



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Természettudományi és Informatikai Kar
Szerves Kémiai Tanszék
MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

Tudományos Diákköri Konferencia Dolgozat

**TETRAHIDROKINOLON SZÁRMAZÉKOK ENANTIOSZELEKTÍV
ELŐÁLLÍTÁSA HETEROGÉN KATALITIKUS REAKCIÓVAL**

Kovács Lenke

Vegyész MSc. szak

Témavezető: Dr. Szöllősi György tudományos főmunkatárs
MTA-SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

2012

Tartalmi összefoglaló

Az ipar több területén kiemelkedő fontosságú az optikailag tiszta vegyületek előállítása és használata. A királis nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek széles körű gyógyszeripari alkalmazása a szerves kémiai kutatások előterébe helyezte ezen építőelemek sztereoszelektív előállítását. Gazdaságossági és környezetvédelmi szempontok alapján ezek a kutatások főleg a heterogén katalitikus, több reakció egyidejű megvalósítását is biztosító, úgynevezett dominó-reakciók kidolgozásának irányába fejlődtek.

Munkám célja a Reissert indolszintézis melléktermékeként keletkező 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékok aszimmetrikus heterogén katalitikus előállítása volt, cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátoron végrehajtott dominó-reakcióval. Erre a célra kilenc különböző módon szubsztituált 2-nitrofenilpiroszölősav-etilésztert állítottam elő. A reakciókörülmények megválasztásához 2-nitrofenilpiroszölősav-etilésztert és egy metil-szubsztituált származékot használtam. A legjobb eredményeket toluol/ecetsav oldószerkeletben és dihidrocinkonidin-metiléter módosító használatával, 10 atmoszféra hidrogénnyomáson értem el. A különböző származékok reakcióiban kapott adatokat összehasonlítottam a nem szubsztituált vegyület esetében elért eredményekkel. Általánosságban elmondható, hogy a nitrocsoporthoz melletti szubsztituensek kedvező hatást gyakoroltak a reakciókra, viszont a más helyzetben szubsztituált vegyületek esetében vagy a termék szelektivitása vagy az enantioszelektivitás csökkent.

Munkám során bebizonyosodott, hogy heterogén katalitikus dominó-reakcióval, enantioszelektív módon gyakorlati szempontból jelentős királis 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékok nagy kitermeléssel és kiváló optikai tisztaságban, gazdaságosan előállíthatók.

Kulcsszavak: *Enantioszelektív hidrogénezés, Nitroarén redukció, Heterogén katalizátor, Platina, Cinkonidin, Reissert indolszintézis, Tetrahidrokinolon származékok.*

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	3
2. Előzmények	5
2.1. Királis kinolin származékok aszimmetrikus szintézise	5
2.2. Enantioszelektív hidrogénezés fémkatalizátorokon	8
2.3. Aromás nitrovegyületek heterogén katalitikus redukciója	10
2.4. Célkitűzés	13
3. Kísérleti rész	14
3.1. Felhasznált anyagok	14
3.2. 2-Nitrofenilpiroszólósav-etilészter származékok előállítása	14
3.3. Katalitikus hidrogénezések és a termékek analízise	17
4. Eredmények és értékelésük	19
4.1. A reakciókörülmények kiválasztása	19
4.2. A kiindulási anyag szerkezetének hatása	22
4.2.1. Metil-szubsztituált származékok reakciói	23
4.2.2. Alkoxi szubsztituensek hatása	24
4.2.3. Fluorszármazékokkal elért eredmények	25
5. Az eredmények összefoglalása	29
6. Irodalomjegyzék	30

1. BEVEZETÉS

Napjainkra a szintetikus szerves kémia alapvető követelményévé vált az optikailag tiszta, királis vegyületek előállítása. Ez a finom vegyszereket felhasználó iparágakban, elsősorban a gyógyszeriparban bevezetett szigorú szabályozásoknak köszönhető, amelyek megkövetelik a nagytisztaságú enantiomerek tesztelését, illetve sok esetben használatát is. A királis vegyületek előállítására számos módszer ismert. A hagyományos eljárásokat, mint például a racém vegyületek rezolválását, valamint az optikailag tiszta kiindulási anyagokat felhasználó sztereoszelektív szintéziseket mindinkább felváltják a korszerű katalitikus aszimmetrikus módszerek [1-3]. Ez utóbbiak jelentős előnye, hogy kis mennyiségű királis anyag használata nagy mennyiségű optikailag tiszta termék előállítását, vagyis a királis információ megsokszorozódását teszik lehetővé.

A gyakorlati jelentőségű és az iparban is alkalmazott aszimmetrikus katalitikus szintézisekben igen gyakran királis fémkomplexeket használnak [2,3], amelyek az utóbbi évtizedben kiegészültek királis szerves sók, bázisok és savak által katalizált reakciókkal [4]. Ezen eljárásokban a katalizátorok a reakcióközegben oldva homogén fázisban fejtik ki hatásukat, amely a kiindulási anyagok nagyfokú irányítottságát eredményezi és ennek következtében magas enantioszelektivitásokat lehet elérni. Az ilyen katalizátoroknak, különösen az iparban gyakran alkalmazott fémkomplexek használatának azonban számos hátránya van. Itt megemlíthető a hatékony királis katalizátorok magas ára, hogy sok esetben érzékenységből adódóan kezelésük különleges berendezéseket igényelnek, valamint csak igen ritkán nyerhetők vissza és használhatók újra.

A gazdasági és az egyre szigorodó környezetvédelmi szempontok a finom vegyszerek előállítására egyre jelentősebb hatással vannak, annak ellenére, hogy ezek a reakciók általában rendkívüli termék értéknövekedéssel járnak. Ezen szempontok indokolják a környezetbarát és gazdaságos módszerek kifejlesztésének irányába végzett erőfeszítéseket. Az új, modern szintézismódszerek a fémkomplexekre jellemző kiemelkedő aktivitás és szelektivitás megtartása mellett, újrahasználható királis katalizátorokat alkalmaznak oldószermentes vagy vizes fázisú reakcióközegben. Ezek az eljárások lehetővé teszik több reakciólépés egyidejű vagy egymást követő kivitelezését egy reaktorban az összes reaktáns kezdeti adagolásával, így egyszerűsítve a reakciók gyakorlati megvalósítását és emellett megtakarítva a köztes termékek tisztítási lépéseit. Ezen kutatási prioritásokat szem előtt tartva számos aszimmetrikus, úgynevezett dominó- vagy kaszkád-

reakciót dolgoztak ki mind homogén királis szerves, mind királis fémkomplex katalizátorok alkalmazásával [5-8]. Azonban, gyakran a költségek jelentős részét kitevő királis katalizátorok hatékony visszanyerése és újbóli felhasználása ezekben a reakcióban még várat magára.

Kézenfekvő megoldást olyan enantioszelektív heterogén katalizátorok alkalmazása jelentene, amelyek szűréssel vagy centrifugálással visszanyerhetők, majd aktivitásuk és szelektivitásuk elvesztése nélkül újra használhatók. Azonban csak kevés ilyen katalizátort sikerült egyelőre kifejleszteni. Ennek elsősorban az oka az, hogy egyrészt a jól működő komplex homogén enantioszelektív katalizátorok heterogenizálása általában aktivitás és/vagy sztereoszelektivitás csökkenéssel jár. Különösen igaz ez a rendkívül specifikus több lépéses reakciókra, amelyek lépései különböző jellegű aktív centrumokon játszódnak le. Ugyanakkor a heterogenizált homogén királis katalizátorok alkalmazása az aktivitás és szelektivitás megtartása esetén sem oldja meg az aktív komponensek árának és érzékenységének hátrányait [9]. Másrészt az eleve heterogén katalizátorok közül, mint a szilárd sav és bázis katalizátorok vagy a hordozós fémek, csak kevés biztosít megfelelő, a homogén katalizátorokkal vetekedő sztereoszelektivitásokat. Ez utóbbi heterogén katalizátorok közül kiemelkednek a királis szerves anyagokkal módosított fémek, amelyek sikerrel alkalmazhatók prokirális telítetlen kötések enantioszelektív hidrogénezésére [10].

A gyógyszeripari királis intermedierek között jelentős helyett foglalnak el az optikailag tiszta heterociklusos vegyületek és ezek közül a királis kinolin származékok [11]. E nagy fontosságú építőelemek szintézisét nagyrészt hagyományos sztereoszelektív módszerekkel és egyre gyakrabban homogén aszimmetrikus katalitikus eljárásokkal valósítják meg. A jelenlegi gazdasági, környezetvédelmi szempontoknak megfelelően a többlépéses enantioszelektív heterogén katalitikus dominó-reakciók kidolgozásának jelentősége kiemelkedő. Ennek megfelelően célul tűztük ki az SZTE-MTA Sztereokémiai Kutatócsoportban részletesen vizsgált cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátorok alkalmazását enantioszelektív heterogén katalitikus dominó reakcióban tetrahidrokinolin származékok előállítására.

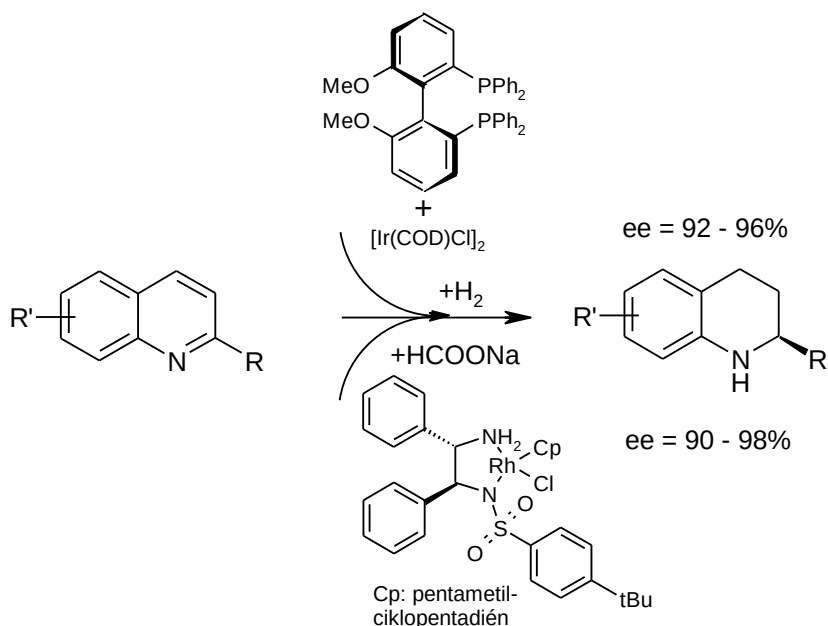
2. ELŐZMÉNYEK

Optikailag tiszta nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek gyakran alkalmazott építő elemek a királis gyógyszermolekulák és a bioaktív természetes vegyületek szintézisében. Ezek között a királis kinolin származékok is rendkívüli jelentőségűek. Az enantiomer tiszta kinolin származékokat két csoportra oszthatjuk, a gyűrűben királis atomot tartalmazó származékokra és a királis oldalláncot tartalmazó vegyületekre. Munkám célja az első csoporthoz tartozó vegyületek enantioszelektív előállítása volt heterogén katalitikus módszer alkalmazásával, így a következőkben ezek ismertebb szintézis módszereit tekintem át.

2.1. Királis kinolin származékok aszimmetrikus szintézise

A gyűrűben királis atomot tartalmazó kinolin származékok előállítása két úton lehetséges. Egyrészt a kinolin váz szintézisét követő aszimmetrikus reakcióval, másrészt a gyűrűzárással egyidejűleg királis centrum létrehozásával. Az első reakcióút esetében számos hagyományos módszer áll rendelkezésre a megfelelő szubsztituált aromás kinolin vegyület szintézisére, mint például anilinból kiindulva a Skraup szintézis, a Knorr szintézis; 2-aminobenzaldehidet használva a Friedlaender szintézis, illetve egyéb anilin származékokból a Camps, vagy a Niementowski kinolin szintézis. A megfelelő kinolin származékokból a gyűrűn királis vegyületek előállítása aszimmetrikus Reissert reakcióval [12] vagy enantioszelektív hidrogénezéssel lehetséges. A rendkívül hatékony királis fémkomplexek robbanásszerű elterjedését követően a kinolin származékok enantioszelektív hidrogénezése vagy transzferhidrogénezése gyakran alkalmazott módszerré vált optikailag tiszta tetrahidrokinolin gyűrűt tartalmazó vegyületek előállítására, amint az 1. ábra mutatja (ee = enantiomer felesleg) [13,14].

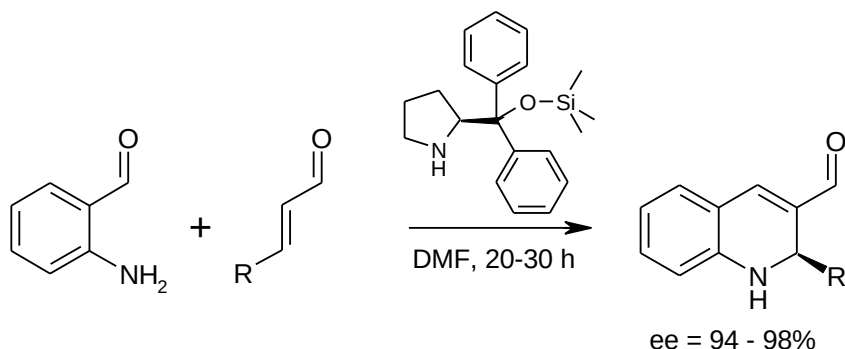
Az utóbbi évtizedben elterjedt szerves molekulákkal katalizált aszimmetrikus reakciók, az úgynevezett „organokatalitikus” reakciók alkalmasnak bizonyultak a kinolin váz kialakításával egy időben enantioszelektíven létrehozni a gyűrűn királis centrumot. Ezek a módszerek tulajdonképpen több ismert reakcióból állnak, amelyek egy edényben egymást követően játszódnak le, és amelyek közül legalább egy enantioszelektíven kivitelezhető, ezért aszimmetrikus dominó- vagy kaszkád-reakcióknak nevezik őket.



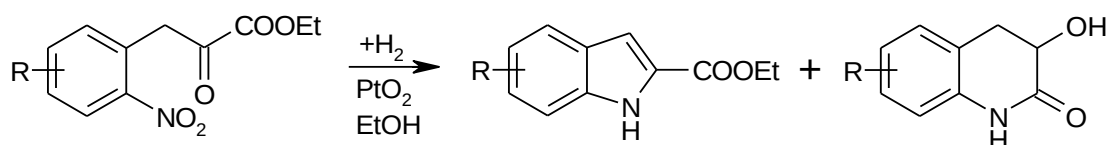
1. ábra. **Tetrahidrokinolin származékok előállítása enantioszelektív hidrogénezéssel vagy transzferhidrogénezéssel [13,14].**

Számos olyan organokatalitikus eljárást dolgoztak ki, amelyekben jó termeléssel és nagy optikai tisztaságban keletkeztek királis kinolin származékok [7,15]. Ezek közül egy kiemelkedő eljárást, amely során enantioszelektív hetero-Michael reakciót és aldol kondenzációt magába foglaló dominó-reakciót követően optikailag tiszta dihidrokinolin származékok állíthatók elő, a 2. ábrán mutatok be [15].

Murakami és munkatársai a Reissert indolszintézist [16] tanulmányozva váratlan melléktermék keletkezését tapasztalták [17]. Kísérleteikben 2-nitrofenilpiroszölősav-etilészter és ennek a fenil csoporton szubsztituált származékainak hidrogénezése 5% Pd/C katalizátoron nagy szelektivitással adta a megfelelő indol-2-karbonsav-etilésztereket, míg PtO₂ katalizátoron etanolban jelentős mennyiségű 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékok keletkezését figyelték meg (lásd 3. ábra).



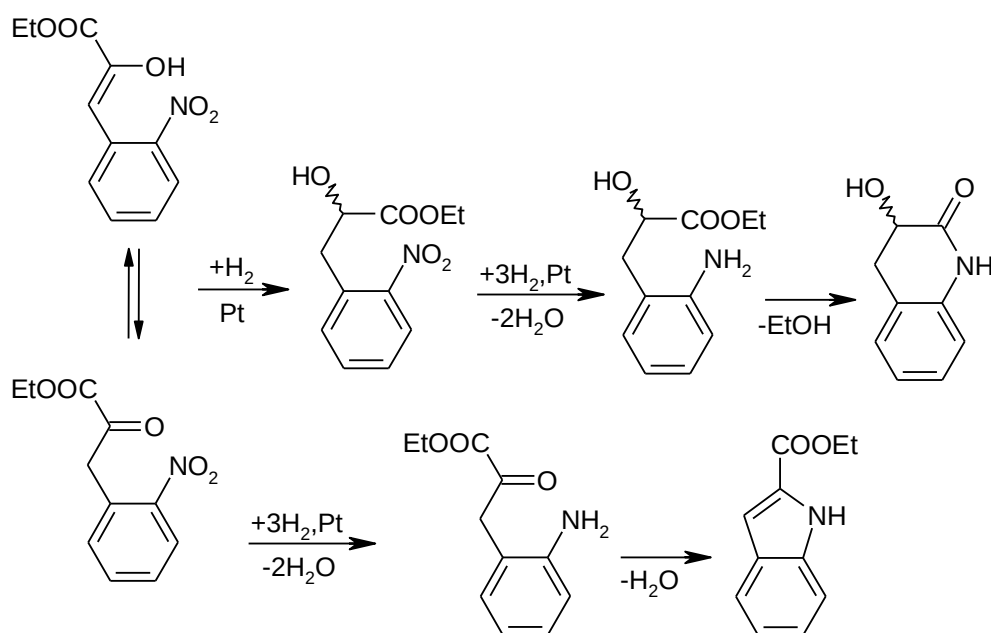
2. ábra. **Dihidrokinolin származékok enantioszelektív előállítása dominó-reakcióval [15].**



3. ábra. **3-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékok keletkezése**
a Reissert indolszintézis melléktermékeként [17].

A keletkező 1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékok mennyiségét lényegesen befolyásolta a kiindulási anyag fenil gyűrűjén található szubsztituens helyzete, hiszen jó 2-kinolon szelektivitásokat elsősorban a nitrocsoporthoz viszonyított *orto* helyzetben szubsztituált származékok adtak. Ezen felül jelentős befolyással volt e szubsztituens elektronikus és szterikus hatása is. Az elektronküldő szubsztituensek növelték a 1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékok arányát.

Az eljárás során az 1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékok egy többlépéses dominó-reakció következtében képződnek. Az első lépés az α -ketocsoport vagy enol formájának hidrogénezése, amit a nitrocsoporthoz redukciója, majd végül a keletkező amino és a kiindulási anyagban található észtercsoport között lejátszódó gyűrűzárás követ, amint a 4. ábrán látható. A hagyományos termék, vagyis az indolszármazék képződésének első lépése a nitrocsoporthoz redukciója. Az így keletkező aminocsoport kondenzációja a ketocsoporttal biztosítja az indolszármazékok keletkezését (4. ábra).



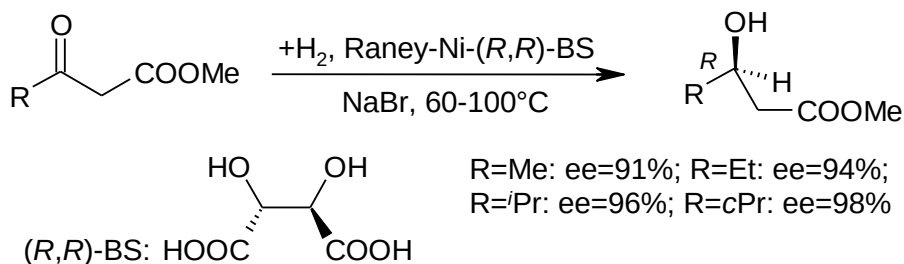
4. ábra. **A Reissert indolszintézis lehetséges útvjai Pt katalizátoron.**

Látható, hogy a két reakcióút első lépései a fémfelületen játszódnak le, vagyis ezek heterogén katalitikus reakciók és e két lépés sebessége határozza meg a termékeloszlást. Ismert, hogy a ketocsoport királisan módosított heterogén fémkatalizátorokon enantioszelektíven hidrogénezhető. A továbbiakban összefoglalom a királisan módosított heterogén katalizátorok alkalmazásának lehetőségeit enantioszelektív hidrogénezésekben és az aromás nitrovegyületek heterogén katalitikus redukcióját.

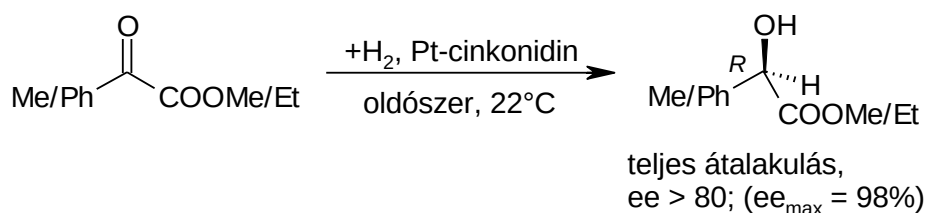
2.2. Enantioszelektív hidrogénezés fémkatalizátorokon

A fél évszázados erőfeszítések ellenére, mindössze néhány optikailag tiszta anyaggal módosított heterogén fémkatalizátor ismert, amelyen sikerült jó optikai hozammal enantioszelektív hidrogénezéssel a megfelelő telített királis terméket előállítani. E rendszerek közül először a borkősavval módosított Raney-Ni használatát írták le. Ebben a katalitikus rendszerben a β -ketoészterek kiváló enantioszelektivitással hidrogénezhetők, amint az 5. ábrán látható [18]. A rendszer alkalmazhatóságát később kiterjesztették β -diketonok és prokirális metil ketonok hidrogénezésére is [18].

Azonban a Reissert-féle indolszintézis során képződő 2-kinolon származék keletkezésének alapvető feltétele az α -ketocsoport vagy enol formájának hidrogénezése mielőtt a nitrocsoport redukciójával képződő aminnal kondenzációs reakcióban venne részt. Ugyanakkor a termék királis centruma is ebben a lépésben képződik. Nemesfém katalizátorokon α -ketoészterek α -hidroxiészterekké hidrogénezhetők, erre a célra legtöbbször Pt katalizátorokat használtak, de Rh, Ir és Ru katalizátorokon is végbemegy a hidrogénezés. A nemesfémek közül Pd nem bizonyult megfelelőnek ketonok hidrogénezésére, de ismerve, hogy a Pd katalizátorok olefinek telítésében kiváló aktivitást mutatnak, a könnyen enolizáló α -ketoészterek enol formáját már megfelelő termeléssel alakítja ugyancsak α -hidroxiészterré.

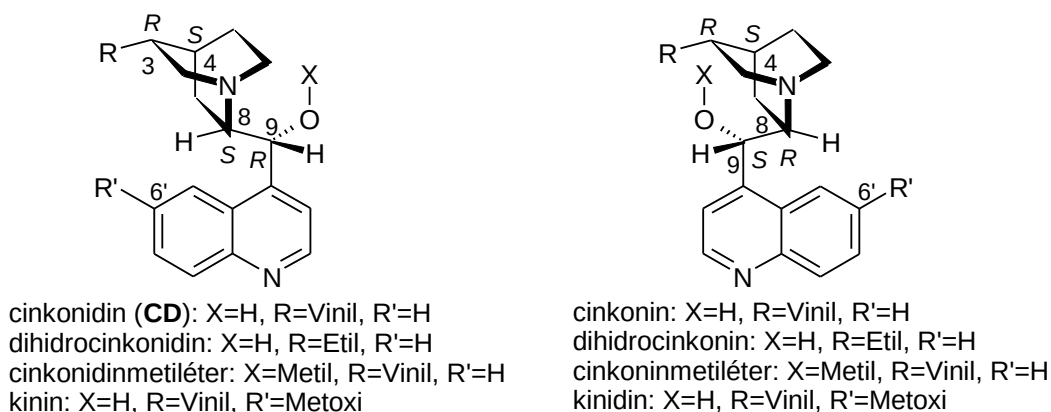


5. ábra. β -Ketoészterek enantioszelektív hidrogénezése Ni katalizátoron [18].

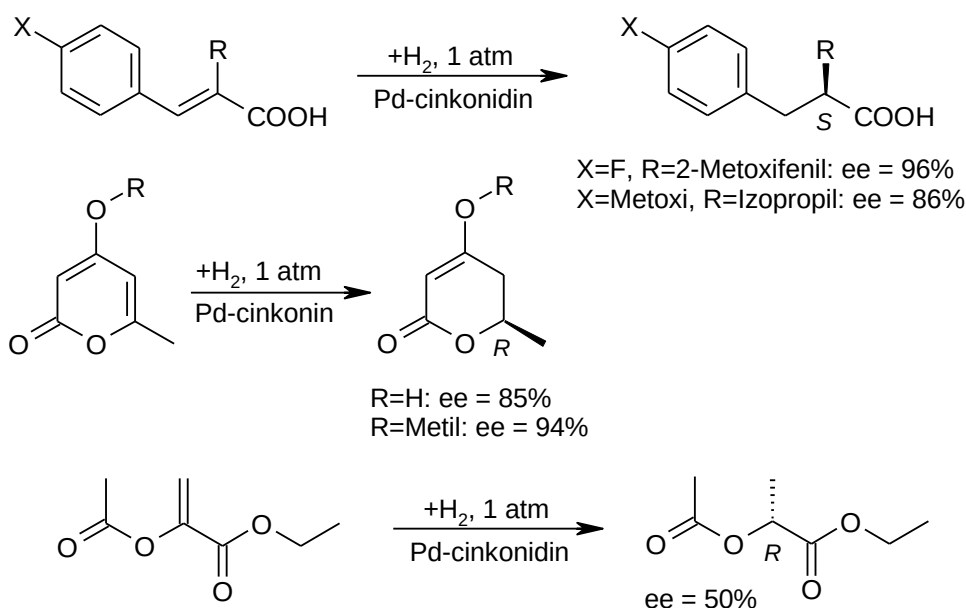


6. ábra. α -Ketoészterek enantioszelektív hidrogénezése [19].

Az 1970-es évek végén Orito és munkatársai Pt katalizátorokat módosítottak cinkona alkaloidokkal és az α -ketoészterek heterogén katalitikus hidrogénezésében kiemelkedően nagy enantioszelektivitást (6. ábra) és jelentős sebesség növekedést értek így el [19]. Ezt követően a cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátorok alkalmazását jelentősen kibővítették változatos szerkezetű α -ketoészterek és más α helyzetű aktiváló csoportot tartalmazó ketonok enantioszelektív hidrogénezésére, sok esetben 90% feletti, akár 98%-os enantioszelektivitást elérve [10,20,21]. A leghatásosabb cinkona módosítók szerkezete a 7. ábrán látható. Ezek a cinkonidin (**CD**), kinin, illetve az ellentétes konfigurációjú enantiomer keletkezését biztosító cinkonin, kinidin, valamint mindezek metil étere és dihidroszármazékai. Bár a több mint két évtizede tartó kutatások rendkívül kibővítették ennek a katalitikus rendszernek az alkalmazásait, azonban a fenilpiroszólósavészterek hidrogénezését még nem vizsgálták. Ennek az lehet az oka, hogy ezek a vegyületek keto-enol egyensúlya oldatban főként az enol forma, vagyis az α -hidroxifahéjsavészter (lásd 4. ábra) felé van eltolódva, így előfordulhat, hogy prokíralis C=C kötés hidrogénezése játszódik le, amely jelentősen kisebb enantioszelektivitással kecsegtet. Ezt igazolja, hogy a trifluormetil-csoporttal aktivált hasonló szerkezetű keton, azaz a benzil-trifluormetilketon hidrogénezése királisan módosított Pt-án kis enantioszelektivitást eredményez [22,23].



7. ábra. A módosítóként használt leghatásosabb cinkona alkaloidok [21].

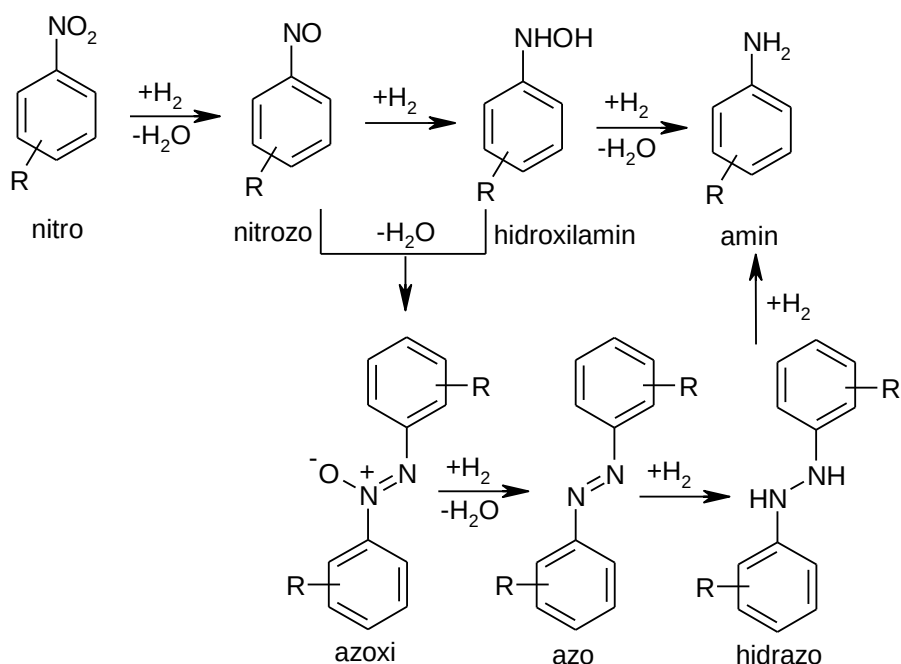


8. ábra. Prokirális olefinek enantioszelektív hidrogénezése cinkona alkaloidokkal módosított Pd katalizátorokon [24-27].

Prokirális olefinek enantioszelektív hidrogénezésére cinkonidinnel módosított Pd katalizátorok bizonyultak hatékornak [10]. Nagy optikai tisztaságot csak a szabad fahéjsavak hidrogénezéseiben α -fenil, vagy elágazó α -alkil csoport jelenlétében, illetve ezek fenilgyűrűn szubsztituált származékaival lehet elérni, amint a 8. ábrán látható [24,25]. Ugyancsak nagy enantioszelektivitás érhető el a karbonsavcsoportot nem tartalmazó gyűrűs 2-pironok hidrogénezésében [26], azonban egy hasonló szerkezetű nyílt láncú vegyület már csak közepes enantioszelektivitással hidrogénezhető (lásd 8. ábra) [27].

2.3. Aromás nitrovegyületek heterogén katalitikus redukciója

Aromás nitrovegyületek redukciójának ipari fontosságát figyelembe véve nem meglepő, hogy számos nitroarén származék heterogén katalitikus hidrogénezését behatóan tanulmányozták [28]. A reakció alacsony 1 – 5 atmoszféra hidrogén nyomáson, szobahőmérsékleten és folyadékfázisban könnyen kivitelezhető. A leggyakrabban Pd és Pt katalizátorokat alkalmazzák erre a célra, mivel ez a két nemesfém bizonyult a legaktívabbnak, azonban számos más katalizátort is használtak, mint például a Ni, Rh, Ir, Os és Ru aktív fém tartalmúakat. Érdeemes megjegyezni, hogy a Pd katalizátorokat általában előnyben részesítik a Pt-val szemben, nagyobb aktivitásuk és szelektivitásuk miatt.

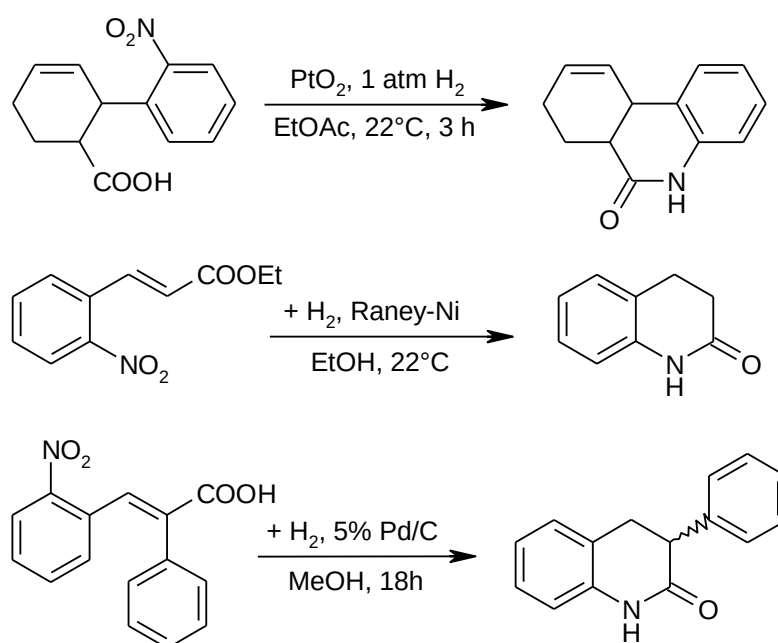


9. ábra. Aromás nitrovegyületek hidrogénezési útja heterogén katalizátorokon.

A hidrogénezéseket általában etanolban vagy más alkoholban végzik. 10%-nál több víz hozzáadása az elegyhez lassítja a hidrogénezést, ahogyan 1 ekvivalensnél több sósav, ecetsav vagy akár kis mennyiségű nátriumhidroxid jelenléte is. Meg kell jegyezni, hogy sav jelenlétében a hidrogénezés függ a nitrovegyület szerkezetétől is, a 4-nitropirogallol hidrogénezését például egy ekvivalens sósav jelentősen gyorsította. A hidrogénezés több stabil köztiterméken (nitrozo és hidroxilamin származékok) keresztül vezet aromás amin képződéséhez, amint a 9. ábrán látható. E köztitermékek is szelektíven kinyerhetők megfelelő reakciókörülmények között. A redukció a fázisban kondenzált termékek keletkezéséhez is vezethet, amelyek tovább hidrogéneződve azo-, illetve hidrazo-származékok megjelenését eredményezhetik.

Mindezen köztes és melléktermékek keletkezésének lehetősége rendkívül fontosá teszi a katalizátor valamint a reakciókörülmények helyes megválasztását, illetve sok esetben a kiindulási anyag szerkezetét figyelembe véve szükséges a megfelelő optimalizálást elvégezni. Amennyiben az aromás nitroszármazékok a megfelelő helyzetben olyan funkciós csoportokat tartalmaznak, amelyek a keletkező aminocsoporttal reakcióba léphetnek, a nitrocsoport redukcióját követően gyűrűzárási reakciók is lejátszódhatnak, *N*-heterociklusos vegyületeket, leggyakrabban indol vagy kinolin vázas vegyületeket eredményezve. Az aminocsoporttal reagáló reaktív szubsztituensek vagy funkciós csoportok közül kiemelkedők a halogének, az oxocsoport, a karbonsavak és karbonsav

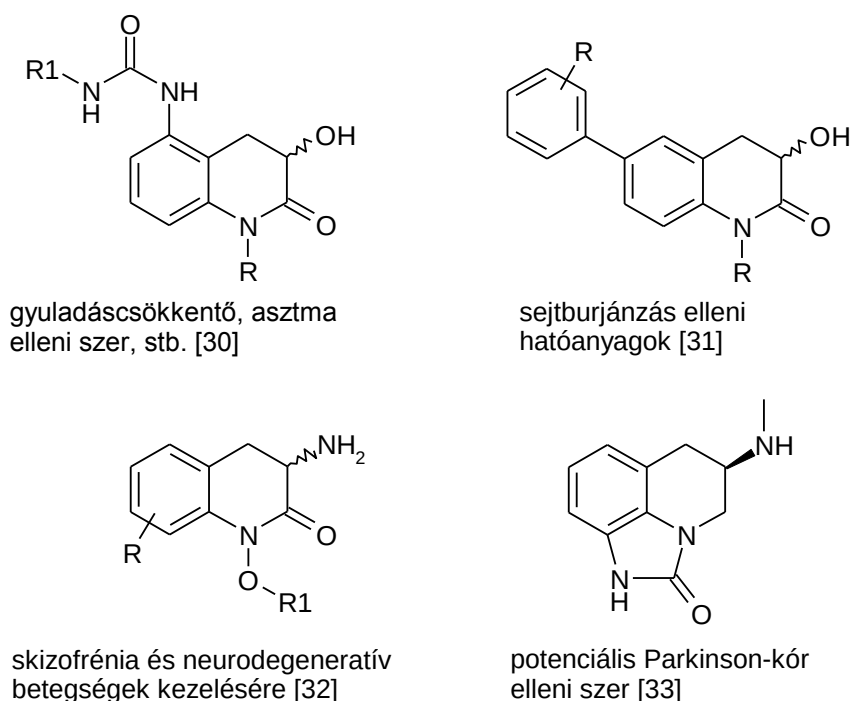
észtetek. A két utóbbi funkciós csoport részvételével lejátszódó és kinolinszármazékok kialakulásához vezető gyűrűzárási reakció látható a 10. ábrán [28,29].



10. ábra. Aromás nitrovegyületek redukcióját követő gyűrűzárási reakciók [28,29].

2.4. Célkitűzés

Célunk királis tetrahydrokinolon származékok előállítása volt gazdaságos módszerrel, azaz egy enantioszelektív heterogén katalitikus dominó reakció alkalmazásával. Szubsztituált tetrahydrokinolon származékokat számos, elsősorban a gyógyszerészetben használt vegyület előállításához alkalmaztak. Ilyen típusú heterociklusos vegyületekkel találkozhatunk a 11. ábrán látható hatóanyagok előállításának során is [30-33]. Előzetes vizsgálatok alapján célunk eléréséhez megfelelő választásnak tűnt a Reissert indolszintézis melléktermékének, vagyis a 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolon származékainak kinyerése minél nagyobb szelektivitással és lehetőleg nagy optikai tisztaságban. Az enantioszelektív hidrogénezéshez cinkonidinnel módosított fémkatalizátort használunk, míg a 1,2,3,4-tetrahydro-2-kinolon szelektivitásának növelését egyrészt a módosító sebesség-befolyásoló hatásával, másrészt a megfelelő reakciókörülmények megválasztásával próbáltuk elérni. Ugyanakkor szándékunkban állt vizsgálni a fenil gyűrűn található szubsztituensek helyzetének és minőségének hatását az enantioszelektív dominó reakcióban keletkező termékek szelektivására és enantioszelektivitására.



11. ábra. Királis tetrahydrokinolon származékokból előállítható hatóanyagok.

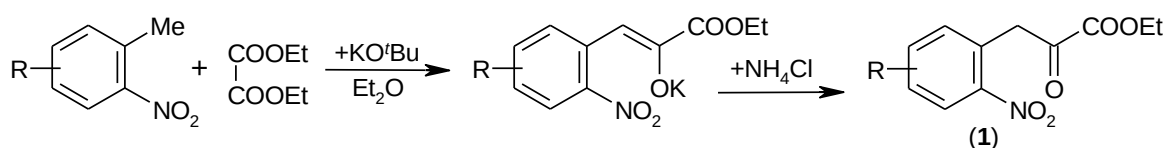
3. KÍSÉRLETI RÉSZ

3.1. Felhasznált anyagok

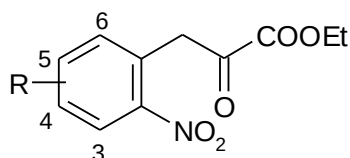
A vizsgálatok során kereskedelmi 5% Pt/Al₂O₃ (Engelhard 4759) katalizátort használtam, amelyet a reakció előtt 400°C-on 30 ml/perc H₂ áramban 100 percet előkezeltam a korábban leírt enantioszelektív hidrogénezésekben használt módszernek megfelelően [20,21]. Királis módosítóként kereskedelmi cinkonidint (**CD**, ≥ 98%, Alfa Aesar) illetve az ebből a kutatócsoportban korábban előállított 10,11-dihidrocinkonidin-metilétert használtam (**dHCDM**). Kísérleti munkám során analitikai tisztaságú oldószereket, reaktánsokat és 99.98% tisztaságú H₂ gázt alkalmaztam. A reakciókban használt 2-nitrofenilpiroszölősav-etilésztert (**1a**) a 2-nitrofenilpiroszölősav észterezésével korábban állították elő a kutatócsoportban. A szubsztituált kiindulási anyagokat a Reissert indolszintézis első lépésének megfelelően szintetizáltam a megfelelő 2-nitrotoluol származékokból, az alábbiak szerint módosítva az ismert eljárást [34].

3.2. 2-Nitrofenilpiroszölősav-etilészter származékok előállítása

A szubsztituált származékokat a 12. ábrán látható reakció alapján állítottam elő. A szintézisekhez 80 mmól 2-nitrotoluol származékot használtam, kivéve néhány esetet, amikor a rendelkezésemre álló kiindulási anyag mennyisége ezt nem érte el, ilyenkor 40 mmól anyagot használtam és a reaktánsok mennyiségét is arányosan csökkentettem. Egy 500 ml-es gömblombikban 80 mmól kálium-tercbutilátot szuszpendáltam 200 mL abszolút dietiléterben folyamatos kevertetés mellett, majd 80 mmól (11 ml) dietil-oxalátot csepegtettem az elegyhez. További 10 perc kevertetés után kezdtem el hozzáadni a 80 mmól 2-nitrotoluol származékot. A halmazállapotától függően kis adagokban csepegtetve vagy vegyszeres kanál segítségével adtam hozzá egy órán keresztül. Ezután az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük legkevesebb egy napot. A reakció állapotát vékonyréteg (VRK) és gázkromatográfiás (GC) vizsgálatok segítségével követtem nyomon.



12. ábra. 2-Nitrofenilpiroszölősav-észterek előállítása [34].

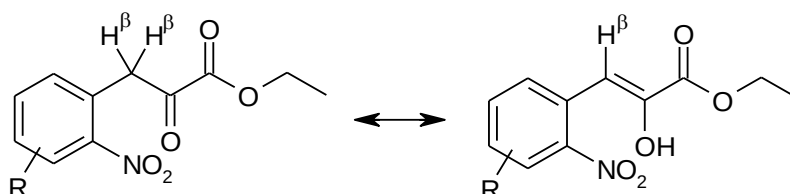


- (1a): R = H;
 (1b): R = 3-Me; (1c): R = 5-Me; (1d): R = 6-Me;
 (1e): R = 3-OMe; (1f): R = 5-OMe; (1g): R = 3-OⁱPr;
 (1h): R = 4-F; (1i): R = 5-F; (1j): R = 6-F

13. ábra. Az előállított 2-nitrofenilpiroszölősav-etilészterek szerkezete.

Amikor a vizsgálatok alapján az elegy összetétele nem változott, a terméket feldolgoztam. Folyamatos kevertetés mellett 40 ml telített NH₄Cl oldatot, majd további 3-5 vegyszeres kanál szilárd NH₄Cl-ot és 50 ml vizet adtam hozzá. A szerves fázist elválasztottam a vizes fázistól majd ez utóbbit még 2 × 100 ml etilacetáttal extraháltam. Az így kapott számomra hasznos egyesített szerves fázisokat izzított Na₂SO₄-on szárítottam egy éjszakát, majd vákuumban bepároltam. Bepárlás után a hasznos terméket „flash” oszlopkromatográfiásan szilikagélen tisztítottam tovább petroléter/etil-acetát 6/1 – 8/1 (anyagtól függően) eluenst használva. A frakciók tisztaságát VRK-val ellenőriztem. A tiszta frakciók bepárlása után a 2-nitrofenilpiroszölősav-etilészter származékokat 50 – 80%-os termeléssel sikerült kinyernem. Az előállított 2-nitrofenilpiroszölősav-etilészter származékok szerkezete a 13. ábrán látható.

A termékeket tömegspektrometriás vizsgálattal (GC-MSD: Agilent Techn. 6890N GC - 5973 MSD tömegszelektív detektorral ellátott gázkromatográf és 60 m DB-1M kapilláris kolonna) és ¹H- és ¹³C-NMR spektrumuk (Bruker AVANCE DRX-400 spektrométer, CDCl₃-ban) alapján azonosítottam. Tisztaságukat VRK-val, GC-val (GC: Agilent Techn. 6890N GC-FID lángionizációs detektorral ellátott gázkromatográf és Cyclodex-B 30 m királis kapilláris kolonna) illetve ¹H- és ¹³C-NMR spektroszkópiával ellenőriztem. Mind a GC-FID, mind a ¹H-NMR eredmények 97,5 – 99%-os tisztaságot mutattak. A 13. ábrán látható kiindulási anyagok NMR spektrumai változó arányban mutatták ki a keto illetve az enol formát az alábbi egyensúly alapján:



fenilpiroszólósav etilészter (1a): ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): **keto** forma: 8,15 (1H; dd; $J = 8,1$; 1,0 Hz; ArH); 7,61 (1H; m; $J = 7,6$; 1,0 Hz; ArH); 7,49 (1H; tr; $J = 8,1$ Hz; ArH); 7,32 (1H; d; $J = 7,6$ Hz; ArH); 4,52 (2H; s; H^β); 4,37 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_2$); 1,38 (3H; tr; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_3$); **enol** forma: 8,22 (1H; d; $J = 7,6$ Hz; ArH); 7,89 (1H; dd; $J = 8,1$; 1,0 Hz; ArH); 7,74 (1H; m; $J = 8,1$; 1,0 Hz; ArH); 7,55-7,65 (1H; m; ArH); 6,92 (1H; s; H^β); 6,68 (1H; s; OH); 4,38 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_2$); 1,38 (3H; tr; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_3$); ^1H NMR alapján **keto forma $\approx 90\%$** . ^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100 MHz): 190,1; 189,4; 160,5; 133,9; 133,7; 129,0; 128,9; 125,4; 62,8; 44,4; 13,9.

3-metilfenilpiroszólósav etilészter (1b): **enol** forma: 8,13 (1H; d; $J = 8,1$ Hz; ArH); 7,38 (1H; tr; $J = 8,1$ Hz; ArH); 7,19 (1H; d; $J = 8,1$ Hz; ArH); 6,74 (1H; s; H^β); 6,32 (1H; s; OH); 4,36 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_2$); 2,32 (3H; s; ArCH_3); 1,37 (3H; tr; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_3$); ^1H NMR alapján **enol forma $\approx 97\%$** . ^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100 MHz): 186,2; 165,5; 141,9; 130,4; 129,9; 129,3; 128,4; 125,8; 101,8; 63,2; 17,4; 14,1.

5-metilfenilpiroszólósav etilészter (1c): ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): **keto** forma: 8,06 (1H; d; $J = 8,6$; 1,0 Hz; ArH); 7,26 (1H; dd; $J = 8,6$; 1,5 Hz; ArH); 7,10 (1H; d; $J = 1,5$ Hz; ArH); 4,47 (2H; s; H^β); 4,37 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_2$); 2,42 (3H; s; ArCH_3); 1,38 (3H; tr; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_3$); ^1H NMR alapján **keto forma $\approx 90\%$** . ^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100 MHz): 189,5; 160,6; 145,3; 134,3; 132,0; 129,4; 129,3; 129,1; 128,7; 125,6; 124,6; 104,1; 63,1; 62,7; 44,4; 21,3; 14,0; 13,9.

6-metilfenilpiroszólósav etilészter (1d): ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): **keto** forma: 7,85 (1H; d; $J = 8,1$ Hz; ArH); 7,49 (1H; d; $J = 7,6$ Hz; ArH); 7,34 (1H; tr; $J = 7,6$ Hz; ArH); 4,43 (2H; s; H^β); 4,38 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_2$); 2,37 (3H; s; ArCH_3); 1,40 (3H; tr; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_3$); ^1H NMR alapján **keto forma $\approx 97\%$** . ^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100 MHz): 193,8; 189,3; 160,6; 140,3; 135,2; 128,0; 127,3; 122,8; 62,8; 39,5; 20,2; 13,9.

3-metoxifenilpiroszólósav etilészter (1e): ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): **enol** forma: 7,87 (1H; d; $J = 8,1$ Hz; ArH); 7,41 (1H; tr; $J = 8,1$ Hz; ArH); 6,95 (1H; d; $J = 8,1$ Hz; ArH); 6,77 (1H; s; OH); 6,30 (1H; s; H^β); 4,36 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_2$); 3,89 (3H; s; OCH_3); 1,36 (3H; tr; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_3$); ^1H NMR alapján **enol forma $\approx 98\%$** . ^{13}C NMR (CDCl_3 ; 100 MHz): 189,1; 165,5; 150,6; 142,1; 130,5; 127,2; 122,3; 111,7; 101,3; 63,2; 56,2; 41,1; 14,0.

5-metoxifenilpiroszólósav etilészter (1f): ^1H NMR (CDCl_3 ; 400 MHz): **enol** forma: 8,02 (1H; d; $J = 9,1$ Hz; ArH); 7,71 (1H; d; $J = 3,0$ Hz; ArH); 7,12 (1H; s; H^β); 6,85 (1H; dd; $J = 9,1$; 3,0 Hz; ArH); 6,68 (1H; s; OH); 4,40 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; $^{\text{Et}}\text{CH}_2$); 3,89 (3H; s;

OCH₃); 1,40 (3H; tr; $J = 7,1$ Hz; ^EtCH₃); ¹H NMR alapján **enol forma** $\approx 96\%$. ¹³C NMR (CDCl₃; 100 MHz): 162,8; 141,5; 131,2; 127,2; 116,0; 113,7; 104,5; 63,2; 55,8; 14,1.

3-izopropoxifenilpiroszólósav etilészter (1g): ¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): **enol** forma: 7,84 (1H; d; $J = 8,1$ Hz; ArH); 7,37 (1H; tr; $J = 8,1$ Hz; ArH); 6,95 (1H; d; $J = 8,1$ Hz; ArH); 6,75 (1H; s; OH); 6,29 (1H; s; H^β); 4,61 (1H; m; $J = 6,0$ Hz; O^{iPr}CH); 4,36 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; ^EtCH₂); 1,37 (3H; tr; $J = 7,1$ Hz; ^EtCH₃); 1,34 (6H; d; $J = 6,0$ Hz; ^{iPr}CH₃); ¹H NMR alapján **enol forma** $\approx 98\%$. ¹³C NMR (CDCl₃; 100 MHz): 165,4; 149,1; 142,2; 130,3; 127,1; 122,2; 114,5; 101,5; 72,8; 63,2; 21,8; 14,1.

4-fluorfenilpiroszólósav etilészter (1h): ¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): **keto** forma: 7,89 (1H; m; $J = 8,6$; 2,5 Hz; ArH); 7,34 (2H; m; $J = 8,6$; 6,5; 2,5 Hz; ArH); 4,51 (2H; s; H^β); 4,38 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; ^EtCH₂); 1,39 (3H; m; $J = 7,1$ Hz; ^EtCH₃); ¹H NMR alapján **keto forma** $\approx 90\%$. ¹³C NMR (CDCl₃; 100 MHz): 189,1; 160,5; 135,0 (d; $J = 6,1$ Hz); 121,1 (d; $J = 21,4$ Hz); 113,2 (d; $J = 27,5$ Hz); 62,9; 43,8; 13,9.

5-fluorfenilpiroszólósav etilészter (1i): ¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): **keto** forma: 8,23 (1H; dd; $J = 9,1$; 5,0 Hz; ArH); 7,17 (1H; m; $J = 9,1$; 8,6; 2,5 Hz; ArH); 7,03 (1H; dd; $J = 8,6$; 2,5 Hz; ArH); 4,51 (2H; s; H^β); 4,38 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; ^EtCH₂); 1,39 (3H; m; $J = 7,1$ Hz; ^EtCH₃); ¹H NMR alapján **keto forma** $\approx 85\%$. ¹³C NMR (CDCl₃; 100 MHz): 188,7; 166,2; 132,6; 128,4 (d; $J = 9,2$ Hz); 120,6 (d; $J = 24,5$ Hz); 115,8 (d; $J = 24,5$ Hz); 102,6; 63,0; 44,5; 13,9.

6-fluorfenilpiroszólósav etilészter (1j): ¹H NMR (CDCl₃; 400 MHz): **keto** forma: 7,95 (1H; dd; $J = 8,1$; 1,0 Hz; ArH); 7,39-7,52 (2H; m; ArH); 4,58 (2H; s; H^β); 4,39 (2H; m; $J = 7,1$ Hz; ^EtCH₂); 1,40 (3H; m; $J = 7,1$ Hz; ^EtCH₃); ¹H NMR alapján **keto forma** $\approx 97\%$. ¹³C NMR (CDCl₃; 100 MHz): 188,7; 163,0; 160,5; 129,6 (d; $J = 9,2$ Hz); 121,4; 120,9 (d; $J = 42,8$ Hz); 118,1 (d; $J = 18,4$ Hz); 63,3; 36,3; 25,2; 14,3.

3.3. Katalitikus hidrogénezések és a termékek analízise

A reakciókat 10 – 40 atm H₂ nyomáson üveg betétcsővel ellátott acél autoklávban végeztem (lásd 13. ábra). A reakcióelegyet mágneses keverővel kevertettem. A reakció során az autokláv betétcsőbe bemértem az adott mennyiségű katalizátort, a megfelelő oldószert, a módosítóként használt cinkona alkaloidot majd a 2-nitrofenilpiroszólósav-etilészter származékot. A csövet az autoklávba helyezve négyszer öblítettem H₂ gázzal, ezt követően a reaktort feltöltöttem H₂-nel a megfelelő nyomásra és a reakciót a keverés

indításával kezdtem el. Az adott reakcióidő eltelte után a katalizátort szűrővel eltávolítottam az oldatból, majd a terméket analizáltam.

A termékek azonosítására tömegszelektív detektorral ellátott gázkromatográfot (GC-MSD, lásd előbb) használtam. A termékek mennyiségi analízisére a 14. ábrán látható lángionizációs detektorral ellátott gázkromatográfot (GC-FID, lásd előbb) és 30 m Cyclodex-B (J & W Sci. Inc.) királis kapilláris kolonnát használtam. Az α -ketoészterek hidrogénezése cinkonidinnel módosított Pt katalizátoron minden esetben az (*R*)- α -hidroxiésztereket eredményezi [20-22]. Ez alapján feltételeztem, hogy a 2-nitrofenilpiroszólósav-etilészter származékok reakcióiban is az *R* abszolút konfigurációjú termék enantiomerek keletkeznek feleslegben. A kiindulási anyagok minden reakcióban teljesen átalakultak, vagyis a konverzió minden esetben 100% volt. A szelektivitásokat, illetve az enantioszelektivitásokat az alábbi képletekkel számoltam:

$$\text{Szelektivitás}_i (\%) = 100 \times [\mathbf{T}_i] \times (\Sigma[\mathbf{T}_{i,j,k,\dots}])^{-1};$$

$$ee_i (\%) = 100 \times |[R-\mathbf{T}_i] - [S-\mathbf{T}_i]| \times ([R-\mathbf{T}_i] + [S-\mathbf{T}_i])^{-1};$$

ahol $[\mathbf{T}_i]$ az *i* termék koncentrációja; $\Sigma[\mathbf{T}_{i,j,k,\dots}]$ a keletkező termékek koncentrációjának összege; $[R-\mathbf{T}_i]$ és $[S-\mathbf{T}_i]$ az *i* termék *R* és *S* abszolút konfigurációjú enantiomereinek koncentrációi.



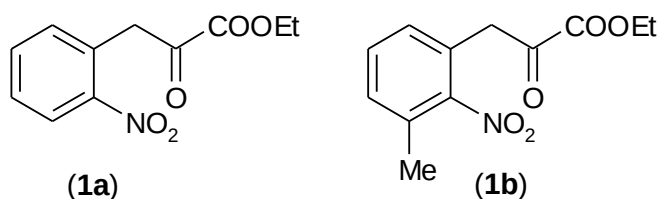
14. ábra. A magas nyomású hidrogénező és a termékek analízisére használt GC.

4. EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELEÉSÜK

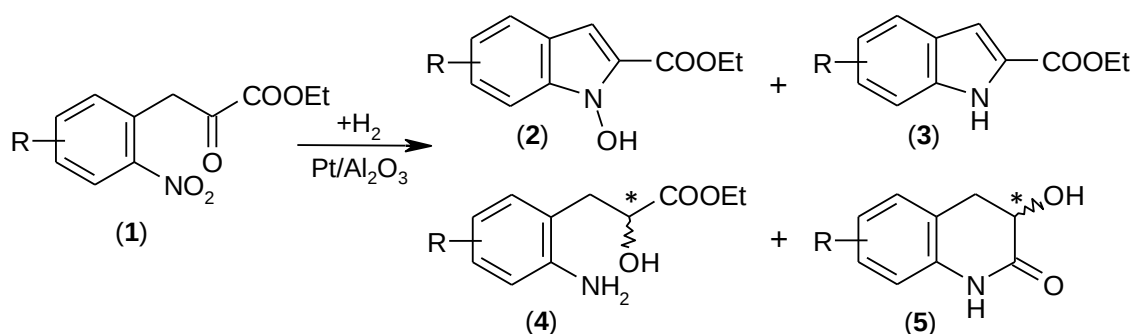
Murakami és munkatársai PtO_2 katalizátoron módosítás nélkül 2-nitrofenilpiroszólósav-etilészter származékok hidrogénezésében elért eredményei azt mutatták, hogy a nitrocsoport mellett található szubsztituensek rendkívül kedvező hatással vannak a 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékok szelektivitására [17]. Ez nagy valószínűséggel a szubsztituenseknek a nitrocsoport redukciójának sebességére gyakorolt szterikus és elektronikus hatásával magyarázható. Mivel a katalizátor felületének módosítása cinkona alkaloidokkal általában gyorsítja az α -ketoészterek hidrogénezését, ez további különbségeket eredményezhet a fenil gyűrűn szubsztituált származékok reakcióiban. Ennek következtében lehetséges, hogy a különböző származékokból eltérő reakció körülmények között keletkezik a kívánt termék a legnagyobb mennyiségben. Ezért a kedvező reakció körülmények kiválasztásához két kiindulási anyagot használtam, a 2-nitrofenilpiroszólósav-etilésztert (**1a**) és a 2-nitro-3-metilfenilpiroszólósav-etilésztert (**1b**) (lásd 15. ábra). Ez utóbbi vegyület már PtO_2 -on módosítás nélkül is 79%-ban eredményezte a megfelelő 1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékot [17].

4.1. A reakciókörülmények kiválasztása

Az **1a** anyaggal végzett kezdeti reakciókban a Murakami és munkatársai által leírt termékek mellett másik két nagyobb mennyiségben keletkező vegyületet is azonosítottam a termékelegyenben (lásd 16. ábra). Az egyik a nyílt láncú aminoalkohol származék (**4a**), ami azt mutatta, hogy a gyűrűzárás nem minden esetben játszódik le teljes mértékben. A másikat tömegspektruma alapján a megfelelő N-hidroxiindol származéknak lehetett azonosítani (**2a**). Ez utóbbi termék a nitrocsoport részleges redukciójával keletkező hidroxilamin származék és a ketocsoport közötti kondenzáció során keletkezhet. Hasonló reakciók lejátszódását már leírták 2-nitrofenilpiroszólósav-metilészter származékok redukciói során, SnCl_2 -ot használva redukálószerként (lásd 17. ábra) [35].



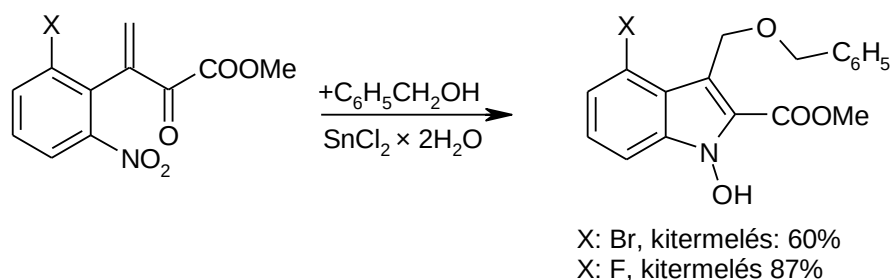
15. ábra. A reakciókörülmények kiválasztásához használt vegyületek.



16. ábra. 2-Nitrofenilpiroszölősav-etilészter származékokból keletkező termékek.

Az **1a** reakcióiban elért jelentősebb eredményeket az 1. táblázatban foglaltam össze. A reakciókban használt 5%-os Pt/Al₂O₃ katalizátor módosítására kezdetben cinkonidint (**CD**) majd dihidrocinkonidin-metilétert (**dHCDM**) használtam, melyek szerkezete a 18. ábrán látható.

Az 1. táblázatban foglalt eredmények alapján következtetéseket vontunk le a reakció megfelelő körülményeivel kapcsolatban. Metanolban **CD**-nel módosított 50 mg katalizátoron a 2-kinolon (**5a**) szelektivitása és optikai tisztasága kicsinek bizonyult. Az α -ketoészterek hidrogénezéseiben a leggyakrabban toluolt (T), ecetsavat (AcOH) vagy ezek elegyeit használják [20,21]. Az oldószer T/AcOH 9/1 elegyre váltva a remélt javulást értem el mind az **5a** szelektivitásában, mind ennek enantioszelektivitásában. A katalizátor és ezzel arányosan a **CD** mennyiségének növelése nem eredményezett további javulást és az oldószer arány 49/1-re változtatása is jelentősen csökkentette a képződött **5a** mennyiségét. A nyomás csökkentése 40 atm-ról 10 atm-ra a reakció szelektivitásának növekedésével járt (2. és 5. kísérlet). Ez utóbbi kísérletben értem el a legjobb eredményeket **CD** módosító használatával. A **dHCDM** módosítót ilyen körülmények között alkalmazva további javulást tapasztaltam és a kívánt terméket 69%-os szelektivitással és kiváló 95/5 enantiomer arányban (ee = 90%) sikerült előállítani.



17. ábra. *N*-Hidroxiindol származékok képződése 2-nitrofenilpiroszölősav-metilészter származékok redukciójával [35].

1. Táblázat **A reakciókörülmények hatása 1a reakciójára Pt/Al₂O₃ katalizátoron**^a

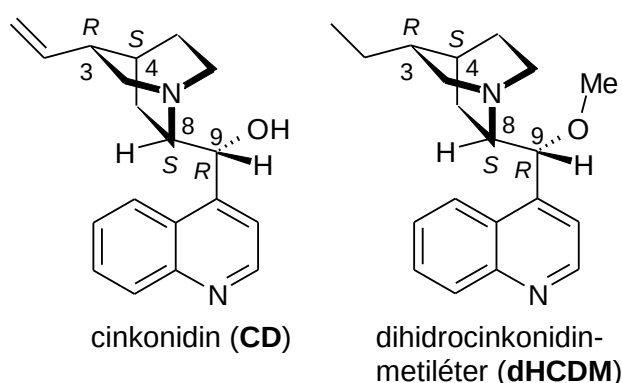
Reakció körülmények ^b	Szelektivitás (%) ^c			ee (%) ^d
	3a	4a	5a	5a
1. 50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , MeOH, 40 atm H ₂ , 3 h	17	7	36	44
2. 50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , T/AcOH 9/1, 40 atm H ₂ , 3 h	10	9	53	75
3. 100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol CD , T/AcOH 9/1, 40 atm H ₂ , 3 h	17	5	54	75
4. 100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol CD , T/AcOH 49/1, 40 atm H ₂ , 3 h	22	3	33	55
5. 50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , T/AcOH 9/1, 10 atm H ₂ , 3 h	15	4	62	81
6. 50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM , T/AcOH 9/1, 10 atm H ₂ , 3 h	8	7	69	90

^a Általános reakció körülmények: 50 vagy 100 mg 5% Pt/Al₂O₃, oldószer: 5 ml, 0,4 mmol **1a**, szobahőmérséklet (23-24°C), reakcióidő 3 h, az **1a** minden reakcióban teljesen átalakult.

^b Rövidítések: MeOH = metanol, T = toluol, AcOH = ecetsav, CD = cinkonidin, dHCDM = dihidrocinkonidin-metiléter.

^c A különbség a **2a** termék szelektivitása, más melléktermék együttes szelektivitása nem haladta meg az 1%-ot.

^d Az Orito reakció alapján az *R* abszolút konfigurációjú termékek keletkeznek feleslegben.



18. ábra. **A módosítóként használt cinkona alkaloidok szerkezete.**

A továbbiakban hasonló körülmények között elvégeztem a reakciókat 3-metil-2-nitrofenilpiroszölősav-etilészterrel (**1b**) is, az eredményeket a 2. táblázatban mutatom be. A 2. táblázat alapján általánosságban elmondható, hogy az **1b** reakcióiban jelentősen nagyobb szelektivitás, azonban általában kisebb enantioszelektivitás volt elérhető, mint a nem szubsztituált **1a** kiindulási anyag esetében. Ezekben a kísérletekben sem bizonyult számunkra megfelelő oldószernek a MeOH. A T/AcOH elegy összetételének 9/1-ről 49/1-re változtatása valamint nagyobb katalizátor mennyiség használata azonban meglepetésemre jótékony hatással volt a reakció szelektivitására. Az **1b** reakciójában is

2. Táblázat A reakciókörülmények hatása **1b** reakciójára Pt/Al₂O₃ katalizátoron^a

Reakció körülmények ^b	Szelektivitás (%) ^c			ee (%) ^d
	3b	4b	5b	5b
1. 50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , MeOH, 40 atm H ₂ , 3 h	3	40	46	25
2. 50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , T/AcOH 9/1, 40 atm H ₂ , 3 h	6	24	68	54
3. 100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol CD , T/AcOH 9/1, 40 atm H ₂ , 3 h	10	–	89	70
4. 100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol CD , T/AcOH 49/1, 40 atm H ₂ , 3 h	3	3	92	70
5. 50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , T/AcOH 49/1, 10 atm H ₂ , 3 h	2	2	96	79
6. 100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol CD , T/AcOH 49/1, 10 atm H ₂ , 2 h	2	0,5	97	80
7. 100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol dHCDM , T/AcOH 49/1, 10 atm H ₂ , 2 h	1	–	99	90

^a Általános reakció körülmények: 50 vagy 100 mg 5% Pt/Al₂O₃, oldószer: 5 ml, 0,4 mmol **1b**, szobahőmérséklet (23-24°C), reakcióidő 2 vagy 3 h, **1b** konverzió 100%.

^b Rövidítések: lásd 1. táblázat.

^c A különbség a **2a** termék szelektivitása, más melléktermék együttes szelektivitása nem haladta meg az 1%-ot.

^d Az Orito reakció alapján az *R* abszolút konfigurációjú termékek keletkeznek feleslegben.

kedvezett a nyomás csökkentése 40 atm-ról 10 atm-ra és a **dHCDM** módosító használata (**CD** helyett) ugyancsak növelte mind a szelektivitást, mind az **5b** termék optikai tisztaságát. A 7. reakciónál használt körülmények szinte kizárólag a hasznos termék képződésének kedveztek azonos optikai tisztaságban, mint az **1a** reakciójában.

Az előzőekben bemutatott eredményekből látható, hogy a 3-metil szubsztituens jelenléte befolyásolja nem csak az elérhető 5 szelektivitást és enantioszelektivitást, de hatással van arra is, hogy milyen reakciókörülmények között lehet ezt elérni. Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy a reakciókörülmények hatása a két párhuzamos kezdeti reakciólépésre, azaz a ketocsoport enantioszelektív hidrogénezésére és a nitrocsoport redukciójára, eltér a szubsztituens hiányában és jelenlétében.

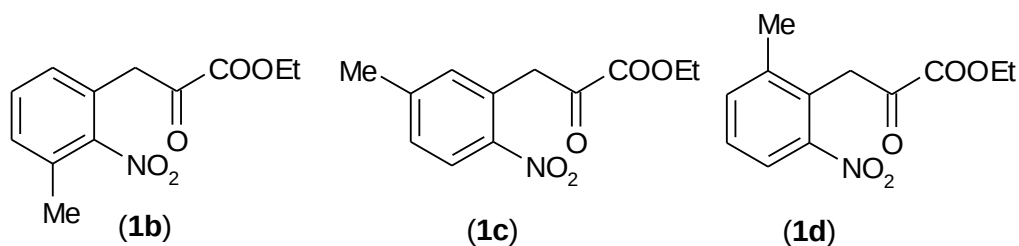
4.2. A kiindulási anyag szerkezetének hatása

Amint az előzőekben összefoglalt eredmények is mutatták, a fenil gyűrűn található szubsztituensek jelentősen befolyásolhatják a reakció szelektivitását és a 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon optikai tisztaságát. Sőt, amint várható volt egy ilyen rendkívül

komplex reakcióban, az eddig vizsgált két vegyület reakciójában kissé eltérő körülmények szükségesek a legjobb eredmények eléréséhez. A szubsztituensek hatásának további vizsgálatára kiválasztottam a hatékonyabbnak bizonyuló körülményeket és a továbbiakban a reakciókat elvégeztem számos különböző szubsztituált származékkal mind **CD**, mind **dHCDM** módosítót használva.

4.2.1. Metil-szubsztituált származékok reakciói

A következőekben a 19. ábrán látható származékokat használva vizsgáltam a metil szubsztituens helyzetének hatását a reakció kimenetelére. A 3. táblázatban a három metil-szubsztituált származék esetében elért legjobb eredményeket tüntettem fel **CD** illetve **dHCDM** módosítókkal. A 3. táblázat alapján elmondható, hogy a metil-szubsztituens helyzete jelentős hatással van az elért eredményekre.



19. ábra. A fenil gyűrűn metil-szubsztituált kiindulási anyagok.

3. Táblázat A metil-szubsztituált vegyületekkel elért eredmények^a

Kiindulási anyag	Reakció körülmények ^b	Szelektivitás (%) ^c			ee (%) ^d 5b-d
		3b-d	4b-d	5b-d	
1b	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol CD , T/AcOH 49/1, 2 h	2	0,5	97	80
	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol dHCDM , T/AcOH 49/1, 2 h	1	–	99	90
1c	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , T/AcOH 9/1, 3 h	12	0,5	83	71
	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM , T/AcOH 9/1, 3 h	6	–	89	86
1d	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , T/AcOH 9/1, 3 h	9	14	53	89
	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM , T/AcOH 9/1, 3 h	10	19	57	88

^a Általános reakció körülmények: 50 vagy 100 mg 5% Pt/Al₂O₃, oldószer: 5 ml, 0,4 mmol **1**, szobahőmérséklet (23-24°C), 10 atm H₂, reakcióidő 2 vagy 3 h, konverzió 100%.

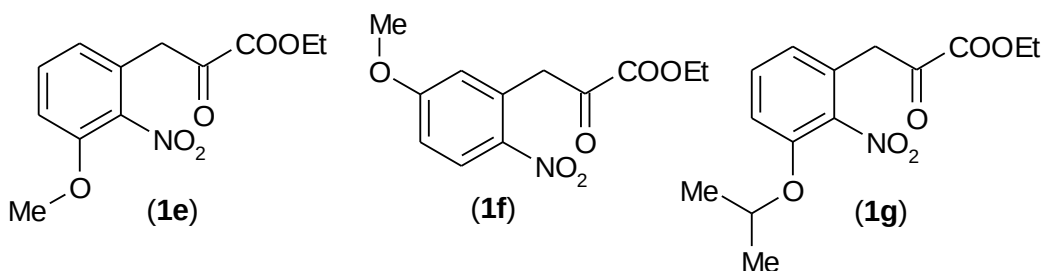
^{b,c,d} Lásd 1. táblázat.

Az eredmények azt mutatják, hogy míg a 3-as és 5-ös helyzetben található metilcsoport kedvező hatással van a szelektivitásra a nem szubsztituált **1a**-hoz képest, addig az enantioszelektivitás mindhárom anyag esetében megközelíti az **1a**-val elért értéket. Ezeknek a hatások a magyarázata igen nehéz, hiszen mindkét kezdeti felületi reakcióra befolyással lehet a metilcsoport helyzete, amely mint ismert gyengíti a kiindulási anyag fenilcsoportjának az adszorpcióját. Ugyanakkor térgátló hatása révén befolyásolja egyrészt a nitrocsoport redukciójának, másrészt a savamid intramolekuláris képződésének a sebességét is. Az azonos kiindulási anyaggal, változatlan körülmények között végzett reakciók szelektivitása igazolta, hogy a **dHCDM** módosító használata kedvezőbb a **CD**-nel szemben. Az is látható, hogy a három származék közül a 3-szubsztituált vegyület eltérő körülmények között adta a legjobb eredményeket a másik két származékkal összehasonlítva.

A metil szubsztituens helyzetének hatását vizsgálva megállapítható, hogy bár a szubsztituens helyzete jelentős befolyással van az eredményekre, mindhárom anyag reakciója kiváló enantioszelektivitást eredményez, annak ellenére, hogy csak az **1b** anyag esetében éri el a 90%-ot.

4.2.2. Alkoxi szubsztituensek hatása

Mivel Murakami és munkatársai alkoxicsoporttal szubsztituált anyagok reakcióiban érték el a legjobb 2-kinolon szelektivitásokat [17], ezért vizsgáltam az alkoxi szubsztituensek hatását az enantioszelektív reakcióra. Erre a célra a 20. ábrán látható két metoxi- és egy izopropoxi-származékot állítottam elő. Ezekkel a vegyületekkel elért legjobb eredményeket a 4. táblázat foglalja össze. Elmondható, hogy az alkoxi szubsztituenseket tartalmazó származékokból kiindulva is jóval nagyobb szelektivitás érhető el, mint a nem szubsztituált **1a** reakcióiban, azonban az enantioszelektivitások kissé csökkentek, elsősorban az 5-metoxi származékból keletkező terméknel.



20. ábra. A fenil gyűrűn alkoxicsoporttal szubsztituált kiindulási anyagok.

4. Táblázat **Az alkoxi-szubsztituált vegyületekkel elért eredmények**^a

Kiindulási anyag	Reakció körülmények ^b	Szelektivitás (%) ^c			ee (%) ^d 5e-g
		3e-g	4e-g	5e-g	
1e	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , T/AcOH 9/1, 3 h	4	–	96	76
	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol dHCDM , T/AcOH 49/1, 2 h	2	–	98	88
1f	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , T/AcOH 9/1, 3 h	21	10	67	58
	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM , T/AcOH 9/1, 3 h	23	0,5	76	68
1g	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol CD , T/AcOH 49/1, 3 h	3	–	89	77
	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol dHCDM , T/AcOH 49/1, 3 h	0,5	–	99	84

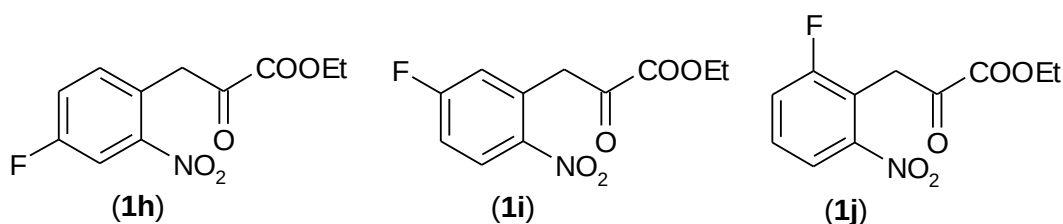
^a Általános reakció körülmények: 50 vagy 100 mg 5% Pt/Al₂O₃, oldószer: 5 ml, 0,4 mmol **1**, szobahőmérséklet (23–24°C), 10 atm H₂, reakcióidő 2 vagy 3 h, konverzió 100%.

^{b,c,d} Lásd 1. táblázat.

Az eredmények alapján általánosítható, hogy a **dHCDM** módosító használata mind a három származék esetében kedvezőbb volt. Érdekes, hogy a legjobb eredményeket megint eltérő körülmények között értem el, sőt az **1e** átalakulása a két módosító jelenlétében is más körülmények között bizonyult a leghatékonyabbnak. Az alkoxi szubsztituens helyzetének hatását vizsgálva megállapítható, hogy a 3-szubsztituált (**1e** és **1g**) kiindulási anyagokkal nagyon magas szelektivitás volt elérhető, akárcsak **1b** esetében. Összevetve ezeket az eredményeket a metil-szubsztituált anyagokéval, arra lehet következtetni, hogy míg a 3-szubsztituált vegyületek azonos körülmények között adták a legjobb eredményeket, addig a nem szubsztituált illetve más helyzetben szubsztituált származékok reakciójához ettől eltérő körülmények a megfelelőbbek. Az itt bemutatott eredmények azt is bizonyították, hogy a 3-as helyzetben található szubsztituenseknek rendkívül jelentős szelektivitást növelő hatásuk van (valószínűleg térhatásuk miatt), emellett a termék optikai tisztasága sem csökken számottevően.

4.2.3. Fluorszármazékokkal elért eredmények

Vizsgálataimat kiterjesztettem a különböző helyzetben szubsztituált fluorszármazékokra is, mivel ismert, hogy a fluorozott királis vegyületek előállítása rendkívül fontos, különleges tulajdonságainak köszönhetően [36,37]. A reakciókban kiindulási anyagként használt vegyületek szerkezetét a 21. ábra szemlélteti.



21. ábra. A vizsgált fluorszármazékok szerkezete.

5. Táblázat A fluorszármazékokkal elért eredmények^a

Kiindulási anyag	Reakció körülmények ^b	Szelektivitás (%) ^c			ee (%) ^d 5h-j
		3h-j	4h-j	5h-j	
1h	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol CD , T/AcOH 9/1, 3 h	36	6	31	75
	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM , T/AcOH 9/1, 3 h	25	10	50	80
1i	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol CD , T/AcOH 9/1, 2 h	43	2	48	68
	50 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,01 mmol dHCDM , T/AcOH 9/1, 3 h	30	3	58	62
1j	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol CD , T/AcOH 49/1, 2 h	46	–	33	90
	100 mg Pt/Al ₂ O ₃ , 0,02 mmol dHCDM , T/AcOH 49/1, 2 h	39	–	30	73

^a Általános reakció körülmények: 50 vagy 100 mg 5% Pt/Al₂O₃, oldószer: 5 ml, 0,4 mmol **1**, szobahőmérséklet (23–24°C), 10 atm H₂, reakcióidő 2 vagy 3 h, konverzió 100%.

^{b,c,d} Lásd 1. táblázat.

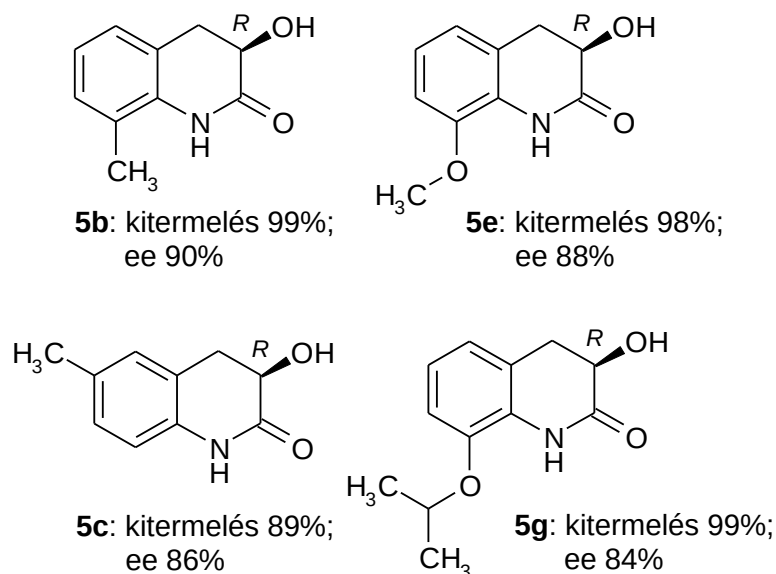
Az 5. táblázatban a három fluor-szubsztituált származék esetében elért legjobb eredményeket tüntettem fel. A táblázat alapján megállapítható, hogy a fluorszármazékokból kiinduló reakciókban gyengébb szelektivitás volt elérhető, mint az eddig vizsgált vegyületek esetében. Bár a gyengébb eredményekre csak további vizsgálatok adhatnak kimerítő magyarázatot, úgy tűnik, hogy a vizsgált helyzetekben található szubsztituensek elsősorban a fémfelülettel való kölcsönhatásuk által befolyásolják a reakció eredményét. A metil származékokkal megegyezően az 5-szubsztituált vegyület nagyobb szelektivitással, de kisebb optikai tisztaságban adta az **5i** terméket, mint a 6-os helyzetben helyettesített anyag esetében az **5j** származékot. Az eddig vizsgált egyetlen 4-szubsztituált anyag (**1h**) szelektivitása is kisebb volt, mint a nem szubsztituált vegyületé, azonban a termék enantiomer tisztasága meghaladta az **5i** termékét.

Végül összefoglalva az eredményeket, a vizsgálatok kimutatták, hogy a legjobb eredményeket toluol/ecetsav elegyekben lehet elérni, a megfelelő oldószer arány azonban

függ a kiindulási anyag szerkezetétől, ahogy a leghatékonyabb katalizátor és módosító mennyiség is. Általában elmondható, hogy a dihidrocinkonidin-metiléter királis módosító nagyobb enantioszelektivitásokat eredményez, mint a cinkonidin, azonban néhány anyag reakcióiban, mint az **1d**, **1i** és **1j** a cinkonidin bizonyult hatásosabbnak. A királis módosító jelenléte a szelektivitásokat is kedvezően befolyásolja, ami eredményeimet és a Murakami és munkatársai által ugyanazon vegyületekkel elért eredményekkel összehasonlítva nyilvánvalóvá válik [17]. A módosító kedvező hatása az aktivált ketocsoport enantioszelektív hidrogénezésére gyakorolt gyorsító hatásával magyarázható, hiszen a cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátorok egyik alapvető tulajdonsága az úgynevezett „királis ligandum általi akceleráció”-ja az enantioszelektív hidrogénezéseknek [20,21].

A különböző szubsztituenseket tartalmazó 2-nitrofenilpiroszólósav észterek reakcióinak eredményei arra utaltak, hogy a reakciókörülmények mellett a szubsztituenseknek jelentős szerepe van mind a megfelelő 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon szelektivitásának, mind a termék optikai tisztaságának a meghatározásában. A vizsgálatok rámutattak arra, hogy a nitrocsoporthoz melletti szubsztituensek jelenléte szinte kizárólag a kívánt 2-kinolon származékokat eredményezi. Ez mindhárom, azaz a metil, metoxi illetve izopropoxi származék esetében igaznak bizonyult. Ugyanakkor a termékek enantioszelektivitása is hasonló a nem szubsztituált termékéhez, azaz 90% vagy megközelíti ezt az értéket. Az aromás gyűrű másik három helyzetében található szubsztituensek hatása nem ennyire kedvező. Az 5-ös helyzetben a szubsztituensek ugyan növelhetik a szelektivitást, azonban általában csökkentik az enantioszelektivitást. Ezzel ellentétben a 4-es és 6-os helyzetű szubsztituensek jelentős szelektivitás csökkenést eredményeznek, amely azonban jó enantioszelektivitással párosul (megközelítve a nem szubsztituált kiindulási anyaggal elértet). A jó kitermeléssel és kiváló optikai tisztaságban előállított termékek szerkezete a 22. ábrán látható.

A fenti szubsztituens hatások értelmezéséhez figyelembe kell venni a fenil gyűrűn található csoportok befolyását a gyűrű adszorpciójára és ezáltal a nitrocsoporthoz redukciójára is. A 3-as helyzetben található metil illetve alkoxi szubsztituensek gátolják a nitrocsoporthoz adszorpcióját és redukcióját, így lehetővé teszik a ketocsoport elsődleges enantioszelektív hidrogénezését, ami nagy 2-kinolon szelektivitásokhoz vezet. Ugyanakkor a 3-as helyzetű csoportok nem hatnak jelentősen a ketocsoport aktiválására, ezért szinte változatlan enantioszelektivitásokhoz vezetnek. Ugyanez nem mondható el az 5-ös helyzetben található szubsztituensekről, amelyek a nitrocsoporthoz redukciójára nincsenek ennyire jelentős



22. ábra. A kiváló eredménnyel előállított termékek szerkezete.

gátló hatással, azonban megmarad felé az aktiváló hatásuk, hiszen ehhez a csoporthoz képest para helyzetben helyezkednek el. Mint látható, a szubsztituensek hatása és ennek következtében ennek értelmezése rendkívül bonyolult, számos effektus figyelembevétele szükséges hozzá. Amellett, hogy szterikus és elektronikus hatásuk a funkciós csoportok aktivitását változtathatják, a kiindulási anyag adszorpciójának erősségére is befolyással vannak. Ebből az következik, hogy befolyásolják elsősorban a nitro, valamint a ketocsoport átalakulásának sebességét is, vagyis a reakció kimenetelét. A hatások tisztázása további vizsgálatokat igényel, elsősorban más szubsztituensek használatával, beható elméleti és spektroszkópia módszerek alkalmazásával.

A fentiek alapján egy bizonyos szubsztituált származék reakciójában várható eredmények előrelátásához még mindig az eddigi mérések alapján gyűjtött tapasztalatok adják a leghasználhatóbb információkat. Az itt vizsgált származékokkal elért eredmények egyértelműen mutatják, hogy a módszer sok vegyület esetében kiválóan bizonyult királis 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolonok előállítására, nagy optikai tisztaságban (22. ábra). Érdekes továbbá kihangsúlyozni, hogy várhatóan néhány származékkal jobb eredmények is elérhetőek lennének a reakciókörülmények alkalmasabb megválasztásával, a használt katalizátor jellemzőinek változtatásával vagy más cinkona származékok alkalmazásával.

5. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

Munkám célja a Reissert indolszintézisben melléktermékként keletkező 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékok aszimmetrikus heterogén katalitikus előállítása volt, cinkona alkaloidokkal módosított Pt katalizátoron végrehajtott dominó-reakcióval. Erre a célra előállítottam a fenil gyűrűn metil, metoxi és izopropoxi csoporttal, illetve fluorral szubsztituált kilenc különböző 2-nitrofenilpiroszölősav-etilészter származékot és az ezek reakcióiban elért eredményeket összehasonlítottam a nem szubsztituált vegyülettel kapott eredményekkel.

Első lépésként két anyaggal, azaz a 2-nitrofenilpiroszölősav-etilészterrel és a 3-metil-2-nitrofenilpiroszölősav-etilészterrel meghatároztam a megfelelő reakció-körülményeket, az oldószer, a módosító kiválasztásával valamint a katalizátor és módosító mennyiség és a hidrogén nyomás beállításával. Eredményeim azt mutatták, hogy toluol/ecetsav és dihidrocinckonidin-metiléter használata 10 atm nyomáson jó eredmények eléréséhez vezet, azonban a két vegyület esetében a megfelelő oldószerarány illetve katalizátor mennyiség különbözött.

A szubsztituensek helyzete ugyancsak jelentősen befolyásolta a kívánt termék szelektivitását és néhány esetben optikai tisztaságát is. A nitrocsoport melletti szubsztituensek kedvező hatást gyakoroltak a reakciókra, így sikerült ezekből a származékokból kiindulva szinte kizárólag 2-kinolon származékokat nagy optikai tisztaságban előállítani. A más helyzetben található szubsztituensek vagy a termék szelektivitását vagy az enantioszelektivitást csökkentették, a legkisebb értékeket fluor származékok esetében értem el. Az eredmények értelmezéséhez figyelembe kell venni a szubsztituensek sztérikus és elektronikus hatását a kiindulási anyag adszorpciójának erősségére, ezáltal befolyását a reagáló funkciós csoportok átalakulásának sebességére.

Munkám során bebizonyosodott, hogy heterogén katalitikus dominó-reakcióval, enantioszelektív módon gyakorlati szempontból jelentős királis 3-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolon származékok nagy kitermeléssel és kiváló optikai tisztaságban, gazdaságosan előállíthatók.

6. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] I. Ojima (szerk.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. kiadás, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [2] H. U. Blaser, E. Schmidt (szerk.), *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [3] H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 231, 1-20.
- [4] A Berkessel, H. Gröger (szerk.), *Asymmetric Organocatalysis – from Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [5] L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**.
- [6] A. N. Alba, X. Companyo, M. Viciano, R. Rios, *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 1432-1474.
- [7] B. B. Touré, D. G. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439-4486.
- [8] C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chem.* **2010**, 2, 167-178.
- [9] K. Ding, Y. Uozumi (szerk.): *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [10] T. Mallat, E. Orglmeister, A. Baiker, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4863-4890.
- [11] T. Naito, *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, 56, 1367-1383.
- [12] M. Pauvert, S. C. Collet, M.-J. Bertrand, A. Y. Guingant, M. Evain, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2983-2987.
- [13] Y.-G. Zhou, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1357-1366.
- [14] T. Yuanfu, D. Jingen, *Progress Chem.* **2010**, 22, 1242-1253.
- [15] H. Sundén, R. Rios, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 827-832.
- [16] W. E. Noland, F. J. Baude, *Org. Synth.* **1963**, 43, 40-42.
- [17] H. Suzuki, H. Gyoutoku, H. Yokoo, M. Shinba, Y. Sato, H. Yamada, Y. Murakami, *Synlett* **2000**, 1196-1198.
- [18] T. Osawa, T. Harada, O. Takayasu, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1513-1531.
- [19] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 1118-1120.
- [20] M. Bartók, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1533-1567.
- [21] J. L. Margitfalvi, E. Tálas, *Catalysis*, 22. kötet (J. J. Spivey, K. M. Dooley; szerk.), RSC Publ., Cambridge, **2010**, 144-278.

- [22] B. Török, K. Balázsik, Gy. Szöllősi, K. Felföldi, M. Bartók, *Chirality* **1999**, *11*, 470-474.
- [23] S. Diezi, M. Hess, E. Orglmeister, T. Mallat, A. Baiker, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *239*, 49-56.
- [24] Gy. Szöllősi, B. Hermán, K. Felföldi, F. Fülöp, M. Bartók, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2804-2814.
- [25] T. Sugimura, T. Uchida, J. Watanabe, T. Kubota, Y. Okamoto, T. Misaki, T. Okuyama, *J. Catal.* **2009**, *262*, 57-64.
- [26] W.-R. Huck, T. Mallat, A. Baiker, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 6-8.
- [27] K. Szőri, Gy. Szöllősi, K. Felföldi, M. Bartók, *React. Kinet. Catal. Lett.* **2005**, *84*, 151-156.
- [28] S. Nishimura: *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc., New York, **2001**, 9 fejezet, 315-389.
- [29] Z. Xiao, N. C. Waters, C. L. Woodard, Z. Li, P.-K. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2875-2878.
- [30] A. Bouchon et al., *Bayer Healthcare AG*, PTC WO **2005**/044802 A2.
- [31] N. D. Adams et al., *Smithkline Beecham Corp.*, PTC WO **2006**/113432 A2.
- [32] M. M. Claffey et al., *Pfizer Inc.*, Pat. US **2010**/0324043 A1.
- [33] A. R. Jagdale, R. S. Reddy, A. Sudalai, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 803-806.
- [34] W. E. Noland, F. J. Braude, *Org. Syntheses* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 567-571.
- [35] K. C. Nicolaou, A. A. Estrada, G. C. Freestone, S. H. Lee, X. Alvarez-Mico, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6088-6114.
- [36] P. Kirsch: *Modern Fluoroorganic Chemistry, Synthesis, Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [37] J. Nie, H.-C. Guo, D. Cahard, J.-A. Ma, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455-529.