



**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi
Egyetem Szerves Kémia Tanszék**

Aszpidoszpermánvázás és rokon indolalkaloidok, valamint
analogonjaik szintézise

PhD tézisek

Készítette: Éles János

Témavezető: Dr. Kalaus György
egyetemi tanár

2004

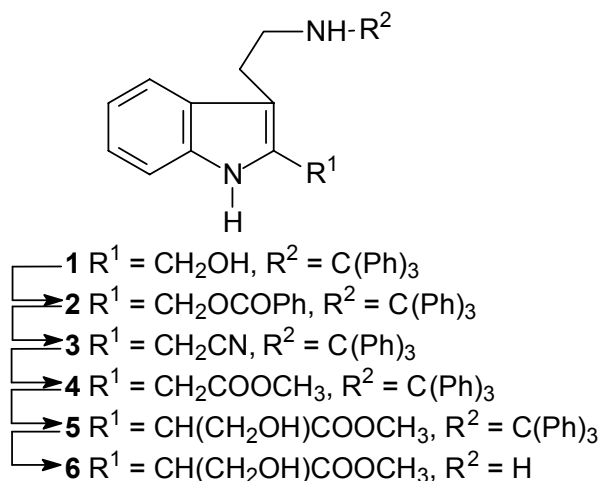
1. Bevezetés, célkitűzés

A napjainkban alkalmazott gyógyszerkutatás jelentős figyelmet szentel a természetben előforduló hatóanyagok felkutatására és azok biológiai értékelésére, noha több egyéb kutatási eljárás is teret nyert az elmúlt években. A jövőben is feltehetően jelentős szerephez jut a természetes anyagok (pl.: az alkaloidok) kutatása, hiszen az úgynevezett „vezér” (lead) molekula kiválasztására az élő szervezetek szinte „tálcán” kínálják a bonyolult, sok esetben több aszimmetriacentrumos molekulákat a biológusok és a farmakológusok vizsgálatainak számára.

A növényekből izolált indolalkaloidok jelentős része az aszpidoszpermánváz alkaloidok családjába sorolható. A doktori munkám megtervezésekor célul tűztük ki egy új, egyszerű aszpidoszpermánváz felépítési stratégia kidolgozását, velejárójaként néhány alkaloid és rokon származékainak az előállítását. Vizsgálat tárgyává kívántuk tenni továbbá az eddigi munkák során az aszpidoszpermánváz D gyűrűjének a kialakítása kapcsán bizonyos esetekben tapasztalt izomerizációs jelenségeket is. Az eltervezettek a munka során bővültek, természetes taberzoninból kiinduló szintézisekkel epoxi-gyűrűt tartalmazó alkaloidok első szintéziseit is céljaink közé vettük.

2. Aszpidospermánváz alkaloidok és alkaloidszerű molekulák szintézise*

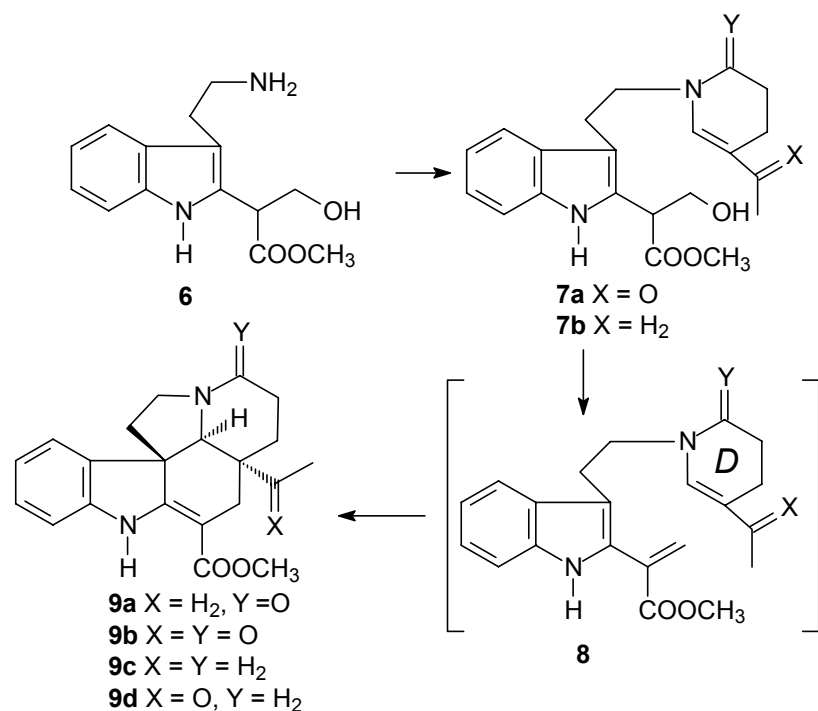
Az aszpidospermánváz felépítését olyan konvergens szintézisstratégiával kívántuk megvalósítani, mellyel a bioszintetikus utat követve, stabil szekodin típusú intremediereken keresztül juthatunk el a célmolekulákhoz. A **6** maszkírozott akril-észter funkciót tartalmazó triptamin származékot választottuk szintézisstratégiánk kulcsintermedierjéül. A nevezett molekula szintézisét a kutatócsoportunkban korábbiakban előállított amino-alkoholból (**1**) több lépésben valósítottuk meg (**1**→**2**→**3**→**4**→**5**→**6**)(1. ábra).



1. ábra

A továbbiakban az aszpidospermánváz prekursorának tekinthető stabil szekodinol származékokat (**7a** és **7b**) a kulcsintermedier (**6**) és a megfelelően kialakított aldehidek vagy aldehyd-ekvivalensek reakciójával állítottuk elő. Az így nyert molekulákból vízkihasítással kialakítottunk egy olyan dién rendszert (**8**), mely a molekula D gyűrűjében található dienofil szerkezeti résszel Diels-Alder típusú cikloaddíciós reakcióba lép és ezzel a 3-oxovinkadiformin (**9a**), valamint a 3-oxominovincin (**9b**) kialakulásához vezet el. A **9a** és a **9b** szintézise egyben — az irodalomban leírtak szerint — a vinkadiformin (**9c**) és a minovincin (**9d**) szintézisét is jelentette (2. ábra).

* A bemutatott vegyületek racemátok, ábrázolásukban azonban csak az egyik enantiomert tüntettem fel.

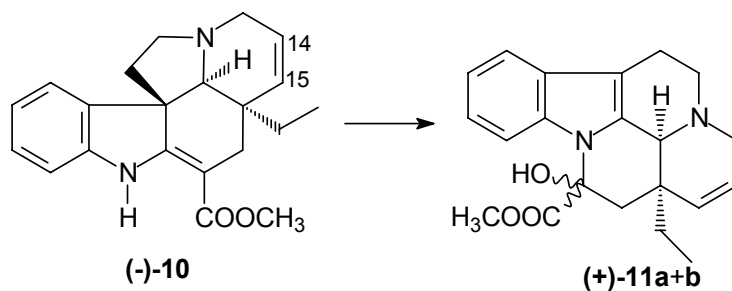


2. ábra

3. Epoxi-gyűrűt tartalmazó aszpidospermán- és kvabrachaminváz alkaloidok első szintézise sztereoszelektív oxidációs reakciók megvalósításával

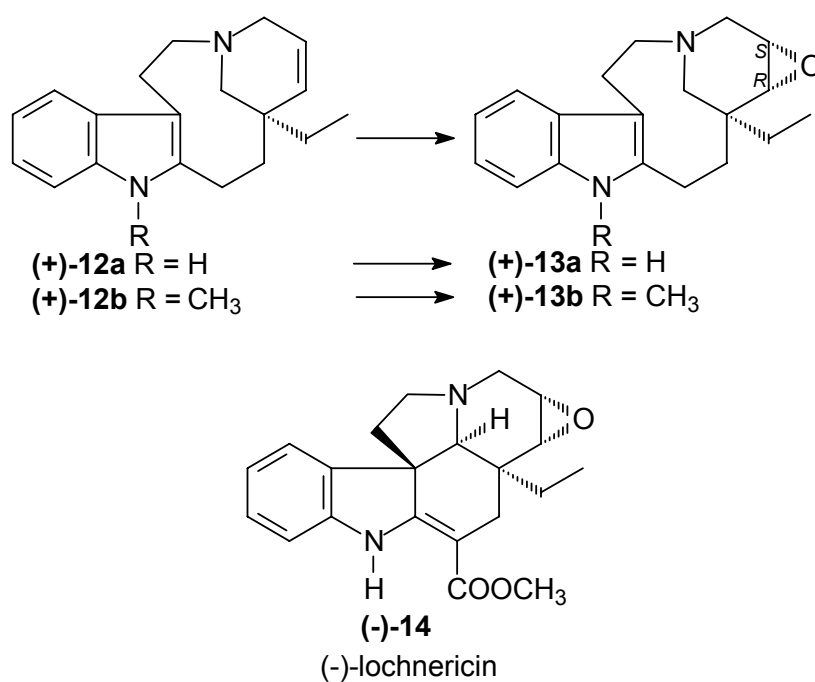
A továbbiakban természetes (-)-taberzoninból ((-)-**10**) kiindulva az aszpidospermán- és a kvabrachaminváz 14-es és 15-ös pozíciójában epoxi-gyűrűt tartalmazó alkaloidok első szintézisét valósítottuk meg.

A taberzonin C14-C15 kettős kötését a 90-es években népszerűvé vált dimetildioxiránnal próbáltuk oxidálni. A reakció során nem a várt átalakulás játszódott le, hanem az ismert aszpidospermán→eburnán gyűrűtranszformáció valósult meg (**11a+b**)(3. ábra).



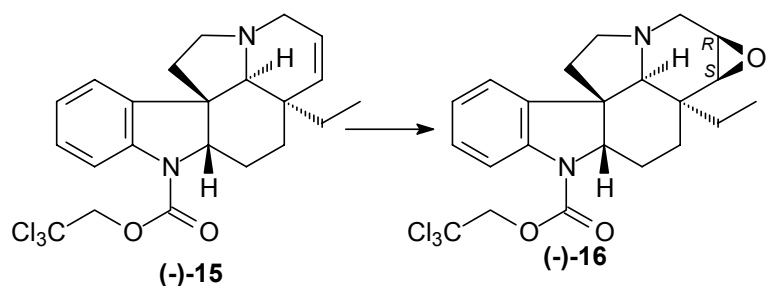
3. ábra

Ezt követően először a vázrendszer, majd az oxidálószer módosításával próbáltuk elvégezni az epoxi-gyűrű kialakítását. Az egyszerűbb, kvabrachaminvázás molekulák **(+)-12a** és **(+)-12b** oxidációja *tert*-butilhidroperoxiddal trifluorecetsav jelenlétében eredményesnek bizonyult **(+)-13a** és **(+)-13b**. A vázrendszer térszerkezetének köszönhetően sztereoszelektív reakciókban alakult ki az epoxi-gyűrű, melyek érintett szénatomjainak a konfigurációja $14S$ és $15R$. Ezen felismerés tette lehetővé a (-)-lochnericin **(-)-14** első szintézisének a megvalósítását (4. ábra).



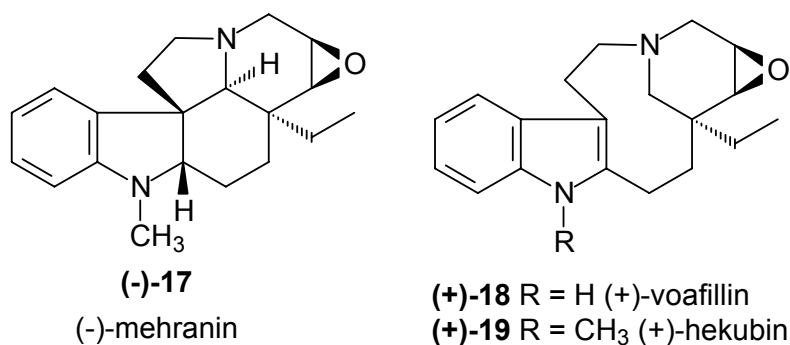
4. ábra

A feszítettebb pentaciklusos váz **(-)-15** oxidációja *m*-klórperoxibenzooesavval hozta meg a kívánt eredményt **(-)-16**. Szintén a molekula geometriájának köszönhetően a reakció ezúttal is sztereoszelektív volt, ebben az esetben az érintett szénatomok konfigurációja az előbbivel ellentétes, azaz $14R$ és $15S$ (5. ábra).



5. ábra

Az utóbbi eljárás alkalmazásával elsőként állítottuk elő a (-)-mehránin ((-)-17), a (+)-voafillin/konoflorin/ ((+)-18), valamint a (+)-hekubin/*N_a*-metilvoafillin/ ((+)-19) nevű alkaloidokat (6. ábra). Az oxidációs reakciók sztereoszelektívására molekulamechanikai számítások alapján adtunk magyarázatot.

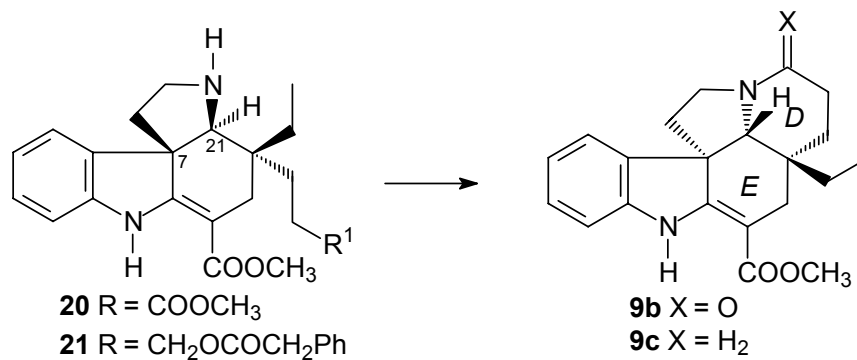


6. ábra

4. Finomszerkezeti vizsgálatok az aszpidoszpermán- és a D-szekoaszpidoszpermán-vázis vegyületek körében*

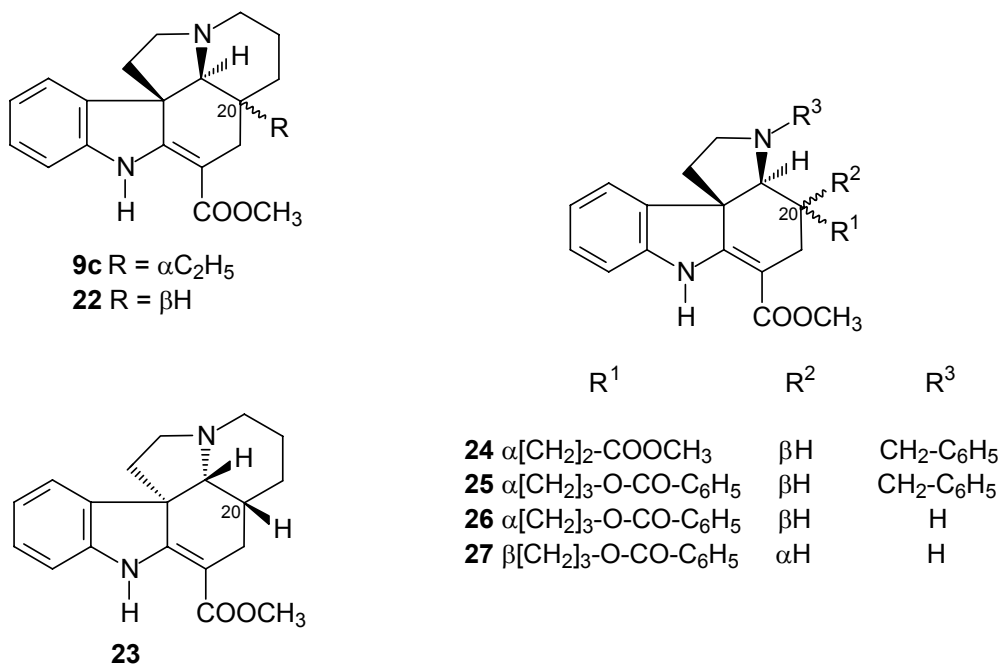
Az irodalomban leírtakban, valamint a kutatócsoportunk korábbi munkái során egyes esetekben azt tapasztalták, hogy az aszpidoszpermánváz D gyűrűjének a kiépítése kapcsán a C7-es és a C21-es szénatomok inverziót szenvednek (lásd pl.: a **20**→**9a**, vagy a **21**→**9c** átalakításokat)(7. ábra).

* A bemutatott vegyületek racemátok, ábrázolásukban azonban csak az egyik enantiomert tüntettem fel.



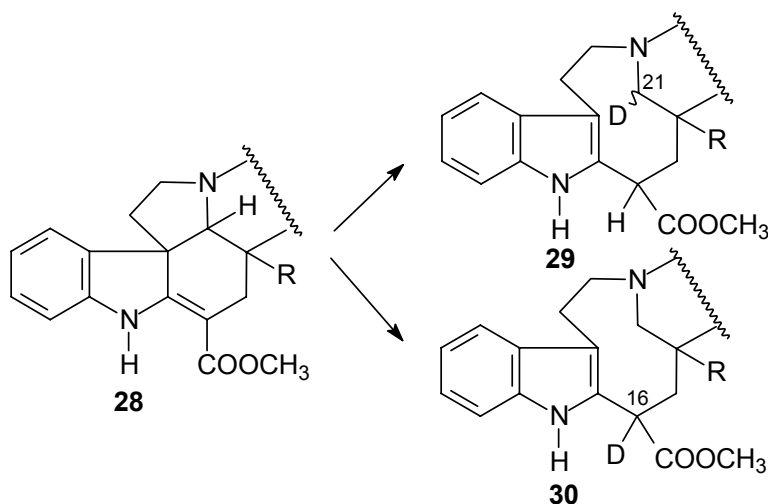
7. ábra

A kísérleti tények leírásán túlmenően az irodalomban is csak néhány esetben találtunk utalást az átalakulás lehetséges mechanizmusára vonatkozólag, ezért munkánk folytatásaként célul tűztük ki a folyamat részletes tanulmányozását. A vizsgálatokat a vinkadiforminon (**9c**), a 20-dezetilvinkadiformin diasztereomereken (**22**, **23**) és azok szintézisintermedierjein (**24**, **25**, **26**, **27**), valamint egyszerűbb modelleken végeztük el (8. ábra).



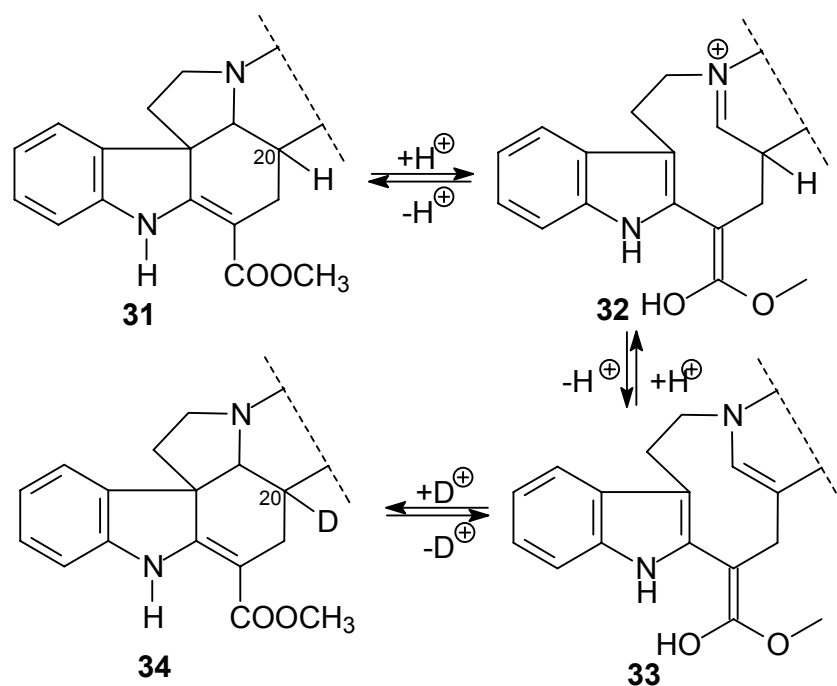
8. ábra

A molekulák viselkedését savas közegben redukív körülmények között vizsgáltuk. Forró ecetsavban nátrium-[tetradeutero-borát(III)]-mal, ill. deuterocetsavban nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-mal végrehajtott reakciók során, a savas közegben a C7-es és a C-21-es kötés felhasadásával kialakuló iminiumkationt stabilizáltuk, melynek során vagy a C21-es, vagy a C16-os szénatomokon deutériumot tartalmazó vinkadin, ill. *D*-szekovinkadin izomereket (**29**, **30**) nyertünk (9. ábra).



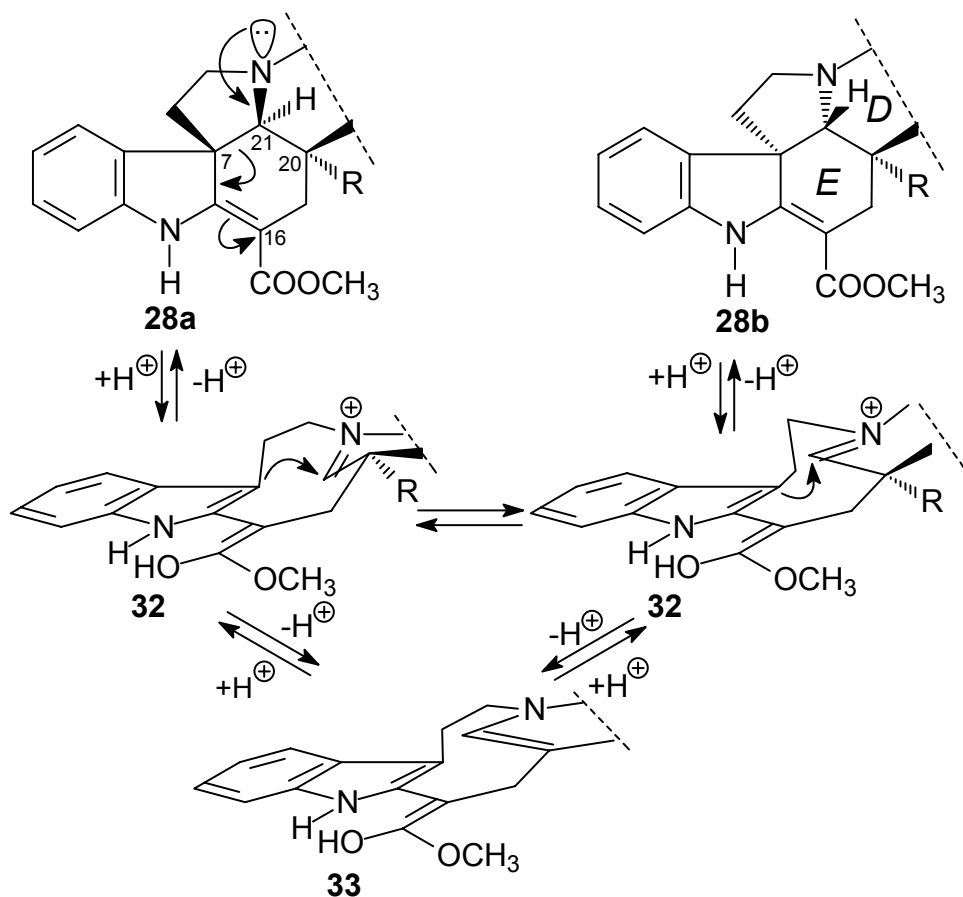
9. ábra

A továbbiakban arra próbáltunk választ kapni, hogy a C7-C21 szén-szén kötés hasadásával a kialakuló iminiumkation (**32**) mellett megjelenik-e az enamín (**33**) az izomerizációs folyamat során. Feltételezésünk eldöntésére a vizsgált anyagokat deuterocetsavban forraltuk, amikor azt tapasztaltuk, hogy a molekulák egy részénél a C20-as szénatomon megjelent a deutérium, mely egyértelmű bizonyítéka az enamín forma bizonyos esetekben történő megjelenésének (10. ábra).



10. ábra

Az előzőekben bemutatott termékek szerkezetének az ismeretében az izomerizációs reakció mechanizmusára egyértelmű magyarázatot tudtunk adni. Elképzelésünk szerint savas közegben a C7-es és a C21-es kötés felhasad. A kialakuló iminium só (**32**) – mely bizonyos esetekben az enaminnal (**33**) egyensúlyt tart - a C21-es reaktív atomon konformáció változással kétirányú ciklizációra képes. Az esetek döntő többségénél (különösen ha a molekulán belüli reakcióval kialakulhat a pentaciklusos gyűrűrendszer) főtémegegében a *cisz* D/E gyűrűkapcsolatú molekula (**28a**) keletkezik, de találtunk példákat a „*cisz*” molekulákból „*transz*” típusú vegyületek (**28b**) megjelenésére is.



11. ábra

5. Összefoglalás

A doktori munkám során kidolgoztunk egy új, egyszerű aszpidoszpermánváz felépítési stratégiát, velejárójaként megvalósítottuk néhány alkaloid és alkaloidszerű molekula szintézisét. Természetes taberzoninból kiindulva epoxi-gyűrűt tartalmazó alkaloidok első szintéziseit végeztük el. Egyértelmű bizonyítékát adtuk az aszpidoszpermánváz D gyűrűjének a kialakításakor bizonyos esetekben tapasztalt izomerizációs reakció általunk feltételezett mechanizmusának.

A PhD dolgozat alapját képező közlemények:

1. Gy. Kalas, I. Juhász, **J. Éles**, I. Greiner, M. Kajtár-Peredy, J. Brlik, L. Szabó, and Cs. Szántay: Epimerization of Compounds with Aspidosperma and D-Secoaspidospermane skeleton

Journal of Heterocyclic Chemistry, **37**, 245-251 (2000)

2. **J. Éles**, Gy. Kalas, A. Lévai, I. Greiner, M. Kajtár-Peredy, P. Szabó, L. Szabó, and Cs. Szántay: Oxidation with Dimetildioxirane of Compounds Containing Aspidosperma and Quebrachamine ring system. A Simple Synthesis of (7S,20S)-(+)-Rhazidigenine and (2R,7S,20S)-(+)-Rhazidine

Journal of Heterocyclic Chemistry, **39**, 767-771 (2002)

3. **J. Éles**, Gy. Kalas, I. Greiner, M. Kajtár-Peredy, P. Szabó, Gy. M. Keserű, L. Szabó, and Cs. Szántay: Stereoselective Oxidation Reactions of Compounds with the Aspidospermane and Quebrachamine Ring System. First Synthesis of Some Alkaloids Containing the Epoxy Ring.

Journal of Organic Chemistry, **67**, 7255-7260 (2002)

4. **J. Éles**, Gy. Kalas, I. Greiner, M. Kajtár-Peredy, P. Szabó, Gy. M. Keserű, L. Szabó, and Cs. Szántay: A new convergent synthetic pathway to build up the aspidospermane skeleton. Simple synthesis of 3-oxovincadiformine and 3-oxominovincine. Attempts to produce 15 β -hidroxyvincadiformine

Tetrahedron, **58**, 8921-8927 (2002)