

———— OTDK pályamunka ————

BARÁT VIKTOR
VEGYÉSZ MSC II.

3-aril-2-hidroxipropánsav-észterek enantioszelektív előállítása

Témavezető:
Schindler József
BioBlocks Kft.



———— Eötvös Loránd Tudományegyetem ————
—— Természettudományi Kar ——
— Szerves Kémiai Tanszék —
— Budapest, 2011 —

Tartalomjegyzék

I.	Bevezetés.....	3
II.	Irodalmi áttekintés	4
	II.1. Az irodalomban megtalálható analógok előállításai.....	4
	II.2 A Sharpless-féle aszimmetrikus dihidroxilálás	5
III.	Célkitűzések	9
IV.	Saját munka	10
	IV.1. β -aril/hetaril-akrilátok előállítása az optikailag tiszta vegyületek szintéziséhez .	10
	IV.2. 3-aril/hetaril-2,3-dihidroxi-propánsav észterek előállítása.....	11
	IV.3. 3-aril/hetaril-2,3-dihidroxi-propánsav észterek redukciója	13
V.	Eredmények	15
VI.	Összefoglalás.....	16
VII.	Kísérleti rész	17
VIII.	Köszönetnyilvánítás	22
IX.	Függelék	23
	IX.1. 3-aril/hetaril-2,3-dihidroxi-propánsav észterek (3) ^1H NMR adatai.....	23
	IX.2. 3-aril/hetaril-2-hidroxi-propánsav észterek (4) ^1H NMR adatai.....	24
X.	Irodalmi hivatkozások jegyzéke.....	26

I. Bevezetés

Tudományos diákköri munkám során egy olyan lead optimalizációs projektben vettem részt, ahol számos β -aril- és β -hetarilterjsavésztert kellett előállítanom mind racém, mind optikailag tiszta formában. A szakirodalomban meglepően kevés hasonló molekulát találtam¹.

A legrégebben ismert és vizsgált szerkezet a feniltejsav, melynek szintézisét már 1951-ben leírták². Ez az eljárás természetesen a racém formára vonatkozott, viszont később megjelentek enantioszelektív eljárások hasonló molekulák előállítására. Ezek a molekulák sok esetben *building block*-ként, azaz építőköként jelentek meg biológiailag aktív molekulákban, illetve önmagukban is alkalmazhatóak gyógyszerként.

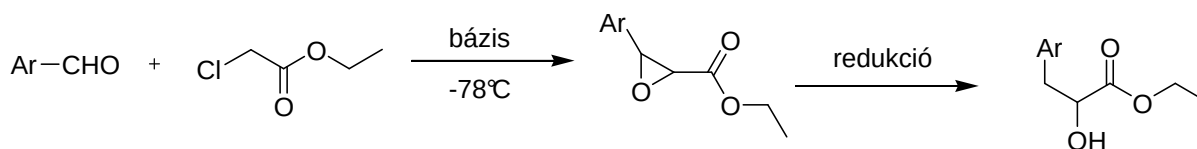
Az irodalomban megtalálhatók különböző tienil-analógok, melyeket peptidmimetikus HIV PR inhibitor molekulák³ tartalmaznak; az (*R*)-etil-3-[2-(benziloxi)-4-(metoximetoxi)fenil]-2-hidroxi-propanoát a (+)-rutamarin szintézisének egyik kulcs intermediere⁴, mely rák ellenes hatást mutat, vagy a metil-4-hidroxifenillaktát (MeHPLA) és analógjai, melyek szintén rák ellenes szerek⁵. Kínai szerzők 2011-ben publikálták az izopropil-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxi-propanoát (IDHP) szintézisét, mely egyébként a kínai zsálya (*Salvia miltiorrhiza*) gyökerében található meg, és a tradicionális kínai gyógyászat régóta alkalmazza gyógyszerként szív és keringési panaszokra rengeteg kedvező hatása miatt⁶.

II. Irodalmi áttekintés

II.1. Az irodalomban megtalálható analógok előállításai

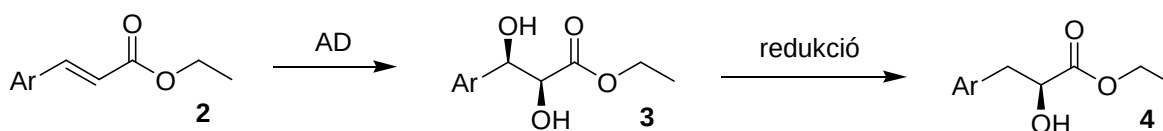
Már 1951-ben leírták a feniltejsav és szubsztituált analógjainak előállítását, ám ez az eljárás racém termékhez vezetett, és ma nehezen lenne alkalmazható, mivel a szerzők cinkamalagámot használtak, mely mérgező és a környezetre káros².

1994-ben közöltek egy eljárást, mellyel a racém tejsavészterek jó hozammal és megfelelő tisztasággal előállíthatóak⁷. A megfelelő aromás aldehidet bázis jelenlétében klórecetsav-etilészterrel reagáltatták, így Darzens-kondenzációs reakcióban a megfelelő epoxid keletkezett, melyből redukció után a tejsavszármazék megkapható (**1.ábra**).



1. ábra: A racém vegyületek előállítása

Nagyjából az elmúlt évtizedre tehető az a néhány publikáció^{3,4,5}, amely a dolgozat célvegyületeinek szintéziséről ír. Ezekben közös, hogy a célvegyületeket a megfelelő optikailag tiszta diol redukciójával kapják, viszont mindhárom eljárás különböző redukciós módszer használ: $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{COOH}$; H_2/Pd ; H_2/Pd 0°C és 5 atm. Mivel több redukciós eljárás létezik benzil helyzetű OH-csoport redukciójára, célszerű a szintézist a megfelelő diolon keresztül végezni. A publikációk tartalmazzák a diolok előállítását is: mindhárom esetben a Sharpless-féle aszimmetrikus dihidroxilálást (AD) alkalmazzák. Kiindulási vegyületként pedig a megfelelő fahéjsav-analógot használják.



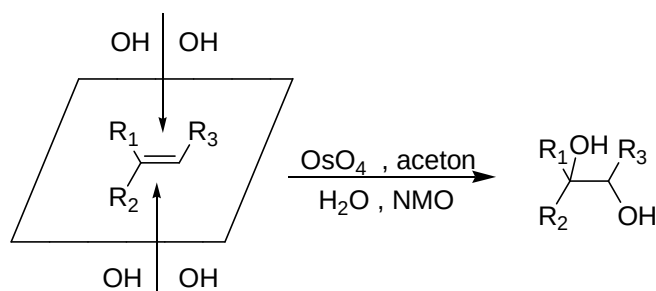
2. ábra: Az optikailag tiszta termékek előállítása

A fent említett három példa aromás vegyületekre vonatkozik, viszont a HIV PR inhibitor szintézise során előállított heteroaromás analógok esetében is ezt a megközelítést alkalmazzák, vagyis ez az eljárás alkalmas lehet a célul kitűzött vegyületszéria szintézisére.

II.2 A Sharpless-féle aszimmetrikus dihidroxilálás^a

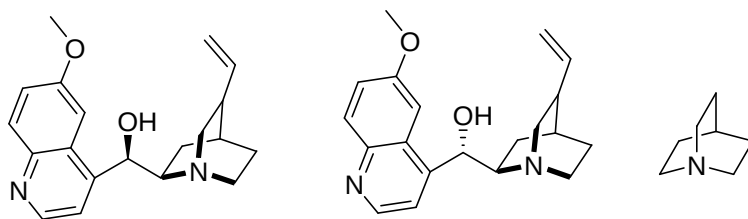
Mint látható, az optikailag tiszta termékek előállításának egyik kulcslépése az AD reakció, mivel itt történik a királis információ bevitele a molekulába.

Olefinek reakciója ozmium-tetraoxiddal ismert szelektív eljárás *cisz*-vicinális diolok előállítására⁸ (**3.ábra**), de az alkalmazott ozmium-vegyület mérgező tulajdonsága és magas ára miatt szükséges volt egy katalitikus eljárás kidolgozása. Az új megoldás⁹ a későbbi Nobel-díjas Karl Barry Sharpless és – többek között – Markó István nevéhez fűződik.



3. ábra: A Sharpless-féle aszimmetrikus dihidroxilálás első változata

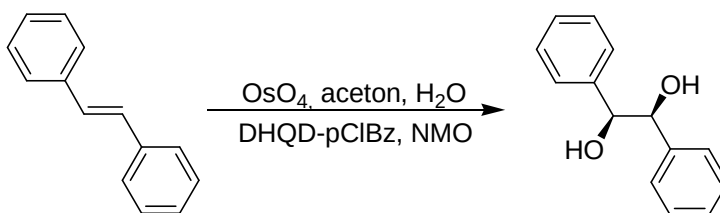
Bizonyos tercier aminok - többek között a különböző kínafákból (*cinchona*) kinyerhető kinin és kinidin (**4. ábra**)- katalizálják olefinek ozmium-tetraoxiddal való reakcióját. Sharpless és munkatársai ezek származékait használták királis ligandumként egy általuk kidolgozott sztöchiometrikus aszimmetrikus ozmilációs reakcióban¹⁰. Ezzel nagyjából egy időben az Upjohn Company kifejlesztett egy eljárást, melyben N-metilmorfolin-N-oxid (NMO) felhasználásával egy katalitikus cikluson belül visszaoxidálták az elreagált ozmium-tetraoxidot, így annak szükséges mennyisége a sztöchiometrikusról 1%-ra esett¹¹. Kombinálva ezt a két felfedezést Sharpless kidolgozott egy szintézist⁹, melynek sebessége az alkalmazott alkaloidnak köszönhetően megfelelő, illetve az NMO-t használva biztonságosabb, mivel a szükséges OsO_4 mennyisége így drasztikusan lecsökkent, vagyis a szintézis lényegesen olcsóbbá és a kevésbé mérgezővé vált.



4. ábra: Kinin és kinidin (katalizátor); kinuklidin (inhibitor)

^a Barát Viktor: Bsc szakdolgozat, BioBlocks Kft (ELTE TTK Szerves Kémiai Tanszék), 2010

Az eredeti eljárás során⁹ E-sztilbén dihidroxilálását végezték el dihidrokinidin-p-klórbenzoát ligandum mellett. A sztilbén aceton/víz szuszpenziójához előbb alkaloidot majd NMO-t adtak és az elegyet 0°C-ra hűtötték. Katalitikus mennyiségű OsO₄ hozzáadása után 17 órán keresztül hűtőben állni hagyták a reakcióelegyet, időnkénti rázogató mellett. A szuszpenzióból fokozatosan tiszta narancssárga oldat lett. Nátrium-metabiszulfid hozzáadása után a terméket izolálták: (+)-treo-hidrobenzoint kaptak (**5. ábra**).



5. ábra: E-Sztilbén dihidroxilezése

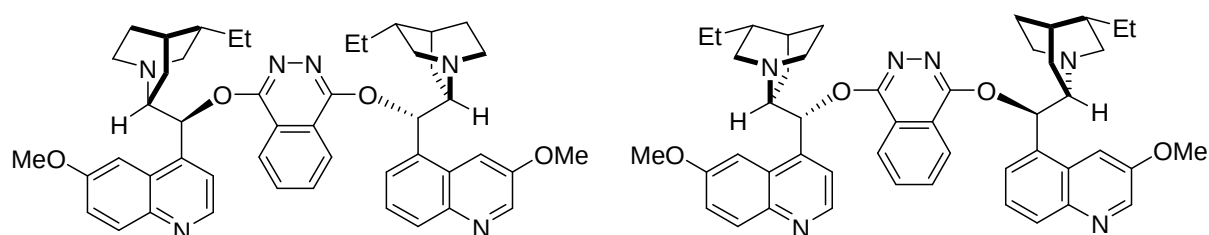
A reakció sebességét az alkaloid koncentrációja határozza meg: reakciókinetikai méréseket végeztek alkaloid nélkül, kinuklidin jelenlétében és dihidrokinidin-benzoát alkalmazása mellett⁹. A ligandum nélküli reakció sebességét a kinuklidin nullára csökkentette, mivel annyira erősen kötődik az ozmiumhoz, hogy a katalitikus ciklusban a visszaoxidáció nem tudott lejátszódni. Meglepő eredmény, hogy kinidin-származék alkalmazása esetén a reakció sebessége nagyjából 23-szorosára növekszik, annak ellenére, hogy a molekula kinuklidin-részletet tartalmaz. Egy bizonyos alkaloid-koncentrációnál ez a sebesség eléri egy maximális konstans értéket, a további alkaloid addíció pedig nincs hatással sem a reakció sebességére, sem a termék optikai tisztaságára. A képződött ozmium-alkaloid komplex sztirol esetén 23-szor reaktívabb a szabad ozmium-tetraoxidnál.

Mérések bizonyították⁹, hogy a sztöchiometrikus és a katalitikus változat reakciósebességi állandója ugyanakkora. Ennek a magyarázata, hogy a sebesség meghatározó lépés minden esetben az ozmium-alkaloid komplex képződése (**8. ábra**), vagyis a redukált ozmium-komplex hidrolízise és oxidációja – mely teljessé teszi a körfolyamatot – kinetikailag nem szignifikáns. Az alkalmazott alkaloid a sebességen kívül az enantioszelektivitásban is szerepet játszik: kinin esetén az egyik, míg kinidin esetén a másik enantiomer képződik.

Az új dihidroxilálási eljárás mellett szól, hogy sok más aszimmetrikus eljárással ellentétben itt nincs szükség irányító funkciós csoportra; a ligandum-katalízis miatt a szükséges ozmium mennyisége minimális; az alkalmazott ligandum biztosítja a megfelelő

szelektivitást és nem igényel az átlagostól eltérő reakciókörülményeket – még nagy koncentrációk esetén sem – mivel vízre és levegőre nem érzékeny a rendszer.

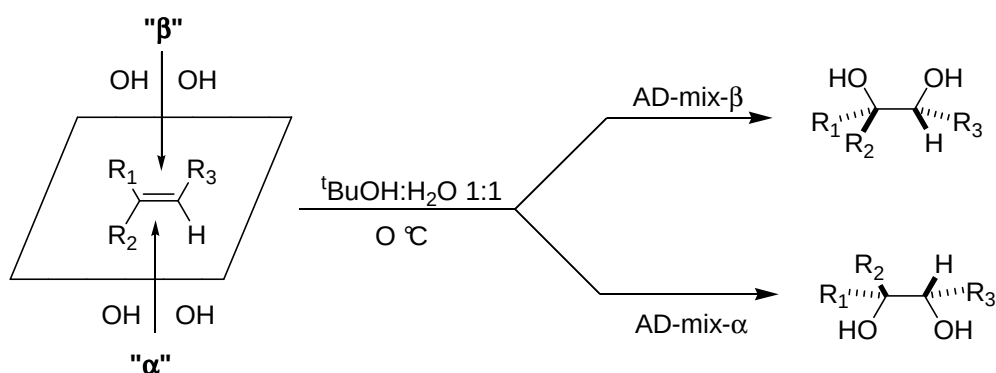
Már a fent említett előnyök miatt is széles körben elterjedt az eljárás, és további módosítások eredményeként szinte univerzálisan alkalmazható tetszőlegesen szubsztituált olefinek dihidroxilálására



6. ábra: Új típusú ligandumok: (DHQD)₂-PHAL (balra) és (DHQ)₂-PHAL (jobbra)

Nagy előrelépést jelentett a szintézis fejlődéstörténetében a ftalazin ligandumok (6.ábra) bevezetése¹²: ezek alkalmazásával jelentősen nőtt a termékek optikai tisztasága.

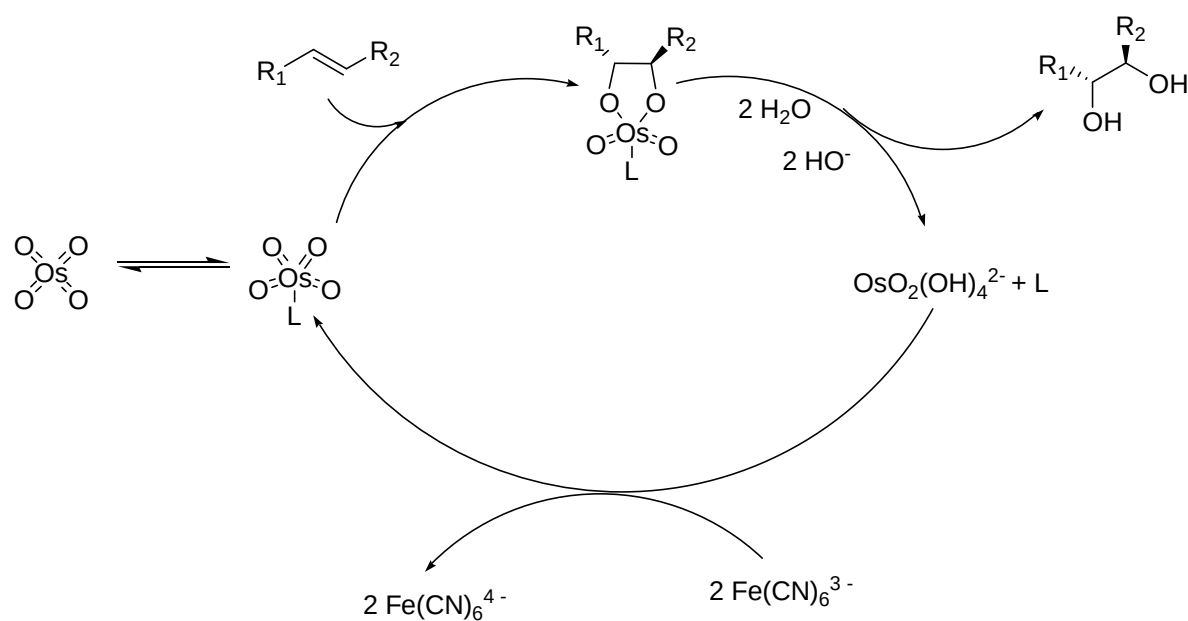
Az új ligandumok előállításához dihidrokinint, illetve dihidrokinidint használtak, melyeket kálium-karbonát jelenlétében 1,4-diklór-ftalazinnal reagáltatva és kálium-hidroxidot hozzáadva kapták a kívánt molekulákat¹². Az eredetileg alkalmazott ligandumok analógiájára ezek is királis szelektorként működnek, viszont magasabb optikai tisztaságot biztosítanak. Érdekes, hogy az új típusú ligandumok kinin és kinidin analógja hatásosság terén egyenértékű a dihidro-változatokkal, holott az aktív molekularész az utóbbiak esetén a két vinil csoport *in situ* dihidroxileződése során képződő tetrol¹².



7. ábra: A Sharpless-féle dihidroxilálás ftalazin ligandumokkal módosított változata

További egyszerűsítést jelentett a szintézis kivitelében egy „AD-mix” elnevezésű reagens keverék létrehozása, mely kálium-ozmátot, a megfelelő ftalazin ligandumot, kálium-karbonátot és kálium-hexacianoferrát(III)-ot tartalmaz **(7.ábra)**. Ezek összetétele ismert¹², illetve kereskedelemben is kaphatók. Ligandumtól függően megkülönböztetnek AD-mix- α ((DHQ)₂-PHAL) és AD-mix- β ((DHQD)₂-PHAL) keveréket. Ezek használatával lehetőség nyílik az AD reakciók mmol méretű kivitelezésére, mivel így nem okoz gondot a nagyon kis mennyiségek (kálium-ozmát és a ligandum) kimérése. A ftalazin-ligandumokat Sharpless és munkatársai 1 mol % mennyiségben alkalmazták, mi több, egyes esetekben ennek csak a század részét (μ M nagyságrendű koncentrációban) használták, és ekkor is 96% ee tisztaságú terméket kaptak¹².

Az elmúlt években folyt kutatások eredményeként tudjuk, hogy a reakció metánszulfonamid hozzáadásával gyorsítható¹³. Fázistranszfer katalizátorként működik, a hidroxid ionok szerves fázisba való jutását segíti elő. Emellett általános katalizátor szerepét is betölti, mivel az enyhén savas metánszulfonamid képes az ozmát-észtert protonálni, mely a hidrolízist gyorsítja.

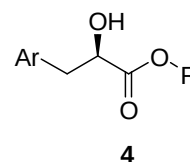
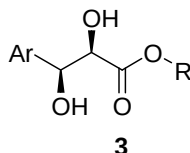
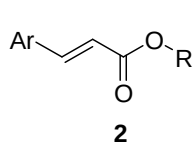


8. ábra: A Sharpless-féle aszimmetrikus dihidroxilálás katalitikus ciklusa

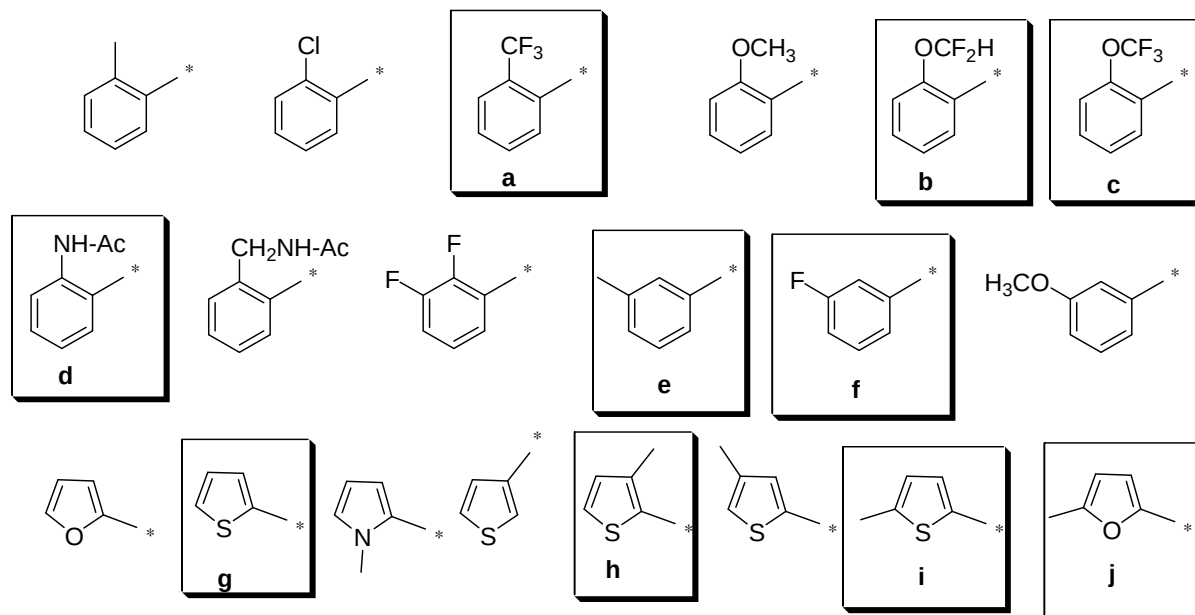
Célkitűzések

Munkámat az alábbi célok figyelembevételével végeztem:

- a tervezett β -ariltejsavészterek és β -hetariltejsavészterek közül ”modellvegyületek” előállítása optikailag tiszta formában (**9. ábra**)
- a kulcs intermedier diolok előállítása optikailag tiszta formában
- általános, minden tervezett molekulára alkalmazható eljárás kidolgozása; a dihidroxilálási és redukciós lépés optimalizálása
- minél több, kiindulási anyagként alkalmazható fahéjsav és fahéjsav észter előállítása
- megfelelő királis HPLC módszer kidolgozása a vegyületek optikai tisztaságának meghatározására



R = metil, etil, Ar =



Megjegyzés: A bekeretezett vegyületek előállításában vettem részt, a többit az általam kidolgozott módszerrel BioBlocks Kft-nél állították elő.

9. ábra: Az előállítandó vegyületek

III. Saját munka

Az előállítani kívánt 20 optikailag aktív vegyület (3,4) közül néhány ismert a szakirodalomban, ám a publikációk, melyekben megjelennek, nem tartalmazzák a szintézisek leírását. Ismert tehát: **3f**¹⁴, **3g**¹⁵, **3j**¹⁶

IV.1. β -aril/hetaril-akrilátok előállítása az optikailag tiszta vegyületek szintéziséhez

A kiindulási anyagként használt fahéjsav észterek előállítására három különböző eljárást alkalmaztam (**1. táblázat**). A kereskedelemben kapható fahéjsavakból SOCl₂ és metanol felhasználásával metil észtert állítottam elő (A módszer).

A fahéjsav észterek egy részét a megfelelő aldehidből kiindulva Horner-Wadsworth-Emmons reakció (HWE, B módszer) segítségével szintetizáltam. Itt frissen desztillált THF-ben trietil-foszfonoacetátot deprotonáltam NaH-del, majd ehhez adagoltam hozzá az aldehidet. Ekkor Wittig-típusú reakcióban a foszfonoacetát és az aldehid gyűrűs intermediert képez, melyből hasadás után olefin képződik.

Két esetben Heck reakcióval állítottam elő fahéjsav észtereket. Aromás jodidokat reagáltattam palládium katalizátor jelenlétében etilakriláttal (C módszer).

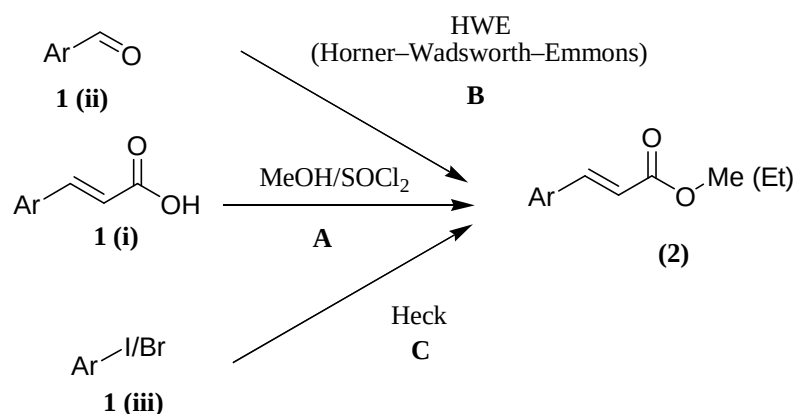
1. Táblázat: Fahéjsav észterek előállítására alkalmazott eljárások

Vegyület	módszer ^x	termelés (%)
2a-c, e-g	A	100 ^y
2d	C	86
2h	B	88
2i	B	89
2j	B	nyers

^x A = MeOH/SOCl₂; B = HWE; C = Heck

^y bepárlás után nyersen lett felhasználva

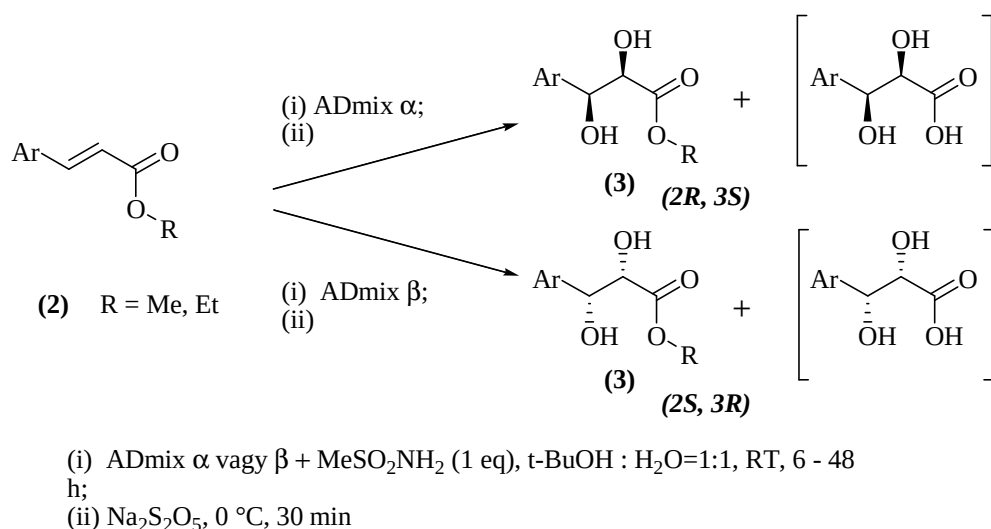
Mint az 1. táblázatban látható, hogy az A módszerrel kvantitatív, míg a B és C módszerekkel jó termeléssel állíthatók elő a kívánt β -aril/hetaril-akrilátok. Egy esetben nem határoztam meg a termelést, mert az oldószernek használt DMF miatt a túlsúlyos nyersterméket vittem tovább a dihidroxilálási lépésbe (**10. ábra**).



10. ábra: β -aril-akrilátok előállítása

IV.2. 3-aril/hetaril-2,3-dihidroxipropánsav észterek előállítása

A kulcslépés a szintézis során a dihidroxilálási reakció (11. ábra), így az egyik feladatomban ennek a reakciónak a vizsgálata volt. Korábban már sikeresen alkalmaztam az AD reakciót optikailag tiszta diolok előállítására. Tudtam, hogy a hőmérséklet jelentős hatással van a reakció sebességére: 0°C-on a reakcióidő akár több nap is lehet, és az így előállított diol enantiomer tisztasága magasabb, mint a szobahőn végzett kísérleté, ami viszont akár egy nap alatt lejátszódik.

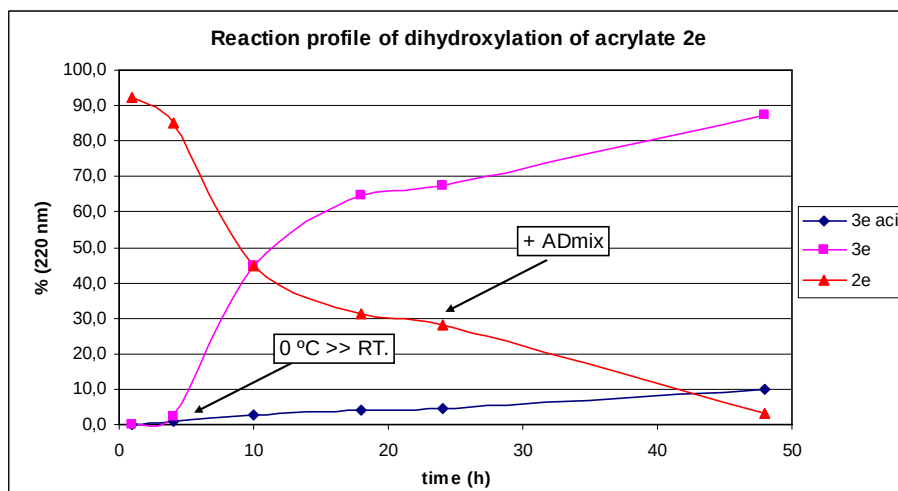


11. ábra: 3-aril/hetaril-2,3-dihidroxipropánsav észterek előállítása

Kísérleteket végeztem 0°C-on és azt találtam, hogy 10 óra eltelte után a reakcióelegyek csak nyomokban tartalmazták a kívánt diolokat. Ezért szobahőn is teszteltem az AD reakciót, de még így is több esetben szükség volt hosszabb reakcióidőkre, illetve néhány reakciót keveredni hagytam egy hétvégén át. Megfigyeltük, hogy a hőmérséklet emelése nem rontott az enantiomer tisztaságon, így a diolokat közel optikailag tiszta formában sikerült előállítanom.

Általános katalizátorként metánszulfonamid használható az AD reakciókhoz: ez gyorsítja az ozmát-észter hidrolízisét, illetve elősegíti a hidroxid ionok szerves fázisba való jutását. Metánszulfonamid alkalmazásával a reakcióidő szobahőn 18-20 órára csökken, így az AD reakciók kényelmesen, egy éjszaka alatt lejátszódnak. Egy ekvivalens metánszulfonamid elegendő a hatás eléréséhez.

A dihidroxilálási reakciókban az észter funkció hidrolízisét tapasztaltam (2. táblázat). Néhány óra reakcióidő után a reakcióelegyek LCMS profiljában megjelent a kiindulási anyag és a termék csúcsán kívül a 3-aryl-2,3-dihidroxi-propánsavak csúcsa is. A fő ok, amiért a reakcióidők csökkentésére törekedtem ez volt, mivel e melléktermék mennyisége folyamatosan nőtt. A hidrolízis fő oka az, hogy az AD-mix nagy mennyiségű kálium-karbonátot tartalmaz. Ecetsav puffer hozzáadásával próbáltam a pH-t csökkenteni és a hidrolízist visszaszorítani. Sajnálatos módon ekkor a reakciósebesség drasztikus csökkenését tapasztaltam: egy éjszaka után nyomnyi mennyiségű terméket tartalmazott a reakcióelegy.



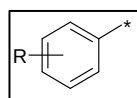
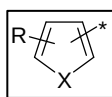
12. ábra: Egy általános AD reakció profilja^b

Mint a 11. ábrán látható, egy nap alatt kb. 70%-os konverziót ért el a vizsgált reakció. Már 4 óra után megindult a dihidroxipropánsav-észter hidrolízise, mely a 24 órás mintavételig 5% sav mellékterméket produkált. Nagyjából 18 óra után lelassult az AD reakció, mely plusz AD-mix hozzáadására újra felgyorsult. 48 óra alatt 90%-os konverziót sikerült elérni, ám ekkor már 10% hidrolizátum volt a reakcióelegyben. Érdekes, hogy az akrilát-észterek stabilnak bizonyultak a lúgos közeggel szemben.

^b Ugyanezen témában megjelenő cikk kéziratából átvéve (jelen dolgozat szerzője szerepel a cikk szerzői között)

A dihidroxi vegyületek abszolút konfigurációját mérésekkel nem határoztam meg, de megállapításukhoz egy az AD-reakcióknál elfogadott, általános szabályt alkalmaztam: az AD-mix- α felhasználásával 2R-treo enantiomert, míg az AD-mix- β felhasználásával 2S-treo enantiomert lehet előállítani. A tiofén és furán származékoknál a 3-as, benzil helyzetű szénatom abszolút konfigurációja ellentétes a fenil-származékokétól -viszont a relatív konfiguráció és térállás azonos-, így célszerű a treo elnevezés. A racemizációmentes redukció után a dihidroxi vegyületek (3) konfigurációjából biztosan lehet a tejsav észterek (4) konfigurációjára következtetni!

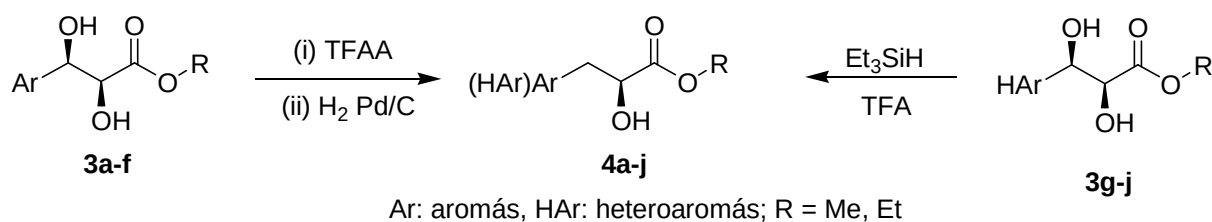
2. Táblázat: az AD reakcióelegyek feldolgozás előtt

vegyület				idő (h)	HPLC / 220 nm			feldolgozva	
	R=				fahéjsav (%)	termék (%)	hidrolizátum (%)	termelés (%)	ee (%)
a	2-CF3			20	0	82	18	76	100,0
b	2-OCF2H			48	3	87	10	26	100,0
c	2-OCF3			48	0	90	10	56	>99
d	2-NHAc			48	2	55	40	22	97,6
e	3-Me			24	30	58	10	40	99,8
f	3-F			24	16	63	18	43	99,8
									
	X	R	*						
g	S	H	2	120	3	47	48	70	99,6
h	S	3-Me	2	20	5	73	7	82	100,0
i	S	5-Me	2	18	4	80	5	77	100,0
j	O	5-Me	2	20	5	87	0	49	100

IV.3. 3-aril/hetaril-2,3-dihidroxipropánsav észterek redukciója

A benzil helyzetű hidroxicsoport redukciójára tesztreakciókat végeztem a **3b** és **g** vegyületeken. Két különböző eljárást próbáltam ki (13. ábra): (**D**) trifluoracetilezés utáni katalitikus hidrogénezés és (**E**) Et₃SiH/trifluorecetsav alkalmazása. A **D** módszer segítségével sikerült redukálnom a **3b** vegyületet, ám a másik eljárás nem hozta meg a várt eredményt: túl sok melléktermék keletkezett. A heteroaromás vegyület (**3g**) esetén az **E** módszer bizonyult

sikeresebbnek, így ezeknél ezt alkalmaztam. Fontos megjegyezni, hogy egyik redukciós eljárás során sem tapasztaltam racemizációt (3. és 4. táblázat).



13. ábra: 2,3-dihidroxi-propánsav észterek (3) redukciója

3. Táblázat: 3-aryltejsav észterek adatai

 R =	tejsav észter 4			
	vegyület	módszer ^x	termelés (%) ^y	Optikai tisztaság, ee (%)
2-CF ₃	4a	D	25	99.6
2-OCF ₂ H	4b	D	59	99.9
2-OCF ₃	4c	D	51	99.4
2-NHAc	4d	D	56	Nincs adat
3-Me	4e	D	76	96.7
3-F	4f	D	39	98.6

^x: (i) TFAA; (ii) Pd/C, H₂

^y: az izolált anyagra nézve oszlopkromatográfia után, nem optimalizált.

4. Táblázat: 3-hetariltejsav észterek adatai

			tejsav észter 4			
X	R	*	vegyület	módszer ^x	termelés (%) ^y	Optikai tisztaság, ee (%)
S	H	2	4g	E	23	97.3
S	3-Me	2	4h	E	50	99.5
S	5-Me	2	4i	E	79	99.5
O	5-Me	2	4j	E	10	98.4

^x: (i) Et₃SiH/TFA ^y: az izolált anyagra nézve oszlopkromatográfia után, nem optimalizált

IV. Eredmények

Tudományos diákköri munkám során az alábbi eredményeket értem el:

- A dihidroxilálási lépésre kidolgoztam egy általános módszert, mely minden vegyületre alkalmazható volt
- Amennyiben fahéjsavak nem álltak rendelkezésre ezeket sikeresen előállítottam Horner-Wadsworth-Emmons vagy Heck reakcióval
- Az intermediér diolokat kivétel nélkül előállítottam kiváló optikai tisztasággal
- Két redukciós módszert is kidolgoztam, melyek közül az egyiket csak az aromás, míg a másikat csak a heteroaromás vegyületek esetén használtam
- A célul kitűzött tejsav észtereket sikerült kiváló optikai tisztasággal előállítani
- Az optikai tisztaságokat Dr. Seres Gábor határozta meg az általa kifejlesztett királis HPLC módszerekkel

V. Összefoglalás

Tudományos diákköri munkám során úgynevezett *building block*, vagyis építőkö molekulákat állítottam elő. Ezek gyógyszermolekulák részeiként kerülnek felhasználásra, de egyes esetekben önmagukban is jótékony hatással bírnak.

A tiszta enantiomerek előállítására az irodalomban található néhány példát vettem alapul. Minden esetben optikailag tiszta β -aril/hetaril-2,3-dihidroxipropánsav észterek redukciójával nyerték a célvegyületeket, így én is ezt a módszert alkalmaztam. Korábbi munkáim során sikeresen alkalmaztam a Sharpless-féle aszimmetrikus dihidroxilálást diolok előállítására és ez esetben is használhatónak bizonyult.

A diolok Sharpless-féle előállításához szükségem volt különbözően szubsztituált fahéjsav észterekre és ezek heteroaromás analógjaira. Ezek az irodalomban ismert vegyületek. Néhányat közülük magam is előállítottam pl. Heck vagy Horner-Wadsworth-Emmons reakciók segítségével. Kereskedelembe kaphatók különbözően szubsztituált aromás és heteroaromás fahéjsavak, sok esetben ezek észteresítésével kaptam meg a kívánt észtereket.

A Sharpless AD reakció igen kellemes, mivel egy kereskedelembe kapható katalizátorkeverék és vizes közeg segítségével egyszerűen előállíthatók a diolok kiváló optikai tisztasággal és jó termeléssel.

A diolok redukciójára két módszert is kidolgoztam: trifluoracetilezés utáni katalitikus hidrogénezés, melyet az aromás vegyületek esetén használtam; illetve $\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$ rendszer, mellyel a heteroaromás vegyületeket redukáltam. Oszlopkromatográfiás tisztítás után az enantiomerek jó optikai tisztasággal és megfelelő termeléssel megkaphatók.

VI. Kísérleti rész

Általános: Az olvadáspontokat Büchi-540 készüléken határoztam meg. Az NMR spektrumok Bruker Avance II 400 MHz és Bruker Avance II 500 MHz készülékek segítségével lettek felvéve. Az LCMS mérések Agilent 1200 folyadékkromatográf és Agilent 6400 Simple Quadrupole tömegspektrométer segítségével történtek.

Királis kromatográfiás körülmények:

A diolok és tejsavészterek optikai tisztasága királis HPLC segítségével lett meghatározva (5. táblázat). A módszerek kidolgozásához racém mintákra volt szükség. A diolok esetében az AD reakciókhoz az AD-mix α és β keverékét használtam, míg a tejsavészterek esetén azok DMSO-val készült oldatát egy éjszakán át Cs_2CO_3 -tal kevertettem. Az utóbbi esetben a **4d** és **g** vegyületek bomlását tapasztaltam.

A királis elválasztásokat és a módszerek kifejlesztését Dr. Seres Gábor végezte.

5. Táblázat: a királis elválasztásokhoz alkalmazott módszerek

vegyület	Dihidroxi észter ^y						Tejsav észter ^x					
	oszlop ^y	eluens ^z	ml/min	RT (min)		α	oszlop ^y	eluens ^z	ml/min	RT (min)		α
				E1	E2					E1	E2	
a	OD-H	93H7E	0.8	6.0	6.5	1.14	OD-H	97H3E	1	7.0	7.8	1.15
b	AS-H	95H5E	1	16.3	17.9	1.11	ASH	98H2E	1	11.2	9.1	1.36
c	AS-H	95H5E	1	10.3	11.3	1.11	ASH	98H2E	0.5	10.7	9.1	1.28
d	OD-H	80H20E	1	6.5	7.2	1.24	Jelentős bomlás					
e	AS-H	95H5E	1	8.4	7.1	1.25	AD-H	95H5E	0.7	7.2	8.3	1.25
f	AS-H	94H6E	1	14.1	12.5	1.26	AD-H	85H15E	1	4.3	5.2	1.36
g	AS-H	95H5E	1	20.1	19.2	1.09	Jelentős bomlás					
h	ODH	95H5E	1	16.1	17.3	1.09	AS-H	96H4E	0.8	6.0	7.0	1.24
i	AS-H	95H5E	1	16.2	13.1	1.17	OD-H	95H5E	0.5	8.2	8.9	1.14
j	OD-H	90H10E	1	14.4	15.3	1.07	OD-H	95H5E	1	5.0	5.5	1.2

^x: az előállított enantiomerek kiemelve, ^y: oszlopok: AD-H 250*4,6 mm ID; OD-H 150*4,6 mm ID; AS-H 150*4,6 mm ID, ^z: H = n-hexán; E = EtOH

Általános eljárás fahéjsav észterek előállítására az A módszerrel fahéjsavból (1(ii)) kiindulva:

10 g (61,66 mmol) 3-(3'tolil)-prop-2-én sav és 1,78 ml (24,65 mmol) 100 ml metanollal készült oldatát 1,5 órán át refluxoltattam, majd a reakcióelegyet szárazra pároltam. A maradékot 50 ml EtOAc-ban feloldottam, majd 25 ml telített NaHCO₃-tal mostam. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottam, majd szűrtem és bepároltam. 10,75 g színtelen olajat (**2e**) kaptam, termelés: 97%.

Általános eljárás fahéjsav észterek előállítására a B módszerrel aldehidből (1(ii)) kiindulva:

9,68 g (242 mmol) NaH-et (60%-os diszperzió) 240 ml absz THF-be szórtam és 0°C-ra hűtöttem, majd pár percet kevertettem nitrogénatmoszférában. 48 ml (242 mmol) trietilfoszfonoacetát 72 ml absz. THF-fel készült oldatát hozzácepegtettem a NaH-es THF-hez 0°C-on, majd szobahőn egy órát kevertettem. 38,30 g (220 mmol) 2-trifluorometilbenzaldehyd 60 ml absz THF-fel készült oldatát becepegtettem 0°C-on, majd egy éjszakán át szobahőn kevertettem. A reakcióelegyet bepároltam, majd a maradékot megosztottam 300 ml EtOAc és 220 ml víz között. A fázisokat elválasztottam és a vizes fázist 300 ml EtOAc-cal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat 250 ml telített sós vízzel mostam, majd MgSO₄-on szárítottam, szűrtem és bepároltam. Sárga olajat kaptam, mely túlsúlyos volt (**2a**).

Általános eljárás fahéjsav észterek előállítására a C módszerrel aromás halogenidből (1(iii)) kiindulva:

8,01 g (30 mmol) 2-jód acetanilidet, 0,149 g (0,6 mmol) palládium-acetátot, 8,50 ml (35,6 mmol) tributilamint és 6,40 ml (58,9 mmol) etil-akrilátot 40 ml THF-ben refluxoltattam 2 órán át, közben még 30 mg katalizátort adagoltam be. A reakcióelegyet szárazra pároltam, majd a maradékot hexán:EtOAc 1:1 oldószerkeverékkel eldörzsöltem és szűrtem, a szűrőn kevés EtOAc-tal mostam. A kiszűrt szilárd anyagot 60 ml éter:víz 1:1-el kevertettem, majd szűrtem és éterrel mostam. A maradék szilárd anyagot 110 ml diklórmétánban oldottam, majd 30 ml-es adagokkal mostam: telített NaHCO₃, víz, 1M sósav, víz. A szerves fázishoz csontszén-t adtam, majd MgSO₄-on szárítottam, szűrtem és bepároltam. 5,13 g szürke kristályos anyagot kaptam (**2d**), termelés 73%.

Általános eljárás arilakrilsav-észterek (2a-j) dihidroxilálására a (2S,3R)-3-(2-trifluorometoxifenil)-2,3-dihidroxi-propánsav metil észter (3c) példáján bemutatva:

53 ml víz és 53 ml terc-butanol elegyéhez kevertetés közben szobahőn metánszulfonamidot (1,83 g, 19,24 mmol), AD-mix-β-t (19,96 g) és 3-(2-

trifluormetoxifenil)akrilsav metilésztert (4,74 g, 19,2 mmol) adtam, majd 2 napon át kevertettem. Ezt követően a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttem, majd nátrium-metabiszulfidot (10 g, 52,6 mmol) adtam hozzá kis részletekben, majd szobahőn 30 percig kevertettem. 50 ml vízzel hígítottam az elegyet, majd 100 illetve 50 ml etilacetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítottam, majd szűrtem és bepároltam. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottam (DKM:MeOH 95:5 → 9:1). Fehér kristályos anyagot kaptam (**3c**): termelés 56%, 3.02 g, ee = 99.6%, op 105.9-106.4 °C. $(M+NH_4)^+ = 298$

Az alábbi molekulákat a fenti módszerrel állítottam elő. Az AD reakciók hossza a 2. táblázatban található, minden más eltérés az adott molekulánál van feltüntetve.

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(2-trifluormetilfenil)propánsav metil észter (3a). Megjegyzés: A reakcióban AD-mix- α -t használtam. Fehér kristályos anyag, termelés 76%, 8.81 g, ee = 100%. $(M+NH_4)^+ = 282$

(2S,3R)-3-(2-difluormetoxifenil)-2,3-dihidroxi-propánsav metil észter (3b). Fehér kristályos anyag, termelés 26%, 1.49 g, ee = 100%, op 96.0-97.5 °C. $(M+NH_4)^+ = 280$

(2S,3R)-3-(2-acetilaminofenil)-2,3-dihidroxi-propánsav etil észter (3d). Fehér kristályos anyag, termelés 22%, 1.36 g, ee = 97.6 %, op 140.0-140.5 °C. $(M+H)^+ = 268$

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-m-tolil-propánsav metil észter (3e). Megjegyzés: A reakcióban AD-mix- α -t használtam, majd 18 óra után az eredeti mennyiség 10%-át adtam hozzá a reakcióelegyhez. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (kloroform Tört fehér kristályos anyag, termelés 40%, 4.80 g, ee = 99.8%.. $(M+NH_4)^+ = 228$

(2R,3S)-3-(3-fluorfenil)-2,3-dihidroxi-propánsav metil észter (3f). Megjegyzés: A reakcióban AD-mix- α -t használtam, majd 8 óra után az eredeti mennyiség 10%-át adtam hozzá a reakcióelegyhez. fehér kristályos anyag, termelés 43%, 5.75 g, ee = 99.8%. $(M+NH_4)^+ = 232$

(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-tiofen-2-il-propánsav metil észter (3g). Rózsaszín kristályos anyag, termelés 70%, 1.59 g, ee = 99.6%, mp 60.0-61.0 °C. $(M+NH_4)^+ = 220$

(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-(3-metiltiofen-2-il)propánsav etil észter(3h). Megjegyzés: 18 óra kevertetés után az eredeti AD-mix- β mennyiségének 10%-át adtam hozzá. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (DKM:MeOH 100:0 → 100:3). Világos sárga olaj, termelés 82%, 2.88 g, ee = 100.0%. $(M+Na)^+ = 253$

(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-(5-metiltiofen-2-il)propánsav metil észter (3i). Megjegyzés: a nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (CHCl₃:MeOH 100:3 → 9:1) Világos sárga olaj, termelés 77%, 5.85 g, ee = 100.0 $(M+Na)^+ = 253$

(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-(5-metilfuran-2-il)propánsav etil észter (3j). Megjegyzés: 18 óra kevertetés után az eredeti AD-mix- β mennyiségének 5%-át adtam hozzá. . A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (DKM:MeOH 100:0 $\rightarrow$ 100:3). Sárga olaj, termelés 49%, 3.77 g, ee = 100.0%. (M+Na)⁺ = 237

Általános eljárás dihidroxipropánsav észterek dehidroxilációjára az (S)-2-hidroxi-3-(2-trifluormetoxifenil)propánsav metil észter (4c) példáján bemutatva. A (2S,3R)-3-(2-trifluormetoxifenil)-2,3-dihidroxipropánsav metil észter (3c) 23 ml diklórmétánnal készült oldatához 6ml trifluorecetsav-anhidridet adtam, majd szobahőn 1 órát kevertettem, majd bepároltam. A maradékot metanolban feloldottam, és 0,46 g 10%-os Pd/C katalizátor mellett hidrogéneztem. A reakcióelegyet Celite-en átszűrtem, majd bepároltam. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (CHCl₃:MeOH 1:0 $\rightarrow$ 100:1).

Fehér kristályos anyag, termelés 51%, 1.10 g, ee = 99.4 %, op 49.0-50.0 °C. (M+H)⁺ = 265

(R)-2-hidroxi-3-(2-trifluormetil-fenil)-propánsav metil észter (4a) Megjegyzés: A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (n-hexán:CHCl₃ 3:1) . Fehér kristályos anyag, termelés 25%, 1.90 g, ee = 99.6 %. (M+H)⁺ = 249

(S)-3-(2-difluormetoxifenil)-2-hidroxipropánsav metil észter (4b). Megjegyzés: A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (CHCl₃:MeOH 1:0 $\rightarrow$ 100:2). Világos sárga olaj, termelés 59%, 1.52 g, ee = 99.9 %. (M+NH₄)⁺ = 264

(S)-3-(2-acetilaminofenil)-2-hidroxipropánsav etil észter (4d). Megjegyzés: A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (n-hexán:1,4-dioxán 3:2). Színtelen olaj, termelés 56%, 1.85 g, (M+H)⁺ = 252

(R)-2-hidroxi-3-m-tolil-propánsav metil észter (4e). Megjegyzés: A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (n-hexán:CHCl₃ 3:1 $\rightarrow$ 2:1) . Halvány sárga olaj, termelés 76%, 3.20 g, ee = 96.7 %. (M+H)⁺ = 195

(R)-3-(3-Fluor-fenil)-2-hidroxi-propánsav metil észter (4f). Megjegyzés: A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (n-hexán:CHCl₃ 3:1 $\rightarrow$ 2:1).Fehér kristályos anyag, termelés 39%, 2.09 g, ee = 98.6 %. (M+H)⁺ = 199

Általános eljárás dihidroxipropánsav észterek dehidroxilációjára az (S)-2-hidroxi-3-tiofen-2-il-propánsav metil észter (4g) példáján bemutatva.

A (2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-tiofen-2-il-propánsav metil észter (3g) 100 ml diklórmétánnal készült hideg oldatához trietilszilánt (4.13 g, 35.50 mmol) és trifluorecetsavat (8.20 mL, 12.20 g, 107.1 mmol) adtam 0°C-on argon alatt. A reakcióelegyet szobahőn 18 órán át kevertettem,

majd bepároltam. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (n-hexán:metil-tercbutil éter 10:1 → 6:1 → 4:1 → 2:1). Világos sárga olaj, termelés 23%, 0.75 g, $(M+H)^+ = 187$

(S)-2-hidroxi-3-(3-metiltiofen-2-il)propánsav etil észter (4h). Megjegyzés: a nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (n-hexán:EtOAc 9:1). Sárga olaj, termelés 50%, 1.10 g, ee = 99.5 %. $(M+H)^+ = 215$

(S)-2-hidroxi-3-(5-metiltiofen-2-il)propánsav etil észter (4i). Megjegyzés: a reakció 1 órán át volt 0°C-on kevertetve. a nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (n-hexán:EtOAc 9:1 → 4:1 → 3:2). Sárga olaj, termelés 79%, 1.47 g, ee = 99.5 %. $(M+H)^+ = 215$

(S)-2-hidroxi-3-(5-metilfuran-2-il)propánsav etil észter (4j). Megjegyzés: a reakció 2 órán át volt 0°C-on kevertetve. a nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam (n-hexán:EtOAc 9:). Halvány sárga olaj, termelés 10%, 0.91 g, ee = 98.4 %. $(M+H)^+ = 199$

VII. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Schindler József témavezetőmnek és Dr. Ürögdi Lászlónak a TDK munka során nyújtott útmutatásáért.

Köszönetet mondanék BioBlocks Kft.-nek és személyesen Gerő Katalinnak, a cég Igazgatójának és a *Vegyész Oktatásért Alapítványnak*, akik megteremtették a TDK munkámhoz szükséges háttérét.

Köszönettel tartozom dr. Seres Gábornak a királis HPLC módszer kidolgozásáért, és a mérésekért.

VIII. Függelék

IX.1. 3-aril/hetaril-2,3-dihidroxi-propánsav észterek (3) ^1H NMR adatai

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-(2-trifluorometilfenil)propánsav metil észter (3a). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.83 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.26 (br. s., 1H), 2.90 (br. s., 1H).

(2S,3R)-3-(2-difluorometoxifenil)-2,3-dihidroxi-propánsav metil észter (3b). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.60 (dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (td, $J = 7.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J = 74.3, 73.4\text{Hz}$, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 4.42 (br. s., 1H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (br. s., 1H), 2.81 (br. s., 1H).

(2S,3R)-3-(2-trifluorometoxifenil)-2,3-dihidroxi-propánsav metil észter (3c). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.59 - 7.70 (m, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 4.37 (br. s., 1H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 2.75 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H).

(2S,3R)-3-(2-acetilaminofenil)-2,3-dihidroxi-propánsav etil észter (3d). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.88 (br. s., 1H), 8.04 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.09 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.99 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.49 (t, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 4.17 - 4.27 (m, 2H), 3.45 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.22 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H).

(2R,3S)-2,3-dihidroxi-3-m-tolil-propánsav metil észter (3e). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.27 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 - 7.23 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.01 (dd, $J = 7.3, 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.38 (dd, $J = 5.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.64 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.37 (s, 3H).

(2R,3S)-3-(3-fluorfenil)-2,3-dihidroxi-propánsav metil észter (3f). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.34 (ddd, $J = 8.3, 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.01 (td, $J = 8.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.15 (br. s., 1H), 2.78 (br. s., 1H).

(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-tiofen-2-il-propánsav metil észter (3g). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.31 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 - 7.06 (m, 1H), 5.28 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.24 (br. s., 1H), 2.73 (br. s., 1H).

(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-(3-metiltiofen-2-il)propánsav etil észter(3h). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.21 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 5.28 (dd, $J = 6.7$, 3.1Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 6.4$, 3.1Hz, 1H), 4.25 - 4.32 (m, 2H), 3.24 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.61 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H).

(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-(5-metiltiofen-2-il)propánsav metil észter (3i). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.87 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 6.63 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 5.13 - 5.18 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 5.5$, 2.5Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.29 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.72 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H).

(2S,3S)-2,3-dihidroxi-3-(5-metilfuran-2-il)propánsav etil észter (3j). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.27 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 5.93 (dd, $J = 3.0$, 0.8Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 8.9$, 2.6Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 5.3$, 2.8Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.17 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 2.68 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H).

IX.2. 3-aril/hetaril-2-hidroxi-3-propánsav észterek (4) ^1H NMR adatai

(R)-2-hidroxi-3-(2-trifluormetil-fenil)-propánsav metil észter (4a) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.67 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.43 (dd, $J = 9.3$, 3.9Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (dd, $J = 14.4$, 3.9Hz, 1H), 3.01 (dd, $J = 14.7$, 9.3Hz, 1H), 2.70 (br. s., 1H).

(S)-3-(2-difluormetoxifenil)-2-hidroxi-3-propánsav metil észter (4b). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.31 (dd, $J = 7.6$, 1.7Hz, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.53 (t, $J = 74.1\text{Hz}$, 1H), 4.46 (dd, $J = 7.6$, 4.9Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.21 (dd, $J = 13.9$, 4.9Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 13.9$, 7.6Hz, 1H), 2.68 (br. s., 1H).

(S)-2-hidroxi-3-(2-trifluormetoxifenil)propánsav metil észter (4c). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33 - 7.41 (m, 1H), 7.16 - 7.34 (m, 3H), 4.46 (ddd, $J = 6.9$, 4.8Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 14.3$, 4.6Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 14.3$, 7.5Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H).

(S)-3-(2-acetilaminofenil)-2-hidroxi-3-propánsav etil észter(4d). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.95 (br. s., 1H), 7.85 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.53 (dd, $J = 5.6$, 3.7Hz, 1H), 4.28 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.23 (dd, $J = 14.2$, 3.7Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 14.2$, 5.6Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.78 (br. s., 1H), 1.35 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H).

(R)-2-hidroxi-3-m-tolil-propánsav metil észter (4e). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.20 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.46 (dd, $J = 7.1, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.11 (dd, $J = 13.9, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.94 (dd, $J = 13.9, 7.1\text{Hz}$, 1H), 2.54 (br. s., 1H), 2.35 (s, 3H).

(R)-3-(3-Fluor-fenil)-2-hidroxi-propánsav metil észter (4f). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.24 - 7.27 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.92 - 6.97 (m, 2H), 4.46 (dd, $J = 6.8, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.13 (dd, $J = 13.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.96 (dd, $J = 13.7, 6.8\text{Hz}$, 1H), 2.64 (br. s., 1H).

(S)-2-hidroxi-3-tiofen-2-il-propánsav metil észter (4g). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.19 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 6.93 - 6.97 (m, 1H), 6.89 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.47 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (dd, $J = 15.2, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.26 (dd, $J = 15.2, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.88 (br. s., 1H).

(S)-2-hidroxi-3-(3-metiltiofen-2-il)propánsav etil észter (4h). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.22 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.17 (dd, $J = 7.3, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.07 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.07 (dd, $J = 14.8, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.97 (dd, $J = 14.8, 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

(S)-2-hidroxi-3-(5-metiltiofen-2-il)propánsav etil észter (4i). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.65 (d, $J = 3.4\text{Hz}$, 1H), 6.56 - 6.60 (m, 1H), 4.40 (dd, $J = 5.9, 4.4\text{Hz}$, 1H), 4.25 (q, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.25 (dd, $J = 15.2, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.17 (dd, $J = 15.2, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.07 (br. s., 1H), 1.31 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H).

(S)-2-hidroxi-3-(5-metilfuran-2-il)propánsav etil észter (4j). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.01 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H), 5.87 (d, $J = 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.44 (dd, $J = 5.9, 4.9\text{Hz}$, 1H), 4.20 - 4.33 (m, 2H), 3.16 (br. s., 1H), 3.07 - 3.13 (m, $J = 15.2, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dd, $J = 15.2, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H).

IX. Irodalmi hivatkozások jegyzéke

-
- ¹ Coppola, G. M.; Schuster, H. F., Eds.; VCH: Weinheim, **1997**; p 23.
- ² Edward C. Bubl, Joseph S. Butts, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 4972–4972
- ³ Bonini, C.; Chiummiento, L.; De Bonis, M.; Funicello, M.; Lupattelli, P.; Pandolfo, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2919.
- ⁴ Zhang, Y-N.; Zhang, S-L.; Ma, L; Zhang, Y.; Shen, Xu; Wang, W.; Hua L-H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2373.
- ⁵ Lawrence, N. J.; Brown, S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 613.
- ⁶ Ming Chen; Hui Chen; Yuzhen Wang; Haibo Wang; Yefei Nan; Xiaohui Zheng; Ru Jiang , *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 4.
- ⁷ Lefker B.A., Hada W.A, McGarry P.J., *Tetrahedron Lett* **1994**; 35: 5205–5208
- ⁸ R. Criegee, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75. ; R. Criegee, B. Marchand, H. Wannowius, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, 550, 99. ; M. SchrMer, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 187-213
- ⁹ E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schrcider, K. Barry Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968-1970
- ¹⁰ S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4263.
- ¹¹ V. VanRheenen, R.C. Kelly, D.F. Cha, *Tetrohedron Lett.* **1976**, 1973.
- ¹² K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. Jeong, Ho. Kwong, K. Morikawa, Z. Wang, D. Xu, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2668-2771
- ¹³ Mikko H. Junttila and Osmo O. E. Hormi, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3038–3047
- ¹⁴ Harada, N.; Hashiyama, T.; Ozaki, K.; Yamaguchi, T.; Ando, A.; Tsujihara, K. **1997** *Heterocycles*, 4, 305-318
- ¹⁵ C. Bonini, M. D’Auria, P. Fedeli. *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 3813-3815
- ¹⁶ Z. Feng, W. Zhou, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 493-495