

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Szabó Lajos

1976.

A 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin és sztereo-
izomerjeinek szintézise

Doktori értekezés

Irta:

Szabó Lajos

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszéke

1976

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani Szántay Csaba egyetemi tanárnak, a MTA levelező tagjának, aki a téma megválasztásától a tiz éves munka befejezéséig állandó sokoldalú segítséget, szakmai támogatást nyújtott.

Külön köszönöm munkatársamnak dr. Tóth István vegyészmérnöknek a preparatív munkában nyújtott fáradhatatlan, odaadó segítségét. A közleményekben társszerzőként szereplő dr. Honty Katalin kandidátusnak, Dr. Tőke László egyetemi tanárnak hasznos tanácsaiért és segítő munkájáért e helyen mondok köszönetet. A technikai munkában nyújtott segítséget Übelhart Éva laboránsnak köszönöm.

A szinképek elkészítéséért dr. Tamás József, dr. Kolonits Pál, dr. Radics Lajos vegyészmérnököket, Dr. G. Anteunis professzort, a mikroanalízisek elvégzéséért Balogné Batta Ilonát és az általa vezetett mikroanalitika dolgozóit illeti köszönet.

Külön köszönöm Protiva professzornak, hogy az általa előállított preparátumokat volt szives rendelkezésünkre bocsájtani.

A farmakológiai vizsgálatok elvégzéséért dr. Virágh Sándornak tartozom köszönettel.

A dolgozat ábráit Blaskó Gábor vegyészmérnök készítette, ő volt segítségemre a dolgozat szerkesztésében is, a gépelést Uzoni Károlyné végezte. Hála-

san köszönöm az ő fáradságos munkájukat is.

Végül köszönöm Dr. Lempert Károly tanszékvezető egyetemi tanárnak, a MTA levelező tagjának, a Magyar Tudományos Akadémiának, valamint a Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyárának a dolgozatban szereplő kutatáshoz nyújtott erkölcsi és anyagi támogatást.

T a r t a l o m j e g y z é k

Old.

Bevezetés, célkitűzés	1
I. fejezet	
1. A berbánvázás vegyületek sztereokémiája.....	3
1.1. A kinolizidin-vázat tartalmazó gyűrűrend- szerek konfigurációjának és konformáció- jának meghatározására szolgáló módszerek..	13
1.1.1. IR-spektroszkópia	13
1.1.2. NMR-spektroszkópia	14
1.1.3. Kémiai módszerek	18
1.2. A berbán- és johimbánvázás vegyületek kon- figurációstabilitásának összehasonlítása..	18
2. A reszerpin, valamint a reszerpin-analogonok előállítására irányuló szintézismódszerek...	21
2.1. A <u>Woodward</u> -féle reszerpin szintézis	21
2.2. A <u>Woodward</u> -féle reszerpin szintézis vál- tozatai.....	26
2.3. A berbánvázás vegyületek előállítására irányuló szintézismódszerek	28
2.3.1. <u>Allo</u> -berbán- és <u>epiallo</u> -berbánvázat tar- talmazó reszerpin analogonok előállítása	28
2.3.2. <u>Normal</u> - és <u>pseudo</u> -berbánvázás vegyületek előállítása	29
2.3.3. Egyéb szintézismódszerek	30
3. A reszerpin és származékainak, valamint egyes reszerpin-analogonok farmakológiai hatása....	33
II. fejezet	
1. A dimetoxi-dezpirrolo-johimbin (<u>76</u>) és di- metoxi-dezpirrolo- β -johimbin (<u>75</u>) szintézise	36

1.1. A benzo[a]kinolizidin gyűrűrendszer felépítése.....	36
1.2. A berbánváz felépítése <u>67b</u> telített diészter <u>Dieckmann</u> -kondenzációjával.....	43
1.2.1. A berbánváz alternatív felépítése <u>83</u> nitrilészteren keresztül	48
2. A 10,11-dimetoxi-dezpirrolo-14-epi- α -johimbin szintézise.....	53
2.1. Az <u>allo</u> -berbánváz felépítése	53
3. Az <u>epiallo</u> -berbánváz felépítése	62

III. fejezet

A dezpirrolo-johimbinonok regiospecifikus szintézise telítetlen észterek Dieckmann-kondenzációjával

64

1. Telített-telítetlen dikarbonsavészterek <u>Dieckmann</u> -kondenzációjára.....	64
1.2. A berbenon-származékok tautoméria és konformációs viszonyai	73
1.3. A berbenon-származékok redukciója. A 10,11-dimetoxi-dezpirrolo- <u>epiallo</u> -johimbin szintézise	75
1.4. Tömegspektrometriás vizsgálatok	79

IV. fejezet

Prostaglandin-szerű és prostaglandin-antagonista hatással rendelkező halogénezett dezpirrolo-johimbinon-származékok előállítása....

83

1. A <u>98</u> <u>allo</u> -berbenon és <u>97</u> ketoészter halogénezése réz(II)-halogenidekkel és NBS-del..	83
---	----

1.2. A <u>97</u> ketoészterből nyerhető <u>132</u> enamin brómozása.....	89
2. A <u>96</u> , <u>97</u> , a <u>69</u> és <u>108</u> , <u>109</u> típusu keto- karbonsavszármazékok α -brómozása és ezek izomerizációja γ -bróm-származékokká.....	90
2.1. A brómatom $\alpha \rightarrow \gamma$ izomerizációjának mecha- nizmusa.....	93

V. fejezet

10,11-Dimetoxi-15-aciloxi-dezpirrolo- <u>allo</u> - -johimbinonok szintézise.....	96
1. A 7,8-dimetoxi-15-acetoxi- <u>allo</u> -berbanonok (<u>145</u> , <u>146</u>) előállítása	96
2. 7,8-dimetoxi-14-oxo-15-aciloxi- <u>allo</u> -berbán- -karbonsav-(13)-észterek előállítása (<u>147a</u> , <u>150</u> , <u>151</u>)	98

VI. fejezet

A 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin (<u>176</u>), vala- mint sztereoizomerjeinek szintézise.....	104
1. A <u>151</u> keton redukciója nátrium[-tetrahydrido- -borát(III)]-tal. <u>152</u> $\rightarrow$ <u>153</u> acilvándorlás	105
1.2. A <u>151</u> keton redukciójánál képződő sztereo- izomer alkoholok sztereokémiájának és konformációs viszonyainak vizsgálata.....	110
2. A 10-metoxi-dezpirrolo-1-izo-reszerpin sztereoizomerek (<u>167</u> - <u>169</u>) előállítása a megfelelő alkoholok (<u>155</u> , <u>156</u> - <u>157</u>) O-metilezésével.....	116
3. A 10-metoxi-dezpirrolo-1-izoreszerpin (<u>174</u>) és a 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin (<u>176</u>) szintézise.....	119

VII. fejezet

Farmakológiai vizsgálatok eredményei.....	123
1. Uj, nem szteroid gyulladásgátló vegyületek...	123
2. A halogénezett berbanok farmakológiai hatá- sának értékelése.....	126
Összefoglalás.....	128
Irodalomjegyzék.....	136

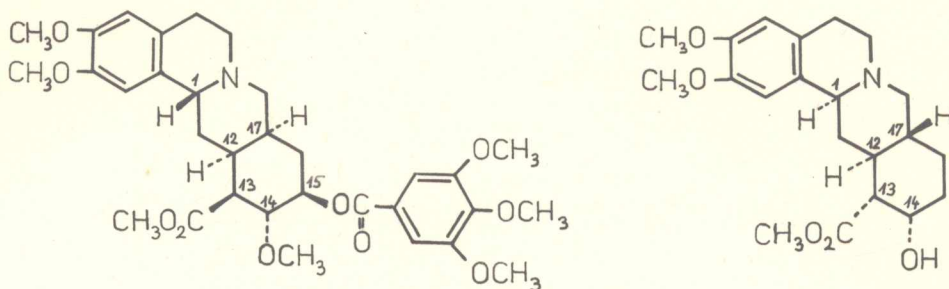
Bevezetés, célkitűzés

A Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén Beke professzor irányításával még az ötvenes évek elején megindult egy igen jelentősnek nevezhető alkaloidkémiai kutatás. E vizsgálatok során mélyrehatóan tanulmányozták a pszeudobázisos aminokarbinoloknak tekinthető izokinolin-vázis-alkaloidok tautóméria problémáit. A fenti kutatásokban magam is részt vehettem és ebből a témakörből irtam meg kandidátusi értekezésemet.

Tulajdonképpen ezek a vizsgálatok voltak az alapjai annak a hazai és nemzetközi fórumok előtt is elismert alkaloidkémiai kutatásoknak, amelyet az Alkaloidkémiai Kutató Csoport Szántay akadémikus vezetésével az utóbbi 15 évben eredményesen végzett. Olyan gyógyászatilag is jelentős alkaloidok sztereospecifikus totálszintézisét sikerült kidolgozni, mint az emetin, a korinantein, a különböző johimbin sztereoizomerek, valamint a vinkamin. A felsoroltak közül az emetin, valamint a vinkamin ipari szintézise is megvalósult. Ez utóbbi alkaloid ipari szintézisének kidolgozásában az értekezés írója is részt vett.

E vizsgálatok során gyűjtött tapasztalatokkal felvértelve gondolhattunk egy olyan hat királis centrumot tartalmazó "potenciális alkaloid" szintézisének kidolgozására, mint a képletben bemutatott 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin, valamint az öt aszimmetriacentrumot viselő 10,11-dimetoxi-dezpirrolo-johimbin és sztereoizomerjei. Az említett "potenciális alkaloidok" tulajdonképpen a

johimbánvázas alkaloidok, így a reszerpin, valamint a megfelelő johimbin sztereoizomerek homoveratrilamin-analogonjainak tekinthetők.



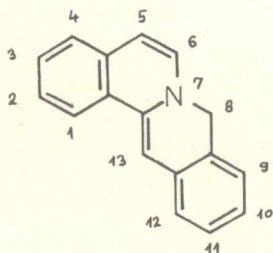
Az irodalomból csupán a Woodward és munkatársai által kidolgozott konvergens reszerpin szintézis ismeretes, amely nem alkalmas sem a pseudo-reszerpin sztereoizomerek, sem a reszerpin izomerek előállítására. Célkitűzésünk az volt, hogy egy új, lineáris szintézisutat dolgozzunk ki, amely egyaránt alkalmas az említett "potenciális alkaloidok", valamint eddig ismeretlen sztereoizomerjeinek előállítására. Kapcsolatot kívántunk teremteni a berbán- és johimbánvázas vegyületek sztereokémiai problémái között, vizsgálni kívántuk továbbá az indolgyűrű hiánya miatt fellépő kémiai ill. farmakológiai különbségeket a két vázrendszerben. A két gyűrűrendszer között fennálló különbségek bizonyos reménnyel kecsegtettek, hogy az új származékokban sikerülsz különíteni a reszerpin vérnyomáscsökkentő és a centrális idegrendszerre ható szedativ hatását.

Az új lineáris szintézist lehetőséget nyújtott új, farmakológiailag hatásos közbenső termékek, valamint eddig nem vizsgált sztereoizomerek előállítására és ezzel a kémiai szerkezet - farmakológiai hatás további vizsgálatára.

I. fejezet

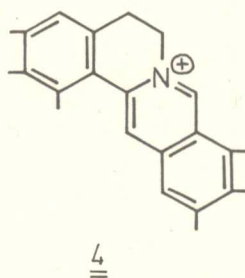
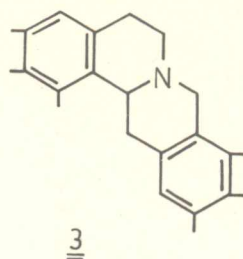
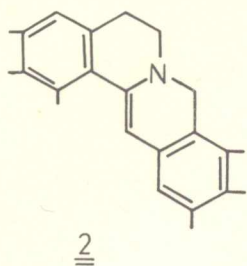
1. A berbánvázás vegyületek sztereokémiája

Az értekezésben tárgyalt vegyületekben egy négygyűrűs alapvázrendszer található, amely első közelítésben a protoberberin-alkaloidokban előforduló vázzal hozható kapcsolatba és valójában dibenzo[a,g]kinolizin (1) származékának tekinthető.



1

A természetben előforduló protoberberin-alkaloidok a fenti vázrendszer különböző mértékben hidrált származékai. Ezek az alkaloidok a természetben háromféle formában fordulnak elő: a dihidro- (2), a tetrahidro-protoberberinek (3), valamint a kvaterner protoberberin sók (4) formájában. Jóllehet az említett rokonság fennáll az alapvázat illetően a berbánvázás vegyületek és a protoberberin alkaloidok között, mégis az

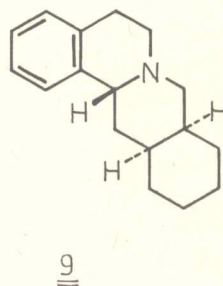
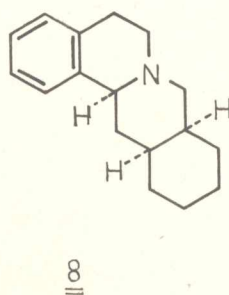
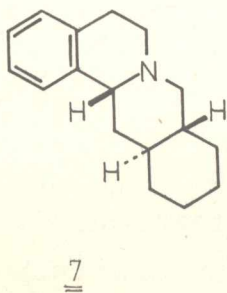
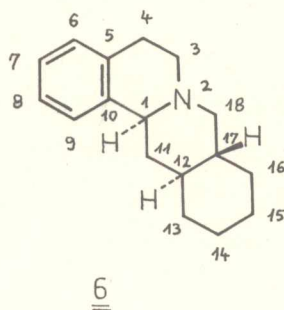
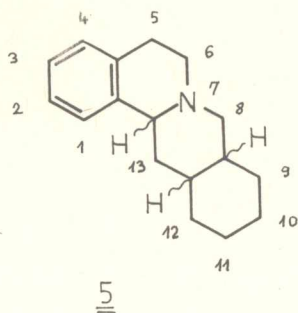


előbbiek kémiai sajátosságai a johimbánvázas alkaloidokkal állnak közeli kapcsolatban. Ezért a protoberberin-alkaloidok tárgyalásától eltekintek és csak ezek kémiáját és farmakológiai sajátosságait tárgyaló összefoglaló művekre hivatkozom [1-3].

Az alkaloidok bioszintézisének modern elmélete szerint [3,4] a johimbánvázas vegyületek A, B és C gyűrűje a növényi szervezetben triptofánból, ill. annak származékaiból szintetizálódik. Az igen elterjedt izokinolin-alkaloidok prekursora a ^{14}C -atommal jelzett vegyületekkel végzett vizsgálatok szerint a 3,4-dihidroxifenil-alanin, vagy a tirozin.

Vegyületeinkben előforduló alapváz a protoberberin-alkaloidok esetében alkalmazott racionális nomenklatura szerint 5,6,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dekahidro-8H-diben-

zo[a,g]kinolizinnek (5) tekinthető [6].



Látható, hogy már a helyettesítőt nem viselő alapváz is három királis centrumot tartalmaz, vagyis négy sztereoizomer racemát alakjában (6, 7, 8, 9) fordulhat elő. Az egyes aszimmetriacentrumok jelölése a fenti racionális nomenklatura szerint igen nehézkes volna, ezért Jilek, Pomikácek és Protiva javaslatára [7] az 5 vázrendszer a "berbán" triviális nevet kapta. Az új számozási rendszert a 6 képletben tüntettem fel. Az 1-es, 12-es és 17-es szén-

atomok térbeli elrendeződése alapján - a megfelelő johimbánvázas vegyületeknél alkalmazott elnevezésekhez) hasonlóan - megkülönböztetünk normal-berban, vagy egyszerűen berbán (6), 1-epi-, vagy pszeudo-berbán (7), allo-(8) és epiallo-berban (9) vázrendszert [7].

A négy alapvázat szokásos úgy is megkülönböztetni, hogy az egyes aszimmetriacentrumokhoz kapcsolódó hidrogének helyét és térhelyzetét jelző számot és betűt írják a vázrendszer neve elé. Így az allo-berbánváz (8) pl. $1\alpha, 12\alpha, 17\alpha$ -berbánnak is elnevezhető.

Amint ez a johimbánvázas vegyületek esetében is szokásos [8], az egyes racémátok közül csak az egyik anti-pód szerkezetét tüntetjük fel, azon izomerét, amelyben a C_{12} -H a gyűrű "síkjának" alsó, α -térfelén található.*)

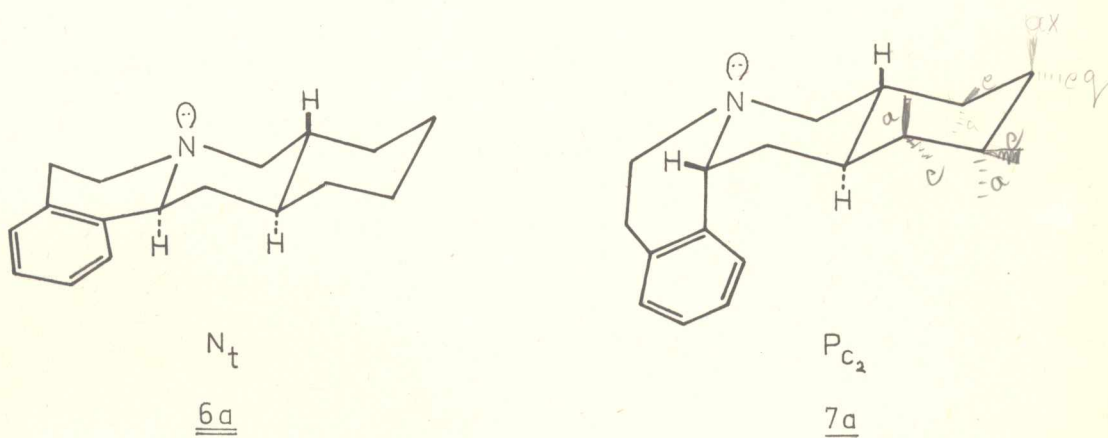
Az indolo[2,3-a]kinolizinvázak alkaloidok, különös tekintettel korinanteidin esetében végzett konformációs analízis és stabilitás vizsgálatok eredményeit [14-16] alkalmazva a benzo[a]kinolizin származékként felfogható berbánvázas vegyületekre, az alábbi megállapításokat tehetjük:

Amennyiben olyan feltételezéssel élünk, hogy a telített gyűrűk csak szék és félszék konformációban fordulnak elő, akkor a C/D-transz gyűrűkapcsolattal rendel-

*)

Itt jegyzem meg, hogy a természetben előforduló johimbánvázas alkaloidok mindegyike abban az abszolút konfigurációban fordul elő (15α), amelyet a kiválasztott enantiomerek képviselnek [9-13].

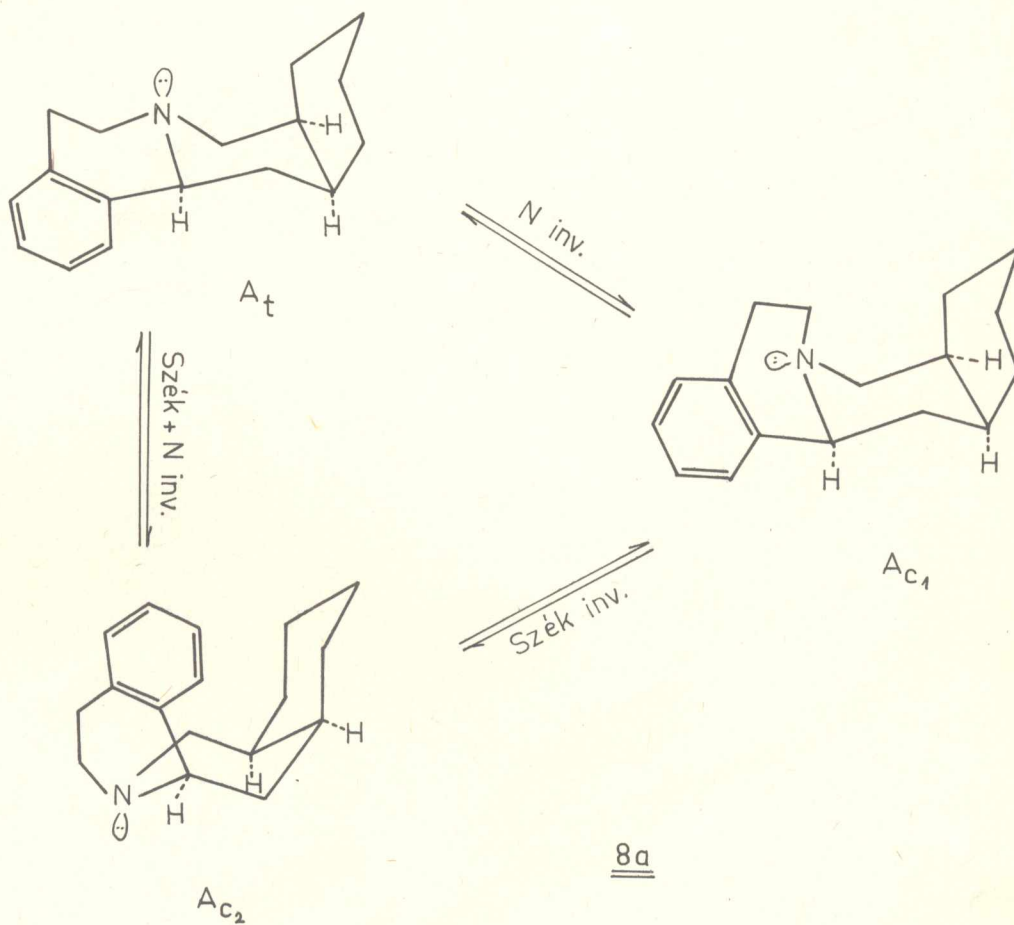
kező normál- (6) és pszeudo-váz (7) esetében a három lehetséges konformáció közül (N_t , N_{c1} , N_{c2} ; P_t , P_{c1} , P_{c2}) legstabilisabb képződmény az ábrán is bemutatott N_t (normál, transz) (6a), ill. a P_{c2} (pszeudo, cisz) (7a). A perspektivikus képletek jól mutatják, hogy a normal-berbánváz N_t -konformációjában (6a) az 1-es szénatomhoz kapcsolódó aromás gyűrű ekvatoriális, a pszeudo-sorban a P_{c2} képződményben (7a) axiális állásu. Ebből következik, hogy a pszeudo-váz kevésbé stabilis mint a normál-gyűrűrendszer.



1. ábra. A normál és pszeudo konfiguráció legstabilabb konformerjei

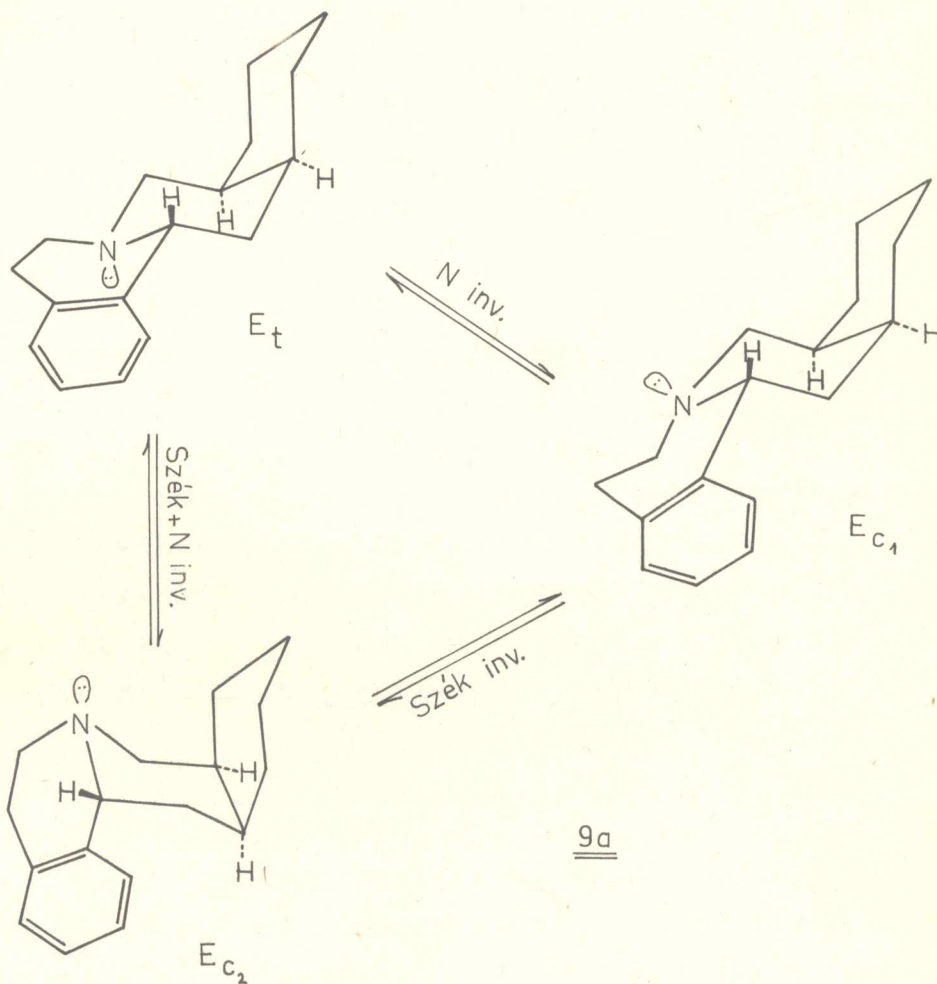
A C/D-cisz gyűrűkapcsolattal rendelkező allo- és epiallo-sorban már sokkal nagyobb valószínűséggel kell számolnunk a nitrogén magányos elektronpárjának inverziójával, valamint a C-gyűrű székformájának átbillenésével ill. a két folyamat együttes fellépésével. Ezért e két

flexibilis vázrendszer esetében kívánom bemutatni a már említett feltételezések mellett elképzelhető lehetséges konformációkat.



2. ábra: Az allo-konfiguráció konformerjei

Az ábrák világosan mutatják, hogy a transz-konformerből (A_t , E_t) az egyik cisz-konformerbe (A_{c1} , E_{c1}) nitrogén inverzióval juthatunk. A másik cisz-konformerbe (A_{c2} , E_{c2}) székátbillenéssel egybekötött nitrogén inverzióval érkezhetünk, a két cisz-konformer között szék-



8.

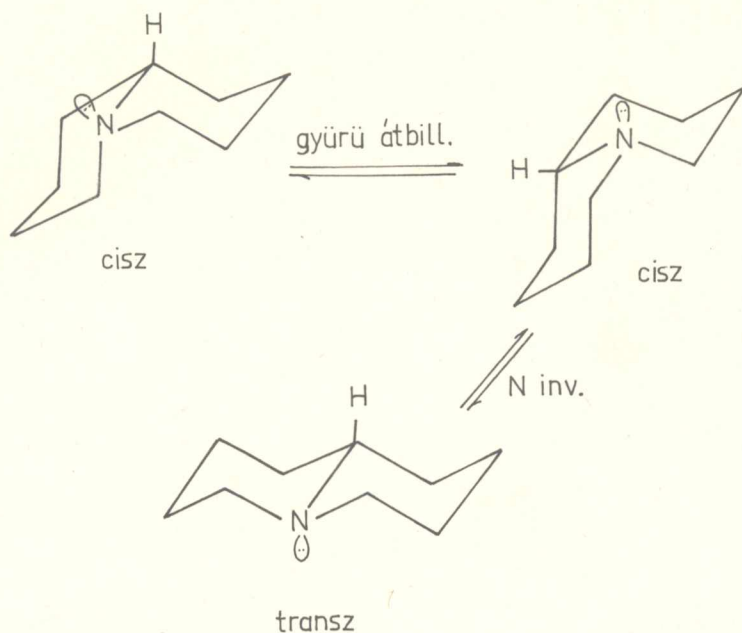
3. ábra: Az epiallo-konfiguráció konformerjei

átfordulás teremt kapcsolatot.

A különböző johimbán sztereoizomerekkel, valamint ezek 17-oxo-származékaival végzett fizikai vizsgálatok (ORD, CD, NMR), valamint higany(II)-acetátos dehidrogénezési kísérletek azt mutatták, hogy a tanulmányozott sztereoizomerek többségében transz-kinolizidin rendszer (N_t , A_t , E_t) található, kivéve a pszeudo-johimbánt, amelyben cisz-kinolizidin kapcsolat található [17]. Ezek a megfigyelések arra engednek következtetni, hogy a vizsgált vegyületek esetében a transz-kinolizidin gyűrűkapcsolat kedvezményezettebb. Ez a megállapítás természetesen csak a szubsztituálatlan vázrendszerek esetében érvényes.

A hidfőben nitrogénatomot tartalmazó kinolizidin esetében végzett számítások azt mutatják, hogy a transz-konformer 4.4 kcal-val stabilisabb a cisz-konformernél [18]. Ez az érték az újabb számítások szerint 2.6 kcal. [19]. Amíg a dekalin esetében a cisz és transz izomerek elkülöníthetők, addig a kinolizidin már szobahőn is gyors gyűrű átbillenés és nitrogén inverzió miatt a két cisz és transz konformerek egyensúlyi elegyeként létezik [20],^{*} amely egyensúlyban a transz-konformer dominál. A kinolizidin gyűrűhöz kapcsolódó szubsztituensek jelentős hatást gyakorolhatnak a cisz és transz konformerek között kialakuló egyensúly helyzetére [21]. Olyan eset is előfordulhat, amikor a cisz-kinolizidin konformer válik uralkodóvá [22, 23], azonban sohasem sikerült a stabilis konformerek mindkét tagját tisztán előállítani [20]. Aaron és Ferguson [20] szerint mindazok a korábbi megállapítások, amelyek szerint sikerült a stabilis cisz és transz-kinolizidin konformereket elkülöníteni [24], revízióra szorulnak.

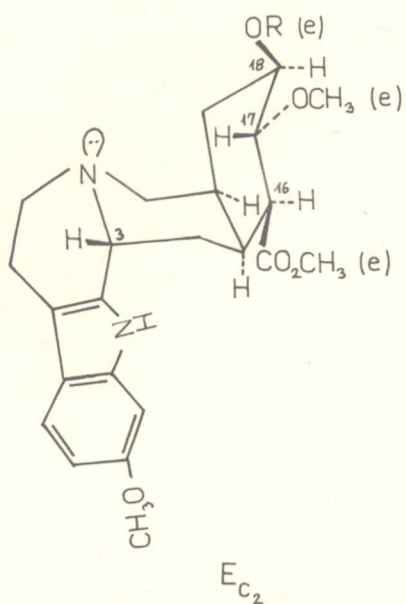
^{*} lásd. 4. ábra



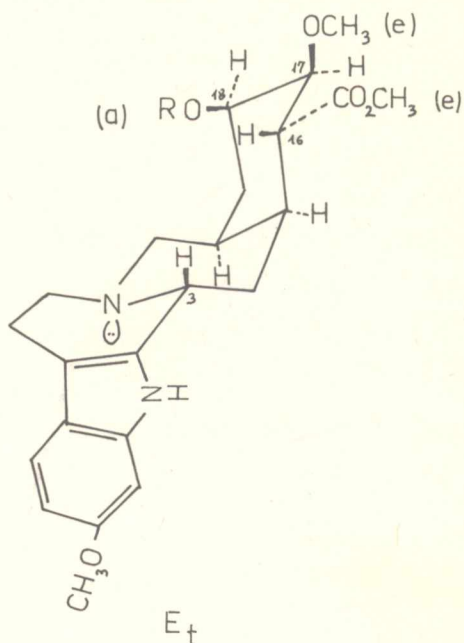
4. ábra: A kinolizidin gyűrű konformerjei

A szubsztituált allo- és epiallo-johimbánvázas vegyületek az E-gyűrűben található szubsztituensek relatív térhelyzetétől függően mind a transz- mind a cisz-konformációkban előfordulhatnak. A reszerpin esetében (10a) az E_c -konformáció kedvezővé válik, mivel ebben a konformációban az E-gyűrű szubsztituensei triekvatoriális helyzetet foglalhatnak el [25].

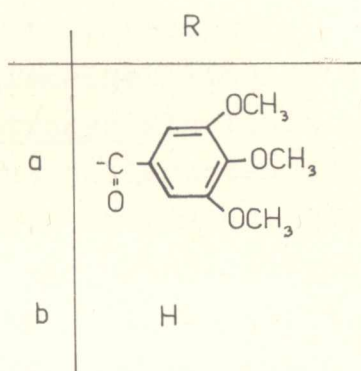
A metil-neoreszerpát (11b) szintén epiallo vázrendszert tartalmaz és E_t -konformációval rendelkezik, amelyben az indolgyűrű, valamint a C_{16} és C_{17} -szubsztituensek kerülnek ekvatoriális állásba.



10



11



Sok esetben a mobilis epiallo-vázsal rendelkező vegyületek, így pl. egyes korinanteidin típusu alkaloidok esetében is a gyors konformáció váltás miatt az $E_t \rightleftharpoons E_{c_2}$ konformációs egyensullal kell számolni [14, 26].

1.1. A kinolizidin-vázat tartalmazó gyűrűrendszerek
konfigurációjának és konformációjának meghatározására
szolgáló módszerek

A kinolizidin-gyűrűt tartalmazó vegyületek konfigurációjának és konformációjának meghatározásában leggyakrabban alkalmazott fizikai módszer az infravörös spektroszkópia, amelynek segítségével nagyszámu kinolizidin-származék sztereokémiai és konformáció problémáját sikerült megoldani.

A johimbin-alkaloidok sztereokémiai viszonyait tanulmányozva Wenkert [28] azt találta, hogy a vegyületek infravörös spektrumában $2800-2700\text{ cm}^{-1}$ között megjelenő sávrendszer alkalmas a kinolizidin-gyűrű gyűrűkapcsolatának meghatározására. Bohlmann [29] tovább vizsgálva ezt a jelenséget kimutatta, hogy azok a vegyületek, amelyekben transz-kinolizidin-gyűrű található $2800-2700\text{ cm}^{-1}$ között jellegzetes sávrendszert mutatnak. Ezek az általa "transz sávoknak" (T-sávok) nevezett elnyelések a vizsgált cisz-kinolizidinekben nem voltak kimutathatók. A későbbi vizsgálatai alapján [30] megállapította, hogy a T-sávok megjelenéséhez két, a nitrogén magányos elektronpárjához képest transz-axiális állásu szomszédos C-H kötés jelenléte szükséges. A cisz-kinolizidinekben csupán egy ilyen kötés található.

Rosen [25, 31], majd Beckett [26] módosították az eredeti megfogalmazást, szerintük csak azok az alkaloidok adnak T-sávokat $2860-2700\text{ cm}^{-1}$ között, amelyekben a

C_3 -H- és legalább még egy szomszédos C-H-kötés transz-axiális állásu a nitrogén magányos elektronpárjához képest. Azok az alkaloidok, amelyekben a C_3 -H-kötés cisz állásu a fenti tartományban nem mutatnak elnyelést.

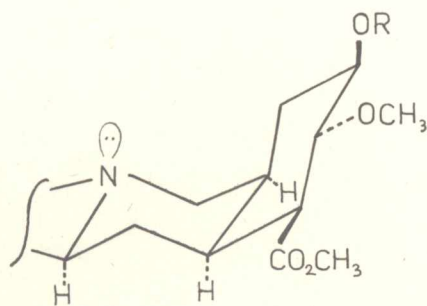
Az irodalomban és általunk is Bohlmann-sávoknak nevezett elnyelési rendszer alkalmazása a kinolizidin-származékok sztereokémiai vizsgálatában továbbra is részletesen tanulmányozott és vitatott kérdés maradt. Wiewiorowski és munkatársai [32, 33] leszögeznek, hogy a Bohlmann-sávok megjelenésének az a feltétele, hogy a nitrogén melletti szénatomon a nitrogén magányos elektronpárjához képest transz-axiális állásu hidrogén legyen. A sávrendszer intenzitása és annak komplex jellege a hasonló helyzetű hidrogénatomok számával arányos.

Mindezek alapján levonhatjuk azt a következtetést, hogy a kinolizidin-származékok esetében a N_t , az A_t konformációk intenzív és komplex Bohlmann-sávrendszert adnak. A P_{c2} , valamint az E_{c2} konformerek nem mutatnak komplex Bohlmann-sávrendszert. Itt jegyzem meg, hogy a Bohlmann-sávok alapján tett megállapítások csak akkor tekinthetők helytállónak, ha az IR felvételeket többféle oldószerben is megismételjük [16].

1.1.2. NMR-spektroszkópia

Az NMR-spektroszkópia szintén széles körben alkalmazott fizikai módszer a kinolizidin-gyűrűt tartalmazó vegyületek konformációs problémáinak tanulmányozásában [34].

Megfigyelték, hogy a cisz-kinolizidin származékokban a nitrogénatom melletti hidfő-proton 3.8 ppm-nél nagyobb δ -értékeknél jelentkezik függetlenül attól, hogy axiális vagy ekvatoriális állásu [35]. Így a reszerpin (10a), valamint a metil-reszerpát (10b) C_3 -protonja $\delta = 4.45$, ill. 4.43 ppm-nél abszorbeál (E_{C_2} -konformáció). A metil-3-izoreszerpát (12b; A_t konformáció), valamint a metil-neoreszerpát (11b; E_t -konformáció) C_3 -protonja kisebb δ -értéknél jelentkezik és legtöbbször az ugyanitt abszorbeáló más hidrogének teljesen elfedik [35,36].

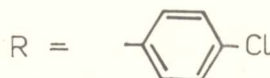
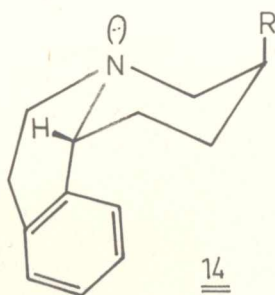
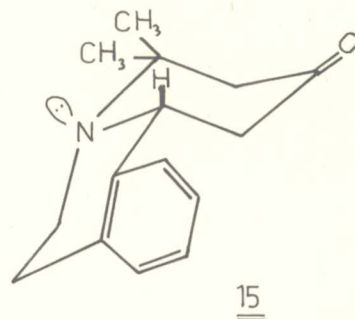
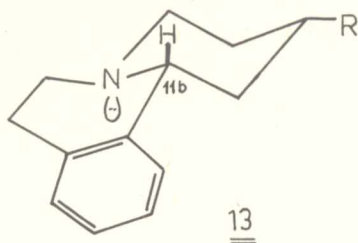


12

	R
a	
b	-H

A hidfő-proton NMR jelének alakjából és szélességéből az egyes konfiguráción belül a különböző konformációkra is lehet következtetni [35, 36]. Így pl. a Bohlmann-sávot adó 13 benzo[a]kinolizidin származék angu-

lárís 11b-protonja $\delta = 3.8$ ppm-nél abszorbeál. A Bohlmann-sávot nem mutató 14 anguláris protonja egyproton intenzitású triplettet ad $\delta = 4.0$ ppm-nél (J_{ae}, J_{ee} 8 cps). Az ugyancsak cisz-kinolizidint tartalmazó 15 (C_1 -konformáció) 11b-protonja $\delta = 4.15$ ppm-nél kvartettként jelentkezik (J_{aa}, J_{ee} 14 cps) [35, 37].

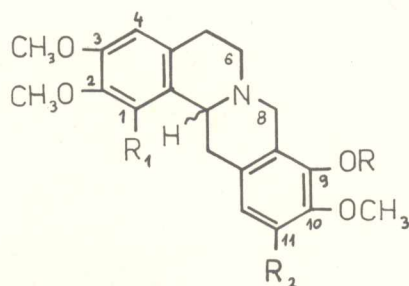


Az anellációs proton legtöbb esetben multiplettként jelenik meg, a jel szélességéből az elmondottak alapján az egyensúlyban uralkodó konformációra következtethetünk [14, 26].

Mobilis rendszerek, mint pl. az epiallo-sorba tartozó vegyületek esetében, ahol több konformer egyidejű jelenlétével kell számolni, a reszerpin C_3 -protonjának kémiai eltolódását véve alapul (E_{c_2} -konformáció), a mért kémiai eltolódásból tapasztalati képlet felhasználásával a jelenlevő konformerek százalékos aránya is kiszámítható [26].

Külön említést érdemel a konformációs analízis területén ujabban igen széles körben alkalmazott ^{13}C -NMR spektroszkópia.

Kiválóan alkalmazták ezt a módszert Kametani és munkatársai [38] a tetrahidro-protoberberinek (16) konformációjának meghatározásában.



16

Megállapították, hogy a cisz-kinolizidin-származékokban a nitrogénatom mellett levő C_6 -szénatom nagyobb térerőnél abszorbeál, mint a megfelelő transz-kinolizidin származéké.

Ujabban az ún. "shift"-reagensek alkalmazásával tovább növekedett az NMR-spektroszkópia szerepe a konformációs analízisben. Így pl. Jirkowskynak és munkatársainak [39] sikerült europium-heptafluoro-dimetiloktén-dionat, mint "shift"-reagens alkalmazásával bizonyítani, hogy a reszerpin C-gyűrűje kád-konformációban van.

Az aszimmetriacentrumok konfigurációjának tisztázására használt ORD és CD módszerek ismertetésével kiváló kézikönyvek [60] és közlemények [17] foglalkoznak. E módszerek alkalmazása elsősorban az abszolút konfigurációk meghatározásában voltak jelentősek.

1.1.3. Kémiai módszerek

Számos szerző kimutatta, hogy a higany(II)-acetátos oxidáció során azok a kinolizidin-származékok dehidrogeneződnek, amelyekben az anellációs hidrogén a nitrogénatom magányos elektronpárjához képest transz-axiális állásu [41-43].

A várakozásnak megfelelően az α -johimbin (A_t), a 3-izoreszerpin (A_t), a johimbin (N_t) higany(II)-acetáttal könnyen oxidálhatók. A pszeudo-johimbin (P_{C_2}) hasonló körülmények között nem volt reakcióba vihető. Meg kell jegyeztem, hogy a higany(II)-acetátos oxidációk adta információk az epiallo-sorba tartozó vegyületek esetében nem mindig egyértelműek [17, 34, 43].

1.2. A berbán- és johimbánvázas vegyületek konfiguráció-stabilitásának összehasonlítása

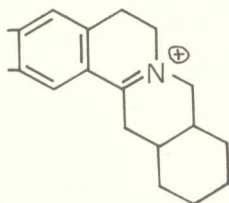
A johimbánvázas vegyületek C_{15} - és C_{20} -konfigurációja stabilis. Ezzel szemben a 3-as szénatom az indolgyűrű szomszédsága miatt [45] könnyen epimerizálható és hosszabb ideig tartó savas, ill. ecetsavanhidrides főzés hatására a normál- és pszeudo-, valamint az allo- és

epiallo-konfigurációk között a stabilitási viszonyoknak megfelelő egyensúlyi helyzet állítható be. Természetesen az allo- és epiallo-sorban nem elégséges a csupasz vázrendszerek stabilitási viszonyaival számolni, mivel e mobilis rendszerek esetében az egyensúlyi helyzet erősen szubsztituens függő [46, 47].

A berbánvázak vegyületek mindhárom aszimmetriacentrumának (C_1 , C_{12} , C_{17}) konfigurációja az indolgyűrű hiánya miatt stabilis, azaz sem az egyes alapvázak, sem szubsztituált származékaik között átmenet nem valósítható meg a molekula mélyrehatóbb átalakítása nélkül.

A berbánvázak vegyületek esetében a pseudo = normal, valamint az allo = epiallo sorba történő átmenet az un. oxidációs-redukciós módszerek alkalmazásával oldható meg.

Az oxidált dehidrobázis sója (17) nátrium-[tetrahidro-borát(III)]-tal metanolban az 1-es szénatomon α -állású hidrogént tartalmazó normál-, ill. allo-vegyületté redukálható.



17

Vas(III)- és higany(II)-sóval aktivált cink-sósavas [7], valamint cink-perklórsavas redukcióval [48] főtermékként az 1β -izomer^(kevésbé stabilis) (epiallo- ill. pszeudo-sor) izolálható.
~~beledobták~~

Ismerünk olyan irodalmi példákat is, amikor az immóniumsó (17) alkalmas pH mellett végzett katalitikus hidrogénezésével is eljuthatunk az 1β -izomerhez [49a]. Stork [49b] folyékony ammoniában végzett fémnátriumos redukcióval nyerte az epiallo-johimbánt a megfelelő dehidrobázisból.

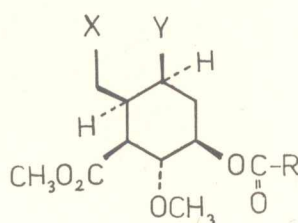
A berbánvázás vegyületekkel közeli rokonságban álló johimbánvázás alkaloidok szerkezetbizonyítása, kémiai és fizikai sajátságai, az utolsó gyűrű szubsztituenseinek térhelyzetére vonatkozó kutatások, valamint szintézismódszerek összefoglalására kiváló, könnyen hozzáférhető monográfiák [50, 51a-e, 52a,b, 53], kézikönyvek [54-56, 59, 60], táblázatok [57, 58] és modern összefoglalások [61] állnak rendelkezésünkre. Ezért úgy tartottam helyesnek, hogy a továbbiakban kizárólag a reszerpin, valamint a berbánvázás vegyületek szintézisére vonatkozó kutatásokat ismertetem természetesen a saját vizsgálatainkat tárgyaló részben minden esetben utalni fogok a kapcsolódó irodalmakra.

2. A reszerpin, valamint a reszerpin-analagonok előállítására irányuló szintézismódszerek

2.1. A Woodward-féle reszerpin szintézis

Woodward és munkatársai [62] 1958-ban közölték a reszerpin (10a) sztereoszelektív totálszintézisét, amely a konformációs analízis alkalmazásának kiváló példája.

A reszerpin hat aszimmetriacentrumából öt az E-gyűrűben található. A fenti konvergens típusú szintézis fő célkitűzése egy olyan molekula (18) előállítása volt, amely az E-gyűrű szubsztituenseit a megfelelő konfigurációban tartalmazza és alkalmas a cisz D/E-gyűrűkapcsolat kiépítésére.

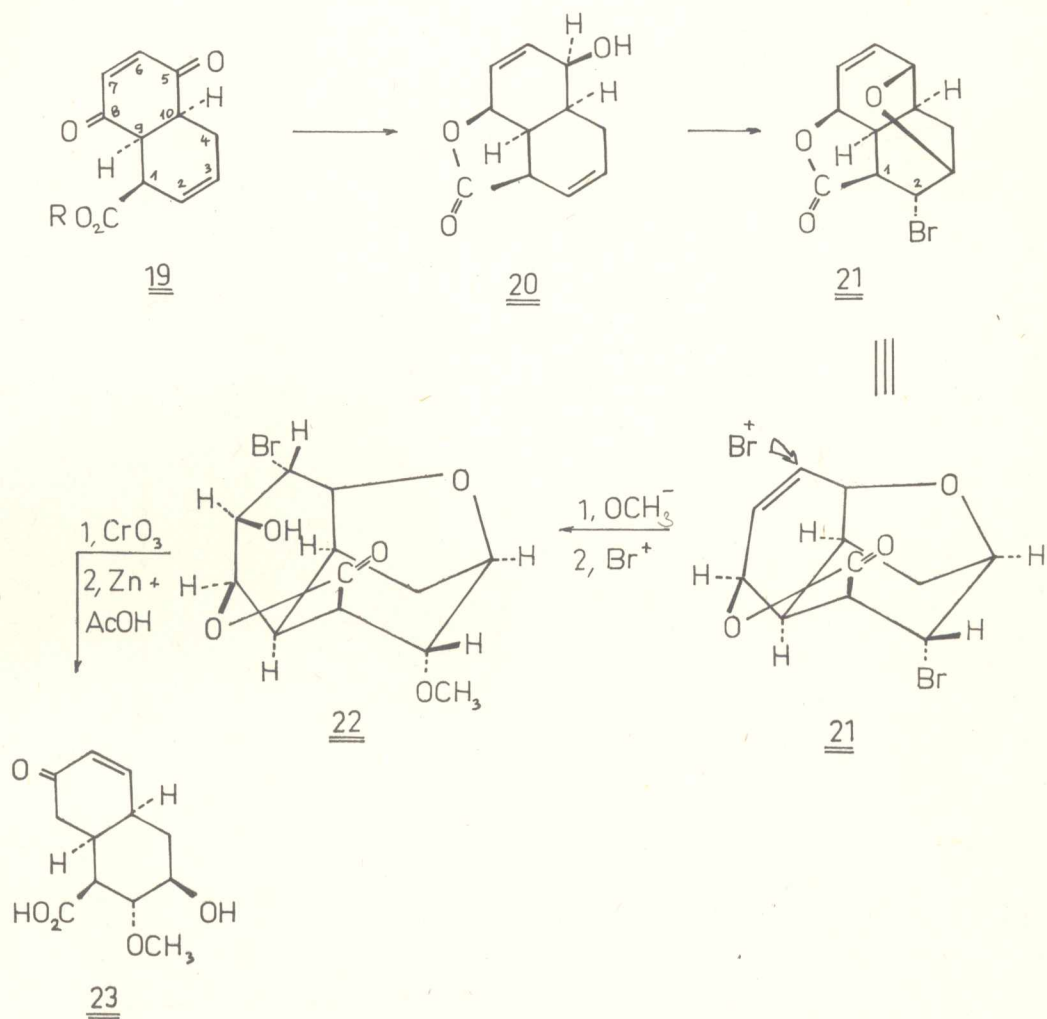


18

A p-kinon és butadienkarbonsavészter reakciójában nyert 19 dien-addukt Meerwein-Ponndorf-redukciójával 20 laktonhoz jutottak, amelyet a reagensek a sokkal nyitottabb konvex oldala felől közelíthetnek meg. Ebből a vegyületből halogénezéssel egyidejű éterkötés kialakulása

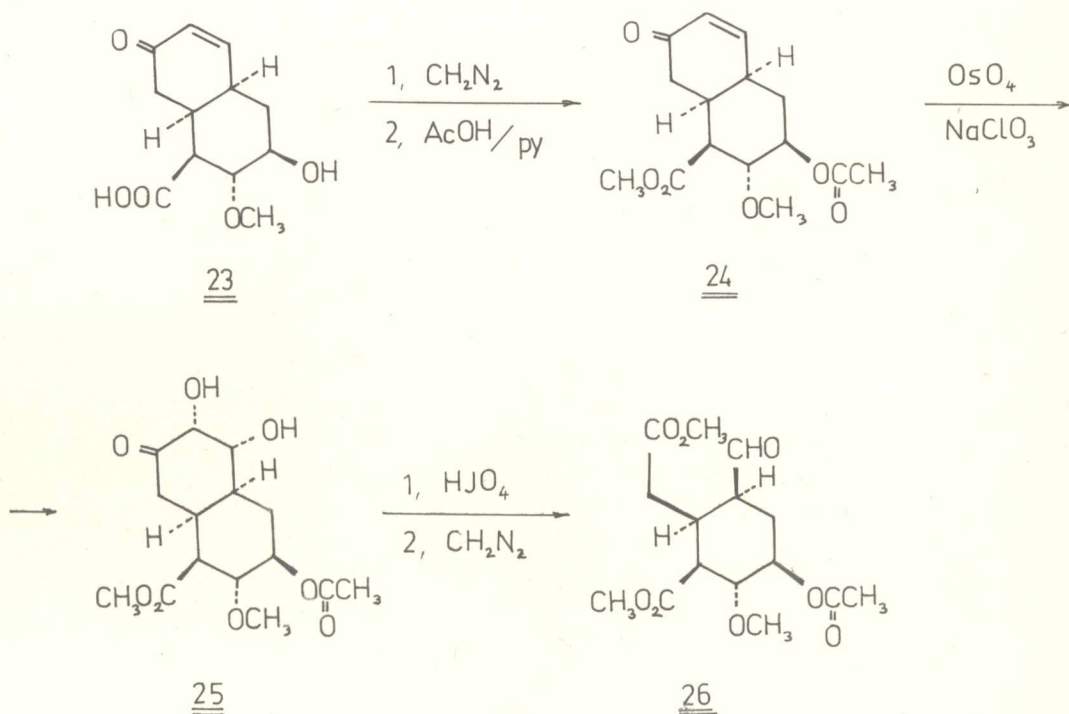
közben 21 halogénéter keletkezik.

A következő lépésben végrehajtott metanolizis retencióiával megy végbe és a NBS-del kiváltott reakcióban a brómkation ismét csak a konvex oldalról támad a 22 brómhidrin képződése közben.



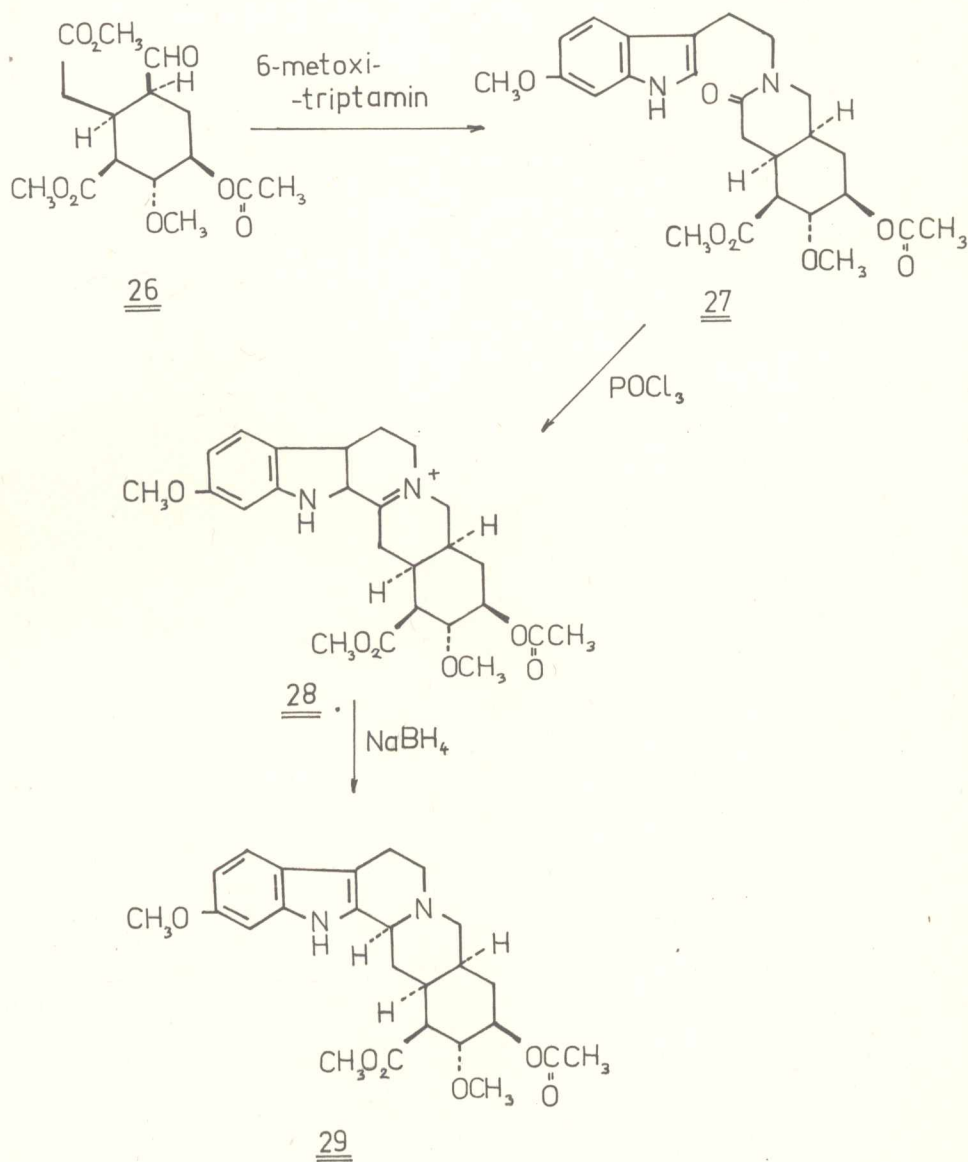
A diaxialis brómhidrin (22) krómsavas oxidációval, majd az ezt követő cink-ecetsavas redukcióval 23 α, β -te-

litetlen ketonná volt alakítható, amelyben a kitűzött sztereokémiai feladat lényegében megoldást nyert. 23-ból a szokásos észterezési eljárások után nyert vegyület (24) ozmium(VIII)-oxiddal végrehajtott hidroxilezése (25) és perjódsvas hasítása után egy aldehidsavhoz jutottak, amely diazometánnal 26 aldehyd-észterré volt alakítható.

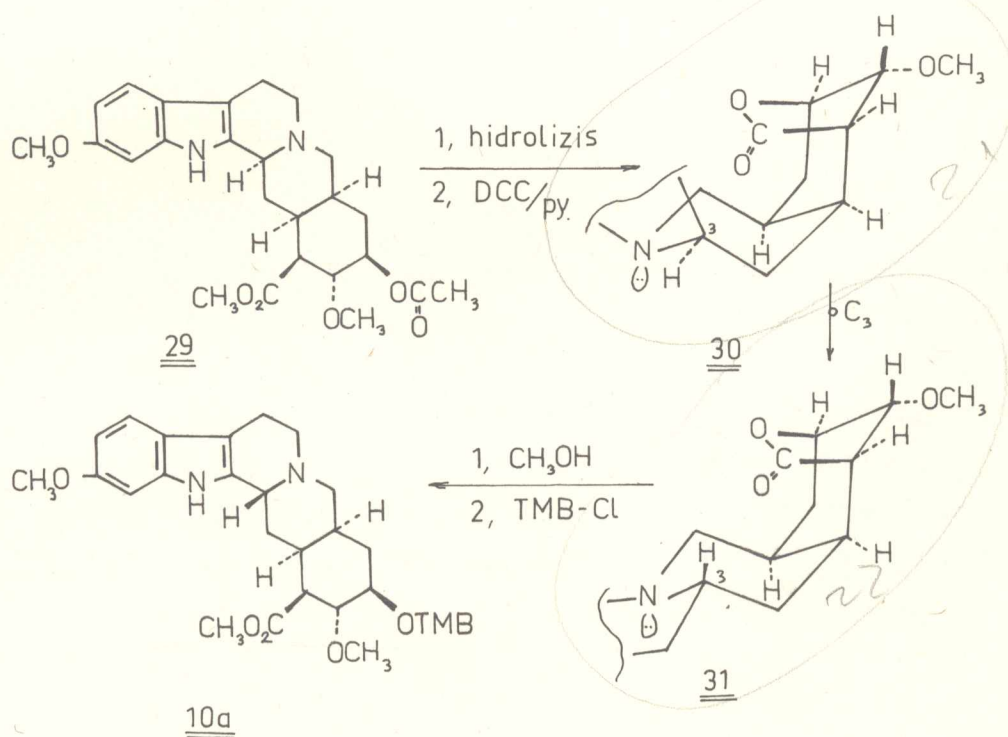


A 26 metoxi-triptaminnal Schiff-bázist képez, amely nátrium-[tetrahydro-borát(III)]-tal redukálva 27 laktám-

má ciklizálódik. A foszfor-triklorid-oxiddal nyert 28 immoniumsót nátrium-[tetrahydro-borát(III)]-tal redukálva a várakozásnak megfelelően 3 α -vegyületet, a 29 3-izoreszerpin-származékot kapták.



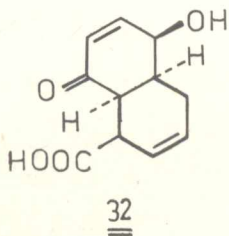
Az utolsó sztereokémiai probléma a 29 3-as szén-atomjának izomerizációja volt. Ezt egyszerű savas epimerizációval nem lehetett megvalósítani, mivel 29 termodinamikailag stabilis konfigurációval és konformációval rendelkezik. Amikor azonban a 29-ből hidrolizissel nyert hidroxisavat piridinben diciklohexil-karbodiimiddel 30 laktonná alakították, egy olyan konformációba kényszerítették a molekulát, amelyben az indolgyűrű axiális helyzetbe került és a közte és a D-gyűrű lakton-hidja között fellépő szterikus kölcsönhatás miatt a molekula 3-as szénatomja pivalinsavval könnyen epimerizálható volt 31 reszerpinsav-laktonná. A 31 lakton metanolizisével, majd a 18-hidroxicsoport trimetoxibenzoilezésével dl-reszerpinhez (10a) jutottak, amelyet d-kámfor-10-szulfonsavval rezolváltak.



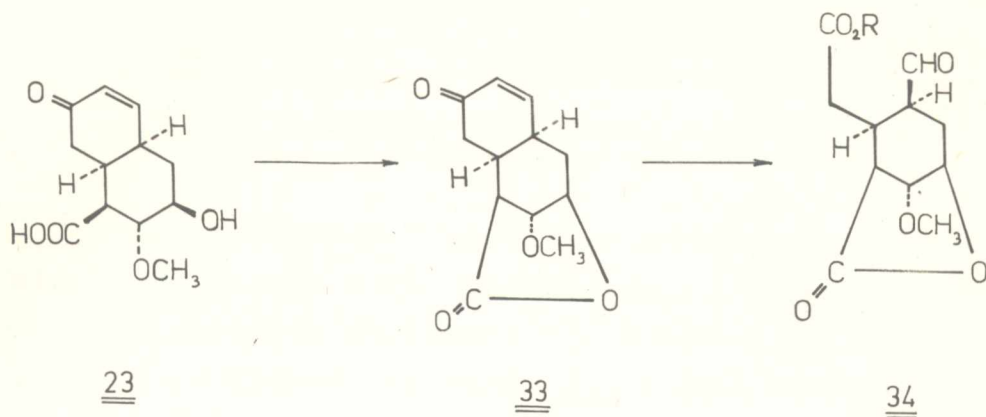
2.2. A Woodward-féle reszerpin szintézis változatai

Az előző fejezetben ismertetett szintézis közzététele után számos közlemény jelent meg annak módosítására. Ezek a változatok az eredeti Woodward-féle alapelveket megtartották és lényegében a szintézis gazdaságosabb kivitelezése érdekében egyszerűsítették a bonyolult lépéseket, ill. ezek sorrendjét változtatták meg, továbbá a reszolválást a szintézis korábbi szakaszában oldották meg.

Velluz és munkatársai [63] a 19 dién-addukt szelektív redukciójával nyerhető 32 savat reszolválták. Az ozmium(VIII)-oxidos oxidáció helyett a 24 telítetlen ketonból ózonnal végzett hidroxilezéssel jutottak 25 diolhoz.



Cseh kutatók szintén jelentős módosításokat végeztek az eredeti szintézisen. A korábbi fázisban végrehajtott reszolválás mellett [64, 65] Protiva és munkacsoportja [66] sikeresen jutott a triptaminnal közvetlenül reakcióba vihető 34 laktonhoz olymódon, hogy a 23 telítetlen hidroxisavat alakították 33 laktonná, amelyet Velluz módszerével alakítottak tovább 34 vegyületté.



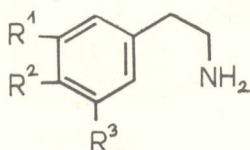
Említést érdemelnek még azok a módszerek, amelyekkel az utolsó laktonképzéssel járó reakció elkerülhetővé vált. Velluz [63] a 28 immóniumsóból cink-perklórsavas redukcióval főtermékként a reszerpinhez jut. A későbbi vizsgálatok szerint [66a] azonban a redukció során jelentős hidrolízis is játszódik és kimutatták, hogy metil-reszerpát (10b) valamint metil-izoreszerpát (12b) képződik 3:1 arányban, amelyek alumínium(III)-oxidon szét-kromatografálhatók.

Stainer és munkatársai [66b] a reszerpinnek szulfo-vanadinsavval történő oxidációjával mintegy 90-100%-os kitermeléssel tudták a megfelelő immóniumsót (28) előállítani.

2.3. A berbánvázis vegyületek előállítására irányuló szintézismódszerek

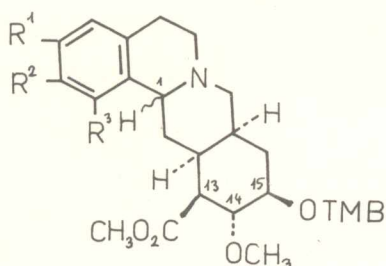
2.3.1. Allo-berbán- és epiallo-berbánvázat tartalmazó reszerpin analogonok előállítása

Az előzőekben tárgyalt szintézisuton nyerhető 26 aldehidészternek homoveratrilaminnal (35a) végrehajtott kondenzációjával állította elő először Müller és Allais [67a,b] az optikailag aktív 36a (1βH) reszerpinanalogont, amelyet (-)-10-metoxi-dezpirrolo-reszerpinnek neveztek. Közel azonos időben számolt be Jilek, Pomykáček és Protiva [7] a racém 36a szintéziséről. A cseh kutatócsoport a Woodward-szintézis alapelveit alkalmazva később a 26 aldehidésztert más fenil-etil-amin-származékkal is kondenzálták. Ilyen módon sikerült előállítaniuk meszkalinból (35b) a 36b [68], homopiperonilaminból (35c) a 36c [48] és a 2-metoxi-fenil-etil-aminból (35d) a 36d reszerpin-(1βH) és izoreszerpin-analogonokat (1αH) [69].



35

	R¹	R²	R³
a	OCH₃	OCH₃	H
b	OCH₃	OCH₃	OCH₃
c	-O-CH₂-O-		H
d	OCH₃	H	H



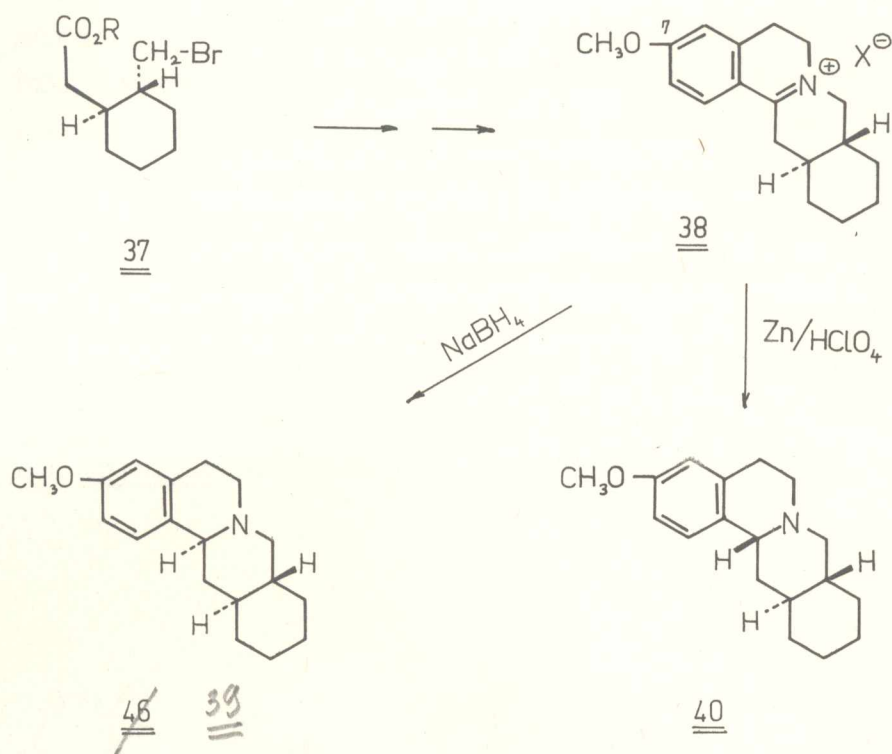
36

	R ¹	R ²	R ³
a	OCH ₃	OCH ₃	H
b	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃
c	-O-CH ₂ -O-		H
d	OCH ₃	H	H

2.3.2. Normal és pseudo-berbánvázas vegyületek elő- állítás

Jirkovsky és Protiva [69] a 2-metoxifenil-etil-amin (35d), valamint a johimbán szintézisében Van Tamelen [70] által alkalmazott 37 bróm-észter reakciójában az ismert reakciólépéseken át 38 immoniumsóhoz jutott, amelynek nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal végrehajtott redukciója 39 7-metoxi-berbánhoz vezetett. Az immoniumsó (38) cink-perklórsavas redukciójával egy olajos termékhez

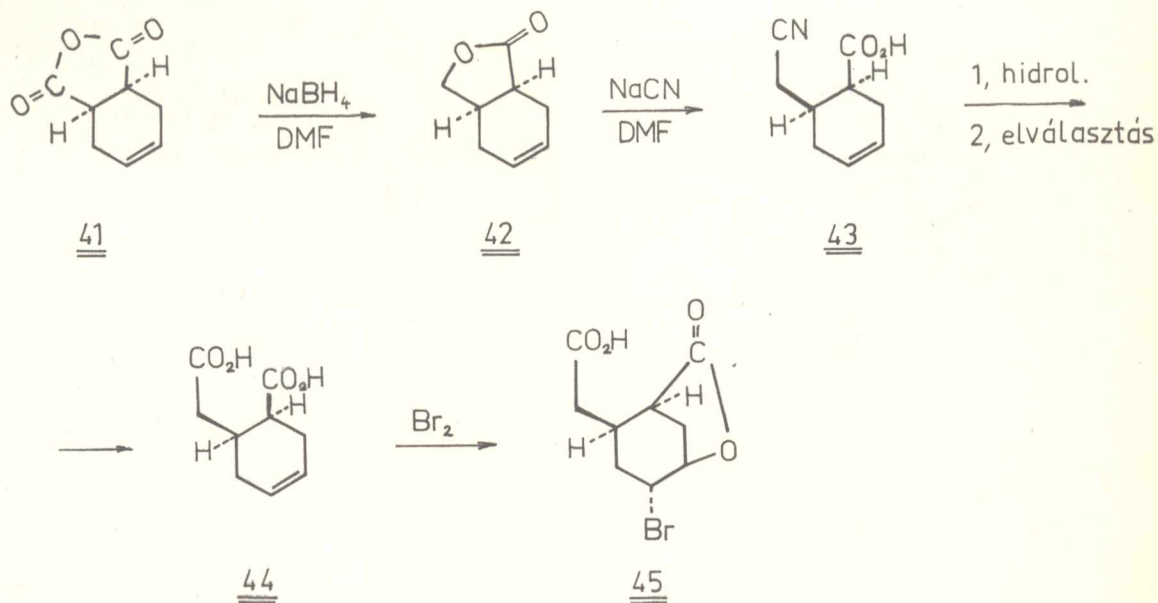
jutottak. Az általuk feltételezett 7-metoxi-pseudo-berban szerkezetet (40) azonban sem IR, sem NMR-spektroszkópiai adatokkal nem támasztották alá.

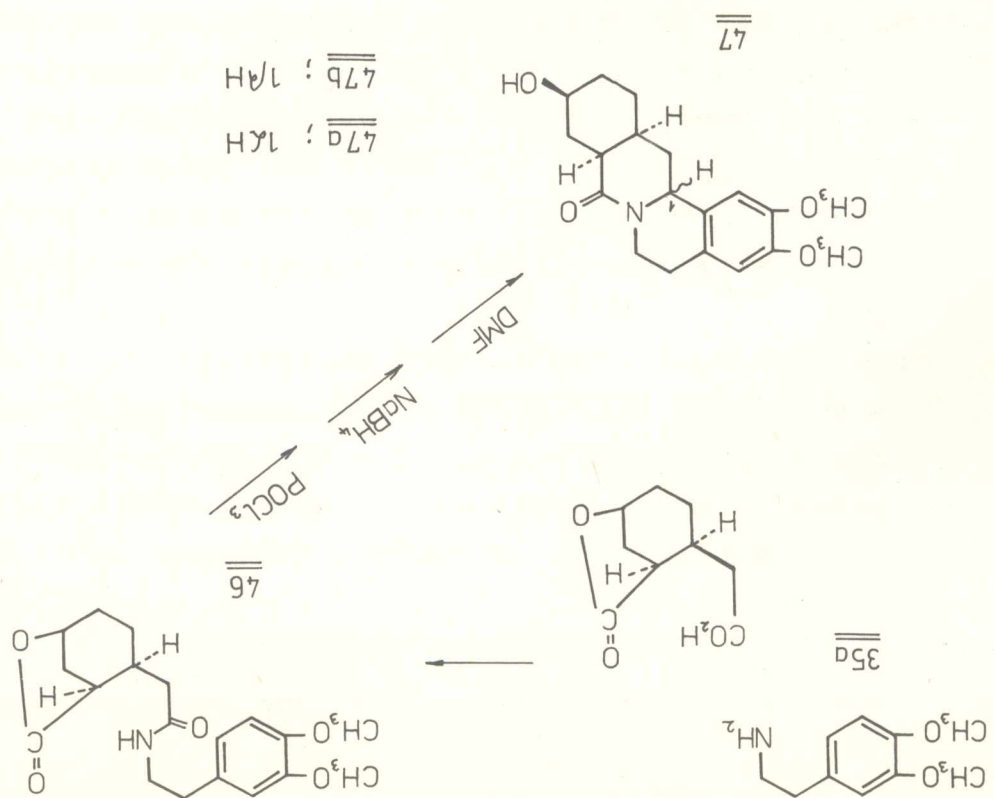
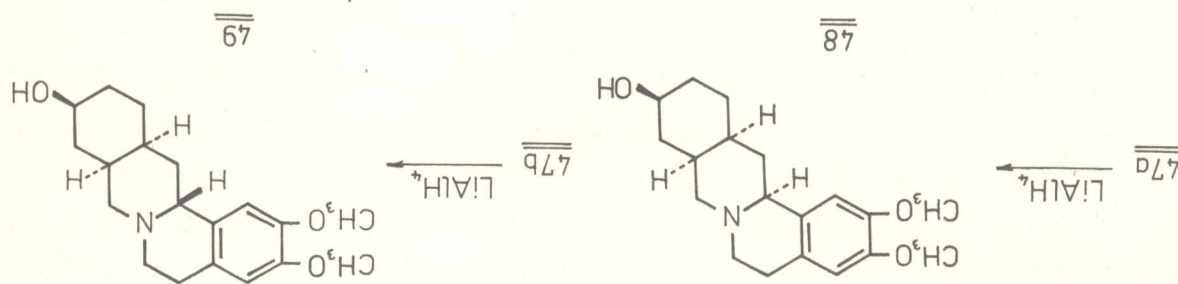


2.3.3. Egyéb szintézismódszerek.

Az eddig ismerttetett szintézisutaktól eltérő kutatásokról számolnak be Belleau és munkatársai [71a,b], melyek során sikeresen megvalósították a 7,8-dimetoxi-15-hidroxi-allo- és epiallo-berbán ujszerű szintézisét.

Szintézisük kiindulási anyaga a cisz- Δ^4 -ciklohexendi-karbonsavanhidrid (41), amelyet szelektív redukcióval 42 laktonná alakítanak. A következő lépés DMF-ban nátrium-cianiddal végzett gyűrűfelnyitás, amelyet a karboxilcsoport mellett levő szénatom epimerizációja kísér. A 43 nitril-sav izomer elegyet dikarbonsavvá hidrolizálják és ebben a fázisban elválasztják a két izomért. A továbbiak során a cisz-dikarbonsavat (44) lugos közegben végzett brómozással 45 bróm-laktonná alakítják, amelyet dehalogéneznak és homoveratrilaminnal reagáltatnak. Az így nyert 46 vegyület foszfor-triklorid-oxiddal végzett gyűrűzárása, redukciója, majd DMF-ban végrehajtott melegítése során egy izomer laktám keverékhez jutottak, amelyeket kristályosítással elválasztanak. Az utolsó lépésben lítium-[tetrahydro-aluminát(III)]-tal végzett redukcióval a 47a izomerből ($1\alpha\text{H}$) a 48 allo-, a 47b ($1\beta\text{H}$) laktámból 49 epiallo-berbánvázás származékot nyertek.





3. A reszerpin és származékainak, valamint egyes reszerpin-analagonok farmakológiai hatása

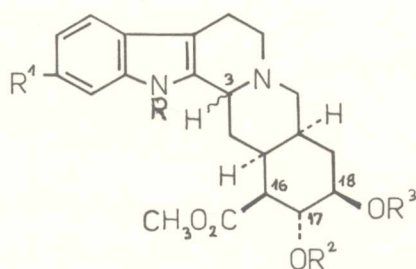
A civilizált emberiség jelentős része szenved az ideges eredetű magas vérnyomástól, amely elhanyagolt esetben károsodást válthat ki a szívben, vesében és az agyban. A Rauwolfia serpentina indiai növényből nyert drog forradalmasította a hypertonia kezelését.

A reszerpint 1952-ben izolálták a fenti növényből a CIBA kutatói [72], majd később francia kutatók kimutatták [73], hogy a R. vomitoria Közép-Afrikában honos növény lényegesen nagyobb hatóanyag tartalmu. Ezen megfigyelések, valamint a Woodward és munkatársai által kidolgozott és iparilag is megvalósított szintézise után a reszerpin csodálatos "karriert" futott be a klinikákon.

Megfigyelték, hogy a vérnyomáscsökkentő hatás mellett jelentős szedativ hatással is rendelkezik [74]. A reszerpin vérnyomás csökkentő hatásának valószínű mechanizmusa az, hogy kiüríti a szimpatikus idegvégződéseken raktározott noradrenalin. A vérerek izomzatát összehúzó, ezzel vérnyomás emelő hatásu, valamint a szimpatikus idegi impulzusokat továbbító noradrenalin elkerülve a raktározó helyekről, az enzimek hatására elbomlik. Másik jelentős megfigyelés, hogy a reszerpin hatására csökken az agyban a szerotonin koncentrációja.

Az elmúlt husz évben észlelt kellemetlen mellékhatások (a reflexek csökkenése, depresszió, tremor, az orrnyálkahártyájában fellépő zavarok stb.) mellett újabban észleltek bizonyos karcinogén hatásokat [75], amelyek azonban egyáltalán nem bizonyító erejűek.

A következőkben néhány példán kívánom bemutatni a kémiai szerkezet és a farmakológiai hatás között fennálló összefüggéseket, természetesen anélkül, hogy teljességre törekednék.



N é v	R	3-H	R ¹	R ²	R ³	Irod.
Reszerpin (<u>10a</u>)	H	β	OCH ₃	OCH ₃	TMB	51b
Deszerpidin (<u>50</u>)	H	β	H	OCH ₃	TMB	51b
Izoereszerpin (<u>12a</u>)	H	α	OCH ₃	OCH ₃	TMB	
ψ-Reszerpin (<u>51</u>)	H	β	OCH ₃	H	TMB	76
Raugusztin (<u>52</u>)	H	β	OCH ₃	TMB	H	77
Rauneszcin (<u>53</u>)	H	β	H	H	TMB	78
Izorauneszcin (<u>54</u>)	H	β	H	TMB	H	78
N-metil-reszer- pin (<u>55</u>)	CH ₃	β	OCH ₃	OCH ₃	TMB	79

A reszerpin molekulában végrehajtott kisebb elváltások is jelentős mértékben befolyásolják a farmakológiai aktivitást.

Az A-gyűrűben metoxicsoportot nem tartalmazó deszerpidin (50) enyhébb vérnyomáscsökkentő mint a reszerpin. Ugyanigy csökken az aktivitás, ha az E-gyűrű 17-metoxicsoportját hidroxil-funkcióval helyettesítjük [γ -reszerpin (51), rauneszcin (53)].

A C/D-gyűrűkapcsolat drasztikus módon befolyásolja a farmakológiai hatást: a transz-kinolizidingyűrűt tartalmazó 3-izoreszerpin (12a) teljesen hatástalan.

Mivel azt találták, hogy az N-metil-reszerpin (55) ugyancsak hatástalan, feltételezték, hogy a molekulában lévő indolgyűrű poláros NH-csoportja nélkülözhetetlen a receptorral történő kölcsönhatás kialakításában [80].

Ezt a megállapítást látszik alátámasztani az a tény, hogy a reszerpin fenil-etil-amin-analogonjai 36a,b,d [7, 68, 69, 67a, b] reszerpin aktivitást nem mutattak.

Ezek után rendkívül meglepő volt Jirkovsky és Protiva azon megfigyelése, hogy a reszerpin homopiperonil-amin analogonja (36c) igen jelentős vérnyomáscsökkentő aktivitással rendelkezik, amelyet nem kísér a reszerpin tranqui-láns hatása [48].

A számos reszerpin származék közül, amelyek előál-lításában elsősorban Muller és munkatársainak munkásságát emelném ki [81-85], különösen 12-propil-deszerpidint [86] emlitem meg, amely mentes a reszerpin neurodepresszív

hatásától, azonban hipotenzív hatása igen jelentős.

Ujabban, különösen mióta a reszerpin karcinogén hatását a molekula trimetoxibenzoil-csoportjával hozzák összefüggésbe [75], a figyelem a 18-as helyen más acil-oxicsoportot tartalmazó reszerpinsav-származékok felé fordul [87,88].

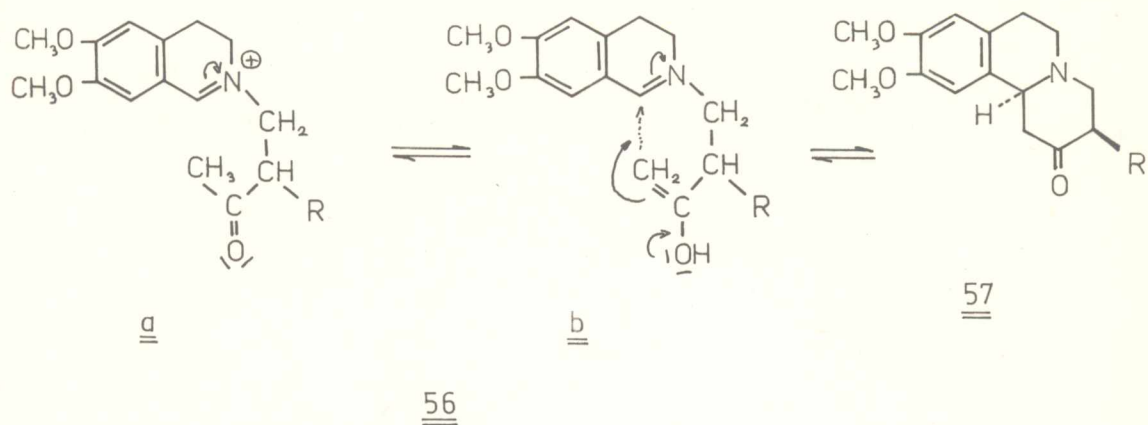
II. fejezet

1. A dimetoxi-dezpirrolo-johimbin (76) és dimetoxi- -dezpirrolo- β -johimbin (75) szintézise

[95, 96a,b, 98, 99, 102]

1.1. A benzo[a]kinolizidin gyűrűrendszer felépítése

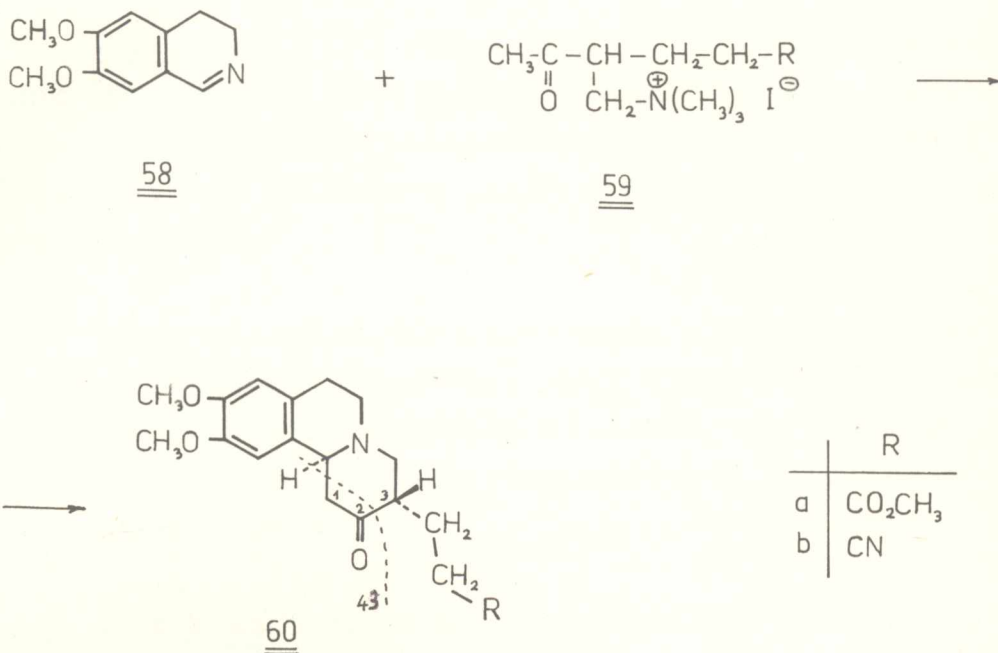
Beke és Szántay [89] kimutatta, hogy a 3,4-dihidro-izokinolin nitrogénjét ekvivalens sav jelenlétében α,β -telitetlen-metil-kezonokkal alkilezni lehet. Az első lépésben keletkező 56a immoniumsó [90] enolizálódik (56b) majd egy intramolekuláris nukleofil ciklizációval záródik a reakció (57).



Lényegében az említett módszer alapján állították elő Szántay és munkatársai a protoemetin, cefaelin és a gyógyászatilag jelentős emetin szintézisének [92-94] kulcsvegyületét a 2-oxo-3-etil-hexahidro-benzo[a]kinolizint (57, $R = C_2H_5$).

A megfelelően helyettesített benzo[a]kinolizidin (60a) felépítésére Openshaw és Whittaker [91] módszerét alkalmaztuk és alkilezőszerként az alkalmasan szubsztituált telitetlen ketonnak megfelelő Mannich-bázis jódmetilátját [97,98] használtuk [95,96].

A 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-izokinolin (58) és 59a jódmetilát reakciójában mintegy 92 %-os kitermeléssel nyertük a 60a benzo[a]kinolizidin-származékot, amelynek szerkezetét fizikai (IR, NMR) és kémiai sajátosságai mindenben alátámasztották. Miután kiderült, hogy a későbbi-



ek során tárgyalásra kerülő allo-berbánváz felépítése a 60a keto-észterből csak igen rossz nyeredéssel valósítható meg az észtercsoport bázis-érzékenysége folytán, az 5-oxo-hexánsavnitrilből [100] előállítottuk 59b jódmetilátot [95,96,99], amelyet 58 dihidro-izokinolinnal reagáltatva 60b keto-nitrilt kaptunk 75 %-os kitermeléssel.

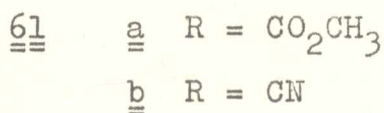
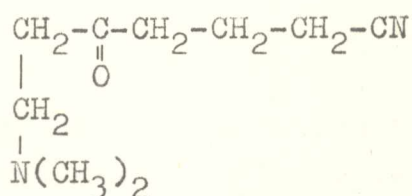
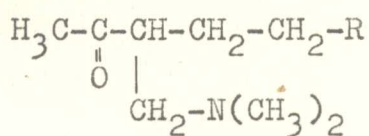
Ez utóbbi vegyülettípus kiváló gyulladásgátló sajátsággal rendelkezik - erről egy másik fejezetben szeretnék részletesebben szólni - ezért egyszerűbben kivitelez-

hető módszereket kerestünk a 60b típusu vegyületek előállítására.

Whittaker [101] kimutatta, hogy a dihidro-izokino-
linok ($pK_a = 7.8$) és a Mannich-bázisok ($pK_a = 8.6$) reak-
ciója vizes oldatban szobahőmérsékleten közvetlenül is
végbemegy, nem szükséges tehát a megfelelő jódmetilátot^{x)}
előállítani.

Saját vizsgálataink mindenben alátámasztották Whittaker megfigyelését, azt találtuk, hogy az 58 dihidro-izokinolin sósavas sója vizes metanolos oldatban reagáltatva 61a Mannich-bázissal, 95 %-os kitermeléssel alakítható át a 60a ketoészterré.

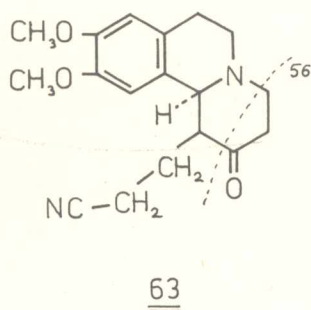
Amikor az 5-oxo-pentánsavnitrilből előállítható nyers Mannich-bázist (61b) reagáltattuk a fenti körülmények között 58 sósavas sójával, mintegy 62 %-os kitermeléssel izoláltuk 60b ketonitrilt. A reakcióelegyből további keverésre egy izomer termék kiválása indult meg,



五

A spektroszkópiai adatok szerint etanolos oldatban a Mannich-bázisról a dihidro-izokinolin felé protonátmenet mintegy 33 %-ban következik be.

melynek szerkezetét tömegspektrumában észlelhető fragmentációja egyértelműen alátámasztja.



A 258 tömegspektrumu fragmens (M-56) csak 63 tömegspektrumában található meg. A 60b szintjén viszont a 43 fragmens lehasadásával létrejövő 271 tömegszámu elnyelés látható.

A 63 ketonitril szerkezetének bizonyítására kémiai módszert is találtunk. Amikor 64 enamint benzolban, szobahőmérsékleten reagáltattuk akrilnitrillel, mintegy 30 %-os kitermeléssel jutottunk 63 izomerhez [103]^{*)}. A 64 enamint alkilezését akrilnitrillel az etanol forráspontján végezve, főtermékként a 60b izomer volt izolálható.

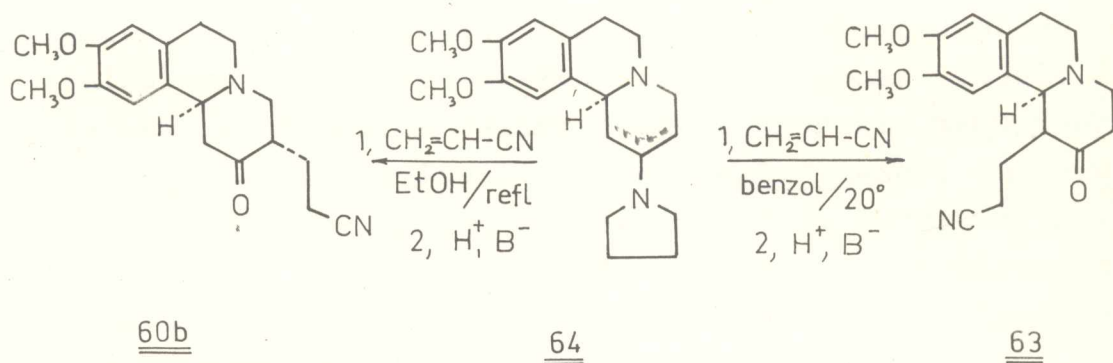
Mindez arra mutat, hogy az 5-oxo-pentánsavnitril Mannich-reakciója során főtermékként a 61b bázis képző-



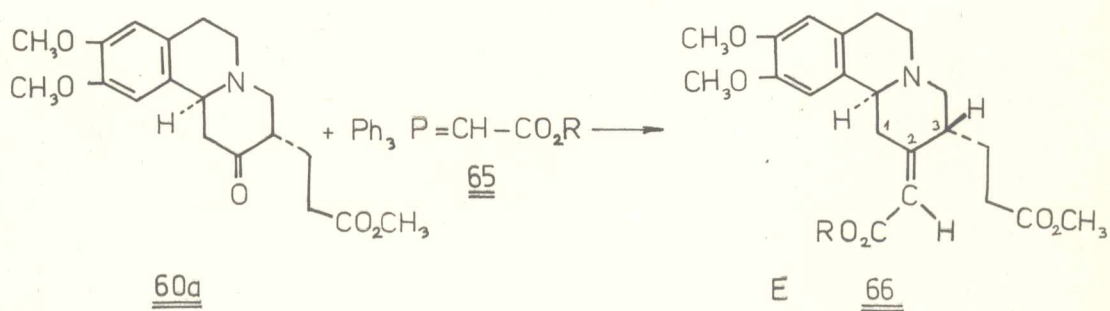
^{*)}

Szeretném megjegyezni, hogy a 63 izomer alkalmas kiindulási anyag az ún. "inside" johimbánvázis analogonok [107] felépítésére.

dik, amelyet kísér az 5-ös szénatom alkilezésével ke-
letkező 62 izomer is.



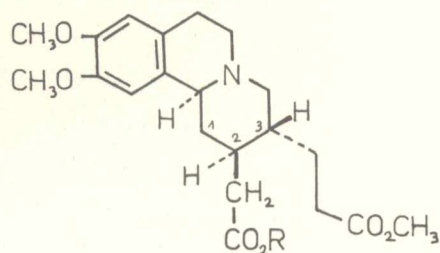
A berbánváz D-gyűrűjének kiépítésére a 60a keto-
észtert alkokikarbonilmetilén-trifenil-foszforánnal
(65a,b) reagáltattuk, amikor is kitűnő termeléssel nyer-
tük 66a,b (E)-geometria izomereket.



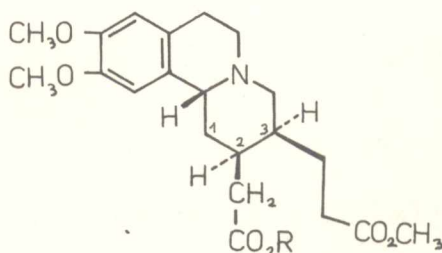
	R
a	C ₂ H ₅
b	CH ₃

Ilyen körülmények között a ketocsoport melletti királis szénatom általában nem epimerizálódik [104, 105]. A molekulában fellépő feszültség miatt [106] a (Z)-geometria izomer ilyen körülmények között nem képződik.

A 66b telítetlen diészter palládiumos csontszén jelenlétében végrehajtott katalitikus hidrogénezésekor tulsulyban a 67b 2,3-diekvatoriálisan szubsztituált észterhez jutottunk. A redukció során igen kis mennyiségben 2,3-cisz-diszubsztituált észter (epiallo-sor) is képződött (68b). Amennyiben vegyes észterből indultunk ki (66a) ennek hidrogénezése után nyert 67a vegyületet alkoholos nátrium-metilát jelenlétében forralva szintén 67b dimetil-észterre alakítottunk át [95,96].



67



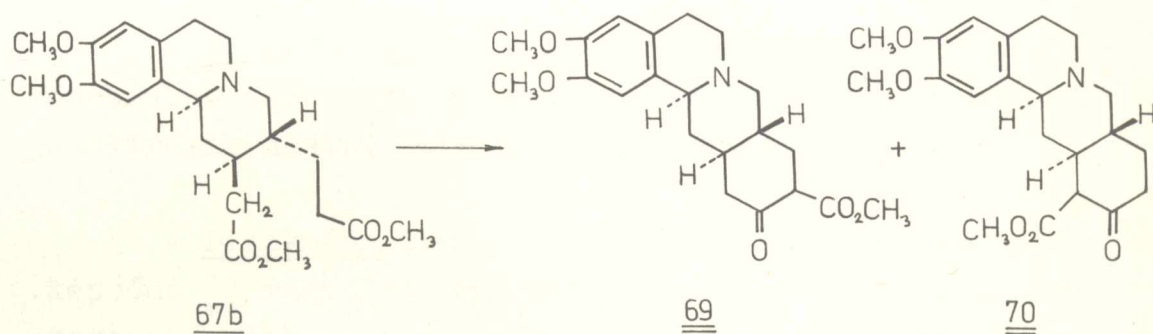
68

	R
a	C ₂ H ₅
b	CH ₃

1.2. A berbánváz felépítése 67b telített diészter

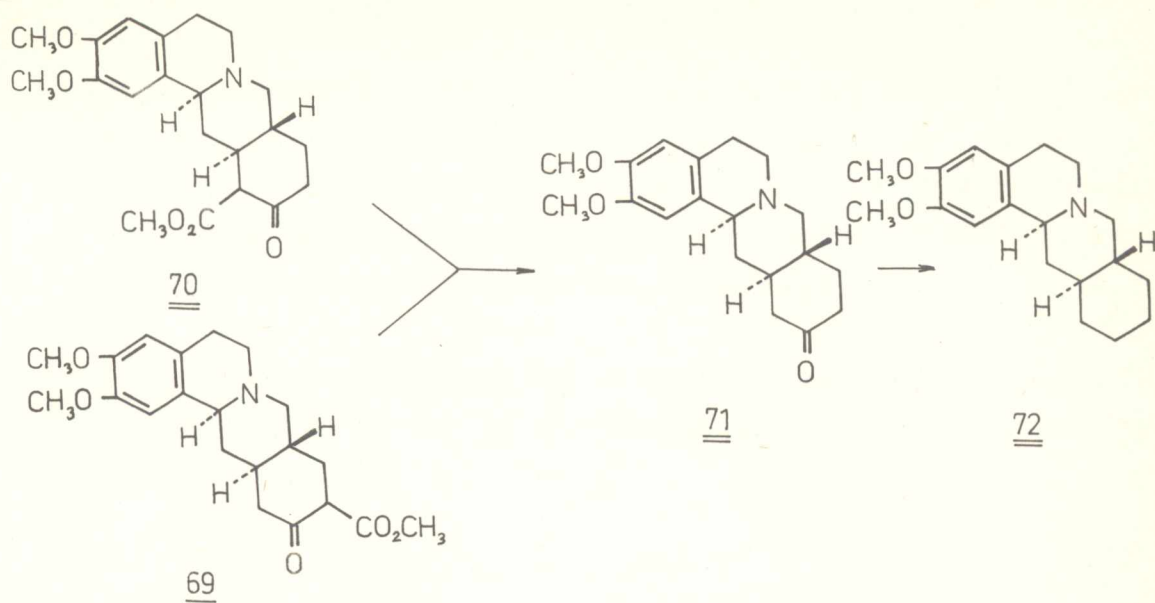
Dieckmann-kondenzációjával

A berbánváz D-gyűrűjének kialakítása a 67b diészter Dieckmann-kondenzációjával [108a] történt nátrium-metilát jelenlétében, benzolban. A reakció eredményeként a bázis mennyiségétől függő arányban [108b] két észtert (69 és 70) különítettünk el.



Amennyiben az alkalmazott bázis az ekvivalens háromszorosa, vagy annál több volt, úgy kizárólag a termodinamikailag stabilisabb 69 izomert tudtuk izolálni, 80 %-os kitermeléssel. A kinetikus kontroll alatt képződő 70 keto-észtert 1,2 ekvivalens bázis alkalmazásával nyertük, 15 %-os mennyiségben.

A 69 és 70 szerkezeti izomer voltát azok sósavas hidrolízisével és dekarboxilezésével bizonyítottuk, amikor is 71 ketonhoz jutottunk mindkét vegyületből.



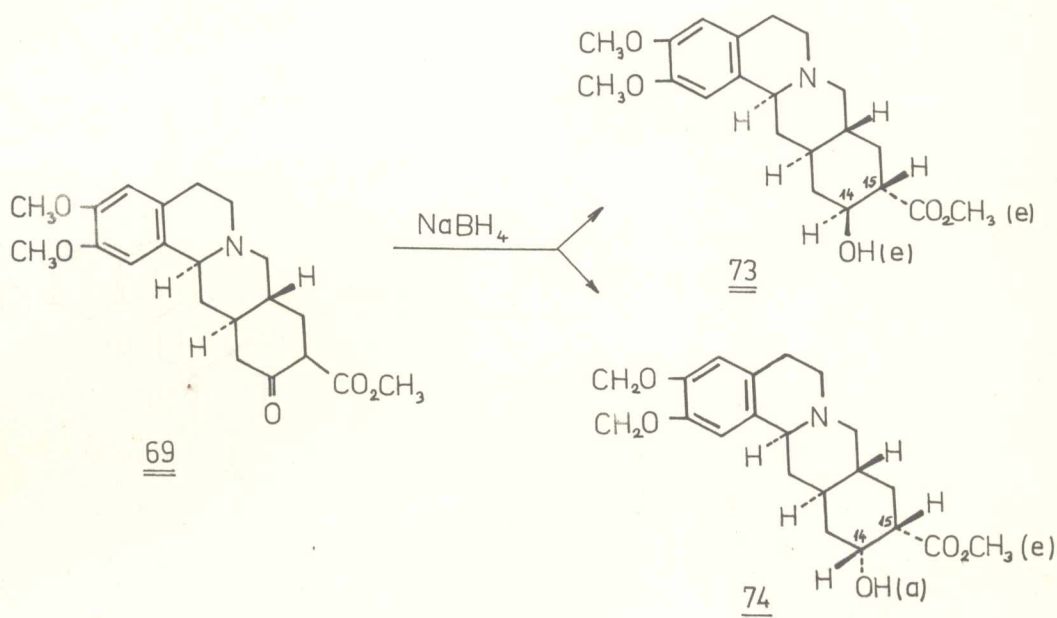
A 71 keton Wolff-Kizsnyer típusu redukciója a 72 berbánhoz vezetett, amelynek normál-sorba tartozását spektrális adatai egyértelműen igazolták [96].

A Dieckmann-kondenzáció során nagyobb mennyiségben képződő 69 vegyület szilárd állapotban keto-enol formák keveréke. Infravörös szinképében az észter-karbonil elnyelése (1740 cm^{-1}) kelátos formában (1660 cm^{-1}) is megtalálható, vizes-alkoholos oldata vas(III)-kloriddal élénk színreakciót ad és ultraibolya spektrumában bázis hozzáadása jellegzetes batokrom hatást fejt ki. Ugyanakkor a 70 keto-észter egyáltalán nem enolizál. Az indol-sorban tapasztaltakkal összevetve [97,98] a 11- CH_2 -csoport okozta u.n. "peri-effektus" fellépése a felírt szerkezetet támasztja alá.

Az észtercsoport helyzetének egyértelmű kémiai bizonyítására a 69 és 70 szerkezeti izomerek ketoncso-

portját alkohollá redukáltuk, ui. a ketoészterek vizsgálatát megnehezíti, hogy könnyen hidrolizálnak és dekarboxileződnek reakcióik során, bázisos közegben pedig a reversibilis Dieckmann-reakció fellépése miatt az észtercsoportok helycseréjét nem lehet kizárni.

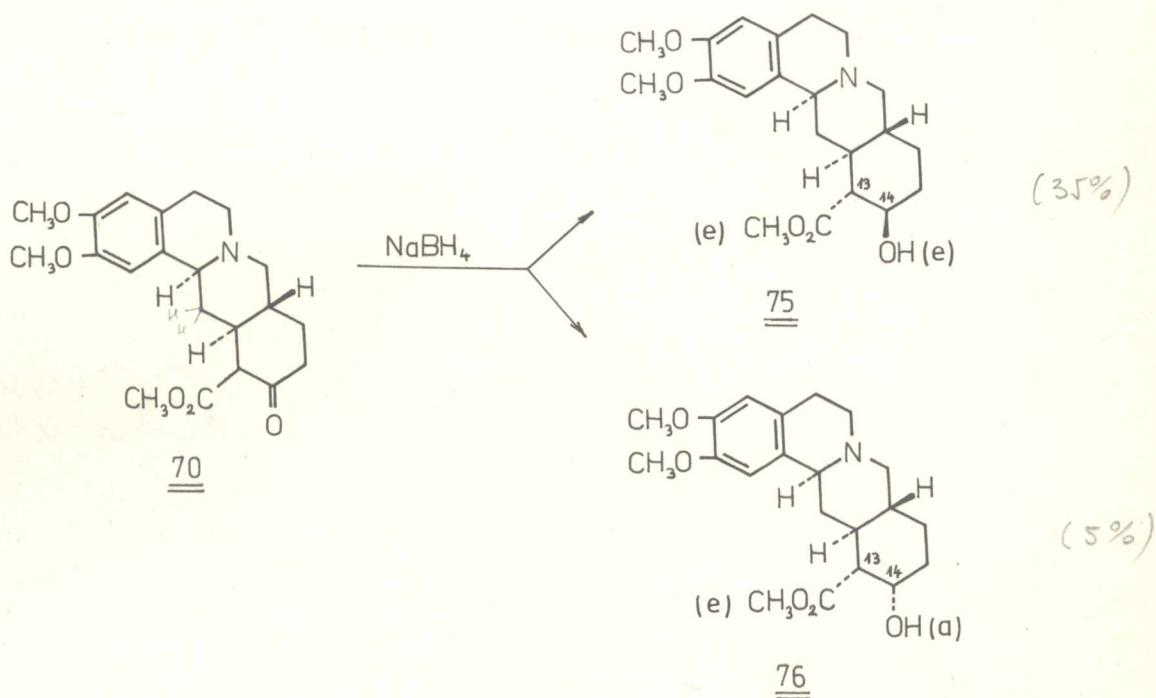
A 69 keto-észtert nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal redukálva 73 és 74 alkoholokhoz jutottunk, mintegy 10:1 arányban.



A 74 alkohol hidroxicsoportjának axiális helyzetét alátámasztja az a tény, hogy nátrium-metilát hatására vizeliminációt szenved, miközben α, β -telítetlen észterré alakul, míg a 73 epimer hasonló körülmények között stabilis. A 74 vegyület infravörös spektrumában a $\text{C}-\text{O}(\text{H})$ vegyértékrezgés 1005 cm^{-1} -nél jelentkezik, szemben a 73 szinképében található 1030 cm^{-1} rezgéssel [44].

A 74 izomerben a hidroxicsoport melletti szénatomhoz fűződő hidrogénatom jele az NMR szinképben $\delta = 4,36$, míg ez a jel 73 esetében $\delta = 3.72$ ppm-nél található [109].

A 70 keto-észter nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal végzett redukciója során nyert izomer alkoholok (75, 76) szerkezetét is a fentiekben tárgyalt kémiai és fizikai módszerekkel igazoltuk.

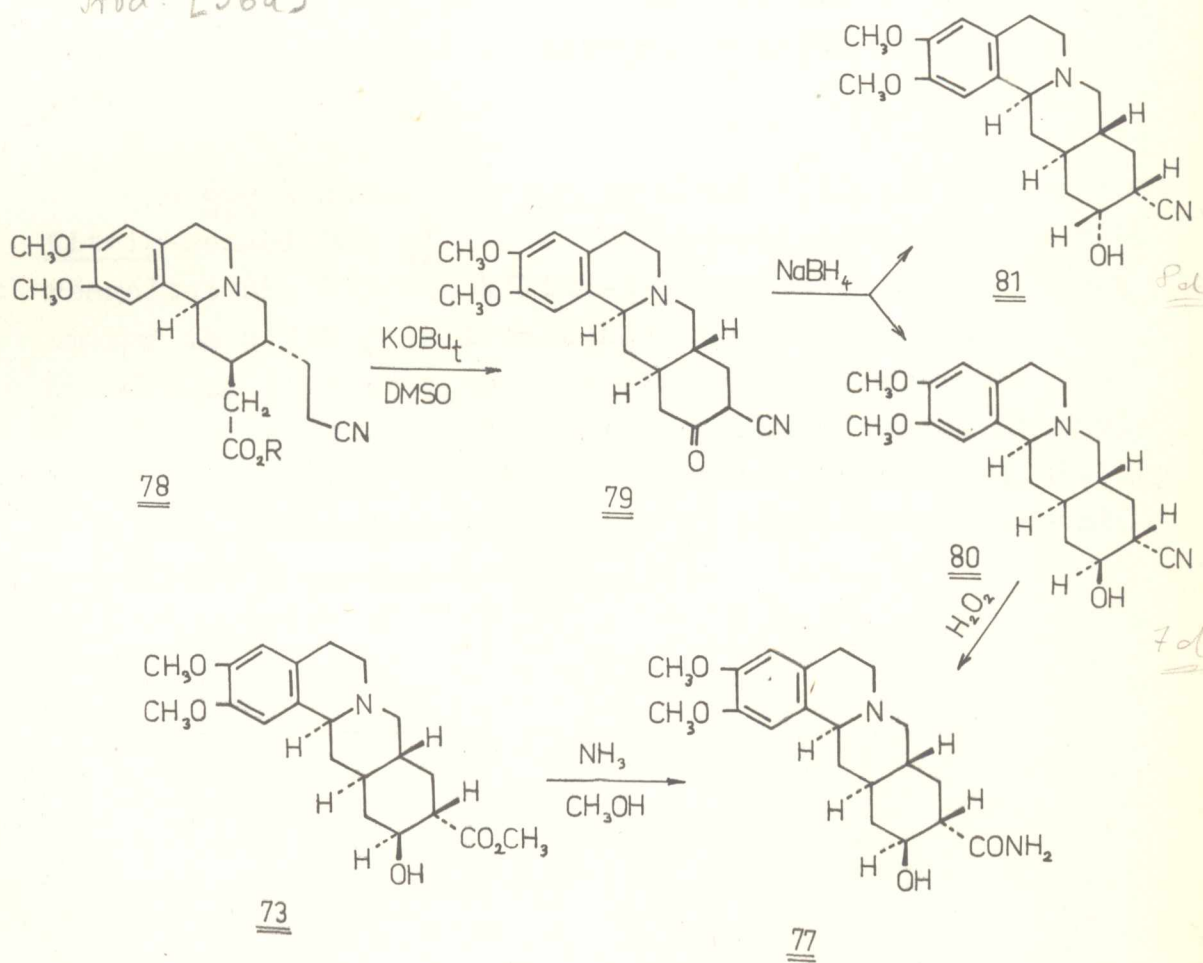


Az észtercsoportok helyzetének kémiai bizonyítására a 69 ketoészter redukciójánál nagyobb mennyiségben képződő 73 alkoholt a könnyebb azonosítás céljából 77 savamiddá alakítottuk bombacsőben metanolos ammoniával.

Ugyanakkor a 60b ketonitril Wittig-reakciója és a telítetlen vegyület katalitikus hidrogénezésével nyert 78 nitril-észtert DMSO-ban kálium-terc-butoxid jelenlétében 79 ketonitrillé alakítottuk. Az utóbbi vegyület szilárd állapotban az infravörös szinképe szerint túlnyomóan enolformában van jelen.

A 79 ketonitril nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal végzett redukciója két alkoholhoz vezetett (80 és 81). A főtermékként képződő 80 alkoholt hidrogén-peroxiddal, lugos közegben savamiddá alakítottuk, amely azonosnak bizonyult a 73 észterből előállított 77-tel.

rod: [96a]

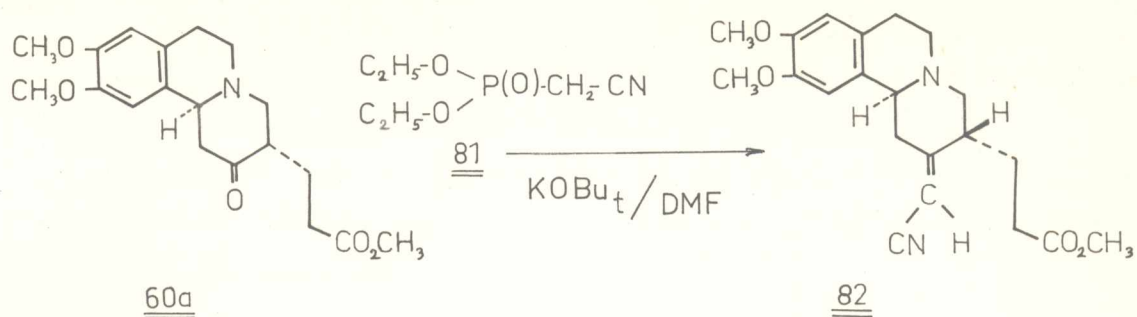


Az ismertetett reakciósorozattal a 69 és 70 helyzeti izomerek szerkezete egyértelműen tisztázódott, és bebizonyosodott, hogy 75 a 10,11-dimetoxi-dezpirrolo- β -johimbinnek, 76 pedig 10,11-dimetoxi-dezpirrolo-johimbinnek tekinthető.

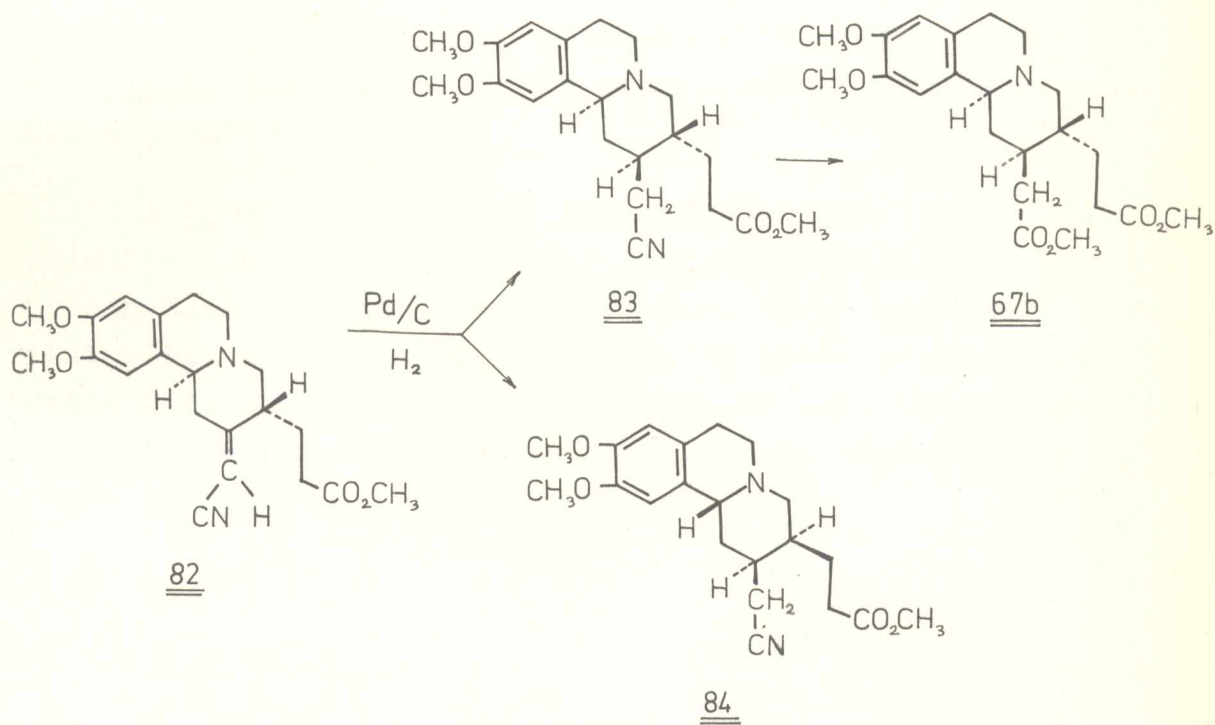
1.2.1. A berbánváz alternatív felépítése 83 nitril-
észteren keresztül

Mivel a 67b diészter csak kis mennyiségben szolgáltatatta a dezpirrolo-johimbinek szintéziséhez szükséges 70 ketoészttert, a szintézis alternatív útját is megvizsgáltuk.

A 60a ketoészttert Horner által [110,111] módosított Wittig-reakcióban 81 foszfonecetsavnitril-származékkal reagáltattuk, DMF-ban kálium-terc-butoxid jelenlétében, amikor is a VRK négy termék keletkezését indikálta. A képződő új anyagok egymáshoz viszonyított aránya a reakciófeltételek változtatásával befolyásolható. Amennyiben a reagenseket megfelelő összetételben használtuk, úgy a 71 %-os kitermeléssel képződő 82 közvetlenül kikristályosítható a reakcióelegyből [96].



Az anyalugból izolálható másik három vegyület tárgyalásától itt eltekintek, ezek szerkezet igazolása és képződésük feltételei a [96] irodalomban részletesen megtalálhatók (3218, 3219 old.).

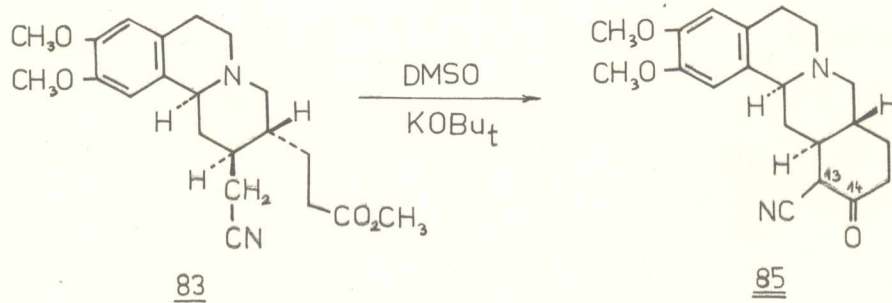


A 82 telítetlen vegyület katalitikus hidrogénezése során (Pd/C) frakcionált kristályosítással két terméket, a 2,3-transz-diszubsztituált, gyűrűzárással a normál-sorba vezető 83-at (50 %) és mellette a 2,3-cisz-diszubsztituált, gyűrűzárás után az epiallo-sorba vezető 84 izomert izoláltunk.

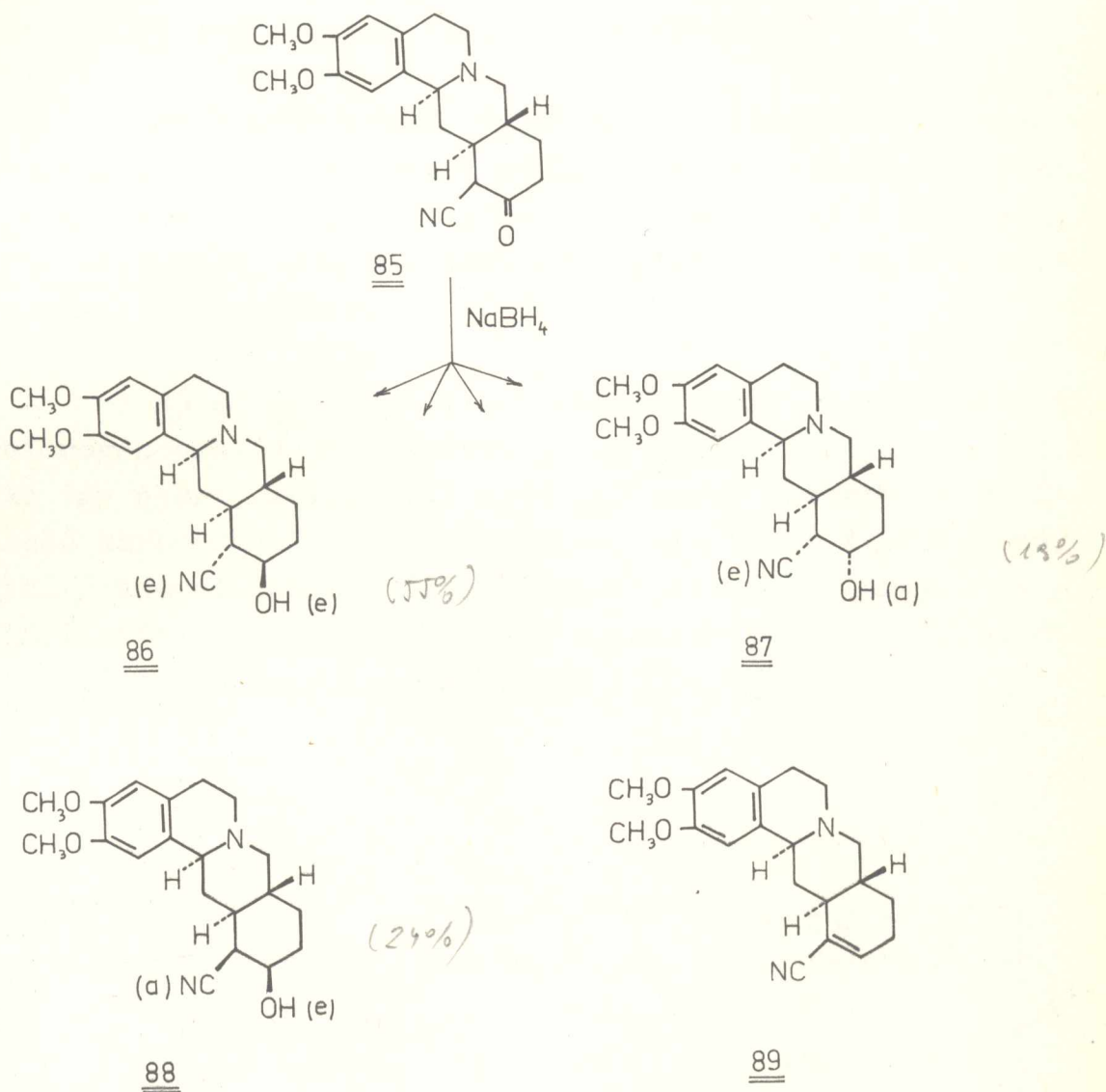
Figyelemreméltó, hogy míg a megfelelő diészter (66a,b) hasonló körülmények között végrehajtott redukciójánál csupán 5-10 %-ban mutatható ki a 2,3-cisz-diszubsztituált termék, addig 82 redukciójánál 84 mennyisége 21 %-ra növekszik. A jelenség a nitril- és észtercsoport eltérő térigényével magyarázható.

A 83 szerkezetének bizonyítására metanolos sósavval a már bizonyított szerkezetű 67b diészterre alakítottuk. A 84 nitrilészter szerkezetének bizonyítására az epiallo-váz felépítésének tárgyalásánál térünk vissza. (1. 62. old.)

A 83 nitrilészterből DMSO-ban, kálium-terc-butoxid jelenlétében végrehajtott Dieckmann-kondenzációval 85 berbánvázas ketonitrilhez jutottunk, amely szemben a tautomériára egyáltalán nem képes 70 ketoészterrel, már szilárd állapotban is keto-enol formák keveréke, tehát a "peri-effektus" nitrileknél, annak kis térkitöltése miatt [44] nem figyelhető meg [97,98].



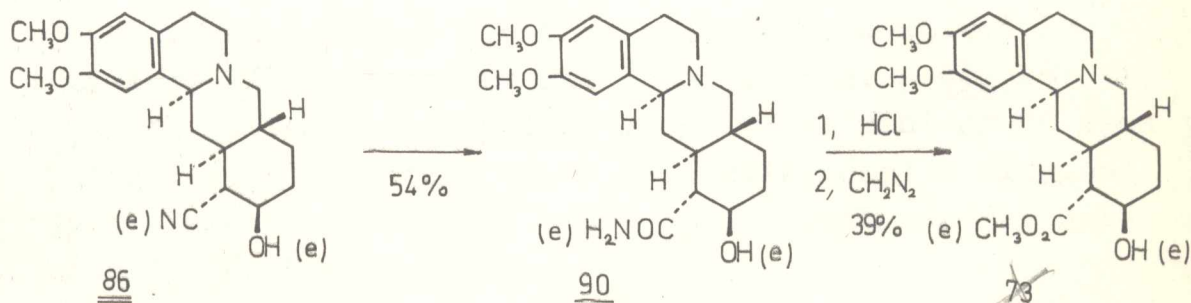
A 85 vegyület nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal kivitelezett redukcióját Honty Katalin kandidátus [112,96] végezte. Megállapította, hogy a várt két epimer alkohol helyett négy termék (86, 87, 88, 89) képződik. A legnagyobb mennyiségben képződő 86 kiválik a reakcióelegyből (55 %), az anyalugot pedig frakcionált kristályosítással ill. kromatográfiával sikerült feldolgozni.

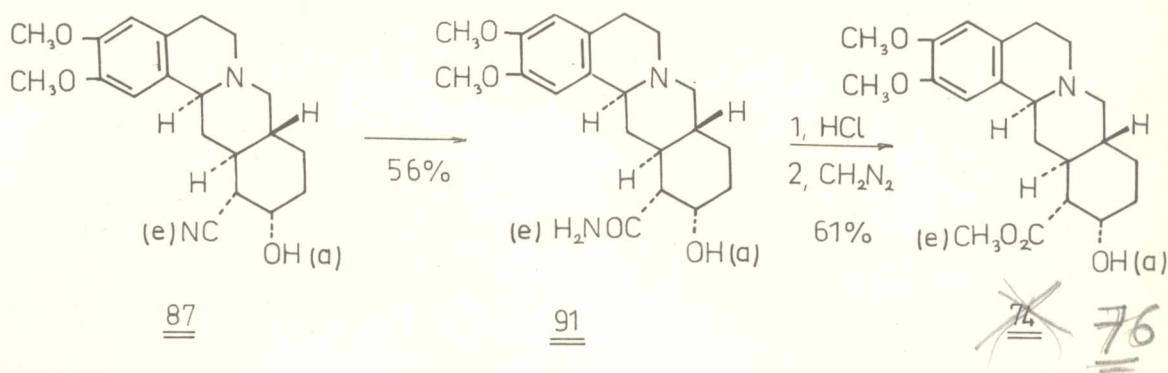


A 87 izomer, amely 19 %-os kitermeléssel nyerhető nátrium-metilát/metanolban könnyen vizet veszít, miközben 89 vegyületté alakul. Infravörös szinképében a C-O(H) rezgés 1005 cm^{-1} -nél jelentkezik, alumínium(III)-oxidon kromatografálva pedig a legkisebb R_f értékkel rendelkezik a nitrilalkoholok között [44]. A 86 ekvatoriális C-O(H) rezgése 1030 cm^{-1} -nél látható, vizeliminációra nem hajlamos, nátrium-metilát/metanol hatására az egyensúlyon vezető $\underline{86} \rightleftharpoons \underline{88}$ izomerizáció figyelhető meg.

A 88 C-O(H) rezgés frekvenciája (1040 cm^{-1}) ekvatoriális hidroxicsoportha utal. A bázis hatására bekövetkező, fentebb említett epimerizáció egyensúlyi helyzete, összevetve az irodalmi adatokkal [113] a megadott szerkezet mellett szólnak.

A 86 és 87 nitrilalkoholokat ezután nátrium-hidroxid/hidrogénperoxid rendszerben 90 és 91 amidokká alakítottuk. Az így nyert savamidokat (90, 91) savas közegben a megfelelő karbonsavakká hidrolizáltuk, amelyeket izolálás nélkül diazometánnal metilezve jutottunk a már tárgyalt 10,11-dimetoxi-dezpirrolo-johimbinhez (74) és a 10,11-dimetoxi-dezpirrolo- β -johimbinhez (75). ~~76~~
~~77~~
~~78~~
~~79~~





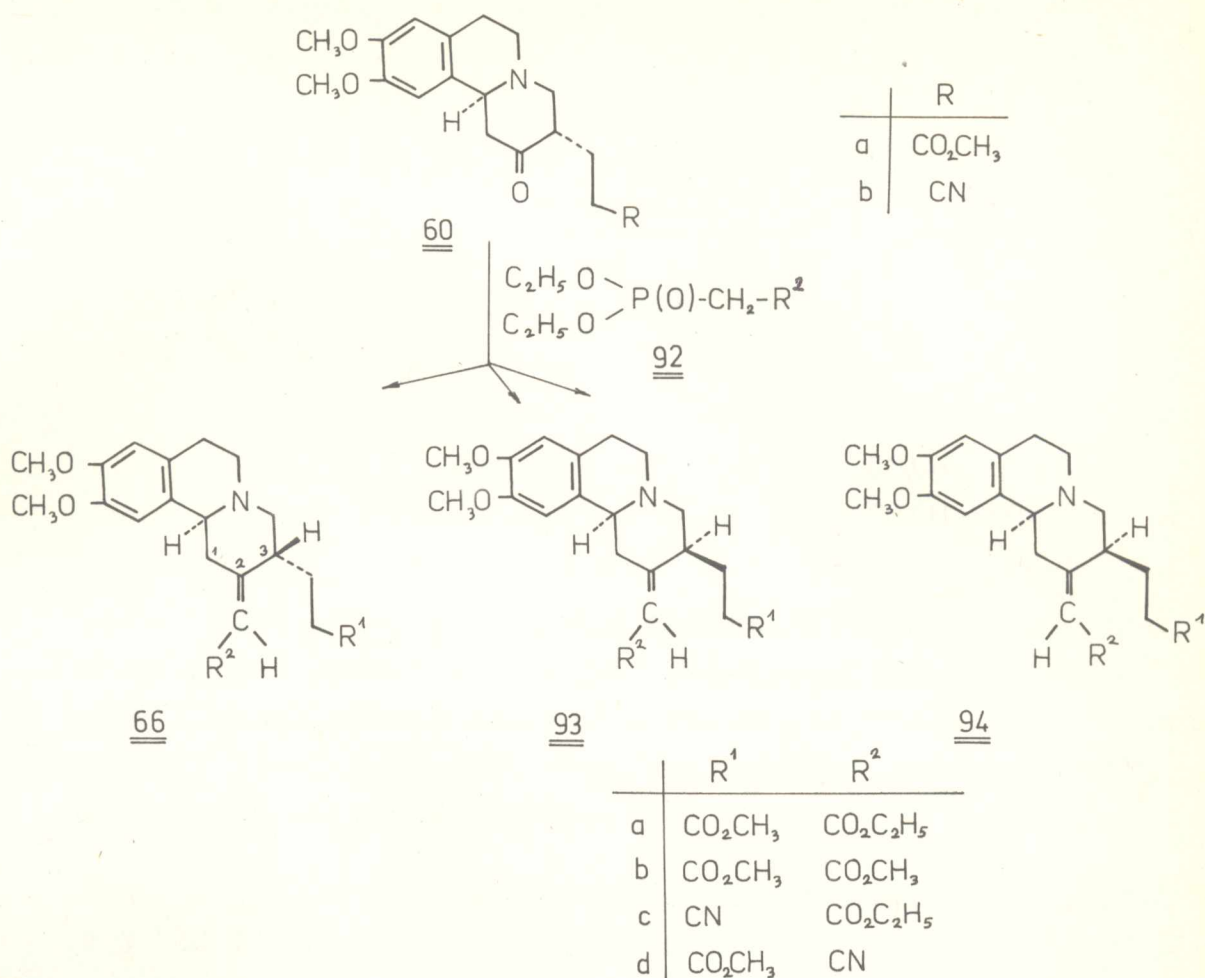
2. A 10,11-dimetoxi-dezpirrolo-14-epi- α -johimbin szintézise

2.1. Az allo-berbánváz felépítése

A figyelemreméltó biológiai hatással rendelkező dezpirrolo-reszerpin típusu anyagok [48], továbbá az allo- és epiallo-vázaz dezpirrolo-johimbin analogonok valamennyien az allo- ill. az epiallo-berbán származékai, ezért a két szóbanforgó gyűrűrendszer szintetikus felépítésére igen vonzó feladatnak ígérkezett.

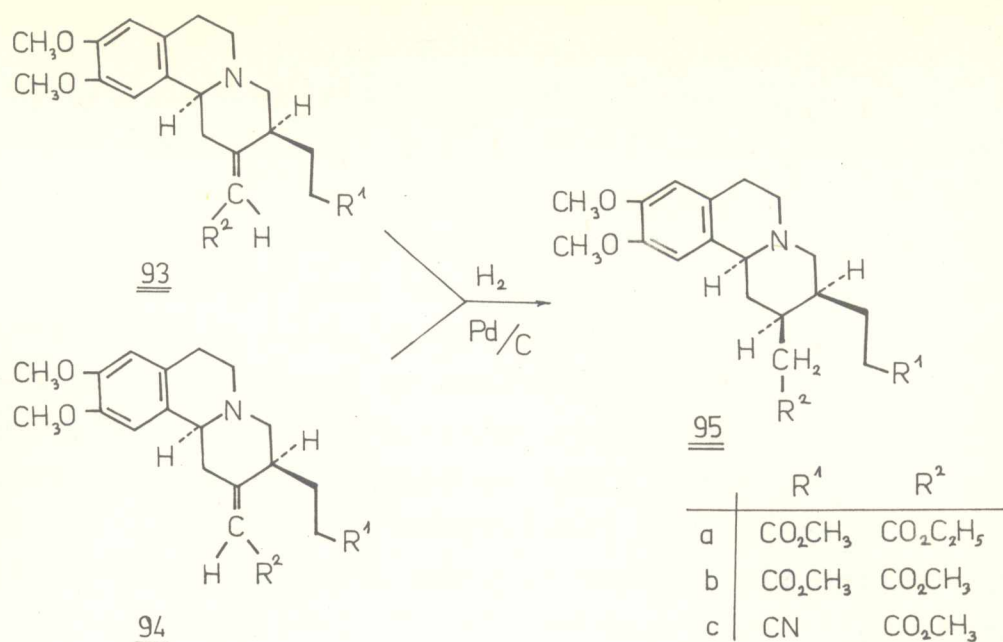
A 60a ketoészter Wittig-reakciója alkoxikarbonil-trifenil-foszforánnal (65a,b) a 3-as szénatom epimerizációja nélkül szolgáltatotta a 66a,b telítetlen diésztereket [96].

Elvégezhető a kondenzációs reakció a 92b, vagy jobb kitermeléssel a 92a foszfonsavszármazékokkal is DMF-ban, kálium-terc-butoxid jelenlétében. A 60a ketont 92a-val bázisfelesleg nélkül reagáltatva mintegy 80 %-os kitermeléssel lehetett olyan telítetlen észter elegyhez jutni, amelynek tulnyomó része 66a és csak mintegy harmada 93a és 94a keveréke.



Mivel az allo-berbánváz felépítéséhez az utóbbi két vegyületre van szükség, a kondenzációval párhuzamos epimerizáció mértékének növelése érdekében bázisfelesleg jelenlétében végeztük. Az összkitermelés azonban ilyen módon 25 %-ra csökkent, és a kapott terméknek közel a fele még mindig 66a volt. A rossz kitermelés oka valószínűleg a bázis feleslegben végbemenő további Dieckmann-gyűrűzárásban keresendő [121].

A 93a és 94a termékek katalitikus hidrogénezése egyazon 95a vegyes diészterhez vezetett, bizonyítva ezzel a két vegyület geometriai izomer voltát. A kettős kötés melletti észtercsoportnak az aromás gyűrűhöz viszonyított cisz- ill. transz-helyzetét NMR spektrumaik alapján valószínűsítettük [114].



Mivel a 60a ketoészter kondenzációs reakciója nem hozta meg a kívánt eredményt, megvizsgáltuk 60b keto-nitril viselkedését hasonló körülmények között. Ez utóbbi 92a-val jóval kedvezőbb termékmegoszlást eredményezett, mint a már tárgyalt reakció.

A 93c és 94c együttesen 64 %-ban képződött, mintegy 20 % nem epimerizált 66c mellett.

Az anyagok térszerkezete az NMR vizsgálatok alapján kellő bizonyossággal megállapítható. A 11-es aromás proton gyakorlatilag ugyanolyan kémiai eltolódással jelentkezik 66c és 93c spektrumában ($\delta = 6.84$ ill. 6.81 ppm), ugyanakkor 94c esetében, ahol hiányzik az éter-karbonil "deshielding" hatása, ez a jel a 8-as aromás szénhez fűződő protonnal azonos helyen ($\delta = 6.61$ ppm) található. Ugyanezen okok miatt az aromás gyűrűn levő két metoxicsoprot a 94c szinképében egyetlen közös szingulettként jelentkezik, míg 66c és 93c esetében elválnak egymástól (3 Hz).

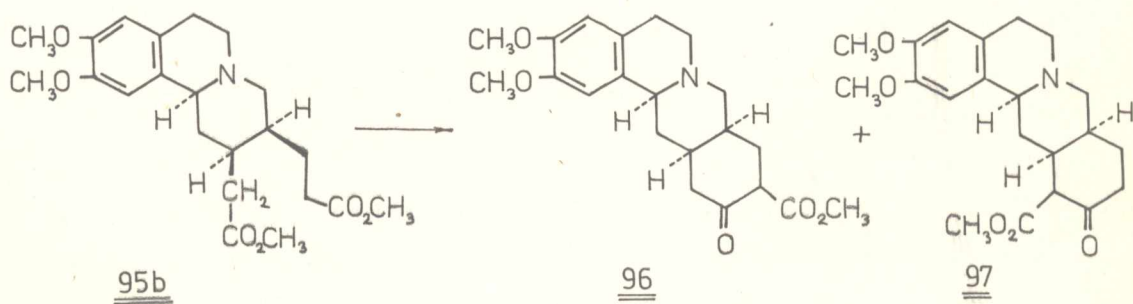
Amint ezt az I. fejezetben említettem Uskokovic és munkatársai [35] összefüggést találtak C-11b proton NMR jele és a kinolizidinyűrű konformációja között (ez a jel *cis*-kinolizidinek esetében $\delta = 3.8$ ppm-nél nagyobb δ -értékeknél található).

Mindazon vegyületeinkben, amelyekben az észter-karbonil (E)-konfigurációban van (66a-c, 93a-c)

$\delta = 4.4$ ppm közelében egy kvartett jelentkezik. Mivel az említett vegyületek komplex Bohlmann-sávrendszert mutatnak infravörös szinképükben, ez a jelenség nem hozható összefüggésbe ezek esetleges cisz-kinolizidin konformációjával. A megjelenő kvartett valójában az 1-es szénatomon található ekvatoriális proton jele, amely a térben közel levő karbonilcsoport "deshielding" hatása alatt áll. Mindez egyezésben van a korábbi megfigyelésekkel [94], valamint az izociklusos vegyületek esetében észleltekkkel [115]. A jelenség további bizonyítéka, hogy az analóg nitril-vegyületek esetében (66d, 93d) ez az elnyelés $> \delta 3.8$ ppm-nél nem található meg [114].

A 93c és 94c telítetlen vegyületek katalitikus hidrogénezése egyaránt 95c telített nitrilészterhez vezetett. Az utóbbit metanolos kénsavval melegítve jutottunk el a 95b diészterhez, amely alkalmas vegyület volt az allo-berbánváz felépítésére.

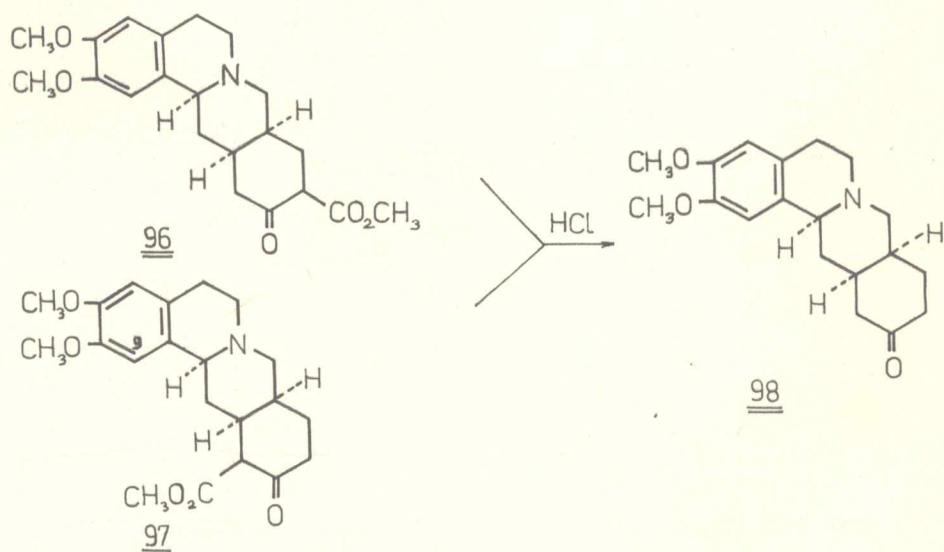
A 95b Dieckmann-gyűrűzárása két izomer ketoészterhez (96, 97) vezet. Szemben a normál-berbán sorral [96], ezen vegyületek esetében az enolizáció fellépése vagy ki-maradása nem ad felvilágosítást az észtercsoport helyzétére vonatkozólag, mert a 13-as szénatomhoz fűződő metoxi-karbonil-csoport és 11-CH₂ kötések között nem lép fel "peri-effektus" enolizáció esetén.



Az NMR spektrumok alapján éppen a 97 izomer az, amely CDCl_3 -ban majdnem teljes egészében (92 %) enolformában található, míg 96 csupán 30 %-ban. A két vegyület között ebben a tekintetben mutatkozó különbség oldhatósági viszonyaikat is értelemszerűen befolyásolják, frakcionált kristályosításnál benzolból a 96 észter válik ki elsőként.

A reszerpin-analagonok szintézise szempontjából jelentős 97 izomer arányának (34 %) növelése végett számos kísérletet végeztünk vegyes telített észterek Dieckmann-gyűrűzárására. Ezek a próbálkozások azonban a gyűrűzárás körülményei között bekövetkező átészterezés miatt nem jártak eredménnyel.

Mind 96, mind pedig 97 hidrolizissal és ezt követő dekarboxilezéssel egyazon vegyületté, a 98 allo-berbanon-származékká volt alakítható. Az észtercsoportok helyze-

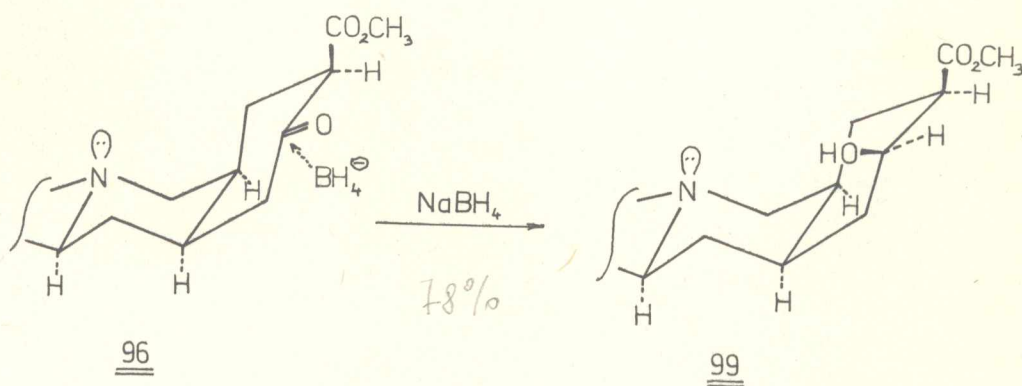


tére NMR szinképeikből következtethetünk, az észter-karbonil közelsége miatt 97 spektrumában a 9-es aromás

proton nagyobb kémiai eltolódással jelentkezik a 6-os aromás protonhoz viszonyítva, mint 96 esetében, ahol ez az effektus nem észlelhető.

Az izomerek szerkezetére vonatkozólag azonban egyértelmű bizonyítékot csak úgy szerezhethünk, ha a normál-berbánvázas vegyületeknél alkalmazott metodikát [96] követve, alkohollá redukáljuk őket és összevetjük a megfelelő nitrilalkoholokból nyerhető termékekkel.

A 96 nátrium-[tetrahidrido-borát(III)]-tal történő redukciója csak egyetlen izolálható alkoholt (99) eredményezett. A C/D-gyűrű cisz-anellációja miatt nagy a valószínűsége annak, hogy a redukálószer a rendszer konvex oldaláról közelít [62] és így a hidroxicsoport β -helyzetben épül ki a sztérikus megközelítési kontroll [116] következtében.

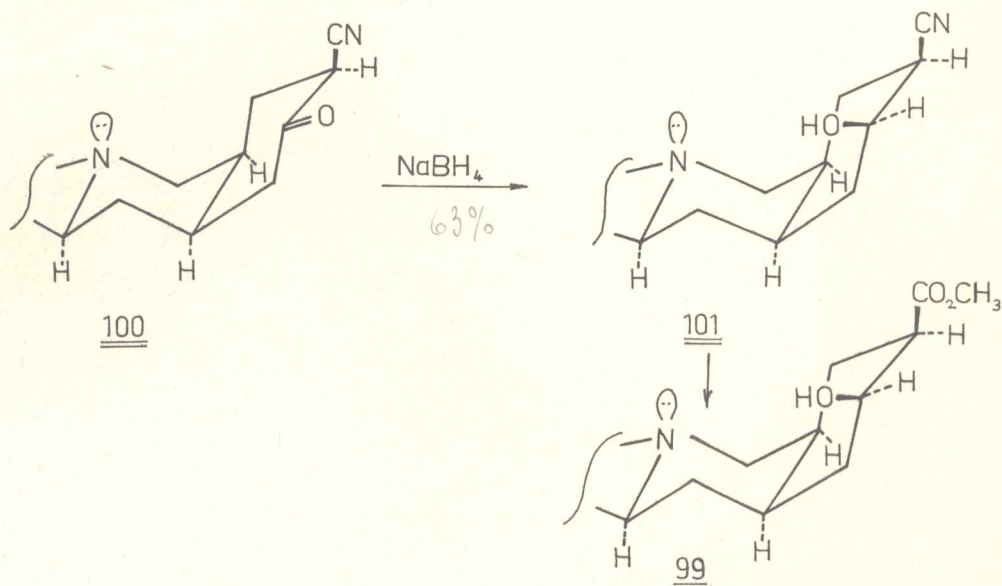


A hidroxicsoport axialis (β) helyzetét az IR és NMR adatok támasztják alá. A C-O-deformációs rezgés 99

infravörös szinképében 990 cm^{-1} -nél jelentkezik [27], a hidroxicsoport melletti szénatom protonja (14-H)

$\delta = 4.25\text{ ppm}$ -nél [117] található. Hogy az utóbbi jel nem az 1-es anellációs szénatomhoz fűződő proton jele, igazolja, hogy a hidroxicsoport acetilezése után $\delta = 5.50\text{ ppm}$ -nél található meg.

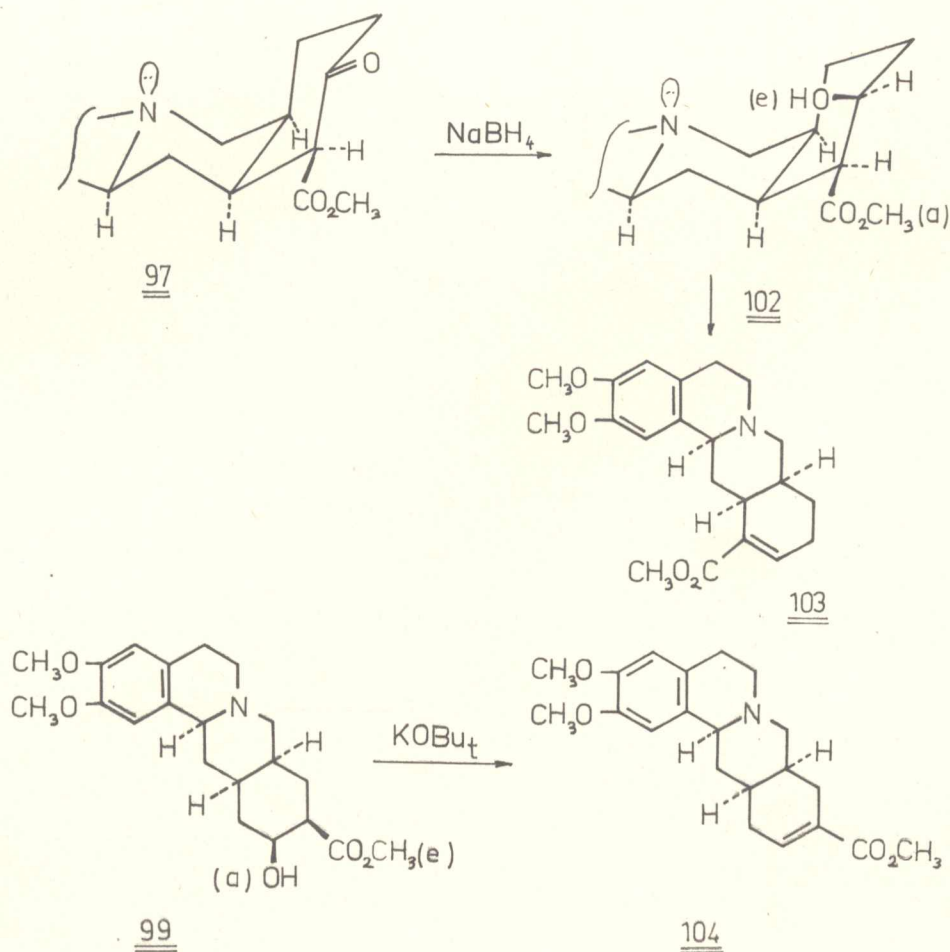
A 95c Dieckmann-féle gyűrűzárásával (kálium-terc-butoxid/DMSO) nyerhető 100 ketonitril redukciója után 52 %-ban izolálható β -hidroxi-származék (101) hidrolizise és a képződő karbonsav diazometánnal történő észterezése a 96 ketoészter redukciójánál képződő 99 alkohollal azonos terméket adott. Ilymódon 96 és 97 szerkezete egyértelműen tisztázódott.



A 97 ketoészter nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal ugyancsak egyetlen alkoholt szolgáltatott, amelyben a hidroxicsoport β -állását ugyancsak IR és NMR adatok (IR : C-O(H) 1010 cm^{-1} , NMR : 14-H $\delta = 4.25\text{ ppm}$, acetilezés után: $\delta = 5.50\text{ ppm}$) valószínűsítik, a képződő 102 a közben általunk módosított allo-johimbin szerkezetet

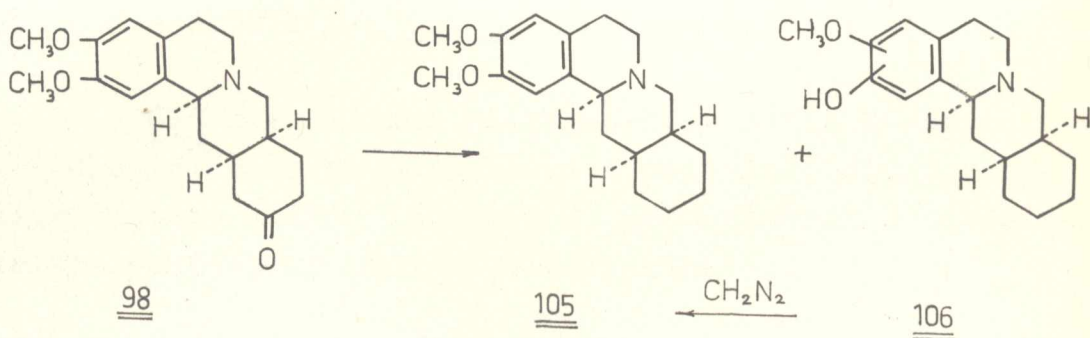
figyelembe véve [118] 10,11-dezpirrolo-14-epi- α -johimbinnek fogható fel [114].

A hidroxicsoport β -(axiális), valamint a metoxikarbonil-csoport β -(ekvatoriális) helyzetét alátámasztja az a megfigyelésünk is, hogy enyhe bázisos körülmények között ($\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, szobahőmérséklet) sem 99, sem 102 alkohol észtercsoportja nem epimerizálható, viszont kálium-terc-butoxiddal benzolban melegítve mindkét alkohol víz-elimináció révén könnyen alakul át a megfelelő α,β -telítetlen észterre 103, 104.



A fenti és még további, itt nem ismertetett példák alapján [114] az allo-berbanon származékok nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-os redukciójánál a sztérikus megközelítési kontroll érvényessége meglehetősen általánosnak tűnik és hasonló a helyzet az analog indol-származékoknál is [118, 119].

A 98 allo-berbanon Wolff-Kizsnyer-redukciója a dimetoxi-allo-berbánt (105) szolgáltatta. Az alkalmazott körülmények között azonban a metoxicsoport hasadása is bekövetkezett. Az így melléktermékként képződő fenol (106) diazometánnal 105 vegyületté volt visszalakítható.

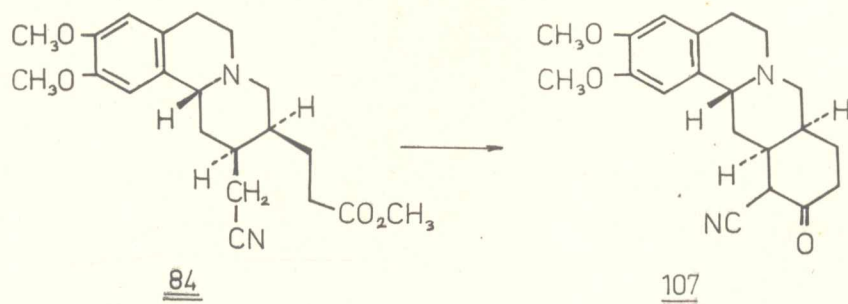


3. Az epiallo-berbánváz felépítése [114]

Az epiallo-berbánváz kiépítésére lehetőségként kínálkozik az allo-berbánvázas vegyületek 1,2-helyzetben történő parciális oxidációja és azt követően a C=N kötés redukciója az ismert módszerek [7, 17, 49a, b] segítségével.

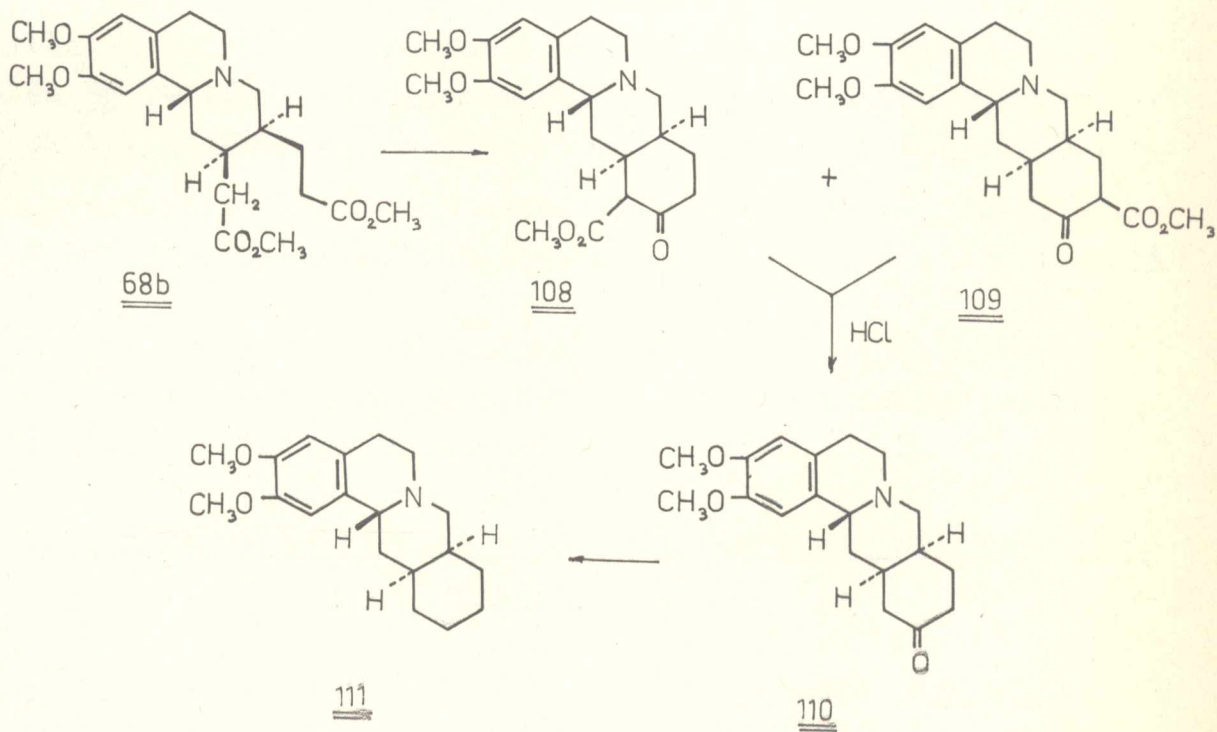
A korábbiakban ismertetett, az epiallo-sorba vezető 84 nitrilészter [96] Dieckmann-tipusu gyűrűzárása 70 %-os kitermeléssel vezetett a 107 termékhez, amely erős enolizációs hajlamot mutatott. A keto-enol forma oldatban (CHCl_3) közel 1:1 arányu egyensúlyi keverékként van jelen az IR szinkép tanúsága szerint. Az intenzív Bohlmann-sávok a B/C transz gyűrűkapcsolatot jelzik.

A 66d katalitikus hidrogénezése során képződő izomer elegyet sósavas metanollal a megfelelő diésztterekké alakítottuk, amikor is a 67b és 68b epimerek sósavas sói kristályosítással könnyen elválaszthatók.



A 68b epiallo-konfigurációju diészter Dieckmann-

-gyűrűzárása 108 és 109 ketoészterek közel 1:1 arányu keverékét eredményezte. A két szerkezeti izomer szerkezetbizonyítására a következő fejezetben még visszatérek. A két izomer elegyének sósavas hidrolizise és dekarboxilezése olyan berbanon-származékhoz vezetett, amely nem egyezett meg sem a normál-sorba tartozó analogonnal (71), sem pedig a 98 alleberbanonnal. A pseudo-sorba való tartozását a vegyület infravörös szinképében mutatkozó intenzív Bohlmann-sávok valószínűtlenné teszik. A kiindulási anyag szerkezete és a szintézis során alkalmazott lépések is azt igazolják, hogy a reakció során a 110 képletben bemutatott dimetoxi-epiallo-berbanonhoz jutottunk, amelynek Wolff-Kizsnyer-tipusu redukciója a 111 epiallo-berban származékhoz vezetett [114].



III. fejezet

A dezpirrolo-johimbinonok regiospecifikus szintézise telitetlen észterek Dieckmann-kondenzációjával

[120a,b, 121]

Ahogy az az előző fejezetben ismertettem a 66, 93 és 94 telitetlen vegyületek katalitikus hidrogénezésével nyert telített észterek Dieckmann-gyűrűzárása kétirányú reakció és így strukturizomer berbanon-észterek keverékéhez vezet. A normal-berbán tipushoz vezető reakció során sikerült ugyan homogén fázisban végrehajtott művelettel viszonylag jelentős (80 %-os) regiospecifitást elérni, azonban, sajnos éppen annak az izomernek a javára, amely a dezpirrolo-johimbinek szintézisére alkalmazható. Ugyancsak regiospecifikus módszernek tekinthető 83 és 84 telített nitrilészterek Dieckmann-tipusu gyűrűzárása is, azonban a képződő ketonitrilben (85, 107, 100) a nitrilcsoport észterré alakítása csak több lépésben, ill. a ketocsoportnak alkohollá alakítása után valósítható meg.

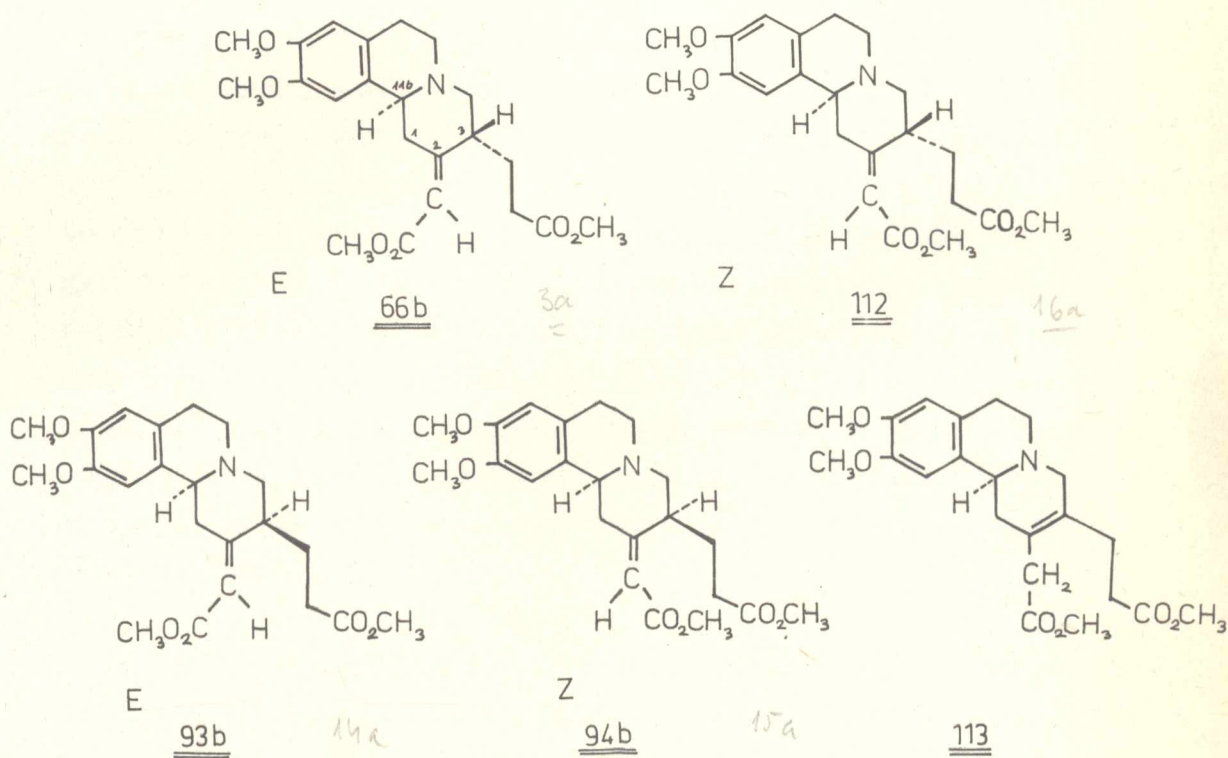
A probléma megoldásának lehetőségét kínálta a gyűrűzárásban résztvevő két észtercsoporthoz fűződő szénatom telitetlenségében mutatkozó különbség.

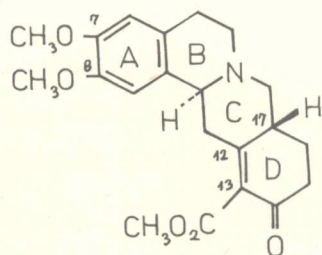
1. Telített-telitetlen dikarbonsavészterek Dieckmann-kondenzációja

A telített-telitetlen vegyes észterek Dieckmann-kondenzációjával foglalkozó irodalom viszonylag kevés

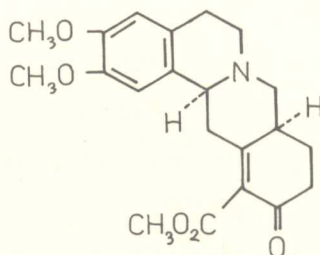
és ellentmondó, mind a reakció kivitelezhetősége, mind pedig irányát tekintve [122-124]. Az irodalomban megtalálható vizsgálatok jelentősebb része a β, γ -telitetlen észterek Dieckmann-kondenzációjával foglalkozik [125-129].

Feltételeztük, hogy amennyiben sikerül az észtercsoport melletti telitetlen szénatom hidrogénjének nagyobb aciditását [132-135] kihasználni, vagyis a kinetikus kontrollt érvényesíteni, továbbá a kettős kötésnek a bázisos közegben történő izomerizációját [130] [95], vagyis 113 háttérbe szorítani, úgy regiospecifikus reakcióban juthatunk 66b és 112 észterekből a 114, ill. a 93b és 94b észterekből 115 berbén-származékhoz.





114

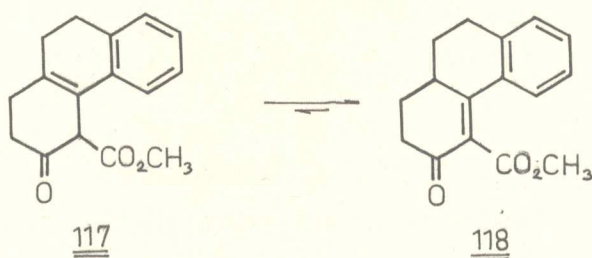
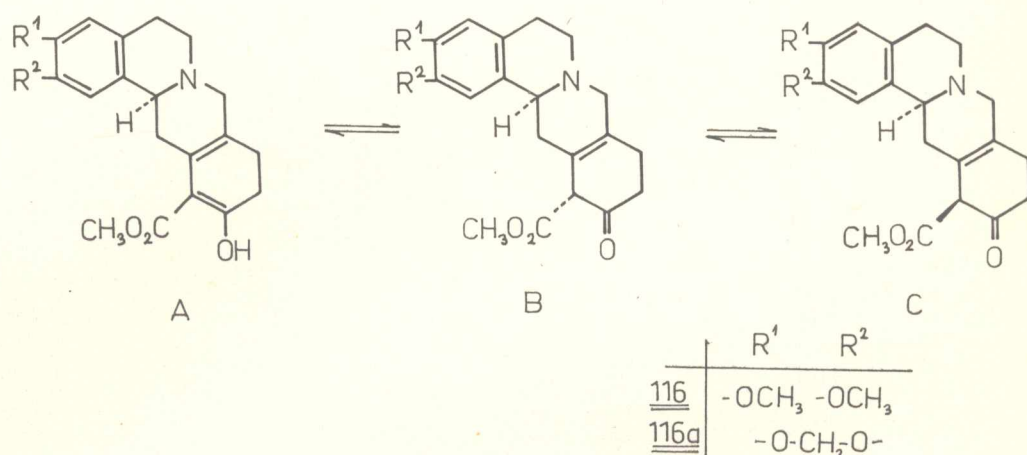


115

A 66b terméket benzolban, nátrium-metilát vagy kálium-terc-butoxid jelenlétében melegítve valóban jó kitermeléssel volt nyerhető a 114 berbenon származék. A reakció preparatív kivitelezésénél célszerű ügyelni arra, hogy a bázis mennyisége ebben az esetben ne legyen jelentős feleslegben. Ismeretes ugyanis, hogy a 66b és 93b vegyülettel rokon felépítésű anyagok nátrium-alkoholát hatására a kettős kötés vándorlásával könnyen izomerizálódnak a 113 típusu termékekké [130, 95]. Ez a folyamat az általunk alkalmazott körülmények között a gyűrűzáráshoz képest csak kis sebességgel zajlik le. A fenti folyamatnak a Z,E-izomériától való függésére a későbbiekben még visszatérünk.

A 114 vegyület kettős kötése további bázisos kezelés hatására ugyancsak izomerizálódik és az aromás gyűrűben lévő szubsztituensek, valamint az sp^2 -állapotú szén-

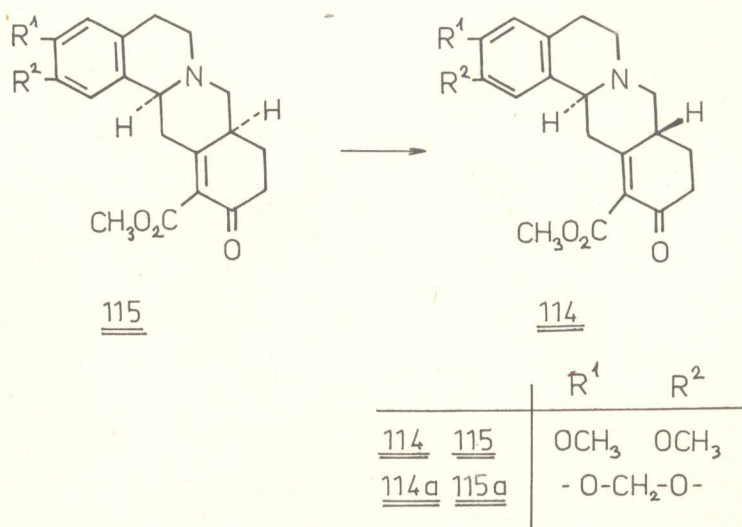
atom elektronegativ csoport minőségétől függő sebességgel 116 képződik [121]. A 114 típusu vegyület esetében ez a folyamat irreverzibilisnek adódott, vagyis bázis jelenlétében a 116 típusu vegyület a termodinamikailag stabilisabb termék. Meg kell azonban jegyezni, hogy a vizsgálatainkkal közel azonos időben megjelent közleményben Sarkar és Chatterjee [129] ellenkező irányú izomerizációról számol be a 117 β -ketoészterek esetében ($117 \rightleftharpoons 118$)^{*)}.



*)

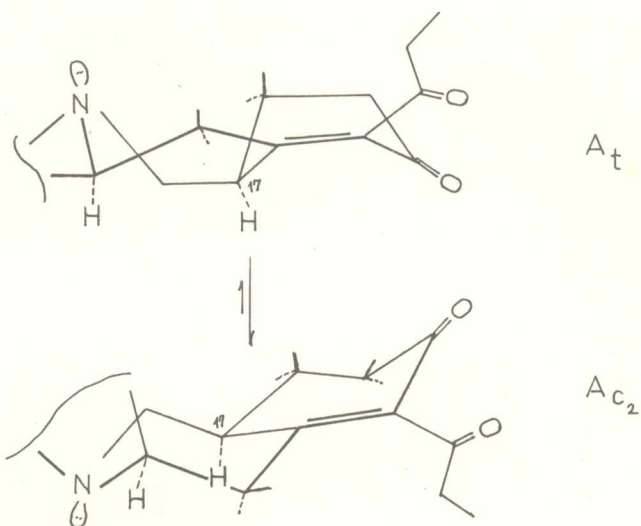
Ebben az esetben a teljes konjugáció miatt 118 a termodinamikailag stabilisabb termék

A 66b C-3-epimer származéka (93b) a Dieckmann-gyűrűzárás körülményei között eltérően viselkedik. A 93b gyűrűzárásának eredményeként a 115 vegyület volt izolálható, amely azonban bázis jelenlétében, sőt oldatban törtenő állás során saját bazicitásának hatására is, a 114 vegyületté izomerizálódik.



A 115 molekulamodellje a B/C transz-gyűrűkapcsolat feltételezése esetén erős konformációs feszültséget mutat, a B/C cisz-kapcsolatban viszont az aromás gyűrű kerül axiális helyzetbe. A rendszer mégis ezt az utóbbi elrendeződést választja, amint azt a Bohlmann-sávok hiánya az IR szinképben és az NMR spektrumban $\delta = 4.25$ ppm-

nél megjelenő triplett támaszt alá.

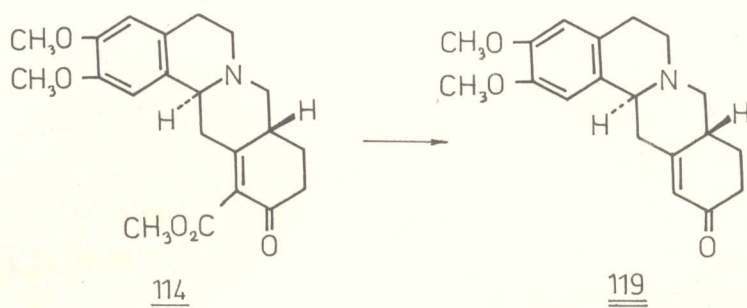


115

Ezzel szemben a 114 vegyület gyakorlatilag semmiféle konformációs feszültséget sem mutat, ezért a C-17-helyzet epimerizációja a termodinamikai stabilitás felé mutat (115 $\rightleftharpoons$ 114). E megfontolásnál figyelembe kell venni azt is, hogy a C-17-hez fűződő hidrogén két karbonilcsoporthoz viszonyított vinilóg γ -helyzetben van és mint ilyen, meglehetősen mozgékony. A bázis hatására képződő karbanion protonálódhat a 17-es szénatomon retencióval, vagy inverzióval, vagy pedig a 13-as szénatomon 116 kialakulása mellett, amely ugyancsak megjelenik az anyalugban.

A 115 $\rightarrow$ 114 irányu könnyű epimerizációnak preparatív jelentősége is van, hiszen a gyűrűzáráshoz szükséges vegyületet gyakran, mint 66b és 95b epimerkeverékét nyerjük [96, 114]. A keverék szétválasztása így szükségtelen, gyűrűzárásuk egységes terméket ad.

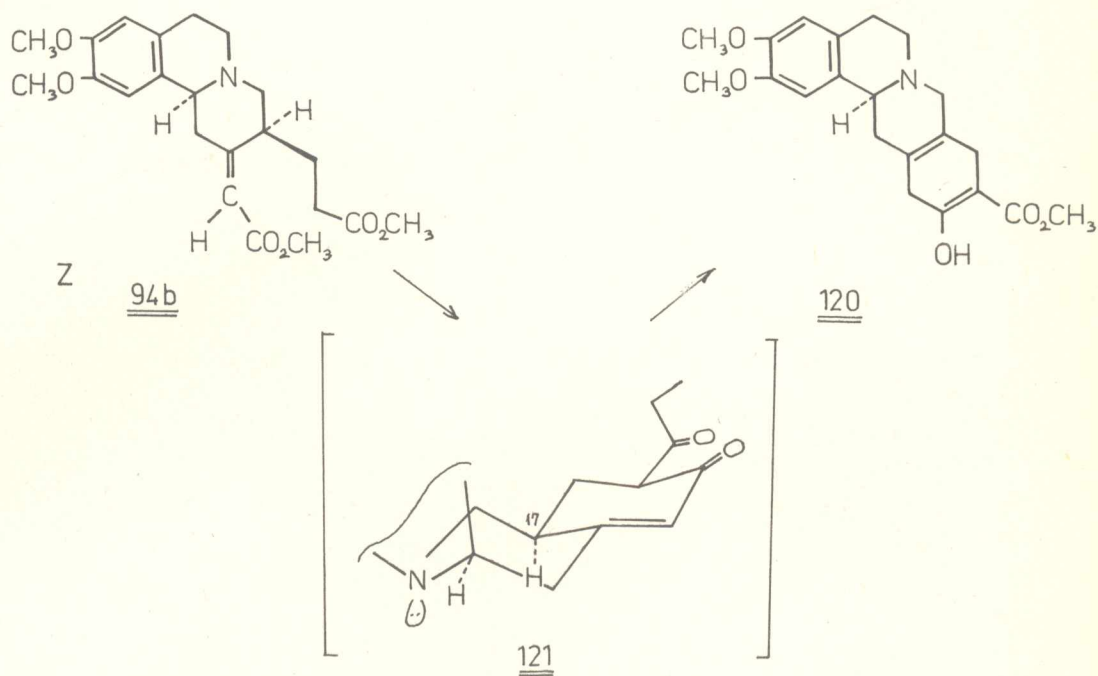
A 114 vegyület savval vagy bázissal melegítve hidrolizál és dekarboxileződik a már ismert 119 telítetlen ketonná [131].



A kettős kötést (Z)-geometriában tartalmazó 94b vegyes észter a 66b és 95b-től eltérően viselkedik. A Dieckmann-gyűrűzárás eredményeként 120 vegyület képződik főtermékként, 116 és 115 mellett.

A kérdés vizsgálatát olyan modellen is elvégeztük, amelynél a gyűrűzárás lehetősége kizárt [121, 1726. old.]. Ennek eredményeként megállapítottuk, hogy a 3-as szénatomon levő axiális hidrogén sokkal könnyebben hasítható le bázis hatására mint az ekvatoriális. Ez utóbbi esetben a (Z) $\rightarrow$ (E) izomerizáció lép előtérbe.

A modell-vegyületek esetében észleltekkel összhangban a 94b gyűrűzárása az egyensúlyban képződő vinil karbanion kedvezőtlen konfigurációja és az α,β -telítetlen észterekből és nitrilekből nyert vinil-karbanionok konfiguráció stabilitása [132, 136, 137] miatt 121 vegyületet kell hogy eredményezze. Ez utóbbi vegyület feszült konformációja (v.ö. 115-tel) a 17-es szénatomhoz kapcsolódó hidrogén leválását megkönnyíti, mivel az axiális állásba kerül a B/C cisz-kapcsolat fennforgása esetében. A képződő anion protonálódása végül is 120-hoz vezet:

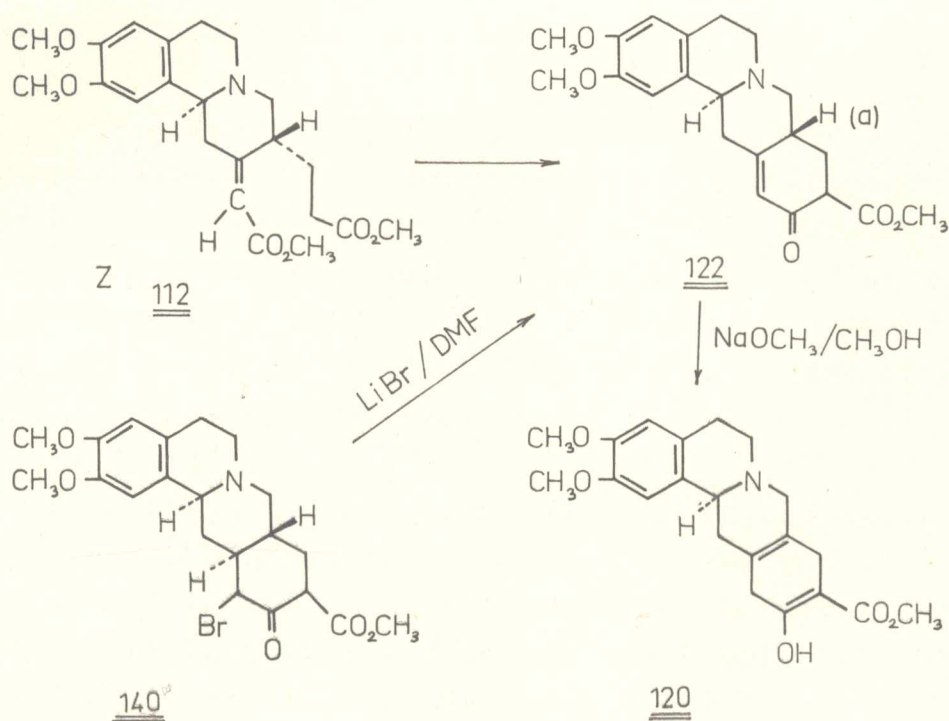


A reakció melléktermékeként keletkező 115 és 116 képződését a 94b $\rightarrow$ 93b, (Z) $\rightarrow$ (E) izomerizáció előzi meg [135].

Korábbi kísérleteink szerint [114] előállított 66b, 93b és 94b mellett az anyalugból sikerült Honty Katalin kandidátusnak csekély mennyiségben (cca. 1 %-ban) izolálni a 112 vegyületet. A szerkezetbizonyítás során

kimutatta, hogy 112 szterikusan feszült képződmény, az IR és NMR szinképe alapján benne a B/C gyűrűkapcsolat cisz-jellegű. Szerkezetét igazolja továbbá, hogy katalitikus hidrogénezéssel a normál-sorba tartozó 67b diészter nyerhető, amely utóbbi 66b katalitikus hidrogénezésének is terméke [121].

A 112 (Z)-izomer gyűrűzárása gyors reakcióban, egyértelműen adja a 122 terméket. A 122 szerkezetét a 140 brómvegyület litium-bromiddal, DMF-ban végrehajtott eliminációja is igazolja, amelynek eredményeként ugyancsak 122 képződött. További bázisos kezelés hatására 122 - a 17-es hidrogén axiális állása következtében - könnyen és gyorsan 120 észterré izomerizálódik.



A fentieket összefoglalva megállapítható, hogy a telített-telítetlen vegyes észterek Dieckmann-gyűrűzésével kapcsolatban az irodalomban található ellentmondások arra vezethetők vissza, hogy a kiinduló anyagokban a kettőskötés geometriája, valamint a molekula egyéb térkémi viszonyai nem voltak egyértelműen tisztázva.

1.2. A berbenon-származékok tautoméria és konformációs viszonyai

A megvizsgált berbenon-származékok figyelemreméltó szerkezetfüggő tautoméria-tulajdonságokat mutatnak.

A 116 és 116a vegyületek IR és NMR szinképeik alapján mind szilárd állapotban mind oldatban gyakorlatilag az enolformában egzisztálnak.

A 116a termék NMR spektruma különösen jól tanulmányozható, mivel az aromás gyűrű metoxi-csoportjainak jele nem interferál az észtert alkotó csoporttal. A szokásos felvételi körülmények között három észter-metoxi jel figyelhető meg $\delta = 3.80$; 3.76 és 3.70 ppm-nél, 4:1:2 intenzitás-arányban, amely arány közel azonos volt CDCl_3 -ban és d_6 -DMSO-ban.

A vegyület NMR szinképét a megfelelő tartományban a feloldás után azonnal felvéve, csak a $\delta = 3.76$ és 3.70 jelek figyelhetők meg 4:1 intenzitás arányban, majd 2 perc után megjelenik a $\delta = 3.80$ sáv. Ez utóbbi intenzitása állandóan növekszik, ugyanakkor a $\delta = 3.76$ ppm-nél jelentkező sáv intenzitása csökken, míg a szinkép a fentebb említett

egyensulynak megfelelően állandósul. A jelenség követhető $\underline{\underline{116}}$ IR szinképében is. Metanolból történt átkristályosítás után $\underline{\underline{116}}$ és $\underline{\underline{116a}}$ kristályos állapotban mintegy 90 %-ban enolformában van. Oldatban (CDCl_3) vizsgálva a karbonil-tartományát megfigyelhető, hogy a kezdetben domináló enol-forma sávrendszere az idő függvényében csökken és a keton-formára jellemző sávok ($1730, 1710 \text{ cm}^{-1}$) növekednek. Mintegy 2 óra elteltével a szinkép az egyensúlyi elegynek megfelelően állandósul. E megfigyelésekből következik, hogy $\underline{\underline{116}}$ és $\underline{\underline{116a}}$ hármas egyensúlyi rendszeret alkot és metanolból rosszabb oldékonysága miatt a $\underline{\underline{116-A}}$ és $\underline{\underline{116a-A}}$ enolforma kristályosodik ki. Oldatban - tekintettel a vegyületnek a normál-berbánvázhoz igen hasonló konformációs viszonyaira [96] - a 11-CH_2 és metoxi-karbonil-csoport között fellépő peri-effektus miatt a $\underline{\underline{116-A}}$ és $\underline{\underline{116a-A}}$ enol-forma a stabilisabb keton-formává alakul. Mivel a kialakuló keton-formában a metoxi-karbonil-csoport kétféle térállásban helyezkedhet el, feltételezzük, hogy a $\underline{\underline{116a}}$ enol-forma NMR szinképében látható $\delta = 3.80$ és 3.70 ppm jelek az egyensúlyban résztvevő pszeudoekvatoriális ($\underline{\underline{116a-C}}$) és pszeudoaxiális ($\underline{\underline{116a-B}}$) metoxi-karbonil-csoportot viselő keton-formák jelenlétével értelmezhető. Teljesen hasonló $\underline{\underline{116}}$ NMR spektruma is.

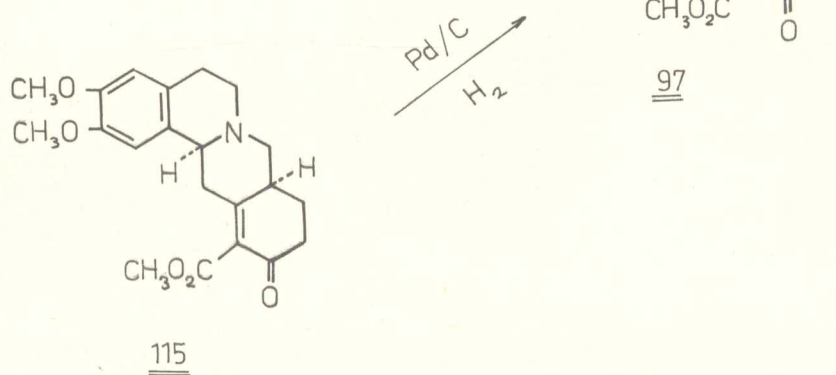
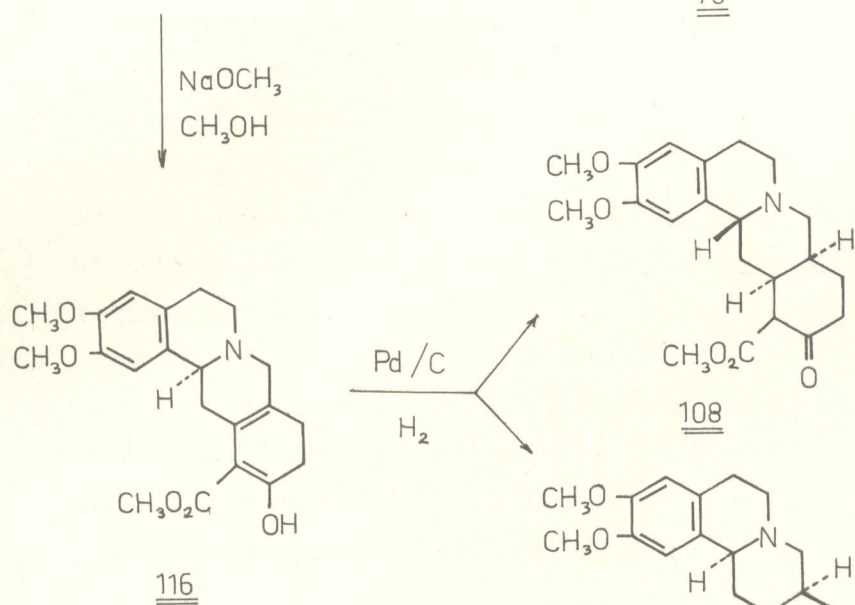
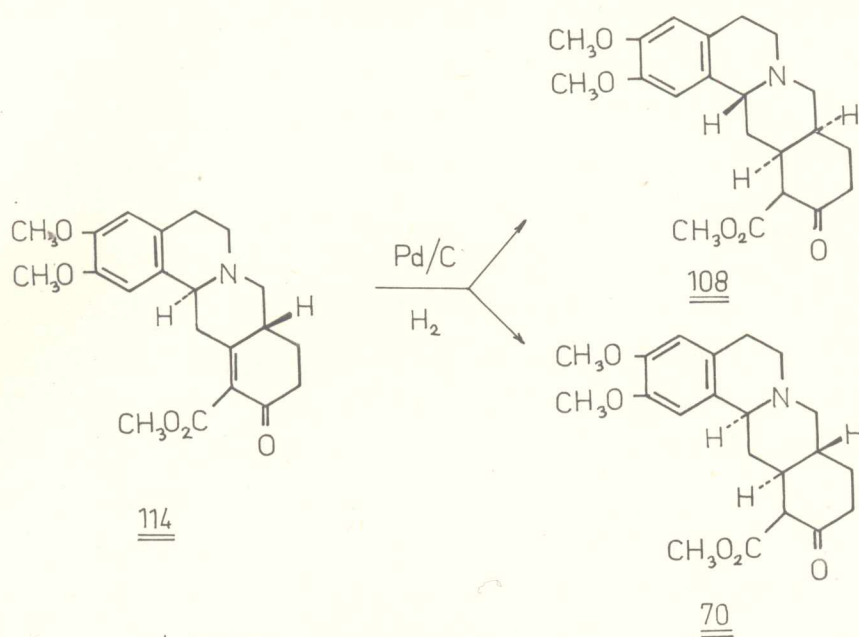
A fenti megfigyelésből arra következtethetünk, hogy a vizsgált rendszerben az észter csoport pszeudo-axiális és pszeudo-ekvatoriális konformációs energiája közötti különbség igen kicsi. Ilyen vonatkozású mérési adatokat az irodalomban nem találtunk. E kis energia-különbség és az enolizációs hajlam adja ennek az érdekes hármas rendszernek alapját.

1.3. A berbenon-származékok redukciója. A 10,11-dimetoxi-
-dezpirrolo-epiallo-johimbin szintézise

A 114 telítetlen ketoészterek irodalmi analógiák [138, 139] alapján Pd/C katalizátor jelenlétében végzett katalitikus redukció során várhatóan normál-, ill. epiallo--berbán-vázás vegyületekhez vezet. Az oldószer, valamint az R^1 , R^2 minősége jelentős szerepet játszik a két izomer arányának kialakításában.

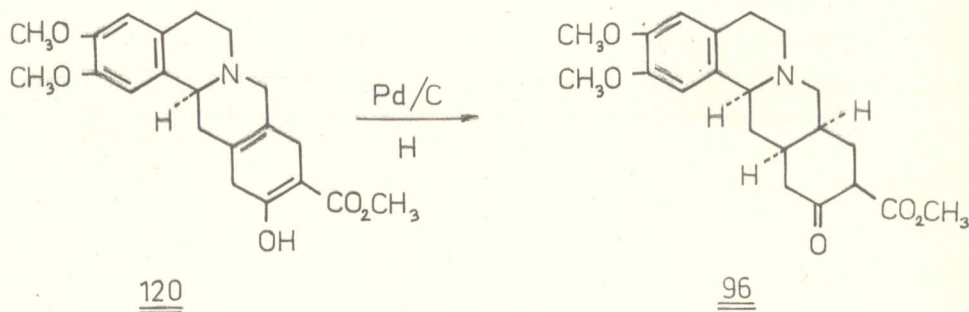
Metanolos oldatban végzett hidrogénezés során 114 mintegy 66 %-os kitermeléssel alakítható át 70 normál--berbánvázás terméké, az epiallo-berbánvázás izomer (108) mindössze 5 %-os kitermeléssel izolálható. Jégcetes közegben végezve a hidrogénezést, 70 és 108 közel 1:1 arányban nyerhető. Az R^1 , R^2 szubsztituensek jelentős szerepét támasztja alá, hogy 114a metanolos oldatban végzett telítésekor főtermékként az epiallo-vázrendszert tartalmazó izomer képződik. Hasonló hatást tapasztaltunk a 13-as szénatomon lévő szubsztituens részéről is. Amikor a 13-metoxikarbonil-csoportot nitrillel helyettesítettük 114 molekulájában, hidrogénezéskor elsősorban az epiallo-vázhoz jutottunk [121].

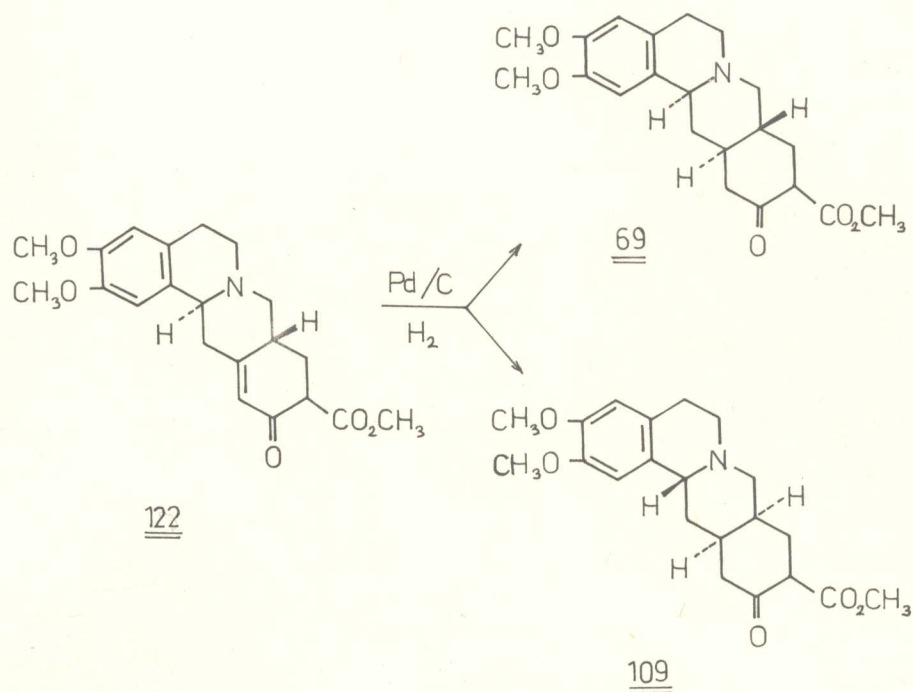
A 115 hidrogénezése egyértelműen 97 allo-tér szerkezetű származékhoz vezet, epiallo-termék fellelése nélkül.



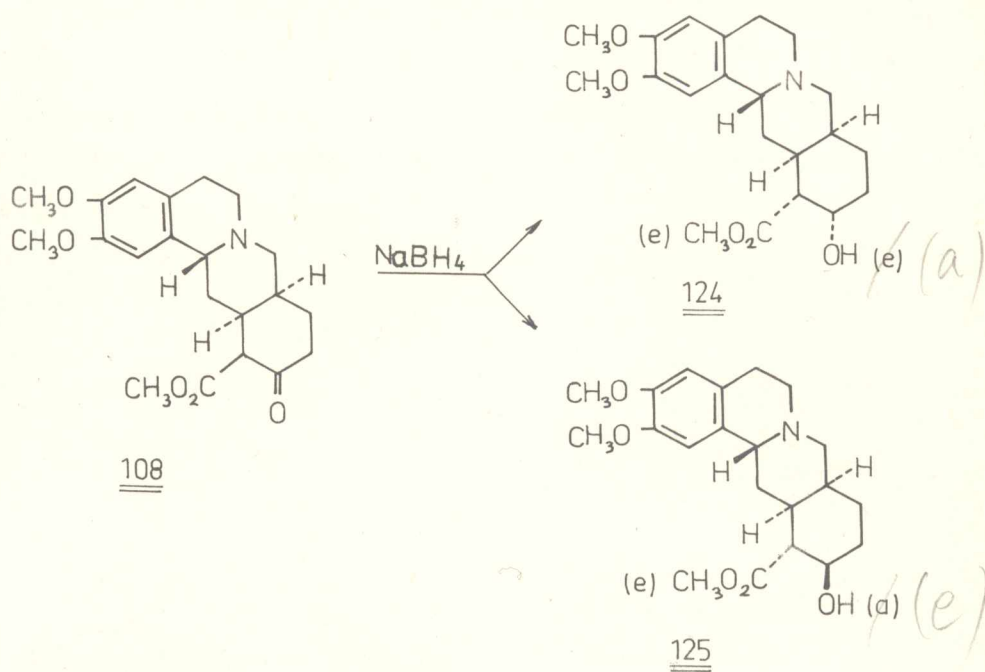
Az irodalomból ismeretes [140, 141], hogy a johimbánváz 15,20-kettőskötése katalitikusan hidrogénezhető és mindig D/E cisz anellációju johimbin-származékok keletkeznek. E vizsgálatok eredményeire támaszkodva kezdtük el a 116 vegyület katalitikus telítésének vizsgálatát. Azt tapasztaltuk, hogy a 116 csontszenes palládiummal történő hidrogénezésekor a 12,17-helyzetű kettős kötés cisz-anellációju C/D kapcsolat kialakulása közben telithető. A képződő 97 és 108 termékek aránya a választott oldószertől, a közeg pH-jától, az alkalmazott katalizátor aktivitásától, valamint az aromás gyűrűn lévő szubsztituensektől függ. Aktiv Pd/C katalizátor alkalmazása esetén mind metanolban, mind bázis (NaOCH_3) jelenlétében az allo-berbánváz 97 vegyület képződik nagyobb mennyiségben. Ecetsavas sóik különböző oldékonysága alapján a 97 vegyület kristályosítással is könnyen elválasztható az epiallo-berbánváz 108 izomertől. Jégecetes oldatban végezve a hidrogénezést, vagy kevésbé aktiv Pd/C katalizátor alkalmazása esetén a 108 epiallo-berbánváz termék aránya növelhető.

A 122 katalitikus hidrogénezése - ahogy az szerkezetéből várható - 69 [96] és 109 [114] 4:1 arányú keverékét adja. 120 redukciója a 96 allo-berbánváz vegyületet [114] szolgáltatta.





A 108, ketoészter nátrium-bórhidriddel végzett redukciójakor két alkohol (124 és 125) képződik közel 1:1 arányban. A spektrális adatok szerint mindkét molekula E_t konformációban egzisztál és a két alkohol a 14-OH csoport helyzetében különbözik. Az axiális 14-OH-csoporttal rendelkező 124 (ekvatoriális 14-H $\delta = 4.25$ ppm; IR: C-O(H) 1005 cm^{-1}) korábbi vizsgálataink alapján [118], mint 10,11-dimetoxi-dezpirrolo-epiallo-johimbin azonosítható.



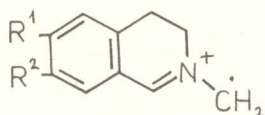
Preparatív szempontból jelentős, hogy a dezpirrolo--allo-johimbin és dezpirrolo-reszerpin származékok szintéziséhez nélkülözhetetlen 97 és 108 vegyületek a 114 ill. 116 négygyűrűs származékok izolálása nélkül is kényelmesen és jó termeléssel előállíthatók.

1.4. Tömegspektrometriás vizsgálatok

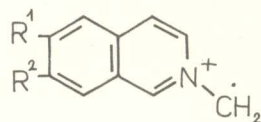
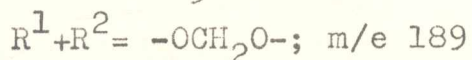
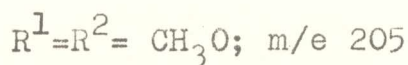
Az 1. és 1.2. részben tárgyalt vegyületek szerkezetét tömegspektrometriás módszerrel is ellenőriztük. A tömegspektrometriás vizsgálatokat Dr. Tamás József végezte.

Különösen érdekes, diagnosztikus értékű összefüggést találtunk a 66b, 112 - 116, 120, 122 és 126 vegyületek D

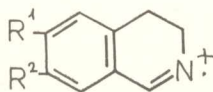
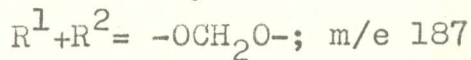
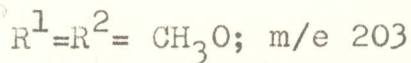
gyűrűjében lévő kettős kötés helyzete, valamint az "a", "b" és "c" ionok relatív intenzitása között (lásd 1. tábl.). Mindhárom ionfajta a C gyűrű hasadásával jön létre, s legvalószínűbb szerkezetüket [142] az alábbi képletek szemléltetik.



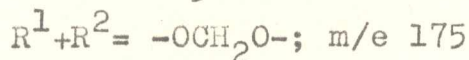
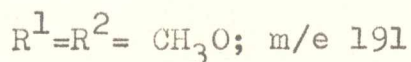
a



b



c



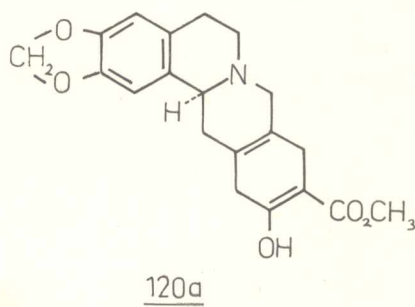
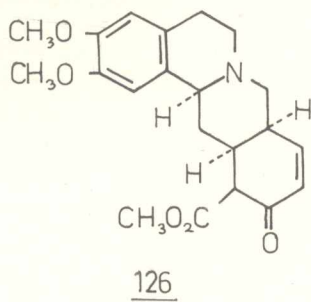
A "c" ionok intenzitása a D gyűrűben lévő kettős kötés helyzetétől függetlenül, mindig jelentős, a 113, 116 és 120 vegyületeknél pedig csak ez az ionfajta képződik a három közül [143].

A "b" ionok csak akkor jelennek meg intenzív csucs-

ként, ha a kettős kötés 12,13-helyzetben található (lásd 66b, 112, 114, 115 és 122). Ezen ionok képződési folyamatában kettős vándorlás következik be, s a folyamat indító lépése az erősen fellazított C₁-C₁₁ kötés felnyílása. A kettős kötés C₁₅-C₁₆ helyzete az "a" ionok képződését segíti elő (126).

A "b" ion mellett rendszerint képződik "a" ion is. Ezek intenzitásaránya jelentősen függ a 17-H térállásától (lásd 114 és 115) és az észtercsoport kapcsolódási helyétől is (114 és 122).

A tárgyalt benzo[a]kinolizidin-gyűrűs vegyületek analógiájára sikeresen megoldottuk a D/E-transz- és D/E-cisz-kapcsolattal rendelkező johimbinalkaloidok egy közös alapanyagból végrehajtható szintézisét is [144].



1. táblázat

Az a-c ionok relatív intenzitás értékei a tömegspektrumokban

vegyület	ionok		
	"a"	"b"	"c"
<u>66b</u>	40	40	60
<u>112</u>	40	40	60
<u>113</u>	-	-	100
<u>114</u>	25	100	60
<u>114a</u>	30	100	80
<u>115</u>	13	55	100
<u>115a</u>	-	85	100
<u>116</u>	-	-	100
<u>116a</u>	-	-	100
<u>122</u>	70	95	100
<u>120</u>	-	-	100
<u>120a</u>	-	-	100
<u>126</u>	100	-	20

A 126 vegyület szerkezetének bizonyítására a következő fejezetben térek ki.

IV. fejezet

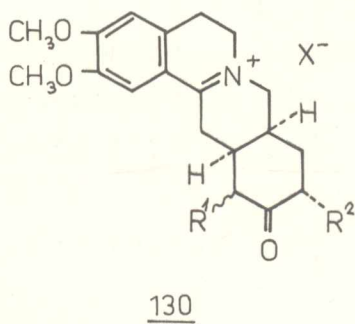
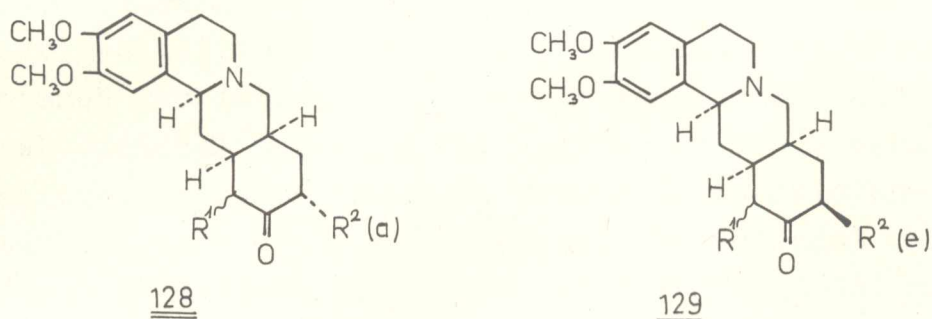
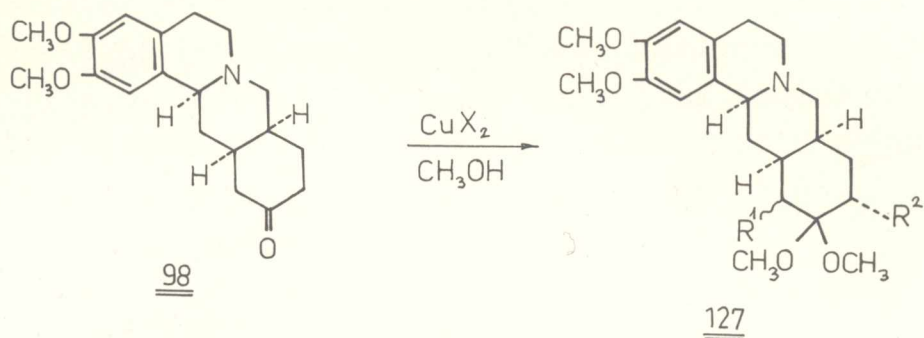
Prostaglandin-szerű és prostaglandin-antagonista hatással rendelkező halogénezett dezpirrolo-johimbinon-származékok előállítása. [163, 176, 164]

Miután sikeresen megoldottuk különböző konfigurációval rendelkező dezpirrolo-johimbinon származékok regio-specifikus szintézisét [96, 114, 121], vizsgálni kezdtük a vegyületek reakciókészségét azzal a céllal, hogy olyan alkalmasan szubsztituált vázrendszert építsünk fel, amelyből a dezpirrolo-reszerpin-származékok új szintézise megvalósíthatóvá válhat. E vizsgálatok során elsősorban az allo-berbánváz 97, valamint a 97 és 96 hidrolizisével és dekarboxilezésével nyerhető 98 allo-berbanon halogénezőszerekkel szemben tanúsított viselkedését tanulmányoztuk.

1. A 98 allo-berbanon és 97 ketoészter halogénezése réz(II)-halogenidekkel és NBS-del.

A 98 elemi brómmal történő reagáltatása nem vezetett egységes, jól izolálható termékhez. A reakció folyamán ui. az α -brómozáson kívül a C-N kötés oxidációja, valamint az aromás gyűrű brómozódása is megfigyelhető volt. Amikor 98 sósavas sóját az irodalomból ismert módszer [145-149] szerint réz(II)-halogenidekkel reagáltattuk forró metanolban, a 127a,b halogénketálokat jó nye-

redékkel sikerült izolálni. Corey [150-152] és később mások [153-157] vizsgálatai szerint a ciklohexanon kinetikusan kontrollált brómozásakor főtermékként az axiális brómszármazék képződik.



	R ¹	R ²	X ⁻
a	H	Cl	
b	H	Br	Br
c	Br	H	
d	H	H	ClO ₄

Vizsgálataink azt mutatták, hogy a 127a,b vegyületek halogénatomja a C-15 szénatomon foglal helyet és, az irodalmi adatoknak megfelelően, axiális térállásu. Ennek bizonyítására 127a,b ketálokat enyhe körülmények között, hig sósavban ill. hidrogén-bromidban hidrolizáltuk, amikor is elsődleges termékként 128a,b, a halogént axiális helyzetben tartalmazó ketonok képződtek. Magasabb hőmérsékleten végezve a hidrolizist, olyan egyensúlyi elegyhez (128a,b $\rightleftharpoons$ 129a,b) jutottunk, amelyből főtermékként a 129a,b ekvatoriális epimeriek voltak izolálhatók [174-175]. Természetesen ugyanilyen összetételű egyensúlyi elegyet nyertünk akkor is, ha a tiszta 128a,b ill. 129a,b hig savas oldatát melegítettük.

Az irodalomból több módszer ismeretes a halogénatom térállásának meghatározására α -halogén-ciklohexánon származékokban. Cummins és munkatársai [44. 460. old] megfigyelték, hogy az axiális-halogénatomot tartalmazó ketonok karbonilcsoportja az IR spektrumban alacsonyabb frekvenciánál jelentkezik, mint a megfelelő ekvatoriális-halogénvegyületé. Amíg az ekvatoriális-halogén-szubsztituens mintegy $15-25\text{ cm}^{-1}$ frekvenciaeltolódást okoz, addig az axiális-halogén $-3 \text{ — } +9\text{ cm}^{-1}$ változást eredményezhet.

Amint a 2. táblázat adataiból látható, 129a és 129b szinképében az ekvatoriális halogénatom 10 cm^{-1} frekvencia eltolódást okoz. Az axiális-halogén szubsztituenseket viselő 128a és 128b esetében a karbonil frekvenciák -7 ill. -4 cm^{-1} értékkel változnak meg a helyettesítetlen 98-hoz képest.

2. táblázat

α -Halogén-allo-berbanonok IR és NMR adatai

Vegyület	IR(KBr) ν C=O cm ⁻¹	NMR(CDCl ₃)	
		δ (ppm)	(J _{AX} +J _{BX}), Hz
<u>98</u>	1712	—	—
<u>128a</u>	1708	4.15	5.9
<u>128b</u>	1705	4.30	5.9
<u>129a</u>	1722	4.72	18.6
<u>129b</u>	1722	4.80	19.2

A 128a,b és 129a,b halogénketonok fentebb valószínűsített sztereokémiáját támasztja alá a vegyületek NMR szinképe is. Cuvelier és munkatársai [158] azt találták, hogy α -halogén-ciklohexanonok és α -halogéndekalonok esetében a halogénatomot viselő molekularész olyan ABX-rendszert képez, amelynek X-részeben mérhető (J_{AX}+J_{BX}) értékek jól indikálják a halogénatom axiális ill. ekvatoriális orientációját. (Axiális halogén esetében (J_{AX}+J_{BX}) = 5.9 Hz, ekvatoriális halogén orientáció esetén (J_{AX}+J_{BX}) = 18.8 Hz értékeket találtak.) A 2. táblázatban található adatok mindenben alátámasztják 128a,b és 129a,b megadott térszerkezetét. Annak bizonyítására, hogy a halogénatom a C-15 szénatomon található, 129b brómketont réz(I)-cianid és kálium-cianid keverékével reagáltattuk DMF-ban 120°C-on [159], amikor is a már ismert szerkezetű 100 ketonitrilhez [114] jutottunk.

A fentebb tárgyalt vegyületek azon tulmenően, hogy alkalmas kiindulási anyagok voltak a C-15 szénatomon hidroxil-funciót viselő származékok előállítására, jelentős szerepet játszottak a 96, 97 ketokarbonsavészterekből nyert halogénszármazékok szerkezetének tisztázásában.

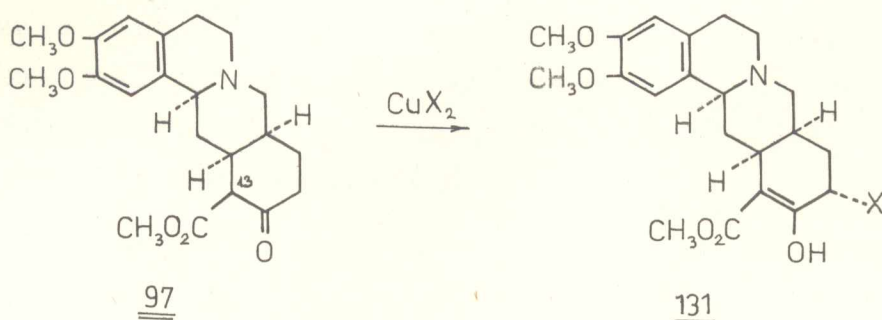
A 98 allo-berbanonnal végzett halogénezési reakciók bizonyították, hogy a karbonilcsoporttal szomszédos két metiléncsoport közül a $15-CH_2$ a reakcióképesebb.

Itt melitem meg, hogy jó kitermeléssel lejátszódó exoterm reakciót figyeltünk meg, amikor 98 kloroformos oldatát két ekvivalens NBS-del reagáltattuk. A néhány perc után kikristályosodó 130b immóniumsó fizikai és kémiai sajátságai azt mutatták, hogy a 15-szénatom bromozása mellett a C-N kötés egyidejű oxidációja is végbe ment. (IR: 1622, 1560 cm^{-1}) A belépő brómatom térszerkezetét olyan módon bizonyítottuk, hogy az axiális brómatomot tartalmazó 128b brómketont ekvivalens NBS-del oxidáltuk, amikor is 130b-vel minden sajátságában megegyező terméket kaptunk. Ez a reakció azonban nem volt alkalmas módszer 128b ill. 129b brómketonok előállítására, mivel 130b katalitikus hidrogénezése során igen gyors redukativ dehalogénezés játszódott le. A katalitikus hidrogénezés során izolált 130d szerkezete arra mutatott, hogy ez a reakció a C=N kettőskötés redukciója nélkül, szelektíven is végrehajtható volt.

Ezek után megvizsgáltuk a réz(II)-halogenidek alkalmazhatóságát 97 ketokarbonsavészter halogénezésére.

Jóllehet 97 réz(II)-kloriddal mintegy 40 %-os kitermeléssel szolgáltatotta 131b klórszármazékot, réz(II)-bromid alkalmazása esetén a molekula egyéb helyein fellépő károsodás miatt 131a brómszármazékot mindössze 17 %-os kitermeléssel sikerült izolálni, feltehetően a réz(II)-bromid erőlyesebb oxidáló sajátságai miatt [147]. A reakcióban nyert 131a,b halogénszármazékok az IR és NMR szinképeik tanúsága szerint, mind szilárd állapotban, mind oldatban kizárólag enolformában fordulnak elő (IR_{KBr} : 1660, 1620 cm^{-1} ; $\text{NMR}_{\text{CDCl}_3}$: $\delta = 12.50$), továbbá NMR szinképeik-

ben a két aromás proton izoláltan két proton intenzitással jelentkezik. Mindezen tények alapján a halogénatom helyzete egyértelműen azonosítható volt. A fenti vegyületek halogénatomjának orientációját később tárgyalandó kémiai reakcióik alapján sikerült bizonyítani.

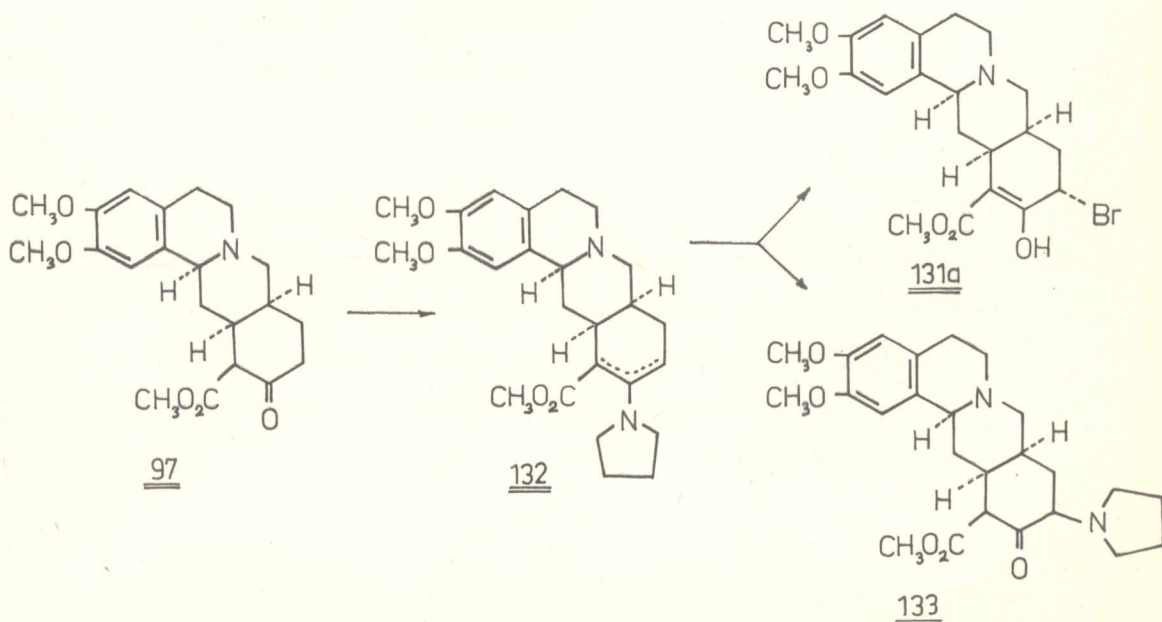


	X
a	Br
b	Cl

1.2. A 97 ketoészterből nyerhető 132 enamín bromozása.

Az irodalomból ismeretes [160-162], hogy a ketonból nyerhető enamínok több esetben szelektíven brómozhatók anélkül, hogy a molekula egyéb érzékeny funkciócsoporthatái károsodást szenvednének. Abból a célból, hogy aktiváljuk a 97 15-CH₂-csoportját és elkerüljük az aromás gyűrű bromozását, a 97 vegyületet pirrolidinnel forraltuk p-toluolszulfonsav jelenlétében, miközben a képződött vizet azeotrópikusan kidesztilláltuk. A jó nyeredéssel előállítható 132 enamint izoláltuk és szerkezetét elemzési adataival, valamint IR spektroszkópia segítségével bizonyítottuk. A 132 enamint kloroform/metanol elegyében -20°C-on elemi brommal reagáltatva, a reakcióelegy preparatív rétegekromatográfiás feldolgozása során 131a bromszármazékot mintegy 30 %-os kitermeléssel sikerült izolálni.

A reakció mellékterméke a 25 %-os kitermeléssel képződő 133 amin volt. Ennek szerkezetét a tömegspektrumában észlelt molekulasúlya és a főbb fragmensek alapján bizonyítottuk. Az IR szinképében 1735 és 1645 cm⁻¹-nél jelentkező elnyelések, valamint a FeCl₃-dal adott barnás-piros színreakció arra mutatott, hogy a kivált kristály a keto- és enol-forma keveréke.



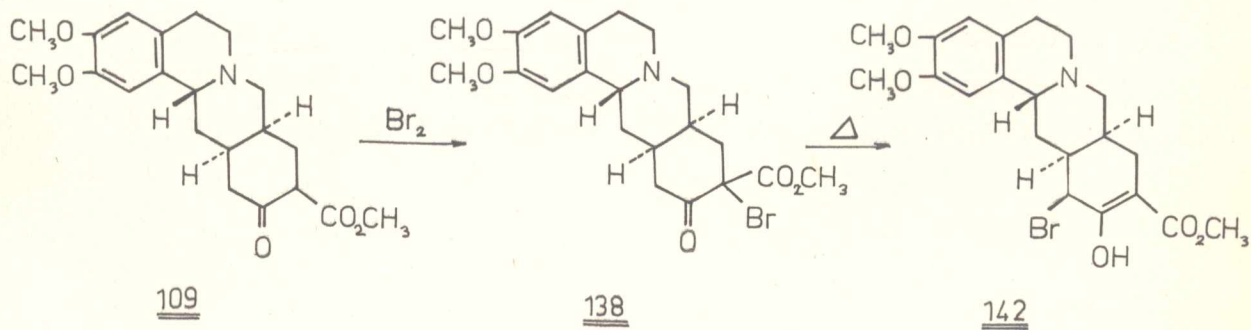
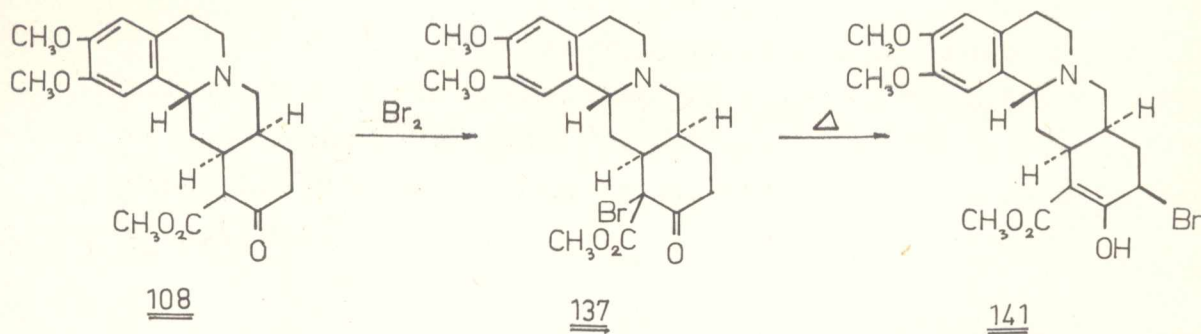
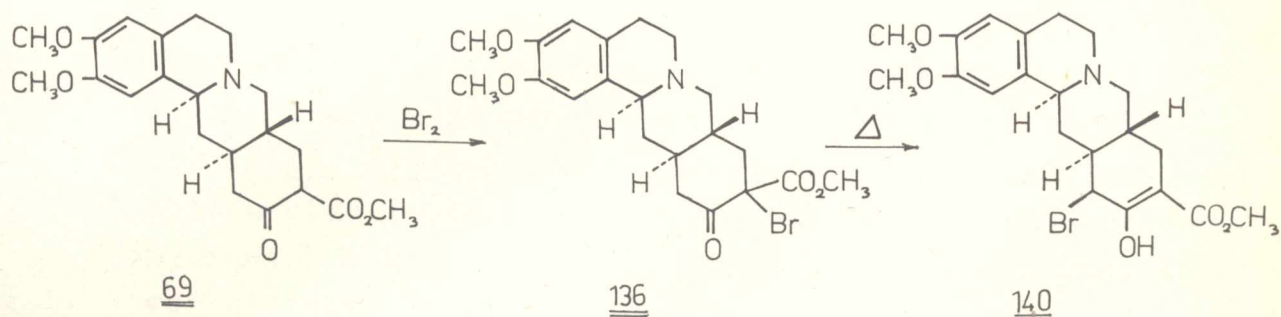
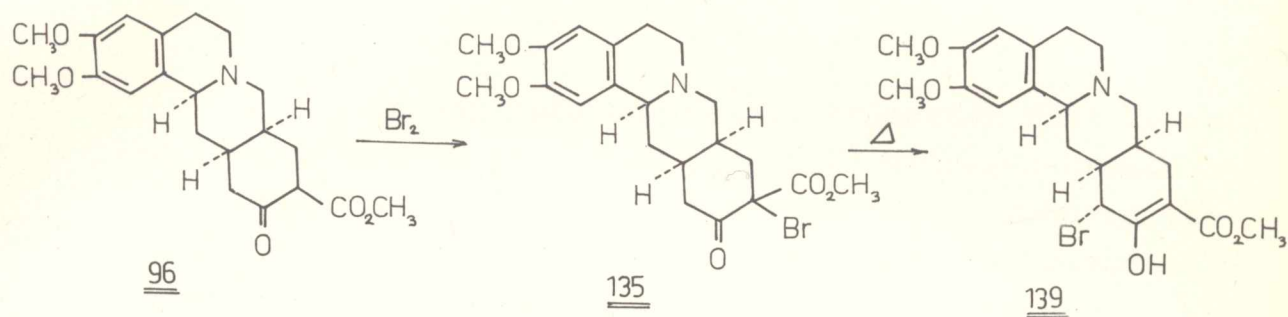
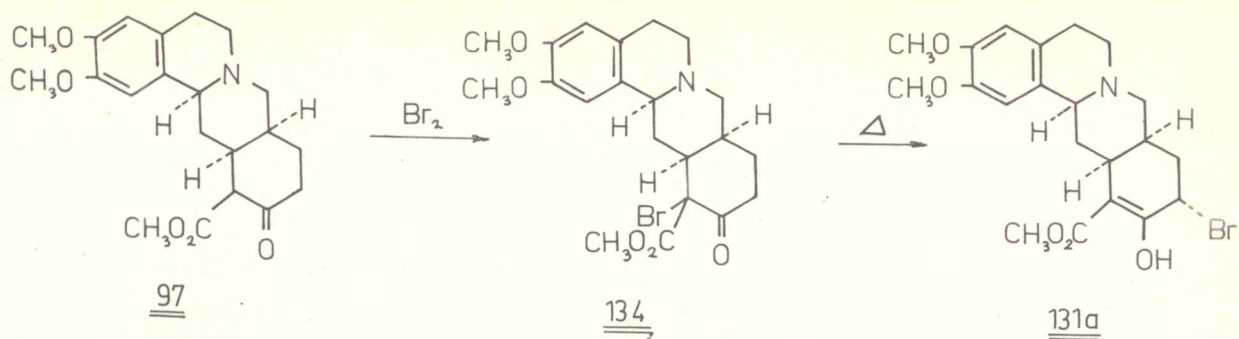
Oldatban NaOCH_3 jelenlétében felvéve IR szinképét az 1735 cm^{-1} -nél jelentkező sáv minimálisra csökkent. A melléktermék szerkezetének bizonyítására 131a brómvegyületet diklórmétános oldatban pirrolidinnel reagáltattuk, amikor is a reakcióelegyből sikerült 133-at izolálni mintegy 33 %-os kitermeléssel.

A 97 fentebb tárgyalt halogénezési reakciói a kívánt vegyületekhez (131a,b) vezettek, azonban az alacsony kitermelések miatt nem voltak alkalmasak arra, hogy a dezpirrolo-reszerpin közbelső termékét e módszerek segítségével állítsuk elő [163].

2. A 96, 97, a 69 és 108, 109 típusu ketokarbonsavszármazékok α -brómozása és ezek izomerizációja γ -brómszármazékokká

Ismeretes, hogy a β -ketokarbonsavészterek, valamint a ketonok elemi brómmal α -helyzetben jó termeléssel brómozhatók [165-170]. Megfigyelték, hogy az így nyert α -bróm-származékok ecetsavas oldatban hidrogénbromid, mint specifikus katalizátor hatására könnyen γ -, ill. α' -bróm-származékokká alakíthatók.

Azt találtuk, hogy a 96, 97, a 69, valamint a 108, 109 vegyületek jégecetes oldatban $5-10^\circ\text{C}$ között kiváló termeléssel 134-138 α -bróm-származékokká alakíthatók anélkül, hogy az aromás mag brómozódását, vagy a C-N kötés oxidációját figyelhettük volna meg.



A C/D transz-gyűrűkapcsolattal rendelkező 70 vegyület nem brómozódott az α -helyzetben, mivel a 11-CH_2 és a metoxikarbonil-csoport között fellépő peri-effektus miatt ez a vegyület az észtercsoport irányában nem enolizálódhat. Elemi bróm hatására 70 esetében az IR színkép tanulsága szerint a C-N kötés oxidációja következett be ($1642, 1565\text{ cm}^{-1}$).

Az alacsony hőfokon végzett brómozási reakcióban keletkező α -brómvegyületek (134-138) hidrogén-bromid sói kiválnak a jégecetű oldatból, ilyen módon könnyen izolálhatók. Azt találtuk, hogy ha a kristályos reakcióelegyet, amely mindig tartalmaz katalitikus mennyiségű hidrogén-bromidot, $100\text{-}110^\circ\text{C}$ -on tartjuk 3 órán át, az elsődlegesen képződött α -brómvegyületek hidrogén-bromid sói feloldódnak, majd még melegen megindul a γ -brómvegyületek (131a, 139-142) sóinak kiválása. A reakcióelegy lehűlése után izolált sók mintegy 60-95 %-os kitermeléssel nyerhetők a kiindulási 96, 97, a 69 továbbá a 108, 109 vegyületekre számolva.

Az átalakulás sztereospecifikusan játszódik le és minden esetben a γ -helyzetben axiális brómatomot tartalmazó terméket nyertünk. Az izolált γ -brómvegyületek mind szilárd állapotban, mind oldatban enolformában egzisztálnak.

Azt találtuk, hogy 131a enyhe körülmények között végrehajtott hidrolízisének és dekarboxilezésének elsődleges terméke az axiális brómatomot tartalmazó 128b brómketon volt. A hidrogénbromidos dekarboxilezést magasabb

hőmérsékleten végezve, 128b $\rightleftharpoons$ 129b egyensúlyi elegyhez jutottunk [174, 175]. Mindez bizonyítja, hogy a bróm-atom 131a-ban axiális állásu. E tény alátámasztására további bizonyítást is szereztünk. 131a litium-bromiddal DMF-ban melegítve jó nyeredékkal alakult át 126 telítetlen ketoészterré [121], amelynek szerkezetét fizikai vizsgálatokkal bizonyítottuk. (IR, NMR, MS) Itt jegyezzük meg, hogy a 12-H-nel cisz-állásban levő axiális bróm-atom 139 esetében hasonló körülmények között nem volt eliminálható.

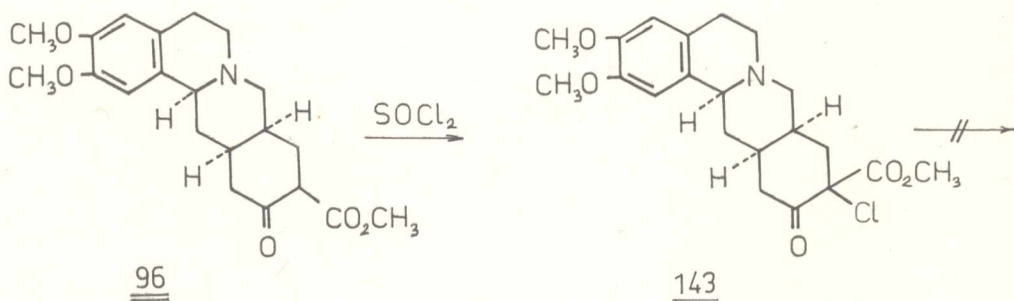
Meglepő eredményre vezetett 139 hidrogén-bromiddal végrehajtott hidrolizise és dekarboxilezése. A várt 128c, ill. 129c halogénketonok helyett ebben az esetben is a már tárgyalt 128b és 129b egyensúlyi elegyéhez jutottunk. A reakció során 128b és 129b mellett jelentős mennyiségű 98 allo-berbanont is sikerült izolálni. Mindez oly módon értelmezhető, hogy hidrogén-bromid hatására először redukativ dehalogénezés történik, majd a hidrolizis és dekarboxileződés termékeként képződő 98 a keletkezett elemi brómmal újra brómozódik a 15-ös szénatomon, a termodinamikailag kedvezőbb terméket adva. Hasonlóan értelmezhető a 135 hidrogén-bromiddal végrehajtott hidrolizise és dekarboxilezése során izolálható 128b és 129b képződése is.

2.1. A brómatom $\alpha \rightarrow \gamma$ izomerizációjának mechanizmusa

Az előző fejezetben tárgyalt izomerizációs reakcióra vonatkozó irodalmi információk meglehetősen ellent-

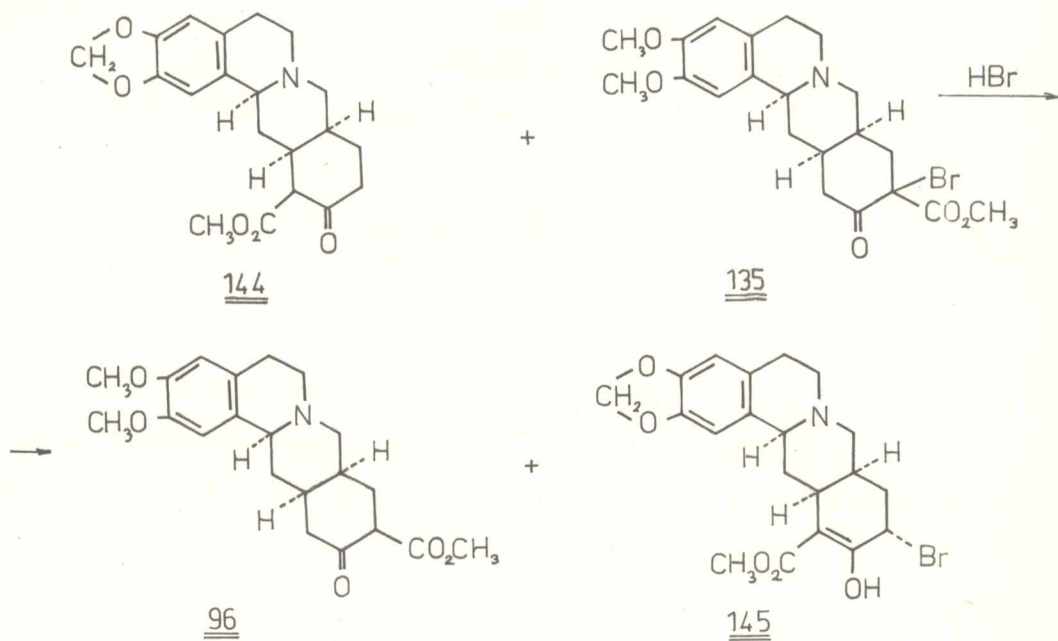
mondásosak. Inhoffen és Zühldorff [172] a 2,2-dibrómketonok esetében észlelt hasonló átalakulást, amelyet a fenti szerzők az enolformában lejátszódó intramolekuláris típusú allil-átrendeződésnek tartottak [v.ö. 173]. Crowe [169] és munkatársai azt a nézetet valják, hogy a 2,2-dibrómkolesztán-3-on átalakulása 2 α ,4 α -dibrómvegyületté válójában egy intermolekuláris folyamat, amelynek során a jelenlevő hidrogénbromid hatására debrómozódás, majd egy ujrabrómozódás játszódik le. Hasonló megfigyeléseket találunk Schamp és De Pooter [165] munkájában [v.ö. 171, 386. old.]. Vizsgálataink a halogénezett katoészterek esetében ez utóbbi mechanizmust támaszták alá.

A kinetikusan kontrollált szakaszban képződő 134-138 α -brómszármazékok csak hidrogén-bromid jelenlétében alakultak át a termodinamikailag stabilisabb 131a ill. 139-142 γ -brómszármazékokká. A szabad bázisok ecetsavban melegítve, vagy perklórsav jelenlétében nem voltak izomerizálhatók. Nem észleltünk átalakulást akkor sem, amikor a 96-ból szulfurilkloriddal nyert 143 klórszármazékot melegítettük jégecetes oldatban.



Tavers és munkatársai [166] megfigyelték, hogy a 3-brom-acetilaceton aktív halogént tartalmaz, azaz ecetsavas oldatban kálium-jodidból jódot tesz szabadná. Ugyan-

akkor az l-brom-acetilaceton hasonló körülmények között kálium-jodiddal nem reagál. Kimutatták, hogy hidrogén-bromid hatására a 3-bromvegyület l-bromvegyületté izomerizálható. Azt találtuk, hogy 134-138 α -bromszármazékok fentebb tárgyalt aktiv halogénreakciója pozitív volt, amíg az izomerizált termékek (131a, 139-142) ecetsavas oldatban kálium-jodiddal nem reagáltak. Az általunk észlelt átalakulás intermolekuláris jellegét egyszerűen keresztezési reakcióval sikerült egyértelműen bizonyítanunk, modellként választva a 144 ketoésztert és reaktánsként a 135 α -bromszármazékokat. Választásunk azért esett erre a két, az aromás gyűrűben különböző helyettesítőket viselő vegyületre, mert az intermolekuláris reakció során képződő 145 γ -bromvegyület R_F -értéke jelentősen eltér az esetleges intramolekuláris reakcióban képződő 139 vegyülettől. A 144 ketoésztert jégecetes oldatban katalitikus mennyiségű hidrogén-bromid jelenlétében reagáltattuk 135 α -bromketoészterrel, amikor is főtermékként az intermolekuláris reakcióban képződő 145 γ -bromvegyület képződött. A reakció során 96 ketoészter is izolálható volt, bizonyítván a hidrogénbromid hatására végbemenő dehalogéneződést.



Továbbiakban a kitűnő termeléssel nyerhető 131a vegyület halogénatomjának hidroxil-funkcióvá történő átalakításáról és a dezpirrolo-reszerpin-származékok új szintéziséről kívánok beszámolni. Az eddig ismertetett vegyületek farmakológiai hatásáról az utolsó fejezetben számolok be.

V. fejezet

10,11-Dimetoxi-15-aciloxi-dezpirrolo-allo-johimbinonok szintézise [177, 178]

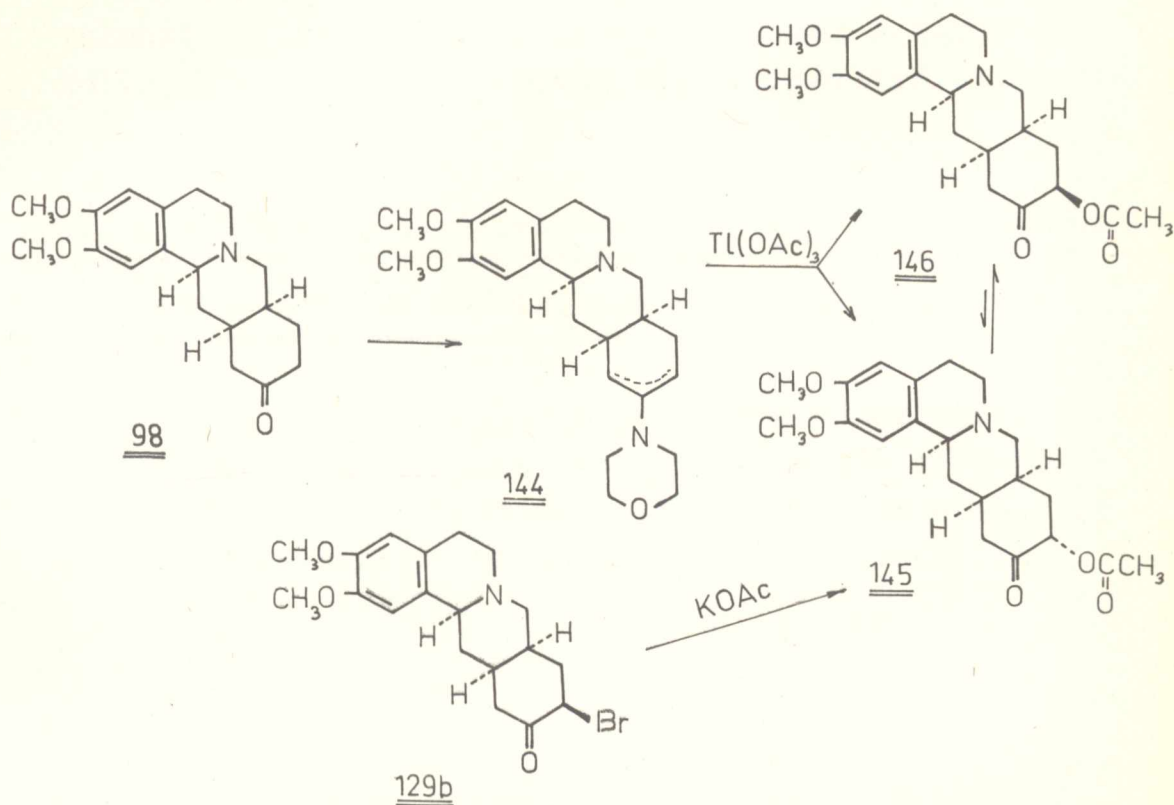
A 10-metoxi-dezpirrolo-izo-reszerpin és 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin új szintézisének megvalósítására az allo-berbán-váz 15-ös szénatomján aciloxi-csoportot kellett kiépíteni. Ennek megvalósítására több lehetőség kínálkozott. Kiindulási anyagként számításba vettük a könnyen hozzáférhető 98 allo-berbanon származékot [114], valamint regiospecifikus szintézissel nyerhető 97 ketoésztert [121] ill. az ebből közel kvantitatív termeléssel előállítható 131a bróm-származékot [163, 164].

1. A 7,8-dimetoxi-15-acetoxi-allo-berbanonok (145,146) előállítása

Az irodalomból ismeretes [179, 180], hogy a ciklusos ketonok morfolinnal képzett enaminjai tallium(III)-acetáttal kiváló nyeredékkal oxidálhatók a megfelelő,

az α -acetoxi-csoportot axiális helyzetben tartalmazó ke-
tonokká, melyek már vizes NaHCO_3 -oldat hatására is könny-
en epimerizálhatók az ekvatoriális izomerre.

A 98-ból morfolinnal készült 144 enamint izolálás
nélkül reagáltattuk tallium(III)-acetáttal kloroformban
szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet egy hét után fel-
dolgozva, főtermékként 145 (50 %) volt izolálható a mint-
egy 10 %-ban képződő 146 epimer mellett. A belépő α -acet-
oxi-csoport helyzetének bizonyítására a korábban már le-
írt 129b [163] brómketont ecetsav/ecetsavanhidrid ele-
gyében kálium-acetáttal reagáltattuk [181, 182]. Vékony-
rétegekromatográfiásan követve a reakció lefutását, azt
találtuk, hogy először a $\text{S}_{\text{N}}2$ reakció szabályainak megfe-
lelően 145 képződik, amely az alkalmazott reakciókörülmé-
nyek között 146 terméké epimerizál. A reakció főter-
mékeként ez utóbbi anyag (146) izolálható.

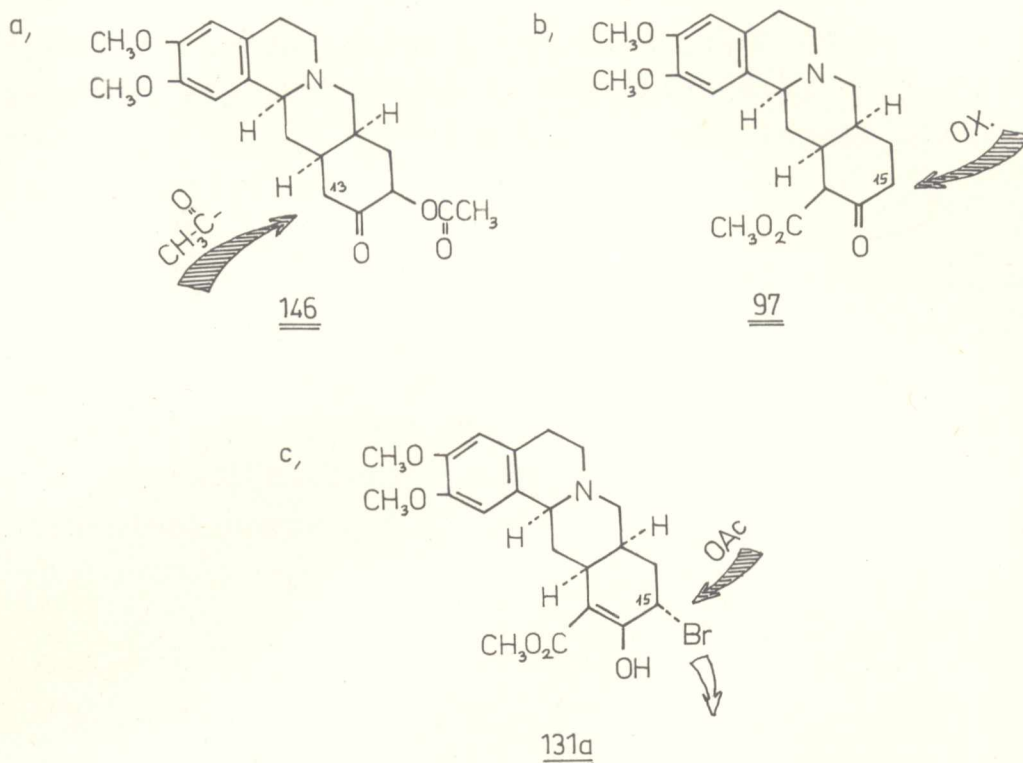


Miután tisztáztuk, hogy az acetoxi-csoport a 15-C atomon helyezkedik el, megvizsgáltuk 145, 146 vegyületek sztereokémiáját. Azt találtuk, hogy az izolált vegyületek ecetsavban nátriumacetát jelenlétében melegítve egyensúlyi rendszert alkotnak és az egyensúly (145 $\rightleftharpoons$ 146) a 146 irányában van eltolva [179, 183]. A 145 és 146 vegyületek sztereokémiáját termodinamikai stabilitásuk mellett fizikai sajátságaik is alátámasztják. Mindkét vegyület IR szinképe erős Bohlmann-sávrendszert ($2720-2800\text{ cm}^{-1}$) mutat, amely e vegyületek B/C gyűrűjének transz kapcsolatára utal. A 15-C atomon levő acetoxi-csoport orientációját a vegyületek NMR szinképei is alátámasztják. Amíg a 145 15 β (ekvatoriális) H-je $\delta = 4.89\text{ ppm}$ -nél jelentkezik egy összeolvadt multipllettként, addig 146 szinképében $\delta = 5.44\text{ ppm}$ -nél látható kettős dublett ($J = 7.5\text{ Hz}$) a 15 α (axiális) H-nek aszignálható [183]. Mindezek alapján megállapítható tehát, hogy a 144 enamin tallium(III)-acetáttal végzett oxidációja során a kinetikus kontroll érvényesül és először az axiális acetoxi-csoportot tartalmazó 145 képződik, amely egyensúlyban a termodinamikailag stabilisabb 146 ekvatoriális izomerré epimerizál.

2. 7,8-Dimetoxi-14-oxo-15-aciloxi-allo-berbán-karbonsav- -(13)-észterek előállítása (147a, 150, 151)

A 147a, 150 és 151 vegyületek előállítására három elvi lehetőséget vettünk számba: a.) a 146 α -acetoxi-keton metoxikarbonilezése a 13-as szénatomon, b.) 97 ketokarbonsavészter oxidációja a 15-ös szénatomon, ill.

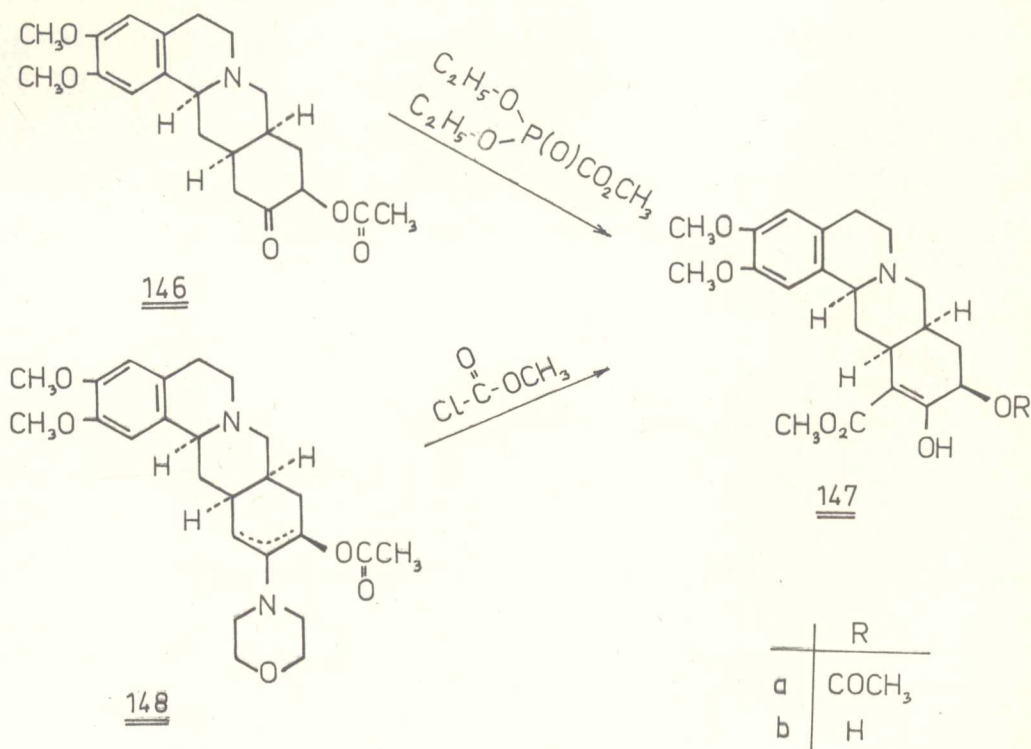
c.) a 97-ből közel kvantitatív termeléssel előállítható 131a brómszármazék halogénatomjának lecserélése aciloxi-csoportra.



Az irodalomban számos módszer ismeretes ketonok α -helyzetű szénatomjának alkoxikarbonilezésére. Így reagensként eredményesen alkalmazták a dietiloxalátot [184, 185], a metil-magnéziumkarbonátot [186. 187], az etil-di-etoxi-foszfoni-formátot [188], valamint a dimetil-karbonátot [189]. Ugyancsak jól ismert reakció a ketonokból nyert enaminok alkoxikarbonilezése klórhangyasavészterekkel [190-191].

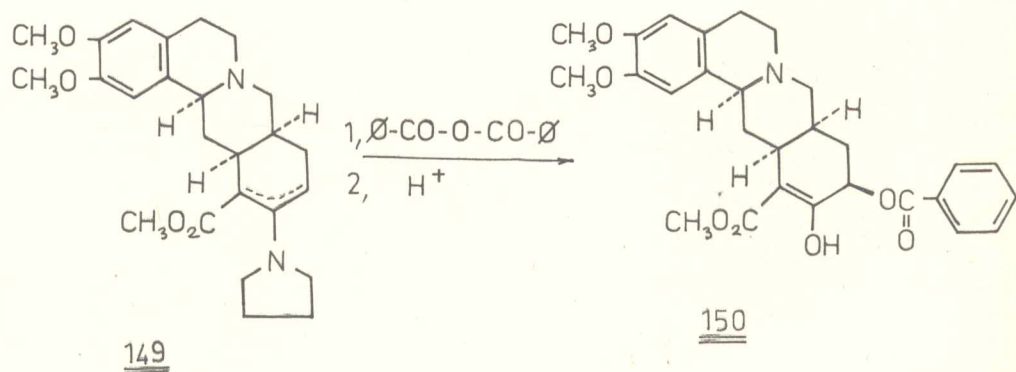
a.) A 13-C atom sztérikus árnyékoltsága miatt [117] 146 közvetlen alkoxikarbonilezése metil-dietoxi-foszfónil-formáttal [192] csak gyenge termeléssel volt végrehajtható. A reakciót DMF-ban kálium-terc-butilát jelenlétében végezve 147a triszubsztituált vegyületet mindössze 5 %-os kitermeléssel sikerült izolálni. A meglehetősen érélyes feldolgozás során a molekula jelentős károsodást szenved, így többek között dezacileződik, mely utóbbi dezacilezett termék (147b) 4 %-os kitermeléssel szintén izolálható volt.

Valamivel jobb eredményt sikerült elérnünk, amikor 146 morfolinnal képzett enaminját (148) izolálás nélkül klórhangyasav-metilészterrel forraltuk kloroformban. A hosszú (18-20 órás) forralási idő után is mindössze 13 %-os kitermeléssel tudtuk 147a-t izolálni a változatlan kiindulási anyag 146 mellől.

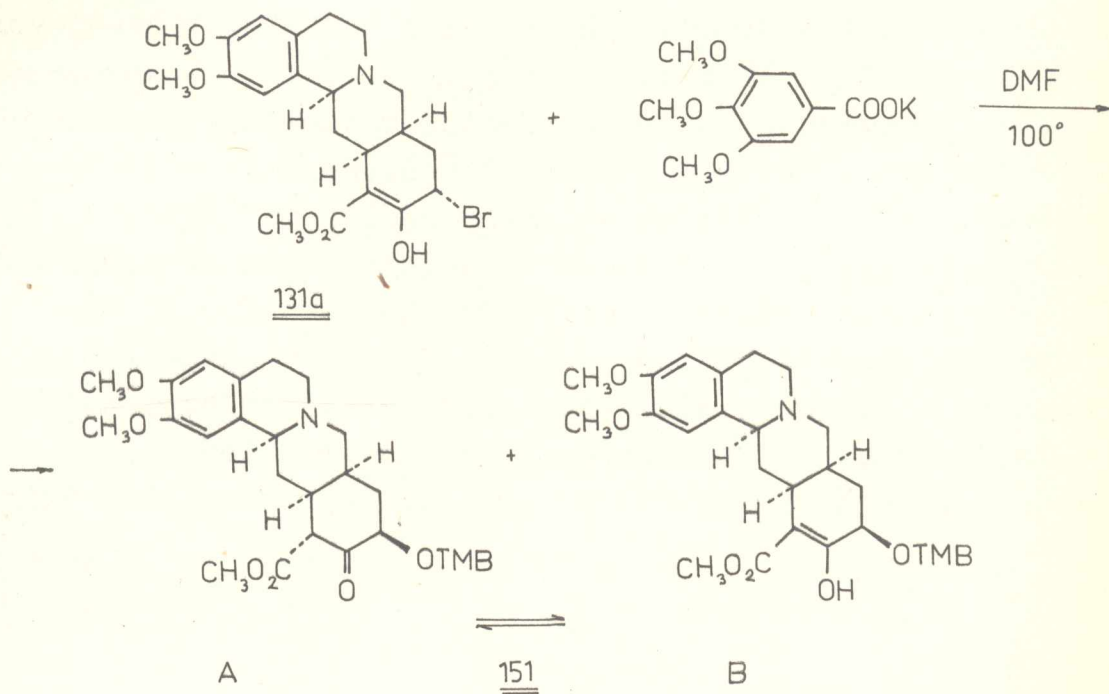


A fenti reakciókban nyert 147a szerkezetét IR és NMR adatai egyértelműen bizonyítják. Az 1740 cm^{-1} -nél jelentkező acetyl-karbonil elnyelés mellett látható sávrendszer (1660 és 1620 cm^{-1}) arra mutat, hogy a vegyület enol-formában van. NMR szinképében az acetyl-metil-csoport $\delta = 2.07$ ppm-nél három-, az észter metoxi- és aromás metoxi-csoportok szignáljai ($\delta = 3.81$ és 3.76 ppm) kilenc proton intenzitással jelennek meg. Itt jegyezzük meg, hogy 147a szerkezetét a később tárgyalandó független szintézissel is igazoltuk.

b.) Miután a 146 sztérikusan árnyékolt 13-C atomján a metoxikarbonilezési reakciók csak igen rossz kitermeléssel voltak végrehajthatók, megkíséreltük a 97 ketokarbonsavésztert oxidálni a 15-ös szénatomon. Azt találtuk, hogy 97 pirrolidinnel képzett enaminja (149) tallium(III)-acetáttal nem adta a kívánt terméket. Amikor azonban a 149 enamint absz. dioxánban dibenzoil-peroxiddal reagáltattuk [193], a 15-ös szénatomon benzoiloxi-csoportot tartalmazó 150 mintegy 8 %-os kitermeléssel volt izolálható. A vegyület IR szinképében megjelenő Bohlmann-sávrendszer (2780 , 2750 cm^{-1}), továbbá a 15-aciloxikarbonil rezgés (1728 cm^{-1}) mellett látható elnyelések (1660 és 1620 cm^{-1}) arra mutatnak, hogy az izolált termék az enolos szerkezettel rendelkezik.



c.) Mivel az eddig tárgyalt reakciók egyike sem volt alkalmas a 15-aciloxi-dezpirrolo-allo-johimbinonok nagyobb mennyiségben történő előállítására, megkíséreltük a kitűnő termeléssel nyerhető 131a brómszármazék [121] 15-brómatomját acetoxi-csoporttá alakítani a már tárgyalt módszer segítségével. Amikor 131a-t ecetsavanhidrid/jég-ecet elegyében vízmentes kálium-acetáttal forraltuk, mintegy 40 %-os kitermeléssel sikerült 147a acetoxi-származékot nyernünk, amely minden fizikai és kémiai sajátosságában azonos volt az előző reakciókban nyert termékkel. Miután már kimutattuk, hogy hasonló körülmények között a 15-ös szénatomon ekvatoriális acetoxi-csoportot viselő termék (145 $\rightarrow$ 146) képződik, e független szintézissel 147a szerkezete végleges igazolást nyert. A reakciókörülmények alaposabb vizsgálatával sem lehetett fenti kitermelést javítani, mivel a nukleofil szubsztitúciós reakció mellett a 15-brómatom eliminációja is bekövetkezett és 147a mellett jelentős mennyiségű 126 telítetlen ketoészter [121] is képződött.



Ugy gondoltuk, hogy a kedvezőtlen eliminációs reakció háttérbe szorítható, ha sikerül megváltoztatni a sztereoelektronikus tényezőket. Ezért 131a brómszármazékot a kálium-acetátnál lényegesen nagyobb térkitöltésű kálium-3,4,5-trimetoxi-benzoáttal reagáltattuk abs. DMF-ban 100°C-on. Egy óra elteltével kiindulási anyag már nem volt kimutatható a rendszerben és a reakció feldolgozása után 151 aciloxi-származékot mintegy 80-85 %-os kitermeléssel tudtuk izolálni.

Katalitikus mennyiségű nátrium-metilátot tartalmazó metanolban 151 már szobahőmérsékleten debenzoileződik. A belőle keletkező 147b alkohol minden sajátosságában azonos volt 147a-ból hasonló körülmények között keletkező dezacilezett termékkel. E reakció során 3,4,5-trimetoxi-benzoesav-metilésztert, valamint kismennyiségű eliminációs terméket(126) is sikerült izolálni.

A 151 igen bonyolult tautomer és epimer egyensúlyi rendszert alkot, amelynek végleges tisztázása a következő fejezetben tárgyalandó redukciós termékek szerkezetének és sztereokémiájának felderítésével sikerült. Metanolból történő átkristályosításkor a nyers 151-ből legrosszabb oldékonysága folytán 151-A ketoforma kristályosodott ki. Ez utóbbi anyag mennyisége a kristályosodás időtartamával arányosan növelhető. A 151-A KBr-ban felvett IR szinképe egyetlen széles karbonilsávot mutat 1725 cm⁻¹-nél; FeCl₃-oldattal csak igen lassan, mintegy két óra elteltével ad biborszínű színreakciót. A metanolos anyalugból sikerült a 151-B enolformát is kinyerni, amely FeCl₃-oldattal azonnal biborvörös színreakciót ad.

Szilárd állapotban felvett IR szinképe [1710 (OCOTMB), 1668 (CO_2CH_3 konj., 1630 cm^{-1} (C=C)] teljes mértékben enolizált szerkezetre mutat. Mindkét vegyület szinképében erős Bohlmann-sávrendszer ($2800, 2750\text{ cm}^{-1}$) figyelhető meg. CDCl_3 -ban felvett NMR szinképeik teljesen azonosak. A $\delta = 12.10$ -nél jelentkező jel integrálja arra mutat, hogy egyensúly esetén 151 mintegy 80 %-ban enolizál. A $\delta = 5.85$ ppm-nél jelentkező egy proton intenzitású multiplett (a jel félszélessége 24 Hz) a reakciókörülményeknek megfelelően ekvatoriális aciloxi-csoport jelenlétét támasztja alá. A mellékelt közlemény [178] kísérleti részében közölt tömegspektrális adatok is mindenben egyezésben állanak 151 szerkezetével.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy sikerült könnyen kivitelezhető, jó termeléssel végrehajtható módszert kidolgozni 151 aciloxiszármazék előállítására, amelynek redukciója a 10-metoxi-dezpirrolo- γ -reszerpin sztereoizomerekhez vezet és alkalmas a 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin új szintézisének megvalósítására is.

VI. fejezet

A 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin (176), valamint sztereo-
izomerjeinek szintézise [177, 194]

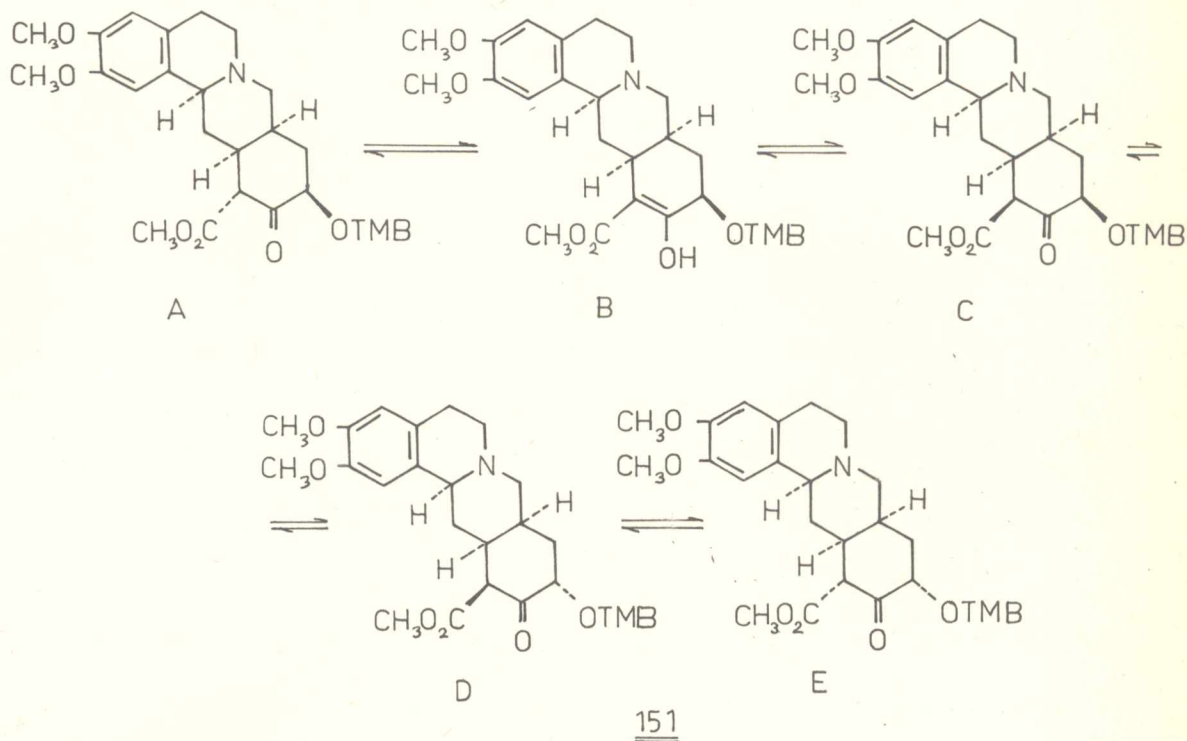
Amint erről az irodalmi részben beszámoltam a 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpint Muller és Allais [67a,b], majd később Protiva és munkatársai [7] szintetizálták a

Woodward-szintézis alapelveinek felhasználásával. E közelítés lényegéből következik, hogy az utolsó gyűrű (D-, ill. E-gyűrű) szubsztituenseinek konfigurációja adott, ezért a különböző konfigurációval rendelkező származékok előállítása tekintetében nem elég flexibilis. Nem előnyös a szintézis a ψ -reszerpin-típusu alkaloidok ill. sztereoizomerjeinek előállítására sem. E hátrányok kiküszöbölésére választottuk az un. "lineáris közelítést", amelynek elemét az előző fejezetekben ismerttettem.

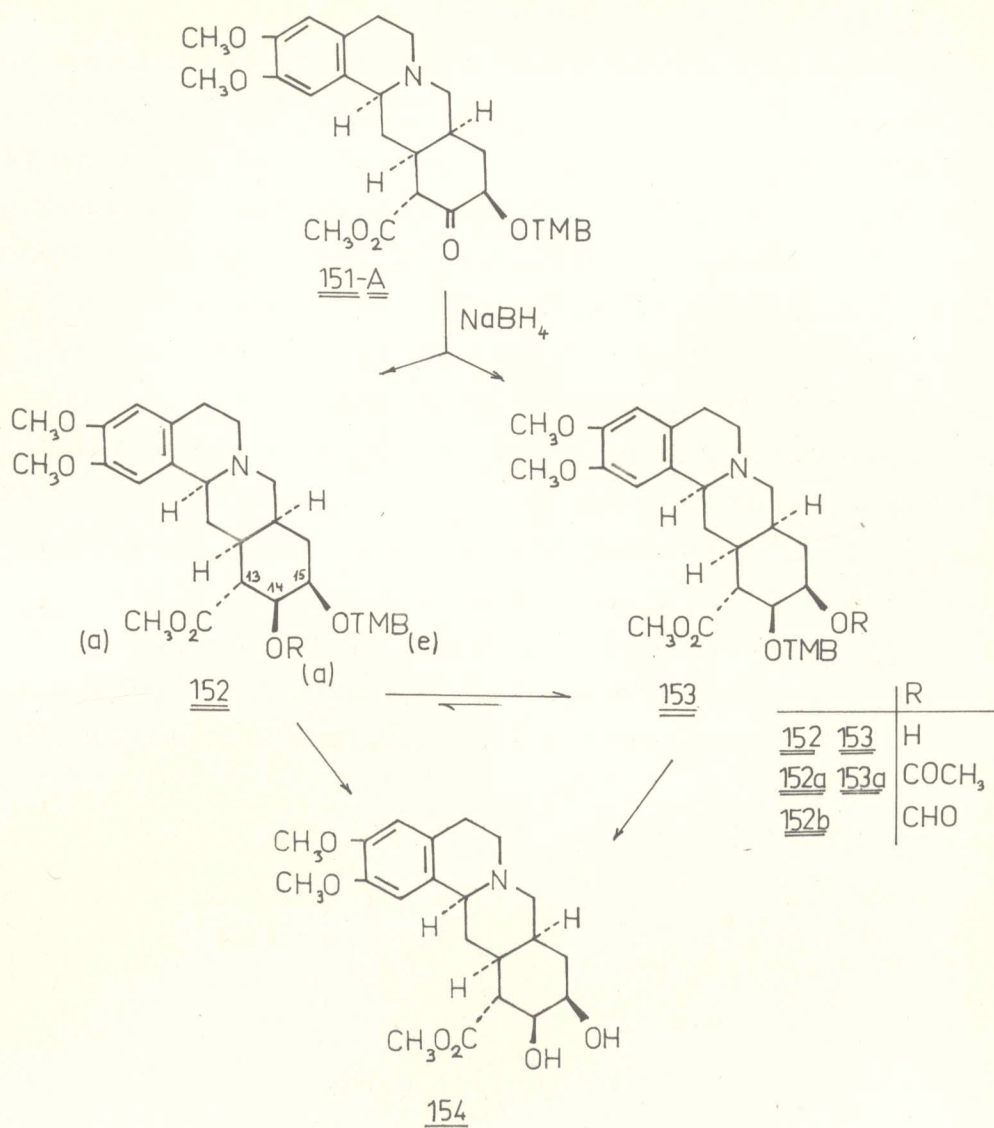
1. A $\underline{\underline{151}}$ keton redukciója nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal. $\underline{\underline{152}} \rightarrow \underline{\underline{153}}$ acilvándorlás.

Jó kitermeléssel nyerhető $\underline{\underline{151}}$ keton az A-E epimer és tautomer formák bonyolult egyensúlyi elegyét képezi; közvetlen redukciója nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal metanolban igen sok komponensből álló keveréket eredményez, amelyek szétválasztása csak nagy veszteséggel oldható meg. Azt találtuk, hogy a nyers keton ($\underline{\underline{151}}$) metanolos oldatából már szobahőmérsékleten is a legrosszabb oldékonysággal rendelkező $\underline{\underline{151-A}}$ forma kristályosodik ki.

A tiszta $\underline{\underline{151-A}}$ forma szuszpenzióban, nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal, metanolban, 0°C-on végrehajtott gyors redukciója során főtermékként a $\underline{\underline{152}}$ alkohol képződik (72 %), az acil-vándorlással keletkező $\underline{\underline{153}}$ izomer alkohol mellett (3 %).

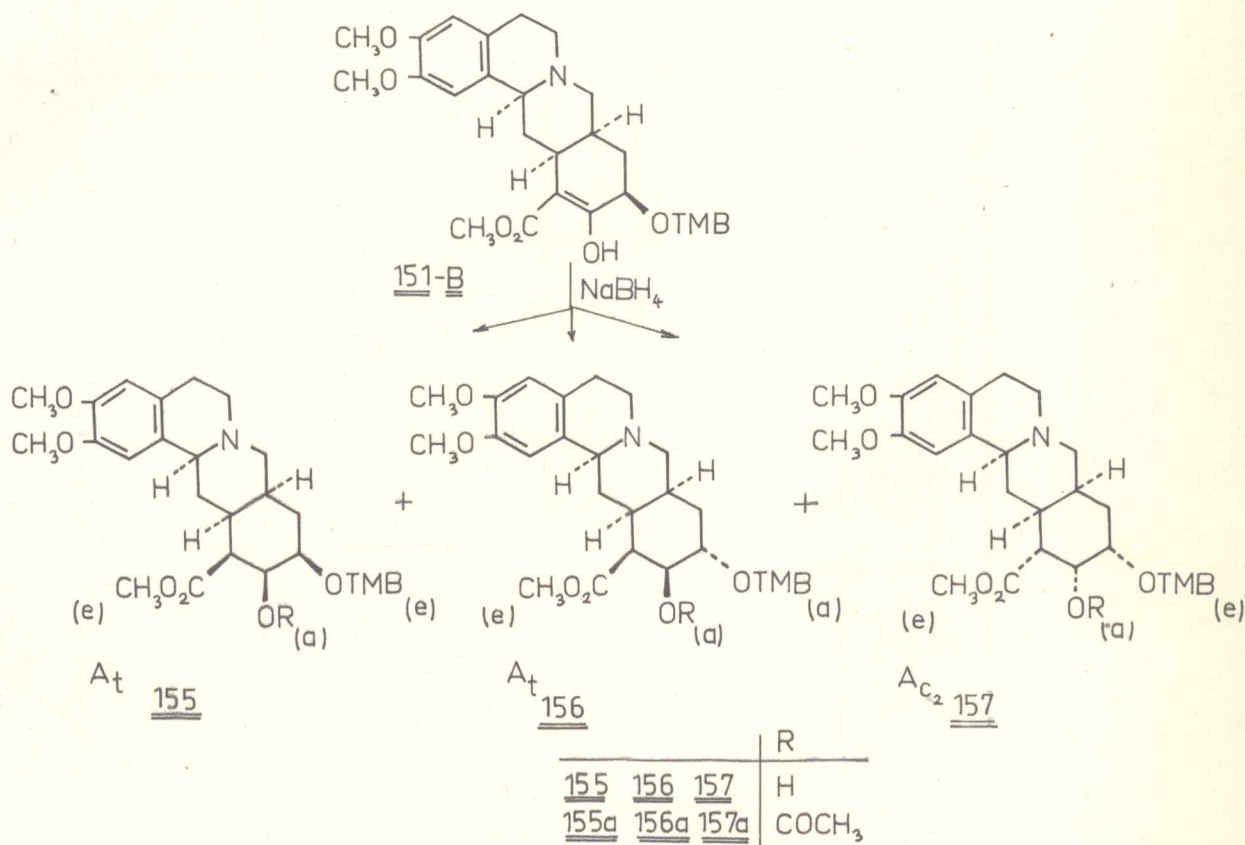


Megállapítottuk, hogy a 152 és 153 alkoholok sósa-
 vas metanolban forralva azonos dialkohollá (154) dezaci-
 lezhetők. Mindez arra mutat, hogy a két vegyület csupán
 a 3,4,5-trimetoxi-benzoil-csoport helyzetében különbözik
 egymástól. A 152 és 153 alkohol között egyensúly áll fenn
 és az átacileződés katalitikus mennyiségű sav, vagy bázis
 jelenlétében végbemegy. A metanol forráspontján az egyen-
 suly 153 izomer irányába tolódik el. Itt jegyezzük meg,
 hogy szterikus okok miatt 153 lényegesen lassabban dezaci-
 lezhető, mint a 152 izomer.



Mielőtt részletesen foglalkoznánk a 151 keton redukciójánál keletkező alkoholokban levő aszimmetriacentrumok konfigurációjának vizsgálatával, annyit előrebecséljünk, hogy az átacileződési reakció fellépése arra mutat, hogy a 152 és 153 alkoholokban a C-14 és C-15 szubsztituensek cisz állásúak [195, 196].

A 151-A metanolos anyalugját - amely főleg 151-B tautomer formát tartalmaz - nátrium-[tetrahydrido-borát-(III)]-tal 0°C-on redukálva, 60 %-os kitermeléssel jutottunk a 155 alkoholhoz. A reakcióelegy preparatív rétegekromatográfiás feldolgozása során további két sztereoizomer alkoholt (156, 157) sikerült izolálni. Ugyancsak a 155 sztereoizomert nyertük főtermékként, amikor a nyers 151 ketont, vagy a tiszta 151-A keto-formát homogén oldatban, így piridinben vagy DMF-ban redukáltuk nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal. Hasonló eredményre vezetett a 151-A, valamint a 151-B enol-forma PtO₂-katalizátor felületén végrehajtott hidrogénezése is. A 152 alkohol nyilván azért jelentkezik főtermékként a szuszpenzióban végrehajtott reakció eredményeként, mivel 151-A-nak "nincs ideje" az egyensúlyi epimerizációra a redukció előtt, szemben a homogén fázisú művelettel.



3. Táblázat: A $\underline{152}$, $\underline{153}$, $\underline{155}$ - $\underline{158}$ alkoholok és O-acetilszármazékainak NMR jelei / δ -értékek/, csatolási allandói és konformációja

Vegyület	NMR, δ , ppm /J, Hz/			A Vilsmeier re- akció eredménye	Konformáció				Gyűrű- rend- szer	13-Szubsztí- tuens
	14-H	15-H	1-H		14-OR	15-OR	1-aromás gyűrű			
$\underline{155}$	4.58 /7.0/	5.02 /20.0/	-	Vizelimináció	β -ax.	β -ekv.	ekv.	A_t		β -ekv.
$\underline{155a}$	6.00 /7.0/	5.12 /22.0/	-							
$\underline{158}$	6.10 /4.5/	-	-	negativ	β -ax.	β -ekv.	ekv.	A_t		β -ekv.
$\underline{152}$	4.52 /7.0/	5.40 /20.0/	-	O-formilezés						
$\underline{152a}$	5.74 /7.5/	5.33 /21.0/	-	-	β -ax.	β -ekv.	ekv.	A_t		α -ax.
$\underline{153}$	5.86 /6.7/	4.15 /20.0/	-	negativ	β -ax.	β -ekv.	ekv.	A_t		α -ax.
$\underline{156}$	4.30 /7.5/	5.33 /6.5/	-	Vizelimináció						
$\underline{156a}$	5.53 /7.5/	5.23 /6.5/	-	-	β -ax.	α -ax.	ekv.	A_t		β -ekv.
$\underline{157}$	4.20 /8.0/	5.47 /10.0/	4.08	Vizelimináció	α -ax.	α -ekv.	ax.	A_{Cl}		α -ekv.
$\underline{157a}$	5.58	5.12	4.12	-						

1.2. A $\underline{151}$ keton redukciójánál képződő sztereoizomer
alkoholok sztereokémiájának és konformációs vi-
szonyainak vizsgálata

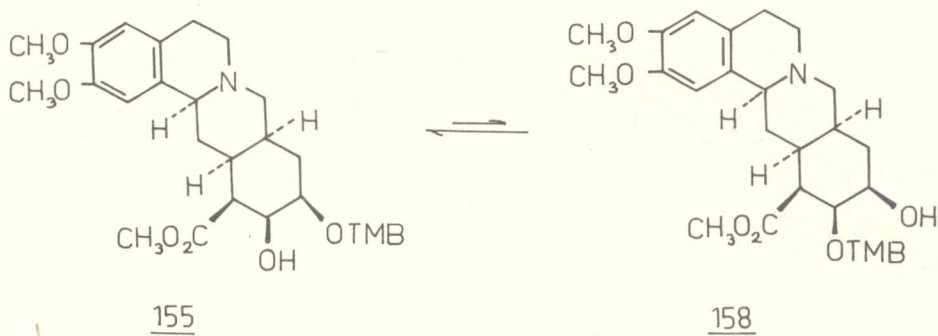
A $\underline{151}$ keton esetében bemutatott egyensúlyi rendszer felderítése, azaz a C-13 és C-15 aszimmetriacentrumok konfigurációjának meghatározása az izolált alkoholok ($\underline{152}$, $\underline{153}$, $\underline{155}$ - $\underline{157}$) sztereokémiájának tisztázása útján történhet. Elsőnek a szintézis végcélja szempontjából is jelentős $\underline{155}$ ill. $\underline{152}$ alkoholok sztereokémiáját tárgyaljuk.

A 300 MHz-es NMR szinképek igazolják, hogy a $\underline{155}$ és $\underline{152}$, valamint O-acetil-származékaik ($\underline{155a}$, $\underline{152a}$) allo-transz-konformációban (A_t) fordulnak elő (lásd 3. táblázat). Az A_t -konformációt támasztják alá e vegyületek mind szilárd, mind oldott állapotban felvett IR szinképeikben megjelenő erős Bohlmann-sávok is.

A $\underline{155}$ ill. $\underline{152}$ vegyületek 14 H-je $\delta = 4.58$ ill. 4.52 ppm értéknél abszorbeál és a megfelelő O-acetil-származékok ($\underline{155a}$ ill. $\underline{152a}$) esetében $\delta = 6.00$ ill. 5.74 ppm-nél jelenik meg. Mindez azt valószínűsíti, hogy az A_t -konformációban levő $\underline{155}$ és $\underline{152}$ alkoholok 14-OH-csoportja β -axiális állásu [195, 96a, 114, 118, 119].

A $\underline{155}$ és $\underline{152}$ vegyületek esetében megfigyelhető átacilezési reakciók fellépése ($\underline{155} \rightleftharpoons \underline{158}$; $\underline{152} \rightleftharpoons \underline{153}$) arra mutat, hogy a 15-szubsztituens mindkét vegyületben szin-

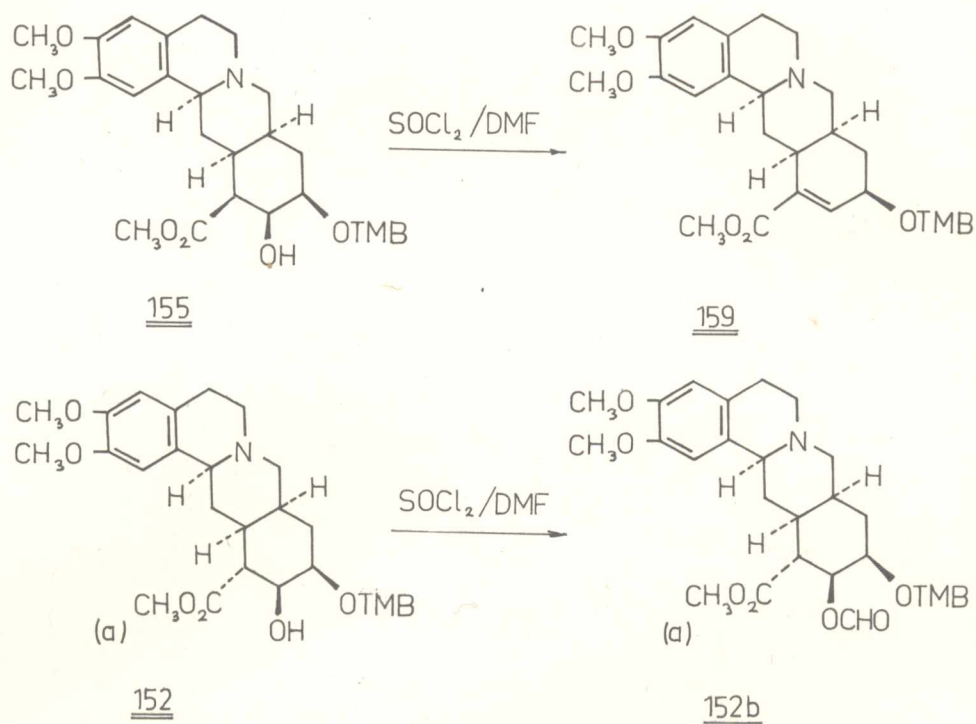
tén β -állásu. Ezt támasztja alá a $\delta = 5.02$ ill. 5.40 ppm-nél megjelenő, axiális 15-H-re utaló 22 Hz félszélességű jelek fellelése is (3. táblázat).



Az elmondottak további bizonyítására, valamint a 13-metoxi-karbonil-csoport sztereokémiájának igazolására sikerült egyszerű kémiai reakciókat találnunk. Ismeretes, hogy a Vilsmeier-reagenst formilezés mellett gyakran alkalmazzák dehidratáló ágensként [197, 198]. Vizsgálataink arra mutattak, hogy a Vilsmeier-reakció kiválóan alkalmas a 13-metoxi-karbonil, valamint a 14-OH-csoport térállásának eldöntésére.

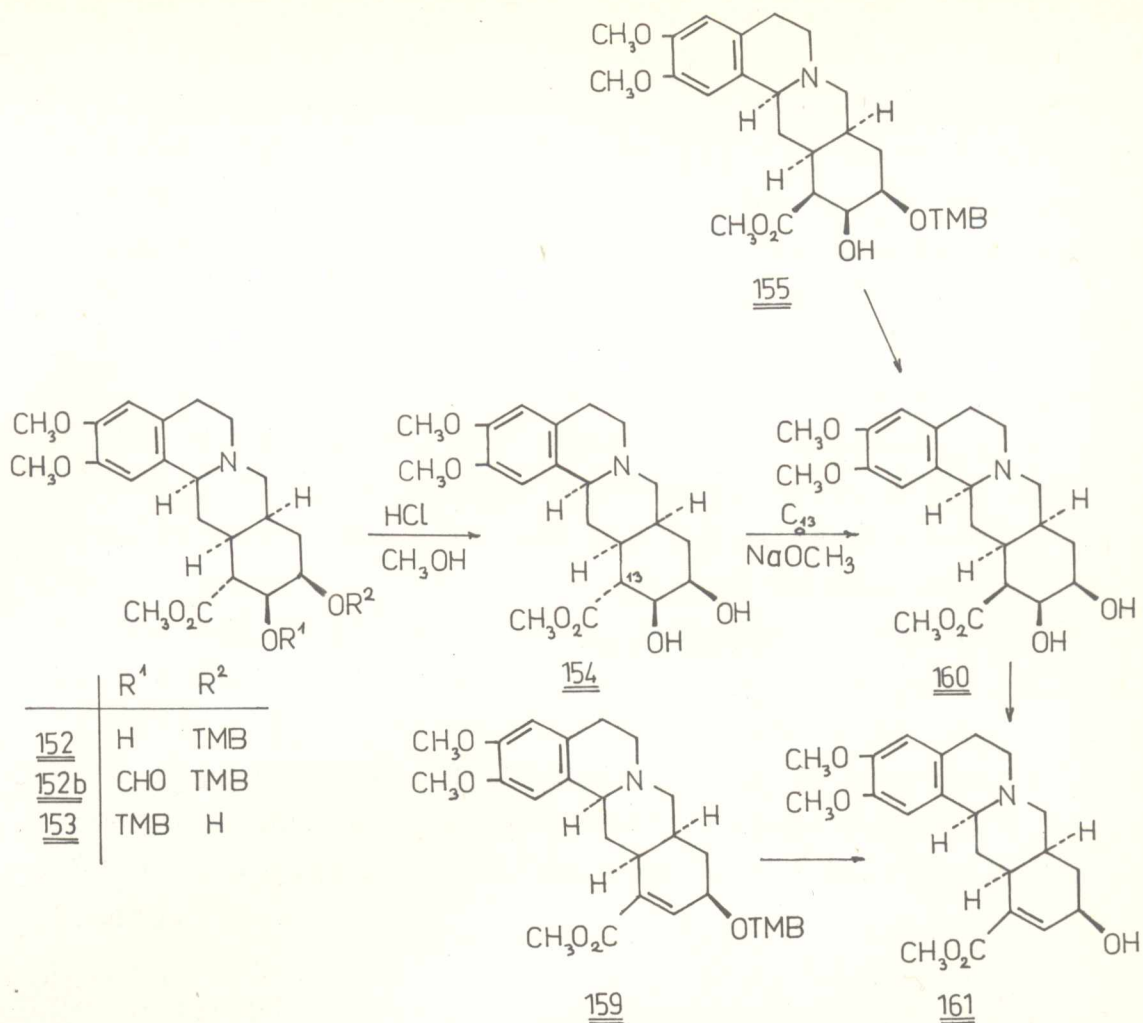
A 155alkoholból Vilsmeier-reakcióval (SOCl_2/DMF) jó kitermeléssel jutottunk 159 telítetlen észterhez. Mindez azt bizonyítja, hogy ebben a vegyületben biztosítottak a vizelimináció feltételei, más szóval a 14 β -OH-csoport és a 13-H transz diaxiális állásban van, tehát a 13-metoxi-karbonil-csoport foglalja el az ekvatoriális β -térállást. A 152 esetében, ahol az axiális α -állású 13-metoxi-karbonil-csoport miatt hiányoznak a vizelimináció feltételei, hasonló körülmények között

kizárólag a 152b O-formil-vegyület volt izolálható, mivel a Vilsmeier-reakció körülményei között nincs lehetőség a 13-metoxi-karbonil-csoport epimerizációjára.



A fentebb tárgyalt sztereoizomer alkoholok sztereokémiai problémáinak felderítésében sikeresen alkalmaztuk a sav ill. bázis jelenlétében végrehajtott dezacilezési reakciókat.

Amíg a 152, 152b és 153 vegyületek sósavas metanolban végzett dezacilezése ugyanazon 154 dialkoholhoz vezetett, bizonyítván a 13-, 14- és 15-szubsztituensek azonos térállását mindhárom molekulában, addig a 155 sztereoizomer alkoholból 160 dialkohol képződött és mellette 161 telítetlen észter, valamint kevés átacilezett 158 is izolálható volt.



A termodinamikai stabilitásnak megfelelően a 154 dialkohol axiális 13-metoxi-karbonil-csoportja enyhe bázisos körülmények között (metanolos nátrium-metilát, szobahőmérséklet) epimerizálódott és néhány óra elteltével az ekvatoriális 13-metoxi-karbonil-csoportot viselő 160 dialkohollá alakult. A reakció folyamán víz-elimináció is végbemegy és a reakció előrehaladtával 161 γ -hidroxiz- α,β -telítetlen észter képződése is megfigyelhető. Amennyiben a reakciót a metanol forráspontján végezzük, mind 154, mind 160 dialkoholból a szintézis végcélját tekintve fontos 161 nyerhető. Természetesen 161-hez jutunk 159b-nek savval, vagy bázissal katalizált dezacilezésével is, vagy még egyszerűbben a 155 ill. 152 alkoholokból nátrium-metilát jelenlétében metanolban történő forralással.

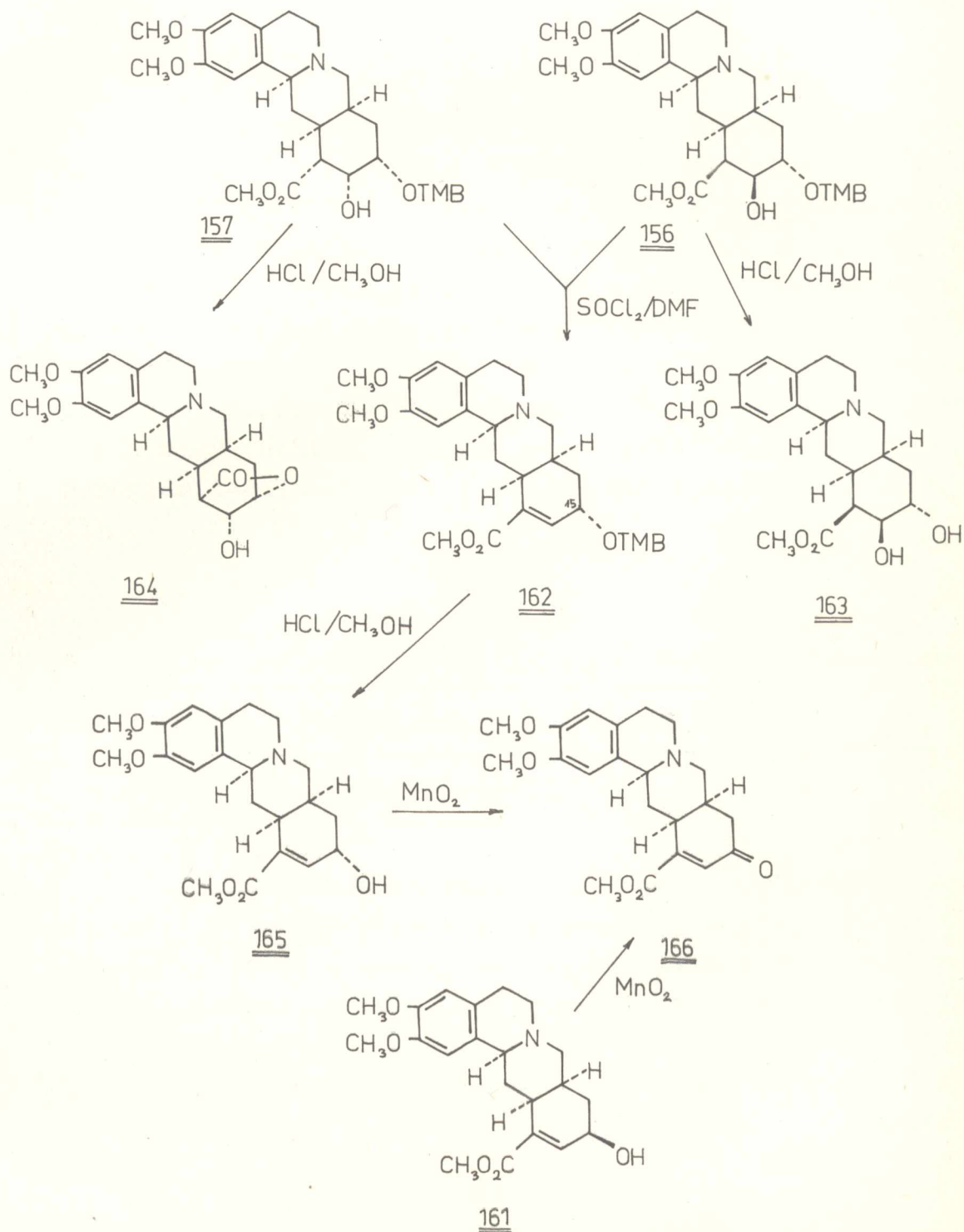
A fentebb tárgyalt kémiai reakciók segítségével sikerült igazolni, hogy 155 és 152 alkoholok kizárólag a 13-metoxi-karbonil-csoport térállásában különböznek egymástól, a 14-OH-csoport mindkét vegyületben β -axiális, a 15-OTMB szubsztituens β -ekvatoriális állásu.

A következőkben bizonyítani kívánjuk a 151-B enol-forma redukciójánál kis mennyiségben képződő 156 (7 %) ill. 157 (3 %) alkoholok sztereokémiáját. A 157 NMR spektrumában $\delta = 4.08$ ppm-nél jelentkező elnyelés arra mutat, hogy ez a vegyület allo-cisz konformációban (A_{C_2}) fordul elő. A 156 alkohol allo-transz konformációban (A_t) egzisztál, mivel NMR spektrumában hasonló jel nem látható. A 157 ekvatoriális 14-H-jének jele $\delta = 4.20$ ppm-nél jelentkezik. A 156 alkohol hasonló hidrogénje $\delta = 4.30$ ppm-nél abszorbeál, az acilezett származékokban (156a, 157a) $\delta = 5.53$ és 5.58 ppm értéknél jelentkezik (3. táblázat).

Az NMR spektrumok tanulságait a vegyületek kémiai viselkedése is alátámasztotta. Azt találtuk, hogy a korábban tárgyalt Vilsmeier-dehidratálás körülményei között mindkét alkoholból azonos 162 telitetlen észter képződik. Megfigyeltük továbbá, hogy amíg a 156 alkohol sósavas metanolban forralva 163 dialkohollá alakult anélkül, hogy átacilezett termék képződését sikerült volna kimutatni, addig 157 alkoholból hasonló körülmények között 164 laktonhoz jutottunk.

Azt a tényt, hogy a 162 telitetlen észter csupán a C-15 konfigurációjában különbözik 159 izomertől olyan módon bizonyítottuk, hogy a 159-ből savkatalizált dezaci-

lezéssel nyerhető 161, valamint 162-ből hasonló körülmények között keletkező 165 alkohol mangán-dioxiddal azonos 166 telítetlen ketonná volt oxidálható.



A fenti vizsgálatok alapján megállapíthatjuk, hogy a 14-hidroxil-csoport mindkét vegyületben axiális, a 13-metoxi-karbonil-csoport ekvatoriális állásban van. Fiegyelembevée a vegyületek konformációit leszögezhetjük, hogy a 13,14,15-szubsztituensek 156-ban β,β,α -, 157-ben α,α,α -térállásuak.

A 152, 155-157 sztereoizomer alkoholok szerkezetének ismeretében leszögezhetjük, hogy egyezésben a korábbi tapasztalatainkkal [114, 96a, 119] a 151 keton redukciójánál is a szterikus megközelítési kontroll érvényesül, vagyis a borohidrid-anionok a görbült molekulát a konvex α -oldalról közelítik meg 14 β -hidroxil-csoport kialakulása közben [199-201]. Egyedül a 157 alkoholban található α -állású 14-hidroxil-csoport, ui. ebben az esetben a nagy térkitöltésű két α -szubsztituens miatt a borohidrid-anionok csak a β -oldalról támadhatnak [118, 119].

2. A 10-metoxi-dezpirrolo-1-izo-reszerpin sztereoizomerek

(167-169) előállítása a megfelelő alkoholok (155, 156-157) O-metilezésével.

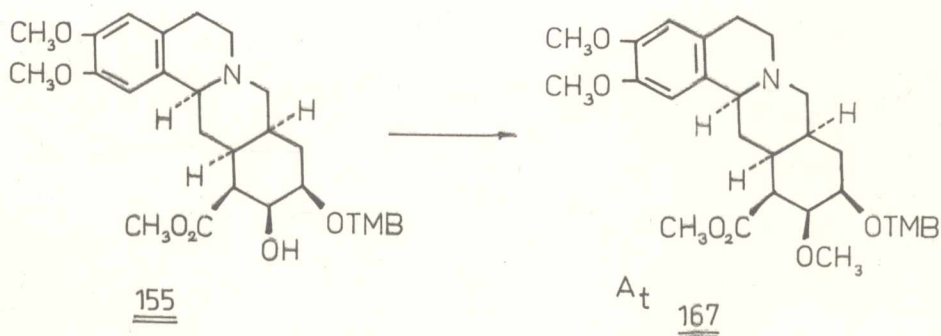
Kézenfekvőnek látszott a reszerpin sztereoizomerek szintézisét a már bizonyított szerkezetű 155, 156 és 157 alkoholok 14-OH csoportjának szelektív metilezésével megoldani. Ismeretes volt, hogy amíg a johimbin és α -johimbin 17-OH-csoportja diazometánnal alumínium-izo-propilát jelenlétében könnyen metilezhető, addig a rescidin 17-OH-

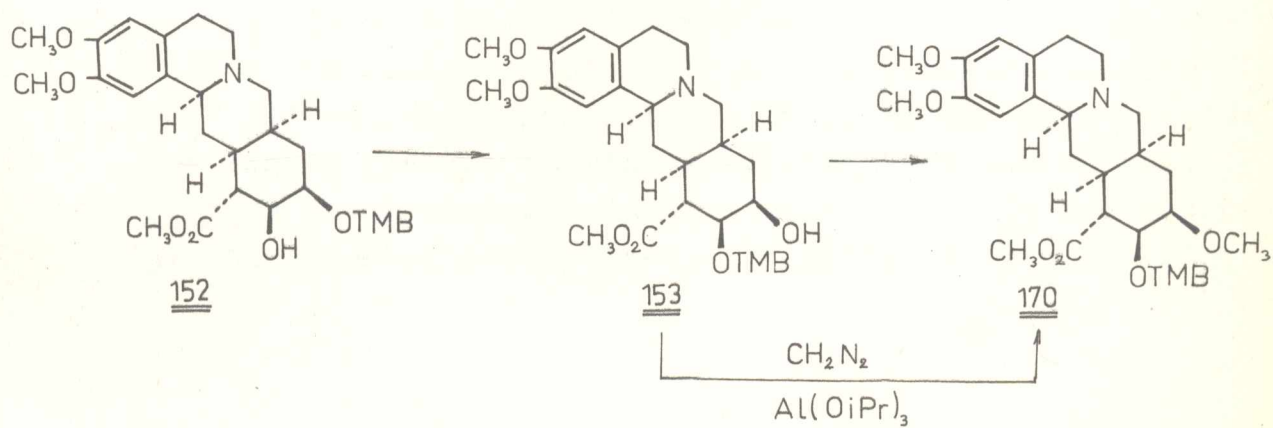
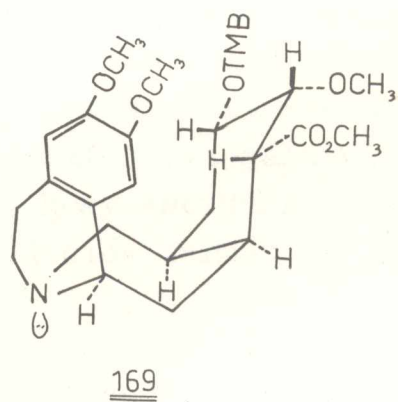
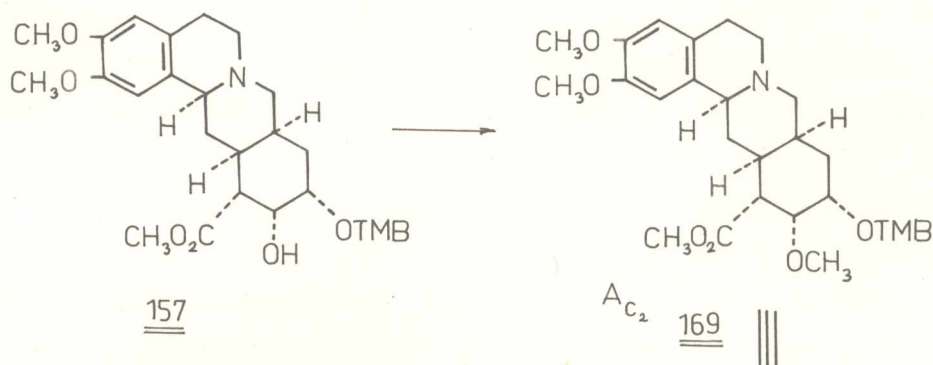
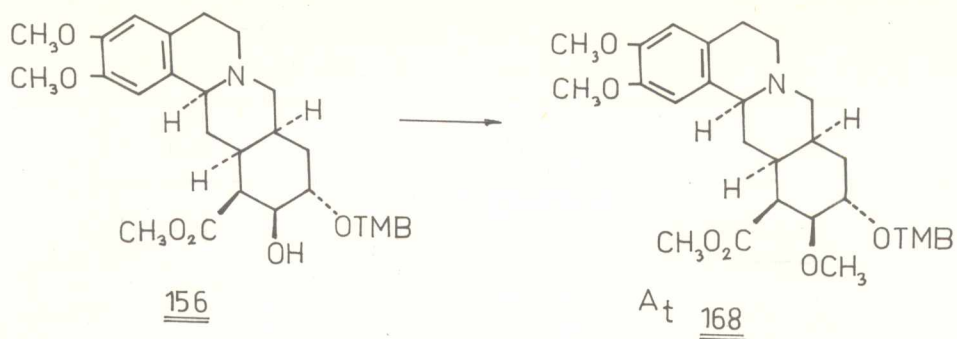
-csoportja szterikus okok miatt hasonló körülmények miatt nem alkilezhető [202]. A 155, 156 és 157 alkoholok is hasonlóan viselkedtek és szterikusan gátolt 14-OH-csoportjuk Lewis-savak jelenlétében sem reagált diazometánnal.

A 155, 156 és 157 alkoholokat trimetiloxonium-fluoroboráttal diklórmétánban, vagy nitrometán/diklórmétán elegyben reagáltatva, sikerült a megfelelő 10-metoxi-dezpirrolol-1-izo-reszerpin sztereoizomereket (167-169) előállítanunk. A fenti körülmények között 152 először a már tárgyalt módon 153 alkohollá alakul, amelyből a szabad 15-OH-csoport metilezése után 170 metiléter keletkezik.

Ugyancsak 170-hez jutottunk, amikor a 153 alkohol szterikusan nem gátolt 15-OH-csoportját diazometánnal reagáltattuk alumínium-izo-propilát jelenlétében. Ez utóbbi reakció alkalmasnak látszik annak eldöntésére, hogy a trimetoxibenzoiloxi-csoport a C-14 vagy C-15 helyzetben foglal-e helyet.

A trimetiloxonium-fluoroboráttal végzett reakciók során konkurrens reakcióként N-metilezés is lejátszódott, amely rontotta az O-metilezési reakciók kitermeléseit.





3. A 10-metoxi-dezpirrolo-1-izoreszerpin (36a ált. képlet $1\alpha H = 174$) és a 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin (36a ált. képlet $1\beta H = 176$) szintézise

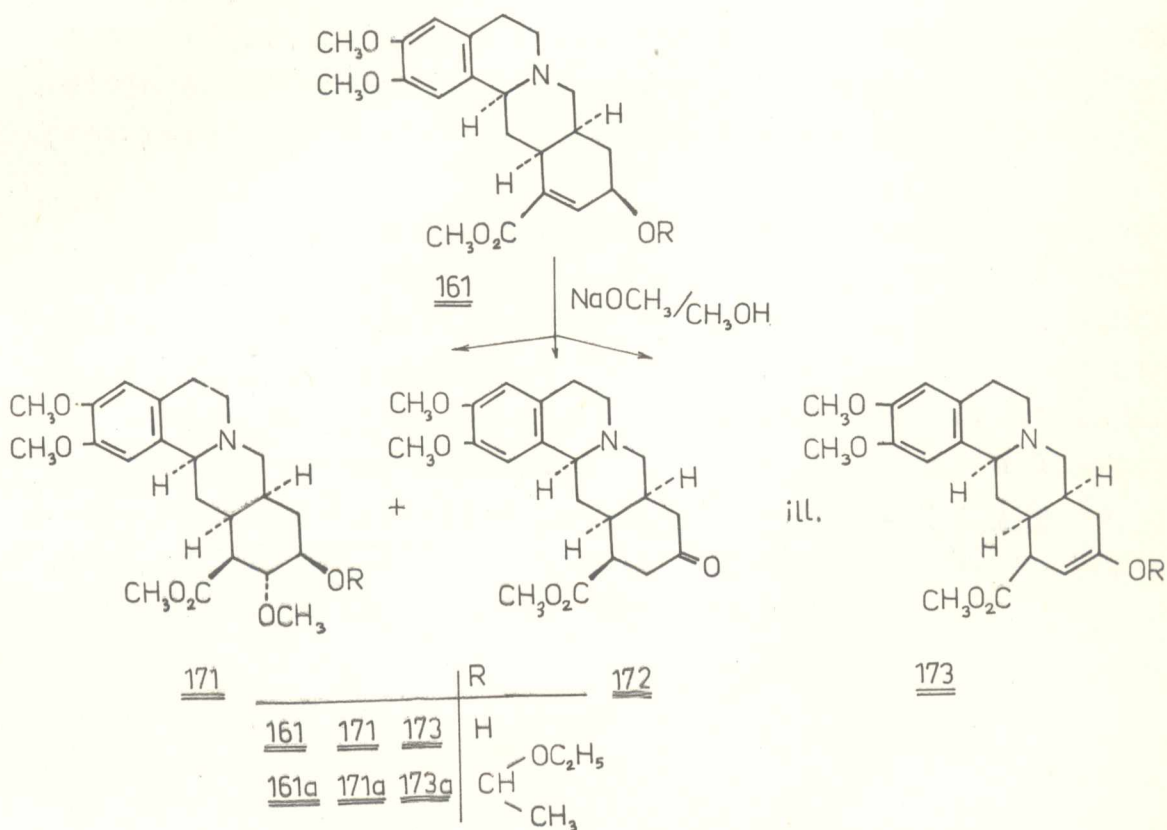
Amint azt fentebb tárgyaltam a 151 keton redukciója során keletkező alkoholok (152, 155-157) egyikének konfigurációja sem volt azonos a reszerpinével. Ezért annak előállítására más utat kellett választanunk.

Várható volt, hogy a kiváló termeléssel nyerhető 161 γ -hidroxi- α, β -telitetlen észter aktivált kettős-kötése metanollal nukleofil addíciós reakcióban vihető. Hasonló báziskatalizált Michael-addícióban nyerik apojohimbinből a β -johimbinmetilétert [203]. A Michael-addíció ismert sztereokémiája [206, 207, 132], valamint Rosen és munkatársainak a metil-reszerpát $\rightarrow$ metil-neo-reszerpát átalakítással kapcsolatos vizsgálatai [25, 204, 205] valószínűvé tették, hogy esetünkben is a termodinamikailag kontrollált addíciós termék (171) képződik.

Amikor a 161 telitetlen hidroxi-észtert közel ekvivalens nátrium-metilátot tartalmazó metanolban 60 órán át forraltuk, a jelentős mennyiségű változatlan kiindulási anyag mellett mintegy 15 %-os kitermeléssel sikerült 171 addíciós terméket izolálni. Az így nyert vegyület minden fizikai és kémiai sajátságában azonos volt Protiva által rendelkezésünkre bocsájtott 174 izoreszerpin analogonból dezacilezéssel előállított mintával.

A nukleofil metanol-addíció során 171 addíciós termék mellett a kettőskötés izomerizációjával képződő 172 15-oxo-vegyületet, valamint ez utóbbi termékből hidrolízis folytán keletkező karbonsavat is izoláltunk. A 172 szerkezetét MS és NMR spektrális adatai mellett IR színképében jelentkező észter (1745 cm^{-1}) és keton karbonil elnyelés (1720 cm^{-1}) egyértelműen bizonyítja. A szabad karbonsav diklórmétánban oldott diazometánnal 172 észter-ré alakult vissza.

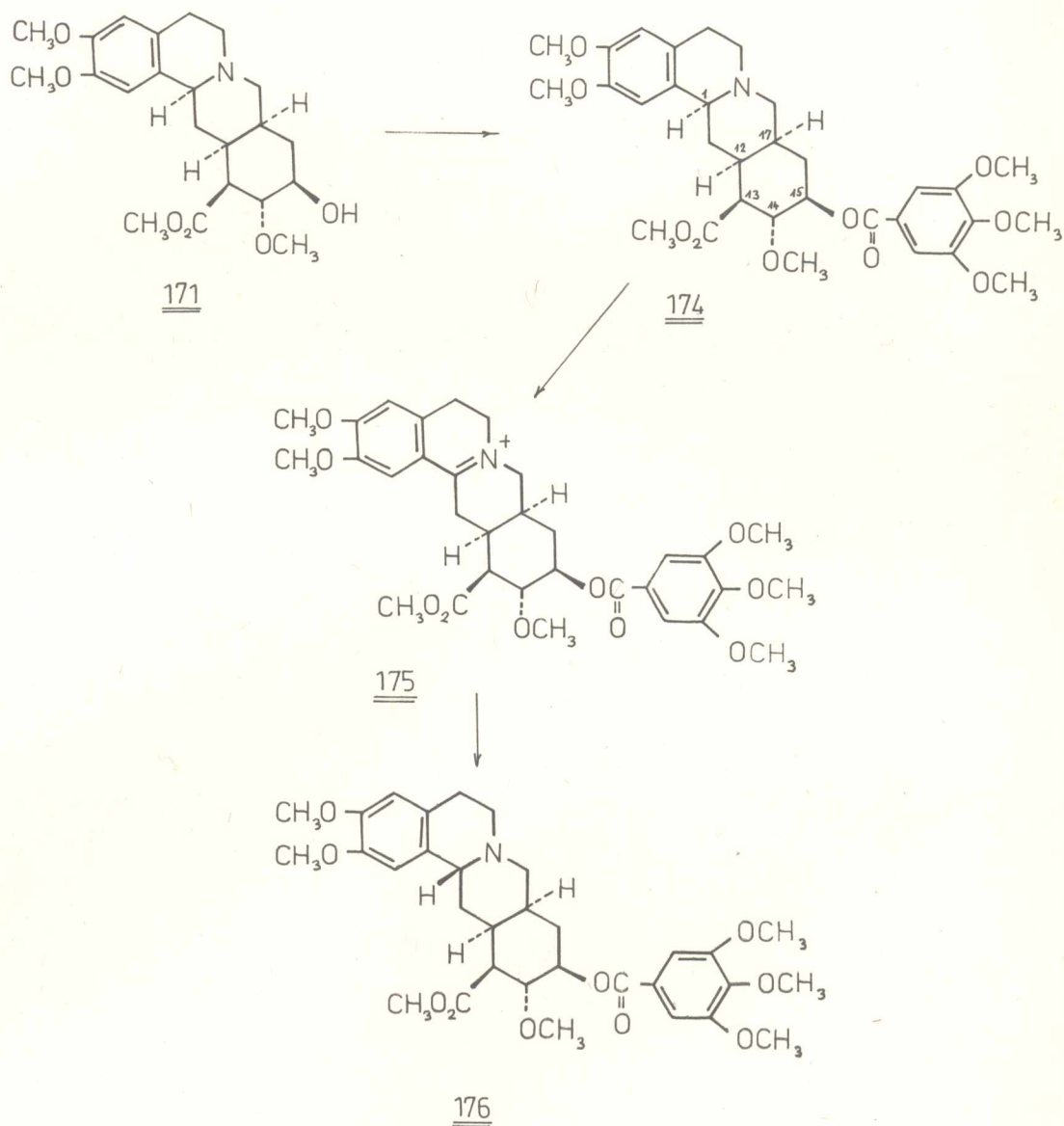
A Michael-addíció egyensúlyi jellegének tulajdonítjuk, hogy az addíciós termék kitermelésének javítását csak korlátozott mértékben tudtuk megvalósítani. Szobahőmérsékleten végezve a reakciót, az addíció igen lassúvá válik, bombacsőben magasabb hőmérsékleten (100°C) viszont a 173 15-oxo-észter képződése kerül előtérbe [208].



A 15-OH-csoport zavaró elektronikus hatásának, valamint a termodinamikailag stabilis 172 képződésének kiküszöbölése végett a 15-OH-csoportot alkalmas védőcsoporttal láttuk el. Azt találtuk, hogy 161 telítetlen alkohol etil-viniléterrel [209] DMF-ban, -30°C -on, trifluorecetsav jelenlétében közel kvantitatív termeléssel alakult át 161a védett vegyületté. Az alkalmazott védőcsoport a Michael-addíció körülményei között stabilisnak mutatkozott és híg ecetsav hatására már szobahőmérsékleten is könnyen eltávolítható volt.

Vizsgálataink azt mutatták, hogy a metanol addíció sebessége 161a esetében az elágazó védőcsoport szterikus gátlása miatt nagymértékben lecsökkent és a metanol forráspontján végezve a reakciót, öt nap után is csupán 5 %-os kitermeléssel sikerült 171a ill. 171 addíciós terméket izolálni. Amennyiben a reakciót magasabb hőmérsékleten végeztük, itt is fellépett a kettőskötés izomerizációja és főtermékként 173a izomer képződött. (E vizsgálatok részletei a csatolt [178] kéziratban találhatók meg.)

Az eddig ismerttetett új, lineáris szintézisünk során eljutottunk egy olyan termékhez (171), amely a D-gyűrűben helyet foglaló szubsztituenseket a megfelelő konfigurációban tartalmazza. A 171 addíciós termék szabad hidroxicsoportját piridinben 3,4,5-trimetoxi-benzoilkloriddal acileztük, amikor is kitűnő termeléssel kaptuk a 10-metoxi-dezpirrolo-1-izoreszerpint (174), amely a Protiva és munkatársai által szintetizált [7] mintával teljes egyezést mutatott (R_F , IR, MS, NMR, Op.).



A szintézisünk utolsó lépéseként 174 izoreszerpin-analogont higany(II)-acetáttal 175 immoniumsóvá oxidáltuk, amely vas(III)- és higany(II)-sóval aktivált cink + sósav redukcióval főtermékként a 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpinné (176) [7] volt alakítható.

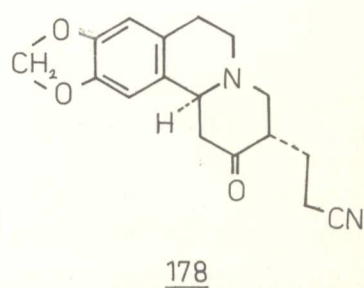
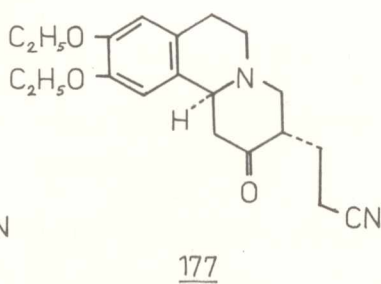
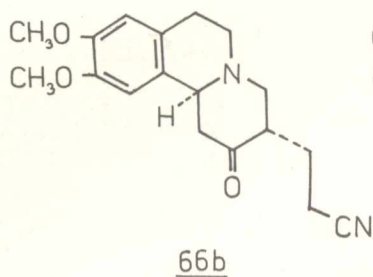
VII. fejezet

Farmakológiai vizsgálatok eredményei

[102, 103, 164]

1. Uj, nem szteroid gyulladásgátló vegyületek

Uj jelentőséget nyertek vizsgálataink, amikor a Chinoin Farmakológiai és Toxikológiai Osztálya kimutatta, hogy a 60b, a 177 és 178 benzo[a]kinolizidin-származékok igen jelentős gyulladásgátló hatással rendelkeznek.



A megvizsgált nagyszámu származék közül az említett három vegyület (160b, 177, 178) és ezek közül is elsősorban a 178 származék bir jelentőséggel. Az akut toxicitási vizsgálatok szerint 178 esetében patkányokon mérve $LD_{50} = 1425 \text{ mg/kg p. os.}$

Ismeretes, hogy a használatos nem szteroid gyulladásgátló vegyületek (phenylbutazon, nátrium-szalicilát,

indomethacin) jelentős ulcerogén hatással rendelkeznek. A szubakut toxicitási vizsgálatok kimutatták, hogy a lugos kémhatásu 178 gyakorlatilag mentes a fekélyt vagy erroziót kiváltó nem kívánatos mellékhatástól.

A vegyület gyulladásgátló hatását különböző módszerekkel kiváltott ödemák kezelésében ellenőrizték.

A 4. táblázat adataiból látható, hogy a patkányok láb-ödémájának (kaolin, carrageenin ödéma) kezelésében a 178 ugyanolyan hatásos, mint a phenylbutazon. A serotonin ödéma esetében a 178 felülmúlja a referencia vegyületek hatását. A Micobacterium friburense által kiváltott gyulladás (adjuvant arthritis) kezelésében 178 szintén hatásosabb, mint a phenylbutazon.

Mindezek mellett megállapították, hogy

1. a 178 az aminopyrint meghaladó lázcsillapító hatással rendelkezik;
2. fájdalomcsökkentő hatása meghaladja a phenylbutazon és bizonyos esetekben az indomethacin hasonló hatását is.
3. Előnyös az egyéb gyulladásgátlószerhez viszonyítva, hogy 178 jelentős szedativ hatással is rendelkezik.

4. Táblázat: A 178 vegyület referencia vegyületekhez viszonyított
gyulladásgátló hatása

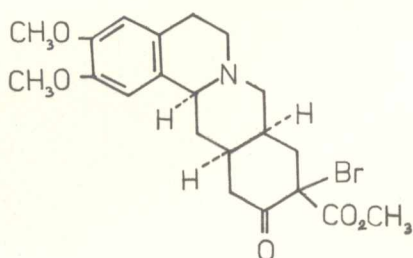
Vegyület	Patkány láb-ödémák			UV erythema	"Cotton" granuloma	Adjuvant arthritis
	Kaolin	Carrageenin	Serotonin			
Indomethacin	1	1	Ø	1	1	1
Phenylbutazon	2	2	Ø	2	3	3
Nátrium-szalicilát	4	4	Ø	4	4	4
<u>178</u>	2	2	1	3	2	2

2. A halogénezett berbanok farmakológiai hatásának értékelése

A Chinoin Farmakológiai és Toxikológiai Osztályán végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a III. fejezetben tárgyalt brómszármazékok jelentős része a szervezet proszttaglandin rendszerével^{x)} áll összefüggésben.

A proszttaglandin receptorra gyakorolt hatást különböző szerveken (zsírszövet, gyomor fundus izomzat, méh) vizsgálták, amelyek proszttaglandin hatására anyagcseré, vagy mechanikai változással reagálni képesek.

Kimutatták, hogy a 135 brómvegyület hasonlóan viselkedik a kontrollként választott $\text{PGF}_{2\alpha}$ -val: fokozza a méh kontrakciót, a $\text{PGF}_{2\alpha}$ -val pedig szinergizmust mutat.

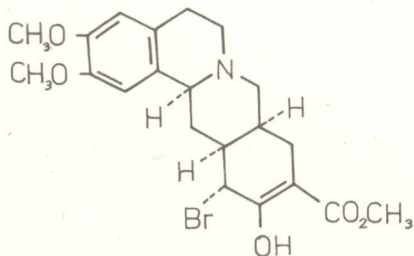


135

Feltűnő azonban, hogy a zsírszöveten és a gyomor fundus izomzaton - szemben a proszttaglandinnal - hatástalan. A 135 vegyület fokozza a proszttaglandin-15-dehidrogenáz enzim hatását és sokkal szervspecifikusabb, mint a proszttaglandin. Hasonlóan viselkedik a 136 normal-sorba tartozó vegyület is és a megfelelő metilén-dioxi-szubsztituenst tartalmazó származékok is.

^{x)}A proszttaglandin rendszer a proszttaglandin receptort, a bioszintézist és a katabolizmust végző mechanizmust foglalja magába.

Érdekes, hogy a 139, továbbá a 131a és 142 prosztaglandin antagonistának mutatkozik mind méhizomzaton mind zsírszöveten. Már 10^{-7} mol koncentrációban is csökkenti a két nagyságrenddel nagyobb mennyiségű $\text{PGF}_{2\alpha}$ hatását.



139

Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy sikerült új, szervspecifikus prostaglandinszerű anyagokat és receptorszinten ható prostaglandin antagonistákat előállítanunk.

Összefoglalás

Jelen értekezésben áttekintést kívántam nyújtani arról a közel egy évtizede folyó kutatásról, amelynek célkitűzése a berbánvázak "potenciális alkaloidok" a dezpirrolo-johimbin, a dezpirrolo-reszerpin, valamint ezek sztereoizomerjeinek új, lineáris szintézise volt.

A változatos és érdekes sztereokémiai problémákon tulmenően sikerült kimutatni, hogy már a benzo[a]kinolizidin-származékok és a szintézis későbbi szakaszának termékei is jelentős farmakológiai hatással rendelkeznek.

Szintézisünk kiindulási anyagát képező 60 benzo[a]kinolizidin-származékok előállítására háromféle módszerrel is sikerült kidolgozni. E vizsgálatok során kimutattuk, hogy az 5-oxo-pentánsavnitril Mannich-reakciója során nemcsak a 3-as, hanem az 5-ös szénatom is alkileződik.

A 60a ketoészter Wittig-reakcióban az (E)-geometriájú 66b diészterré alakul, amely katalitikus hidrogénezéssel főtermékként a normál-sorba tartozó 67b diészterré alakítható. Ez utóbbi anyag Dieckmann-kondenzációjával nyerhető két strukturizomer vegyület (69, 70) szerkezetét bizonyítottuk.

A 70 ketoészternek nátrium-[tetrahydrido-borát(III)]-tal végrehajtott redukciója a 10,11-dimetoxi-dezpirrolo-johimbinhez (76) és a 10,11-dimetoxi-dezpirrolo- β -johimbinhez vezetett.

Sikerült megvalósítani a normál-berbánváz alternatív felépítését a 83 nitrilészter Dieckmann-kondenzációjával (DMSO/kálium-terc-butoxid). Tisztáztuk az így nyert 85 ketonitril redukciójánál keletkező sztereoizomer alkoholok szerkezetét és a 87 izomerből hidrolízis és észterezés után szintén a 76 ill. 75 johimbin-analagonokat nyertük.

Az allo-vázrendszer kiépítése céljából a 60b ketonitrilt foszfonecetsavészterrel reagáltattuk, amikor az alkalmazott bázis hatására a 3-as szénatom epimerizációja is végbement. A reakcióban képződő telitetlen izomerek (66b, 93b, 94b, 112) geometriáját és térszerkezetét fizikai (NMR) és kémiai módszerekkel bizonyítottuk.

A 95b 2,3-cisz-diészter Dieckmann-gyűrűzárása 96 és 97 allo-berbánvázazas ketoészterekhez vezetett, amelyek szerkezetét kémiai uton igazoltuk.

Kimutattuk, hogy az allo-konfigurációju 96 és 97 ketocsoportjának redukálása során a sztérikus megközelítési kontroll érvényesül és nagy valószínűséggel β -hidroxicsoporthatár épül ki. A 97 izomer redukciójával 10,11-dezpirrolo-14-epi- α -johimbint (102) sikerült szintetizálni.

Sikerült bizonyítani, hogy a 2-es szénatomon telitetlen oldalláncot tartalmazó vegyes észterek Dieckmann-kondenzációja sztereo- és regioszelektív folyamat, amelynek irányát és a termék szerkezetét a kiindulási vegyület geometriai és egyéb sztereokémiai tényezői határozzák meg.

Infravörös és NMR spektroszkópia segítségével sikerült egyértelműen tisztázni a 116 és 116a berbenon-származékok szerkezetfüggő tautomeria problémáit.

Kimutattuk, hogy a tömegspektrumban észlelt fragmentáció összefügg a berbenon-származékokban helyet foglaló kettős kötés helyzetével, valamint a vázrendszer egyéb sztereokémiájával.

Bizonyítottuk, hogy a 12,13-dehidro-berbenon származékok (pl. 114) katalitikus hidrogénezése a johimbin-analogonok felépítésére alkalmas 70 normál-vázias termékhez vezet. Mivel 114 kettős kötése bázisok hatására a gyűrűanellációba vándorol és az így keletkező 116 kettős kötése cisz C/D gyűrűkapcsolat kialakulása közben telítendő, e módszer segítségével bármelyik berbánváz kiépítése egy közös kiindulási anyagból (114) irányíthatóan megvalósítható.

A 108 epiallo-vázias ketoészter redukciójával előállítottuk a 10,11-dimetoxi-dezpirrolo-epiallo-johimbint (124).

Infravörös és NMR spektroszkópia segítségével tisztáztuk az allo-berbanonból (98) különböző halogénezőszerekkel nyerhető α -halogén-származékok sztereokémiáját.

Kiváló termeléssel végrehajtható módszert dolgoztunk ki a γ -bróm-ketokarbonsavészterek (134-138) előállítására. Eszerint a ketokarbonsavészterek brómózása során kvantitatív termeléssel nyerhető α -bróm-származékok (96, 97, 62, 108, 109) α -helyzetű halogénatomja hidrogén-bromid hatására a γ -helyzetbe rendeződik át.

Keresztezési reakcióval tisztáztuk a reakció mechanizmusát bizonyítván, hogy egy intermolekuláris folyamatról van szó, amely hidrogén-bromid mint specifikus katalizátor jelenlétében megy végbe és a termodinamikailag stabilisabb γ -bróm-származékok képződése egy debrómozási és újra brómozási folyamat eredménye.

Vizsgáltuk az allo-berbanon (98) tallium(III)-acetáttal végrehajtható oxidációját és megállapítottuk, hogy a vizsgált reakciófeltételek mellett a vázrendszer 15-ös szénatomja oxidálódik. A reakció során a kinetikus kontroll érvényesül és először axiális aciloxi-csoportot tartalmazó 145 termék képződik, amely megfelelő körülmények között a termodinamikailag stabilisabb ekvatoriális izomerre (146) epimerizálható.

Több módszert dolgoztunk ki a reszerpin E-gyűrűjének megfelelően szubsztituált allo-berbán-származékok előállítására.

Sikerült jó termeléssel végrehajtható, könnyen kivitelezhető reakciót találni a 15-aciloxi-származékok (151) szintézisére, amely alkalmas volt a reszerpin analógok felépítésének megvalósítására.

Bizonyítottuk, hogy a 151 keton igen bonyolult tautomer és epimer egyensúlyi elegyet képez, amelyből az egyensúly a 151-A ketoforma irányába eltolható. Ez utóbbi anyagot, valamint a 151-B enolformát sikerült tisztán izolálni.

Amíg a 151-A ketoforma szuszpenzióban végrehajtott redukciója 152 alkoholhoz vezet, addig a nyers 151-B

enolforma, valamint a 151-A homogén közegben végzett redukciójakor főtermékként a 155 izomer képződött, további két sztereoizomer alkohol (156, 157) mellett.

A 151 keton redukciójával nyerhető öt sztereoizomer alkohol térkémiái problémáit sikerült fizikai (NMR) és egyszerű kémiai módszerekkel bizonyítani.

Megállapítottuk, hogy az esetek többségében a 151 keton redukciójával is a szterikus megközelítési kontroll érvényesül és az α -irányu támadás eredményeként 14 β -hidroxivagyületek (152, 155, 156) képződnek. Egyetlen kivételként említem a 157 alkohol (13 α , 14 α , 15 α), ahol a két α -állásu szubsztituens akadályozza a redukálószer α -irányu támadását. Ez utóbbi vegyület A_{C_2} -konformációban stabilis.

Érdekes átacilezési reakciót észleltünk (152 $\rightleftharpoons$ 153; 155 $\rightleftharpoons$ 158), amely értékes támpontot ad a két szubsztituens relativ helyzetének eldöntésére.

Bizonyítottuk, hogy a triszubsztituált alkoholok szterikusan árnyékolt 14-hidroxicsoportja diazometánnal Lewis-savak jelenlétében sem reagál. Hasonló körülmények között a 15-hidroxicsoport könnyen alkilelzhető. Ez a reakció alkalmas az acilcsoporthelyzetének gyors meghatározására.

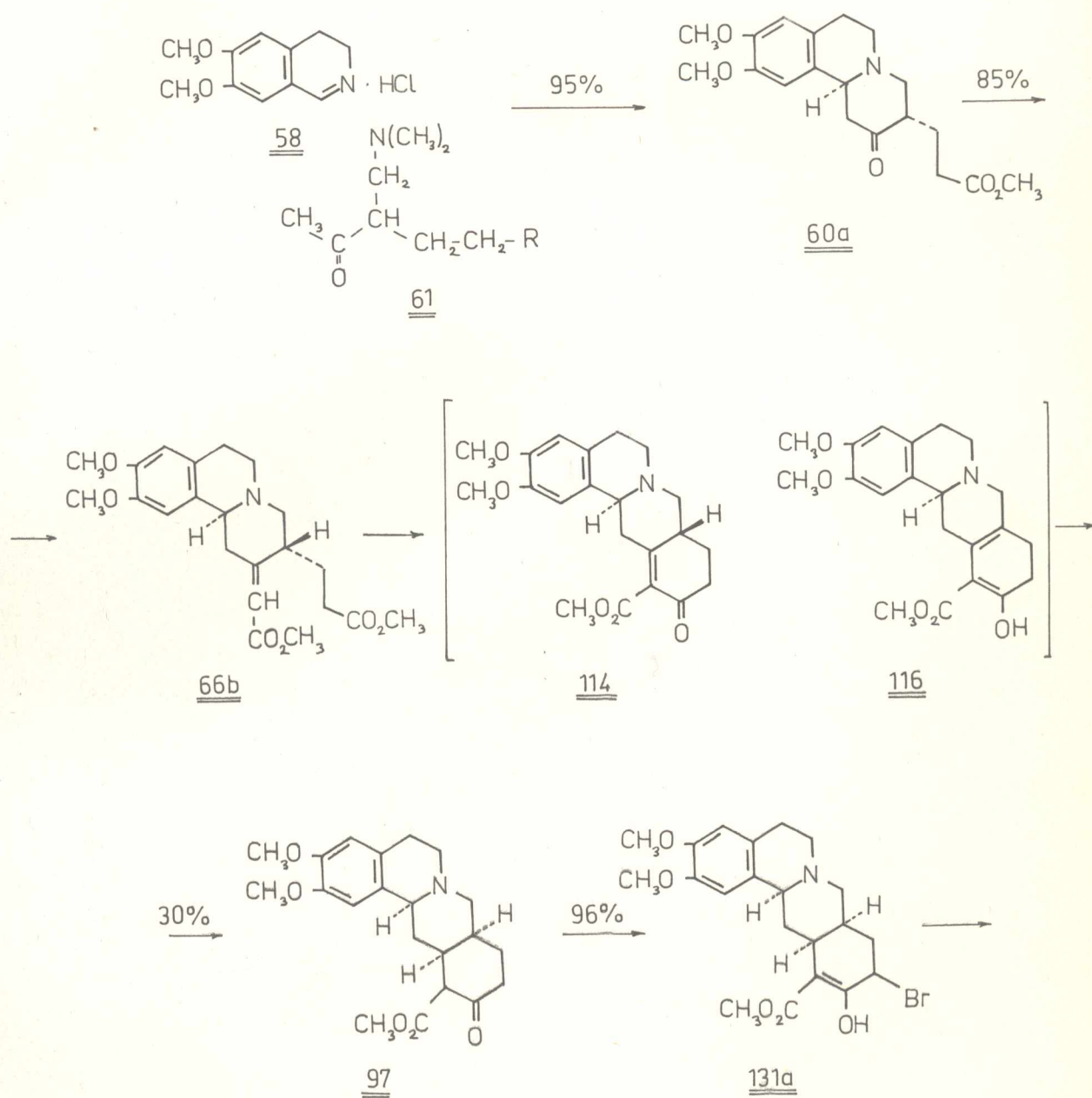
Uj, eddig ismeretlen 10-metoxi-dezpirrolo-1-izoreszterpin sztereoizomereket (167 - 169) állítottunk elő a 155, 156 és 157 alkoholok trimetiloxónium-fluoroboráttal végzett O-metilezésével.

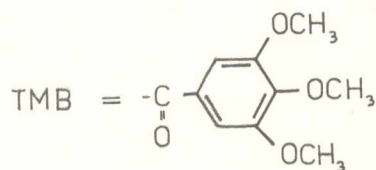
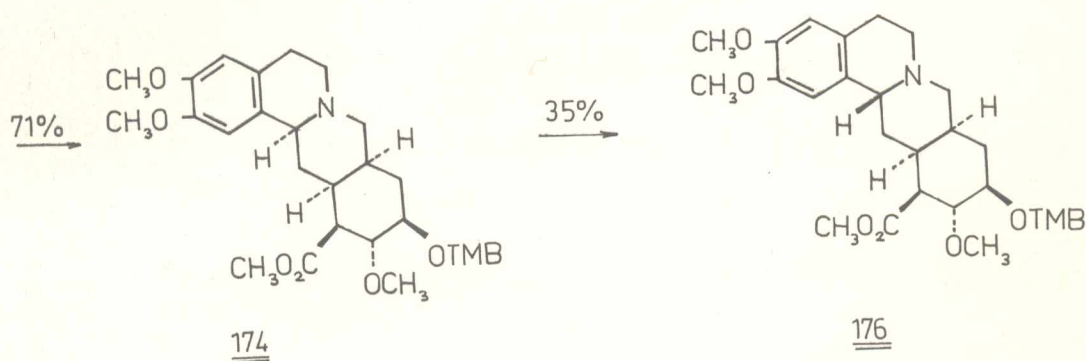
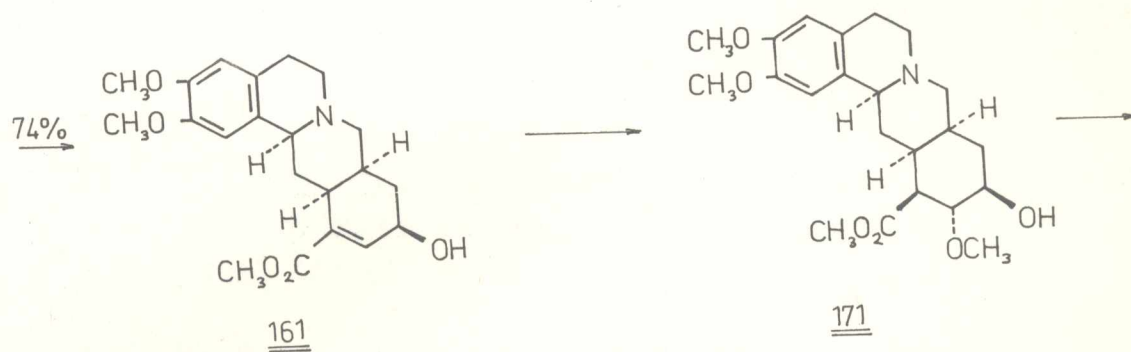
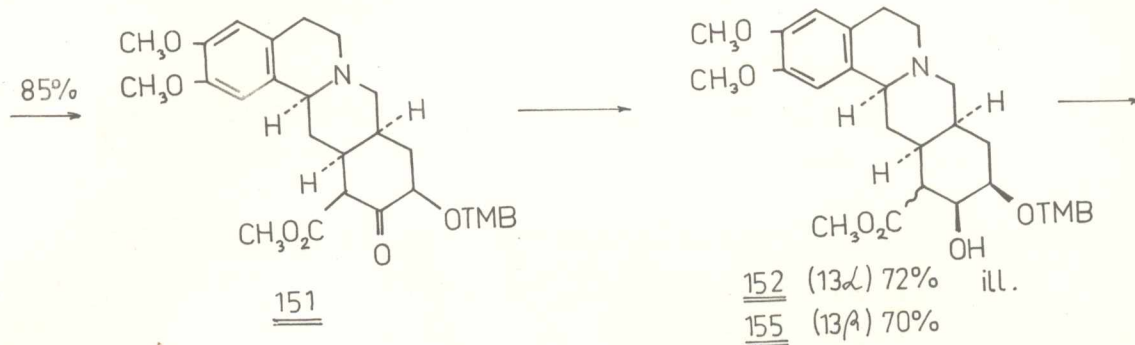
A főtermékként nyerhető 155 ill. 156 alkoholokból jó termeléssel lejátszódó reakcióban nyertük a 161 γ -hidroxi- α,β -telitetlen észtert, amelynek aktivált ket-tős kötésén kiváltható metanol addícióval a reszerpinnek megfelelően szubsztituált 171 termékhez jutottunk.

Ez utóbbi vegyületből mind a 10-metoxi-dezpirrolo-1-izoreszerpin (174), mind a 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin előállítható volt.

A farmakológiai vizsgálatok eredményeit összefoglalva megállapíthatjuk, hogy sikerült új, jelentős gyulladásgátló hatással rendelkező, káros mellékhatásoktól mentes benzo[a]kinolizidin-származékokat előállítanunk. Kimutattuk továbbá, hogy a halogénezett berbánok körében új, eddig ismeretlen "prostaglandinszerű" és "prosztaglandin antagonist" hatással bíró vegyületek találhatók.

A 10-metoxi-dezpirrolo-1-izoreszerpin (174) és 10-metoxi-dezpirrolo-reszerpin (176) új, lineáris szintézisének összefoglaló skémája.





Irodalomjegyzék

- [1] M. Shamma, The Isoquinoline Alkaloids, p. 268
Academic Press, New York, London 1972.
- [2] K.W. Bentley in "The Alkaloids". A Specialist
Periodical Report The Chemical Society (Ed. J.E.
Saxton) Vol. 1. p. 111. Burlington House, Senior
Reporter, 1971.
- [3] P.W. Jeffs in "The Alkaloids" (Ed. R.H.F. Manske)
Vol. IX. p. 41. Academic Press, New-York-London
1967.
- [4] T. Robinson, The Biochemistry of Alkaloids p. 54,
77. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York,
1968.
- [5] M. Hesse, J. Kompis and H. Schmid, Lloydia 34,
269 (1971).
- [6] W. Awe, Arch. Pharm. 270, 158 (1932).
- [7] J.O.Jilek, J. Pomykáček und M. Protiva, Coll. Czech.
Chem. Commun. 26, 1145 (1961).
- [8] E. Wenkert, N.V. Bringi: J. Am. Chem. Soc. 81,
1474 (1959).
- [9] M.M. Janot, R. Goutarel, E. Warnhoff, A. Le Hir:
Bull. Soc. Chim. (France) 1961, 637
- [10] W. Klyne: Chem. and Ind. (London) 1953, 1032

- [11] C. Djerassi, R. Riniker, B. Riniker: J. Am. Chem. Soc. 78, 6362 (1956).
- [12] Y. Ban, O. Yonimitsu: Tetrahedron 20, 2877 (1964).
- [13] P.E. Aldrich és még 17 társszerző: J. Am. Chem. Soc. 81, 2481 (1959).
- [14] W.F. Trager, C.M. Lee, A.H. Beckett: Tetrahedron 23, 365 (1967).
- [15] T.A. Crabb, R.F. Newton, D. Jackson: Chem. Reviews 71, 109 (1971).
- [16] Szántay Csaba: Magyar Kémikusok Lapja 1971, 490.
- [17] L. Bartlett, N.F. Dastoor, F. Hrbek jr., W. Klyne, H. Schmid, G. Snatzke: Helv. Chim. Acta 54, 1238 (1971).
- [18] C.D. Johnson, R.A.Y. Jons, A.R. Katritzky, C.R. Palmer, K. Schofield, R.J. Wells, J. Chem. Soc. 1965, 6797.
- [19] H.S. Aaron, C.P. Ferguson, Tetrahedron Lett. 1968, 6191.
- [20] H.S. Aaron, C.P. Ferguson, J. Org. Chem. 40, 3214 (1975).
- [21] Y. Arata, T. Kobayashi, Chem. Pharm. Bull. 20, 325 (1975).
- [22] T. Kametani, M. Ihara, T. Honda, J. Chem. Soc. C. 1970, 2342.

- [23] M. Shamma, C.D. Jones, J.A. Weiss, Tetrahedron 25, 4347 (1969).
- [24] G. van Binst, J.C. Nouis, J. Chem. Soc. C. 1970, 150.
- [25] W.E. Rosen, J.N. Shovlery: J. Amer. Chem. Soc. 83, 4816 (1961).
- [26] C.M. Lee, W.F. Trager, A.H. Beckett: Tetrahedron 23, 375 (1967).
- [27] E.L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds. p. 207. McGraw-Hill, New York 1962.
- [28] E. Wenkert, D. Roychandhuri: J. Amer. Chem. Soc. 78, 6417 (1956).
- [29] F. Bohlmann: Angew. Chem. 69, 541 (1957); Chem. Ber. 91, 2157 (1958).
- [30] F. Bohlmann, D. Schumann, M. Schulz: Tetrahedron Lett. 1964, 173.
- [31] W.E. Rosen: Tetrahedron Lett. 1961, 481.
- [32] M. Wiewiorowski, O.E. Edwards, M.D. Bratek-Wiewiorowka: Can. J. Chem. 45, 1447 (1967).
- [33] J. Skolik, P.J. Krueger, M. Wiewiorowsky: Tetrahedron 24, 5439 (1968).
- [34] G.A. Morrison in "Fortschritte der Chemie der organischen Naturstoffe" Vol. XXV. p. 269, 289. Ed. L. Zechmeister, Springer Verlag, Wien-New York 1967.

- [35] M. Uskokovic, H. Bruderer, C. von Planta, T. Williams, A. Brossi: J. Amer. Chem. Soc. 86, 3364 (1964).
- [36] A.C. Huitric, J.B. Carr, W.F. Trager, G.J. Nist: Tetrahedron 19, 2145 (1963).
- [37] H. Bruderer, M. Baumann, M. Uskokovic, A. Brossi: Helv. Chim. Acta 47, 1852 (1964).
- [38a] D.W. Cochran, Diss. Abstract Int. B. 32 (9), 5100 (1972); C.A. 77 19856 v. (1972).
- [38b] Tetsuji Kametani, Akira Ujie, Mataka Ihara, Keiichiro Fukumoto, Harumi Koizumi, Heterocycles 3, 371 (1975); C.A. 83 45557t (1975).
- [39] K. Jankowsky, O. Pelletier, R. Tower, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim. 22, 867 (1974).
- [40] N.C. Franklin, H. Feltkamp: Angew. Chem. (Int. Ed.) 4, 774 (1965).
- [41] N.I. Leonard, D.F. Morrow, J. Am. Chem. Soc. 80, 371 (1958).
- [42] F.L. Weisenborn, P.A. Diassi: J. Am. Chem. Soc. 78, 2022 (1956).
- [43] E. Wenkert, D.K. Roychandhuri, J. Org. Chem. 21, 1315 (1956).
- [44] E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal, G.A. Morrison, Conformational Analysis, p. 332. Interscience Pub. John Wiley and Sons Inc. New York-London-Sydney 1965.

- [45] A.J. Gaskell, J.A. Joule, Tetrahedron 23, 4053 (1967).
- [46] E. Wenkert, L.H. Liu, Experientia 11, 302 (1955).
- [47] H.B. McPhillamy, C.F. Huebner, E. Schlittler, A.F. St. André, P.R. Ulshafer, J. Am. Chem. Soc. 77, 4335 (1955).
- [48] I. Jirkovsky, M. Protiva, Coll. Czech. Chem. Commun. 28, 2577 (1963).
- [49] a.) J.O. Jilek, J. Ernest, L. Novak, M. Rajsner, M. Protiva, Coll. Czech. Chem. Commun. 26 687 (1961)
- b.) G. Stork, R.K. Hill, J. Am. Chem. Soc. 76, 949 (1954); ibid 79, 495 (1957).
- [50] H.G. Boit, Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960. p. 499 Akademie-Verlag Berlin 1961.
- [51] The Alkaloids. Chemistry and Physiology. Ed. R.H.F. Manske, H.L. Holmes, Academic Press, New York.
- a.) L. Marion in Vol. II. p. 369 (1952).
- b.) J.E. Saxton in Vol. VII. p. 4. (1960).
- c.) E. Schlittler in Vol. VIII. p. 287 (1965)-
- d.) R.H.F. Manske in Vol. VIII. p. 694 (1965).
- e.) H.J. Monterio in Vol. XI. 145, 166. 181 (1968).

- [52] Fortschritte der Chemie der organischen Naturstoffe. Ed. L. Zechmeister, Springer-Verlag, Wien-New York.
- a.) A. Chatterjee, S.C. Pakrashi, Recent Development in the Chemistry and Pharmacology of Rauwolfia Alkaloids. Vol. XIII. p. 346 (1956).
- b.) E. Winterfeldt, Stereoselective Totalsynthese von Indolalkaloiden in Vol. XXXI. p. 469 (1974).
- [53] J.A. Joule, Indole Alkaloids in "The Alkaloids" A Specialist Periodical Report The Chemical Society. Ed. J.E. Saxton, Burlington House, Senior Reporter in Vol. I. p. 150 (1971); in Vol. II. p. 209 (1972); in Vol. III. p. 187 (1973); in Vol. IV. p. 280 (1974).
- [54] G.A. Swan, An Introduction to the Alkaloids Blackwell Scientific Publications p. 220 Oxford, Edinburgh 1967.
- [55] R.F. Raffaui, A Handbook of Alkaloids and Alkaloid-containing Plants. J. Wiley Interscience. New York, London, Sydney, Toronto 1970.
- [56] W.I. Taylor, Indole Alkaloids. Pergamon Press, Oxford 1966.
- [57] M. Hesse, Indolalkaloide in Tabellen, Springer-Verlag, Berlin 1964. Ergänzungswerk 1968.
- [58] N. Neuss, Physical Data of Indole, Dihydroindole Alkaloids. Lilly Research Laboratories, Indianapolis 1954, 1955, 1960, 1961, 1962.

- [59] J. Holubek, O. Strouf, Spectral Data and Physical Constants of Alkaloids Nakladatelstvi CSAV, Praga Vol.I.(1965), Vol. IV. (1970).
- [60] P. Crabbe, ORD and CD in Chemistry and Biochemistry, Academic Press, New York 1972.
- [61] L. Tőke, Cs. Szántay, Synthesis and Structure of Yohimbine Alkaloids, Heterocycles, 4, 251 (1976).
- [62] R.B. Woodward, F.E. Bader, H. Bickel, A.J. Frey, R.W. Kierstead, J. Am. Chem. Soc. 78, 2023 és 2657 (1956); Tetrahedron 2, 1 (1958).
- [63] L. Velluz, G. Muller, R. Foly, G. Nominé, J. Mathieu, A. Allais, J. Warnant, J. Valls, R. Bucourt, J. Jolly, Bull. Soc. Chim. France 1958, 673.
- [64] L. Novák, J.O. Jilek, B. Kakac, I. Ernest, M. Protiva, Coll. Czech. Chem. Commun. 25, 2196 (1960).
- [65] L. Novák, J.O. Jilek, B. Kakac, M. Protiva, Tetrahedron Lett. 1959, 10.
- [66] a.) M. Protiva, J.O. Jilek, I. Ernest, L. Novák, Tetrahedron Lett. 1959, 12.
b.) R. Stainer, H. Ph. Husson, C.L. Lapiere, J. Pharm. Belg. 28, 307 (1973).
- [67] a.) G. Muller, A. Allais, Naturwiss. 47, 82 (1960).
b.) G. Muller, US-Pat. 3,022,309 (1962); Official Gazette 775, 834 (1962).

- [68] K. Pelz, L. Bláha, J. Weichet, Coll. Czech. Chem. Commun. 26, 1160 (1961).
- [69] I. Jirkovsky, M. Protiva, Coll. Czech. Chem. Commun. 28, 3096 (1963).
- [70] E.E. van Tamelen, M. Shamma, P. Aldrich, J. Am. Chem. Soc. 78, 4628 (1956).
- [71] a.) B. Belleau, D. Dvornik, Can. J. Chem. 43, 2545 (1965).
b.) B. Belleau, J. Puranen, Can. J. Chem. 43, 2551 (1965).
- [72] J.M. Müller, E. Schlittler, H.J. Bein, Experientia 8, 338 (1952).
- [73] J. Poisson, A. Le Hir, R. Goutarel, M.M. Janot, Compt. Rend. Acad. Sci. 239, 302 (1954).
- [74] R.A. Lucas in "Progress in Medicinal Chemistry (ed. G.P. Ellis, G.B. West). p. 146, Butterworth, Washington, London 1963.
- [75] H.I. Hadler, Lancet 1975, 169.
- [76] M.W. Klohs, F. Keller, R.E. Williams, G.W. Kusserow, J. Am. Chem. Soc. 79, 3763 (1957).
- [77] J.M. Müller, Experientia 13, 479 (1957).
- [78] C.F. Huebner, E. Schlittler, J. Am. Chem. Soc. 79, 250 (1957).

- [79] C.F. Huebner, J. Am. Chem. Soc. 76, 5792 (1954).
- [80] G.P. Quinn, P.A. Shore, B.B. Brodie,
J. Pharmacol. Exp. Therap. 127, 103 (1959).
- [81] A. Allais, G. Muller, R. Bardoneschi,
Francia szab. 1.366.723, 1964. júl. 17.;
C.A. 62, 603c (1965).
- [82] G. Muller, A. Allais, Francia szab. 1.366.730,
1964. júl. 17.; C.A. 62, 604c (1965).
- [83] G. Muller, J. Martel, Francia szab. 1,369.323,
1964. aug. 14.; C.A. 62, 1702e (1965).
- [84] G. Muller, R. Bardoneschi, Francia szab. 1,366.721
1964. aug. 14.; C.A. 62, 2804d (1965).
- [85] G. Muller, R. Bardoneschi, Francia szab. 1,368.720,
1964. aug. 7.; C.A. 62, 2805a (1965).
- [86] A. Allais, G. Muller, R. Bardoneschi, Francia
szabadalom 1,366.726, 1964. júl. 17.;
C.A. 62, 1700c (1965).
- [87] W. Schaumann, A. Wohlfarth, A. Popelak, G. Letten-
bauer, Német szab. 1,545.579, 1970. júl. 2.;
C.A. 73, 66790w (1970).
- [88] SERDEX, Német felajánlás, 2,436.646, 1973. aug. 1.
C.A. 83, 28435g (1975).
- [89] D.Beke, Cs. Szántay, Chem. Ber. 95, 2132 (1962).

- (45) [90] Cs. Szántay, J. Rohály, Chem. Ber. 98, 557 (1965).
- [91] H.T. Openshaw, N. Whittaker, J. Chem. Soc. 1963, 1449.
- (46) [92] Cs. Szántay, L. Tőke, P. Kolonits, Tetrahedron Letters, 1963, 247.
- (47) [93] Cs. Szántay, L. Tőke, Tetrahedron Letters, 1963, 1323.
- (48) [94] Cs. Szántay, L. Tőke, P. Kolonits, J. Org. Chem. 31, 1447 (1966).
- (51) [95] L. Szabó, L. Tőke, K. Honty, Cs. Szántay, Tetrahedron Letters, 1966, 2975.
- (52) [96] a.) L. Szabó, K. Honty, L. Tőke, ^{ITÖK,} Cs. Szántay, T. Chem. Ber. 105, 3215 (1972).
(b.) Szabó L., Tőke L., Szántay Cs., MTA Szerves Kémiai Bizottság előadó ülése. 1967.
- (49) [97] Cs. Szántay, L. Tőke, K. Honty, Tetrahedron Letters 1965, 1665.
- (50) [98] L. Tőke, K. Honty, Cs. Szántay, Chem. Ber. 102, 3248 (1969).
- (55) [99] Szabó L., Tőke L., Szántay Cs., Magyar Szab. 155.959, 1966. febr. 14. 1970, márc. 10.
- (53) [100] F.N. Albertson, J. Am. Chem. Soc. 74, 3816 (1952).
- (56) [101] N. Whittaker, J. Chem. Soc. (C), 1969, 85.

- [102] Szántay Cs., Szabó L., Tóke L., Tóth I., Virágh S.,
Magyar szabadalmi bejelentés, CI-1514, 1974. okt.
23.
- [103] Szántay Cs., Szabó L., Tóth I., Virágh S.,
Magyar szabadalmi bejelentés, CI-1603, 1975.
- [104] H.T. Openshaw, N. Whittaker, J. Chem. Soc.
1963, 1461.
- [105] U. Schöllkopf in "Neuere Methoden" Vol. III. p. 72.
(Ed. W. Foerst), Weinheim, 1961.
- [106] F. Johnson, Chem. Reviews, 68, 375 (1968).
- [107] G.C. Morrison, A.W. Cetenko, J. Shavel, Jr.,
J. Org. Chem. 32, 2768 (1967).
- [108] a.) J.P. Schaefer, J.J. Bloomfield in "Org. Reactions"
Vol. XV. p. 1.; ed. Wiley, New York 1967.
b.) G.B. Kline, J. Am. Chem. Soc. 81, 2251 (1959).
- [109] J.D. Albright, L.A. Mitscher, L. Goldman,
J. Org. Chem. 28, 38 (1963).
- [110] L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel,
Chem. Ber. 91, 61 (1958).
- [111] L. Horner, H. Hoffmann, H.G. Wippel, G. Klahre,
Chem. Ber. 92, 2499 (1959).
- [112] Honty Katalin, Vizsgálatok a benzo[a]- és az indolo-
[2,3-a]kinolizin-vázás vegyületek körében. Műszaki
doktori értekezés, Budapest, 1969.

- [113] N.L. Allinger, E.L. Eliel, Topics in Stereochemistry, p. 204. J. Wiley and Sons, Inc., New York 1967.
- [114] L. Szabó, K. Honty, L. Tóke, Cs. Szántay, Chem. Ber. 105, 3231 (1972). 11
- [115] H. Hauth, D. Stauffacher, Helv. chim. Acta 54, 1278 (1971).
- [116] J.A. Marshall, R.D. Carroll, J. Org. Chem. 30, 2748 (1965).
- [117] J.D. Albright, L.A. Kitscher, L. Goldman, J. Org. Chem. 28, 38 (1963).
- [118] L. Tóke, K. Honty, L. Szabó, G. Blaskó, Cs. Szántay, J. Org. Chem. 38, 2496 (1973).
- [119] L. Tóke, Zs. Gombos, G. Blaskó, K. Honty, L. Szabó, J. Tamás, Cs. Szántay, J. Org. Chem. 38, 2501 (1973).
- [120] a.) Szabó L., Tóth I., Tóke L., Honty K., Szántay Cs., Vegyészkonfresszus, Debrecen 1971.
b.) Tóth I., Szabó L., Tóke L., Honty K., Szántay Cs., Vegyészkonferencia, Pécs, 1973.
- [121] L. Szabó, I. Tóth, K. Honty, L. Tóke, J. Tamás, Cs. Szántay, Chem. Ber. 109, 1724 (1976). 111
- [122] W. Beckh, Ber. Deut. Chem. Ges, 31, 47 (1898).
- [123] H. Plieninger, S. Leonhauser, Chem. Ber. 92, 1579 (1959).

- 106 [124] H.G.O. Becker, J. Prakt. Chem. 12, 294 (1961).
- 107 [125] D. Nasipuri, K.K. Biswas, Ind. Chem. Soc. 45
603 (1968).
- 108 [126] K. Das Gupta, Ind. Chem. Soc. 46, 415 (1969).
- 109 [127] W.E. Bachmann, C.D. Johnson, J. Am. Chem. Soc.
71, 3463 (1949).
- 110 [128] A.K. Sarkar, A. Chatterjee, B. Bandyopadhyay,
Tetrahedron 32, 65 (1976).
- 111 [129] A.K. Sarkar, A. Chatterjee, Tetrahedron 32,
73 (1976).
- 112 [130] N. Whittaker, J. Chem. Soc. 1969, 94.
- [131] A. Brossi, H. Bruderer, A.I. Rachlin, S. Teitel,
Tetrahedron 24, 4277 (1968).
- 113 [132] B.A. Feit, L. Bohor, S. Rubinraut, J. Chem. Soc.
Perkin II. 1976, 253.
- 114 [133] M.F. Zinn, T.M. Harris, D.G. Hill, C.R. Hauser,
J. Am. Chem. Soc. 85, 71 (1963).
- 115 [134] L.C. Leitch, Canad. J. Chem. 35, 345 (1957).
- 116 [135] M. Bárczai-Beke, G. Dörnyei, G. Tóth, Cs. Szántay,
Tetrahedron 29, 4153 (1973).
- [136] J.F. Arnett, H.M. Walborsky, J. Org. Chem. 37,
3678 (1972).

- [137] H.M. Walborsky, L.M. Turner, J. Am. Chem. Soc. 94, 2273 (1972).
- [138] Cs. Szántay, K. Honty, L. Tóke, A. Buzás, J.P. Jacquet, Tetrahedron Lett. 1971, 4871.
- [139] G.A. Swan, J. Chem. Soc. 1950, 1534.
- [140] P.G. Philpott, A.M. Parsons, J. Chem. Soc. 1958, 3018.
- [141] K. Naito, O. Nagase, Yakugaku Zasshi 80, 629 (1960); C.A. 54, 22700d (1960).
- [142] H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D.H. Williams, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, vol. 1. Chapt. 12, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964.
- [143] M. Ohashi, J.M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma, W.A. Slusarchyk, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 85, 2807 (1963).
- [144] Cs. Szántay, K. Honty, L. Tóke, L. Szabó, Chem. Ber. 109, 1737 (1976).
- [145] P.B. Sollman, R.M. Dodson, J. Org. Chem. 26, 4180 (1961).
- [146] E.R. Glazier, J. Org. Chem. 27, 4397 (1962).
- [147] W. Fort, J. Org. Chem. 26, 765 (1961).
- [148] A. Lorenzini, Ch. Walling, J. Org. Chem. 32, 4008 (1967).

- [149] W.C. Baird Jr., J.H. Surridge, J. Org. Chem. 35, 3436 (1970).
- [150] E.J. Corey, J. Am. Chem. Soc. 75, 2301 (1953).
76, 175 (1954).
- [151] E.J. Corey, Experientia 9, 329 (1953).
- [152] E.J. Corey, R.A. Sneen, J. Am. Chem. Soc. 92, 78
6269 (1956).
- [153] R. Villotti, H.J. Ringold, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 82, 5693 (1960).
- [154] J. Valls, E. Toromanoff, Bull. Soc. Chim. France 1961, 758
- [155] L.F. Fieser, M. Fieser, Steroids p. 280, Reinhold Pub. Corp. New York, 1959.
- [156] E.L. Eliel, F.W. Nader, J. Am. Chem. Soc. 92, 584 (1970).
- [157] Ph. L. Stotter, K.A. Hill, J. Org. Chem. 38, 2576 (1973).
- [158] C. Cuvelier, R. Ottinger, J. Reisse, Tetrahedron Lett. 1972, 277.
- [159] P. Kurtz in Methoden der Organischen Chemie, Vol. 8. p. 252, 290, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1952.
- [160] A.G. Cook, Enamines, p. 415., Inc. M. Dekker, New York - London, 1969.

- [161] R.L. Peterson, J.L. Johnson, R.P. Holysz, A.C. Ott,
J. Am. Chem. Soc. 79, 1115 (1957).
- [162] M.E. Kuehne, J. Am. Chem. Soc. 83, 1492 (1961).
- [163] L. Szabó, I. Tóth, P. Kolonits, Cs. Szántay, ^{IV.}
Chem. Ber. Redakt. Nr. 430/76 in press. 109, 3390-3403
(1976).
- [164] Szántay Cs., Szabó L., Tóth I., Tőke L., Virágh S.,
Eljárás halogénezett berbánok előállítására.
Magyar Szabadalmi Bejelentés, CI-1533, 1974. dec. 24.
- [165] F. Kröhnke, H. Timmler, Chem. Ber. 69, 614 és 921
(1936).
- [166] D.F. Tavers, W.I. O'Sullivan, G.R. Hauser,
J. Org. Chem. 27, 1251 (1962).
- [167] E.W. Warnhoff, J. Org. Chem. 28, 887 (1963)
- [168] M.D. Mehta, D. Miller, D.J.D. Tidy, J. Chem. Soc.
1963, 4614.
- [169] C.W.P. Crowe, R.M. Evans, G.F.H. Green, A.G. Long,
J. Chem. Soc. 1956, 4351.
- [170] N. Schamp, H. De Pooter, Bull. Soc. Chim. Belges,
75, 391 (1966).
- [171] D.N. Kirk, M.P. Hartshorn, Steroid Reaction
Mechanisms, Monograph 7, p. 163, 386, Elsevier Pub.
Comp., Amsterdam-London-New York 1968.

- [172] H.H. Inhoffen, G. Zühldorff, Chem. Ber. 76, 233 (1943).
- [173] P. Metzger, A. Casadevall, E. Casadevall, Tetrahedron 31, 469 (1975).
- [174] P. Metzger, A. Casadevall, E. Casadevall, Tetrahedron 31, 733 (1975).
- [175] P. Metzger, A. Casadevall, E. Casadevall, Tetrahedron, 31, 743 (1975).
- [176] Szabó L., Tóth I., Tőke L., Honty K., Szántay Cs., MTA Alkaloidkémiai Bizottság ülése 1970.
- [177] Szabó L., Tóth I., Tőke L., Honty K., Szántay Cs., Metoxi-dezpirrolo-reszerpin szintézise.
MTA Szerves Bizottság előadó ülése, 1973. nov.
- [178] L. Szabó, I. Tóth, L. Tőke, J. Tamás, Cs. Szántay, Annalen der Chemie, in press Red-Nr 156/76 V
- [179] M.E. Kuehne, T.G. Giabbe, J. Org. Chem. 33, 3359 (1968).
- [180] E.E. Schweizer, C.M. Kopay, J. Org. Chem. 36, 1489 (1971).
- [181] H. Henecka, Chem. Ber. 81, 188 (1948).
- [182] F.G. Bordwell, K.M. Wallman, J. Org. Chem. 31, 351 (1966).
- [182] R.B. Warneboldt, L. Weiler, Tetrahedron Letters 1971, 3413.

- [183] J.K. Paisley, L. Weiler, Tetrahedron Letters 1972, 3413.
- [184] V.H. Wallingford, A.H. Hornmeyer, D.M. Jones, J. Am. Chem. Soc. 63, 2252 (1941).
- [185] F.W. Swamer, C.R. Hauser, J. Am. Chem. Soc. 72, 1352 (1950).
- [186] M. Stiles, H.L. Finkbeiner, J. Am. Chem. Soc. 81, 506 (1959).
- [187] M. Stiles, J. Am. Chem. Soc. 85, 2598 (1963) ~~(1959)~~.
- [188] J. Shahak, Tetrahedron Letters 1966, 2201.
- [189] M.E. Kuehne, J. Org. Chem. 35, 171 (1970).
- [190] S. Hünig, Chem. Ber. 99, 909 (1966).
- [191] S. Hünig, M. Salzwedel, Chem. Ber. 99, 823 (1966).
- [192] T. Reetz, D.H. Chadwick, E.E. Hardy, S. Kaufman, J. Am. Chem. Soc. 77, 3813 (1955).
- [193] R.L. Augustine, J. Org. Chem. 28, 581 (1963).
- [194] L. Szabó, I. Tóth, L. Tőke, J. Tamás, Cs. Szántay, Annalen der Chemie, in press. Red. Nr. 157/76 VI.
- [195] L.V. Pavlova, F.Yu. Rachiniskii, Uspechi Chim. 37, 1369 (1968).
- [196] G. Bernáth, K. Kovács, K.L. Láng, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 65, 347 (1970).

- [197] Ch. Jutz, W. Müller, Chem. Ber. 100, 1536 (1967).
- [198] J.C. Thurmann, Chem. and Ind. (London) 1964, 752.
- [199] E. Eliel, Y. Senda, Tetrahedron 26, 2411 (1970).
- [200] D.C. Wigfield, D.J. Phelps, J. Am. Chem. Soc. 96, 543 (1974).
- [201] D.C. Wigfield, S. Feiner, D.J. Phelps, J. Org. Chem. 40, 2533 (1975).
- [202] A. Popelak, G. Lettenbauer, Arch. Pharm. Weinheim 295, 427 (1962).
- [203] W.O. Godfredsen, S. Vangedal, Acta Chem. Scand. 11, 1013 (1957).
- [204] W.E. Rosen, J.M. O'Connor, J. Org. Chem. 26, 3051 (1961).
- [205] W.E. Rosen, H. Sheppard, J. Am. Chem. Soc. 83, 4240 (1961).
- [206] S. Patai, Z. Rappoport, The Chemistry of Alkenes p. 469, ed. S. Patai, Interscience, New York 1964.
- [207] H.E. Zimmerman, J. Org. Chem. 20, 549 (1955).
- [208] L.A. Mitscher, J.K. Paul, L. Goldman, Experientia 19, 195 (1963).
- [209] G.W. Grams, R.L. Letsinger, J. Org. Chem. 35, 868, (1970).