

Kutatások az MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoportban

NOVÁK Lajos,* TÓTH Flórián és KALÁUS György*

BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoport

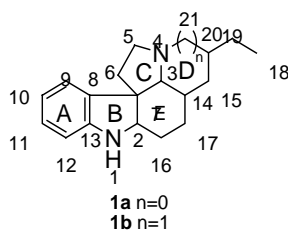
1111 Budapest, Szent Gellért tér 4.

1. Bevezetés

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő MTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoportban az alkaloidkémiai, gyógyszerkémiai és szintetikus szerves kémiai kutatások (eburnán-, aszpidoszpermán- és pszeudoaszpidoszpermán-vázás alkaloidok és rokonvegyületeik előállítása, a galantamin új, racionális szintézise, valamint a várhatóan biológiailag aktív vindolin származékok kiépítése, új a szerotonin rendszert kedvezően befolyásoló indol-, izokinolin- és kinolin-vázás vegyületek előállítása), természetes anyagok, vagy azok analogonjainak (juvenil hormonok, feromonok, lipoxigenáz enzimgátlók) szintézise, ill. a modern kémiai módszerek, enzimkatalizált reakciók, szigmatróp átrendeződések tanulmányozása, nitrogéntartalmú királis makrociklusok felépítése és hasznosítása képezik a kutatások fő irányait. Közleményünkben a felsorolt kutatási területekből háromban elért újabb eredményekről számolunk be.

2. Az ibofillidin alkaloidok szintézise

Az indolalkaloidok vázát a nagyfokú változatosság jellemzi. Az 1980-as évek elején a *Tabernaemontana* fajokból hat új pentaciklusos ibofillidin-vázás (**1a**) alkaloidot izoláltak. Ezen alkaloidok biogenetikailag a pszeudo (Ψ)-aszpidoszpermán-vázás (**1b**) alkaloidok csoportjába sorolhatók, de a pentaciklusos vázból hiányzik a C-21-es szénatom, mely öttagú D-gyűrű kialakulásához vezet, szemben a Ψ -aszpidoszperma alkaloidokban



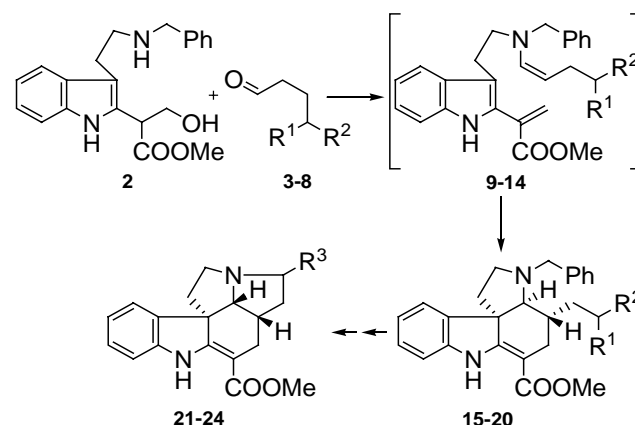
1. Ábra.

található hattagú D gyűrűvel (1. Ábra).¹ Az aszpidoszperma- és a Ψ -aszpidoszperma alkaloidok kutatása mellett kisebb figyelem irányul az ibofillidin alkaloidok felépítésére, ezért munkánk során célul tűztük ki ezen családba tartozó alkaloidok előállítását.

2.1. Célkitűzéseink

A korábbiakban szerzett tapasztalataink reális esélyt adtak céljaink megvalósításához. A konvergens szintéziseink

kulcsintermedierjével a maskírozott akrilészter funkciót tartalmazó triptamin származékot (**2**)² választottuk, melyet a kutatócsoportunkban korábban már sikeresen alkalmaztunk számos alkaloid, vagy alkaloidszerű molekula előállításánál.²⁻¹⁰



2. Ábra.

Az indolvázás szubsztrát reakciópartnerével olyan aldehideket (**3** $R^1=OTBDMS$, $R^2=H$, **4** $R^1+R^2=COOEt$, **5** $R^1=OTBDMS$, $R^2=Et$, **6** $R^1=O$, $R^2=Et$, **7** $R^1=Br$, $R^2=CH(OTBDMS)Me$, **8** $R^1=OAc$, $R^2=CH_2COOMe$) kívántunk alkalmazni, melyek felhasználásával a biomimetikus utat követve, szekodin-típusú intermediereken (**9-14**) keresztül, intramolekuláris [4+2] cikloaddíciós reakciókban tetraciklusos vegyületeket (**15-20**) szolgáltatnak.¹¹ A katalitikus debenzilezést követően a D-szeko-intermedierek elképzeléseink szerint, néhány lépésben a várt pentaciklusos alkaloidokká alakíthatók ($R^3=H$, dezetilibofillidin (**21**),¹² $R^3=\alpha-Et$, ibofillidin (**22a**),^{12,13} $R^3=\beta-Et$, 20-epiibofillidin (**22b**),¹² $R^3=\alpha-CH(OH)Me$, 19-hidroxiibofillidin (**23a**),¹⁴ $R^3=\beta-CH(OH)Me$, 19-hidroxi-20-epiibofillidin (**23b**),¹⁴ $R^3=\beta-CH_2CH_2OH$, 18-hidroxi-20-epiibofillidin (**24**)¹⁴ (2. Ábra).

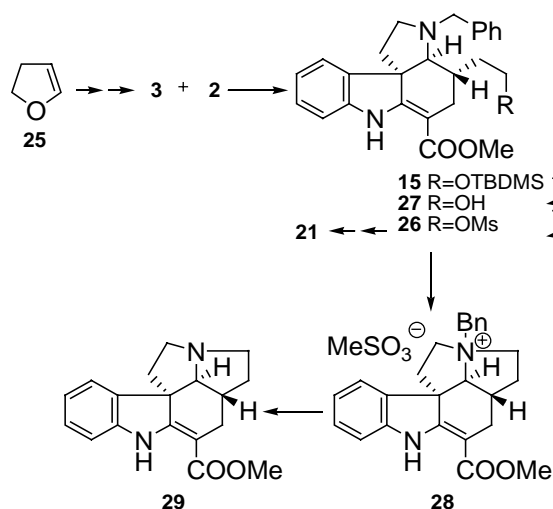
2.2. A dezetilibofillidin (**21**) új szintézisei

Munkánk során elsőként a dezetilibofillidin (**21**) szintézisét valósítottuk meg.^{15,16} Az indolvázás kulcsmolekula (**2**) reakciópartnerével a 4-(*tert*-butil-dimethylszilanol)-butiraldehidet (**3**) választottuk. A reakciópartner a 2,3-dihydrofuránból (**25**), mint potenciális aldehidből építettük ki. Miután kezünkben volt a **2** és a **3** aldehid, adottak voltak a feltételek a tervezett szintézis megvalósításához. Elképzelésünk szerint az alkalmasan megválasztott

* N.L. Tel.: 463-2207; fax: 463-3227; e-mail: lnovak@mail.bme.hu

* K.Gy. Tel.: 463-1285; fax: 463-3227; e-mail: kalaus@mail.bme.hu

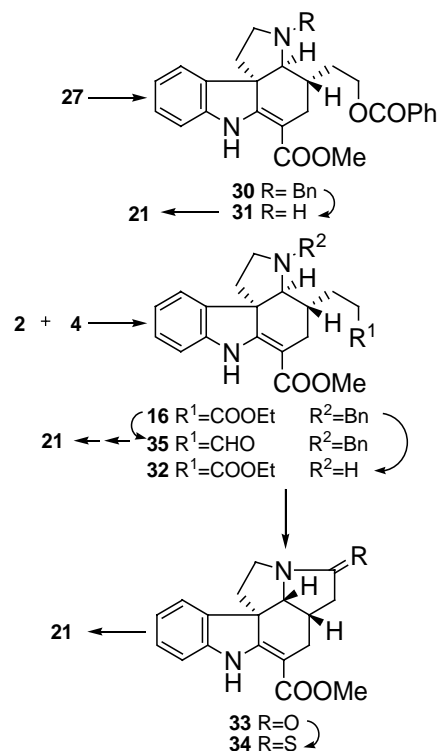
reakciókörülmények között a **2** a reakciópartnerrel (**3**) először enamint képez, majd a melegítés hatására vízkilépéssel kialakuló dién szerkezeti résszel (**9**) intramolekuláris [4+2] cikloaddíciós reakcióban a **15** tetraciklusos észter eredményezi. A reakciót toluolban katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav monohidrát jelenlétében forralva végeztük el, amikor is a várakozásunknak megfelelően, stratégiánk racionalitásának bizonyítékeként a **15** molekulát sikerült jó termeléssel elkülönítenünk. Az ibofillidin alkaloidokra jellemző pirrolidin D-gyűrűt intramolekuláris alkilezéssel kívántuk kiépíteni, ezért előállítottuk a **26** mezilátot (**15**→**27**→**26**), melyet tetrahydrofuranban 4 órán keresztül forralva kvaterner sóvá (**28**) alakítottunk. A só (**28**) katalitikus debenzilezése után jó termeléssel nyertük a 3-epidezetilibofillidint (**29**).



3. Ábra. A 3-epidezetilibofillidin szintézise.

A **29** vegyületben lévő D-E *transz* gyűrűkapcsolatot az irodalomban eddig csak egy esetben írták le.¹⁷ A 80-as évek közepéig még a létét is megkérdőjelezték, mivel a természetből addig csak olyan vegyületeket izoláltak, melyekben a D-E gyűrűkapcsolat *cisz* volt. A pentaciklusos só (**28**) keletkezése a kinetikus kontroll érvényesülésével magyarázható, ugyanis képződésének a rövid reakcióidő kedvez. Abban az esetben, ha a **26**-ot tetrahydrofuranban 48 órán keresztül forraltuk, majd a benzil-csoportot eltávolítottuk, akkor a termodinamikailag stabilisabb terméket, a dezetilibofillidint (**21**) izoláltuk a folyamat végén (3. Ábra).

Tovább vizsgálva az intramolekuláris ciklizációs reakciókat, előállítottuk a **27** alkohol benzoát észterét (**30**) is, melyet katalitikusan debenzilezve, majd a szekunder amint (**31**) toluolban katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav monohidrát jelenlétében forralva, a reakcióelegyből egyedüli termékként a dezetilibofillidint (**21**) sikerült izolálnunk. Kísérleteinket folytatva, a dezetilibofillidin (**21**) előállítását elvégeztük az irodalomban ismert,¹⁵ de más szintézisstratégiával felépített laktámon (**33**) keresztül is. A **2** triptamin-származékot etil 4-oxobutanoáttal (**4**) reagáltattuk *p*-toluolszulfonsav monohidrát katalitikus mennyiségének a jelenlétében, toluolban forralva, termékként a **16** diésztert különítettük el. A benzil-csoport hidrogenolízissal történő eltávolítását követően a szekunder-amint (**32**) jó hozammal

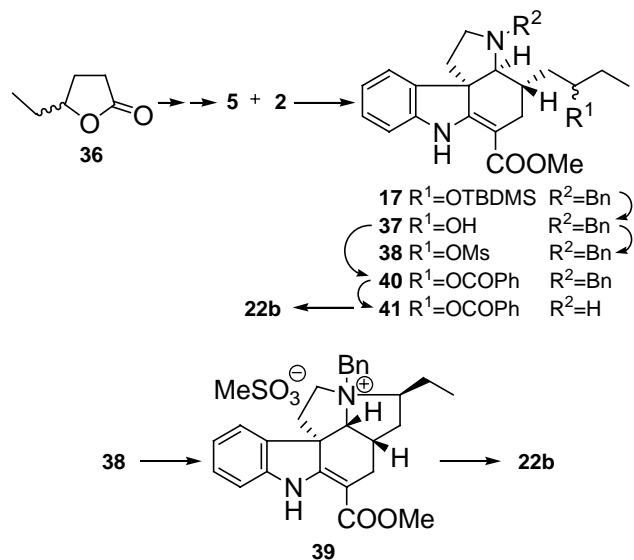


4. Ábra A dezetilibofillidin szintézise.

alakítottuk át a **33** laktámmá. A **33** foszfor(V)-szulfiddal a **34** tiolaktámmá alakítható, melynek Raney-nikkelrel megvalósított redukciójával nyertük a **21** alkaloidot. Abban az esetben ha a **16** diésztert először DIBAL-H-val a **35** aldehiddé alakítottuk, akkor a katalitikus hidrogenolízis körülményei között lejátszódó epimerizációs, ciklizációs és telítési lépésekben szintén a **21**-hez jutottunk el (4. Ábra).

2.3. Az ibofillidin (**22a**) és a 20-epiibofillidin (**22b**) új szintézise

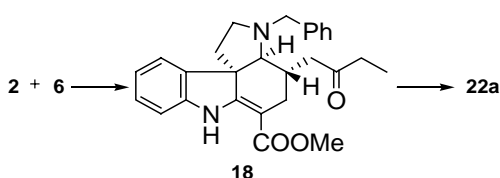
A dezetilibofillidin (**21**) szintézise során szerzett tapasztalatokat felhasználva egyszerű, konvergens



5. Ábra A 20-epiibofillidin szintézise.

reakcióutat dolgoztunk ki az ibofillidin (**22a**) és epimerjének a 20-epiibofillidinnek (**22b**) az előállítására is.^{18,19} A reakciópartnerként alkalmazott aldehidet (**5**) γ -kapolaktonból (**36**) építettük ki. A korábbiakban alkalmazott szintézisstratégiát követve az **5** aldehidet a **2** triptamin-származékkal reagáltattuk toluolban, katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav monohidrát jelenlétében forralva. A reakcióelegyből egy termék (**17**) izolálható, mely a várt szerkezetűnek bizonyult.

A **17**-et két lépésben (**17**→**37**→**38**) mezil-észterre (**38**) alakítottuk, melyből tetrahydrofuranban 72 óráig forralva a **39** kvaterner sót nyertük termékként. Zárólépésként a benzil-csoportot eltávolítva nyertük a 20-epiibofillidint (**22b**). A C3-as szénatomon bekövetkező epimerizáció²⁰ ebben az esetben is a hosszú forralási idővel magyarázható. Az intramolekuláris alkilezési reakciót a benzoiloxi-csoportot tartalmazó molekula (**41**) esetében is vizsgáltuk. A **37** alkoholból két lépésben állítottuk elő a szekunder-amint (**37**→**40**→**41**), melyből dimetilformamidban, kálium-jodid katalizálta reakcióban forralva, teljes epimerizációval kísért²⁰ gyűrűzárás után nyertük a várt alkaloidot, a 20-epiibofillidint (**22b**). (5. Ábra).



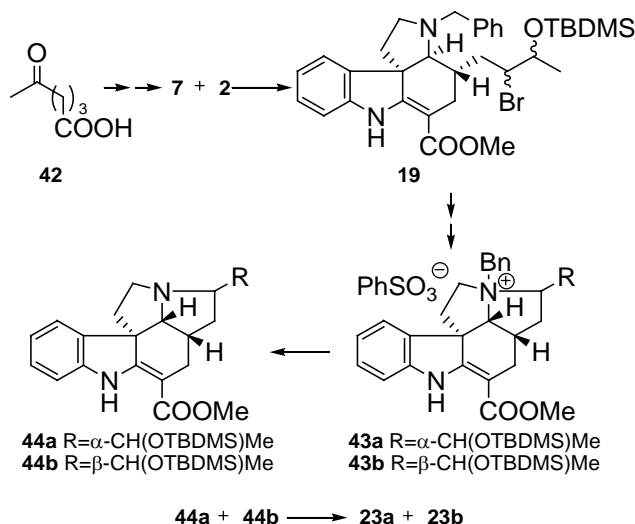
6. Ábra. Az ibofillidin szintézise.

Egy másik szintézisváltozatban reakciópartnerként a 4-oxohexanalt (**6**) alkalmazva és a reakciót a már korábban leírtak szerint elvégezve nyertük a **18** aminoketont, melynek egylépésben metanolban, csontszénas palládium katalizátor jelenlétében szobahőfokon megvalósított debenzilési, epimerizációs, ciklizációs és telítési reakciója az ibofillidinhez (**22a**) vezetett el (6. Ábra).

2.4 A 19-hidroxiibofillidin (**23a**) és a 19-hidroxi-20-epiibofillidin (**23b**) első szintézise

Az előzőekben bemutatott eredményes szintézisstratégiánk alapján a 19-hidroxiibofillidin (**23a**) és epimerjének (**23b**) előállítása is megvalósítást nyert.²¹ A **2** reakciópartneréül a **7** aldehidet választottuk, melyet az 5-oxohexánsavból (**42**) építettünk ki. Az aldehid (**7**) és a triptamin-származék (**2**) reakciója során a szekodin-típusú intermedieren (**13**) keresztül alakult ki a várt tetraciklusos észter (**19**).

Folytatásként a pentaciklusos váz D-gyűrűjét építettük ki. Az alkilezési reakcióban a kevésbé reaktív bróm helyett *p*-toluolszulfoniloxi-csoportot alkalmaztunk. Az átalakítást ezüst-toziláttal acetonitrilben forralva végeztük el. Az alkalmazott reakciókörülmények között megtörtént a bróm → toziloxi csoport cseréje és egyúttal végbement a gyűrűzárás is, ami a pentaciklusos sókeveréket (**43a** és **43b**) eredményezte. A továbbiakban a reakcióban keletkező diasztereomer sókeveréket izolálás nélkül katalitikusan debenzileztük, amikor is a védett alkoholok epimerjeinek (**44a** és **44b**) 1:1 arányú keverékét nyertük. A szintézissor zárólépésében a szilil-éterek keverékének a hidrolízisével (**44a**+**44b**→**23a**+**23b**), majd az izomerek elválasztásával a

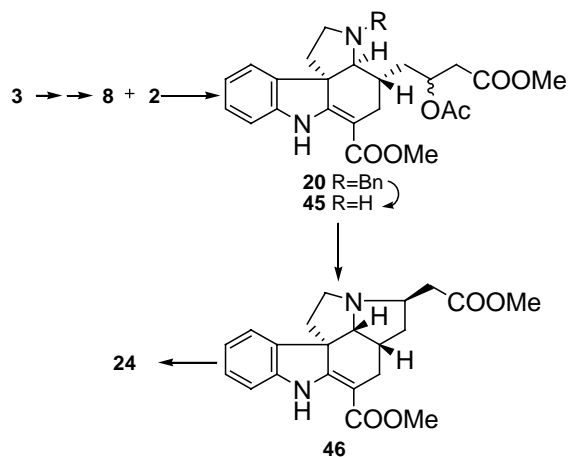


7. Ábra. A 19-hidroxiibofillidin és a 19-hidroxi-20-epiibofillidin szintézise.

19-hidroxiibofillidint (**23a**) és a 19-hidroxi-20-epiibofillidint (**23b**) kaptuk termékként. (7. Ábra).

2.5 A 18-hidroxi-20-epiibofillidin (**24**) első szintézise

A sikerrel alkalmazott szintézisstratégiánkat kiterjesztettük a váz D-gyűrűjén (2-hidroxietyl)-oldalláncot hordozó alkaloid, a 18-hidroxi-20-epiibofillidin (**24**) előállítására is. A reaktáns (**8**) a dezetilibofillidin (**21**) szintézisének már alkalmazott 4-(*tert*-butil-dimetilszilanoloxi)butirald ehidből (**8**) építettük ki néhány lépésben. Az indolvasz szubsztrát (**2**) és az aldehid (**8**) gyümölcsözőnek ígérkező



8. Ábra. A 18-hidroxi-20-epiibofillidin szintézise.

reakcióját forrásban lévő toluolban katalitikus mennyiségű *p*-toluolszulfonsav monohidrát jelenlétében hajtottuk végre. Várakozásunknak megfelelően a reakcióban csak egy termék (**20**) keletkezett, mely a várt szerkezetűnek bizonyult. A **20** molekuláról a benzil-csoport eltávolítását követően, az intramolekuláris alkilezési reakcióban (**45**→**46**) az ibofillidin-váz kiépítése jó termeléssel volt megvalósítható. A szintézissor befejezésekként a **46** D-gyűrűjén lévő észter-csoport regioszelektív redukciójával sikeresen jutottunk el a célként megjelölt pentaciklusos alkaloidhoz (**24**).²² (8. Ábra)

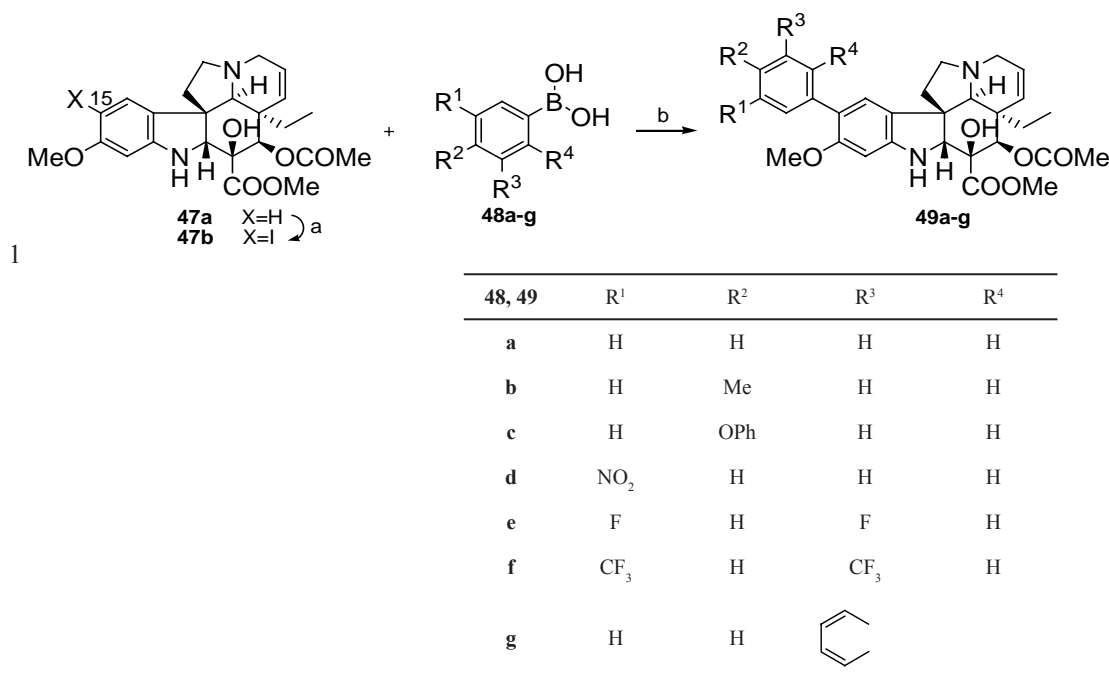
2.6. Összefoglalás

Munkánk során a korábbi szintéziseinkben szerzett tapasztalatokat felhasználva konvergens, biomimetikus szintézisutat dolgoztunk ki az ibofillidin alkaloidok (dezetilibofillidin, az ibofillidin, a 20-epiibofillidin, a 19-hidroxiibofillidin, a 19-hidroxi-20-epiibofillidin és a 18-hidroxi-20-epiibofillidin) felépítésére. Eljárásunkban az indolvázis szubsztrátot a megfelelően kialakított aldehidekkel reagáltatva, szekodin típusú intermediereken keresztül, eljutottunk a D-szeko- Ψ -aspidoszpermán-vázis molekulákhoz, melyekből a célként megjelölt alkaloidok néhány lépésben kialakíthatók.

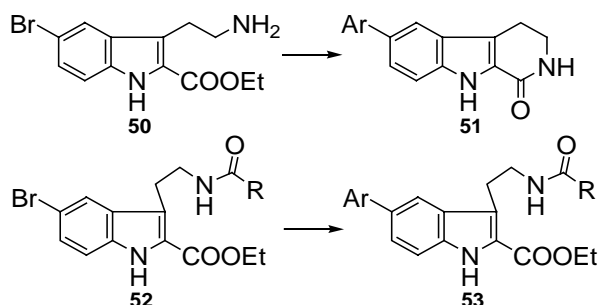
3. Gyógyszerkémiai kutatások

A *Catharanthus roseus* növényben a rákterápiában használatos bisz-indol alkaloidok mellett jelentős

mennyiségben megtalálható azok egyik monomerje a vindolin (**47a**) is. (9. Ábra) A vindolin tumorgátló hatást ugyan nem mutat, de származékaitól kedvező farmakológiai hatás és szerencsés esetben a bisz-indol alkaloidokénál alacsonyabb humán toxicitás várható. A vindolin molekula C-15-ös helyzetben szubsztituált származékait (**49a-g**) Suzuki-reakcióval állítottuk elő.²³ A reakciósor első lépésében *N*-jódszukcinimiddal a 15-jódvindolint (**47b**) képeztünk, melyet Pd⁽⁰⁾ katalizált reakcióban fenilboronsav származékokkal (**48a-g**) reagáltattunk. Az új vindolin-származékok közül több jelentős gátló hatást mutatott human epidermális karcinóma sejteken. A vizsgálatok kapcsán részletesen tanulmányoztuk a Suzuki kereszt-kapcsolásos reakciók függését az alkalmazott bázistól, a katalizátor ligandumaitól, az oldószertől, és a reakciópartner (**48a-g**) boronsav szerkezetétől (9. Ábra). A kapcsolási reakcióban előnyös volt a Pd(OAc)₂, a (*o*-tolil)₃P és a K₃PO₄ használata víz és DME elegyében forralva.



9. Ábra. Vindolin származékok előállítása ((a) NIS; (b) Pd(OAc)₂, (*o*-tolil)₃P, K₃PO₄, DME, Δ).



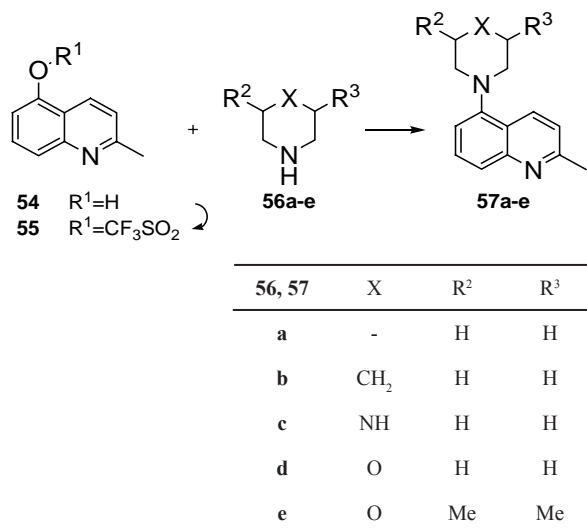
10. Ábra. β -Karbolin és indol származékok (R=fenil, 4-metilfenil, 4-fenoxifenil, 3,5-bisz(trifluormetil)fenil, 3,5-difluorfenil).

A Suzuki-reakciót felhasználtuk néhány új, β -karbolin és triptamin-származék előállítására is (**51** és **53**).²⁴ (10. Ábra)

A fentiekhez hasonlóan, Pd⁽⁰⁾ katalizált reakcióval szintetizáltuk a 11. ábrán feltüntetett kinolin származékokat (**57a-e**). Az aminokkal lejátszódó Buchwald-reakciót sikerült alkalmassá tennünk magasan szubsztituált aminok kapcsolására.²⁵ (11. Ábra)

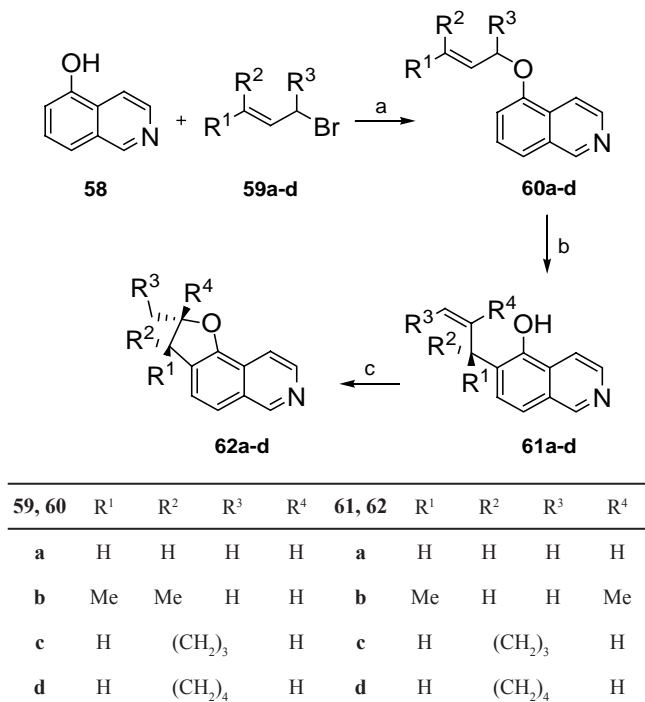
Az újabban előállított furo[3,2-*f*]izokinolinok erős foszfodiészteráz IV inhibitor hatást mutattak, még néhányukat gyulladásgátló és/vagy érelmeszesedést gátló anyagként tartják számon. A feltételezve a kedvező farmakológiai hatást előállítottuk az eddig nem ismert szerkezeti izomert, a furo[2,3-*f*]izokinolinokat (**62a-d**).²⁶

Az új vegyületcsoport szintézisére az allil-aril éterek egymást követő Claisen-átrendeződését és savkatalizált intramolekuláris gyűrűzárását alkalmaztuk. (12. Ábra)



11. Ábra. Kinolin származékok szintézise (Pd(OAc)₂, BINAP, Cs₂CO₃, toluol, Δ).

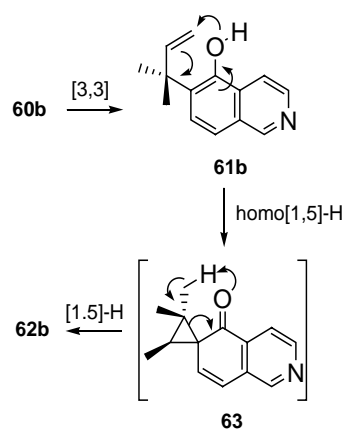
Az 5-hidroxiizokinolinból (**58**) és az allil-bromidokból (**59a-d**) szintetizált allil-aril éterek (**60a-d**) termikus [3,3]-szigmatróp átrendeződése – egy kivételtől eltekintve – a kívánt vegyületeket (**61a,c,d**) szolgáltatta, melyek kénsav katalizált gyűrűzárása a furo[2,3-*f*]izokinolinokhoz (**62a,c,d**) vezetett el. A **62c** és **62d** esetében a reakcióelegyből a *cis* és *transz* vegyületek 1:1 arányú keverékét izoláltuk. Az izomereket preparatív HPLC kromatográfiásan különítettük el. (12. Ábra)



12. Ábra. (a) NaH, DME, 25 °C; (b) klórbenzol, Δ vagy mikrohullámú besugárzás, 120 °C; (c) H₂SO₄, 100 °C

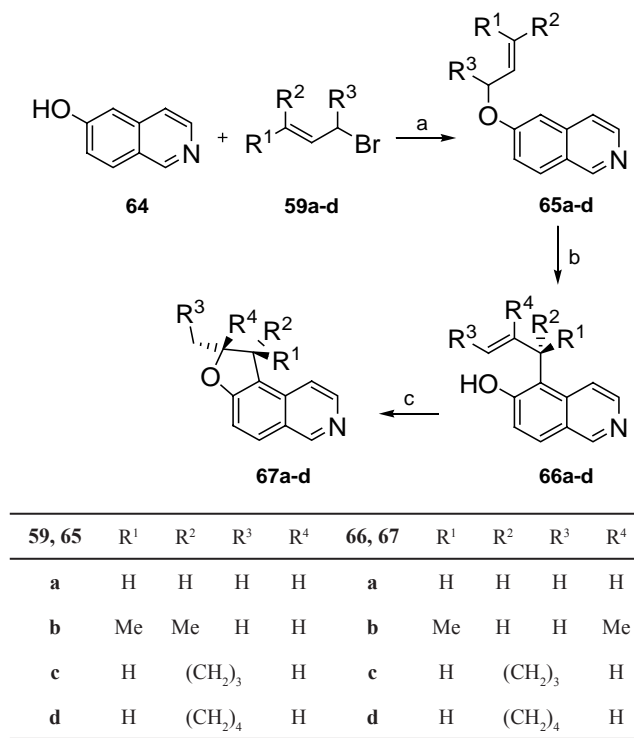
A metallilbromiddal (**59b**) képzett éter (**60b**) termikus reakciójából **62b** vegyületet izoláltuk. Ez utóbbi keletkezése összetett reakcióban, egymást követő szigmatróp átrendeződésekkel értelmezhető: az első lépésben [3,3]-

szigmatróp átrendeződéssel a **61b** intermedierhez jutunk el, melyből úgynevezett homo[1,5]-hidrogénvándorlással **63** képződik. Ezt követően megtörténik a reakciósor záró [1,5]-hidrogén vándorlás (13. Ábra).



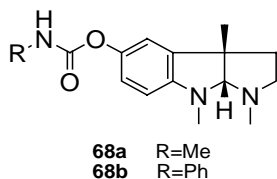
13. Ábra. A metalliléter átrendeződési reakciója.

A fentiekhez hasonló úton állítottuk elő 6-hidroxiizokinolinból a furo[3,2-*f*]kinolin származékokat (14. Ábra, **67a-d**).²⁷ A 6-hidroxiizokinolinból (**64**) képzett éterek (**65a-d**) termikus átrendeződése a C-5-ös helyzetben szubsztituált kinolin származékokat (**66a-d**) eredményezte, melyekből kénsav katalizálta gyűrűzárással jutottunk el a kívánt furokinolinokhoz (**67a-d**).



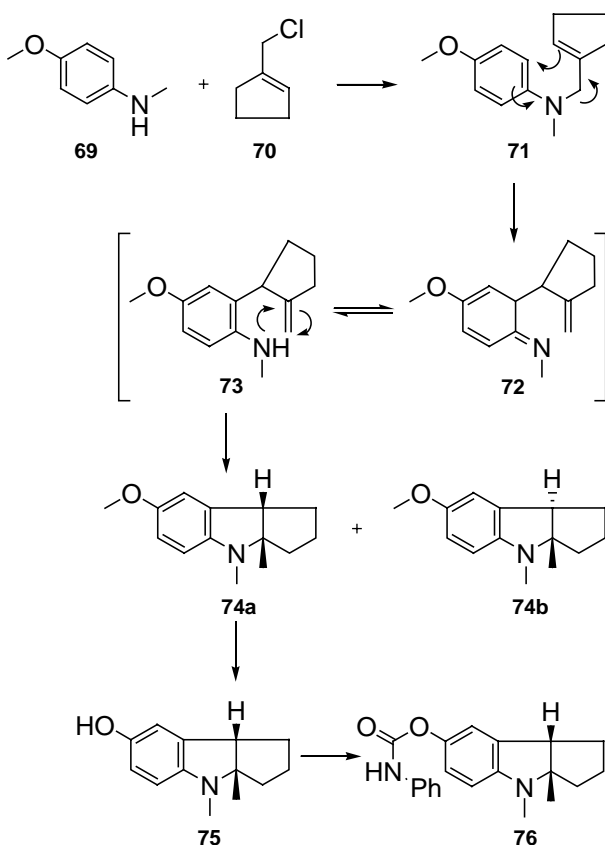
14. Ábra. (a) NaH, DME, 25 °C; (b) klórbenzol, Δ vagy mikrohullámú besugárzás, 175 °C; (c) H₂SO₄, 100 °C.

Az Alzheimer-kór a fejlett társadalmakban az egyik vezető halálok. A betegség progresszív, gyógyítani nem tudjuk, legfeljebb kifejlődése lassítható. Kezelésére az Afrikában őshonos kalabárbab alkaloidját a (-)-physostigmint (**68a**) és félszintetikus analogóját a panserint (**68b**) használják.



15. Ábra. Physostigmin és phenserin.

A kedvező farmakológiai hatás elérésének reményében elkészítettük a phenserin úgynevezett karba-analogonját (16. Ábra, **76**).²⁸ A szintézis első lépésében a 4-metoxi-*N*-metilanilint (**69**) 1-(klórmetil)ciklopent-1-énnel (**70**) alkileztük, majd a terméket (**71**) aza-Claisen átrendeződésnek vetettük alá. A **71**-et BF₃·Et₂O-tal kezelve (a **72** és **73** tautomereken keresztül) a *cis*z és *transz* izomerekhez (**74a** és **74b**) jutottunk el. A *cis*z izomert (**74a**) BBr₃-dal reagáltatva a metoxicsoprotot hasítottuk, majd a hidroxivegyületet (**75**) fenilizocianáttal reagáltatva nyertük a **76** phenserin analogont.



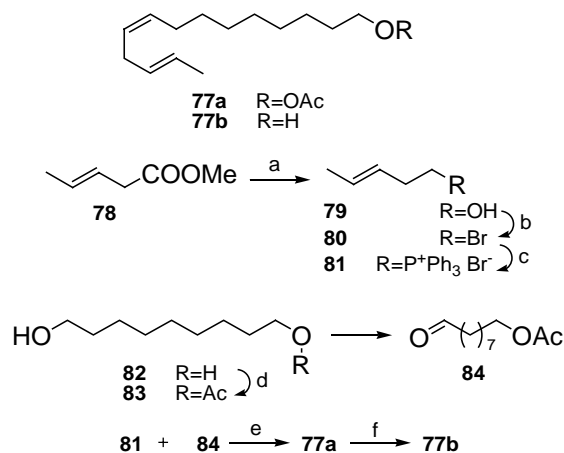
16. Ábra. Phenserin analogon szintézise.

A 16. ábrán bemutatott eljárással további phenserin karba-analogonokat állítottunk elő.

4. Rovarkártevők feromonjainak szintézise

A készletmoly (*Ephestia kuehniella*, Zeller) a tárolt magvak, a liszt és a gyümölcsök jelentős kártevője. A biztonságos védekezés elsősorban a rovar szexuális csalogatóanyagjával megtöltött csapdákkal oldható meg.

A készletmoly szexferomon extraktuma a (*Z,E*)-tetradeka-9,12-dienil acetát (**77a**) és a (*Z,E*)-tetradeka-9,12-dien-1-ol (**77b**) 4:1 arányú elegyét tartalmazza. A feromon komponensek szintézisét a 17. ábrán feltüntetett módon végeztük el.

17. Ábra. Készletmoly feromon komponenseinek szintézise ((a) LiAlH₄; (b) PPh₃Br₂; (c) PPh₃; (d) AcOH; (e) iPr₂NLi; (f) NaOEt, EtOH).

Eljárásunkban, a kereskedelmi forgalomban kapható metil (*E*)-pent-3-enoát (**78**) redukciójával, majd az alkohol (**79**) bromozásával a **80** vegyületet állítottuk elő, melyet trifenilfoszfánnal kezelve a kívánt foszfónium sóhoz (**81**) jutottunk el. A **81**-ből képzett foszforán reakciópartnerét az 1,9-dihidroxinonanból (**82**) szintetizáltuk. A diolt (**82**) acileztük, majd a monoacetátot (**83**) piridinium-klór-kromáttal oxidáltuk. A nyert aldehid (**84**) reakciója a foszforánnal 96 % feletti izomertisztasággal a major feromon komponenst (**77a**) szolgáltatva, mely báziskatalizált hidrolízisével nyertük a minor feromon komponenst (**77b**).²⁹

Köszönetnyilvánítás

N.L. köszöni az NKFP-3A/0035/2002 és a 1/047/2001 sz. támogatását, valamint a Bábolna Környezetbiológiai Központ Kft segítségét. T.F. és K.Gy. köszöni a T 046060 sz. OTKA támogatását.

Hivatkozások

1. Le Men, J.; Taylor, W. J. *Experientia* **1965**, *21*, 508.
2. Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1434-1442.
3. Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6076-6082.
4. Kalaus, Gy.; Juhász, I.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1245-1251.
5. Kalaus, Gy.; Vágó, I.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *Nat. Prod. Lett.* **1995**, *7*, 197-204.
6. Kalaus, Gy.; Juhász, I.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9188-9191.
7. Kalaus, Gy.; Léder, L.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Vékey,

- K.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5661-5666.
8. Kalaus, Gy.; Tóth, F.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2006**, *68*, 257-270.
 9. Tóth, F.; Kalaus, Gy.; Pipa, G.; Greiner, I.; Szöllösy, Á.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2008**, *75*, 65-76.
 10. Kalaus, Gy.; Greiner, I. and Szántay, Cs. *Synthesis of Some Aspidosperma and Related Alkaloids. Studies in Natural Products Chemistry, Structure and Chemistry (Part E)* Attaur-Rahman Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1997**; Vol. 19, pp 89-116.
 11. Tóth, F.; Oláh, J.; Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Szöllösy, Á.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7949-7955.
 12. Kan, C.; Husson, H. P.; Jacquemin, H.; Kan, S. K. és Lounasmaa, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 55-58.
 13. Khuong-Huu, F.; Cesario, M.; Guilhem, J.; Goutarel, R. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2539-2543.
 14. Kan, C.; Husson, H. P.; Kan, S. K. és Lounasmaa, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3363-3366.
 15. Kuehne, M. E. és Pitner, J. B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4553-4569.
 16. Tóth, F.; Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2301-2317.
 17. Wenkert, E.; Porter, B.; Simmons, D. P.; Ardisson, J.; Kunesch, N.; Poisson, J. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3733-3742.
 18. Kuehne, M. E.; Bornmann, W. G. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3407-3420.
 19. Tóth, F.; Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Heterocycles* **2007**, *71*, 865-880.
 20. Kalaus, Gy.; Juhász, I.; Éles, J.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Brlik, J.; Szabó, L.; Szántay, Cs. *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 245-251.
 21. Tóth, F.; Kalaus, Gy.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 12011-12016.
 22. Tóth, F.; Kalaus, Gy.; Horváth, D. V.; Greiner, I.; Kajtár-Peredy, M.; Gömör, Á.; Hazai, L.; Szántay, Cs. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7823-7827.
 23. Fekete, M.; Kolonits, P.; Novák, L. *Heterocycles* **2005**, *65*, 165-171.
 24. Fekete, M.; Kolonits, P.; Ngo-Thi Hien; Novák, L. *Cent.Eur.J.Chem.* **2005**, *3*, 792-802.
 25. Fekete, M.; Törincsi, M.; Novák, L. *Cent.Eur.J. Chem.* **2008**, *6*, 33-37.
 26. Törincsi, M.; Kolonits, P.; Pálosi, E.; Novák, L. *Synthesis* **2007**, 284-288.
 27. Törincsi, M.; Kolonits, P.; Pálosi, E.; Fekete, M.; Novák, L. *ARKIVOC* **2008** (iii) 43-53.
 28. Király, I.; Hornyánszky, G.; Kupai, K.; Novák, L. *Heterocycles* **2008**, *75*, 43-56.
 29. Hornyánszky, G.; Rohály, J.; Novák, L. *Synth. Commun.* **2008**, *75*, 1533-1540.

Research in the Technical University of Budapest - Research Group for Alkaloid Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences

We have described a new, biomimetic synthesis pathway for the construction of ibophyllidine alkaloids (deethylibophyllidine (**21**), ibophyllidine (**22a**), 20-epiibophyllidine (**22b**), 19-hydroxyibophyllidine (**23a**), 19-hydroxy-20-epiibophyllidine (**23b**) and 18-hydroxy-20-epiibophyllidine (**24**)). The reaction of the tryptamine derivative (**2**) with the appropriately functionalized aldehydes (**3-8**) resulted in molecules containing D-*seco*- Ψ -aspidosperma skeleton (**15-20**), from which the desired alkaloids have been formed in several steps.

A series of aryl-substituted vindoline derivatives **49a-g** were prepared by Suzuki cross-coupling reaction of 15-iodovindoline (**47b**) with arylboronic acids **48a-g** (Scheme 9.). This method was also applied for the preparation of novel β -carboline and tryptamine derivatives (**51** and **53**, respectively).

Likewise, Pd⁰-catalyzed reaction (Buchwald-reaction) was used for the synthesis of aminoquinoline derivatives **57a-e** (Scheme 11.).

Novel furo[2,3-*f*]isoquinolines (Scheme 12., **62a-d**) were prepared by reacting isoquinolin-5-ol (**58**) with allyl bromides **59a-d**. The resulting allyloxyisoquinolines **60a-d** were thermally rearranged to

afford the corresponding allylisoquinoline (**61a-d**), which was then subjected to acid-catalyzed cyclization.

The rearrangement of the methallyl ether **60b** yielded an unexpected product **61b**. The formation of this compounds could be based on consecutive rearrangement reactions (Scheme 15.). Namely, [3,3]-sigmatropic rearrangement of ether **60b** afforded intermediate **61b**, which then underwent a homo[1,5]-H shift. The [1,5]-H shift on the product **63** furnished compound **62b**.

Under similar conditions, furo[3,2-*f*]quinoline derivatives (Scheme 14., **67a-d**) were prepared from quinolin-6-ol (**64**) and allyl bromides **59a-d** by rearrangement and subsequent cyclization.

Carba analog of (-)-physostigmine alkaloid (**68a**) was prepared from the appropriately substituted aniline (**69**). The key step of the synthesis was an aza-Claisen rearrangement of an allyl-aryl ether **71**.

An improved method for the preparation of mill moth's sex pheromone components (Scheme 17., **77a** and **77b**) was elaborated. The new method is efficient, stereoselective and applicable for large-scale preparation.