

A (-)-KORINANTEIDIN
SZTEREOSPECIFIKUS TOTÁLSZINTÉZISE

KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

Irta

Bekéné, dr. Bárczai Marietta

Készült

a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén

Budapest, 1969 november

Köszönettel tartozom Dr. Szántay Csaba egyetemi tanárnak a célkitűzés kiválasztásáért és munkám során nyújtott állandó, sokoldalú segítségéért.

Köszönöm dr. Tóke László docensnek a kutatás-, valamint a disszertáció összeállítása közben nyújtott értékes tanácsait.

A modell-vegyületek előállításában Dörnyei Gábor okl. vegyészmérnök-, a kísérletek kivitelezésében Krakoviczer Sándorné önálló laboráns működött közre, akiknek e helyen is hálás köszönetet mondok.

Az ORD görbék felvételéért dr. Kajtár Mártont, a PMR spektrumok felvételéért dr. Kolonits Pált és dr. Sohár Pált, az infravörös- és ultraibolya szinképfelvételekért Karsai Henriknét és Szirányi Zoltánnét, az analízisek elvégzéséért dr. Balogné Batta Ilonát és az általa vezetett mikroanalitika dolgozóit: Viszt József-nét, Ófalvi Katalint és dr. Zauer Károlynét illeti köszönet.

Végül köszönöm Dr. Lempert Károly tanszékvezető egyetemi tanárnak-, a MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport valamennyi tagjának-, és a Magyar Tudományos Akadémiának munkám feltételeinek biztosítását és támogatását.

TARTALOMJEGYZÉK

Bevezetés

1. IRODALMI RÉSZ

1.1	A korinanteidin-korinantein típusu alkaloidok	3
1.2	A korinanteidin-korinantein típusu alkaloidok szintézise	
1.2.1	A 2-(metoxikarbonil-metil)-3-etil- -1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo/2,3-a/ kinolizinek /VIII a-c/ előállítása	16
1.2.2	A transz- β -metoxi-akrilsavészter-funkció kialakítása	23

2. RÉSZ

2.1	A korinanteidin három aszimmetriacentrumának kialakítása	32
2.2	A 2 β -(cián-metoxikarbonil-metil)-3 β -etil- -1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo/2,3-a/ kinolizin /XLVIII A/ térszerkezetének megállapítása A "korinanteidol" /LIc/, "izo-korinanteidol" /LIId/, "metil-korinanteidát" /VIIIIc/, és "metil-izo-korinanteidát" /VIIIID/ új előállítása	40
2.3	A 2 β -(cián-metoxikarbonil-metil)-3 α -etil- -1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizin /XLVIII B/ térszerkezetének megállapítása A ($\pm$)-dihidrokorinanteol /LIa/ szintézise	56
2.4	A transz- β -metoxi-akrilsavészter-csoport új uton történő kialakítása; a(-)-korinanteidin szintézise	
2.4.1	Az α -formil-ecetsavészter-csoport kiépítése	65
2.4.2	Az O-alkilezés	75

3. KISÉRLETI RÉSZ

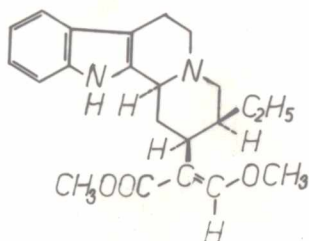
3.1	A (-)-korinanteidin szintézise	82
3.2	Egyéb vizsgálatok az indolo/2,3-a/kinolizin-vázás vegyületek körében	98
3.3	Vizsgálatok a benzo/a/kinolizin-vázás vegyületek körében: a "dimetoxi-dezpirrolo-korinanteidin" /LXV/ szintézise	114
	Összefoglalás	126
	Irodalom	132
	Függelék	

Bevezetés

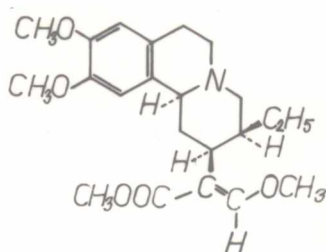
A természetes szerves vegyületek izolálásának, szerkezetfelderítésének és szintézisének az elmúlt évtizedben kialakult modern módszerei az alkaloid-kémiai kutatásban igen jelentős eredményekhez vezettek. Világszerte nagy az érdeklődés a kinolizidin-vázat tartalmazó alkaloidok iránt. Ezt a fokozott figyelmet az ebbe a csoportba tartozó vegyületek (pl. emetin, rezerpin, vinkamin stb.) kedvező farmakológiai hatása mellett a velük kapcsolatban felmerülő elméleti sztereokémiai érdekességek is indokolják.

A kinolizidin-vázis vegyületek kutatásába eredményesen kapcsolódott be a Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszéken működő Magyar Tudományos Akadémia Alkaloidkémiai Kutatócsoport. A heterogyűrűs kvaterner immonium-sókból felszabadítható bázisok, az u.n. "pszeudobázisok" tautóméria- és kémiai sajátosságainak vizsgálata során szerzett tapasztalatai /1/ alapján olyan új benzo/a/-, és indolo/2,3-a/kinolizidin gyűrűzárási reakciót sikerült kidolgozni /2-6/, mely e gyűrűrendszerek továbbépítésére kiválóan alkalmas. Ezzel lehetővé vált pl. az amőbás dizentéria és amőbás májfékély gyógyítására világszerte eredményesen használt benzo/a/kinolizin-vázat tartalmazó emetin /7/, illetve az indolo/2,3-a/kinolizin-vázis johimbin és β -johimbin szintézise /8,9/.

A kutatócsoport tagjaként az ugyancsak indolo/2,3-a/-kinolizidin vázat tartalmazó (-)-korinanteidin szintézisével foglalkoztam.



Korinanteidin



„Dimetoxi - dezpirrolo -
- Korinanteidin“

A kiindulási anyagként használt viszonylag drága és meglehetősen érzékeny indol-származék, a 3,4-dihidro- β -karbolin helyett a szintézisut egyes lépéseinek részletes tanulmányozását a könnyen hozzáférhető 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolinból kiindulva végeztem.

Disszertációm a szokásos hármas tagozódást követi. Az irodalmi részben elsősorban a korinanteidin típusu vegyületek konfigurációs és konformációs viszonyaival foglalkozom. Rövid áttekintést adok a "korinanteidin-korinantein" típusu alkaloidok irodalomból már ismert előállításmódjáról.

A második részben saját munkámat mutatom be. Ebben a (-)-korinanteidin és dimetoxi-benzo-analogonjának - a dimetoxi-dezpirrolo-korinanteidin - szintézisén kívül a felmerült sztereokémiai problémák megoldásáról számolok be. Ennek során a (+)-dihidrokorinanteol - és számos fontos kulcsvegyület új előállítását ismertetem.

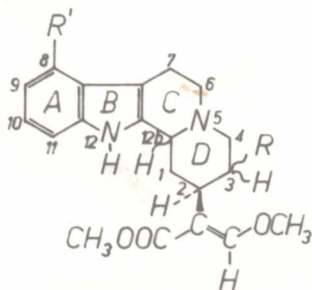
A harmadik, a kísérleti rész a kísérletek leírásán kívül a vegyületek spektroszkópai- és kromatográfiai adatait is tartalmazza.

1. IRODALMI RÉSZ

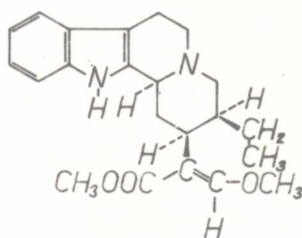
1.1 A korinanteidin-korinantein típusu alkaloidok

A természetben igen elterjedtek azok az alkaloidok, amelyeknek jellegzetes szerkezeti eleme a β -metoxiakrilsav-metilészter $CH_3O-CH=C-COOCH_3$ csoport.

Ezen alkaloidok egyik csoportja az oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizin-gyűrűt tartalmazó I általános képlettel jellemezhető. Ennek a vegyület-családnak tagjait két jellegzetes képviselőjükről korinanteidin-, ill. korinantein típusu alkaloidoknak nevezik /10,11,26/. A korinanteidin típusu dihidrokorinantein és korinanteidin szerkezetét az Ia és Ic-, a korinanteinét pedig az Ib képlet tünteti fel.



I.

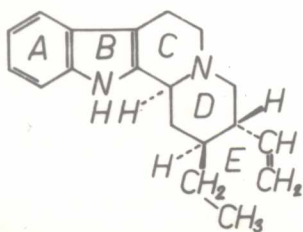


I.c

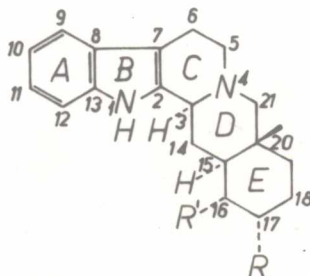
	R'	R	C2bH
a	H	α CH ₂ CH ₃	α
b	H	α CH=CH ₂	α
c	H	β CH ₂ CH ₃	α

A I típusu vegyületekben található gyűrűrendszer a korinantein /Ib/ lebontásával nyert /12/

korinanteán-ról /II/ korinanteán- vagy korinán-vázás
vegyületekként idézik /13,14c/.



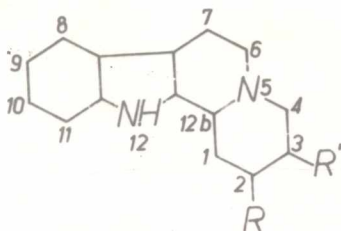
II.



III.

	R	R'
a	OH	COOCH ₃
b	H	H

A korinanteidin-korinantein típusu vegyületek
számozása a johimbinnel /IIIa/, illetve johimbánnal
/IIIb/ való rokonságuk folytán /15-16/ gyakran a
III képletnél feltüntetett módon szokott történni.
A korinanteán /II/ eszerint 17,18-secojohimban.



IV

Az indolo/2,3-a/kino-
lizidinek ugyancsak ál-
talanosan használt /17/
számozási módját tünteti
fel a IV képlet. A továb-
biakban én is ezt a szá-
mozási elvet követem.

A I képlettel jellemezhető alkaloidok részben az A gyűrűn lévő R' szubsztituens-, (R' = H, OH, OCH₃), részben pedig az R csoport minőségében különböznek (R = etil, vagy vinil). Éppen az R csoport minősége alapján történik a "korinanteidin" (R = etil) és "korinantein" (R = vinil) típusu alkaloidok megkülönböztető elnevezése is.

E vegyületekben a 12b, 2 és 3 számú szénatomokon található aszimmetria centrumok következtében 4 sztereoizomer racémát (vagyis 8 optikai izomer) léphet fel.

A sztereoizomerek konfigurációjának jelölésénél Bose javaslatára /18/ a johimbán-korinanteán-vázis vegyületekben a (+)-johimbin /IIIa^{xx}/ 15 számú szénatomjának térállását tekintik vonatkozási alapnak. Ezen a szénatomon lévő hidrogén térállását definíciószerűen - a szteroidoknál használt módszer szerint /19/ - α -nak veszik és szaggatott vonallal jelölik, érzékeltetve, hogy a (+)-johimbin ezen hidrogénje a D gyűrű által megszabott sík alatt található.

Wenkert, majd mások az indol-alkaloidok biogenezisével kapcsolatos munkájukban /15,20,22/ bebizonyították, hogy minden eddig ismert természetes johimbin-korinanteidin típusu alkaloidban a 2 számú szénatom^x konfigurációja azonos, mégpedig az abszolút-konfiguráció-vizsgálatok alapján /23-26,11/^{xx} valóban α .

A négyféle konfigurációjú racémát ma már általánosan elfogadott megkülönböztető jelölését ill. elnevezését az 1. ábrán láthatjuk.

^x A IV. képlet számozása szerint.

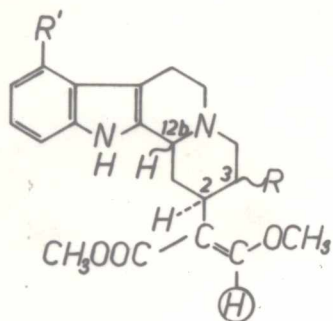
^{xx} a 2 számú szénatomon lévő hidrogén térállása

	C12bH	C2H	C3H	C12bH	C2H	C3H
Normál	α	α	β	β	β	α
Pszeudo	β	α	β	α	β	α
Allo	α	α	α	β	β	β
Epiallo	β	α	α	α	β	β

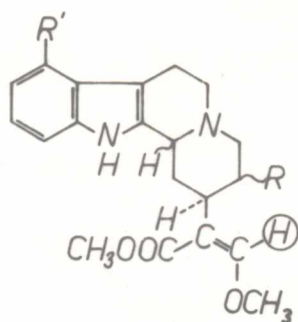
1. ábra

A disszertációban a racém vegyületeknek csak az egyik antipodusát ábrázoljuk képlet formájában. Ezért a félreértések elkerülése céljából azoknak az optikailag aktív vegyületeknek a jelzésénél, amelynél a felrajzolt formula valóban kizárólagosan jelzi a szóban forgó vegyületet, a vonatkozó római számot csillaggal (*) jelöljük.

A "korinanteidin-korinantein" alkaloidokban a 2 számú szénatomhoz kapcsolódó szubsztituens kettős kötése elvileg további geometriai izomeria fellepését teszi lehetővé /I ill. V/. A mitraginin /Id/ (lásd 2. táblázat 7. old.) esetében röntgenvizsgálatokkal egyértelműen megállapították a metoxi- és metoxi-karbonilcsoport transz elrendeződését /27/, majd ezt a megállapítást a többi "korinanteidin" - alkaloidra is kiterjesztették /28,11/. Ezt az általánosítást arra alapozták, hogy valamennyi korinanteidin típusu alkaloid PMR spektrumában az olefin-kötéshez kapcsolódó hidrogén kémiai eltolódása azonos (eltérés ± 0.15 ppm). A "korinanteidin"-nel /I/ analóg felépítésű, de cisz-geometriájú vegyületben /V/ az olefin-hidrogén 0.5-1.15 ppm egységgel kisebb δ értéknél várható /11,29,30/. Cisz-geometriájú, V típusu vegyületet eddig nem találtak.



1



V

	R'	R	C12bH
d	OCH_3	βCH_2CH_3	α

Az alábbiakban a 2. táblázatban a I típusu alkaloidok eddig ismert tagjait foglaljuk össze.

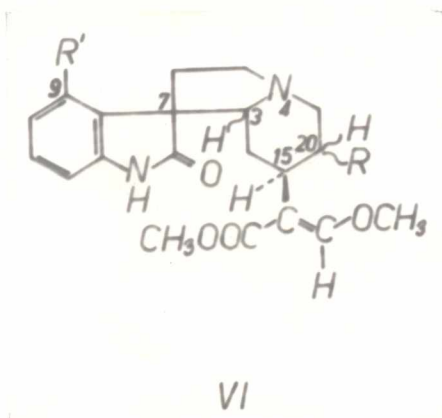
	Konfiguráció	R'	R
a./ Dihidrokorinantein	normál	H	etil
b./ Korinantein	"	H	vinil
c./ Korinanteidin	allo	H	etil
d./ Mitraginin	"	OCH ₃	etil
e./ Specioginin	normál	OCH ₃	etil
f./ Gambirin	"	OH	etil
g./ Painantein	"	OCH ₃	vinil
h./ Speciociliatin	epiallo	OCH ₃	etil
i./ Hirsutin	pszeudo	H	etil
j./ Mitraciliatin	"	OCH ₃	etil

2. táblázat

Magát az allo-konfigurációjú korinanteidint Janot és Goutarel különítette el a *Pseudocinchona africana* /A chev/ kérgéből /31/, de az utóbbi években a *Mitragyna speciosa* Korth leveleiből is izolálták /32/. Ezen alkaloidok egyéb fontosabb lelőhelye a *Corinanthé* johimbe, továbbá különböző *Mitragyna*-, és *Ouroparia* (*Uncaria*) /33-43/ félésegek.

E vegyületek szerkezetének felderítésével, fizikai és kémiai tulajdonságaik ismertetésével, relativ-, és abszolút-konfigurációjuk megállapításával stb. számos tudományos közlemény /44-63, 15, 16, 11, 23-26/, kézikönyv és monográfia /14, 33-36/ foglalkozik.

A korinanteidin típusu vegyületek kémiai reakciói közül ki kell emelni könnyű átalakíthatóságukat /64/



az ugyancsak β -metoxi-akrilsav-észter csoportot tartalmazó, a természetben igen elterjedt, VI általános képlettel feltüntetett 7-spiro-oxindolo-indolizidin vegyületté /65, 66, 36/.

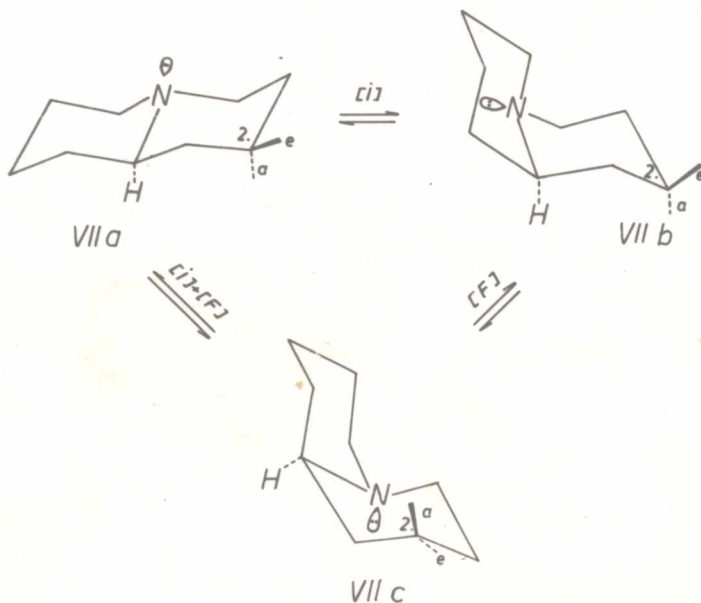
Egyes I és VI típusu alkaloidok kedvező farmakológiai hatással rendelkeznek /67-70, 14/. Maga az allo-térszerkezetű korinanteidin pl. vérnyomáscsökkentő és adrenalin antagonistá hatása /70/, feltűnően kis toxicitás mellett /69/.

A korinanteán-vázis vegyületek jelentőségét az is növeli, hogy számos heterojohimbin alkaloid

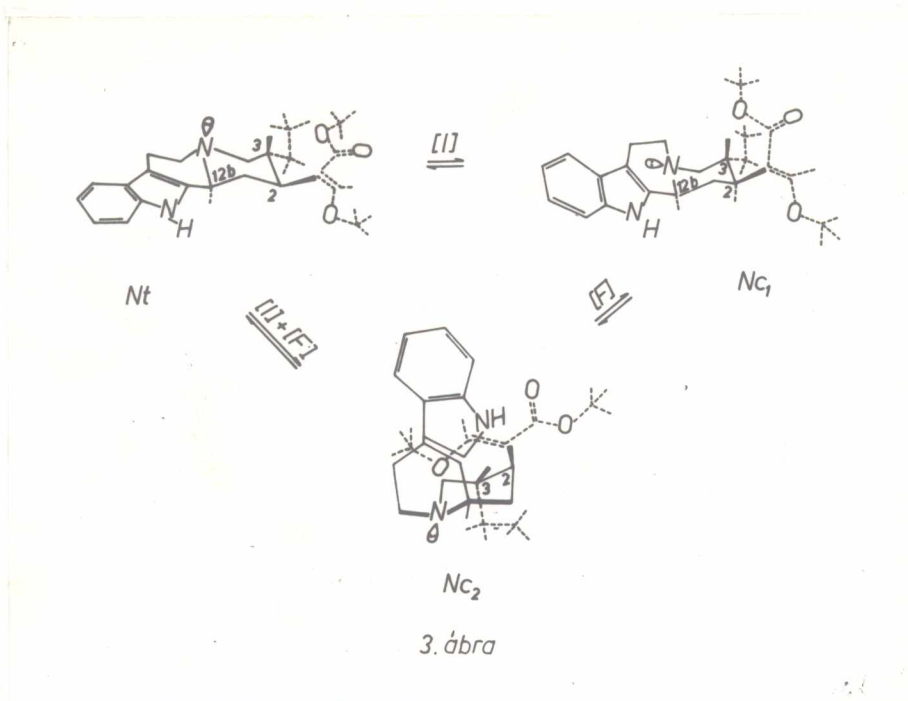
könnyen átalakítható "korinanteidin-korinantein" alkaloiddá, vagy ezek származékaivá /71/. Egyes feltevések szerint a korinanteán-vázás vegyületek köz-
belső termékként szerepelnek más típusu alkaloidok bioszintézisének /72,73/.

A korinanteidin bázisok konformációs kérdéseivel Trager, Lee és Beckett foglalkozott /10/.

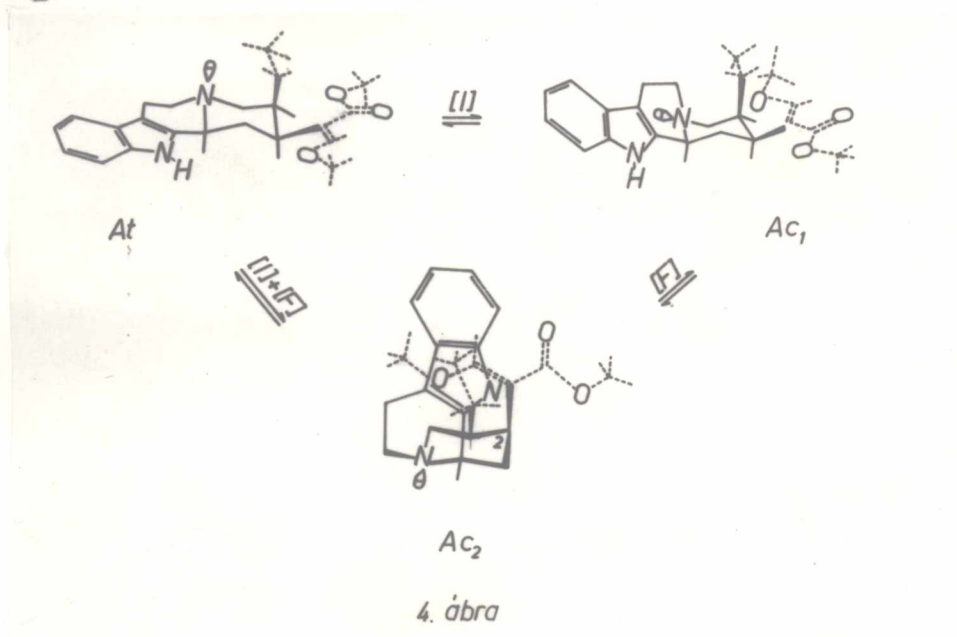
A korinanteán-vázás vegyületek hidrogénezett kinolizin, u.n. kinolizidin gyűrűt tartalmaznak. Ez utóbbiban a gyűrűk anellációja a dekalinhoz hasonlóan transz (e,e), vagy cisz (e,a és a,e) lehet. A cisz formák egymásba a gyűrű átfordításával (a művelet jele F) könnyen átalakíthatók. Amennyiben csak a székek formákat vesszük tekintetbe, úgy az említett gyűrű-kapcsolatokat az VIIa,b,c képletek fejezik ki. A szubsztituálatlan kinolizidin esetén természetesen VIIb = VIIc-vel. Minthogy a nitrogén atom konfigurációjának inverziójához (a művelet jele I) kis energia befektetés szükséges /74,75/, ezért a kinolizidin transz és cisz formái, a dekalintól eltérően, szintén csak konformációs izomerek /76,77/.



A 3.-6. ábrán a különböző konfigurációju tetraciklusos "korinanteidin"-alkaloidok három lehetséges, a tiszta-szék ill. fél-szék formák figyelembevételével felírt konformerjeit mutatjuk be. Minden esetben a kinolizidin-gyűrű transz kapcsolatának megfelelő konformert t-, a belőle a nitrogén atom inverziójával létrejövőt c_1 - illetve az utóbbiból a D gyűrű átfordításával levezethető konformert c_2 -vel jelöljük. Ennek megfelelően a normál-térszerkezetű alkaloidok (rövidítés N) tiszta szék konformerjei Nt, Nc_1 és Nc_2 megjelöléssel szerepelnek. Térbeli elrendeződésüket a 3. ábra tünteti fel.



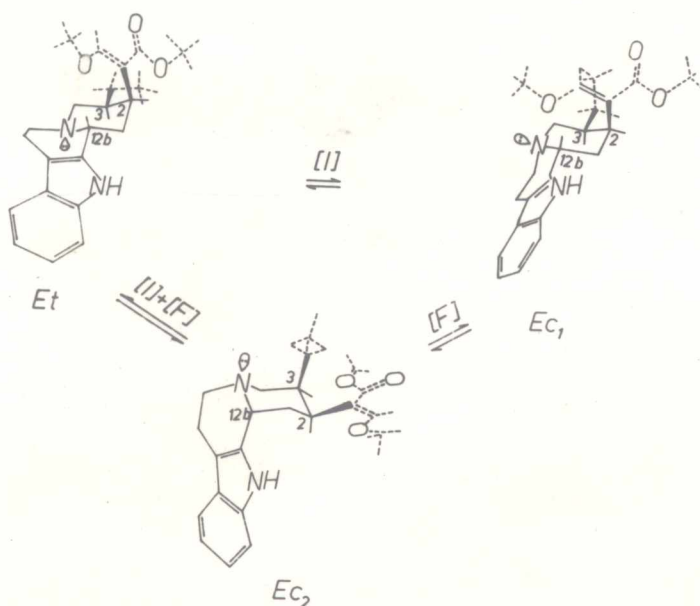
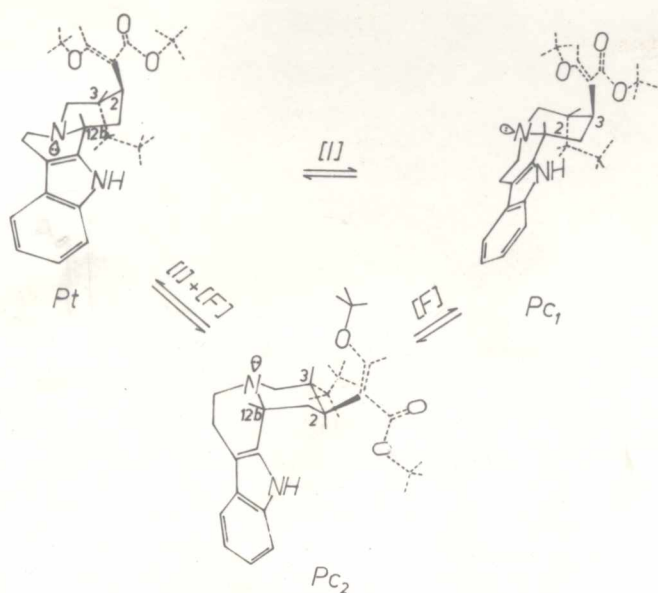
A 4. ábrán az allo-térszerkezetű vegyületek (rövidítés A) konformerjeit láthatjuk (At, Ac₁ és Ac₂).



Trager, Lee és Beckett konformációs analizise /10/ alapján könnyen belátható, hogy a normál-(N), illetve az allo-(A) térszerkezetű "korinanteidin" alkaloidokban a kinolizidin-gyűrű transz-anellációjának megfelelő Nt, ill. At konformer a legkisebb energiatartalma, s így mindkét esetben a bázisok a konformációs egyensúlyban csaknem kizárólag ebben az elrendeződésben fordulnak elő. A normál-térszerkezetű bázis kedvezményezett Nt konformerjében a 2 és 3 számú szénatomokon lévő mindkét nagy térkitöltésű helyettesítő e,e-állású. Az említett szerzők feltételezik, hogy a normál-konfigurációju vegyületben a β-metoxiakril-savészter-csoport merőleges a piperidin gyűrű síkjára, hogy elkerülje az ugyancsak ekvatoriális etil-csoporttal a kölcsönhatást. Ugyanakkor az allokonfigurációju analóg vegyület legkisebb energiatartalma At konfor-

merjében, a 3 számú szénatomon lévő etil-csoport axiális állása miatt, a szomszédos 2 számú szénatomon a legnagyobb térkitöltésű helyettesítő a piperidin-gyűrű síkjában helyezkedik el.

A pszeudo (rövidítés P) és epiallo (rövidítés E) analóg szerkezetű bázisok tiszta-szék ill. fél-szék konformerjei (Pc_2 , Pc_1 , Pt valamint Ec_2 , Ec_1 és Et) az 5. és 6. ábrán láthatók.



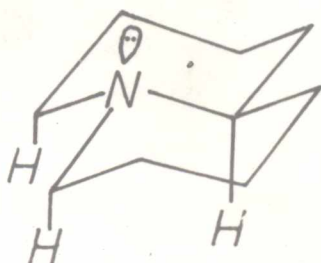
Trager és munkatársainak konformációs analízise szerint, a pszeudo- és epiallo-térszerkezetű vegyületekben a C/D gyűrű cisz-kapcsolata a kedvezményezett térbeli elrendeződés, mégpedig a Pc_2 és Ec_2 konformerké. Pszeudo-konfiguráció esetén csak a Pc_2 elrendeződésben e,e állásuak a D gyűrű nagy térkitöltésű helyettesítői. Az epiallo-konfigurációju korinanteidin-típusu alkaloidok Ec_2 konformerjében - mint az az 6. ábrán látható - az indol-rész, továbbá az etilcsoport axiális a D gyűrűre, de a legnagyobb térkitöltésű metoxi-akrilsavészter-csoport ekvatoriális állásu. Ugyanakkor ezen vegyület Et konformerjében (mely a nitrogén inverziójával és a gyűrű átfordulásával alakul ki Ec_2 -ből) a D gyűrűn lévő szubsztituensek helyzete megfordul, és az indol-gyűrű ekvatoriális állásba kerül. Epiallo-konfiguráció esetén $Ec_2 \rightleftharpoons Et$ konformációs egyensúly fellépésével számolhatunk, az egyensulynak az Ec_2 irányába való eltolódása mellett^x. A brit szerzők megállapították, hogy az epiallo-konfigurációju speciociliatin esetén (lásd 7. old. 2. táblázat) a konformációs egyensúly erősen az Ec_2 konformer irányába van eltolva.

^x Klyne, Dastoor és mások /62/ véleménye szerint a másik lehetséges cisz konformer (Nc_1 , Ac_1 , Pc_1 és Ec_1) mindig nagyobb energiatartalma az ugyanazon konfigurációju vegyület transz-konformerjéhez (Nt, At, Pt és Et) képest. E szabályszerűség alól azonban kivételt képez a Beke és Szántay által előállított /78/ 2-oxo-4,4-dimetil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH-benzo/a/kinolizin. A nevezett vegyület a c_1 típusu cisz-konformerként létezik /79/.

Természetesen a gyűrűrendszer helyettesítőinek változtatásával a konformációs egyensúly helyzete is változhat, s így az uralkodó konformációt minden esetben külön vizsgálattal kell meghatározni.

A korinanteán-vázás vegyületek térszerkezetének megállapításánál egyensúlyi epimerizációs-, és relatív reakciósebességi vizsgálatokon, továbbá pK_a méréseken /13,63,56/ stb. kívül, elsősorban az infravörös (IR)- és protonmágneses rezonancia spektroszkópiai (PMR)-, valamint az optikai rotációs diszperziós (ORD) módszerekre támaszkodhatunk.

Például emlitenénk e vegyületek IR szinkép vizsgálatát. Ismeretes, hogy mindazon kinolizidin-származékok, melyekben a nitrogén magános elektronpárjához képest szomszédos helyzetben legalább két transz-axi-



VII a

ális helyzetű hidrogén található (lásd VIIa), IR szinképükben 2700-2800/cm között jellemző sávrendszerrel rendelkeznek /80,81,82/:
u.n. Bohlmann sávok.

Minthogy fenti szerkezeti feltétel elvileg mind a négy sztereoizomer transz-konformerje (lásd 3-6. ábra Nt, At, Pt és Et) esetén teljesülhet, ezért az IR szinkép csak a molekula kedvező konformációjára ad felvilágosítást /83/. Figyelembe véve azonban a konformációs-analizisek eredményeit, az IR szinképből következtetni tudunk a vegyület konfigurációjára is.

A kinolizidinek anellációs szénatomjának konfigurációjáról a PMR spektrum vizsgálatok is felvilágosítást adnak /79,77/. Cisz-kinolizidin kapcsolat esetén ezen szénatomhoz kapcsolódó hidrogén a nitrogén magános elektronpárjának "deshielding" zónájába kerül és jele δ 3,8 érték felett jól megfigyelhető. Transz-kinolizidin kapcsolatnál, a nitrogén magános-elektronpárjának árnyékoló hatása következtében, az anellációs szénatomhoz fűződő hidrogén δ 3,8 alatt jelentkezik, s így más protonok jele elfedi. Az anellációs proton jelének multiplicitásából, valamint a csatolási állandó nagyságából a kinolizidingyűrű két cisz konformerje között is különbséget tehetünk /79/.

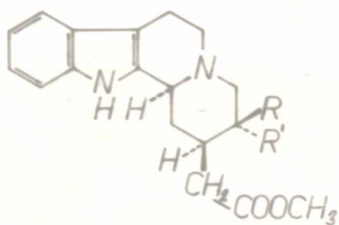
A korinanteán-vázás vegyületek optikai rotációs diszperziós görbéiből következtetni lehet a 12b anellációs szénatom abszolút-geometriájára is, minthogy ez, mint az indol-kromofórhoz legközelebb eső aszimmetriacentrum, irányítja az ORD görbe Cotton effektusának előjelét (250 és 300 nm között) /11,62/. Így pl. a Cotton effektus előjele negatív, ha a szóbanforgó bázisok 12b helyzetű hidrogénje α -térállású, függetlenül attól, hogy a C/D gyűrű kapcsolat cisz-e vagy transz. Ezért az ORD görbe felhasználható, a relatív konfiguráció ismeretében, az abszolút konfiguráció megállapítására /11/.

1.2 A korinanteidin-korinantein típusu alkaloidok szintézise

1.2.1 A 2-(metoxi-karbonil-metil)-3-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizinek /VIII a-c/ előállítása

A korinanteidin típusu alkaloidok szintézise érdekes és vonzó feladat elsősorban a transz- β -metoxi-akrilsavészter-csoport, továbbá a tetraciklusos indolokinolizin-váz aszimmetria-centrumainak jelenléte folytán. Már eddig is számos erőfeszítés történt ezen bázisok legrégebben ismert képviselőinek - a normál-térszerkezetű dihidrokorinantein- /84,85,28/ és korinantein- /86-89/, valamint az allo-konfigurációjú korinanteidin /28/ - előállítására.

Valamennyi esetben elsőként a kívánt konfigurációjú 2-(metoxi-karbonil-metil)-3-etil-1,2,3,4,6,7,12,12b-oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizint /VIII a-c/ állították elő.



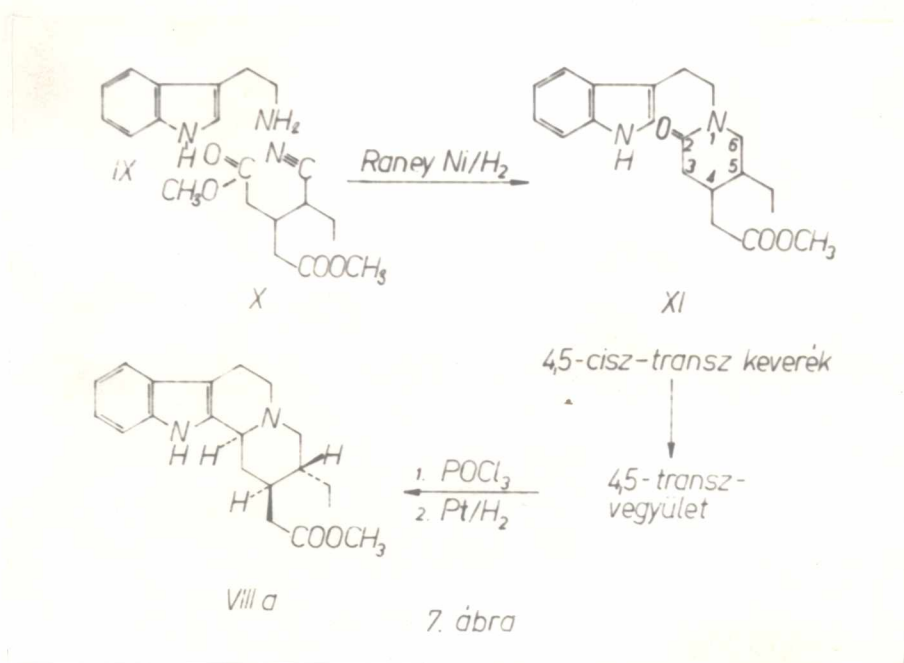
VIII a-c

	R	R'
a	H	CH ₂ CH ₃
b	H	CH=CH ₂
c	CH ₂ CH ₃	H

A továbbiakban a különböző VIII a-c ecetsavészterek eddig leírt szintéziseit kívánom röviden vázolni.

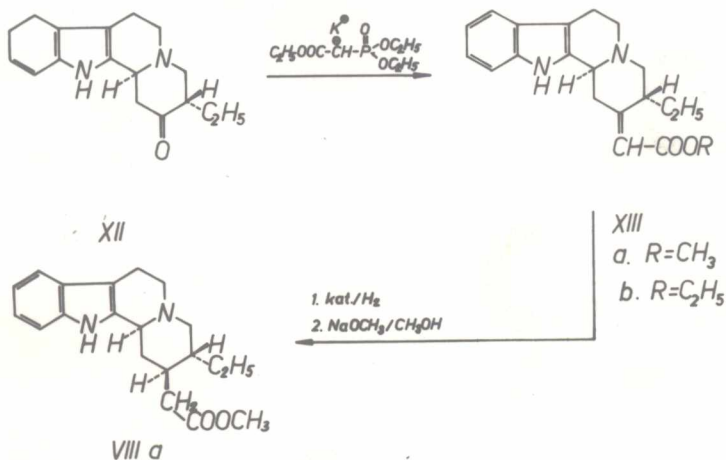
1.2.1.1 A dihidrokorinanteinhez /Ia/ vezető normál-
-tér szerkezetű VIIIa észter előállítás
(R = etil)

van Tamelen és Hester /84/ β -(1-cián-propil)-
-glutársavészterből /X/ és triptaminból /IX/ kiindulva
a 7. ábrán feltüntetett reakciósorozattal jutott el
VIIIa ecetsavészterhez.



Az előközlemény kísérleti részt nem tartalmaz, ki-
termelésre vonatkozó adatokat nem közöl.

Szántay és Tóke VIIIa vegyület szintézisére
- a protoemetin előállításánál alkalmazott eljárás
szerint /7/ - XII-ből kiindulva kitűnő nyeredékkal
(~ 80%) járó egyszerű módszert dolgozott ki /6/
(lásd. 8. ábra). A termék térszerkezetét nem tisztáz-
ták.

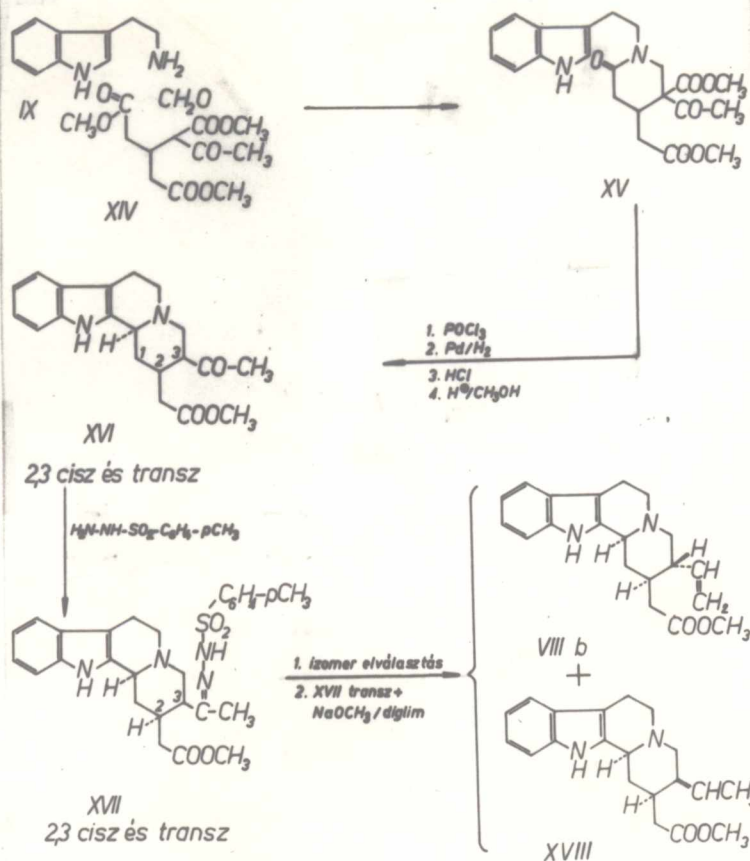


8. ábra

Két évvel később Weisbach és munkatársai /28/ a 8. ábra szerint jelzett uton, Szántay és Tőke módszerével a VIIIa vegyületet ugyancsak előállították.

1.2.1.2 A korinanteinhez /Ib/ vezető normál-térszerkezetű VIIIb ecetsavészter előállítás
(R = vinil)

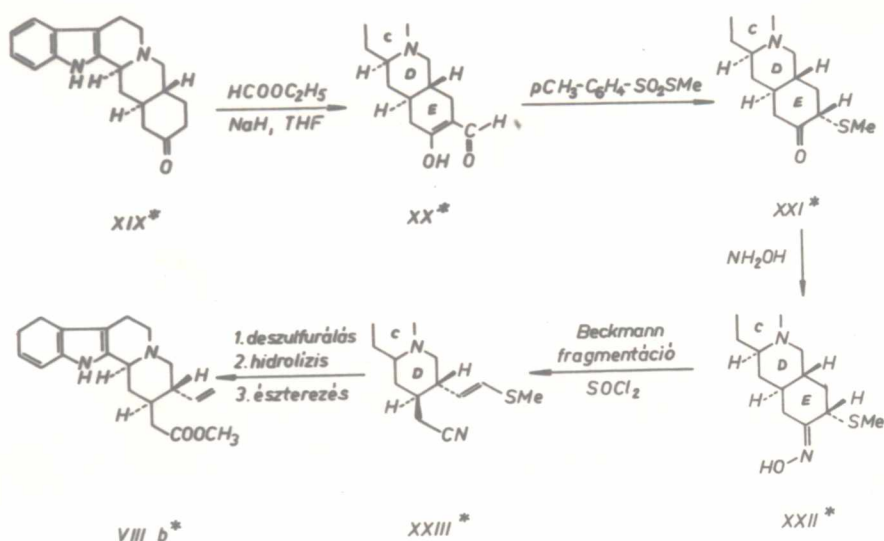
A VIIIb ecetsavészter első szintézisét van Tamelen és Wright /86/ triptaminból, formaldehidből és XIV keto-triészterből nyert XV laktám-észterből valósította meg a 9. ábrán feltüntetett reakciósorozattal.



9. ábra

Az előzőlemény termelési adatokat, kísérleti részt nem közöl.

Autrey és Scullard /88/ a normál térszerkezetű természetes (+)-johimbinből előállított johimban-onból /XIX²²/ indult ki: a 10. ábrán feltüntetett reakció sorozattal jutott el VIIIb²² észterhez.



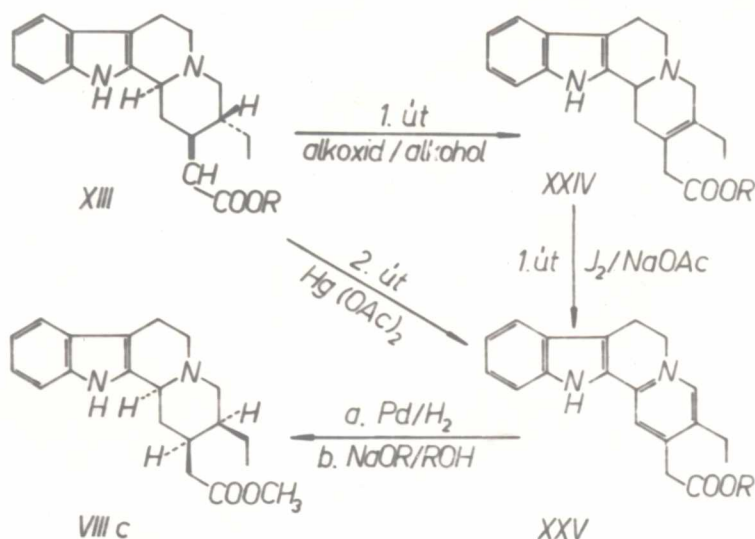
10. ábra

A szerzők a szellemes szintézisut egyes lépéseit jó termeléssel (57-100%) oldották meg, s a XXIII vinyl-tioéter funkció kialakításával elkerülték a nem kívánatos melléktermékként megjelenő XVIII etilidén-származék képződését (lásd 9. ábra 19. old.).

1.2.1.3 A korinanteidinhez /Ic/ vezető allo-térszerkezetű VIIIc ecetsavészter előállítás

Az allo-konfigurációju VIIIc észter szintézisét elsőként Weisbach és munkatársai XIIIb-ből kiindulva valósították meg /28,92/^x, a D gyűrű valamennyi aszimmetria-centrumának megszüntetésével (2 féle uton is), majd XXV csontszénés Pd katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezésével (11. ábra). A XIIIb $\rightarrow$ VIIIc átalakítás - az előközlemény szerint - ~ 36 -42% termeléssel ment végbe.

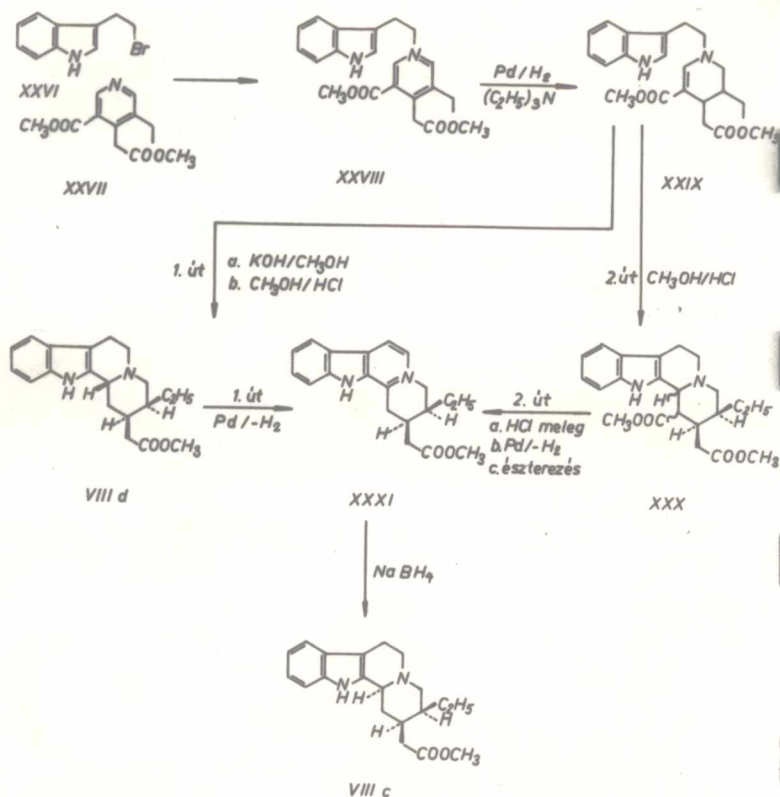
^x A XIIIb előállítását lásd 18. old. 8. ábra



11. ábra

A VIIIc ecetsavészter - a szerzők - csak sósavas só formájában azonosították; még az infravörös szinkép adatait is a HCl só esetében adják meg.

Wenkert és munkatársai /90/ nikotinsavészterből /XXVII/ és triptofilbromidból /XXVI/ nyert N-szubsztituált-nikotinsavészter /XXVIII/ csontszénés palládium és trietilamin jelenlétében hidrogéneztek. A redukció során kapott tetrahidropiridinből /XXIX/ a 12. ábrán feltüntetett 1./ vagy 2./ ut szerint XXXI-hez jutottak. Az aromás C gyűrűt tartalmazó XXXI észter nátrium-bór-hidriddel alakították a kívánt allo-konfigurációju VIIIc észterré.



12. ábra

A XXXI előállításának egyes lépéseit változó termeléssel oldották meg^X, de a XXXI $\rightarrow$ VIIIc átalakítás nyeredékét a közlemény nem adja meg.

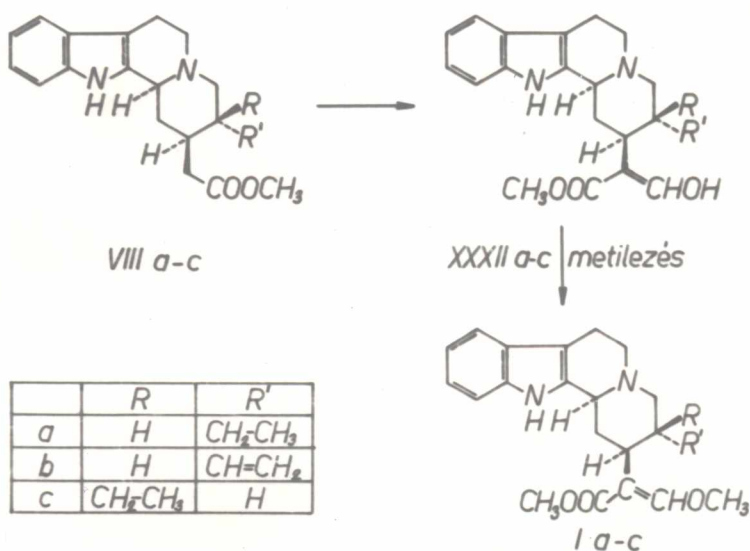
A szerzők a VIIIc bázist, valamint a közbelső termékként keletkező VIIId epiallo-térszerkezetű bázist is levegőn eltarthatatlan termékként írják le és csak sósavas só formájában azonosítják.

X

Lewis /91/ kísérletei szerint a XXIX $\rightarrow$ VIIId (1. út) reakció instabilis elegyet eredményezett, melynek tisztítása igen nagy veszteséggel járt. A XXIX $\rightarrow$ XXX (2. út) átalakítás esetén pedig három sztereoizomer vegyület keverékéhez jutott.

1.2.2 A transz- β -metoxi-akrilsavészter funkció kialakítása

Valamennyi eljárás a I típusu alkaloidok jellegzetes $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}=\text{C}-\text{COOCH}_3$ szerkezeti részletét oly módon alakította ki, hogy a VIII (a-c) észter-csoportjához képest α -helyzetbe - az α -formilészterek előállításánál bevált módszerrel /93a/ - trifenil-metil-nátrium katalizátor jelenlétében metilformiáttal formil-csoportot épített ki, majd a "desmetil-korinanteidin"-típusu terméket /XXXII a-c/ metilezte /84-91,28/ (lásd 13. ábra).

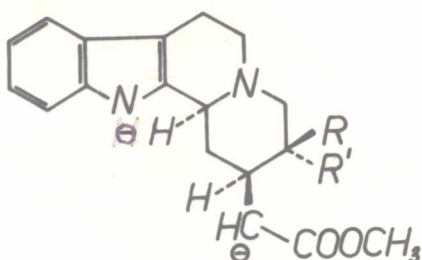


13. ábra

Igy elsőként van Tamelen és Hester /84/ a VIIIIa normál-konfigurációju ecetsavészterből a fent megadott formilezési módszerrel jutott el a desmetil-dihidrokorinanteinhez /XXXIIa/. A kondenzációt abszolút éteres közegben végezte. (A termelés Hester szerint /85/ 18%-os.)

van Tamelen és Wright /86/ - hasonló módon - az ugyancsak normál térszerkezetű VIIIb formilezését is megvalósította (19%).

Autrey és Scullard /88/ a bázis-oldószer pár változtatásával igyekezett a desmetil-korinantein /XXXIIb^{xx}/ termelését megjavítani. A XXXIII-dianion kialakításához szükséges bázis, a trifenil-metil-nátrium, abszolút éteres közegben a metilformiátot erősen bontja, sőt magával a VIII típusu ecetsavész-

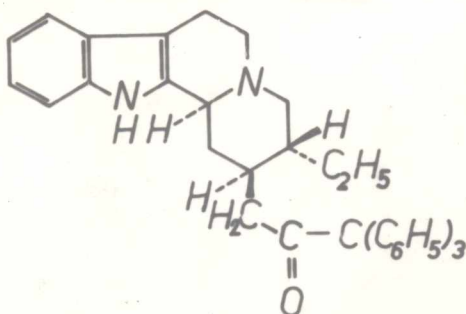


XXXIII

terrel is könnyen reakcióba lép^x. A fenti szerzők a formilezés legalkalmasabb proton akceptorának a trifenil-metil-nátriumot találták, de tetrahydrofurán-éter elegyében. Így a XXXIIb^{xx} termelése a kiindulási észterre /VIIIb^{xx}/-re számítva 45%-os volt.^{xx}

Hasonlóan a közeg változtatásával (dimetilenglikol-dimetiléter és éter elegyben) Weisbach és munkatársainak /28/ sikerült a desmetil-dihidrokorinantein /XXXIIa/ termelését is megjavítani (55%).

^x Hester a VIIa → XXXIIa átalakítás során a XXXIV szerkezetű mellékterméket izolálta /85/.

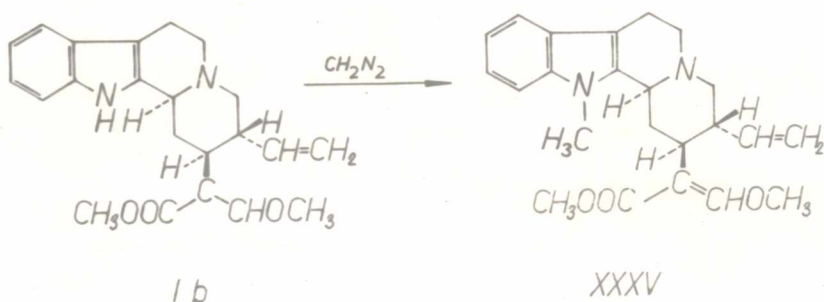


XXXIV

^{xx} A VIIIb észter egy részét visszanyerik. A nem visszanyerhető észterre számított termelés 75%-os.

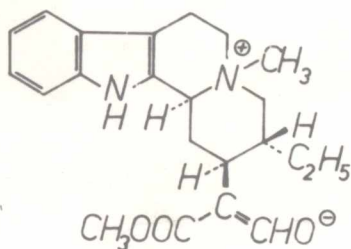
Utóbbi szerzők - előzőleményükben /22/ - az allo-térszerkezetű VIIIc-acetsavészterből kiindulva a desmetil-korinanteidin /XXXIIc/ előállításáról is beszámolnak (Term. ~ 25%). A formilezés kísérleti körülményeire nem tesznek utalást.

A XXXII α -formil-acetsavészter reakcióját metilezőszerrel, éspedig diazo-metánnal elsőként Chatterjee és Karrer /12/ vizsgálta, s a diazo-metánt nem találta alkalmasnak a természetes eredetű desmetil-korinanteinnek /XXXIIb^{II}/ korinanteinné /Ib^{II}/ történő visszaalakítására. Karrer kísérletei szerint maga a korinantein /Ib^{II}/ is reakcióba lép diazo-metánnal N-metil-korinantein /XXXV^{II}/ keletkezése közben. Tapasztalataik szerint a desmetil-korinanteinből /XXXIIb^{II}/ és diazo-metánból keletkező átalakulási termék - Ib^{II}-vel ellentétben - pozitív enol-reakciót mutatott, majd további metilezőszer hatására a vasIII-klorid reakció ugyan elmaradt, de a termék nem volt azonos sem a korinanteinnel /Ib^{II}/, sem az N-metil-korinanteinnel /XXXV^{II}/.



dimetil-szulfáttal reagáltatta, de csak nyomokban kapott dihidrokorinanteint /Ia/. Így a szerző szerint "a dimetil-szulfát alkalmatlannak bizonyult Ia előállítására", "feltehetően a tercier nitrogén kvaterneriződése következtében".

Hesternek sikerült nagy feleslegben vett éteres diazo-metánnal a desmetil-vegyületből /XXXIIa/ a dihidrokorinanteinhez /Ia/ el-



XXXVI

rokorinanteinhez /Ia/ eljutnia (Term. 27%). E reakció során egy mellékterméket is izolált, amelyről spektroszkópiai adatok és kromatográfiai tulajdonság alapján a XXXVI szerkezetet tétélezte fel.

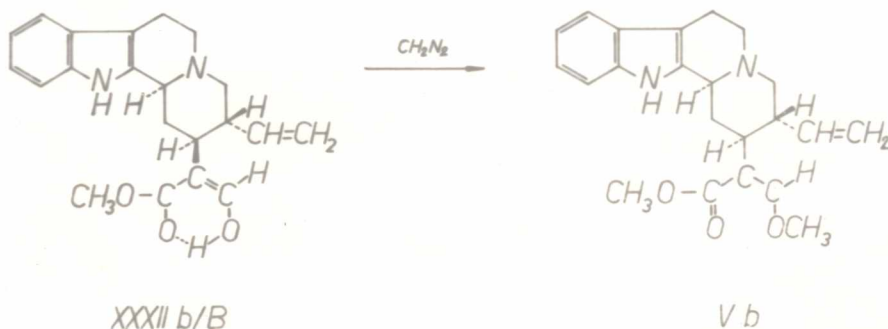
van Tamelen és Wright /86,87/ - Karrer fenti megállapításaival ellentétben - a desmetil-korinantein /XXXIIb/ metilezését diazo-metánnal valósította meg (metilacetát-éter elegyében 17% termeléssel /87/).

Weisbach és munkatársai /28/ az ugyancsak normál-térszerkezetű desmetil-dihidrokorinantein /XXXIIa/ metilezését az acetáلكépzés körülményei között végezték (CH₃OH/HCl) és 55% nyeredékkal jutottak a dihidrokorinanteinhez /Ia/.

Autrey és Scullard - aki a VIII → XXXII → I átalakításról (lásd 13. ábra 23. old.) egyedül tett kísérleti részt is tartalmazó publikációt közzé /88/-a desmetil-korinantein /XXXIIb[±]/ metilezését ugyancsak vízmentes metilalkohol és száraz sósavgáz segítségével

oldotta meg. Bár vékonyrétegkromatográfia alapján a korinantein /Ib[±]/ termelését mintegy 40%-ra becsülte, a terméket mindössze 1.9% (!)-os termeléssel tudta tiszta állapotban kinyerni.

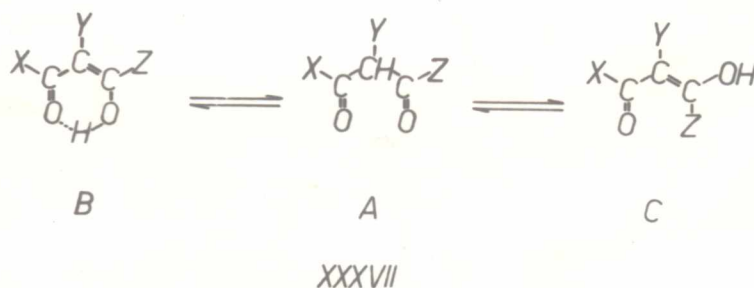
Scullard megkísérelte XXXIIb[±] metilezését diazo-metánnal is /89/, de így még rosszabb nyeredéssel jutott Ib[±]-hez. A szerző szerint a desmetil-korinantein /XXXIIb/ főleg a B kelát formában van jelen, s így a diazo-metános reakció, feltehetően, főképp az Ib[±]-nek tőle az exociklusos kettős kötés geometriájában különböző izomerjéhez, az Vb[±] cisz-β-metoxiakrilsav-észter származékhoz vezet. Ezt a terméket azonban elkülöníteni, ill. Ib[±]-t a szennyezésektől megtisztítani nem tudta.



Weisbach és munkatársai az allo-térszerkezetű desmetil-korinanteidin /XXXIIc/ metilezését korinanteidinné /Ic/ ismét diazo-metánnal valósították meg /28/, ami azért is meglepő, mert a szerzők ugyanezen előző közleményükben elsőként alkalmazták a normál-konfigurációju desmetil-dihidrokorinantein /XXXIIa/ metilezésére az acetáلكépzés körülményeit. Az átalakítás termelési adatait, kísérleti körülményeit nem adják meg.

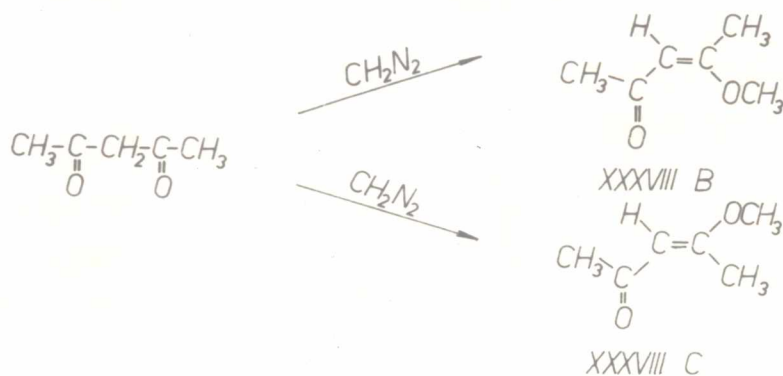
A metilezésre vonatkozó rövid irodalmi áttekin-
tésből megállapítható, hogy ez a lépés még korántsem
tekinthető megoldottnak és hogy az egyes szerzők erre
vonatkozó adataiban ellentmondások fedezhetők fel
(v.ö. pl. Wright eljárását 26. old., a tőle függetle-
nül és később publikáló Autrey és Scullard módszerével
27. old.).

A metilezéskor fellépő nehézségek elsősorban a
 β -di-oxovegyületek és β -oxo-észterek speciális visel-
kedésével hozhatók összefüggésbe. Ezeknek a XXXVII ál-
talános képlettel jellemezhető vegyületeknek oxo-for-
mája (A) egyensúlyban állhat e vegyületek cisz-(B) és
transz-(C) enol-formájával. Az enolizáció mértéke és
sztereokémiája természetesen függ az X, Y és Z szubszt-
ituensektől, az oldószertől, az oldat koncentrációjá-
tól /94-97/ stb.^x



^x Ha $\text{X} \neq \text{Z} \neq \text{OR}$ -val úgy természetesen a másik oxo-cso-
port enolizációja következtében még további két enol-
alak is elképzelhető. Továbbá, ha $\text{X} \neq \text{Z}$ -vel úgy a mezo-
-szénatom aszimmetriás, így ha a molekulában egyéb aszim-
metriacentrum is van úgy két diasztereomer oxo-forma (A)
kialakulására van lehetőség. Ezeket a formákat, továbbá
a transz-enol alak(ok) (C) esetében fellépő intermole-
kuláris asszociációt az egyszerűbb tárgyalásmód kedvéért
itt nem tüntettük fel.

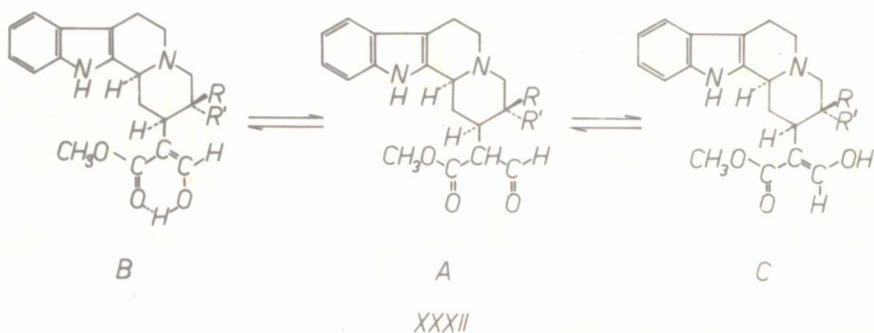
A β -di-oxovegyületek és β -oxo-észterek alkilezési reakciója sokat vizsgált kérdés. E vegyületek ambivalens reakciókészsége folytán az oxo-vegyület-, s az alkilezőszer minőségétől-, továbbá a kísérleti körülményektől függően O- és C-alkilszármazékhoz juthatunk /95,98,99/. Arndt és Eistert β -di-oxovegyületekből diazo-metánnal a kísérleti körülmények változtatásával cisz- és transz-enolétereket is izolálni tudott /100,101/. Eredményeiket az acetyl-acetonból nyert cisz- /XXXVIII B/ és transz- /XXXVIII C/ enoléterek példáján Kabacsnyik és munkatársai PMR szinképvizsgálatokkal is alátámasztották /102/.



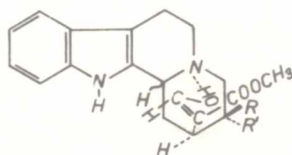
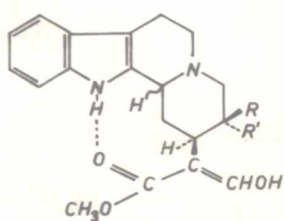
A β -di-oxo-vegyületek és β -oxo-észterek /XXXVII/ reakciója diazo-metánnal számos esetben melléktermékek képződéséhez vezet /103,104,99/.

A XXXVII- alkáli- vagy egyéb fémvegyületeinek reakciója alkilezőszerekkel ugyancsak még napjainkban is sokat vizsgált reakció /105-108,98,99/. Az embidens anion reakcióját; az O- és C-alkilezés arányát az alkilezőszer-, a kation-, a heterogenitás- és főleg az oldószer rendkívüli befolyása szempontjából kimerítően tanulmányozták /109-114/. Az anion szerkezetének a reakció irányára gyakorolt befolyását is megfigyelték /115-117/. A keletkező O-alkilvegyületek sztereokémiai vizsgálatára nem találtunk utalást (v.ö. diazo-metános metilezésnél keletkező XXXVIII B és C termékekkel).

A β -oxo-észter csoportot tartalmazó "desmetil-korinanteidin" /XXXII/ típusu vegyületek alkilezési reakciója további problémákat vet fel. A cisz-enol (B) $\rightleftharpoons$ oxo (A) $\rightleftharpoons$ transz-enol (C) tautomer egyensúly a korinanteán-váz térszerkezetének és kedvező konformációjának függvényében változhat.



A XXXII A, B és C alakok fellépési lehetőségén kívül a keláció sem egyértelmű: az észter $C=O$ csoportja - bizonyos konfiguráció és konformáció esetén - az indol NH-val is adhat hidrogén hidat (lásd XXXIX képlet), vagy az enolos hidroxilcsoport az észter $C=O$ oxigénje helyett a tercier nitrogénatom magános elektronpárjával is képezhet hidrogénkötést (lásd XL képlet).



A fentieken kívül a "desmetil-korinanteidin" típusú vegyületek /XXXII/ metilezési reakciója során

bizonyos esetekben a savanyu indol $N-H^X$ /12/ és a terciér nitrogén /85/ metilezhetőségét is figyelembe kell vennünk. Ez utóbbi lehetőségre utal aXXXIIa $\rightarrow$ Ia metilezési reakció során Hester által izolált mellékterméknek a feltételezett, XXXVI képlettel feltüntetett szerkezete (lásd 26. old.).

A desmetil-dihidrokorinantein /XXXIIa/ és desmetil-korinantein /XXXIIb/ nem mutatkoztak egységesnek. Autrey és Scullard vizsgálatai szerint /88/ a desmetil-korinantein az IR szinkép alapján az "oxo" és "enol" forma keveréke. A PMR szinkép segítségével csak az oxo-forma (A) formil protonjának jelét tudták valószínűsíteni, az enol formában fellépő olefin-proton és az enolos-hidroxil protonjának jeléről nem tesznek említést.

Érdemes megemlíteni, hogy a természetes eredetű desmetil-dihidrokorinantein /XXXIIa^{*}/ kloroformos oldatban felvett IR szinképe alapján ugyancsak az "oxo" és "enol" forma keverékének bizonyult /85/. A szintetikusan előállított nyers desmetil-dihidrokorinantein /XXXIIa/ IR szinképe a természetes eredetű anyagével megegyezett. Hesternek sikerült a nyers terméket /XXXIIa/ etilacetátból kristályosítani, s meglepő módon a kapott kristályos terméknek IR szinképe a természetes eredetű anyagétól eltérő volt (kloroformos oldatban is!). Szerző véleménye szerint a kristályos desmetil-dihidrokorinantein az enolészter-forma "egyik" geometriai izomerje.

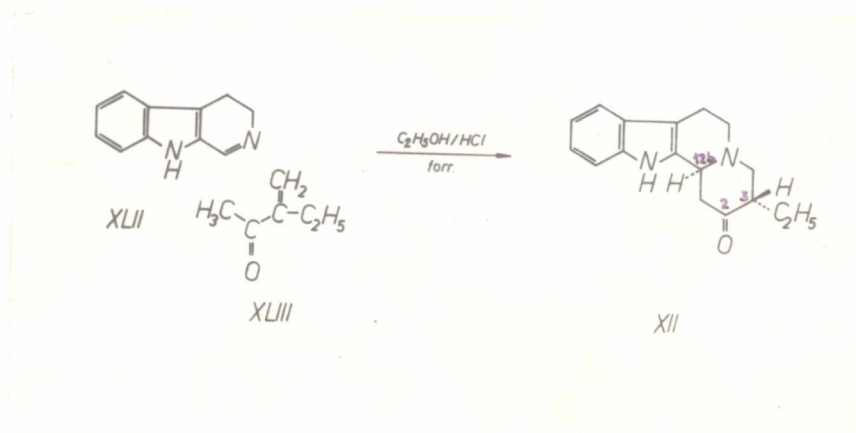
Az allo-térszerkezetű desmetil-korinanteidint /XXXIIc/ nem vizsgálták /28/.

^x lásd Karrer vizsgálatai során az N-metil-korinantein /XXXV/ előállítása (25. old.).

2. Rész

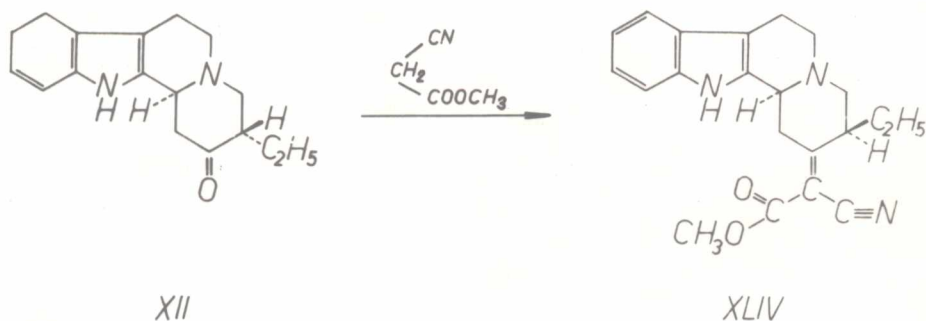
2.1 A korinanteidin három aszimmetriacentrumának kialakítása

A korinanteidin szintéziséhez kiindulási anyagnak az általunk korábban kidolgozott eljárással /118/ jó nyeredékkal hozzáférhető 3,4-dihidro- β -karbolint /XLII/ használtuk fel, melyből etilbutenonnal /XLIII/ Szántay és Tőke módszere szerint /3,119/ cikloaddíciós reakcióban a XII oktahidro-indolo[2,3-a]kinolizinketon könnyen előállítható.

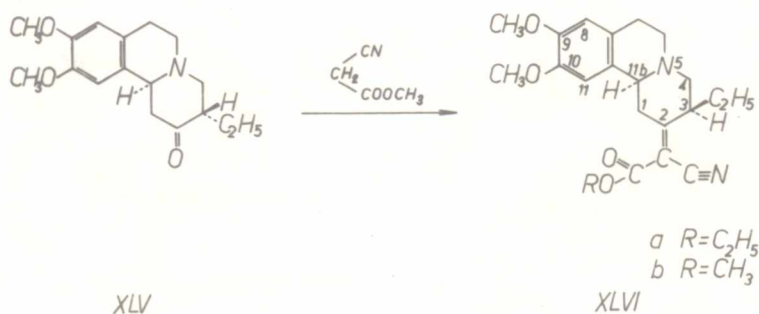


A XII-ketonban a 12b és 3 számú szénatomokhoz kapcsolódó hidrogének transz állásuak, vagyis a 3 számú szénatomon lévő etil-csoport a termodinamikailag stabilisabb ekvatoriális állásban helyezkedik el /28/.

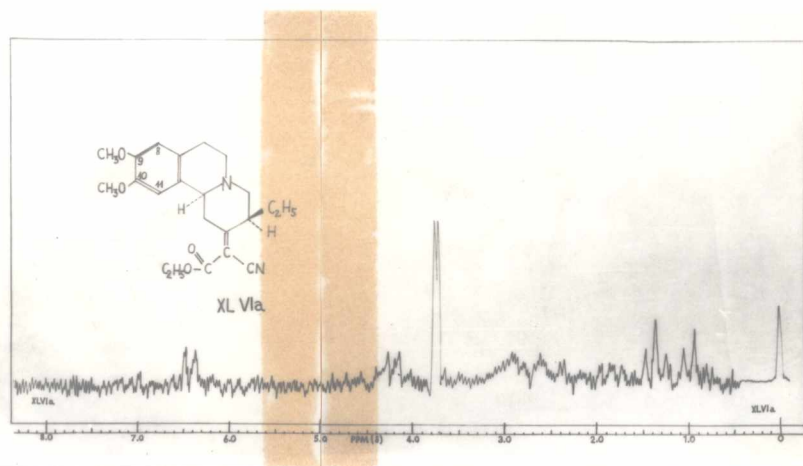
A XII-ke-tonból ammónium-acetát és ecetsav jelenlétében cián-acetsav-metilészterrel toluolos közegben végrehajtott kondenzációval a XLIV telítetlen nitril-észterhez jutottunk.



Brossi és munkatársai /120/ a XLV benzo/a/kinolin-kin-ke-tonból hasonló körülmények között végzett reakcióval állították elő a XLVIa-terméket. A kondenzációs reakció során az etilcsoport epimerizációját Brossi /120/, valamint Openshaw és munkatársai /121/ preparatív módszerekkel igazolták, mechanizmusára vonatkozó magyarázatot Szántay, Tóke és Kolonits munkájában /7/ találunk.



A XLVI exociklusos kettős kötésének geometriáját sikerült megállapítanunk. Azt tapasztaltuk ugyanis, hogy a XLVIa telítetlen cián-ecetsav-etilészter PMR szinképében a 9 és 10 számú szénatomokhoz fűződő metoxi protonok jele élesen elválnak / δ 3,71 és 3,82/ és hasonló jelenség figyelhető meg a 8 és 11 számú szénatomokhoz kapcsolódó aromás protonok kémiai eltolódásánál is / δ 6,31 és 6,48/.

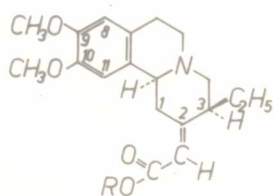


A XLVIa telítetlen nitrilészter PMR spektruma

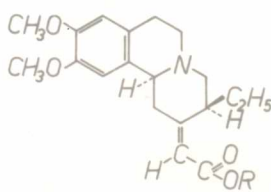
A PMR spektrum alapján a kondenzációs termék exociklusos kettős kötésének geometriáját a XLVI képlet tükrözi. Az említett kémiai eltolódáskülönbségek az alkoxi-karbonil-csoportnak az aromás gyűrű térbelileg közeleső protonjaira kifejtett "deshielding" effektusával értelmezhetők. Hasonló kémiai eltolódásokat tapasztaltunk a XLVIb metilészter PMR szinképében is.

Szántay, Tóke és Kolonits-nak /7,122/ sikerült a XLVII A és XLVII B telítetlen észtereket előállítani, s ezek PMR spektrumvizsgálata során azt tapasztalták, hogy míg az utóbbi geometriai izomer esetében a két

metoxi-proton jele egyáltalán nem válik szét, s a 8 és 11 szénatomokhoz kapcsolódó aromás protonok is egymáshoz igen közel eső értéknél rezonálnak / δ 6,44 és 6,50/, addig a XLVII A geometriai izomer PMR spektrumában a 9 és 10 számú szénatomokhoz fűződő metoxi - ill. a már említett aromás protonok jele - élesen elkülönül /C/9/-OCH₃ δ 3,75; C/10/-OCH₃ δ 3,82; C/8/-H δ 6,42 és C/11/-H δ 6,70/.

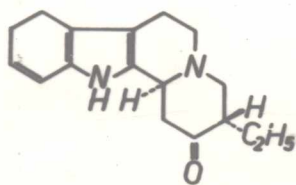


XLVII A

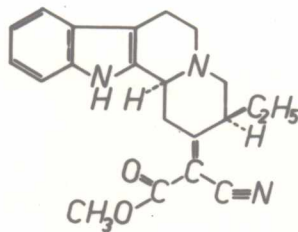
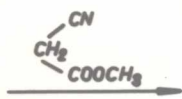


XLVII B

A XII $\rightarrow$ XLIV átalakítás során is csak egyetlen terméket izoláltunk (többszöri átkristályosítás után 66%-os nyeredékkal); e kondenzációs terméknek - a fenti analógia alapján - ugyancsak a XLIV képletnél jelzett szerkezetet tulajdonítjuk, hiszen a kettős kötésre vonatkoztatott geometriai izomerek közül - szterikus okokból - itt is ennek az izomernek a keletkezése várható.



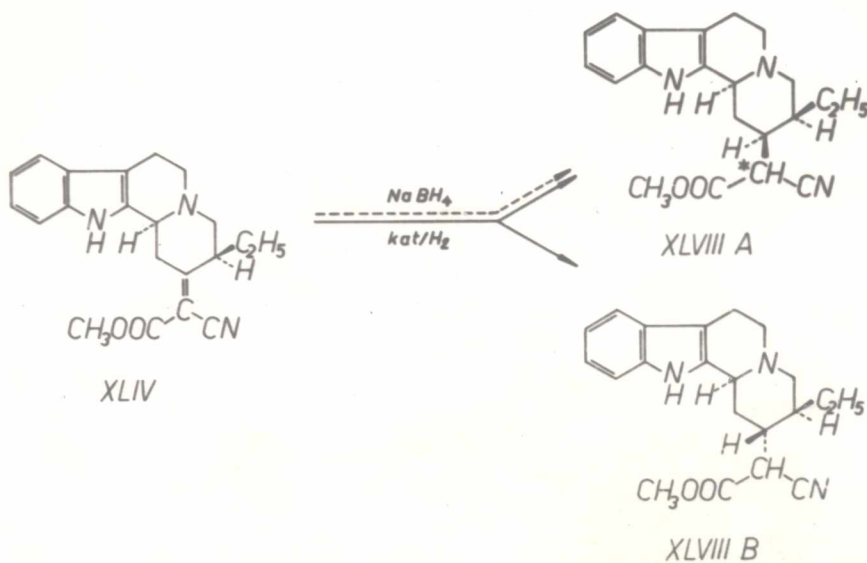
XII



XLIV

Feltételeztük, a későbbiek során pedig spektroszkópiai-, és kémiai módszerekkel egyértelműen igazoltuk (lásd 2.2.1 fejezetet), hogy az indol-sorban végrehajtott kondenzáció során is megtörténik az etilcsoport epimerizációja és a termodinamikailag stabilisabb /12bH α , 3H α / termék képződik.

A korinanteidin előállítás következő lépése a XLIV exociklusos kettős kötésének telítése. A telítetlen-nitrilésztert metilalkoholos oldatban nátrium-bór-hidriddel /123/ 85%-os nyeredékkal sikerült XLVIII A telített cián-ecetsavészterré alakítanunk. A kettős kötés szelektív redukciójának biztosítása céljából a redukálószer alacsony hőmérsékleten (0 C $^{\circ}$), kis részletekben óvatosan adagoltuk, s a redukció előrehaladását rétegekromatográfia segítségével ellenőriztük.^{X, XX}



^X A nátrium-bór-hidrid metilalkoholban bomlik, s így csak bizonyos része használódik fel a redukcióhoz.

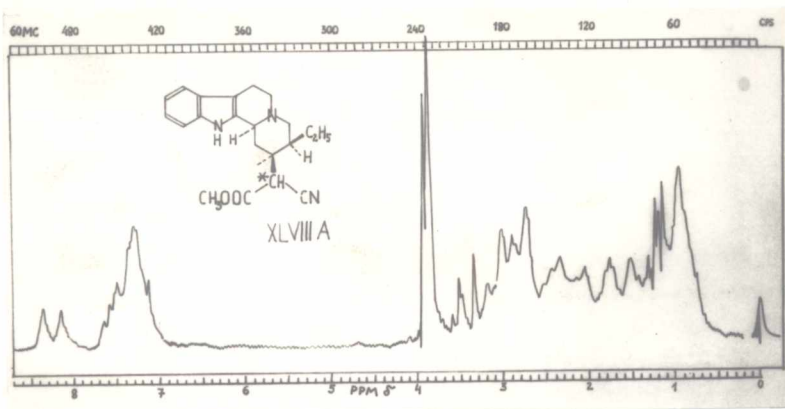
^{XX} Magas hőmérsékleten, feleslegben vett nátrium-bór-hidriddel az észter-csoport is redukálódik /123,124/ β -cián-etilalkohol-származék keletkezése közben.

Ha viszont XLIV α - β telítetlen kettős kötését nehéz-fém katalizátor jelenlétében metilalkoholos oldatban hidrogéneztek, úgy a β szénatomon a hidrogén felvétel nem ment sztereospecifikusan végbe. A nyers reakciókeverékből a XLVIII A nitrilészter mellett egy sztereoizomerjét /XLVIII B/ is sikerült rétegkromatográfia segítségével kimutatnunk, majd a nyers sósavas sók frakcionált kristályosításával tisztán elkülönítenünk.

A XLVIII A : XLVIII B arány függ az alkalmazott kísérleti körülményektől. Így pl. kalcium-karbonátra leválasztott palládium-, vagy ródium-platina katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezésnél a XLVIII B mennyisége mintegy 15-20%.^x

A nátrium-bór-hidriddel, illetve katalitikus hidrogénezéssel nyert XLVIII A-t - még az indol-származékok között is szokatlan érzékenysége miatt - a nyers reakciókeverékből sósavas só formájában izoláltuk és tisztítottuk. A sójából felszabadított amorf bázis CDCl_3 -ban felvett PMR spektrumában két, a metoxi-protonokra jellemző csucs jelenik meg δ 3,67 és 3,72 értéknél közel azonos, összesen három proton intenzitással.

^x A XLVIII A : XLVIII B arányt a termékek rétegkromatográfiás elválasztása után ultraibolya spektrofotometriás uton határoztuk meg.

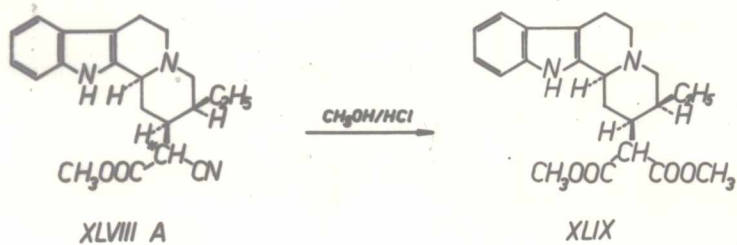


A XLVIII A telített cián-ecetsavészter PMR spektruma

Felmerült az a lehetőség is, hogy a két metoxi-proton jelet esetleg az etilcsoporttal szomszédos szénatomon lévő nagy térkitöltésű cián-metoxi-karbonil-metil-csoport gátolt rotációja következtében fellépő konformációs izomerek okozzák. Ezt a feltételezést azonban kizárta, hogy a két csucs aránya a hőmérséklettől függetlennek mutatkozott. Így a PMR spektrum alapján a XLVIII A cián-észter kb. 1:1 arányú epimerek keveréke; melyeket azonban rétegekromatográfia segítségével nem sikerült elválasztanunk.^x

A XLVIII A nitril-észteret metilalkoholos közegben száraz sósavgázzal 68% nyeredéssel kromatográfiásan egységes, jól kristályosodó XLIX diészterre sikerült átalakítani. Ez a tény egyértelműen bizonyítja, hogy a két epimer XLVIII A csak a cián-, és észtercsoport közötti új aszimmetriásszénatom konfigurációjában különbözhetett egymástól, amely a nitrilcsoport észterre történő átalakításával megszűnt aszimmetriás lenni.

^x Meg kívánjuk jegyezni, hogy Marshall és Carroll /123/ különböző α - β telítetlen cián-ecetsavészter-származékok redukciójakor az α -szénatom konfigurációja szempontjából ugyancsak olyan diasztereomer keverékhez jutott, melyeket még gázkromatográfia segítségével sem tudott elkülöníteni.



Korinanteidin-szintézisünk folytatása (lásd 2.4 fejezet 65. old.) előtt spektroszkópai- és kémiai módszerekkel is tisztázni kívántuk új vegyületeink térszerkezetét.

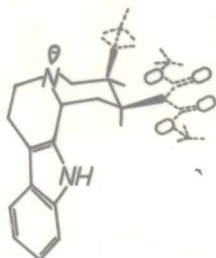
2.2 A 2 β -(cián-metoxikarbonil-metil)-3 β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo/2,3-a/-kinolizin /XLVIII A/ térszerkezetének megállapítása
A "korinanteidol" /LIc/, "izo-korinanteidol" /LIId/, "metil-korinanteidát" /VIIIfc/ és "metil-izo-korinanteidát" /VIIId/ új előállítás

A XLVIII A cián-ecetsavészter és XLIX diészter kálium-bromid pasztillában, illetve kloroformos oldatban felvett IR szinképében a 2700-2800/cm között megjele-
nő C-H vegyértékrezgések, az u.n. Bohlmann-sávok a C/D gyűrű transz anellációjára mutatnak. Az IR szinképpel összhangban mindkét vegyület PMR spektrumában δ 3,8 érték felett nem látható a 12b anellációs szénatomon lévő hidrogén egy proton intenzitású multiplettje (v.ö. 14. és 15. old.).

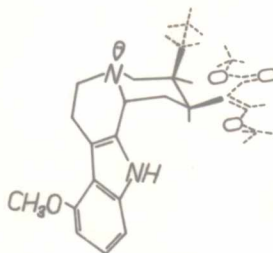
A spektroszkópiai adatok tehát mindkét vegyület esetén a C/D gyűrű transz anellációját bizonyítják, s így a korinanteidin sztereoizomereknek az 1.1 fejezetben ismertetett (10-13. old.) konformációs analízisét figyelembevéve a normál-, vagy az allo-konfigurációra utalnak, de ezek megkülönböztetésére nem adnak lehetőséget.^x

^x Beckett és munkatársai /10/ a korinanteidin /Ic[±]/ és dihidrokorinantein /Ia[±]/ 100 Mc-nál felvett PMR spektrumában az etilcsoport metil-triplett jelének analíziséből különbséget tudtak tenni ezen vegyületek allo-/Ic[±]/, és normál-/Ia[±]/ konfigurációja között. Ilyen készülék azonban nem állt rendelkezésünkre.

A XLVIII A és XLIX epiallo-térszerkezetének lehetőségét azon megfontolások alapján zárhatjuk ki, hogy a csoportok térkitöltését tekintve velük analóg felépítésű epiallo-sorba tartozó speciociliatin /Ih/ (v.ö. XLIXd és Ih térképleteit) infravörös szinképében hiányzanak a Bohlmann-sávok és a vegyület PMR spektrumában δ 3,8 érték felett megjelenik a C/D gyűrű cisz-anellációjára jellemző C/12b/-H multiplettje.



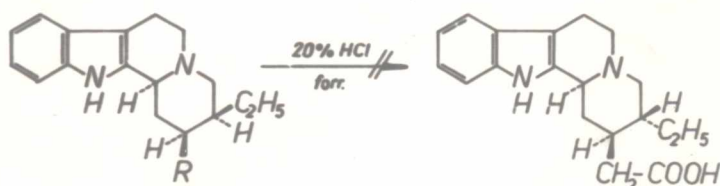
XLIX d /epiallo/



Ih /epiallo/

A kétféle konfiguráció közti döntést kémiai uton sikerült megvalósítani; a XLVIII A cián-ecetsavésztert vagy a XLIX diésztert híg sósavas hidrolizissal és dekarboxilezéssel L ecetsav-hidrokloriddá alakítottuk. A hosszú forralás után kapott nyers reakciókeveréket rétegekromatográfia segítségével megvizsgáltuk és megállapítottuk, hogy a nyers hidrolizis-termékben az összehasonlításhoz használt La normál-ecetsav^x-foltja hiányzik, vagyis XLVIII A /ill. XLIX/ sem lehetett normál-térszerkezetű.

^x A normál-konfigurációju La ecetsav előállítására és szerkezetbizonyítására lásd 2.3 fejezet 56. old.



XLVIII A $R = \text{CH}_3\text{OOC}-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{CN}$

XLIX $R = \text{CH}_3\text{OOC}-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{COOCH}_3$

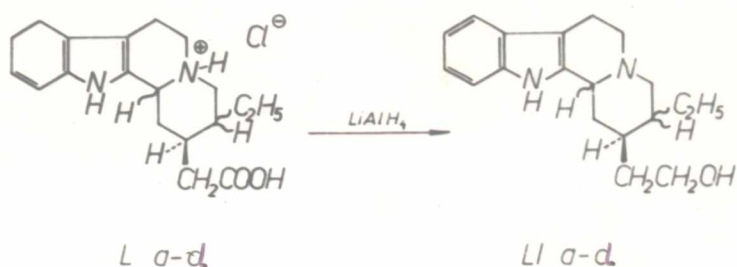
L a (normál)

A kérdéses vegyületek spektroszkópiai adatai, valamint a belőlük sósavas forralással nyert termékek rétegekromatográfiás vizsgálata a XLVIII A cián-ecetsavészternek ill. XLIX diészternek a korinanteidinnel megegyező allo-térszerkezetére mutatnak.

A térszerkezet végleges eldöntése céljából a XLVIII A hosszú ideig végzett sósavas forralásával nyert nyers ecetsav-hidrokloridot /L/ litium-aluminium-hidriddel Li alkoholá redukáltuk, remélve, hogy így az irodalomból már ismert /125,90/ allo-térszerkezetű etilalkoholhoz /Lic/ (op. 156-158°) jutunk. Meglepetésünkre azonban a redukció eredményeként az irodalomból ugyancsak ismert /125,90/ epiallo-etilalkohol /Lid/ (op. 193-194°) tudtuk viszonylag jó nyeredékkel (56%) kinyerni.

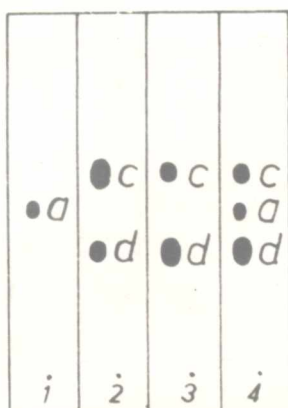
A nyers reakciókeverék rétegekromatogramja egy másik - a már ismert normál térszerkezetű Lia etilalkoholtól^x elválasztható - anyag jelenlétére is utalt.

^x A Lia etilalkohol, a dihidrokorinanteol előállítása és azonosítása lásd 57. old.



	12bH	2H	3H	
a	α	α	β	normál
c	α	α	α	allo
d	β	α	α	epiallo

Ha a XLVIII A cián-ecetsavészter sósavas forralását rétegekromatográfia segítségével követtük, úgy a különböző időpontokban kivett minták vizsgálata mutatta, hogy a kisebb R_f értékű anyag aránya a másikhöz képest fokozatosan nőtt - a kiindulási XLVIII A teljes eltűnése után is -, egy adott egyensúly eléréséig (lásd 14. ábra).

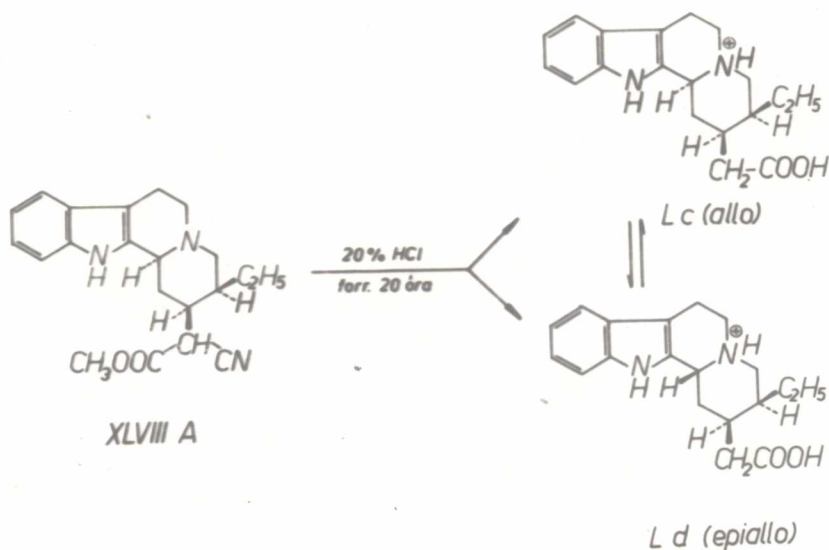


- 1.) La ecetsav
- 2.) XLVIII A hidrolizis-
-keveréke 4 órai sósavas forralás után
- 3.) XLVIII A hidrolizis-
-keverék 20 órai sósavas forralás után
- 4.) La és XLVIII A hidroliziskeverék 20 órai forralás után

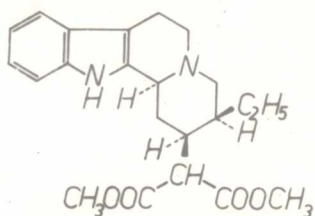
14. ábra

Vékonyrétegekromatogram: szilikagél G inaktív adszorben-
sen. Kifejlesztés acetón-vízzel (7:1)

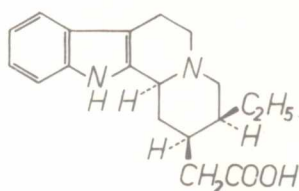
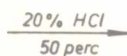
Ezen tapasztalatok alapján feltételeztük, hogy az allo-konfigurációju XLVIII A cián-ecetsavészternek sósavval történő hosszú (10-20 óra) forralása során a hidrolizissal és dekarboxileződéssel egyidejűleg egyensúlyi epimerizáció is történik a 12b szénatomon s így az allo-térszerkezetű ecetsav-hidroklorid /Lc/ mellett epiallo-izomer /Ld/ is képződik.



Az egyensúlyi epimerizációra vonatkozó fenti elképzelésünket az alábbi tapasztalat is alátámasztotta. A cián-ecetsavészternél /XLVIII A/ lényegesen könnyebben hidrolizálható (50 perc) diészter /XLIX/ sósavas forralása után gyakorlatilag csak egy (a nagyobb R_f értékű) termék keletkezett, mert a rövid reakcióidő alatt az epimerizáció még csak kismértékben játszódott le.



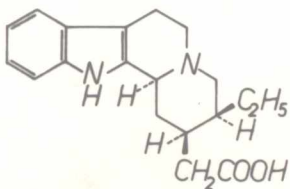
XLIX



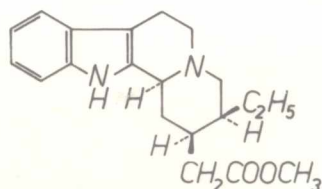
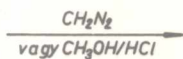
L c (allo)
(+ kevés L d (epiallo))

Ugyanezen di-észternek a nitril-észter hidrolízisével egyező idejű sósavas forralásakor a nitril-észternél is tapasztalt két anyag keletkezett (lásd 14. ábra 3. felcseppentési pont), mégpedig pontosan az ott fellépő mennyiségi arányban.

A XLIX malonészter-származék rövid ideig végzett sósavas forralásával nyert csaknem epimermentes allo-térszerkezetű ecetsav-hidrokloridnak /Lc/ diazo-metánnal végzett metilezésével sikerült a VIIIC ecetsav-metilésztert, a "metil-korinanteidát"-ot előállítanunk. A VIIIC észter-hidrokloridját Weisbach /28/, valamint Wenkert és munkatársai /90/ más uton már előállították (lásd 1.2 fejez. 20-23 old.), de a bázist nem -, illetve levegőn eltarthatatlan termék-ként írják le. A mi tapasztalataink szerint a "metil-korinanteidát" tiszta állapotban jól kristályosodó, éles olvadáspontu, jól eltartható anyag.



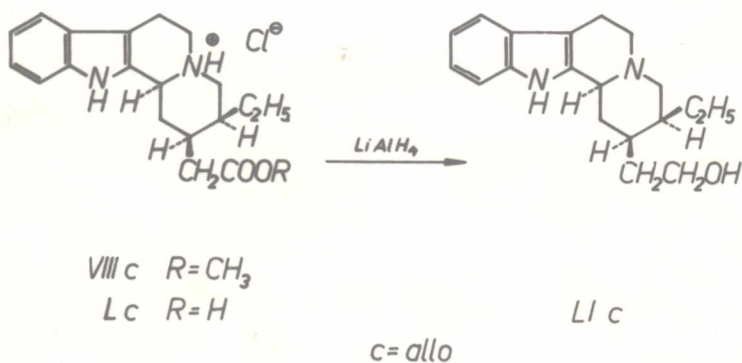
L c



VIII c

A "metil-korinanteidát" /VIIIc/ fenti előállítás-
sa (XLIV $\rightarrow$ XLVIII A $\rightarrow$ XLIX $\rightarrow$ Lc $\rightarrow$ VIIIc) tulajdonképen
a racém korinanteidin /Ic/ új szintézisét jelenti, hi-
szen ennek formilezése és metilezése már ismert /28/
(lásd 1.2.2 fejez. 25. és 27. old.).

Az általunk nyert "metil-korinanteidát" /VIIIc/
azonosítása céljából VIIIc észter- (ill. Lc) ecetsav)
hidrokloridját litium-aluminium-hidriddel redukáltuk.
A redukció eredményeként jó nyeredékkal és kromatográfiai
tisztaságban az irodalomból ismert és bizonyítottan
allo-térszerkezetű "korinanteidol"-t^x /LIc/ kaptuk.



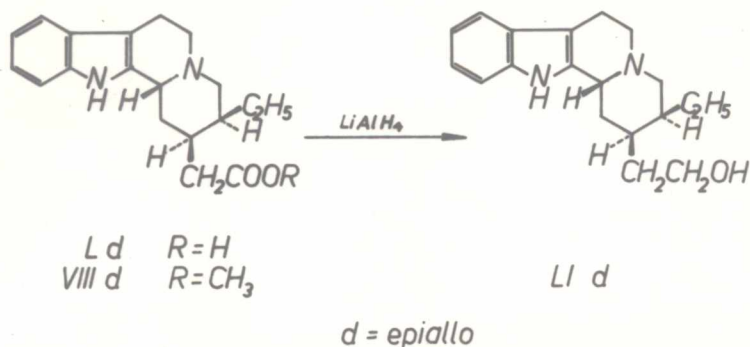
Az allo-térszerkezetű "korinanteidol" új szinté-
zise a VIIIc ecetsavészter és Lc ecetsav, valamint
ezzel összefüggésben a XLVIII A cián-ecetsavészter és
XLIX diészter allo-térszerkezetét egyértelműen bizonyít-
ja. Mindezen vegyületek allo-térszerkezete alátámasztotta

^x A korinanteidol optikailag aktív formáját /LIc^x/
Dastoor és munkatársai a természetes korinanteidin
/Ic^x/ lebontásával /13/ nyerték.

alátámasztotta azon feltételezésünket, hogy a Cope-Knoevenagel kondenzáció során /XII keton $\rightarrow$ XLIV telitetlen cián-észter/ az indol-sorban is végbemegy a 3 számú szénatomon az etilcsoport epimerizációja. Ezen adatok birtokában hozzákezdhattunk a korinanteidin új típusú szintézisének kidolgozásához is (lásd 2.4 fejelet 65. oldal).

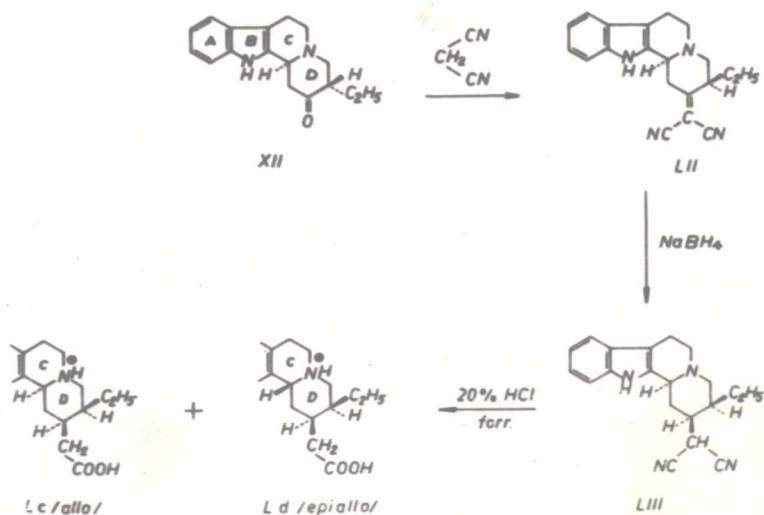
A XLVIII A nitril-észter ill. XLIX diészter hosszú ideig végzett sósavas forralása során a 12b anellációs szénatomon bekövetkező epimerizációt az epimer termék kinyerésével és azonosításával kívántuk bizonyítani. A XLVIII A nitril-észter (ill. XLIX diészter) 20 órás melegítése után kapott epimer keverékből /Lc + Ld/ frakcionált kristályosítással az epiallo-térszerkezetű ecetsav /Ld/ hidrokloridját kinyertük ill. a keverékben erősen feldúsítottuk. Az Ld ecetsav hidrokloridjából diazo-metánnal, majd frakcionált kristályosítással elsőként sikerült kristályos állapotban előállítanunk a "metil-izo-korinanteidát"-ot /VIIIId/. Wenkert és munkatársai VIIIId észter hidrokloridját más úton már előállították /90/ (lásd 22. oldal), de a bázist - nyilván a termékük szennyezett volta miatt - levegőn ugyancsak eltarthatatlan termékként jellemezték.

A VIIIId észter- ill. Ld ecetsav sósavas sóiból litium-alumínium-hidriddel az irodalomból ismert /125, 90/ és bizonyítottan az epiallo-sorba tartozó "izo-korinanteidol" /LIId/-hoz jutottunk, s ezzel VIIIId észter (ill. Ld ecetsav) térszerkezetét is igazoltuk.



Érdemes megjegyezni, hogy a VIIIId észternek és LI d alkoholnak kloroformos oldatban felvett infravörös színképében megjelennek a Bohlmann sávok, vagyis ezen epiallo-térszerkezetű vegyületek főleg a transz-konformer-ben léteznek ("Et" konformer).

Fenti munkamenetünket felhasználva megvizsgáltuk XII keton malondinitrillel végrehajtott kondenzációjának lefolyását is. A XII ketonból malondinitrillel kapott kondenzációs terméket /LII/ nátrium-bór-hidriddel telített dinitrillé redukáltuk /LIII/. Ez utóbbinak 20%-os sósavval végzett forralása során nyert nyers reakciókeverék rétegekromatográfiás vizsgálata szerint itt sem keletkezett a normál-térszerkezetű ecetsav /La/, hanem allo-, ill. epiallo ecetsavak /Lc és Ld/ keveréke.



Tehát ammóniumacetát-ecetsav jelenlétében malondinitrillel végrehajtott kondenzáció során is epimerizálódik a 12b anellációs szénatom, amint ezt Szántay és munkatársai Battersby és Openshawnak /126/ a benzol-sorban végrehajtott analóg reakciója esetén feltételezték /7/.

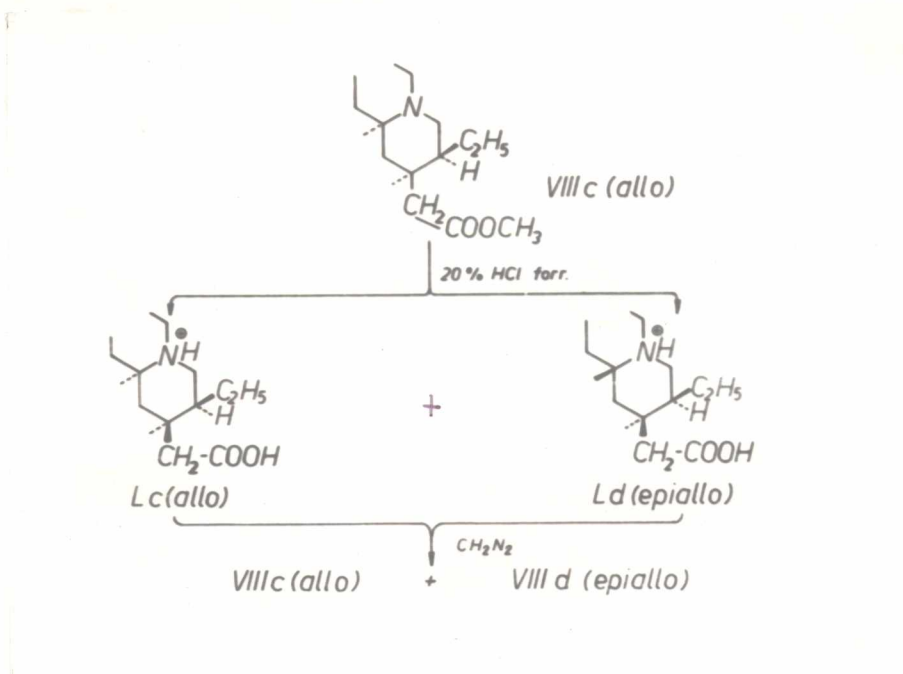
Az allo-, és epiallo-térszerkezetű ecetsav /Ic és Id/-hidrokloridok között fennálló epimerizációs egyensúly egyensúlyi állandójának meghatározása céljából a most már tisztán előállított epimer-pár két tagját az allo/VIIIc/-, és epiallo-észtereket /VIIIId/ külön-külön sósavas melegítésnek vetettük alá. Megállapítottuk, hogy a reakció egyensúlyi állandója:

$$K = \frac{\text{Id hidroklorid /epiallo/}}{\text{Ic hidroklorid /allo/}} = 2,4$$

A fenti egyensúlyi állandót a VIIIc /vagy VIIIId/ ecetsavészternek 100 órás sósavas forralása után határoztuk meg. Az így nyert ecetsav-hidroklorid keveréket /Ic + Id/ nehéz kromatográfiai elválaszthatóságuk miatt diazo-metánnal metileztük, majd az észtereket^x /VIIIc és VIIIId/ rétegekromatográfia segítségével szétválasztottuk és az egyes komponenseket elűdtük. Az

^x A diazo-metánnal végrehajtott metilezés rétegekromatográfias ellenőrzés alapján mellékreakciók nélkül, gyakorlatilag kvantitativé végbenegy. A diazo-metán egyúttal a bázisnak sósavas sójából való felszabadítására is alkalmas.

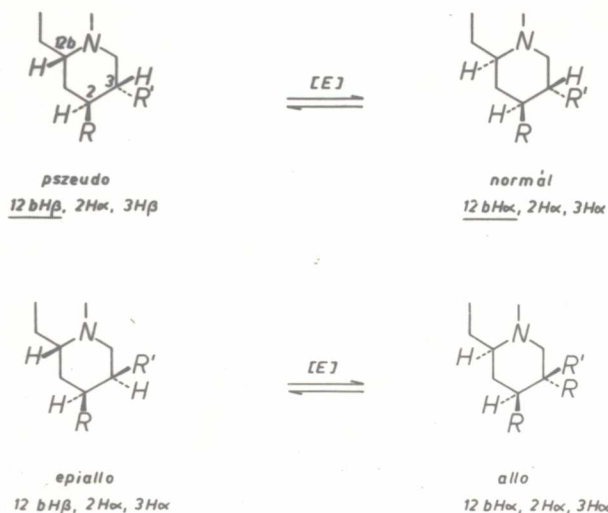
eluátumok relatív anyagtartalmát ultraibolya spektroszkópia segítségével állapítottuk meg.^x



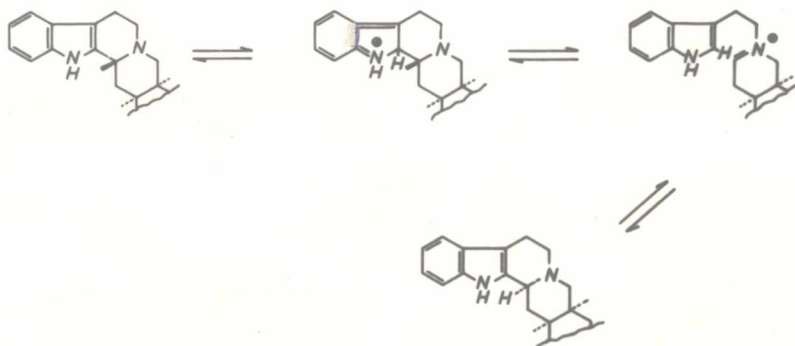
Ugyanezen, az egyensúlyi állandó által megszabott **Ld + Lc** ecetsav-hidroklorid keverékhez jutottunk, ha a XLVIII A cián-ecetsavésztert, vagy XLIX diésztert forraltuk 100 órán át 20%-os sósavval.

Az indolo/2,3-a/kinolizidin-származékok anellációs szénatomjának (12b) általunk megfigyelt, sav hatására bekövetkező egyensúlyi epimerizációját már mások is megfigyelték; számos korinanteán-johimbán-vázás vegyület pseudo $\rightleftharpoons$ normál, valamint allo $\rightleftharpoons$ epiallo térszerkezetű képviselői között egyensúlyi epimerizáció (rövidítése [E]) fellépését tapasztalták.

^x A mennyiségi értékelést 282 nm hullámhosszon végeztük.

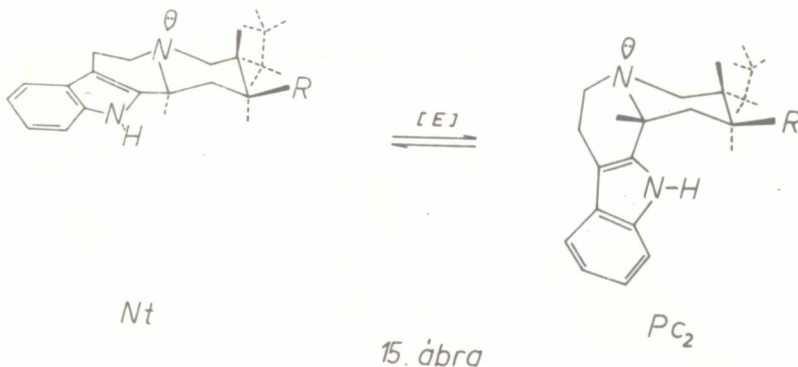


A jelzett indolo/2,3-a/kinolizidin-származékokban sav hatására a C/D gyűrűk anellációs szénatomjának epimerizációja valószínűleg az indol-enaminok képződésével és ugyancsak gyors gyűrűzáródásával áll összefüggésben. Gaskell és Joule a rezerpin és dezerpidin sav katalizált epimerizációjának mechanizmusát is vizsgálták /127/. Kémiai vizsgálataikkal a következő mechanizmust valószínűsítették, illetve a másik két feltételezett mechanizmus lehetőségét kizárták:



Az epimerizációs egyensúly helyét minden esetben az egyensúlyban lévő epimer-pár legkisebb energiata-
rtalmu konformerjeinek energiaviszonyai szabják meg
(a konformereket lásd 1.1 fejezet 10-13. old.).

Adott normál-térszerkezetű vegyület legvalószínűbb
Nt konformerjét a pszeudo-konfigurációjú vegyület leg-
kisebb energiata-rtalmu Pc_2 konformerjével összehasonlít-
va láthatjuk (15. ábra), hogy mindkét esetben a 2 és 3
számu szénatomokon a nagy térkitöltésű helyettesítők
e,e állásuak. Ugyanakkor az indol-gyűrű az előbbiben
ekvatoriális-, míg utóbbiban axiális-állásu.



Ebből nyilvánvaló, hogy a pszeudo $\rightleftharpoons$ normál epimeri-
záció során az egyensúlyi elegyben mindig a termodina-
mikailag stabilisabb normál térszerkezetű termék domi-
nál /13,58/.

Az allo $\rightleftharpoons$ epiallo-térszerkezetű vegyület esetén
az epimerizációs egyensúly helye nem egyértelmű; egyes
esetekben az egyensúly helye az allo-/127,128/^x, máskor
az epiallo-konfigurációjú termék irányába van eltolva
/56,13/^{xx}.

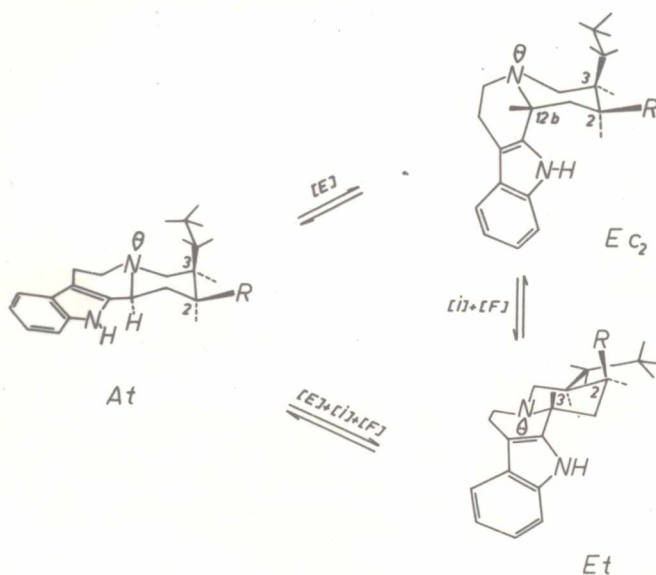
^x pl. Az izorezerpin (allo) $\rightleftharpoons$ rezerpin (epiallo) /127/,
valamint α -johimbin $\rightleftharpoons$ 3-epi- α -johimbin savas egyensúlyi
epimerizációja esetében /128/.

^{xx} pl. Az allojohimban $\rightleftharpoons$ epiallojohimban /56/, (-)-
-korinanteidol $\rightleftharpoons$ (-)-12b-epi-korinanteidol /13/ vegyü-
leteknél.

Az epimerizációs egyensúly megjósolását megnehezíti az a körülmény, hogy főleg az epiallo-térszerkezetű korinanteán-(és johimbán-) vázas vegyületeknél még a konformációs egyensúly helyzete sem ismert és vegyületenként nagy eltérést mutathat. A D (és E) gyűrűszubsztituenseitől függően egyes esetekben főleg az Ec_2 -/77/, máskor inkább az "Et" konformerben /13,56/ tartózkodik a molekula.

Az allo-térszerkezetű vegyület At - és az epiallo Ec_2 konformerjében a D (és E) gyűrűn lévő helyettesítők helyzete azonos, ugyanakkor At-ben az indol-rész ekvatoriális-, Ec_2 -ben pedig axiális a D gyűrű síkjára. Így $At \rightleftharpoons Ec_2$ egyensúlyi epimerizáció (jele [E]) során az előbbi látszik termodinamikailag stabilisabbnak (lásd 16. ábra).

Az "Et"-konformerben a D (és E) gyűrűn lévő helyettesítők helyzete megfordul: ami Ec_2 -ben axiális-állású volt, az ekvatoriális lesz és fordítva, de ugyanakkor az indol-rész is ekvatoriális helyzetbe kerül. Így ha az $Ec_2 \rightleftharpoons Et$ konformációs egyensúlyban az Et konformer dominál, úgy az $Et \rightleftharpoons At$ összevetése megmagyarázhatja az epimerizációs egyensúly helyének az epiallo irányába való eltolódását (lásd 16. ábra).

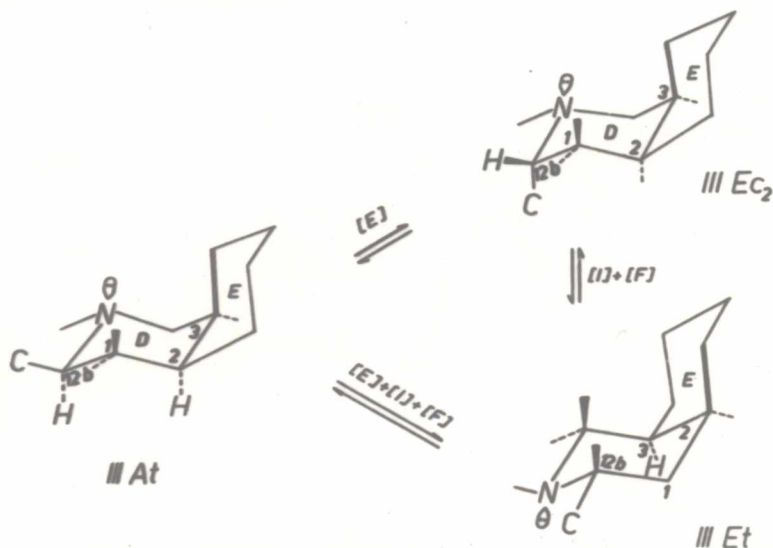


16. ábra

7/13

További nehézséget jelent az epimerizációs egyensúly megjósolásánál, hogy az epimerizációs vizsgálatokat általában savas közegben végzik^x, amikor a kinolizidin nitrogénje teljes mértékben protonálva van, másrésről viszont a konformációs vizsgálatok (spektroszkópiái-, valamint kémiai- stb.) a szabad bázissal történnek.

Igy pl. érdemes megjegyezni, hogy csak a puszta alapvázat tartalmazó epiallojohimbán $\rightleftharpoons$ allojohimbán /III E $\rightleftharpoons$ III A/^{xx} epimerizációs egyensulya az epiallo-izomer javára van eltolva ($K = 3,6$) /56/, bár ezen vegyületek At és Et formái mindössze csak abban különböznek, hogy míg Et-ben a C/2/-CH₂ kötés két C-H kötéssel-, addig At-ben a C/3/-CH₂ kötés egy protonált N-H kötéssel és egy C-H kötéssel van 1,3-diaxiális kölcsönhatásban (lásd 17. ábra).



17. ábra

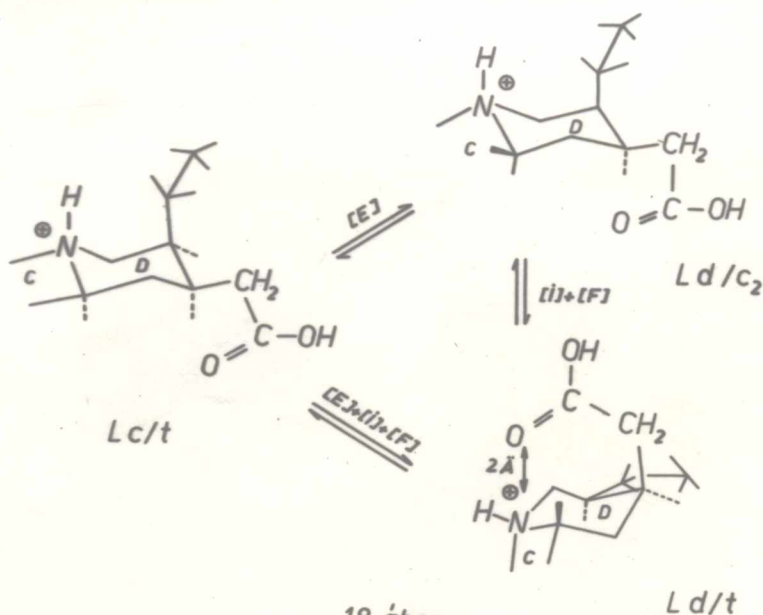
^x Lugos körülmények között az indolo/2,3-a/kinolizidinek tönkremennek.

^{xx} A johimbán váz lásd 1.1 fejezet 4. old.

A jelenség értelmezésénél Wenkert /56/ abból indult ki, hogy a nitrogén atom magános elektronpárjának térkitöltése nagyobb, mint a C-H kötésé, s ez magyarázza az egyensúlyi epimerizációnak az epiallo-johimbán irányába való eltolódását.

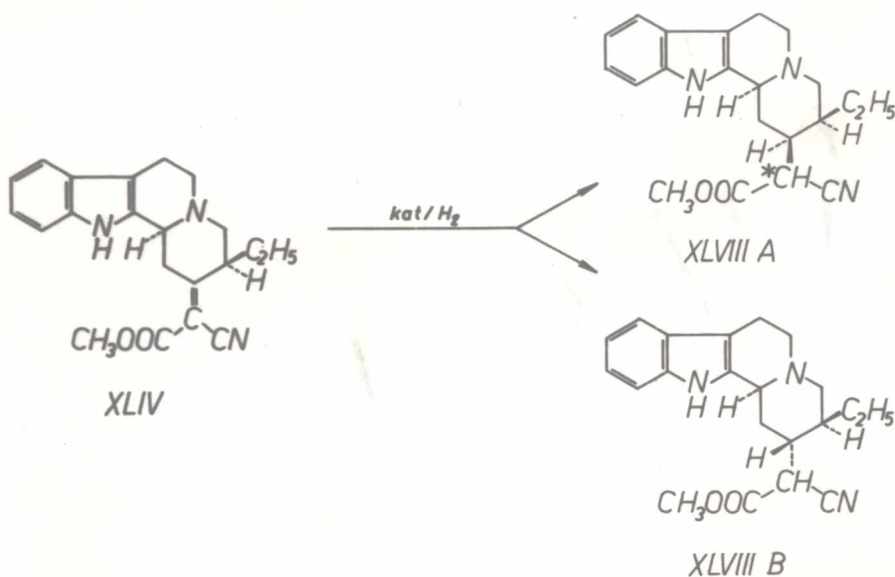
Helyesebb azonban tekintetbe venni, hogy az epimerizáció során használt közeg hidronium-ion koncentrációja biztosítja a nitrogén teljes protonálódását. A poláros közeg az $>\text{N}^{\oplus}\text{H}$ kötést erősen hidratálja s így annak tényleges térkitöltése valóban nagyobb, mint egy kevésbé poláros $>\text{C-H}$ kötésé. Alátámasztja érvelésünket az a tény, hogy pl. az $-\text{NH}_2$ -csoportnak ekvatoriális- és axiális állása közötti, aprótikus oldószerben tapasztalt energiakülönbsége ($-\Delta G=1,2$ kcal/mol) lényegesen megnő protikus oldószerben ($-\Delta G=1,8$ kcal/mol) /135/.

Az általunk vizsgált esetben az epiallo /Ld/ $\rightleftharpoons$ allo /Lc/ konfigurációju ecetsavak savas közegben tapasztalt epimerizációs egyensúlyának az epiallo módosulat javára való eltolódását, vagyis Ld ecetsavnak viszonylagos stabilitását protonált állapotban úgy értelmezhetjük, hogy annak transz-konformerjében /Ld/t/ a pozitív töltésű nitrogén atom és a karboxil-csoport karbonilja olyan közel kerül egymáshoz (mintegy 2Å), hogy közöttük dipólus-dipólus kölcsönhatáson alapuló vonzóerő is felléphet. Mint a 18. ábrán látható, hasonló kölcsönhatás nem lehetséges az allo-konfigurációju ecetsav-hidroklorid transz-konformerje /Lc/t/ esetén, s ugyancsak az epiallo-térszerkezetű vegyület /Ld/c₂-vel jelölt cisz-elrendeződése során sem.

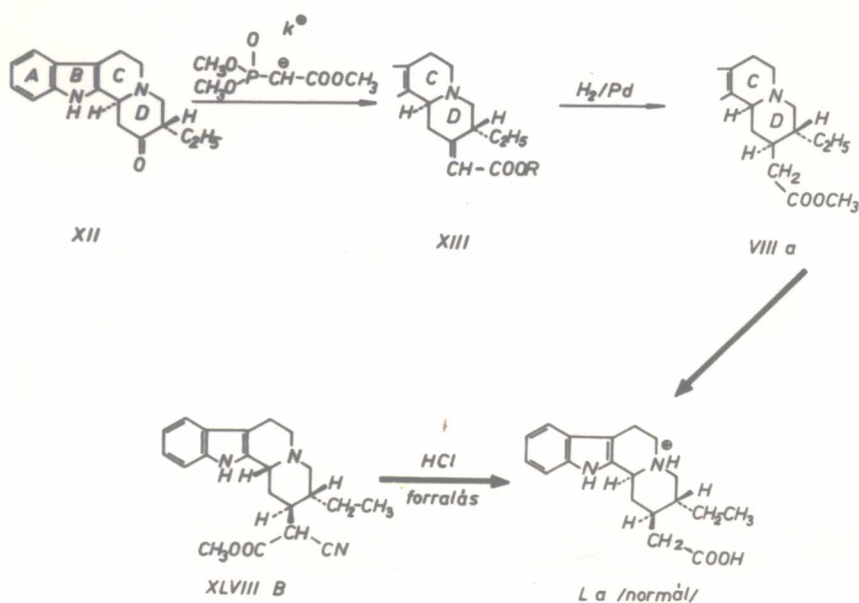


2.3 A 2 β -(cián-metoxikarbonil-metil)-3 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizin
/XLVIII B/ térszerkezetének megállapítása
A ($\pm$)-dihidrokorinanteol /LIa/ szintézise

A XLIV telítetlen nitrilészternek számos nehézfém katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezésekor a (2.2 alatt bizonyítottan) allo-térszerkezetű XLVIII A cián-acetsavészter mellől egy másik sztereoizomer cián-észtert /XLVIII B/ is sikerült tiszta állapotban ki-nyernünk (lásd 2.1 fejezet 37. old.).

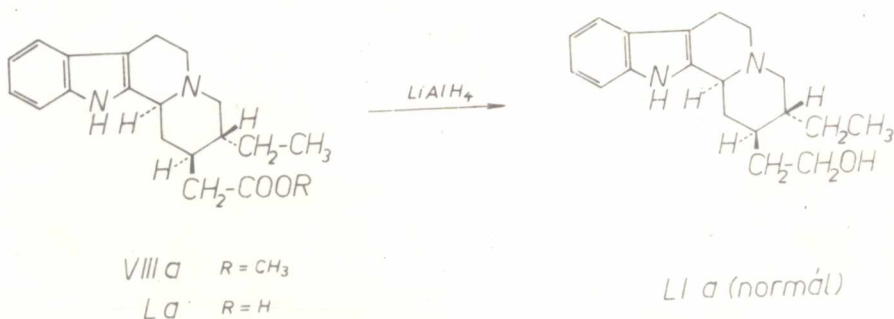


Ez utóbbi telített nitril-észterből /XLVIII B/ 20%-os sósavval történő forraláskor ugyanazon ecetsav /La/ sósavas sóhoz jutottunk, mint a XII ketonból Szántay és Tóke /6/ alább vázolt eljárása (XII $\rightarrow$ XIII $\rightarrow$ VIIla) szerint nyert VIIla ecetsav-észternek hig sósavas hidrolizisekor (lásd 19. ábra).



19. ábra

A VIIIa ecetsavészter, sőt maga a belőle hidrolizissal nyert Ia ecetsav-hidroklorid litium-alumínium-hidriddel történő redukciója a normál-térszerkezetű ($\pm$)-dihidrokorinanteolhoz /IIa/ vezetett.

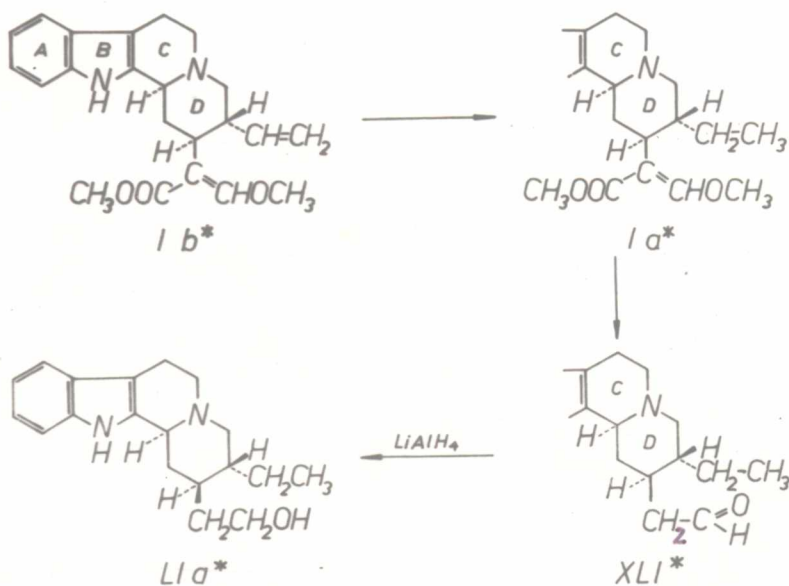


Ez utóbbinak optikailag aktív formáját az *Aspidosperma auriculatum* és *Aspidosperma marcgravianum* növényekből izolálták /129/. Az általunk nyert szintetikus

racém dihidrokorinanteolt /LIa/ részben a természetes alkaloiddal^x /LIa^{*}/, részben pedig a természetes korinanteinből^x /Ib^{*}/ Janot és Goutarell eljárása /130/ szerint előállított dihidrokorinanteal /XLI^{*}/ litium-aluminium-hidriddel /131/ végrehajtott redukciójával nyert (-)-dihidrokorinanteollal hasonlítottuk össze.^{xx} A természetes eredetű anyag(ok) és az általunk szintetizált racém dihidrokorinanteol^{xxx} infravörös szinképe és rétegekromatográfiás viselkedése azonos volt.

^x A természetes (-)-dihidrokorinanteolt /LIa^{*}/ Prof. Djerassi, a természetes (-)-korinanteint /Ib^{*}/ Prof. Goutarell bocsátotta rendelkezésünkre.

^{xx} A korinantein /Ib^{*}/ → dihidrokorinanteol átalakítás menete a következő:



^{xxx} A disszertáció összeállításának ideje alatt Ziegler és Sweeny /132/ a (+)-dihidrokorinanteol szintéziséről számolnak be.

A normál-konfigurációjú $(\pm)$ -dihidrokorinanteol szintézise egyuttal a VIIIa ecetsavészter és Ia ecetsav normál-térszerkezetének ($12bH\alpha$, $2H\alpha$, $3H\beta$) egyértelmű bizonyítéka. A normál-konfigurációjú ecetsavészter /VIIIa/ szintézise /6/ tulajdonképpen a $(\pm)$ -dihidrokorinantein szintézisét is jelenti, mert az észter formilezése és az alkaloidot szolgáltató metilezési lépése az irodalomból már ismert /28/.

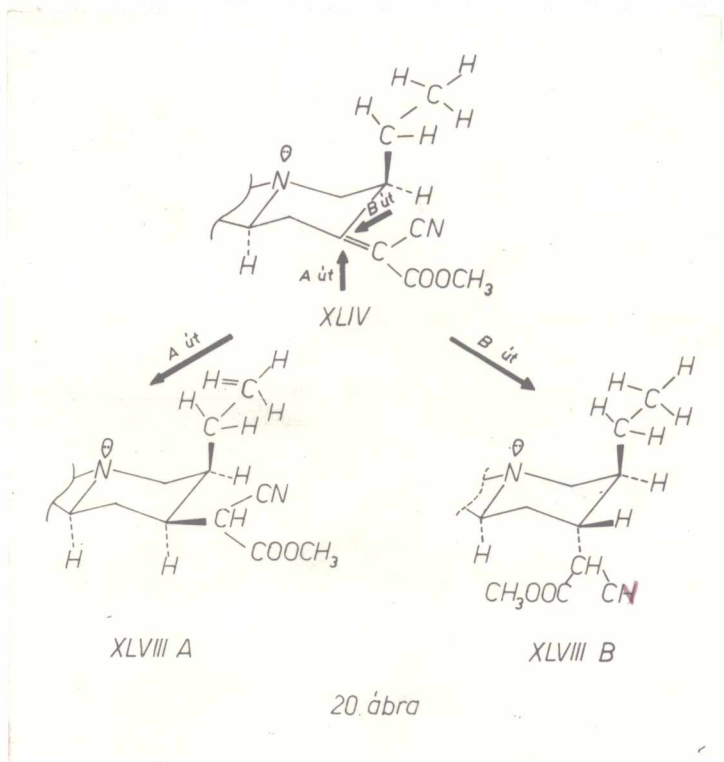
Abból a tényből, hogy XLVIII B cián-ecetsavészter sósavas forralásakor normál-konfigurációjú ecetsavhoz /Ia/ jutottunk (lásd 19. ábra 57. old.), a XLVIII B térszerkezetére vonatkozóan két feltételezés látszott kézenfekvőnek:

1./ A XLIV telitetlen nitril-észternek ($12bH\alpha$, $3H\alpha$) katalizátor jelenlétében végzett hidrogénezésénél a 2 számú szénatomon a hidrogén az A, ill. a B uton épülhet be:

	12bH	2H	3H	ill.	12bH	2H	3H
XLIV-ből	α	-	α		β	-	β
<u>A</u> ut /allo/	α	α	α		β	β	β
<u>B</u> ut /pszeudo/	α	<u>β</u>	α		β	<u>α</u>	β

A 20. ábrán térbeli ábrázolásban is láthatjuk, hogy ha a hidrogén a piperidin-gyűrű síkjának az axiális állásu etilcsoporttal ellentétes oldaláról támad /A ut/, úgy allo-, ha azonban a gátoltabb oldaláról közelíti meg a molekulát a hidrogén /B ut/, úgy pszeudo-konfigurációjú

cián-ecetsavészter-származék kialakulására van lehetőség^x.



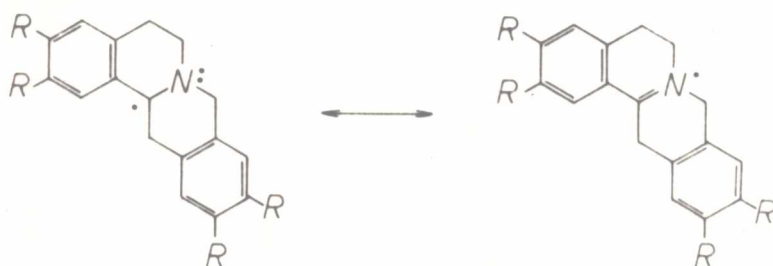
20. ábra

Az 1./ feltételezés szerint a XLVIII B cián-ecetsavészter (mely a B uton alakul ki) pseudo-térszerkezetű, de a sósavas forralásnál - a hidrolizissel és dekarboxileződéssel egyidejűleg - a 12b anellációs szénatom epimerizációt szenved és ezért kapjuk belőle a termodinamikailag stabilisabb normál-konfigurációju ecetsav /La/-hidrokloridot (v.ö. pseudo $\rightleftharpoons$ normál egyensúlyi epimerizáció 52. old.).

^x A pseudo-térszerkezetű terméknek a 20. ábrán felírt konformerjében a 2 és 3 számú szénatomokon lévő szubsztituensek a, a állásuak, ezért az elsődleges konformer nyilván a termodinamikailag stabilisabb e, e állásu konformerré fordul át (Pt $\rightleftharpoons$ Pc₂).

2./ A normál-térszerkezetű ecetsav /La/ keletkezése magyarázható oly módon is, hogy már a XLIV telítetlen nitril-észter katalitikus hidrogénezésével egyidejűleg végbemegy a 12b szénatom epimerizációja, s így maga a XLVIII B is normál-térszerkezetű.

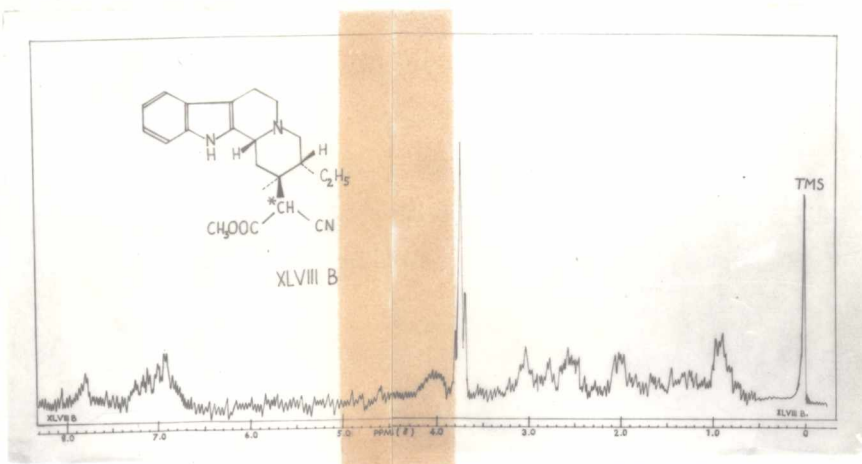
Ilyen, a katalitikus hidrogénezés körülményei között végbemenő epimerizációs jelenséget tapasztaltak Lucas és munkatársai /133/, valamint legújabban Ziegler és Sweeny /132/. Hasonlóan Kametani és mások /134/ optikailag aktív protoberberin alkaloidok racemizációját mutatták ki a katalitikus hidrogénezés körülményei között. Feltételezték, hogy a protoberberin adszorbeálódik a katalizátor felületén, s az anellációs szénatom C-H kötése homolitikusan bomlik. A racemizáció bekövetkeztét a 21. ábrán látható szkémával magyarázták.



21. ábra

A XLVIII B cián-ecetsavészter spektroszkópiai adatai a termék pseudo-térszerkezetét (tehát az 1./ feltételezést) támasztották alá. A bázis kálium-bromid pasztillában felvett IR szinképében ugyan gyenge intenzitású Bohlmann-sávok észlelhetők, ezek azonban kloroformos oldatban

gyakorlatilag eltűnnek.^x A XLVIII B PMR-spektrumában δ 4,02-nél határozott jelet kapunk, ami ugyancsak a C/D gyűrű cisz anellációjára, vagyis a pszeudo konfigurációra enged következtetni.



A XLVIII B cián-ecetsavészter PMR spektruma

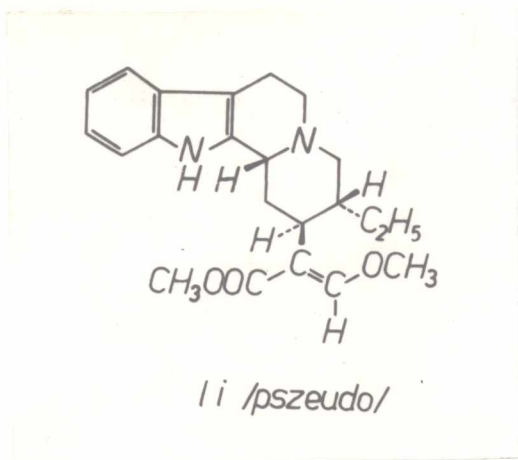
A XLVIII B cián-ecetsavészter PMR spektrumában δ 4,02 és 3,4 között az integrálgörbe alapján 6 proton jelenik meg.^{xx} Feltételezhető, hogy a metoxikarbonil-

^x Meg kell jegyezni, hogy az u.n. "Bohlmann-sávok" értékelése kizárólag oldatban történhet egyértelműen, amikor megvan a lehetőség a konformációs egyensúly beállítására. Így pl. a pszeudo-térszerkezetű 12b-epi-9-metoxi-dihidrokorinanteol kálium-bromidban felvett IR szinképében megtalálhatók a transz-kapcsolatra jellemző C-H vegyértékrezgések, de kloroformos oldatban már gyakorlatilag nem jelentkeznek /13/.

^{xx} Az allo-térszerkezetű XLVIII A cián-ecetsavészter PMR spektrumában δ 4-3,4 értékek között 4 proton jelenik meg: az észter metoxi-protonjai mellett a cián-metoxikarbonil-metil-csoport μ hidrogénje. Magának a cián-ecetsav-metilészternek μ hidrogénje δ 3,48 értékénél rezonál /150/.

-csoport metoxi-protonjain-, a cián-metoxikarbonil-metilcsoport $/NC-CH-COOCH_3/$ μ helyzetű hidrogénjén és a már fentebb említett 12b szénatom cisz-helyzetű anellációs protonján kívül, az 1 számú szénatomhoz fűződő β -térállású hidrogén jele is itt jelentkezik. Ez utóbbi hidrogénnek ebben a tartományban való megjelenése szokatlan és a piperidin gyűrű síkjára merőlegesen elhelyezkedő (v.ö. pszeudo-térszerkezetű vegyületek Pc_2 konformerje 12. old.) nagy térkitöltésű cián-metoxikarbonil-metil-csoport észter funkciójának "deshielding" hatására vezethető vissza.

A továbbiakban kísérleteket kívánunk végezni a pszeudo-/XLVIII B/, és allo-térszerkezetű cián-ecetsavészter /XLVIII A/ arány javítására a redukció módjának, a katalitikus hidrogénezés kísérleti körülménye-

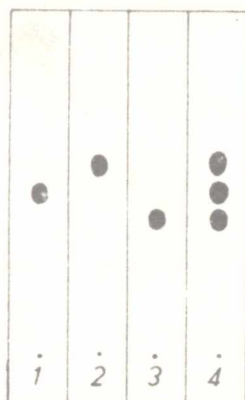


inek (katalizátor, nyomás, közeg, sav-bázis hozzátét) stb. változtatásával. A pszeudo-konfigurációju nitril-észterből /XLVIII B/ a hirsutin nevű /II/ pszeudo-konfigurációju "korinanteidin" típusu alkaloidhoz lehetett eljutni.

- - -

Érdemes megemlítenünk azt a megfigyelésünket, hogy minden általunk előállított különböző konfigurációju korinanteán-vázás vegyület a térszerkezet függvényében rétegekromatogramon egymáshoz viszonyítva azonosan viselkedik (szilikagél adszorbensen különböző oldószerekkel futtatva): az I ecetsavak, VIII ecetsavészterek és LI etilalkoholok (a,c és d) R_f értékeinek sorrendje mindhárom sorozaton belül:

allo(c) > normál(a) > epiallo(d)
-nek adódott. Lásd példaképen a 22. ábrát:



- 1./ VIIIa normál-térszerkezetű észter
- 2./ VIIIc allo-térszerkezetű észter
- 3./ VIIId epiallo-térszerkezetű észter
- 4./ VIIIa, VIIIc és VIIId keveréke.

22. ábra

VIII a-d ecetsavészterek vékonyrétegkromatogramja: szilikagél G inaktív adszorbensen, ciklohexán-etilacetáttal (2:1,2) futtatva

Hasonló jelenséget figyeltek meg Phillipson és Shellard /52/ maguknál a "korinanteidin" alkaloidoknál (R_f :allo > normál > epiallo > pseudo). Ők a jelenséget a szilikagél adszorbens hidroxil-hidrogénje és a kinolizidin nitrogén között könnyebben vagy nehezebben kialakuló hidrogén-hid kötéssel magyarázták /Si-OH...N-/, összhangban e vegyületek konformációs analízisével.

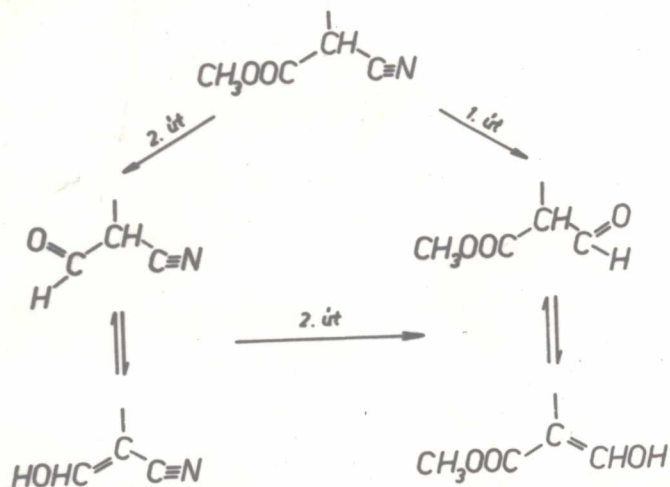
Tapasztalataink szerint fenti szerzők megfigyelése kiterjeszthető általában a korinanteán-vázis vegyületekre, s akkor is érvényes, amikor - ellentétben magukkal a "korinanteidin" típusu alkaloidokkal - a vegyület epiallo-térszerkezetű tagja a transz-konformerben (Et) létezik (v.ö. az epiallo-térszerkezetű VIIIId ecetsavészter és LIId etilalkohol kloroformban felvett IR színképével 48. old.).

A korinanteán-vázis vegyületek vékonyrétegen való viselkedése tájékozódásul szolgálhat e vegyületek térszerkezetének megállapításánál is.

2.4 A transz- β -metoxi-akrilsavészter csoport új uton történő kialakítása; a (-)-korinanteidin szintézise

2.4.1 Az α -formil-ecetsavészter-csoport kiépítése

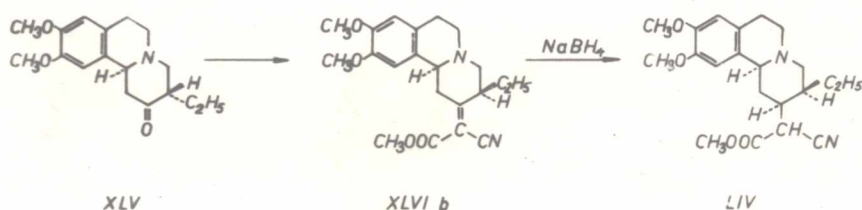
A korinanteidinhez /Ic/ vezető α -formil-ecetsavészter-, illetve β -hidroxi-akrilsavészter-csoportot az allo-konfigurációjú XLVIII A cián-ecetsavészterből kívántuk kialakítani, a két savfunkció egyikének aldehiddé való redukciójával. A nitril-csoport átalakításával közvetlenül α -formil-ecetsavészterhez (1 ut), a metoxikarbonil-csoport parciális redukciójával pedig α -formil-acetonitril-származékhoz jutnánk (2 ut). Ez utóbbi - alkalmasan választott körülmények között - ugyancsak α -formil-észterré volna alakítható^x (lásd 23. ábra).



23. ábra

^x Az a tény, hogy a XLVIII A cián-ecetsavészter tulajdonképpen epimerek keveréke, melyek a cián-, és metoxikarbonil-csoport közti szénatom konfigurációjában különböznek egymástól, munkamenetünket nem zavarja, minthogy a képződő α -formil-ecetsavészter enolizációja következtében ez az aszimmetria-centrum megszűnik.

A szelektív parciális redukció tüzetesebb tanulmányozását nem a XLVIII A indol-származékkal végeztük, hanem a kevésbé érzékeny és viszonylag könnyebben hozzáférhető dimetoxi-benzo-analogonnal /LIV/. Ez utóbbit az emetin szintézis kiindulási anyagaként használt XLV ketonból /136,2/ kiindulva állítottuk elő. A ketonból Brossi eljárása szerint /120/ nyert XLVIb telítetlen nitril-észter exociklusos kettős kötését az indol-sorban eredményesen alkalmazott nátrium-bór-hidriddel itt is sikerült szelektíven és sztereospecifikusan jó nyereddel redukálnunk és így a kívánt telített cián-acet-észterhez /LIV/ jutnunk.



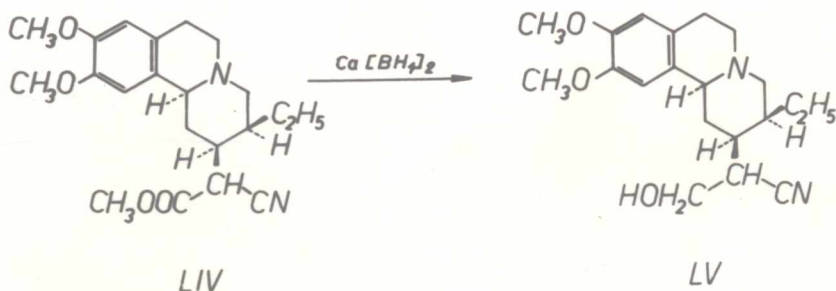
A XLVIII A-, ill. LIV cián-acetészter, de még inkább a belőlük előállítandó α -formil-ecetsavészter-származék rendkívüli érzékenysége miatt az egyes klasszikusnak számító módszerek (pl. Stephen redukció-/93b/, a nitril katalitikus hidrogénezése oxo-reagens jelenlétében /137,138/stb.) nem jöhettek számításba, mert ezeknél a reakciókeverék feldolgozása leküzdhetetlen akadályt jelentett.

Figyelmünk a komplex-fémhidridekre terelődött, melyekkel számos esetben szelektív redukció érhető

el /139,140,142/, a redukció alacsony hőmérsékleten is elvégezhető s a komplex megbontása is kiméletes körülmények között történhet.

Ismeretes, hogy a nitrilcsoport aktívabb bizonyos elektrofil redukálószerrel szemben, mint az észtercsoport /141/, s megfordítva áll ez az aktivitási sorrend nukleofil komplex-fémhidridekkel szemben. Így pl. az elektrofil diborán a nitrilt szelektíven képes redukálni alkoxi-karbonil-csoport jelenlétében /139, 140,142/, míg a nukleofil lítium-, vagy kalcium-bór-hidriddel az észter szelektív redukciója érhető el. Az ilyen fajta redukció során azonban csak az első oxidációs fokú amin ill. alkohol különíthető el a reakcióelegyből, azaz parciális redukciót nem sikerült eddig megvalósítani.

Valóban saját tapasztalataink szerint is pl. LIV α -cián-ecetsavésztert még igen alacsony hőmérsékleten és ekvivalens kalcium-bór-hidriddel sem tudtuk α -formil-acetonitril-származékká alakítani, hanem (változatlan kiindulási anyag mellett) az LV α -hidroximetil-acetonitril keletkezett.



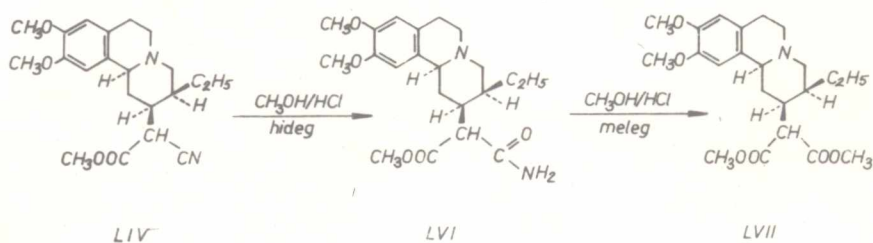
Az LV vegyület - a kiindulási cián-ecetszter- származékhoz hasonlóan (lásd 38. old.) - epimerek keveréke.

Redukciós kísérleteket végeztünk di-izo-butil-aluminium-hidriddel is. Ezzel a redukálószerrel karbon-savészterekből /143,144/ és nitrilekből /145/ speciális körülmények között a megfelelő aldehidek állíthatók elő. E két különböző savfunkciónak egymás melletti szelektív redukálhatóságára nem találtunk utalást. A di-izo-butil-aluminium-hidriddel való redukciós kísérleteinkben nem kaptunk megfelelő eredményt: a redukció az ilyen redukálószerrel szokásos körülmények között $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, ekvivalens mennyiségű redukálószerrel nem indult meg, erőlyesebb körülmények között nagyszámu termék keletkezett^x és a kívánt formil-ecetsavszármazékot nem tudtuk elkülöníteni.

- - -

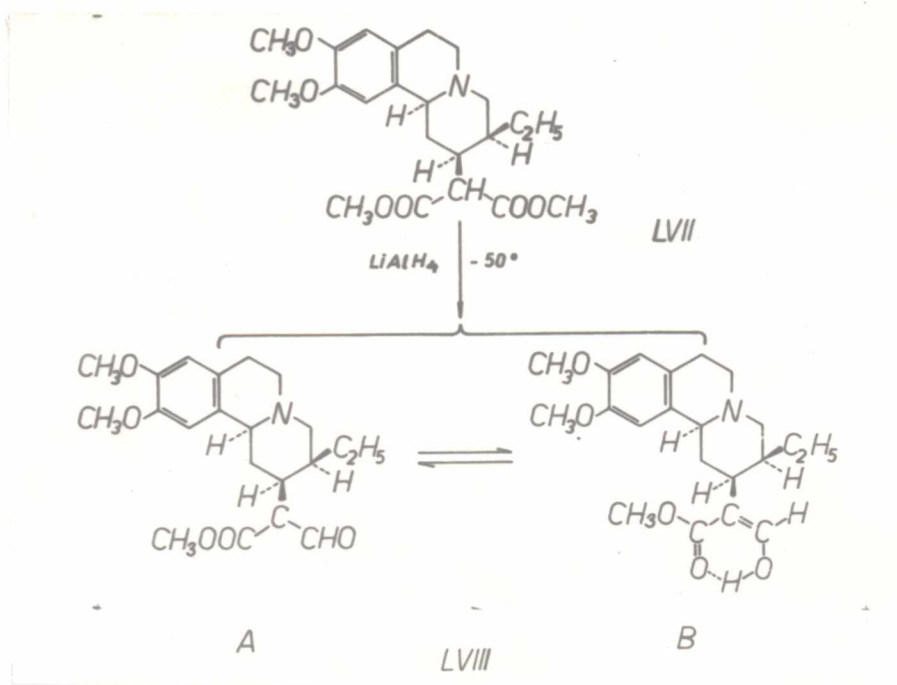
Minthogy az általunk kipróbált módszerekkel nem sikerült eredeti elképzelésünket megvalósítani, a LIV cián-ecetsavészter-nek a csak aldehid fokig végbemenő részleges redukcióját a nitril-, vagy észtercsoportra szelektívvé tenni, ezért az LIV cián-ecetsavészter helyett a belőle előállított, két azonos savfunkciót tartalmazó LVII malonészterrel végeztünk parciális szelektív redukciós kísérleteket. Ha az LIV cián-ecetsavésztert szobahőmérsékleten metilalkoholos-sósavval állni hagytuk, az LVI karbamoil-ecetsavésztert tudtuk tiszta állapotban kinyerni. A reakciókeveréket metilalkoholos-sósavval forralva az LVII malonésztert kaptuk.

^x Feltehetően a redukció nem ment szelektíven és parciálisan végbe, s α -formil-acetonitril, α -formil-ecetsavészter mellett malon-dialdehidet, továbbá β -formil-etilalkohol-származék stb. alakult ki.

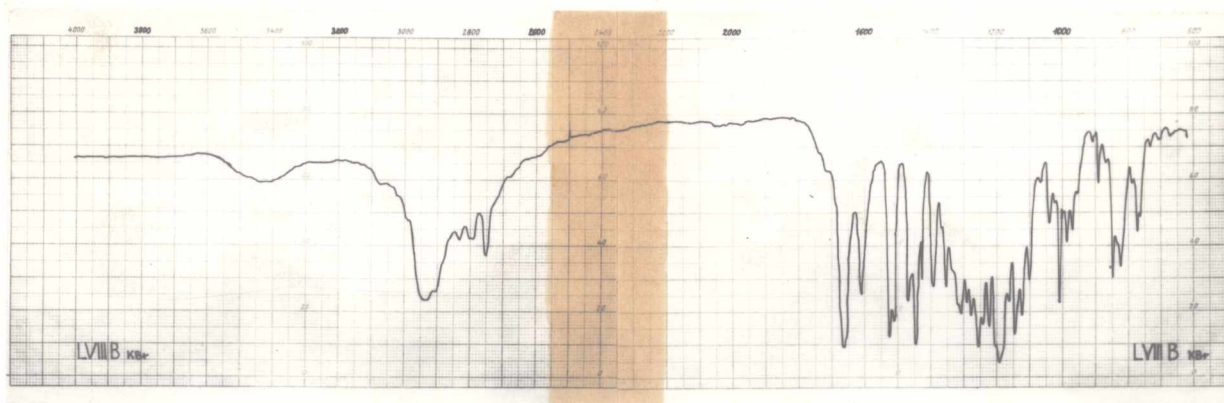


Az LVII malonészter parciális szelektív redukcióját litium-aluminium-hidriddel kíséreltük meg. E redukálószer speciális esetekben képes a metoxikarbonil-csoportot aldehid-fokig redukálni /146-148/, de diésztereknek ill. malonészter-származékoknak aldehid-észterré ill. α -formil-ecetsavészterré történő átalakítására nem találtunk irodalmi utalást. Számos paraméter (az oldószer mennyisége és minősége, a redukálószer mennyisége, annak beadagolási módja, hőfok, idő stb.) tüzetes tanulmányozásának eredményeképpen a problémát sikeresen megoldottuk: az LVII malonésztert optimális mennyiségű vizmentes éterben, -50°C -on a kívánt fokig /LVIII-cá/ redukáltuk. A pontosan faktorozott (2,5 ekvivalens^x) redukálószer mechanikus keverés közben óvatosan adagoltuk, majd a szuszpenziót 10 órán át kevertettük. A melléktermékek keletkezésének elkerülése céljából /149/ a komplex megbontását is -50°C -on végeztük.

^x A malonészter funkció μ helyzetű hidrogénje fogyaszt feltehetően egy ekvivalens redukálószer.

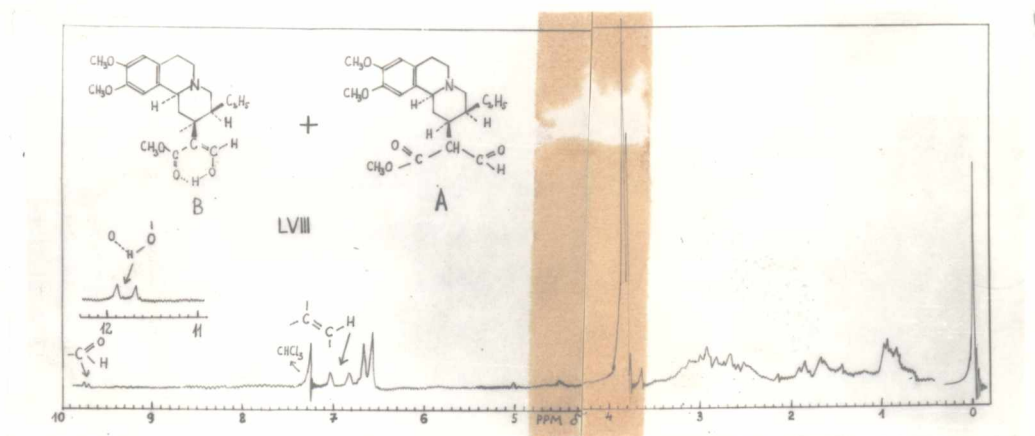


A reakciókeverékből kinyert nyers-, de kromatográfiás vizsgálatok szerint melléktermékeket már nem tartalmazó LVIII termék az infravörös szinkép alapján az LVIII A aldehid-, és az LVIII B enolészter-tautomer-formák keveréke. Éter-hexán elegyből az enol-észter formát /LVIII B/ kristályos állapotban kinyertük.



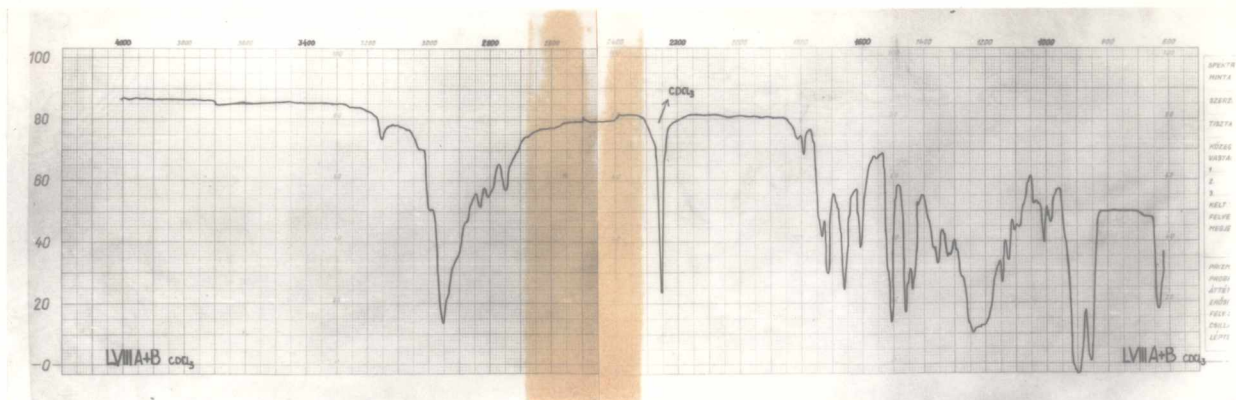
LVIII B (kristályos termék) IR szinképe KBr pasztillában.

A kelációban résztvevő enolészter szerkezettel jó összhangban van az LVIII B terméknek CDCl_3 -ban közvetlenül az oldás után felvett PMR spektruma, melyből az LVIII A oxo-forma formilcsoport hidrogénjének a jele teljesen hiányzik. Néhány óra múlva (36°C -on) a vinil-proton- (δ 6,9), valamint az enolos-, kelációban lévő hidroxil proton (δ 11,8) jelének intenzitása csökken, s megjelenik a formil csoport hidrogénjének a jele (δ 9,8 értéknél). A PMR spektrum segítségével megállapítottuk, hogy az oxo $\rightleftharpoons$ enol /LVIII A $\rightleftharpoons$ LVIII B/ tautomer egyensúly kb. 72 óra után beáll, s a két forma egymással összemérhető arányban van jelen ($\sim 1:1$).



LVIII B (kristályos termék) PMR spektrum CDCl_3 -ban az oldás után 75 perccel.

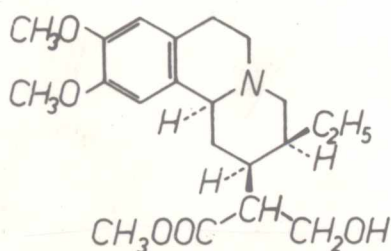
A tautomer egyensúly fennállását igazolja a kristályos enolészter /LVIII B/ CDCl_3 -ban készített oldatának 72 órai állás (és CHCl_3 -os hígítás) után felvett IR szinképe is, melyben az enolészter-forma kelációban lévő $\text{C}=\text{O}$, és $\text{C}=\text{C}$ abszorpcióján kívül (1660 és 1610/ cm) az oxo-forma észter- és formil $\text{C}=\text{O}$ csoportjának elnyelése is megjelenik (1735 és 1715/ cm).



LVIII B IR szinképe 72 órai állás után / CDCl_3 -ot is tartalmazó CHCl_3 -ban/.

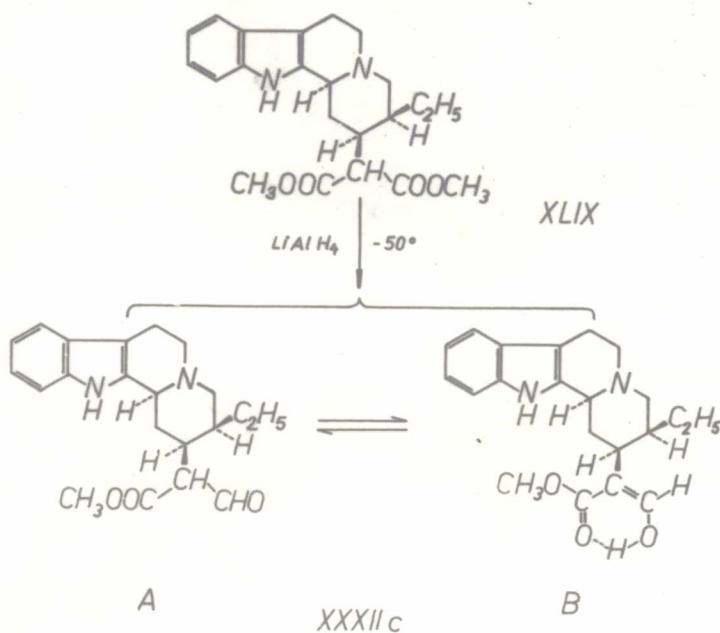
A nyers LVIII /A+B/ abszolút éteres oldatából számított mennyiségű nátrium-metiláttal a LVIII B enol nátriumvegyülete kristályos állapotban elkülöníthető. A szelektív parciális redukció az LVII malonészter-származéokra számítva kb. 40% konverzióval hajtható végre. A termelés ennél jobb, minthogy az LVIII-nátrium anyalugjából oszlopkromatográfiás elválasztás segítségével a reagálatlan kiindulási vegyület visszanyerhető. Érdemes megjegyezni, hogy az anyalugból egy tovább redukált terméket, az LIX alkohol-észtert is sikerült

analitikailag tiszta állapotban kinyernünk és IR-, valamint PMR spektrum alapján is azonosítanunk.



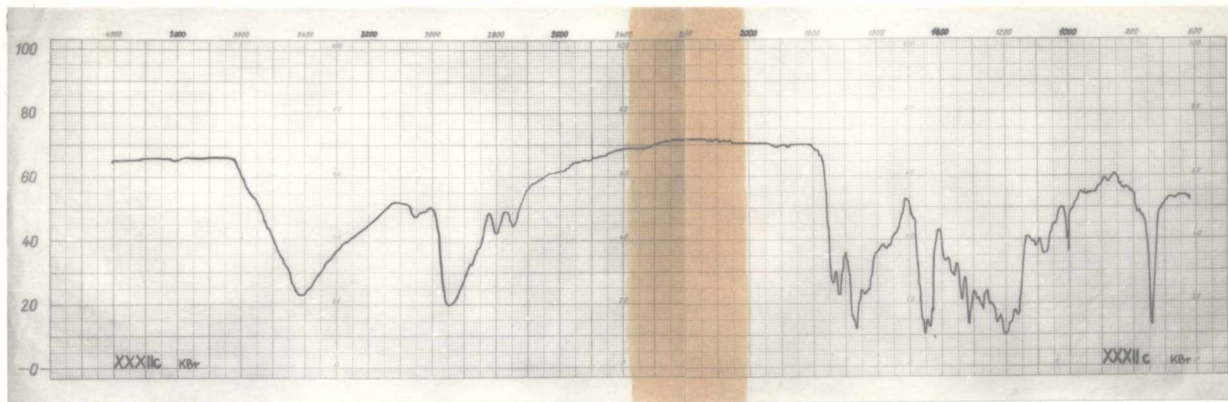
LIX

Az LVII benzo/a/kinolizidin-malonészter-származék-
nak az LVIII α -formil-ecetsavészterre ill. β -hidroxi-
-akrilsavészter-származékká történő átalakítására ki-
dolgozott eljárásunkat az LVII benzo/a/kinolizidin-
-malonészterrel analóg szerkezetű és térszerkezetű
XLIX indolo/2,3a/kinolizidin-malonészterből kiindulva
is sikerült megvalósítanunk.



A XLIX malonészter szelektív parciális redukcióját
ugyancsak abszolút éteres oldatban, -50 C°-on végeztük.
A redukálószerből (LiAlH₄) itt azonban 3,5 ekvivalenst
használtunk, figyelembe véve, hogy az indol N-H csoport-
ja további egy ekvivalens redukálószeret fogyaszt (v.ö.
69. old.). A nyers reakciókeverék vizmentes éteres olda-
tából nátriummetiláttal a desmetil-korinanteidint
/XXXIIc/ nátrium vegyülete formájában 46%-os termeléssel
sikerült elkülönítenünk. Az így nyert desmetil-korinantei-
din-nátrium /XXXIIc-Na/ a metilezéshez közvetlenül fel-
használható volt.

A desmetil-korinanteidin /XXXIIc/-nátrium vegyületből felszabadított termék az IR szinkép alapján az oxo /A/-, és az enol-forma /B/ keveréke.



XXXIIc /A+B/ IR szinképe KBr pasztillában

A tautomer formákat - a dimetoxi-benzo-analagon-tól /LVIII/ eltérően - a desmetilkorinanteidin /XXXIIc/ esetében - nem sikerült elválasztanunk. A desmetil-korinanteidin (és nátriumvegyülete) éteres, kloroformos vagy metilenkloridos oldatban (ill. szuszpenzióban) vasIII-klorid vizes oldatával bibor-lila színreakciót ad.

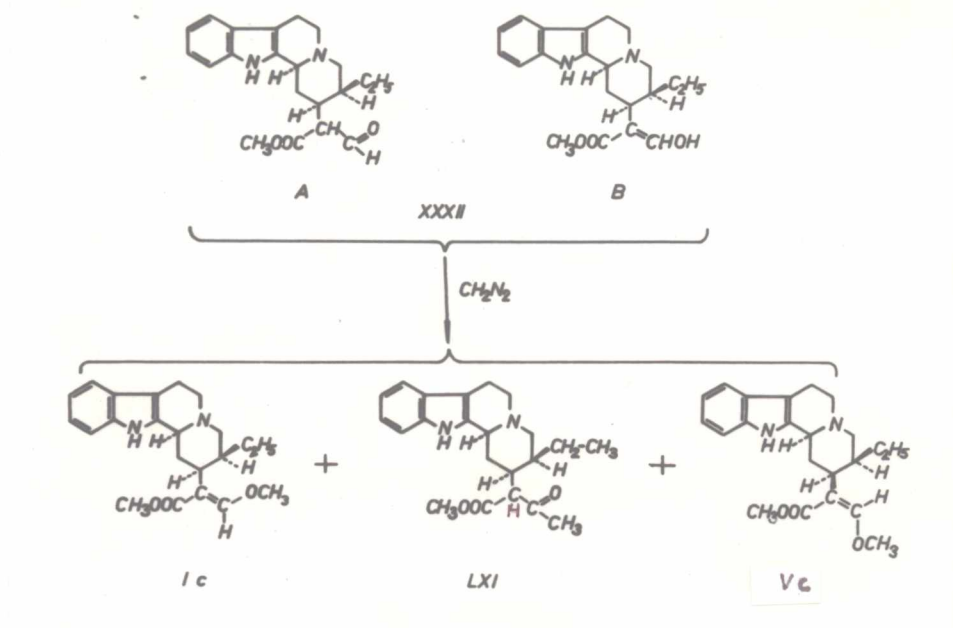
E vegyület CDCl_3 -ban felvett PMR spektrumában a XXXIIc oxo /A/-, és enolészter-/B/ tautomer formáknak megfelelően a kétféle észter metoxi proton jel elkülönül (δ 3,82-nél a B formáé; δ 3,63-nál pedig az A formáé). Érdekes módon a spektrumból csak az A forma formil protonjának jele azonosítható (δ 9,7-nél), a B forma vinil- és enolos hidroxil protonja nem (v.ö. az LVIII /A+B/ PMR szinképével 74. old.). A desmetil-korinanteidin /XXXIIc/ általunk tapasztalt PMR spektruma összhangban van a desmetil-korinantein /XXXIIb/ PMR spektrum adataival /88/ (lásd 34. old.). A desmetil-korinanteidin PMR spektruma időben gyors változást mutat, s az anyag deuterokloroformos oldata gyorsan bomlik.

2.4.2 Az O-alkilezés

A desmetil-korinanteidin /XXXIIc/ metilezésére a vegyület nagyfoku érzékenysége folytán a β -dioxovegyületek ill. β -oxo-észterek metilezésére általánosan alkalmazott lehetőségek közül /99/ csak a viszonylag enyhe körülmények között kivitelezhető módszerek jöhetnek számításba.

A XXXIIc metilezését elsőként Weisbach és munkatársai által jelzett módon /28/ diazo-metánnal kíséreltük meg (v.ö. 27. old.). Ha a XXXIIc bázis metilezését abszolút éteres oldatban végeztük, a nyers reakciókeverék nem tartalmazta a kívánt terméket /Ic-t/ rétegekromatográfia segítségével kimutatható mennyiségben. A kísérleti körülmények változtatásával sikerült a XXXIIc $\rightarrow$ Ic átalakítást elősegítenünk. Így pl. a desmetil-korinanteidin-hidrokloridja vízmentes etilacetát és éter elegyében diazo-metánnal kromatográfiás értékelés alapján $\sim 20\%$ arányban vezetett a kívánt anyaghoz. A rétegekromatogram tanúsága szerint több melléktermék is képződött. Ezeket preparatív rétegekromatográfiás elválasztásnak vetettük alá. A reakcióban legnagyobb mennyiségben képződő, így elkülönített termék az infravörös szinképe alapján feltehetően XXXIIc aldehid-formájának /A/ metilezésével levezethető LXI β -ketoészter ($C=O$ 1750 és 1720/cm). Egy másik melléktermék - melyet a kiindulási vegyülettől nem sikerült teljesen megtisztítani - valószínűleg Vc cisz- β -metoxi-akrilsavészter-származék, a korinanteidin /Ic/-nek az exociklusos

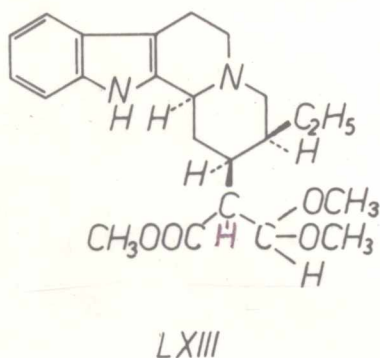
kettős kötésre vonatkoztatott geometriai izomerje.^{x xx}



A diazo-metános reakció melléktermékeinek szerkezetét, valamint a reakciókörülmények befolyását a reakció irányára tovább kívánjuk vizsgálni.

A desmetil-korinanteidin /XXXIIc/ vízmentes metil-

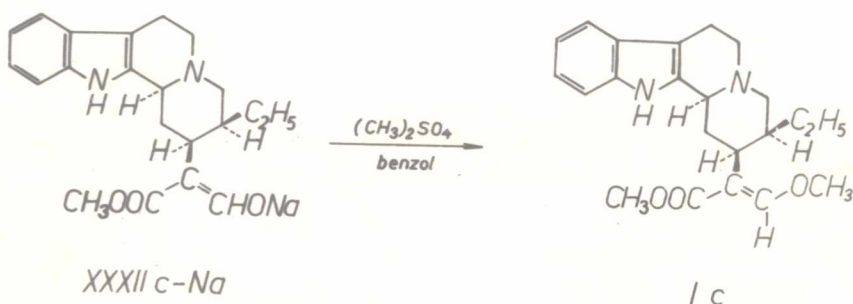
alkoholos sósavval 50-55 °C-on kromatográfiás viselkedés alapján egységes termékhez vezetett, ami azonban nem volt azonos a korinanteidinnel. A kapott termék feltehetően LXIII: a desmetil-korinanteidin α -formil-acetészter formájának-dimetil-acetálja.



^x Ezen mellékterméknek az Vc képlettel feltüntetett szerkezetére utal a rendkívül intenzív $\text{C}=\text{C}$ abszorpció 1650/cm-nél.

^{xx} Feltehetően hasonló jellegű melléktermékeket izoláltunk az analóg dimetoxi-benzo-származék /LVIII/ diazo-metános reakciókeverékéből is.

Amennyiben a desmetil-korinanteidin /XXXIIc/ nátrium-vegyületét benzolos szuszpenzióban, szobahőmérsékleten, ekvivalens mennyiségű dimetil-szulfáttal reagáltattuk (v.ö. 26. old.), úgy közel kvantitatív termeléssel képződött a korinanteidin /Ic/, melynek a reakciókeverékből való kinyerése gyakorlatilag veszteség nélkül megoldható volt.

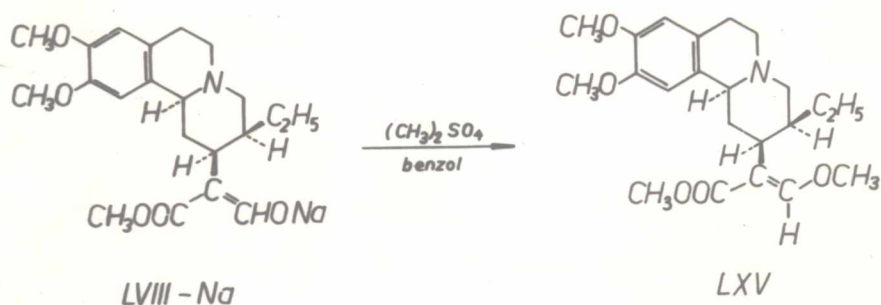


A kísérleti körülmények, így elsősorban a heterogenitás, ill. az oldószer nagy befolyását a reakcióirányra mutatja, hogy fenti reakció metilalkoholos oldatban csak mintegy 30-40 %-ra becsülhető mennyiségben vezetett Ic-hez, s utóbbit a melléktermékektől csak fáradságos- és nagy veszteséggel járó kromatográfiás tisztítással sikerült elválasztanunk.

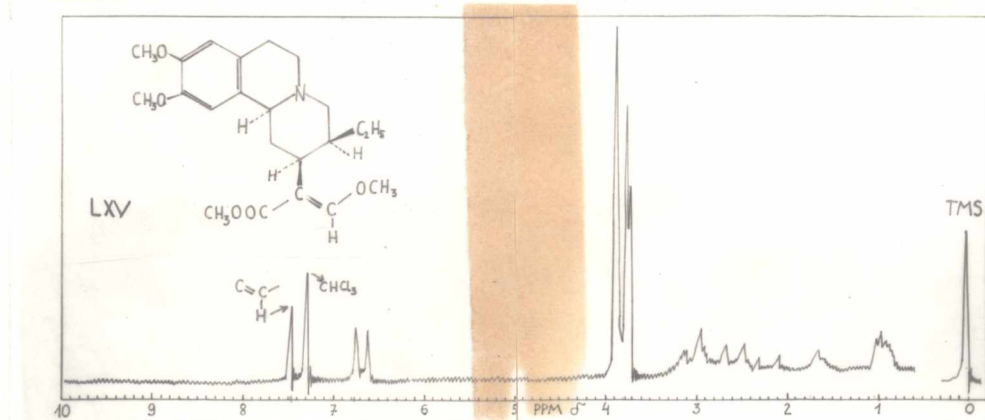
A metilezési reakció érdekessége, hogy a XXXIIc nátrium-vegyülete fenti körülmények között sztereospecifikusan a transz-geometriájú korinanteidint /Ic/ eredményezi. A XXXIIc-nátrium szerkezetét, valamint a reakció mechanizmusát - egyéb modelleken is - tovább kívánjuk vizsgálni.

- - -

A desmetil-korinanteidinnel azonos szerkezetű és térszerkezetű LVIII dimetoxibenzol-származék nátriumvegyülete benzolos szuszpenzióban dimetil-szulfáttal a korinanteidin dimetoxi-dezpirrolo-analogonjához /LXV/ vezetett.

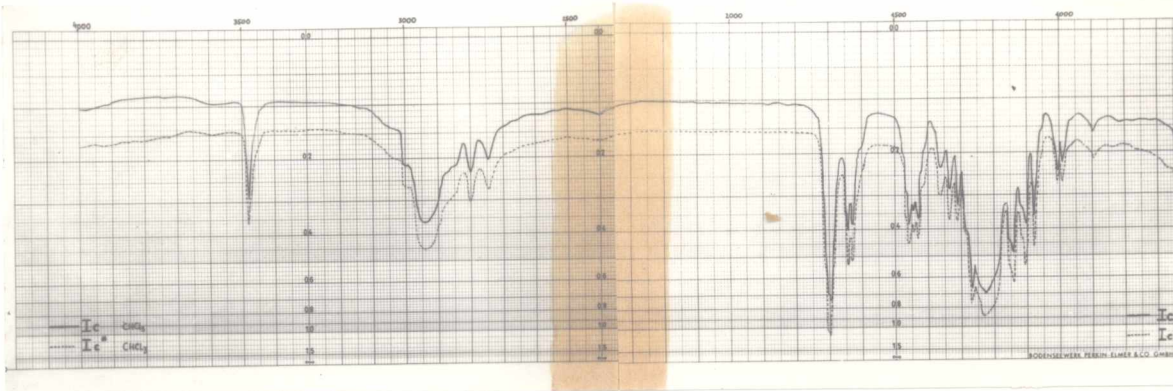


Az exociklusos kettős kötés transz-geometriáját (CH₃O/COOCH₃ transz) a vegyület /LXV/ CDCl₃-ban felvett PMR spektrumában a δ 7,46 értéknél megjelenő vinil proton jel egyértelműen mutatja. A bizonyítottan transz-geometriájú korinanteidin /Ic^{II}/ vinil protonja ugyancsak δ 7,55 értéknél rezonál /10/. (v.össze 6. old.)



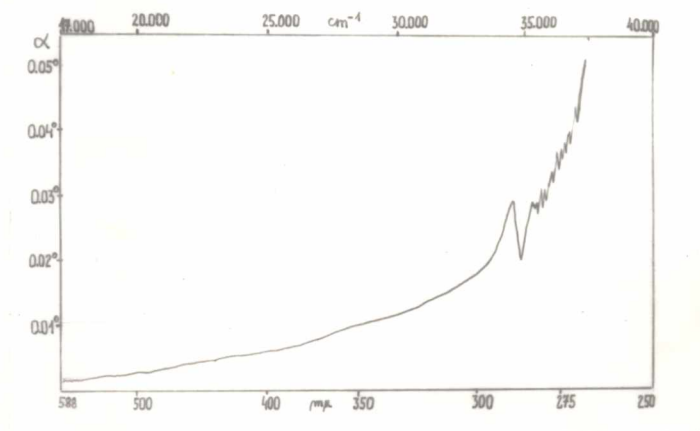
A dimetoxi-dezpirrolo-korinanteidin /LXV/ PMR spektruma

Az általunk nyert ($\pm$)-korinanteidin /Ic/ IR és UV szinképe, valamint vékonyrétegen való viselkedése a természetes anyaggal /Ic^{nat}/ megegyezik.



A szintetikus (—) és természetes eredetű (---) korinanteidin IR szinképe CHCl₃-os oldatban.

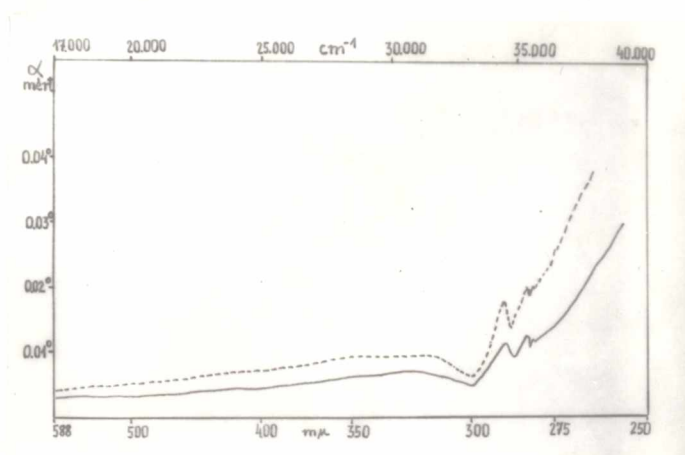
A racém korinanteidint /Ic/ dibenzoil-D -borkóssavval kevés vizet tartalmazó metilalkoholban sikerült reszolválnunk. Az így nyert (-)-korinanteidin-dibenzoil-D -tartarát forgatóképessége minden hullámhosszon megegyezett a természetes anyagból készített dibenzoil-D -tartarátával.



A szintetikus és természetes eredetű (-)-korinanteidin-dibenzoil-D -tartarát ORD görbéje^x

^x A két oldat koncentrációja azonos (lásd 97. old.). A két görbe fedí egymást.

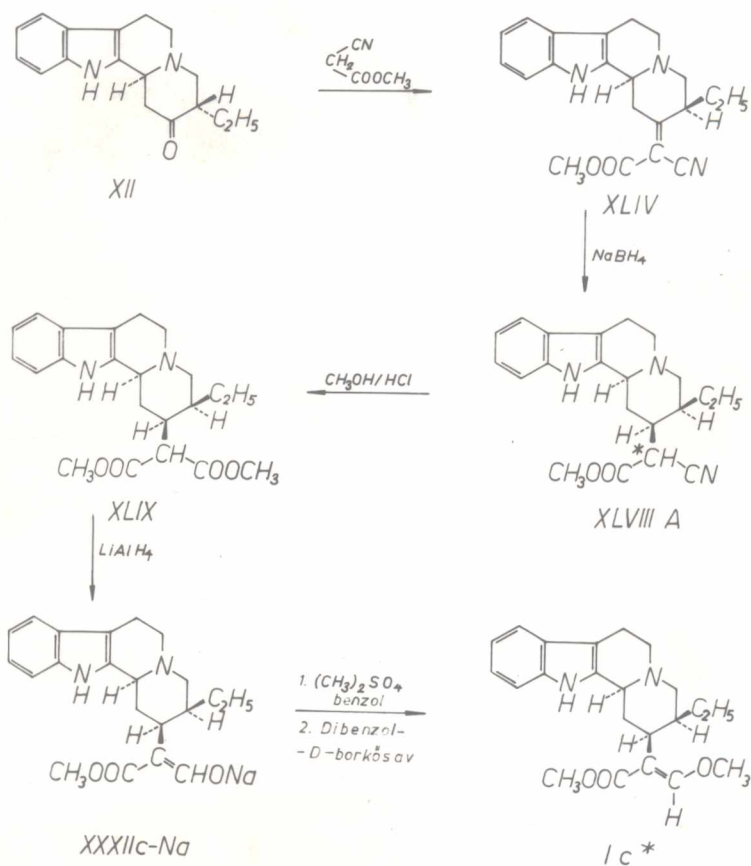
A szintetikus sóból felszabadított optikailag aktiv (-)-korinanteidin fajlagos forgatóképessége a természetes eredetű anyagével megegyezik. A két ORD görbe tökéletesen azonos lefutása:



A szintetikus (—)-, és a természetes eredetű (---) (-)-korinanteidin ORD görbéje.^x

^x A két oldat koncentrációja különböző (lásd 98. old.).

Az előzőekben ismertetett, minden lépésében sztereospecifikus (-)-korinanteidin szintézisünket a 24. ábra foglalja össze:



24. ábra

3. Kísérleti rész

Az infravörös abszorpciós spektrumok Perkin-Elmer 211, az ultraibolya spektrumok Unicam SP 700, a PMR spektrumok Varian A-60, Jeol 60 és Perkin-Elmer R 12 (60 Mc) típusu spektroszkópon készültek. Utóbbi felvételeknél tetrametil-szilánt használtunk belső sztandardként, s a kémiai eltolódásokat δ értékben adjuk meg.

A forgatóképesség meghatározása ill. az ORD görbe felvétele Opton REPM 12 készüléken történt.

A kvalitatív rétegekromatográfiás vizsgálatokhoz - ha külön nem tüntettük fel - 4 cm x 7,5 cm-es mikrolapokra felvitt 0,25 mm vastag szilikagél G (Merck) inaktív adszorbenst használtunk. A foltokat jóddal vagy Desaga Univ UV lámpa 254 és 366 nm hullámhosszúságú szűrt fényével tettük láthatóvá. Összehasonlítási alapként megadtuk a tapasztalt relatív R_f értékeket.

3.1 A (-)-korinanteidin szintézise

3.1.1 (+)-2-(Cián-metoxikarbonil-metilen)-3 β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizin /XLIV/

A XII ketont (3,2 g, 12 mmól) ammonium-acetát (0,36 g) és jégcet (0,4 ml) jelenlétében absz. toluolban (15 ml) cián-ecetsav-metilészterrel (2 g, 21 mmól) vízelválasztó-feltét közbeiktatásával visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. 2 óra melegítés után további cián-ecetsav-metilésztert (1,2 g, 12 mmól), ammónium-

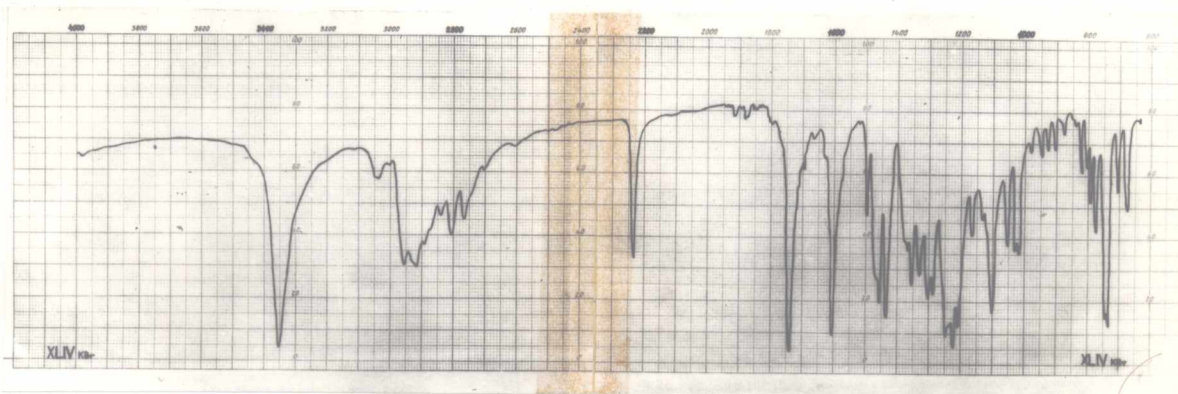
-acetátot (0,12 g) és ecetsavat (0,12 ml) adunk hozzá és ismételten 1 órán át forrásban tartjuk. A kondenzáció lefolytatása után az oldószerként használt toluol felét a feltétbe átdestilláljuk és a sötét piros oldatot éjjelen át hűtőszekrényben állni hagyjuk. A leszívás és kevés hideg metilalkoholos mosás után nyert fejlett halványsárga kristályokat (3,11 g, 74,2%) tizszeres benzolból átkristályosítva 182-183° olvadáspontu XLIV-t kapunk (2,78 g, 66%). A termék levegőre és fényre érzékeny; felületén állás közben narancsvörös melléktermék képződik.

Analízis $C_{21}H_{23}N_3O_2$ (349,41)

Számított C: 72,18 H: 6,63 N: 12,03

Talált C: 72,00 H: 6,56 N: 12,14

IR (KBr) C=O konj 1735; C≡N konj 2230; C=C 1600;
NH 3360, Bohlmann-sávok 2765 és 2805/cm.



PMR (CDCl₃) COOCH₃ 3,75 (3); CH₂-CH₃ 0,9 (3)
(J=16 cps); NH 8,3 (1).

UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 290, 281, 273 és 225 nm;
(log ϵ 3.90, 4.00, 4.00 és 4.64)

3.1.2 (±)-2 β -(Cian-metoxikarbonil-metil)-3 β -etil
1.2.3.4.6.7.12.12b α -oktahidro-indolo/2.3-a/ki-
nolizin /XLVIII A/ és az epimerje /XLVIII B/

a./ módszer. A benzolból kristályosított XLIV telítetlen nitrilésztert (1 g, 2,84 mmól) meleg metilalkoholban (200 ml) oldjuk, majd a 25 C°-ra hűtött oldatot csontszén-palládium (2 g) jelenlétében hidrogénezzük. A hidrogén fogyás (az elméletinek 104%-a) kb. 45 perc után gyakorlatilag megszűnik. A katalizátort szűréssel eltávolítjuk, majd az oldatot nitrogénáramban, vákuumban bepároljuk. A halványsárga maradékot metilalkoholban (8 ml) oldjuk, metilalkoholos sósavval enyhén megsavanyítjuk és absz. étert (8-10 ml) adunk hozzá. A kivált kristályokat 24 óra után leszivatjuk, metilalkohol-éter (1:2) elegyével, majd éterrel mossuk. A csaknem szintelen kristályok (0,49 g) anyalugjának vákuumban végzett óvatos bepárlásával további XLVIII hidroklorid frakció nyerhető ki (0,48 g). Rétegekromatográfiás vizsgálat alapján az első kiválás kevés XLVIII B hidrokloriddal szennyezett XLVIII A, míg az anyalugból kinyert termék már 20-25% B izomert tartalmaz. Az A izomer R_f értéke benzol-metanol (16:1) rendszerben 0,51, míg a B vegyületé 0,3.

A kapott izomer keveréket tízszeres mennyiségű frissen desztillált vizmentes dimetilformamidban szobahőmérsékleten oldjuk, és a rosszabban oldódó XLVIII B sósavas sőt leszivatjuk, majd metilalkohollal mossuk. A kapott termék (45 mg 4,5%) op-ja 210°.

Analízis C₂₁H₂₅N₃O₂HCl H₂O (405,9)

Számított C: 62,13 H: 6,95 1H₂O 4,43%

Talált C: 62,63 H: 7,02 H₂O 4,98%

UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 290, 283, 275 és 225 nm ($\log \epsilon$ 3.82, 3.92, 3.90 és 4.63)

Az anyalughoz azonos térfogatu étert és 0.1 ml vizet adunk. Az oldatból a XLVIII A sósavas sója kromatografiailag tiszta állapotban válik ki (0.52 g 46%); op-ja 213°.

Analízis $C_{21}H_{25}N_3O_2HCl \cdot H_2O$ (405,9)

Számított C: 62,13 H: 6,95 N: 10,35

Talált C: 62,26 H: 7,13 N: 10,39

UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 292, 283, 275 és 227 nm ($\log \epsilon$ 3.87, 3.94, 3.90 és 4.60)

A XLVIII A bázis felszabadítása sójából: A XLVIII A hidrokloridot (0,39 g 0,95 mmól) metilénkloridban (~ 15 ml) szuszpendáljuk, jeges hűtés közben ekvivalens mennyiségű 0,1 n nátrium-metilát metanolos oldatát majd étert adunk hozzá. A még hideg oldatot vízzel mossuk, szárítjuk ($MgSO_4$) és nitrogénáramban vákuumban bepároljuk. A maradék absz. éterben készített oldatát a nem oldódó részből leszűrjük és ismételten óvatosan bepároljuk. Közel kvantitatív termeléssel kapjuk a hófehér habszerű XLVIII A bázist, mely fényre, levegőre rendkívül érzékeny, gyorsan elszíneződik; nem sikerült kristályosítani.

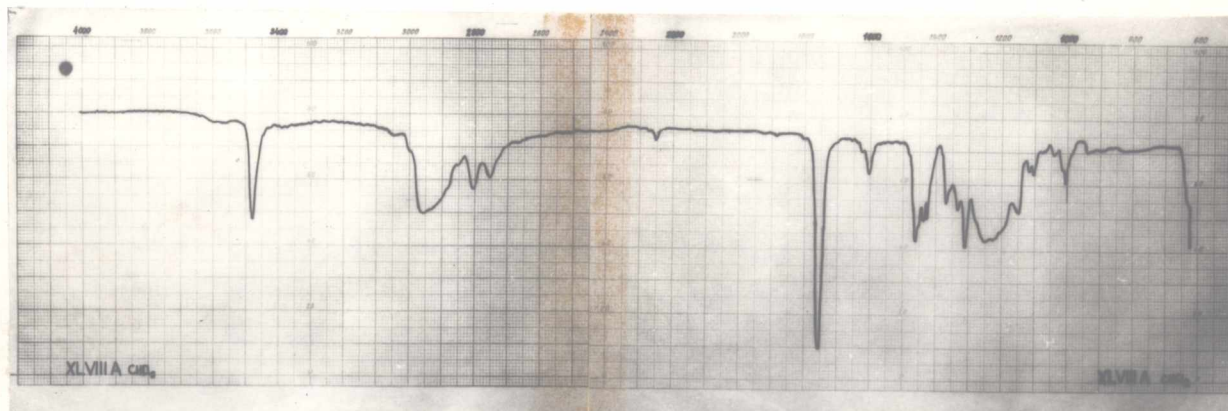
Analízis $C_{21}H_{25}N_3O_2$ (351,43)

Számított C: 71,77 H: 7,17 N: 11,96

Talált C: 71,84 H: 7,09 N: 11,93

IR (KBr) C=O 1745; C≡N 2250; NH 3410; Bohlmann sávok 2750 és 2800/cm

IR ($CHCl_3$) C=O 1755; C≡N 2255; NH 3480; Bohlmann sávok 2755 és 2805/cm



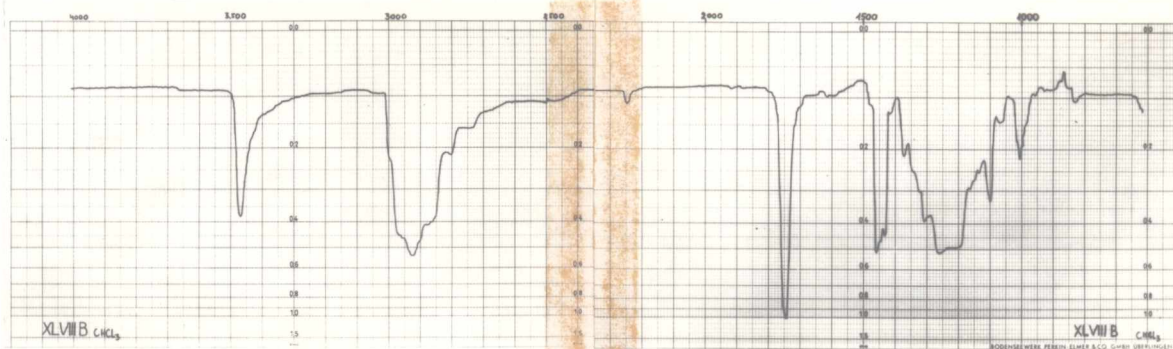
PMR (CDCl_3) COOCH_3 3,67 és 3,72 (3); NH 8,1 és 8,3 (1)
(lásd 38. old.)

UV (EtOH) λ_{max} 290, 282, 275 és 225 nm ($\log \epsilon$ 3.83,
3.90, 3.87, és 4.55)

A XLVIII B bázis felszabadítását sósavas sójából a XLVIII A bázis szabaddá tételénél leírt módon végeztük. Közel kvantitatív termeléssel hófehér habsterű anyagot kaptunk, mely ugyancsak rendkívül könnyen elszíneződik.

IR (KBr) C=O 1750; $\text{C}\equiv\text{N}$ 2248; NH 3415; Bohlmann sávok 2760 és 2810/cm (gyenge).

IR (CHCl_3) C=O 1745; $\text{C}\equiv\text{N}$ 2248; NH 3470; Bohlmann sáv 2760 (igen gyenge), 2800/cm (gyenge).



PMR (CDCl_3) COOCH_3 3,73 és 3,70; NH 7,76; C/12b/-H 4,03.
(lásd 62. old.)

A XLVIII A és B izomer arány megállapítása.

A redukció lefolytatása után az oldat adott részét (melynek anyagtartalma ~ 5 mg) vákuumban, nitrogénáramban szárazra pároljuk, a maradékot kloroformban (0,2 ml) oldjuk, majd nitrogénáramban szilikagél HR inaktív adszorbensre felvisszük (20x20 cm lap, 0,25 mm vastag réteg), és metilénklorid-metilalkohollal (100:4,5) kifejlesztjük. A komponenseket az UV lámpa 365 nm hullámhosszu fényénél bejelöljük és etilalkohollal eluáljuk. A mennyiségi értékelést UV spektrofotometriás uton (282 nm-en) végezzük. A B : A izomer arány 1:5,6.

A hidrogénezést CaCO_3 -ra leválasztott palládium, platina-ródiumoxid, csontszénre leválasztott platina, ill. - ródium katalizátor jelenlétében is elvégeztük; a B : A izomerek aránya a meghatározás hibahatárán belül nem változott. BaSO_4 -ra leválasztott palládium, ill. SiO_2 -ra leválasztott palládium esetén a B izomer aránya csökkent. A B : A arány javítását a katalizátor mennyiségének - ill. az oldószer (pl. toluol) változtatásával sem sikerült elérni. Kevés sósavat tartalmazó metilalkoholos oldatban végzett hidrogénezés esetén nem kívánt melléktermékek is képződtek.

b./ módszer. A benzolból kristályosított XLIV telítetlen nitrilésztert (2,8 g, 8 mmól) meleg metilalkoholban (570 ml) oldjuk, lehetőleg gyorsan 0°C -ra hűtjük, majd ezen a hőfokon mechanikus keverés közben, apró részletekben kb. 1 óra alatt szilárd nátrium-bór-

-hidridet (0,1 g, 2,6 mmól) szórunk bele. A redukció előrehaladását rétegekromatográfia segítségével ellenőrizzük (benzol-metilalkohol 24:1). Ha a kiindulási XLIV telítetlen nitrilészter ($R_f=0,45$) még szennyezi a főterméket ($R_f=0,36$), úgy további nátrium-bór-hidridet adagolunk, mindaddig, amíg a kiindulási anyag teljesen lereagál ($\sim 0,2$ g, 5,2 mmól redukálószer szükséges). Az oldatot ezután nitrogénáramban vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot absz. benzolban felvesszük (40 ml), kevés vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban, nitrogénáramban ismét bepároljuk. A visszamaradó halványsárga olaj sósavas sóvá alakítását az a./ módszernél leírtak szerint végezzük. A kapott sósavas só (2,76 g, 85%) rétegekromatográfiás vizsgálat alapján gyakorlatilag tiszta XLVIII A hidroklorid.

A b./ módszerrel nyert sósavas sóból felszabadított bázis infravörös és PMR spektruma az a./ módszerrel nyert XLVIII A bázis megfelelő spektrumával azonos.

3.1.3 (±)-2/3 -/Bisz-(metoxikarbonil)-metil/-3/3 -etil-
-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo/2,3-a/ki-
nolizin /XLIX/

A XLVIII A telített nitrilészter hidrokloridját (2,5 g, 6,15 mmól) absz. metilalkoholban (40 ml) szuszpendáljuk, majd sós-jeges hűtés és keverés közben erős áramban száraz sósavgázt vezetünk bele. Az anyag teljes oldódása után (kb. 25 perc) további hűtés közben sósavgázzal telítjük (30 perc), utána 15 percig $+5^{\circ}$ -on tartjuk, majd 1 órán át visszacsepegő hűtő alatt nitrogénáramban forraljuk. A jeges-vízzel

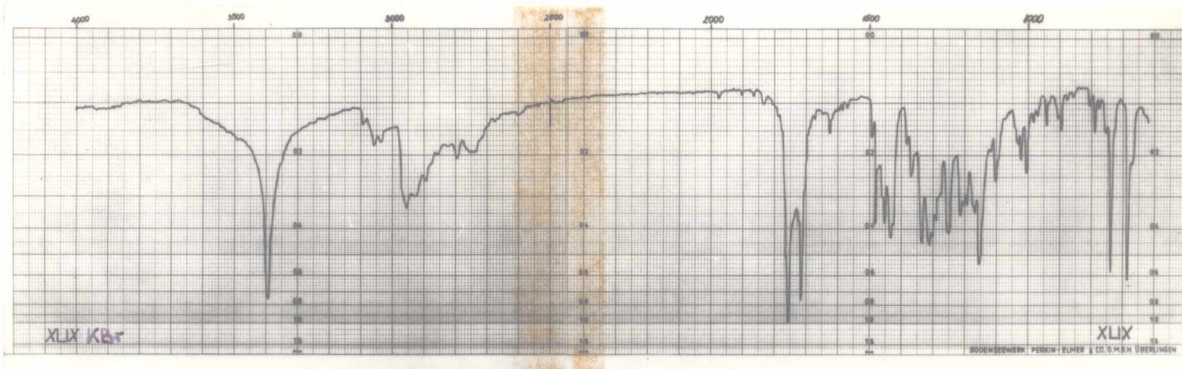
lehűtött oldatot ismételten hidegen sósavgázzal telítjük (15 perc), majd 2 órát forraljuk. A lehűlésnél kiváló kristályokat néhány órán át 0° -on állni hagyjuk, majd leszivatjuk, hideg metilalkohollal, végül absz. éterral mossuk. A kapott XLIX hidrokloridot $(2,3 \text{ g})^{\text{x}}$ absz. metilalkoholban (5 ml) szuszpendáljuk, ekvivalens n nátrium-metilát metilalkoholos oldatával a bázist felszabadítjuk, absz. étert (40 ml) rétegezzünk föléje és kevés vízzel gondosan kimossuk. Az éteres oldatot magnézium-szulfáton megszáritjuk, és nitrogénáramban, vákuumban óvatosan szárazra pároljuk. A visszamaradó amorf bázis (1,62 g, 68,5%) rétegekromatográfiai vizsgálat alapján egységes ($R_f=0,61$ metilén-klorid:metanol 26:1 rendszerben). A terméket ötszörös mennyiségű kloroformban hidegen oldjuk, majd az oldatot azonos mennyiségű hexánnal elegyítjük. A nyert hófehér fejlett kristályok (1,26 g, 52%) op.-ja $156-157^{\circ}$.

Analízis $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (384,46)

Számított C: 68,72 H: 7,34 N: 7,29

Talált C: 68,88 H: 7,52 N: 7,28

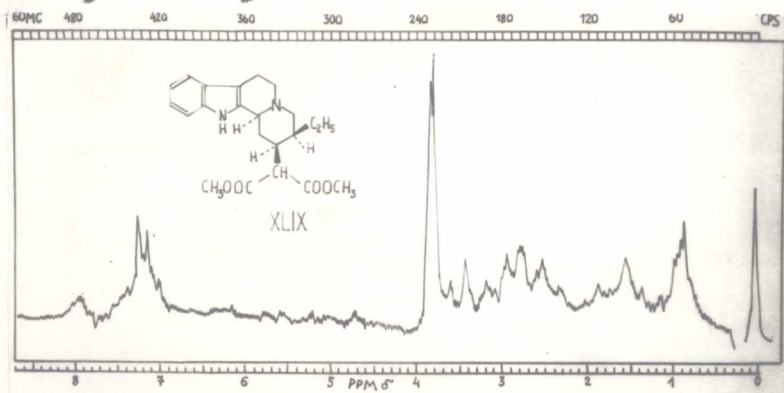
IR (KBr) $\text{C}=\text{O}$ 1715 és 1760; NH 3410; Bohlmann sávok 2760 és 2795/cm



^x A nyers XLIX hidroklorid ammoniumkloriddal szennyezett.

IR (CHCl_3) C=O 1730 és 1755; NH 3475; Bohlmann sávok 2750 és 2805/ $\text{cm}.$

PMR (CDCl_3) COOCH_3 3,75 és 3,82 (6); NH 7,95 (1).



3.1.4 (±)-Desmetilkorinanteidin /XXXIIc/

Gondosan kiszáritott és tisztított nitrogéngázzal töltött lombikban litium-aluminium-hidridről frissen desztillált absz. éterben (80 ml) mágneses keverés közben a XLIX diésztert (1,95 g, 5 mmól) szobahőmérsékleten oldjuk. A -50°C -ra hűtött oldathoz ugyancsak mágneses keverés közben 3,5 ekvivalens litium-aluminium-hidrid (külön elkészített és felhasználás előtt faktorozott) éteres oldatát csepegtetjük 4 óra alatt. Már kb. 1-2 óra múlva finom eloszlású csapadék kiválását tapasztaljuk. A beadagolás után még 1 és fél órát kevertetjük a szuszpenziót ugyan-ezen a hőmérsékleten, majd további gondos hűtés közben telített nátrium-szulfát oldattal (12 ml) a komplexet megbontjuk. Az elegyet gondos összerázás után éjjelen át hűtőszekrényben állni hagyjuk. Az éter dekantálása után a csapadékot mindaddig mossuk éterrel, amíg az pozitív (biborlila) Fe^{3+} -klorid reakciót mutat. Az egyesített éteres extraktumokat kevés vízzel mossuk, magnézium-szulfáton gondosan szárítjuk és nitrogénáramban, vákuumban szárazra pároljuk. A szintelen maradékot vákuumexszikkátorban foszforpentoxid felett történő szárítás után absz. éterben

(50 ml) feloldjuk és n nátrium-metilát ($\sim 2,5$ ml) oldatot adunk hozzá. A hűtőszekrényben éjjelen át állni hagyott fejlett fehér kristályokat leszívatas után absz. éterrel mossuk.

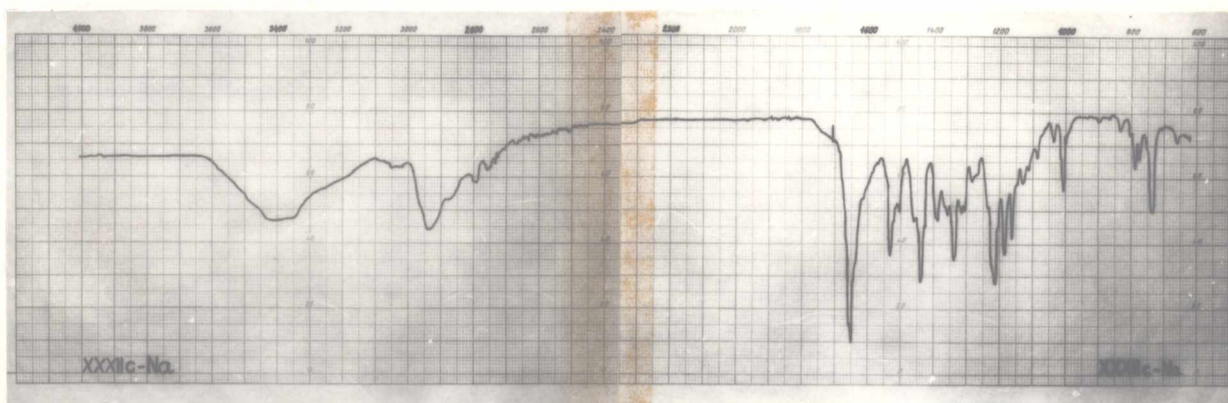
Az így nyert XXXIIc-nátrium rétegekromatogramon egységesnek bizonyult (0,92 g, 46% a kiindulási XLIX diészterre számítva). $R_f=0,43$ benzol-metilalkohol (6:1)ben.

Analízis $C_{21}H_{25}O_3N_2Na \cdot H_2O$ (394,43)

Számított C: 63,95 H: 6,90 Na: 5,83

Talált C: 63,96 H: 6,84 Na: 5,96

IR (KBr) C=O és C=C 1650 és 1630 (kis váll); 1530;
NH 3400/cm (rendkívül széles).



A XXXIIc-nátrium anyalugja a rétegekromatográfiás vizsgálat szerint XLIX kiindulási vegyület mellett ($R_f=0,56$) tulredukált terméket ($R_f=0,37$) is tartalmaz.

A XXXIIc felszabadítása a nátrium-vegyületből

A XXXIIc-nátriumot (0,1 mmól) 2 n ecetsavban (0,6 ml) oldjuk és jeges hűtés közben addig csepeg-tünk hozzá 2 n ammonium-hidroxidot, amíg további pelyhes csapadék már nem válik ki. A fehér amorf

csapadékot jeges vízzel mossuk, vákuumexszikkátorban foszfor-pentoxid felett szárítjuk (Termelés 98%).

A bázis éter-hexánból kristályosítható. A nyert kristályos anyag az aldehyd-(A), és enol- forma (B) keveréke, így az op.-ja $93-119^{\circ}$ között elnyújtott.

UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 225, 282, 290 nm; ($\log \epsilon$ 4.51, 3.95 és 3.88)

IR (KBr) C=O 1740, 1720 (A aldehyd-forma);
C=O és C=C 1665, 1650 (váll) (B enol-forma)
NH és OH 3410/cm (széles). (lásd 74. old.)

PMR (CDCl_3) COOCH_3 3,82 (B enol-forma); COOCH_3 3,63
(A aldehyd-forma); NH 8,05; CHO 9,7

A PMR szinkép időben gyors változást mutat; az anyag deuterokloroformos oldata gyorsan bomlik.

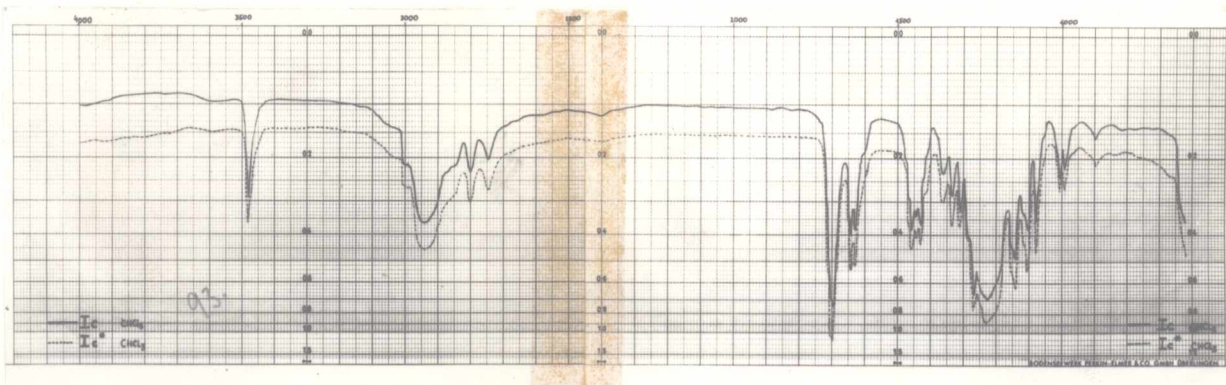
3.1.5 (+)-Korinanteidin /Ic/

a./ módszer. A desmetil-korinanteidin /XXXIIc/ nátrium vegyületét (195 mg, 0,516 mmól) porított állapotban absz. benzolban (10 ml) szuszpendáljuk, majd ekvivalens dimetil-szulfát (64 mg, 0,516 mmól) benzolos oldatát (~ 4 ml) adjuk hozzá. A tisztított nitrogéngázzal töltött lombikot gondosan lezárjuk és fénytől védett körülmények között mágnesesen kevertetjük. A reakció előrehaladását a csapadék fogyása jelzi. Kb. 50 óra után a már csak enyhén opaleszkáló oldatot - mely rétegekromatográfiás vizsgálat szerint egységes foltot ad (R_f 0,28) - benzol-metilalkoholos

(3:0,55) futtatásnál már nem tartalmazza a kiindulási vegyületet (R_f 0,22) - absz. éterrel történő hígítás után vízzel kirázzuk (4x4 ml), és magnéziumsulfáton száritjuk. A nitrogénáramban vákuumbepárlásnál közel kvantitatív termeléssel visszamaradó terméknek KBr pasztillában, valamint kloroformos oldatban felvett infravörös-, és ultraibolya szinképe /32/, továbbá rétegekromatográfiás viselkedése a természetes eredetű (-)-korinanteidinnel tökéletesen megegyezett.

IR (KBr) $C=O$ 1710; $C=C$ 1645 és 1630; NH 3390 (széles);
Bohlmann sávok 1750 és 1800/cm.

IR ($CHCl_3$) $C=O$ 1700, (1705 váll); $C=C$ 1645 és 1630;
NH 3480; Bohlmann sávok 1750 és 1800/cm.



—— A szintetikus (+)-korinanteidin } IR szinképe
- - - A természetes (-)-korinantein }

Ic perklorát op.-ja 241-242° (CH_3OH). (Irodalmi /28/
op. 240-242°)

Analízis $C_{22}H_{28}O_2N$ $HClO_4$ (468,92)

Számított C: 56,35 H: 6,23 N: 5,97

Talált C: 56,02 H: 6,38 N: 5,56

b./ módszer. A desmetil-korinanteidin /XXXIIc/-
-nátrium vegyület (19 mg, 0,05 mmól) absz. metilalko-
holos oldatát (1 ml) ekvivalens (4,1 mg, 0,05 mmól)
dimetil-szulfátot tartalmazó metilalkohollal (0,12 ml)
szobahőmérsékleten 12 órán át kevertetjük. A kapott
nyers reakciókeverék rétegekromatográfiás vizsgálata
minden rendszerben a természetes korinanteidinnel meg-
egyező R_f értékű folt és a kiindulási desmetil-korinan-
teidin foltján kívül egy ezeknél kisebb R_f értékű mel-
léktermék keletkezését mutatja. A nyers reakciókeveré-
ket szilikagél PF₂₅₄₊₃₆₆ aktivált adszorbensen nitro-
génáramban preparatív-rétegekromatográfia segítségével
elválasztottuk (benzol-etilacetát 3:1) és a korinante-
idinnel megfelelő zónát éterrel eluáltuk. Az így nyert
Ic (3 mg, 16,3%) KBr pasztillában felvett infravörös
szinképe az a./ módszerrel kapott Ic szinképével ill.
az autentikus anyagéval megegyezett.

3.1.6 A desmetil-korinanteidin/XXXIIc/ reakciója egyéb metilezőszerekkel

a./ módszer. A desmetil-korinanteidin /XXXIIc;
20 mg/ absz. éterben (7,5 ml) készített és -5 C°-ra
hűtött oldatához diazo-metán (~ 10 mg) éteres oldatát
adtuk. A három napon át jégszekrényben tartott oldatot
filmbepárlón szárazra pároltuk. A maradékot kevés ben-
zolban oldottuk és preparatív-rétegekromatografáltuk.
A preparatív rétegekromatográfiás elválasztást
20x20 cm-es lapon felvitt, 0,5 mm vastagságú szilika-
gél PF₂₅₄₊₃₆₆ adszorbensen végeztük. Kifejlesztés
benzol-etilacetáttal (3:1) kétszeri futtatással.
Az UV lámpa 254 nm hullámhosszuságú fényénél bejelölt

anyagokat absz. éterrel eluáltuk. A legnagyobb mennyiségben keletkező, legnagyobb R_f értékű termék kvalitatív kromatográfiás vizsgálat alapján egységes anyag, IR szinképe alapján feltehetően LXI ketoészter (lásd 75. és 76. old.).

IR (CHCl_3) $\text{C}=\text{O}$ 1720 és 1750; NH 3480; Bohlmann sávok 2755 és 2805/cm.

A kisebb R_f értékű átalakulási termék, melyet kvalitatív rétegekromatográfiás ellenőrzés szerint desmetil-korinanteidin szennyez, az IR szinkép alapján feltehetően Vc, a korinanteidin /Ic/ exociklusos kettős kötésre vonatkoztatott geometriai izomerje (lásd 75. és 76. old.).

IR (KBr) $\text{C}=\text{O}$ és $\text{C}=\text{C}$ 1740 (váll), 1720 (enyhe) 1670 és 1650 (erős); OH és NH 3360, 3410 és 3480, Bohlmann sávok 1750 és 1800/cm

A rétegekromatográfiás vizsgálattal kimutatható mennyiségben korinanteidin /Ic/ a reakció során nem képződött.

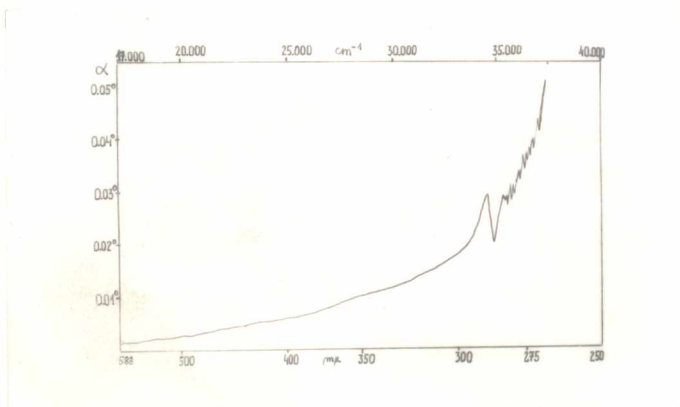
b./ módszer. A desmetil-korinanteidin /XXXIIc; 4 mg/ absz. éteres oldatához kevés sósavgázt tartalmazó absz. étert adtunk, a kiváló fehér csapadékot leszívás után éterrel mostuk. A kapott XXXIIc sósavas só absz. etilacetátos (1 ml) oldatát diazo-metán éteres oldatával (0,4 ml) 0 $^{\circ}\text{C}$ -on állni hagytuk; a szilárd anyag 3-4 órai rázogatós után feloldódott. A reakciókeverék rétegekromatográfiás vizsgálat szerint az a./ pont alatt említett termékeken kívül a korinanteidinnel /Ic/ azonos R_f értékű anyagot is tartalmaz kb. 20%-os mennyiségben.

c./ módszer. A desmetil-korinanteidin-nátriumot /XXXIIc-Na; 7 mg/ absz. metilalkoholban (0,2 ml) oldottuk, 2 n metilalkoholos-sósavval 48 órán át 50 C^o-on tartottuk. A reakciókeverék rétegekromatográfiás vizsgálat szerint a kiindulási vegyületen kívül, egyetlen új terméket tartalmaz, mely azonban benzol-etilacetát (3,5:1) rendszerben kisebb R_f értékű mint a korinanteidin. A reakcióban keletkező terméket preparatív rétegekromatográfiás uton tisztítjuk; az IR szinkép alapján feltehetően LXIII: a desmetil-korinanteidin aldehid-alakjának dimetil-acetálja (lásd 76. old.).

IR (KBr) C=O 1730; NH 3400; C-O 1165, 1130, 1080 és 1015; O-CH-O 1350; Bohlmann sáv 2760 és 2810/cm.

3.1.7 (-)-Korinanteidin

A racém korinanteidin /Ic, 38 mg/ metilalkoholos oldatához (0,3 ml) (-)-O,O-dibenzoil-D-borkóssav (39 mg) metilalkoholos oldatát (0,3 ml) és 1-2 csepp vizet adunk. Az oldatot a természetes anyagból készített sóval beoltjuk, majd 2 napon át hűtőszekrényben állni hagyjuk. A kivált kristályokat leszívatas után kevés vizet tartalmazó metilalkohollal mossuk. Az így nyert (-)-korinanteidin- dibenzoil-D-tartarát (11 mg, 28%) op.-ja 153-154^o. $[\alpha]_D^{30} = -135^o$ (c= 0,027 CH₃OH). Az op. és a forgatóképesség minden hullámhosszon azonos a természetes anyagból készített-dibenzoil-D-tartarátéval.



A természetes-, és szintetikus (-)-korinanteidin-(-)-dibenzoil-tartarát ORD görbéje: a két görbe fedí egymást.

Bemérés:

természetes anyagból 1.590 mg/5 ml CH_3OH
szintetikus anyagból 1.500 mg/5 ml CH_3OH

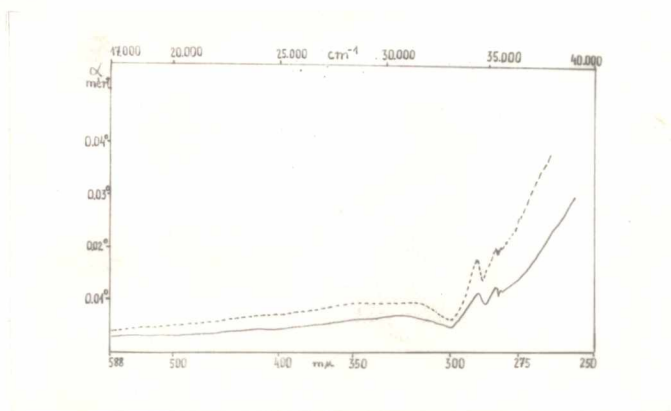
Küvetta vastagsága 5 mm.

Az optikailag aktív bázist $[\alpha]_D^{30}$ ekvivalens mennyiségű 0,1 n nátrium-metilát segítségével szabadítjuk fel sójából, majd éterrel kirázzuk és az éteres oldatot vízzel mossuk. Az éteres oldatból szárítás (MgSO_4) és nitrogénáramban végzett vákuumbepárlás után nyert bázis:

$[\alpha]_D^{30} = -158^\circ$ ($c = 0,054$, metanol),
míg a természetes eredetű (-)-korinanteidiné

$[\alpha]_D^{30} = -155^\circ$ ($c = 0,103$, metanol)
Irodalmi $[\alpha]_D = -171^\circ$ ($c = 1,0$ metanol) /44/.

A szintetikus és természetes anyag ORD görbéje /11/
azonos lefutásu:



A (—) szintetikus és (---) a természetes eredetű
(-)-korinanteidin ORD görbéje

Bemérés

természetes anyagból 3,50 mg/5 ml CH₃OH
szintetikus anyagból 5,16 mg/5 ml CH₃OH

A kuvetta vastagsága 0,86 mm.

3.2 Egyéb vizsgálatok az indolo/2,3-a/kinolizin-vázás vegyületek körében

3.2.1 (+)-2 β -(Metoxikarbonil-metil)-3 β -etil- -1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo/2,3-a/- kinolizin (+)-"Metil-korinanteidát" /VIIIc/

A XLIX diészter bázist (1 g, 2,6 mmól) vagy az ekvivalens mennyiségű hidrokloridját 20%-os vizes sósavban (50 ml) szuszpendáljuk, majd előre felmelegített olajfürdőben nitrogénáramban visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. 35 perc után az anyag teljesen feloldódik, majd további 10 perc múlva forralás közben fejlett kristályok válnak ki. 50 percig tartó melegítés után a reakciókeveréket nitrogénáramban lehűtjük,

és jeges-vizben állni hagyjuk. A kivált kristályokat leszivatjuk, 20%-os sósavval mossuk, majd kálium-hidroxid felett vákuumexsikkátorban szárítjuk. Az így nyert sósavas só (0,6 g, 66%) rétegekromatográfia szerint csaknem teljesen tiszta Lc ecetsav hidroklorid, melyet csak minimális mennyiségű epimer Ld szennyez. (Futtatás acetón-víz 8:1 arányu elegyben. Lc ecetsav R_F értéke 0,57, az epimer Ld ecetsavé 0,43). Az anyag rétegekromatográfiás vizsgálat szerint Lc és Ld hidrokloridok $\sim 2:1$ arányu keveréke.

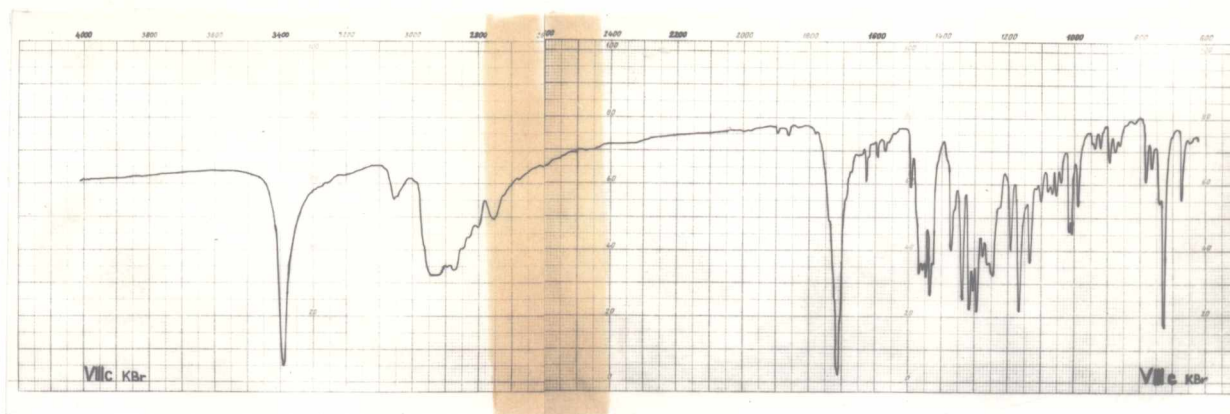
a./ módszer. Az első kiválás során kapott Lc ecetsav hidrokloridnak (0,25 g, 0,71 mmól) absz. metilalkohol és absz. éterben (3+3 ml) készített szuszpenziójához -5°C -on, hűtés és keverés közben kb. 15-20 perc alatt annyi diazo-metán éteres oldatot csepegtetünk, míg a csapadék teljes mértékben feloldódik. További 10 perc keverés után a rétegekromatográfiás vizsgálat 0,61-es R_F értékű terméket mutat (ciklohexán-etilacetát 2:1,2), melyet minimális 0,46 R_F értékű termék, az epimer VIIId ecetsavészter szennyez. Midőn az Lc ecetsav ($R_F=0,0$) teljesen lereagált, az oldatot vákuumban, nitrogénáramban óvatosan szárazra pároljuk és a visszamaradó könnyen megszilárduló olajat absz. éterben szobahőmérsékleten felvesszük. A tiszta oldatból hexán hozzáadása után halványsárga kristályokat nyerünk (0,13 g, 65%); a VIIId észter op.-ja $125-126^\circ$.

Analízis $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (326,43)

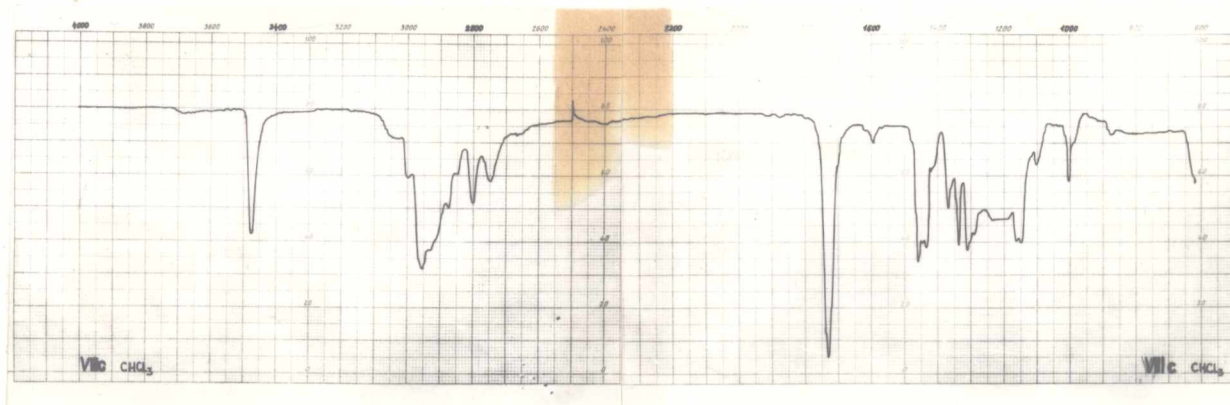
Számított C: 73,58 H: 8,03 N: 8,58

Talált C: 73,71 H: 8,18 N: 8,72

IR (KBr) C=O 1715; NH 3390; Bohlmann-sávok 2750 és 2800/cm.



IR (CHCl₃) C=O 1730; NH 3475; Bohlmann sávok 2750 és 2800/cm.



UV (EtOH) $\lambda_{\max}$ 225, 282 és 290 nm (log ϵ 4,37; 3,82; 3,72)

A VIIIc bázist metilalkoholos sósavval hidrokloriddá alakítjuk; op. 255-258° leforrasztott kapillárisban, előre melegített fémblockban, gyors melegítésnél. (Irodalmi op. /28,90/: 256-258°) Az olvadáspont nagy mértékben függ a melegítés sebességétől.

Analízis C₂₀H₂₇N₂O₂Cl (362,88)

Számított C: 66,19 H: 7,50

Talált C: 66,19 H: 7,57

IR (KBr) C=O 1730/cm (Irodalmi /28,90/ C=O 1730/cm)

b./ módszer. A nyers Ic ecetsav hidrokloridot (86 mg, 0,24 mmól) absz. metilalkoholban (2,5 ml) néhány csepp metilalkoholos sósav jelenlétében nitrogénáramban visszacsepegtető hűtő alatt forraljuk. 2 óra melegítés után vákuumban óvatosan szárazra pároljuk, majd metilalkohol-aceton elegyéből kristályosítjuk. A nyert VIIIc hidroklorid (39 mg 45%) az a./ módszerrel kapott termékkel minden tulajdonságában megegyezik.

3.2.2 (±)-2 β -(β -Hidroxi-etil)-3 β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizin
(±)-"Korinanteidol" /LIC/

a./ módszer. A litium-aluminium-hidrid (0,24 g, 5,8 mmól) forrásig melegített éteres oldatába mágneses keverés közben, nitrogénáramban beleszórjuk a porított VIIIc észter sósavas sóit (0,15 g, 0,41 mmól) és a szuszpenziót enyhe forrásban tartjuk. A szilárd anyag jellege a melegítés során megváltozik. 2 órai forralás után a rétegekromatográfiás vizsgálat a VIIIc észter teljes eltűnését mutatja. (Etilacetát-tal végzett futtatásnál VIIIc észter R_f értéke 0,88, míg a keletkező LIC alkoholé 0,64). Ezután a szuszpenziót sós-jéggel lehűtjük, absz. éterrel hígítjuk, majd telített nátrium-szulfát oldatot csepegtetünk hozzá (3 ml). Az éteres oldatot dekantáljuk, a csapadékot pedig éterrel, majd benzollal kimossuk. Az egyesített éteres-benzolos oldatot vízzel kirázzuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban, nitrogénáramban bepároljuk. A kapott LIC alkohol benzol-hexánból apró csillogó fehér kristályokban válik ki (0,11 g, 89,5%); op.-ja 161-162°

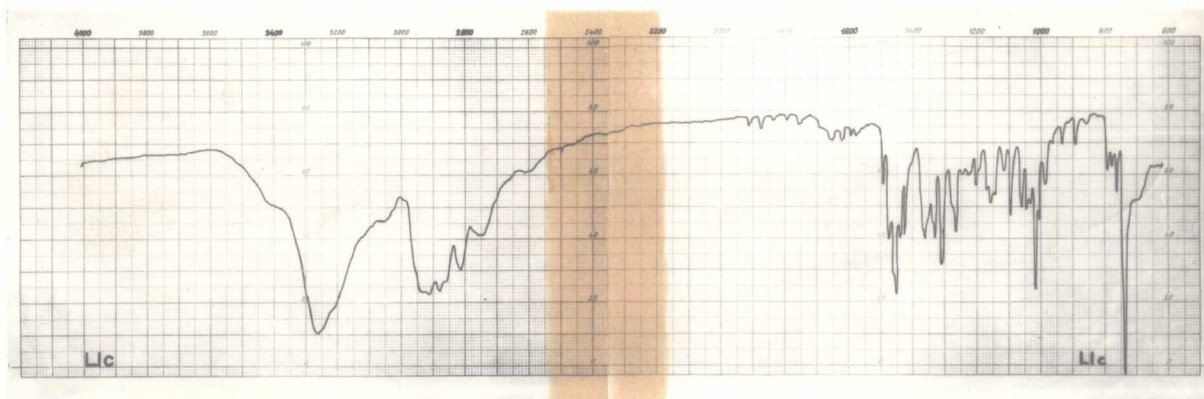
(irodalmi op. /90,125/: 158-160°)

Analízis $C_{19}H_{26}N_2O$ (298,42)

Számított C: 76,47 H: 8,78 N: 9,39

Talált C: 76,29 H: 8,89 N: 9,05

IR (KBr) NH, OH 3270 (rendkívül széles); Bohlmann sávok 2750 és 2810/cm.



IR ($CHCl_3$) OH 3620; NH 3480; Bohlmann sávok 2745 és 2800/cm.

b./ módszer. A litium-aluminium-hidridnek (0,24 g, 5,8 mmól) meleg éteres oldatához (20 ml) mágneses keverés közben, nitrogénáramban beleszórjuk a nyers Lc ecetsav sósavas sót (0,3 g, 0,82 mmól), majd a szuszpenziót 2 órán át enyhe forrásban tartjuk. Az elegy lehűtése után telített nátrium-szulfát oldatot (5 ml) adunk hozzá. Az éteres oldatot dekantáljuk, majd a csapadékot éterrel, s végül benzollal mossuk. Az egyesített oldatok szárítása (magnézium-szulfát), majd nitrogénáramban végzett vákuumbepárlása után visszamaradó olajat (0,23 g) benzol-hexánból kristályosítjuk. A kivált kristályok (0,11 g, 52,4%) op.-ja 158-160°. Az a./módszer szerint készített Lic alkohollal minden tulajdonságában megegyezik.

3.2.3 (±)-2 β -(Metoxikarbonil-metil)-3 β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizin
(±)-"Metil-izokorinanteidát" /VIIIId/

A XLVIII A nitrilészter sósavas sót (1,2 g, 2,95 mmól) 20%-os sósavban (60 ml) nitrogénáramban forraljuk. A szilárd anyag 3 1/2 óra után feloldódik, az oldatot további 20 órán át melegítjük, majd éjjelen át hideg helyen állni hagyjuk. A leszivatott és kálium-hidroxid felett vákuumexszikkátorban megszárított nyers kristályos anyag kvalitatív rétegekromatográfiás vizsgálat alapján Lc és Ld ecetsav sósavas sók keveréke (kb. 2:1 arányban Ld javára). Az anyalug bepárlásával további Lc és Ld hidroklorid keveréket kapunk. Az epimer keveréket előre felmelegített forró vízből (40-szeres) frakcionáltan kristályosítva csaknem izomer-mentes Ld ecetsav sósavas sót kapunk (0,46 g, 45,2%).

Az Ld ecetsav sósavas sónak (0,4 g, 1,15 mmól) absz. metilalkohol (5 ml) és absz. éterben (5 ml) készített és -5 C⁰-ra hűtött oldatához addig csepegtetünk diazo-metán éteres oldatot, míg a rétegekromatográfiás vizsgálat a kiindulási anyag teljes lereagálását mutatja. (Ciklohexán-etilacetát 2:1,2 arányu elegyében futtatva a kiindulási anyag a startponton marad, míg a kapott VIIIId észter R_f értéke 0,46) Ezután az oldatot vákuumban, nitrogénáramban szárazra pároljuk. A maradék fehér habszerű anyagot szobahőmérsékleten absz. éterben oldjuk, majd azonos térfogatu hexán hozzáadása után 1-2 napon át hűtőszekrényben állni hagyjuk. Az így kapott fehér fejlett kristályok (0,21 g, 52,9%) op.-ja 131-132⁰. A 75⁰ körül tapasztalt

zsugorodás - söt átmeneti olvadás - VIII^d észter kristályviz tartalmának következménye, melyet 90°-on foszforpentoxid felett vákuumpisztolyban melegítve elveszt. A vizmentesített észter op.-ja 131-132°.

Analízis $C_{20}H_{28}N_2O_3 \cdot H_2O$ (344,48)

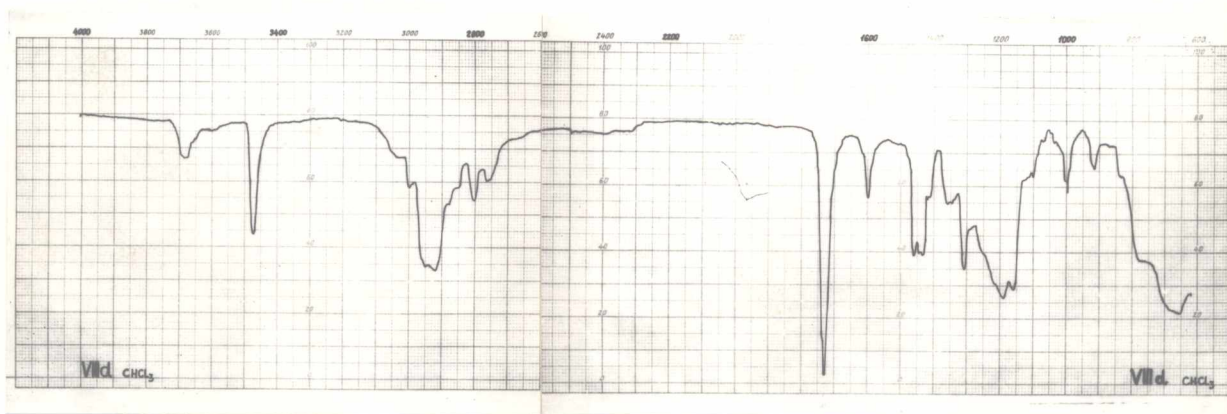
Számított C: 69,74 H: 8,19 N: 8,13 H₂O: 5,23

Talált C: 69,49 H: 7,93 N: 8,19 H₂O: 5,11

IR (KBr) (kristályvizes termék) C=O 1710; NH, OH 3230, 3370 és 3530; Bohlmann sávok 2760, 2800 és 2825/cm.

IR (KBr) (vizmentes anyag) C=O 1725; NH 3430; Bohlmann sávok 2745, 2790 és 2825/cm.

IR (CHCl₃) C=O 1730; NH 3470, OH 3680; Bohlmann sávok 2760 és 2800/cm.



UV (EtOH) λ_{max} 225, 282, 290 nm (log ϵ 4,37; 3,82; 3,72)

VIII^d hidroklorid op. 264-265° gyors melegítésnél fémblockban. (Irodalmi /90/ op. 261-262°). Az olvadáspont nagy mértékben függ a melegítés sebességétől.

IR (KBr) C=O 1730/cm (Irodalmi érték /90/ C=O 1730/cm)

3.2.4 (±)-2 β -(β -Hidroxi-etil)-3 β -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b β -oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizin
(±)-"Izo-korinanteidol" /Lid/

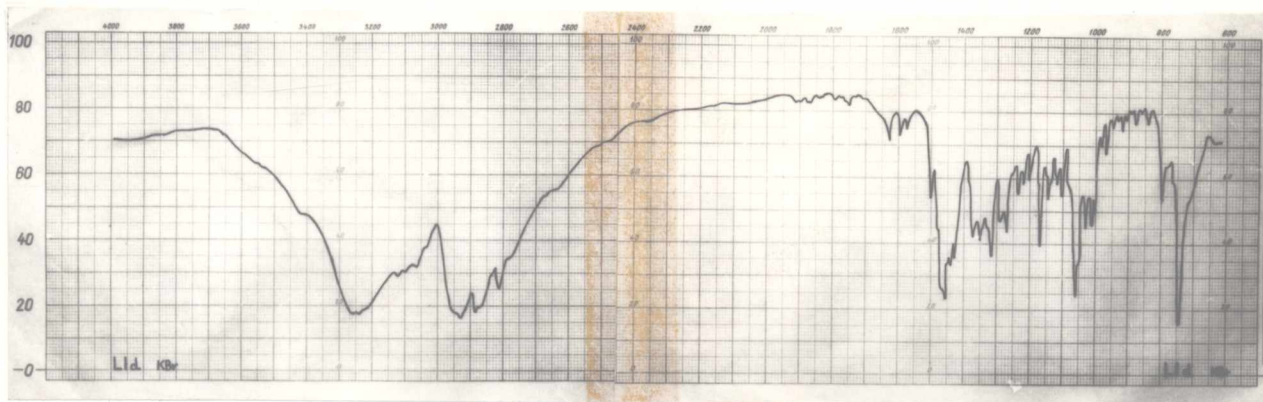
a./ módszer. A VIIIId észter sósavas sóját (16 mg, 0,044 mmól) beleszórjuk a litium-aluminium-hidrid (20 mg) meleg éteres oldatába (2 ml). A szuszpenziót 2 órán át enyhe forrásban tartjuk, majd lehütjük, kevés éterrel és metilénkloriddal higitjuk és telített nátrium-szulfát oldatot adunk hozzá. A szerves fázis dekantálása után a csapadékot éter-metilénklorid elegyével (2:1) mossuk. Az egyesített oldatokat vízzel kirázzuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és óvatosan vákuumban bepároljuk. A visszamaradó olaj (9 mg, 68%) rétegekromatográfiás vizsgálat alapján egységes. (Etil-acetátos futtatásnál R_f 0,38; a kiindulási VIIIId észter R_f értéke 0,78) Absz. éterből vagy benzol-etil-acetátból gyakorlatilag veszteség nélkül kristályosítható. Op.: 191-192° (irodalmi op. /90,125/ 191-192°).

Analízis $C_{19}H_{26}N_2O$ (298,42)

Számított C: 76,47 H: 8,78 N: 9,39

Talált C: 76,60 H: 8,83 N: 9,37

IR (KBr) NH és asszociált OH 3410 és 3250 (széles);
Bohlmann sáv gyakorlatilag nincs: csak 2810/cm-nél.



IR ($CHCl_3$) OH 3615; NH 3475; Bohlmann sávok 2765 és 2800/cm.

b./ módszer. A litium-aluminium-hidridnek (0,6 g) éterben készített oldatához nitrogénáramban, szobahőmérsékleten, mechanikus keverés közben Lc és Ld ecetsav-hidrokloridok $\sim 1:2$ arányu keverékét adjuk^x (1,2 g, 3,43 mmól). A szuszpenziót 2 órán át enyhe forrásban tartjuk, majd az elegy lehűtése után nátriumsulfát telített vizes oldatával a komplexet megbontjuk. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes részt éterrel gondosan kirázzuk. Az éteres oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és vákuumban, nitrogénáramban bepároljuk. A visszamaradó fehér kristályok rétegekromatográfiás vizsgálat alapján az Llc és Lld epimer alkoholok $\sim 1:2$ arányu keveréke. Éterből vagy benzol-hexánból frakcionált kristályosítással Lld alkohol tisztán kinyerhető (0,42 g, 56%, a nyers ecetsav-keverékre számítva). Op.-ja, spektroszkópiái és kromatográfiái viselkedése megegyezik az a./ módszerrel kapott anyagával.

3.2.5 Az Lc allo-, és Ld epiallo-térszerkezetű ecetsav-hidrokloridok egyensúlyi epimerizációja

a./ A XLVIII A cián-ecetsavészter sósavas sóját háromszázszoros mennyiségű 20%-os sósavban 100 órán át visszacsepegtető hűtő alatt, nitrogénáramban forraljuk, majd az oldatot vákuumban óvatosan szárazra pároljuk. A keletkezett Lc és Ld ecetsav hidrokloridok mennyiségi arányának megállapítása céljából a nyers

^x E nyers epimer keverékét a XLVIII A nitrilészter 20-25 órán át való sósavas forralása után kaptuk.

reakciókeveréket káliumhidroxid felett vákuumexszikkátorban megszáritjuk, majd absz. metilalkoholban felvesszük és diazometán éteres oldatával reagáltatjuk. A metilezés teljes végbemenetele után a reakciókeveréket vákuumban, nitrogénáramban bepároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk és aliquot részét szilikagél HR inaktív adszorbensen ciklohexán-etilacetát (2:1,2) rendszerben elválasztjuk. A VIIIc és VIIIId epimer észterek megfelelő feltjárt etilalkohollal eluáljuk és ultraibolya spektroszkópia segítségével (282 nm hullámhosszon) a mennyiségi arányokat értékeljük. A VIIIc: VIIIId ecetsavészterek (ill. az Lc és Ld ecetsav-hidrokloridok) aránya 1:2,4-hez adódott.

Hasonló arányu epimer keverékhez jutottunk, ha

b.) XLIX diészttert

c.) VIIIc allo-konfigurációju ecetsavésztert

d.) VIIIId epiallo-konfigurációju ecetsavésztert

forraltuk ugyancsak 100 órán át háromezszorosos mennyiségű 20%-os sósav oldatban.

3.2.6 (±)-2-(Metoxikarbonil-metilen)-3 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizin
/XIIIa/

A frissen készített szilárd kálium-tert-butiláthoz (6,6 g, 59 mmól) metoxikarbonil-metil-foszfonsav-dimetilészter (14,9 g, 71 mmól) absz. dimetilformamidos (60 ml) oldatát adjuk. A tiszta, 0 C°-ra lehűtött oldathoz keverés közben hozzátöltjük XII keton (3,4 g, 12,7 mmól) ugyancsak 0 C°-ra hűtött dimetilformamidos (30 ml) oldatát. 20 órát 0 C°-on, majd 4 órán át szobahőmérsékleten történő állás után az

oldatot keverés közben 750 ml jeges-vizre öntjük, a kivált halványsárga csapadékot 1 óra múlva leszívjuk, vízzel kimossuk és kalcium-klorid felett vákuum-exszikkátorban szárítjuk. Az így nyert 104-109° olvadáspontú terméket (3,7 g, 90,2%) 90%-os vizes-metilalkoholból, majd hexánból kristályosítjuk: az op. 108-114°-ra emelkedik (3,1 g, 76%).

Analízis $C_{20}H_{24}N_2O_2$ (324,41)

Számított C: 74,04 H: 7,46 N: 8,64

Talált C: 73,73 H: 7,84 N: 8,57

IR (KBr) C=O konj 1705; C=C 1645; NH 3410/cm

3.2.7 (±)-2 β -(Metoxikarbonil-metil)-3 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-indolo/2,3-a/kinolizin/VIIIIa/

A VIIIIa telitetlen észter (2,6 g, 8,05 mmól) absz. metilalkoholos (35 ml) oldatát, 8%-os csontszénés-palládium (0,5 g) jelenlétében hidrogénezzük. 1,03 ekvivalens hidrogéngáz felvétele után további hidrogén fogyás nem észlelhető. Ekkor a katalizátort leszűrjük, az oldatot vákuumban, nitrogénáramban csaknem szárazra pároljuk. A kivált kristályos termék (2,1 g, 80%) előre melegített hexánból gyakorlatilag veszteség nélkül kristályosítható. A hófehér kristályos VIIIIa észter^x op.-ja 144-145° (irodalmi /84/ op.: 143,5-145,5°).

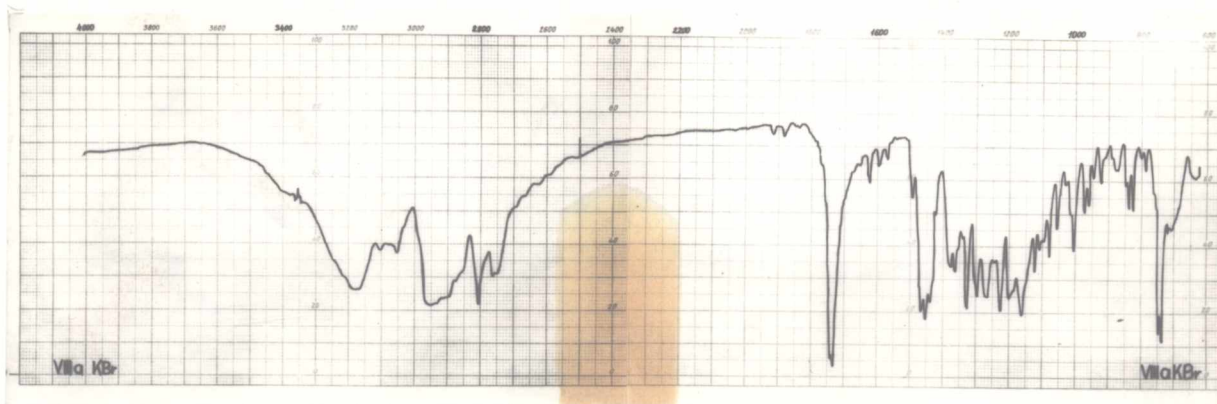
^x A VIIIIa normál-térszerkezetű észter R_f értéke ciklohexán-etilacetát (2:1,2) rendszerben 0,51, tehát föltja az allo-konfigurációju /VIIIIc/-, (R_f 0,61) és epiallo-konfigurációju /VIIIIId/ észter (R_f 0,46) föltja közé esik. NH_4OH -dal telített kamrában benzol-metilalkohol (3:0,15) elegyben kétszer futtatva VIIIIc R_f 0,5, VIIIIa R_f 0,33, és VIIIIId R_f 0,29.

Analízis $C_{20}H_{26}N_2O_2$ (326,42)

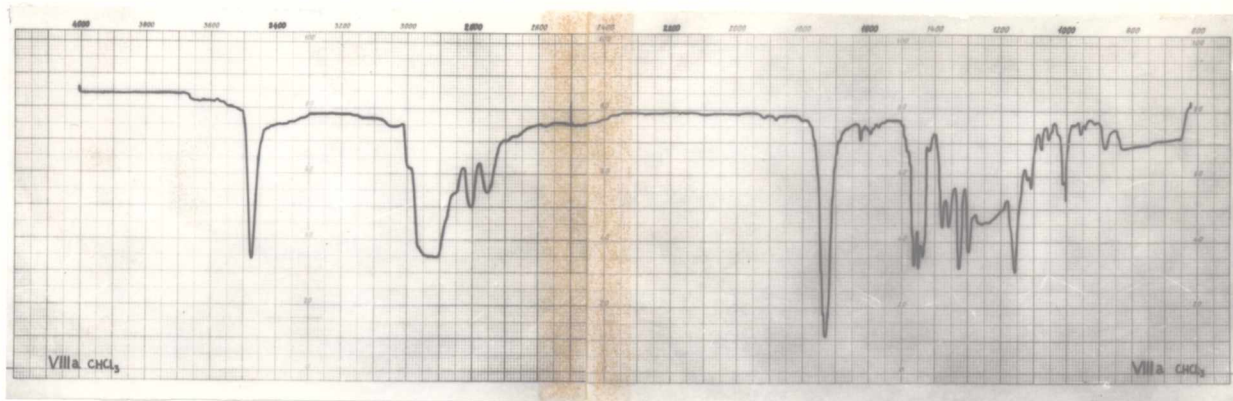
Számított C: 73,58 H: 8,03 N: 8,58

Talált C: 73,41 H: 7,80 N: 8,48

IR (KBr) C=O 1730; NH asszociált 3170; Bohlmann sávok 2750, 2760 és 2810/cm.



IR ($CHCl_3$) C=O 1730; NH 3475; Bohlmann sávok 2755 és 2805/cm.



UV (EtOH) λ_{max} 289, 280 és 222 nm ($\log \epsilon$ 3,79; 3,85 és 4,50)

3.2.8 (±)-3 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -oktahidro-
-indolo/2,3-a/kinolizin-2 β -ecetsav /Ia/-hidro-
klorid

a./ módszer. A VIIIA észtert (0,652 g, 2 mmól) 2 n sósav (50 ml) és alkohol (12 ml) elegyében 15 órán át nitrogénáramban forraljuk, majd az oldatot éjjelen át hűtőszekrényben állni hagyjuk. A kivált kristályos Ia ecetsav sósavas sója (0,630 g, 90,5%) 243-250°-on bomlik. A bomláspont alkoholból végzett átkristályosítás után nem változik. Aceton-viz (8:1) rendszerben R_f értéke 0,50 (v.ö. Ic és Id epimerek R_f értékeivel 99. old.)

Analízis $C_{19}H_{25}N_2O_2Cl$ (348,87)

Számított N: 8,03 Cl: 10,17

Talált N: 7,95 Cl: 10,45

IR (KBr) C=O 1715/cm.

Egy kis mintát (70 mg) absz. metilalkoholban (5 ml) katalitikus mennyiségű sósav jelenlétében forralva ismét észterré alakítjuk. A vákuumbepárlással kapott maradékból jeges hűtés közben ammónium-hidroxiddal (2 n) felszabadítjuk a bázist és éterrel kirázzuk. Az éteres oldatból szárítás ($MgSO_4$) és vákuumban nitrogénáramban végzett bepárlás és kristályosítás után nyert termék (55 mg) op. és keverék op. alapján VIIIA-nak bizonyult, vagyis a sósavas forralás során nem történik jelentékeny mértékű epimerizáció.

b./ módszer. A XLVIII B cián-ecetsavészter hidrokloridját (29 mg; 0,071 mmól) 20%-os vizes-sósavban visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. A kiindulási anyag

10 órai melegítés után elfogyott, amiről a kivett minta feldolgozása után rétegekromatográfiás vizsgálattal győződünk meg. A forralás befejezése után (összesen 40 óra) az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot éteres eldörzsölés, majd ismételt bepárlás után KOH felett vákuumekszikátorban szárítjuk. A nyert ecetsav rétegekromatográfiás vizsgálat alapján azonos az a./ módszer szerint készült La ecetsav-hidrokloriddal. Az anyagot az a./ pontban leírt módon észterré alakítottuk. A kapott észter (11 mg, 47,2%) op.-ja, rétegekromatográfiás viselkedése és IR szinképe a más úton készített VIIa észter-ével megegyezett, vele op. depressziót nem adott.

3.2.9 (+)-Dihidrokorinanteol /IIa/

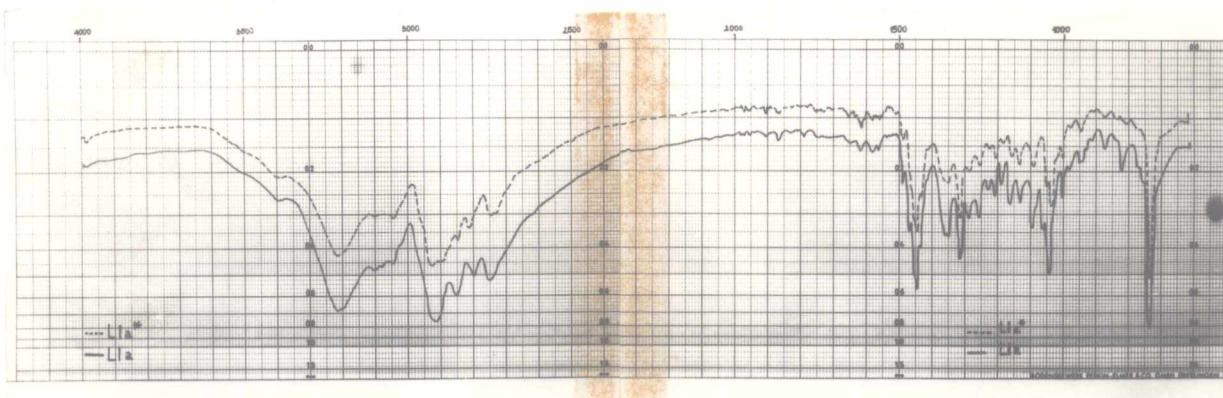
A VIIa észter (0,75 g, 2,3 mmól) absz. éteres oldatát (20 ml) 5 perc alatt a litium-aluminium-hidrid (0,45 g) absz. éterben (40 ml) készített meleg oldatába csepegtetjük. A szuszpenziót 1 és fél órán át forrásban tartjuk, és lehűtés után etilacetáttal (15 ml), majd kevés vízzel (1-2 ml) elkeverjük. A csapadékot szűrjük, s etilacetáttal mossuk. Az egyesített éter-etilacetátos oldatot vízzel történő mosás és szárítás után vákuumban óvatosan bepároljuk. A maradék etilacetátból 186-187° op.-u hófehér kristályokban válik ki (0,61 g; 88,9%) (Irodalmi /132/ op. 178-180,5°; ill. 180-182°)

A kapott (+)-dihidrokorinanteol infravörös szinképe, valamint rétegekromatográfiás viselkedése alapján megegyezik a természetes eredetű optikailag aktív dihidrokorinanteollal.

Analízis $C_{19}H_{26}N_2O$ (298,41)

Számított C: 76,46 H: 8,78 N: 9,39

Talált C: 76,43 H: 8,89 N: 9,36



A szintetikus (—) (+)-dihidrokorinanteol

A természetes (---) (-)-dihidrokorinanteol IR szinképe

Az epimer-alkoholok /LIIa,c, és d/ között rétegekromatográfiás vizsgálattal különbséget tehetünk. Így pl. etilacetátos futtatásnál az R_f értékek LIIa 0,43; LIIc 0,64 és LIId 0,38. Benzol-metilalkohol (11:1)-ban háromszor futtatva: LIIa 0,25; LIIc 0,31 és LIId 0,18.

3.2.10 A (+)-2-oxo-3 α -etil-1,2,3,4,6,7,12,12b α -ok-tahidro-indolo/2,3-a/kinolizin/XII/reakciója malondinitrillel: a kondenzációs termék/LII/ térszerkezetének vizsgálata

A XII ketont (0,17 g, 0,65 mmól) malondinitrillel (0,05 g, 0,82 mmól) ammónium-acetát (20 mg) és jégecet

(0,02 ml) jelenlétében absz. benzolban (0,5 ml) viz-elválasztófeltét közbeiktatásával forrásban tartjuk. Néhány perc melegítés után homogén oldatot kapunk, majd további (összesen 30 perc) melegítés során fejlett kristálykiválás tapasztalható. A lehüléskor kivált kristályok (LII; 0,18 g 88%) op.-ja 194-195 C°, mely dimetilformamidból történő átkristályosítás után 196-197°-ra emelkedik.

Analízis $C_{20}H_{20}N_4$ (316,39)

Számított C: 75,92 H: 6,37 N: 17,71

Talált C: 75,89 H: 6,12 N: 17,82

IR (KBr) $C\equiv N$ konj 2250; $C=C$ 1600; NH 3370/cm.

Az LII telítetlen dinitril metilalkoholos oldatát 0 C°-on $NaBH_4$ -del a 3.1.2b pont alatt leírt módon redukáltuk, a vákuumbepárlással visszamaradó terméket (LIII telített dinitril-t) kipreparálás és tisztítás nélkül ötvenszeres mennyiségű 20%-os sósavval forraltuk, majd a keletkező L ecetsavat (ill. ecetsavkeveréket) rétegekromatográfia segítségével megvizsgáltuk (aceton-viz 8:1) és megállapítottuk, hogy a reakciókeverék nem tartalmaz La normál-konfigurációju ecetsavat, hanem az XLVIII A ciánecetsavészter sósavas hidroliziséhez hasonlóan allo (Lc)-, és epiallo-térszerkezetű /Ld/-ecetsavak keletkeztek (lásd 3.2.3 103. old.).

3.3 Vizsgálatok a benzo/a/kinolizin-vázás vegyületek körében; a "dimetoxi-dezpirrolo-korinanteidin"/LXV/ szintézise

3.3.1 (±)-2-(Cián-metoxikarbonil-metilen)-3/β-etil-9, 10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH α -benzo/a/-kinolizin /XLVIb/

A XLV ketonból és cián-ecetsav-metilészterből Brossi és Schnider-nek az analóg etilészternél alkalmazott eljárása szerint /120/ állítottuk elő. A XLVIb halvány sárga kristályai 144-144,5⁰-on olvadnak (CH₃OH).

Analízis C₂₁H₂₆N₂O₄ (370,4)

Számított C: 72,18 H: 6,62 N: 12,03

Talált C: 72,00 H: 6,56 N: 12,14

IR (KBr) C=O konj 1730; C $\equiv$ N konj 2230; C=C 1600/cm.

PMR (CDCl₃) C/9/-OCH₃ és COOCH₃ 3,72; C/10/-OCH₃ 3,77; C/8/-H 6,38; C/11/-H 6,52.

3.3.2 (±)-2/β-(Cián-metoxikarbonil-metil)-3/β-etil-9, 10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH α -benzo/a/-kinolizin /LIV/

a./ módszer. A XLVIb telítetlen nitrilészternek (3,2 g, 8,64 mmól) metilalkoholos (350 ml) oldatát csontszén-palládium (3,2 g) jelenlétében hidrogéneztük. Miután ~ 3 óra után a hidrogén-fogyás (az elméletinek 95%-a) megszűnik, az oldatot nitrogénáramban vákuumban bepároljuk. A sárga színű maradékot metilalkoholban (4 ml) oldjuk és az oldatot metilalkoholos sósavval

enyhén megsavanyítjuk. A kivált kristályokat - 12 órai hűtőszekrényben való állás után leszivatjuk és metilalkohollal, majd absz. éterrel mossuk. Az így nyert LIV sósavas sója (2,2 g; 62,3%) 195-196^o-on bomlás közben olvad.

A bázis felszabadítása céljából a sósavas sót százszoros mennyiségű langyos vízben oldjuk, majd erős keverés közben nátrium-karbonát jeges-vizes oldatára öntjük. A kicsapódó bázis benzol-hexánból szép fejlett kristályokban válik ki (1,55 g, 43,2%); op. 138,5-139,5^o.

Analízis $C_{21}H_{28}N_2O_4$ (372,4)

Számított C: 67,72 H: 7,58 N: 7,52

Talált C: 68,05 H: 7,61 N: 7,54

IR (KBr) C=O 1735; C≡N 2250; Bohlmann sávok 2760 és 2810/cm.

b./ módszer. A XLVib telitetlen nitrilészter (5 g, 13,5 mmól) meleg metilalkoholban (450 ml) készített oldatát a kristályosodás elkerülése céljából lehetőleg gyorsan 0 C^o-ra hűtjük, majd ~ 1 óra alatt kis részletekben nátrium-bór-hidridet (0,2 g, 5,3 mmól) szórunk bele. A redukció előrehaladását benzol-metilalkohol (12:1) rendszerben történő futtatással rétegekromatográfia segítségével ellenőrizzük. A XLVib telitetlen nitrilészter R_f értéke 0,83, míg az LIV redukált terméké 0,69. Ha szükséges, további nátrium-bór-hidridet adagolunk kis részletekben, ugyancsak 0 C^o-on, míg a redukció teljesen végbe nem ment. Ezután az oldatot vákuumban, nitrogénáramban bepároljuk. A visszamaradó citromsárga maradékot benzolban (~ 40 ml) felvesszük, vízzel (négyyszer) kirázzuk, magnézium-szulfáton meg-

száritjuk, majd vákuumban, nitrogénáramban ismét szárazra pároljuk. A visszamaradó olajnak metilalkoholos oldatából (6 ml) metilalkoholos-sósavas savanyítás hatására fejlett kristályok válnak ki. Az ily módon nyert LIV-hidrokloridja (4,4 g, 86%) és a belőle gyakorlatilag kvantitatív termeléssel felhasználható bázis az a./ módszerrel kapott termékkel minden tulajdonságában megegyezik.

3.3.3 (±)-2 β -(Karbamoil-metoxikarbonil-metil)-3 β -etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH α -benzo/a/-kinolizin /LVI/

Az LIV telített nitrilészter (3,6 g, 9,66 mmól) vagy ekvivalens mennyiségű nitrilészter-sósavas só vízmentes metilalkoholos (60 ml) oldatába ill. szuszpenziójába sós-jeges hűtés közben erős áramban száraz sósavgázt vezetünk. A csapadék feloldódása után sósavgázzal telítjük az oldatot, majd 3 napon át hűtőszekrényben állni hagyjuk. Ezután a metilalkohol főtömegét vákuumban, nitrogénáramban ledesztilláljuk. A maradékhoz jeges vizet (100 ml) adunk, és az oldatot hűtés és keverés közben 5 n nátrium-hidroxid-, majd 10%-os nátrium-karbonát oldattal enyhén meglugosítjuk (pH 8). A kivált fehér csapadékot vízzel mossuk, majd éterrel digeráljuk. Az így nyert LVI (2,1 g, 55,7%) acetontól történő átkristályosítás után 212^o-on olvad.

Analízis C₂₁H₃₀N₂O₅ (390,47)

Számított C: 64,59 H: 7,74 N: 7,17

Talált C: 64,50 H: 7,67 N: 7,07

3.3.4 (+)-2 β - { Bisz-(metoxikarbonil)-metil } -3 β -
-etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-
-11bH α -benzo/a/-kinolizin /LVII/

A LIV telített nitrilészter illetve ezzel ekvi-
valens mennyiségű LIV-sósavas sója (4,38 g, 11,8 mmól)
vizmentes metilalkoholos oldatát (78 ml) ill. szuszpen-
zióját az LVI előállításánál ismertetett módon száraz
sósavgázzal telítjük, majd három napig szobahőmérsékle-
ten történő állás után 14 órán át visszacsepegtető hűtő
alatt forraljuk. Az oldatról vákuumban, nitrogénáramban
a metilalkohol főtömegét ($\sim 2/3$ részét) ledesztilláljuk
és a maradékot jeges vízre öntjük (50-60 ml). Az olda-
tot jeges hűtés és keverés közben 5 n nátrium-hidroxid-
dal, végül óvatosan nátrium-karbonát oldattal enyhén
meglugosítjuk (pH 7,5). A kivált fehér csapadékot éter-
rel kirázzuk, az éteres oldatot vízzel mossuk, szárít-
juk (MgSO_4), és vákuumban nitrogénáramban szárazra pá-
roljuk. A visszamaradó olajat huszszorosos térfogatu
előre melegített forró hexánból kristályosítjuk. A hó-
fehér csillogó kristályok (3,2 g, 71%) op.-ja 100-101°.

Analízis $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ (405,48)

Számított C: 65,16 H: 7,71 N: 3,45

Talált C: 65,28 H: 7,66 N: 3,50

IR (KBr) C=O 1728 és 1758; Bohlmann sávok 2705, 2745
és 2790/cm.

IR (CHCl_3) C=O 1730 és 1755; Bohlman sávok 2750 és
2800/cm.

3.3.5 Az LIV cián-acetészter redukciója di-izo-butil-
-aluminiumhidriddel

130 C⁰-on szárított, nagy tisztaságu nitrogén-áramban lehűtött lombikban az LIV cián-acetsavésztert (0,81 g; 2 mmól) vízmentes toluolban (~40 ml) oldjuk, az oldatot ugyancsak nitrogénáramban -60 C⁰-ra hűtjük, majd mágneses keverés közben hozzáadjuk a di-i-butil-aluminium-hidridet (0,35 g; 2,5 mmól). Két órán át -60 C⁰-on kevertetjük, majd ugyancsak erélyes hűtés közben telített NaHSO₃ oldatot adunk hozzá, majd néhány órát szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A toluolos fázist NaHSO₃ telített vizes oldatával, majd vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó anyag (0,76 g) rétegekromatográfiás vizsgálat és IR szinkép alapján a kiindulási LIV cián-acetsavészter.

Hasonló eredményre jutottunk, ha a di-i-butil-aluminium-hidrid beadagolása után -60 C⁰-on 12 órán át kevertettük az elegyet.

Ha a redukciót szobahőmérsékleten és nagy feleslegben vett di-i-butil-aluminium-hidriddel végeztük, úgy rétegekromatográfiás vizsgálat szerint nagy mennyiségben megmaradó LIV cián-acetészter mellett négyféle termék is képződött kb. egyenlő arányban. A keletkező termékeket nem különítettük el.

3.3.6 Az LIV cián-acetsavészter redukciója kalcium-
-bór-hidriddel: A (+)-2 β -(α -cián- β -hidroxi-
-etil)-3 β -etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexa-
hidro-11bH α -benzo/a/-kinolizin /LV/

A vizmentes CaCl_2 (0,33 g; 3 mmól) -15°C -ra hűtött vizmentes etilalkoholos oldatához keverés és hűtés közben nátrium-bór-hidrid (0,19 g; 5 mmól) etilalkoholos oldatát csepegtetjük kb. 10 perc alatt. Ezt a reagens oldatot az LIV cián-acetsavészter (0,37 g; 10 mmól) etilalkoholos (10 ml) oldatához adjuk részletekben. Az oldatot további 3 órát -10°C -on kevertetjük. A redukció előrehaladását rétegekromatográfiás vizsgálat segítségével követjük. Már kis részlet redukálószer beadagolásakor a kiindulási vegyület nagyobb R_f értékű foltja mellett csak az LV nitril-alkohol kisebb R_f értékű foltja jelentkezik (benzol-metanol 20:1). A redukció lefolytatása után a reakciókeverékhez néhány csepp ecetsavat adunk és az alkohol főtömegét vákuumban óvatosan ledesztilláljuk. A maradékot éterben felvesszük, hig nátrium-karbonáttal, majd vízzel mossuk. Az éter szárítása (MgSO_4), majd ledesztillálása után fehér kristályok maradnak. A termék nem rendelkezik éles op.-tal, feltehetően 2 diasztereomer LV α -hidroximetil-acetonitril keveréke (lásd 67. old.).

IR (KBr) $\text{C}\equiv\text{N}$ 2240; asszociált OH 3470 (széles);
Bohlman sávok 2755 és 2800/cm.

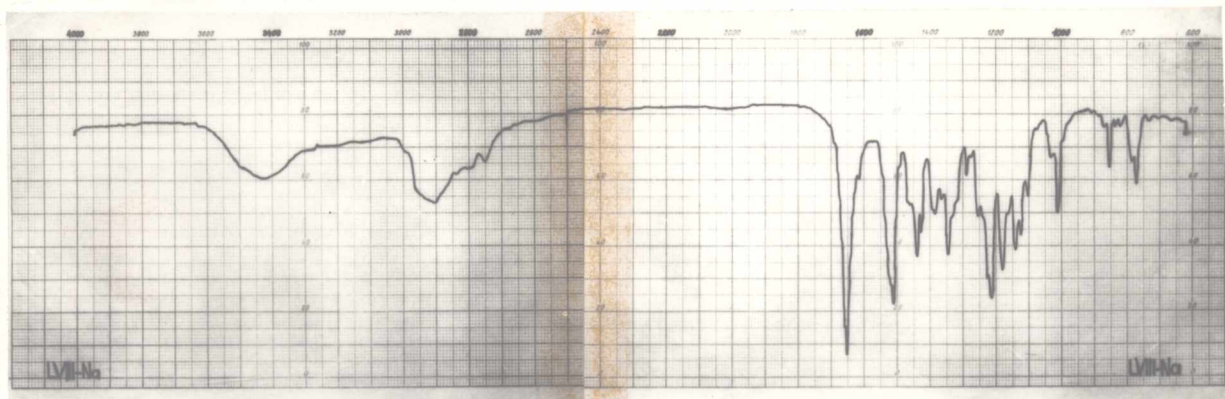
3.3.7 (±)2β-(Formil-metoxikarbonil-metil)-3β-etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH α -benzo/a/-kinolizin /LVIII A/ ill. 2β-(hidroximetilen-metoxikarbonil-metil)-3β-etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH α -benzo/a/-kinolizin /LVIII B/

A P₂O₅ felett vákuumexszikkátorban szárított LVII diésztert (3 g, 7,5 mmól) 130⁰-on több órán át szárított és tisztított nitrogéngázzal töltött edényben frissen peroxidmentesített és vízmentesített éterben oldjuk (160 ml), majd a -50 C⁰-ra hűtött szintelen oldathoz mechanikus keverés közben, nitrogénáramban külön elkészített és felhasználás előtt faktorozott 2,5 ekvivalens (4,6 mmól) lítium-aluminium-hidridet tartalmazó éteres oldatot adagolunk (~15 ml) 6 óra alatt; a redukálószer beadagolásakor - csaknem azonnal - fehér voluminos csapadék válik le, mely fokozatosan szaporodik. A szuszpenziót további 10 órán át -50 C⁰-on kevertetjük, majd apró részletekben ugyancsak erős hűtés és keverés közben telített nátrium-szulfát oldattal (20 ml) a komplexet megbontjuk. Az éteres oldatot - 12 órai jégszekrényben való tárolás után - dekantáljuk, s a csapadékot éterrel (3x30 ml) óvatosan digeráljuk elkerülve a makacs emulzió képződést. Az egyesített éteres oldat (a./ oldat) rétegekromatográfiás vizsgálat szerint LVIII(A + B)-n kívül (R_f: 0,56 és 0,45) LVII kiindulási vegyületet (R_f: 0,62) és LIX alkohol-észttert (R_f: 0,19) (lásd 72. old.) is tartalmaz. Kifejlesztés NH₄OH-dal telített tankban n-heptán - metil-etil-ketonnal (2:1).

Az éteres kivonás után a csapadékot metilénkloriddal kezeljük 30 ml-es részletekben mindaddig, míg az

extraktum pozitív vasIII-klorid reakciót ad (biborli-
la). A metilénkloridos oldat (b./ oldat) kromatográ-
fiás vizsgálat szerint gyakorlatilag tiszta LVIII(A
és B). A metilénkloridos (b./) oldatot gondosan meg-
száritjuk (MgSO_4) és vákuumban, nitrogénáramban bepá-
roljuk. Az olajos maradék vízmentes éterben készített
oldatából kb. ekvivalens mennyiségű $n \text{ NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$
hatására az LVIII-nátrium vegyülete fejlett kristályok-
ban kiválik. Hasonló módon az éteres extraktumból
(a./ oldatból) is - telített NaCl-dal végzett mosás
és gondos szárítás (MgSO_4) után $n \text{ NaOCH}_3$ -tal további
LVIII-nátriumot - nyerünk. A kivált kristályokat le-
szívatas után vízmentes éterrel mossuk. Az így nyert
LVIII-Na (1,18 g; 40% a kiindulási LVII diészterre
számítva) rétegekromatográfiás vizsgálat és IR szinkép
alapján egységes anyag; LXV előállítására további tiszt-
ítás nélkül felhasználható.

IR (KBr) $\text{C}=\text{O}$ és $\text{C}=\text{C}$ 1650 (és 1655 váll) Bohlmann sávok
2750 és 2800/cm.



Az LVIII(A+B) felszabadítása a nátriumvegyületből

Az LVIII-nátrium vegyületének 2 n ecetsavban szo-
bahőmérsékleten készített oldatából jeges hűtés és
keverés közben ekvivalens mennyiségű 2 n ammónium-

-hidroxiddal az LVIII kvantitativ termeléssel kicsapható. Az így nyert LVIII (a metilénkloridos b./ oldat bepárlásával visszamaradó nyers LVIII-hoz hasonlóan) az A és B tautomer-formák keveréke.

IR (KBr) C=O 1735 és 1715 (A aldehid-forma); C=O 1660 és C=C 1610/cm (B enol-forma).

Az LVIII B forma kinyerése:

A nyers LVIII (A+B)-t ~ 3-4 szerez mennyiségű vízmentes éterben oldjuk, majd kétszeres mennyiségű hexán hozzáadása és jégszekrényben történő állás után a B forma fejlett kristályokban kiválik (~ 25-30%-ban). Az éter-hexános anyalugból n NaOCH₃-tal az LVIII - nátrium visszanyerhető. A B forma op.-ja 83-86 C°, mely ismételt átkristályosítással nem változik.

Analízis C₂₁H₂₉NO₅ (375,45)

Számított C: 67,18 H: 7,79 N: 3,73

Talált C: 66,95 H: 7,87 N: 3,96

IR (KBr) C=O 1660; C=C 1610; Bohlmann sáv 2755, 2795 és 2805/cm. (lásd 70. old.)

PMR (CDCl₃) (közvetlenül az oldás után csak a B enol-forma van jelen): OCH₃ 3,82; C=CH 6,95 (dublett, J=12 cps); OH (kelációban) 11,8 (dublett, J=12 cps).

Ha az oldatot 36 C°-on állni hagyjuk a B enol-forma részben A aldehid-formává alakul át:

PMR (CDCl_3) (az oldás után 72 órával)

OCH_3 (aromás gyűrűn és B forma COOCH_3) 3,82;

OCH_3 (A forma COOCH_3) 3,80; $\text{C}=\text{CH}$ 6,95 (dublett, $J=12$ cps); OH kelációban 11,8 (dublett, $J=12$ cps);

CHO 9,72 (dublett, $J=4,2$ cps). (lásd 72. old.)

A (+)-2 β -(Hidroximetil-metoxikarbonil-metil)-3 β -etil-
-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH α -benzo/a/ki-
nolizin /LIX/ kinyerése és a reagálatlan LVII kiindulási
anyag visszanyerése.

Az LVII diészter litium-aluminium-hidrides redukciójának feldolgozásánál nyert a./éteres oldatot az LVIII enolészter-nátrium leszivatása után telített nátrium-kloriddal közel semlegesre mossuk, majd MgSO_4 -on megszárítjuk és vákuumban, nitrogénáramban szárazra pároljuk. A visszamaradó olajat kevés vízmentes benzolban oldjuk és szilikagél adszorbensen oszlopkromatografáljuk. Benzol-etilacetát (10:1)-tal az oszlopot kifejlesztve a könnyebben eluálódó LVII kiindulási diészter (0,56 g) és a tulredukció folytán keletkező LIX hidroximetil-ecetsavészter (0,12 g) elválasztható. Az LIX vegyület op.-ja 139,5-140 $^{\circ}\text{C}$ (benzol-hexán).

Analízis $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (377,47)

Számított C: 66,82 H: 8,28 N: 3,71

Talált C: 66,84 H: 8,26 N: 3,81

IR (KBr) $\text{C}=\text{O}$ 1735; asszociált OH 3460; Bohlmann sávok 2745 és 2800/cm.

PMR (CDCl_3) aromás OCH_3 és COOCH_3 3,76 és 3,85 (9);
aromás hidrogén 6,6 és 6,7 (2); OH 4,0 (1).

Az LVIII-dinitrofenilhidrazon

Az LVIII (A+B)-t 5%-os vizes sósavban oldjuk és ekvivalens mennyiségű dinitrofenilhidrazin-hidroklorid vizes oldatát adjuk hozzá. A kivált fejelett kristályokat hig sósavval mossuk. A LVIII dinitrofenolhidrazon-sósavassó (op. 178-180°) vizes oldatából hig ammónium-hidroxiddal szabadítjuk fel a bázist. op. 154-7° (CH₃OH).

Analízis C₂₇H₃₃N₅O₈ (555,57)

Számított	C: 58,36	H: 5,99	N: 12,61
Talált	C: 58,46	H: 6,14	N: 12,55

IR (KBr) C=O 1725; C=N 1620/cm.

3.3.8 (+)-2/3-(Metoximetilen-metoxikarbonil-metil)-3/3-
-etil-9,10-dimetoxi-1,2,3,4,6,7-hexahidro-11bH α -
-benzo/a/kinolizin /LXV/="Dimetoxi-dezpirrolo-
-korinanteidin".

A LVIII-nátrium vegyületének (398 mg, 1 mmól) vizmentes benzolos (20 ml) szuszpenziójához ekvivalens dimetil-szulfátot (124 mg, 1 mmól) tartalmazó vizmentes benzolos oldatot adunk. A tisztított nitrogéngázzal töltött edényt gondosan bedugaszolva, fénytől védett körülmények között 40 órán át kevertetjük. A szilárd anyag fokozatosan feloldódik; az oldat enyhén opaleszkál. A reakció végbemenetelét rétegekromatográfia segítségével ellenőrizsük: benzol-etilacetát(3,5:1) rendszerben a kiindulási LVIII anyag foltja (R_F=0,41) gyakorlatilag teljesen eltűnik, és 0,61 R_F értéknél egységes foltot kapunk. Ezután a benzolos oldatot jeges-vízzel közel

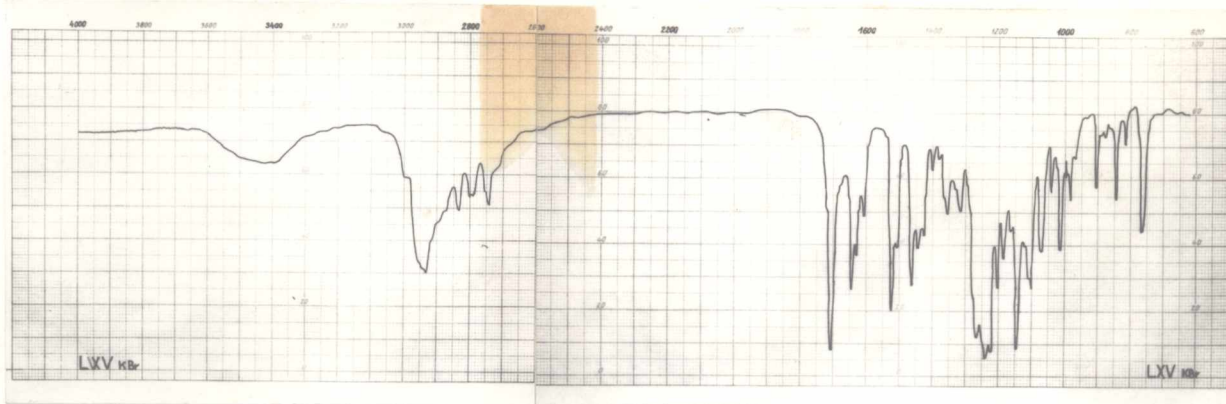
semlegesre mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk és vákuumban, nitrogénáramban óvatosan bepároljuk. A visszamaradó kromatográfiásan egységes sárga olajat (400 mg, termelés gyakorlatilag kvantitativ) absz. éterben (5 ml) szobahőmérsékleten oldjuk és hexánnal (10 ml) elegyítjük. Kevés porszerű kiválás leszűrése után kb. 48 óra után hűtőszekrényben az oldatból LXV 121-122,5 C° op.-u fejlett fehér kristályokban válik ki.

Analízis $C_{22}H_{31}NO_5$ (389,48)

Számított C: 67,84 H: 8,02 N: 3,60

Talált C: 67,74 H: 7,98 N: 3,60

IR (KBr) C=O 1710; C=C 1645 és 1630; Bohlmann sávok 2745, 2790 és 2800/cm.

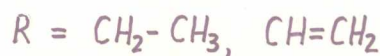
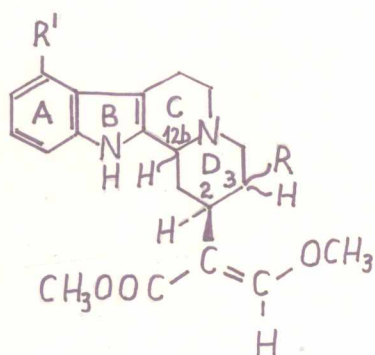


IR ($CHCl_3$) C=O 1705 és 1695; C=C 1660 és 1655; Bohlmann sávok 2750 és 2800/cm.

PMR ($CDCl_3$) aromás OCH_3 és $COOCH_3$ 3,87, 3,75, $-C=CH-\underline{OCH_3}$ 3,73; aromás protonok 6,61 és 6,77; olefin proton 7,46. (lásd 78. old.)

Összefoglalás^x

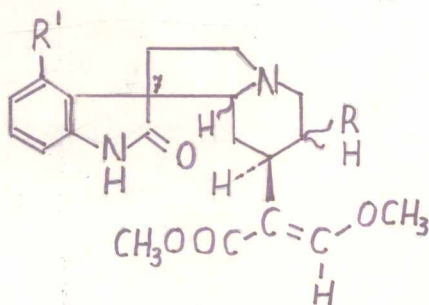
A természetben igen elterjedtek az oldalláncban β -metoxi-akrilsavészter csoportot tartalmazó indol-alkaloidok. Ez a szerkezeti elem fordul elő az I általános képlettel jellemezhető "korinanteidin" (R=etil)-, és "korinantein" (R=vinil) család összes képviselőjében is.



I.

Az ide sorolható alkaloidok egymástól az A gyűrűn található helyettesítő minőségében, továbbá a 12b és 3 számú szénatom konfigurációjában is különböznek. A 2 számú aszimmetriacentrum konfigurációja, továbbá az exociklusos kettős kötés geometriája minden eddig ismert I típusu alkaloidban azonos.

A korinanteidin csoport alkaloidjainak jelentőségét kémiai érdekességükön kívül növeli az, hogy könnyen átalakíthatók a természetben nagyszámban megtalálható, ugyancsak β -metoxi-akrilsavészter csoportot tartalmazó 7-spiro-oxindolo-indolizidin bázisokká /VI/.



VI.

^x Lásd a függeléként mellékelt összefoglaló táblázatot.

A β -metoxi-akrilsavészter funkciót tartalmazó alkaloidok /I és VI/ egy része kedvező farmakológiai hatással rendelkezik; így pl. az allo-térszerkezetű korinanteidin /R' = H, R = etil, 12bH α , 2H α , 3H α / vérnyomáscsökkentő-, adrenalin antagonistá hatása, feltűnően kis toxicitás mellett.

A korinanteidin-korinantein típusu alkaloidok szintézisére már eddig is számos erőfeszítés történt. Minden eddig ismert eljárás a különböző uton előállított, megfelelő konfigurációju ecetsavészter /VIII/ formilezésével, majd a "desmetilkorinanteidin" típusu vegyület /XXXII/ metilezésével alakította ki a kulcscsoportot (lásd 23. old. 13. ábra).

A vázolt szintézisut nehézségeit jól szemlélteti, hogy eddig mindössze egyetlen esetben sikerült magát az optikailag aktív természetes bázist, - mégpedig a (+)-korinanteint - szintetizálni és azt is csak természetes (+)-johimbinből kiindulva, tehát "félszintézis"-sel /Autrey és Scullard 1968/. A szintézis utolsó lépését jelentő metilezést 1,9 %-os termeléssel /!/ valósították meg. Közleményük egyébként az egyetlen, amely az I típusu vegyület szintéziséről kísérleti részt is tartalmaz. Ugyanakkor pl. a korinanteidin racém formájának szintéziséről előttünk megjelent egyetlen előző közlemény (Weisbach és munkatársai 1965) a metilezési lépésre vonatkozóan termelési adatot egyáltalán nem közöl.

Célul tűztük ki a korinanteidin - korinantein típusu alkaloidok transz- β -metoxi-akrilsavészter csoportjának új uton történő kialakítását s ennek során a (-)-korinanteidin első sztereospecifikus totálszintézisét.

Elért eredményeink a következők:

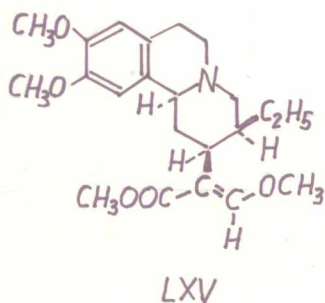
- 1./ A XII indolo/2,3-a/kinolizin-ke-ton és cián-ecet-savészter reakciójában a XLIV telitetlen cián-ecet-savészter keletkezik. Spektroszkópiái /IR, PMR/ -, és kémiai uton támasztottuk alá, hogy a kondenzáció során a ke-ton 3 számu szénatomjának epimerizációja megy végbe, vagyis a termodinamikailag stabilisabb termék képződik. PMR szinkép vizsgálatokkal való-szinüsítettük az exociklusos kettős kötés geometri-áját.
- 2./ A XLIV vegyület exociklusos kettős kötését nátrium-bór-hidriddel szelektiven és sztereospecifikusan sikerült redukálnunk. Az így nyert XLVIII A ill. a belőle előállított XLIX diészter allo-térszerke-zetét ($12bH\alpha$, $2H\alpha$, $3H\alpha$ ill. $12bH\beta$, $2H\beta$, $3H\beta$) spektroszkópiái-, valamint preparatív kémiai lebontási módszerekkel egyértelműen bizonyítottuk.
- 2.2 A lebontás során új uton a bizonyítottan allo-tér-szerkezetű "korinanteidol"-hoz /LIc/ és "metil-korinanteidáthoz" /VIIIC/ jutottunk. Ez utóbbi fontos kulcsvegyületet bázis formájában elsőként mi jellemeztük.
Az 1./ és 2./ pont alatt ismertetett uton új mód-szert dolgoztunk ki allo-térszerkezetű korinanteán-vázaz vegyületek előállítására.
- 3./ A XLIX malonésztert litium-aluminium-hidriddel -50° -on, absz. éterben, a redukálószer adagolásával szelektív és parciális redukcióval α -formil-ecetsav-észter-, ill. a tautomer β -hidroxil-akrilsavészter-származékká, dezmetil-korinanteidinné /XXXIIC/

sikerült redukálnunk. Ezzel új módszert dolgoztunk ki dezmetil-korinanteidin típusu vegyületek előállítására. Az eljárás általánosságban is új módszer aldehidészterek ill. α -formil-ecetsavészterek szintézisére.

4./ A dezmetil-korinanteidin-nátrium vegyületét /XXXIIc-Na/ heterogén fázisban, benzolban, dimetil-szulfáttal, szobahőmérsékleten sztereospecifikus lépésben, közel kvantitatív termeléssel ($\pm$)-korinanteidinné alakítottuk. A termék IR és UV szinképe, valamint kromatográfiás viselkedése a természetes anyagéval megegyezett.

5./ Az 1 - 4 pont alatt ismertetett sztereospecifikus lépésekben előállított racém korinanteidint O,O-dibenzoil-D-borkósavval reszolváltuk. A természetes eredetű és általunk szintetizált (-)-korinanteidin fajlagos forgatóképessége azonos; a két vegyület ORD görbéje azonos lefutásu.

6./ Az 1 - 4 pontban ismertetett uton - modellkísérletként - ugyancsak előállítottuk a "dimetoxi-dezpirrolo-korinanteidin"-t /LXV/.



A vegyület PMR szinképe egyértelműen bizonyítja, hogy a β -metoxi-akrilsavészter-csoport transz geometriájú ($\text{OCH}_3/\text{COOCH}_3$ transz).

7./ Megfigyeltük sósavas közegben végzett forralás során az allo-térszerkezetű Lc ecetsavnak az anellációs szénatomon /12b/ bekövetkező egyensúlyi epimerizációját epiallo-térszerkezetű Ld ecetsavvá.

7.2 Preparatív rétegekromatográfiás elválasztás, valamint UV spektrofotometria segítségével megállapítottuk az epimerizáció egyensúlyi állandóját:

$$K = \frac{\text{epialloecetsav /Ld/}}{\text{allo-ecetsav /Lc/}} = 2,4 .$$

Konformációs meggondolások segítségével magyarázatot kerestünk az egyensulynak az epiallo-térszerkezetű termék irányába való eltolódására.

7.3 Az epimerizáció megtörténtét az epiallo-ecetsavnak /Ld/ a más uton már előállított bizonyítottan epiallo-konfigurációju "izokorinanteidol"-lá /LIId/ való alakításával is bizonyítottuk. Ennek során új módszert dolgoztunk ki "metil-izo-korinanteidát" /VIIIId/ előállítására; s utóbbit elsőként sikerült bázis formájában tiszta állapotban jellemeznünk.

8./ Megfigyeltük, hogy ha a XLIV telitetlen ciánecetsavészter α,β -telitetlen kettős kötésének redukcióját platinafém katalizátorok jelenlétében végeztük, úgy az allo-térszerkezetű XLVIII A cián-ecetsavészter mellett sztereoizomerje is képződik. Elvi meggondolások, kísérleti tapasztalatok és spektroszkópiai adatok /IR, PMR/ alapján megállapítottuk, hogy ez a vegyület pszeudo-konfigurációju, így szerkezetét a XLVIII B képlet tünteti fel /12bH β , 2H α , 3H β ill. 12bH α , 2H β , 3H α /.

9./ Előállítottuk a (+)-dihidrokorinanteolt /LIa/; ez az alkaloid racém formájának szintéziséén túl, a korábban Szántay és Tóke által előállított VIIla ecetsavészter normál-térszerkezetét is egyértelműen tisztázta. Az általunk nyert racém dihidrokorinanteol a természetes eredetű (-)-dihidrokorinanteollal megegyezik /IR, VRK/.

Irodalom.

- 1./ Beke D.:
Heterocyclic Pseudo Bases. megjelent az "Advances
in Heterocyclic Chemistry" I. kötetében 167-188
old. Szerkesztette Katritzky A.R. Academic Press.
New York és London. 1963. és az ott idézett irodalom.
- 2./ Beke D. és Szántay Cs.:
Chem.Ber. 95, 2132 (1962);
Magy.Kém.Folyóirat. 68, 426 (1962)
- 3./ Szántay Cs. és Tóke L.:
Tetrahedron Letters 251 (1963)
- 4./ Szántay Cs. és Rohály J.:
Chem.Ber. 98, 557 (1965);
Magy.Kém.Folyóirat 70, 478 (1964)
- 5./ Szántay Cs. és Rohály J.:
Chem.Ber. 96, 1788 (1963);
Magy.Kém.Folyóirat 69, 390 (1963)
- 6./ Szántay Cs. és Tóke L.:
Acta Chim.Acad.Sci.Hung. 39, 249 (1963)
- 7./ Szántay Cs., Tóke L. és Kolonits P.:
J.Org.Chem. 31, 1447 (1966);
Magy.Kém.Folyóirat 73, 293 (1967)
- 8./ Szántay Cs., Tóke L. és Honthy K.:
Magy.Kém.Folyóirat 72, 42 (1966);
Tetrahedron Letters 1665 (1965)
- 9./ Tóke L., Honthy K. és Szántay Cs.:
Chem.Ber. 102, 3248 (1969)
- 10./ Trager W.F., Lee C.M. és Beckett A.H.:
Tetrahedron 23, 365 (1967)
- 11./ Lee C.M., Trager W.F. és Beckett A.H.:
Tetrahedron 23, 375 (1967)
- 12./ Chatterjee A. és Karrer P.:
Helv.Chim.Acta 33, 802 (1950)
- 13./ Dastoor N.J., Gormann A.A. és Schmid H.:
Helv.Chim.Acta 50, 213 (1967)

- 14./ Manske R.H.F. 1965. The alkaloids, chemistry and physiology. VIII. köt. a.) 693. old. b.) 59. old., c.) 716 old.
Academic Press. New York, London
- 15./ Wenkert E. és Bringi N.V.:
J.Amer.Chem.Soc. 81, 1474 (1959)
- 16./ Wenkert E. és Bringi N.V.:
J.Amer.Chem.Soc. 80, 3484 (1958)
- 17./ Comitee on Publications of the IUPAC. 1960.
Definitive Rules for Nomenclature of Org.Chem.
J.Amer.Chem.Soc. 82, 5545 (1960)
- 18./ Bose A.K.:
Chem. and Ind. 1690 (1958)
- 19./ Committee on Publication of the IUPAC. 1960.
Definitive rules for the nomenclature of amino acids, steroids, vitamins and carotenoids. 1960.
J.Amer.Chem.Soc. 82, 5575 (1960)
- 20./ Battersby A.R., Breuer S.W. és Garratt S.:
J.Chem.Soc. (C) 2467 (1968)
- 21./ Leete E., Ghosal S. és Edwards P.N.:
J.Amer.Chem.Soc. 84, 1068 (1962)
- 22./ a.) Woodward R.B.: Angew.Chem. 68, 13 (1956)
b.) Goegell H. és Arigoni D.: Chem.Communication
538 (1965)
- 23./ Ochiai E. és Ishikawa M.:
Chem.Pharm.Bull. (Tokio) 7, 386 (1959)
C.A. 55, 5554d (1961)
- 24./ Ochiai E. és Ishikawa M.:
Chem.Pharm.Bull. (Tokio) 7, 256 (1959)
C.A. 55, 5553e (1961)
- 25./ Merlini L., Mendelli R., Nasini G. és Hesse M.:
Tetrahedron Letters 1571 (1967)
- 26./ Trager W.F., Lee C.M., Phillipson J.D. és Beckett A.H.:
Tetrahedron 23, 1043 (1967)
- 27./ Zacharias D.E., Rosenstein R.D. és Jeffrey G.A.:
Acta Cryst. 18, 1039 (1965)

- 28./ Weisbach J.A., Kirkpatrick J.L., Williams K.R.,
Anderson E.L., Yim N.C. és Douglas B.:
Tetrahedron Letters 3457 (1965)
- 29./ Jackmann L.M. és Wiley R.H.:
J.Chem.Soc. 2886 (1960)
- 30./ Winterfeldt E. és Preuss H.:
Chem.Ber. 99, 450 (1966)
- 31./ Janot M.M. és Goutarel R.:
Compt. rend. hebd. Séances. Acad.Sci. 218, 852 (1944),
C.A. 40, 3760 (1946)
- 32./ Beckett A.H., Shellard E.J., Phillipson J.D. és
Lee C.M.:
Planta Medica 14, 277 (1966)
- 33./ Boit H.G.:
Ergebnisse der Alkaloidchemie bis 1960. 541 old.
Akademic Verlag. Berlin. 1961.
- 34./ Manske R.H.F. és Holmes H.L.:
The Alkaloids, Chemistry and Physiology II. kötet.
420. old. Academic Press. New York. 1952.
- 35./ Manske R.H.F.:
The Alkaloids, Chemistry and Physiology VII. kötet.
a.) 37. old., b.) 160. old. Academic Press. New York,
London 1960.
- 36./ Manske R.H.F.:
The Alkaloids, Chemistry and Physiology. X. kötet.
521. old. Academic Press. New York, London. 1968.
- 37./ Karrer P. és Salomon H.:
Helv.Chim.Acta 9, 1059 (1926)
- 38./ Denis P.:
Bull.Classe Sci.Acad.Roy.Belg. 24, 653 (1938);
C.A. 33, 1741 (1939)
- 39./ Shellard E.J., Tantivatana P. és Beckett A.H.:
Planta Medica 15, 365 (1967)
- 40./ Beckett A.H., Lee C.M. és Tackie A.N.:
Tetrahedron Letters 1709 (1963)
- 41./ Beckett A.H., Shellard E.J., Phillipson J.D. és
Lee C.M.:
Planta Medica 14, 277 (1966)

- 42./ Beckett A.H., Shellard E.J., Phillipson J.D. és Lee C.M.:
Planta Medica 14, 266 (1966)
- 43./ Taylor W.I. és Raymond - Hamet:
Compt. Rend. 262D, 1141 (1966)
- 44./ Janot M.M. és Goutarel R. és Chabasse - Massonneau J.:
Bull.soc.chim. France 1033 (1953)
- 45./ Karrer P. és Enslin P.:
Helv.Chim.Acta 32, 1390 (1949)
- 46./ Janot M.M., Goutarel R. és Prelog V.:
Helv.Chim.Acta 34, 1207 (1951)
- 47./ Goutarel R., Janot M.M., Mirza R. és Prelog V.:
Helv.Chim.Acta 36, 337 (1953)
- 48./ Karrer P. és Mainoni St.:
Helv.Chim.Acta 36, 127 (1953)
- 49./ Blumenthal A., Eugster C.H. és Karrer P.:
Helv.Chim.Acta 37, 787 (1954)
- 50./ Shellard E.J., Beckett A.H., Tantivatana P., Phillipson J.D. és Lee C.M.:
J.Pharm. 18, 555 (1966)
- 51./ Phillipson J.D. és Shellard E.J.:
J.of Chromatographie 24, 84 (1966)
- 52./ Phillipson J.D. és Shellard E.J.:
J. of Chromatographie 31, 427 (1967)
- 53./ Janot M.M., Goutarel R., Le Hir A., Tsatsas G. és Prelog V.:
Helv.Chim.Acta 38, 1073 (1955)
- 54./ van Tamelen E., Aldrich P.E. és Katz T.J.:
J.Amer.Chem.Soc. 79, 6426 (1957)
- 55./ Joshi B.S., Raymond - Hamet és Taylor W.I.:
Chem. and Ind. 573 (1963)
- 56./ Wenkert E. és Liu L.H.:
Experientia 11, 302 (1955)
- 57./ Huebner C.F., Mac Phillamy H.B. és Schlitter E.:
J.Amer.Chem.Soc. 77, 472 (1955)

- 58./ Wenkert E. és Roychandhury D.K.:
J.Amer.Chem.Soc. 80, 1613 (1958)
- 59./ Weisenborn F.L. és Diassi P.A.:
J.Am.Chem.Soc. 78, 2022 (1956)
- 60./ Woodward R.B., Bader F.E., Bickel H., Frey A.J.
és Kierstead R.W.:
Tetrahedron 2, 1 (1958)
- 61./ Gootjes J. és Nauta W. Th.:
Recueil trav. Chim.des Pays-Bas. 84, 1427 (1965)
- 62./ Klyne W., Swan R.J., Dastoor N.J., Gorman A.A.
és Schmid H.:
Helv.Chim.Acta 50, 115 (1967)
- 63./ Trager W.F., Phillipson J.D. és Beckett A.H.:
Tetrahedron 24, 2681 (1968)
- 64./ a.) Finch N. és Taylor W.I.:
J.Amer.Chem.Soc. 84, 3871 (1962)
b.) Poussset J.L., Poisson J. és Legrand M.:
Tetrahedron Letters 6283 (1966)
- 65./ Phillipson J.D. és Shellard E.J.:
J. of Chromatography 32, 692 (1968)
- 66./ Trager W.F., Lee C.M., Phillipson J.D., Haddock R.E.,
Dwuma-Budu D. és Beckett A.H.:
Tetrahedron 24, 523 (1968)
- 67./ Raymond-Hamet és Millat L.:
Bull.Sci.Pharmacol. 40, 593 (1933);
C.A. 28, 1041 (1934)
- 68./ Raymond-Hamet:
Comt.Rend.Soc.Biol. 114, 692 (1933)
- 69./ Paris R., Janot M.M. és Goutarel R.:
Compt.rend.soc.biol. 139, 663 (1945);
C.A. 40, 5140⁶ (1946)
- 70./ Paris R., Janot M.M. és Goutarel R.:
Compt.rend.soc.biol. 139, 665 (1945);
C.A. 40, 5140⁶ (1946)
- 71./ Bartlett M.F., Sklar R., Taylor W.I., Schlitter E.,
Amai R.L.S., Beak P., Bringi N.V. és Wenkert E.:
J.Amer.Chem.Soc. 84, 622 (1962)

- 72./ Wenkert E. és Wickberg B.:
J.Amer.Chem.Soc. 87, 1580 (1965)
- 73./ Qureshi A.A. és Scott A.I.:
Chem.Communication 947 (1968)
- 74./ Eliel E.L., Allinger N.L., Angyal S.J. és
Morrison G.A.:
Conformational Analysis 252 old. Interscience
Publishers, John Wiley and Sons. New York, London,
Sydney 1966.
- 75./ Aaron H.S.:
Chem. and Ind. 1338 (1965)
- 76./ Moynehau T.M., Schofield K. és Katritzky A.R.:
J.Chem.Soc. 2637 (1962)
- 77./ Rosen W.E. és Shoolery J.N.:
J.Amer.Chem.Soc. 83, 4816 (1961)
- 78./ Beke D. és Szántay Cs.:
Chem.Ber. 95, 2132 (1962)
- 79./ Uskokovic M., Bruderer H., van Planta C.,
Williams T. és Brossl A.:
J.Amer.Chem.Soc. 86, 3364 (1964)
- 80./ Bohlmann F.:
Angew.Chem. 69, 641 (1957)
- 81./ Bohlmann F.:
Chem.Ber. 91, 2153 (1958)
- 82./ Wenkert E. és Roychaudhuri D.K.:
J.Amer.Chem.Soc. 78, 6417 (1956)
- 83./ Rosen W.E.:
Tetrahedron Letters 481 (1961)
- 84./ van Tamelen E.E. és Hester J.B.:
J.Am.Chem.Soc. 81, 3805 (1959)
- 85./ Hester J.B.:
Thesis. University of Wisconsin (1960)
- 86./ van Tamelen E.E. és Wright I.G.:
Tetrahedron Letters 295 (1964)

- 87./ Wright I.G.:
Thesis. University of Wisconsin (1965) 65-4857
- 88./ Autrey R.L. és Scullard P.W.:
J.Am.Chem.Soc. 90, 4917 (1968)
- 89./ Scullard P.W.:
Thesis. University of Rochester (1967) 67-13647
- 90./ Wenkert E., Dave K.G., Lewis R.G. és Sprague P.W.:
J.Am.Chem.Soc. 89, 6741 (1967)
- 91./ Lewis R.G.:
Thesis. Indiana University (1966) 66-14852
- 92./ Weisbach I.A. és Cherry Hill N.J.: U.S.P. 3,415,831
- 93./ Houben-Weyl:
Methoden der Organischen Chemie IV. kiadás 7/1 kötet
a.) 44 old. b.) 299 old. Stuttgart 1954.
- 94./ Wheland G.W.:
Advanced Organic Chemistry 3. kiadás 663 old. John
Wiley and Sons, New York London 1960.
- 95./ Henecka H.:
Chemie der β -Dicarbonyl-Verbindungen 122 old.
Springer Verlag, Berlin Göttingen Heidelberg 1950.
- 96./ Kabachnik M.I., Ioffe S.T. és Vatsuro K.V.:
Bull.Acad.Sci. U.S.S.R., Div.Chem.Sci. 1957, 775
C.A. 53, 4872c
- 97./ Yoffe S.T., Popov E.M., Vetsuro E.K. és Kabachnik M.I.:
Tetrahedron 18, 923 (1962)
- 98./ House H.O.:
Modern Synthetic Reactions 163 old. W.A. Benjamin Inc.
New York. 1965. és az itt idézett irodalom.
- 99./ Houben-Weyl:
Methoden der Organischen Chemie IV. kiadás 6/3 kötet
108 old. Stuttgart 1965.
- 100./ Eistert B., Arndt F., Loewe L. és Ayca E.:
Chem.Ber. 84, 156 (1951)
- 101./ Eistert B. és Merkel E.:
Chem.Ber. 86, 895 (1953)

- 102./ Yoffe S.T., Fedin E.I., Petrovskii P.V. és Kabachnik M.I.:
Tetrahedron Letters 2661 (1966)
- 103./ Arndt F., Loewe L., Severge T. és Türegün I.:
Ber. 71, 1640 (1938)
- 104./ Nasipuri D. és Biswas K.K.:
Tetrahedron Letters 2963 (1966)
- 105./ LeNoble W.J. és Morris H.F.:
J.Org.Chem. 34, 1969 (1969)
- 106./ Taylor E.C. és Mc Killop A.:
J.Amer.Chem.Soc. 90, 2421 (1968)
- 107./ Kornblum N., Seltzer R. és Haberfield P.:
J.Amer.Chem.Soc. 85, 1148 (1963)
- 108./ Davis E.:
Tetrahedron Letters 5021 (1966)
- 109./ Chatterjee A., Banerjee D. és Banerjee S.:
Tetrahedron Letters 3851 (1965)
- 110./ a.) Bröndström A.: Acta Chem.Scand. 7, 223 (1953)
b.) Bröndström A.: Arkiv.Kemi. 6, 155 (1954) és
7, 81 (1954)
- 111./ Hampton K.G., Hauser C.R.:
J.Org.Chem. 28, 1946 (1963)
- 112./ Kornblum N. és Luric A.P.:
J.Amer.Chem.Soc. 81, 705 (1959)
- 113./ Kornblum N., Seltzer R. és Haberfield P.:
J.Amer.Chem.Soc. 85, 1148 (1963)
- 114./ Stotz D.S.:
Dissertation Abstr. (26/4) 1921 (1965)
C.A. 64, 3304e
- 115./ Rhoads S.J. és Hasbrouck R.W.:
Tetrahedron 22, 3557 (1966)
- 116./ Rhoads S.J. és Decora A.W.:
Tetrahedron 19, 1645 (1963)

- 117./ Ferris J.P., Sullivan C.F. és Wright B.G.:
J.Org.Chem. 29, 87 (1964)
- 118./ Szántay Cs., Tóke L., Bárczai M.B. és Kalaus Gy.:
Periodica Polytechnica 9, 231 (1965)
- 119./ Szántay Cs., Tóke L., Honty K. és Kalaus Gy.:
J.Org.Chem. 32, 423 (1967)
- 120./ Brossi A. és Schnider O.:
Helv.Chim.Acta 65, 1899 (1962)
- 121./ Openshaw H.T. és Whittaker N.:
J.Chem.Soc. 1461 (1963)
- 122./ Kolonits P. doktori disszertáció. Budapest 1967.
- 123./ Marshall J.A. és Carroll R.D.:
J.Org.Chem. 30, 2748 (1965)
- 124./ Merschino J.A. és Bond C.H.:
J.Org.Chem. 28, 3129 (1963)
- 125./ Wenkert E., Dave K.G. és Haglid F.:
J.Amer.Chem.Soc. 87, 5461 (1965)
- 126./ a.) Battersby A.R., Openshaw H.T. és Wood C.S.:
J.Chem.Soc. 2463 (1953);
b.) Brossi A., Baumann M., Chopard-dit-Jean L.H.,
Würsch J., Schneider F. és Schnider O.:
Helv.chim.Acta 42, 772 (1959)
- 127./ Gaskell A.J. és Joule J.A.:
Tetrahedron 23, 4053 (1967)
- 128./ Mac Phillamy H.B., Huebner C.F. és Schitter E.:
J.Amer.Chem.Soc. 77, 4335 (1955)
- 129./ Gilbert B., Antonaccio L.D. és Djerassi C.:
J.Org.Chem. 27, 4702 (1962)
- 130./ Janot M.M. és Goutarel R.:
Bull.Soc.Chim. France 1951, 588
- 131./ Vamvacas C., vPhilipsborn W., Schlitter E.,
Schmid H. és Karrer P.:
Helv.chim.Acta 40, 1793 (1957)
- 132./ Ziegler F.E. és Sweeny J.G.:
Tetrahedron Letters 1097 (1969)

- 133./ Lucas R.A., Kuehne M.E., Ceglowski M.J.,
Dziemian R.L. és Mc Phillamy H.B.:
J.Amer.Chem.Soc. 81, 1928 (1959)
- 134./ Kametani T. és Ihara M.:
J.Chem.Soc. (C) 191 (1968)
- 135./ Eliel E.L., Della E.W. és Williams T.H.:
Tetrahedron Letters 831 (1963)
- 136./ Lénárd K., Bite P.:
Acta Chim.Hung. 38, 57 (1963)
- 137./ Gaiffe A.:
Chimie et Industrie, 93, 259 (1965)
- 138./ Plieninger H. és Kiefer B.:
Chem.Ber. 90, 617 (1957)
- 139./ Hajós A.:
Komplexe Hydride und ihre Anwendung in der
organischen Chemie. VEB Deutscher Verlag der
Wissenschaften, Berlin 1966.
- 140./ Neuere Methoden der Präparativen Organischen
Chemie IV. kötet 173 old. Verlag Chemie, GmbH.,
Weinheim/Bergstr. 1966.
- 141./ Lynch P.P.:
Education in Chemistry 183 (1967)
- 142./ Gaylord N.G.: Reduction with Complex Metal
Hydrides. Interscience New York 1956.
- 143./ Zakharkin L.J. és Khorlina J.M.:
Tetrahedron Letters 619 (1962)
- 144./ Szántay Cs. és Tóke L.:
Tetrahedron Letters 1323 (1963)
- 145./ Zakharkin L.I. és Khorlina J.M.:
Doklady Akad.Nauk S.S.S.R. 116, 422 (1957);
C.A. 52, 8040f (1958)
- 146./ Rutner H. és Spoerri P.E.:
J.Org.Chem. 28, 530 (1959)
- 147./ Roeding A. és Märkl G.:
Annalen 659, 1 (1962)

- 148./ Queguiner G. és Pasteur P.:
C.R. hebd. Séances Acad.Sci. 258, 5903 (1964)
- 149./ Marshall J.A., Andersen N.H. és Hochstetler A.R.:
J.Org.Chem. 32, 113 (1967)
- 150./ NMR spektrum katalogus: Bhacca N.S., Hollis D.P.,
Johnson L.F. és Pier A.E. Kiadó Varian Associates
U.S.A. 1963. 57 spektrumszám.