

β-Karbolinvázis vegyületek szintézise

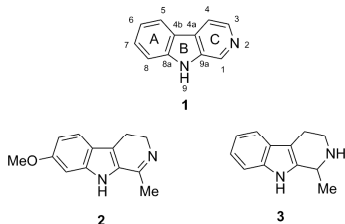
MILEN Mátyás,^{a,*} ÁBRÁNYI-BALOGH Péter^b és VOLK Balázs^a

^aEgis Gyógyszergyár Zrt., Hatóanyagfejlesztési igazgatóság, Keresztúri út 30–38., 1106 Budapest, Magyarország

^bMIA Természettudományi Kutatóközpont, Szerves Kémiai Intézet, Gyógyszerkémiai Kutatócsoport, Magyar tudósok körútja 2., 1117 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

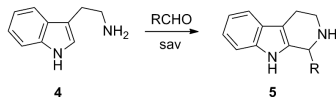
A β-karbolinok a biológiailag aktív természetes és mesterséges vegyületek nagy családját alkotják.¹ Legegyszerűbb képviselőjük a β-karbolin, más néven norharmán (1, 1. ábra), amely főleg növényekben² fordul elő, de kimutatták baktériumok,³ zsákállatok,⁴ tengeri szivacsok⁵ és természetes szervezetében is.⁶ Az alkaloidok között a C-gyűrűben különböző telítettséget mutató β-karbolinok szintén jelentősek. Az egyszerűen telített 1-metil-7-metoxi-3,4-dihidro-β-karbolin (harmalin, 2) a vegyületesalád legrégebben ismert képviselője. 1841-ben izolálta Goebel a gyógynövényként használt szíriai rutafüvből (*Peganum harmala*).⁷ A kétszeresen telített származékokra egyszerű példaként említhető a racém 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-β-karbolin [(±)-calligonin, 3], amely megtalálható többek között az ezüstfűzben (*Elaeagnus angustifolia*),⁸ illetve kimutatták az évszázadok óta ételízélesztőként használt szójaszószban is.⁹



1. Ábra. Egyszerű β-karbolin alkaloidok.

2. β-Karbolinok előállítása

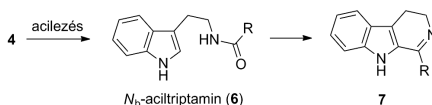
A β-karbolingyűrű kialakítására főleg két régen ismert módszert használnak, melyeknek számos változatát dolgozták ki. Ezek közül az egyik triptamin (4) és aldehidek savkatalizált Pictet-Spengler-reakciója, így 1,2,3,4-tetrahidro-β-karbolinokhoz (5) jutunk (2. ábra).¹⁰



2. Ábra. β-Karbolinok előállítása Pictet-Spengler-reakcióval.

A másik út 3,4-dihidro-β-karbolinok (7) előállítására használható. Ebben az esetben a triptamin (4) először acilezés, majd a gyűrűzárás általában magas hőmérsékleten, toluolban, tetralinban forralva végzik foszforoxi-

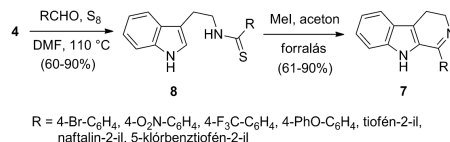
kloriddal (POCl₂), foszfor(V)-oxidallal (P₂O₅) vagy polifoszforssavval (3. ábra).¹¹



3. Ábra. β-Karbolinok előállítása Bischler-Napieralski-reakcióval.

Újabbán más reagensekkel, enyhébb kísérleti körülmények között is sikeresen megvalósították a Bischler-Napieralski-reakciót.¹² Ilyen például az általunk használt propilfoszfonsav-anhidrid (T3P®), melynek segítségével jó termeléssel állítottunk elő C-1 szubsztituált 3,4-dihidro-β-karbolinokat (7). A reakciót etil-acetátban triptaminból (4) és a megfelelő karbonsavakból kiindulva mikrohullámú reaktorban együst reakcióban végeztük.¹³

A 3,4-dihidro-β-karbolinok (7) egyszerűen előállíthatóak N_v-tioaciltriptaminokból (8) alkilezőszerek segítségével,¹⁴ így elkerülve a Bischler-Napieralski-reakció sokszor erőlyes körülményeit. Kutatócsoportunkban az N_v-tioaciltriptaminok (8) szintézisére a háromkomponensű Willgerodt-Kinder-reakciót alkalmaztuk. Így olcsó alapanyagokból: triptaminból (4), a megfelelő aldehidből és elemi kénből kiindulva állítottuk elő a 8 tiamidokat. Ezt követően a gyűrűzárást acetóban, metil-jodid jelenlétében végeztük el (4. ábra).¹⁵



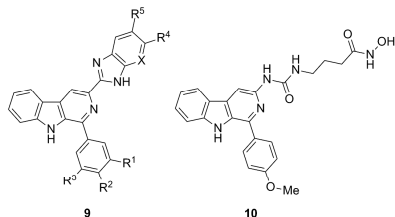
4. Ábra. 3,4-Dihidro-β-karbolinok (7) előállítása N_v-tioaciltriptaminok (8) keresztül.

3. 1,3-Diszubsztituált egyszerű β-karbolinok

Újabbán jelentős figyelmet kapott az 1,3-diszubsztituált egyszerű β-karbolinok előállítása és biológiai vizsgálata. A 9 és 10 vegyületek rákellenes hatását az elmúlt években fedezték fel (5. ábra).^{16,17}

Az említett vegyületek jelentősége miatt célul tűztük ki olyan β-karbolinok előállítását, amelyek könnyen és változatosan tovább alakíthatóak a hármas pozícióban. Az 1-aril-9H-β-karbolin-3-karbaldehidek (11) előállítására egyszerű

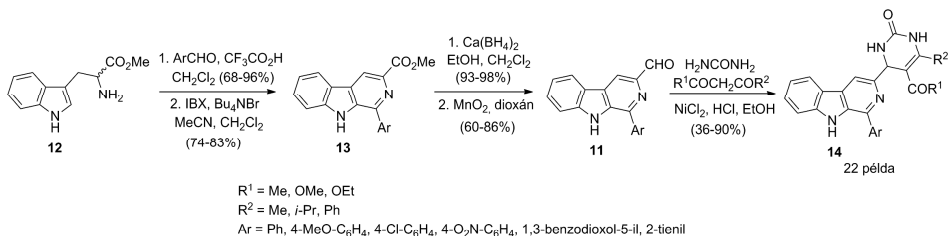
* e-mail: milen.matyas@egis.hu



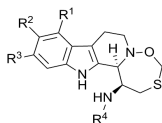
X = C, N
 R¹ = H, F, OMe
 R² = F, OMe, CF₃
 R³ = H, F, OMe
 R⁴ = H, Me, Cl
 R⁵ = H, Me, F, Cl, Br, OMe, CF₃

5. Ábra. Rákellenes hatású 1,3-diszubsztituált-β-karbolinok.

szintézist dolgoztunk ki racém triptofán metilésztérből (12) kiindulva.¹⁸ Ezt az észtert különböző aromás



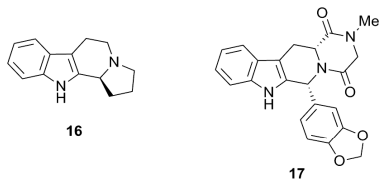
6. Ábra. 1-Ari-9*H*-β-karbolin-3-karbaldehid (11) előállítása és átalakítása Biginelli-reakcióval.



15a R¹ = H, R² = OH, R³ = Br, R⁴ = H
 15b R¹ = Br, R² = OH, R³ = H, R⁴ = H
 15c R¹ = H, R² = OH, R³ = Br, R⁴ = Ac
 15d R¹ = H, R² = H, R³ = Br, R⁴ = H
 15e R¹ = H, R² = Br, R³ = H, R⁴ = H

7. Ábra. Az érdekes 1,3,7-oxatiazepingyűrűt tartalmazó eudisztomin alkaloidok képlete.

A harmicin (16) optikailag aktív izomerjét a malajziai *Kopsia griffithii* leveléből vonták ki, amely különböző

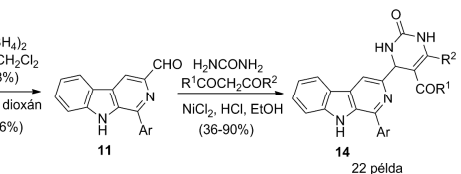


8. Ábra. A természetes harmicin (16) és a gyógyszerként használt tadalafil (17) szerkezete.

aldehidekkel reagáltattuk trifluoecetsavval katalizált Pictet-Spengler-reakcióban. Az így kapott 1,2,3,4-tetrahydro-β-karbolinszármazékok C-gyűrűjét 2-jódoxibenzoészterrel (IBX) aromatizáltuk. A következő lépésben a 13 molekula észter csoportját először redukáltuk, majd a képződött alkoholt mangán-dioxiddal aldehiddé (11) oxidáltuk. Az aldehid azért értékes funkció csoport, mert számos módon tovább alakítható. Példánkban Biginelli-reakcióval a farmakológiai szempontból jelentős dihidropirimidinon gyűrűt kapcsoltuk a β-karbolin vázhoz (6. ábra).

4. Kondenzált tetraciklusos β-karbolinok

Érdekes kiemelni a számos β-karbolinszármazék közül a kondenzált négy gyűrűt tartalmazó karbolinváz vegyületeket. Ezek közé tartozik az eudisztomin alkaloidok családját képviselő eudisztomin C (15a), E (15b), F (15c), K (15d) és L (15e) (7. ábra). Ezeket a vegyületeket egy tengeri szivacsból (*Eudistoma olivaceum*) nyerték,¹⁹ és igazolták antibakteriális, antivirális és rákellenes hatásukat.²⁰



származékaival együtt szintén többféle biológiai hatást mutat.²¹ Egy másik jelentős kondenzált tetraciklusos β-karbolinszármazékot, a mesterségesen előállított foszfo-diészteráz-5 (PDE5) inhibitor tadalafilt (Cialis®, 17) potenciazavarok elleni gyógyszerként alkalmazzák (8. ábra).²²

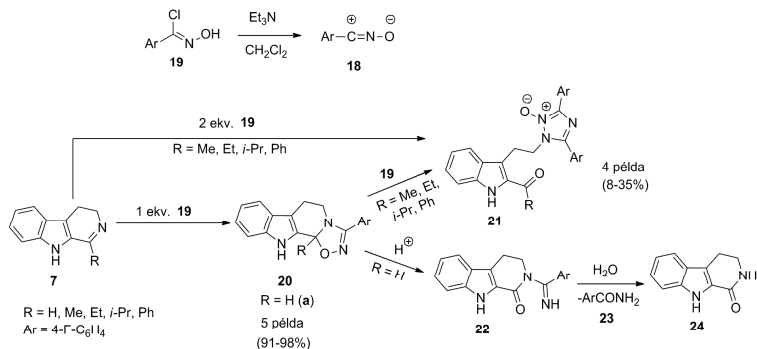
Tovább bővítenő a tetracyklos β-karbolinszármazékok családját, célul tűztük ki 1,3-dipoláris cikloaddició, valamint Staudinger-reakció segítségével oxadiazolin-piridoindol és β-laktámmal kondenzált β-karbolinok előállítását.

4.1. Kondenzált tetracyklosos β-karbolinok előállítása 1,3-dipoláris cikloaddícióval és a reakció mechanizmusának vizsgálata

Az oxadiazolin-gyűrűvel kondenzált β-karbolinokat (20) a 7 vegyületekből 4-fluorfenil-nitril oxid (18) alkalmazásával (1,3-dipoláris cikloaddícióval) állítottuk elő (9. ábra).²³ A 18 nitril oxid a reakcióelegyben *in situ* keletkezik 4-fluor-*N*-hidroxibenzol-karboximidol-kloridból (19). Egy ekvivalens dipóllal kiváló eredménnyel kaptuk a célvegyületeket (20). Azonban két ekvivalens nitril oxid alkalmazásakor az 1-es szénatomon helyettesített 3,4-dihidro-β-karbolinokból (7) melléktermékként triazol-*N*-oxid-származékokat (21) izoláltunk 8–35% mennyiségben. Kísérletileg is igazoltuk, hogy a 21 melléktermék a 20 főtermékből keletkezik egy második reagens molekula addíciójával. Megfigyeltük

továbbá, hogy a helyettesíten oxadiazolino-piridodindol (**20a**, R = H) DMSO- d_6 illetve $CDCl_3$ oldatban különböző mértékben ugyan, de izomerizálódik. Igazoltuk, hogy ez az átalakulás savkatalizált gyűrűfelyülés, amely víz közegű feldolgozás vagy tisztítás során az instabil amidamidin (**22**) hidrolizise követ 4-fluorbenzamiddá (**23**) és 2,3,4,9-tetrahidro-1*H*- β -karbolin-1-onná (**24**).

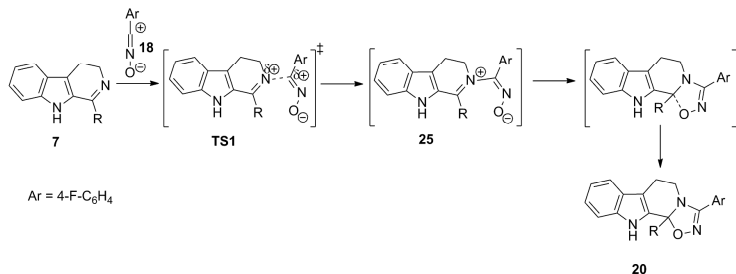
Kvantumkémiai számításokkal feltérképeztük a cikloaddíció és a mellékreakciók, így a kétszeres addíció és a gyűrűfelyülés mechanizmusát.²⁴ A cikloaddíciók esetén a



9. Ábra. 3,4-Dihidro- β -karbolinok (7) reakciói 4-fluor-N-hidroxi-benzol-karboximidóil-kloriddal (19).

A szubsztituátlan oxadiazolino-piridodindol (**20a**) izomerizációs és bomlási reakciója számításaink szerint az oxigén melletti nitrogén atomon történő protonálódással kezdődik (**20a**+ H^+), és az ezt követő proton leadás a C, D gyűrűk anellációs szénatomjáról vezet **26** intermedierhez. Ezután egy intramolekuláris gyűrűfelyülési reakció játszódik le a nitrogén és az oxigén atom között **TS2** átmeneti állapotban keresztül, ami **22** amid-amidinszármazékot eredményez (11. ábra). A **26** közttermék szokatlanul magas energiatartalmának okát vizsgálva arra a következtetésre

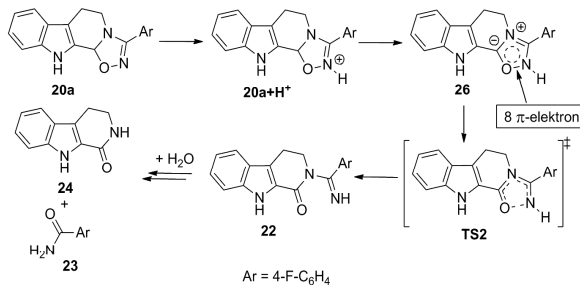
jutottunk, hogy az összefüggésben lehet az oxadiazol-gyűrűben létrejövő antiaromás nyolc p-elektron tartalmazó rendszerrel. A $CDCl_3$ -ban nyomokban jelen levő sav valószínűleg a proton transzfer reakció (**20a** \rightarrow **22**) katalizátoraként szolgál, ezért az izomerizáció gyorsabb $CDCl_3$ -ban, mint savmentes oldószerekben. Valószínűnek tartjuk, hogy a savas iniciálás után **20a**+ H^+ deprotonálódását egy másik **20a** molekula bázikus nitrogénatomja segíti elő. A savkatalízis igazolására sósavas etil-acetátban oldott **20a** vegyületet, amivel jelentősen gyorsítottuk az átalakulást. Savmentes etil-acetátban az izomerizáció nem játszódott le.



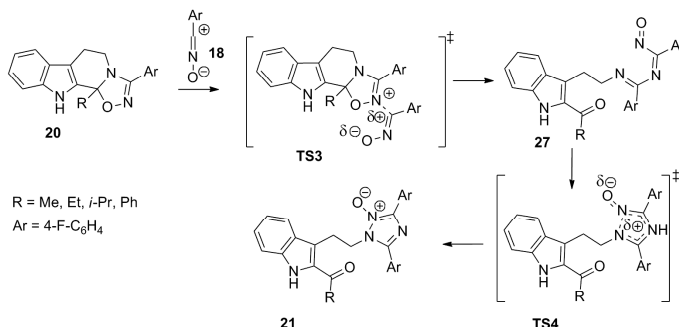
10. Ábra. Az oxazaharcin-származék kialakulásának javasolt mechanizmusa.

Vizsgáltuk továbbá a kétszeres addukt keletkezésének mechanizmusát, és arra az eredményre jutottunk, hogy a reagens molekula megfelelő orientációja esetén a kiindulási vegyület (**20**) a C-N és N-O kötés egyidejű felhasználásával **TS3** átmeneti állapotban keresztül **27** alacsonyabb

energiatartalmú intermedierré alakul. A következő lépésben a kétszeres addukt (**21**) egy igen alacsony energiájú átmeneti állapotban (**TS4**) keresztül képződik, oly módon, hogy **27** intermedierben az N-oxid nitrogén atomja hajt végre támadást a triptamin N_1 -nitrogénjére (12. ábra).



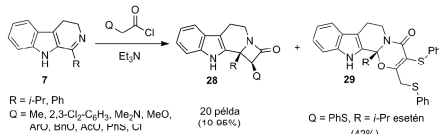
11. Ábra. A 20a vegyület izomerizációjának és bomlásának javasolt mechanizmusa.



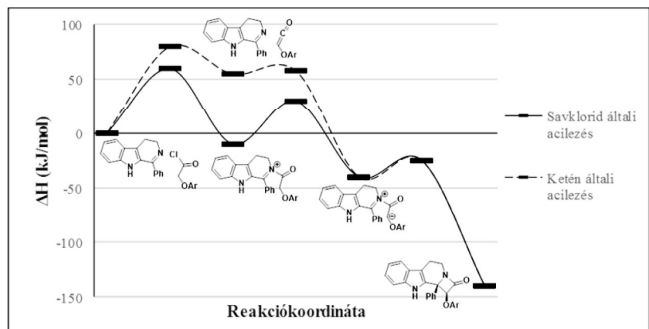
12. Ábra. A kétszeres addukt (21) kialakulásának javasolt mechanizmusa.

4.2. Kondenzált tetraciklusos β -karbolinok előállítása Staudinger-reakcióval és a reakció mechanizmusának vizsgálata

Új, β -laktám szerkezeti részletet tartalmazó kondenzált tetraciklusos β -karbolinok előállítását Staudinger-reakcióval valósítottuk meg (13. ábra).²⁵ Ennek a reakciónak az érdekessége, hogy minden esetben *cis*z szerkezetű laktámokat (**28**) izoláltunk. *Trans*z izomer képződését nem tapasztaltuk, azonban néhány mellékreakciót megfigyeltünk. Ez utóbbiak a β -karbolin C-gyűrűjének felnyílásával, vagy többszörös acilezéssel jártak. Említésre méltó a feniltoacetil-klorid (Q = PhS) reakciója 7 vegyülettel, melynek során két acilcsoport beépülésével járó, Staudinger-reakcióban eddig még nem megfigyelt oxazingyűrűt tartalmazó termék (**29**) keletkezett.

13. Ábra. 3,4-Dihidro- β -karbolioik (7) Staudinger-reakciója.

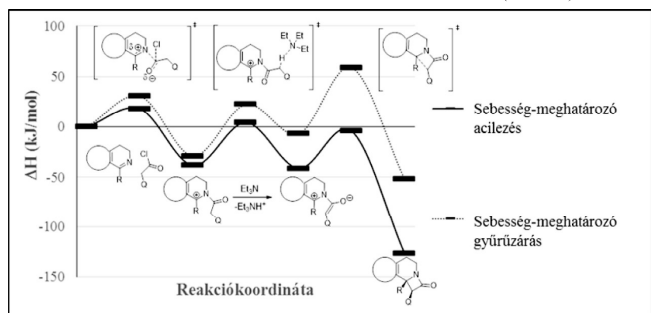
Az általunk végrehajtott Staudinger-reakció mechanizmusát több szempontból vizsgáltuk. Ismert, hogy a reakció első lépése az imin nitrogén atomjának acilezése, amit a gyűrű zárása követ. Az irodalomban általánosan elfogadott, hogy savkloridból kialakuló ketén végzi az acilezést.²⁶ Ezzel ellentétben számításaink azt mutatták, hogy az acilezési lépés energetikailag mintegy 25%-kal (~20 kJ/mol-lal) kedvezőbb, amennyiben azt a savklorid hajtja végre, és ezt nem előzi meg ketén kialakulása (14. ábra). Megfigyeltük továbbá, hogy a savklorid β -helyzetében levő atomok befolyással bírnak mind a reakció termelésére, mind sztereospecifitására. Számításokkal alátámasztottuk és értelmeztük kísérleti eredményeinket (15. ábra). A jobb termeléssel lejáró reakció minden lépése exoterm, és inkább az elektronszívó szubsztituensekre (így a legtöbb heteroatomra) jellemzők. Ezzel ellentétben az inkább elektronküldő helyettesítők esetén a sebesség-meghatározó lépés legtöbbször a gyűrűzárás, a deprotonálási lépés endoterm és a hozamok is alacsonyabbak. Sikertelű magyarázatot találnunk a reakció *cis*z-szelektivitására, miután az irodalomban korábban leírt sztereoselektivitást befolyásoló tényezők közül nem tudtuk egyértelműen előtéríteni, melyik a meghatározó a mi reakciónkat tekintve. A számítások azt mutatták, hogy egy korábban még nem vizsgált szomszédcsoport közreműködés akadályozza a *trans*z termék létrejöttét.



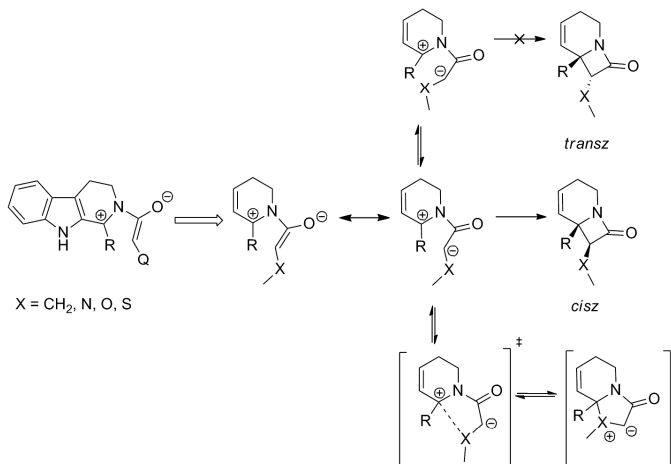
14. Ábra. A savklorid és a ketén acilezése közti energetikai különbség.

Az új hatás alapja, hogy amennyiben a gyűrűzárás előtti intermedier *transz* térállású, az acilcsoport β -helyzeti atomja vagy atomcsoportja koordinálódik a pozitív imin-

szénatomhoz, és így egy ötös gyűrűs szerkezet jön létre. Ez a lépés gátolja a *transz* gyűrűzárást, ám ez egy „zsákutca”, mivel a szerkezet nem stabil és kedvezőtlenebb, mint a *cis* izomer keletkezése (16. ábra).



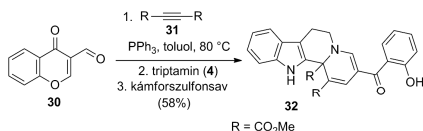
15. Ábra. Az acilcsoport β -helyzetében levő atom/atomcsoport hatása a reakció energetikájára.



16. Ábra. Szomszédscsoport hatása a reakció sztereoselektivitására.

4.3. Kondenzált tetraciklusos β -karbolinok előállítása kaszkád reakcióval

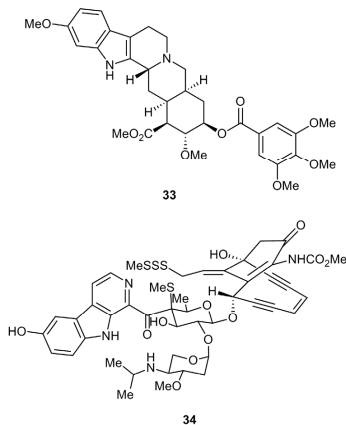
Német kutatók tizenkét egymást követő lépésből álló *one-pot* reakciót fedeztek fel 3-formilkromon (**30**), dimetil-acetiléndikarboxilát (**31**) és triptamin (**4**) között (17. ábra).²⁷ A folyamatban a trifenilfoszfán és a Bronsted-sav katalizátorként vesz részt. Ebben az érdekes, páratlanul hosszú kaszkád reakcióban a **32** β -karbolinvázas vegyülethez jutottak. A reakció kiterjesztésével huszonnhat származékot állítottak elő és vizsgálták biológiai hatásukat.



17. Ábra. 1,2,3,4-Tetrahidro- β -karbolinok keletkezése kaszkád reakcióban.

5. Bonyolult szerkezetű, β -karbolingyűrűt tartalmazó vegyületek

A bonyolult összetételű β -karbolinok között találunk jelentős biológiai aktivitást mutató vegyületeket. Ezek közül két érdekes származékot mutatunk be.



18. Ábra. A (-)-reszerpin (**33**) és a shishijimicin A (**34**) szerkezeti képlete.

A (-)-reszerpint (**33**) (18. ábra) Schlitter és munkatársai izolálták az indiai kígyógyökérből (*Rauwolfia serpentina*) 1952-ben.²⁸ Az említett növény kivonatát már régen használták nyugtató és vérnyomáscsökkentő hatása miatt. A (-)-reszerpin (**33**) izolálása után három évvel felderítették a szerkezetét, abszolút konfigurációját.²⁹ 1958-ban pedig Woodward és csoportja beszámolt az első totálszintéziséről,³⁰ amelyet jelenleg is a szintetikus szerves kémia jelentős eredményeként tartanak számon.³¹

A rendkívül erős rákellenes hatást mutató shishijimicin A (**34**, 18. ábra) nevű, β -karbolingyűrűt tartalmazó alkaloidot

2003-ban izolálták a *Didemnum proliferum* nevű tengeri élőlényből.³² Az első és eddig egyetlen totálszintézisét Nicolaou és munkatársai publikálták 2015-ben.³³

6. Összefoglalás

A β -karbolinok kémiája 1841-ben kezdődött a harmalin (**2**) izolálásával. Azóta a vegyületsalád több egyszerű és bonyolult képviselőjét sikerült megtalálni a természetben. A β -karbolin alkaloidok általában rendelkeznek biológiai hatással, ezért fontos az új származékok előállítása és farmakológiai vizsgálata. Egy ilyen mesterséges vegyület a potenciazavar kezelésére kifejlesztett és gyógyszerként használt tadalafil (Cialis[®], **17**). A természetes β -karbolinok biológiai hatásának kivül sokszor szerkezetük azonosítása és szintézisük megvalósítása teszi érdekessé. Kutatócsoportunkban új megoldásokat dolgoztunk ki 3,4-dihidro- β -karbolinok szintézisére, továbbá új 1,3-diszubsztituált β -karbolinokat és tetraciklusos származékokat, így oxadiazolin- és β -laktám gyűrűvel kondenzált β -karbolinvázas vegyületeket állítottunk elő.

Hivatkozások

1. a) Love, B. E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 1–64. b) Rosillo, M.; González-Gómez, A.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Targets Heterocycl. Syst.* **2008**, *12*, 212–257. c) Ashok, P.; Ganguly, S.; Murugesan, S. *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1778–1791. d) Laine, A. E.; Lood, C. L.; Koskinen, A. M. P. *Molecules* **2014**, *19*, 1544–1567.
2. a) Poindexter, E. H.; Carpenter, R. D. *Phytochemistry* **1962**, *1*, 215–221. b) Massiot, G.; Therpenier, P.; Jacquier, M.-J.; Men-Oliver, L. L.; Delaude, C. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2873–2876.
3. Zheng, L.; Yan, X.; Han, X.; Chen, H.; Lin, W.; Lee, F. S. C.; Wang, X. *Biotechnol. App. Biochem.* **2006**, *44*, 135–142.
4. Schumacher, R. W.; Davidson, B. S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10125–10130.
5. Rao, K. V.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D.; Schinazi, R. F.; Tekwani, B. L.; Hamann, M. T. J. *Nat. Prod.* **2003**, *66*, 823–828.
6. Siderhurst, M. S.; James, D. M.; Rithner, C. D.; Dick, D. L.; Bjostad, L. B. J. *Econ. Entomol.* **2005**, *98*, 1669–1678.
7. Goebel, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1841**, *38*, 363–366.
8. Nikolaeva, A. G.; Terent'eva, I. V.; Krivunchuk, P. E.; Prokopenko, A. P. *Chem. Nat. Compd.* **1970**, *6*, 517.
9. Tsuchiya, H.; Sato, M.; Watanabe, I. J. *Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 4167–4174.
10. a) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797–1842. b) Stöckigt, J.; Antonchick, A. P.; Wu, F.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8538–856.
11. Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Organic Reactions*. Roger Adams, John Wiley & Sons, INC: New York, 1951; Vol. VI. pp. 74–150.
12. Vaccari, D.; Davoli, P.; Ori, C.; Spaggiari, A.; Prati, F. *Synlett*, **2008**, 2807–2810.
13. Abrányi-Balogh, P.; Földesi, T.; Grün, A.; Volk, B.; Keglevich, G.; Milen, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1953–1957.
14. Ishida, A.; Nakamura, T.; Irie, K.; Oh-ishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3237–3249.
15. Milen, M.; Slégl, P.; Keglevich, P.; Keglevich, G.; Simig, G.; Volk, B. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5697–5700.
16. Kamal, A.; Rao, M. P. N.; Swarna, P.; Srinivasulu, V.; Bagul, C.; Shaik, A. B.; Mullagiri, K.; Kovvuri, J.; Reddy, V. S.; Vidyasagar, K.; Nagesh, N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2370–2387.

17. Ling, Y.; Xu, C.; Luo, L.; Cao, J.; Feng, J.; Xue, Y.; Zhu, Q.; Ju, C.; Li, F.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Ling, X. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9214–9227.
18. Abrányi-Balogh, P.; Dancsó, A.; Frigyes, D.; Volk, B.; Keglevich, G.; Milen, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5711–5719.
19. a) Kobayashi, J.; Harbour, G. C.; Gilmore, J.; Reinhart, K. L. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1526–1528. b) Kinzer, K. F.; Cardellina, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 925–926. c) Reinhart, K. L. Jr.; Kobayashi, J.; Harbour, G. C.; Gilmore, J.; Mascall, M.; Holt, T. G.; Shield, L. S.; Lafargue, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3378–3387.
20. a) Reinhart, K. L.; Kobayashi, J.; Harbour, G. C.; Hughes, R. G.; Mizesak, S. A.; Scahill, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1524–1526. b) Lake, R. J.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Austr. J. Chem.* **1989**, *42*, 1201–1206. c) Adesanya, S. A.; Chbani, M.; País, M.; Debitus, C. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 525–527. d) McNulty, J.; Still, I. W. *J. Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 121–138.
21. a) Kam, T.-S.; Sim, K.-M. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 145–147. b) Chakraborty, I.; Jana, S. *Synthesis* **2013**, *45*, 3325–3331.
22. a) Daugan, A.; Grondin, P.; Ruault, C.; de Gouvillie, A. C. M.; Coste, H.; Kirilovsky, J.; Hyafil, F.; Labaudiniere, R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4525–4532. b) Daugan, A.; Grondin, P.; Ruault, C.; de Gouvillie, A. C. M.; Coste, H.; Linget, J. M.; Kirilovsky, J.; Hyafil, F.; Labaudiniere, R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4533–4542. c) Zhang, Y.; He, Q.; Ding, H.; Wu, X.; Xie, Y. *Org. Prep. Proc. Int. Ed.* **2005**, *37*, 99–102.
23. a) Milen, M.; Abrányi-Balogh, P.; Dancsó, A.; Simig, G.; Keglevich, G. *Let. Org. Chem.* **2010**, *7*, 377–382. b) Abrányi-Balogh, P. *Periodica Polytech., Chem. Eng.* **2010**, *54*, 47–48.
24. Milen, M.; Abrányi-Balogh, P.; Mucsi, Z.; Dancsó, A.; Körtvélyesi, T.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1811–1825.
25. a) Milen, M.; Abrányi-Balogh, P.; Mucsi, Z.; Dancsó, A.; Frigyes, D.; Pongó, L.; Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 1894–1902. b) Abrányi-Balogh, P.; Mucsi, Z.; Csizmadia, I. G.; Dancsó, A.; Keglevich, G.; Milen, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9682–9694.
26. Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465–10496.
27. Dücker, H.; Pries, V.; Khedkar, V.; Menninger, S.; Bruss, H.; Bird, A. W.; Maliga, Z.; Brockmeyer, A.; Janning, P.; Hyman, A.; Grimme, S.; Schürmann, M.; Preut, H.; Hübel, K.; Ziegler, S.; Kumar, K.; Waldmann, H. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 179–184.
28. Müller, J. M.; Schlitter, E.; Bein, H. *J. Experientia* **1952**, *8*, 338.
29. a) Wenkert, E.; Liu, L. H. *Experientia* **1955**, *11*, 302–303. b) Diassi, P. A.; Weisenborn, F. L.; Dyllion, C. M.; Winterseiner, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4687–4689. c) van Tamelen, E. E.; Hance, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4692–4693.
30. Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *Tetrahedron* **1958**, *2*, 1–57.
31. Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44–122.
32. Oku, N.; Matsunaga, S.; Fusetani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2044–2045.
33. Nicolaou, K. C.; Lu, Z.; Li, R.; Woods, J. R.; Sohn, T.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8716–8719.

Synthesis of β -carbolines

The β -carbolines constitute an important class of natural and synthetic compounds displaying interesting biological activities. Among these the vinpocetine, the tadalafil and the abecarnil are current medicines against cerebrovascular disorder, erectile dysfunction and anxiety, respectively. Tetracycles containing a fourth ring condensed to the β -carboline skeleton are also remarkable. The harmicine, the akagerine, the arboreoscidine-type alkaloids, the canthin derivatives and part of the eudistomins show *inter alia* antibacterial, antiviral or anti-cancer effect.

In this short review we described the best known classical and recently discovered synthetic approaches for the preparation of compounds containing a β -carboline skeleton. In our research group two new methods have been developed and presented. One is a T3P[®]-promoted acylation and subsequent Bischler-Napieralski ring closure as a one-pot synthesis of 3,4-dihydro- β -carbolines from tryptamine and various carboxylic acids. Besides this method, a novel MeI-induced ring closure of thioamides formed from the Willgerodt-Kindler reaction of tryptamine, an aldehyde and elemental sulfur was worked out.

In addition, some examples of 1,3-disubstituted and fused tetracyclic β -carboline derivatives were demonstrated.

The carbaldehyde function has been inserted to the C-3 position of the β -carboline skeleton by a four-step synthesis starting from tryptophan methyl ester. The novel β -carboline-3-carbaldehydes have been used in Biginelli-reaction, attaching the dihydropyrimidinone ring to the carboline ring system.

The formation of oxadiazolino-pyridoindoles and azetopyridoindoles was developed in the [3+2] and [2+2] dipolar cycloaddition of 3,4-dihydro- β -carbolines with a nitrile-oxide or acetyl chloride derivatives.

In the case of the [3+2]-cycloaddition besides the formation of oxadiazolino-pyridoindoles, a novel isomerization and a further

degradation of the isomer so formed was also observed. Using two equivalents of the nitrile oxide in the reaction of 1-substituted- β -carbolines, a triazole-*N*-oxide side product was obtained. We have computed the mechanism of all the reaction steps. From the modelling we found, that the reaction mechanism was not a concerted 1,3-dipolar cycloaddition that is usual for the 1,3-dipoles, but a stepwise or quasi-stepwise ionic addition reaction. Up to the modelling, this theory is supported by the computed inflection points on the energy diagram or the local minima found on the potential energy surfaces. Based on the computations and further experiments the isomerization and degradation was proved to be acid-catalyzed and it was also proved, that the triazole-*N*-oxide derivative was formed in a second addition reaction from the primarily formed oxadiazolino-pyridoindole.

Applying the Staudinger-reaction novel β -lactam-fused carboline derivatives were synthesized. In all cases the products formed showed exclusively *cis* configuration. We managed to identify side reactions responsible for the isolated side products. According to quantum chemical calculations, in the case of these compounds the acylation by the acyl chlorides was more favourable energetically than the *in situ* generation of a ketene. We observed and also confirmed by computations that in the reactions with better yields and in the case of rather electron withdrawing groups the rate-limiting step was the acylation and all the three steps of the reaction proved to be exothermic. On the contrary by the electron donating substituents the rate-limitation appeared in the cyclization and the deprotonating step was endothermic. Up to our computations a novel heteroatom effect was found in the cyclization step, which explains the *cis*-selectivity. This new mechanistic pathway is based on the coordination of the non-bonding lone electron pair of the heteroatom in the β -position of the acyl chloride with the positively charged carbon atom of the imine. This coordination hinders the forming of the *trans* lactam through an unfavourable “dead-end” structure.

Finally, two biologically active representatives of β -carboline, (–)-reserpine and shishijimicin A were mentioned.