védtük, az azepin nitrogénen metileztük (**151**), az imid-karbonilcsoportokat redukáltuk (**152**) (71. ábra).





71. ábra

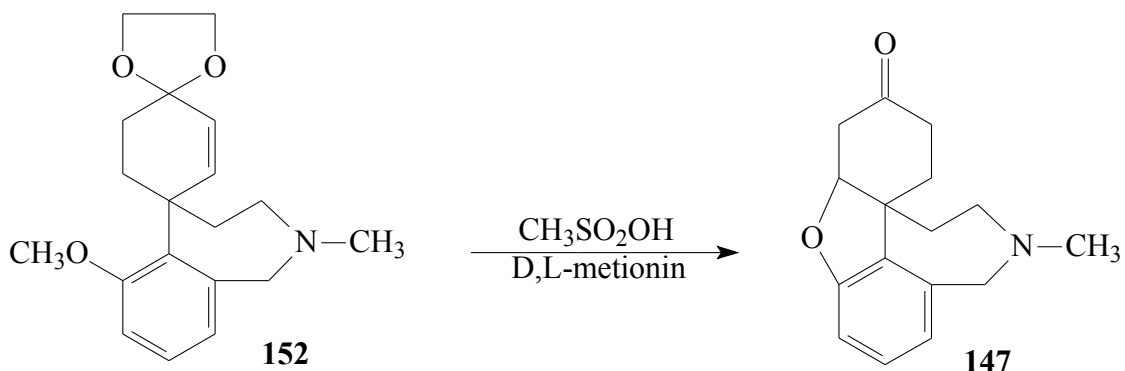
A ketál védő-csoport (**152**) eltávolítása közben érdekes, új krinin származékokat (**117**, **118**) sikerült kimutatni, melyeket nem sikerült elválasztani egymástól (72. ábra). A krininszármazék deketálozása viszont az anyag elbomlása miatt nem sikerült.



72. ábra

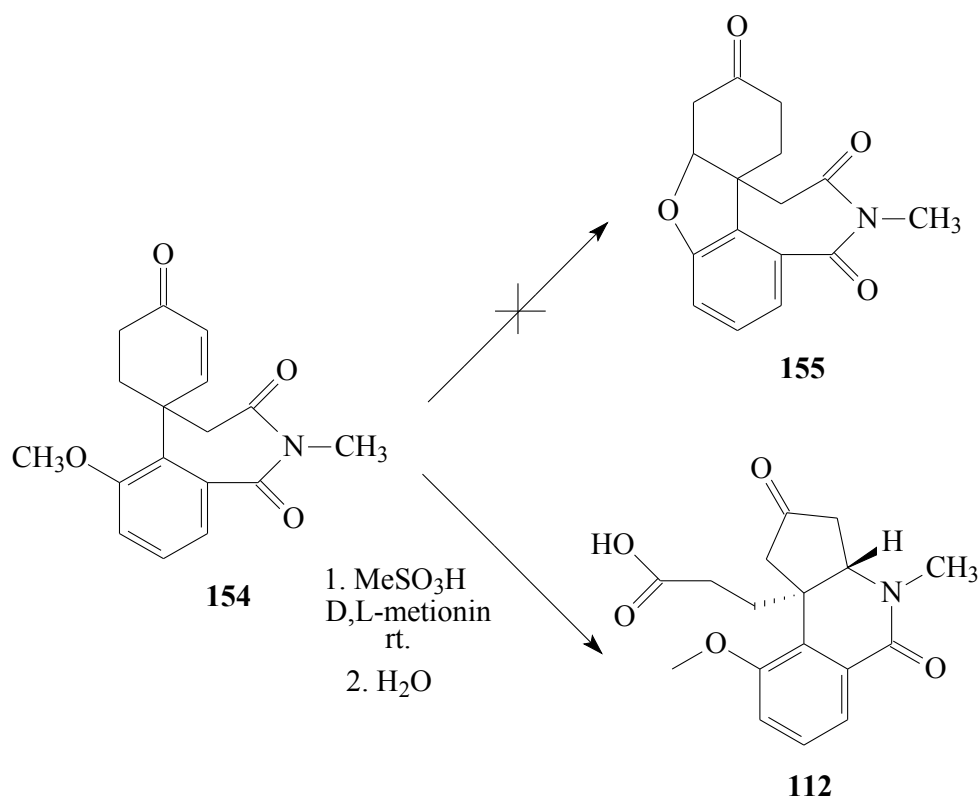
Mivel a sósavas deketálozás közben nem a várt terméket kaptuk, módosítani kellett a reakciókörülményeket, így a deketálozást és a negyedik gyűrűbezárását egy lépésben hajtottuk végre. Így a **152** ketálból kaptuk meg végül a szintézisút végtermékét, a demetoxi-

dihidronarvedint (**147**), így egyben eljutottam doktori feladatom egyik célvegyületéhez (73. ábra).



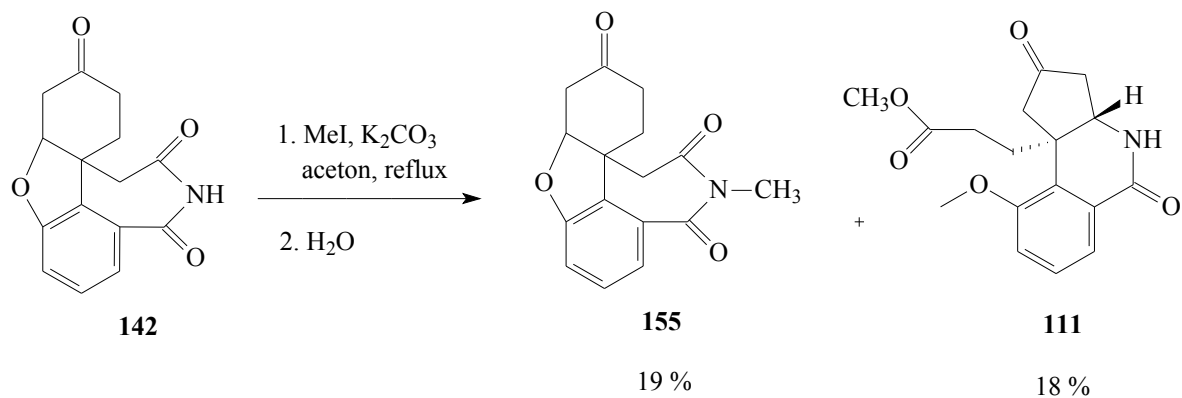
73. ábra

3. További munkánk során vizsgáltuk, a **140** tricikluson ketál védőcsoport nélkül végrehajtott reakciókat. Ekkor a triciklust (**140**) a nitrogénen metileztük, így sikerült a várt **154** vegyületet egységes termékként kinyerni. A ciklizáció körülményei között meglepetésünkre azonban nem a várt *N*-metilezett tetraciklust (**155**) kaptuk, hanem egy anomális, gyűrű átrendeződéssel képződött triciklusos vegyület (**112**) sikerült a reakció elegyből izolálni. Ez a vegyület az irodalomban nem ismert, sőt a gyűrűszüküléssel járó reakció sem (74. ábra).



74. ábra

Ezután a két lépés sorrendjének felcserélésével próbáltuk az általunk várt *N*-metil-tetraciklushoz eljutni. Ekkor a tetraciklust (**142**) közvetlenül metileztük, az előzőleg leírt metilezési reakció körülményei között. Sikerült is előállítani az általunk várt terméket (**155**), azonban a reakció terméke nem volt egységes, és ebben az esetben is izoláltuk az előzőleg bemutatott anomális gyűrűrendszert (**111**) (75. ábra).



75. ábra

A ciklopentanoizokinolin származékok keletkezésének magyarázataként egy plauzibilis reakciómechanizmust írtunk fel (ld. melléklet, 3. közlemény).

## 7. Irodalomjegyzék

- [1] Pharmindex Kompendium 1995/96, Medimedia Információs Kft.
- [2] Maelicke, A.; Samochocki, M.; Jostock, R.; Fehrenbacher, A.; Ludwig, J.; Albuquerque, E. X.; Zerlin, M.: *Biol. Psychiatry*, **2001**, *49*, 279-288
- [3] Node, M.; Kajimoto, T.; Ozeki, M.: *Heterocycles*, **2010**, *81*, 1061-1092
- [4] Gorka, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs., Jr.; Háda, V.; Szabó, L.; Szántay, Cs.: *Heterocycles*, **2005**, *65*, (6), 1359-1371
- [5] Marco-Contelles, J.; Carreiras, M.; Rodríguez, C.; Villaroya, M.; Garcia, A. G.: *Chem Rev.*, **2006**, *106* (1), 116-133.
- [6] Herke, K.; Gorka-Kereskényi, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs.: *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2010**, *116* (2), 72-76
- [7] Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.; Koga K.: *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26* (12), 3765-3771
- [8] Barton, D. H. R.; Kirby, G. W.: *J. Chem. Soc.*, **1962**, 806-817
- [9] Kametani, T.; Shishido, K.; Hayashi, E.; Seino, C.; Kohno, T.; Shibuya, S.; Fukumoto, K.: *J. Org. Chem.*, **1971**, *36* (89), 1295-1297
- [10] Kametani, T.; Yamaki, K.; Terui, T.: *J. Het. Chem.*, **1973**, *16*, 35-37
- [11] Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.; Koga, K.: *Heterocycles*, **1977**, *8*, 277-282
- [12] Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.; Koga K.: *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26* (12), 3765-3771
- [13] Szewczyk, J.; Lewin, A. H.; Carroll, F. I.: *J. Het. Chem.*, **1988**, *25* (6), 1809-1811
- [14] Szewczyk, J.; Wilson, J. W.; Lewin, A. H.; Carroll, F. I.: *J. Het. Chem.*, **1995**, *32* (1), 195-199
- [15] Vlahov, R.; Krikorian, D.; Spassov, G.; Chinova, M.; Vlahov, I.; Parushev, S.; Snatzke, G.; Ernst, L.; Kieslich, K.; Abraham, W.-R.; Sheldrick, W. S.: *Tetrahedron*, **1989**, *45* (11), 3329-3345
- [16] Czollner, L.; Frantsits, W.; Küenburg, B.; Hedenig, U.; Fröhlich, J.; Jordis, U.: *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39* (15), 2087-2088
- [17] Küenburg, B.; Czollner, L.; Fröhlich, J.; and Jordis, U.: *Organic Process Research & Development*, **1999**, *3*, 425-431
- [18] Kita, Y.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Nakajima, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Takada, T.: *J. Org. Chem.*, **1998**, *63* (19), 6625-6633

- [19] Krikorian, D.; Tarpanov, V.; Parushev, S.; Mechkarova, P.: *Synthetic Communications*, **2000**, *30* (16), 2833-2846
- [20] Node, M.; Kodama, S.; Hamashima, Y.; Baba, T.; Hamamichi, N.; Nishide, K.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40* (16), 3060-3062
- [21] Node, M.; Kodama, S.; Hamashima, Y.; Katoh, T.; Nishide, K.; Kajimoto, T.: *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, *54* (12), 1662-1679
- [22] Kodama, S.; Hamashima, Y.; Nishide, K.; Node, M.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43* (20), 2659-2661
- [23] Trost, B. M.; Toste, F. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122* (45), 11262-11263
- [24] Trost, B. M.; Tang, W.: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41* (15), 2795-2797
- [25] Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127* (42), 14785-14803
- [26] Pilger, C.; Westermann, B.; Florke, U.; Fels, G.: *Synlett.*, **2000**, *8*, 1163-1165
- [27] Parsons, P. J.; Charles, M. D.; Harvey, D. M.; Sumoreeah, L. R.; Shell, A. Spoons, G.; Gill, A. L.; Smith, S.: *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 2209-2211
- [28] Guillou, C.; Beunard, J.-L.; Gras, E.; Thal, C.: *Angew. Chem.*, **2001**, *113* (24), 4881-4882
- [29] Satcharoen, V.; McLean, N. J.; Kemp, S. C.; Camp, N. P.; Brown, R. C. D.: *Org. Lett.*, **2007**, *9* (10), 1867-1869
- [30] Kametani, T.; Yamaki, K.; Terui, T.; Shibuya, S.; Fukumoto, K.: *J. Chem. Soc. Perkin I.*, **1972**, *12*, 1513-1516
- [31] Holton, R. A.; Sibi, M. P.; Murphy, W. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110* (1), 314-316
- [32] Sanchez, I. H.; Soria, J. J.; Lopez, F. J.; Larraza, M. I.; Flores, H. J.: *J. Org. Chem.*, **1984**, *49* (1), 157-163
- [33] Czollner, L.; Treu, M.; Froehlich, J.; Kueenburg, B.; Jordis, U.: *Arkivoc*, **2001**, *1*, 191-200
- [34] Lukács, A.; Szabó, L.; Hazai, L.; Ifj. Szántay, Cs.; Mák, M.; Gorka Á.: *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5843-5850
- [35] Eur. Pat. 0 653 427 A1 (Kosley, R. W. Jr.; Davis, L.; Taberna, V.) *Chem. Abstr.* **123**, 56364 (1995)
- [36] US. Pat. 5777108 (Kosley, R. W. Jr.; Davis, L.; Taberna, V.) *Chem. Abstr.* **133**, 38240 (2000)
- [37] WO 00/33840 (Davis, B.) *Chem. Abstr.* **133**, 38240 (2000)
- [38] Glover, S.; Warkentin, J.: *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2115-2121
- [39] Wei-Dong, Z. L.; Xin-Wei, W.: *Organic Letters*, **2007**, *9* (7), 1211-1214

- [40] Treu, M.; Welzig, S.; Jordis, U.; *Heterocycles*, **2001**, 55 (12), 2397-2404
- [41] Kodama, S.; Takita, H.; Kajimoto, T.; Nishide, K.; Node, M.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4901-4907
- [42] Johansson, A., M.; Mellin, C.; Hacksell, U.: *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 5252-5258
- [43] Copinga, S.; Tepper, P. G.; Grol, C. J.; Horn, A. S.; Dubocovich, M. L.; *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2891
- [44] (a) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 7596-7597 (b) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.: *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 3183-3185 (c) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.: *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 2245
- [45] Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.: *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 4537-4538

## 8. Közlemények

### A PhD munka alapjául szolgáló közlemények

#### Publikációk:

1. **Herke K.**, Hazai L., Hudák M. Sz., Ábrahám J., Sánta Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.; Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids. *Arkivoc*, **2009**, *xi*, 235-246. [IF: 1,253]
2. **Herke, K.**, Hazai, L., Dubrovay Zs., Háda V., Sánta Zs., Szántay, Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay, Cs.; Synthesis of demethoxy-lycoraminone. *Heterocycles*, **2011**, *83*, 581-589. [IF: 1,666]
3. **Herke K.**, Hazai L., Sánta Zs., Dubrovay Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Kalaus Gy., Szántay Cs.; An unexpected rearrangement on the benzofurobenzazepin skeleton of galanthamine-type alkaloids, *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 6932-6934. [IF: 2,538]
4. **Herke K.**, Gorka-Kereskényi Á., Hazai L., és Szántay Cs.; Galantamin és származékai. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2010**, *116* (2), 72-76.

#### Előadások és poszterek

**Herke, K.**, Hazai, L., ifj. Szántay, Cs., Szántay, Cs.: Galantamin-származékok szintézise. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonfüred, 2008 *ELŐADÁS*

**Herke, K.**, Hazai, L., ifj. Szántay, Cs., Szántay, Cs.: Galantamin-származékok szintézise, II. XXXI. Kémiai Előadó Napok, 2008. Szeged. Előadás összefoglaló 111-114. oldal *ELŐADÁS*

**Herke, K.**, Hazai, L., ifj. Szántay, Cs., Szántay, Cs.: Kulcsintermedierek előállítása a demetoxi-narvedin szintéziséhez. MTA Alkaloidkémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonfüred, 2009 *ELŐADÁS*

**Herke K.**, Hazai L., Sánta Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: Kulcsintermedierek előállítása a demetoxi-narvedin szintéziséhez. XXXII. Kémiai Előadói Napok, 2009. Szeged. Előadás összefoglaló 116-117. oldal. *ELŐADÁS*

**Herke K.**, Hazai L., Sánta Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.: Kísérletek a demetoxi-narvedin előállítására. XV. Nemzetközi Vegyészkonferencia, 2009. Marosvásárhely. Előadás összefoglaló 24. oldal. *ELŐADÁS*

**Herke K.**, Hazai L., Szántay Cs.: Experiments for the synthesis of the demethoxynarwedine. Journées de la Section Régionale Centre -Ouest de la Société Chimique de France, 2010. La Rochelle, Franciaország. Előadás összefoglaló 45. oldal. *ELŐADÁS* (francia nyelven)

**Herke, K.**, Hazai, L., ifj. Szántay, Cs., Szántay, Cs.: Galantamin-származékok szintézise, BME, Doktori konferencia, 2009 *POSZTER*



## 9. Mellékletek

1. **Herke K.**, Hazai L., Hudák M. Sz., Ábrahám J., Sánta Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Szántay Cs.; Synthesis of the tetracyclic skeleton of the galanthamine-type *Amaryllidaceae* alkaloids. *Arkivoc*, **2009**, *xi*, 235-246.
2. **Herke, K.**, Hazai, L., Dubrovay Zs., Háda V., Sánta Zs., Szántay, Cs. Jr., Kalaus Gy., Szántay, Cs.; Synthesis of demethoxy-lycoraminone. *Heterocycles*, **2011**, *83*, 581-589.
3. **Herke K.**, Hazai L., Sánta Zs., Dubrovay Zs., Háda V., ifj. Szántay Cs., Kalaus Gy., Szántay Cs.; An unexpected rearrangement on the benzofurobenzazepin skeleton of galanthamine-type alkaloids, *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 6932-6934.
4. **Herke K.**, Gorka-Kereskényi Á., Hazai L., és Szántay Cs.; Galantamin és származékai. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2010**, *116* (2), 72-76.