

KANDIDÁTUSI ÉRTEKEZÉS

KINOLIZIDINVÁZAS ALKALOIDOK TOTÁLSZINTÉZISE

Irta:

Dörnyei Gábor

Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszéke

MTA Alkaloidkémiai Tanszéki Kutatócsoport

Magyar Tudományos Akadémia Központi Kémiai Kutató Intézete

1980

Elsősorban szeretnék köszönetet mondani DR.SZÁNTAY CSABA egyetemi tanárnak, az MTA levelező tagjának a téma kijelöléséért és a kutatómunka során nyújtott értékes tanácsaiért.

Hálásan köszönöm Bárczai-Beke Marietta kandidátusnak a következetes szakmai gondolkodásmód és a gondos preparatív munkastilus kialakításában, valamint a disszertáció összeállításában nyújtott fáradhatatlan segítségét.

DR.HONTY KATALIN kandidátusnak a dolgozat megszerkesztésében nyújtott hasznos tanácsaiért mondok e helyen köszönetet.

Az NMR szinképek elkészítéséért és értékelésükben nyújtott segítségért DR.RADICS LAJOS és DR.TÓTH GÁBOR kandidátusokat, valamint BAITZ-GÁCS ESZTERT, a tömegspektrális vizsgálatokért DR.TAMÁS JÓZSEF kandidátust, az IR felvételekért DR.KOLONITS PÁL kandidátust, a mikroanalízisek elvégzéséért a BALOGHNÉ BATTÁ ILONA által vezetett Mikroanalitikai Laboratórium dolgozóit illeti köszönet.

A kísérletek kivitelezésében KRAKOVICZER SÁNDORNÉ és KARDULESZ KATALIN technikusok működtek közre, akiknek e helyen mondok köszönetet.

Köszönöm DR.LEMPERT KÁROLY egyetemi tanárnak, az MTA levelező tagjának, valamint a Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyárának a kutatáshoz nyújtott erkölcsi és anyagi támogatást.

Tartalomjegyzék

	Oldal
BEVEZETÉS	1
1. IRODALMI RÉSZ	5
1.1. A 2,3-diszubsztituált kinolizidin gyűrűrendszert tartalmazó vegyületek sztereokémiája	6
1.1.1. Relatív és abszolút konfiguráció	8
1.1.2. Konformáció	10
1.1.3. A 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázás vegyületek sztereokémiai átalakításai	14
1.1.4. A kinolizidinek térszerkezetének meghatározása kémiai és spektroszkópiai módszerekkel	17
1.2. A 2,3-diszubsztituált benzo[a]- és indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás vegyületek szintézise	24
1.2.1. Kinolizidin-váz kialakítása N-(β -aril-etil)-piperidinon származékokon keresztül	25
1.2.2. A kinolizidin-váz kialakítása Dieckmann kondenzációval	33
1.2.3. A kinolizidin-váz szintézise 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (<u>35</u>), valamint 3,4-dihidro- β -karbolin (<u>36</u>) és α, β -telitetlen ketonok gyűrűzárásával	36
1.2.4. 2,3-Diszubsztituált kinolizidin-vázás vegyületek előállítása <u>21</u> és <u>41</u> ketonokból	40
2. RÉSZ	45
2.1. A 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázás vegyületek tömegspektroszkópiás vizsgálata. Összefüggés a fragmentáció és térszerkezet között	45
2.2. A $\Delta^{2, \alpha}$ -kinolizin-ecetsav származékok C=C kettőskötés körüli rotációja	57
2.3. Cisz \rightleftharpoons transz epimerizáció 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázás vegyületeknél	68

	Oldal
2.4. A cisz \rightleftharpoons transz epimerizáció alkalmazása normál térszerkezetű vegyületek szintézisére	77
2.4.1. A dimetoxi-dezpirrolo-dihidrokorinantein (<u>56N</u>) sztereoszelektív totálszintézise	80
2.4.2. A (+)-dihidrokorinantein (<u>4N</u>) sztereoszelektív totálszintézise	86
2.4.3. A (+)-emetin (<u>1N</u>) új sztereoszelektív szintézise	90
3. KISÉRLETI RÉSZ	
3.1. Kísérletek és adatok a térszerkezet és tömegspektroszkópiás viselkedés összefüggéseinek tanulmányozásához	94
3.2. A C=C kettőskötés körüli rotáció vizsgálata	102
3.3. A cisz \rightleftharpoons transz epimerizáció kísérletei	110
3.4. A cisz \rightleftharpoons transz epimerizáció felhasználása normál térszerkezetű vegyületek szintézisére	117
3.4.1. A dimetoxi-dezpirrolo-dihidrokorinantein (<u>56N</u>) sztereoszelektív szintézise	117
3.4.2. A dihidrokorinantein (<u>4N</u>) sztereoszelektív totálszintézise	124
3.4.3. Szubsztituált α -formilecetsavészterek (<u>95</u>) előállítása	132
3.4.4. Szubsztituált malondialdehidek (<u>96</u>) előállítása	133
3.4.5. Az emetin (<u>1N</u>) új szintézise	135
ÖSSZEFOGLALÁS	137
IRODALOMJEGYZÉK	143

B E V E Z E T É S

Az elmúlt 10-15 évben a természetes szerves vegyületek izolálása, szerkezetfelderítése és szintézise terén kialakult modern módszerek az alkaloidkémiai kutatás rohamos fejlődését vonták maguk után. Világszerte nagy érdeklődés tapasztalható az aromás gyűrűvel kondenzált kinolizidin-vázat tartalmazó természetes anyagok iránt. Ezt a fokozott figyelmet az e csoportba tartozó alkaloidok (pl. emetin, reszerpín, vinkamin) kedvező farmakológiai hatása mellett a velük kapcsolatban felmerülő kémiai és sztereokémiai érdekességek is indokolják.

A kinolizidin-vázás vegyületek kutatása terén a BME Szerves Kémiai Tanszékén működő Alkaloidkémiai Kutatócsoport jelentős hagyományokkal rendelkezik. A heterogyűrűs kvaterner immónium-sókból felszabadítható u.n. pszeudobázisok tautoméria viszonyainak és kémiai sajátságainak vizsgálata során szerzett tapasztalatok alapján dihidroizokinolinból, illetve dihidro- β -karbolinból és alkil-vinil-ketonból kiindulva kiváló nyereddékkal sikerült olyan benzo[a]- és indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás vegyületeket előállítani, melyek e gyűrűrendszer többirányú továbbépítésére nyújtanak lehetőséget.

Ezen reakció felhasználásával a Szántay akadémikus által vezetett kutatócsoport új módszert dolgozott ki többek között az amőbás dizentéria gyógyítására világszerte eredményesen alkalmazott benzo[a]kinolizidin-vázat tartalmazó (-)-emetin, az adrenalin - antagonist, hipotenzív hatású indolo[2,3-a]kinolizidin-vázis (-)-korinanteidin, s több más, a természetben előforduló, gyógyszerilag is jelentős alkaloid totálszintézisére.

Mint hogy az indolvázis alkaloidok előállítása meglehetősen drága, továbbá igen érzékeny kiindulási anyagokból és közbenső termékeken keresztül valósítható meg, a szintézisut egyes lépéseinek kidolgozásához, valamint az előállítás során fellépő elméleti - főleg sztereokémiai - problémák tanulmányozásához a benzo[a]kinolizin-vázis analogonok vizsgálata nyújtott segítséget. A lényegesen olcsóbb és könnyebben hozzáférhető benzo[a]-kinolizidin származékok előállítása egyben nagyszámu új molekula farmakológiai tanulmányozását tette lehetővé, s a vizsgálatok tapasztalatai szerint nem egy esetben a természetes indolo[2,3-a]-kinolizidin alkaloidokénál is kedvezőbb gyógyszerhatást találtak.

A kutatócsoport munkájába bekapcsolódva a 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázás vegyületek kémiai és térkémiái viselkedését tanulmányoztam.

Disszertációm a szokásos hármás tagozódást követi. Az irodalmi részben a 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázás vegyületek térkémiái (konfigurációs és konformációs) viszonyaival foglalkozom, valamint rövid áttekintést adok azon fizikai és kémiai módszerekről, melyek alapján egy adott szerkezetű kinolizidin-vázás vegyület térbeli elrendeződésére következtetni lehet. Bemutatom a különböző térszerkezetű 2,3-diszubsztituált kinolizidinek egymásba való átalakításának előttünk kidolgozott módszereit, valamint röviden összefoglalom a vázrendszer felépítésének fontosabb lehetőségeit.

A második részben saját munkámat mutatom be; beszámolok a 2-3-diszubsztituált kinolizidinek térszerkezete és tömegspektroszkópiás viselkedése közt talált összefüggésről. Ismertetek egy új sztereokémiai átalakítást, melynek segítségével *allo* térszerkezetű kinolizidin-vázás vegyületből *normál* sztereoizomerek előállítására nyílik lehetőség. Bemutatom ezen átalakítás preparatív hasznosítását.

A harmadik rész a kísérletek leírásán kívül a vegyületek spektroszkópiai és kromatográfiás adatait is tartalmazza.

1. IRODALMI RÉSZ

Az aromás gyűrűvel kondenzált kinolizidin-vázat tartalmazó vegyületek kiemelkedő helyet foglalnak el a természetes szerves anyagok kémiájában.

Alig találunk olyan alkaloidkémiái monográfiát, kézikönyvet, amely ne foglalkozna a kémiai és sztereokémiai szempontból egyaránt változatos vegyületcsoport egyes képviselőivel.

A 2,3-diszubsztituált-kinolizidin-vázat tartalmazó ipekakuána és korinanteidin alkaloidok irodalma igen kiterjedt. A szerkezetkutatás és a különböző szintetikus próbálkozások eredményeiről Manske monográfiája [2] számol be teljes részletességgel, Boit kézikönyve [1] az 1960-as évekkel bezáróan ad tájékoztatást. A nagyszámu, de különböző szempontok szerint összeállított könyvekből [3-7], sorozatokból [8,9] és táblázatos művekből [10,11] sokoldalú és jól rendszerezett ismereteket szerezhethünk a vegyületcsoport egyes képviselőinek előfordulására [5,10,11], fizikai-kémiai tulajdonságára [10,11] spektrális sajátosságaira [12] vonatkozóan.

Számtalan mű foglalkozik bioszintézisükkel [13,14] és sztereokémiájukkal [8,17,18], valamint farmakológiai tulajdonságaikkal [2,8,19,20].

Napjaink intenzív kutatásainak legújabb eredményeiről két új monográfia [15,16] folyamatosan megjelenő köteteiből nyerhetünk rendszeres információt.

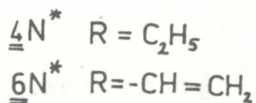
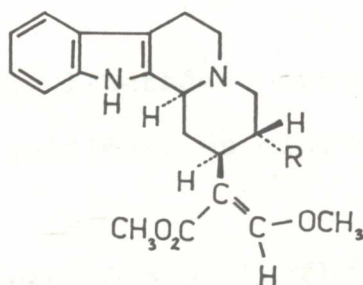
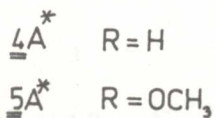
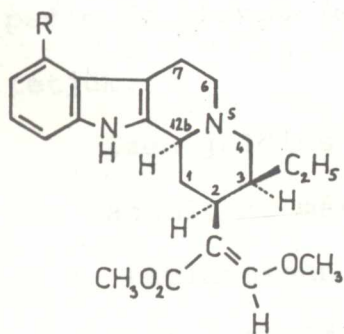
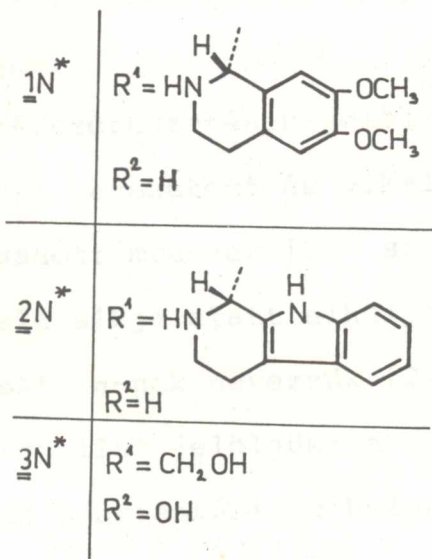
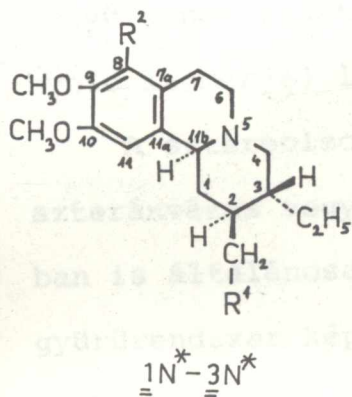
Ez a körülmény teszi lehetővé, hogy dolgozatomban csak a munkámmal szorosabb kapcsolatban álló korábbi eredmények ismertetésére térjek ki.

1.1. A 2,3-diszubsztituált kinolizidin gyűrűrendszert tartalmazó vegyületek sztereokémiája

A 2-es és 3-as helyen szubsztituált, hidrogénezett kinolizin - u.n. kinolizidin - vázat tartalmazó alkaloidok többségükben élettanilag is jelentős hatással rendelkeznek [2,8,19,20]. Ezek közül elsősorban a benzo[a]-kinolizidin-vázás (-)-emetin ($\underline{1}N^*$)[§], (-)-tubulozin ($\underline{2}N^*$)

§ Disszertációmban a vegyületek jelölésénél az arab szám a kémiai szerkezetre, a mellette található nagy betű a vegyület térszerkezetére utal (A=*allo*, E=*epiallo*, N=*normál*, P=*pszeudo*, C=*cisz*, T=*transz*). A racém vegyületeknél mindig csak az egyik antipódot ábrázolom. Optikailag aktív vegyületeknél - ahol a felrajzolt formula a tényleges térbeli elrendeződésnek felel meg - a vonatkozó számot csillaggal (*) jelölöm.

és (-)-ankorin ($3N^*$), továbbá az indolo[2,3-a]kinolizidin gyűrűs (-)-korinanteidin ($4A^*$), (+)-dihidrokorinantein ($4N^*$), (-)-mitraginin ($5A^*$) és (+)-korinantein ($6N^*$) érde-
mel említést.



1.1.1. Relativ és abszolút konfiguráció

A fentemlitett 2,3-diszubsztituált kinolizidinvázis alkaloidok három kiralitáscentrummal rendelkeznek, mégpedig az általánosan használt és általunk is követett számozási elv szerint a 2-es, 3-as és 11b, illetve a 2-es, 3-as és 12b szénatomokon. Egy adott strukturáju vegyületnek tehát négy sztereoizomer racemátja (összesen nyolc izomerje) lehetséges.

A sztereoizomerek térszerkezetének jelölésére a szteránvázis vegyületeknél bevezetett és alkaloidkémia-ban is általánosan elfogadott módszer [21] szerint a gyűrűrendszer képzeletbeli síkja alatt elhelyezkedő szubsztituensek térállását α -nak nevezzük [22], s a képletben szaggatott vonallal jelöljük; a gyűrűrendszer síkja felett elhelyezkedő β -orientációju helyettesítőket pedig folytonos (esetleg vastagított) vonallal szemléltetjük.

Ezen jelölés alapján a négy lehetséges sztereoizomer racemát ma már elfogadott jelölését és elnevezését az 1. táblázatban láthatjuk.

Mint a táblázat és a képletek összevetéséből látható, a (-)-emetin ($\underline{1}N^*$), a (-)-tubulozin ($\underline{2}N^*$), a (-)-ankorin ($\underline{3}N^*$), a (+)-dihidrokorinantein ($\underline{4}N^*$) és a

1. táblázat: A 2,3-diszubsztituált kinolizidinek lehetséges sztereoisomerjei

	természetes antipód			tükörképi antipód		
	anell. C-H	C(2)-H	C(3)-H	anell. C-H	C(2)-H	C(3)-H
normál (N)	α	α	β	β	β	α
pszeudo (P)	β	α	β	α	β	α
allo (A)	α	α	α	β	β	β
epiallo (E)	β	α	α	α	β	β

(+)-korinantein ($\underline{6N}^*$) *normál*, a (-)-korinanteidin ($\underline{4A}^*$) és a (-)-mitraginin ($\underline{5A}^*$) *allo* térszerkezettel rendelkezik. Mint azt a korinanteidin családba tartozó alkaloidok példája is mutatja, a természetben előfordulnak azonos szerkezetű, de különböző térbeli elrendeződésű vegyületek [10] (kivételes esetben mind a négy lehetséges sztereoisomer megtalálható).

A kinolizidin-vázás alkaloidok tanulmányozása során Wenkert és mások bebizonyították [23-25], hogy minden eddig ismert kinolizidin-vázás természetes anyagban a 2-es (ill. annak megfelelő) szénatom konfigurációja azonos, és az abszolút konfiguráció vizsgálatok alapján [26-29] a rajta elhelyezkedő hidrogén atom az általunk követett ábrázolásmód szerint α -térállású. Az egyes alkaloidok szubsztituenseinek térállását tehát a relatív konfigurációk ismeretében

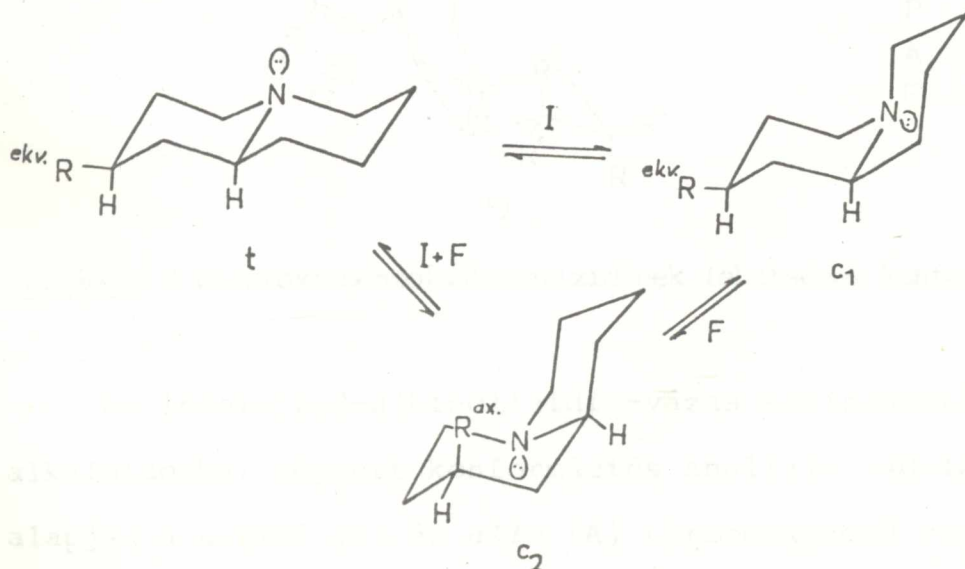
az 1. táblázatból (ld. 9. old.) olvashatjuk le.

1.1.2. Konformáció

A kinolizidin-vázás vegyületek térkémiáját tovább bonyolítja az a tény, hogy egy adott sztereoizomer - csak a székek, illetve félszék formák figyelembevételével - három, általában eltérő energiatartalmú konformer egyensúlyi elegyként létezik. A hidfőben nitrogén atomot tartalmazó kinolizidinek gyűrűinek kapcsolata ugyanis a dekalinhoz hasonlóan *transz* (ee) vagy *cisz* (ae és ea) lehet. Amíg azonban a dekalinnál a kétféle gyűrűkapcsolat a szénatom konfiguráció-stabilitása miatt elválasztható sztereoizomerek fellépését eredményezi, a kinolizidineknél a nitrogén atom viszonylag kis energiát igénylő inverziója [18a, 33] (a művelet jele: I) következtében a *transz* és *cisz* formák csupán egymástól el nem választható konformációs izomerek[§], melyek termodinamikailag meghatározott arányban alakítják ki a már szobahőfokon is beálló dinamikus egyensúlyi helyzetet [31-33].

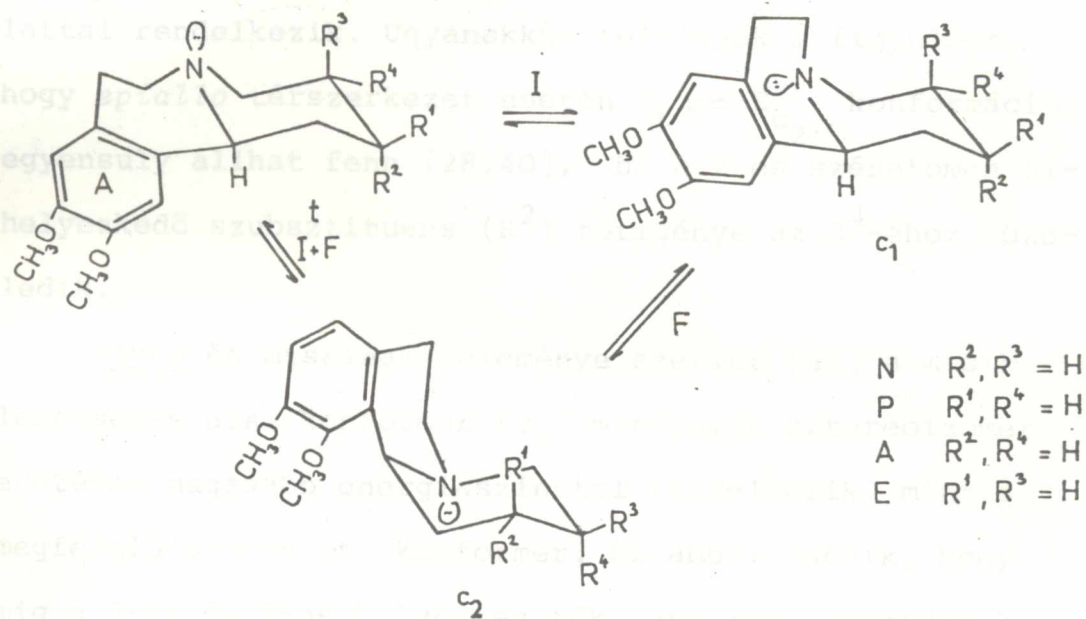
[§] Aaron és Ferguson [33] szerint mindazon korábbi megállapítások, amelyek szerint sikerült a stabilis *cisz* és *transz* kinolizidin konformert egyazon vegyület esetében elkülöníteni [34], revizióra szorulnak.

A kinolizidin esetében végzett számítások azt mutatják, hogy a *transz* konformer 18,4 kJ-lal stabilisabb a *cisz* formánál [35]. Ez az érték az újabb számítások szerint 10,9 kJ-nak adódik [36]. A gyűrűrendszerhez kapcsolódó szubsztituensek jelentős hatást gyakorolhatnak az egyes konformerek energiaszintjére, s ezáltal a konformációs egyensúly helyére [37]; ennek eredményeképpen olyan eset is előfordulhat, amikor egy adott vegyület túlnyomórészt *cisz* gyűrűkapcsolattal rendelkezik [38,39]. Itt szeretném már felhívni a figyelmet arra, hogy szubsztituált kinolizidinek esetében a szék-szék gyűrűátfordulás (F) két energetikailag különböző *cisz* konformert (c_1 és c_2) eredményez (ld. 1. ábra).



1. ábra: Szubsztituált kinolizidin konformációs viszonyai

Az elmondottak érvényesek a 2,3-diszubsztituált benzo[a]- és indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás vegyületekre is; egy adott konfigurációju sztereoizomer három lehetséges konformációban (t , c_1 és c_2) fordulhat elő, s a konformerek egyensúlyi arányát azok termodinamikai sajátosságai határozzák meg. A 2,3-diszubsztituált-9,10-dimetoxi-benzo[a]kinolizidinek három lehetséges konformációját a 2. ábrán mutatom be.



2. ábra: A dimetoxi-benzo[a]kinolizidinek lehetséges konformerei

Az indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás korinanteidin alkaloidokkal végzett konformációs analízis [40-42] alapján a *normál* (N) és *allo* (A) térszerkezetű vegyületek konformációs egyensúlyában a *transz* B/C gyűrűkapcsolatu N_t , illetve A_t konformer dominál. Ebben a kon-

formerben ugyanis a *normál* vegyületeknél (N) mind a 2-es, mind pedig a 3-as szénatomon lévő helyettesítő ekvatoriális állásu, s ugyanezt a kedvező helyzetet foglalja el az *allo* sztereoiszomer általában nagyobb térigényű szubsztituense (R^1) az A_t konformerben.

A fent idézett szerzők szerint a *pseudo* (P) és *epiallo* ($R^1 > R^3$) (E) térszerkezetű izomerek legstabilisabb térbeli elrendeződésében - a P_{C_2} , illetve E_{C_2} konformerben - a kinolizidin gyűrűrendszer *cisz* kapcsolattal rendelkezik. Ugyanakkor felhívják a figyelmet, hogy *epiallo* térszerkezet esetén $E_t \rightleftharpoons E_{C_2}$ konformációs egyensúly állhat fenn [28,40], ha a 2-es szénatomon elhelyezkedő szubsztituens (R^2) térigénye az R^4 -éhoz közeledik.

Klyne és mtsainak véleménye szerint [43] a másik lehetséges *cisz* konformer (c_1) mindegyik sztereoiszomer esetében magasabb energiaszinttel rendelkezik, mint a megfelelő *transz* (t) konformer. Ez abból adódik, hogy míg a 2-es és 3-as helyettesítők térállása megegyezik a két fentemlitett konformerben, addig az aromás rész a *transz* konformerben az energetikailag kedvezményezettebb ekvatoriális pozíciót foglalja el (ld. 2. ábra). Ezen a 2,3-diszubsztituált kinolizidinekre általánosan érvényes szabályszerűség alól kivételt képez a Beke által előállított [44] 4,4-dimetil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-benzo[a]kinolizidinon-2, mely

c_1 típusu konformerként stabilis [45,46]. A sztérikus kompresszió előli kitérés következtében szintén a c_1 konformer jelenti a legstabilisabb térbeli elrendeződést néhány, a 11-es, vagy 1-es szénatomon helyettesítőt tartalmazó benzo[a]kinolizidin-vázás vegyület esetében [47 51].

1.1.3. A 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázás vegyületek sztereokémiai átalakításai

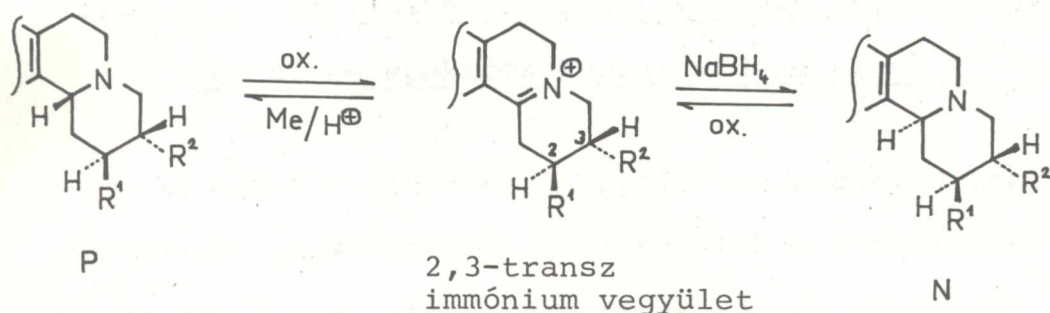
A kinolizidin-vázás vegyületek kémiai viselkedésének tanulmányozása során számos esetben tapasztaltak inverziót az anellációs szénatomon elhelyezkedő királításcentrumon.

Az indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás vegyületeknél, az indol gyűrű szomszédsága következtében, hosszabb ideig tartó savas (esetsav, pivalinsav, ásványi sav vagy ecetsavanhidrid) forralás hatására a termodinamikai stabilitási viszonyoknak megfelelő epimerizációs (izomerizációs) egyensúly érhető el [52-56,61]. Míg ez az egyensúly a *normál* = *pszeudo* epimerizáció során mindig a stabilisabb *normál* térszerkezetű termék felé tolódik el, *allo* és *epiallo* vázas vegyületeknél az epimerizáció egyensúlyi helyzetét a 2-es és 3-as szénatomon elhelyezkedő szubsztituens mérete erősen befolyásolhatja. Az epimerizáció mechanizmusát Gaskell és Joule [52] valószínűsítette.

Hasonló savas epimerizációt tétélezett fel Terashima [56] a benzo [a]kinolizidin-vázás vegyületek esetén is. A 11b szénatom konfigurációváltását eddig csupán a 2-oxo-benzo [a]kinolizidineknél figyelték meg [57], itt azonban a fentitől eltérő mechanizmus, a C gyűrűnek sav hatására történő reverzibilis felnyílása és visszazárása magyarázza a konfigurációváltást [58]. Doktori disszertációmban [59] később kimutattam, hogy savas epimerizáció egyéb esetekben nem valósítható meg.

Több irodalmi utalás [60-65], valamint a kutatócsoport [59] az indolo[2,3-a]-és benzo[a]kinolizidin-vázás vegyületek 12b ill. 11b anellációs szénatomjának a katalitikus hidrogénezés körülményei között végbemenő konfiguráció-váltásáról számol be. A főleg *allo* \rightleftharpoons *epiallo* sztereoizomereknél megfigyelt nehézfém katalizátoron (Pd, Pt, Rh) végbemenő heterogén fázisu epimerizáció mechanizmusát a protoberberinek racemizációjának tanulmányozása során Kametani és Ihara [63] valószínűsítette.

A kinolizidin-vázás vegyületeknél a *pszeudo* \rightleftharpoons *normál*, valamint *allo* \rightleftharpoons *epiallo* átalakítás oxidációs és ezt követő redukciós módszerrel is megoldható. Ilyen, az immónium vegyületen keresztül történő *pszeudo* \rightleftharpoons *normál* átalakítást mutatok be az alábbi képletsor segítségével.



Ismeretes, hogy az oxidált 1,2,3,4,6,7-hexahidro-kinolizinium vegyületek nátriumbórhidriddel, vagy katalizátor felületén aktivált hidrogénnel *allo* ill. *normál* sztereoizomerekké redukálhatók, aszerint, hogy a 2-es és 3-as szubsztituenseik egymáshoz képest *cisz* vagy *transz* térállásban helyezkednek el [61,66-71]. A cink-sósavas [72], vagy méginkább a higany(II)- és vas(III)-sóval aktivált cink-sósavas [73], valamint cink-perklórsavas [74] redukciók viszont főtermékként a kevésbé stabilis 11b β ill. 12b β izomert (*epiallo* ill. *pszeudo*) eredményezik.

Mint a fentiekből kitűnik, a három kiralitás-centrummal rendelkező 2,3-diszubsztituált kinolizidinek anellációs szénatomjának konfigurációváltására bőven találunk példát az irodalomban. A 2-es és 3-as szénatomok epimerizációjáról azonban mindezt ideig nem történt említés.

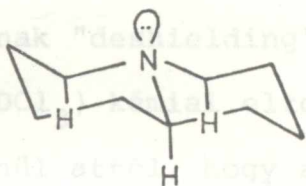
1.1.4. A kinolizidinek térszerkezetének meghatározása kémiai és spektroszkópai módszerekkel

Az előző fejezetben tárgyalt konformációs analízis eredményei nagymértékben megkönnyítik a kinolizidinvázus vegyületek térszerkezetének valószínűsítését. A gyűrűrendszer helyettesítőinek (a szubsztitúció helyének, a szubsztituensek méretének) megváltoztatásával azonban a konformációs egyensúly helyzete eltolódhat, így a legstabilabb konformációt minden esetben célszerű külön vizsgálattal meghatározni.

A konformációs viszonyok megállapítására egyensúlyi epimerizációs- és reakciókinetikai vizsgálatok, valamint pK_a mérések [53,55,75] nyújtanak lehetőséget. Ezen módszerek jó kiegészítésül szolgálnak a térkémiára közelebbi felvilágosítást nyújtó - és napjainkban rohamosan fejlődő - különböző spektroszkópai vizsgálatok (IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, ORD, CD, MS) mellett.

A spektroszkópia eredményei közül elsőként a kinolizidinek infravörös (IR) szinkép vizsgálatát emlitenénk meg. Mintegy 2 évtizeddel ezelőtt Wenkert [76] és Bohlmann [77a,b] írta le elsőként a kinolizidinek IR szinképében 2700-2800 cm^{-1} hullámszám tartományban jelentkező jellegzetes C-H vibrációs sávrendszert, melyet *transz*-kinolizidin konformernél figyeltek meg; míg *cisz* konformereknél

általában hiányzott a spektrumból, vagy legalábbis leegyszerűsödve, kisebb intenzitással volt csak megtalálható. További adatok, valamint az eredmények értelmezése körül bonyolódó tudományos vita [28,32,77c, 78-80] eredményeként a ma is érvényben lévő álláspontot [79,80] a következőképpen fogalmazhatjuk meg: mindazon kinolizidin-vázás vegyületek, melyekben a hidfő nitrogén



3. ábra

magános elektronpárjához képest a szomszédos szénatomon transz-axiális C-H kötés található (lásd 3. ábra), IR spektrumuk 2700-2860 cm^{-1} tartományában ún. Bohlmann-sávokkal (v.T-sávok) rendelkeznek. A sávrendszer intenzitása és komplex jellege az ilyen helyzetű hidrogének számá-

val egyenesen arányos. Minthogy ez a szerkezeti feltétel mind a négy 2,3-diszubsztituált kinolizidin sztereoizomer *transz* konformerje (ld. 2. ábra N_t , A_t , P_t ill. E_t) esetén teljesül, ezért az IR szinkép csak a molekula kedvező konformációjára ad felvilágosítást [78]. Így, még ha a konformációs analízisnek az esetek tulnyomó többségére érvényes eredményeit figyelembe vesszük is, az IR szinkép alapján a négy lehetséges térszerkezet közül csak bizonyos szelekció valósítható meg, a vegyület konkrét térbeli el-

rendeződésének megállapítása egyedül ezen módszer segítségével nem lehetséges.

Szintén a kinolizidin gyűrűrendszer stabilis konformációjára lehet következtetni $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópia segítségével [32,45,81,82]. A *transz* konformerben a C(11b)-proton nagyobb térerőnél, $\delta 3,8$ ppm érték alatt jelentkezik, s általában az ebben a tartományban rezonáló más hidrogének teljesen elfedik [45,81]. *Cisz* gyűrűkapcsolat esetén az anellációs szénatomhoz kapcsolódó hidrogén a nitrogén magányos elektronpárjának "deshielding" zónájába kerül, és jele $\delta 3,8$ ppm (CDCl_3) kémiai eltolódás érték fölé tolódik, függetlenül attól, hogy axiális, vagy ekvatoriális térállásu. A csucs felhasadásából, multiplicitásából, valamint a csatolási állandók értékéből a két *cisz* (c_1 és c_2) konformáció között is különbséget tehetünk [45,82]. A vizsgált hidrogén a c_2 konformerben a szomszédos CH_2 két hidrogénjéhez képest *gauche* (ae;ee) térállásu ami jó közelítéssel 1:2:1 triplettet eredményez. A c_1 konformerben 1:1:1:1 kvartett jelentkezik a *transz*-axiális (Jaa; 11-12Hz) és *gauche* (Jae, $\sim 5\text{Hz}$) térállások következtében. Az esetek többségében - főleg a benzo[a]-kinolizidineknél - a *cisz*-konformer C(11b)-H jelének észlelését lehetetlenné teszik a molekulában előforduló metoxi- és egyéb protonok csucsai. Ha viszont kloroform

helyett aromás szénhidrogénben végezzük a mérést, az anellációs proton kémiai eltolódás értéke kisebb térerő felé tolódik el, s a "választóvonal" 3,96 ppm-nek adódik [82].

Külön említést érdemel a szerves vegyületek térbeli elrendeződésének felderítésére ujabban igen széleskörben alkalmazott ^{13}C -NMR spektroszkópia. Az indolo[2,3-a]- és benzo[a]kinolizidinek vizsgálata [51,83-88] azt mutatja, hogy az anellációs szénatom [12b ill. 11b] *allo* és *normál* sztereoisomereknél mindig kisebb térerőnél (60-63 ppm) rezonál, mint *epiallo* és *pszeudo* térszerkezetű vegyületek esetén (53-56 ppm). A kinolizidin gyűrűrendszer térbeli változása főképpen a nitrogénhez közvetlenül csatlakozó szénatomok C(4), C(6) és C(11b) ill. C(12b), valamint a 7-es szénatom kémiai eltolódás értékeit befolyásolja. Konformációs analízisre az anellációs szénatomon kívül elsősorban a C(6) és C(7) vizsgálata nyújt kiváló lehetőséget [47-50, 84-91], mint azt a 2. táblázat is mutatja:

2. táblázat: A C(6) és C(7) kémiai eltolódás értékei

δ (ppm) a konformáció függvényében

	Indolo[2,3-a]kinolizidinek			Benzo[a]kinolizidinek		
	transz	cisz ₁	cisz ₂	transz	cisz ₁	cisz ₂
C(6)	53,0±0,5	- ^a	50,5±0,5	52,0±1	46,0	51,0±0,3
C(7)	21,5±0,5	- ^a	16,5±0,5	29,0±1,0	29,0±1,0	26,0

^a A vizsgált indolo[2,3-a]kinolizidinek nem veszik fel az energiagazdag c_1 konformációt.

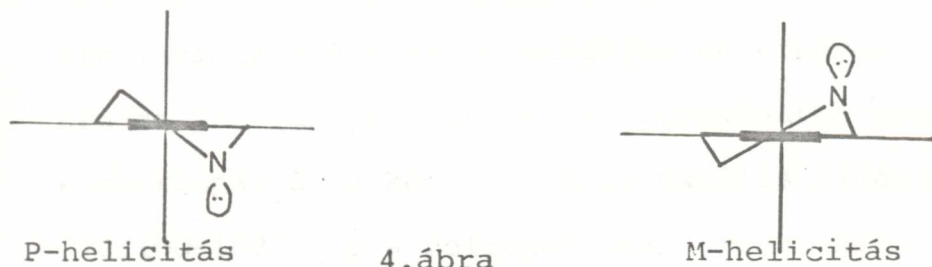
Az átmeneti értékek konformációs egyensulyra utalnak [84,89], és lehetővé teszik az egyensulyban résztvevő konformerek részarányának kiszámítását [89].

A 2,3-diszubsztituált kinolizidinek konformációs viszonyainak tanulmányozásában további segítséget nyújtanak a szubsztituensokhoz képest α , β és γ helyzetű szénatomoknak azok térállásától függő kémiai eltolódás értékei; pl. axiális térállásnál az α -szénatomok általában 5-7 ppm értékkel magasabb térerőnél rezonálnak, mint ekvatoriális elhelyezkedés esetén [49,50,83,88].

A felsorolt spektroszkópiai módszerekkel ellentétben - melyek általában csak a stabilis konformáció meghatározásához nyújtottak segítséget - a vizsgált korinanteidin-alkaloidok 2-es és 3-as szénatomjának relativ konfigurációjára Beckett és mtsainak [91] a térszerkezet és tömegspektroszkópiás fragmentáció között megfigyelt összefüggése alapján (ld. később részletesen a 48.oldalon) lehet következtetni.

Az optikailag aktiv vegyületek abszolút konfigurációjának meghatározása ORD és CD módszerek segítségével lehetséges. Ezen módszerek benzo[a]- és indolo[2,3-a]kinolizidinvázis vegyületeknél a konformációs analízis eredményeinek ismeretében az akirális aromás kromofor közvetlen környezetben elhelyezkedő anellációs szénatom abszolút konfigurációjára nyújtanak felvilágosítást [28,43,92-97]. Az irodalmi

adatok összegezeként megállapíthatjuk, hogy az 1L_b -átmenetnek megfelelő Cotton-effektus ($\sim 270-290$ nm) a 9,10-dimetoxi-benzo[a]kinolizidineknél P-helicitás esetén (lásd 4. ábra) pozitív, az indolo[2,3-a]kinoli-



zidineknél viszont negatív értéket mutat. M-helicitás esetén az előjelek természetesen ellenkezőek.

A felsorolt spektroszkópai módszereken kívül a térszerkezet megállapításánál segítséget jelenthet az egyes sztereoizomerek eltérő szorbciós tulajdonsága, valamint reaktivitásbeli különbözősége. Az azonos szerkezetű 2,3-diszubsztituált kinolizidinek vékonyrétegkromatográfiás (VRK) vizsgálata azt mutatta, hogy az egyes sztereoizomerek szilikagél abszorbensen tapasztalt R_f értékei a következő sorrendben növekednek:



Ezt a megfigyelést először Phillipson és Shellard [98] írta le, de ugyanezt a szorbciós sorrendet tapasztalta Kutatócsoportunk is [59,99] valamennyi általuk szintetizált 2,3-diszubsztituált-kinolizidin-vázis sztereoizomer esetében.

A kémiai módszerek közül a Hg(II)-acetáttal szemben mutatott eltérő reaktivitást kell kiemelnünk. Megfigyelték, hogy a fenti reagenssel csak azok a kinolizidin származékok oxidálhatók könnyen, amelyekben az anellációs hidrogén a nitrogénatom magányos elektronpárjához képest transz-axiális állásu [72,100-102]. Ez a feltétel csak *transz* kinolizidineknél teljesül, *cisz* gyűrűkapcsolatnál a reakció nem játszódik le, vagy csak magasabb hőmérsékleten és lényegesen hosszabb idő alatt hajtható végre.

1.2. A 2,3-diszubsztituált benzo[a]-és indolo[2,3-a]-
kinolizidin-vázás vegyületek szintézise

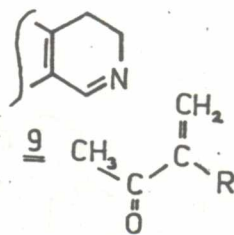
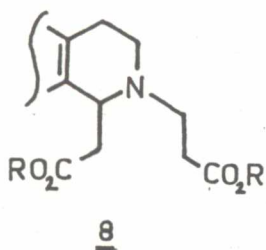
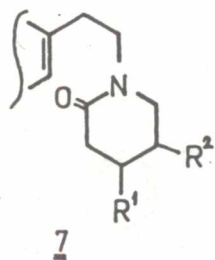
Az emetin (1N*) és a tubulozin (2N*), valamint a különböző térszerkezetű korinanteidin (4,6) alkaloidok szintézisére irányuló törekvések eredményeképpen az elmúlt 20 év során számos közlemény látott napvilágot, melyben főleg *normál* és *allo* térszerkezetű kinolizidin-vázás vegyületek szintetikus megközelítéséről számolnak be. Minthogy a kinolizidin-váz felépítésének elve az indolo[2,3-a]- és benzo[a]kinolizidineknél sok közös jellemvonást tartalmaz, ezért az egyes szintézis-megközelítéseket módszertani szempontok szerint csoportosítom, függetlenül attól, hogy milyen aromás gyűrű csatlakozik a kinolizidin-vázhoz. A következőkben - a teljesség igénye nélkül - bemutatom a 2,3-diszubsztituált kinolizidinek szintézisének legfontosabb módszereit, melyeket a váz kialakításának elve szerint az alábbi csoportosításban ismertetem:

1.2.1. A 7 típusu piperidin származékok gyűrűzárása

1.2.2. 8 típusu diészterek Dieckmann kondenzációja

1.2.3. 3,4-dihidroizokinolin ill. 3,4-dihidro- β -

-karbolin származékok (9) reakciója α , β -telitetlen ketonokkal

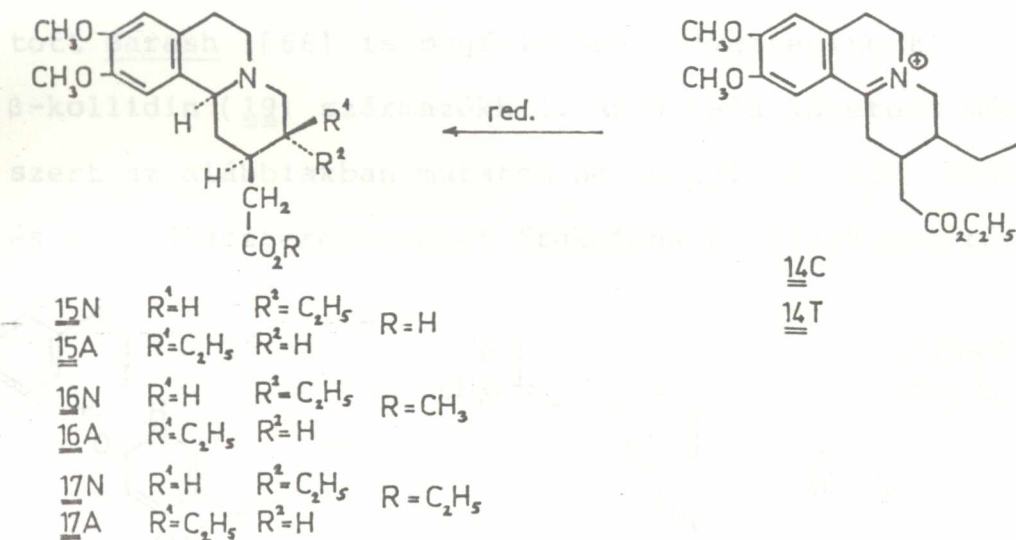
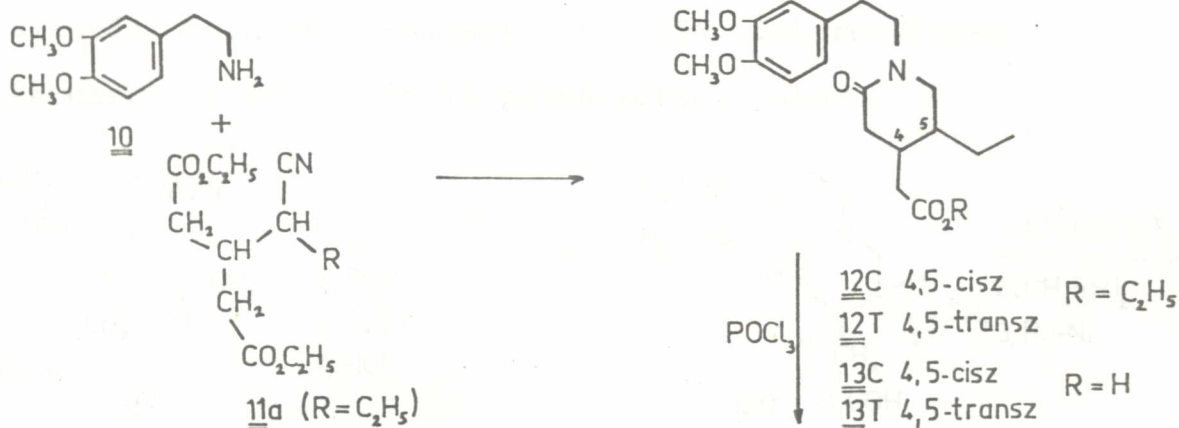


Külön pontban (1.2.4.) ismertetem a különböző módszerrel kialakított szintonoknak 2,3-diszubsztituált kinolizidinekké való átalakítását.

1.2.1. Kinolizidin-váz kialakítása N-(β -aril-etil)- -piperidinon származékokon keresztül

A benzo[a]kinolizidin-vázak vegyületek terén folytatott intenzív kutatómunka elsősorban az emetin (1N) gyógyászati jelentőségére vezethető vissza. Éppen ezért számos kutató foglalkozott egy alkalmas prekursor (ld. 2.4.3.), a *normál* térszerkezetű kinolizidinil-ecetsav származékok (15N, 16N ill. 17N) szintézisével.

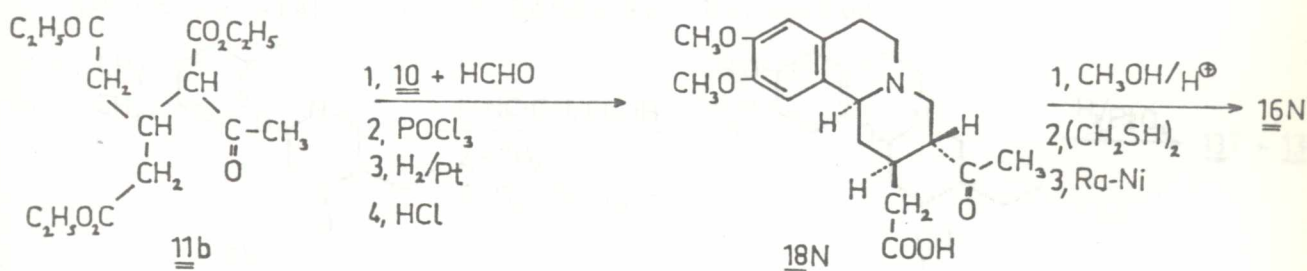
A *normál* - és ezzel párhuzamosan az *allo* - kinolizidin-vázat kezdetben főleg a 12 piperidin-karbonsavészterek foszforoxikloridos gyűrűzárásakor nyert 14 immóniumvegyület redukciójával alakították ki [66,68,103-106]. A kulcsszerepet játszó 12 piperidont elsőként Evsztyignyjeva [103] a 11a glutáreszter és a dimetoxi- β -fenil-etilamin (10) redukciójával állította elő.



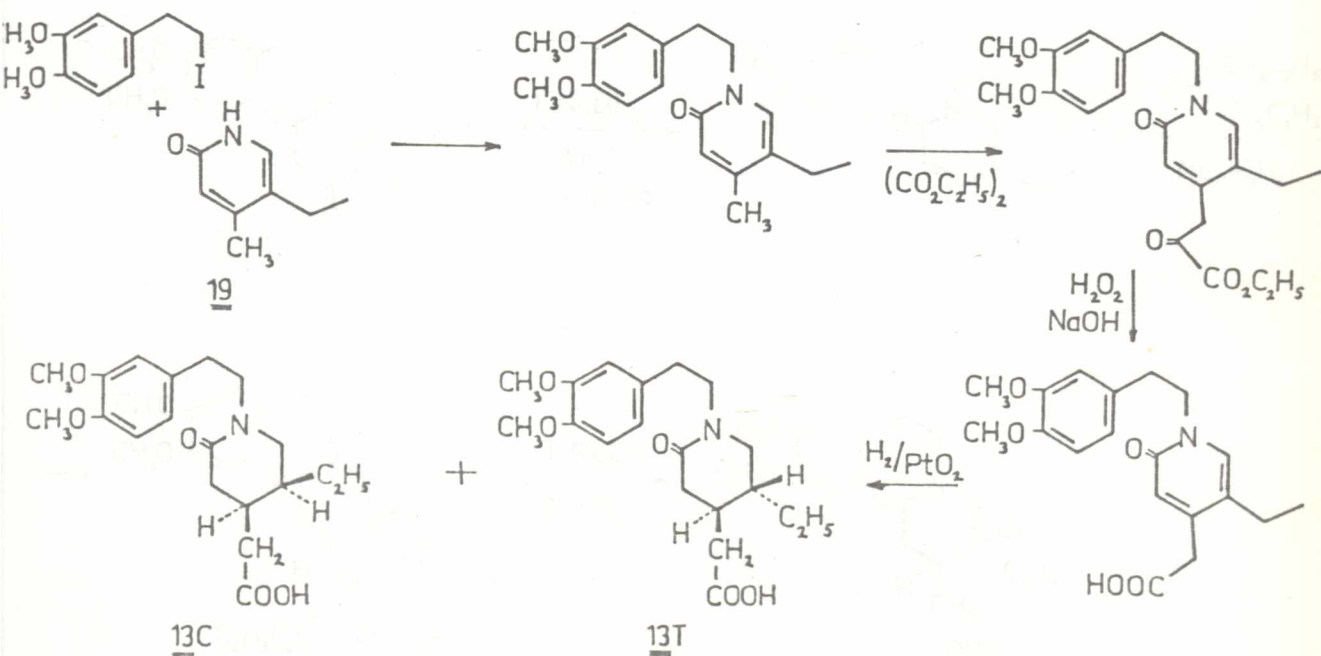
Ugyanezt az utat követte van Tamelen [105] is, aki megállapította, hogy a korábban egységesnek tűnő 12 piperidon valójában a 4,5-*cisz-transz* izomerek (12C+12T) keveréke. A két diasztereomer elválasztását a hidrolizissal nyert 13C, 13T savkeverék kromatog-

rafálásával végezte.

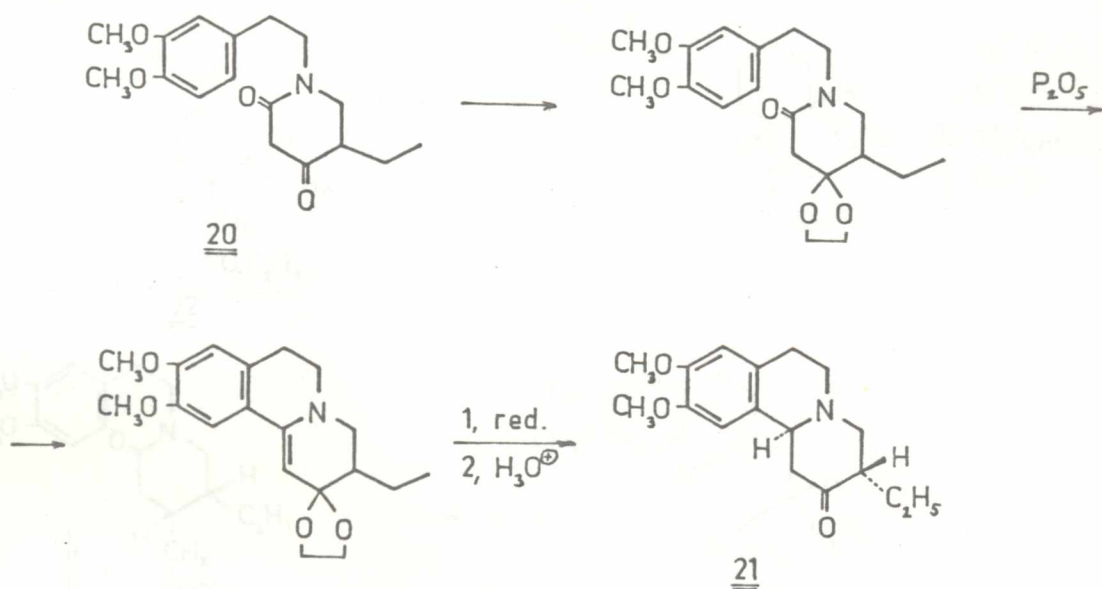
Az elvet van Tamelen [107] a 11b-ből kiinduló szintézisében is alkalmazta, s a 18N intermediéren keresztül a 16N emetin-prekursorhoz jutott.



A 13 piperidon karbonsav izomerek keverékéhez jutott Barash [66] is megfelelően helyettesített β -kollidin (19) származékából. Az általa követett módszer az alábbiakban mutatom be. A 13T és 13C *transz* és *cisz* diasztereomereket frakcionált kristályosítással

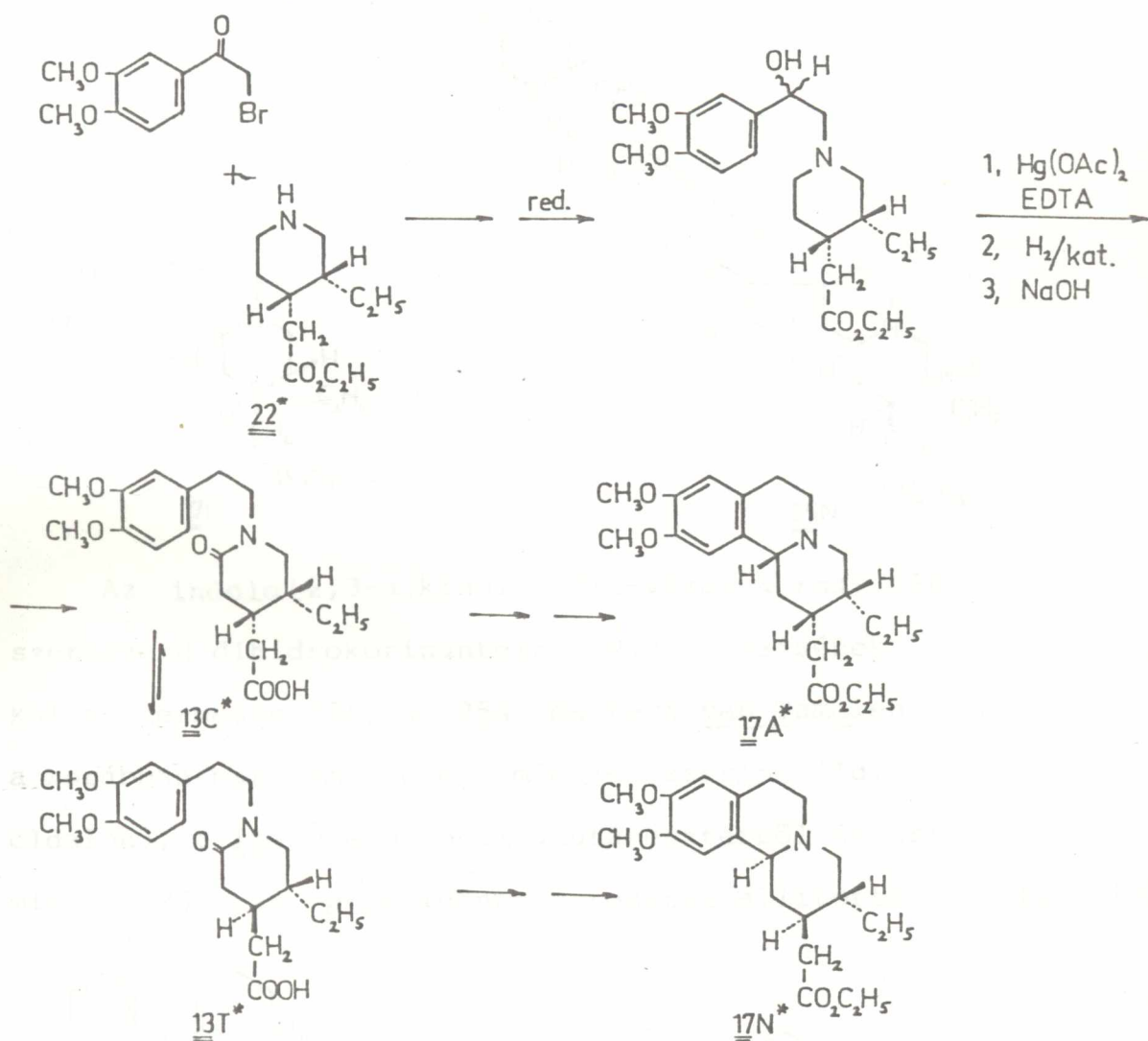


A 20 ketolaktámot használta kiindulási anyagnak Sugasawa [109,110], majd Osbond [111] is a 21 keton szintézisében.



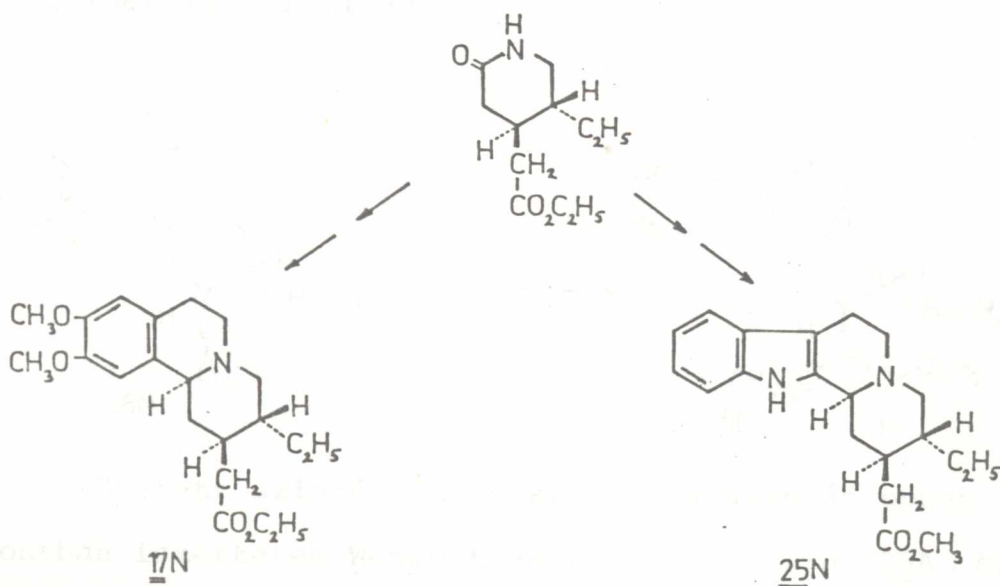
Említésre méltó félszintetikus megoldást közöl Fujii és Yoshifuji [112] a természetes cinkonin lebontásával nyert, ismert abszolút konfigurációjú cinkoloipon észter (22^{*}) felhasználásával. Az alább vázolt szintézisben nyert balraforgató (-)-17N^{*} ecetsavészter azonos abszolút konfigurációval [2(S), 3(R), 11b(S)] rendelkezik, mint valamennyi eddig ismert benzo [a]kinolizidin-vázás alkaloid. A 4,5-cisz-laktámból (13C^{*}) pedig a természetes anyagokkal ellentétes abszolút konfigurációjú *allo* vegyü-

letek nyerhetők.

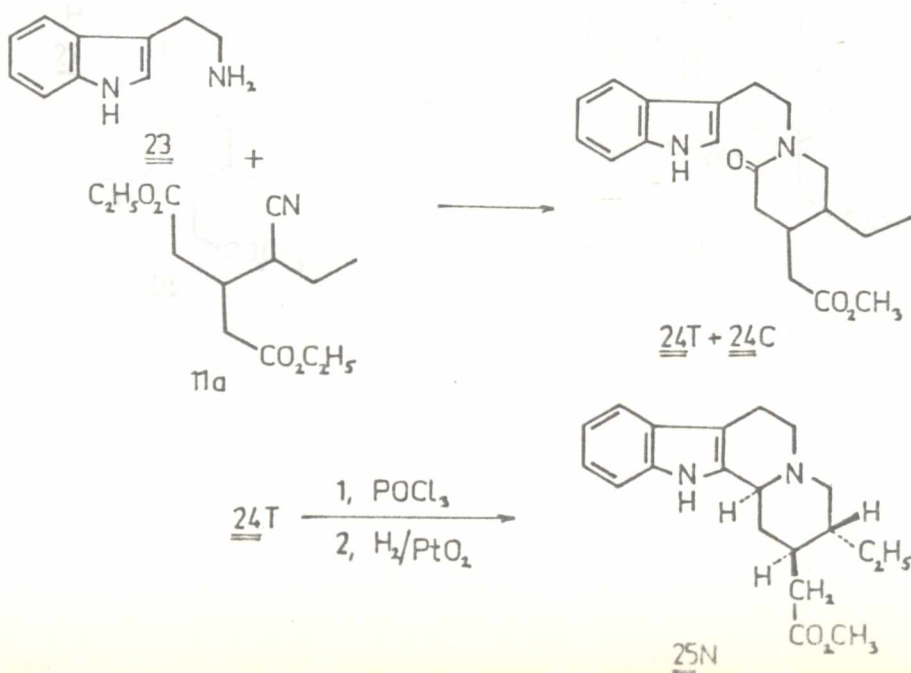


A módszer kiterjesztéseként a szintetikus uton előállított (±)-transz-5-etil-2-piperidon-4-ecetsav-etilészterből [115] fenti szerzők mind a **17N** benzo[a]- [113], mind az indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás

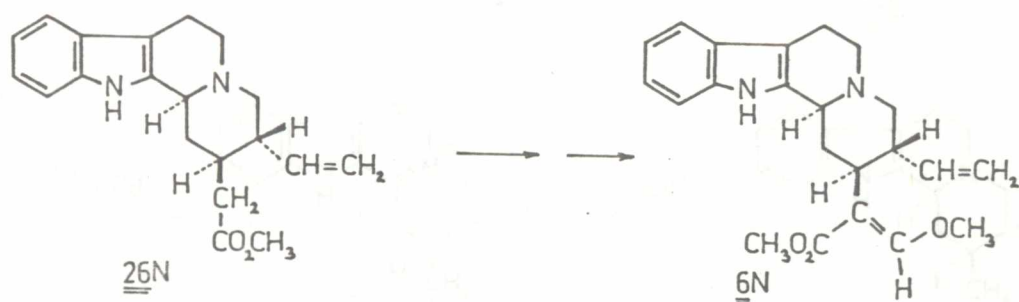
normál ecetsavészter (25N) [114] előállítását megvalósították.



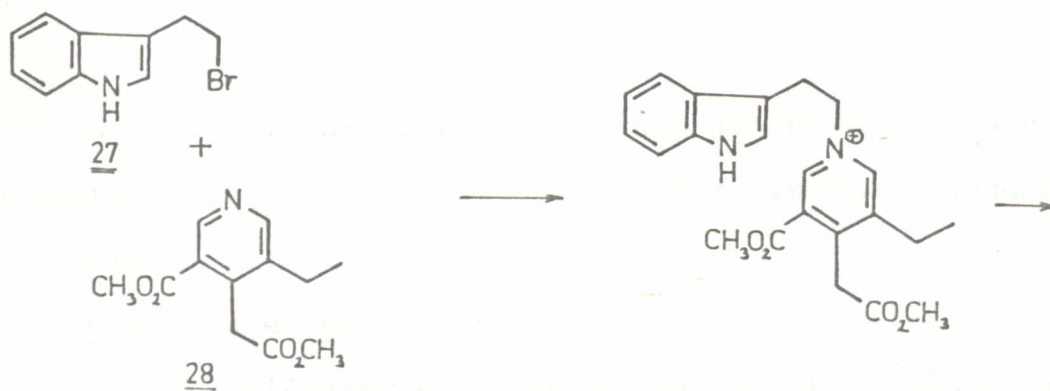
Az indolo[2,3-a]kinolizidin-vázis normál térszerkezetű dihidrokorinantein (4N)szintézisének kulcsintermedierjét, a 25N észtert van Tamelen a korábban már ismertetett módszer szerint (ld. 26. oldalon), a 11a cianopropil-glutárészterből és triptaminból (23), 24 piperidonon keresztül állította elő [116,117].

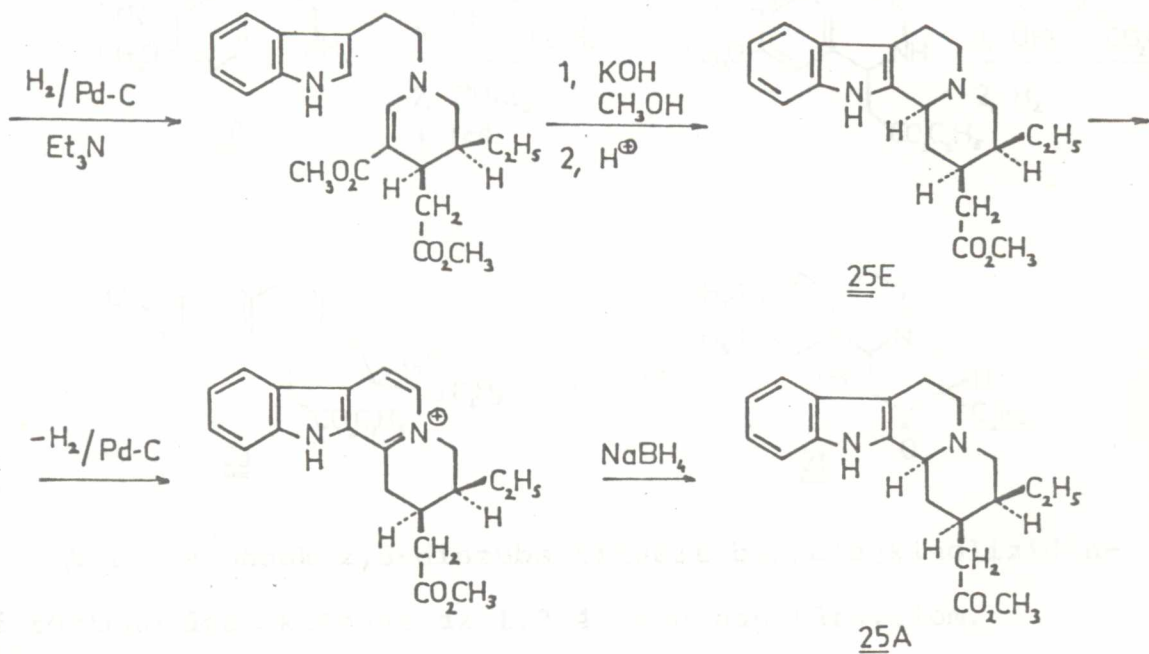


Hasonló elv alapján oldotta meg a korinanteinhez (6N) vezető, vinil helyettesítőt tartalmazó 26N észter szintézisét is [118,119].



A követett szintézisut hasonlósága alapján ebben a pontban ismertetem Wenkertnek [120,121] *allo* (25A) és *epiallo* indolokinolizidin ecetsavészterek (25E) előállítására közölt módszerét. A triptofilbromidból (27) és a 28 nikotinsavszármazékból kiinduló szintézist a következő reakciósor mutatja be.



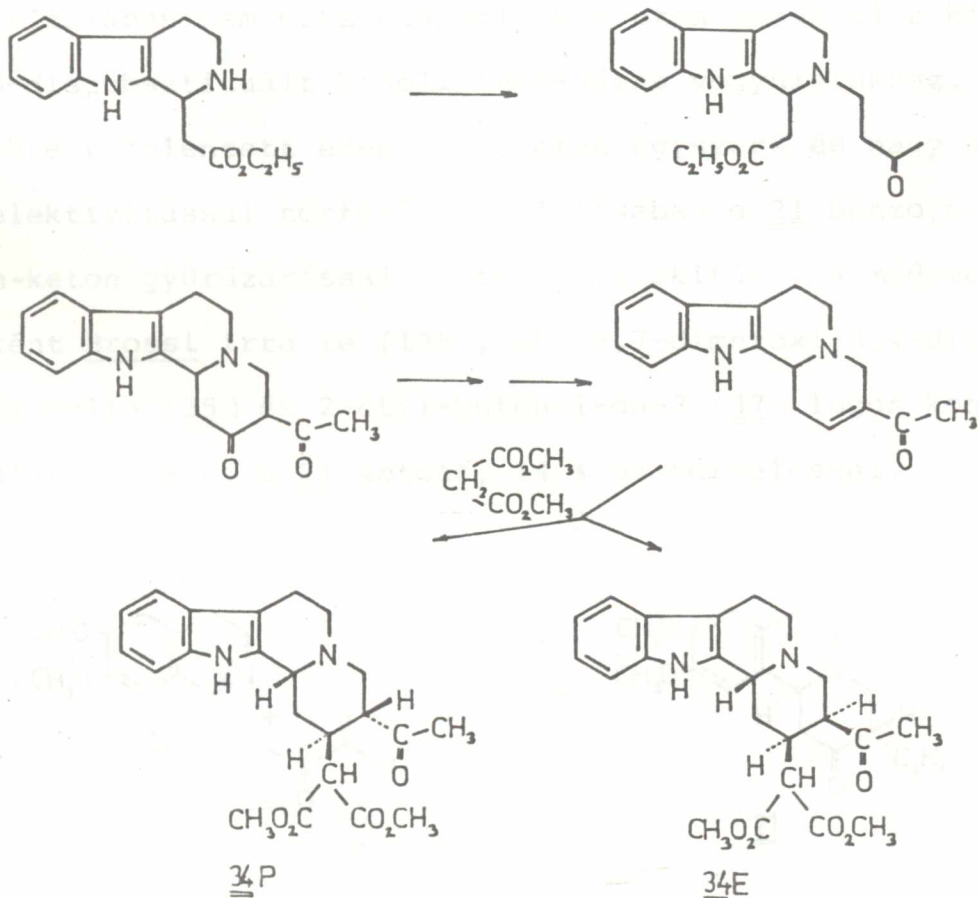


1.2.2. A kinolizidin-váz kialakítása Dieckmann kondenzációval

A kinolizidin-váz felépítésének jól bevált módszere a megfelelően szubsztituált diészterek Dieckmann kondenzációja is.

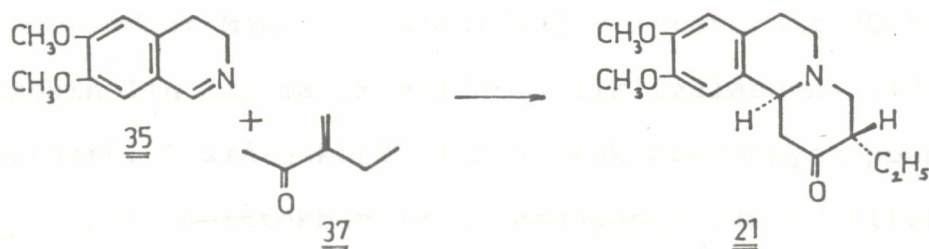
Openshaw és Battersby [122,123] a 10 feniletilaminból nyert 29 diészter ciklizációjával állított elő az alábbi uton 21 benzo[a]kinolizidin ketont.

Ezen megközelítési elvet hasznosította Winterfeld [126] a heterojohimbán sztereoizomerek szintézisében kulcsvegyületként szereplő 34E és 34P indolo[2,3-a]-kinolizidin-vázis malonészter származékok alább felvázolt előállításában.



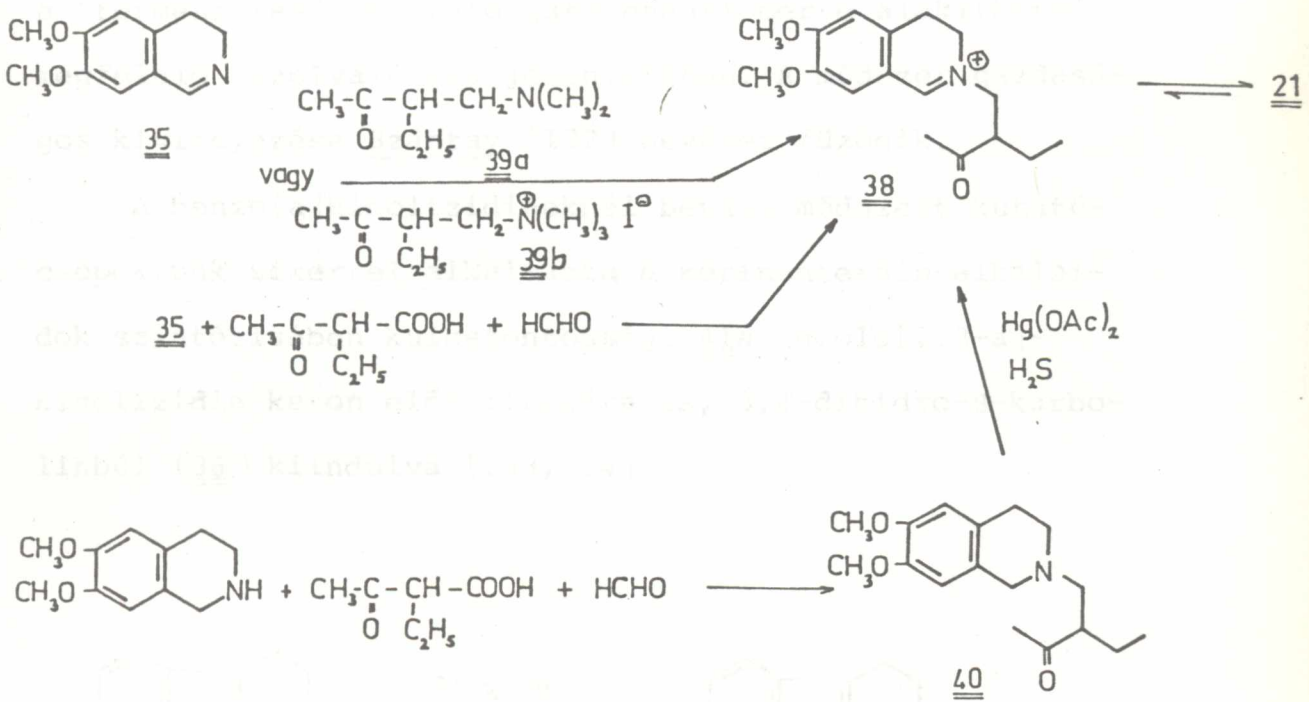
1.2.3. A kinolizidin-váz szintézise 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (35), valamint 3,4-dihidro- β -karbolin (36) és α,β -telítetlen ketonok gyűrűzárásával

Az előző két pontban ismertetett szintetikus megközelítések mindegyike sok lépésben, gyenge össztermeléssel, és általában nem sztereospecifikus uton vezet el a kívánt 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázis vegyületekhez. Front-áttörést jelentett ezen vegyületek egyszerű és nagy sztereoszelektivitással történő előállításában a 21 benzo[a]kinolin-ke-ton gyűrűzárással történő kialakítása. A módszert elsőként Brossi írta le [128], aki 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (35) és 2-etil-butén-1-on-3 (37) lugos kondenzációjával nyerte a 21 ketont, 14 %-os termeléssel.



Beke [44] és Szántay [58] a reakció tanulmányozása során megállapította, hogy a folyamat 38 immóniumsó közbenső termék reverzibilis gyűrűzárási reakciójával játszódik le, ez utóbbi izolálható, s vizes lugos közegben spontán 21

ketonná alakul. A gyűrűzárás az α, β -telítetlen keton (37) helyett a 39a Mannich-bázissal [129], vagy jódmetilátjával (39b) [130], valamint α -etil-acetecetsavval formaldehid jelenlétében [130,131] is megvalósítható.

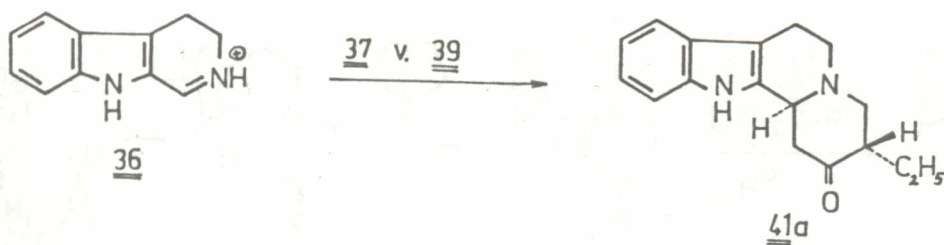


A 38 intermedier Mannich reakcióval szintetizált 40 tetrahidroizokinolin származék oxidatív ciklizálásával [130] is kialakítható. A széleskörű vizsgálatok eredményeképpen a 21 keton ipari méretekben is gazdaságosan (90 %) állítható elő.

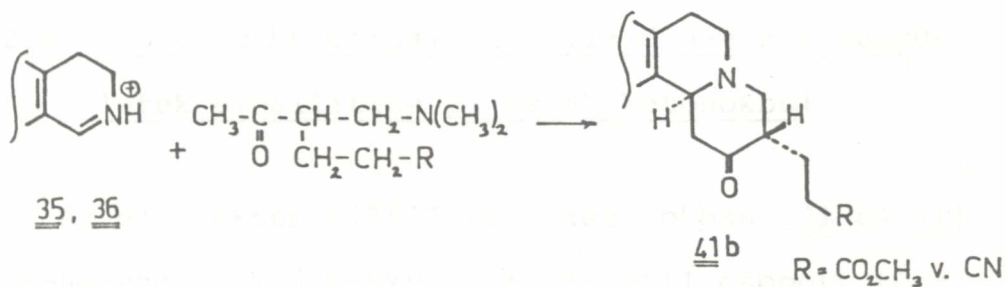
Ezen fontos kulcsvegyület (21) jelentőségét tovább növelte Openshaw [71] megfigyelése, mely szerint a racém keton

másodrendű aszimmetrikus indukcióval, a két kiralitáscentrumnak a 38 immóniumvegyületen keresztül végbemenő szimultán inverziójával közel kvantitatív termeléssel a "természetes", balraforgató enantiomerré alakítható megfelelő rezolváló sav jelenlétében. A módszer gazdaságos kivitelezése Szántay [132] nevéhez fűződik.

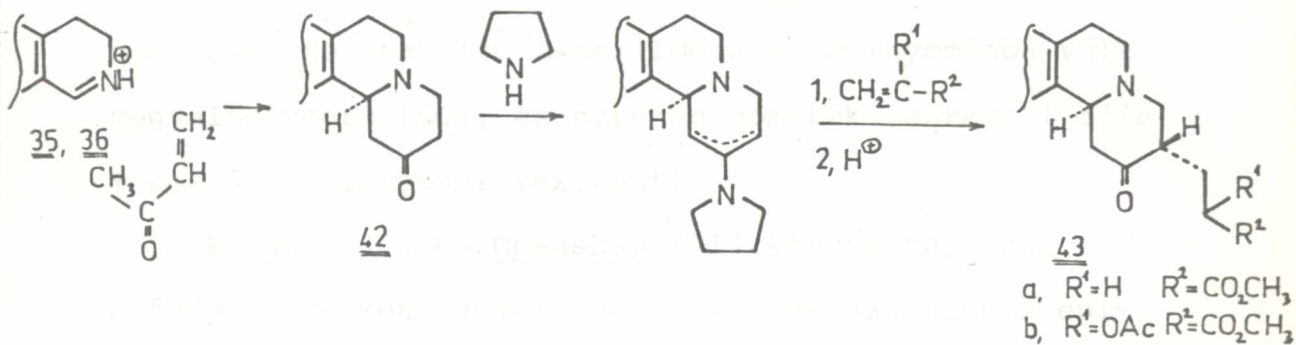
A benzo[a]kinolizidineknél bevált módszert kutatócsoportunk sikerrel alkalmazta a korinanteidin-alkaloidok szintézisében kulcsfontosságú 41a indolo[2,3-a]-kinolizidin keton előállítására is, 3,4-dihidro- β -karbolinból (36) kiindulva [133,134].



A módszer kiterjesztésével a további gyűrűanelláció kialakítására alkalmas benzo[a]- ill. indolo[2,3-a]kinolizidin ketonok (41b) szintézisét is kidolgozták [134,135].



Itt emliteném, hogy a 35 dihidroizokinolin és a 36 dihidro- β -karbolin metil-vinil-ketonnal a 42 szubsztituálatlan ketonokat adja [44,129, 136, 138], melyeknek a 3-as szénatomon történő továbbépítésére kutatócsoportunk dolgozott ki szellemes eljárást [51, 136b, 137]:



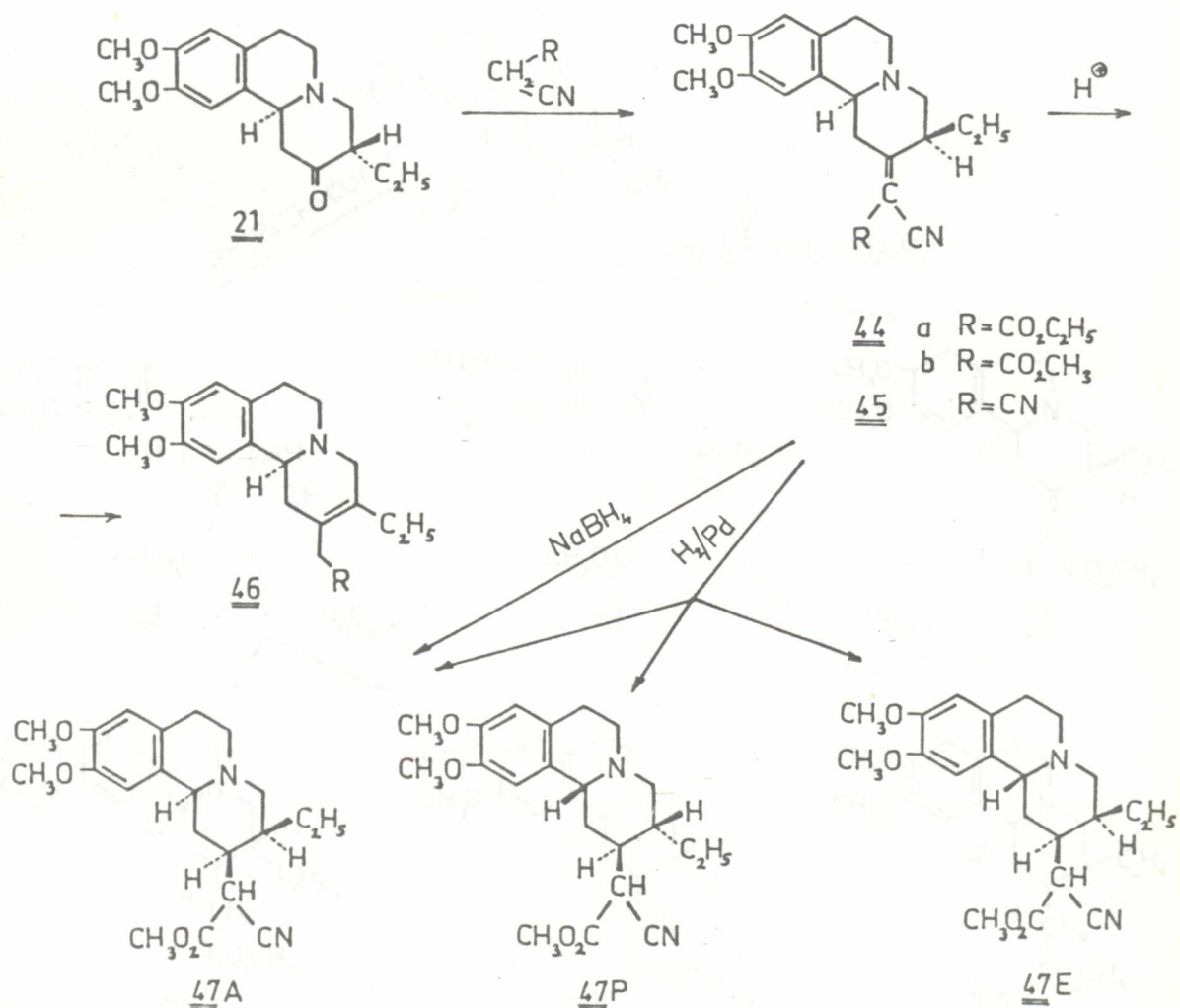
1.2.4. 2,3-Diszubsztituált kinolizidin-vázis vegyü-
letek előállítása 21 és 41 ketonokból

Az előzőekben előállított ketonokban (21 és 41) az α -helyzetű, kvázi-ekvatoriális etil csoport térigénye erősen csökkenti az oxo-csoport kondenzációs készségét. Ezért a molekula továbbépítése erősen aktivált metilén-csoportot tartalmazó reakciópartnert igényel.

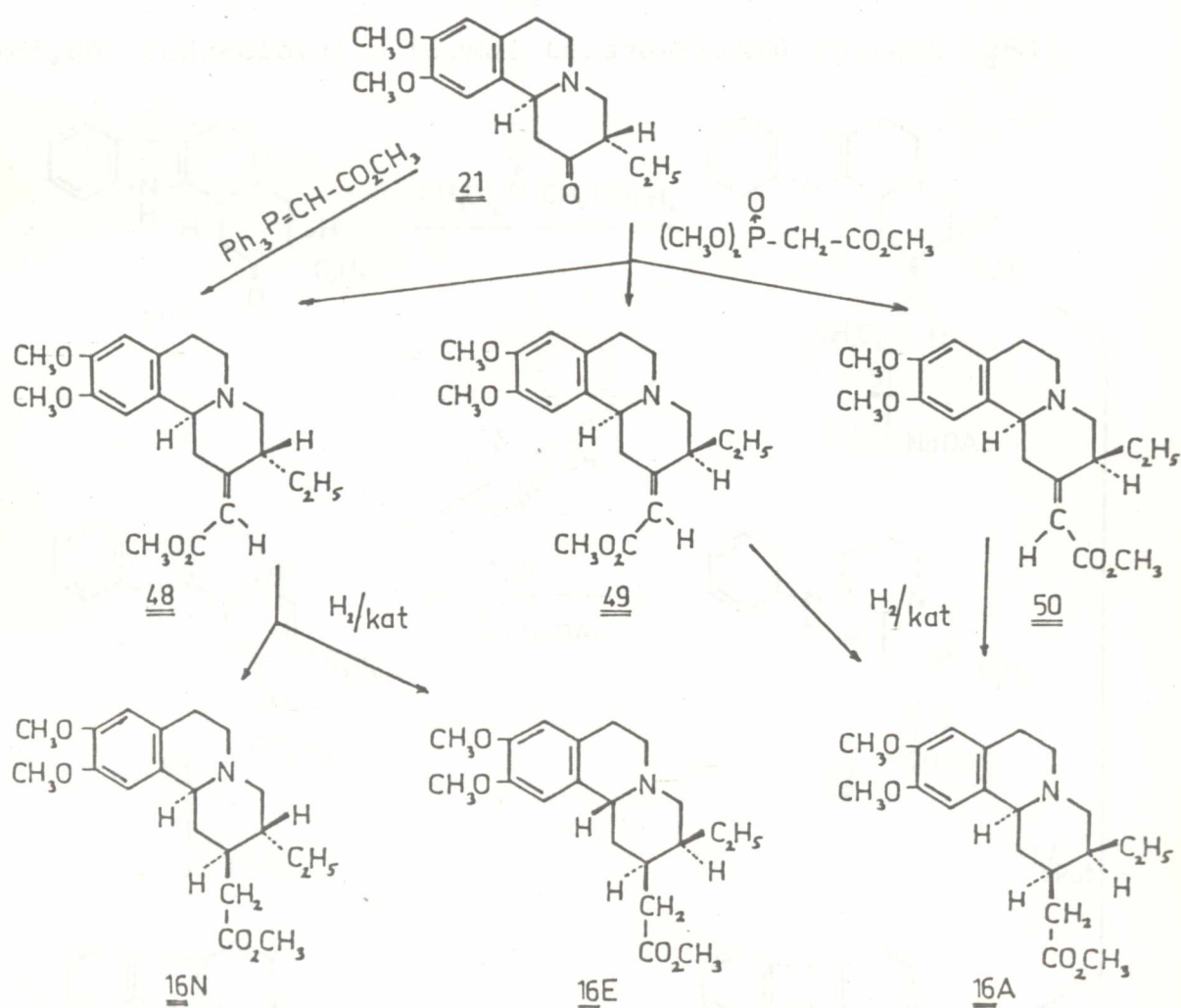
A 21 benzo[a]kinolizidin-ketont Battersby [123] és Brossi [139] ciánecetsav-észterrel és malonsav-dinitrillel kondenzálta. Az így nyert 44 és 45 telítetlen vegyületek hidrolizise során olyan endociklusos kettőskötést tartalmazó vegyület (46) képződik, melynek telítése csak 130°C -on, 100 atm. H_2 nyomáson volt megvalósítható [60], és sztereoisomerek (*normál* + *allo* + *epiallo*) elegyéhez vezetett.

Brossi [60] és Openshaw [71] kimutatta, hogy a ciánészteres kondenzáció során a 3-as szénatomon epimerizáció játszódik le; így a 44a hidrogénezése 2,3-*cisz*-vegyületek előállítására nyújt lehetőséget. Fenti szerzők a 45 telítetlen dinitril exociklusos kettőskötésének szelektív redukcióját nem tudták megvalósítani.

Az azonos uton előállított 44b redukciójának korábbi vizsgálata során megállapítottuk [59,99], hogy míg katalizátorral aktivált hidrogénnel a 47A *allo* észtert kis mennyiségű *pseudo* (47P) és *epiallo* (47E) sztereoizomer szennyezi, nátriumbórhidriddel kizárólag *allo* vegyület keletkezik.



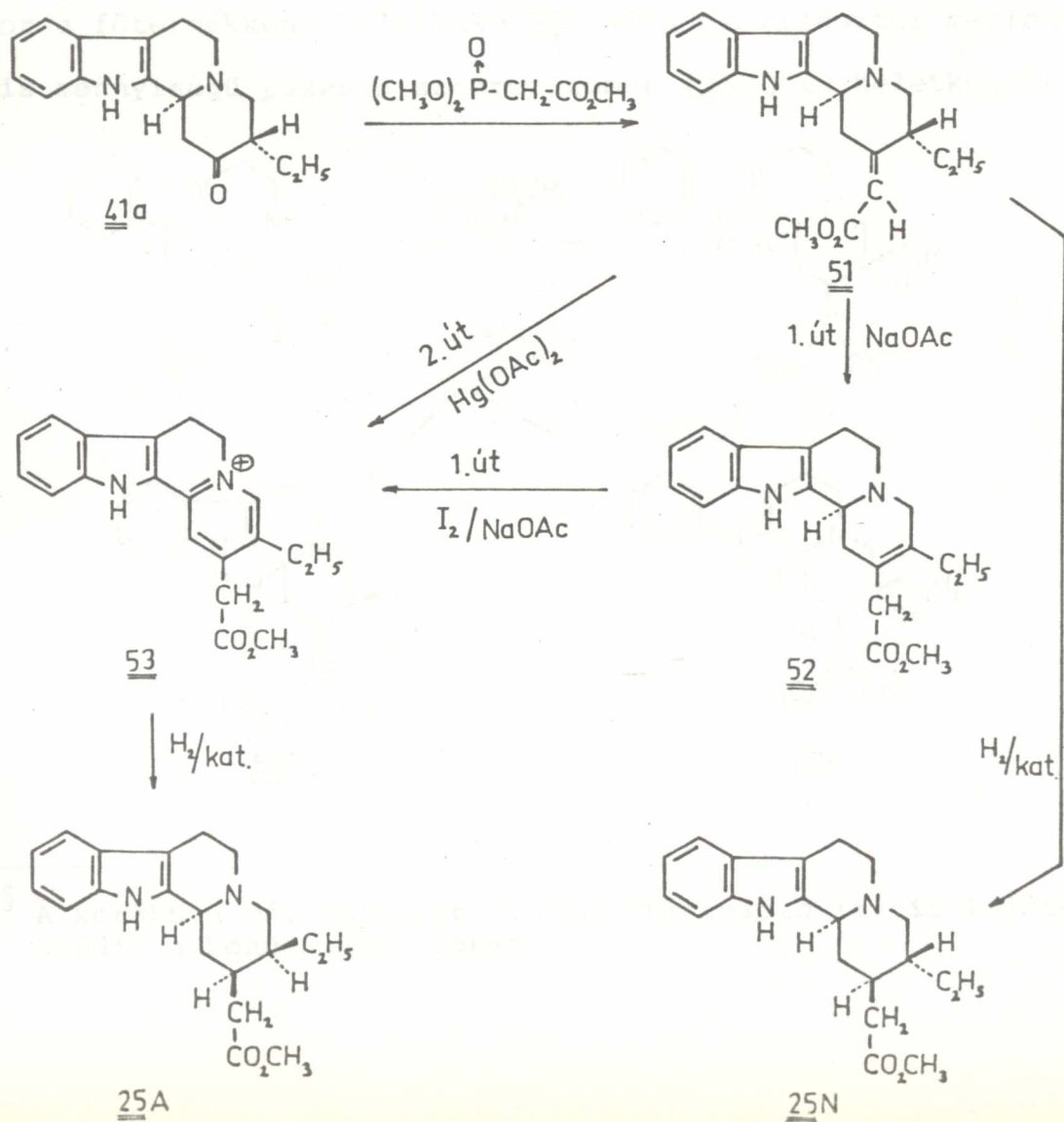
A 21 keton foszforánokkal és foszfonecetsav ilidekkel is könnyen kondenzációs reakcióba vihető. Openshaw trifenilfoszforánnal Wittig-Horner reakcióban egyetlen termékként a 48 telítetlen észtert nyerte [71,140]. Foszfonecetsavészterrel a 48 telítetlen észter mellett a C(3)-on epimer 49 és 50 geometriai izomerek is keletkeznek [71,141,142]. Az izomerarány



(az epimerizáció mértéke) a reakciókörülmények változtatásával jelentősen befolyásolható [141].

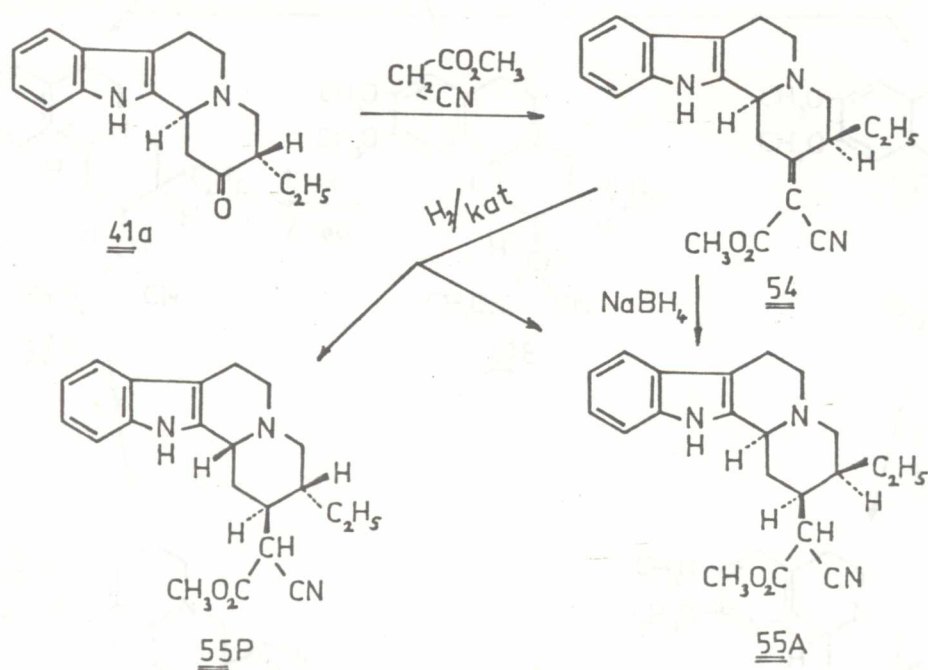
A 48 telítetlen észter katalitikus hidrogénezése főtermékként a 16N *normál* észterhez vezet, melyet kis mennyiségű *epiallo* izomer (16E) kísér; a 49 és 50 izomerek redukciója egységes, *allo* térszerkezetű vegyületet (16A) eredményez [71, 140, 141].

Weisbach [129, 130] a 41a indolokinolizidin-ketontól foszfonecetsavészterrel az 51 telítetlen észterhez jutott, melyből redukcióval a *normál* térszerkezetű észtert (25N)



állította elő. A 25A *allo* észter szintézisét az 51 telitetlen észterből kétféle úton, a molekula valamennyi aszimmetriacentrumának átmeneti megszüntetésével, majd az 53 aromás kinolizinium-só sztereoszelektív hidrogénezésével oldotta meg.

Az *allo* térszerkezetű (-)-korinanteidin (4A*) szintézisében kutatócsoportunk ugyancsak a 41a keton kondenzációs készségét hasznosította [99], amikor a ketonból ciánecetsavészterrel nyert 54 telitetlen vegyületet[§] nátriumborhidrid segítségével az egységes 55A *allo* nitrilészterré redukálta. Érdeemes megjegyezni, hogy a kettőskötés katalitikus telítésekor a főtermékként keletkező 55A *allo* nitrilészter mellett kis mennyiségű *pseudo* sztereoizomer (55P) is keletkezett.



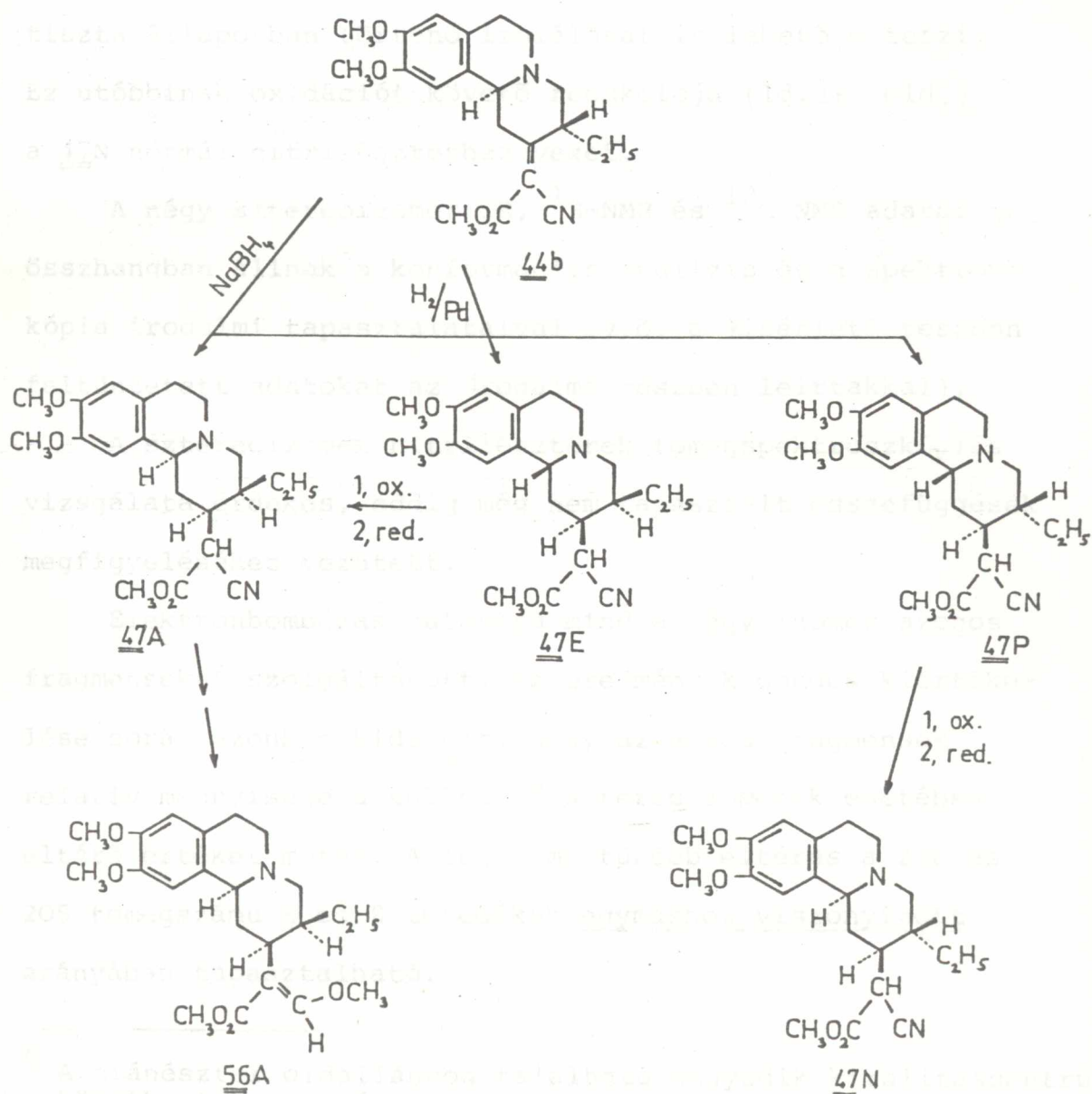
[§] A korábban már említett C(3)-epimerizáció itt is lejátszódik a kondenzáció során.

2. RÉSZ

2.1. A 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázás vegyületek tömegspektroszkópiás vizsgálata.

Összefüggés a fragmentáció és térszerkezet között.

Az *allo* térszerkezetű dimetoxi-dezpirolo-korinanteidin (56A) szintézise során beszámoltunk mind a négy le-



Az előző részben megismertük a négy sztereoisomér 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázású vegyületet, melyek közül az *allo* formában jelenik meg a dimetoxi-dezpirolo-korinanteidin. Mivel jelenleg a 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázású vegyületek tömegspektroszkópiás vizsgálata a fő témánk, ezért a továbbiakban figyelmükre kívánjuk hívni.

hetséges ciánecetsavészter sztereoizomernek[§] ugyanazon közbenső termékből - a 44b telitetlen nitrilészterből - történő előállításáról [59].

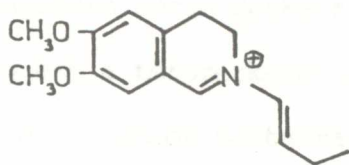
Míg a 44b telitetlen vegyület nátriumbórhidriddel kizárólag *allo* nitrilésztert (47A) eredményez, a katalitikus (Pd/C v. Pd/CaCO₃) hidrogénezés két másik sztereoizomer, a 47E *epiallo* és a 47P *pszeudo* nitrilészter tiszta állapotban történő izolálását is lehetővé teszi. Ez utóbbinak oxidációt követő redukciója (ld. 16. old.) a 47N normál nitrilészterhez vezet.

A négy sztereoizomer IR, ¹H-NMR és ¹³C-NMR adatai jó összhangban állnak a konformációs analízis és a spektroszkópia irodalmi tapasztalataival (v.ö. a kísérleti részben feltüntetett adatokat az irodalmi részben leirtakkal).

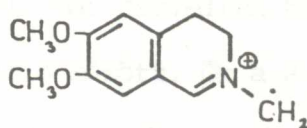
A sztereoizomer nitrilészterek tömegspektroszkópiás vizsgálata érdekes, eddig még nem tapasztalt összefüggések megfigyeléséhez vezetett.

Elektronbombázás hatására mind a négy izomer azonos fragmenseket szolgáltatott. Az eredmények gondos kiértékelése során azonban kiderült, hogy az egyes fragmensek relatív mennyisége a különböző sztereoizomerek esetében eltérő értéket mutat. A legszembetűnőbb eltérés a 246 és 205 tömegszámu X és Z töredékek egymáshoz viszonyított arányában tapasztalható.

[§] A ciánészter oldalláncon található negyedik kiralitáscentrum következtében a négy sztereoizomer tulajdonképpen el nem választható diasztereomerek elegye, mely pl. az NMR felvételekben jelkettőződést eredményez. Mivel jelen vizsgálatunk szempontjából semmiféle jelentősége nincs, ezt a tényezőt a továbbiakban figyelmen kívül hagyjuk.

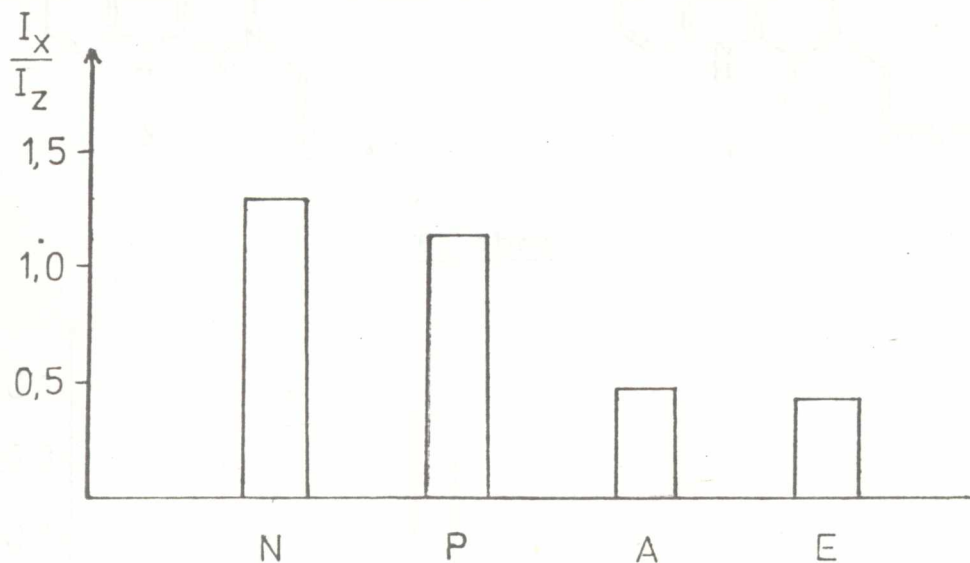


X



Z

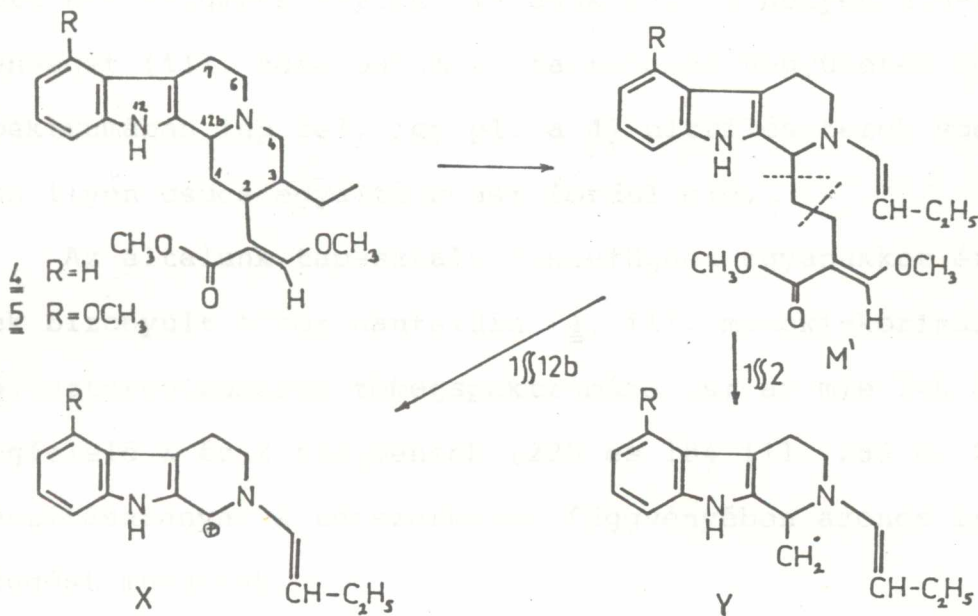
E két ion intenzitásának aránya (I_x/I_z) az *allo* (47A) és *epiallo* (47E), tehát a 2-es és 3-as szubsztituenseket *cisz*-térállásban tartalmazó nitrilészter epimerek esetében, közel azonos érték. Ez a viszonyszám azonban jelentős mértékben különbözik a helyettesítőket *transz* helyzetben tartalmazó *normál* (47N) és *pszeudo* (47P) vegyület megfelelő értékétől, melyek viszont egymásközt ismét jó egyezést mutatnak (ld. 5. ábra).



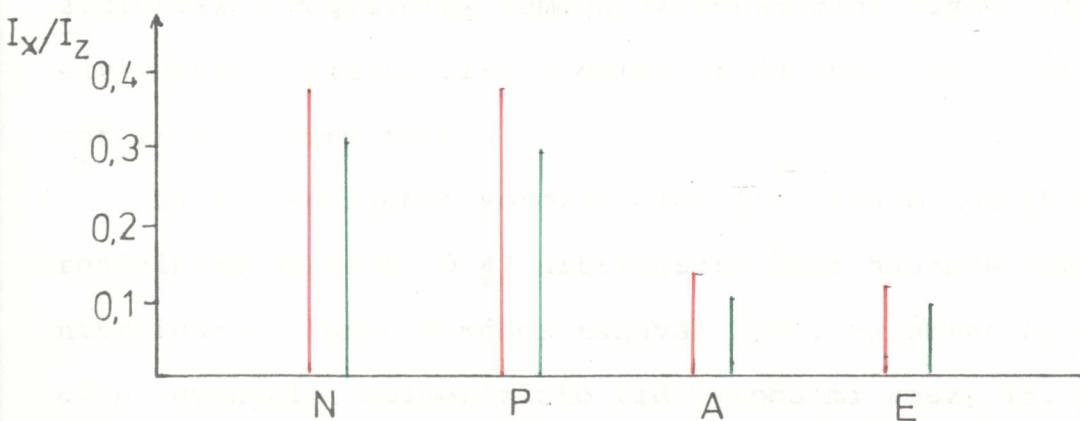
5. ábra: A térszerkezet hatása a 246 és 205 tömegszámú fragmenzionok egymáshoz viszonyított arányára a 47 nitrilészterek esetén.

Az indolo[2,3-a]kinolizidin vázas korinanteidin alkaloidok

(4 és 5) vizsgálata során Beckett és mtsai [91] már észleltek bizonyos összefüggést a térszerkezet és fragmentáció között. Ők a β -metoxi-akrilészter oldalláncot tartalmazó természetes anyagok esetében az X és Y típusu fragmensek (ld. 6. ábra) intenzitásarányaira találtak a mienkhez hasonló összefüggést (ld. 7. ábra).



6. ábra



7. ábra: A térszerkezet hatása az X és Y típusu töredékek relatív mennyiségére korinanteidin (-) ill. metoxi-korinanteidin (-) sztereoizomerek esetén

Feltételezésük szerint a jelenség oka a két fragmens közös eredetét képező M' töredék $\Delta^{3,4}$ kettőskötésének eltérő geometriájában keresendő.

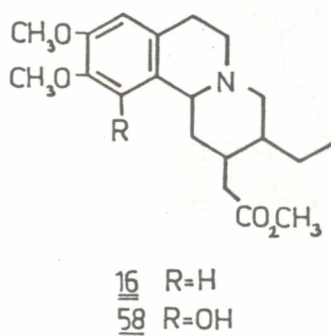
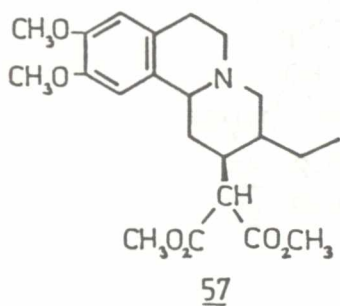
Beckett és mtsainak ez a megfigyelése azonban nem bizonyult a 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázás vegyületekre vonatkozóan általános érvényűnek. Az általuk kiválasztott két fragmens egyike (Y) csak a 2-es helyen α, β -telítetlenséget (ill. heteroatomot) tartalmazó vegyületek tömegspektrumában lép fel, így pl. a 47 nitrilészterek spektrumában ilyen csucs egyáltalán nem fordul elő.

Az általunk tapasztalt összefüggés ugyanakkor érvényesnek bizonyult a korinanteidin (4) ill. metoxi-korinanteidin (5) sztereoisomerek tömegspektrumára is; az m/e 246 és 205-nek megfelelő X és Z fragmensek (225 és 184 ill. 255 és 214) intenzitásarányai a térszerkezet függvényében azonos irányu összefüggést mutatnak.

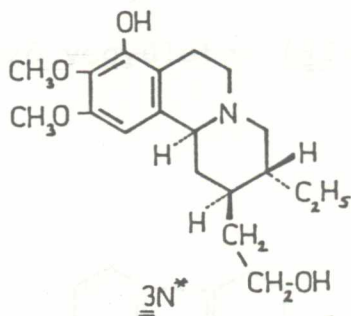
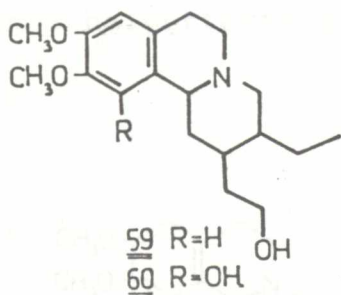
Fenti megállapításunk általános érvényének bizonyítására további 2,3-diszubsztituált benzo[a]- és indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás vegyületek tömegspektroszkópiás vizsgálatát is elvégeztük, illetve erre a célra irodalomban fellelhető adatokat is felhasználtunk.

Uj sztereoisomer sorozat előállítására mindenképp előttr rendelkezésünkre álló 47 nitrilésztereket hasznosítottuk. A nitrilészter funkció módosításával [59], valamint az *allo* \rightleftharpoons *epi-
allo* egyensúlyi epimerizáció (ld. irodalmi rész, 15. old.) se-

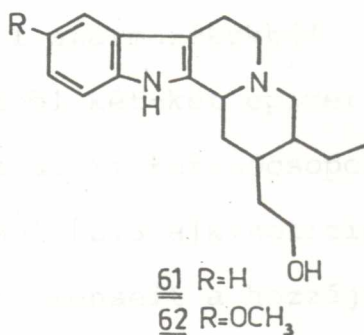
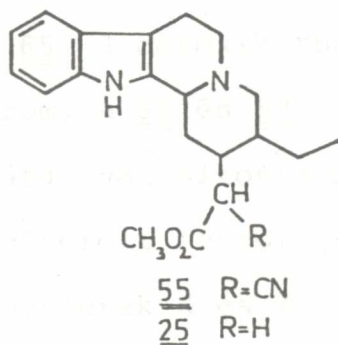
gitségével előállítottuk az 57 malonészter és 16 ecetsavészter sztereoizomereket is.



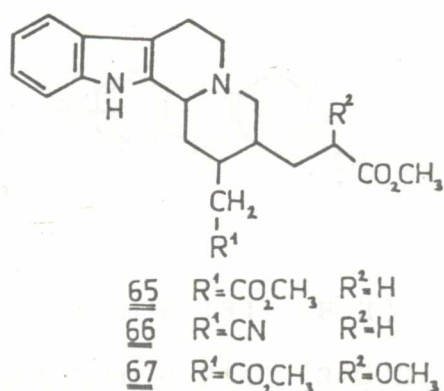
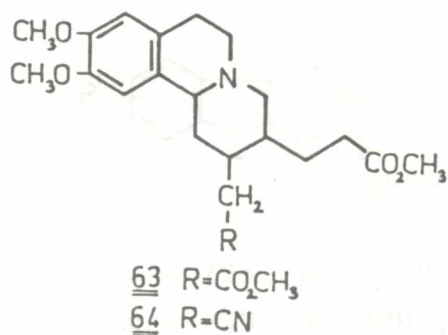
A BME Szerves Kémiai Tanszékén az ankorin (3N) totál-szintézise során a Kutatócsoport előállította az 58 hidroxieszter, az 59 alkohol és a 60 11-hidroxi-alkohol sztereoizomereket [145,146].



A (-)-korinanteidin szintézisével kapcsolatban Szántay és Bárczai-Beke [99] előállította az indolo[2,3-a]kinolizidin vázas 55 nitrilészter és 25 ecetsavészter három-három sztereoizomerjét, Dastoor és mtsai pedig [55] a korinanteidol (61) és metoxi-korinanteidol (62) valamennyi sztereoizomerjének teljes MS spektrumát közölte le.



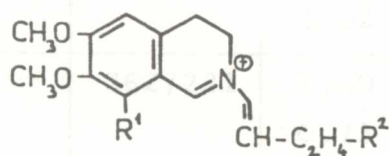
Az eddig említett valamennyi vegyület a 3-as szén-atomon etil-helyettesítőt tartalmaz. A tanszéki kutatócsoportnak a johimbán-vázás alkaloidok [147-149], valamint benzo[a]kinolizidin-vázás analogonjai - a berbánok [150,151] - szintézisére kidolgozott lineáris megközelítésében kulcs-szerepet játszanak a 3-as szénatomon gyűrűtovábbépítésre alkalmas helyettesítőt tartalmazó vegyületek (63-67).



A különböző sztereoiszomerek szintézise során a 63, 64 és 65 3-metoxikarbonil-etil származékokból három-három, a 66 és 67 vegyületből két-két epimer előállítását valósította meg a tanszéki Kutatócsoport.

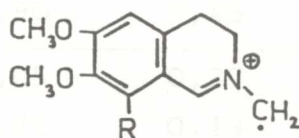
A felsorolt benzo[a]- és indolo[2,3-a]kinolizidin-vázis vegyületek X és Z típusu fragmenseit a hozzájuk tartozó tömegszámértékekkel együtt az alábbiakban mutatom be:

X típus

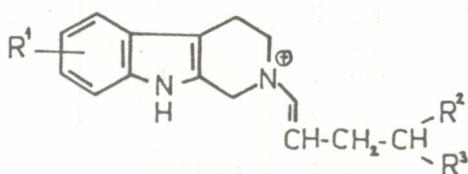


m/e 246 ($R^1, R^2 = H$)
 m/e 262 ($R^1 = OH, R^2 = H$)
 m/e 304 ($R^1 = H, R^2 = COOCH_3$)

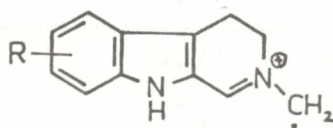
Z típus



m/e 205 ($R = H$)
 m/e 221 ($R = OH$)



m/e 225 ($R^1, R^2, R^3 = H$)
 m/e 255 ($R^1 = OCH_3, R^2, R^3 = H$) m/e 184 ($R = H$)
 m/e 283 ($R^1, R^2 = H, R^3 = COOCH_3$) m/e 214 ($R = OCH_3$)
 m/e 313 ($R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = COOCH_3$)



A fent említett vegyületek X és Z típusu töredékének az egyes sztereoizomerek esetében tapasztalt hányadosát pedig a 3. táblázatban foglalom össze:

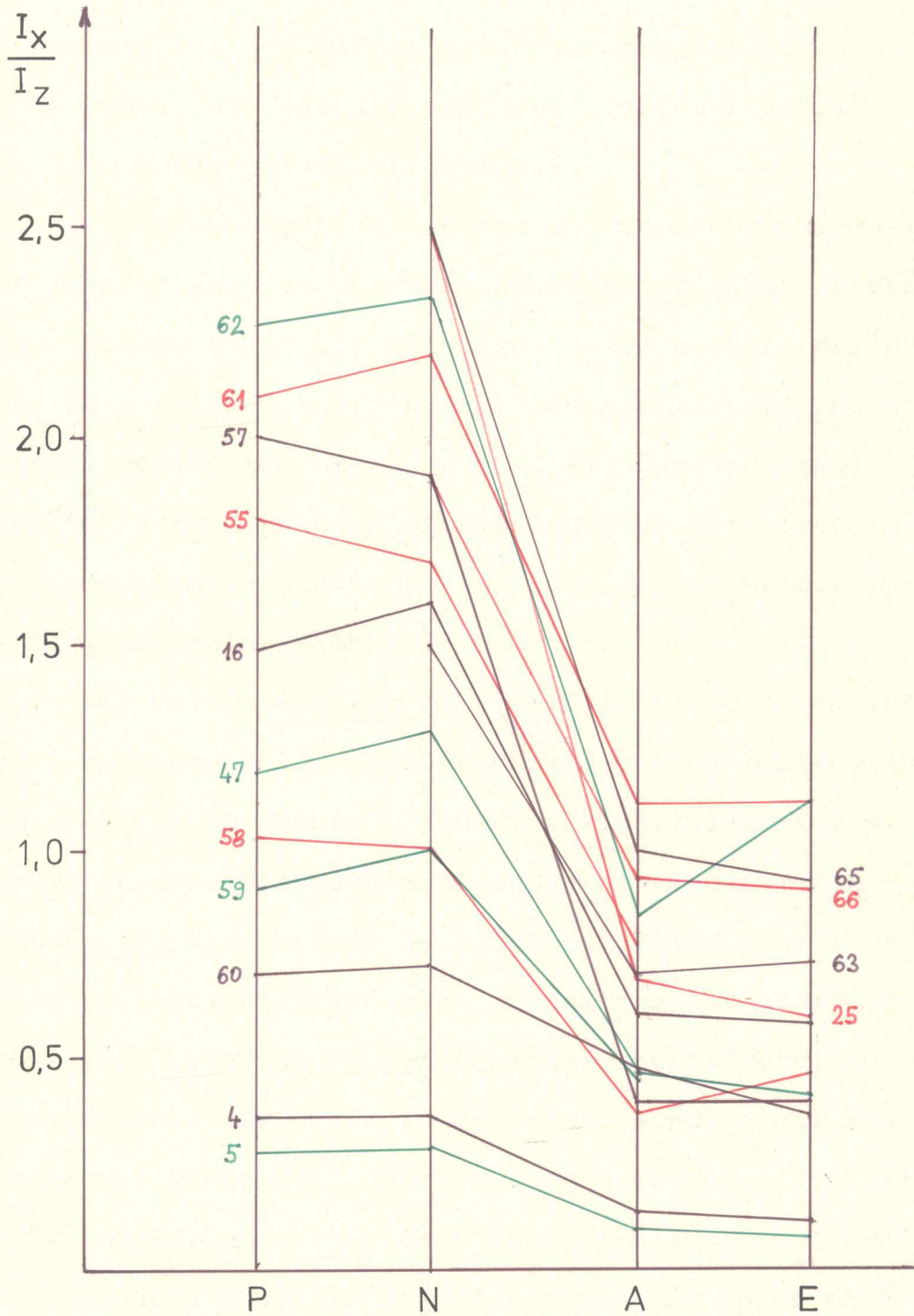
3. táblázat: Az X és Z fragmensek intenzitás értékeinek (I_x/I_z) hányadosa különböző 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázás vegyületek sztereoizomerjei esetén

	X/Z	I_x/I_z			
		N	P	A	E
<u>47</u>	246/205	1,28	1,17	0,47	0,42
<u>57</u>		1,90	2,00	0,40	0,40
<u>16</u>		1,60	1,49	0,61	0,58
<u>59</u>		1,02	0,90	0,45	-
<u>58</u>	262/221	1,00	1,05	0,37	0,47
<u>60</u>		0,73	0,71	0,48	0,37
<u>55</u>	225/184	1,70	1,80	0,78	-
<u>25</u>		2,50	-	0,70	0,60
<u>4</u> ^a		0,37	0,37	0,13	0,11
<u>61</u> ^b		2,22	2,10	1,12	1,13
<u>5</u> ^a	255/214	0,30	0,29	0,10	0,09
<u>62</u> ^b		2,34	2,25	0,85	1,12
<u>63</u>	304/205	1,50	-	0,71	0,73
<u>64</u>		1,60	-	-	0,74
<u>65</u>	283/184	2,5	-	1,00	0,93
<u>66</u>		1,9	-	0,94	0,92
<u>67</u>	313/184	1,25	-	0,62	-

^a Beckett [91] adatai alapján

^b Dastoor [55] adatai alapján

A jobb áttekinthetőség kedvéért a numerikus adatokat grafikusán is ábrázolom (8. ábra).



8. ábra

A tömegspektroszkópiás vizsgálataink kiterjesztésével nyert adatok (ld. 3. táblázat és 8. ábra) alátámasztják a 47 nitrilészter sztereoizomerek esetén megfigyelt szabályszerűséget, s annak széleskörű alkalmazhatóságát bizonyítják.

A 2,3-diszubsztituált benzo[a]- és indolo[2,3-a]-kinolizidin-vázás vegyületek fragmentációja és térszerkezete között tehát új, általános összefüggést találtunk, mely szerint a 2,3-*transz*-diszubsztituált (*normál*, *pszeudo*) vegyületek esetében az I_x/I_z fragmensarány numerikus értéke csaknem mindig legalább kétszerese a 2,3-*cisz*-diszubsztituált (*allo*, *epiallo*) sztereoizomereknél tapasztalt értéknek.

Az irodalmi részben (ld.17.old.) már utaltam arra, hogy a szerkezetfelderítésben használt spektroszkópiás módszerek (IR, $^1\text{H-NMR}$ és $^{13}\text{C-NMR}$) a kinolizidin-vázás vegyületek esetében csupán az egyes sztereoizomerek konformációs viszonyaira nyújtanak felvilágosítást, s a konkrét térszerkezetre csak a konformációs analízis eredményei, valamint a kémiai háttér segítségével lehet következtetni. Így pl. a főleg *transz*-kinolizidin konformációval rendelkező *allo* és *normál* vegyületek általában jól megkülönböztethetők a többnyire *cisz* (c_2) konformer formájában stabilis *epiallo* és *pszeudo* epimerektől.

Az *allo* és *normál* ill. *epiallo* és *pszeudo* térszerkezetek között a fenti módszerek segítségével azonban nem lehet különbséget tenni.

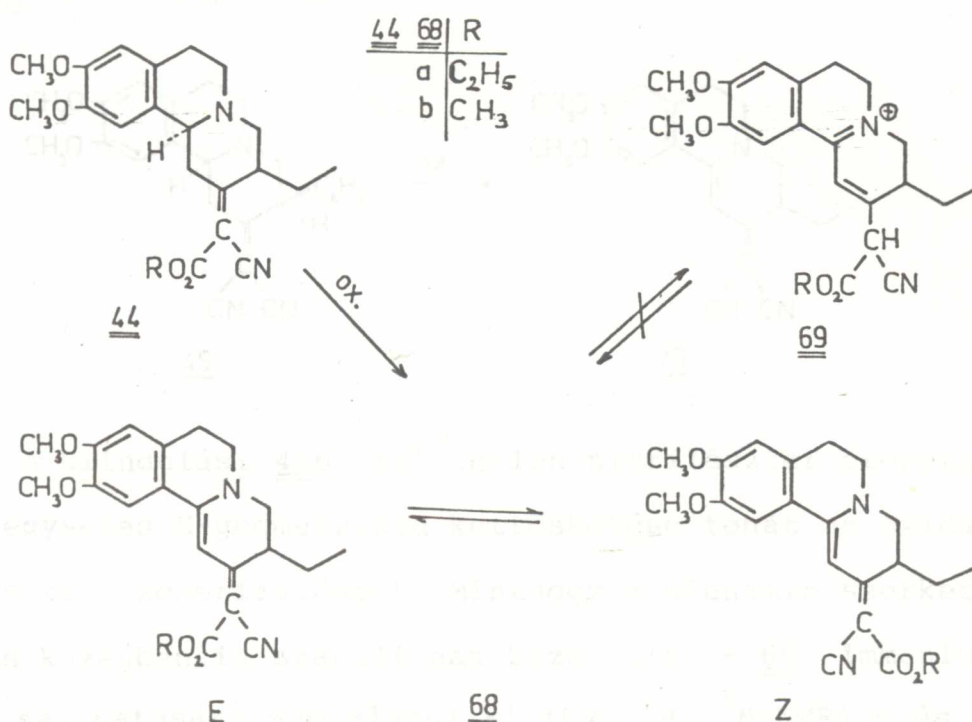
Ezen a téren nyújt segítséget az általunk megfigyelt új tömegspektroszkópiás összefüggés, mely közvetlenül a 2-es és 3-as szénatomok relatív konfigurációjára ad felvilágosítást.

Az I_x/I_z adatok viszonylag csekély numerikus szórása igen kedvező a korreláció használhatósága szempontjából. Ha ugyanis az oldalláncban α, β -telítetlenség nem fordul elő, az I_x/I_z *allo* és *epiallo* vegyületeknél 0,4-1,0; *normál* és *pszeudo* epimereknél 1,0-2,5 közötti értékeket vesz fel.

A megfigyelt összefüggés elsőként az ankorin totál-szintézisében nyert alkalmazást. A természetes anyagra korábban helytelenül megadott 6ON szerkezetet [152] a Kutatócsoport kémiai uton cáfolta [145], és a 6O sztereoizomerek MS adatainak a természetes ankorinéval való összevetése alapján a *normál* térkémiájú 3N szerkezetet valószínűsítette, s ezt szerkezetbizonyító szintézissel igazolta [146].

2.2. A $\Delta^{2,\alpha}$ -kinolizin-ecetsav származékok C=C kettős-kötés körüli izomerizációja [153].

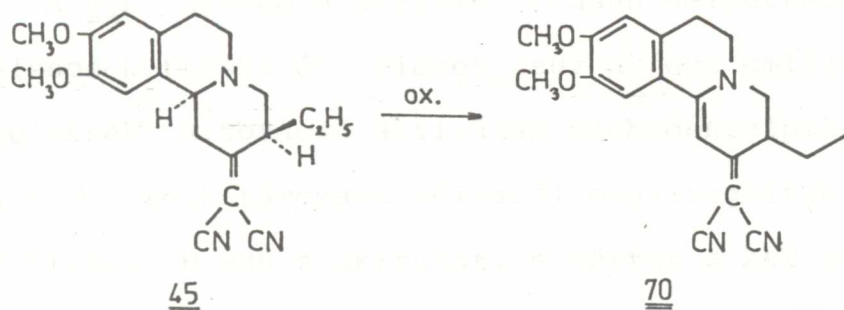
A 44b telítetlen nitrilészter katalitikus hidrogénezésekor a három sztereoizomer nitrilészter 47A, 47E és 47P mellett egy élénk sárga, igen gyengén bázisos terméket, a 68b dienamint is izoláltuk [59]. Ugyanez a dienamin keletkezik akkor is, ha a 44b telítetlen vegyületet oxidálószerrel pl. Hg(II)-acetáttal ecetsavban reagáltatjuk. A 44b hidrogénezése során tehát egyidejűleg irreverzibilis dehidrogéneződés[§] is lejátszódik. A vegyület szerkezetét az IR, MS és ¹H-NMR adatok egyértelműen alátámasztották.



[§] Az irreverzibilitást bizonyítja, hogy az izolált 68b dienamin atmoszféra nyomáson nem vesz fel hidrogént.

Az $^1\text{H-NMR}$ vizsgálat arra is rámutatott, hogy a 68b dienamin két, az exociklusos kettőskötésre vonatkoztatott geometriai izomer (E és Z) kb. 2:1 arányu keveréke.

A nitril és az észter-karbonil csoport eltérő mágneses árnyékoló hatása a két geometriai izomer C (1) vinil, C (11) aromás, valamint az etil oldallánc CH_3 protonjainál eredményez kémiai eltolódás különbséget ($\Delta\nu$; ld. 4. táblázat). Az $^1\text{H-NMR}$ csucsoknak az egyes izomerekhez történő hozzárendelését a 45 telítetlen dinitrilből előállított egységes geometriájú 70 dienamin spektrumának felvétele nagymértékben megkönnyítette.



A kiindulási 44b telítetlen nitrilészter eredetileg egységes E-geometriájú kettőskötése tehát az oxidáció során izomerizálódott. Minthogy a dienamin szerkezet savas közegben is stabilisnak bizonyult, - 69 immóniumsó erős sav hatására sem alakul ki (UV, IR, $^1\text{H-NMR}$), - és a

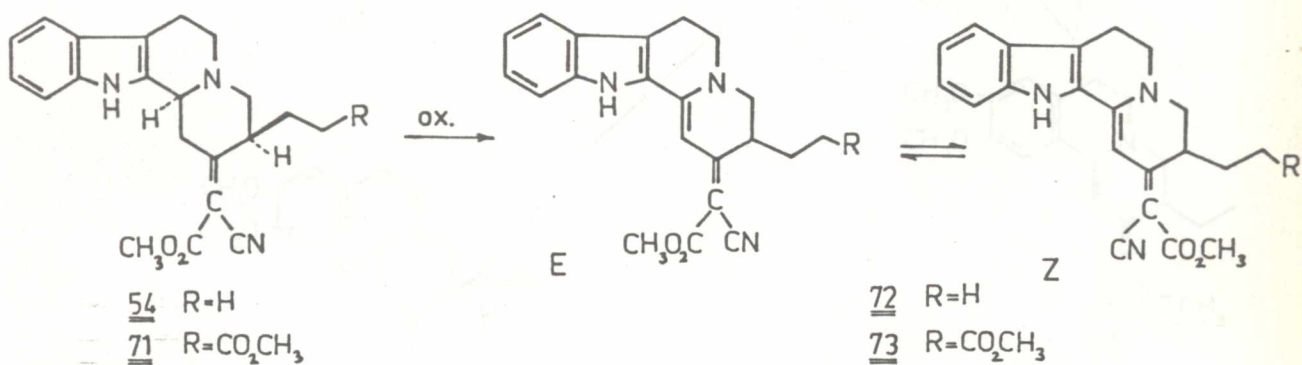
két geometriai izomer a szokásos preparatív technika (kristályosítás, kromatográfia) segítségével nem választható el, nagyon valószínűnek látszott, hogy közöttük a C=C kettőskötés körüli rotáció révén dinamikus egyensúly áll fenn.

Az izolált C=C kettőskötés konfiguráció-stabilitása ($\Delta G^* \sim 250$ kJ/mol) közismert. Ha azonban kiterjedt konjugációra van lehetőség, és a kettőskötés két ellentétes oldalán elektronszívó, ill. elektronszállító csoportok helyezkednek el, a rotáció energiagátja oly mértékben lecsökken ($\Delta G^* = 21-105$ kJ/mol), hogy az izomerizáció folyamata dinamikus $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópia segítségével tanulmányozható.

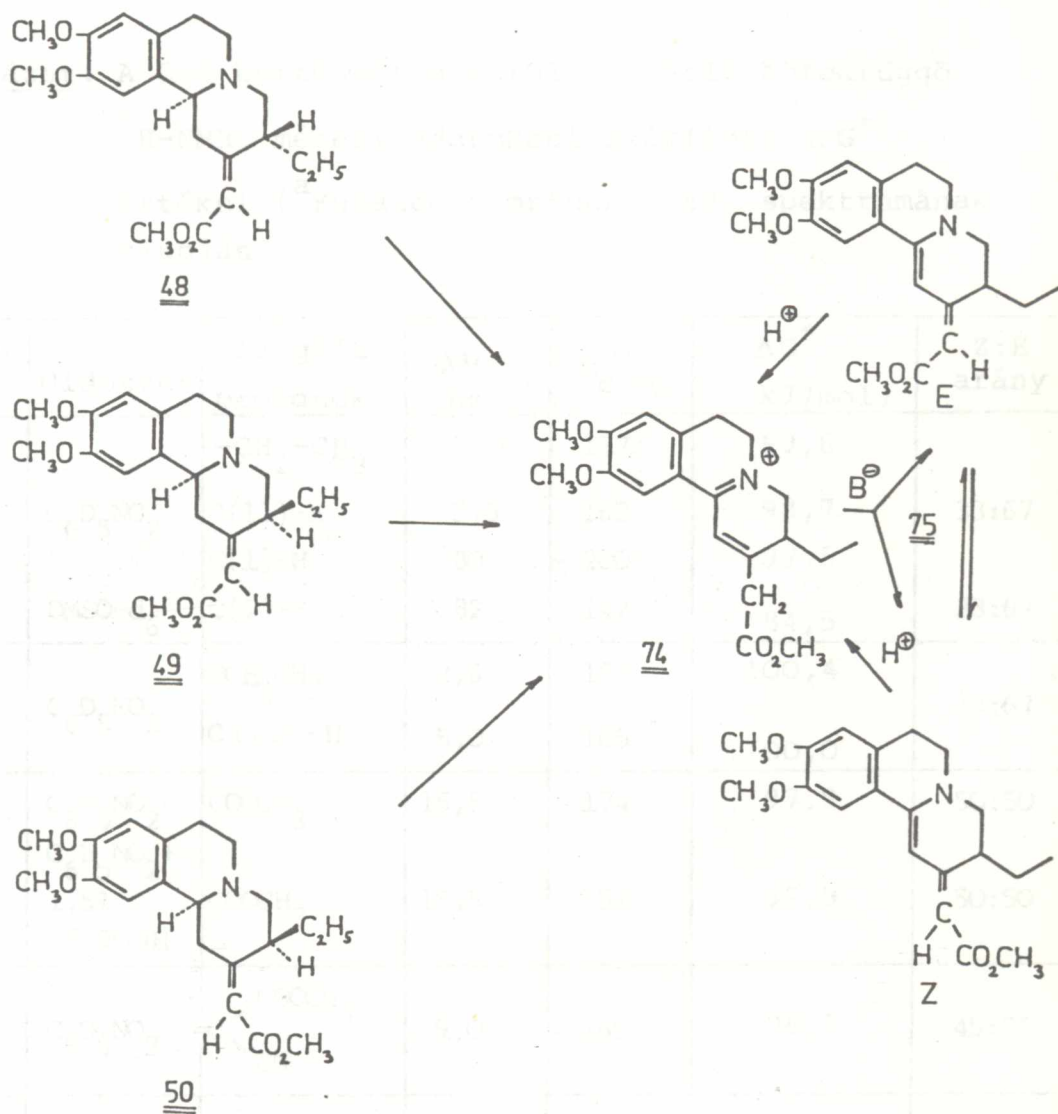
A 68b dienamin aszimmetrikusan helyettesített exociklusos kettőskötése eleget tesz a fent említett feltételeknek. A rotáció aktiválás szabadentalpiájának (ΔG^*) meghatározása céljából megvizsgáltuk a dienamin hőfokfüggő $^1\text{H-NMR}$ spektrumát, s mértük a két geometriai izomer megfelelő csucsainak összeolvadási hőfokát (koaleszcencia-hőfok; t_c^0). A mért adatok alapján a könnyen kezelhető, és a szerves kémikus számára kielégítő pontosságú Eyring összefüggés[§] [162] segítségével meghatároztuk a ΔG^* értéket.

§
$$\Delta G^* = 4,57 t_c^0 \left(9,97 + \lg \frac{t_c^0}{\Delta v} \right) \cdot 4,184 \text{ kJ/mol}$$

Hasonló $^1\text{H-NMR}$ vizsgálatokat végeztünk a 68a etilészterrel, az indolokinolizidinvázás 72 és 73 [149] dienaminokkal, valamint a 48,49 és 50 izomer észterekből [141, 142] a 74 immónium vegyületen keresztül előállított 75 vinil-akril-észter származékkal is. A 75 dienamin esetén az E és Z geometriai izomerek aránya az oxidációt követően azonos volt (2:1), bármelyik izomer telítetlen észterből indultunk is ki.

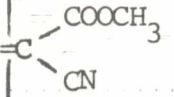


A vizsgált $^1\text{H-NMR}$ csucsokat, azok kémiai eltolódás különbségeit ($\Delta\nu$), összeolvadásuk (koaleszcencia) hőfokát (t_c^0) és a belőlük számított rotáció aktiválási szabad entalpia értékeket (ΔG^*) az alkalmazott oldószerek feltüntetésével a 4. táblázatban foglaltam össze.



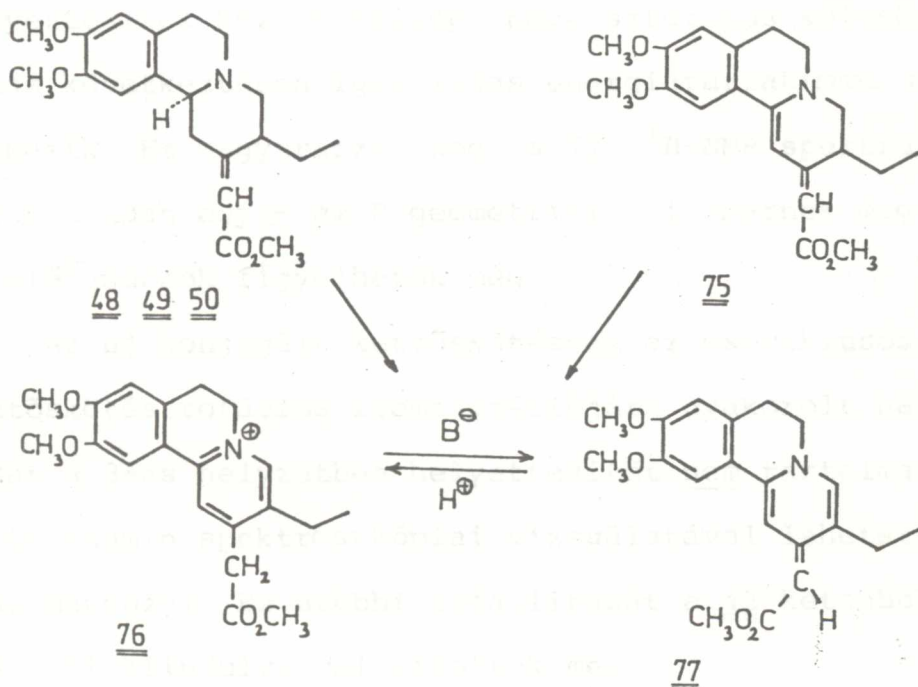
Megállapítható, hogy míg a 68, 72 és 73 nitril-észter dienaminok ΔG^* értékei jó közelítéssel azonosnak adódnak (~ 100 kJ/mol), ugyanakkor, ha a nitril csoport helyett H van a molekulában (75), a mérés határon belül nem tapasztaltunk koaleszcenciát; a rotáció aktiválás szabad entalpiája jelentősen megnövekedett ($\Delta G^* > 105$ kJ/mol).

4. táblázat: A C=C kettőskötés körüli rotáció hőfokfüggő ¹H-NMR mérési adatokból számított ΔG* értékei (^aKutatócsoportunk [149] spektrumának alapján)

Vegyület száma	Oldószer	Vizsgált protonok	Δν (Hz)	t _c ^o C	ΔG* (kJ/mol)	Z:E arány
<u>68b</u>	C ₆ D ₅ NO ₂ DMSO-d ₆	-CH ₂ -CH ₃	3,0	157	99,6	33:67
		C(11)-H	5,5	162	98,7	
		C(1)-H	80	~ 200	97,5	
		C(1)-H	82	142	84,5	
<u>68a</u>	C ₆ D ₅ NO ₂	OCH ₂ CH ₃	2,6	157	100,4	33:67
		C(11)-H	5,0	165	100,0	
<u>72</u>	C ₆ D ₅ NO ₂ C ₆ H ₅ NO ₂ ⁺ 1,5% CF ₃ COOH	COOCH ₃	15,5	174	97,9	50:50
		COOCH ₃	15,5	152	92,9	50:50
<u>73^a</u>	C ₆ D ₅ NO ₂		9,0	169	98,7	45:55
<u>75</u>	C ₆ D ₅ NO ₂	=CH-COOCH ₃	22,5	>190	> 104,6	33:67
		C(11)-H	4,5			
		C(1)-H	95			
<u>79</u>	C ₆ D ₅ NO ₂	=CH-COOCH ₃	10,0	61	73,2	50:50

A 75 vinil-akrilészter ill. a 74 konjugált immóniumsó C gyűrűjében további oxidálószer hatására újabb kettőskötés

alakítható ki. A reakció eredményeként a feldolgozás pH értékétől függően a 76 aromás vegyületet ill. a 77 trienamint nyertük.



Ugyanezt a két vegyületet kaptuk közvetlenül a 48, 49 ill. 50 telítetlen észter izomerek bármelyikéből fölös mennyiségű oxidálószer hatására.

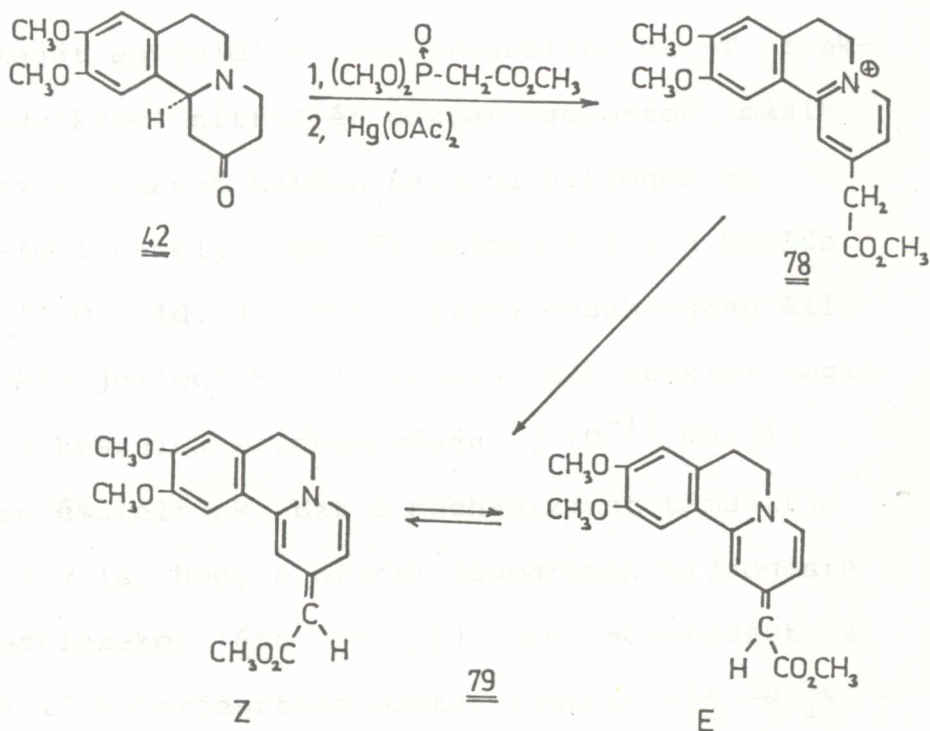
A 76 és 77 egymásba való átalakíthatóságát, valamint a 74 és 75 sav-bázis jelenlétében tapasztalt hasonló viselkedését spektroszkópia segítségével (IR, UV, ¹H-NMR) egyértelműen igazoltuk. Az ¹H-NMR felvétel tanúsága szerint

a 77 trienamin a korábbiakkal ellentétben egységes termék, exociklusos kettőskötésének geometriája E. Az újabb kettőskötés bevezetése következtében a C-gyűrű és helyettesítői egy síkba kerülnek, így a 77 amino-trién Z geometriai izomerje a szomszédos helyettesítők között fellépő nagy sztérikus kölcsönhatás következtében igen magas energiatartalommal rendelkezik. Ez magyarázza, hogy a 77 $^1\text{H-NMR}$ spektrumában csupán egy - az E geometriai - izomernek megfelelő[§] csúcsok figyelhetők meg.

Az új konjugált kettőskötésnek az exociklusos kettőskötés rotációs izomerizációjára gyakorolt hatását a 3-as helyzetben helyettesítőt nem tartalmazó 79 trienamin spektroszkópiai vizsgálatával lehetett tanulmányozni. Ez utóbbi előállítását a 42-ketonból [44,129] kiindulva valósítottuk meg.

A várakozásnak megfelelően a konjugáció további kiterjesztése a ΔG^* érték jelentős csökkenését vonta maga után (ld. 4. táblázat).

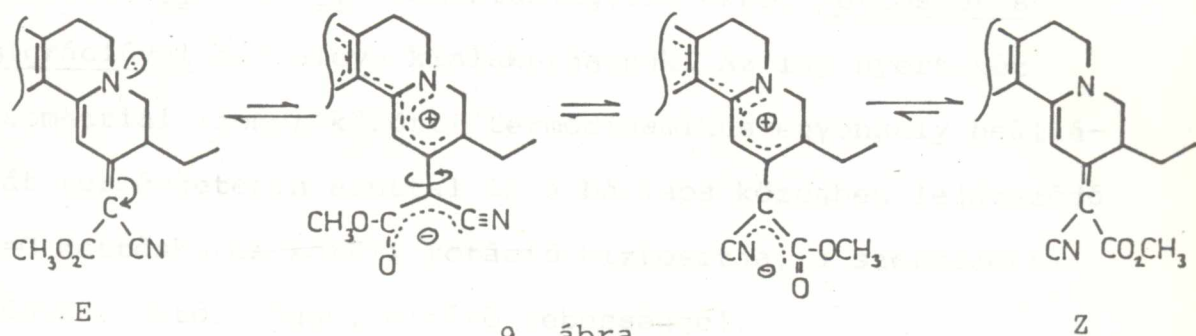
[§] A két aromás proton kémiai eltolódás különbsége [C(8)-H: δ 6,73; C(11)-H: 7,35 ppm] az észter karbonil mágneses anizotrópiájával magyarázható. Ez a térbeli árnyékoló hatás csak a kettőskötés E geometriája esetén érvényesül [141, 142].



Ismert, hogy a szén-szén kettőskötés körüli rotáció mechanizmusában a kötés molekulapályáinak szimmetriája döntő szerepet játszik [159].

Szimmetrikusan szubsztituált, kiterjedt konjugációban lévő kettőskötéseknél minden valószínűség szerint homolitikus kötéshasadással keletkező, gyökös közti terméket kell feltételeznünk. Aszimmetrikusan helyettesített π -rendszer esetében a heterolitikus, ionos mechanizmus kerül előtérbe. Az általunk vizsgált dienaminoknál az utóbbi feltevés látszik valószínűnek. A rotáció aktivált

fázisában a töltésszétválás következtében fellépő ionpár energiáját egyfelől az elektronszívó (és -T effektussal rendelkező) nitril és észter csoportok, másikkal az ellenkező hatású bázikus nitrogén és (dimetoxi-fenil)-helyettesítők delokalizációs hatása csökkenti [160] (ld. 9. ábra). Ezzel összhangban áll, hogy gyökös jellegű közti terméket ESR módszer segítségével - a készülék érzékenysége (10^{-12} mol/l) belül - nem észleltünk. Ezt a mechanizmust támasztja alá az a tény is, hogy a nitril csoportnak hidrogénre való lecserélésekor (68b \rightarrow 75) ΔG^* növekedést, a delokalizáció kiterjesztése esetén viszont (75 \rightarrow 79) - amikor a heterolitikus kötés felnyílással létrejövő átmeneti termék aromás jelleggel rendelkezik - ΔG^* csökkenést tapasztaltunk.



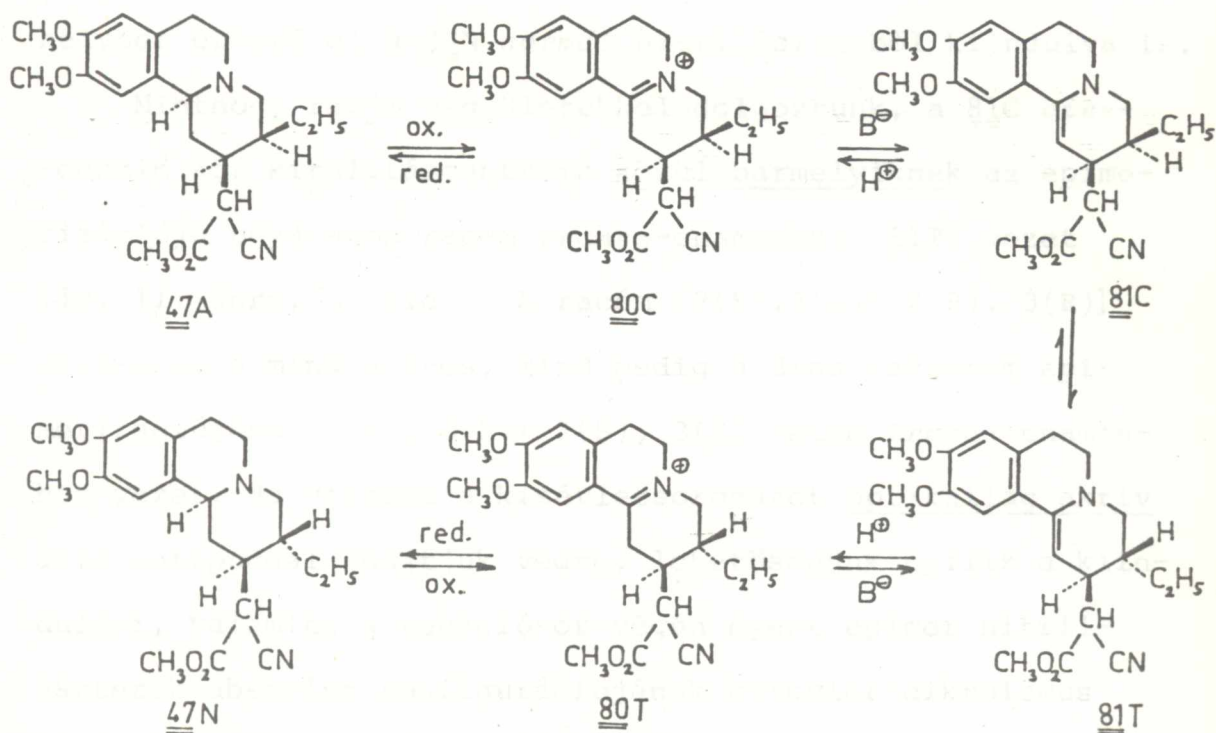
Az ionos mechanizmus mellett szól továbbá az a tény is, hogy savkatalízis hatására ill. az oldószer polaritásának növelésével a rotáció aktiválás energiája csökken (ld. 4. táblázat).

A fenti tapasztalatokat összegezve megállapíthatjuk, hogy a 68, 72 és 73 nitrilészter dienaminoknál a szerkezet nagyfokú stabilitása miatt, mely a kiterjedt konjugáció és töltéseltolódás következtében a nitrogén bázicitásának jelentős csökkenésével jár együtt, az E \rightleftharpoons Z geometriai izomerizáció kizárólag C=C kettőskötés körüli rotációval játszódik le, s a két keletkező izomer aránya megfelel a termodinamikai paramétereknek. Ezt bizonyítja az is, hogy a minta felmelegítése ("szabad" rotáció) és visszahűtése után tapasztalt E:Z arány az oxidáció után mért izomerarányal megegyezik.

A 75 és 79 akrilészter származékoknál, ahol a nitril csoport távollétében az enamín szerkezet stabilitása csökken, s a molekula az észter csoport α -helyzetében (a π -rendszer elektronban leggazdagabb helyén) könnyen protonálható, a geometriai izomerek az oxidáció savas közegében stabilis 74 ill. 78 immóniumvegyületekből kettőskötés migrációval már eleve kialakulhatnak. Az így nyert két geometriai izomer közötti termodinamikusan egyensúly beállítását természetesen ezuttal is a bázisos közegben lejátszódó C=C kettőskötés körüli rotáció biztosítja, a szerkezeti adottságoktól függő, eltérő sebességgel.

3. Cisz \rightleftharpoons transz epimerizáció 2,3-diszubsztituált kinolizidinvázak vegyületeknél [163]

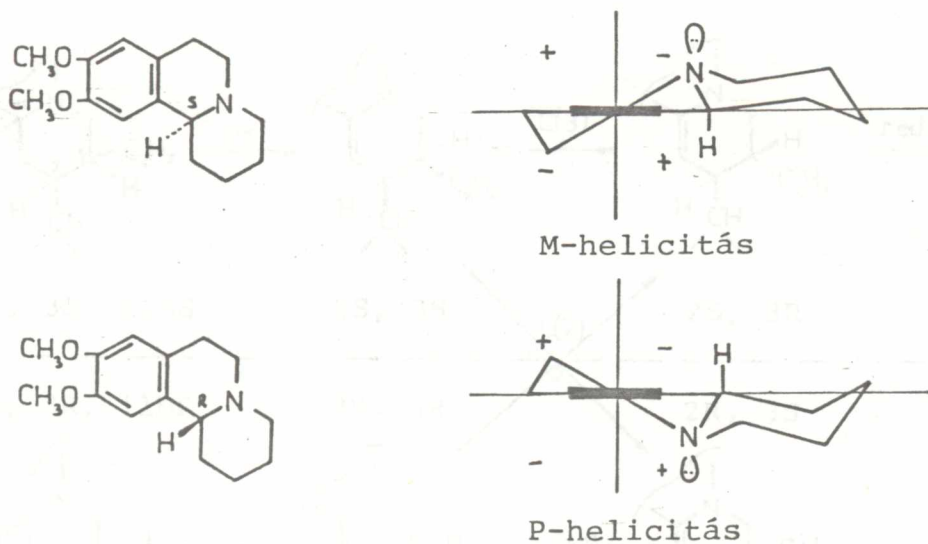
A 44b telítetlen nitrilészterből nátriumbórhidriddel egységes termékként nyert 47A *allo* nitrilészter nyhe körülmények között pl. nátrium-bikromáttal, higany(II)-acetáttal vagy ólom(IV)-acetáttal ecetsavas közegben a 81C immóniumsóvá oxidálható. Ez, valamint a belőle bázis hatására keletkező 81C enamín nátriumbórhidriddel a 47A *allo* nitrilészterre redukálható vissza. Ha azonban a 81C enamín diklórmetános oldatát iners gázatmoszférában



szobahőfokon állni hagyjuk, a szubsztituenseket a 2-es és 3-as helyen *cisz* térállásban tartalmazó enaminn folyamatosan a 81T 2,3-*transz*-enaminná alakul át, melyet a reakcióelegyből immónium perklorát (80T) formában izoláltunk. A 80T és 81T vegyületekben a 2-es és 3-as szubsztituensek *transz* elrendeződését egyértelműen igazolja, hogy belőlük redukcióval a korábban más uton előállított [59] 47N *normál* nitrilésztert nyertük. A *cisz* \rightleftharpoons *transz* epimerizáció vékonyrétegkromatográfia (VRK) segítségével jól nyomon követhető; a folyamat 7-8 óra alatt éri el az egyensúlyi helyzetet, amikor is a *transz*:*cisz* arány (81T:81C) ~ 10:1 körüli értéknek adódik. Az epimerizáció reverzibilitását bizonyítja, hogy ugyanez az egyensúlyi helyzet érhető el a 47N *normál* nitrilészterből kiindulva is.

Mint hogy racém vegyületekkel dolgoztunk, a 81C *cisz*-enamin két kiralitáscentruma közül bármelyiknek az epimerizációja ugyanazon racém *transz*-enaminhoz (81T) vezet (ld. 11. ábra, 71. old.). A racém [2(S),3(S)+ 2(R), 3(R)] *cisz*-enamin mind a 2-es, mind pedig a 3-as szénatom epimerizációjával 2(R), 3(S)+ 2(S), 3(R) racém *transz*-enaminhoz vezet. Ha viszont a kísérletsorozatot optikailag aktív *allo* antipóddal hajtjuk végre, lehetőségünk nyílik a kiindulási, valamint a reakciósor végén nyert epimer nitrilészterek abszolút konfigurációjának cirkulár-dikroizmus (CD) mérés alapján történő összevetésére, és ezáltal az epimerizáció helyének megállapítására.

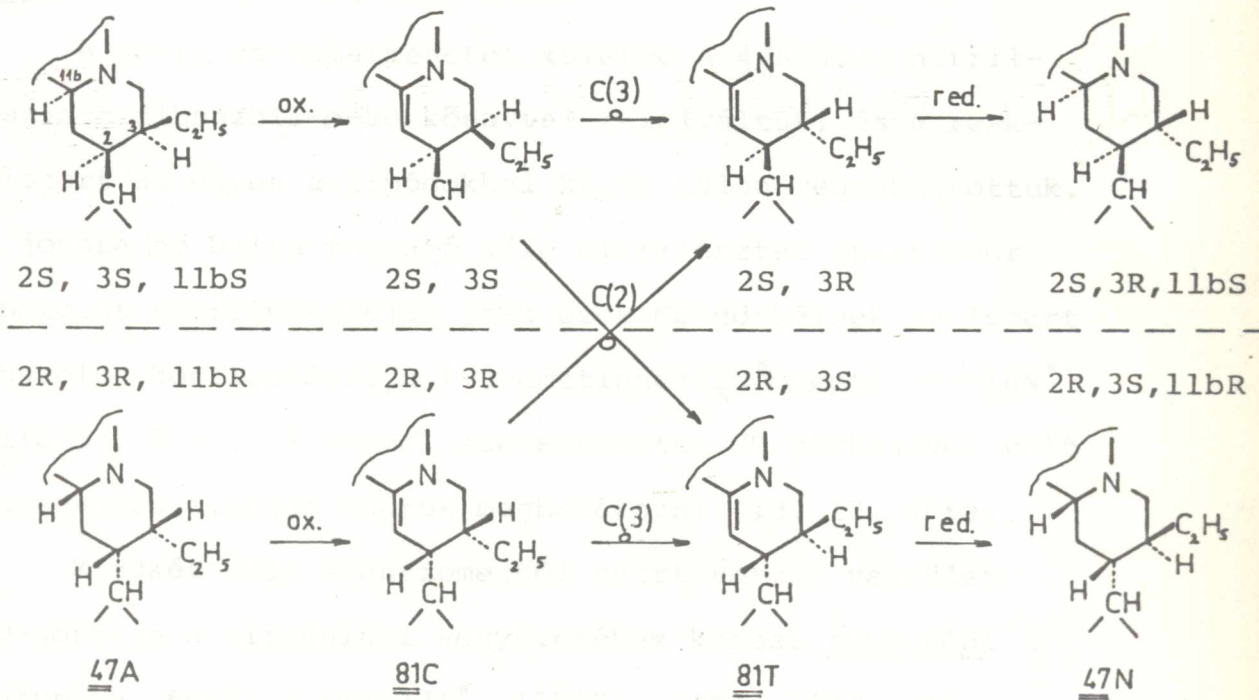
Az irodalomból ismert [92-97], hogy a benzo[a]kinolizidinek optikai aktivitása, az 1-szubsztituált tetrahydro-izokinolinokéhoz hasonlóan, elsősorban az aromás kromofórtól származik. A Cotton-effektus előjele az akirális kromofór közvetlen környezetétől, vagyis elsősorban a királis második szférát képező tetrahidropiridin gyűrű helicitásától függ. Minthogy *allo* és *normál* térszerkezetű benzo[a]kinolizidin-vázak vegyületeknél a konformációs egyensúly egyaránt a *transz* kinolizidin gyűrűkapcsolat felé van eltolódva, a tetrahidropiridin gyűrű helicitását a 11b szénatom (1-szubsztituált izokinolinoknál az 1-es szénatom) abszolút konfigurációja szabja meg (ld. 10. ábra).



10. ábra: A 11b szénatom konfigurációja és a királis második szféra közti kapcsolat

Várható tehát, hogy az optikailag aktív telített nitril-észterek CD spektruma az aromás részhez közvetlenül kapcsolódó királis centrum abszolút konfigurációjára vonatkozóan egyértelmű felvilágosítást fog nyújtani.

Egybehangzó kísérleti tapasztalatok [61,66-71] másrészt arra mutatnak, hogy a 80 típusu 2,3-diszubsztituált imminiumvegyületek, illetve a belőlük nyerhető 81 enamink katalitikus, vagy nátriumbórhidrides redukciója során mindig a termodinamikailag stabilisabb sztereoizomer keletkezik, vagyis a hidrogén a kinolizidin gyűrű anellációs szénatomjára a 2-es szénatomon elhelyezkedő hidrogénhez viszonyítva *cis*z állásba épül be (ld. 1.1.3., 16. old.).



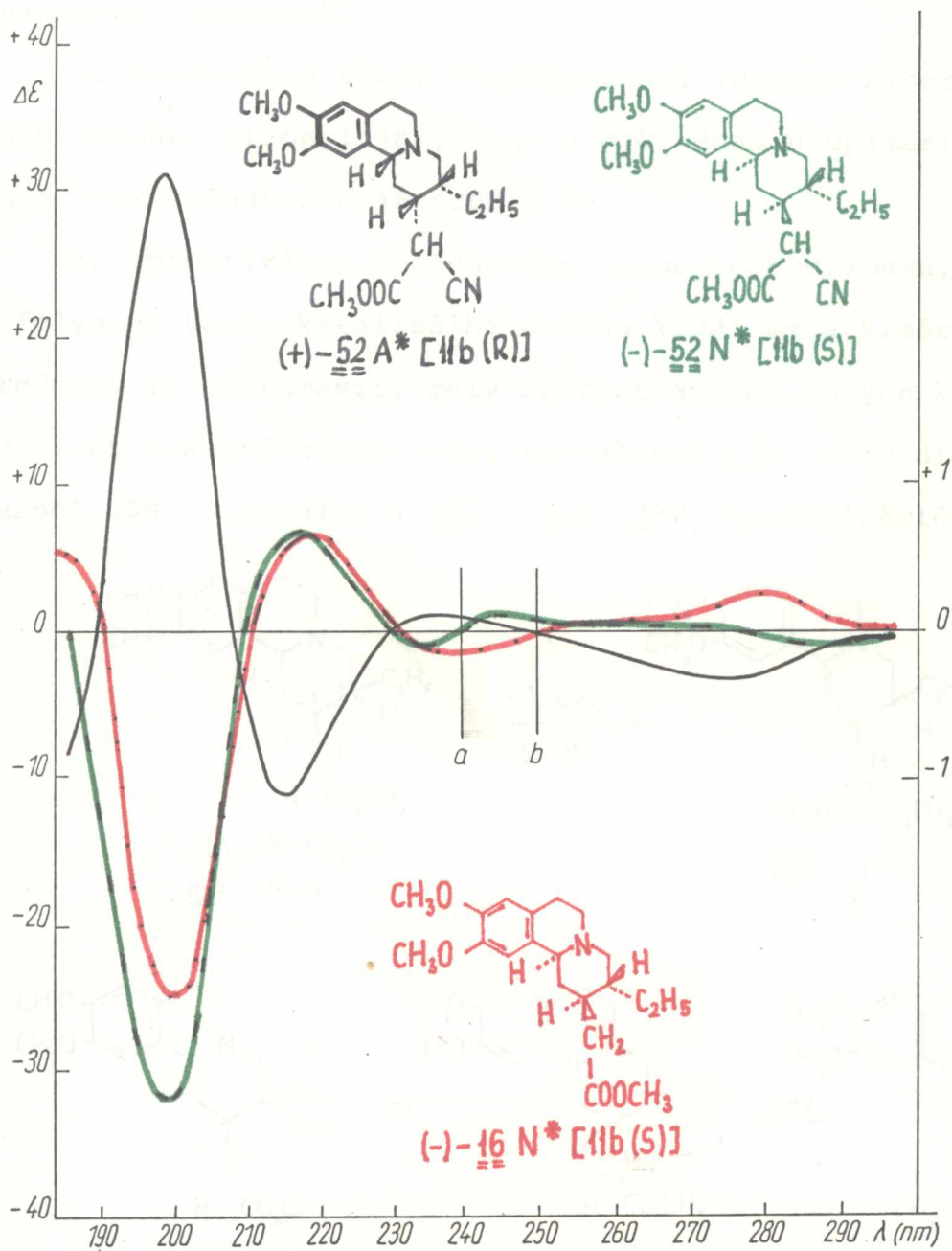
11. ábra: Az epimerizáció lehetséges utjai és eredményük optikailag aktív vegyületekkel

A fentiekből következik, hogy ha az enaminek epimerizációja a 3-as szénatomon megy végbe [pl. $\underline{\underline{81C}}^*$ 2(S), 3(S) \longrightarrow $\underline{\underline{81T}}^*$ 2(S), 3(R)], úgy a redukció során nyert *normál* nitrilészterben az anellációs szénatom abszolút konfigurációja a kiindulási *allo* vegyületével azonos marad (ld. 11. ábra), s ennek megfelelően az epimer nitrilészterek ($\underline{\underline{47A}}^* \longrightarrow \underline{\underline{47N}}^*$) CD görbéje várhatóan azonos lefutásu lesz.

Ha azonban az epimerizáció a 2-es szénatomon játszódik le [$\underline{\underline{81C}}^*$ 2(S), 3(S) \longrightarrow $\underline{\underline{81T}}^*$ 2(R), 3(S)], a reakciósor végén az anellációs szénatom abszolút konfigurációja a kiindulási anyagéhoz képest ellentétes lesz; s ez az *allo* és *normál* nitrilészterek CD-görbéinek tükörképi lefutását vonja maga után.

A fenti gondolatmenetet követve a $\underline{\underline{47A}}$ *allo* nitrilésztert dibenzoil-D-borkősavval rezolváltuk, és a reakciósort az egyes antipódokkal külön-külön végrehajtottuk. A jobbra (és balra) forgató *allo* nitrilészter enantiomer abszolút konfigurációját csak ezek CD görbéinek az ismert abszolút konfigurációju (-)-emetinhez ($\underline{\underline{1N}}^*$) vezető (-)- $\underline{\underline{16N}}^*$ 11b(S), 2(S), 3(R) *normál* ecetsavészter CD görbéjével való összevetés alapján tudtuk meghatározni (ld. 12. ábra).

Mindkét *allo* enantiomerből nyert *normál* vegyület CD-görbéje a kiindulási vegyületéhez képest tükörképi lefutásu, tehát a (+)- $\underline{\underline{47A}}^*$ 11b(R), 2(R), 3(R) *allo* nitrilészter a (-)- $\underline{\underline{47N}}^*$ 11b(S), 2(S), 3(R) *normál* sztereo-

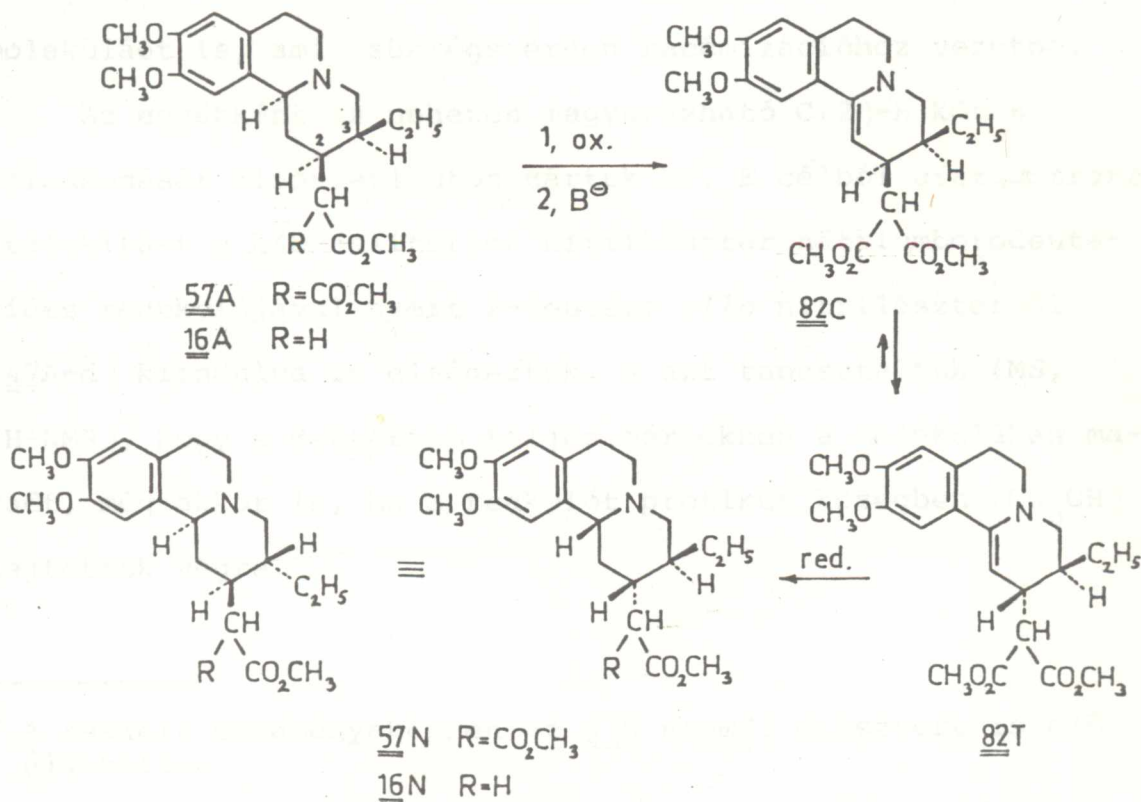


12. ábra A (+)-52A*, a (-)-52N* és a (-)-16N* CD gör-
 béi. A (-)-52N* $\Delta\epsilon$ értékeit az a vonaltól,
 a(+)-52A* és a (-)-16N* megfelelő értékeit a
 b vonaltól tizszeres léptékben ábrázoltam.

izomerhez vezetett (ld. 12. ábra). Hasonlóképpen a "11b(S)" *allo* vegyületből a "11b(R)" *normál* ciánecetsavészterhez jutottunk.

Az optikailag aktív vegyületekkel végzett kísérletek egyértelműen bizonyítják, hogy a $\underline{81C}$ enamin epimerizációja a 2-es szénatomon játszódik le.

Az epimerizáció feltehetően ionos mechanizmusa, melyet a folyamat bázis-katalizálhatóságán kívül az a kísérleti eredmény is alátámaszt, mely szerint a 2-es helyen kevésbé elektronszívó csoportokat tartalmazó $\underline{57A}$ *allo* diészterből [59] kiindulva a $\underline{82C} \rightleftharpoons \underline{82T}$ epimerizációs

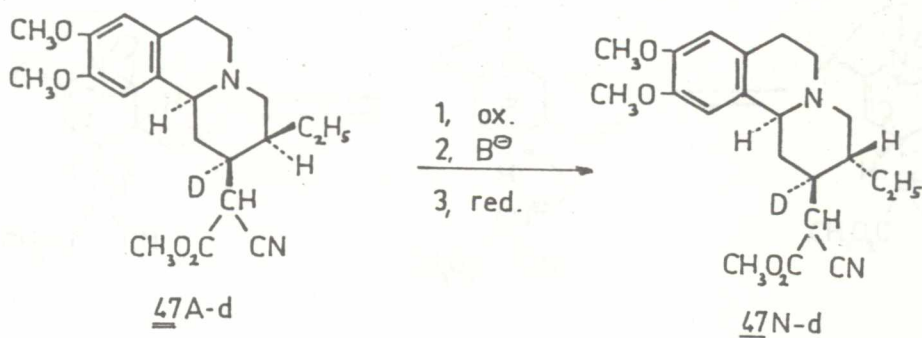


egyensúly lényegesen lassabban áll be[§], s a $\underline{\underline{16A}} \rightarrow \underline{\underline{16N}}$
allo \rightarrow *normál* átalakítást az oldalláncban már csak
egy elektronszívó csoportot tartalmazó ecetsavészter szár-
mazékkal ($\underline{\underline{16A}}$) már nem is tudtuk megvalósítani.

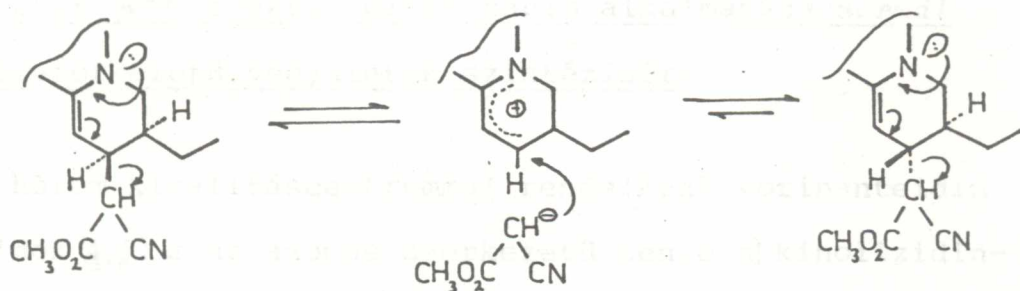
Az epimerizáció mechanizmusának tisztázása érdekében
felmerült a kérdés, hogy az enamín 2-es szénatomjának kon-
figuráció váltása vajon melyik kötés átmeneti felhasadása
révén játszódik le. A négy elvi lehetőség közül a C(2)-
- C(3) kötés átmeneti felhasadását az optikailag aktív
vegyületekkel végzett kísérleteink egyértelműen kizárják.
Ezen kötés felhasadása ugyanis nemcsak a 2-es szénatom
kiralitását szüntetné meg átmenetileg, hanem az egész
molekuláét is, ami szükségszerűen racémizációhoz vezetne.

Az egyébként is nehezen magyarázható C(2)-H kötés
felhasadását kísérleti uton zártuk ki. E célból *cisz* \rightleftharpoons *transz*
átalakítást a $\underline{\underline{44b}}$ telitetlen nitrilészter nátriumborodeute-
ridés redukciójával nyert 2-deutero *allo* nitrilészterből
($\underline{\underline{47A-d}}$) kiindulva is elvégeztük, s azt tapasztaltuk (MS,
¹H-NMR), hogy a deutérium teljes mértékben a molekulában ma-
radt, még akkor is, ha a reakciót protikus közegben (CH₃OH)
hajtottuk végre.

[§] A reakció eredményeképpen az $\underline{\underline{57N}}$ *normál* diészttert is elő-
állítottuk.



Ha abból indulunk ki, hogy a 2-es szénatomon elhelyezkedő csoport elektronszívó ligandumjainak száma és elektronegativitása meghatározó szerepet játszik az epimerizáció sebességében, kézenfekvőnek látszik, hogy az enaminok epimerizációja a C(2)-C(α) kötés átmeneti heterolitikus hasadásával játszódik le. Ezen feltételezés alátámasztására a $\underline{81}\text{C}$ nitrilészter enamin epimerizációját 10 molekvivalens ^{14}C izotóppal jelzett ciánecetsavmetilészter jelenlétében is végrehajtottuk és a szokásos reakcióidő után nyert $\underline{80}\text{T}$ immóniumperklorát aktivitását vizsgálva a ^{14}C -t tartalmazó ciánecetsavészter mintegy 50 %-os inkorporációját tapasztaltuk. Ezen kísérlet eredménye alapján a $\underline{81}$ típusu enaminok epimerizációjára a 13. ábrán feltüntetett mechanizmust tételizzük fel. Az általunk feltételezett ionpár véges élettartamát a mindkét oldalon fellépő delokalizációs lehetőség (mezoméria) biztosítja.



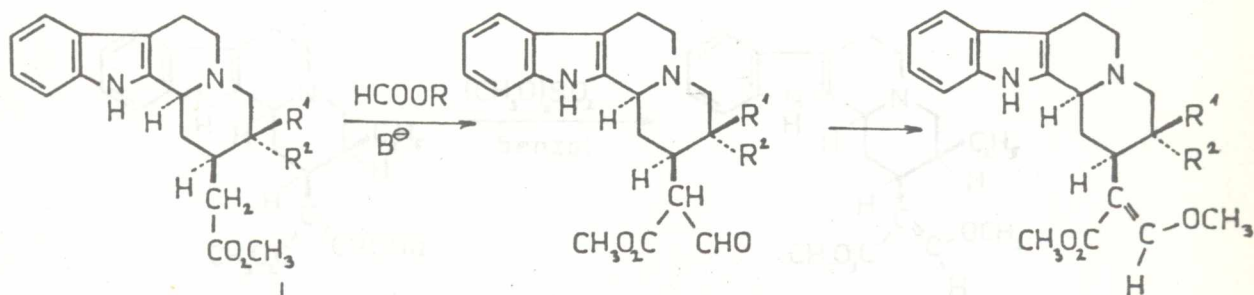
13. ábra

A tízszeres molarányban alkalmazott aktiv cián-ecetsavészter viszonylag alacsony beépülési százalékát azzal magyarázhatjuk, hogy a disszociáció útján létrejött ionpár a rosszul szolvatáló közegben (CH_2Cl_2) egy többé-kevésbé szoros ionpárt alkot, így a molekuláról leszakadt karbanionnal történő rekombináció nagyobb valószínűséggel játszódik le. Figyelembe kell továbbá vennünk azt a tényt is, hogy a szabad ciánecetsavmetilészter az enyhén bázisos közegben csak kis mennyiségű helyettesítésre alkalmas karbanionnal tart egyensúlyt. Az egyébként érzékeny reakció idejének megnyújtása (20 ó) feltételezéseinkkel összhangban a 80T perklorát aktivitásának növekedéséhez (~ 80 %-os inkorporáció) vezetett.

2.4. A *cisz* \rightleftharpoons *transz* epimerizáció alkalmazása normál térszerkezetű vegyületek szintézisére

A három királiscentrummal rendelkező korinanteidin alkaloidok (4,6) s az azonos szerkezetű benzo[a]kinolizidin-vázas analogok (56) szintézisében a váz sztereoselektív felépítése mellett a legnagyobb nehézséget az E geometriájú [28, 164, 165] β -metoxi-akrilsavmetilészter oldallánc kialakítása jelenti.

Az ebbe a csoportba tartozó indolokinolizin-vázás alkaloidok [korinanteidin (4A), dihidrokorinantein (4N), korinantein (6N)] szintézisénel korábban az általánosan követett módszer az volt, hogy a különböző uton szintetizált (ld.1.2.1. és 1.2.4.) ecetsavészter származékokat (25A, 25N, 26N) erős bázis jelenlétében az észtercsoporthoz képest α -helyzetben formilezték [116-119, 143], s az így nyert α -formil-észter származékokat (83A, 83N, 84N)metilezték [116-119, 143, 166-168]. Ez az eljárás általában igen gyenge termeléssel eredményezte a kívánt célvegyületeket.

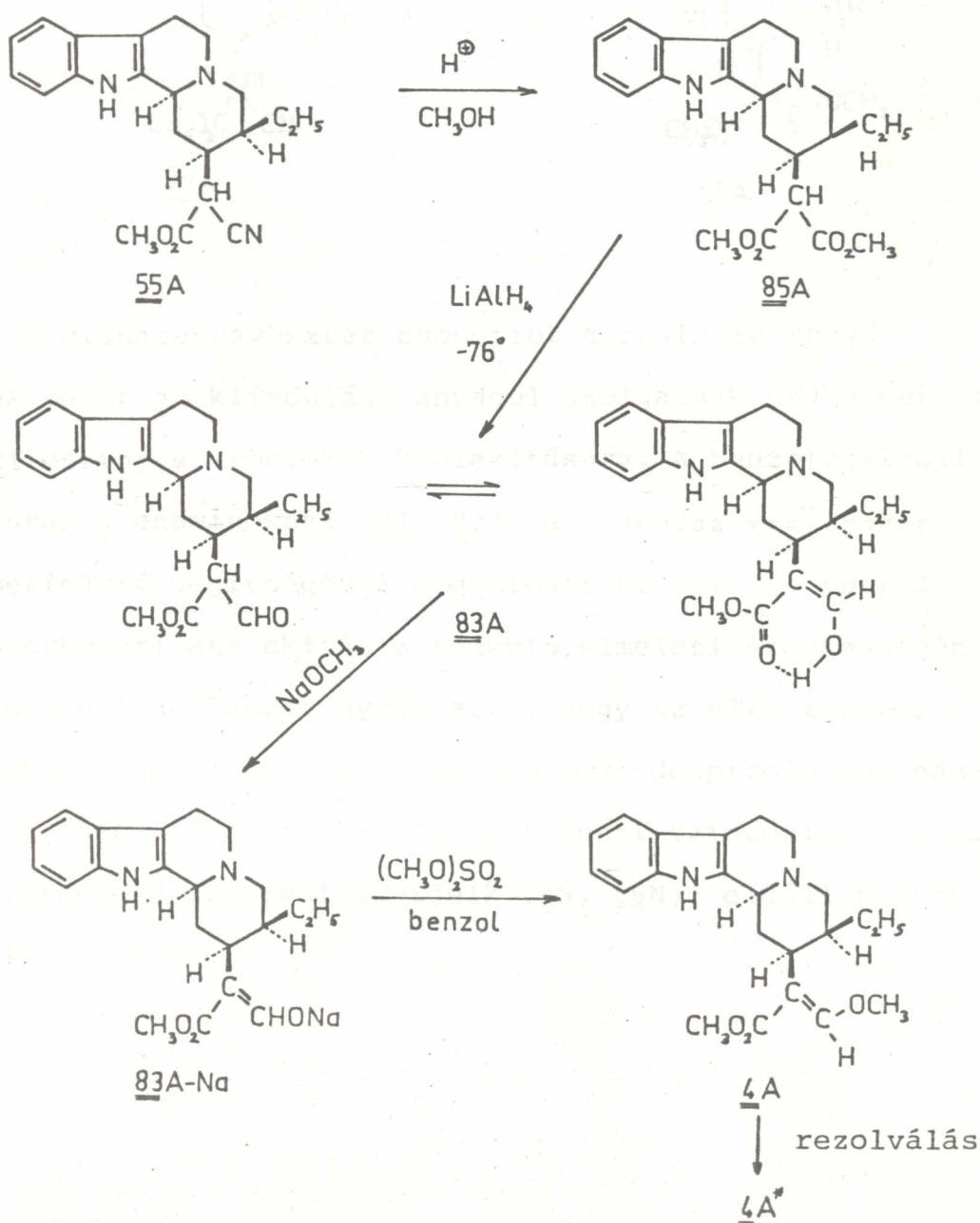


$R^1 = C_2H_5, R^2 = H$	<u>25A</u>
$R^1 = H, R^2 = C_2H_5$	<u>25N</u>
$R^1 = H, R^2 = CH=CH_2$	<u>26N</u>

<u>83A</u>
<u>83N</u>
<u>84N</u>

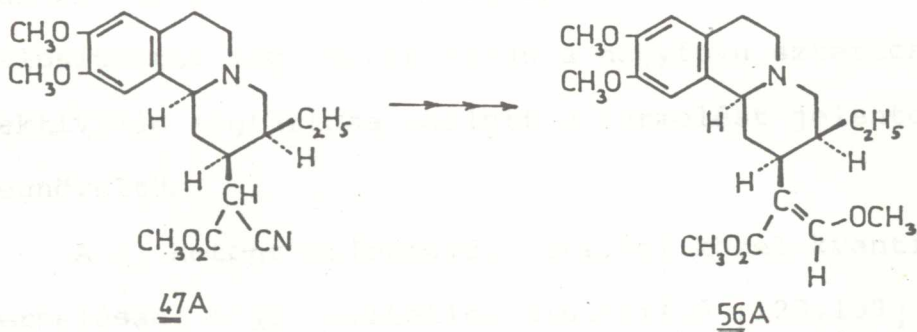
<u>4A</u>
<u>4N</u>
<u>6N</u>

Kutatócsoportunk új, sztereoselektív módszert dolgozott ki (ld. 1.2.4., 44. old.) olyan *allo* konfigurációjú 2,3-diszubsztituált indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás vegyület (55A) előállítására, melynek 2-es szubsztituensét - az α -ciánecetsavésztert - egyszerű uton, a 85A malonészter származék parciális szelektív redukciójával α -formilészterré (83A) alakította, melynek nátrium-



sóját dimetilszulfáttal metilezte kvantitatív termeléssel.

Azonos szintézisutat követve a természetes alkaloid benzo[a]kinolizidin-vázis analogonját, a dimetoxi-dezpirolo-korinanteidint (56A) is előállítottuk [59].



A ciánecetsavészter csoportot tartalmazó vegyületek tehát jó kiindulási anyagul szolgálnak (E)- β -metoxiakrilészter származékok kialakítására. A benzo[a]kinolizidinvázis enaminoknál (81, 82) a 2,3-*cisz* \rightleftharpoons *transz* epimerizáció segítségével megvalósított *allo* \rightarrow *normál* térszerkezeti átalakítás a reakció elméleti érdekességén túlmenően lehetőséget nyújt arra, hogy az *allo* térszerkezetű korinanteidin (4A) és dimetoxi-dezpirolo-korinanteidin (56A) általunk kidolgozott fenti szintézisét *normál* térszerkezetű sztereoizomerjeik (4N, 56N) előállítására is kiterjesszük.

2.4.1. A dimetoxi-dezpirrolo-dihidrokorinantein (56N)
sztereoszelektív totálszintézise [169]

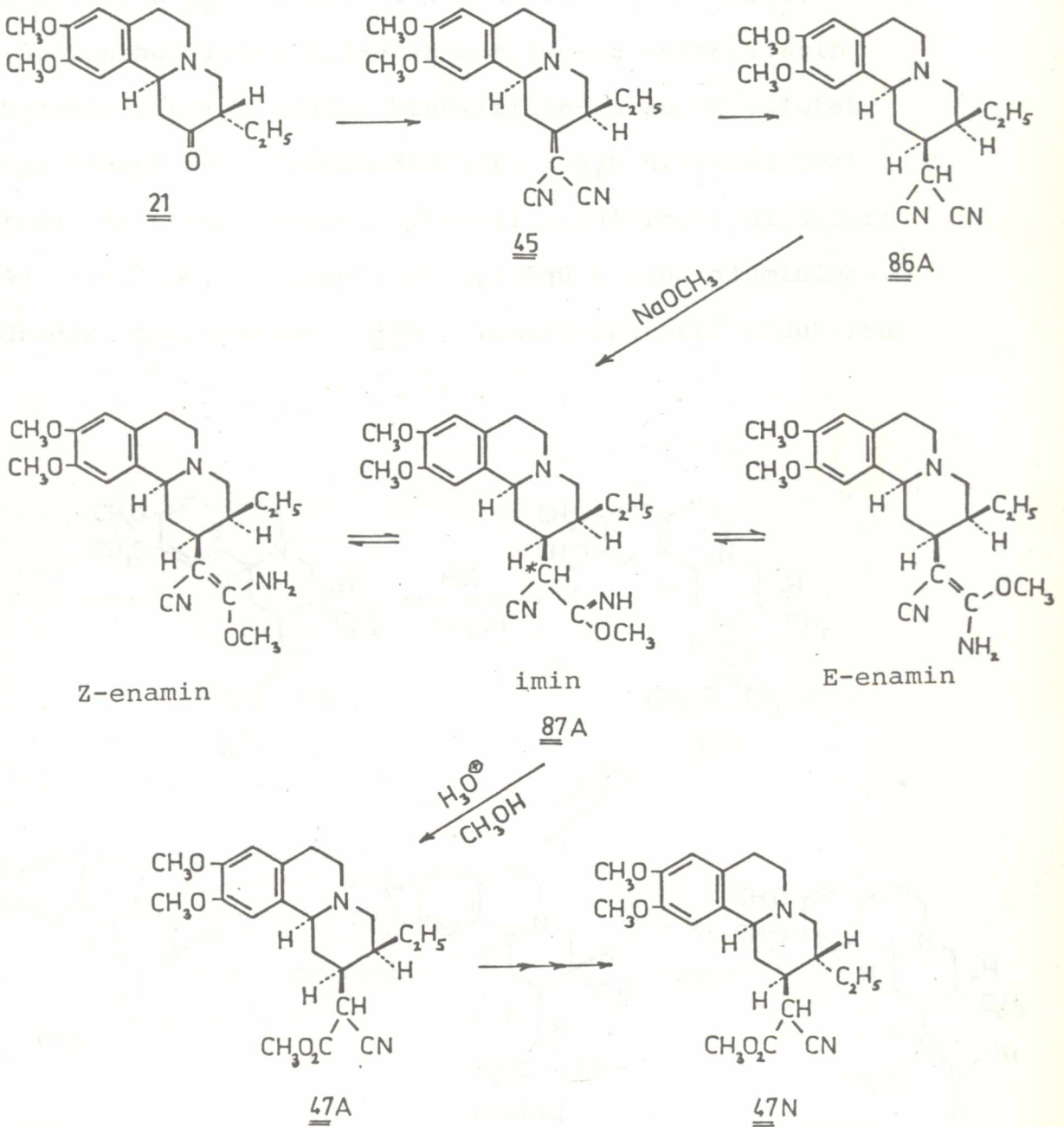
A dimetoxi-dezpirolo-dihidrokorinantein (56N) szintéziséhez általunk felhasznált 47A *allo* nitrilészter előállítását a korábinál [59] kedvezőbb uton valósítottuk meg; ennek során a nagyfoku sztereoszelektivitás megtartása mellett a termelést jelentősen megnöveltük.

A 21 ketont malonsavdinitrillel közel kvantitatív termeléssel a 45 telitetlen dinitrillé [123,139] alakítottuk. A reakcióban a ciánecetsavészterrel végzett kondenzációhoz hasonlóan a 3-as szénatomon epimerizáció játszódik le, így a kondenzátum nátriumbórhidrides redukciója egységes *allo* térszerkezetű dinitrilhez

(86A) vezet.

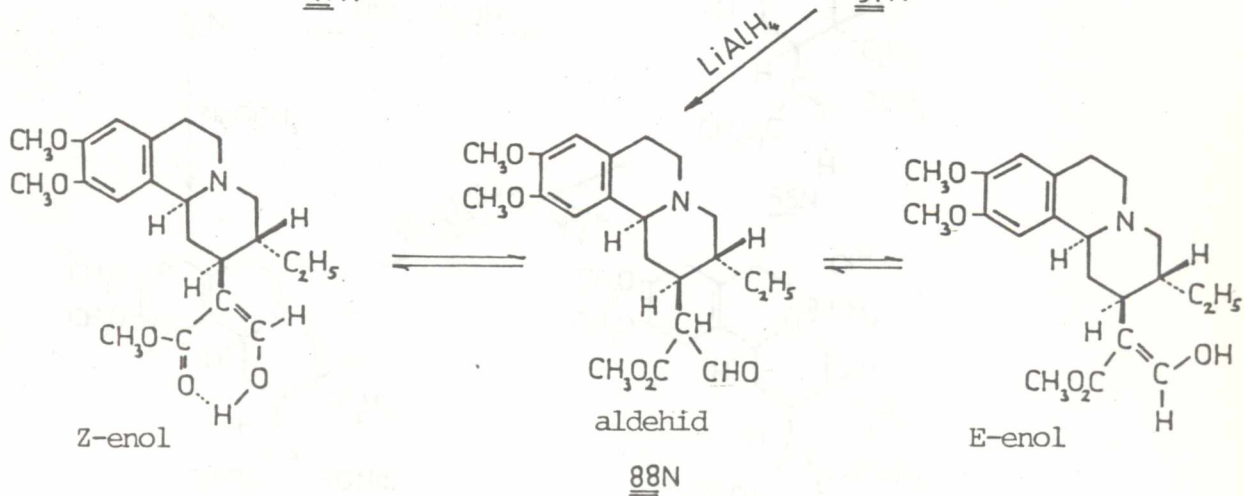
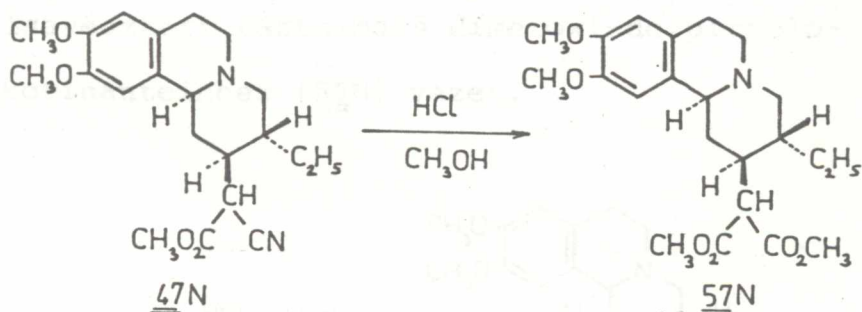
Korábbi tapasztalatokkal [170] egyezően a telített dinitril (86A) metanolos közegben, katalitikus mennyiségű nátrium-metilát hatására a stabilis 87A nitril-iminoéter bázissá alakítható, melynek tautoméria viszonyait IR és ¹H-NMR spektroszkópia segítségével tanulmányoztuk. A különböző oldószerekben elkészített spektrumok alapján azt tapasztaltuk, hogy az imin \rightleftharpoons enamín egyensúly helye jó közelítéssel független a közeg polaritásától[§], ha viszont az oldószermolekulával H-hid kötés

[§] A méréseket csak aprotikus oldószerekben végeztük, hogy elkerüljük az NH protonok észlelését megakadályozó gyors protoncserét.



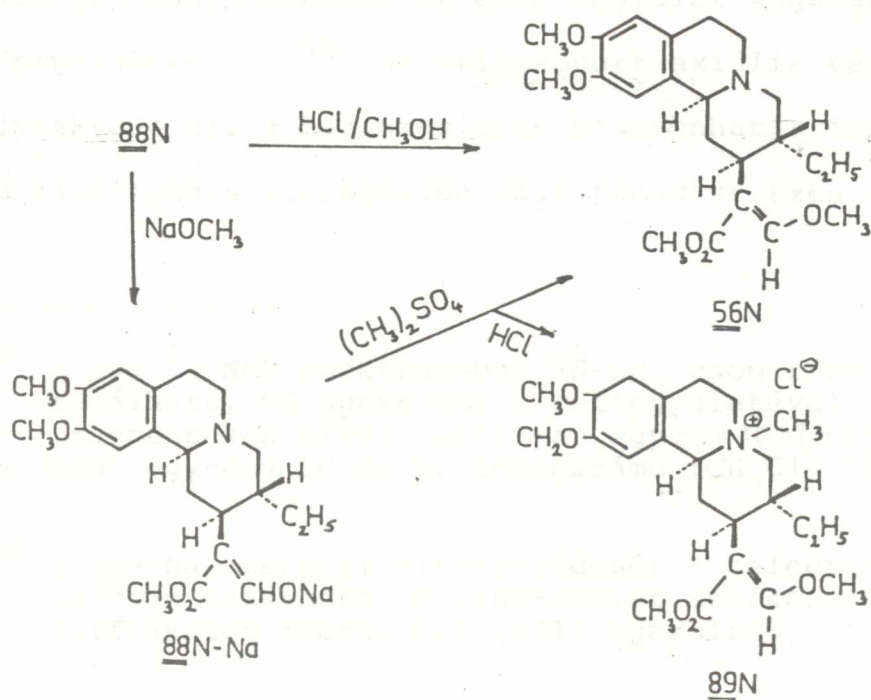
létesítésére lehetőség van, akkor az enamin forma az oldószer bázicitásával egyenes arányban nő (ld. 3.4.1.120. old).

A nitril-iminoéter (87A) vizes sav hatására kitünő termeléssel a 47A *allo* nitrilészterhez vezet, melyből a 2.3. pontban leírt 2,3-*cisz* \rightleftharpoons *transz* epimerizáció felhasználásával a *normál* kinolizidin-vázás vegyületek felépítésének kulcsintermedierjét, a 47N nitrilésztert nyertük. Ez utóbbi metanolizisével előállított diésztert (57N) -76 °-on, számított mennyiségű litium-aluminium-hidriddel szelektíven a 88N aldehyd-észterre redukáltuk.



A 88N az oxo- valamint az (E)- és (Z)-enol-formáknak tautomer egyensúlyi elegye. Az egyensúly helye nagymértékben függ az oldószer polaritásától; érdemes megjegyezni, hogy $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópia segítségével az egyébként ritkán észlelt E-enol-formát is sikerült kimutatnunk, sőt DMSO-ban ez a tautomer fordul elő a legnagyobb mennyiségben (ld. 3.4.2.122.old.).

A 88N enolészternek az acetáلكépzés körülményei ($\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$) között végrehajtott metilezése [143] sztereoselektív uton az oldalláncban (E)-geometriájú β -metoxi-akrilsavésztert tartalmazó dimetoxi-dezpirrolo-dihidro-korinanteinhez (56N) vezet.



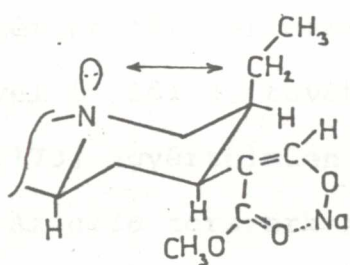
Az *allo* térszerkezetű vegyületeknél közel kvantitatív termeléssel végrehajtott metilezéssel [59] ellenében a $\underline{\underline{88}}\text{N-Na}$ enol-nátrium dimetilszulfáttal heterogén fázisban csak gyenge termeléssel szolgáltatja a kívánt célvegyületet ($\underline{\underline{56}}\text{N}$). Még ekvivalens mennyiségű metilezőszer esetén is az $\underline{\underline{56}}\text{N-t}$ - a kiindulási enolészteren ($\underline{\underline{88}}\text{N}$) kívül - nitrogéneen kvaternerezett kinolizidinium származék ($\underline{\underline{89}}\text{N}$) szennyezi, melynek szerkezetét spektroszkópiai uton[§] bizonyítottuk.

Az *allo* és *normál* Na-enolátok ($\underline{\underline{88}}\text{A-Na}$, $\underline{\underline{88}}\text{N-Na}$) dimetilszulfáttal szemben tapasztalt eltérő viselkedése Trager és mtsainak [40] konformációs analizise segítségével jól magyarázható. Az *allo* vegyület legstabilisabb konformerjében (A_t)^{§§} az etilcsoport axiális térállásban helyezkedik el, s 1,3-diaxiális kölcsönhatás folytán gátolja a kinolizidin nitrogénjén való támadást. Ezen sztérikus

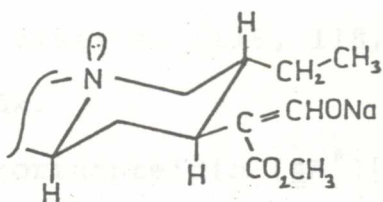
[§] A $\underline{\underline{89}}\text{N}$ $^1\text{H-NMR}$ spektrumában >N-CH_3 csoportra utaló csucs található, MS spektruma a célvegyületével ($\underline{\underline{56}}\text{N}$) egyező fragmenseken kívül tartalmaz egy $m/e403[M](\underline{\underline{56}}\text{N})+14$], valamint egy-egy 50 és 52 tömegszámú (CH_3Cl) töredéket is.

^{§§} A $\underline{\underline{88}}\text{A-Na}$ térbeli elrendeződését - beleértve az oldalláncban található nátrium-enolát szerkezetet - röntgen-diffrakciós módszerrel [171] igazoltuk.

faktor hiánya a *normál* enol-nátrium (88N-Na) stabilis konformerjében (N_t) növeli a nitrogén reaktivitását, ami a reakció regioszelektivitásának jelentős csökkenéséhez és a nitrogénen metilezett kvaterner termék keletkezéséhez vezet.



88A-Na



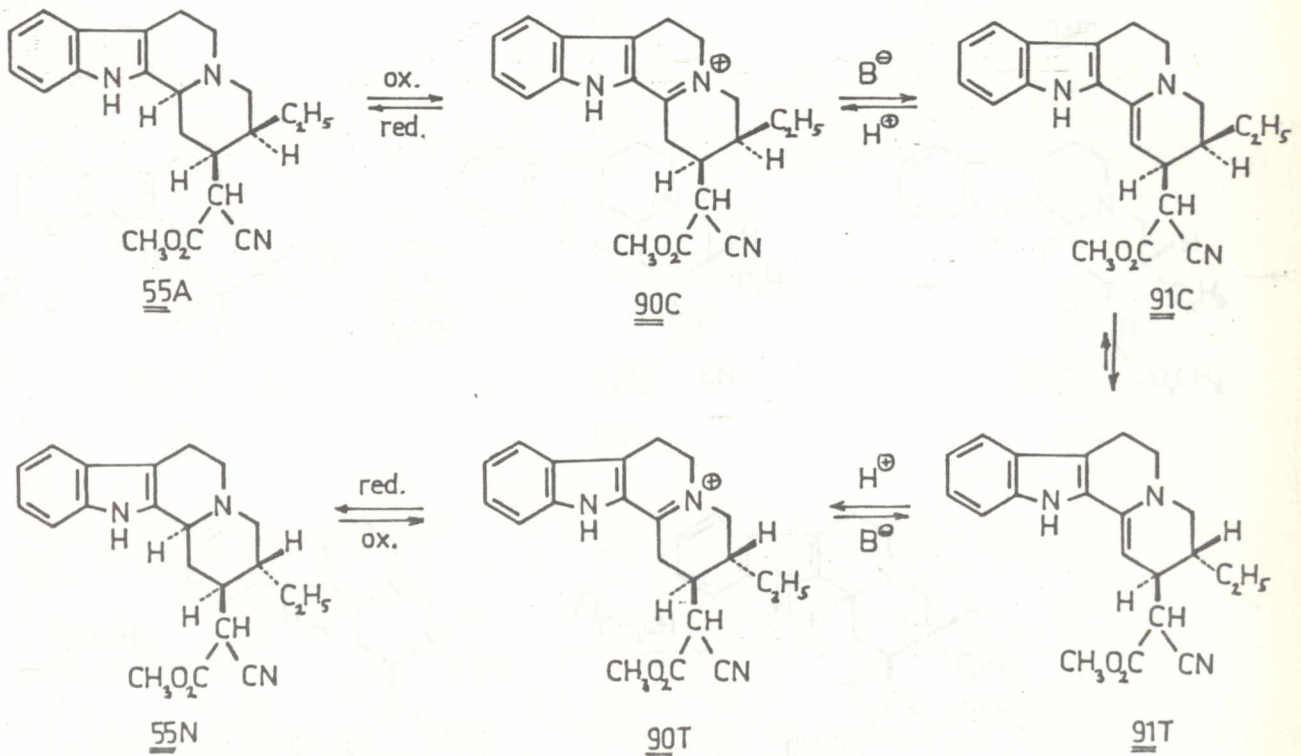
88N-Na

A vázolt szintézisuton előállított *normál* térszerkezetű dimetoxi-dezpirrolo-dihidro-korinantein (56N) szerkezetét és térszerkezetét a spektroszkópiai adatok (IR, $^1\text{H-NMR}$, MS) mindenben alátámasztják. $^1\text{H-NMR}$ spektrumának az *allo* sztereoizomerével (56A) ill. a természetes (+)-dihidrokorinanteinnel való összevetése alapján a β -metoxi-akrilészter csoport geometriájára is következtetni tudtunk, s az egyértelműen (E)-nek adódott.

2.4.2. A (+)-dihidrokorinantein (4N) sztereoszelektív totálszintézise [169]

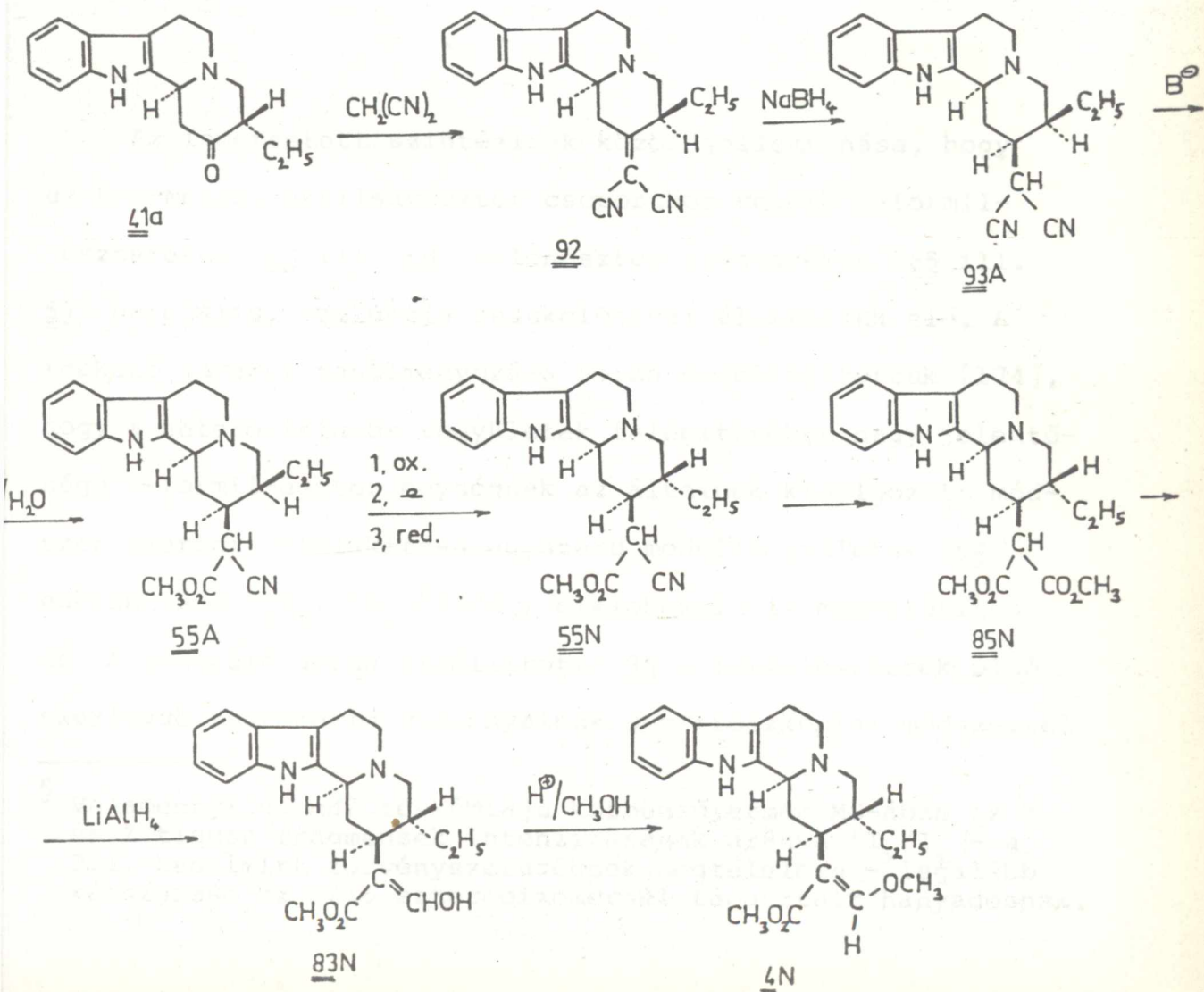
A *Corynanthe Yohimbe* és *Pseudocinchona Africana* barkájából izolált [172] (+)-dihidrokorinantein (4N*) szerkezetét és térszerkezetét fizikai-kémiai módszerek segítségével [181], továbbá szintéziseivel [116, 118, 143, 166, 173] egyértelműen tisztázták.

Az *allo* térszerkezetű (-)-korinanteidin (4A*) [99] és dimetoxi-dezpirrolo-korinanteidin (56A) [59], valamint a dimetoxi-dezpirrolo-dihidrokorinantein (56N) (ld. 2.4.1.) totálszintézisére kidolgozott módszer kiterjesztése érdekében a benzo[a]kinolizidin-vázis enaminoknál (81,82) észlelt



cisz \rightleftharpoons *transz* térkémi átalakítást (Id. 2.3.) az indolo[2,3-a]kinolizidin-vázis vegyületeknél is megvizsgáltuk. Tapasztalataink szerint az 55A *allo* nitrilészterből oxidációs úton előállított 91C *cisz*-enamin a benzo[a]kinolizidin vegyületekhez hasonlóan mintegy tízszeres mennyiségű *transz*-diszubsztituált enaminnal (91T) tart egyensúlyt, melynek redukciójával a dihidrokorinantein (4N)szintézisének prekursorjához, a *normál* indolo[2,3-a]kinolizidin-vázis 55N nitrilészterhez jutottunk.

A racém dihidrokorinantein (4N) új, sztereoselektív totálszintézisét a dimetoxi-dezpirrolo-dihidrokorinanteinre (56N) kidolgozott szintézisúton, az alábbi lépéseken keresztül valószínűsítettük meg:



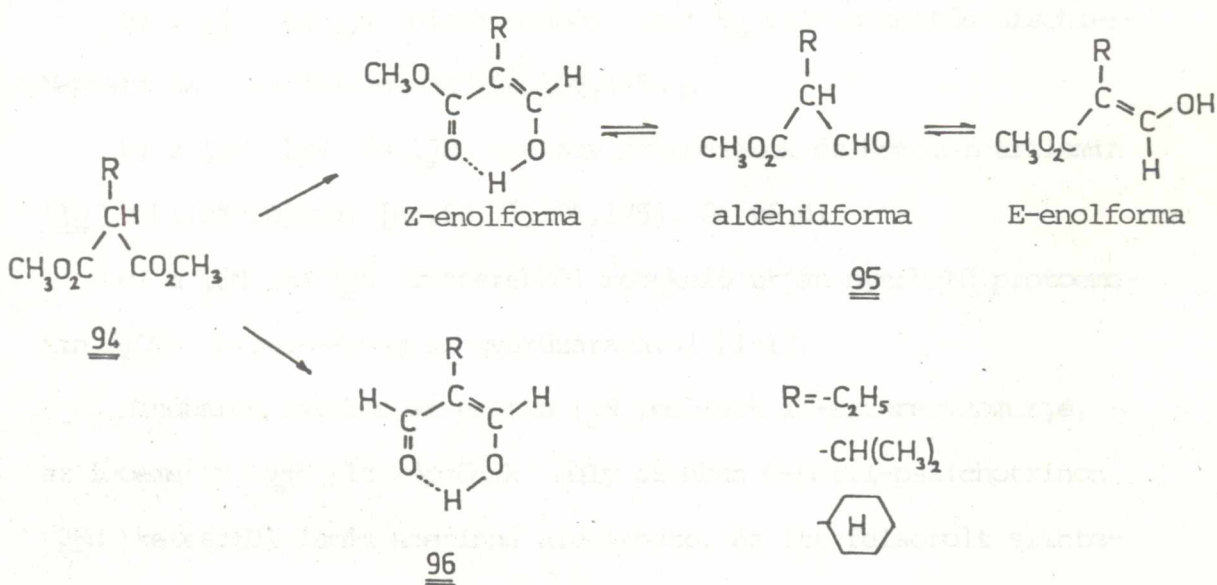
A szintézis valamennyi közbenső termékének szerkezetét, valamint a (\pm)-dihidrokorinanteinnek (4N) a természetes alkaloiddal való szerkezeti azonosságát VRK-s viselkedésük, valamint spektrális ($^1\text{H-NMR}$, IR, MS[§]) adataik alapján igazoltuk.

A 2.4.1. és 2.4.2. pontban láttuk, hogy az *allo* (-)-korinanteidinre (4A*) és benzo[a]kinolizidin-analógójára (56A) korábban kidolgozott új sztereoselektív totálszintetikus megközelítésünk *normál* kinolizidinvázis sztereoizomerjeikre is kiterjeszhető.

Az ismerttetett szintézisek közös jellemvonása, hogy az E- β -metoxi-akrilsavészter csoporthoz vezető α -formilésztereket (83 ill. 88) malonészter származékok (85 ill. 57) parciális, szelektív redukciójával állítottuk elő. A reakció további tanulmányozása során megállapítottuk [174], hogy a heterociklusos vegyületek felépítésében nagy jelentőségű α -formilészter egységnek az általunk kidolgozott módszer szerinti kialakítása egyszerű modellvegyületek (94) esetén ($R = \text{C}_2\text{H}_5$; $\text{CH}_3\text{-}\overset{|}{\text{C}}\text{-CH}_3$; ciklohexil) is megvalósítható. A redukció során előállított 95 α -formilészterek oldószerfüggő tautóméria viszonyainak spektroszkópiai módszerrel

§ Valamennyi *normál* térkémiájú közbensőtermék MS-ában az X és Z típusu fragmensek intenzitásának aránya (I_X/I_Z) - a 2.1.-ben leírt törvényszerűségnek megfelelően -^xlegalább kétszerese az *allo* sztereoizomernél tapasztalt hányadosnak.

történő tanulmányozása során elsőként sikerült az E-enolformát az egyensúlyi elegyben kimutatnunk [174].



Ha a redukción a litium-aluminium-hidrid mennyiségét növeltük, a szerves szintetikus kémiában ugyancsak értékes 96' malondialdehid származékokat nyertük főtermékként.

2.4.3. A (+) -emetin (1N) új sztereoselektív szintézise

A gyógyászati szempontból nagy jelentőségű (-)-emetin (1N*) szintetikus megközelítéseinek nagy része három fő módszertani csoportba sorolható. Az alkaloid felépíthető:

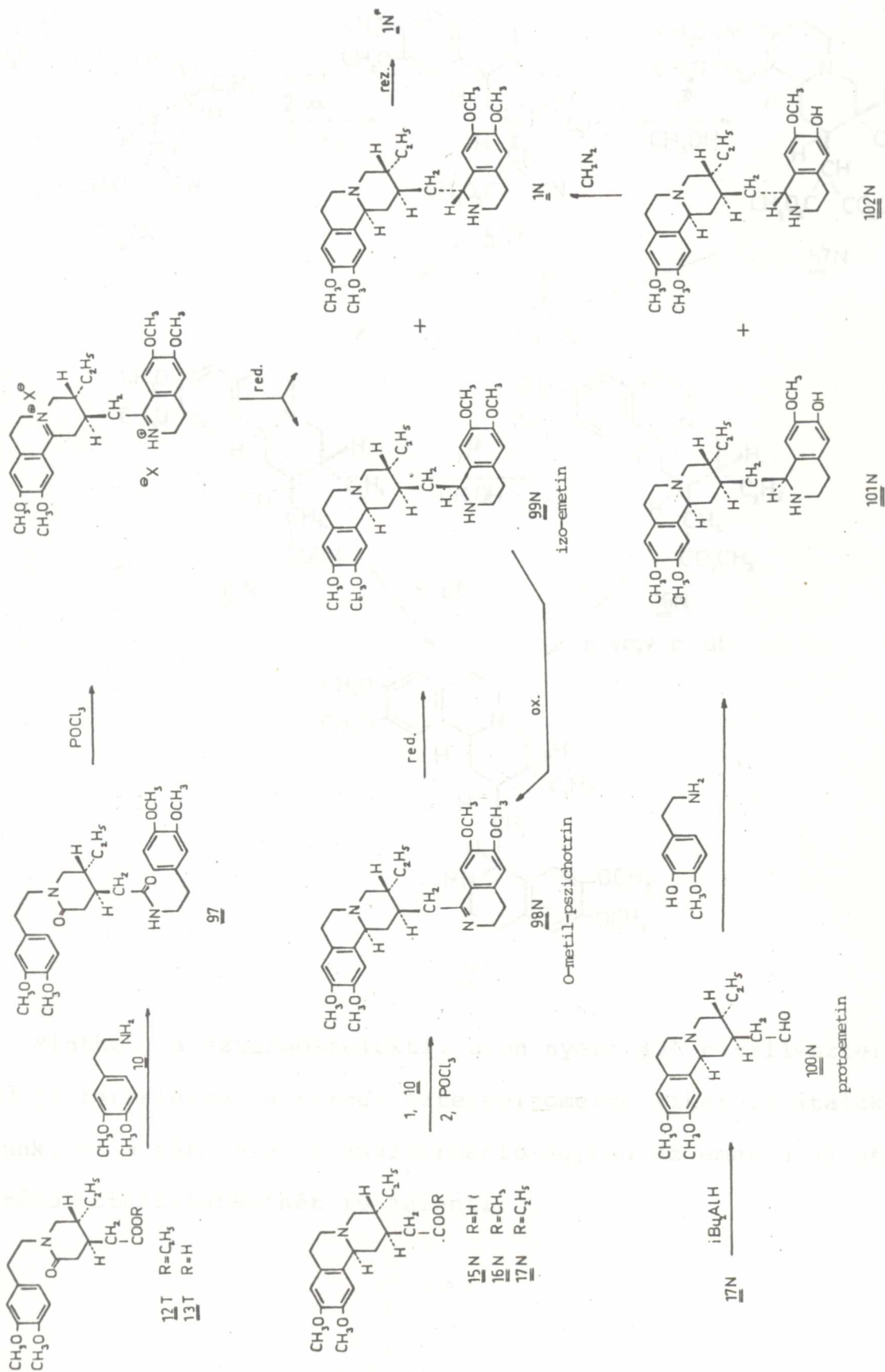
a/ a 12T és 13T piperidonból nyert 97 diamid kettős Bischler-Napieralski gyűrűzárásával [66,105,115a],

b/ a 15N, 16N és 17N ecetsav származékok és homoveratrilamin (10) ciklizációjával [66,68,71,105,175], és végül

c/ a 16N és 17N észterekből redukció útján nyerhető protoemetin (100N) Pictet-Spengler gyűrűzárásával [141].

Mindhárom esetben az emetin (1N) mellett 1'-sztereoizomerje, az izoemetin (99N) is képződik, mely azonban O-metil-pszichotrinon (98N) keresztül ismét emetinné alakítható. Az itt felsorolt szintetikus megközelítéseket a 14. ábra foglalja össze (lásd 91. oldal).

Láthatjuk tehát, hogy a *normál* kinolizidin-ecetsav származékok (15N, 16N, 17N) fontos szerepet játszanak az emetin szintetikus felépítésében. Mint az irodalmi részben bemutattam, ezen fontos köztitermékek előállítását sokféle, egymástól elvileg is különböző uton oldották meg (ld. 1.2.). Előállításukra új jó termelést biztosító módszert dolgoztunk ki a 47N nitrilészter és a belőle metanolizissel előállított 57N diészter hidrolízise során lejátszódó dekarboxileződése segítségével.



3. KISÉRLETI RÉSZ

Általános megjegyzések

1. A leirt anyagok többségükben fényre és oxidációra érzékenyek, ezért kísérleteink nagy részét /főleg az indolvázat tartalmazó vegyületeknél/ iners gáz-atmoszférában /argon/ végeztük.
2. A vizmentes közegben végzett reakcióknál gondosan abszolútizált oldószereket alkalmaztunk.
3. A reakciók feldolgozása során a vizes oldatokat általában pH 8-9-nél diklórometánnal, vagy éterrel extraháltuk. A magnézium-szulfáttal szárított szerves fázisok bepárlását vákuumban végeztük.
4. Analitikai kimutatásokhoz vékonyrétegkromatográfiát /VRK/ alkalmaztunk Kieselgel G /Merck/ vagy Kieselgel 60F₂₅₄ DC-Fertigplatte /Merck/ adszorbens felhasználásával. Az előhívást UV-fényben és jódgőzzel végeztük. Azonosításkor mindig belső standardot használtunk, önállóan és keverék felvitelben egyaránt. A preparatív elválasztások /PRK/ Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆ /Merck/ adszorbens 1 mm vastag rétegén, 20x20 cm-es lapon történtek.
5. Az anyagok megadott olvadáspontjai nem korrigáltak.
6. A szinképeket az alábbi készülékeken vettük fel:
UV: Unicam SP 700
IR: Spectromom 2000, Perkin Elmer 421, UR-20
NMR: Perkin Elmer R 12 /60MHz/, Varian XL-100-15,
Jeol Model C 60HL; δ értékskala /ppm/, TMS belső
standard
MS: AEI 902 (70eV)

3.1. Kísérletek és adatok a térszerkezet és tömegspektroszkópiás viselkedés összefüggéseinek tanulmányozásához

3.1.1. A benzo[a]kinolizidin-ciánecetsavészter sztereoizomerek (47) [59] térszerkezet-tal kapcsolatos spektroszkópiás adatai:

IR (CHCl₃):

	COOCH ₃	CN	Bohlmann-sávok
<u>47A</u>	1750	2250	2760, 2810
<u>47N</u>	1750	2250	2730, 2810
<u>47E</u>	1760	2250	2750, 2850 (gyenge)
<u>47P</u>	1755	2250	-

¹H-NMR (C₆D₆): A 11b proton egyik sztereoizomernél sem rezonál δ 3,9 ppm fölött

$^{13}\text{C-NMR}$ (DCD_3) § :

	δ , ppm			
	<u>47N</u>	<u>47A</u>	<u>47E</u>	<u>47P</u>
CH_3CH_2	10,68	12,12	12,12	11,56
CH_3CH_2	23,15	17,74	21,38	24,59
C (7)	29,22	29,41	26,92	25,23
C (1)	34,59	31,65	32,75	30,36
C (2)	38,89	41,04	36,81	37,11
C (3)	40,49	38,00	38,00	38,85
$\text{NC}-\overset{ }{\text{C}}\text{H}$	42,58	41,83	39,96	39,81
C (6)	51,85	52,58	51,80	51,92
COOCH_3	53,36	53,36	53,75	53,13
OCH_3	55,89	55,89	55,95	55,89
	56,28	56,28	56,09	55,98
C (4)	60,32	57,99	53,56	53,41
C (11b)	62,05	62,63	57,05	56,96
C (11)	108,65	108,38	108,69	108,48
C (8)	111,83	111,83	112,06	112,00
CN	115,24	115,81	116,76	115,85
C (7a)	126,95	127,25	127,06	127,06
C (11a)	129,12	129,47	128,68	128,12
C (9,10)	147,41	147,36	147,66	147,74
	147,86	147,78	147,85	147,74
COOCH_3	166,30	166,26	166,94	166,43

§ Az oldalláncban található kiralitáscentrum következtében a csúcok többsége megkettőződve jelentkezik. A táblázatban feltüntetett adatokat közepeléssel számoltam s a multiplicitásokat nem tüntettem fel.

Fontosabb MS adatok [59]:

m/e	%			
	<u>47P</u>	<u>47N</u>	<u>47A</u>	<u>47E</u>
372 M	30	36	19	22
371 M-1	30	39	19	19
274 M-98	100	100	100	100
246 X;M-126	18	18	9	9
205 Z;M-167	16	14	19	21
192 M-180	7	7	7	7
191 M-181	18	16	13	16
190 M-182	8	8	9	10
176 M-196	4	5	4	5

3.1.2. Az 57 benzo[a]kinolizidin-malonészter sztereo-
izomerek előállítása

Az allo (57A), normál (57N) és pseudo (57P) sztereoizomereket a megfelelő 47 ciánecetsavészter epimerekből kiindulva a korábban kidolgozott módszer [59] alapján állítottuk elő.

Az epiallo diésztert (57E) az allo sztereoizomer (57A; 0,81 g; 2 mmol) egyensúlyi epimerizációjával állítjuk elő, metanolos (30 ml) oldatban 10 %-os Pd-C (4 g) jelenlétében, H₂ atmoszférában. 200 óra kevertetés után az elegy az allo és epiallo sztereoizomereket 2:1 arányban tartalmazza (VRK; benzol-metanol 8:1 R_f 47A > R_f 47E). Szűrés, savanyítás (sósavas-metanol; pH 2) és bepárlás után frakcionált kristá-

lyositással (0,12 g; 15 %), vagy a bázisok preparatív rétegkromatográfiás (PRK) elválasztásával nyerjük az 57E epiallo diészter sósavas sóját.

Az 57 diészterek jellemző adatai:

	termelés	sósav op. °C	bázis op. °C	R _f CH ₂ Cl ₂ -MeOH 25:1
<u>57A</u>	75 %	177-178	100-101	0,80
<u>57N</u>	86 %	200-205	76-78	0,50
<u>57P</u>	66 %	155-158	-	0,33
<u>57E</u>	15 %	161-163	-	0,46

¹³C-NMR (CDCl₃):

	δ ppm			
	<u>57N</u>	<u>57A</u>	<u>57E</u>	<u>57P</u>
<u>CH</u> ₃ - <u>CH</u> ₂ -	10,78 q	12,43 q	12,41 q	11,94 q
<u>CH</u> ₃ - <u>CH</u> ₂ -	23,26 t	18,03 t	20,45 t	25,26 t
C(7)	29,18 t	29,51 t	26,16 t	27,75 t
C(1)	33,78 t	31,55 t	31,42 t	30,13 t
C(2)	39,05 d	41,04 d	35,79 d	36,73 d
C(3)	41,43 d	37,67 d	39,70 d	38,80 d
COO <u>CH</u> ₃	52,11 q	52,37 q	52,41 q	52,25 q; 52,32 q
C(6)	52,32 t	52,77 q	51,67 t	52,55 t
<u>CH</u> (COO <u>CH</u> ₃) ₂	52,41 d	54,96 d	52,29 d	53,29 d
O <u>CH</u> ₃	55,85 q	55,90 q	55,83 q	55,92 q
	56,28 q	56,29 q	55,86 q	56,11 q
C(4)	61,09 t	58,47 t	~ 51,70 t	54,26 t
C(11b)	62,70 d	62,90 d	57,23 d	57,86 d
C(11)	108,96 d	108,66 d	108,88 d	108,80 d
C(8)	111,74 d	111,89 d	112,03 d	112,00 d
C(7a)	126,79 s	127,39 s	126,82 s	127,29 s
C(11a)	129,72 s	130,22 s	128,49 s	129,49 s
C(9,10)	147,36 s	147,31 s	147,46 s	147,53 s
	147,75 s	147,71 s	147,59 s	147,71 s
<u>COOCH</u> ₃	168,72 s	168,68 s	169,05 s	169,21 s
	169,66 s	169,37 s	169,25 s	169,27 s

$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): A 11b proton egyik sztereoizomernél sem rezonál δ 3,9 ppm fölött

IR (CHCl_3):

	COOCH_3	Bohlmann-sávok [§]
<u>57</u> N	1740, 1750	2735, 2800
<u>57</u> A	1745, 1760	2750, 2810
<u>57</u> E	1750, 1760	2750 gyenge
<u>57</u> P	1755, 1765	-

MS: m/e (57A, 57E, 57N, 57P)405 (M; 54, 50, 70, 60);
 404 (54, 48, 80, 65); 274 [$\text{M-CH}(\text{COOCH}_3)_2$: 100];
 246 (X; 28, 27, 55, 60); 205 (Z; 71, 70, 30, 30);
 191 (41, 43, 40, 40); 176 (8, 7, 9, 9).

3.1.3. A 16 benzo[a]kinolizidin ecetsav-metil-észterek előállítása

Az allo, normál és pszeudo sztereoizomer észterek előállítását korábban leirt módszerünk szerint [59], a megfelelő 47 nitrilészterekből, vagy az 57 malonészter származékából kiindulva, hidrolízis, dekarboxilezés és ezt követő észterezéssel valósítottuk meg. Az így nyert allo (16A; 76 %) és normál (16N; 80 %) ecetsavészter azonosnak bizonyult a korábban már leirt 16A [60, 71^{§§}] ill. 16N [71] vegyületekkel.

[§] A minta felvétel bázis formában történt

^{§§} Openshaw a 16A észter bázist 78-79,5 °C op.-tal jellemzi, ugyanakkor azonban az általuk leirt uton szintetizált bázis ugyanugy 102,5-103 °C-on olvad, mint a fenti módszerrel előállított 16A.

Az epiallo észtert (16E) az allo sztereoizomerből (16A) a 3.1.2. pontban leírtak szerint katalitikus (Pd-C) epimerizációval állítottuk elő. Az így kapott allo-epiallo (~1:1) keverékből a 16E észtert PRK segítségével izoláltuk.

A 16 ecetsav-metil-észterek jellemző adatai:

	termelés	op. °C	R _f CH ₂ Cl ₂ -MeOH 20:1
<u>16A</u>	76 %	102,5-103	0,80
<u>16N</u>	81 %	79-81	0,50
<u>16P</u>	73 %	202-203 ^a	0,33
<u>16E</u>	37 %	208-210 ^a	0,45

a: sósavas sóik adata

IR (CHCl₃):

	COOCH ₃	Bohlmann-sávok
<u>16A</u>	1745	2760, 2810
<u>16N</u>	1755	2750, 2805
<u>16P</u>	1750	-
<u>16E</u>	1750	2755 gyenge

¹H-NMR (C₆D₆): A 11b szénatomon elhelyezkedő anellációs proton egyik sztereoizomernél sem rezonál δ 3,9 ppm fölött.

MS: m/e (16A, 16E, 16N, 16P %) 347 (M; 12, 13, 12, 12), 346 (18, 17, 20, 19); 274 (M-CH₂-COOCH₃; 8, 8, 7, 7); 246 (X; 11, 10, 16, 14); 205 (Z; 18, 17, 7, 9); 191 (17, 16, 16, 14); 176 (3, 4, 4, 3).

^{13}C -NMR (CDCl_3):

	δ ppm			
	<u>16N</u>	<u>16A</u>	<u>16E</u>	<u>16P</u>
$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$	11,05 q	12,51 q	11,57 q	12,00 q
$\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$	23,55 t	17,89 t	23,47 t	25,11 t
C(7)	29,31 t	29,47 t	28,98 t	27,17 t
C(1)	37,92 t	33,67 t	35,61 t	32,70 t
C(2)	38,12 d	37,49 d	32,78 d	33,21 d
C(3)	41,44 d	39,22 d	40,28 d	40,89 d
$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-COOCH}_3$	38,31 t	38,30 t	31,46 t	37,93 t
$\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	51,33 q	51,41 q	51,49 q	51,37 q
C(6)	52,41 t	52,95 t	52,38 t	^a 52,52 t
OCH_3	55,76 q	55,84 q	55,88 q	55,85 q
C(4)	56,10 q	56,22 q	56,13 q	56,07 q
C(11b)	61,12 t	58,81 t	56,65 d	^a 53,54 t
C(11)	62,51 d	63,12 d	57,12 d	57,44 d
C(8)	108,68 d	108,45 d	108,66 d	108,65 d
C(7a)	111,69 d	111,78 d	111,87 d	111,86 d
C(11a)	126,80 s	127,18 s	127,11 s	127,12 s
C(9,10)	129,98 s	130,51 s	129,91 s	129,62 s
C=O	147,32 s	147,30 s	147,28 s	147,41 s
	147,65 s	147,55 s	147,65 s	147,50 s
C=O	173,45 s	173,39 s	174,04 s	173,52 s

a: felcserélhetők

3.1.4. Az ankorin (3N) szintézise során előállított benzo[a]-kinolizidin származékok (58, 59 és 60) jellemző MS adatai [146, 177]

	<u>58</u>				<u>59</u>			<u>60</u>			
	A	E	N	P	A	N	P	A	E	N	P
M	36	35	68	71	67	63	65	40	34	75	58
M-1	27	29	58	54	100	100	100	30	26	58	57

	<u>58</u>				<u>59</u>			<u>60</u>			
	A	E	N	P	A	N	P	A	E	N	F
M-C(2)-szubszt.	22	22	45	38	12	9	12	13	10	14	15
X	37	47	100	100	39	41	40	48	37	76	71
Z	100	100	100	100	86	40	45	100	100	100	100

3.1.5. A (-)-korinanteidin szintézise során előállított indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás vegyületek (25, 55) jellemző MS adatai [99, 177]

	<u>25</u>			<u>55</u>		
	A	E	N	A	N	P
M	97	100	95	97	100	100
M-1	100	100	97	90	91	85
M-C(2)-szubszt.	15	21	22	11,5	10	12
X	14	18	23	11	15,5	15,5
Z	20	30	9	14	9	9

3.1.6. A 3-as szénatomon metoxikarbonil-etil helyettesítőt tartalmazó vegyületek (63, 64, 65, 66 és 67) jellemző MS adatai [148-151, 177].

	<u>63</u>			<u>64</u>		<u>65</u>			<u>66</u>			<u>67</u>	
	N	A	E	N	E	N	A	E	N	A	E	N	A
M	64	78	69	78	85	98	100	100	98	99	98	89	88
M-1	100	100	100	100	100	100	96	95	100	100	100	100	100

	<u>63</u>			<u>64</u>		<u>65</u>			<u>66</u>			<u>67</u>	
	N	A	E	N	E	N	A	E	N	A	E	N	A
M-C(2)-R	30	33	41	68	99	19	12	17	28	26	34	15	21
X	82	72	88	70	70	26	20	26	21	17	22	20	16
Z	55	101	123	41	95	11	20	28	11	18	24	16	26

3.2. A C=C kettőskötés körüli rotáció vizsgálata

3.2.1. A 68 nitrilészter dienaminok előállítása [59]

A 44b telitetlen nitrilészter (0,368 g; 1 mmól) jégecetes (40 ml) oldatához higany(II)-acetátot (0,956 g; 3 mmól) adunk, s oldódás után 1 órán át 60 °C-on kevertetjük. A kiváló higany(I)-acetát szürése után az oldatot vízzel (100 ml) higitjuk, 10 %-os vizes Na₂CO₃-oldattal enyhén meglugosítjuk (pH = 8), majd éterrel (4-5-ször) extraháljuk. Az egyesített éteres fázisokat 1 n sósavval kirázzuk, majd telített NaCl-oldattal semlegesre mossuk. Az éteres fázist szárítás (MgSO₄) után betöményítjük (5 - 6 ml-re). A meleg oldathoz zavarosodásig hexánt adunk és hűtőszekrényben 12 órán át állni hagyjuk. Az oldatból kiváló élénk narancssárga kristályos termék (0,20 g, 79 %) minden szempontból azonos (IR, op., keverék op., ¹H-NMR) a 44b katalitikus hidrogénezésekor melléktermékként keletkező nem bázisos dehidrogéneződött termékkel (68b) op. 160-162 °C.

Analízis: (C₂₁H₂₄N₂O₄, 368,4)

Számított C: 68,46, H: 6,57, N: 7,61

Talált C: 68,04, H: 6,49, N: 7,62 %

Mólsúly, számított: 368,1736 talált: 368,1733 (MS)

IR (KBr): 1685 (C=O konj.), 2220 cm⁻¹ (CN konj.).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$):

	C(8)-H	OCH ₃ (9)	CH ₂ -CH ₃	C(1)-H olefin	C(11)-H	Z:E
Z	6,82 s	3,82 s	1,12 t	6,41 s	7,23 s	33:67
E		3,86 s 3,95 s				

UV (EtOH): λ_{max} ($\log \epsilon$) 245 (4,25); 302 (3,82); 344 (3,93);
448 (4,67); 467 (4,70)

(0,01 n HCl/EtOH): 246 (4,20); 304 (3,82); 344 (3,90);
446 (4,58); 468 (4,62)

(jégecet): 302 (3,78); 348 (3,88); 448 (4,57);
466 (4,62)

MS: m/e (%) 368 (M^+ ; 75); 340 (48); 339 (100); 337 (20);
314 (24); 309 (17); 307 (13); 280 (7); 270 (8)..

Azonos módon nyertük a 68a ciánecetsav-etil-észterdienamint a 44a telítetlen nitrilészterből [60] (66 %) narancssárga amorf anyag formájában.

Analízis: ($\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$, 382,4)

Számított N: 7,33

Talált N: 7,60 %

Mólsúly, számított: 382,1885 talált: 382,1892 (MS)

IR (KBr): 1680 (C=O konj.); 2200 cm^{-1} (CN konj.)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$):

	C(8)-H	OCH ₃ (6)	OCH ₂ -CH ₃	C(1)-H olefin	C(11)-H	Z:E
Z	δ 6,85 s	3,87 s	4,33 q	6,37 s	7,23 s	33:67
E		3,99 s	4,38 q	7,68 s	7,33 s	

MS: m/e (%): 382 (M^+ ; 100); 381 (6); 354 (29);
353 (79); 337 (21); 328 (14); 309 (14);
307 (7); 281 (9); 280 (7); 270 (5)

3.2.2. A 70 dinitril-dienamin előállítása

A 45 telitetlen dinitrilt [60] (0,337 g; 1 mmól) a 3.2.1. szerint oxidáljuk. A reakció végén a higany(I)-acetátot még melegen szűrjük, a szürlethez vizet (~100 ml) adunk, és kristályosodni hagyjuk. A 70 narancssárga kristályai (0,18 g; 54 %) 252-254 °C-on olvadnak.

Analízis: ($C_{20}H_{21}N_3O_2$, 335,4)

Számított C: 71,62 H: 6,31 N: 12,53

Talált C: 71,46, H: 6,65 N: 12,42 %

Mólsúly, számított: 335,1634 talált: 335,1636 (MS)

IR (KBr): 2180 és 2200 cm^{-1} (CN konj.)

1H -NMR ($C_6D_5NO_2$): δ 1,12 (3H, t, CH_2CH_3); 3,79 (3H, s, C(9)- OCH_3); 3,93 (3H, s, C(10)- OCH_3); 6,20 (1H, s, C(1)-H); 6,82 (1H, s, C(8)-H); 7,18 (1H, s, C(11)-H).

MS: m/e (%): 335 (M^+ ; 100); 334 (6); 307 (41); 306 (65);
290 (9); 281 (25); 270 (5); 167,5 (M^{2+} ; 9)

3.2.3. A 72 indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás nitrilészter-dienamin előállítása

A 72 dienamint az 54 telitetlen nitrilészterből [99] a 3.2.1. szerint állítottuk elő. A 72 sárga kristályai (62 %) 237-238 °C-on olvadnak (kloroform-hexán).

Analízis: ($C_{21}H_{21}N_3O_2$, 347,4)

Számított C: 72,60 H: 6,09 N: 12,10

Talált C: 72,28 H: 6,31 N: 12,06 %

Mólsúly, számított: 347,1634 talált: 347,1630 (MS)

IR (KBr): 3250 (NH); 2200 (CN konj.); 1692 cm^{-1} (C=O konj.)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$):

	COOCH_3	NH	C(1)-H (olefin)	Z:E
Z	3,85 s	9,90 s	6,37 s	50:50
E	3,61 s	10,43 s	nem észlelhető	

MS: m/e (%): 347 (M^+ ; 100); 346 (15); 332 (5); 319 (40);
 318 (83); 316 (18); 293 (18); 288 (15);
 286 (15); 260 (6); 259 (10); 258 (6);
 249 (7); 173,5 (M^{2+} ; 11)

UV (EtOH): λ_{max} (log ϵ) 223 (4,45); 250 (váll); 344 (4,05)
 449 (4,70); 476 nm (4,81)

Azonos görbét kaptunk jégecetben és 0,01 n sósavas etanolban.

3.2.4. A 75 akrilészter-származék ill. a 74 ammóniumvegyület előállítása

a./ Az E geometriájú 49 telitetlen észtert [71,141] (0,345 g; 1 mmól) jégecetben (4 ml) oldjuk és higany(II)-acetát (0,956g; 3 mmól) jégecetes (15 ml) oldatát adjuk hozzá. Az elegyet 12 órán át szobahőfokon állni hagyjuk, majd a kivált higany(I)-acetátot szűrjük. A szürlethez vizet (150 ml) adunk, pH-ját 25 %-os ammóniával 6-ra állítjuk és éterrel extraháljuk. A szerves fázist 10 %-os szóda oldattal (20 ml), majd telített konyhasó oldattal sav ill.lugmentesítjük. Száritás (MgSO_4) után az oldatot betöményítjük (4-5 ml-re) és állni hagyjuk. A 75 dienamin kivált sárga kristályai (0,170 g; 50 %) 127-129 °C-on olvadnak (etilacetát-metanol).

Analízis: ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 343,4)

Számított C: 69,95 H: 7,33 N: 4,08

Talált C: 69,58 H: 7,46 N: 4,22 %

Mólsúly számított: 343,1784 talált: 343,1787

IR (KBr) : 1600 cm^{-1} (C=O konj.)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$):

	C(8)-H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$=\text{CH}-\text{COOCH}_3$	C(1)-H	C(11)-H	Z:E
Z	δ 6,70 s	1,13 s	5,53 s	5,90 s	7,28 s	1:2
E		1,02 s	5,16 s	7,48 s	7,34 s	

MS: m/e (%) 343 (M^+ , 48); 342 (9); 315 (34); 314 (100);
312 (23); 284 (7); 282 (7); 270 (9); 256 (7).

UV (EtOH): λ_{max} (log ϵ) 237 (4,30); 292 (4,00); 418 (4,45);
(0,01 n HCl/EtOH): 234 (3,86); 264 (4,10); 316 (4,14);
396 (3,96) ld. 74 UV adatait

(AcOH): 263 (4,08); 318 (4,14); 396 nm (3,95) ld. 74

UV adatait.

b.) A fenti termékkel minden tekintetben azonos dienamint (75) kapunk (56 %), ha az ott leírt reakcióban kiindulási anyagként a Z geometriájú 50 telítetlen észtert [71,141] használjuk.

c.) A 48 telítetlen észter [71,141] (1,04 g; 3 mmól) és higany(II)-acetát (4,6 g; 15 mmól) jégecetes (90 ml) oldatát 48 órán át szobahőfokon állni hagyjuk. A higany(I)-acetát szűrésével nyert oldat a 74 immónium vegyület és a kiindulási 48 mellett tuloxidált 76 aromás immónium vegyület is tartalmaz (VRK: 5 perc NH_4OH telítés, benzol-metanol

10:1 R_f 75 > R_f 48 > R_f 77)[§]. A szürlethez vizet (200 ml) adunk, 25 %-os ammónia oldattal semlegesítjük, majd kevés jégecettel (0,5-1 ml) a pH-t 6-ra állítjuk, s éterrel (3x100 ml) extraháljuk. A szerves fázist 10 %-os szóda oldattal savmentesítjük, majd telített konyhasó oldattal mossuk, végül szárítjuk ($MgSO_4$). Az éter lepárlásával nyert maradékot (48 kiindulási anyagot is tartalmaz) etilacetát-metanolból átkristályosítva a 75 dienamint (0,25 g; 25 %) kapjuk.

Az extrakció vizes fázisából a 77 tuloxidált trienamint nyerhető ki (ld. 3.2.5.a).

d./ A 75 dienamin (0,34 g; 1 mmól) metanolos (5 ml) oldatát 3n sósavas metanollal (0,35 ml) megsavanyítjuk, s a meleg oldathoz kezdődő zavarosodásig étert adunk. Az elegyet 3 órát szobahőfokon, majd jégszekrényben (12 ó) kristályosodni hagyjuk. A 74 sósavsó szintelen kristályai (0,35 g; 92 %) 193-196 °C-on olvadnak.

Analízis: ($C_{20}H_{25}NO_4 \cdot HCl$, 379,9)

Számított N: 3,69 Cl: 9,33

Talált N: 3,52 Cl: 9,51 %

IR (KBr): 1750 cm^{-1} ($COOCH_3$)

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,08 (3H, as.t, CH_2CH_3); 3,63 (2H, s, $CH_2-COOCH_3$); 3,83 3,95 és 4,02 (3-3H, s, OCH_3); 6,95 [1H, s, C(8)-H]; 7,01 [1H, s, C(1)-H]; 7,28 [1H, s, C(11)-H]

MS: megegyezik a 75 dienamin fragmentációjával

UV (EtOH): λ_{max} (log ϵ) 233 (3,84); 264 (4,08), 316 (4,15)
396 (3,99)

(0,01 n NaOEt/EtOH): 236 (4,28); 292 (3,98); 419 nm (4,47); ld. a 75 UV adatait

§ A 75 és 77 dienaminok savas (ecetsavas) közegben reverzibilisen a 74 ill. 76 immónium vegyületté alakulnak.

3.2.5. A 77 trienamin ill. a 76 aromás ammónium vegyület előállítása

a./ A. 3.2.4. c. kísérletben nyert vizes fázist 1n ammóniumhidroxiddal meglugositjuk (pH 9) és diklórmetánnal (5x30 ml) extraháljuk. A szerves fázist szárítás ($MgSO_4$) után bepároljuk, és a maradékot metanolból kristályosítjuk. A 77 trienamin zöldes-sárga kristályai (0,42 g; 41 %) 202,5-204 °C-on olvadnak.

Analízis: ($C_{20}H_{23}NO_4$, 341,4)

Számított N: 4,10

Talált N: 3,93 %

Mólsúly, számított: 341,1627 talált: 341,1622 (MS)

IR (KBr): 1675 cm^{-1} (C=O konj.)

1H -NMR ($C_6D_5NO_2$): 1,16 (3H, t, CH_3-CH_2); 2,29 (2H, q, CH_3-CH_2); 3,75 és 3,82 (6H, s, ill. 3H, s, OCH_3); 4,89 (1H, s, $=CH-COOCH_3$); 6,73 (1H, s, C(8)-H); 6,86 (1H, s, C(1)-H); 7,35 (1H, s, C(11)-H); 8,81 (1H, s, C(4)-H)

MS: m/e (%) 341 (M^+ ; 100); 340(33); 310 (50); 298 (12); 283 (50); 282 (46)

UV (EtOH): λ_{max} (log ϵ) 241 (4,20); 260 (váll); 290 (4,08); 317 (4,07); 384 (4,27).

(0,01n HCl/EtOH): 230 (váll); 267 (váll); 287 (4,18); 369 nm (4,12) v.ö. a 76 UV adataival

b./ A fenti 77 trienamin nyerhető a 48,49 vagy 50 telítetlen észterekből 6 mólekvivalens higany(II)-acetáttal jégecetes közegben 50 °C-on végezve az oxidációt (60-72 %), vagy ha a 75 dienamint hasonló reakciókörülmények között 3 mólekvivalens oxidálószerrel kezeljük (77 %).

c./ A 77 trienamint (50 mg; 0,15 mmól) metilénklorid metanol 1:1 elegyében (5 ml) oldjuk és sósavval enyhén meg-savanyítjuk. Az oldatot bepároljuk s a maradékot metanol-éter elegyből kristályosítva a 76 piridinium-klorid származékot kapjuk közel kvantitatív termeléssel (op: 215 °C boml.).

IR (KBr): 1740 (C=O); 1640 és 1510 cm^{-1} (piridinium).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$): δ 1,49 (3H, t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 2,98 (2H, q, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$); 3,35 (2H, t, C(7)- H_2); 3,76 (3H, s, COOCH_3); 3,94 (3H s, C(9)- OCH_3); 4,13 (3H, s, C(10)- OCH_3); 4,45 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$); 5,18 (2H, q, C(6)- H_2); 6,96 (1H, s, C(8)-H); 7,92 (1H, s, C(11)-H); 9,15 (1H, s, C(1)-H), 9,45 (1H, s, C(4)-H).

MS: megegyezik a 77 trienamin fragmentációjával

UV (EtOH); λ_{max} (log ϵ) 232 (váll); 268 (váll); 287 (4,18); 370 (4,15)

(O,0ln NaOEt/EtOH); 244 (4,25); 267 (váll); 293 (4,00); 319 (4,15) 390 nm (4,35) ld. a 77 UV adatait.

3.2.6. A 3-as helyen helyettesítőt nem tartalmazó 79 trienamin előállítása

Dietilfoszfonecetsav-metil-észter (3,0 g; 14,3 mmól) és t-BuOK (1,3 g; 11,4 mmól) dimetilformamidban (15 ml) készített oldatához 9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7, 11b-hexahidro-2H-benzo[a]-kinolizidinon-2 (42) [44,129] (0,75 g; 2,87 mmól) DMF-os (7 ml) oldatát adjuk. Az elegyet egy éjszakán át 0 °C-on, majd 2 órát szobahőfokon állni hagyjuk, majd jeges vízre (100 ml) öntjük, s éterrel extraháljuk. Az éteres fázist vízzel alaposan kimosuk, szárítjuk (MgSO_4) és bepároljuk. Az olajos maradék (1,02 g) jégecetes (10 ml) oldatához higany(II)-acetát (5,1 g; 16 mmól) jégecetes (50 ml) oldatát adjuk, és 40 °C-on 48 órán át állni hagyjuk. A higany(I)-acetát szűrése után a reakcióelegyet jeges vízre öntjük, 25 %-os NH_4OH -dal semlegesítjük, majd pH-ját ecetsavval (~ 1 ml) 6-ra állítjuk, s éterrel (2x30 ml) kirázzuk. A vizes fázist ammónia oldattal meglugosítjuk (pH 9) és diklórmetánnal (5x30 ml) extraháljuk. A CH_2Cl_2 -os fázist szárítjuk (MgSO_4) és bepároljuk, a maradékot metanol-éterből kristályosítjuk. A 79 trienamin zöldes sárga kristályai (0,43 g; 47 %) kapjuk.

137-142 °C-on oldvadnak. A termék a Z és E geometriai izomerek 1:1 arányu keveréke (ld. ¹H-NMR).

Analízis: (C₁₈H₁₉NO₄, 313,3)

Számított N: 4,47

Talált N: 4,33 %

Mólsúly, számított: 313,1314 talált: 313,1317 (MS)

IR (KBr); 1675 (C=O konj.), 1610 cm⁻¹ (C=C és aromás).

¹H-NMR (C₆D₅NO₂): δ 3,77 és 3,85 (6H, OCH₃); 3,77 és 3,93 (3H, COOCH₃); 4,92 és 5,07 (1H, =CH-COOCH₃)

MS: m/e (%) 313 (M⁺; 100); 282 (54); 270 (12); 267 (5); 266 (19); 255 (87); 156,5 (M²⁺; 8).

UV (EtOH); λ_{max} (log ε) 240 (4,14); 259 (váll); 290 (4,02); 320 (4,03); 378 (4,28) v.ö. 75 UV adataival

(0,01 n HCl/EtOH): 226 (váll); 266 (váll); 287 (4,09); 370 nm (4,11)v.ö. a 76 UV adataival

3.3. A cisz ↔ transz epimerizáció kísérletei

3.3.1. Az allo térszerkezetű 47A benzo[a]kinolizidin-ciánecetsav-észter átalakítása a megfelelő normál konfigurációjú sztereoizomerré (47N)

3.3.1.1. A 47A oxidációja a megfelelő immóniumsóvá (80C), illetve enaminná (81C)

a./ A 47A allo nitrilészter [59] (11,16 g; 30 mmól) jég-ecetes (200 ml) oldatához mágneses keverés közben 17 °C-on ólom(IV)-acetátot (14,0 g; 31,5 mmól) adagolunk be kb. 1 óra alatt, s 3 órán át kevertetjük. Az oxidáció előrehaladását VRK segítségével ellenőrizzük (megcseppentés ecetsavval, száritás, 5 perc ammóniás telítés, benzol-metanol 10:1 R_f 47A > R_f 81C). Ha szükséges, további oxidálószerrel szórunk a reakcióelegybe. Éjszakán át hűtőszekrényben állni hagyjuk, majd kénhidrogén bevezetéssel az ólomvegyületeket lecsapjuk.

Az ólom-szulfidot szűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, s a maradékot vízben (200 ml) oldjuk. Az oldatot hűtés közben 25 %-os ammónia-oldattal meglugositjuk (pH 10), s a kicsapódó enamínbázist (81C) éterrel (3x200 ml) extraháljuk. Az így nyert 81C cisz-enamint izolálás nélkül epimerizációnak vetjük alá (ld. 3.3.1.2.)

b./ A 47A bázist (0,372 g; 1 mmól) jégecetben (6 ml) oldjuk, majd mágneses keverés közben hozzácepegtetjük nátrium-bikromát.2 H₂O (0,36 g; 1,2 mmól) langyos (~ 40 °C) jég-ecetes oldatát (9 ml). Az oxidáció végbemenetelét az a./ pontban leírtak szerint ellenőrizzük; ez szobahőmérsékleten kb. 72 óra alatt megy végbe. Ekkor az ecetsavas oldatot jégre öntjük (~ 100 g), majd 25 %-os NH₄OH-oldattal meglugositjuk (pH 9-10), a bázist éterrel extraháljuk. Az így nyert 81C azonos az a./ pont alatt nyert enaminnal; NaBH₄-del mindkét uton előállított oxidációs termék a kiindulási 47A allo cián-ecetsavésztert szolgáltatja.

3.3.1.2. A 81C cisz-enamín epimerizációja 81T 2,3-transz- -enaminná. A 80T immóniumperklorát előállítása

A 3.3.1.1.-ben nyert 81C éteres oldatát azonos térfogatu diklórmetánnal higitjuk, és argon atmoszférában, fénytől védve állni hagyjuk. Az epimerizáció előrehaladása VRK segítségével követhető (5 perc ammóniás telítés, benzol-metanol 10:1 R_f 81T:0,70; R_f 81C:0,63). Az egyensúly 5-6 óra alatt áll be (81T:81C=10:1). Az oldathoz ezután metanolt (300 ml) adunk, majd ln perklórsavas metanollal pH-ját 2-re állítjuk. A 80T perklorát már az oldószer betöményítésekor kristályosodni kezd. A kristálykiválást éter hozzáadásával dúsíthatjuk. A 80T perklorát 1 mól kristálymetanollal alkotott kristályai (8,15-9,70 g; 54-64 %), 142-145 °C-on bomlanak.

Analízis: (C₂₁H₂₇N₂O₈Cl.CH₃OH, 502,94)

Számított C: 52,53 H: 6,21 N: 5,57

Talált C: 52,27 H: 5,63 N: 5,75 %

IR (KBr): 1750 (C=O észter): 2280 (CN); 2000 (ClO₄⁻)
1610 (arom.); 1645 (>C=N<)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,90 (3H m, CH₃-CH₂); 3,28 (3H, s, CH₃OH); 3,89 (3H, s, CO₂CH₃); 3,93 (3H, s, C(9)-OCH₃); 3,99 (3H, s, C(10)-OCH₃); 4,65 (1H, 2xd; J₁=3 Hz, J₂=12 Hz; C(1)-H_{ekv}); 7,10 (1H, s, C(8)-H) 7,41 (1H, s, C(11)-H)

UV (EtOH): λ_{max} (log ε) 247 (4,32); 266 (váll); 305 (4,12); 356 (4,11); 420 nm (váll).

3.3.1.3. A 47N előállítása 80T immónium-perklorát redukciójával

A 80T perklorátot (20,12 g; 40 mmól) mágneses keverés közben diklórmétán (250 ml), metanol (50 ml) és jégcet (80 ml) elegyében szuszpendáljuk, majd 0-5 °C-on mágneses keverés közben apránként nátriumbórhidridet (1,90 g; ~ 40 mmól) szórunk bele (lő). A redukció végbementelét VRK segítségével ellenőrizzük (5' NH₃ telítés, benzol-metanol 10:1 R_f 47N > R_f 81T). A redukció befejezése után jeget (25 g) adunk az oldathoz, majd 25 %-os ammónia oldattal enyhén meglugositjuk (pH 8). A két fázist elválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal (100 ml) mossuk. Az egyesített szerves fázist telített konyhasó oldattal (50 ml) mossuk, szárítjuk (MgSO₄), majd szárazra pároljuk. A maradékot metanolban (20 ml) oldjuk, sósavas metanollal enyhén megsavanyítjuk (pH 2), és étert adunk hozzá. A 47N sósavas sója (15,7-16,8 g; 93-99 %) 170-175 °C-on olvad.

A sósavsóból felszabadított 47N bázis minden tekintetben (op., keverék op., VRK., IR, ¹H-NMR, MS) azonosnak bizonyult a korábban általunk más úton előállított [59] normál nitrilészterrel.

3.3.2. A cisz \rightleftharpoons transz átalakítás optikailag aktív vegyületekkel

3.3.2.1. A $\underline{47A}$ rezolválása

A $\underline{47A}$ bázist [59] (3,72 g; 10 mmól) (-)-dibenzoil-D-borkősav-hidráttal (3,76 g; 10 mmól) összekeverjük, majd metilalkoholban (60 ml) melegítve oldjuk. Az oldatot szűrjük, majd másnapig állni hagyjuk. Az így nyert (2,25 g; 31 %), valamint az anyalug bepárlásával kapott maradék acetonos (~ 50 ml) oldása után kivált kristályos anyag (1,24 g; 17 %) 153-155°C-on bomlik; $[\alpha]_D -102^\circ$ (c=2, CH₃OH). A fenti adatok átkristályosítás (CH₃OH) után nem változnak. Az anyalugot szárazra párolva jól porlódó halvány sárga anyagot kapunk (3,3 g; 45,5 %). Op: 129-130 °C (boml.), $[\alpha]_D -10^\circ$ (c=2, CH₃OH).

Az $[\alpha]_D -102^\circ$ forgatásu dibenzoil-tartarátból 117-119 °C-os olvadáspontu (éter-hexán) nitrilészter-bázist [(-)- $\underline{47A}^*$] nyerünk $[\alpha]_D -100^\circ$ (c=2,5, CH₃OH), melynek abszolút konfigurációja: 11b (S), 2 (S), 3 (S).

Az $[\alpha]_D -10^\circ$ -ot forgató savanyu dibenzoil-tartarátból azonos o.p.-ju és azonos mértékben, de ellenkező irányba forgató nitrilészter bázist [(+)- $\underline{47A}^*$ 11b (R), 2 (R), 3 (R)] kapunk. Az optikailag aktív bázisok spektroszkópiái adatai megegyeznek a racém vegyület megfelelő spektrumaival [59]. A jobbra forgató allo térszerkezetű nitrilészter CD görbéje a 12. ábrán látható. Ezen görbének a (-)- $\underline{16N}^*$ CD görbéjével való összevetése abszolút konfigurációjuk megállapítására is lehetőséget adott (lásd fent).

3.3.2.2. A (-)- $\underline{47A}^*$ átalakítása (+)- $\underline{47N}^*$ vegyületté

A (-)- $\underline{47A}^*$ savanyu dibenzoil-tartarátját (7,30 g; 10 mmól) metilén-kloridban (150 ml) szuszpendáljuk, jegesviz (~50 ml) és 25 %-os NH₄OH (4 ml) elegyével osszerázzuk. A vizes részt éterrel (2x200 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist vízzel mossuk, szárítjuk (MgSO₄) és bepároljuk. A maradék szintelen olajat [(-)- $\underline{47A}^*$ 11b (S), 2 (S), 3 (S)] (3,8 g; ~100 %) a 3.3.1.1. majd a 3.3.1.2. kísérlet szerint oxidáljuk és vetjük alá epimerizációnak.

Az epimerizáció után kapott reakcióelegyet jégecettel (2 ml) enyhén megsavanyítjuk, majd a 3.3.1.3. szerint nátriumborhidriddel (0,8 g) redukáljuk. A metilén-kloridos oldatot bepároljuk (50 ml-re) és 10 %-os vizes HCl-val (5x50 ml) kirázzuk. A vizes fázist külső és belső jeges hűtés közben 25 %-os NH_4OH -dal meglugosítjuk, majd a felszabadított bázist éterrel (3x100 ml) extraháljuk. Az éteres oldatot szárítás (MgSO_4) után szárazra pároljuk, a maradékot metanolban (10 ml) oldjuk és sósavas metanollal enyhén megsavanyítjuk. Ily módon mintegy 10 % kiindulási anyagot tartalmazó normál (+)-47N* sósavsóhoz jutunk. Metanol-éter elegyből frakcionált kristályosítással tisztítjuk. A sósavas sóból (1,3 g; 32 %) nyert (+)-47N* normál ciánecetsav-észter bázis szintelen kristályai 137-138 °-on olvadnak (éter-hexán); $[\alpha]_D +62,5^\circ$ ($c=0,7$; CH_3OH), UV, IR, NMR és VRK adatai a racém 47N megfelelő adataival megegyeznek. A termék CD görbéje tükörképi lefutásu a 12. ábrán (ld. 72a old.) felrajzolt kiindulási (-)-47A* görbéjéhez képest; abszolút konfigurációja tehát 11b(R), 2(R), 3(S).

3.3.2.3. A (+)-47A* átalakítása (-)-47N* vegyületté

A 3.3.2.2. alatt leirt kísérletet a (+)-47A* savanyu dibenzoil-D-tartarátjából megismételve a (-)-47N* bázist nyerjük, melynek spektroszkópiás és VRK-s viselkedése megegyezik a racemát, illetve a (+)-47N* megfelelő adataival. Op.: 137-138 $[\alpha]_D -64^\circ$ ($c=0,7$, CH_3OH). Abszolút konfigurációját a 12. ábrán látható CD görbe egyértelműen bizonyítja: 11b(S), 2(S), 3(R).

3.3.3. Az 57A allo diészter átalakítása normál sztereoizomerre (57N)

3.3.3.1. Az 57A oxidációja

Az 57A allo diészter [59] (1,62 g, 4 mmól) jégecetes (20 ml) oldatát a 3.3.1.1. kísérletben leirtak szerint oxidáljuk ólom(IV)-acetáttal (2,1 g; 4,8 mmól). Az extrakciót diklórmetánnal

(4x25 ml) végezzük, s az oxidált terméket (82C) izolálás nélkül epimerizáljuk (ld. 3.3.3.2.). Az extrakciót követően az oldat kis mintájának nátrium-bór-hidrides redukciója a kiindulási 57A allo diésztert eredményezi.

3.3.3.2. A 82C epimerizációja

Az előző kísérletben nyert 82C diklór-metános oldatát argon atmoszférában 100 órán át forraljuk. Az epimerizáció előrehaladását kis minták NaBH_4 -es redukciójának VRK-s vizsgálatával követjük nyomon (benzol-metanol 10:1 R_f 57A:0,75; R_f 57N: 0,40). 100 óra forralás után a 82C:82T arány VRK szerint $\sim 1:2$.

3.3.3.3. A 82C-82T elegy redukciója

A 3.3.3.2. kísérletben nyert CH_2Cl_2 -os oldathoz lehülés után metanolt (20 ml) adunk és továbbra is argon atmoszféra alatt dolgozva mágneses keverés közben $0-5^\circ\text{C}$ -on NaBH_4 -et (40 mg; ~ 1 mmól) szórunk bele. A redukciót VRK-val ellenőrizzük (ld. 3.3.3.2. R_f 82C < R_f 82T < R_f 57N < R_f 57A). A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot ln vizes HCl-ban (40 ml) oldjuk, majd jeges hűtés közben 2n NH_4OH -dal óvatosan semlegesítjük pH 6-ig. Ezután 0,2 n NH_4OH kis részleteivel folytatjuk a bázisfelszabadítást, és minden részlet után éteres extrakcióval vonjuk ki a kicsapódó bázist. Az első néhány extraktum főként az 57A allo diésztert, a következők allo-normál keveréket, míg az utolsó néhány éteres fázist a kisebb R_f értékű 57N normál diésztert tartalmazzák. Utóbbiakat szárítás után rotadeszten behuzzuk, s a maradékot HCl-sóvá alakítjuk. Az így nyert 57N normál diészter HCl-só kristályai és a belőlük nyert bázis minden tekintetben (IR, $^1\text{H-NMR}$, op., VRK) megegyezik az általunk más uton (ld. 3.1.2. és 3.4.1.5.) előállított normál diészterrel.

3.3.4. A 2-es helyen deutériumot tartalmazó allo 47A-d
átalakítása normál sztereoizomerré

A 44b telítetlen nitrilészter redukciójára leírt sztereo-szelektív módszert [59] nátrium-bór-deuteriddel végrehajtva a 2-es helyen deutériumot tartalmazó 47A-d vegyületet nyerjük.

A 3.3.1. reakciósorozatot a 47A-d izotóppal megismételve a 2-es szénatomon deutériumot tartalmazó 47N-d normál nitrilésztert kapjuk. A 47A, 47A-d, 47N és 47N-d vegyületek spektroszkópiás összehasonlítása:

¹H-NMR (CDCl₃):

	$\begin{array}{l} \diagup \text{CD-CH} \diagdown \\ \quad \quad \quad \diagup \text{CN} \\ \quad \quad \quad \diagdown \text{COOCH}_3 \end{array}$		
<u>47A</u>	3,56d;	3,48d	J=3Hz
<u>47A-d</u>	3,57s;	3,50s	
<u>47N</u>	3,98d;	3,81d	J=3Hz
<u>47N-d</u>	3,99s;	3,82s	

A jelek kettőződése abból adódik, hogy az oldallánc kiratáscentruma következtében valamennyi nitrilészter (47) diasztereoimerek 1:1 arányu elegye.

MS:

m/e	%		%		m/e
	<u>47A</u>	<u>47N</u>	<u>47A-d</u>	<u>47N-d</u>	
372	20	36	18	25	373
371	20	40	20	30	372
357	4	6	3	4	358
274	100	100	100	100	275
246	9	18	7	20	246
205	19	14	11	10	205
191	13	16	18	20	191
190	9	8	8	10	190
176	4	5	5	5	176

3.3.5. A cisz \rightleftharpoons transz epimerizáció mechanizmusának vizsgálata aktív ciánecetsavészter jelenlétében

A 3.3.1.1. kísérletben nyert $\underline{81}\text{C}$ (1,0 mmól) éteres oldatát a 3.3.1.2. kísérletnek megfelelően epimerizációnak vetjük alá azzal a különbséggel, hogy a reakcióelegybe ^{14}C izotópot tartalmazó ciánecetsavmetilésztert (1,01 g; 10,0 mmól; aktivitása: $1,5 \cdot 10^7$ dpm/mmól) adagolunk.

A reakció felét 6 ó után, másik felét 20 ó után dolgozzuk fel, s a $\underline{80}\text{T}$ perklorát aktivitását szcintillációs módszerrel meghatározzuk.

Az eredményeket táblázatosan adjuk meg:

	termelés	aktivitás	inkorporáció
6 ó után	55 %	$7,8 \cdot 10^6$ dpm/mmól	52 %
20 ó után	24 %	$1,18 \cdot 10^7$ dpm/mmól	79 %

3.4. A cisz \rightleftharpoons transz epimerizáció felhasználása normál térszerkezetű vegyületek szintézisére

3.4.1. A dimetoxi-dezpirrolo-dihidrokorinantein ($\underline{56}\text{N}$) sztereoszelektív szintézise

3.4.1.1. A $\underline{45}$ telitetlen dinitril előállítása

A malondinitril (6,6 g; 100 mmól), a $\underline{21}$ keton (14,47 g; 50 mmól), CH_3OH (20 ml) és NH_4OAc (0,1 g) keverékét 50°C -on homogén oldat képződéséig kevertetjük. Az oldatot argon atmoszféra alatt, 24 órán át szobahőmérsékleten, majd 2 órán át hűtőszekrényben állni hagyjuk. A leszivatás után nyert $\underline{45}$ bázis sárga kristályai (16,25 g; 96,5 %) $160\text{--}161^\circ\text{C}$ -on olvadnak. (Irod. op. $159\text{--}160^\circ\text{C}$ [139]). A vegyület IR spektrumának adatai megfelelnek az irodalmi értékeknek [139].

Analízis: (C₂₀H₂₃N₃O₂, 337,40)

Számított C: 71,19 H: 6,87 N: 12,45

Talált C: 71,16 H: 7,02 N: 12,65 %

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,98 (3H, as. t, CH₂-CH₃); 3,88 (6H, s, OCH₃); 6,64 és 6,68 (2H, C(8)- és C(11)-H).

3.4.1.2. A 45 exociklusos kettőskötésének sztereoselektív telítése (86A)

A 45 telítetlen dinitril (6,75 g; 20 mmól) metanol (50 ml), diklórmetán (100 ml) és ecetsav (1 ml) elegyében kevert szuszpenziójához 0-5 °C-on apránként NaBH₄-et (~ 2,0 g; ~ 45 mmól) szórunk mindaddig, míg a kettőskötés teljesen telitődik (VRK, benzol-metanol 8:1, R_f 45:0,70; R_f 86A:0,64).

A redukcióval nyert oldat közvetlenül felhasználható a 87A iminoészter, illetve a 47A nitrilészter előállítására (ld.

3.4.1.3. és 3.4.1.4.).

A 86A allo dinitrilt izolálhatjuk, ha az oldatot bepároljuk, a maradékot CH₂Cl₂-ban oldjuk és ammóniával pH 8-ra beállított vízzel savmentesítjük. A szerves fázist a szárítás (MgSO₄) után ln sósavas metanollal megsavanyítjuk (pH 2-3), bepároljuk, majd a maradékot metanol-éter elegyből kristályosítjuk.

A 86A sósavsó szintelen kristályai (6,01 g; 80 %) 231-232 °C-on bomlás közben olvadnak.

Analízis: (C₂₀H₂₅N₃O₂.HCl, 375,89)

Számított C: 63,90 H: 6,97 N: 11,18 Cl: 9,43

Talált C: 64,02 H: 6,78 N: 11,39 Cl: 9,71 %

IR (KBr): 1605 (arom.); 2250 (CN); 2460 cm⁻¹ (széles; ≧N[⊕]-H).

A 86A bázis kinyerése céljából a HCl-sót (6,01 g; 16 mmól) metilén-kloridban (100 ml) ekvivalens ammóniát tartalmazó vízzel néhány percig összerázzuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk. A bepárlási maradék éter-hexánból nyert kristályai (4,79 g; 71 %) 153-154 °C-on olvadnak.

Analízis: (C₂₀H₂₅N₃O₂, 339,42)

Számított: c: 70,77 H: 7,42 N: 12,38

Talált C: 70,48 H: 7,61 N: 12,65 %

IR (KBr): 1605 (arom.); 2250 (CN); 2750, 2780 és 2800 cm^{-1}
(Bohlmann-sávok).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,02 (3H, as. t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,72 (1H, d, $\text{J}=10$ Hz; $\text{CH}(\text{CN})_2$); 3,93 (6H, s, OCH_3);
6,54 (1H, s, C(8)-H); 6,59 (1H, s, C(11)-H).

3.4.1.3. A 87A iminoészter előállítása

A 45 telitetlen dinitril (6,75 g; 20 mmól) redukciója után kapott oldathoz 1 n $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ -t (5 ml) és CH_3OH -t (100 ml) adunk. A keveréket mindaddig forraljuk, míg a VRK-s vizsgálat a 86A teljes eltűnését nem jelzi (kb.1 óra; R_f 86A: 0,64; R_f 87A:0,46 benzol-metanol 8:1). A reakciókeverék közvetlenül felhasználható 47A nitrilészter előállítására a 87A acetimidát izolálása nélkül.

A 87A kinyerése céljából az oldatot szárazra pároljuk, CH_2Cl_2 -ban (150 ml) oldjuk, vízzel mossuk, szárítjuk (MgSO_4), és bepároljuk. A maradékot CH_3OH -éterből kristályosítjuk. A 87A szintelen kristályai (4,60 g; 62 %) 144-145 $^\circ\text{C}$ -on olvadnak.

Analízis: ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$, 371,46)

Számított C: 67,90 H: 7,87

Talált C: 68,20 H: 8,14 %

IR (KBr): 1610 (arom.); 1660 (C=N); 2250 (CN); 2740, 2790
(Bohlmann-sávok); 3280 cm^{-1} (>NH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,97 (3H, as.t, CH_2CH_3); 3,40 (1H, 2xd, $\text{J}=6,0$ Hz; NC-CH-); 3,82-3,86 (9H, OCH_3); 6,50 és 6,60 (2H, 2xs, arom.H); 7,48 (1H, széles; =NH). Az imin \rightleftharpoons enamín tautomer egyensúly oldószerfüggése IR és $^1\text{H-NMR}$ segítségével tanulmányozható:

Oldószer	IR			¹ H-NMR		
	imin		enamin	imin		enamin
	CN	C=N	konj. CN	=NH ^b	%	-NH ₂
C ₂ Cl ₄	2245 m	1660	-	7,66 s 7,44 s	>95	-
C ₆ H ₆	2245 m	1655	-	7,56 s	93	-
CHCl ₃	2245 m	1658	2185 vw	7,50 s 7,30 s	90	-
C ₆ H ₅ NO ₂	2245 m	- ^a	2185 w	8,13 s 7,95 s	95	-
CH ₃ NO ₂	2245 m	- ^a	2185 w	7,90 s 7,55 s	90	-
CH ₃ CN	- ^a	1662	- ^a	7,92 s 7,70 s	90	-
DMF	2245 w	- ^a	2185 m	8,90 széles	63	6,36 s 6,60 s
DMSO	2245 vw	- ^a	2170 m	8,70 s 8,30 s	34	39:61 ^C 37:63 ^C

^a A megfelelő sávok nem értékelhetők az oldószer abszorpciója miatt,

^b A hasadás a mezo-C atom kiralityásának a következménye

^c A két szingulett aránya a Z/E geometriai arányra utal

MS: m/e (%) 371 (M⁺; 3); 370 (2); 357 (9); 356 (35); 275 (19);
274 (100); 272 (16); 246 (5); 244 (5); 205 (11);
192 (12); 191 (15).

3.4.1.4. A 47A allo nitrilészter előállítása

A 3.4.1.3. példában NaOCH₃-tal refluxált oldathoz lehűtés után vizet (10 ml) és enyhe savanyításig HCl/CH₃OH-t adunk. A 87A acetimidát kb. 10 perc alatt teljesen átalakul 47A allo nitrilészterre (VRK R_f 87A 0,46; R_f 47A; 0,61 benzol-metanol 8:1). Ekkor a keveréket kis térfogatra betöményítjük, jeges vízzel hígítjuk, és hűtés közben 2n ammóniumhidroxiddal semlegesítjük. A bázist CH₂Cl₂-dal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk (MgSO₄) és bepároljuk. A maradék metanolban készített oldatát HCl/CH₃OH-lal megsavanyítjuk (pH 3) és étert adunk hozzá. A 47A sósavsó szintelen kristályai (6,78 g; 84 % a 45-re számítva), valamint a belőle felszabadított bázis mindenben azonos

(op., VRK, IR, $^1\text{H-NMR}$, MS) a korábban előállított [59] allo nitrilészterrel.

3.4.1.5. Az 57N normál diészter előállítása

Az 57N normál diésztert az epimerizációval nyert 47N normál nitrilészterből (ld. 3.3.1.) a korábban kidolgozott módszer szerint [59] állítjuk elő.

Az így nyert 57N sósavsóból (86 %; op.: 200-205 °C) felszabadított bázis kristályai 76-78 °C-on olvadnak (éter-hexán).

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

Számított C: 65,16 H: 7,71 N: 3,46

Talált C: 64,98 H: 7,62 N: 3,45 %

IR (KBr): 1745 (C=O); 2730, 2790 cm^{-1} (Bohlmann-sávok)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,73 és 3,81 (3-3H, s, CO_2CH_3); 3,88

(6H, s, OCH_3); 6,66 (1H, s, C(8)-H);

6,77 ppm (1H, s, C(11)-H)

MS: m/e (%) 405 (M^+ ; 70); 404 (80); 390 (41); 375 (14); 349 (61); 347 (8); 274 (100); 246 (55); 205 (30); 191 (40); 176 (9).

$^{13}\text{C-NMR}$: ld. 3.1.2. (97.old.).

3.4.1.6. Az 57N diészter szelektív redukciója 88N α -formil-észterré. Az oxo \rightleftharpoons enol tautomeria oldószerfüggő vizsgálata

A redukciót a korábban általunk kidolgozott módszer [59,99] szerint hajtjuk végre. Az 57N bázis (3,24 g; 8 mmól) vízmentes éteres (200 ml) oldatát argon áramban -72 °C-ra hűtjük, és LiAlH_4 éteres oldatát (0,5 mmól/ml; 10 ml=5 mmól=2,5 ekvivalens) csepegtetjük hozzá 2 óra alatt. 4 óra további kevertetés után a komplexet telített nátrium-szulfát oldat (25-30 ml) óvatos adagolásával -70 °C-on megbontjuk, s a megbontott reakcióelegyet éjszakán át hűtőszekrényben állni hagyjuk. Az éteres fázist dekantáljuk, a maradék anyagot éterrel (2x60 ml), majd diklórmetánnal (8-10x50 ml) extraháljuk egészen addig, míg az extraktum pozitív ferikloridos reakciót ad. Az éteres fázisok a kiindulási diészter (57N) mellett 88N célvegyületet is tartalmaznak, melyet 2n NaOH oldattal lehet

eltávolítani a szerves fázisból (VRK:benzól-metanol 8:1 R_f $\underline{57N}$:0,40; R_f $\underline{88N}$:0,29), s így a reagálatlan $\underline{57N}$ visszanyerhető (0,70 g; 22 %). A 2n NaOH-os fázist semlegesítés után CH_2Cl_2 -nal extraháljuk. A $\underline{88N}$ -t tartalmazó CH_2Cl_2 -os fázisokat egyesítjük, telített NaCl oldattal mossuk, majd bepároljuk. Az olajos maradék éter-hexán elegyével kezelve a $\underline{88N}$ -t drapp kristályként eredményezi (1,47 g; a vissza nem nyert $\underline{57N}$ diészterre számolva 62 %). Op.: 112-115 °C.

Analízis: ($C_{21}H_{29}NO_5$, 375,45)

Számított C: 67,18 H: 7,79 N: 3,73

Talált C: 66,82 H: 8,03 N: 3,70 %

IR (KBr): 1720 (C=O észter): 1700 (váll, C=O aldehyd):
1680 (konj. kelátos észter C=O); 1640 (C=C); 1605 (arom.); 2740 cm^{-1} (Bohlman-sáv).

IR ($CHCl_3$): 1730 (gyenge, észter C=O); 1670 (erős, konj. kelátos észter C=O); 1620 (C=C és aromás): 2760 és 2810 cm^{-1} (Bohlmann sávok).

IR (DMSO): 1705 (erős, konj. észter C=O; E-enol); 1670 (közepes, konj. kelátos észter C=O; Z-enol).

MS: m/e (%) 375,2048 (M^+ ; 45); 374 (36); 360 (40); 347 (11);
346 (12); 343 (16); 342 (36); 316 (6);
274 (70); 272 (29); 246 (61); 244 (12);
205 (100); 192 (52); 191 (78); 190 (50)
176 (20).

1H -NMR:

zer	CH_3CH_2	OCH_3 $COOCH_3$	C (8)-H	C (11)-H	=CH-OH		=CH-OH		CHO	oxo:Z:E
					Z	E	Z	E		
	0,93 (3) as.t	3,85 s (3) 3,91 s (6)	6,52 s (1)	6,58 s (1)	7,05 s	7,60 s	11,45 s	-	9,63 s 9,73 s	10:80:10
	0,90 as.t (3)	3,66 s (3) 3,75 s (6)	6,64 s (1)	6,68 s (1)	7,29 s	7,72 s	-	-	-	0:10:90

A 88N nátrium sójának előállítása

A 88N (0,375 g; 1 mmól) metanolos (1 ml) oldatához 1n NaOCH₃/CH₃OH oldatot (1 ml), és a langyos adathoz zavarosodásig étert adunk. 12 órán át hűtőszekrényben állni hagyjuk, majd a kivált kristályokat szűrjük (0,32 g; 80 %) op.: 165-166 °C.

IR (KBr): 1700-1620 (széles, konj. kelátos észter C=O).

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 0,92 (3H, as.t, CH₃CH₂); 3,59 (3H, s, COOCH₃); 3,80 és 3,82 (3-3H, s, OCH₃); 6,58 (1H, s, C(8)-H); 6,72 (1H, s, C(11)-H); 8,75 (1H, s, =CH-).

3.4.1.7. Dimetoxi-dezpirrolo-dihidrokorinantein (56N)

a./ Metilezés az acetáلكépzés körülményei között

A 88N (376 mg; 1 mmól) absz. metanolos (10 ml) oldatát -10 °C-on száraz sósavgázzal telítjük és szobahőmérsékleten 48 órán át állni hagyjuk. Ezután kb. 1 ml-re bepároljuk, jeges vízzel (30 ml) higitjuk, és 2n NH₄OH-dal meglugosítjuk (pH 10). Az alkálikus oldatból az 56N-t éterrel (3x20 ml) vonjuk ki. Az egyesített éteres fázist telített NaCl oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO₄) és bepároljuk. A maradékot metanolban (3 ml) oldjuk, metanolos sósavval enyhén megsavanyítjuk (pH 3). A kristályosítással (metanol-éter 1:3) nyert 56N sósavsó (215 mg; 50 %) 155-158 °C-on olvad.

IR (KBr): 1690 (konj. C=O); 1640 (C=C); 1610 (aromás); 2400 és 3400 cm⁻¹ (széles >N-H).

MS: m/e (%) 389,2205 (M⁺ bázis; C₂₂H₃₁NO₅; 30); 388 (28); 375 (20); 374 (76); 360 (5); 358 (7); 342 (2,5); 332 (8); 260 (11); 246 (32); 205 (100); 191 (35).

A bázis felszabadítása céljából a sósav-só vizes oldatát ekvivalens mennyiségű NH₄OH-dal semlegesítjük és éterrel extraháljuk. Az oldószer bepárlásával nyert drapp amorf anyag (90 %)

tömegspektroszkópiás viselkedése megegyezik a sósav-sóéval.

IR (KBr): 1695 (konj. C=O); 1630 (C=C); 1605 (váll, aromás);
2740 és 2780 cm^{-1} (Bohlmann sávok).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,93 (3H, as. t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 3,75 (3H, s, =CH-OCH_3); 3,81 (3H, s, COOCH_3); 3,86 (6H, s, OCH_3); 6,62 (1H, s, C(8)-H); 6,72 (1H, s, C(11)-H); 7,42 ppm (1H, s, =CH-).

b. / Metilezés dimetil-szulfáttal

A $\underline{88}\text{N}$ Na-sóját (200 mg; 0,5 mmól) absz. benzol (10 ml) és hexán (20 ml) elegyében mágneses keveréssel 50 °C-on szuszpendáljuk, s kb. 15 perc alatt 0,1 n dimetil-szulfát/benzol oldatot (5 ml) adunk hozzá. Egy órás keverés után a reagálatlan $\underline{88}\text{N}$ -t és a $\underline{89}\text{N}$ mellékterméket 2n NH_4OH -dal kivonjuk a reakcióelegyből. A szerves fázist szárítjuk (MgSO_4) és bepároljuk. A fenti módszerrel kinyert $\underline{56}\text{N}$ sósav-só (83 mg; 39 %), valamint a belőle nyert bázis minden tekintetben azonosnak bizonyult az a./ pontban előállított termékkel. A vizes-lugos extraktumból 80 mg kiindulási anyagot ($\underline{88}\text{N}$) lehet visszanyerni; a konverzió figyelembevételével az $\underline{56}\text{N}$ HCl termelése 65 %.

Ha a reakciót dimetilszulfát felesleg (kb. 1,5 ekvivalens) jelenlétében metilezzük (reakcióidő 4 óra) a 2n NH_4OH oldat csak a $\underline{89}\text{N}$ nitrogénen kvaternerezett terméket tartalmazza, melyet semlegesítés (HCl) után CH_2Cl_2 -vel extrahálunk. A szerves fázis bepárlásával nyert $\underline{89}\text{N}$ -HCl spektroszkópiás jellemzését ld. a 84. oldalon.

3.4.2. A dihidrokorinantein ($\underline{4}\text{N}$) sztereoszелеktiv totálszintézise

3.4.2.1. A $\underline{4}\text{la}$ indolokinolizin-ke-ton kondenzációja malonsav-dinitrillel

A reakciót a 3.4.1.1. szerint végeztük. A $\underline{92}$ sárga kristályai (99 %) 206-207 °C-on olvadnak (metanol).

Analízis: (C₂₀H₂₀N₄, 316,39)

Számított C: 75,92 H: 6,37 N: 17,71

Talált C: 75,60 H: 6,34 N: 17,86 %

IR (KBr): 1600 (C=C és arom.); 2235 (konj. CN); 3300 cm⁻¹ (NH)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,98 (3H, as. t, CH₂CH₃); 6,95-7,40
(4H, m, arom.); 11,15 (1H, s, NH).

3.4.2.2. A 92 sztereoszelektív redukciója (93A)

A redukciót a 3.4.1.2.-ben leírtak szerint hajtottuk végre 92-ből (0,95 g; 3 mmól) kiindulva. A redukció után (VRK CH₂Cl₂-CH₃OH 50:1 R_f 92:0,8 R_f 93A:0,45) nyert oldat közvetlenül felhasználható az 55A allo nitrilészter előállításához.

Az allo dinitril a benzo[a]kinolizidin vegyülethez (86A) hasonlóan izolálható (ld. 3.4.1.2.). A 93A sósavas só (0,93 g; 87 %) 243 °C-on bomlás közben olvad (metanol-éter).

A bázis visszanyerése céljából a 93A HCl sójának (0,355 g; 1 mmól) CH₂Cl₂-os (50 ml) szuszpenzióját 1,1 ekviv. ammóniát tartalmazó vízzel kezeljük. Összerázás után a szerves fázist szárítjuk (MgSO₄) és bepároljuk. A maradékot éter-hexánból kristályosítjuk (0,26 g 82 %), op.: 162-163 °C.

Analízis: (C₂₀H₂₂N₄, 318,41)

Számított C: 75,44 H: 6,97 N: 17,60

Talált C: 75,00 H: 7,05 N: 17,46 %

IR (KBr): 1610 (arom.); 2250 (CN); 2750 és 2795 cm⁻¹
(Bohlmann-sávok).

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,94 (3H, as. t, CH₂-CH₃); 4,94
[1H, d, J = 9,5 Hz, -CH(CN)₂]; 6,80-7,05 és 7,20-7,35
(2-2H, m, arom.); 10,64 (1H, s, indol NH).

MS: m/e (%) 318 (M⁺ 70); 317 (60); 253 (100); 237 (2); 225 (5);
224 (8); 184 (9); 170 (13); 156 (11); 144 (7);
143 (10); 169 (13).

3.4.2.3. Az 55A allo nitrilészter előállítása

A 92 (0,95 g; 3 mmól) NaBH_4 -es redukciójával nyert oldatot, mely az allo dinitrilt (93A) tartalmazza a 3.4.1.3. és 3.4.1.4. kísérletek szerint az iminoéteren keresztül az 55A allo nitrilészterre alakítjuk (VRK: CH_2Cl_2 - CH_3OH 50:1 R_f 93A:0,45; R_f iminoéter: 0,15). A NaOCH_3 -os kezelést követően megsavanyított (HCl)oldatról a CH_2Cl_2 -t ledesztilláljuk, s a vizes metanolból az 55A sósavsó szintelen hidrát formában válik ki (1,06 g; 87 %). Az így nyert só, valamint a belőle felszabadított bázis minden tekintetben (op., VRK, IR, $^1\text{H-NMR}$, MS) azonosnak bizonyult a korábban más uton előállított [99] allo nitrilészterrel.

3.4.2.4. Az allo térszerkezetű ciánészter származék (55A) átalakítása normál sztereoizomerré (55N)

Az 55A allo nitrilészter sósavas sóját (1,22 g; 3 mmól) ólom(IV)-acetáttal a 3.3.1.1. szerint oxidáljuk (VRK: megcsep-pentés ecetsavval, szárítás, 5' ammóniás telítés, benzol-metanol 10:1, R_f 55A:0,7, R_f 91C:0,6). Az oxidációt követően a 91C cisz enamín éteres oldatát a 3.3.1.2. szerint epimerizációnak vetjük alá. Az epimerizációs egyensúly (91C:91T = 1:10, VRK: éter R_f 91C:0,2 R_f 91T:0,3) 24-30 óra alatt áll be.

A transz enamint (91T) immónium perklorát formában (90T) izoláljuk (0,75 g; 56 %) Op. 205-206 °C (boml., metanol-éter).

Analízis: ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}$, 449,88)

Számított C: 56,06 H: 5,38

Talált C: 55,90 H: 5,13 %

IR (KBr): 1745 (C=O észter); 1640, 1580 ($\text{C}=\overset{\oplus}{\text{N}}\text{<}$); 2270 (CN);
3300 cm^{-1} (NH)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6); δ 1,04 (3H, m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 3,30 (2H, t, Ph- CH_2 -); 3,90 (3H, s, COOCH_3); 4,13 (2H, t, $\text{-CH}_2\text{-}\overset{\oplus}{\text{N}}=$); 4,87 (1H, m, C(1)- $\text{H}_{\text{ekvat.}}$);

7,00-7,83 (4H, m, aromás); 12,32 (1H, s, NH)

UV(EtOH): λ_{\max} (log ϵ) 226 (4,36); 310 (4,28);

320 (4,22); 367 (széles, 3,46); 522 (2,88).

A 90T perklorátot (1,35 g; 3 mmól) metilénklorid (100 ml), metanol (25 ml) és ecetsav (12 ml) elegyében oldjuk, majd

a 3.3.1.3. szerint NaBH_4 -del (110 mg; 25 mmól) redukáljuk.

(VRK: ecetsavas megcseppentés, szárítás, 5' ammóniás gőzölés, éter R_f 91T:0,25, R_f 55N:0,5).

Az oldószer főtömegének ledesztillálása után a maradékhoz jeges-vizet (~ 20 g) adunk, 25 %-os NH_4OH -oldattal enyhén meglugositjuk (pH 8-9), majd a kivált bázist éter-metanol (9:1) elegyével (3x40 ml) extraháljuk. A szerves fázist telített

NaCl oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO_4), majd szárazra pároljuk. A maradékot éter-metanol (1:1) elegyében oldjuk és sósavas-metanollal enyhén megsavanyítjuk. A kiváló 55N sósavsó szintelen kristályai (1,1 g; 91 %). 220 °C-on bomlanak.

IR (KBr): 1740 (C=O); 2500, 3140 ($\geq \text{NH}$); 3400 cm^{-1} (indol NH).

Ha a feldolgozás során az éter-metanol elegyével extrahált bázist bepárlás után éter-hexán keverékével kezeljük, úgy az 55N normál nitrilésztert bázis formájában kapjuk meg (0,83 g; 79 %). Op.: 165-166 °C.

Analízis: ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$, 351,43)

Számított C: 71,77 H: 7,17 N: 11,96

Talált C: 71,57 H: 7,15 N: 12,08 %

IR (KBr): 1750 (C=O); 2250 (CN); 3470 cm^{-1} (NH)

UV (EtOH): λ_{\max} (log ϵ) 274 (váll); 282 (3,88); 290 (3,80)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,03 (3H, m, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 3,76 és 3,90 (3H, CH_3O); 7,05-7,60 (4H, m, aromás CH); 8,00 és 8,21 ppm (indol NH).

MS: m/e (%) 351 (M^+ ; 100); 350 (91); 336 (1); 322 (3); 320 (2); 292 (3); 253 (79); 251 (10); 225 (16); 224 (6); 223 (6); 221 (4); 184 (9); 170 (15); 169 (13); 156 (11).

3.4.2.5. Az indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás normál diészter (85N)

Az 55N normál nitrilészter sósavas sóját (1,94 g; 5 mmól) vizmentes HCl-val -10°C -on telített száraz CH_3OH -ban (50 ml) szuszpendáljuk. Az oldatot 48 órán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd 4 órán keresztül visszafolyóhűtő alatt forraljuk. Az oldószer fő tömegét ledesztilláljuk, és a kiváló 85N HCl-só szintelen kristályait leszivatjuk (1,79 g; 85 %) op.: 245°C (bomlás közben). R_f 55N: 0,40; R_f 85N: 0,31 (CH_2Cl_2 - CH_3OH 25:1).

A megfelelő bázis kinyerése céljából a 85N HCl (4,20 g; 10 mmól) hideg CH_2Cl_2 -os szuszpenziójához ekvivalens mennyiségű 2n $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ -oldatot adunk. A keveréket jeges vízzel mossuk, a szerves fázist szárítjuk (MgSO_4) és bepároljuk. A kvantitatív termeléssel nyert habszerű anyag kielégítő tisztaságu a LiAlH_4 -es redukcióhoz. Analitikai célra kevés etilalkoholt tartalmazó kloroform-hexánból kristályosítjuk. A 85N szintelen kristályai (1,83-2,00 g; 85-93 %) 136 - 139°C -on olvadnak.

Analízis: ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 430,53)

Számított C: 66,95 H: 7,96 N: 6,51

Talált C: 66,96 H: 7,72 N: 6,58 %

IR (KBr): 1720, 1745 (C=O); 2730, 2740 (Bohlmann-sávok);
 3160 cm^{-1} (NH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,97 (3H, as.t, CH_2 - CH_3); 1,25 (3H, t, OCH_2CH_3);
2,35 (1H, s, C_2H_5 -OH); 3,75 és 3,85 (3-3H, s, OCH_3); 3,74 (2H, q, OCH_2CH_3); 6,95-7,25
(3H, m, arom.); 7,35 (1H, m, arom.); 8,27
(1H, s, >NH).

MS: m/e (%) 384 (M^+ , 100); 383 (83); 369 (5); 355 (4); 353 (5);
325 (6); 321 (3); 253 (48); 251 (20); 225 (20);
184 (7); 170 (16).

3.4.2.6. Dezmetildihidrokorinantein (83N)

A nyers 85N normál diészter bázis hab (1,92 g; 5 mmól) absz.éteres (120 ml) oldatát argonáramban -72°C -ra hűtjük, és LiAlH_4 éteres oldatát (0,5 mmól/ml; 8,75 ml = 4,375 mmól) = 3,5 ekvivalens) csepegtetjük hozzá 1 óra alatt állandó keverés közben. 2 óra további kevertetés után telített nátrium-szulfát-oldat (15-20 ml) óvatos adagolásával bontjuk meg a reagens felesleget, valamint a képződő komplexet -70°C -on. A megbontott reakcióelegyet éjszakán át hűtőszekrényben állni hagyjuk. Az éteres fázist dekantáljuk és a maradékot éterrel (2x40 ml), majd diklórmetánnal (10x30 ml) extraháljuk egészen addig, míg az extraktum pozitív ferri-kloridos reakciót ad. Az egyesített éteres fázis a kiindulási 85N mellett 83N célvegyületet is tartalmaz, melyet 2n NaOH-dal lehet eltávolítani a szerves fázisból (VRK: benzol-metanol 8:1 R_f 85N:0,41 R_f 83N:0,37), s így a reagálatlan diészter visszanyerhető (0,66 g; 34,5 %). A 2n NaOH-os fázist semlegesítés után CH_2Cl_2 -dal extraháljuk. A 83N enol-észtereket tartalmazó valamennyi CH_2Cl_2 -os fázist egyesítjük, telített NaCl-oldattal mossuk, majd bepároljuk. Az olajos maradék (0,66-0,75 g; 56-64 %, a vissza nem nyert 85N-re számítva) etil-acetátból kristályosítható; olvadáspontja feltehetően a tautomerek változó aránya következtében nem konstans. 85N sósav-sója $233-234^{\circ}\text{C}$ -on olvad (irod.op.: $236,2-238^{\circ}\text{C}$) [166]. Az így nyert racém 83N VRK, IR, ^1H -NMR és MS adatai megegyeznek a természetes (+)-dihidrokorinanteinből előállított autentikus minta [178] megfelelő adataival.

Analízis: ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$, 354,43)

Számított C: 71,16 H: 7,40 N: 7,90

Talált C: 71,47 H: 7,63 N: 7,78 %

IR (KBr): aldehid forma: 1730 (észter C=O); 1695 (váll, aldehid C=O); cisz-enol forma: 1680 (konj.észter C=O); 1640 (C=C); 2740 és 2800 cm^{-1} (Bohlmann sávok).

IR(CHCl_3): 1670 (észter C=O, cisz-enol; C=C, transz-enol);
1620 (C=C, cisz-enol); 1725 (gyenge észter C=O,
transz-enol); 2750 és 2800 (Bohlmann sávok);
3480 cm^{-1} (NH).

MS: m/e (%) 354, 1940 (M^+ , 45); 353 (35); 339 (12); 326 (9);
325 (12); 322 (20); 321 (16); 311 (12);
253 (24); 251 (13); 225 (19); 197 (5); 184 (22);
171 (80); 170 (78); 169 (79); 156 (100);
143 (20); 129 (15); 128 (26); 115 (14).

Oldószerfüggő $^1\text{H-NMR}$: /lásd 131. oldalon 5. táblázat/

3.4.2.7. (±)-Dihidrokorinantein (4N)

A 83N (35 mg; 0,1 mmól) metilén-kloridos (5 ml) szuszpenzióját 0 °C-on száraz sósavgázzal telítjük. Az oldathoz 1 % metanolt tartalmazó diklórmetánt (0,11 mmól metanol) adunk és 6 napon át hűtőszekrényben tartjuk. A reakció lefutása VRK segítségével következő (R_f 83N:0,44; R_f 4N:0,49 CH_2Cl_2 - CH_3OH 15:1).

Az elegyet bepároljuk, a maradékot éterben oldjuk, 2n NaOH-dal (3x1 ml) extraháljuk, telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO_4). Bepárlás után a 4N-t szintelen olajként (25 mg; 68 %) nyerjük. A 2n NaOH-os fázisból semlegesítéssel, éteres extrakcióval és bepárlással a reagálatlan 83N enolészter (4,8 mg; 13,7 %) visszanyerhető. A dihidrokorinantein (4N) termelése a konverzió figyelembevételével 78 %. A szintetikus termék spektroszkópiai adatai (IR, MS) és VRK-s viselkedése megegyezik a természetes (+)-dihidrokorinantein megfelelő adataival [91].

IR (CCl_4): 1640 (C=C); 1710 (konj. C=O); 2740, 2800 és 2840 (Bohlmann sávok); 3480 cm^{-1} (>NH).

Mólsúly, számított ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$): 368,2100 talált: 368,2097 (MS).

5. táblázat: A dezmetil-dihidrokorinantein (83N) oldószerfüggő ¹H-NMR adatai

Oldószer	CH ₃ CH ₂	-OCH ₃	NH	aldehid		cisz-enol			transz-enol		
				-CHO	%	=CH-	OH	%	=CH-	-OH	%
CDCl ₃	0,90 as.t	3,65-3,86 4 v. 5 jel (3.)	7,95 s (1)	9,65 d	10	nem értékel- hető	12,50 s	65	7,70 s	8,21 s	25
(CD ₃) ₂ CO	0,92 as.t	3,65 s 3,86 s (3)	9,77 s (1)	-	-	nem értékel- hető	-	-	7,87 s	4,40 széles	65
DMSO-d ₆	0,90 as.t	3,64 s (3)	10,37 s (1)	-	-	-	-	-	7,69 s	7,30 s	>90

3.4.3. Szubsztituált α -formil-ecetsavészterek (95) előállítása

A 94 malonészter származékot (R=ciklohexil, etil, i-propil)(20 mmól) vizmentes éterben (80 ml) oldjuk és argon áramban -70°C -on kevertetve 1,75 ekvivalens redukálószer tartalmazó LiAlH_4 éteres oldatát (0,24 mmól/ml, 37 ml=8,75 mmól) csepegtetjük hozzá 1 óra alatt. 20-30 perc további keverés után a komplexet telített Na_2SO_4 oldattal (16 ml) -70°C -on megbontjuk és éjszakán át hűtőszekrényben állni hagyjuk. Másnap az éteres fázist dekantáljuk, a vizes szuszpenziót éterrel (3x100 ml) extraháljuk, s az egyesített éteres fázist 2n NaOH-dal (3x50 ml) kirázzuk. Ezután az éteres fázis csak az elreagálatlan 94 diésztert tartalmazza (VRK, CHCl_3 -metanol 25:1 R_f 94 > R_f 95 > R_f 96), melyből a kiindulási anyag az oldószer ledesztillálásával visszanyerhető.

A 2n NaOH oldatot hűtés közben 2n HCl oldattal semlegesítjük, az így nyert szuszpenziót CHCl_3 -mal (4x30 ml) extraháljuk. A szerves fázist telített NaCl oldattal mossuk, szárítjuk (MgSO_4) és bepároljuk. Az olajat a 96 dialdehid szennyezés eltávolítása érdekében oszlopkromatográfiával (Kieselgel 60 0,05-0,200 mm CHCl_3 - CH_3OH 50:1) tisztítjuk. A célvegyületet tartalmazó fázisokat egyesítjük és ismét bepároljuk.

Az egyes modellekre jellemző adatok:

95 R = ciklohexil:

Termelés: 69 % a vissza nem nyerhető malonészterre vonatkoztatva
IR (CCl_4): 1740, 1720, 1670 (C=O); 1610 cm^{-1} (C=C)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,05 (2 x d, oxo-forma, μCH);
9,74 (d, oxo-forma, -CHO);
7,03 (d, Z-enol-forma, =CH-);
11,50 (d, Z-enol-forma, -OH)

MS: m/e (%) 184 (M^+ ; 8); 156 (32); 153 (9); 125 (7); 124 (7);
123 (15); 113 (37); 103 (81); 95 (19); 90 (12);
83 (71); 82 (48); 81 (29); 75 (35); 74 (100);
71 (32); 67 (58); 55 (74); 43 (30); 41 (55); 39 (23)

Mólsúly, számított ($C_{10}H_{16}O_3$): 184,1099 talált: 184,1098 (MS).

95 R = i-propil

Termelés: 66 % a vissza nem nyerhető malonészterre vonatkoztatva

IR (CCl_4): 1750, 1735, 1720, 1660 (C=O); 1605 cm^{-1} (C=C)

1H -NMR ($CDCl_3$): 3,65 (2xd, oxoforma, μCH);

9,75 (d, oxoforma, CHO);

7,12 (d, Z-enolforma, =CH-);

11,60 (d, Z-enolforma, OH)

MS: m/e (%) 144 (M^+ , 7); 129 (14); 116 (26); 113 (30);

101 (100); 97 (39); 84 (15); 83 (11); 71 (51);

69 (88); 44 (26); 43 (42); 41 (58); 39 (27).

Mólsúly, számított ($C_7H_{12}O_3$): 144,0786 talált: 144,0804

95 R = etil

Termelés: 56 % a vissza nem nyerhető malonészterre vonatkoztatva

IR (film): 1735, 1720, 1680 (C=O); 1610 cm^{-1} (C=C)

1H -NMR ($CDCl_3$): 3,15 (2xt, oxoforma, μCH);

9,75 (d, oxoforma, CHO);

7,00 (d, Z-enolforma, =CH-);

10,90 (d, Z-enolforma, OH).

A három tautomer forma oldószerfüggő egyensúlyát ld. a 6.táblázatban (134.old.).

MS: m/e (%) 144 (M^+ , 10), 129 (8); 116 (33); 101 (33);

99 (44); 98 (11); 97 (4); 73 (73); 70 (60);

59 (29); 57 (100).

Mólsúly, számított ($C_7H_{12}O_3$): 144,0786 talált: 144,0803

3.4.4. Szubsztitutált malondialdehidek (96) előállítása

A 94 malonészter származékot (20 mmól) a 3.4.3. kísérlet szerint redukáljuk 2,25 ekvivalens $LiAlH_4$ -del. Főtermékként a

6. tábla: A 95 tautomerizációjának oldószerfüggő ¹H-NMR vizsgálata

Oldószer	R	aldehidforma		Z-enolforma		E-enolforma		aldehid/Z-enol/ E-enol arány
		-CHO	μCH	=CH-	-OH	=CH-	-OH	
CCl ₄	ciklohexil	9,5 d J=4	2,88 J=4 2xd J=8	6,85d J=13	11,30d J=13	-	-	2:3:0
	i-propil	9,7 d J=4	2,98 J=8 2xd J=4	7,08d J=13	11,55d J=13	-	-	3:2:0
	etil	9,05d J=2,5	3,00 J _d =2 2xt Jt=7	6,68d J=12	10,6 d J=12	-	-	1:1:0
CDCl ₃	ciklohexil	9,74d J=4	3,05 J=4 2xd J=8	7,03d J=13	11,5d J=13	-	-	2:1:0
	i-propil	9,75d J=4	3,65 J=8 2xd J=4	7,12d J=13	11,6d J=13	-	-	3:2:0
	etil	9,75d J=2,5	3,15 J _d =2,5 2xt Jt=7	7,0 d J=12	10,9 d J=12	-	-	3:2:0
CD ₃ CN	etil	9,6 d J=2	3,24 J _d =2 2xt Jt=7	7,05 d J=12	11,3 d J=12	-	-	4:3:0
(CD ₃) ₂ CO	i-propil	9,72d J=4	3,12 J=8 2xd J=4	7,23d J=13	11,6 d J=13	-	-	3:1:0
	etil	9,65d J=2	3,30 J _d =2 2xt Jt=7	7,1d J=12	11,37d J=12	-	~ 7,1s ~ 7,7s	4:3:1
CF ₃ COOH	etil	~9,7s	3,45 J _d =3 2xt Jt=7	Csak az aldehid-forma azonosítható; a μC-H jel intenzitásából azonban következtethetünk az össz-enolforma mennyiségére is (40 %)				

6. táblázat: folytatás

Oldószer	R	aldehidforma		Z-enolforma		E-enolforma		aldehid/Z-enol/ E-enol arány	
		-CHO	μ C-H	= CH-	-OH	=CH-	-OH		
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	ciklohexil	9,08d J=3	3,20 J=3	2xd J=8	8,40s	10,48s diff.	-	-	2:3:0
	i-propil	9,78d J=4	3,23 J=8	2xd J=4	7,25d J=13	11,48d J=13	7,65s	10,4s	2:2:3
	etil	9,65d J=2			7,12d J=12	11,25d J=12	7,6s	~10,25s	1:5:10
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ +D ₂ O	etil	9,65s	3,2 J _d =2	2xt J _t =6	7,12s	- -	7,6s	-	1:2:7

96 malonaldehid származék keletkezik (VRK; ld. 3.4.3.). A megbontott reakcióelegyet éterrel (3x25 ml), majd meg-savanyítás (5n HCl) után kloroformmal (4x25 ml) extraháljuk. A CHCl_3 fázisokat szárítás után bepároljuk. Az így nyert olajat oszlopkromatográfiával tisztítjuk meg a kis mennyiség-ben jelenlévő 95 α -formil-észtertől.

96 R = ciklohexil

Termelés: 54 % op.: 119-120 °C (szublimáció után)

Irodalmi [179] op.: 119-121 °C

IR és ^1H -NMR megegyezik az irodalmi adatokkal [179].

MS: m/e (%) 154 (M^+ , 100); 136 (67); 135 (13); 125 (13);
121 (20); 111 (19); 108 (81); 107 (85);
79 (90); 67 (73); 57 (52); 55 (71); 41 (71);
39 (48).

Mólsúly, számított ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2$): 154,0994 talált: 154,0984

96 R = i-propil

Termelés: 55 % op.: 62-63 °C

Irodalmi [180] op.: 62 °C

3.4.5. Az emetin (1N) új szintézise

3.4.5.1. A normál térszerkezetű 16N ecetsavészter előállítása

A 47N normál nitrilészter sósavas sóját (4,09 g; 10 mmól) vagy az 57N normál diészter HCl-t (4,42 g; 10 mmól) 18 %-os vizes sósavban (200 ml) oldva 5, illetve 2 órán át forraljuk. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, s a visszamaradó nyers 15N karbonsav sósavas sót vákuumexszikátorban P_2O_5 fölött gondosan megszáritjuk, majd vízmentes metanolban (200 ml) oldjuk és 6n HCl/ CH_3OH (3 ml) hozzáadása után 4 órát forraljuk. Az oldatot ismét szárazra pároljuk, a maradékot vízben (100 ml) oldjuk, majd hűtés közben 2n NH_4OH oldattal semlegesítjük (pH 8).

A kiváló fehér csapadékot éterrel (3x30 ml) extraháljuk, az éteres fázist telített NaCl-oldattal mossuk, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó szintelen olajat éter-hexán elegyből kristályosítjuk. Az így nyert ^{16}N normál észter (2,40-2,80 g; 70-80 %) minden tekintben (op., VRK, IR, $^1\text{H-NMR}$, MS) azonosnak bizonyult a korábban leírt [71] emetin prekuzorral.

3.4.5.2. A ^{15}N ecetsav előállítása

A 3.5.1. kísérletben a hidrolizist és dekarboxilezést követően nyert nyers karbonsav sósavsót vízben (50 ml) oldjuk, s hűtés közben 2n NH_4OH oldattal gondosan semlegesítjük (pH 7). A karbonsavat CH_2Cl_2 -dal (5x30 ml) vonjuk ki a vizes fázisból. A szerves oldószert ledesztilláljuk, s a maradékot vízből átkristályosítjuk. Az így nyert ^{15}N (2,92 g, 88 %) minden tekintetben azonosnak bizonyult az irodalomban leírt normál karbonsavval [68, 105].

ÖSSZEFOGLALÁS

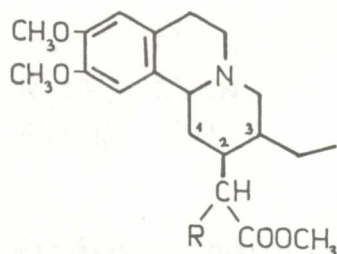
A kinolizidin-vázás alkaloidok fontos szerepet játszanak a természetes szerves anyagok kémiájában, amit kedvező élettani hatásukon túlmenően elméleti érdekességük is indokol.

A Budapesti Műszaki Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén az MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoportja jelentős sikereket ért el a kinolizidin-vázás alkaloidok előállítása, valamint viselkedésük és térbeli viszonyaik vizsgálata terén.

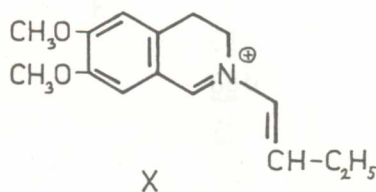
Jelen értekezésemben ehhez a témához kapcsolódva *normál* térszerkezetű 2,3-diszubsztituált kinolizidin-vázat tartalmazó alkaloidok új uton történő előállításáról, és a munka során észlelt kémiai érdekességekről számolok be.

A gyűrűrendszer *normál* elrendeződésének sztereoszelektív kialakítása érdekében tanulmányoztuk a három királiscentrummal rendelkező 2,3-diszubsztituált kinolizidin vázrendszer stabilitási és térkémiái viszonyait. A 16 észter, a 47 nitrilészter és az 57 malonészter származék esetén előállítottuk mind a négy lehetséges sztereoizomer racemátot és tömegspektroszkópiás vizsgálatuk során érdekes, eddig le nem írt összefüggést találtunk a térszerkezet és a spektrumban jelentkező X és Z fragmensek intenzitásának aránya közt. Az

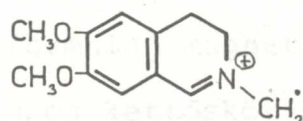
összefüggés, mely alapján különbséget lehet tenni a 2,3-*cisz* és 2,3-*transz* izomerek között, érvényesnek bizonyult minden



- 16 R=H
47 R=CN
57 R=COOCH₃



X

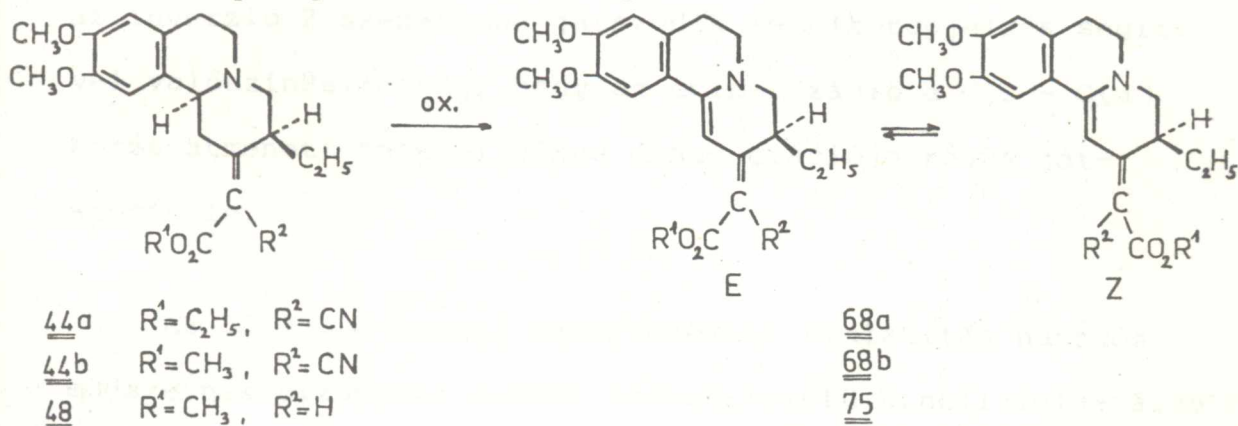


Z

általunk vizsgált, valamint az irodalomban leirt 2,3-diszubsztituált benzo[a]- és indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás vegyületre; ezáltal lehetőség nyílt arra, hogy az egyéb spektroszkópai módszerekkel (UV, IR, NMR) általában meg nem különböztethető *normál* és *allo*, illetve *pseudo* és *epiallo* sztereoizomerek között tömegspektroszkópia segítségével különbséget tudjunk tenni.

A szintetikus munkában kulcsszerepet játszó $\Delta^{2,\alpha}$ -telitetlen észter származékok igen könnyen 68 típusu dienaminná oxidálhatók. Azt találtuk, hogy a 68b dienamin - valamint a vele analóg strukturával rendelkező valamennyi benzo[a]- és indolo[2,3-a]kinolizidin-dienamin - exociklusos kettőskötése nem konfigurációstabilis, így ezek a viszonylag alacsony aktiválási energiát ($\Delta G^* = 20 - 27$ kcal/mol) igénylő kettőskötés körüli rotáció következtében a két lehetséges geometriai izomer termo-

dinamikailag meghatározott arányu keverékeként izolálhatók.

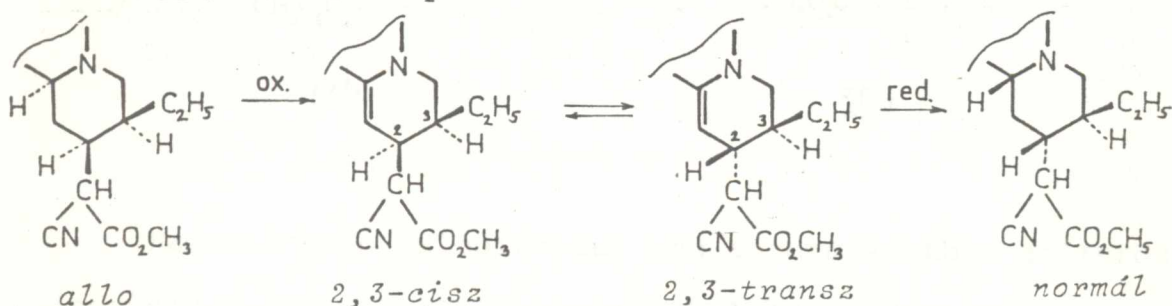


A ΔG^* értékeket hőfokfüggő dinamikus 1H -NMR technikával és közelítő számítással (Eyring formula) meghatároztuk.

Ezen érték elsősorban az exociklusos kettőskötés polarizált-ságának (az R^2 elektronegativitásának) és a delokalizáció kiterjedésének, másodsorban a közeg polaritásának függvénye.

A fentiek ismeretében valószínűsítettük a rotációnak a π -kötés heterolitikus, átmeneti töltés-szétválással lejátszódó mechanizmusát.

A *normál* kinolizidin-váz sztereoselektív felépítését egy új típusu, a 2,3-diszubsztituált kinolizidineknél tapasztalt *cisz* \rightleftharpoons *transz* epimerizáció tette lehetővé. Az *allo* nit-



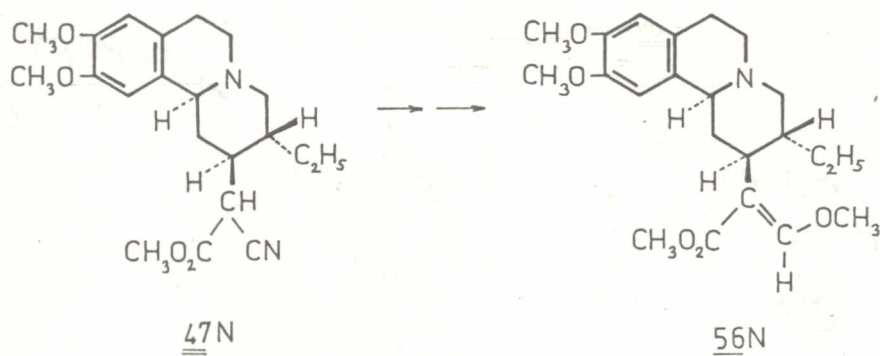
rilészterből nyert 2,3-*cisz* enamin reverzibilis uton főtömegében a *transz* epimerré alakul át, melyből redukcióval a *normál* térszerkezetű nitrilészterhez jutottunk.

Optikailag aktív nitrilészterrel végzett kísérleteink,

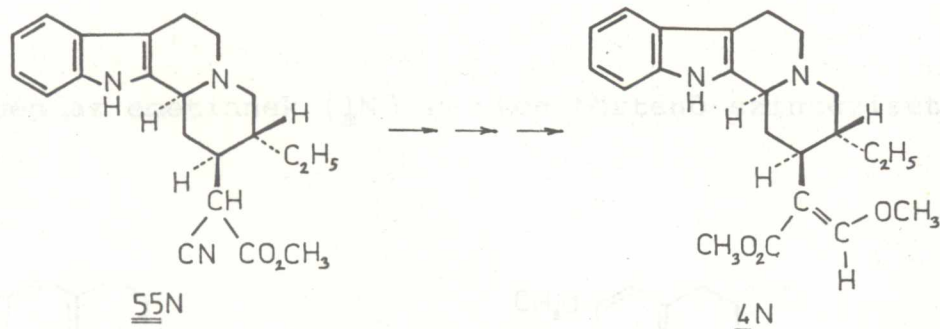
s az eredmény CD kiértékelése egyértelműen bizonyította, hogy az inverzió 2 szénatomon játszódik le. Izotópjelzés segítségével valószínűsítettük, hogy az epimerizáció a C(2)- C(α) kötés átmeneti heterolitikus disszociációja révén játszódik le.

Az *allo* \rightarrow *normál* sztereokémiai átalakítás hasznos módszernek bizonyult *normál* térszerkezetű kinolizidin-vázás vegyületek szintézisében.

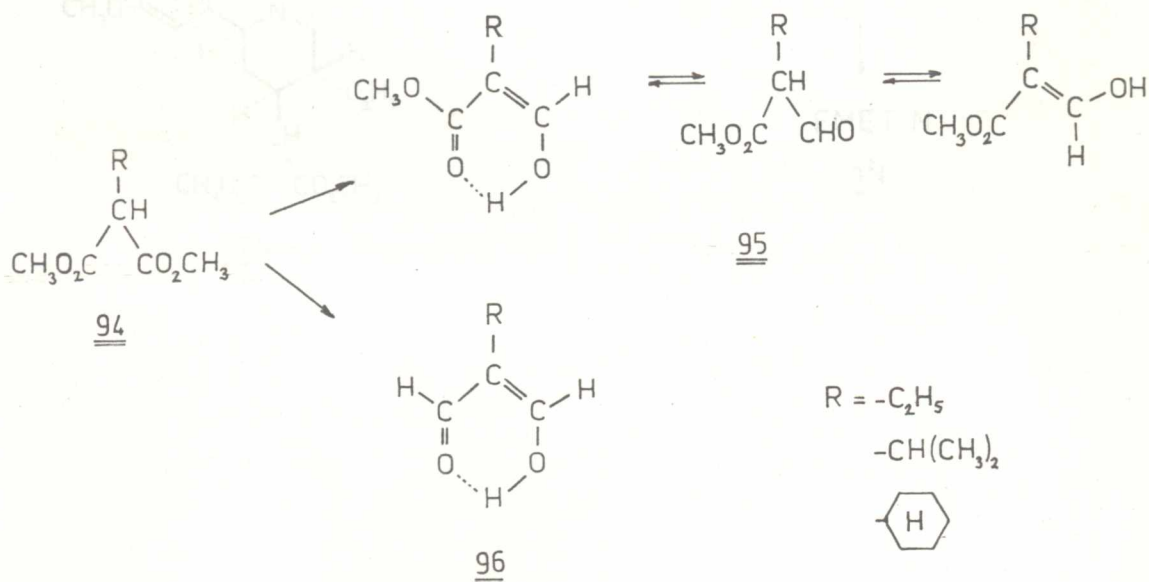
A jellegzetes E- β -metoxi-akrilsav-metilészter funkciót tartalmazó dimetoxi-dezpirrolo-dihidrokorinantein (56N) felépítését az *allo* vegyületre korábban kidolgozott módszer alapján - megfelelő módosításokkal - az epimerizáció útján nyert *normál* nitrilészterből (47N) kiindulva valósítottuk meg.



Hasonló uton valósítottuk meg a természetben előforduló indolo[2,3-a]kinolizidin-vázás alkaloid, a dihidrokorinantein (4N) szintézisét is.



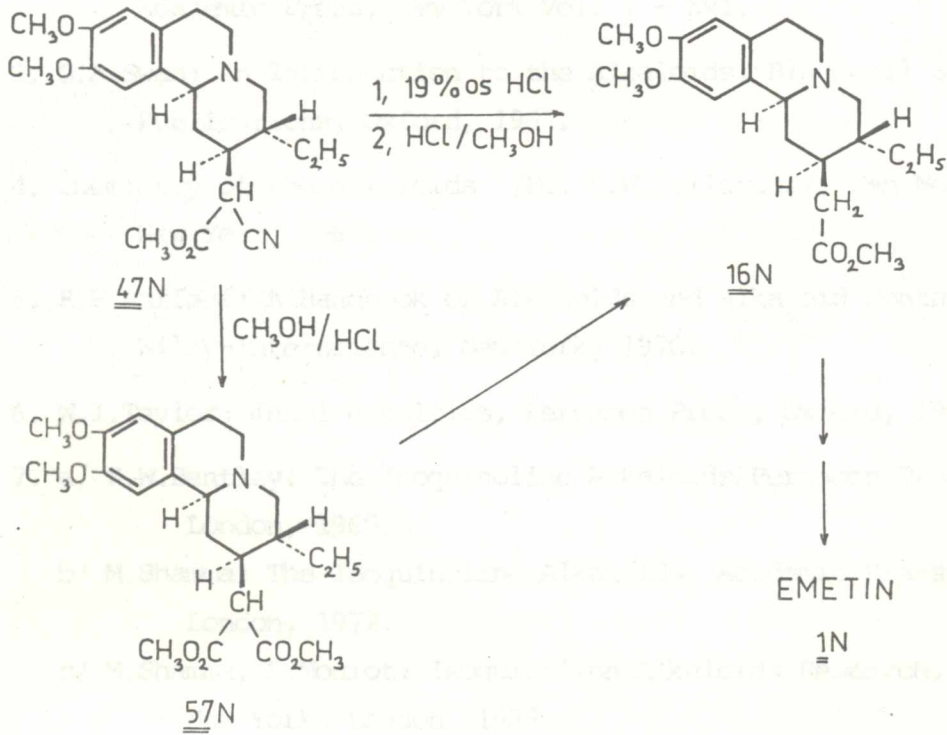
Az α -formilecetsavészter kialakítására kidolgozott eljárást kiterjesztettük egyszerű modellvegyületekre is (R = etil, i-propil, ciklohexil). A redukálószer (LiAlH_4) mennyiségének változtatásával a reakciót szelektívvé tettük a



95 α -formilészter, illetve a heterociklusos szintetikus kémiában hasonlóképpen fontos 96 típusu dialdehid képződésére.

A 47N *normál* nitrilészterből a gyógyászatilag jelentős emetin kulcsintermedierjéhez, a 16N észterhez jutottunk, mely

egyben az emetinnek (1N) új uton történő szintézisét jelenti.



IRODALOMJEGYZÉK

1. H.G.Boit: Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960. Akademie-Verlag, Berlin, 1961.
2. The Alkaloids, Chemistry and Physiology /Ed. R.H.F. Manske, H.L.Holmes/, Academic Press, New York Vol. I - XVI.
3. G.A.Swan: An Introduction to the Alkaloids, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1967.
4. Chemistry of the Alkaloids /Ed. S.W.Pelletier/, Van Nostrand Reinhold, New York, 1967.
5. R.F.Raffauf: A Handbook of Alkaloids and Alkaloid Containing Plants, Wiley-Interscience, New York, 1970.
6. W.I.Taylor: Indol Alkaloids, Pergamon Press, Oxford, 1966.
7. a/ K.W.Bentley: The Isoquinoline Alkaloids. Pergamon Press, Oxford, London, 1965.
b/ M.Sharma: The Isoquinoline Alkaloids, Academic Press, New York, London, 1972.
c/ M.Sharma, L.Moniot: Isoquinoline Alkaloids Research, Plenum Press, New York, London, 1978.
8. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe /Progress in the Chemistry of Organic Natural Products/ /Ed.L.Zechmeister/, Springer-Verlag, Wien
a/ G.A.Morrison: 25, 269, 289 /1967/
b/ E.Winterfeldt: 31, 469 /1974/
9. Chemistry of Carbon Compounds /Ed. E.H.Rodol/, Elsevier, Amsterdam
10. a/ M.Hesse: Indolalkaloide in Tabellen Springer-Verlag, Berlin, 1964.
b/ Ergänzungswerk, Springer-Verlag, Berlin, 1968.
11. T.Kametani: The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids /I.Hirokawa Publishing Co., Tokyo, Elsevier Publishing Co., Amsterdam, 1968, II. Kinkodu Publishing Co., Sendai, 1974/.

12. a/ Spectral Data and Physical Constants of Alkaloids /J.Holubek, O.Strouf eds./ Vol.I./1965/ - Vol.IV. /1970/ Nakladatelstvi ČSAV, Prague.
 - b/ The Sadtler Standard Spectra, publ. by Sadtler Research Laboratories Inc., Philadelphia /1967/.
 - c/ N.Neuss: Physical Data of Indole and Dihydroindole Alkaloids, Lilly Research Laboratories, Indianapolis, 1954.
 - d/ K.Yamaguchi: Spectral Data of Natural Products, Vol.I. Elsevier, Amsterdam, 1970.
 - e/ A.I.Scott: Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products, Pergamon Press, Oxford, 1964.
 - f/ A.G.Sangster, K.L.Stuart: Ultraviolet Spectra of Alkaloids, Chem. Rev. 65, 69 /1965/.
 - g/ H.Budzikiewicz, C.Djerassi, D.H.Williams: Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry, Vol.I., Alkaloids, Holden-Day, San Francisco, 1964.
 - h/ H.Budzikiewicz, C.Djerassi, D.H.Williams: Mass Spectrometry of Organic Compounds, Holden-Day, San Francisco, 1967.
 - i/ M.Hesse: Indolalkaloide in Progress in Mass Spectrometry Vol.1. /Ed. H.Budzikiewicz/, p. 105, 139, Verlag-Chemie, Weinheim, 1974.
 - j/ G.Spiteller: Massenspecrometrische Strukturanalyse Organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim, 1966.
 - k/ Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Vol. III. /Ed. A.R. Katritzky/, Academic Press, New York, 1971 /UV,MS,ORD,CD,MCD/.
 - l/ B.Gabetta, G.Mustich: Spectral Data of Indole Alkaloids, Research Laboratories Inverni Della Betta, Milan, 1975.
 - m/ P.Crabbe: ORD and CD in Chemistry and Biochemistry, An Introduction, Academic Press, New York, 1972.
13. T.Robinson: The Biochemistry of Alkaloids, Springer - Verlag, Berlin, 1968.
 14. J.B.Hendrickson: The Molecules of Nature, W.A.Benjamin, New York, 1963. /2.kiadás: 1973/.

15. MIP International Review of Science. Organic Chemistry. Serie I.
/Ed.D.H.Hey/ Vol.9: Alkaloids /Ed.K.Wiesner/, Butterworth,
London, 1973.
16. The Alkaloids. A Specialist Periodical Report. The Chemical Society,
Burlington House, London, Senior Reporter J.E.Saxton, 1971.
17. E.L.Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw-Hill, New York,
1962.
18. E.L.Eliel, N.L.Allinger, S.J.Angyal, G.A.Morrison: Conformational
Analysis, 252, Interscience, New York, London, Sidney, 1966.
19. a/ Raymond-Hammett, L.Millat: Bull.Sci.Pharm. 40, 593 /1963/ C.A.
28, 1041 /1934/.
b/ Raymond-Hammett; Compt. Rend.Soc.Biol. 114, 692 /1933/.
c/ R.Paris, M.M.Janot, R.Gontarel: Compt.Rend.Soc. Biol. 139, 665
/1945/ CA. 40, 5140⁶ /1946/.
d/ E.Macko, J.A.Weisbach, B.Douglas: Archives internationales de
Pharmacodynamie et de Therapie 198, 145 /1972/.
20. M.M.Janot: The Ipecac Alkaloids in The Alkaloids. Chemistry and
Physiology III.kötet /Ed. R.H.F. Manske és H.L.Holmes/
390 old. 1953, Academic Press, New York.
21. Comitee on Publications of the IUPAC, 1960. Definitive Rules for
the Nomenclature of Amino Acids, Steroids, Vitamins and
Carotenoids, J.Amer.Chem.Soc. 82, 5575 /1960/.
22. E.Wenkert, N.V.Bringi: J.Amer.Chem.Soc. 81, 1474 /1959/.
23. A.R.Battersby, S.W.Breuer, S.Garratt: J.Chem.Soc. /C/, 1968, 2467.
24. R.B.Woodward: Angew.Chem. 68, 13 /1956/.
25. H.Goegell, D.Arigoni: Chem.Comm. 1965, 538.
26. E.Ochiai, M.Ishikawa: Chem.Pharm.Bull. /Tokyo/ 7, 256 /1959/;
C.A. 55, 5553e /1961/; Chem.Pharm.Bull. /Tokyo/ 7, 386 /1959/;
C.A. 55, 5554d /1961/.
27. L.Merlini, R.Mondelli, G.Nasini, M.Hesse: Tetrahedron Letters 1967,
1571.

28. C.M.Lee: W.F.Trager, A.H.Beckett: *Tetrahedron* 23, 375 /1967/.
29. W.F.Trager, C.M.Lee, J.D.Phillipson, A.H.Beckett: *Tetrahedron* 23, 1043 /1967/.
30. H.S.Aaron: *Chem. and Ind.* 1965, 1338.
31. T.M.Moynehan, K.Schofield, R.A.Y.Jones, A.R.Katritzky: *J.Chem.Soc.* 1962, 2637.
32. W.E.Rosen, J.N.Shoolery: *J.Amer.Chem.Soc.* 83, 4816 /1961/.
33. H.S.Aaron, C.P.Ferguson; *J.Org.Chem.* 40, 3214 /1975/.
34. G.Van Binst, J.C.Nouis: *J.Chem.Soc. /C/* 1970, 150.
35. C.D.Johnson, R.A.Y.Jones, A.R.Katritzky, C.R.Palmer, K.Schofield, R.J.Wells: *J.Chem.Soc. /C/* 1965, 6797.
36. H.S.Aaron, C.P.Ferguson: *Tetrahedron Lett.* 1968, 6191.
37. Y.Arata, T.Kobayashi: *Chem.Pharm.Bull.* 20, 325 /1975/.
38. T.Kametani, M.Ihara, T.Honda: *J.Chem.Soc. /C/* 1970, 2342.
39. M.Shamma, C.D.Jones, J.A.Weiss: *Tetrahedron* 25, 4347 /1969/.
40. W.F.Trager, C.M.Lee, A.H.Beckett: *Tetrahedron* 23, 365 /1967/.
41. T.A.Crabb, R.F.Newton, D.Jackson: *Chem.Reviews* 71, 109 /1971/.
42. Cs.Szántay: *Magyar Kémikusok Lapja* 1971, 490.
43. W.Klyne, R.J.Swan, N.J.Dastoor, A.A.Germann, H.Schmid: *Helv.Chim. Acta* 50, 115 /1967/.
44. D.Beke, Cs.Szántay: *Chem.Ber.* 95, 2132 /1962/.
45. M.Uskokovič, H.Bruderer, C. von Planta, T. Williams, A.Brossi: *J.Amer.Chem.Soc.* 86, 3364 /1964/.
46. H.Bruderer, M.Baumann, M.Uskokovic, A.Brossi: *Helv.Chim.Acta* 47, 1852 /1964/.
47. T.Kametani, K.Fukumoto, M.Ihara, A.Ujiie, H.Koizumi: *J.Org.Chem.* 40, 3280 /1975/.

48. T.Kametani, A.Ujiie, M.Ihara, K.Fukumoto, H.Koizumi:
Heterocycles 3, 371 /1975/; C.A. 83, 45557t /1975/.
49. D.W.Hughes, H.L.Holland, D.B.MacLean: Can.J.Chem. 54, 2252
/1976/.
50. M.Sugiura, N.Takao, K.Iwasa, Y.Sasaki: Chem.Pharm.Bull. 26,
1168 /1978/.
51. L.Szabó, K.Nógrádi, I.Tóth, Cs.Szántay, L.Radics, S.Virág,
E.Kanyó: Acta Chim.Acad.Sci. Hung. 100, 19 /1979/.
52. A.J.Gaskell, J.A.Joule: Tetrahedron 23, 4053 /1967/
53. E.Wenkert, L.H.Liu: Experientia 11, 302 /1955/
54. H.B.McPhillamy, C.F.Hüber, E.Schlitter, A.F.St.André, P.R.
Ulshafer: J.Amer.Chem.Soc. 77, 4335 /1955/.
55. N.J.Dastoor, A.A.Gormann, H.Schmid: Helv.Chim.Acta 50, 253
/1967/, és az itt idézett irodalom
56. M.Terashima: Chem. and Pharm.Bull. /Japan/ 6, 517 /1960/.
57. A.Brossi, H.Bruderer, A.I.Rachlin, S.Teitel: Tetrahedron 24,
4277 /1968/
58. Cs.Szántay, J.Rohály: Chem.Ber. 98, 557 /1965/; Magy.Kém.Folyóirat
70, 478 /1964/.
59. a/ M.Bárczai-Beke, G.Dörnyei, J.Tamás, Cs.Szántay: Chem.Ber.
105, 3244 /1972/; Magy.Kém.Foly. 79, 154 /1973/.
- b/ G.Dörnyei: Doktori disszertáció, Budapesti Műszaki Egyetem, 1972.
60. A.Brossi, O.Schnider: Helv.Chim.Acta 45, 1899 /1962/.
61. E.Wenkert, D.K.Roychaudhuri: J.Amer.Chem.Soc. 80, 1613 /1958/
62. A.L.Harold, H.B.McPhillamy, M.M.Robinson: US Patent 3.118.893;
C.A. 60, 10739a /1964/.
63. T.Kametani, M.Ihara: J.Chem.Soc. /C/ 1968, 191.
64. F.E.Ziegler, J.G.Sweeny: Tetrahedron Lett. 1969, 1097.

65. R.A.Lucas, M.E.Kühne, M.J.Ceglovski, R.L.Dziemian, H.B.McPhillamy:
J.Amer.Chem.Soc. 81, 1928 /1959/.
66. M.Barash, J.M.Osbond, J.C.Wickens: J.Chem.Soc. 1959, 3530.
67. A.R.Battersby: Chem. and Ind. 1958, 1324.
68. A.R.Battersby, J.C.Turner: J.Chem.Soc. 1960, 717.
69. E.E. van Tamelen, M.Sharma: J.Amer.Chem.Soc. 76, 950 /1954/.
70. a/ E.E. van Tamelen, M.Sharma, P.E.Aldrich: J.Amer.Chem.Soc. 78,
4628 /1956/.
- b/ E.E. van Tamelen, P.E.Aldrich, T.J.Kats: J.Amer.Chem.Soc. 79,
6426 /1957/.
71. H.T.Openshaw, N.Whittaker: J.Chem.Soc. 1963, 1461.
72. F.L.Weisenborn, P.A.Diassi: J.Amer.Chem.Soc. 78, 2022 /1956/.
73. J.O.Jilek, J.Pomykáček, M.Protiva: Coll.Czech.Chem.Comm. 26,
1145 /1961/.
74. I.Jirkovsky, M.Protiva: Coll.Czech.Chem. Commun. 28, 2577 /1963/.
75. W.F.Trager, J.D.Phillipson, A.H.Beckett: Tetrahedron 24, 2681
/1968/.
76. E.Wenkert, D.K.Roychaudhuri: J.Amer.Chem.Soc. 78, 6417 /1956/.
77. a/ F.Bohlmann: Angew.Chem. 69, 641 /1957/.
- b/ F.Bohlmann: Chem.Ber. 91, 2157 /1958/.
- c/ F.Bohlmann, D.Schumann, M.Schulz: Tetrahedron Lett. 1964, 173
78. W.E.Rosen: Tetrahedron Lett. 1961, 481.
79. M.Wiewiorowski, O.E.Edwards, M.D.Brateg-Wiewiorowska: Can.J.Chem.
45, 1447 /1967/.
80. J.Skolik, P.J.Krüger, M.Wiewiorowski: Tetrahedron 24, 5439 /1968/.
81. a/ A.C.Huitric, J.B.Carr, W.F.Trager, G.J.Nist: Tetrahedron 19,
2145 /1963/.
- b/ H.P.Hamlow, S.Okuda: Tetrahedron Lett. 1964, 2553
- c/ F.Bohlmann, D.Schumann, H.Schulz: Tetrahedron Lett. 1965, 173

82. D.Tourvé, G. Van Binst, T.Kametani: *Org.Magn.Reson.* 9, 341 /1977/.
83. E.Wenkert, J.S.Bindra, C.Chang, D.W.Cochran, F.M.Schell: *Acc.Chem. Res.* 7, 46 /1974/.
84. E.Wenkert, C.Chang, H.P.S.Chawla, D.W.Cochran, E.W.Hagaman, J.C.King, K.Orito: *J.Amer.Chem.Soc.* 98, 3645 /1976/.
85. D.Tourvé, G.Van Binst: *Heterocycles* 9, 507 /1978/. és az itt idézett irod.
86. E.Baitz-Gács, M.Kajtár-Peredy, L.Radics, I.Tóth, L.Szabó, Cs.Szántay: *J.Magn. Resonance* /közlés alatt/.
87. G.W.Gribble, R.B.Nelson, J.L.Johnson, G.C.Levy: *J.Org.Chem.* 40, 3720 /1975/.
88. M.Lounasmaa, M.Hämeilä: *Tetrahedron* 34, 437 /1978/.
89. M.Sugiura, N.Takao, K.Iwasa, Y.Sasaki: *Chem.Pharm.Bull.* 26, 1901 /1978/.
90. G. van Binst, D.Tourvé, E. De Cock: *Org.Magn.Resonance* 8 618 /1976/.
91. A.H.Beckett, D.Dwuma-Badu, R.E.Haddock: *Tetrahedron* 25, 596 /1969/.
92. P.Crabbe in *Topics in Stereochemistry* 1, 159, 169-173 Ed. N.L.Allinger, E.L.Eliel, Interscience Publishers, New York-London-Sydney /1967/.
93. Z.Horii, M.Ikeda, Y.Yamawaki, Y.Tamura, S.Saito, K.Kodera: *Tetrahedron* 19, 2102 /1963/.
94. L.Bartlett, N.J.Dastoor, J.Hrbek, W.Klyne, H.Schmid, G.Snatzke: *Helv.Chim.Acta* 54, 1238 /1971/.
95. G.Snatzke, G.Wollenberg, J.Hrbek, F.Šantavy, K.Blahá, W.Klyne, R.J.Swan: *Tetrahedron* 25, 5059 /1969/.
96. G.Snatzke, J.Hrbek, L.Hruban, A.Horeau, F.Šantavy: *Tetrahedron* 26, 5013 /1970/.
97. G.Snatzke, M.Kajtár, F.Werner-Zamojska: *Tetrahedron* 28, 281 /1972/.
98. J.D.Phillipson, E.J.Shellard: *J. of Chromatography* 31, 427 /1967/.

99. Cs.Szántay, M.Bárczai-Beke: Chem.Ber. 102, 3963 /1969/;
Magy.Kém.Folyóirat 77, 160 /1971/.
100. N.J.Leonard, D.F.Morrow: J.Amer.Chem.Soc. 80, 371 /1956/.
101. E.Wenkert, D.K.Roychaudhuri: J.Org.Chem. 21, 1315 /1956/.
102. E.Farkas, E.R.Lavagnino, R.T.Rapala: J.Org.Chem. 22, 1261
/1957/.
103. R.P.Evsztyignyejeva: Zsurn.Obscs.Him. 28, 2458 /1958/.
104. R.P.Evsztyignyejeva, N.A.Preobrazsenszkij: Tetrahedron 4,
223 /1958/.
105. E.E. van Tamelen, P.E.Aldrich, J.B.Hester: J.Amer.Chem.
Soc. 81, 6214 /1959/.
106. E.E. van Tamelen, C.Placeway, G.P.Schiemenz, I.G.Wright:
J.Amer.Chem.Soc. 91, 7359 /1969/.
107. E.E. van Tamelen, G.P.Schiemenz, R.L.Arons: Tetrahedron
Lett. 1963, 1005.
108. Y.Ban: Chem.Pharm.Bull. /Japan/ 3, 53 /1955/.
109. M.Itoh, S.Sugasawa: J.Org.Chem. 24, 2042 /1959/.
110. M.Itoh, S.Sugasawa: Tetrahedron 6, 16 /1959/.
111. J.Osbond: J.Chem.Soc. 1961, 4711.
112. T.Fujii, S.Joshifuji: Tetrahedron Lett. 1975, 731.
113. T.Fujii, S.Yoshifuji, K.Yamada: Tetrahedron Lett. 1975, 1527.
114. T.Fujii, S.Yoshifuji, H.Ito: Heterocycles 7, 149 /1977/.
115. a/ R.P.Evsztyignyejeva, R.S.Livsic, M.S.Bajnova, L.I.Zaharkin,
N.A.Preobrazsenszkij: Zsurn.Obscs.Him. 22, 1467 /1952/.
- b/ R.J.Sundberg, F.O.Holcombe: J.Org.Chem. 34, 3273 /1969/.
- c/ T.Fujii, S.Yoshifuji, M.Thai: Chem.Pharm.Bull./Tokyo/ 23,
2094 /1975/.
116. E.E.van Tamelen, J.B.Hester: J.Amer.Chem.Soc. 81, 3805 /1959/.

117. J.B.Hester: Thesis, University of Wisconsin /1960/.
118. E.E. van Tamelen, I.G.Wright: Tetrahedron Lett.
1964, 295.
119. I.G.Wright: Thesis, University of Wisconsin /1965/
65-4857.
120. E.Wenkert, K.G.Dave, R.G.Lewis, P.W.Sprague:
J.Amer.Chem.Soc. 89, 6741 /1967/.
121. R.G.Lewis: Thesis, Indiana University /1966/
66-14852.
122. A.Battersby, H.Openshaw: Experientia 6, 378 /1950/.
123. A.Battersby, H.Openshaw, H.Wood: J.Chem.Soc. 1953,
2463.
124. A.Buzás, F.Cossais, J.Jaquet, A.Merour: Bull.Chim.
Soc. Fr. 12, 3476 /1973/.
125. a/ A.Brossi, H.Lindlar, M.Walter, O.Schnider:
Helv.Chim.Acta 41, 119 /1958/.
- b/ A.Brossi, O.Schnider: U.S.P. 3.079.395 /1963/.
126. K.Mizukami: Chem.Pharm.Bull./Japan/ 6, 312 /1958/.
127. E.Winterfeldt, H.Radunz, T.Korth: Chem.Ber. 101, 3172
/1968/.
128. A.Brossi, L.Chopard-dit-Jean, J.Würsch, O.Schnider:
Helv.Chim.Acta 43, 583 /1960/.
129. N.Whittaker: J.Chem.Soc. /C/ 1969, 85.
130. H.Openshaw, N.Whittaker: J.Chem.Soc. 1963, 1449.
131. K.Lénárd, P.Bite: Acta Chim.Acad.Sci.Hung. 38, 57
/1963/.
132. Cs.Szántay, M.Bárczai-Beke, I.Jelinek: Magyar szabadalom
/bejelentés alatt/.
133. Cs.Szántay, L.Tőke: Tetrahedron Lett. 1963, 251.
134. Cs.Szántay, L.Tőke, K.Honty, Gy.Kalaus: J.Org.Chem. 32,
423 /1967/.

135. L.Szabó, K.Honty, L.Tőke, I.Tóth, Cs.Szántay:
Chem.Ber. 105, 3215 /1972/.
136. a/ G.Blaskó, K.Honty, L.Novák, Cs.Szántay:
Acta Chim.Acad.Sci.Hung. 99, 35 /1979/.
- b/ Cs.Szántay, L.Tőke, G.Blaskó, K.Honty, L.Szabó:
Lectures in Heterocycl. Chem. 4, S-25 /1978/.
137. Cs.Szántay, G.Blaskó, K.Honty, L.Szabó, L.Tőke:
Heterocycles 7, 155 /1977/.
138. E.Winterfeldt: Chem.Ber. 97, 2463 /1964/.
139. A.Brossi, M.Baumann, L.H.Chopard-dit-Jean, J.Würsch,
O.Schnider: Helv.Chim.Acta 42, 772 /1959/.
140. H.T.Openshaw, N.Whittaker: Proc.Chem.Soc. 1961, 454.
141. Cs.Szántay, L.Tőke, P.Kolonits: Tetrahedron Lett.
1963, 247; J.Org.Chem. 31, 1477 /1966/;
Magy.Kém.Folyóirat 73, 293 /1967/.
142. P.Kolonits: Doktori disszertáció, Budapesti Műszaki
Egyetem 1967.
143. J.A.Weisbach, J.L.Kirkpatrick, K.R.Williams,
E.L.Anderson, N.C.Yim, B.Douglas: Tetrahedron Lett.
1965, 3457.
144. J.A.Weisbach, N.J.Cherry-Hill: U.S.P. 3.415.831
145. Cs.Szántay, É.Szentirmay, L.Szabó: Tetrahedron Lett.
1974, 3725
146. Cs.Szántay, É.Szentirmay, L.Szabó, J.Tamás: Chem.Ber.
109, 2420 /1976/.
147. L.Tőke, K.Honty, Cs.Szántay: Chem.Ber. 102, 3248 /1969/.
148. L.Tőke, K.Honty, L.Szabó, G.Blaskó, Cs.Szántay: J.Org.
Chem. 38, 2496 /1973/.
149. a/ L.Tőke, Zs.Gombos, G.Blaskó, K.Honty, L.Szabó,
J.Tamás, Cs.Szántay: J.Org.Chem. 38, 2501 /1973/.

- b/ Cs.Szántay, G.Blaskó, K.Honty, L.Tőke,
L.Szabó: *Excerpta Medica* 8, 28 /1978/.
150. L.Szabó, K.Honty, L.Tőke, I.Tóth, Cs.Szántay:
Chem.Ber. 105, 3215 /1972/.
151. L.Szabó, K.Honty, L.Tőke, Cs.Szántay: *Chem.Ber.*
105, 3231 /1972/.
152. A.R.Battersby, R.S.Kapil, D.S.Bhakuni, S.P.Popli,
J.R.Merchant, S.S.Salgar: *Tetrahedron Lett.*
1966, 4965.
153. M.Bárczai-Beke, G.Dörnyei, G.Tóth, Cs.Szántay:
Tetrahedron 29, 4153 /1973/.
154. Y.Shvo, I.Belsky: *Tetrahedron* 25, 4649 /1969/.
155. A.Lidén, J.Sandström: *Tetrahedron* 27, 2893 /1971/.
156. M.J.S.Dewar, M.C.Kohn: *J.Amer.Chem.Soc.* 94, 2699
/1972/.
157. D.Mörler, F.Kröhnke: *Annalen* 744, 65 /1971/.
158. H.Kessler: *Angew.Chem.* 82, 237 /1970/; *Angew.Chem.*
Intern. Ed. 9, 219 /1970/, és az itt idézett irodalom
159. H.O.Kalinowski, H.Kessler in *Topics in Stereochemistry*
7, 295 /1972/ Ed. N.L.Allinger, E.L.Eliel, Wiley,
New York, London, Sidney, Toronto, 1973.
160. H.O.Kalinowski, H.Kessler, A.Walter: *Tetrahedron* 30,
1137 /1974/.
161. H.Kessler: *Tetrahedron* 30, 1861 /1974/, és az itt idézett irodalom
162. a/ H.S.Gutowsky, C.H.Holm: *J.Chem.Phys.* 25, 1228 /1956/.
- b/ H.Günther: *NMR-Spektroskopie* 248.old. G.Thieme Verlag,
Stuttgart 1973.

163. M.Bárczai-Beke, G.Dörnyei, M.Kajtár, Cs.Szántay:
Tetrahedron 32, 1019 /1976/, Magy.Kém.Folyóirat
84, 26 /1978/.
164. B.S.Joshi, M.Raymond-Hamet, W.I.Taylor: Chem. and Ind.
1963, 573.
165. D.E.Zacharias, R.D.Rosenstein, G.A.Jeffrey: Acta Cryst.
18, 1039 /1965/.
166. R.L.Autrey, P.W.Scullard: J.Amer.Chem.Soc. 90, 4917
/1968/.
167. P.W.Scullard: Thesis, University of Rochester /1967/
67-13647.
168. A.Chatterjee, P.Karrer: Helv.Chim.Acta 33, 802 /1950/.
169. M.Bárczai-Beke, G.Dörnyei, G.Tóth, J.Tamás, Cs.Szántay:
Tetrahedron 32, 1153 /1976/; Magy.Kém.Folyóirat
84, 31 /1978/.
170. a/ L.Tőke, G.Blaskó, L.Szabó, Cs.Szántay: Tetrahedron
Lett. 1972, 2459.
b/ L.Tőke, G.Blaskó, L.Szabó, G.Tóth, Cs.Szántay:
Acta Chim.Acad.Sci.Hung. 81, 97 /1974/.
171. L.Párkányi, M.Czugler, A.Kálmán, G.Dörnyei, Cs.Szántay,
M.Bárczai-Beke: Cryst.Struct.Comm. 8, 523 /1979/.
172. a/ P.Karrer, H.Salomon: Helv.Chim.Acta 9, 1059 /1926/.
b/ Raymond-Hamet: Compt.Rend.Acad.Sci. Paris 197, 860
/1933/.
c/ M.M.Janot, R.Goutarel: Compt.Rend.Acad.Sci. Paris
206, 1183 /1938/.
d/ A.Blumenthal, C.H.Eugster, P.Karrer: Helv.Chim.Acta
37, 787 /1954/.
173. E.E.van Tamelen, J.B.Hester: J.Amer.Chem.Soc. 91, 7342
/1969/.

174. G.Dörnyei, M.Bárczai-Beke, B.Majoros, P.Sohár,
Cs.Szántay: Acta Chim.Acad.Sci. Hung. 90, 275
/1976/.
175. R.P.Evsztyignyejeva, R.G.Gluskov, N.A.Preobrazsenszkij:
Zsurn.Obscs.Him. 28, 2463 /1958/.
176. H.T.Openshaw, N.Whittaker: J.Chem.Soc./C/ 1969, 89
177. Az MTA Alkaloidkémiai Kutatócsoport /BME, Szerves
Kémia Tsz./ nem publikált spektrumai alapján
178. J.P.Kutney, R.T.Brown: Tetrahedron 22, 321 /1966/.
179. A.Ferwanak, W.Pressler, C.Reichardt: Tetrahedron Lett.,
1973, 3979.
180. Z.Arnold, F.Šorm: Chem. listy 51, 1082 /1957/.
181. a/ J.E.Saxton: The Indole Alkaloids in The Alkaloids
/Ed.R.H.F.Manske/ 7, 37 /1960/ Academic Press,
New York.
- b/ R.H.F.Manske: Alkaloids of Pseudocinchona and Yohimbe
in The Alkaloids /Ed.R.H.F.Manske/ 8, 639 /1965/
Academic Press, New York
- c/ H.J.Monteiro: Yohimbe and Related Alkaloids in The
Alkaloids /Ed.R.H.F.Manske/ 11, 145 /1968/
Academic Press, New York.