



**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM  
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR  
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

**Az aszpidoszpermán- és rokon indolvázias alkaloidok szintézise,  
valamint egy váratlan reakció felismerése**

Tézisfüzet

Készítette: Tóth Flórián okl. vegyészmérnök  
Témavezető: Dr. Kalaus György egyetemi tanár

Készült a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és  
TechnológiaTanszékén

2009

## 1. Bevezetés, célkitűzés

A modern orvostudományban ma is jelentős helyet foglalnak el a növényi eredetű nitrogéntartalmú természetes szerves anyagok, az alkaloidok és azok származékai. Ilyenek például a gyermekkori leukémiában nagy hatékonysággal alkalmazott dimer indolalkaloid, a vinkrisztin, vagy a világszerte alkalmazott eburnánvázás származék, a szelektív agyi értágító hatású (+)-apovinkaminsav-etilészter, mely a Cavinton márkanévű készítmény alapanyaga. A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia, majd később a Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő Alkaloidkémiai Kutatócsoport az elmúlt évtizedekben nagy hangsúlyt helyeztek az indolvázás, ezen belül is az eburnán- és az aszpidoszpermánvázás alkaloidok kutatására. Kidolgozták több aszpidoszpermánvázás alkaloidnak a feltételezett bioszintetikus utat követő előállítását, melyek a kedvező biológiai hatásuk, részben pedig a biszindol alkaloidok építőelemeként való megjelenésük révén hívták fel magukra a kutatócsoportunk figyelmét.

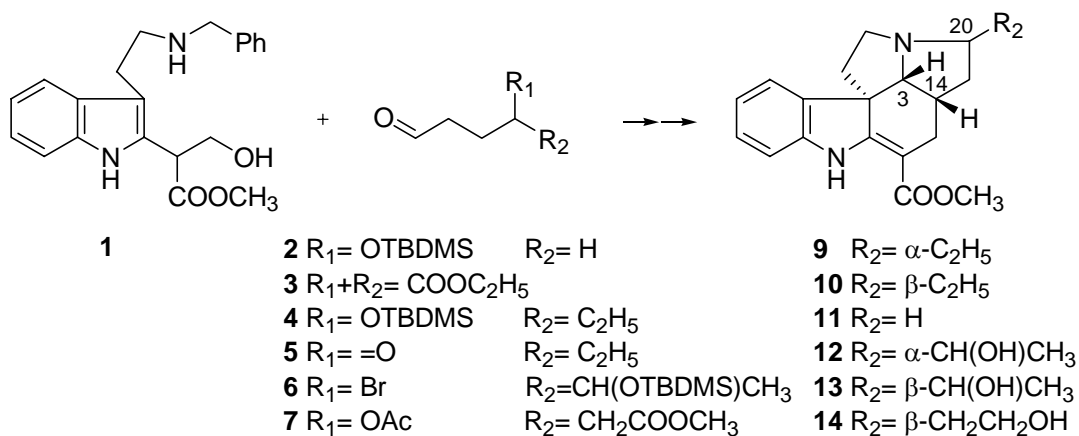
Doktori munkám megtervezésekor célul tűztük ki egy egyszerű, a bioszintetikus utat követő konvergens ibofillidin- és iboxifillinváz felépítési stratégia kidolgozását, velejárójaként néhány alkaloid és alkaloidszerű molekula első vagy új szintézisét. A továbbiakban a korábbi negatív kísérleti eredményeket értékelve, a szintézisstratégia módosításával megkíséreltük a 15 $\beta$ -hidroxivinkadifformin előállítását is. Vizsgálat tárgyává kívántuk tenni továbbá a  $\Psi$ -aszpidoszpermánvázás alkaloidok egyik képviselőjének, a 18-hidroxi-20-epipandolinnak a szintézisét is.\*

---

\* Az előállított vegyületek racémátok, ábrázolásuknál azonban csak az egyik enantiomert tüntettem fel.

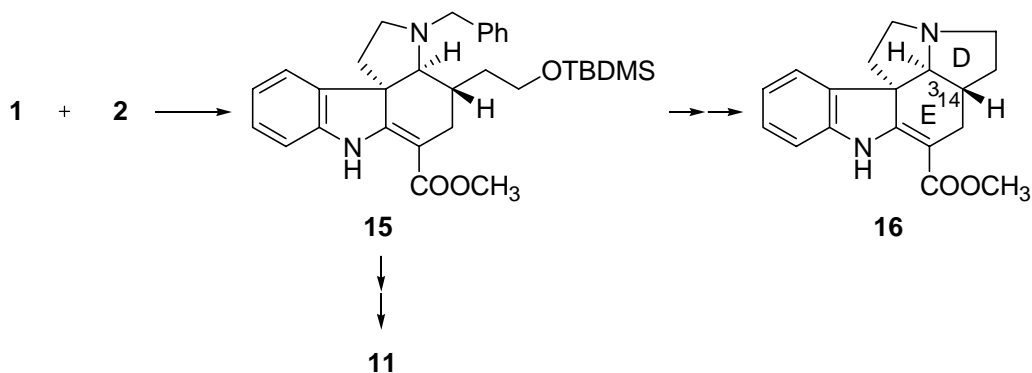
## 2. Az ibofillidin- és rokon indolvázak alkaloidok felépítése

Az ibofillidinváza felépítését olyan konvergens stratégiával kívántuk megvalósítani, mely a bioszintetikus utat követve *D-szeko-Ψ*-aszpidoszpermánvázas vegyületeken keresztül vezet el a célmolekulákhoz. A szintézis kulcsintermedierjéül a maszkírozott akril-észter funkciót tartalmazó triptamin származékot (**1**) választottunk. Az indolvázak szubsztrát reakciópartneréül olyan molekulákat (**2-7**) építettük ki, melyek a kulcsmolekula amino-csoportjával enamin képeznek, majd a melegítés hatására a (hidroximetil)-oldallánc dehidratálását követően cikloaddíciós reakciókban eredményezik a várt tetraciklusos intermediereket, melyekből a pentaciklusos alkaloidok, illetve rokonvegyületeik néhány egyszerű lépésben kialakíthatóak (1. Ábra).



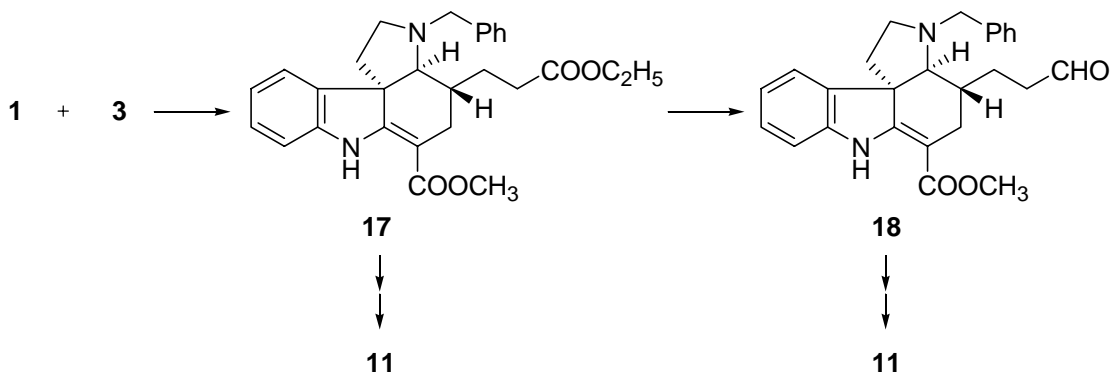
1. Ábra

Munkánk során elsőként a deetilibofillidin (**11**) szintézisét valósítottuk meg. Az indolvázak szubsztrát (**1**) reakciópartneréül a **2**-t választva előállítottuk a *D-szeko-Ψ*-aszpidoszpermánvázas tetraciklust (**15**), melyből néhány lépésben, intramolekuláris alkilezési reakcióban alakítottuk ki az ibofillidint (**11**). Kísérleteink során előállítottuk a *D-E* transz gyűrűkapcsolatot tartalmazó 3-epideetilibofillidint (**16**) is (2. Ábra).



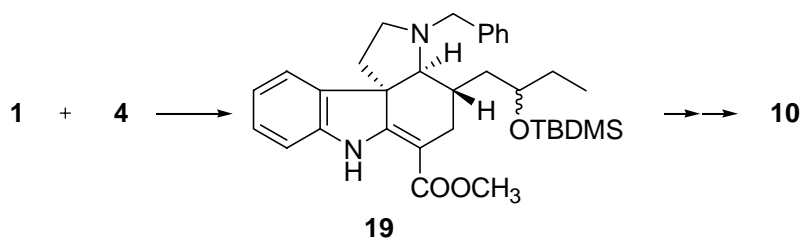
2. Ábra

Egy másik szintézisváltozatban a kulcsmolekulát (**1**) az etil-4-oxobutanoáttal (**3**) reagáltatva nyertük azt a tetraciklusos intermediert (**17**), melyből a debenzilezés után, intramolekuláris acilezési reakciót követően egyszerű lépésekben alakítottuk ki **11**-et, ill. a tetraciklusos észter redukciójával nyert aldehdből (**18**) *in situ* debenzilezési, epimerizációs, ciklizációs és telítési lépéseken keresztül jutottunk el a deetilibofillidinhez (**11**) (3. Ábra).



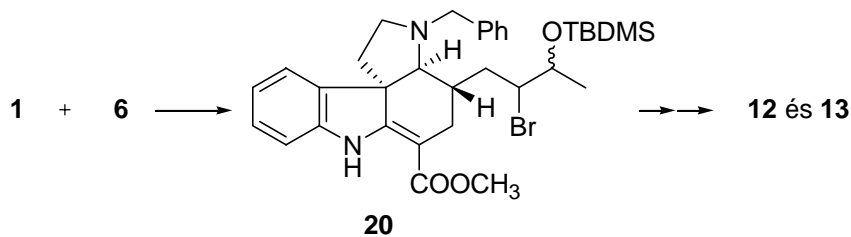
3. Ábra

A deetilibofillidin (**11**) szintézise során szerzett tapasztalatokat felhasználva egyszerű, konvergens eljárást dolgoztunk ki az ibofillidin (**9**) és C20-epimerjének a 20-epiibofillidin (**10**) előállítására is. A reakciópartnerként alkalmazott aldehidet (**4**) a szubsztráttal (**1**) reagáltatva nyertük azt a *D*-szeko- $\Psi$ -aszpidoszpermánvázás molekulát (**19**), melyből néhány egyszerű lépésben alakítottuk ki a 20-epiibofillidint (**10**) (4. Ábra). Az **1** reakciópartneréül a 4-oxohexanalt (**5**) választva az ibofillidint állítottuk elő (**1**+**5**  $\rightarrow$  **9**).



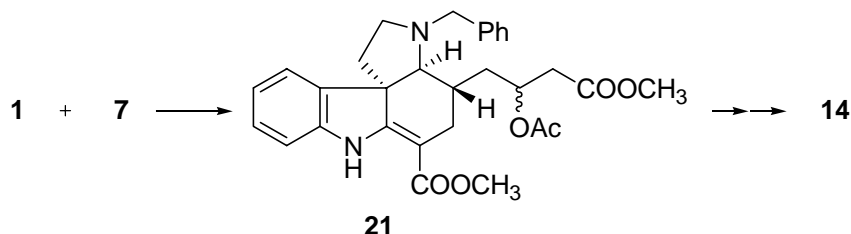
4. Ábra

Az előzőekben bemutatott szintézisstratégia alkalmazásával elsőként építettük fel a 19-hidroxiibofillidint (**12**) és a 19-hidroxi-20-epiibofillidint (**13**).



5. Ábra

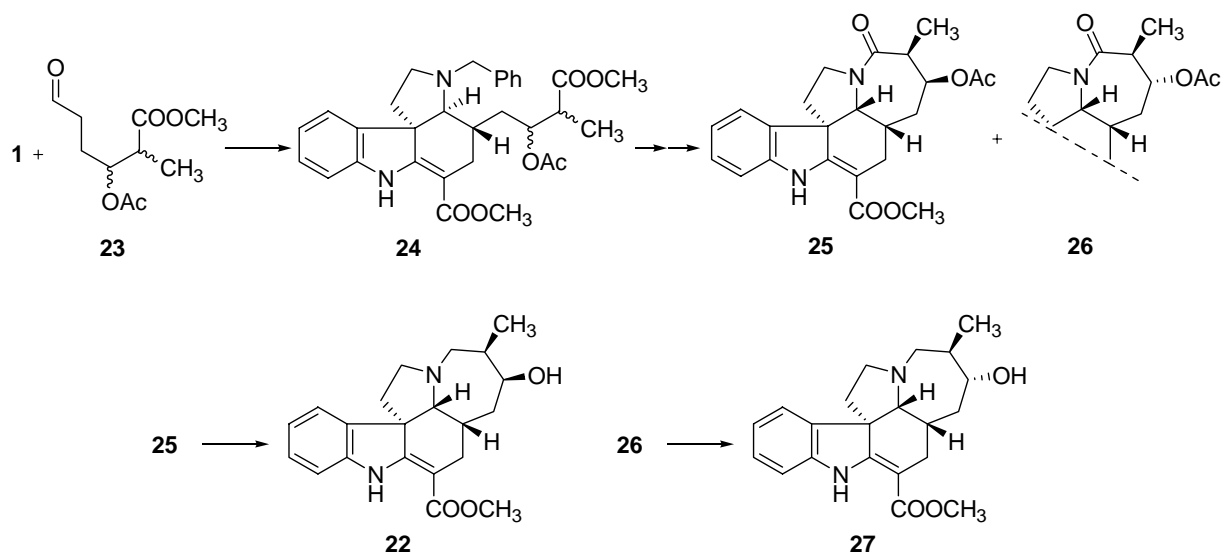
A megfelelően kialakított aldehid (6) és a triptamin-származék (1) reakciója a várt tetraciklusos észtert (20) eredményezte. Folytatásként a pentaciklusos váz D-gyűrűjét intramolekuláris alkilezési reakcióban kialakítva, majd a védőcsoportokat eltávolítva nyertük az alkaloidokat (12 és 13) (5. Ábra).



6. Ábra

A szintézisstratégia kiterjesztésével megvalósítottuk a 18-hidroxi-20-epiibofillidin (14) első szintézisét is. Az aldehid (7) a kulcsmolekulával (1) a várt szerkezetű tetraciklusos intermediert (21) szolgáltatva, melyből debenzilezés után az intramolekuláris alkilezési reakciót (Michael addíció) követő redukciós lépésben jó termeléssel nyertük a természetes anyag racemátját (14) (6.Ábra).

### 3. Az iboxifillin racionális előállítása



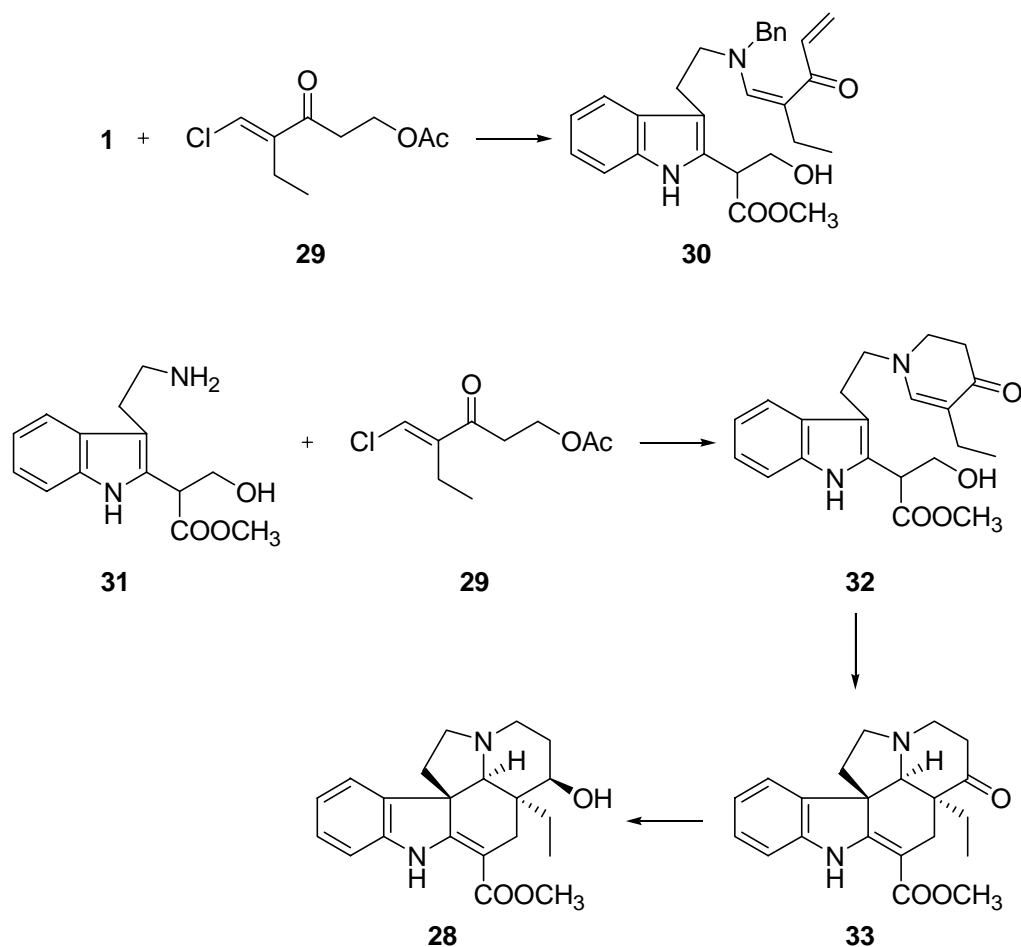
7. Ábra

Az ibofillidin alkaloidok szintézise során kialakított stratégiánkkal sikeresen jutottunk el a héttagú D-gyűrűt tartalmazó iboxifillinhez (22) is. A retroszintetikus elemzés alapján kialakított aldehidet (23) az 1-gyel reagáltatva a D-szeko-Ψ-aszpidoszpermánváz vegyületet (24) nyertünk. A hidrogenolízist követő gyűrűzárás során előállított pentaciklusos alkaloidszerű molekulákat (25 és 26) elválasztva, majd az

izomereket redukálva eljutottunk az iboxifillinhez (**22**) és a C20-epimerjéhez, a 20-epiiboxifillinhez (**27**) (7. Ábra).

#### 4. A 15 $\beta$ -hidroxivinkadiformin egyszerű felépítése

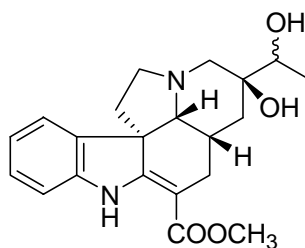
Az MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoportban a korábbi években már történtek kísérletek a 15 $\beta$ -hidroxivinkadiformin (**28**) előállítására, de a megvalósított reakciók során nem a várt termék keletkezett. A korábbi negatív kísérleti eredményeket átértékelve, a szintézisstratégia módosításával sikeresen állítottuk elő a nevezett alkaloidot. Az aldehid-ekvivalens (**29**) a megtervezett reakció során átalakul (**30**), amit kihasználva, a primer amino-csoportot tartalmazó triptamin-származékkal (**31**) vittünk reakcióba, ami szekodin-típusú intermediert (**32**) eredményezett. Az utóbbi Diels-Alder típusú cikloaddíciós reakciója a 15-oxovinkadiformint (**33**) szolgáltatta. A szintézissor zárólépésében a **33** sztereoselektív redukciójával nyertük a **28**-at (8. Ábra).



8. Ábra

## 5. Kísérletek a 19-hidroxi-20-epipandolin előállítására

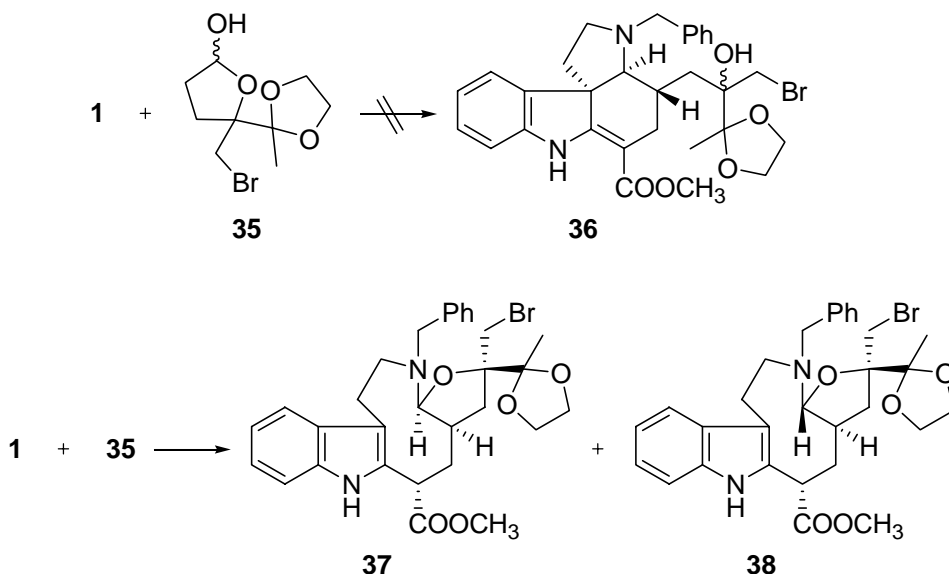
Az aszpidoszpermán- és a  $\Psi$ -aszpidoszpermánvázis alkaloidok biológiai hatása, valamint a pandolinváz figyelemre méltó szerkezete vonzó szintetikus célponttá tette a 19-hidroxi-20-epipandolint (**34**) (9. Ábra).



**34**

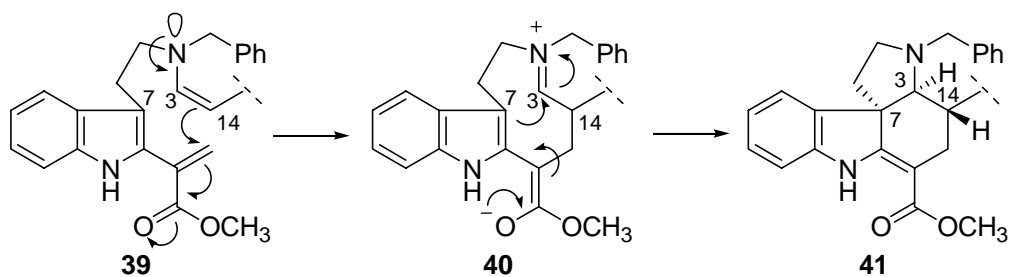
9. Ábra

A kutatócsoportunkban kidolgozott reakciútat követve az **1**-et a maszkírozott aldehid-funkciót tartalmazó laktollal (**35**) reagáltattuk, de meglepetésünkre a reakcióban nem a várt *D*-szeko- $\Psi$ -aszpidoszpermánvázis vegyület (**36**), hanem tetrahidrofurán gyűrűt tartalmazó izomer molekulák (**37**, **38**) keletkeztek (10. Ábra).



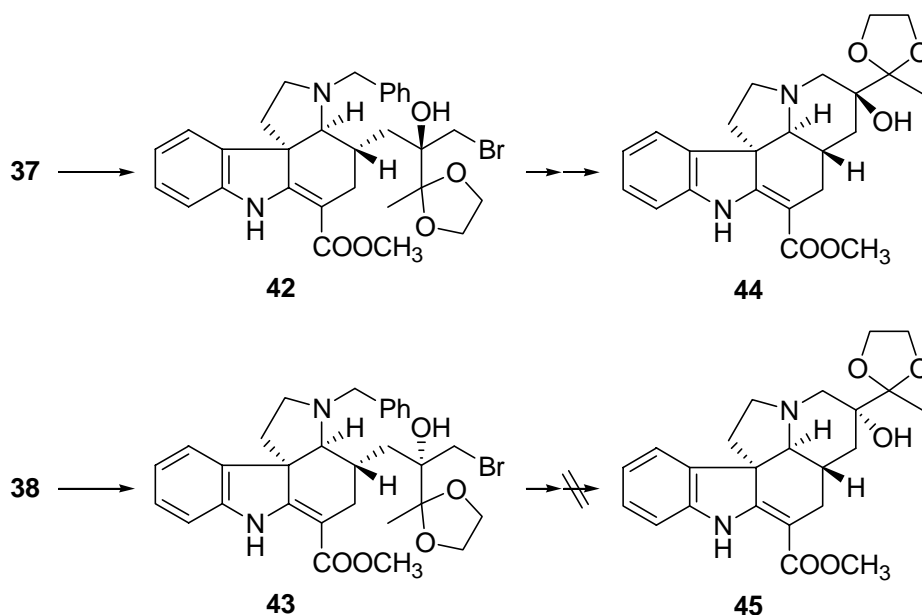
10. Ábra

A tények ismeretében megvizsgáltuk a cikloaddíciós reakció mechanizmusát, ugyanis az áthidaltgyűrűs molekulák keletkezése nem magyarázható a korábbiakban feltételezett egy lépéses, koncertikus [4+2]-es Diels-Alder típusú ciklizációval. A kvantumkémiai számítások egyértelmű bizonyítékát adták, hogy a ciklizáció lépcsős mechanizmus szerint szolgáltatja a *D*-szeko- $\Psi$ -aszpidoszpermán-vázis vegyületeket (**39** → **40** → **41**) (11. Ábra).



11. Ábra

Visszatérve a szintetikus munkához a tetrahydrofuran gyűrűt tartalmazó molekulákat (**37** és **38**) transzannuláris ciklizációval kívántuk a tetraciklusos észterekké (**42** és **43**) alakítani. Az egyik izomerből (**42**) a hidrogenolízist követő gyűrűzárással transz D-E gyűrűkapcsolattal rendelkező alkaloidszerű molekulához (**44**) jutottunk el, míg a másik molekula ezt nem adta (12. Ábra).



12. Ábra

Bár a 19-hidroxi-20-epipandolin (**34**) előállítása az alkalmazott szintézisstratégiával meghiúsult, de a feltételezett [4+2] cikloaddíciós reakció részletes kvantumkémiai vizsgálata számos olyan hasznos információval szolgált, mely magyarázatot adhat több, korábbi sikertelen cikloaddíciós reakcióra.



## 6. Tézisek

Új és hatékony konvergens szintézisstratégia alkalmazásával megvalósítottuk több ibofillidinvázis alkaloid és rokon alkaloidszerű molekula első vagy új szintézisét. Munkánk során többek között kidolgoztuk a deetilibofillidin, az ibofillidin, a 20-epiibofillidin új, míg a 19-hidroxiibofillidin, a 19-hidroxi-20-epiibofillidin és a 18-hidroxi-20-epiibofillidin első szintézisét.

Az ibofillidinvázis alkaloidok szintézise során szerzett tapasztalatokat felhasználva egyszerű, konvergens reakciót dolgoztunk ki az iboxifillin és C20-epimerjének az előállítására.

Szintézisstratégiánk módosításával, a szubsztrát alkalmas megválasztásával sikeresen állítottuk elő a 15 $\beta$ -hidroxivinkadiformint.

Kísérletet tettünk a  $\Psi$ -aszpidoszpermánvázis alkaloidok egyik képviselőjének, a 18-hidroxi-20-epipandolinnak az előállítására, melynek során váratlan cikloadduktokat izoláltunk. Kvantumkémiaili számításokkal egyértelmű bizonyítékát adtuk, hogy a szekodin-típusú intermedierek cikloaddíciós reakciója nem a korábban feltételezett egylépéses, összehangolt [4+2] Diels-Alder típusú ciklizációval, hanem lépcsős mechanizmus szerint szolgáltatják az aszpidoszpermán- és a  $\Psi$ -aszpidoszpermánvázis molekulákat.

## 7. A PhD dolgozat alapját képező közlemények:

1. **Tóth F.**, Kalaus Gy., Greiner I., Kajtár-Peredy M., Gömörly Á., Hazai L. és Szántay Cs.: An efficient convergent synthetic pathway to build up the ibophyllidine skeleton II: Total synthesis of ( $\pm$ )-deethylibophyllidine and ( $\pm$ )-14-epi-deethylibophyllidine  
*Heterocycles* **2006**, 68, 2301-2317.
2. **Tóth F.**, Kalaus Gy., Greiner I., Kajtár-Peredy M., Gömörly Á., Hazai L. és Szántay Cs.: An efficient convergent synthetic pathway to build up the ibophyllidine skeleton III: Total synthesis of ( $\pm$ )-ibophyllidine and ( $\pm$ )-20-epiibophyllidine  
*Heterocycles* **2007**, 71, 865-880.
3. **Tóth F.**, Kalaus Gy., Greiner I., Kajtár-Peredy M., Gömörly Á., Hazai L. és Szántay Cs.: Efficient convergent synthetic pathway to the ibophyllidine skeleton and synthesis of ( $\pm$ )-19-hydroxy-ibophyllidine and ( $\pm$ )-19-hydroxy-20-epiibophyllidine  
*Tetrahedron* **2006**, 62, 12011-12016.
4. **Tóth F.**, Kalaus Gy., Horváth D. V., Greiner I., Kajtár-Peredy M., Gömörly Á., Hazai L. és Szántay Cs.: Efficient convergent synthetic pathway to the ibophyllidine skeleton IV. First synthesis of ( $\pm$ )-18-hydroxy-20-epiibophyllidine  
*Tetrahedron* **2007**, 63, 7823-7827.
5. **Tóth F.**, Kalaus Gy., Pipa G., Greiner I., Szöllősy Á., Rill A., Gömörly Á., Hazai L. és Szántay Cs.: An intramolecular [4+2] cycloaddition mediated biomimetic synthesis of ( $\pm$ )-iboxyphylline  
*Heterocycles* **2008**, 75, 65-76.
6. Kalaus Gy., **Tóth F.**, Greiner I., Kajtár-Peredy M., Gömörly Á., Hazai L. és Szántay Cs.: Recognition of an unexpected reaction and its application in building the aspidospermane skeleton. Simple synthesis of 15 $\beta$ -hydroxyvincadifformine  
*Heterocycles* **2006**, 68, 257-270.
7. **Tóth F.**, Oláh J., Kalaus Gy., Greiner I., Szöllősy Á., Gömörly Á., Hazai L. és Szántay Cs.: A new synthetic method for the preparation of pandoline-type alkaloid-like molecules  
*Tetrahedron* **2008**, 64, 7949-7955.