

KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

J O H I M B Á N V Á Z A S   A L K A L O I D O K

A Z   A L L O J O H I M B I N   T É R S Z E R K E Z E T É N E K   M Ó D O S I T Á S A

Irta

dr. H o n t y   K a t a l i n

B U D A P E S T

1975

Kandidátusi értekezés tézisei

J O H I M B Á N V Á Z A S    A L K A L O I D O K  
AZ ALLOJOHIMBIN TÉRSZERKEZETÉNEK MÓDOSÍTÁSA

Írta:

dr. H o n t y    K a t a l i n

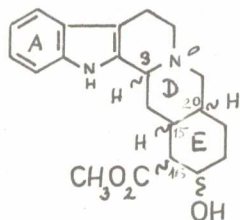
B U D A P E S T

1975

## I. Az értekezés előzményei és kutatási célkitűzései

Korunkban a természetes szerves anyagok, közöttük az alkaloidok kémiája változatlanul az érdeklődés középpontjában áll. A tématerületen belül különösen jelentős szerepet játszanak a rendkívül változatos felépítésű indolalkaloidok. Az alkaloidkémiai kutatásnak hazánkban is komoly hagyományai vannak, elsősorban a papaverin, a morfin és a tropánvázás alkaloidok területén.

A Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén működő MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport az 1960-as évek közepén kezdett johimbinalkaloidokkal foglalkozni.\* Munkánk indu-



lásakor e területen is világszerte intenzív kutatás folyt, s néhány év alatt számtalan közlemény jelent meg az öt aszimmetriacentrum jelenléte folytán nagyszámu sztereoizomert magábanfoglaló alkaloidcsalád egyes képviselői-  
nek izolálásáról, farmakológiai hatásuk tanul-

mányozásáról. Meglepően kevesen foglalkoztak azonban az alkaloidok totálszintézisével, és a hét természetes, valamint a három C<sub>3</sub>-epimerizációval nyert izomer közül ekkor csupán egyetlen egynek, a pszeudojohimbinnek szintézise volt ismert. A többi, főként a D/E-cisz vázas alkaloidok szintézise még megoldásra várt.

Érdeklődéssel fordultunk ezért a tématerület felé, és célul tűztük ki a johimbinalkaloidok totálszintézisét. Szinte-

\*Szűkebb, és az általunk használt értelemben johimbinalkaloidoknak tekintjük a johimbint(9) és a növényvilágban előforduló sztereoizomerjeit (tizenhat sztereoizomer racemát).

tikus programunk szevesen kapcsolódott a Kutatócsoport Szántay akadémikus irányításával folyó sikeres alkaloidkémiai kutatásaihoz. Az emetin szintézisével kapcsolatban kidolgozott gyűrűzárási reakciónak az indolo[2,3-a]kinolizinvázaz vegyületekre történő kiterjesztése a johimbinalkaloidok új, egyszerű és általános jellegű előállításának a lehetőségét is felvetette.

Szintetikus tervünk megvalósulásának döntő állomását jelentette a normálváz főalkaloidjainak, a johimbinnek és a  $\beta$ -johimbinnek a szintézise (1965), majd ezt követően figyelmünket főként a D/E-cisz\_vázaz\_alkaloidokra irányítottuk. A johimbinalkaloidok körében végzett többéves kutatásaink befejezéseként -szintéziseink összefogása és egyszerűsítése céljából- felmerült egy olyan eljárás kidolgozásának az igénye, hogy a normál és flexibilis vázakat ne külön-külön, egyedi alapanyagokból, hanem egyetlen közös intermedierből kiindulva állítsuk elő.

## II. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

Szintetikus vizsgálataink során a modern szerves preparatív makro-, félmikro- és mikromódszereket egyaránt alkalmaztuk. Az anyagok elválasztására és tisztaságuk ellenőrzésére különböző kromatográfiás eljárásokat, oszlop-, analitikai (VRK) és preparatív (PRK) rétegekromatográfiát használtunk. A reakciók követése, az izomerizációs és szelektív redukciós folyamatok megfigyelése -és részben értékelése- ugyancsak VRK-val történt. A reakciókörülmények kialakításánál a termékek fokozott fény-, hő- és oxidációérzékenységet, a több aszimmetriacentrumos anyagok epimerizációra való hajlamát is figyelembe kellett vennünk.

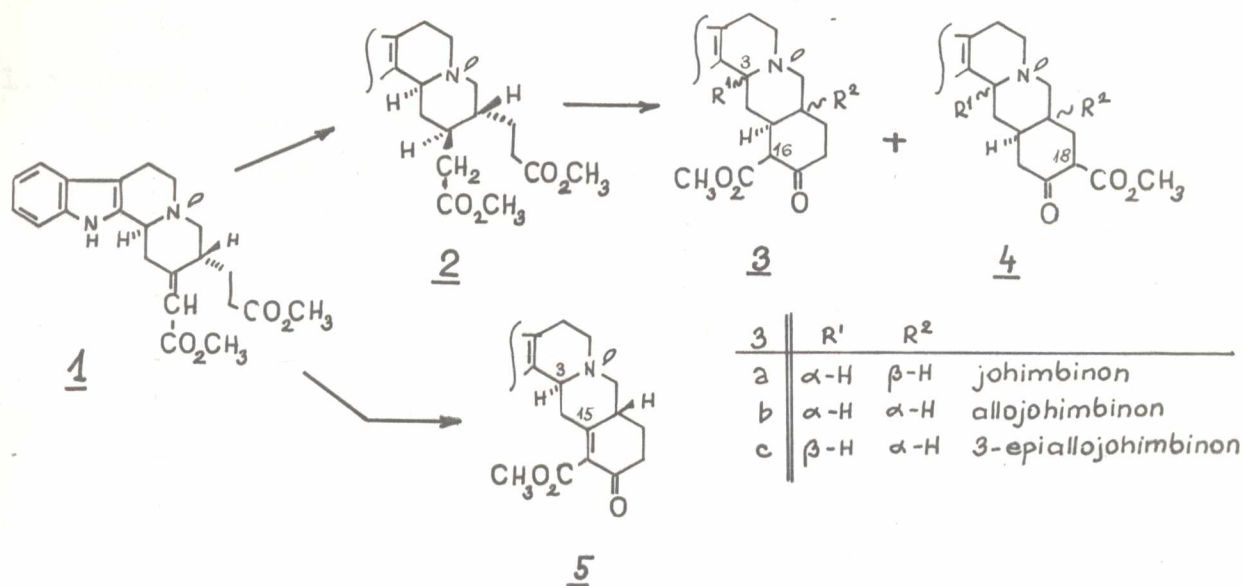
Széles körben alkalmaztunk különböző spektroszkópiás

módszereket (UV, IR,  $^1\text{H}$ -NMR, MS) a szerkezeti és konformációs problémák megoldására, illetőleg az izomer- és epimerarány meghatározására. A szintetizált alkaloidoknak a természetes mintákkal való összehasonlítását VRK, valamint IR-, NMR- és MS-vizsgálatokkal végeztük. A spektroszkópiai úton tett szerkezeti megállapításaink helyességét konfiguratív korrelációs eljárások felhasználásával is alátámasztottuk.

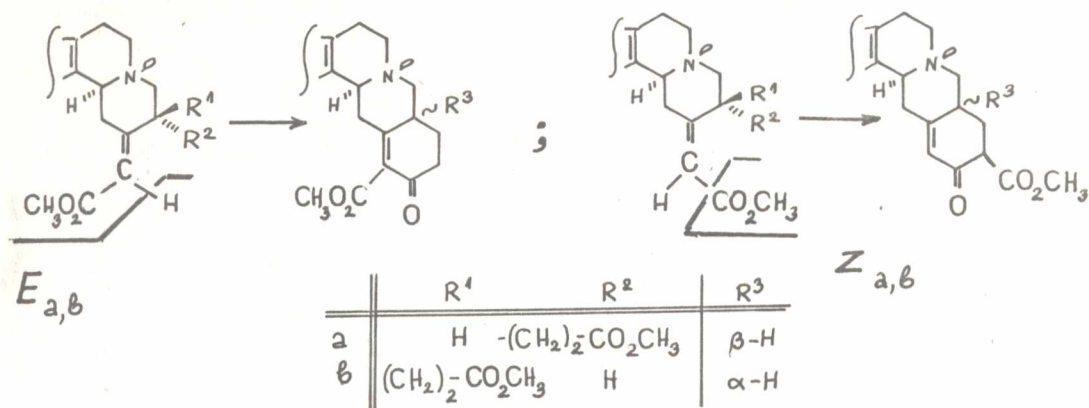
### III. Az értekezés új tudományos eredményei

#### 1. Dehidrojohimbinonok szintézise

A telített diészterek (2) Dieckmann-kondenzációjának iránya a reakciófeltételektől függ. Míg a termodinamikai egyensúly körülményei között kizárólag  $\text{C}_{18}$ -on szubsztituált keto-észterek (4) keletkeznek, addig kinetikai kontroll esetén a két lehetséges izomer keverékét (3+4) kapjuk. Johimbinalkaloidok szintézisére azonban csak a kisebb mennyiségben keletkező,  $\text{C}_{16}$ -on szubsztituált keto-észtereket használhatjuk fel.

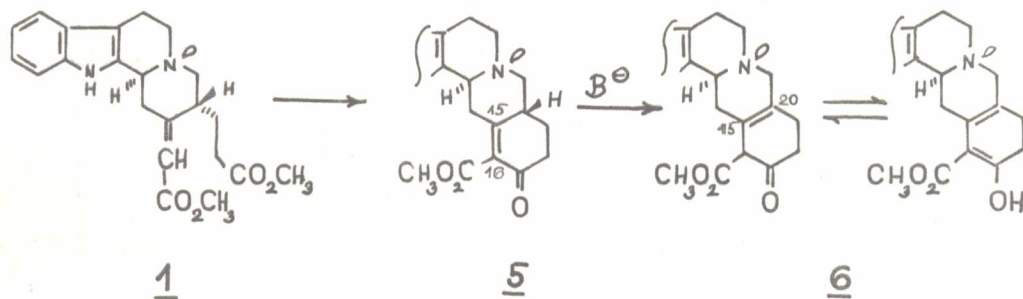


1.1. Úgy tapasztaltuk, hogy telített diészterekkel ellentétben a 2-es szénatomon telítetlen oldalláncot tartalmazó vegyes észterek Dieckmann-kondenzációja sztereo- és regio-szelektív folyamat, melyben a végtermék szerkezetét a kiinduló izomer térkémiiai viszonyai -a kettőskötés és a szomszédos helyettesítő térállása- egyértelműen meghatározzák.



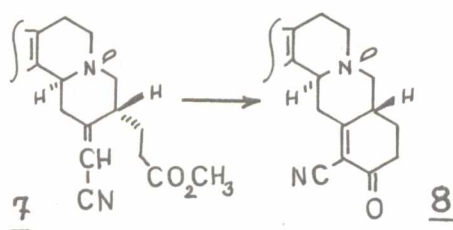
1.2. Vizsgálataink szerint a vinilog Dieckmann-kondenzációk néhány ismert példájának ellentmondásos adatai arra vezethetők vissza, hogy a gyűrűzáráshoz használt telítetlen észterek térkémiája nem minden esetben volt egyértelműen tisztázott.

1.3. Megfigyeltük, hogy a gyűrűzárás primer termékeként keletkező 15,16-dehidrojoimbinon(5) bázis hatására dekonjugált izomerjévé, a kettőskötést anellációban tartalmazó 15,20-dehidrojoimbinonná(6) alakítható át:



Az izomer dehidrojoimbinonok(5,6) szerkezetét spektroszkópiai és preparatív módszerekkel igazoltuk. Megállapítottuk, hogy MS-fragmentációjuk a telített vázról, valamint a kettőskötés helyzetétől függő, jellegzetes eltérést mutat. A tapasztalt jelenség a dehidrojoimbinonok szerkezetkutatását nagymértékben megkönnyíti.

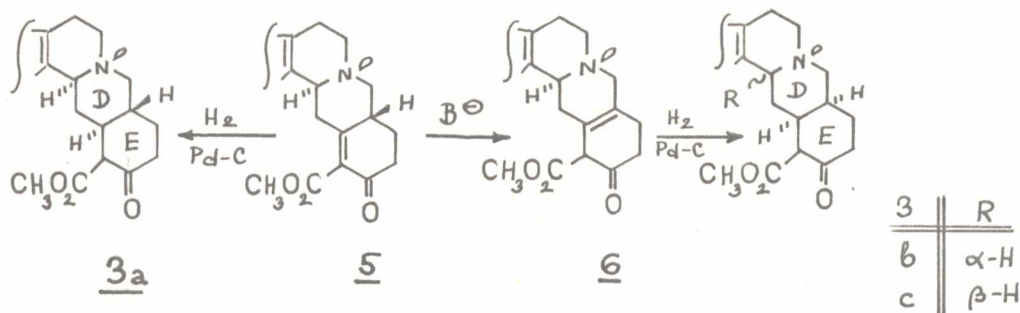
1.4. Telítetlen vegyületekből kiinduló regioszelektív gyűrűzárásainkat nitril-észterekre is kiterjesztettük. A vinillog



Dieckmann-kondenzációk sikeres alkalmazásával a joimbinvázis vegyületek előállításának új módszerét dolgoztuk ki.

## 2. A D/E-gyűrűanelláció irányítása

2.1. A 15,16-dehidrojoimbinon(5) kettőskötését Pd-C katalizátorral hidrogénezve főtermékként az eltérő uton általunk már korábban szintetizált, D/E-transz anellált joimbinont (3a) nyertük, míg melléktermékként az eddig még ismeretlen 3-epiallojoimbinon(3c) keletkezett:

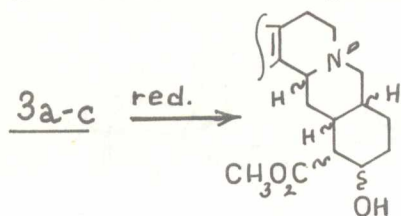


2.2. A 15,20-dehidrojoimbinon(6) anellációban lévő kettőskötése bázis jelenlétében könnyen telíthető, miközben D/E-cisz vázis izomer keto-észterekhez, az allojoimbinonhoz(3b) és

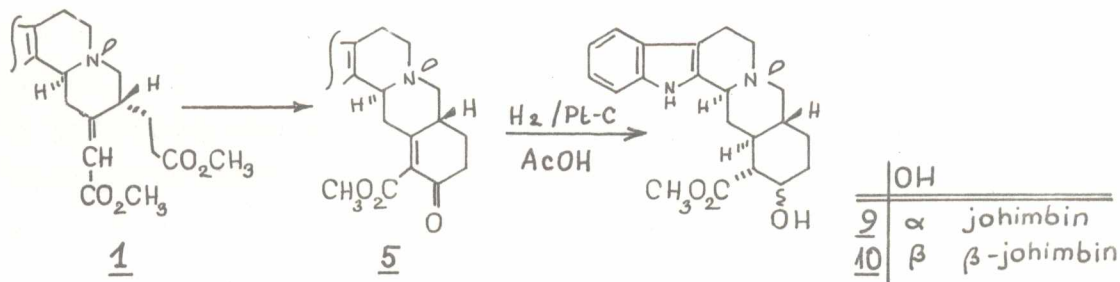
a 3-epiallojohimbinonhoz(3c) jutottunk.

2.3. Kidolgozott új eljárásunkkal egyetlen intermedierből(5) kiindulva -csupán a reakciókörülmények változtatásával- mindhárom leggyakrabban előforduló sztereoizomer johimbinon(3a-c) előállítható. A D/E-gyűrűanelláció ily módon történő irányítása az irodalomban eddig ismeretlen volt.

2.4. A sztereoizomer johimbinonok egyszerű előállításával így valamennyi johimbinalkaloidot könnyen hozzáférhetővé tettük.



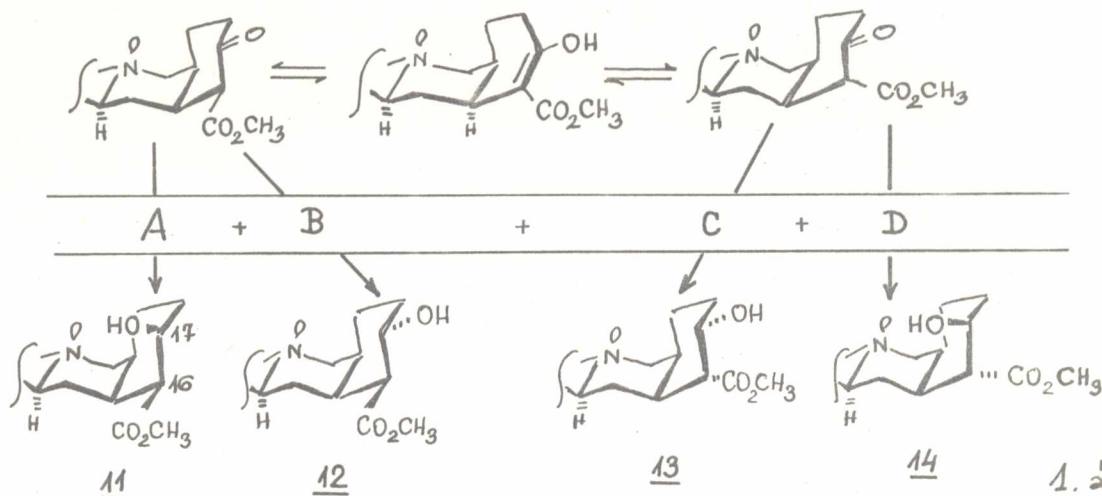
2.5. A 15,16-dehidrojohimbinon(5) egylépéses redukcióját vizsgálva megállapítottuk, hogy Pt-katalizátor jelenlétében (jégecetben) a kettőskötés telítése sztereoszelektív, és a redukció a johimbinon(3a) izolálása nélkül továbbvihető. Ezáltal a johimbin(9) és  $\beta$ -johimbin(10) előállítására kidolgozott korábbi eljárásunkat módosítva a két alkaloid regio- és sztereoszelektív szintézisét is megvalósítottuk.



Az 5 keto-észtert piridinben, nátrium-bór-hidriddel redukálva -három új aszimmetriacentrum egyidejű kialakítása közben- sztereoszelektíven  $\beta$ -johimbinhez(10) juthatunk.

3. A D/E-cisz vázas johimbinalkaloidok szintézise. Az allojo-  
himbin térszerkezeti képletének módosítása.

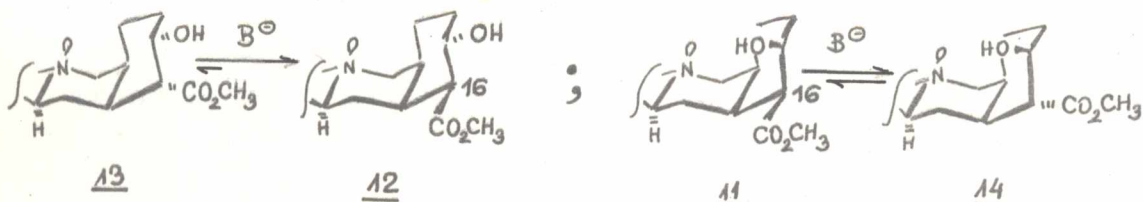
3.1. A szilárd állapotban és oldatban egyaránt enolsajátosságokat mutató allojohimbinon(3b) nátriu-bór-hidrides re-  
dukciójában négy sztereoizomer hidroxizsír (A-D) keletkezett.



1. ábra

Az izomerek C<sub>17</sub>-es aszimmetriacentrumának konfigurációját az alkoholok, valamint acetilezett származékaik spektroszkópiái (IR, NMR, MS) tulajdonságai alapján határoztuk meg.

3.2. A sztereoizomerek 16-os szénatomjának konfigurációját vizsgálva megfigyeltük, hogy ez az aszimmetriacentrum gyenge bázis hatására már szobahőfokon is epimerizálódik. Megállapítottuk, hogy -korábbi tapasztalatainkkal összhangban- az így kiváltott epimerizáció a 16-os aszimmetriacentrumra szelektív:



Meghatároztuk a négy -elvileg lehetséges összes- allo-  
vázis johimbin-sztereoizomer térszerkezetét.

- 3.3. Az izomer hidroxí-észtereket az alkaloidmintákkal összhasonlítva úgy találtuk, hogy az allojohimbin a C-vel jelzett alkohollal azonos, holott az irodalmi adatok ezen alkaloidot a szubsztituenseket  $\beta, \beta$ -térállásban tartalmazó A-térképlettel jellemzik (lásd 1. ábra). A B-izomer az  $\alpha$ -johimbin racém változata, míg az A- és D-alkoholok napjainkig még nem izolált johimbin-sztereoizomerek.
- 3.4. Bizonyítottuk, hogy a helytelen térszerkezeti képlet felírását eredményező allojohimbin  $\rightarrow \alpha$ -johimbin átalakulás nem  $C_{17}$ -, hanem  $C_{16}$ -epimerizáció következménye. Módosítottuk az allojohimbin irodalomban ismert térképletét. Ez egyúttal a belőle  $C_3$ -epimerizációval előállított 3-epiallojohimbin térképletének a korrekcióját is jelenti.

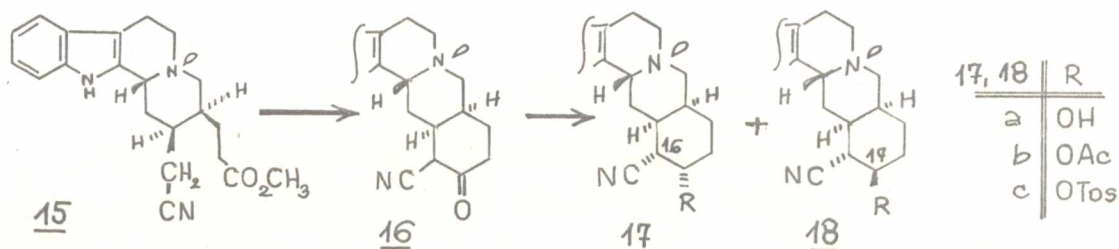


A 3-epiallojohimbint egy, az előzőtől független szerkezet-bizonyító szintézissel is előállítottuk.

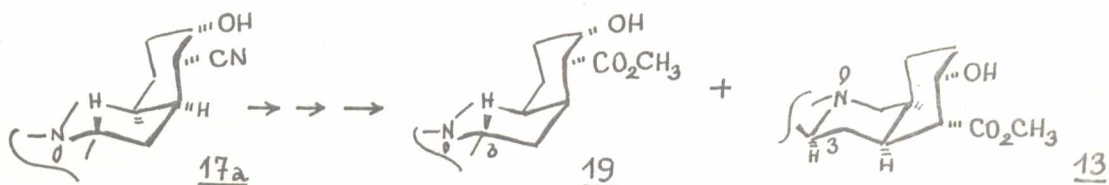
#### 4. Epiallovázis johimbin-izomerek független szintézise.

- 4.1. A 15 nitril-észter gyűrűzárásában kvantitatív termeléssel a 16 keto-nitrilhez jutottunk, melynek szerkezetét kémiai és spektroszkópai módszerekkel igazoltuk.
- 4.2. A 16 keto-nitril bór-hidrides redukciójában két sztereoizomer hidroxí-nitril (17a, 18a) keletkezett, melyek spektroszkópai adataik alapján  $C_{17}$ -epimerek. A 16-os aszím-

metriacentrum konfigurációját kémiai módszerekkel (szelektív epimerizáció, elimináció, ciklikus kvaternerezés) állapítottuk meg.



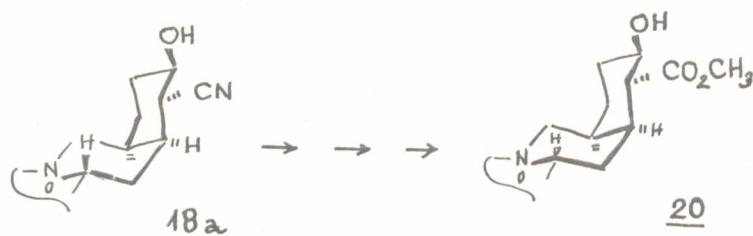
4.3. A nitril alkoholokat -savamidon keresztül- hidroxizsókakké alakítottuk. Megfigyeltük, hogy 17a savas hidrolízisének C<sub>3</sub>-epimerizáció kíséri, s a melléktermékként keletkező 13 alkohol a 3.1. úton szintetizált, valamint a természetes allojohimbin megegyezett (VRK, IR, NMR, MS). A 13 és a 19 alkoholok C<sub>3</sub>-epimeriek, mivel az epimerizációra használatos módszerekkel egymással kölcsönösen átalakíthatók.



A főtermékként keletkező 3-epiallojohimbin(19) módosított térszerkezetét így független, szerkezetbizonyító eljárással is igazoltuk.



4.4. A 18a hidroxinitrilből -analog úton- egy napjainkig még nem izolált johimbin-sztereoizomerhez (20) jutottunk:

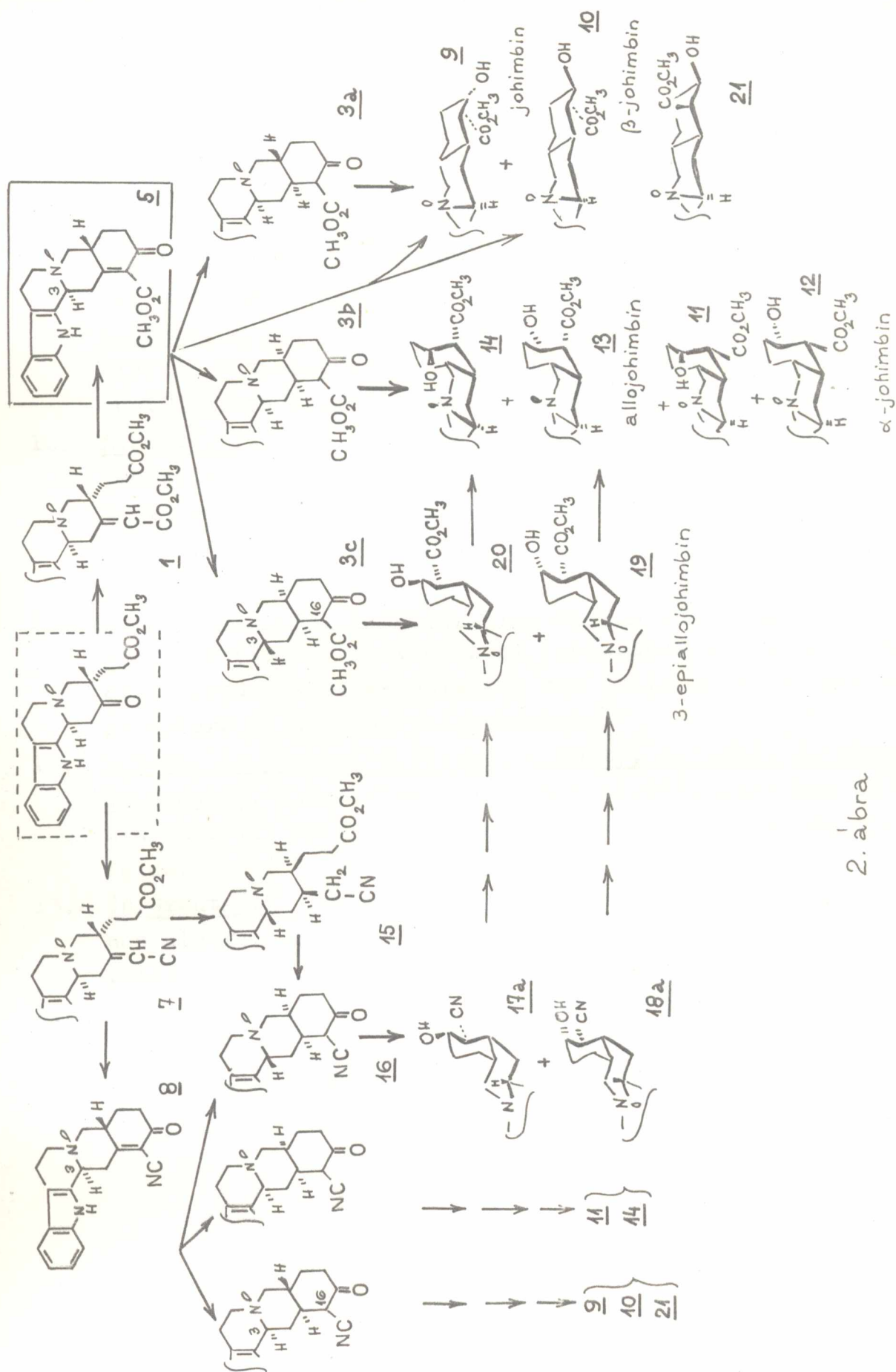


4.5. Az allojohimbin és a 3-epiallojohimbin módosított tér-szerkezetének helyességét konfiguratív\_korrelációs vizsgálatokkal erősítettük meg (lásd a 2.ábrán).

Fenti alkaloidszintéziseink szerkezetigazoló első szintézisek. Téziseimet a 2.ábrán (11.old.) foglaltam össze.

#### IV. Az értekezés témaköréhez tartozó publikációk

- 1./ Cs.Szántay, L.Tőke, K.Honty, Tetrahedron Lett., 1965, 1665. Synthesis of ( $\pm$ )Yohimbine and ( $\pm$ )  $\beta$ -Yohimbine. A New Route to Yohimban Ring System.
- 2./ Szántay Cs., Tőke L., Honty K., Magy.Kém.Foly., 72, 42 (1966). A ( $\pm$ )johimbin és a ( $\pm$ )  $\beta$ -johimbin szintézise. A johimbán gyűrűrendszer felépítésének új útja.
- 3./ Cs.Szántay, L.Tőke, K.Honty, Gy.Kalaus, J.Org.Chem., 32, 423 (1967). Synthesis of Substituted Octahydroindolo[2,3-a]-quinolizines. The Formation of a New Type of Ring System.
- 4./ Szántay Cs., Tőke L., Honty K., Kalaus Gy., Szubsztituált oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizinek szintézise. Egy új típusu gyűrűrendszer képződése.
- 5./ L.Tőke, K.Honty, Cs.Szántay, Chem.Ber., 102, 3248 (1969). Die Totalsynthese des (+)Yohimbins und (-)  $\beta$ -Yohimbins.
- 6./ Tőke L., Honty K., Szántay Cs., Magy.Kém.Foly., 77, 366 (1971). A (+)johimbin és a (-)  $\beta$ -johimbin totálszintézise.
- 7./ Cs.Szántay, K.Honty, L.Tőke, A.Buzas, J.P.Jacquet, Tetrahedron Lett., 1971, 4871. An Improved Synthesis of Yohimbine. Dieckmann Ring Closure of Unsaturated Diesters.



2. abra

