



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Kísérletek a prolinalin A és B szintézisére

TDK dolgozat

Készítette:	Vámosi Péter
Témavezető:	Dr. Hazai László
Konzulens:	Ilkei Viktor

Készült a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia és Technológia Tanszékén

2015

Köszönetemet fejezem ki Dr. Hazai László egyetemi magántanárnak és Ilkei Viktor doktoránsnak a témaválasztásért, valamint a hathatós szakmai támogatásáért, mellyel egész munkámat végigkísérték.

Köszönettel tartozom Szigetvári Áronnak és Dr. Béni Zoltánnak az NMR spektrumok felvételéért és szakszerű értékeléséért, a tömegspektrumokért pedig Dr. Dékány Miklósnak. Az infravörös színeképeket Molnárné Bernáth Rita és Czerman Ádám készítették, köszönet érte.

Köszönet illeti Czinege Györgyné technikust lelkiismeretes munkájáért, amellyel munkámat segítette.

Végül köszönet illeti a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék CH 210-es laboratóriumának minden dolgozóját kedvességükért és munkámhoz nyújtott állandó segítségükért, hasznos tanácsaikért.

Tartalomjegyzék

Bevezetés és célkitűzés	4
I. Irodalmi rész	5
I.1 A flavonváz szerkezete és számozása, a flavonoid alkaloidok szerkezete.....	5
I.2 A prolinalin A és B izolálása és szerkezete	6
I.3 Az irodalomban ismert flavonoid alkaloidok.....	7
I.4 Az irodalomban leírt flavonoid alkaloid szintézisek.....	15
II. Elvi rész	18
II.1 Retroszintetikus analízis	18
II.2 Az aminokarbinol reagens szintézise.....	18
II.3 A kvercetin amidoalkilezése	19
III. Kísérleti rész.....	22
Összefoglalás.....	28
Irodalomjegyzék.....	30

Bevezetés és célkitűzés

Az emberiség már az ősidőkben felismerte a növények jótékony, gyógyító hatását, és azóta is használja őket ilyen célokra. Ennek magyarázata a növényekben megtalálható vegyületek emberi szervezetre gyakorolt biológiai hatása. Ezen vegyületek egyik csoportját az alkaloidok alkotják, melyek összetett, gyűrűs, többségében bázikus nitrogénatomot tartalmazó molekulák. Manapság is számos olyan gyógyszerhatóanyag van forgalomban, amelyeket növényekből izoláltak, vagy azok kémiai módosításával állítottak elő. Ezért is érthető, hogy az alkaloidok izolálása, és szintézisükre alkalmas módszerek kidolgozása a mai napig releváns kutatási terület.

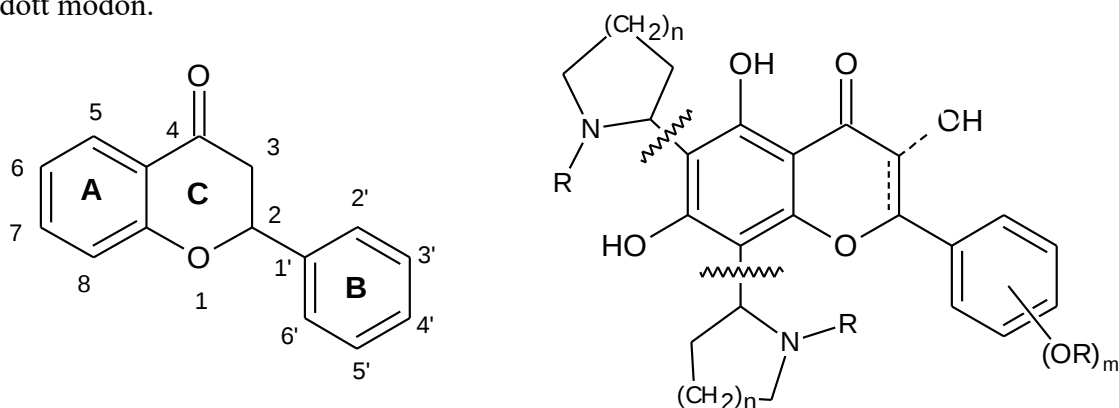
A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő alkaloidkémiai kutatócsoportban a legújabb kutatások során olyan *N*-aciliminiumionokon keresztül megvalósítható reakciókkal foglalkoznak, melyek célja a természetben is megtalálható *N*-heterociklusos egységet tartalmazó alkaloidok előállítása. Ilyen típusú vegyületeket ölel fel a flavonoid alkaloidok családja, melyek közül számos képviselő szintézise még nem megoldott. Munkám céljával a prolinalin A és B nevű flavonoid alkaloidok előállítását tűztük ki a kutatócsoportban korábban kidolgozott eljárással, melynek során a megfelelő gyűrűs amid részleges redukciójával nyerhető aminokarbinol és a megfelelő flavonvázis vegyület reakciójában feltehetően az A-gyűrűben szubsztituált C-6- és C-8-izomer termékek elegye keletkezik.

Szakdolgozatom a hagyományos felosztásnak megfelelően három részből áll. Az első részben bemutatom a flavonoid alkaloidok szerkezetét, a célvegyületeimet, és ehhez kapcsolódóan a flavonoid alkaloidok családjának napjainkig izolált képviselőit. A második részében beszámolok az általam végzett kísérleti munkáról, majd a harmadik részben az elvégzett reakciók pontos, receptszerű leírását adom meg.

I. Irodalmi rész

I.1 A flavonváz szerkezete és számozása, a flavonoid alkaloidok szerkezete

A flavonváz (vagy 2-fenilkromon váz) három gyűrűből álló heterociklusos rendszer, szerkezete és számozása az **1. ábrán** látható. A váz számozására az irodalomban leggyakrabban alkalmazott Chemical Abstracts szerinti rendszert használok. A váz egyes gyűrűire történő utaláskor rendre az abc nagybetűit használok az ábrán felvázolt, általánosan elfogadott módon.



R=H, alkil-csoport; n=1,2; m=1,2,3

1. ábra

A flavonoid alkaloidok olyan flavonvázak, nitrogéntartalmú, többgyűrűs vegyületek, melyekben a flavonoid alapvázhoz valamilyen öt- vagy hattagú N-heterociklus kapcsolódik, jellemzően az A gyűrűhöz a 6-os vagy a 8-as helyzetű szénen, azonban vannak példák egyéb pozíciókban szubsztituált flavonoid alkaloidokra is az irodalomban (**1. ábra**).

I.2 A prolinalin A és B izolálása és szerkezete

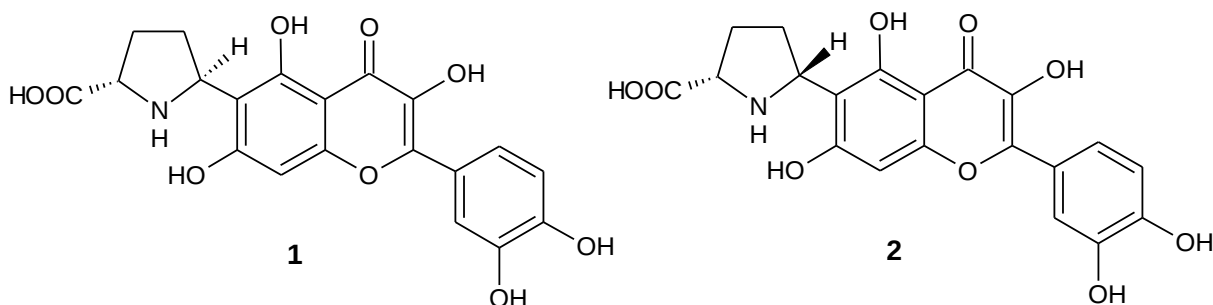
Célvegyületeink, a prolinalin A (**1**) és B (**2**), (6-C-[(2S,5S)-prolin-5-il]-kvercetin (prolinalin A) és 6-C-[(2S,5R)-prolin-5-il]-kvercetin (prolinalin B)) flavonvázaz, az A-gyűrűben királis prolinegységet tartalmazó, a flavonoid alkaloidok családjába sorolható molekulák.

A két, egymással epimer viszonyban álló vegyületet C. Hirayama és munkatársai izolálták [**1**] a selyemlepke (*Bombyx mori*) (**2. ábra**) gubójából 2006-ban. A vegyületek érdekessége, hogy nem találhatók meg a selyemlepke táplálékában, az eperfa (*Morus alba*) levelében, tehát ezek a vegyületek az állat metabolitjai [**1**]. A selyemlepke tenyésztése és felhasználása évezredek óta tekint vissza. Az állat gubója legfőbb



2. ábra

természetes forrása a selyemnek, ami régen főleg a keleti kultúrákban (japán, kínai) volt meghatározó, textilipari alapanyag. A tradicionális kínai gyógyászatban is találhatóak utalások a hernyó, és különböző feldolgozott változatainak a jótékony hatására [**2**]. Egy 2011-es kutatás szerint a hernyó gubójának kivonata jelentős hatással volt a magas koleszterin-, és vérsírszintre a kísérleti állatokban [**3**]. Egy másik kutatás szerint a rovarnak a gubón kívül minden fejlődési szakaszában (pete, hernyó, lepke) vannak előnyös biológiai hatásai, többek között szív és érrendszeri problémák, asztma, impotencia, valamint hepatitisz esetén tapasztalható a megfelelő készítmények pozitív hatása [**4**].

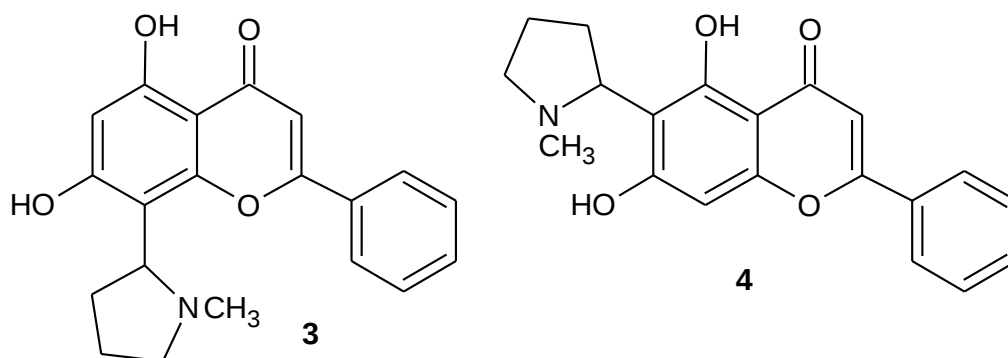


Mindkét vegyületet a selyemhernyó gubójából metanolos extrakcióval vonták ki, majd több kromatográfiás tisztítás után, spektroszkópiai módszerekkel sikeresen meghatározták a vegyületek szerkezeti felépítését [**1**]. Mindkét vegyületben a flavonvázaz kvercetinhez

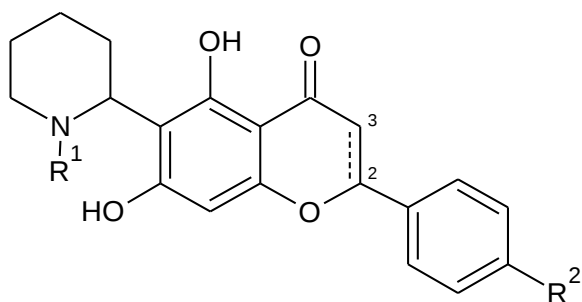
kapcsolódik egy 2S-prolin-5-il csoport, az egyetlen különbség a második sztereogén centrum konfigurációja, **1**-ben S, **2**-ben R.

I.3 Az irodalomban ismert flavonoid alkaloidok

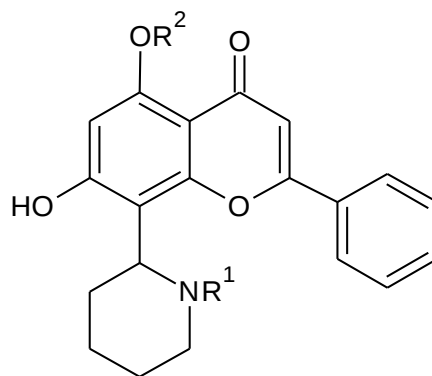
S. Khadem és R. J. Marles 2012-ben megjelent összefoglaló közleményében a napjainkig izolált flavonoid alkaloidok számos képviselőjéről tájékozódhatunk [5]. A legrégebb óta ismert képviselők a fícin (**3**) és az izofícin (**4**), melyeket S. R. Johns, J. H. Russel és M. L. Heffernan izolált 1965-ben a *Ficus pantoniana* növényből [6]. A vegyületekben az 5,7-dihidroxiflavon (krizin) alapvázhoz rendre a C-8-as, illetve a C-6-os pozícióhoz kapcsolódó N-metilpirrolidin-2-il-csoport található.



Szintén krizin alapvázat tartalmaz a kapitavin (**5**), melyet A. Ahond és munkatársai izoláltak 1984-ben a *Buchenavia capitata*-ból [7]. Az **5** a **4** homológja: a C6-os pozícióban található heterociklus N-metilpiperidin. Az **5**-nek a flavanváz, a C-gyűrűn hidroxilezett, illetve az N-demetil-származékai is ismert molekulák (**5-9**) [7]. Szintén a fent említett szerzők izolálták a *Buchenavia capitata* és *macrophylla* növényekben egyaránt megtalálható buhenavianin-t (**10**) [7], melynek szerkezetében a flavonváz változatlan, ám ebben a molekulában az N-metilpiperidin egység a C-8-as helyzetben található, és C-5 helyzetű metoxicsoprotot tartalmaz. A **10**-zel együtt izolált vegyületek a **10** O-demetil- (**11**), N-demetil- (**12**) és N,O-didemetilszármazékai (**13**).

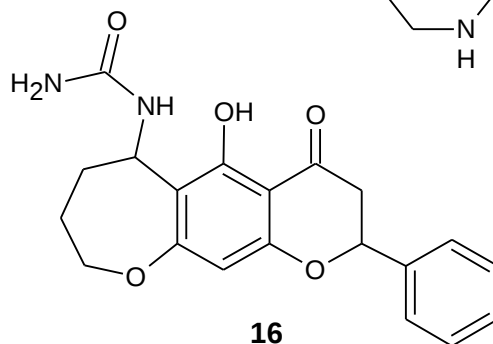
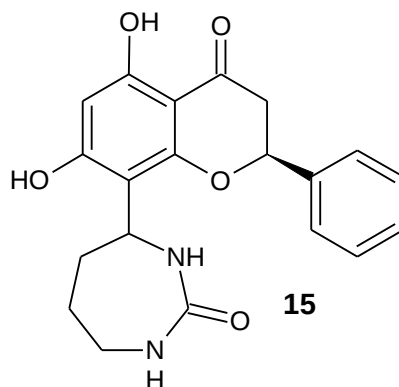
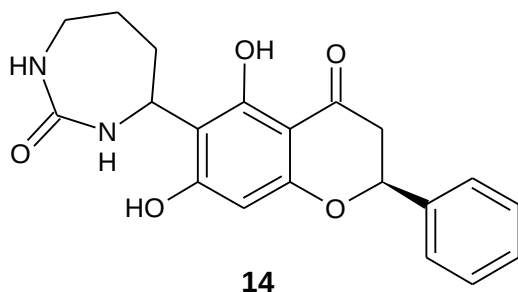


- 5** $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{H}$; 2,3: telítetlen
6 $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{H}$; 2,3: telítetlen
7 $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{OH}$; 2,3: telítetlen
8 $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{H}$; 2,3: telített
9 $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{OH}$; 2,3: telített



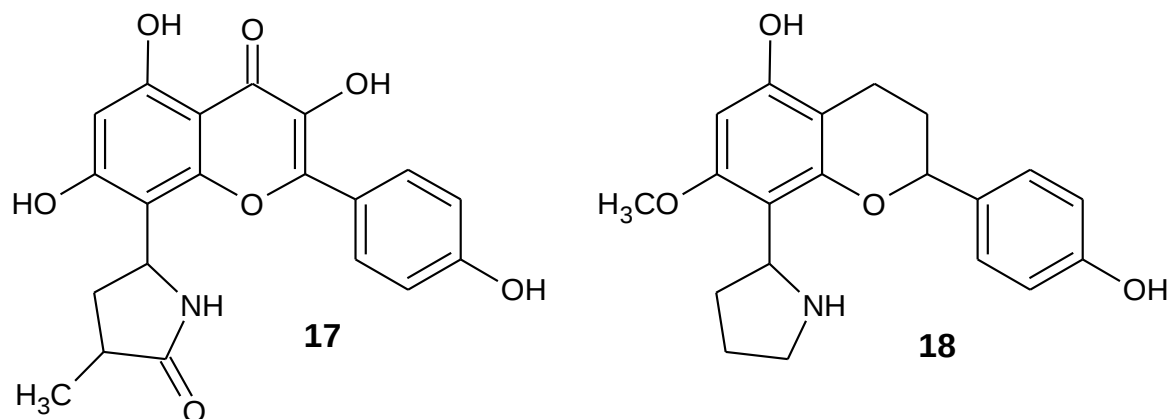
- 10** $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{CH}_3$
11 $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{H}$
12 $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{CH}_3$
13 $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{H}$

Érdekes szerkezetet tartalmaz az akviledin (**14**) és az izoakviledin (**15**), melyeket S. B. Chen és munkatársai izoláltak 2001-ben az *Aquilegia calcarata*-ból [8]. A **14** és a **15** konstitúciós izomerek, melyekben a flavonvázhoz kapcsolódó gyűrű részét képezi egy karbamidegység, míg a **Z. Gu** és munkatársai által a *Goniothalamus cheliensis*-ből 2000-ben izolált keliensziszin (**16**) esetén a karbamid a flavonváz A-gyűrűjéhez kondenzált héttagú heterociklushoz kapcsolódik [9].

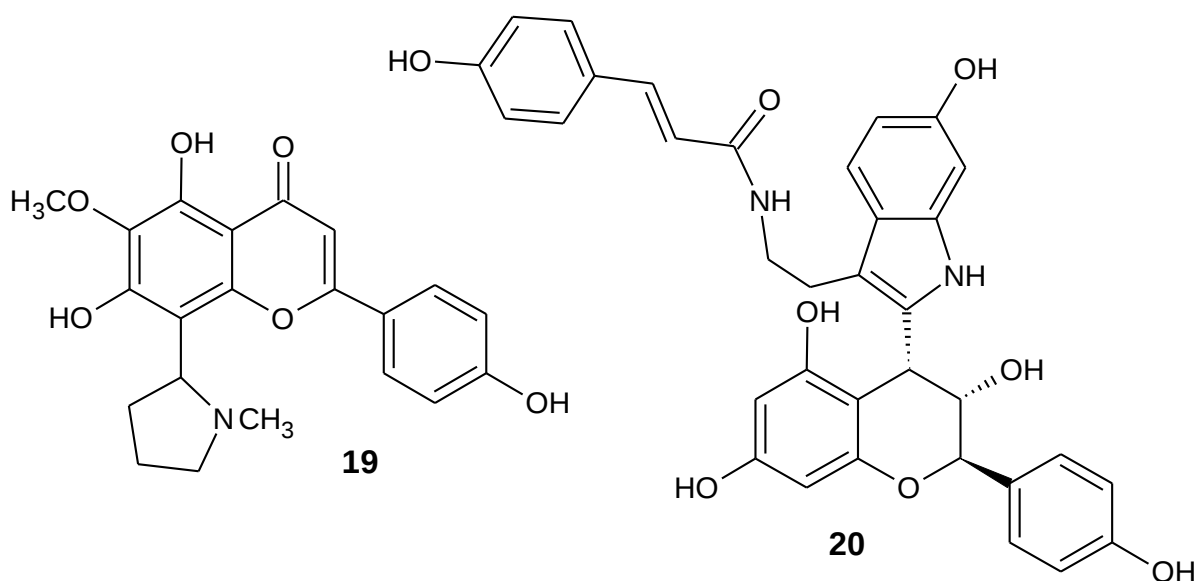


A lilalint (**17**) I. Mašterová és munkatársai izolálták 1987-ben a fehér liliomból (*Lilium candidum*) [10]. A **17** flavonolváz vegyület, melynek C-8-as helyzetéhez 3-metil-2-

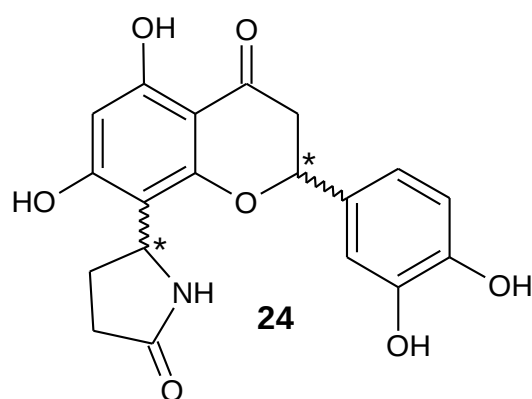
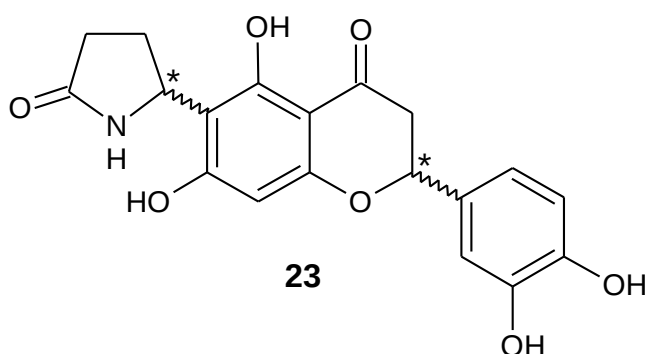
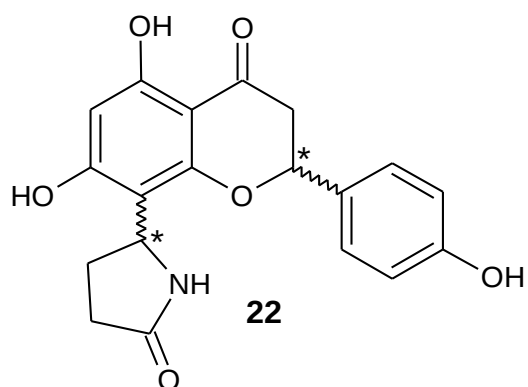
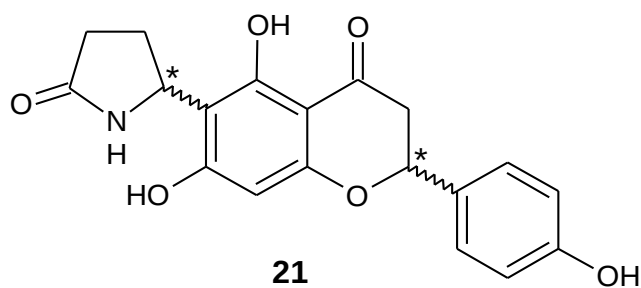
pirrolidon-5-il-csoport kapcsolódik, továbbá a B-gyűrű C-4' helyzetében hidroxilcsoport található. A G. Baudouin és kollégái által a *Vochysia guianensis*ből 1983-ban izolált vohizin (**18**) flavanvázis vegyület, melynek C-8-as helyzetéhez pirrolidingyűrű kapcsolódik [11].



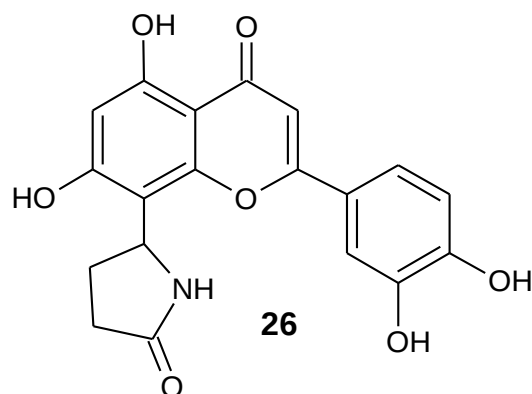
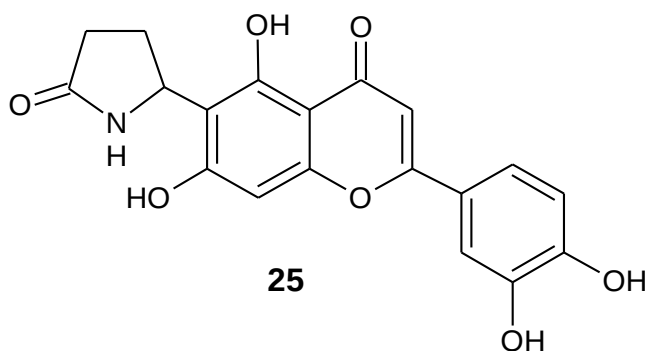
A fillospadin (**19**), melyet M. Takagi és munkatársai izoláltak 1980-ban a *Phyllospadix iwatensis* tengeri növényből, flavonvázat tartalmaz, melynek a C-8-as helyzetéhez kapcsolódó pirrolidin egység nitrogénatomján metilcsoport található [12]. Emellett a molekula a C-6-os helyzetben metoxicsoportot is tartalmaz. Az eddigiekben bemutatott vegyületektől merőben eltérő szerkezetet mutat a T. Kanchanapoom és munkatársai által a *Trigonostemon reidioides*ből 2002-ben izolált lottanongin (**20**), melyben a nitrogéntartalmú heterociklusos egység olyan 6-hidroxitriptamin, melynek bázikus nitrogénjét *p*-hidroxifahéjsav acilezi. Ezen felül a rendhagyó szerkezetű molekulában a szubsztituens a flavonoid alapváz C-gyűrűjéhez kapcsolódik [13].



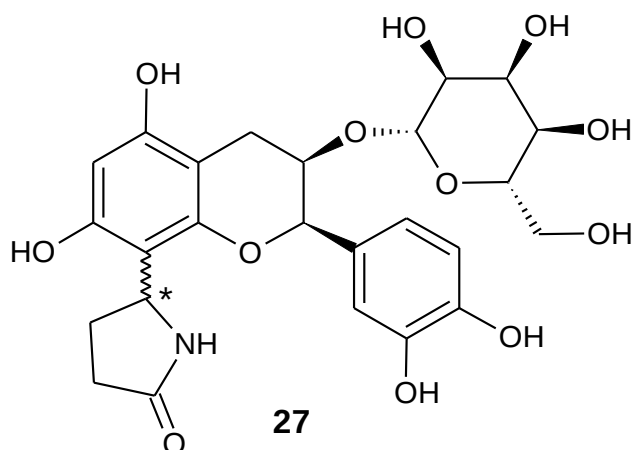
A *Dracocephalum rupestre* növényből izolált drakoszefin A-D (**21-24**) elnevezés 16 vegyületet jelöl, melyek négy sorozatba foglalhatók (A-D). Az A- (**21**) és a C-sorba (**23**) tartozó molekulák C-6-, míg a B- (**22**) és a D-sorba (**24**) tartozók C-8-helyzetű 2-pirrolidongyűrűt tartalmaznak. Az A-B és a C-D sorok egymástól egy B-gyűrűhöz kapcsolódó hidroxilcsoportban különböznek. Egy adott csoportba négy vegyület tartozik, melyek a képleteken „*”-gal jelölt két aszimmetriacentrumnak megfelelően egymás sztereoizomerjei [14].



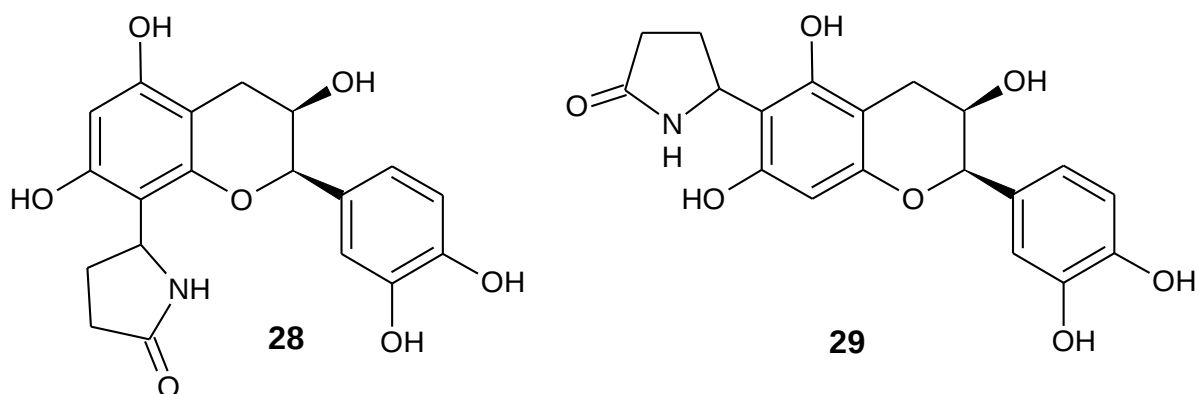
A **23** és a **24** 2,3-didehidroszármazékait, a drahebefin A-t (**25**) és B-t (**26**) L. Wang és munkatársai izolálták a *Dracocephalum heterophyllum*-ból 2012-ben [15].



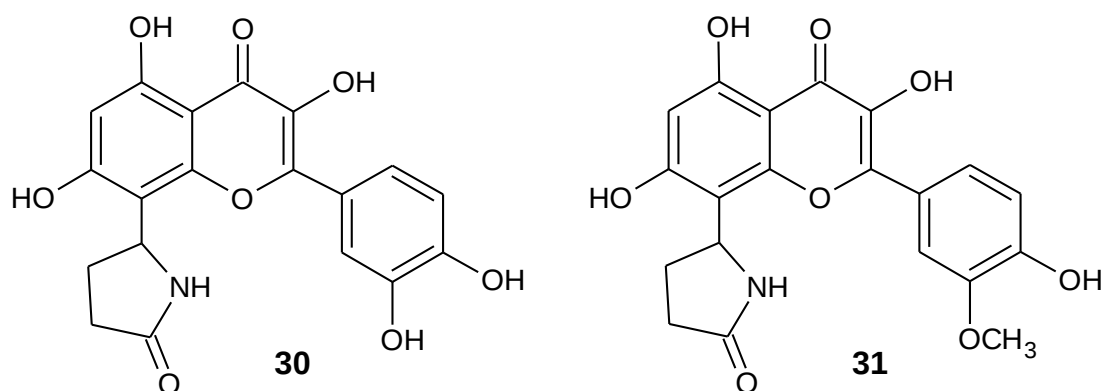
A davallioszid A és B (**27**) az A-gyűrű C-8-as helyzetében 2-pirrolidon-egységet tartalmazó (-)-epikatechin C-3-as helyzetű hidroxilcsoportján β -D-allopiranózzal képzett glikozidjai, melyeket C. Cui és kollégái izoláltak a *Davallia mariesii* növényből 1990-ben [16]. A vegyületek a képleten „*”-gal jelölt aszimmetriacentrumnak megfelelően egymás epimerjei.



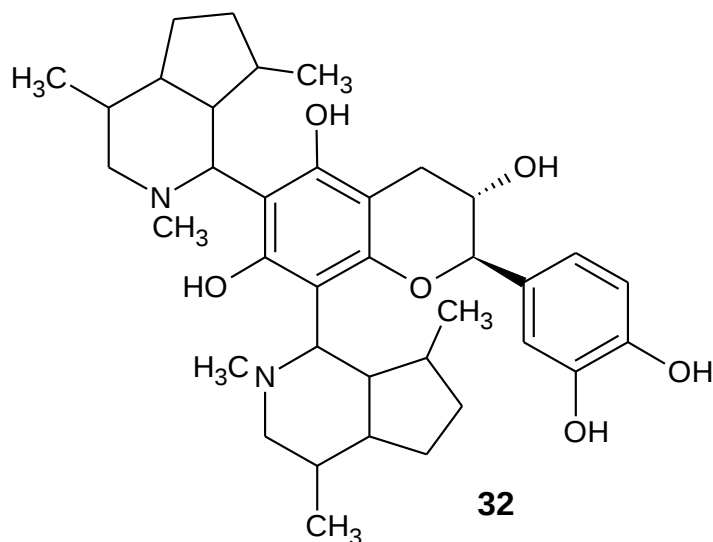
A **27** aglikonját, a (-)-epikatechin C-8-as helyzetben 2-pirrolidongyűrűvel helyettesített származékát (**28**), és konstitúciós izomerjét, mely a pirrolidongyűrűt a C-6-os helyzetben tartalmazza (**29**), D. S. Jang és munkatársai izolálták az *Actinidia arguta* növényből 2009-ben [17].



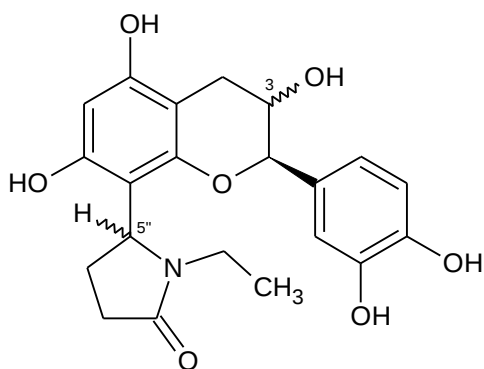
A kvercetin alapvázás **30**-at és az izoramnetinvázás **31**-t N. Li és munkatársai izolálták 2008-ban a *Senecio argunensis*-ből [18]. A **31** a **30** C-3' helyzetű fenolos hidroxilcsoportján metilezett származéka.



A katekinvázis kopszirakint (**32**) K. Homberger és M. Hesse izolálták a *Kopsia dasyrachis* leveleiből 1984-ben [19]. A vegyületben az A-gyűrű C-6-os és C-8-as helyzete egyaránt szubsztituált; a helyettesítő mindkét pozícióban ugyanaz a kétgyűrűs kondenzált nitrogéntartalmú heterociklus.



Az etilpirrolidonil-teaszinenszin A (**33**), melyet T. Tanaka és munkatársai izoláltak 2005-ben a fekete teából (*Camellia sinensis*), a növényből korábban izolált polifenolnak, a teaszinenszin A-nak (**34**) az *N*-etilpirrolidon-szubsztituált származéka [20].

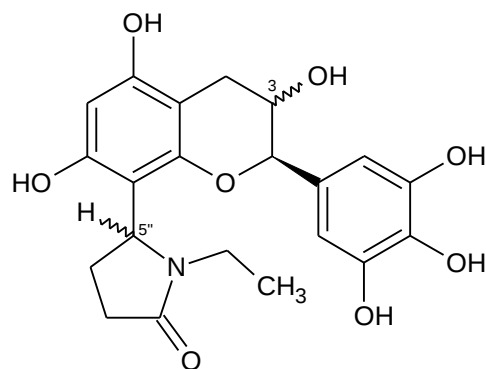


puerin I (**36**) 3*S* 5''*S*

puerin II (**37**) 3*R* 5''*S*

puerin III (**38**) 3*S* 5''*R*

puerin IV (**39**) 3*R* 5''*R*



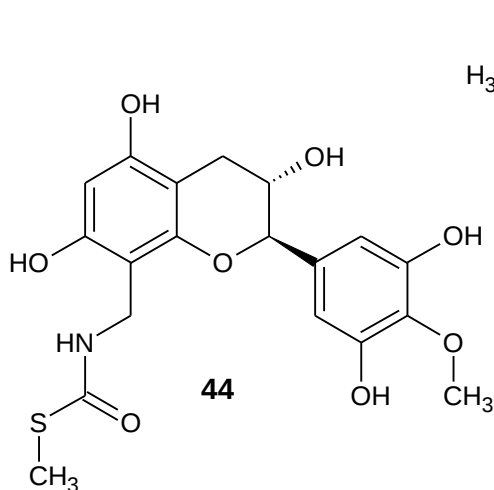
puerin V (**40**) 3*S* 5''*S*

puerin VI (**41**) 3*R* 5''*S*

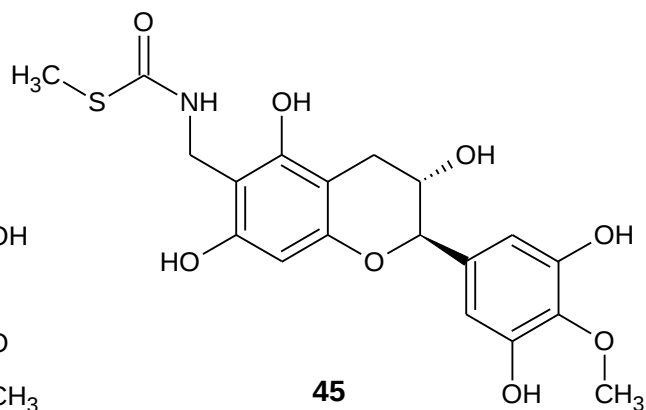
puerin VII (**42**) 3*S* 5''*R*

puerin VIII (**43**) 3*R* 5''*R*

A glimontanin A-t (**44**) és B-t (**45**) J. Wang és munkatársai izolálták a *Glycosmis montana* ágából és leveleiből 2005-ben [23]. Mindkét molekula 4'-*O*-metilgalloktekin vázas, és egy metilén-*S*-metil-tiokarbamát egységet tartalmaz, az A vegyület (**44**) a C-8-as míg a B vegyület (**45**) C-6 helyzetben.

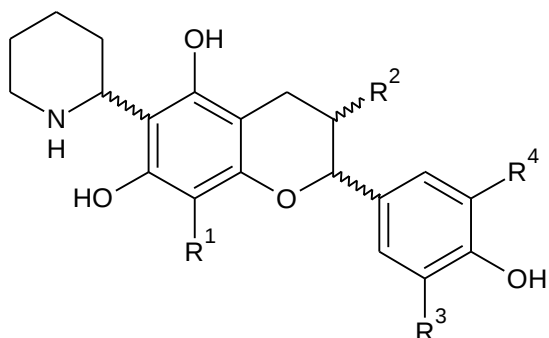


44



45

A kinkéloid A-D (**46-53**) flavonoid alkaloid vegyületek, melyeket diabétesz elleni szerként vizsgáltak [24]. A különböző flavon-vázakon C-6 és C-8-as helyzetben 2-piperidin csoport található. A sztereokémiára nem tér ki az irodalom.

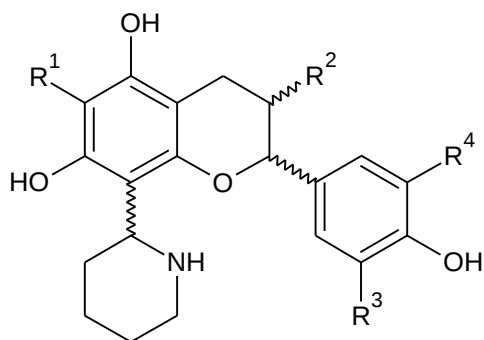


kinkéloid A₁ (**46**) R¹,R²,R³,R⁴ = H

kinkéloid B₁ (**47**) R¹,R²,R⁴ = H, R³ = OH

kinkéloid C₁ (**48**) R¹,R² = H, R³,R⁴ = OH

kinkéloid D₁ (**49**) R¹,R²,R³,R⁴ = OH



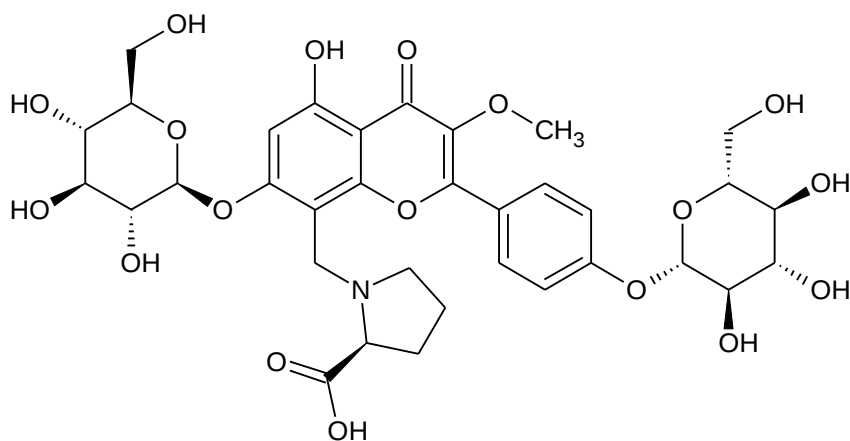
kinkéloid A₂ (**50**) R¹,R²,R³,R⁴ = H

kinkéloid B₂ (**51**) R¹,R²,R⁴ = H, R³ = OH

kinkéloid C₂ (**52**) R¹,R² = H, R³,R⁴ = OH

kinkéloid D₂ (**53**) R¹,R²,R³,R⁴ = OH

A kemferol-3-*O*-metil-7-*O*-β-D-glükopiranozil-8-(1-metilénprolin)-4'-*O*-β-D-glükopiranozidot (**54**) C. Luo és munkatársai izolálták a *Caragana leucophloea* növényből 2015-ben [25]. Az **54** egy prolin-egységet tartalmazó flavon-glikozid.

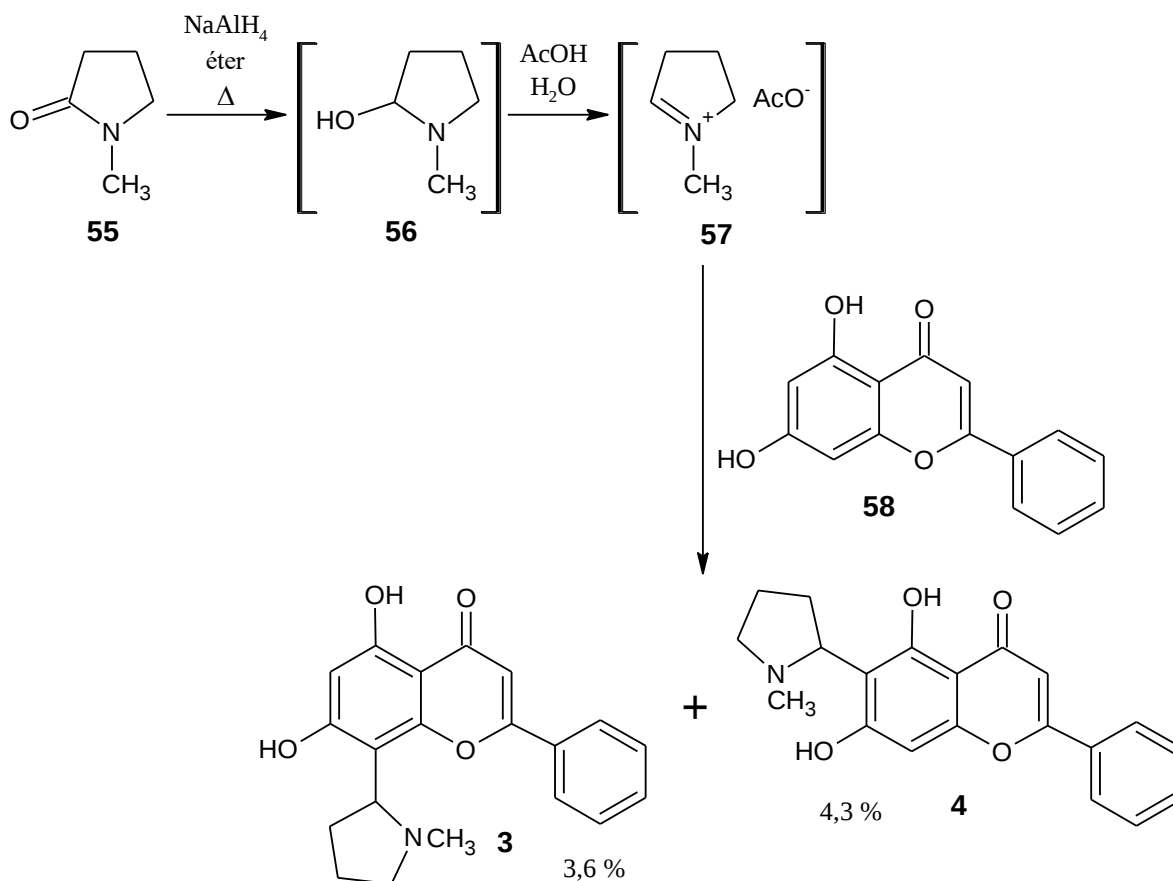


54

I.4 Irodalomban leírt flavonoid alkaloid szintézisek

A ficin (**3**), valamint az izoficin (**4**) szintézisét E. Leete egy lépésben valósította meg krizinnek (**58**) az **57** imínium-sóval történő reakciója során [26]. Az **57** előállításához *N*-metilpirrolidonból (**55**) indult ki, melyet nátrium-alumínium-hidriddel forró éterben redukált az **56** aminokarbinollá, melyből ecetsavval képezte a megfelelő imínium-sót (**57**). Az **57** *N*-

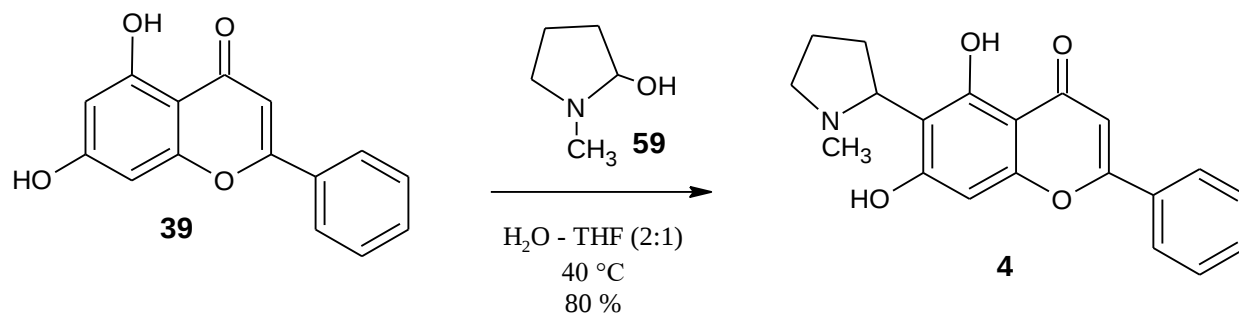
metilpirrolínium-acetát vizes-ecetsavas oldatához krizin (**58**) ecetsavas oldatát adta, és a szobahőmérsékleten lejátszódó reakció termékeként ficin (**3**) és izoficin (**4**) 9:11 arányú elegyét izolálta meglehetősen szerény termeléssel (3,6 % **3** és 4,3 % **4**).



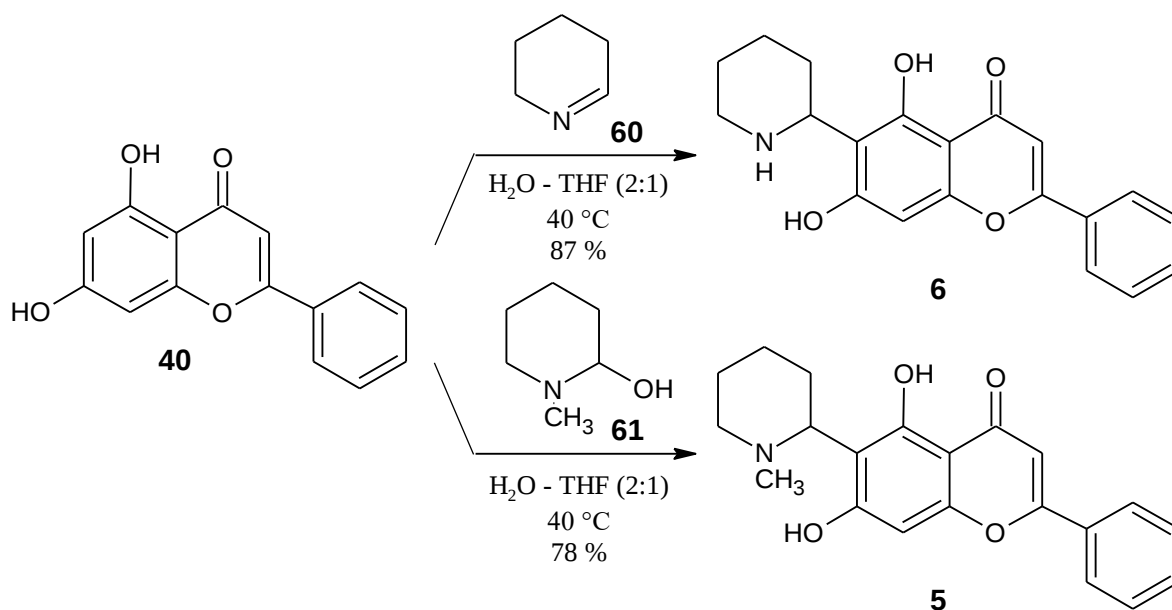
T. B. Nguyen, Q. Wang, és F. Guéritte 2011-es közleményükben behatóan foglalkoztak flavonoid alkaloidok és analogonjaik szintézisével [27]. Kutatásaik során krizint (**58**) reagáltattak különböző öt-, illetve hattagú gyűrűs iminekkel, illetve imíniumion-prekursorokkal, és kitűnő (80-90%-os) termeléssel izolálták a megfelelő, A-gyűrűn helyettesített termékeket. Sikerült továbbá oly módon optimalizálniuk a kapcsolási reakciók körülményeit, hogy az alkilezéseket adott módon elvégezve a magas hozamok mellett nagyfokú C-6-regioszelektivitást tapasztaltak, míg más módszert alkalmazva a C8-regioizomerek volt a reakciók főtermékei. Munkájuk során megvalósították többek között a kapitavin (**5**), az *N*-demetilkapitavin (**6**), és az izoficin (**4**) szintézisét, az előző cikk szerzőinél jelentősen nagyobb termeléssel.

A krizin (**58**) C6-helyettesített származékainak előállításához a körülmények optimális kombinációjának a víz-tetrahidrofurán (2:1) oldószerkeletben több napig tartó, 40 °C-on

történő kevertetés bizonyult. Az **59** aminokarbinollal megvalósított reakció termékeként 80 %-os termeléssel a **4** izoficint kapták [27].



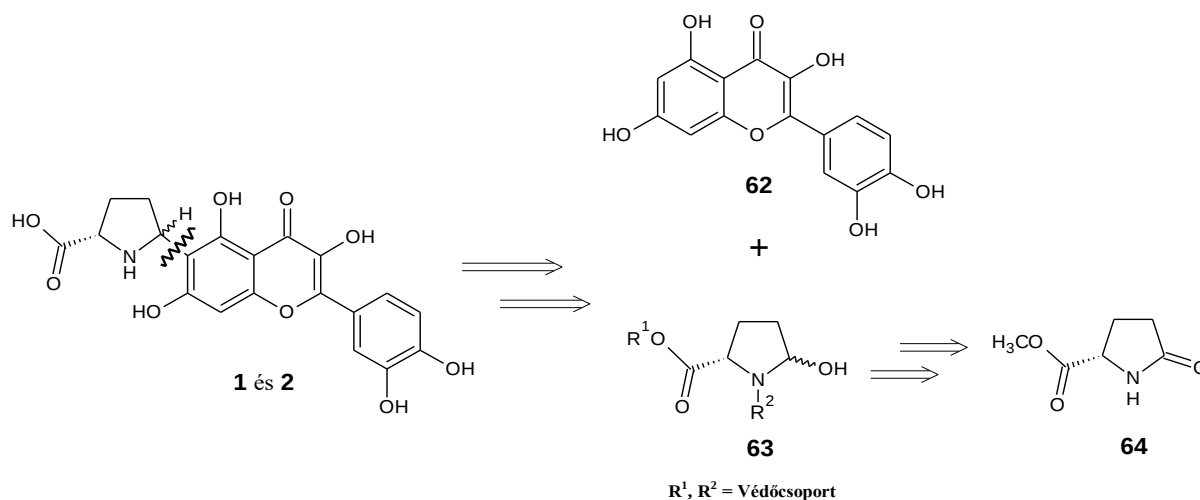
A krizin (**58**) reakciója a **60** hattagú gyűrűs iminnel 87 %-os termeléssel az *N*-demetilcapitavine-t (**6**), míg a **61** aminokarbinollal 78 %-os hozammal a kapitavint (**5**) szolgáltatta [27].



II. Elvi rész

II.1 Retroszintetikus analízis

A prolinalin A és B molekulákat retroszintetikus analízisük során több lépésben, az ábrán jelölt szén-szén kötés felhasításával visszavezethetjük a kvercetinre (**62**) és egy aminokarbinol-típusú vegyületre (**63**). A **63** szintén több lépésben L-piroglutaminsav-metilészterre (**64**) vezethető vissza.

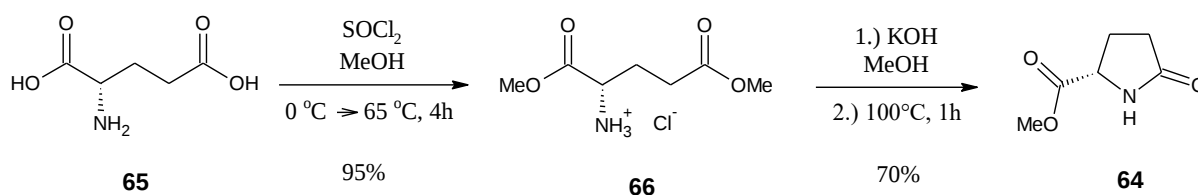


II.2 Az aminokarbinol reagens szintézise

A megfelelő védőcsoportokkal ellátott reagens (**63**) szintézise során az L-piroglutaminsav-metilészterhez (**64**) két különböző úton is eljuthatunk.

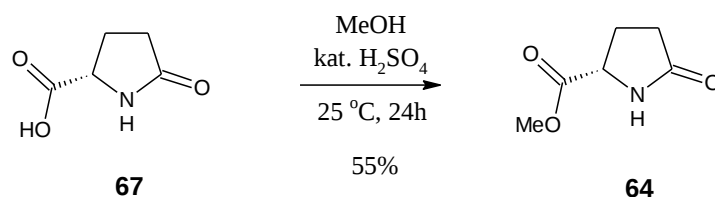
a) L-glutaminsavból kiindulva

Az L-piroglutaminsav-metilésztert (**64**) L-glutaminsavból (**65**) kiindulva két lépésben állítottam elő. Az L-glutaminsav (**65**) 0°C-os metanolos oldatához tionil-kloridot csepegtetve, majd az oldatot forralva L-glutaminsav-dimetilészter hidrokloridot (**66**) nyertem [28], amelyet bepárlás után sárgásbarna olajos folyadék formájában kaptam meg, amely további éteres mosás után hűtve kristályosodik. Az L-glutaminsav-dimetilésztert kálium-hidroxid metanolos oldatával szabadítottam fel a **66** sósavas sóból, majd a kapott észtert oldószer nélkül melegítve megkaptam az L-piroglutaminsav-metilésztert (**64**) [29].

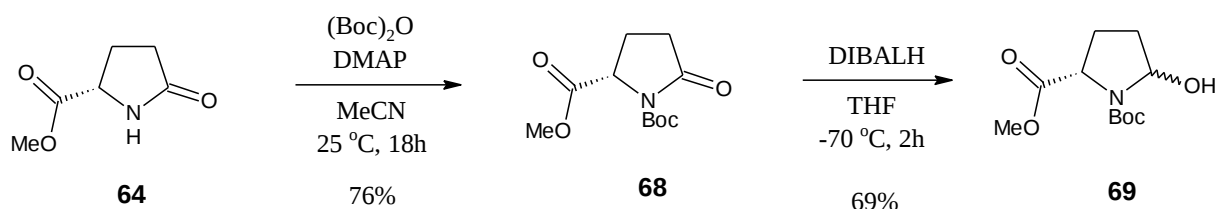


b) L-pirotglutaminsavból kiindulva

Az előbb bemutatott módszertől eltérő úton a **64**-et egy lépésben állítottam elő L-pirotglutaminsavból (**67**) kiindulva kénsav-katalizált direkt észteresítéssel.



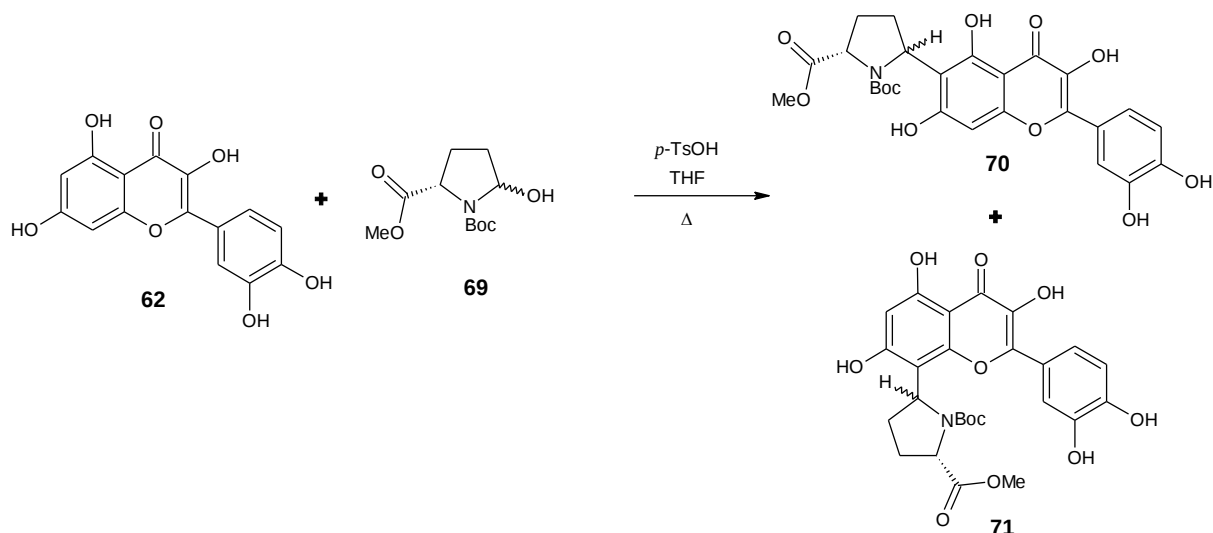
Az L-pirotglutaminsav-metilésztert (**64**) di-terc-butyl-dikarbonáttal ((Boc)₂O) reagáltattam acetonitrilben katalitikus mennyiségű dimetilaminopiridin (DMAP) jelenlétében, így a nitrogénatomon terc-butoxikarbonil védőcsoportot tartalmazó észtert (**68**) kaptam [30]. A **68**-at diizobutilaluminium-hidriddel redukáltam tetrahirdofuránban -70°C-on [31], így a **69** terc-butoxi-karbonil és metil-észter védőcsoportokkal ellátott aminokarbinol-típusú reagenshez jutottam el.



II.3 A kvercetin amidoalkilezése

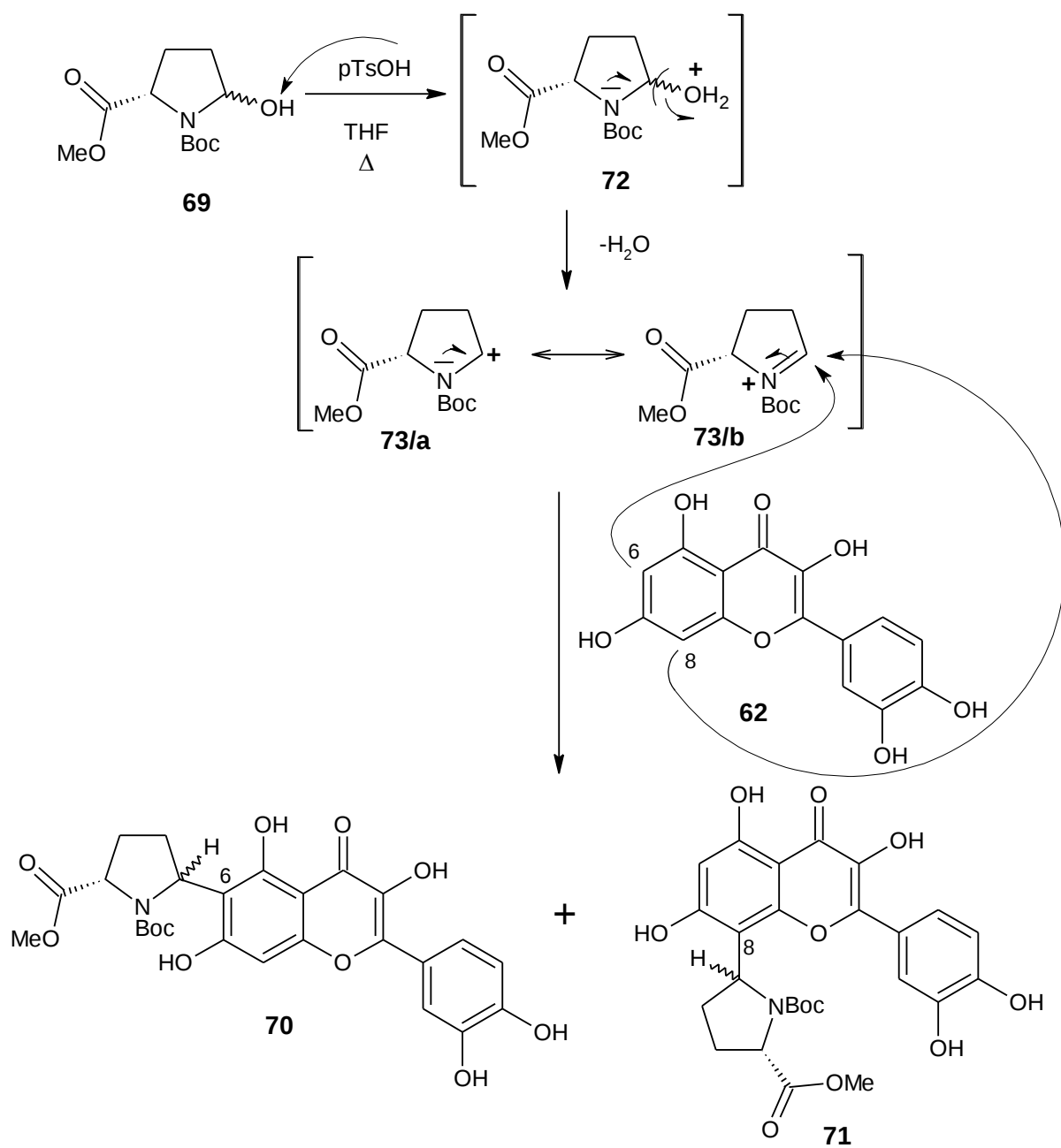
Az irodalomban több példát is találunk elektrofil szubsztitúcióra aktivált aromás vegyületek savkatalízissal megvalósított amidoalkilezésére [11, 26]. Az irodalmi példák alapján ezt a módszert választottuk a célvegyületünk előállítására.

A **69** aminokarbinol-típusú reagenst katalitikus mennyiségű *para*-toluolszulfonsav (*p*-TsOH) jelenlétében tetrahydroforánban forralva reagáltattam kvercetinrel (**62**).



A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtem. A kromatográfiás vizsgálat alapján a reakcióban három új anyag keletkezett, melyeket oszlopkromatográfiás módszerrel választottam el egymástól kloroform:metanol (7:1) összetételű eluenst használva. A reakció főterméke az NMR szerkezetvizsgálat eredményei alapján a C-8-szubsztituált izomer (71) epimer elegy. A többi termék szerkezetvizsgálata folyamatban van.

A reakció mechanizmusát az alábbiakban mutatom be. A reakció első lépésében az 69 aminokarbinol-reagens protonálódik a hidroxilcsoport oxigénatomján, majd a keletkező 72 kationból vízkilépés során *N*-acilimíniumion keletkezik, mely a 73/a, illetve 73/b mezomer határszerkezetekkel jellemezhető. Ezután a képződő *N*-acilimíniumion (73) elektrofil támadást indít a kvercetin (62) A-gyűrűjének C6-os vagy C8-as szénatomján, és a reakció az ismert aromás elektrofil szubsztitúciós mechanizmus szerint szolgáltatja a C6-os (70), illetve a C8-as (71) helyzetben amidoalkilezett konstitúciósizomer termékeket.



III. Kísérleti rész

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz alumínium hordozón lévő Merck gyártmányú Kieselgel 60 F₂₅₄ réteglapot használtam, a kifejlesztett kromatogramok feltjait UV-lámpa ($\lambda = 254 \text{ nm}$) alatt, illetve foszformolibdénsavas előhívóval detektáltam.

Az oszlopkromatográfiás elválasztásokat Merck Geduran Si 60 adszorbenssel végeztem.

Az előállított vegyületek olvadáspontjait VEB Analytik Dresden gyártmányú, PHMK típusú olvadáspontmérő készülékkel üveglapok közé helyezett mintákkal határoztam meg. Az olvadáspontok nem korrigáltak.

Az infravörös színeképek Bruker FT-IR berendezésen készültek. A minták kálium-bromid pasztillában vagy film formájában kerültek mérésre.

Az ^1H -NMR és a ^{13}C -NMR spektrumok a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Laboratóriumában kerültek felvételre Varian INOVA 300, Varian INOVA 400, Varian INOVA 500 és Varian VNMRS-500 spektrométereken. Az előállított vegyületekről készült NMR-színeképekre azok gyári száma alapján hivatkozom.

A tömegspektrumok szintén a Richter Gedeon Nyrt. Szerkezetkutató Laboratóriumában készültek VG-Trio-2 és Finnigan MAT 95SQ típusú készüléken EI (electron impact), illetve FIB (focused ion beam) ionizációs módszerekkel. Az előállított vegyületekről készült tömegspektrumokra azok gyári száma alapján hivatkozom.

L-glutaminsav-dimetilészter hidroklorid (66)

50,0 g (0,34 mol) L-glutaminsavat bemérünk egy 1000 ml-es háromnyakú gömblombikba, majd 500 ml vízmentes metanolt adunk hozzá. Az elegyet jeges vízfürdővel 0°C-ra hűtjük. Bemérünk 25 ml (0,34 mol) tionil-kloridot egy csepegtetőtölcsérbe, majd a 0°C-ot tartva cseppenként beadagoljuk. A beadagolást követően a reakcióelegyet 4 órán keresztül forraljuk. Az elegyet vízsugárvákuumban bepároljuk, majd éterrel sósav-, és kén-dioxid-mentesre mossuk.

Nyerhető: 68,3 g (95%) sárgásbarna kristályos anyag

Op.: az anyag rendkívül higroszkópos, az olvadáspont nem meghatározható (ir.op.:91°C [28])

L-pirolglutaminsav-metilészter (64)

a) módszer

68,3 g (0,32 mol) L-glutaminsav-dimetilészter hidrokloridot (**66**) 50 ml metanolban oldunk, majd az oldathoz 50 ml metanolban oldott 18 g (0,32 mol) kálium-hidroxidot adunk. A keletkezett kálium-kloridot Celite®-en szűrjük, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott L-glutaminsav-dimetilésztert ($R_f = 0,88$; aceton) 100°C-on oldószer nélkül melegítjük. A nyerterméket oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk.

Nyerhető: 32,3 g (70%) sárgás olajos folyadék

$R_f = 0,59$ (aceton)

$[\alpha]_D^{25} = -6,1$ ($c = 1,07$, CH_2Cl_2) (irodalmi [32]: $[\alpha]_D^{25} = -6,3$ ($c = 2,14$, CH_2Cl_2))

A termék spektrális tulajdonságai megegyeznek az irodalomban leírtakkal.

b) módszer

2 g (15,5 mmol) L-pirolglutaminsavat (**67**) bemérünk egy 50 ml-es gömlombikba, majd feloldjuk 10 ml metanolban. Hozzáadunk 3-4 csepp 98%-os kénsavat, majd szobahőmérsékleten 24 órát kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd 20 ml diklórmétánban oldjuk. Az oldatot 10 ml 5%-os nátrium-hidrogénkarbonáttal mossuk, majd a vizes fázist 3×5ml diklórmétánnal mossuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk.

Nyerhető: 1,18 g (55%) sárgás olajos folyadék

A fajlagos forgatóképesség megegyezik az *a) módszer*nél leírtakkal.

N-terc-butoxikarbonil-L-pirolglutaminsav-metilészter (68)

1,08 g (7,55 mmol) L-pirolglutaminsav-metilésztert (**64**) bemérünk egy 25 ml-es gömlombikbam feloldjuk 5ml acetonnitrilben, majd hozzáadunk 1,67 g (7,65 mmol) di-terc-butyl-dikarbonátot. A reakcióelegyhez hozzáadunk katalitikus mennyiségű (91 mg, 0,75 mmol, 10 mol %) dimetilaminopiridint, és 18 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot vákuumban szárazra pároljuk, majd feloldjuk 7 ml etil-acetátban, és 2,5 ml 1M-os NaHSO_4 oldattal mossuk. A vizes fázist 3×8 ml etil-acetáttal mossuk, majd az egyesített szerves fázist 10 ml telített NaCl oldattal mossuk. Az elegyet magnézium-szulfáton szárítjuk,

majd vákuumban szárazra pároljuk. Barnás szilárd anyagot kapunk, melyet etil-acetát:hexán (1:9) oldószerkelegyből átkristályosítunk.

Nyerhető: 1,48 g (76%) fehér kristályos anyag

Op.: 68-70°C (ir.op.: 69°C [33])

R_f = 0,92 (diklórmétán:metanol=20:1)

$[\alpha]_D^{25} = -32,0$ (c = 1,04, CHCl₃) (irodalmi [33]: $[\alpha]_D^{22} = -30,0$ (c = 0,36, CHCl₃))

IR (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3494, 3462, 3393, 2996, 2981, 2962, 2928, 1759, 1741, 1705

NMR (¹H, ¹³C):

δ_H (DMSO-*d*₆, 499,9 MHz) 4,61 (1 H, dd, *J* 9,4; 3,6 Hz, N-CH); 3,71 (3 H, s, COOMe); 2,48–2,41 (2 H, m, C(O)-CH₂); 2,34–2,26 (1 H, m, N-CH-CH₂); 1,93–1,86 (1 H, m, N-CH-CH₂); 1,40 (9 H, s, O-C-(CH₃)₃). δ_C (DMSO-*d*₆, 125,7 MHz) 173,0 (N-C(O)); 172,0 (COOMe); 148,8 (N-C(O)-O); 82,3 (O-C-(CH₃)₃); 58,4 (N-CH); 52,3 (COOMe); 30,8 (C(O)-CH₂); 27,5 (O-C-(CH₃)₃); 20,6 (N-CH-CH₂).

MS:

HRMS: 2M+Na=509.20951 (C₂₂H₃₄O₁₀N₂Na; delta=-2.1 ppm). ESI-MS-MS (CID=40 %) (rel. int. %): 409(6); 266(100); 166(8).

5-Hidroxi-N-terc-butoxikarbonil-L-prolin-metilészter (69)

Egy 100 ml-es három nyakú lombikot kilángolunk, majd nitrogén áram alatt lehűtünk. Kimérünk 1,0 g (4,11 mmol) *N*-terc-butoxikarbonil-L-pirolglutaminsav-metilésztert (**68**) és feloldjuk 30 ml vízmentes tetrahidrofuránban. Az oldatot szárazjeges acetonnal -70°C-ra hűtjük, majd cseppenként ~5 perc alatt hozzáadunk 5 ml 1,5 M-os toluolos DIBALH oldatot (1,5 ekv.). A beadagolást követően 2 órát -70°C-on kevertetjük a reakcióelegyet. A reakcióidő leteltével, -70°C-on 12 ml telített kálium-acetát oldatot adunk a reakcióelegyhez, majd átöntjük egy 500 ml-el lombikba, amely 90 ml éter:telített ammónium-acetát oldat 3:1 arányú keverékét tartalmazza. Kevertetés közben hagyjuk az elegyet szobahőmérsékletre melegedni, majd a kevertetést addig folytatjuk, amíg a lombik alján sűrű fehér gél képződik. Az elegyet Celite®-en szűrjük, a szűrőn maradó gél 2×10 ml éterrel mossuk. A vizes fázist 3×12 ml éterrel mossuk, majd az egyesített szerves fázist 2×12 ml telített ammónium-klorid oldattal

mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (eluens: diklórmétán:metanol = 20:1).

Nyerhető: 0,69 g (69%) halványsárga olajos anyag

$R_f = 0,54$ (diklórmétán:metanol = 20:1)

$[\alpha]_D^{25} = -44,8$ ($c = 1,46$, CHCl_3) (irodalmi [34]: $[\alpha]_D^{25} = -205,3$ ($c = 1,5$, CHCl_3))

IR (film) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 3456, 2977, 2954, 1741, 1691, 1365, 1195, 1158, 1120

NMR (^1H , ^{13}C):

A két diaszteromer kémiai cserefolyamat miatt két-két jelsorozatot ad, arányuk kb. 2:1, pontos megállapításához a minta további tisztítására van szükség.

Egyik diasztereomer:

δ_{H} (CDCl_3 , 799,7 MHz) 5,67 (1 H, d, J 5,9 Hz, HO-CH); 4,36 (1 H, átfedő m, N-CH-COOMe); 3,73 (3 H, s, COOMe); 2,49 (1 H, ddd, J 13,1; 9,3; 7,6 Hz, MeOOC-CH-CH₂); 2,09 (1 H, átfedő m, HO-CH-CH₂); 1,94 (1 H, átfedő m, MeOOC-CH-CH₂); 1,89 (1 H, m, HO-CH-CH₂); 1,43 (9 H, s, O-C-(CH₃)₃) és 5,56 (1 H, d, J 5,6 Hz, HO-CH); 4,44 (1 H, d J 9,3 Hz, N-CH-COOMe); 3,71 (3 H, s, COOMe); 2,45 (1 H, átfedő m, MeOOC-CH-CH₂); 2,11 (1 H, átfedő m, HO-CH-CH₂); 1,93 (1 H, átfedő m, MeOOC-CH-CH₂); 1,82 (1 H, átfedő m, HO-CH-CH₂); 1,51 (9 H, s, O-C-(CH₃)₃). δ_{C} (CDCl_3 , 201,1 MHz) 173,1 (COOMe); 154,1 (N-C(O)-O); 82,2 (HO-CH); 81,0 (O-C-(CH₃)₃); 59,1 (N-CH-COOMe); 52,1 (COOMe); 31,0 (HO-CH-CH₂); 28,3 (O-C-(CH₃)₃); 27,9 (MeOOC-CH-CH₂) és 173,1 (COOMe); 154,1 (N-C(O)-O); 81,9 (HO-CH); 81,0 (O-C-(CH₃)₃); 59,0 (N-CH-COOMe); 52,1 (COOMe); 31,8 (HO-CH-CH₂); 28,4 (O-C-(CH₃)₃); 26,9 (MeOOC-CH-CH₂).

Másik diasztereomer:

δ_{H} (CDCl_3 , 799,7 MHz) 5,50 (1 H, széles d, J 5,1 Hz, HO-CH); 4,24 (1 H, ~t, J 7,9 Hz, N-CH-COOMe); 3,77 (3 H, s, COOMe); 2,26 (1 H, átfedő m, MeOOC-CH-CH₂); 2,19 (1 H, átfedő m, MeOOC-CH-CH₂); 2,13 (1 H, átfedő m, HO-CH-CH₂); 1,99 (1 H, átfedő m, HO-CH-CH₂); 1,44 (9 H, s, O-C-(CH₃)₃) és 5,59 (1 H, d, J 5,1 Hz, HO-CH); 4,36 (1 H, átfedő m, N-CH-COOMe); 3,74 (3 H, s, COOMe); 2,27 (1 H, átfedő m, HO-CH-CH₂); 2,19 (1 H, átfedő m, MeOOC-CH-CH₂); 2,12 (1 H, átfedő m, HO-CH-CH₂); 1,94 (1 H, átfedő m, MeOOC-CH-CH₂); 1,50 (9 H, s, O-C-(CH₃)₃). δ_{C} (CDCl_3 , 201,1 MHz) 173,5 (COOMe); 154,1 (N-C(O)-O); 82,3 (HO-CH); 81,0 (O-C-(CH₃)₃); 59,5 (N-CH-COOMe); 52,3

(COOMe); 32,3 (HO-CH-CH₂); 28,2 (MeOOC-CH-CH₂); 28,0 (O-C-(CH₃)₃); és 173,1 (COOMe); 154,1 (N-C(O)-O); 82,3 (HO-CH); 80,8 (O-C-(CH₃)₃); 58,9 (N-CH-COOMe); 52,1 (COOMe); 32,2 (HO-CH-CH₂); 28,4 (O-C-(CH₃)₃); 28,0 (MeOOC-CH-CH₂).

MS:

HR-ESI-MS: M+H=268.11576 (C₁₁H₁₉O₅NNa; delta=0.81 ppm). ESI-MS-MS (CID=45 %) (rel. int. %): 212(12); 150(100).

Kvercetin (62) reakciója 5-hidroxi-N-terc-butoxikarbonil-L-prolin-metilészterrel (69)

396 mg (1,31 mmol) kvercetint (62) bemérünk egy 50 ml-es lombikba, feloldjuk 10 ml vízmentes tetrahydrofuranban, majd hozzáadunk 480 mg (1,95 mmol) 69-et. Az elegyhez katalitikus mennyiségű *para*-toluolszulfonsavat adunk, majd 4 órán keresztül forraljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, majd a keletkező termékeket oszlop-kromatográfiásan választjuk el (eluens: kloroform:metanol=7:1).

Nyerhető:

„felső folt”:

38,0 mg (5%) sárga kristályos anyag

R_f = 0,68 (kloroform:metanol = 7:1)

Op.: 138-144°C

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) = 3401, 2976, 1746, 1652, 1632, 1603, 1395, 1201, 1173

71:

61,8 mg (9%) sárga kristályos anyag

R_f = 0,57

Op.: 202-208°C

[α]_D²⁵ = +56,9 (c = 1,02, MeOH)

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) = 3406, 2982, 2957, 2932, 1713, 1655, 1635, 1603, 1426, 1372, 1279, 1195, 1167, 1131

NMR (^1H , ^{13}C):

Kémiai cserefolyamat miatt a két diasztereomer több jelsorozatot ad.

δ_{H} (DMSO- d_6 , 799,7 MHz) 12,8–12,4 (1 H, széles, Ar-OH); 10,9–10,7 (1 H, széles Ar-OH); 9,7–9,2 (3 H, széles, Ar-OH); 7,66 (1 H, széles, H-5'); 7,53 (1 H, széles d, J 7,3 Hz, H-6'); 6,96–6,87 (1 H, széles, H-2'); 6,28–6,19 (1 H, széles, H-6); 5,53–5,33 (1 H, széles, N-CH-CH₂); 4,57–4,33 (1 H, széles, N-CH-COOMe); 3,75–3,62 (3 H, s, COOMe); 2,51–1,86 (4 H, CH₂); 1,30–0,90 (9 H, (O-C-(CH₃)₃)). δ_{C} (DMSO- d_6 , 201,1 MHz) 175,9–172,9 (COOMe); 161,0 és 158,8 (C-5 és C-7); 153,1–152,0 (C-8a és N-C(O)-O); 147,7, 146,8 és 145,0 (C-2, C-3' és C-4'); 135,4 (C-3); 122,0 (C-1'); 119,7 (C-6'); 116,2–115,2 (C-2'); 114,8 (C-5'); 107,5–106,0 (C-7); 103,5–102,4 (C-4a); 98,8–97,8 (C-6); 78,6–78,1 (O-C-(CH₃)₃); 60,2–59,9 (N-CH-COOMe); 53,0–52,0 (N-CH-CH₂); 52,4–51,3 (COOMe); 31,0–30,7 és 29,0 (CH₂); 27,7–27,3 (O-C-(CH₃)₃).

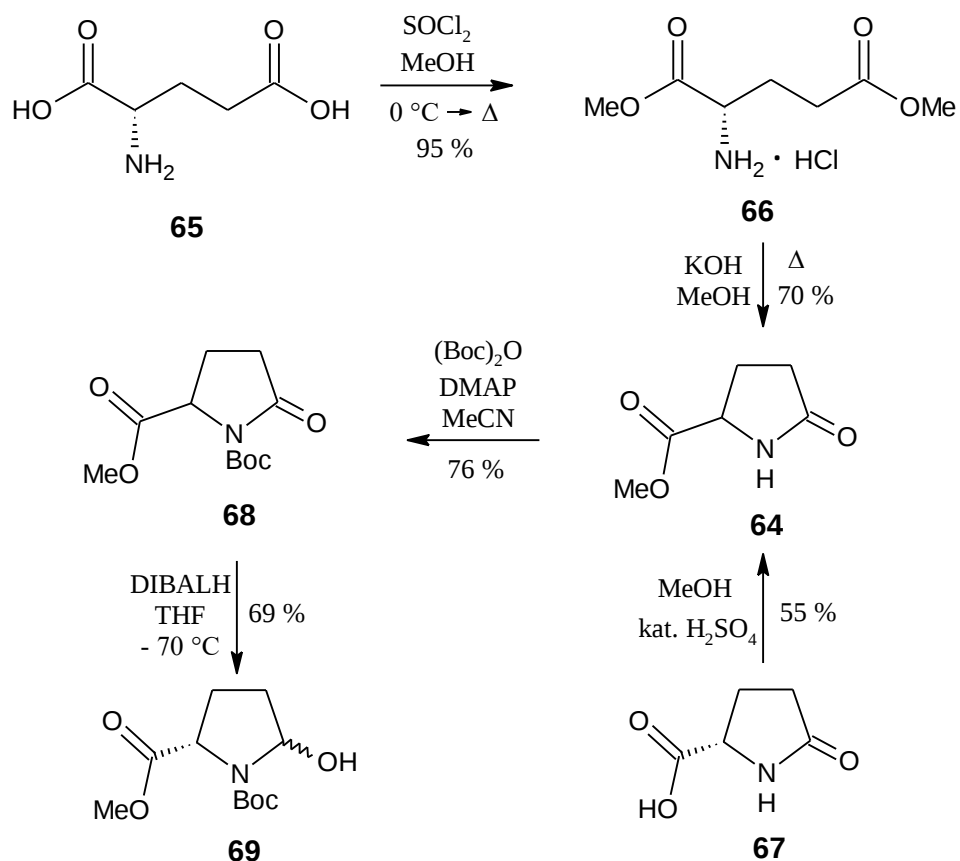
MS:

HR-ESI-MS: $M+H=530.16558$ (C₂₆H₂₈O₁₁N; $\delta=-0.2$ ppm). MS-MS (530@cid35): 430(100), 303(30).

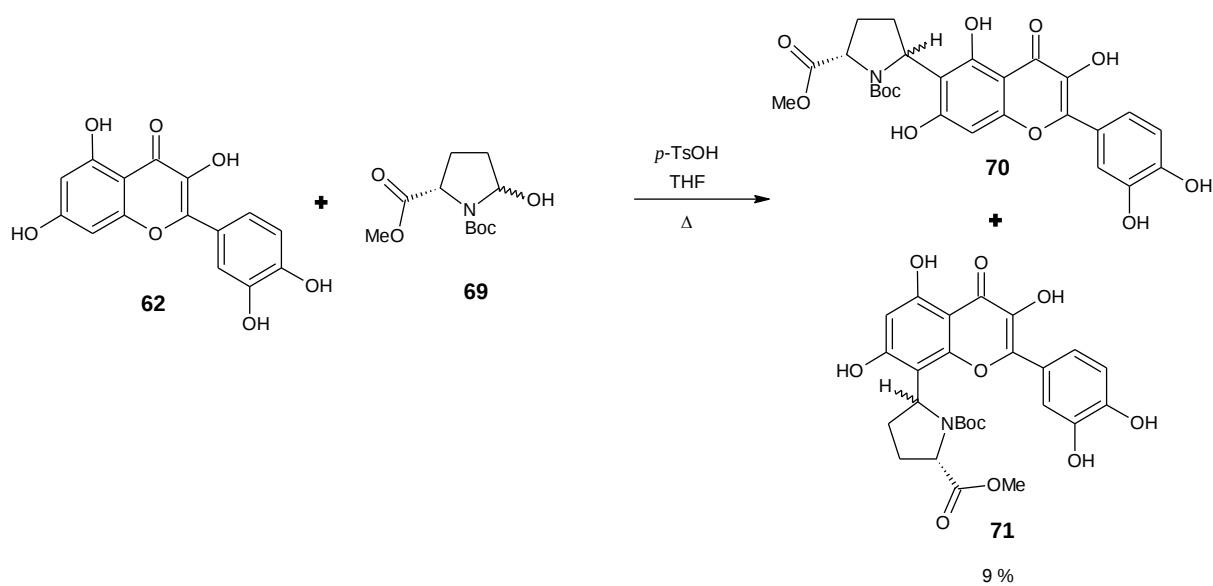
Összefoglalás

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő alkaloidkémiai kutatócsoportban a legújabb kutatások során olyan *N*-acilimíniumionokon keresztül megvalósítható reakciókkal foglalkoznak, melyek célja a természetben is megtalálható *N*-heterociklusos egységet tartalmazó alkaloidok előállítása. Ilyen típusú vegyületeket ölel fel a flavonoid alkaloidok családja, melyek közül számos képviselő szintézise még nem megoldott. Munkám céljával a prolinalin A és B nevű flavonoid alkaloidok előállítását tűztük ki a kutatócsoportban korábban kidolgozott eljárással, melynek során a megfelelő gyűrűs amid részleges redukciójával nyerhető aminokarbinol és a megfelelő flavonvázis vegyület reakciójában feltehetően az A-gyűrűben szubsztituált C-6- és C-8-izomer termékek elegye keletkezik.

A célvegyületeink (**1** és **2**) szintéziséhez szükséges aminokarbinol-reagenst (**69**) L-glutaminsavból kiindulva négy lépésben állítottam elő. Az L-glutaminsav (**65**) 0°C-os metanolos oldatához tionil-kloridot csepegtetve, majd az oldatot forralva L-glutaminsav-dimetilészter hidrokloridot nyertem (**66**). Az L-glutaminsav-dimetilésztert kálium-hidroxid metanolos oldatával szabadítottam fel a **66** sósavas sóból, majd oldószer nélkül melegítve megkaptam az L-piroglutaminsav-metilésztert (**64**), melyet L-piroglutaminsavból (**67**) kiindulva kénsav katalizált direkt észterezéssel is előállítottam. A **64**-et di-*tert*-butil-dikarbonáttal katalitikus mennyiségű dimetilaminopiridin jelenlétében acetonitrilben reagáltatva *N*-*tert*-butoxikarbonil-L-piroglutaminsav-metilésztert (**68**) nyertem, melynek diizobutilalumínium-hidriddel megvalósított kemoselektív redukciójával 5-hidroxi-*N*-*tert*-butoxikarbonil-L-prolin-metilésztert (**69**) állítottam elő.



Az így előállított aminokarbinol-típusú reagenst (**69**) kvercetinnel (**62**) *p*-toluolszulfonsav jelenlétében tetrahidrofuránban forraltam és csekély termeléssel nyertem a **71**-et, valamint a reakció két további termékét, melyek szerkezetvizsgálata folyamatban van.



Irodalomjegyzék

- [1] C. Hirayama, H. Ono, Y. Tamura, M. Nakamura; *Phytochemistry* **67**, 579-583 (2006)
- [2] Wildlife Fact-File Budapest: Mester kiadó (2000). ISBN 963-86092-0-6
- [3] M. M. Ali, S. B. A. Arumugam; *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* **2** (2), 72-78 (2011)
- [4] K. P. Singh, R. S. Jayasomu; *Pharmaceutical Biology* **40** (1), 28-32 (2002)
- [5] S. Khadem, R. J. Marles; *Molecules* **17**, 191-206 (2012)
- [6] S. R. Johns, J. H. Russel, M. L. Heffernan; *Tetrahedron Letters* **6** (24), 1987-1991 (1965)
- [7] A. Ahond, A. Fournet, C. Moretti, E. Philogene, C. Poupat, O. Thoison, P. Potier; *Bulletin de la Société Chimique de France Partie I* **1-2**, 41-45 (1984)
- [8] S. B. Chen, G. Y. Gao, H. W. Leung, H. W. Yeung, J. S. Yang, P.G. Xiao; *Journal of Natural Products* **64**, 85-87 (2001)
- [9] Z. Gu, H. Liang, H. Chen, Y. Xu, G. Yang, W. Zhang; *Acta Botanica Yunnanica* **22**, 499-502 (2000)
- [10] I. Mašterová, D. Uhrin, J. Tomko; *Phytochemistry* **26**, 1844-1845 (1987)
- [11] G. Baudouin, F. Tillequin, M. Koch, M. Vuilhorgne, J. Y. Lallemant, H. Jacquemin; *Journal of Natural Products* **46**, 681-687 (1983)
- [12] M. Takagi, S. Funahashi, K. Ohta, T. Nakabayashi; *Agriculture and Biological Chemistry* **44**, 3019-3020 (1980)
- [13] T. Kanchanapoom, R. Kasai, P. Chumsri, K. Kraisintu, K. Yamasaki; *Tetrahedron Letters* **43**, 2941-2943 (2002)
- [14] D. M. Ren, H. F. Guo, W. T. Yu, S. Q. Wang, M. Ji, H. X. Lou; *Phytochemistry* **69**, 1425-1433 (2008)
- [15] L. Wang, S. Wang, S. Yang, X. Guo, H. Lou, D. Ren; *Phytochemistry* **82**, 166-171 (2012)
- [16] C. Cui, Y. Tezuka, T. Kikuchi, H. Nakano, T. Tamaoki, J. Park; *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **38**, 3218-3225 (1990)
- [17] D. S. Jang, G. Y. Lee, Y. M. Lee, Y. S. Kim, H. Sun, D. Kim, J. S. Kim; *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **57** (4), 397-400 (2009)
- [18] N. Li, L. Shao, C. Zhang, M. Zhang; *Journal of Asian Natural Products Research* **10**, 1143-1146 (2008)
- [19] K. Homberger, M. Hesse; *Helvetica Chimica Acta* **67**, 237-248 (1984)

- [20] T. Tanaka, S. Watarumi, M. Fujieda, I. Kouno; *Food Chemistry* **93**, 81-87 (2005)
- [21] N. Yoshikado, S. Taniguchi, N. Kasajima, F. Ohashi, K. Doi, T. Shibata, T. Yoshida, T. Hatano; *Heterocycles* **77**, 793-800 (2009)
- [22] W. Wang, L. Zhang, S. Wang, S. Shi, Y. Jiang, N. Li, P. Tu; *Food Chemistry* **152**, 539-545 (2014)
- [23] J. Wang, H. He, Y. Shen, X. Hao; *Tetrahedron Letters* **46**, 169-172 (2005)
- [24] J. E. Simon, Q. Wu, C. Welch, WO 2011/140066 A1, (2010)
- [25] C. Luo, A. Wang, X. Wang, J. Li, H. Liu, M. Wang, L. Wang, D. Lai, L. Zhou; *Natural Product Research* **29** (19), 1811-1819 (2015)
- [26] E. Leete; *Journal of Natural Products* **45** (5), 605-607 (1982)
- [27] T. B. Nguyen, Q. Wang, F. Guéritte; *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 7076-7079
- [28] W. Wu, Z. Li, G. Zhou, S. Jiang; *Tetrahedron Letters* **52**, 2488-2491 (2011)
- [29] P. L. Anelli, M. B., L. Lattuada, G. Manfredi, P. Morosini, M. Murru, D. Palano, M. Sipioni, M. Visigalli; *Organic Process Research & Development* **13**, 739-746 (2009)
- [30] R. G. Vaswani, A. R. Chamberlin; *Journal of Organic Chemistry* **73**, 1661-1681 (2008)
- [31] R. K. Dieter, R. R. Sharma; *Journal of Organic Chemistry* **61**, 4180-4184 (1996)
- [32] N. E. Wurz, C. G. Daniliuc, F. Glorius; *Chemistry European Journal* **18**, 16297-16301 (2012)
- [33] P. Barraclough, P. Dieterich, C. A. Spray, D. W. Young; *Organic & Biomolecular Chemistry* **4**, 1483-1491(2006)
- [34] R. Saladino, M. Mezzetti, E. Mincione, I. Torrini, M. P. Paradisi, G. Mastropietro; *Journal of Organic Chemistry* **64**, 8468-8474 (1999)