

KNOEVENAGEL-HETERO DIELS-ALDER REAKCIÓK KONDENZÁLT HETEROCIKLUSOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Tudományos Diákköri Dolgozat

Király Sándor Balázs

II. évfolyam

Vegyész MSc.

Debreceni Egyetem

Természettudományi és Technológiai Kar

Témavezető: Dr. Kurtán Tibor

egyetemi docens

Szerves Kémiai Tanszék

2014.12.02.

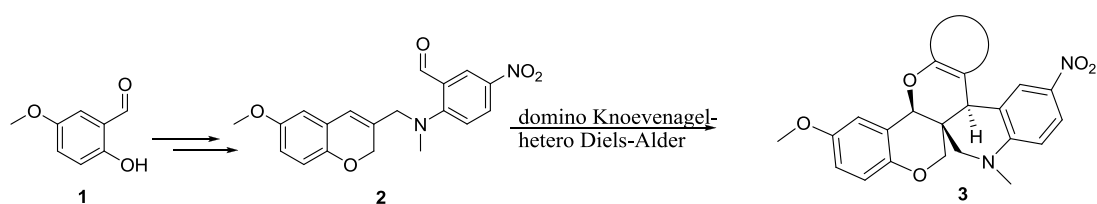
TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés	3
1.1. Célkitűzés.....	3
1.2. Diels-Alder reakciók	3
1.2.1. Oxovegyületek mint dienofilek	5
1.2.2. α,β -telítetlen ketonok mint diének	8
1.3. Knoevenagel reakció	10
1.4. Domino Knoevenagel hetero Diels-Alder reakció	13
1.5. Kísérleti előzmények Knoevenagel-hetero Diels-Alder domino reakciókra ...	17
2. Saját kísérleti munka	21
3. Kísérleti rész	34
3.1. Általános kísérleti rész	34
3.2. Részletes kísérleti rész	35
4. Összefoglaló	43
5. Summary	45
6. Hivatkozások	47
7. Mellékletek	49

1. Bevezetés

1.1. Célkitűzés

A tudományos diákköri kutatómunkám célkitűzése volt, hogy egy szubsztituált szalicilaldehid származékából (**1**) kiindulva egy arilaldehid szerkezeti egységet tartalmazó akirális (*2H*)-kromén származékot (**2**) állítsak elő, ami kiindulási anyagként használható domino Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciókhoz (**2**→**3**) aktív metilénsoportot tartalmazó vegyületekkel reagáltatva (1. ábra).



1. ábra: Akirális (*2H*)-kromén előállítás és domino Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciója

A domino reakció révén szubsztituált kromén és tetrahidrokinolin egységeket tartalmazó kondenzált O,N-heterociklusok (**3**) állíthatók elő, melyek új gyűrűrendszert képviselnek. A hetero Diels-Alder reakció során 3 kiralitáscentrum alakul ki feltehetően diasztereoselektíven, melyek egyike 3 heterogyűrűt összekapcsoló kvaterner kiralitáscentrum. A reakció diasztereoselektivitását 2D-NMR módszerekkel, HPLC-ECD mérésekkel és TDDFT-ECD számolásokkal kívánjuk vizsgálni.

Királis nem racém kovalens és nem kovalens organokatalizátorokkal szándékozzuk megvizsgálni az enantioszelektív organokatalitikus domino reakciót optikailag aktív (**3**) származékok előállítására.

A domino reakciót különböző aktív metilénsoportot tartalmazó 1,3-dikarbonil származékokkal végrehajtva vizsgálni kívánjuk a reakció alkalmazási lehetőségeit. Az előállított kondenzált O,N-heterociklusok sejtosztódás gátló hatását szándékozzuk vizsgálni humán sejtvonalakon.

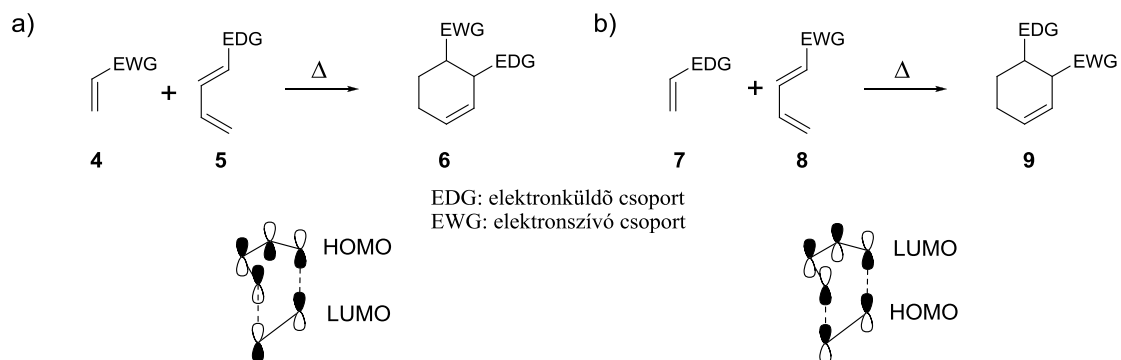
1.2. Diels Alder Reakció

A reakciósor kulcslépése a domino Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakció (**2**→**3**), ezért a továbbiakban ezt a két reakciót, illetve a két reakció domino változatát tekintem át irodalmi példákon keresztül.

A periciklusos reakciók során az elektronok egy gyűrű mentén egyidejűleg mozdulnak el, és az átalakulás egyetlen átmeneti állapoton keresztül, köztitermék keletkezése nélkül megy végbe. Ide sorolhatók az elektrociklusos, a cikloaddíciós, a szigmatróp és a keletróp

reakciók. A cikloaddíciós reakcióban két, egyenként n és m darab π elektronból álló rendszer reagál, és két új σ -kötés alakul ki két π -kötés rovására. A reagáló rendszerek π elektronszáma szerint nevezzük a cikloaddíciót $[n+m]$ cikloaddíciónak. A Diels-Alder reakció a periciklusos reakciótípuson belül a $[4+2]$ cikloaddíciók közé tartozik. Egy konjugált dién és egy dienofil (alkén vagy alkin) reakciójában egy telítetlen hattagú gyűrű keletkezik.^[1] A Diels-Alder reakció legnagyobb előnye a sztereospecifitás mellett a reagensek HOMO és LUMO pályáiból megjósolható regio- és *endo*-szelektivitás.^[2] További előnye, hogy a $[2+2]$ -es cikloaddíciókkal szemben ez nem igényel fotokémiai aktiválást, és a Woodward-Hofmann szabályok alapján termikus aktiválással, alapállapotú reaktánsokkal megy végbe a reakció.

A perturbáló határmolekulapályáktól függően beszélhetünk normál és fordított elektronszükségletű Diels-Alder reakcióról. Normál elektronszükségletű reakciónál a dienofil elektronhiányos (**4**), a reakcióban a LUMO pályával vesz részt, és az elektronban gazdag diénnel (**5**) reagál (2a ábra). Fordított elektronszükségletű reakciónál a dién az elektronhiányos (**8**), és ez vesz részt a LUMO pályával a reakcióban az elektronban gazdag dienofil (**7**) HOMO molekulapályájával alakítva ki kölcsönhatást (2b ábra). A reakció termékei szubsztituált ciklohexén származékok (**6**, **9**).

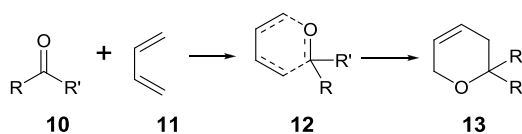


2. ábra: a) Normál- és b) fordított-elektronszükségletű Diels-Alder reakció

A Diels-Alder reakció sajátága, hogy akár 4 új kiralitáscentrum is kialakulhat a reakcióban, és nem szimmetrikus reaktánsok esetén a reakció sztereo- és regiospecifikus. Diszubsztituált (Z)-alkének esetén a termékben *cisz*, (E)-alkén esetén *transz* lesz a két csoport sztereokémiája a termékben. A főtermék általában az *endo*-származék (*endo*-sztereoszelektivitás), ha egyéb hatások nem az *exo* terméket vagy az ahhoz vezető átmeneti állapotot stabilizálják. Királis nem racém katalizátorokkal enantioszelektívvé tehető a reakció, valamint egy lépésben akár több gyűrű is kiépülhet.^[3]

A Diels-Alder reakció sok esetben katalizátor nélkül is végbemegy, de Lewis-savakat alkalmazva a reakcióban növelhetjük a kitermelést és a regio- és sztereoszelektivitást. Ennek határt szabhat, hogy erős Lewis-savakkal a reaktánsok polimerizációja is végbemehet. Királis nem racém Lewis-savak alkalmazhatók enantioszelektív Diels-Alder reakciókban.

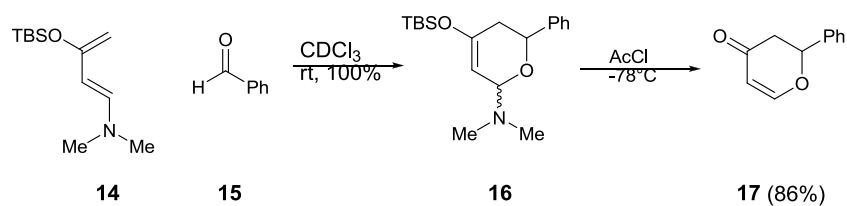
Ha a reagáló centrumok közül egy vagy több atom heteroatom, legtöbbször oxigén illetve nitrogén, hetero Diels-Alder reakcióról beszélünk. Gyakori dienofilek a karbonilok, iminek, nitrilek, illetve nitrozo és azovegyületek. Heteroatomokat tartalmazó diének lehetnek α,β -telítetlen karbonil vegyületek, 1,2-dikarbonilok, aza- és diazabutadiének. Ebben az esetben hattagú heterociklusok előállítására nyílik lehetőség. Oxigén esetén leggyakrabban aldehideket és ketonokat alkalmaznak dienofilként (**10+11**→**12**→**13**), míg az észterek általában nem lépnek hetero Diels-Alder reakcióba (3. ábra). A ketonok és aldehidek sem vihetők könnyen reakcióba, reaktív diének és/vagy Lewis-sav katalízis szükséges, és esetleg magas nyomásra is szükség lehet. Elektronhiányos aldehidek illetve ketonok már viszonylag könnyen reakcióba vihetők diénekkal, melegítés vagy savkatalízis segítségével.^[4]



3. ábra: Oxovegyületek hetero Diels-Alder reakciója, karbonil vegyület (dienofil) reakciója diénnel

1.2.1. Oxovegyületek mint dienofilek

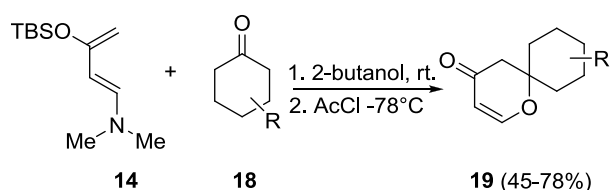
Oxovegyületek mint dienofilek reakciója diénekkal általában magas nyomást, és/vagy Lewis-sav katalízist igényel, vagy nagyon reaktív aldehyd szükséges, például formaldehyd, vagy elektronszívó csoportot tartalmazó aldehidek. Rawal és munkatársai amino-szililoxi diéneket (**14**) reagáltattak benzaldehiddel (**15**), és a reakciót NMR-el követve azt tapasztalták, hogy a reakció 30 perc alatt kvantitatívan lejátsszódott (4. ábra).^[5] A reakcióelegyet $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtve, és acetyl-kloridot adva hozzá kapták a kívánt dihidropiron származékot (**17**). Ebben az esetben savkatalízis és magas nyomás nélkül sikerült a hetero Diels-Alder reakciót végrehajtaniuk. Összehasonlításképpen 1-metoxi-1,3-butadiént használva diénként benzaldehiddel csak 19,5 bar nyomáson játszódik le a reakció. A **14** szubsztrát reakcióját különböző alifás és aromás aldehidekkel is elvégezték, és megállapították, hogy a reakció minden esetben gyorsan lejátsszódott. Ketonokkal lassabban megy a reakció, mint aldehidekkel, illetve az aldehyd alkil csoport méretének növekedésével a reakcióidő is nő.



4. ábra: Benzaldehid és aktivált dién reakciója

Optikailag aktív aldehideket használva kiindulási anyagként diasztereomer keveréket kaptak, és a reakció diasztereoselektivitása igen csekély volt (1,3:1 diasztereomer arány).

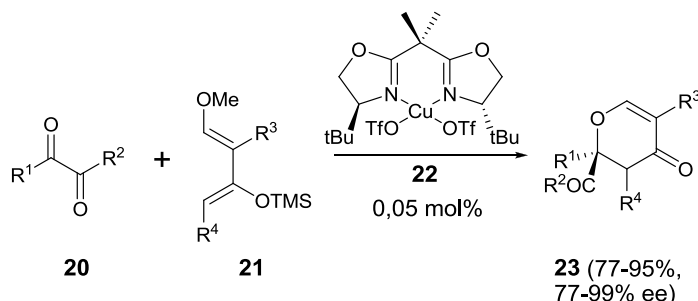
A nem aktivált ketonok általában nem lépnek hetero Diels-Alder reakcióba normál körülmények között, ezért valamilyen katalizátor alkalmazása szükséges. Ugyanez a kutatócsoport tanulmányozta a hidrogénkötés hatását a ketonok aktiválására.^[6] Aldehidek reakcióját vizsgálva észrevették, hogy kloroformban sokkal gyorsabban megtörtént az átalakulás, mint ahogy azt a polaritásából várták volna. Ezt azzal magyarázták, hogy a kloroform és a karbonil oxigén között hidrogénkötés alakul ki. A savkatalízis lehetőségét kizárták a kloroform tisztításával, valamint párhuzamos kísérletekben sav és bázis hozzáadásával, melyek nem befolyásolták a reakció sebességét. Ezzel a reakciókörülménnyel nem aktivált ketonok esetén is sikerült végrehajtaniuk Diels-Alder reakciókat, melyek korábban nem voltak reakcióba vihetők, mint például ciklohexanon származékok (**18**) (5. ábra). Hidroxil csoportot tartalmazó oldószerekben még jobb aktiválást sikerült elérniük, ami az oldószerrel kialakított hidrogénkötésekkel magyarázható. Az alacsonyabb rendű alkoholok rövidebb reakcióidőt eredményeztek, de a metanol és az etanol a dién szolvólízisét idézte elő.



5. ábra: Spirovegyületek (**19**) előállítás a aktiválatlan ciklohexanon származékok (**18**) hetero Diels-Alder reakciójával aktivált 1,3-butadién származékokkal (**14**)

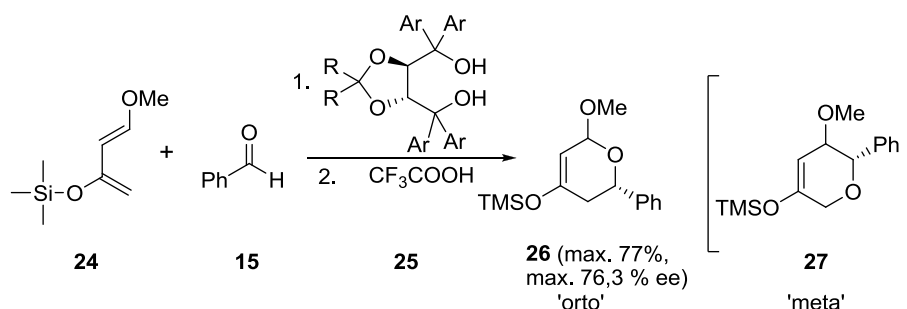
Mind a Lewis-sav, mind a hidrogénkötéses katalízisnél lehetséges királis nem racém katalizátor alkalmazása, és így enantioszelektív hetero Diels-Alder reakciók végrehajtása. Az egyik első ilyen reakció α -keto észterek vagy α -diketonok (**20**), és Danishefsky-típusú diének (**21**) reakciója volt (bisz-oxazolin)-réz(II) [BOX-Cu(II)] komplex katalizátor jelenlétében (6. ábra).^[7] Különböző bi- és tridentát katalizátorokat kipróbálva a legjobb enantioszelektivitást a **22** réz komplex származék eredményezte. Szobahőmérsékletre -40°C -ra hűtve a

reakcióelegyet növelt az enantioszelektivitás a kitermelés jelentős romlása nélkül, míg a triflát aniont más ellenionra cserélve a kitermelés (85%-ról 22%-ra) jelentősen, az enantioszelektivitás (99%-ról 89%-ra) kis mértékben romlott.



6. ábra: Ketonok enantioszelektív katalitikus hetero Diels-Alder reakciója

Hidrogénkötések kialakítására képes organokatalizátorok közé tartoznak az $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolán-4,5-dimetanol (TADDOL) származékok (**25**). Ezeket használták Zhang és munkatársai Danishefsky dién (**24**) és benzaldehid (**15**) hetero Diels-Alder reakciójában (7. ábra).^[8] A legjobb enantioszelektivitást az 1-naftil származékkal érték el (Ar = 1-naftil, R = Me), ami meglepő módon sokkal jobb volt, mint 2-naftil vagy fenil származékokkal elérhető. Spiro TADDOL származékokat [R,R = -(CH₂)₄- vagy -(CH₂)₅-] használva viszont romlott az enantioszelektivitás. A köztitermék izolálásával és szerkezetének meghatározásával kizárták a Mukaiyama köztiterméken át vezető reakcióutat, és ezzel a [4+2] cikloaddíciós reakcióutat bizonyították.



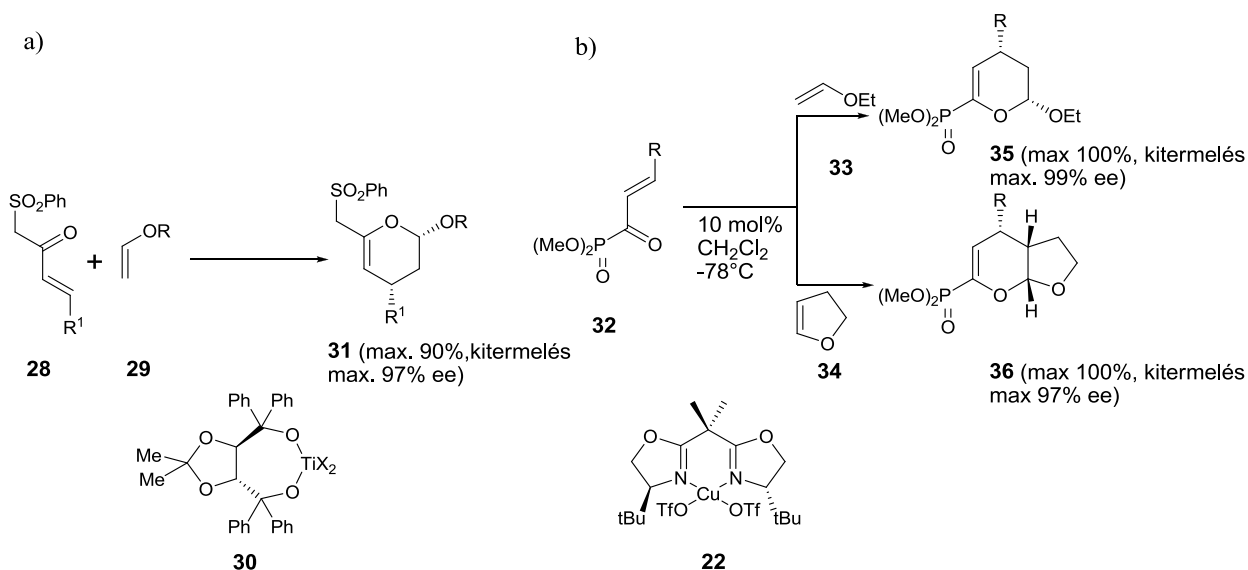
7. ábra: TADDOL katalizátorok (**25**) alkalmazása benzaldehid (**15**) és Danishefsky dién (**24**) enantioszelektív hetero Diels-Alder reakciójában

Kvantumkémiai számításokkal is vizsgálták a katalizátor részvételét a reakcióban, melynek nem katalizált változatában 8 lehetséges diasztereomer átmeneti állapot (2 regioizomer, mindkettő *endo/exo* izomere, és ezek sztereoizomerjei) lehetséges. A regioizomereket a metoxi csoport és a gyűrűs oxigén egymáshoz viszonyított relatív helyzete

alapján *orto* (26) és *meta* (27) termékeknek nevezték el. A számítások alapján a 27 *meta* termékhez vezető átmeneti állapot kizárható a 14 kcal/mol energiatöbblet alapján. Az *orto* regioizomert vizsgálva az *exo* átmeneti állapot 0.8 kcal/mol energiatöbblettel rendelkezik, és a kialakuló kötések hossza eltérő, tehát a kötések nem egyszerre alakulnak ki. A katalizált reakcióban már egyértelműen kedvezményezett az *endo* megközelítés az *exo*-hoz képest, valószínűleg szterikus okok miatt, illetve a TADDOL koordinációja miatt a *re* és *si* oldalról történő támadás is energetikailag különböző. Az 1-naftil csoportot tartalmazó katalizátor esetén a *si* oldalról történő közelítéshez tartozó átmeneti állapot 2,6 kcal/mollal kedvezőbb, mint a *re*, ami megfelel a reakció során tapasztalt (S) enantioszelektivitásnak. A TADDOL koordinációja a reakció aktiválási energiáját is csökkenti 10,2 kcal/mollal a katalizátor nélküli reakcióhoz képest.

1.2.2. α,β -telítetlen ketonok mint diének

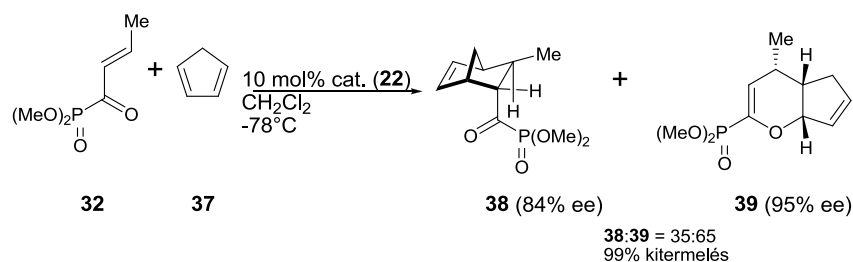
A ketonok és diének hetero Diels-Alder reakciójával ellentétben sokkal szélesebb körben tanulmányozott az a reakciótípus, ahol a karbonil kettős kötés a dién része, a dienofíl pedig valamilyen szén-szén többszörös kötés. Az első ilyen típusú reakció intramolekuláris reakció volt, amit titán(IV)-komplex-szel katalizáltak. ^[9] Intermolekuláris reakcióban a heterodiént (28, 32) valamilyen elektronban gazdag alkénnel, legtöbbször valamilyen vinil-éterrel (29, 33) reagáltatják. Ennek katalitikus enantioszelektív változatát először Wada és munkatársai írták le TADDOL-Ti(IV) komplexekkel (30) (8a. ábra)^[9], majd a ketonokra korábban már bevált BOX-Cu(II) katalizátorral (22) Evans és Johnson valósították meg (8b. ábra).^[10]



8. ábra: Enantioszelektív hetero Diels-Alder reakció α,β -telítetlen ketonokkal a) TADDOL (30) és b) BOX-Cu(II) (22) katalizátorokkal

A BOX-komplexek itt is kiváló enantioszelektivitást eredményeztek, és a triflát anion itt is jobb eredményt nyújtott, mint más ellenionok. A katalizátorból akár 0,2 mol% is elegendő volt a kitermelés minimális csökkenése mellett, és az eredeti enantioszelektivitás megőrzésével. A katalizátor széles hőmérséklettartományban alkalmazható, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról szobahőmérsékletre emelve a hőmérsékletet 99:1-ről 95:5-re romlott az *endo/exo* szelektivitás, az enantioszelektivitás pedig 99%-ról 89%-ra. A katalizátor akár grammos nagyságrendben is kiváló enantioszelektivitással működik.

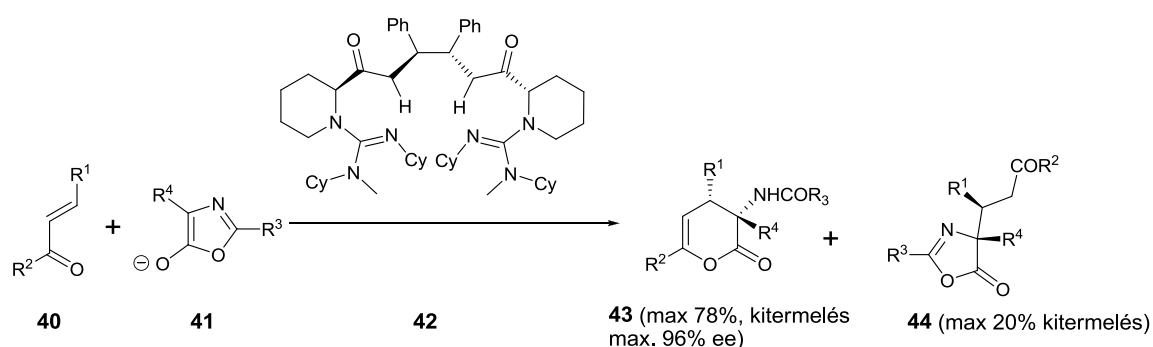
32 származékok Diels-Alder reakciójában a foszfónát csoport elektronszívó jellege abban mutatkozott meg leginkább, hogy ciklopentadiénnel (37) reagáltatva a 32 foszfónát származékot a ciklopentadién dienofilként is viselkedett, ami eddig nem tapasztalt jelenség volt (9. ábra). A reakcióban így a várt 38 Diels-Alder termék mellett a 39 hetero Diels-Alder termék is keletkezett, kiváló *endo*- és enantioszelektivitással. Főtermékként a 39 hetero Diels-Alder származékot izolálták.



9. ábra: Reakció ciklopentadiénnel (37)

A kapott gyűrűzárt vegyületeken a foszfonát csoport különböző reagensekkel továbbalakítható, így különböző királis építőelemek nyerhetők a foszfonát csoport hidrolízisével illetve gyűrűfelnnyitással.

Feng és kutatócsoportja hidrogén kötések kialakító organokatalizátorokat használt és esetükben nem volt szükség fémionra a katalízishez. Kalkonokat (**40**) használtak diénként, és azlaktonokkal (**41**) történő reakciójukat bisz-guanidin típusú organokatalizátorral (**42**) segítették elő. A várt Michael-addíciós termék (**44**) csak melléktermékként képződött a reakcióban, míg a főtermék (**43**) hetero Diels-Alder reakcióval, majd azt követő gyűrűfelnnyitással keletkezett (10. ábra).^[11]



10. ábra: Bisz-guanidin típusú organokatalizátor alkalmazása kalkonok hetero Diels-Alder reakciójában

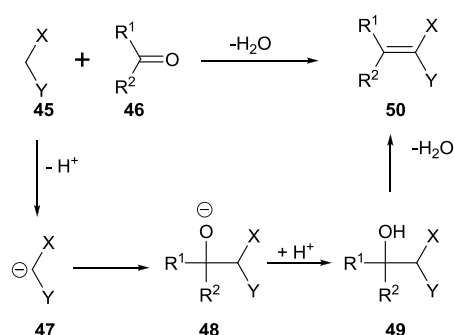
A Michael reakcióban keletkező mellékterméket (**44**) izolálva, majd kiindulási anyagként felhasználva a reakcióban nem tapasztaltak változást, kizárták, hogy a **43** termék ebből keletkezne. A **43** főtermék így kétséget kizáróan hetero Diels-Alder reakcióban keletkezett. Számos szubsztituációs variációval (R^1, R^2, R^3, R^4) elvégezve a reakciót (elektronküldő és elektronszívó szubsztituenst tartalmazó aromás illetve heteroaromás is) azt tapasztalták, hogy minden esetben kiváló enantioszelektivitással (89-99% ee) megy végbe a reakció, akár grammos nagyságrendben is. A katalizátor a reakció végén visszanyerhető az aktivitás csökkenése nélkül, ami az ipari alkalmazhatóság szempontjából igen fontos kritérium.

1.3. Knoevenagel reakció

A domino Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakció indító reakciólépése a Knoevenagel reakció, ezért az alábbiakban ezt a reakciót mutatom be néhány szemléletes példán keresztül.

A Knoevenagel reakció egy aldehid vagy keton (**46**) és egy aktív metilén csoportot tartalmazó vegyület (**45**) kondenzációja (11. ábra). Először dietil malonát és formaldehid reakciója során írták le, ahol a bisz addukt keletkezett.^[12] Más aktív metilén csoportot

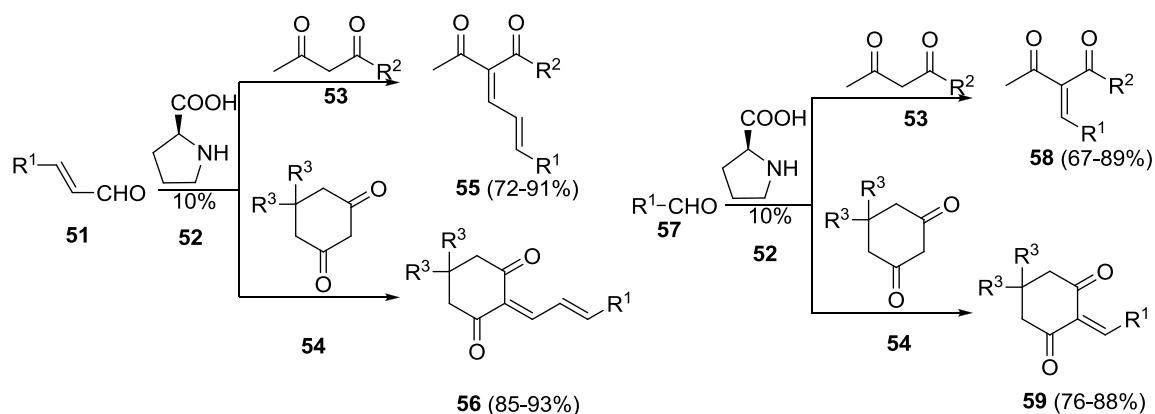
tartalmazó vegyülettel is elvégezhető a reakció, ami az aldol-típusú reakciók családjába tartozik, és a mechanizmusa is annak felel meg. Először az elektronvonzó csoportok által aktivált metilénecsoport deprotonálódik a szerves bázis hatására, ami egy rezonancia stabilizált enolátot (47) ad. A következő lépésben az enolát mint nukleofil addicionál a karbonil szénre (48) és a keletkező tetraéderes intermedierből (49) vízvesztéssel jön létre a termék (50). Észter helyett más elektronvonzó csoport is aktiválhatja a metilénecsoportot, például nitril, nitro, karbonil. Általában két aktiváló szubsztituens szükséges. Elméletileg bármely aldehid vagy keton és bármely CH-aktív vegyület reagálhat Knoevenagel reakcióban. A reaktivitást sztérikus effektusok befolyásolhatják.^[2]



11. ábra: Knoevenagel reakció

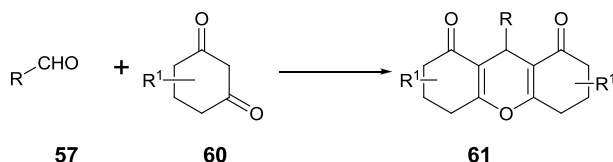
A Knoevenagel reakcióval olyan α,β -enonok állíthatók elő, melyek értékes kiindulási anyagai lehetnek további reakciósoroknak. Ilyen lehet például a Morita-Baylis-Hillmann reakció, az 1,4-addíció illetve a hetero Diels-Alder reakció. A Knoevenagel prekursoroknak az előállítása legtöbbször bázis vagy savkatalízist, mikrohullámú aktiválást vagy oldószermentes reakciót igényel.

Papori és Babulal 1,3-diketonokkal (53, 54) végzett Knoevenagel reakciót, melyek általában kevésbé reaktívak a gyűrűs enol képződése miatt, ezért általában hosszú reakcióidő és alacsony hozam jellemző rájuk.^[13] Organokatalizátorként különböző aminokat illetve aminosavakat próbáltak ki, melyek közül a legjobbnak az L-prolin (52) bizonyult (12. ábra). Ezzel nem csak kiváló kitermelést sikerült elérni, de a reakcióidő is a pár órától 40 percre csökkent. A reakcióidő tovább csökkenthető oldószermentes reakcióban, valamint ekkor 100%-ban az E-konfigurációjú termék keletkezik. A reakciót az optimalizált körülményekkel különböző konjugált (51) és nem konjugált (57) alifás illetve aromás aldehidekkel és gyűrűs (54) valamint nyílt láncú (53) diketonnal is végrehajtották, és minden esetben megmaradt a rövid reakcióidő valamint a jó illetve kiváló kitermelés valamint E/Z arány.



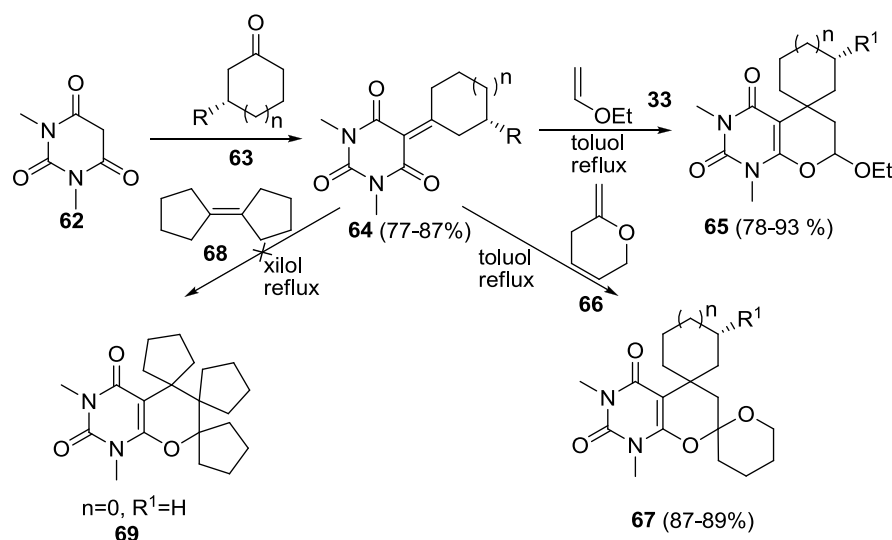
12. ábra: 1,3-diketonok Knoevenagel reakciója L-prolin organokatalizátorral

L-Prolin használatával el tudták kerülni továbbá a keletkezett termékek Michael reakcióját, ami a **61**-es gyűrűzárt mellékterméket eredményezi (13. ábra).



13. ábra: Mellékreakció a Knoevenagel termék Michael-addíciójával

Aleksandra és Tadeusz Palasz gyűrűs ketonokkal (**63**) végzett Knoevenagel reakciót, majd az izolált Knoevenagel termékekből (**64**) spiro vegyületeket állítottak elő hetero Diels-Alder reakcióban enol éterekkel (14. ábra). Nyílt láncú alkénnel (**33**) mono- (**65**), gyűrűs alkénnel (**66**) pedig dispirovegyületeket (**67**) állítottak elő.^[14] A trispiro származékot (**69**) azonban a reflux hőmérséklet emelésével, illetve Lewis-sav katalizátorokkal sem sikerült előállítaniuk. Az előállított mono- és dispiro pirán származékok minden esetben jó diasztereoselektivitással keletkeztek, és a relatív konfigurációt 2D-NMR kísérletek alapján a csatolási állandókból állapították meg.



14. ábra: Spirovegyületek előállítása

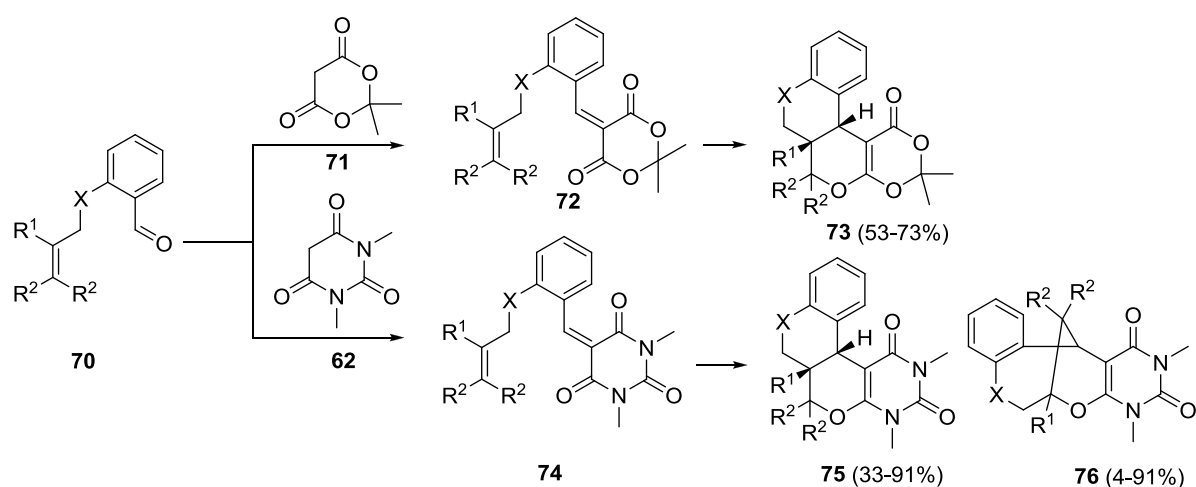
A végrehajtott reakciókat modellezték a HOMO és LUMO pályák energiakülönbségeinek számolásával. Ezek alapján inverz elektronigényű volt a hetero Diels-Alder reakció, azaz az elektronhiányos dién és az elektronküldő csoporttal aktivált dienofil esetén ment végbe jó termeléssel. A trispiro származékok képződése a HOMO és LUMO molekulapályák számítása alapján lejátszódhatna, ezért valószínűleg szterikus okokból nem keletkeztek a várt származékok.

1.4. Domino Knoevenagel hetero Diels-Alder reakció

Domino (kaszád vagy tandem) reakcióban két vagy több egymás utáni átalakulás megy végbe egylombikos reakcióban úgy, hogy az adott reakciólépés a megelőző lépésben kiépült funkciós csoporton alapul. A reagáló centrumok egy molekulán belül vannak, melynek révén megkülönböztethetjük a többkomponensű reakciótól. A domino reakció előnye, hogy egyszerű kiindulási anyagokból egylombikos reakcióban komplex termékeket lehet előállítani. A domino Knoevenagel–hetero Diels-Alder reakcióban a heterodiént Knoevenagel kondenzációban állítjuk elő, ami reagál a jelen lévő dienofillel. A hetero Diels-Alder lépésnek az intra- és intermolekuláris változata egyaránt ismert.

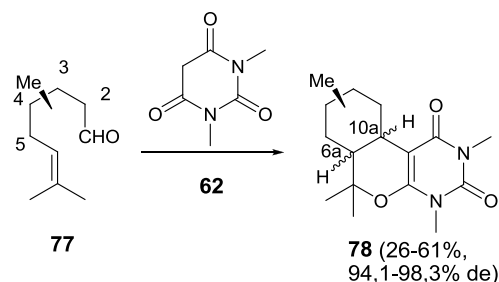
A Knoevenagel-intramolekuláris hetero Diels-Alder reakcióban a Knoevenagel kondenzációt olyan oxovegyülettel hajtják végre, melyben a szén-szén kettős kötés az oxo csoporthoz képest 6-os helyzetben található, ami a Diels-Alder reakcióban a dienofil szerepét fogja betölteni. A dién egység pedig a Knoevenagel reakcióban kialakuló α,β -telítetlen oxovegyület lesz.

Tietze és munkatársai már az 1980-as évek elején végeztek ilyen reakciókat aromás aldehidekkel (**70**), ahol az orto pozícióban allil-éter, -amin, -tioéter vagy ezek szén analógja volt ($X = \text{CH}_2, \text{O}, \text{N-Ms}, \text{S}$) (15. ábra).^[15] N,N-dimetilbarbitursavat (**62**) használva a **75** hetero Diels-Alder termék mellett a regioizomer áthidalt gyűrűs vegyületet (**76**) is izolálták ($X = \text{O}, R^1 = R^2 = \text{H}$), illetve egy esetben csak áthidalt hetero Diels-Alder regioizomert izoláltak ($X = \text{O}, R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$) (14. ábra). Ha a metilénsoport helyett allil-éter típusú kiindulási anyagot használtak a diasztereomer arány nem változott jelentősen, mivel nem változtatta meg jelentősen az átmeneti állapot konformációját.



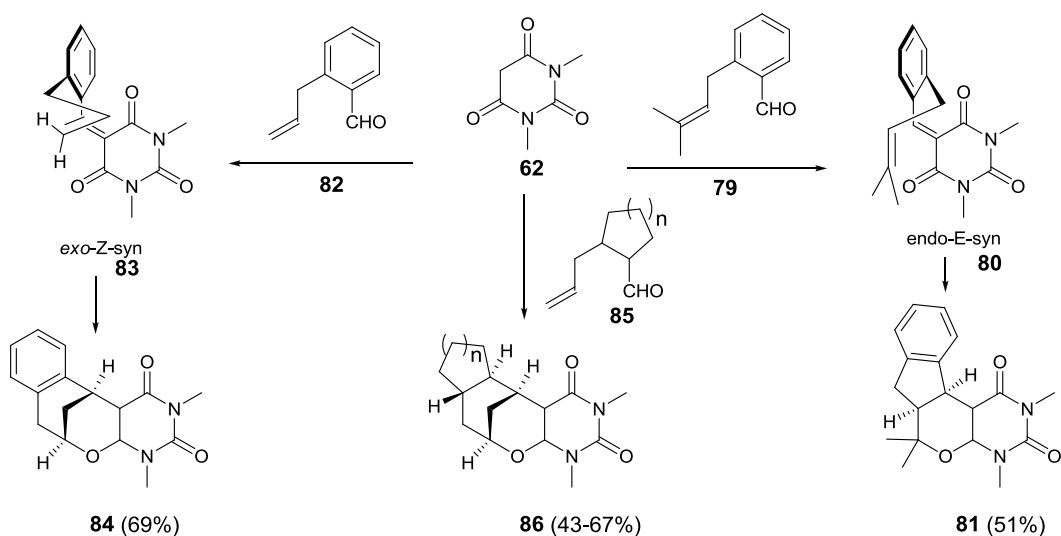
15. ábra: Heterociklusok előállítása Knoevenagel-hetero Diels-Alder domino reakcióval

Ugyanez a kutatócsoport vizsgálta az N,N-dimetilbarbitursav (**62**) és optikailag aktív, alifás telítetlen aldehidek (**77**) reakcióit, valamint a kiindulási aldehydben található kiralitáscentrum hatását a hetero Diels-Alder reakció diasztereoselektivitására (16. ábra).^[16] Azt tapasztalták, hogy minden esetben a transz termék keletkezett kiváló szelektivitással, de a metil csoport helyzetétől függően más volt a 6a és 10a anellációs pontok abszolút konfigurációja. Ha a metil csoport a 2 vagy 4 pozícióban volt, akkor a 6a-H volt α állású, a 10a-H β , míg ha a 3 vagy 5 pozícióban volt, akkor a 10a-H volt α állású, a 6a-H β . A cisz termékek minden esetben keletkeztek, de azok esetében alacsony volt a diasztereoselektivitás. A szelektivitást két tényező okozhatja, melyek összeadódnak vagy kioltathatják egymást, ezek a szterikus hatás a szubsztituens és a dién vagy dienofil között, és az 1,3-diaxiális kölcsönhatás a dienofil szubsztituenseivel. Ha a metil csoport a 2 vagy 5 helyzetben van (α helyzetben a dién vagy a dienofil kettőskötéshez viszonyítva) akkor a szterikus hatások, ha a 3 vagy 4 helyzetben van, akkor pedig a konformációs hatások okozzák a szelektivitást.



16. ábra: Szubsztituens helyzetének hatása a diasztereoselektivitásra

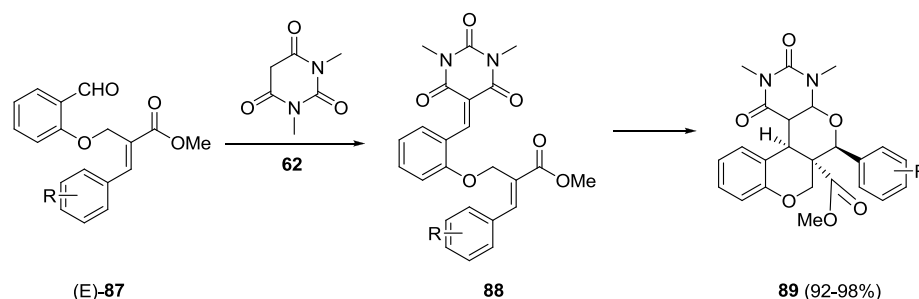
Vizsgálták továbbá a reakciót az allil rész szubsztituáltsága szempontjából is, mivel a Klopman-Salem egyenlet alapján így a reakció eltolható az áthidalt vagy anellált gyűrűképződés irányába.^[17] A Knoevenagel reakcióval kapott intermedierekben mind az (E)-, és a (Z)-1-oxa-1,3-butadién rész megtalálható, ezért a dienofil HOMO-koefficiensétől függően akár az *exo*-(Z)-szin (**83**), akár az *endo*-(E)-szin (**80**) átmeneti állapoton keresztül végbemehet a reakció (17. ábra). Mivel a Diels-Alder reakció regioszelektív, minden esetben csak az egyik átmeneti állapoton keresztül történik az átalakulás, és vagy az áthidalt, vagy az anellált termék keletkezik. A szterikusan kevésbé gátolt származékok (**82**, **85**) az áthidalt vegyületet (**84**, **86**) adják, míg a szterikusan zsúfoltabb (**79**) származék az anellált gyűrűt alakítja ki (**81**).



17. ábra: Anellált és áthidalt gyűrűk kialakulásának vizsgálata

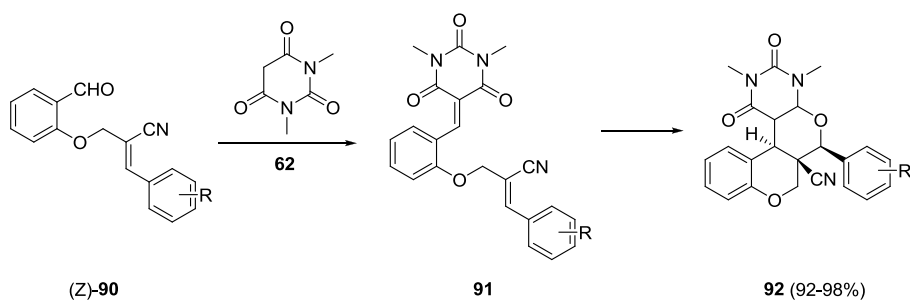
Bakthadoss és munkatársai szintén N,N-dimetilbarbitursavval (**62**) végeztek domino reakciókat. A **87**-származékon Knoevenagel kondenzációs reakciót hajtottak végre, és a kialakuló enon dién (**88**) reagált a molekulában lévő aktivált szén-szén kettőskötéssel hetero Diels-Alder reakcióban (18. ábra).^[18] A reakciót olvadákfázisban végezték 180°C-on, és így 1 óra alatt lejátszódott. A reakció nem igényelt katalizátort vagy mikrohullámú aktiválást. Oldat

fázisban különböző katalizátorokkal, illetve alacsonyabb hőmérsékletű oldadékban romlott a kitermelés, vagy akár meg is állt a reakció a Knoevenagel-terméknél (**88**). A racém termékeket (**89**) 90% feletti kitermeléssel izolálták, és oszlopkromatográfiás tisztítás nélkül tisztán nyerték a reakcióelegyet lehűtve és hexán-etil-acetát eleggyel mosva.



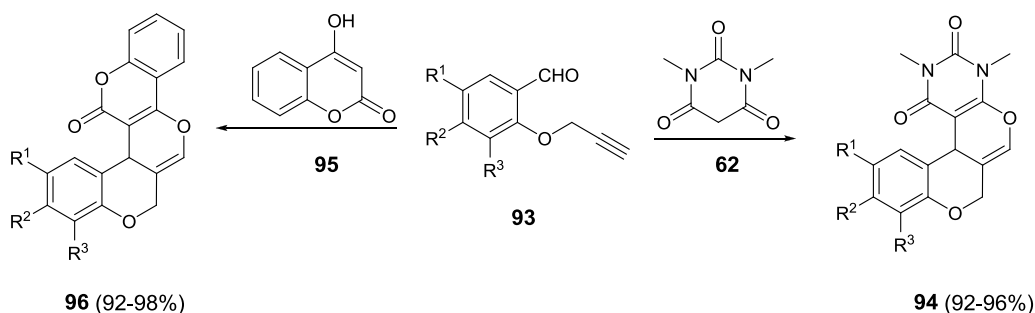
18. ábra: Tetraciklusos vegyületek előállítása

A keletkezett termék szerkezetét és relatív konfigurációját egykristály röntgendiffrakciós vizsgálattal is igazolták. A reakció sztereospecifitását mutatja, hogy az (E) diasztereomer kiindulási anyagok esetén az aril és metoxikarbonil csoportok transz térállásúak voltak. Ha a fenilcsoport helyett ciano csoportot tartalmazó, (Z) diasztereomer (**90**) vegyületekből indultak ki, a termékben (**92**) a ciano és aril csoportok cisz térállásúak voltak (19. ábra).



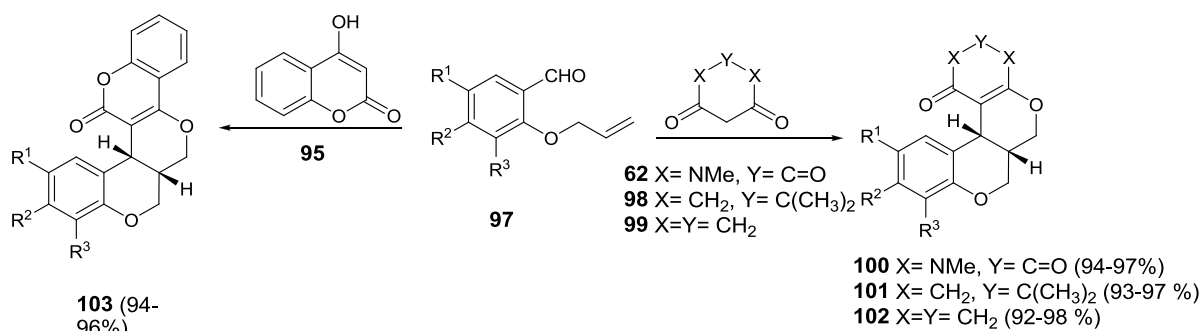
19. ábra: Sztereospecifitás vizsgálata (Z)-**90** Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciójában

Ezt a módszert kiterjesztették O-propargil-szalicilaldehid származékokra (**93**) is, különböző aktív metilén-csoportot tartalmazó reagenssokkal (**62**, **95**) reagáltatva azokat (20. ábra).^[19] A reakciókat szintén olvadékfázisban végezték, a korábban optimált körülmények között.



20. ábra: Domino reakció O-propargil-szalicilaldehid származékokkal (**93**)

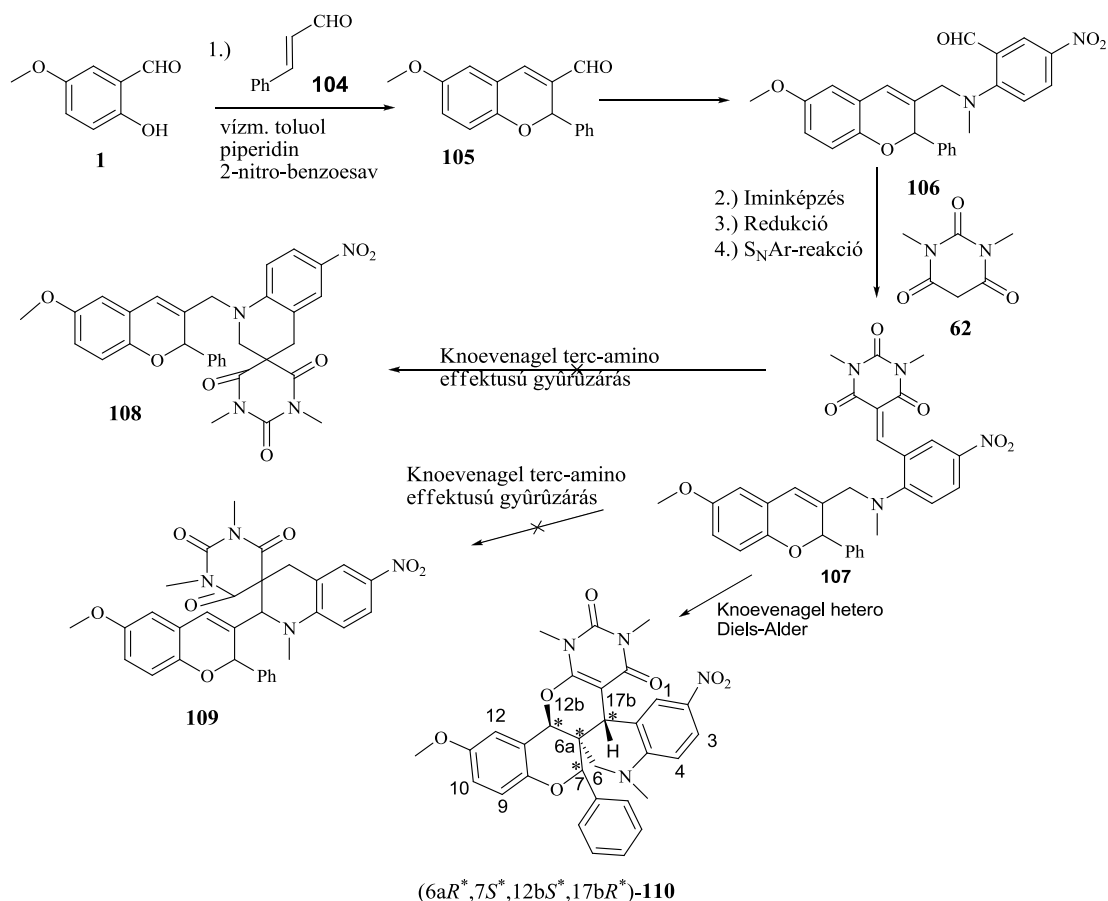
A reakció további alkalmazhatóságának vizsgálatára O-allil-szalicilaldehid származékokkal (**97**) is elvégezték a reakciót aktív metilén csoportot tartalmazó molekulákat (**62**, **98**, **99**, **95**) használva reakciópartnerként (21. ábra). A hetero Diels-Alder reakciók itt is sztereoszelektíven mentek végbe.



21. ábra: Gyűrűzárás O-allil-szalicilaldehid származékokkal

1.5. Kísérleti előzmények Knoevenagel-hetero Diels-Alder domino reakciókra

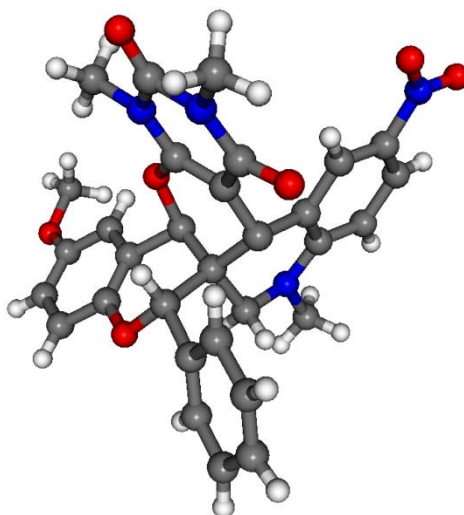
A kutatócsoportunkban Tóth László PhD hallgató szalicilaldehid származékokból (**1**) kiindulva a **107** szubsztituált (2*H*)-kromén származékot állította elő mind racém, mind optikailag aktív formában. A **107** vegyületet kiindulási anyagul tervezte használni Knoevenagel-terc-amino effektusú gyűrűzárási (1,5-hidridvándorlás, gyűrűzárás) szekvencia kivitelezéséhez, melynek során a **108** és **109** termékek keletkezése volt várható N,N-dimetilbarbitursavval. A várt átalakulás helyett egy domino Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciósor valósult meg, ami diasztereoszzelektíven a **110** vegyületet eredményezte (22. ábra).



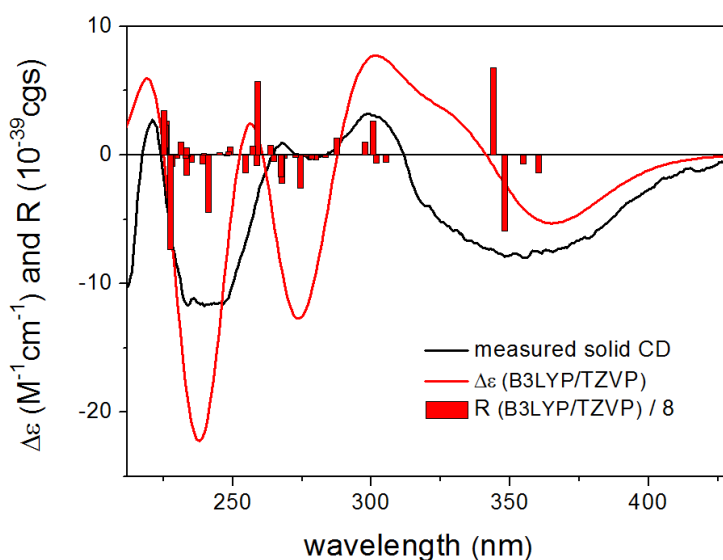
22. ábra: (2H)-kromén származékok előállítása és átalakítási lehetőségei domino reakcióban

A hetero Diels-Alder reakció során 3 új kiralitáscentrum jött létre, melyek relatív konfigurációját röntgendiffrakciós vizsgálattal határozták meg. A domino reakciót az organokatalitikus reakcióban előállított (*R*)-**107** kiindulási anyaggal is elvégezte, és az így kapott optikailag aktív **110** termék abszolút konfigurációját ECD méréssel és TDDFT-ECD számolással igazolta (24. ábra).

A röntgen szerkezet alapján a **110** vegyületben a C-12b-O és C-6a-C-6 kötések axiálisak, míg a C-6a-C-17b kötés és a C-7 fenil csoport ekvatoriális orientációjuk voltak (23. ábra).



23. ábra: **110** vegyület legalacsonyabb energiájú, röntgen szerkezettel egyező számolt DFT konformere



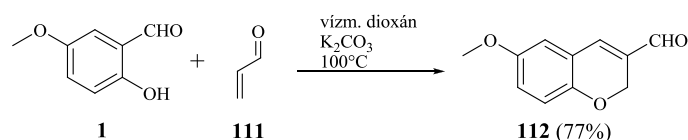
24. ábra: Az optikailag aktív **110** származék oldat ECD spektruma (fekete görbe) összehasonlítva a (6aR,7S,12bS,17bR)-**140** B3LYP/6-31G(d) optimált röntgenszerkezetére számolt B3LYP/TZVP ECD spektrummal (piros görbe) A piros oszlopok a számolt rotátorerősség átmeneteket mutatják

A tudományos diákköri munkám keretében domino Knoevenagel-intramolekuláris hetero Diels-Alder reakció tanulmányozását tűztük ki célul olyan akirális (2*H*)-kromén származékon, melyen a C-2 szénatom nem kiralitáscentrum. Kíváncsiak voltunk, hogy a C-2 kiralitáscentrum irányító hatása nélkül az intramolekuláris hetero Diels-Alder reakció ugyanazt a diasztereoselektivitást fogja-e mutatni, mint az (*R*)-**107** kiindulási anyag esetén. A reakciót ki kívántuk terjeszteni aktív metilénsoportot tartalmazó reagensek széles csoportjára, és vizsgálni szándékoztuk a domino reakció korlátjait. Akirális (2*H*)-kromén kiindulási anyagot használva királis nem racém organokatalizátorokkal elvileg a reakció

enantioszelektívvé tehető. Kovalens és nem kovalens enantioszelektív organokatalízis lehetőségét is vizsgálni terveztük az intermolekuláris hetero Diels-Alder reakcióban.

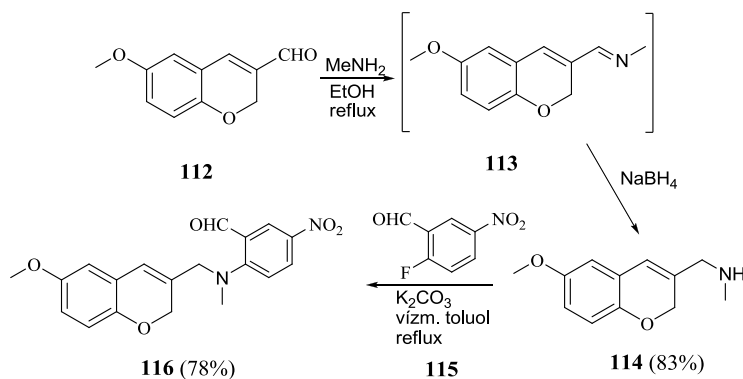
2. Saját kísérleti munka

A gyűrűzárási reakció kiindulási anyagát a korábban kidolgozott módszer analógiájára állítottam elő, (2*H*)-kromén váz kialakításától eltekintve. Ebben az esetben a piperidin használatával az átalakulás nagyon csekély volt, ezért más körülményeket kellett alkalmazni. Irodalmi analógia alapján^[20] K₂CO₃-tal dioxánban sikerült a 3-formil-(2*H*)-kromén származékot (**112**) jó kitermeléssel (71%) előállítani (25. ábra).



25. ábra: Akirális (2*H*)-kromén származék (**112**) előállítása

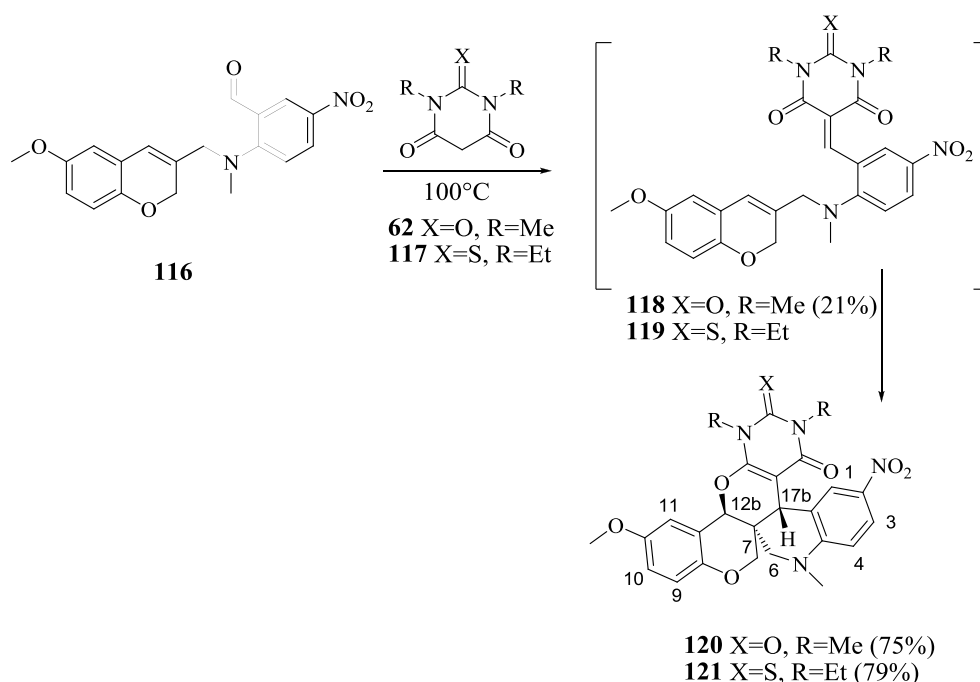
Ezt követően a **107** vegyület előállítására kidolgozott reakciókörülményekkel előállítottam az akirális **116** vegyületet, ami a Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakció kiindulási anyaga. Első lépésben metilaminnal az imint (**113**) állítottam elő, majd ezt izolálás nélkül aminná (**114**) redukáltam nátrium-tetrahidrido-boráttal (NaBH₄). A szekunder alifás amint (**114**) aromás elektrofil szubsztitúcióban (S_NAr) alakítottam a kívánt kiindulási vegyületté (**116**) 2-fluoro-5-nitrobenzaldehyddel (**115**) reagáltatva K₂CO₃ bázis jelenlétében (26. ábra).



26. ábra: A gyűrűzárási kiindulási vegyületének (**116**) előállítása

A gyűrűzárási reakciót először N,N-dimetilbarbitursavval (**62**), valamint annak tioanalógjával (**117**) végeztem el toluolban refluxáltatva a kiindulási anyagokat (27. ábra). A bepárlási maradékot hideg dietil-éteren eldörzsölve a termék kiválik és üvegszűrőn szűrve egységes formában izolálható. N,N-dimetilbarbitursav esetén az átalakulás nem teljes, a reakcióelegyben marad a **118** Knoevenagel-intermedierből is, mely a szűrletből oszlopkromatográfiás tisztítással kinyerhető. Az átalakulást próbáltuk mikrohullámú

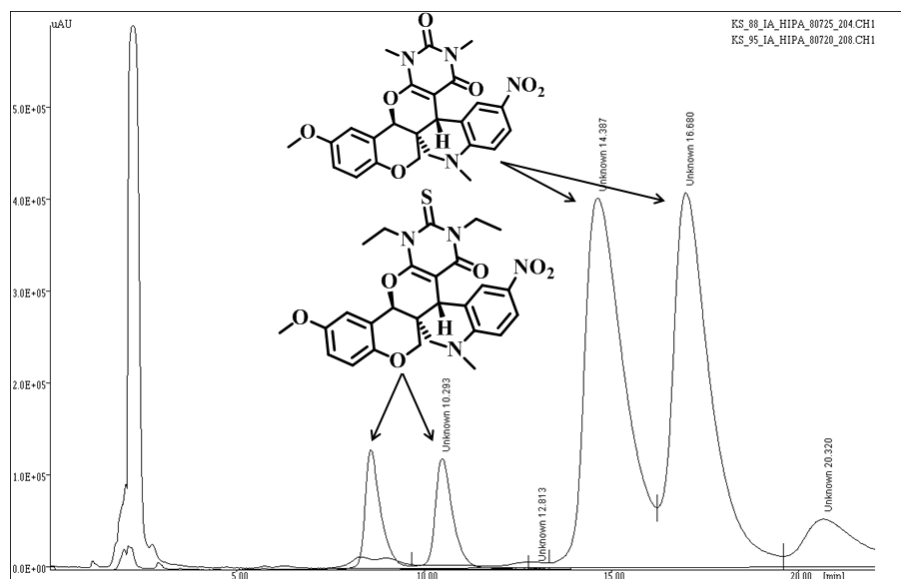
aktiválással is elősegíteni, de teljes átalakulást az alkalmazott körülményekkel (200W, 15 perc, 100°C) sem sikerült elérni, viszont a termékarányt az átalakulás irányába toltuk el (1:2,4-ről 1:5,4-re változott a kiindulási anyag és végtermék aránya). N,N-dietiltiobarbitursav (**117**) esetén az átalakulás teljes volt, és a Knoevenagel intermediert (**119**) a reakcióelegyben nem tudtunk azonosítani. A vegyületek teljes proton és szén jelhozzárendelését 1D (^1H -NMR, J modulált spin-echo ^{13}C -NMR) és 2D NMR mérésekkel (COSY, HSQC, HMBC) végeztem. Az ^1H és ^{13}C spektrumok azt mutatták, hogy a reakcióban izolált termék diasztereoegységes, mivel csak egy jelsorozat volt észlelhető.



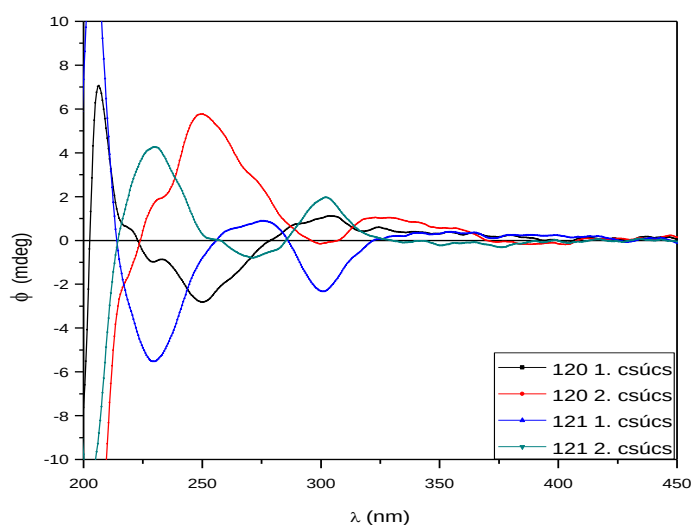
27. ábra: **116** vegyület Knoevenagel-hetero Diels-Alder domino reakciója barbitursav származékokkal

A racém **120** és **121** enantiomereit királis HPLC-vel elválasztottam Chiralpak IA oszlopon hexán etil-acetát 80:20 elegyet használva eluensként. A királis HPLC elválasztás is azt mutatta, hogy a kapott termékek diasztereoegységesek (28. ábra). Mivel a **120** és **121** vegyületek enantiomerjeinek HPLC-ECD spektrumai az analóg C-2 fenil csoportot tartalmazó **110** vegyületétől eltértek, annak alapján az abszolút konfigurációt nem rendelhettük hozzá. Így további 2D-NOESY mérések szükségesek a relatív konfiguráció meghatározásához, és TDDFT-ECD számolás az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációjának hozzárendelésére. Érdekes módon a rokon szerkezetű **120** és **121** vegyületek elválasztott enantiomerjeinek HPLC-ECD spektrumai is jelentős különbséget mutattak, amit a TDDFT-ECD számítás lesz hivatott értelmezni.

A 27. ábrán feltüntetett relatív konfiguráció azon feltételezésen alapul, hogy azonos diasztereoselektivitás valósul meg, mint a **110** vegyület esetében (lsd. későbbi reakciók).



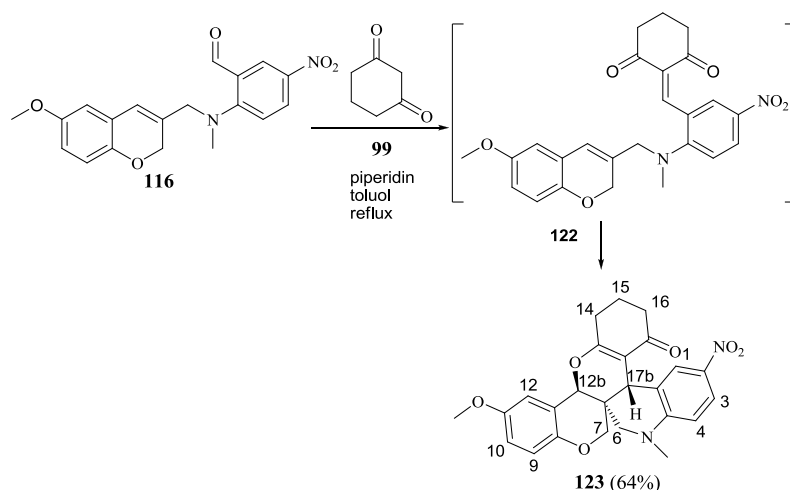
28. ábra: **120** és **121** racém termékek királis HPLC-UV kromatogramjainak átlapolt megjelenítése Chiralpak IA oszlopot és hexán/etil-acetát 80:20 eluentszt használva



29. ábra: **120** és **121** termékek enantiomerjeinek tükörképi HPLC-ECD spektruma hexán/etil-acetát 80:20 oldószerkelemben

Az N,N-dimetilbarbitursavval és tio analógjával elvégzett sikeres reakciók után az 1,3-ciklohexándionnal (**99**) kivitelezett domino reakciót vizsgáltam. Ebben az esetben oldószerben refluxáltatva egy nap alatt nem tapasztaltam számottevő átalakulást, ezért egyéb reagensekkel próbáltam az átalakulást elősegíteni. Lewis savat $[\text{Gd}(\text{OTf})_3]$ adva a rendszerhez

már történt átalakulás, de az NMR vizsgálatokból kiderült, hogy nem a várt termék keletkezett, hanem a (2*H*)-kromén gyűrű felnyílása és ennek dimerizációja játszódott le a Lewis sav hatására. Toluolban végezve a reakciót 1 ekvivalens piperidinnel sikerült a kívánt gyűrűzárt terméket (**123**) előállítani (29. ábra).

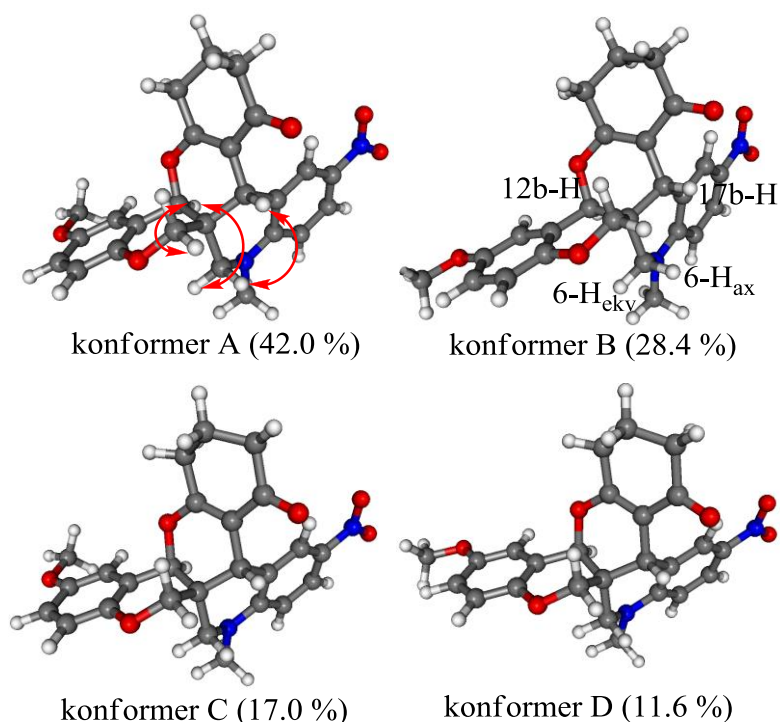


30. ábra: **116** vegyület Knoevenagel-hetero Diels-Alder domino reakciója 1,3-ciklohexándionnal

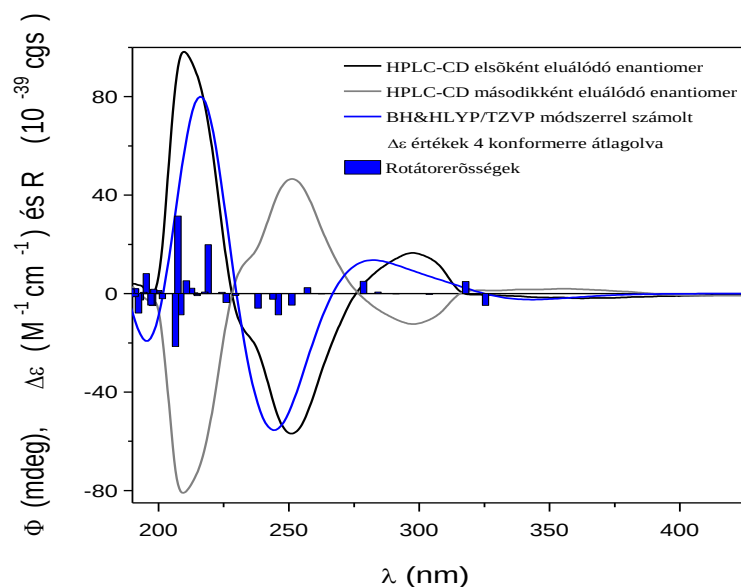
A reakcióban egy termék keletkezett, aminek NMR és királis HPLC vizsgálata igazolta, hogy diasztereomer egységes. A *rac*-**123** relatív konfigurációját NOESY mérés alapján határoztam meg. NOE korrelációt mértem a 12b-H és a 6-H_a között, valamint a 17b-H és a 6-H_b, 7-H_a között. Ezek a hidrogének térben közel helyezkednek el egymáshoz (<3,5 Å a számolt konformerben), és a gyűrű azonos oldalán vannak. A 12b-H és a 17b-H nem adott keresztcsúcsot, ezért feltételezhetően ellentétes oldalon helyezkednek el. A relatív konfigurációt így (6a*R*^{*},12b*S*^{*},17b*R*^{*})-ként határoztuk meg, ami megfelel az optikailag aktív **107** analóg kiindulási anyag esetén az egykristály röntgen vizsgálat során kapott (6a*R*^{*},7*S*^{*},12b*S*^{*},17b*R*^{*}) relatív konfigurációval. A NOE vizsgálatok a **123** vegyület esetén igazolták, hogy akirális kiindulási anyagot használva a Knoevenagel-hetero Diels-Alder domino reakcióban a **110** vegyületnél észlelt diasztereoszelektivitás megmaradt.

A *rac*-**123** enantiomereit királis HPLC oszlopon el tudtam választani és lemértem az enantiomerek HPLC-ECD spektrumait. Az enantiomerek abszolút konfigurációjának hozzárendelésére a kutatócsoportban TDDFT-ECD számolást végeztek a B3LYP/6-31G(d) módszerrel számolt oldat konformerekre. A számolt oldat konformerekben a központi 3 kondenzált heterogyűrű konformációja azonos volt és az NOE korrelációt adó hidrogének távolsága 3,5 Å-on belül volt. A C-12b-O és C-6a-C-6 kötések axiális orientációjuk a számolt konformerekben, melynek révén a 12b-H és 6-H_{ekv} protonok azonos oldalon, míg a

17b-H_{ax} és 6-H_{ax} és 7-H_{ekv} protonok a másik oldalon helyezkednek el. A (6aR,12bS,17bR)-**123** enantiomerre számolt Boltzmann súlyozott BH&HLYP/TZVP ECD spektrum jó egyezést adott az elsőként eluálódó enantiomer HPLC-ECD spektrumával, melynek alapján az abszolút konfigurációja hozzárendelhető volt. A mért és számolt ECD spektrumok jó egyezése az NOE mérésektől függetlenül is igazolta a megállapított relatív konfigurációt és szintén lehetővé tette a tervezett enantioszelektív reakció termékeinek a konfiguráció hozzárendelését.

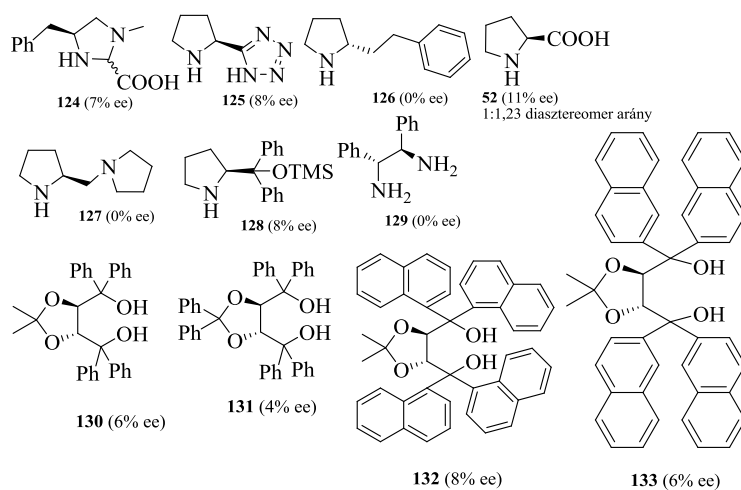


31. ábra: A **123** gyűrűzárt vegyület számolt B3LYP/6-31G(d) konformerei és azok populációi. A NOESY spektrumban mért NOE korrelációkat a konformer szerkezetén tüntettem fel



32. ábra: **123** elválasztott enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai összehasonlítva a (6a*R*,12b*S*,17b*R*)-**123** oldat konformereire számolt BH&HLYP/TZVP ECD spektrummal

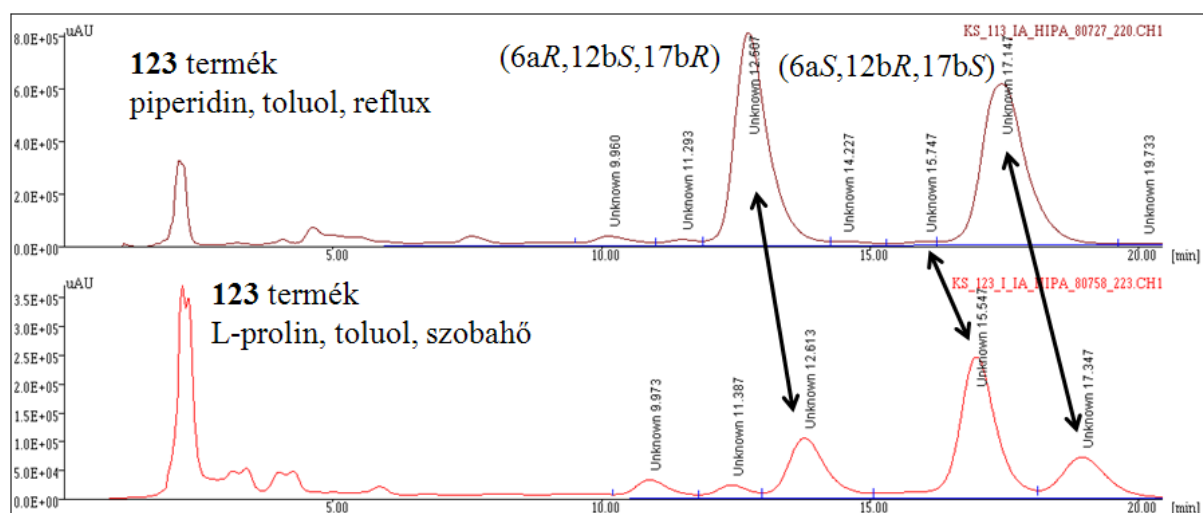
A gyűrűzárási reakciót kovalens (**52**, **124-129**) és nem kovalens organokatalizátorok (**130-133**) alkalmazásával kíséreltem meg enantioszelektíven elvégezni (33. ábra).



33. ábra: A **116**→**123** domino reakcióhoz alkalmazott organokatalizátorok

A reakciókat toluolban vagy diklórmetánban végeztem 10 mól% 2-nitrobenzoesavval vagy anélkül szobahőmérsékleten. Először amin típusú kovalens organokatalizátorokkal végeztem reakciót, melyek a keton karbonil csoporttal reagálva iminium ion típusú intermediert hozhatnak létre. 1,3-Ciklohexándionnal sem toluolban, sem oldószer váltással diklórmetánban nem tapasztaltam számottevő enantioszelektivitást szobahőmérsékleten. A 20 mg kiindulási anyaggal elvégzett reakciókban a termékek jó termeléssel keletkeztek, de

minden esetben 12% alatti ee értéket kaptam, és a HPLC-UV kromatogramban az integrálás hibahatára 3-4%-ra tehető. Ennek alapján az organokatalizátor részt vesz a hetero Diels-Alder reakcióban, de az eddig alkalmazott körülményekkel és katalizátorokkal jelentős enantioszelektivitást eddig nem tudtunk elérni. Az L-prolin (**52**) esetében érdekes módon a diasztereoszelektivitás is megváltozott, és egy olyan diasztereomer keletkezett főtermékként, mely piperidin használatakor alig volt észlelhető (34. ábra).



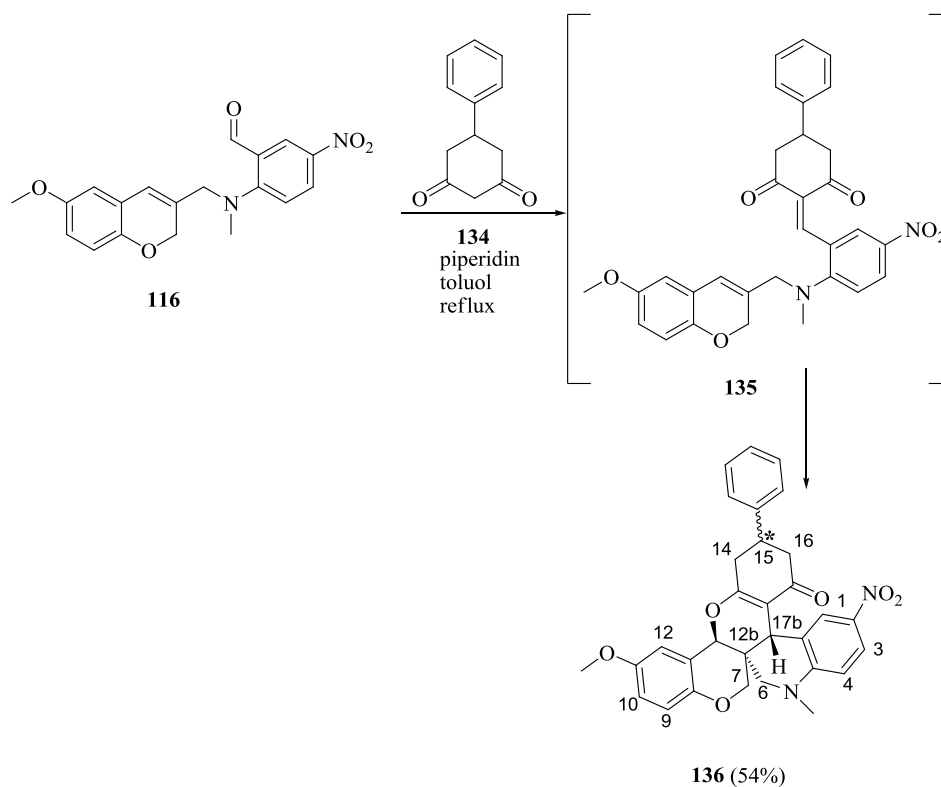
34. ábra: A **116**→**123** reakció piperidinnel és L-prolinnal keletkezett termékeinek királis HPLC-UV kromatogramjai (Chiralpak IA oszlop, hexán/2-propanol 80:20 eluens)

A 34. ábra a katalizátor nélküli és az L-prolin jelenlétében kivitelezett reakciót mutatja. Az L-prolin hatására egy másik diasztereomer jelent meg főtermékként, ami arra utal, hogy az L-prolin részt vesz a hetero Diels-Alder reakcióban iminium ion képződése révén. A keletkező diasztereomer szerkezetének és az enantiomer feleslegének meghatározására további vizsgálatok szükségesek.

Ezután 4 különböző, hidrogénkötés kialakítására képes TADDOL organokatalizátorral (**130-133**) végeztem reakciókat 0 °C-on, de említésre méltó enantioszelektivitást ebben az esetben sem sikerült elérni. Enantioszelektív katalitikus reakciókat a jövőben TADDOL származékok titán komplexeivel tervezzük kivitelezni.

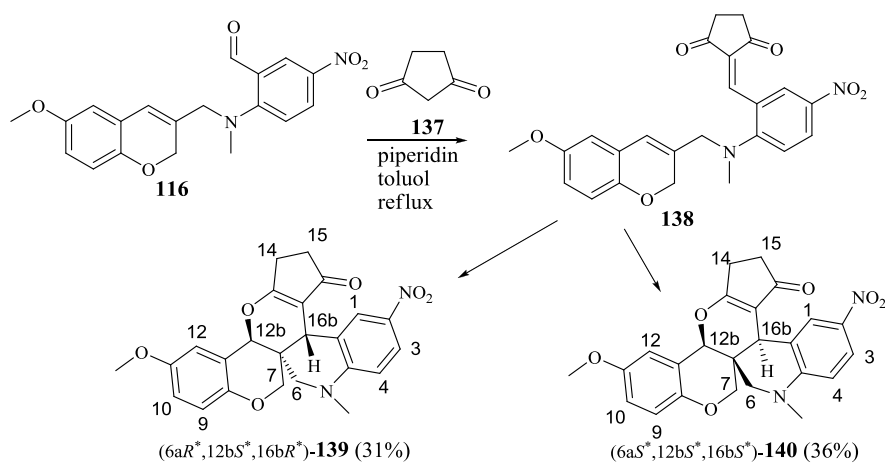
A gyűrűzárási reakció vizsgálatára elvégeztem a domino reakciót 5-fenil-1,3-ciklohexándion (**134**) reagenssel is. Az 5-fenil-1,3-ciklohexándion a gyűrű szimmetriája miatt akirális vegyület, de ha egy reakcióval a gyűrű szimmetriáját megszüntetjük (deszimmetrizálás) a fenil csoportot tartalmazó C-15 szénatom kiralitáscentrummá válik (35. ábra). Az NMR vizsgálataink alapján diasztereomer keveréket kapunk a ciklohexénon egység kiralitáscentrumára vonatkozóan, de a két epimer nem 1:1 arányban keletkezik a királis HPLC

vizsgálatok alapján. A **136** származék enantioszelektív organokatalitikus domino reakcióját a jövőben tervezzük vizsgálni.



35. ábra: Deszimmetrizálási reakció 5-fenil-1,3-ciklohexándionnal

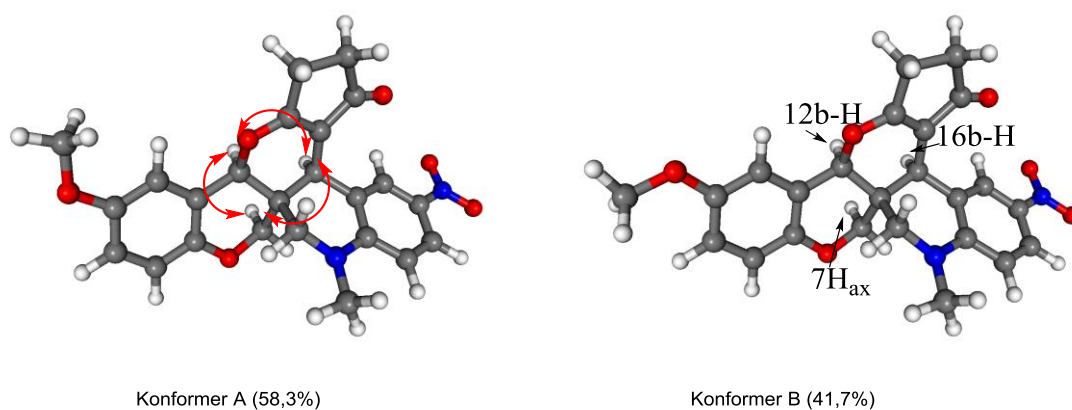
1,3-ciklopentadiént (**137**) használva aktív metilén csoportot tartalmazó származékként az 1,3-ciklohexándionos reakcióval ellentétben két diasztereomer termék keletkezett közel azonos arányban, melyek oszlopkromatográfiával egymástól elválaszthatók voltak (36. ábra).



36. ábra: Domino reakció 1,3-ciklopentándionnal (**137**)

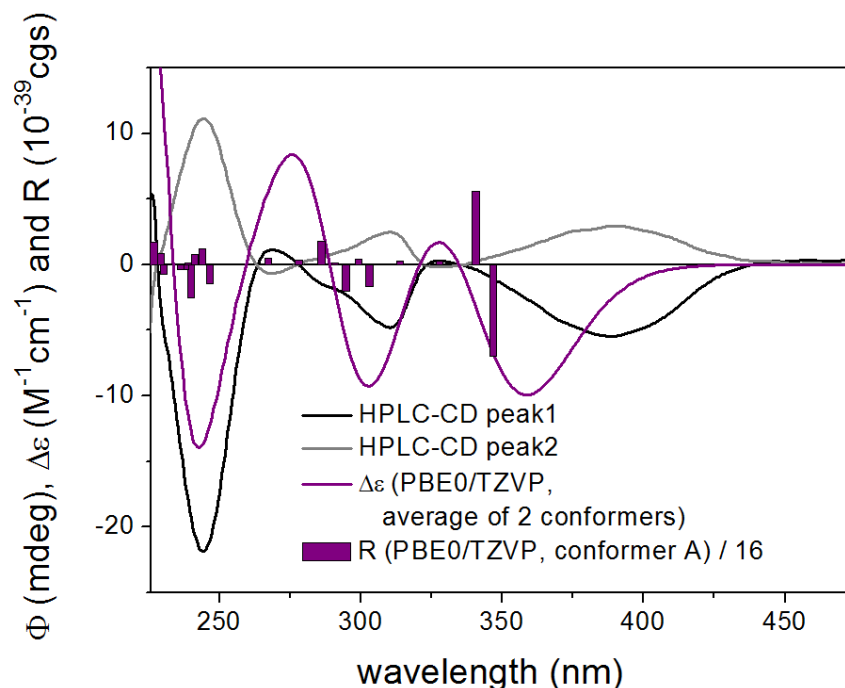
A kevésbé poláros vegyület (**139**) az 1,3-ciklohexándionnal kapott termékkel (**118**) megegyező relatív konfigurációjú volt a NOESY mérések alapján, és az elválasztott enantiomerek HPLC-ECD spektrumai hasonlóságot mutattak a **118** HPLC-ECD spektrumaival, aminek alapján az abszolút konfiguráció is hozzárendelhető volt. A polárosabb diasztereomer (**140**) esetén a NOESY spektrum alapján a relatív konfiguráció szintén hozzárendelhető volt. Itt keresztcsúcsot adott a 12b-H és a 16b-H, így az előző diasztereomerrel ellentétben itt azonos oldalon helyezkedik el ez a két hidrogén. Mindkét hidrogén keresztcsúcsot adott az axiális 7-H hidrogénnel is, de a 6-H protonnal ebben az esetben egyik sem. Ennek alapján ennek a diasztereomernek a relatív konfigurációja ($6aS^*, 12bR^*, 16bS^*$). A **140** vegyület enantiomereit királis HPLC oszlopon elválasztottam és lemértem a tükörképi HPLC-ECD spektrumaikat (38. ábra).

A relatív konfiguráció ismeretében a ($6aS, 12bR, 16bS$) enantiomerre konformációanalízist végeztek a kutatócsoportban. A két számolt oldat konformer szerkezete összhangban volt a mért NOE korrelációkkal (37. ábra).



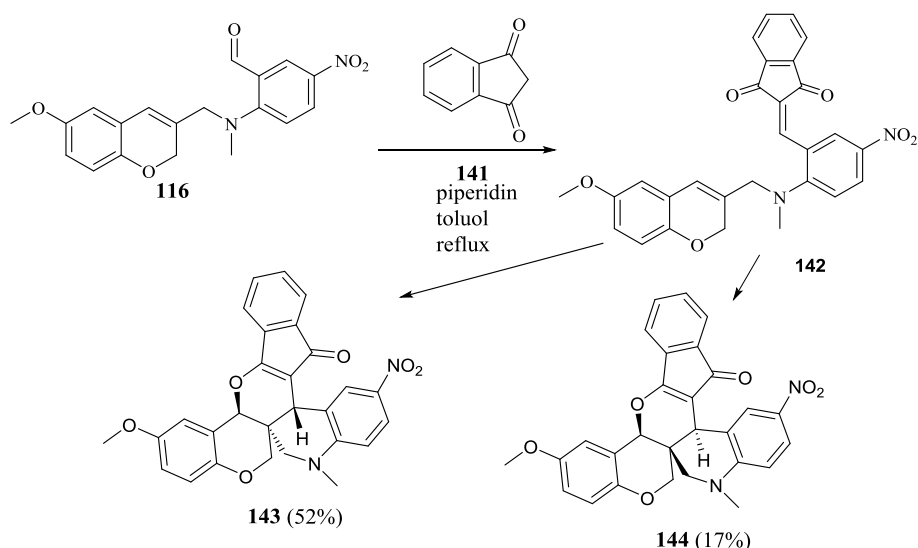
37. ábra: A ($6aS, 12bR, 16bS$)-**140** termék B3LYP/6-31G(d) módszerrel számolt konformerei

A ($6aS, 12bR, 16bS$) abszolút konfigurációra számolt PBEO/TZVP ECD spektrum jó egyezést adott a **140** elsőként eluálódó enantiomerjére mért HPLC-ECD spektrummal, aminek alapján az abszolút konfigurációját hozzárendelhattük az elválasztott enantiomerekhez.



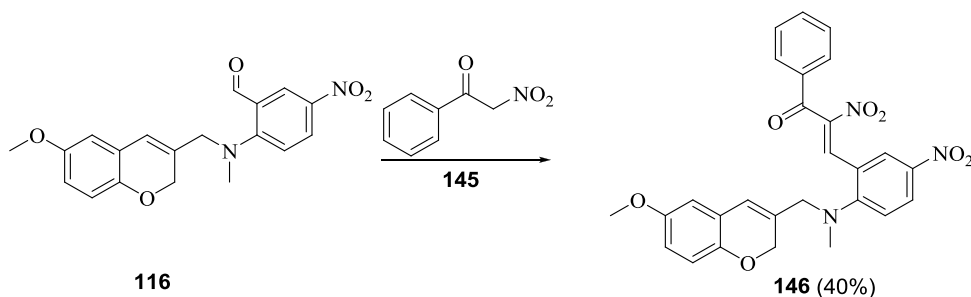
38. ábra: A **140** elválasztott enantiomereinek HPLC-ECD spektrumai (szürke és fekete görbék) összehasonlítva a (6aS,12bR,16bS) enantiomerre számolt PBE0/TZVP ECD spektrummal (lila). Az oszlopok a konformer A-ra számolt rotátorerősség értékeket mutatják

Az 1,3-indándionnál (**141**) végrehajtva a domino reakciót VRK-san egy termék keletkezését észleltem, melynek csak az NMR spektrumában illetve a királis HPLC vizsgálatánál derült ki, hogy 2 diasztereomer (**143**, **144**) keveréke (39. ábra). Ezeket egymástól sem oszlopkromatográfiásan, sem átkristályosítással nem tudtam elválasztani. A diasztereomer keverék NOESY spektruma alapján ugyanaz a két diasztereomer keletkezett, mint az 1,3-ciklopentándion esetén, mivel ugyanazon protonok NOE korrelációját észleltük a spektrumban. Ennek további igazolására, valamint az egyes enantiomerek abszolút konfigurációinak hozzárendeléséhez ECD mérések és számolások szükségesek. Itt a diasztereomerek aránya a ^1H -NMR integrál értékek alapján 1:3, míg ciklopentándion esetén az izolált termékek aránya körülbelül 1:1 volt. A nagyobb mennyiségben keletkezett diasztereomer ebben az esetben az 1,3-ciklohexándionnal végzett reakcióban keletkezett vegyülettel azonos relatív konfigurációjú volt.

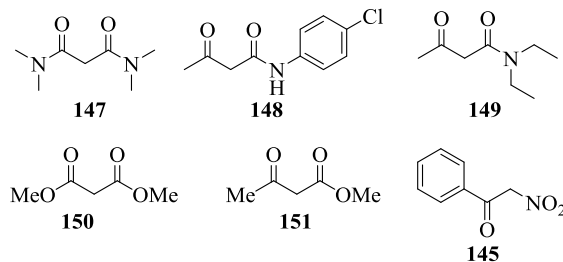


39. ábra: Domino reakció 1,3-indándionnal (**141**)

A reakció alkalmazhatóságának vizsgálatára **145**, **146-151** nyílt láncú aktív metilénsoportot tartalmazó vegyületekkel is elvégeztem a domino reakciót (41. ábra). Acetecetészter (**151**) és dimetil-malonát (**150**) esetén az aromás aldehiddel egyik esetben sem történt Knoevenagel reakció. Az aktív metilénsoportot tartalmazó észter valószínűleg önmagával reagált az alkalmazott reakciókörülmények között. A többi nyílt láncú vegyület esetén nem történt átalakulás, kivéve a benzil-nitrometánt (**145**), ahol a Knoevenagel-termék (**146**) kialakult, de ez nem lépett további hetero Diels-Alder reakcióba (40. ábra).

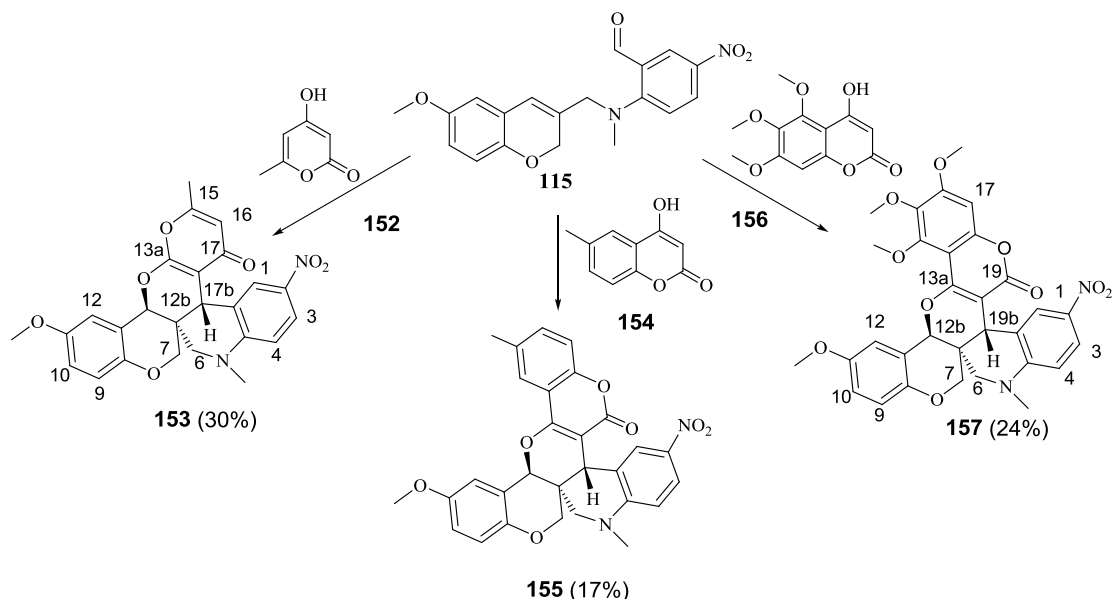


40. ábra: Knoevenagel reakció benzil-nitrometánnal (**145**)



41. ábra: Domino gyűrűzárási reakcióban tesztelt nyílt láncú aktív metilén csoportot tartalmazó vegyületek

Elvégeztem a domino reakciót piron-2-on (**152**) valamint 4-hidroxikumarin származékokkal (**154**, **156**) is, melyek C-3 szénatomja a keto tautomer formának köszönhetően savas C-H csoportot tartalmaz (42. ábra). A reakció ebben az esetben a gyűrűs diketonokhoz hasonlóan hamar lejátszódott. Figyelembe véve, hogy ezek a reagensek már nem szimmetrikus vegyületek, kétféle regioizomer gyűrűzárt termék is keletkezhet (regioszelektivitás). A termékek izolálása és azonosítása után azonban azt tapasztaltuk, hogy minden esetben csak az egyik regioizomer keletkezett.



42. ábra: Domino reakció piron-2-on és 4-hidroxikumarin származékokkal

Piron-2-on származékkal végzett reakcióban érdekes módon más regioizomer (**153**) keletkezett, mint a 4-hidroxikumarin származékokkal (**155**, **157**). A regioizomerek hozzárendelését itt az ACD program által generált ^{13}C -NMR spektrumban lévő szén kémiai eltolódások alapján végeztem. A C-13a kémiai eltolódása a két regioizomerben igen jelentősen eltér, valamint a karbonil szén (C-17 és C-19) eltolódása is jól elhatárolható a két regioizomerben. A hozzárendelés megerősítésére további 2D NMR mérések szükségesek.

Piron-2-on származék esetében már ^1H -NMR spektrumban is látszik, hogy két diasztereomer keletkezett, a trimetoxi-származék (**156**) esetében az NMR mérések alapján diasztereoeegységesnek tűnt a termék, de királis HPLC elválasztás során 4 csúcsot észleltünk, amiből látszik, hogy itt is két diasztereomer keletkezett. A termékek további spektroszkópai vizsgálata folyamatban van.

Az előállított O,N-heterociklusok dejtosztódást gátló hatását a DE Gyógyszertechnológiai Tanszéken vizsgálták vastagbél eredetű colorectalis adenocarcinoma sejtvonalon. Eddig 6 vegyület előzetes vizsgálata történt meg. A **121** és **118** vegyületek 60

μM , a **120** vegyület $80\ \mu\text{M}$, míg a **139** és **140** vegyületek $100\ \mu\text{M}$ koncentráció alatt nem mutattak jelentős sejtosztódást gátló hatást. A **123** vegyület IC_{50} értéke $10\ \mu\text{M}$ körüli értéknek adódott.

3. Kísérleti rész

3.1. Általános kísérleti rész

Az NMR spektrumokat Bruker-AMX 500 (^1H : 500 MHz; ^{13}C : 125 MHz), Bruker-Avance 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) és Bruker Aspect 3000 (^1H : 360 MHz, ^{13}C : 90 MHz) spektrométerekkel vettük fel, belső standardként TMS-t használtunk. A kémiai eltolódások ppm-ben, a $^3J_{\text{H,H}}$ csatolási állandókat pedig Hz-ben vannak megadva. A királis HPLC elválasztásokat Jasco készüléken végeztük, Chiralpak IC (5 μm , 250 x 4,6 mm, 1 mLmin⁻¹ áramlási sebességgel) vagy IA (5 μm , 150 x 4,6 mm, 1 mLmin⁻¹ áramlási sebességgel) kolonnán. A HPLC-ECD spektrumokat megállított áramlás módban, 10 mm-es HPLC átfolyócellával felszerelt Jasco J-810 cirkuláris dikroizmus spektropolariméterrel vettük fel. ECD ellipticitási értékeket (Φ) nem korrigáltuk koncentrációval. A spektrumhoz 3 felvételt készítettünk, és 2nm-es sávszélességgel átlagoltuk, 1 s-os válaszüddővel és standard érzékenységgel. Az eluens spektrumát ugyanezzel a módszerrel vettük fel, és ezt használtuk háttérkorrekcióhoz. A minta koncentrációja olyan volt, hogy a HT értéke ne haladja meg az 500 V-os értéket a HT csatornán 230 nm-ig. Az IR spektrumokat JASCO FT/IR-4100 spektrométerrel vettük fel, az abszorpciós sávok cm⁻¹-ben vannak megadva. Az elektro spray kvadrupól repülési idő HRMS méréseket MicroTOF-Q típusú QqTOF MS készülékkel végezték, Bruker ESI forrással.

A számított ECD spektrumok: A kevert torziós/alacsony módú konformációs keresések Macromodel 9.9.223 szoftverrel, OPLS-2005 erőterrel, implicit oldószermodellel, kloroformra, 42 kJ/mol-os ablakkal lettek elvégezve. Geometria újraoptimalások [B3LYP/6-31G(d) szinten gázfázisban, és B3LYP/TZVP szinten PCM oldószermodellel kloroformra] és TDDFT-ECD számításokat Gaussian 09-el végezték, különböző funkcionálokat használva (B3LYP, BH&HLYP, PBE0), és TZVP bázissal az ECD számításokhoz. Az ECD spektrumokat a Gaussianok összegeként generálták, 2100, 2400 és 4200 cm⁻¹ félértékszélességgel (kb. 19, 22 és 38 nm-nek megfelelően 300nm-en), számolt rotációs erősségeket használva. Boltzmann eloszlásokat ZPVE korrigált B3LYP/6-31G(d) energiákból gázfázisban, valamint a B3LYP/TZVP energiákból a PCM-ben becsülték.

A farmakológiai vizsgálatokhoz a mintából 0,02 mol/dm³ koncentrációjú DMSO oldatot készítettek, és a hígítási sort ebből az oldatból készítették vízzel hígítva. Az elvégzett vizsgálatok 1 és 3 napos kezelések voltak. 1 napos kezelés esetén a sejteket egy hétig növesztették, majd az oldatot rápipettázták és 24 órát hagyták állni rajta. 3 napos kezelés

esetén 24 órán keresztül növesztették a sejteket, és 72 órát inkubálták a rápipettázott hígítási sorral a sejteket.

3.2. Részletes kísérleti rész

6-metoxi-2H-kromén-3-karbaldehid (112):

Kiizzított háromnyakú lombikban 1,25 ml (9,859 mmol) 5-metoxiszalicilaldehidet (**1**) és 1,05 ml (15,774 mmol) akroleint (**111**) feloldottam 20 ml vízmentes dioxánban, majd 1,5 g K_2CO_3 -ot adtam hozzá. Az elegyet 5 órát forraltam, majd hagytam szobahőmérsékletre hűlni. A szervetlen csapadékot szűrtem, diklórmetánnal mostam, majd bepároltam. A bepárlási maradékot éteren eldörzsöltem, és a kivált fekete olajkristályt szűrtem, és éterrel mostam. Bepároltam, és a kapott narancssárga olajat oszlopkromatográfiásan tisztítottam, eluensként hexán:etil-acetát = 9:1-et használtam. A termék sárga kristály, tömege 1,33 g [77%].

1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 3,79 (s, 3H, 9-H), 4,97 (s, 2H, 2-H), 6,74 (d J = 2,9 Hz, 1H, 5-H), 6,82 (d J = 9,0 Hz, 1H, 8-H), 6,88 (dd J = 9,0 és 2,9 Hz, 1H, 7-H), 7,22 (s, 1H, 4-H), 9,58 (s, 1H, 10-H).

^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$): 55,8 (C-9), 63,1 (C-2), 113,2 (C-8), 117,3 (C-5), 119,2 (C-7), 121,0 (C-4a), 132,5 (C-3), 141,3 (C-4), 150,1 (C-8a), 154,4 (C-6), 189,8 (C-10).

1-(6-metoxi-2H-kromén-3-il)-N-metilmetánamin (114):

Háromnyakú lombikba bemértem 1,3 g **112**-t, 20 ml etanolban feloldottam, és hozzáadtam 850 μ l metilamin 8M-os etanolos oldatát. Négy óra forralás után nem történt további átalakulás a VRK-s követés alapján. Ekkor a melegítést lekapcsoltam, és hozzáadtam 520 mg (13,67 mmol) $NaBH_4$ -t. A pezsgés abbamaradása után a reakcióelegyet bepároltam, a bepárlási maradékot diklórmetánban oldottam, vízzel extraháltam. Ezután 3N-ás sósavval extraháltam a szerves fázist, majd a vizes fázist lúgosítottam K_2CO_3 -tal, majd ezt extraháltam diklórmetánnal. A szerves fázist $MgSO_4$ -on szárítottam, szűrtem és bepároltam. A termék halványbarna olaj, tömege 1,16 g [83%].

1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 2,4 (s, 3H, 2'-H), 3,29 (s, 2H, 9-H), 3,75 (s, 3H, 1'-H), 4,70 (s, 2H, 2-H), 6,31 (s, 1H, 4-H), 6,63 (s, 1H, 5-H), 6,64 (d J = 8,6 Hz, 1H, 8-H), 6,73 (d J = 8,3 Hz, 1H, 7-H).

^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$): 35,9 (C-2'), 53,9 (C-9), 55,6 (C-1'), 111,6 (C-5), 113,5 (C-8), 115,8 (C-7), 120,3 (C-4), 123,3 (C-4a), 134,0 (C-3), 147,2 (C-8a), 154,1 (C-6).

2-[[[(6-metoxi-2H-kromén-3-il)metil](metil)amino]-5-nitrobenzaldehyd (116):

Kiizzított háromnyakú lombikban 1,1 g **114**-et (5,359 mmol) és 1,0 g 2-fluoro-5-nitrobenzaldehydet (**115**) (5,895 mmol) oldottam 20 ml vízmentes toluolban. Hozzáadtam 1,5 g K₂CO₃-ot, és három órát refluxáltattam. A reakcióelegyet hagytam lehűlni, a szervesetlen csapadékot szűrtem, diklórmetánnal és kevés metanollal mostam, majd bepároltam. A bepárlási maradékot hideg dietil-éteren eldörzsöltem, és a kiválást szűrtem. A szűrletet bepároltam és etanolból átkristályosítottam. A termék sárga porkristály, tömege 1,58 g [78%].

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): 3,11 (s, 3H, 2'-H), 3,74 (s, 3H, 1'-H), 4,07 (s, 2H, 10-H), 4,55 (s, 2H, 8-H), 6,33 (s, 1H, 16-H), 6,55 (d *J* = 2,6 Hz, 1H, 15-H), 6,68 (dd *J* = 8,7 és 2,7 Hz, 1H, 13-H), 6,74 (d *J* = 8,7 Hz, 1H, 12-H), 7,03 (d *J* = 9,3 Hz, 1H, 5-H), 8,24 (dd *J* = 9,3 és 2,7 Hz, 1H, 4-H), 8,62 (d *J* = 2,7 Hz, 1H, 2-H), 10,02 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃): 42,3 (C-2'), 55,7 (C-1'), 58,3 (C-8), 66,1 (C-10), 111,7 (C-5), 114,7 (C-15), 116,2 (C-12), 117,0 (C-13), 122,3 (C-15a), 122,4 (C-16), 123,7 (C-1), 129,0 (C-2), 129,5 (C-9), 130,2 (C-4), 139,4 (C-3), 147,1 (C-11a), 154,3 (C-14), 156,3 (C-6), 187,9 (CHO).

Általános recept gyűrűzárt vegyületek előállítására:

100 mg (0,282 mmol) **116** vegyületet és (0,339 mmol) (barbiturátok és meldonium-sav esetén 0,423 mmol) C-H aktív vegyületet feloldottam 5 ml vízmentes toluolban. A reakcióelegyhez 30 µl (0,282 mmol) piperidint adtam, és refluxáltattam. A reakciót VRK-val követve, futtatószerként hexán/etil-acetát 1:1-et használtam. A kiindulási anyag elfogyása (1-5 óra) után szobahőmérsékletre hűtöttem, a kiválást szűrtem, hideg dietil-éterrel mostam. A szűrletet bepároltam, és metanolból átkristályosítottam. Ahol egyik módszer sem vezetett eredményre, oszlopkromatográfiásan tisztítottam, eluensként hexán/etil-acetát 1:1-et használtam. Olvadáspontmérésnél az anyagok 250 °C- körül elbomlanak, a sárga kristály megfeketedik.

(120):

Termék sárga porkristály [75%].

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 2,92 (s, 3H, 4'-H), 3,08 (s, 3H, 3'-H), 3,10 (d *J* = 15,8 Hz, 1H, 6-H_a), 3,27 (s, 3H, H-2'), 3,72 (s, 3H, H-1'), 3,78 (d *J* = 13,6 Hz, 1H, 6-H_b), 3,94 (d *J* = 11,4 Hz, 1H, 7-H_a), 4,02 (d *J* = 11,3 Hz, 1H, 7-H_b), 4,12 (s, 1H, 17b-H), 5,16 (s, 1H, 12b-H), 6,76 (d *J* = 7,2 Hz, 1H, 4-H), 6,89 (d *J* = 8,9 Hz, 1H, 9-H), 6,99 (dd *J* = 8,9 és 2,7 Hz, 1H, 10-H), 7,12 (d *J* = 2,6 Hz, 1H, 12-H), 7,96 (s, 2H, 1-H, 3-H).

¹³C NMR (126MHz, DMSO-d₆) 28,0 (C-2'), 28,6 (C-3'), 29,9 (C-6a), 31,6 (C-17b), 53,3 (C-6), 55,5 (C-1'), 66,5 (C-7), 73,6 (C-12b), 87,0 (C-17a), 110,7 (C-4), 115,9 (C-12),

117,6 (C-9), 117,8 (C-10), 118,1 (C-12a), 122,1 (C-17c), 124,3 (C-1), 125,7 (C-3), 136,7 (C-2), 146,5 (C-15), 149,4 (C-8a), 150,5 (C-4a), 153,0 (C-11), 153,4 (C-13a), 163,2 (C-17).

Elsőként eluálódó csúcs: retenciós idő (t_R) 14,39 perc (Chiralpak IA, hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD hexán/2-propanol 80:20-ban $\lambda_{\max}$ értékeként: 207 (-14,22), 219sh (-1,58), 231sh (1,80), 249 (5,76), 300 (-0,15).

Másodikként eluálódó csúcs: retenciós idő (t_R) 16,79 perc (Chiralpak IA, hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD hexán/2-propanol 80:20-ban $\lambda_{\max}$ értékeként: 207 (7,07), 219sh (0,56), 230sh (-0,98), 250 (-2,81), 305 (1,11).

IR (KBr): $\nu = 3085, 2953, 2836, 1703, 1637, 1498 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$ -re számolva $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 515,154, mért érték 515,149.

(121):

Termék sárga porkristály [79%].

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 1,11 (t $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H, 4'-H), 1,40 (t $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H, 6'-H), 2,93 (s, 3H, 2'-H), 3,24 (d $J = 13,2 \text{ Hz}$, 1H, 6-H_a), 3,72 (d $J = 13,2 \text{ Hz}$, 1H, 6-H_b), 3,81 (s, 3H, 1'-H), 3,85 (d $J = 11,6 \text{ Hz}$, 1H, 7-H_a), 4,07 (d $J = 11,6 \text{ Hz}$, 1H, 7-H_b), 4,35 (m $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H_a), 4,38 (s, 1H, 17b-H), 4,48 (m $J = 6,8 \text{ Hz}$, 1H, 3'-H_b), 4,67 (m $J = 19,3$ és $6,4 \text{ Hz}$, 2H, 5'-H), 5,09 (s, 1H, 12b-H), 6,47 (d $J = 9,1 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 6,86 (s, 1H, 12-H), 6,90 (d $J = 9 \text{ Hz}$, 1H, 9-H), 6,98 (m $J = 8,9$ és $2,0 \text{ Hz}$, 1H, 10-H), 7,85 (d $J = 9,0 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7,97 (s, 1H, 1-H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): 11,60 (C-6'), 12,5 (C-4'), 30,4 (C-6a), 32,3 (C-17b), 39,6 (C-2'), 43,9 (C-3'), 44,4 (C-5'), 54,1 (C-6), 55,8 (C-1'), 67,2 (C-7), 74,7 (C-12b), 92,6 (C-17a), 110,1 (C-4), 115,2 (C-12), 117,2 (C-17c), 118,2 (C-10), 118,3 (C-9), 121,3 (C-12a), 124,5 (C-3), 126,0 (C-1), 138,2 (C-2), 146,6 (C-8a), 148,7 (C-11), 152,7 (C-4a), 154,2 (C-13a), 161,6 (C-17), 175,3 (C-15).

Elsőként eluálódó csúcs: retenciós idő (t_R) 8,43 perc (Chiralpak IA, hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD hexán/2-propanol 80:20-ban $\lambda_{\max}$ értékeként: 204 (14,54), 229 (-5,52), 276 (0,89), 301 (-2,33).

Másodikként eluálódó csúcs: retenciós idő (t_R) 10,29 perc (Chiralpak IA, hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD hexán/2-propanol 80:20-ban $\lambda_{\max}$ értékeként: 202 (-11,99), 230 (4,28), 272 (-0,77), 303 (1,98).

IR (KBr): $\nu = 3090, 2979, 2933, 2875, 2835, 1633, 1498, 1468 \text{ cm}^{-1}$.

HRMS $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$ -re számolva $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 559,163, mért érték 559,157, $[\text{M}+\text{K}]^+$ 575,137 mér érték 575,130.

(123):

Termék sárga porkristály [64%].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2,04 (m $J = 6,0$ Hz, 2H, 15-H), 2,40 (m, 3H, 16- H_a és 15-H), 2,68 (m $J = 16,8$ és $5,3$ Hz, 1H, 16- H_b), 2,91 (s, 3H, 2'-H), 3,18 (d $J = 13,1$ Hz, 1H, 6- H_a), 3,57 (d $J = 13,2$ Hz, 2H, 6- H_b), 3,77 (s, 3H, 1'-H), 3,83 (s, 2H, 7-H), 4,02 (s, 1H, 17b-H), 4,78 (s, 1H, 12b-H), 6,52 (d $J = 9,2$ Hz, 1H, 4-H), 6,81 (d $J = 2,9$ Hz, 1H, 12-H), 6,86 (d $J = 9,0$ Hz, 1H, 9-H), 6,93 (dd $J = 9,0$ és $2,9$ Hz, 1H, 10-H), 7,76 (dd $J = 2,3$ és $1,1$ Hz, 1H, 1-H), 7,96 (dd $J = 9,1$ és $2,5$ Hz, 1H, 3-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 20,5 (C-14), 28,8 (C-15), 30,3 (C-6a), 30,8 (C-17b), 36,6 (C-16), 39,6 (C-2'), 54,7 (C-6), 55,7 (C-1'), 67,7 (C-7), 71,6 (C-12b), 109,8 (C-4), 111,9 (C-17a), 115,4 (C-12), 117,9 (C-9 és C-10), 118,6 (C-17c), 122,4 (C-12a), 124,4 (C-1), 126,1 (C-3), 138,2 (C-2), 146,6 (C-8a), 148,9 (C-11), 154,0 (C-4a), 169,0 (C-13a), 197,9 (C-17).

(6aR,12bS,17bR)-**123**: retenció idő (t_R) 12,61 perc (Chiralpak IA, hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD hexán/2-propanol 80:20-ban λ_{max} értékeként: 210 (98,20), 233sh (-15,16), 251 (-56,87), 298 (16,51), 356 (-1,59).

(6aS,12bR,17bS)-**123**: retenció idő (t_R) 17,17 perc (Chiralpak IA, hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD hexán/2-propanol 80:20-ban λ_{max} értékeként: 210 (-80,72), 233sh (12,32), 251 (46,57), 298 (-12,36), 356 (2,02).

IR (KBr): $\nu = 2938, 2884, 2834, 1616, 1497, 1324 \text{ cm}^{-1}$.

(136):

Termék sárga porkristály [54%].

^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): 2,64 (m, 2H, 14- H_a és 16- H_a), 2,93 (m, 2H, 14- H_b és 16- H_b), 2,93 (s, 3H, 2'-H), 3,21 (d $J = 4,8$ Hz, 1H, 6- H_a), 3,45 (d $J = 12,4$ Hz, 1H, 15-H), 3,60 (d $J = 12,9$ Hz, 1H, 6- H_b), 3,77 (s, 3H, 1'-H), 3,84 (m, 2H, 7-H), 4,10 és 4,07 (s, 1H, 17b-H), 4,85 és 4,80 (s, 1H, 12b-H), 6,52 (m, 1H, 4-H), 6,82 (s, 1H, 12-H), 6,88 (s, 1H, 9-H), 6,92 (s, 1H, 10-H), 7,24 (m, 3H, b-H, f-H és d-H), 7,31 (m, 2H, c-H és e-H), 7,86 és 7,78 (s, 1H, 1-H), 7,96 (m, 1H, 3-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 30,4 (C-6a), 30,8 (C-17b), 36,1 (C-14), 37,9 (C-15), 39,6 (C-2'), 43,6 (C-16), 54,6 (C-6), 55,7 (C-1'), 67,7 (C-7), 71,9 (C-12b), 109,9 (C-4), 111,9 (C-17a), 115,4 (C-12), 117,9 (C-9 és C-10), 118,5 (C-17c), 122,3 (C-12a), 124,4 (C-3), 126,1 (C-1), 126,6 (C-b és C-f), 127,0 (C-d), 128,7 (C-c és C-e), 138,2 (C-2), 142,1 (C-a), 146,5 (C-8a), 148,9 (C-11), 154,0 (C-4a), 168,1 (C-13a), 196,7 (C-17).

IR (KBr): $\nu = 3060, 3028, 3003, 2950, 2930, 2833, 1615, 1497, 1321, 1299 \text{ cm}^{-1}$.

(139):

Termék sárga porkristály [31%].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2,54 (m, 4H, 15-H, 14-H), 2,91 (s, 3H, 2'-H), 3,27 (d J = 12,8 Hz, 1H, 6-H_a), 3,51 (d J = 12,5 Hz, 1H, 6-H_b), 3,80 (s, 3H, 1'-H), 3,86 (s, 1H, 16b-H), 3,87 (d J = 8,2 Hz, 1H, 7-H_a), 3,94 (d J = 11,3 Hz, 1H, 7-H_b), 4,99 (s, 1H, 12b-H), 6,51 (d J = 9,2 Hz, 1H, 4-H), 6,88 (d J = 9,2 Hz, 2H, 9-H, 12-H), 6,96 (d J = 8,8 Hz, 1H, 10-H), 7,90 (d J = 9,0 Hz, 1H, 3-H), 8,32 (s, 1H, 1-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 26,3 (C-14), 30,7 (C-6a), 31,7 (C-16b), 33,4 (C-15), 39,7 (C-2'), 54,3 (C-6), 55,7 (C-1'), 67,1 (C-7), 74,5 (C-12b), 110,2 (C-4), 114,9 (C-9), 115,8 (C-16a), 117,9 (C-10 és C-12), 118,3 (C-16c), 120,8 (C-12a), 124,3 (C-3), 127,1 (C-1), 138,2 (C-2), 146,6 (C-8a), 148,7 (C-11), 154,0 (C-4a), 180,4 (C-13a), 204,1 (C-16).

(6aR,12bS,17bR)-**139**: retenció idő (t_R) 13,99 perc (Chiralpak IA, hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD hexán/2-propanol 90:10-ban λ_{max} értékeként: 209 (50,12), 233sh (-16,74), 244 (-27,78), 270sh (2,05), 299sh (2,52).

(6aS,12bR,17bS)-**139**: retenció idő (t_R) 14,84 perc (Chiralpak IA, hexán/2-propanol 80:20), HPLC-ECD hexán/2-propanol 90:10-ben λ_{max} értékeként: 209 (-47,54), 233sh (15,15), 244 (25,89), 270sh (-3,12), 299sh (-3,70).

IR (KBr): ν = 3078, 2925, 2853, 1688, 1627, 1605, 1498, 1320, 1299 cm^{-1} .

(140):

Termék sárga porkristály [36%].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2,52 (m, 1H, 14-H_a), 2,67 (m, 3H, 14-H_b és 15-H), 2,99 (s, 3H, 2'-H), 3,15 (s, 2H, 7-H), 3,37 (d J = 11,5 Hz, 1H, 6-H_a), 3,70 (d J = 11,6 Hz, 1H, 6-H_b), 3,80 (s, 3H, 1'-H), 3,88 (s, 1H, 16b-H), 4,82 (s, 1H, 12b-H), 6,55 (d J = 9,1 Hz, 1H, 4-H), 6,81 (d J = 8,9 Hz, 1H, 9-H), 6,86 (d J = 2,2 Hz, 1H, 12-H), 6,94 (dd J = 8,9 és 2,5 Hz, 1H, 10-H), 8,04 (d J = 9,0 Hz, 1H, 3-H), 8,17 (s, 1H, 1-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 26,6 (C-15), 33,3 (C-14), 36,1 (C-16b), 38,3 (C-2'), 53,8 (C-7), 55,8 (C-1'), 62,4 (C-6), 77,6 (C-12b), 109,0 (C-4), 112,4 (C-16a), 114,7 (C-9), 117,4 (16c), 117,7 (C-12), 118,6 (C-10), 118,8 (C-12a), 123,6 (C-1), 125,0 (C-3), 137,6 (C-2), 148,0 (C-8a), 150,9 (C-11), 153,7 (C-4a), 182,8 (C-13a), 202,5 (C-16).

(6aS,12bS,16bS)-**140**: retenció idő (t_R) 9,23 perc (Chiralpak IC, hexán/diklórometán/metanol 25:67,5:7,5), HPLC-ECD hexán/diklórometán/metanol 25:67,5:7,5-ben λ_{max} értékeként: 245 (-22,58), 268 (1,27), 313 (-5,01), 292sh (-1,91), 328 (0,36), 388 (-5,46).

(6aR,12bR,16bR)-**140**: retenció idő (t_R) 14,99 perc (Chiralpak IC, hexán/diklórmétán/metanol 25:67,5:7,5), HPLC-ECD hexán/diklórmétán/metanol 25:67,5:7,5-ben $\lambda_{\max}$ értékeként: 245 (11,55), 268 (-0,76), 313 (2,61), 292sh (0,93), 328 (-0,30), 388 (0,30).

IR (KBr): $\nu = 3103, 3000, 2924, 2835, 1650, 1623, 1605, 1498, 1314, 1293 \text{ cm}^{-1}$.

(143&144):

Termék zöldessárga porkristály [69%].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2,94 (s, 3H, 2'-H), 3,35 (m, 2H, 6-H), 3,83 (s, 3H, 1'-H), 3,89 (s, 1H, 18b-H), 3,94 (d $J = 11,6 \text{ Hz}$, 2H, 7-H), 5,18 (s, 1H, 12b-H), 6,55 (d $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H, 4-H), 6,89 (d $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H, 10-H), 6,96 (s, 2H, 9-H, 12-H), 7,12 (s, 1H, 17-H), 7,30 (s, 2H, 15-H, 16-H), 7,46 (s, 1H, 14-H), 7,96 (d $J = 8,7 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 8,43 (s, 1H, 1-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 31,8 és 36,5 (C-18b), 31,9 és 34,2 (C-6a), 38,5 és 39,8 (C-2'), 54,1 (C-6), 55,9 és 56,0 (C-1'), 62,7 és 67,6 (C-7), 75,2 és 78,0 (C-12b), 105,0 és 108,2 (C-18a), 109,15 és 110,5 (C-4), 115,3 (C-9), 117,7 (C-17c), 117,9 és 118,0 (C-10 és C-12), 118,7 (C-17), 119,4 (C-12a), 121,7 és 121,9 (C-14), 123,9 (C-1), 124,5 és 121,9 (C-3), 130,7 és 130,8 (C-16), 132,3 és 132,4 (C-15), 132,7 és 133,1 (C-17a), 136,9 és 137,0 (C-13b), 137,9 és 138,5 (C-2), 146,9 és 148,3 (C-8a), 149,0 és 151,0 (C-11), 153,9 és 154,2 (C-4a), 170,1 és 173,0 (C-13a), 192,2 (C-18).

IR (KBr): $\nu = 3073, 2928, 2836, 1696, 1629, 1603, 1590, 1498, 1319, 1299, 1267 \text{ cm}^{-1}$.

(153):

Termék sárga porkristály [30%].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2,21 és 2,22 (s, 3H, 3'-H), 2,91 és 2,92 (s, 3H, 2'-H), 3,21 (d $J = 11,6 \text{ Hz}$, 1H, 6-H_a), 3,66 (d $J = 13,2 \text{ Hz}$, 1H, 6-H_b), 3,77 és 3,78 (s, 3H, 1'-H), 3,88 és 3,89 (d $J = 11,2 \text{ Hz}$, 1H, 7-H_a), 3,97 és 4,00 (d $J = 11,6 \text{ Hz}$, 1H, 7-H_b), 4,10 és 4,31 (s, 1H, 17b-H), 4,85 és 5,08 (s, 1H, 12b-H), 6,17 és 5,73 (m, 1H, 16-H), 6,51 (s, 1H, 4-H), 6,84 (d $J = 9,2 \text{ Hz}$, 1H, 9-H), 6,88 (m, 1-H, 10-H), 6,95 (m, 1H, 12-H), 7,93 (d $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H, 3-H), 7,99 és 8,07 (s, 1H, 1-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 19,2 és 20,0 (C-3'), 29,7 és 30,8 (C-6a), 31,9 és 32,5 (C-17b), 39,7 (C-2'), 54,3 (C-6), 55,8 (C-1'), 67,3 (C-7), 71,8 és 74,7 (C-12b), 98,4 és 99,7 (C-17a), 100,0 és 112,6 (C-16), 110,2 (C-4), 115,0 és 115,3 (C-9), 117,3 (C-17c), 118,1 és 118,3 (C-10), 118,8 (C-12), 121,5 (C-12a), 124,7 (C-3), 126,1 és 126,4 (C-1), 138,4 (C-2), 146,7 (C-8a), 148,8 (C-11), 154,2 (C-4a), 160,4 (C-15), 161,5 (C-13a), 180,2 (C-17).

Elsőként eluálódó csúcs: retenciósi idő (t_R) 11,19 perc (Chiralpak IC, hexán/diklórmétán/metanol 50:45:5), HPLC-ECD hexán/diklórmétán/metanol 50:45:5-ben $\lambda_{\max}$ értékeként: 230 (-28,23), 250 (-3,98), 290 (-10,64), 310 (0,60), 316 (-1,87), 340 (-1,40), 396 (1,25).

Másodikként eluálódó csúcs: retenciósi idő (t_R) 12,88 perc (Chiralpak IC, hexán/diklórmétán/metanol 50:45:5), HPLC-ECD hexán/diklórmétán/metanol 50:45:5-ben $\lambda_{\max}$ értékeként: 240 (-60,55), 295 (5,99), 318 (-3,39).

Harmadikként eluálódó csúcs: retenciósi idő (t_R) 14,65 perc (Chiralpak IC, hexán/diklórmétán/metanol 50:45:5), HPLC-ECD hexán/diklórmétán/metanol 50:45:5-ben $\lambda_{\max}$ értékeként: 230 (17,58), 250 (2,27), 290 (6,92), 310 (-0,69), 317 (0,69), 340 (0,64), 396 (-1,19).

Negyedikként eluálódó csúcs: retenciósi idő (t_R) 37,76 perc (Chiralpak IC, hexán/diklórmétán/metanol 50:45:5), HPLC-ECD hexán/diklórmétán/metanol 50:45:5-ben $\lambda_{\max}$ értékeként: 230 (17,58), 240 (21,45), 295 (-2,10), 318 (1,52).

IR (KBr): $\nu = 3084, 2926, 2853, 1700, 1668, 1603, 1585, 1498, 1426 \text{ cm}^{-1}$.

(155):

Termék sárga porkristály [17%].

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2,04 (s, 3H, 3'-H), 2,96 (s, 3H, 2'-H), 3,28 (d $J = 13,2$ Hz, 1H, 6- H_a), 3,68 (d $J = 13,6$ Hz, 1H, 6- H_b), 3,82 (d $J = 10,4$ Hz, 1H, 7- H_a), 3,85 (s, 3H, 1'-H), 3,94 (d $J = 15,6$ Hz, 1H, 7- H_b), 4,22 (s, 1H, 19b-H), 5,29 (s, 1H, 12b-H), 6,65 (d $J = 9,2$ Hz, 1H, 4-H), 6,90 (s, 1H, 12-H), 7,00 (m, 2H, 9-H, 10-H), 7,26 (m, 1H, 16-H), 7,35 (d $J = 8$ Hz, 1H, 17-H), 7,43 (s, 1H, 14-H), 7,98 (d $J = 9,2$ Hz, 1H, 3-H), 8,08 (s, 1H, 1-H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): 20,8 (C-3'), 29,7 (C-6a), 33,0 (C-2'), 39,7 (C-19b), 54,6 (C-6), 55,8 (C-1'), 67,4 (C-7), 72,2 (C-12b), 100,6 (C-19a), 110,2 (C-4), 114,3 (C-13b), 115,8 (C-15), 116,6 (C-12), 117,8 (C-10), 118,0 (C-9), 118,2 (C-19c), 121,2 (C-12a), 122,7 (C-14), 124,8 (C-3), 126,0 (C-1), 133,6 (C-16), 133,9 (C-15), 135,5 (C-2), 138,3 (C-11), 138,4 (C-17a), 146,7 (C-8a), 148,9 (C-4a), 151,1 (C-19), 154,1 (C-13a).

(157):

Termék sárga porkristály [24%].

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 2,96 (s, 3H, 5'-H), 3,29 (d $J = 13,6$ Hz, 1H, 6- H_a), 3,50 (s, 3H, 1'-H), 3,69 (d $J = 13,2$ Hz, 1H, 6- H_b), 3,78 (s, 3H, 3'-H), 3,80 (s, 3H, 4'-H), 3,91 (s, 3H, 2'-H), 3,93 (s, 1H, 7- H_a), 4,01 (d $J = 11,2$ Hz, 1H, 7- H_b), 4,23 (s, 1H, 19b-H), 5,05 (s, 1H, 12b-H), 6,53 (d $J = 8,8$ Hz, 1H, 4-H), 6,70 (s, 1H, 17-H), 6,86 (d $J = 8,8$ Hz, 1H, 9-H), 6,94 (d $J = 9,2$ Hz, 1H, 10-H), 6,99 (s, 1H, 12-H), 7,95 (m, 2H, 1-H és 3-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 30,1 (C-6a), 32,8 (C-19b), 39,6 (C-5'), 54,4 (C-6), 55,7 (C-4'), 56,3 (C-2'), 61,2 (C-3'), 62,1 (C-1'), 67,6 (C-7), 72,0 (C-12b), 96,6 (C-17), 98,1 (C-13b), 103,2 (C-19a), 110,0 (C-4), 115,2 (C-12), 118,1 (C-19c), 118,2 (C-10), 118,3 (C-9), 121,2 (C-12a), 124,7 (C-1), 125,9 (C-3), 138,1 (C-15), 140,3 (C-2), 146,6 (C-14), 148,8 (C-8a), 150,6 (C-17a), 150,8 (C-11), 154,0 (C-4a), 157,0 (C-16), 158,7 (C-13a), 163,6 (C-19).

Elsőként eluálódó csúcs: retenciós idő (t_R) 22,25 perc, másodikként eluálódó csúcs: retenciós idő (t_R) 25,04 perc, harmadikként eluálódó csúcs: retenciós idő (t_R) 50,84 perc, negyedikként eluálódó csúcs: retenciós idő (t_R) 89,89 perc (Chiralpak IC, hexán/diklórmétán/metanol 70:27:3).

IR (KBr): $\nu = 3087, 2941, 2835, 1703, 1607, 1498, 1391, 1317, 1299, 1285 \text{ cm}^{-1}$.

Általános leirat **123** enantioszelektív organokatalitikus Knoevenagel-hetero Diels-Alder reakciójához:

Kovalens organokatalizátorokkal végzett kísérletek:

20 mg **116** vegyületet (0,056 mmol) és 8 mg 1,3-ciklohexándiont (0,068 mmol) bemértem penicillines üvegbe, majd 0,017 mmol organokatalizátort tettem hozzá, és 4 ml vízmentes toluolban oldottam. A reakcióelegybe 10 mg 2-nitrobenzoesavat (0,056 mmol) tettem, vagy pár szem 3 Å molekulaszitát. A reakcióelegyet egy napig szobahőmérsékleten kevertettem, majd másnap az alacsony konverzió miatt még 0,017 mmol organokatalizátort tettem a reakcióelegybe. Két nap múlva a reakcióelegyet leszűrtem, diklórmétánnal mostam, bepároltam és preparatív vastagréteggel tisztítottam.

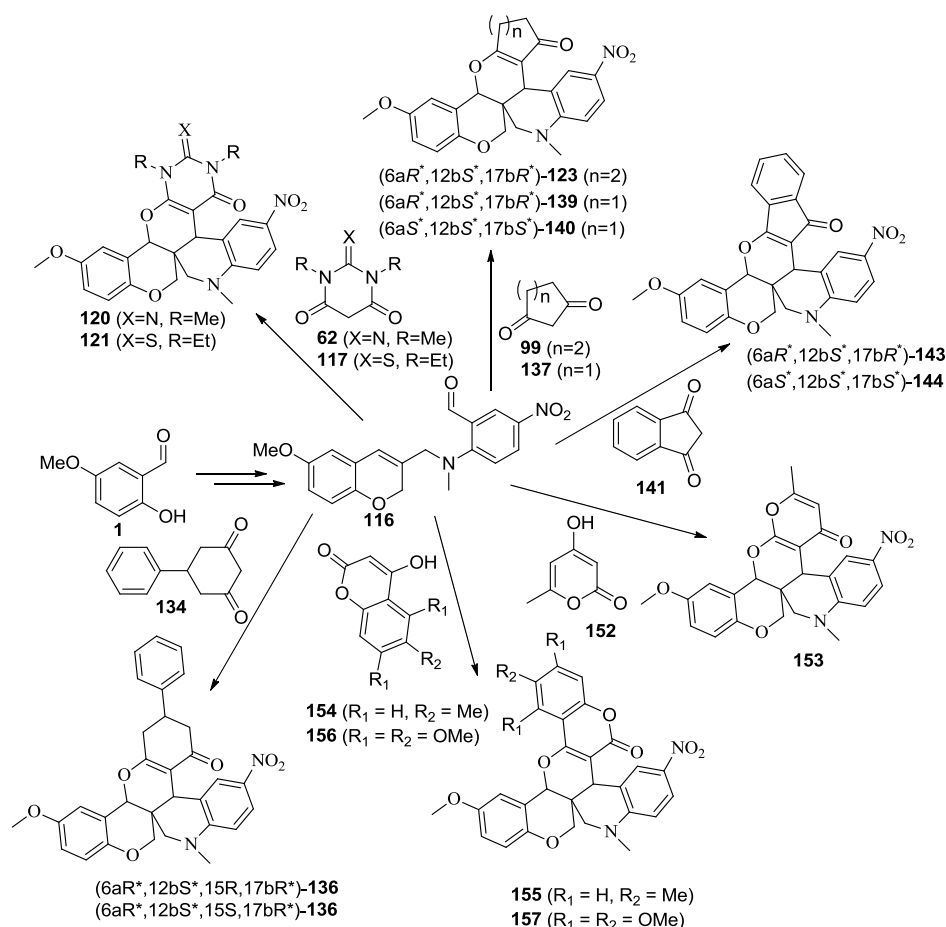
Hidrogénkötést kialakító organokatalizátorokkal végzett kísérletek:

10 mg **116** vegyületet (0,028 mmol) és 4 mg 1,3-ciklohexándiont (0,034 mmol) bemértem penicillines üvegbe, majd 5,64 μmol TADDOL típusú organokatalizátort tettem hozzá. 2 ml vízmentes toluolban oldottam, és két napig 0 °C-on kevertettem. Az alacsony konverzió miatt hagytam szobahőmérsékletre melegedni, és még 4 napig kevertettem. A reakcióelegyet bepároltam és preparatív vastagréteggel tisztítottam.

A kapott termékek enantiomer felesleg értékét királis HPLC elválasztással, a HPLC-UV kromatogramokban a csúcsok integrálértékeinek arányából számoltam.

4. Összefoglaló

Tudományos diákköri munkám célkitűzése kromán és tetrahidrokinolin egységet tartalmazó kondenzált hexa- és heptaciklusok előállítása volt domino reakcióban.



Ennek során az alábbi eredményeket értem el:

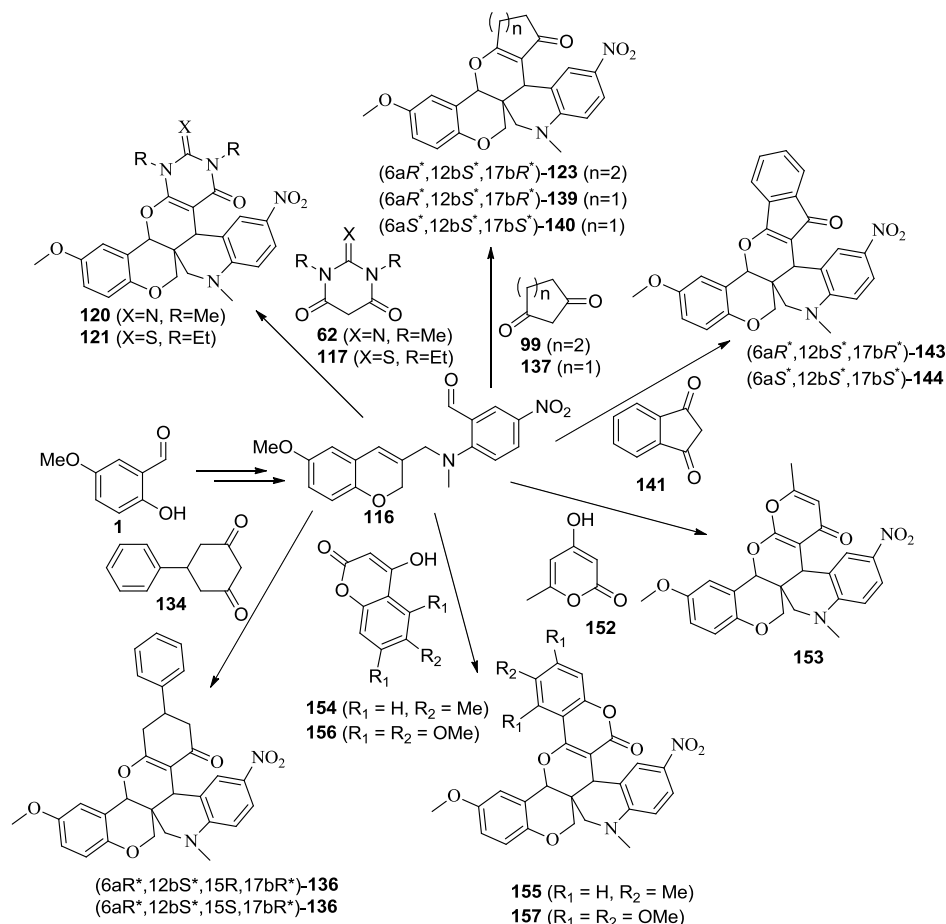
- 1) 5-Metoxiszalicylaldehidből kiindulva 3 lépésben 50%-os összhozammal állítottam elő az akirális (2*H*)-kromén származékot, ami kiindulási anyagul használtam Knoevenagel-hetero Diels-Alder domino reakciókhoz 1,3-dikarbonil származékokkal.
- 2) Gyűrűs 1,3-dikarbonil származékokkal reagáltatva a **116** származékot 11 új gyűrűrendszert tartalmazó kondenzált O,N heterociklust állítottam elő Knoevenagel-hetero Diels-Alder domino reakciókban.
- 3) A hetero Diels-Alder reakció diasztereoselektivitását NMR mérésekkel (NOESY és teljes jelhozzárendelés 2D-NMR technikákkal), királis HPLC, HPLC-ECD vizsgálatokkal és TDDFT-ECD számolással vizsgáltam, ami lehetővé tette a diasztereomer relatív konfigurációjának és az elválasztott enantiomerek abszolút konfigurációjának meghatározását.
- 4) A cikloaddíciós lépésben 3 új kiralitáscentrum jön létre diasztereoselektíven. 7 kovalens amin típusú és 4 nem kovalens TADDOL típusú királis nem racém

organokatalizátort vizsgáltunk enantioszelektív organokatalitikus reakciókban. Számottevő enantioszelektivitást nem sikerült elérni, de L-prolinnal a diasztereoszelektivitás megváltozott.

- 5) Colorectalis adenocarcinoma humán sejtvonalon vizsgáltuk az előállított vegyületek sejtosztódást gátló hatását, és a **123** származék 10 μM körüli IC_{50} értéket mutatott az előzetes vizsgálatok alapján.

5. Summary

The Goal of my scientific student research work was to prepare condensed O,N-heterocycles containing chroman and tetrahydroquinoline moieties with domino reactions.



In the research work, the following results have been accomplished:

- 1) Starting from 5-methoxysalicylaldehyde, an achiral (2*H*)-chromene derivative was synthesised in 3 steps with 50% overall yield, which could serve as a starting material for the subsequent Knoevenagel-hetero Diels-Alder domino reactions with 1,3-dicarbonyl derivatives.
- 2) By reacting compound **116** with cyclic 1,3-dicarbonyl derivatives, 11 condensed O,N-heterocycles, containing new ring systems were prepared in Knoevenagel-hetero Diels-Alder domino reactions.
- 3) The diastereoselectivity of the hetero Diels-Alder reaction was studied by NMR measurement (NOESY and full NMR assignment by 2D-NMR methods), chiral HPLC, HPLC-ECD studies and TDDFT-ECD calculations, which allowed the assignment of relative configuration for the diastereomers as well as of the absolute configuration for the separated enantiomers.

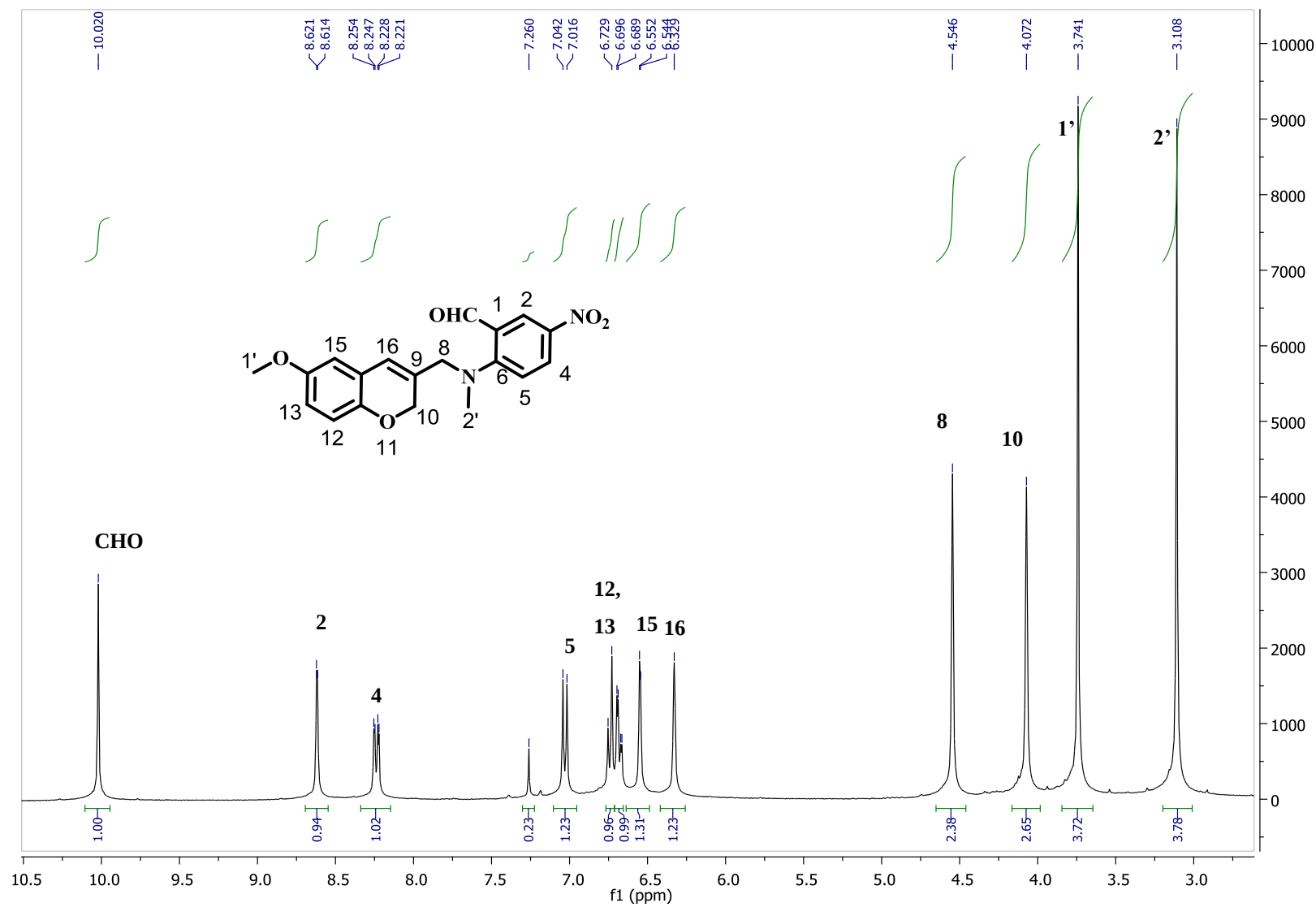
- 4) In the cycloaddition step 3 new chirality centers are established diastereoselectively. 7 covalent amine-type and 4 non-covalent TADDOL-type chiral nonracemic organocatalysts were tested in enantioselective organocatalytic reactions. Significant enantioselectivity could not be achieved in the applied reaction conditions but L-proline changed the diastereoselectivity considerably.
- 5) The antiproliferative activity of the final products was tested on colorectal adenocarcinoma human cell lines, and the **123** derivative showed 10 μM IC_{50} value in the preliminary studies.

6. Hivatkozások

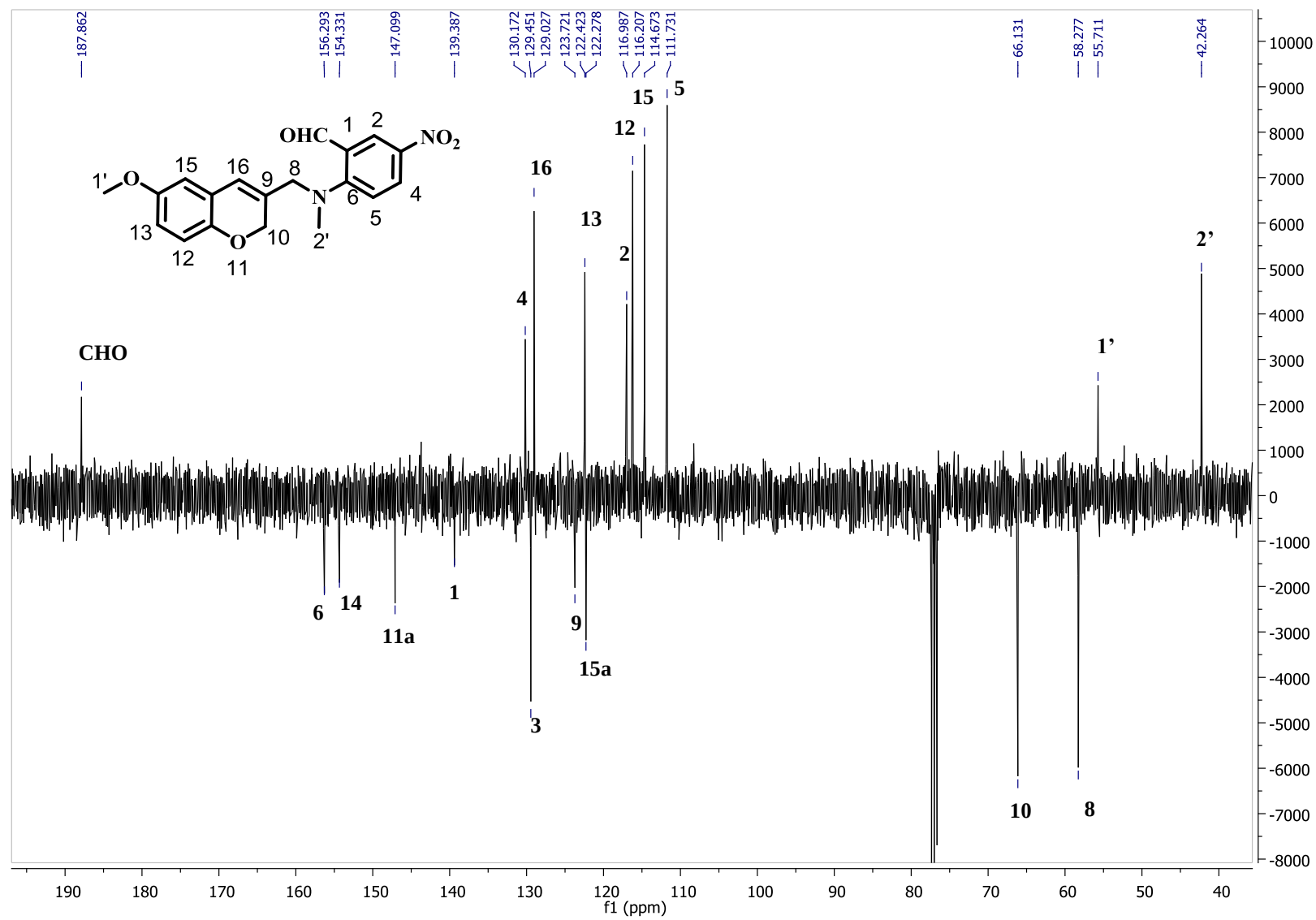
- [1] J. J. Li: Name Reactions, A Collection of Detailed Reaction Mechanisms, 3rd expanded edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2006**.
- [2] T. Laue, A. Plagens: Named Organic Reactions, 2nd edition, Volkswagen AG, Wolfsburg, Germany, **2005**.
- [3] L. Kürti, B. Czako: Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, 1st edition, Academic Press, **2005**.
- [4] D. L. Boger, S. M. Weinreb: Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis, Academic Press, San Diego, California, **1987**.
- [5] Y. Huang, V. H. Rawal; Hetero Diels-Alder Reactions of 1-Amino-3-siloxy-1,3-butadienes under Strictly Thermal Conditions, *Org. Lett.*, **2010** 2(21), 3321-3323.
- [6] Y. Huang, V. H. Rawal; Hydrogen-Bond-Promoted Hetero-Diels-Alder Reactions of Unactivated Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9662-9663.
- [7] K. A. Jorgensen *et al.*; The first highly enantioselective catalytic hetero-Diels-Alder reaction of ketones, *Chem. Commun.*, **1997**, 2169-2170.
- [8] X. Zhang *et al.*; Experimental and Theoretical Studies on the Hydrogen-Bond-Promoted Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reaction of Danishefsky's Diene with Benzaldehyde, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 2862-2869.
- [9] K. A. Jorgensen; Hetero-Diels-Alder Reactions of Ketones – A Challenge for Chemists, Microreview, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2093-2102.
- [10] D. A. Evans, J. S. Johnson; Catalytic Enantioselective Hetero Diels-Alder Reactions of α,β -unsaturated Acyl Phosphonates with Enol Ethers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4895-4896.
- [11] X. Feng *et al.*; Chiral Bisguanidine-Catalyzed Inverse-Electron-Demand Hetero-Diels-Alder Reaction of Chalcones with Azlactones, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 10650-10651.
- [12] E. Knoevenagel; Method for the synthesis of glutaric acid. *Ber.* **1894**, 27, 2345-2346.
- [13] P. Goswami, B. Das; Efficient organocatalyzed solvent-free selective synthesis of conjugated enones, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 897-900.
- [14] A. Palasz, T. Palasz; Knoevenagel condensation of cyclic ketones with benzoylacetonitrile and N,N-dimethylbarbituric acid. Application of sterically hindered condensation products in the synthesis of spiro and dispiropyrans by hetero-Diels-Alder reactions, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 1422-1431.

- [15] L.-F. Tietze *et al.*; Steuerung der Konformation von Übergangszuständen bei intramolekularen Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronbedarf, *Angew. Chem.*, **1982**, 94(11), 868-869.
- [16] L.-F. Tietze *et al.*; Intramolekulare Hetero-Diels-Alder-Reaktion von Oxadienen: Einfluß von Substituenten an der Kette Zwischen Dien- und Dienophil-Teil auf die Diastereoselektivität, *Angew. Chem.*, **1990**, 102(6), 675-677.
- [17] L.-F. Tietze *et al.*; Efficient and regioselective synthesis of bridged ring systems by domino Knoevenagel – hetero-Diels-Alder reaction, *Can. J. Chem.*, **2001**, 79, 1511-1514.
- [18] M. Bakthadoss *et al.*; Solid-State Melt Reaction for the Domino Process: Highly Efficient Synthesis of Fused Tetracyclic Chromenopyran Pyrimidinediones Using Baylis-Hillman Derivatives, *Org. Lett.*, **2009**, 11(19), 4466-4469.
- [19] M. Bakthadoss, G. Sivakumar; Highly stereo and chemoselective synthesis of tetra and pentacyclic frameworks using Solid-State Melt Reaction (SSMR), *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 1765-1770.
- [20] A. Sacchetti *et al.*; Synthesis of Robalzotan, Ebalzotan, and Rotigotine Precursors via the Stereoselective Multienzymatic Cascade Reduction of α,β -Unsaturated Aldehydes, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78(10), 4811-4822.

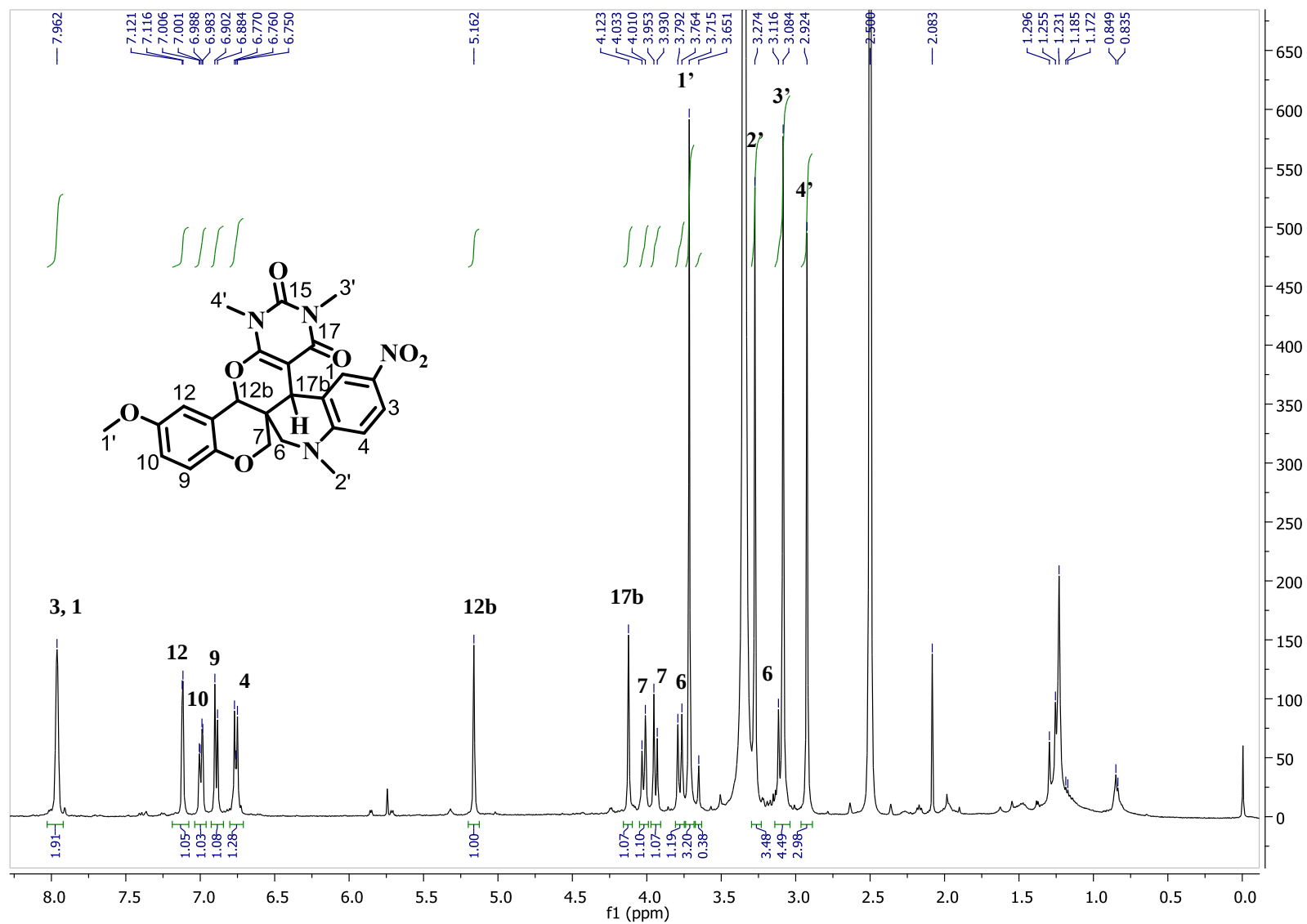
7. Mellékletek



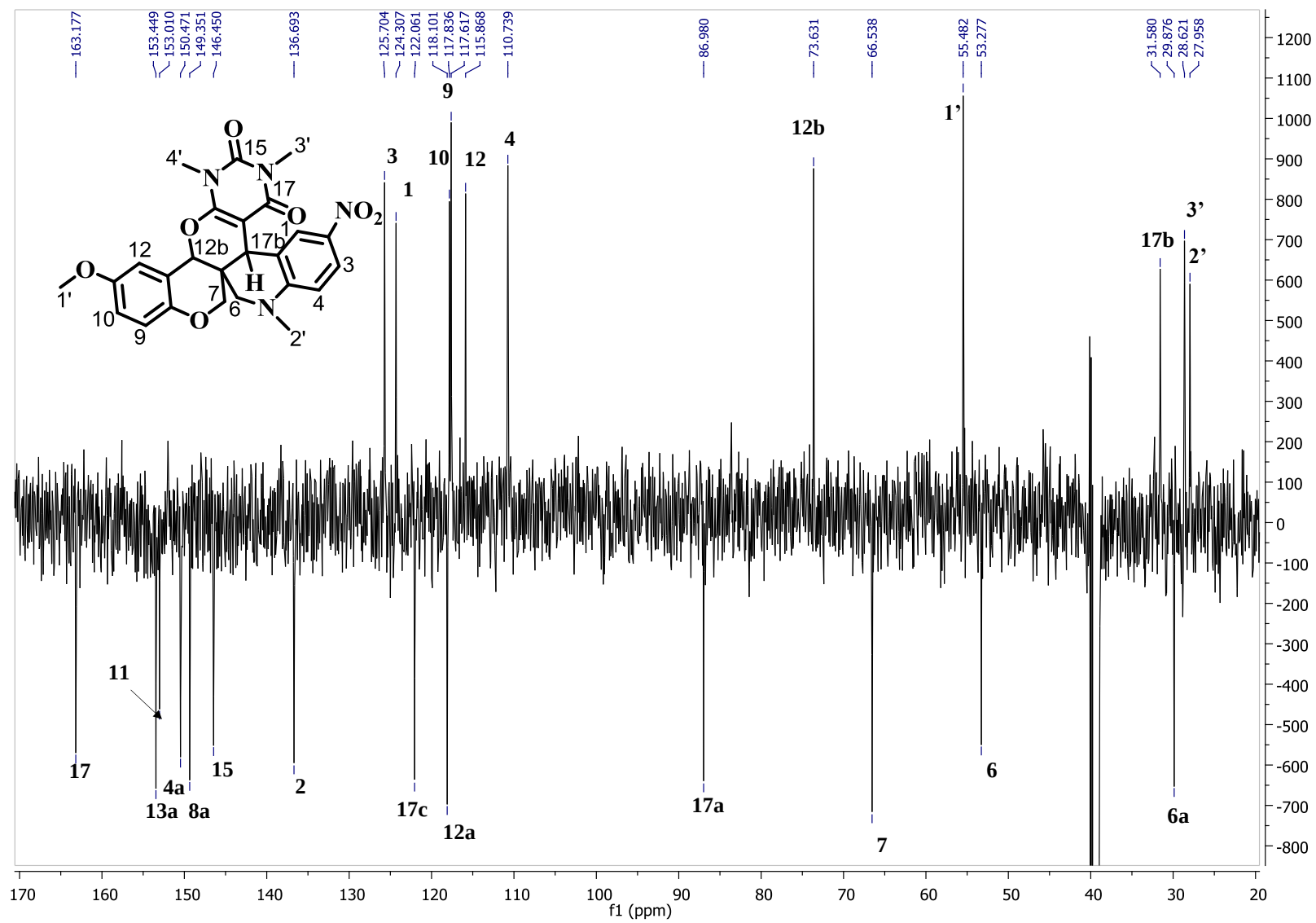
1. Melléklet: **116** ¹H-NMR spektruma CDCl₃-ban (360 MHz)



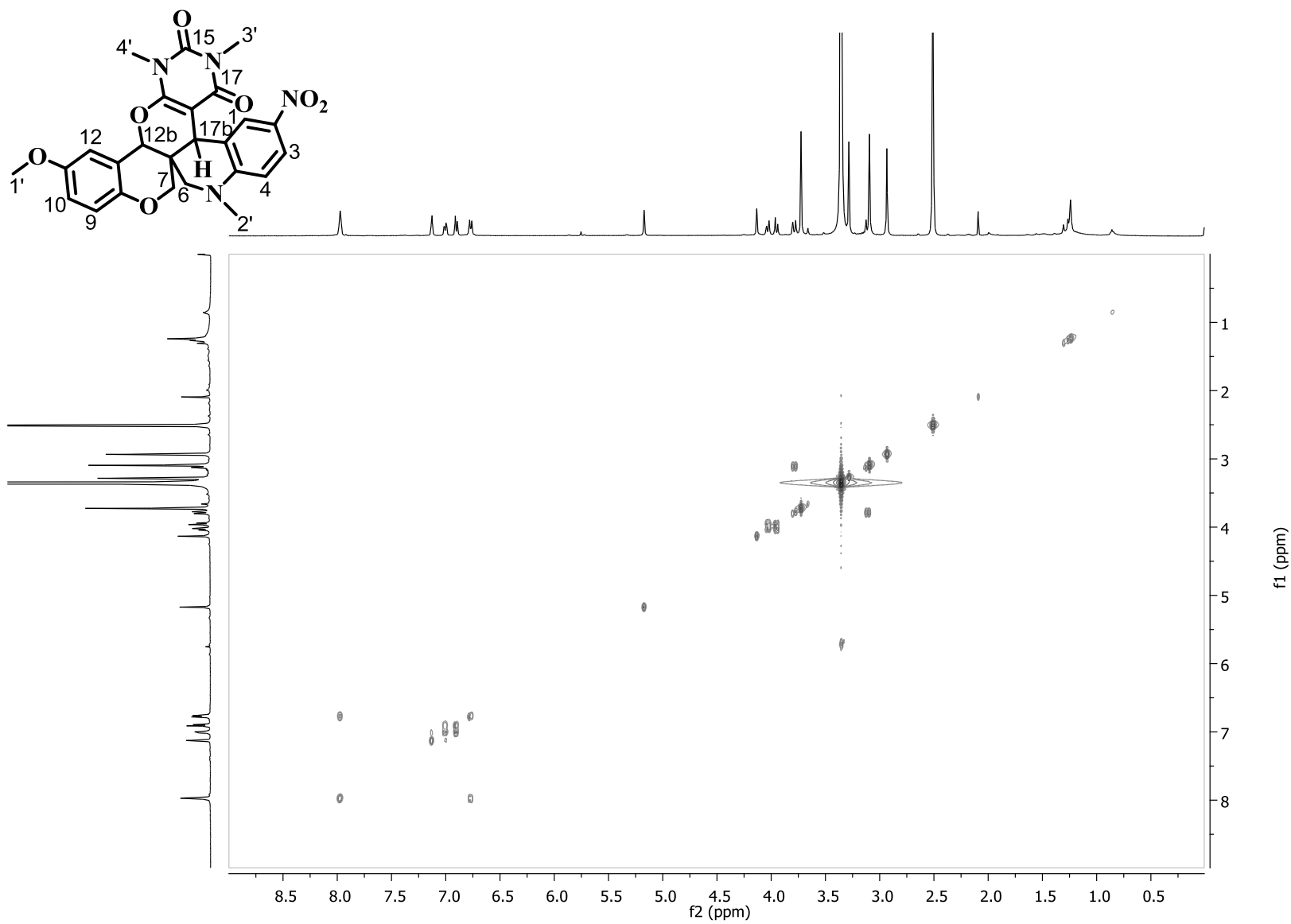
2. Melléklet: **11b** ^{13}C -NMR spektruma CDCl₃-ban (91 MHz)



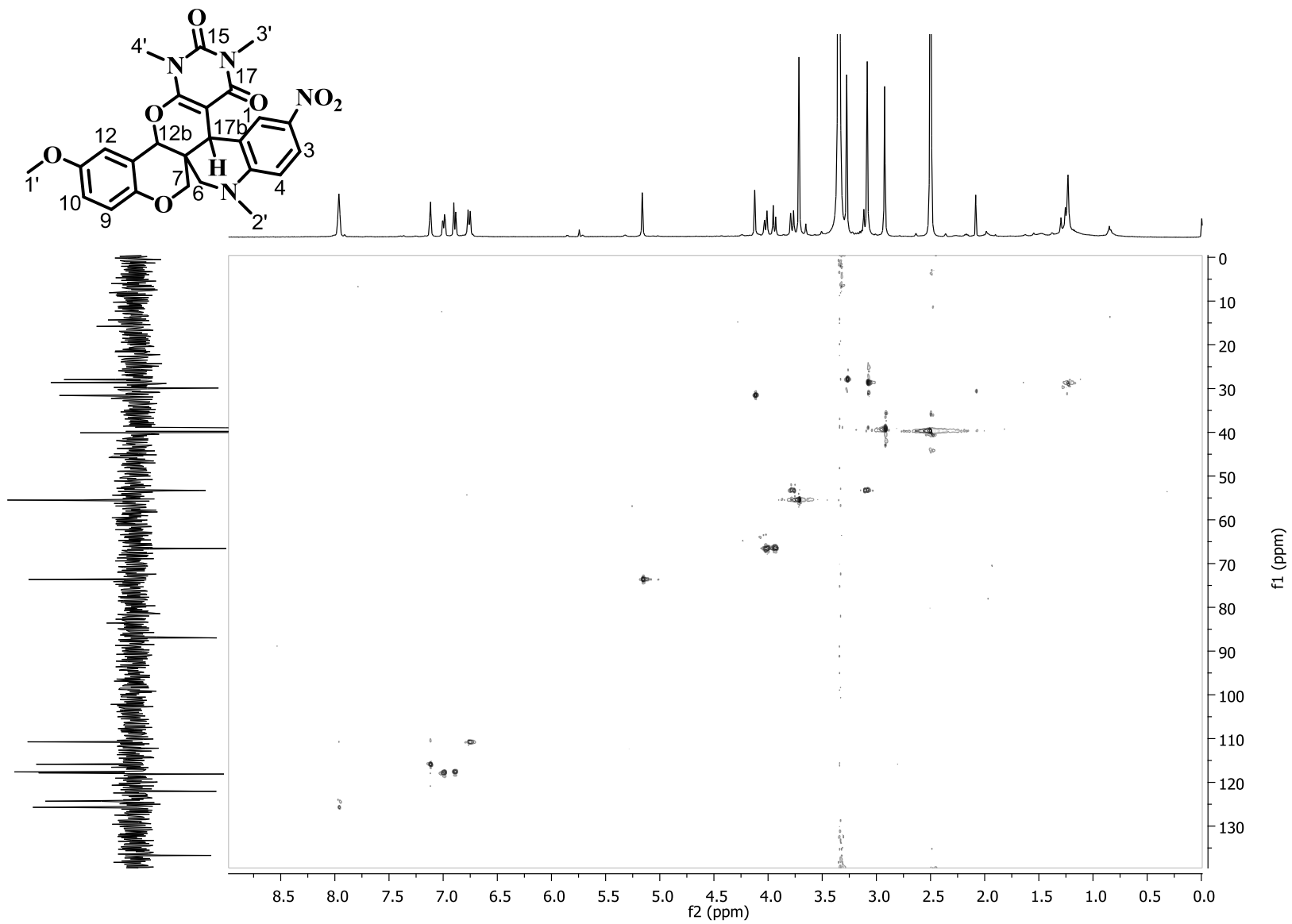
3. Melléklet: **120** ¹H-NMR spektruma DMSO-d⁶-ban (500 MHz)



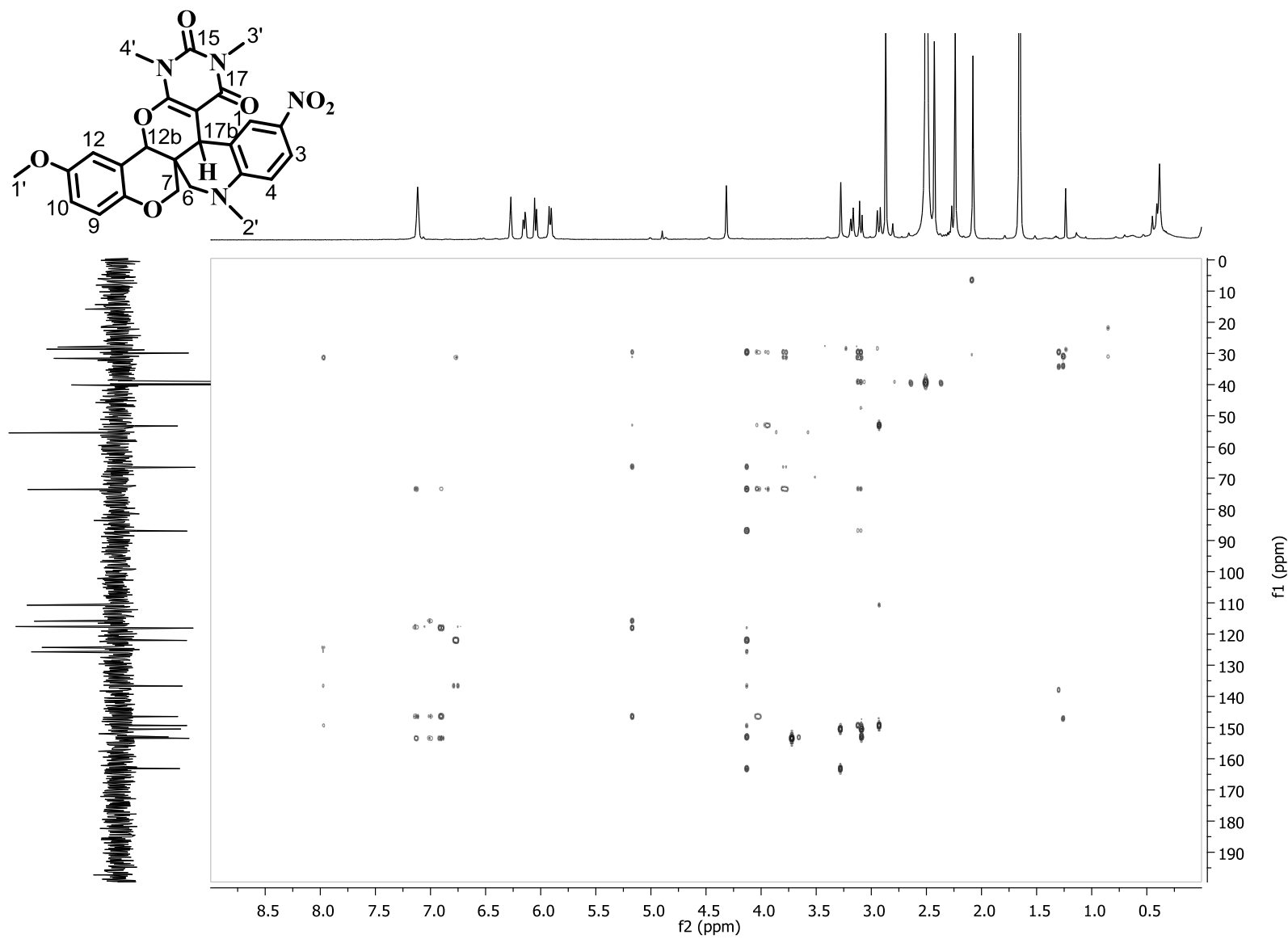
4. Melléklet: **12** ¹³C-NMR spektruma DMSO-d⁶-ban (126 MHz)



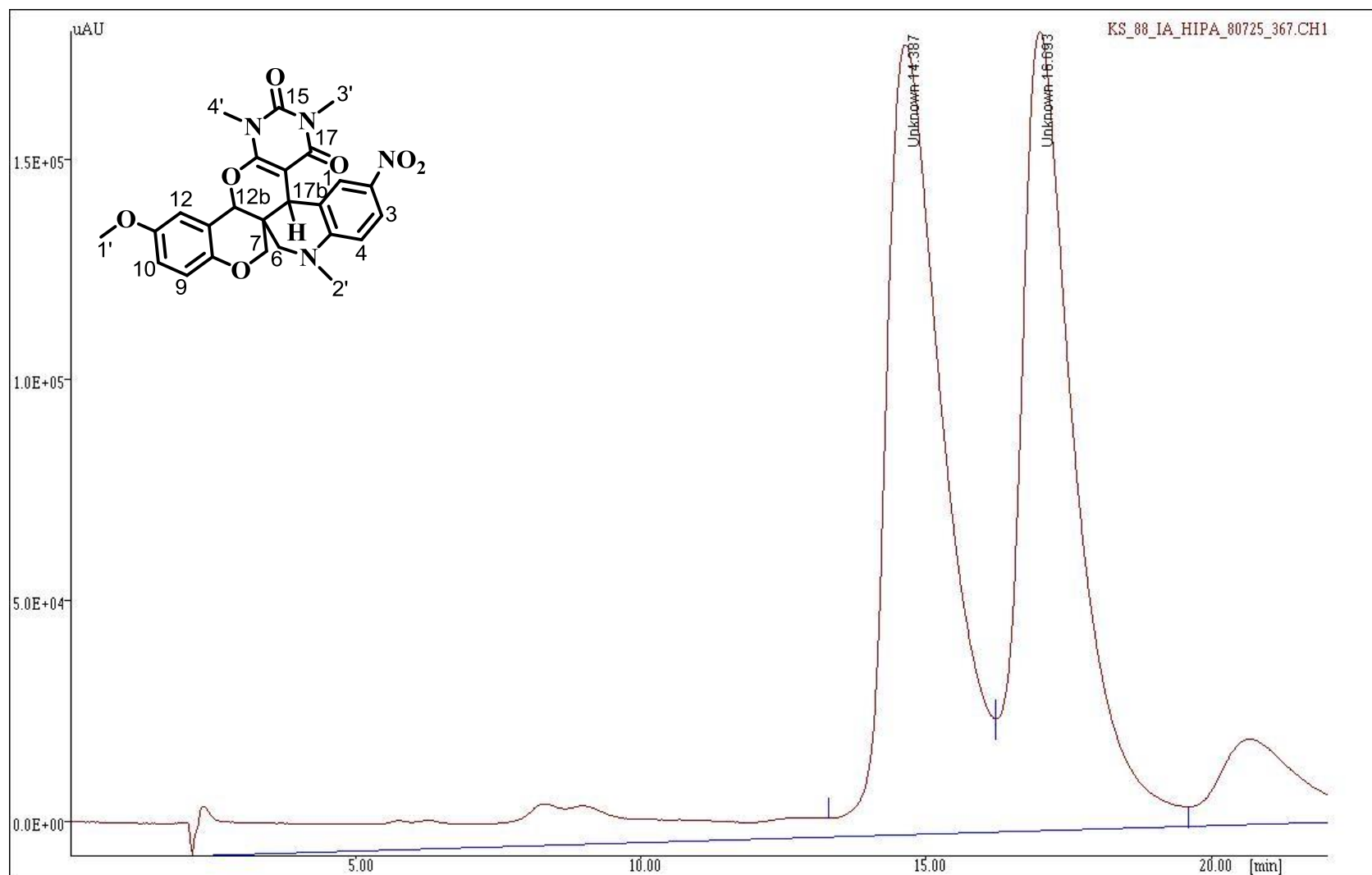
5. Melléklet: **120** 2D COSY spektruma DMSO-d^6 -ban (500 MHz)



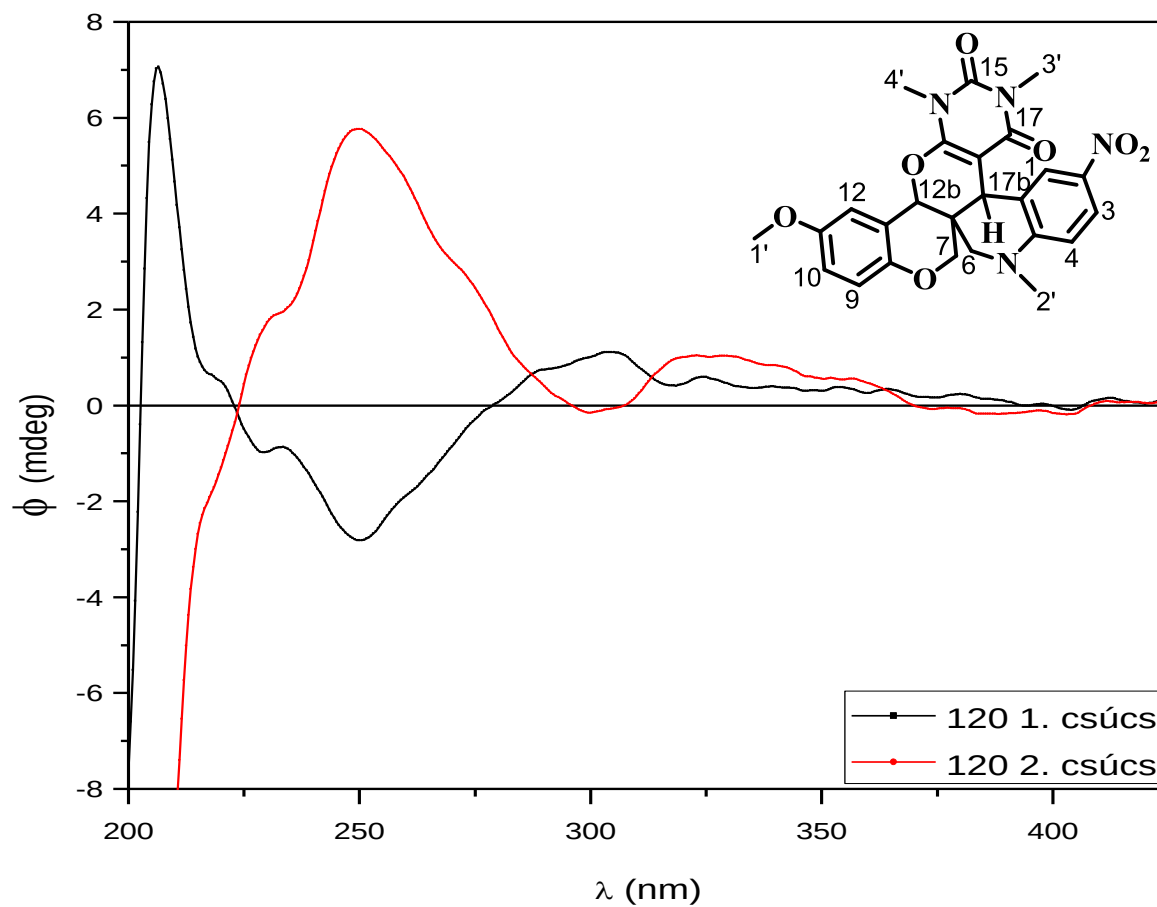
6. Melléklet: **120** 2D HSQC spektruma DMSO-d⁶-ban (126 MHz)



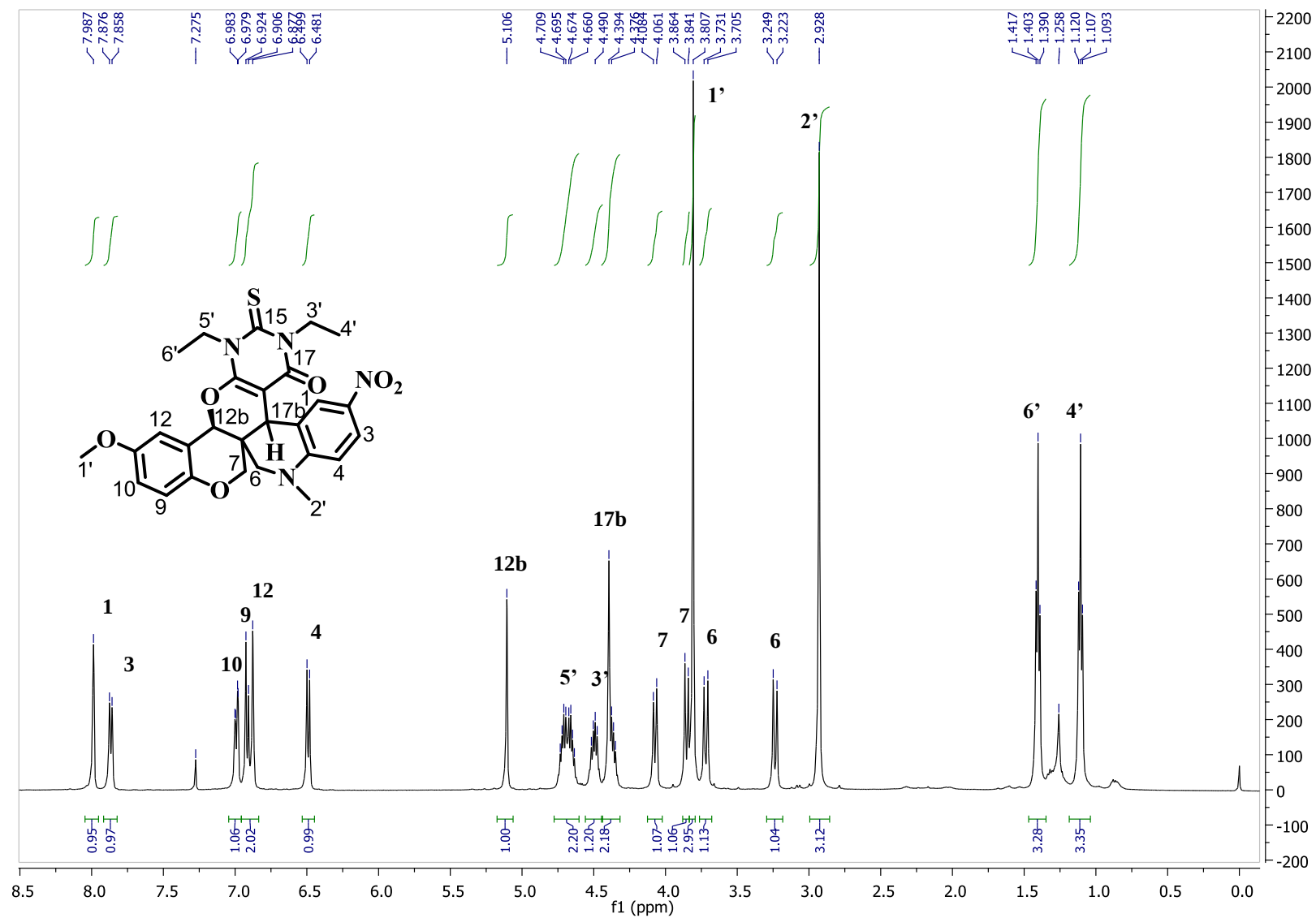
7. Melléklet: **120** 2D HMBC spektruma DMSO- d_6 -ban (126 MHz)



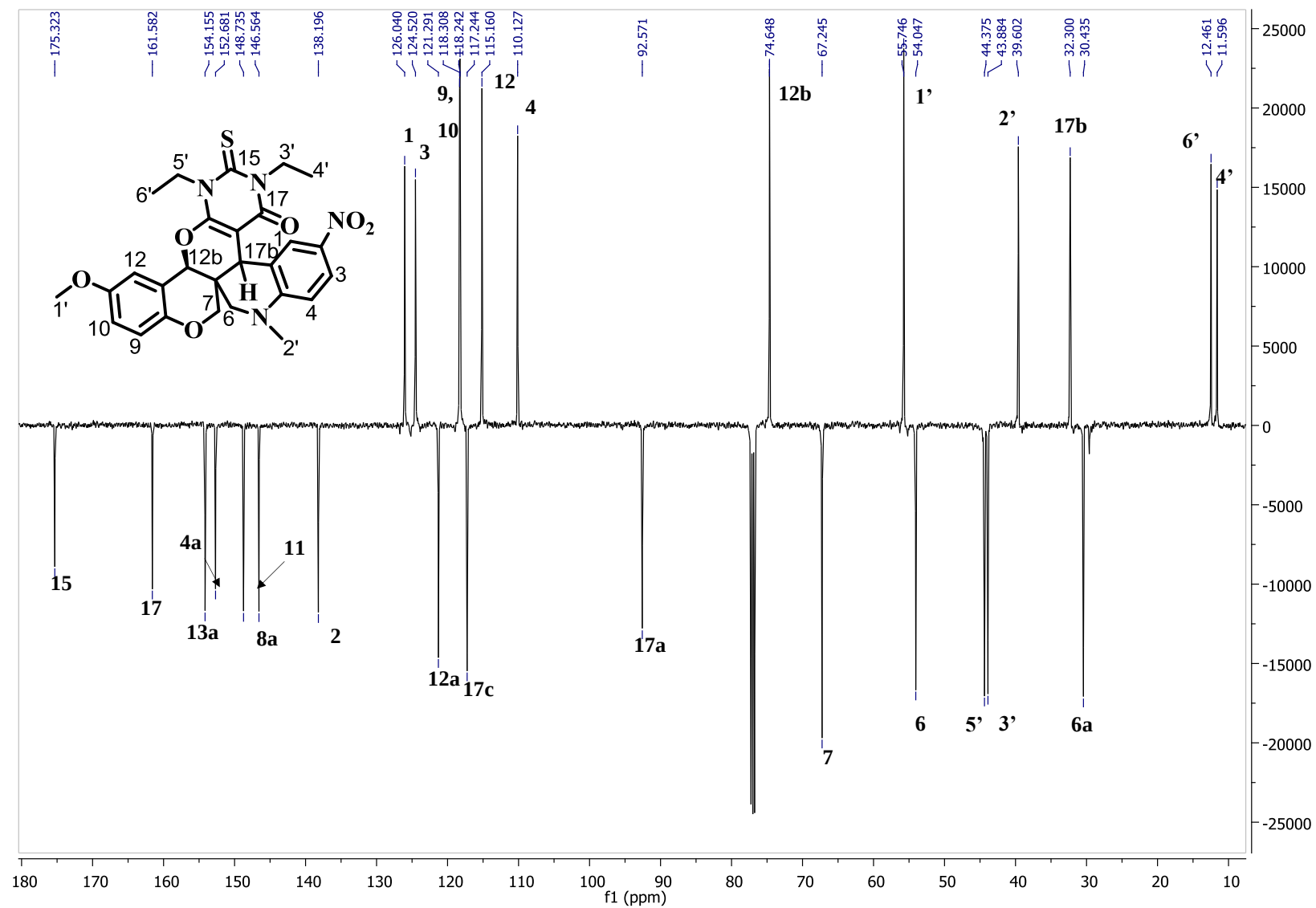
8. Melléklet: **120** királis HPLC-UV kromatogramja Chiralpak IA oszlopon, hexán/2-propanol 80:20 eluenssel



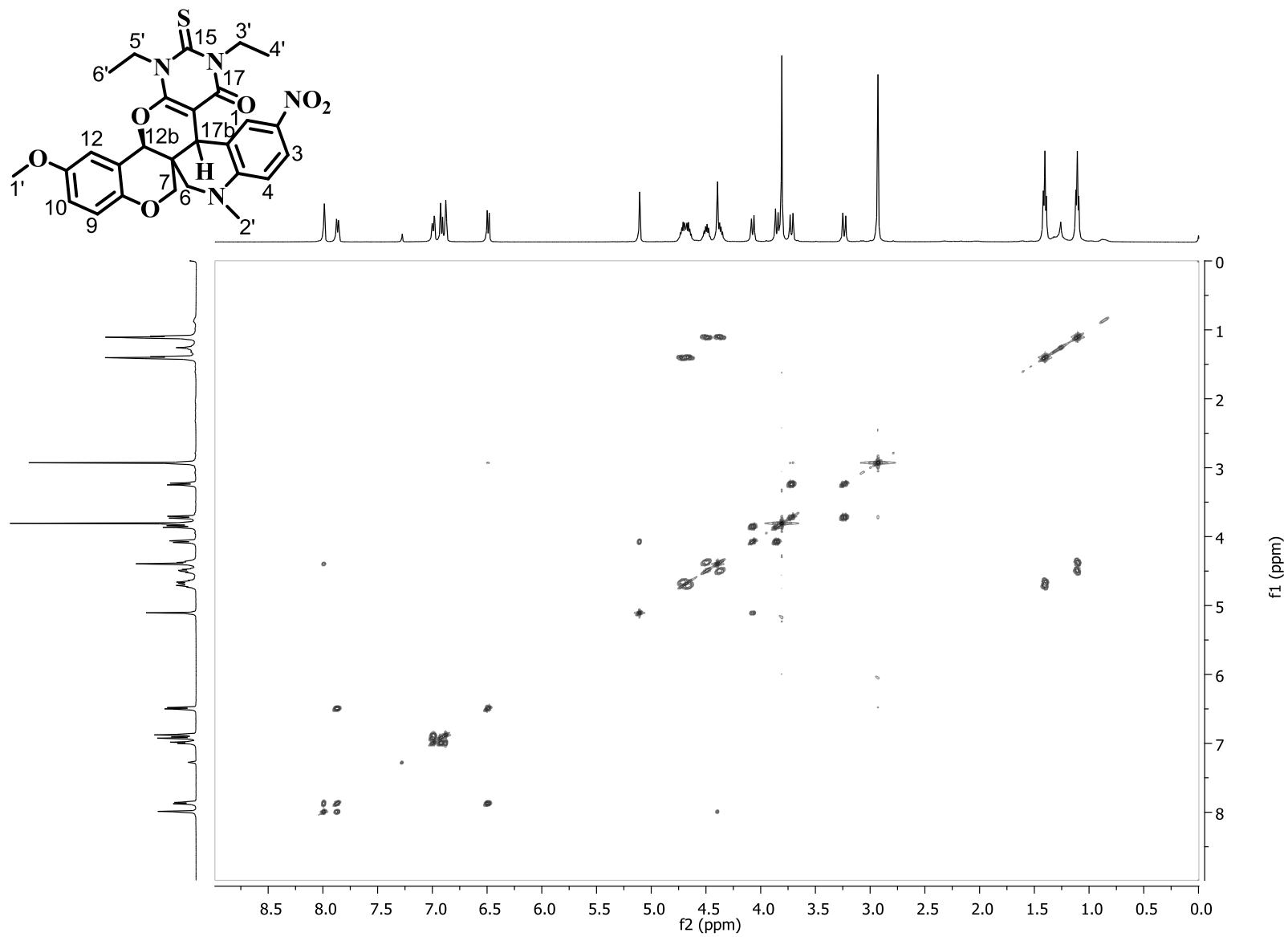
9. Melléklet: **120** enantiomereinek HPLC-ECD spektruma hexán/2-propanol 80:20 oldószerben



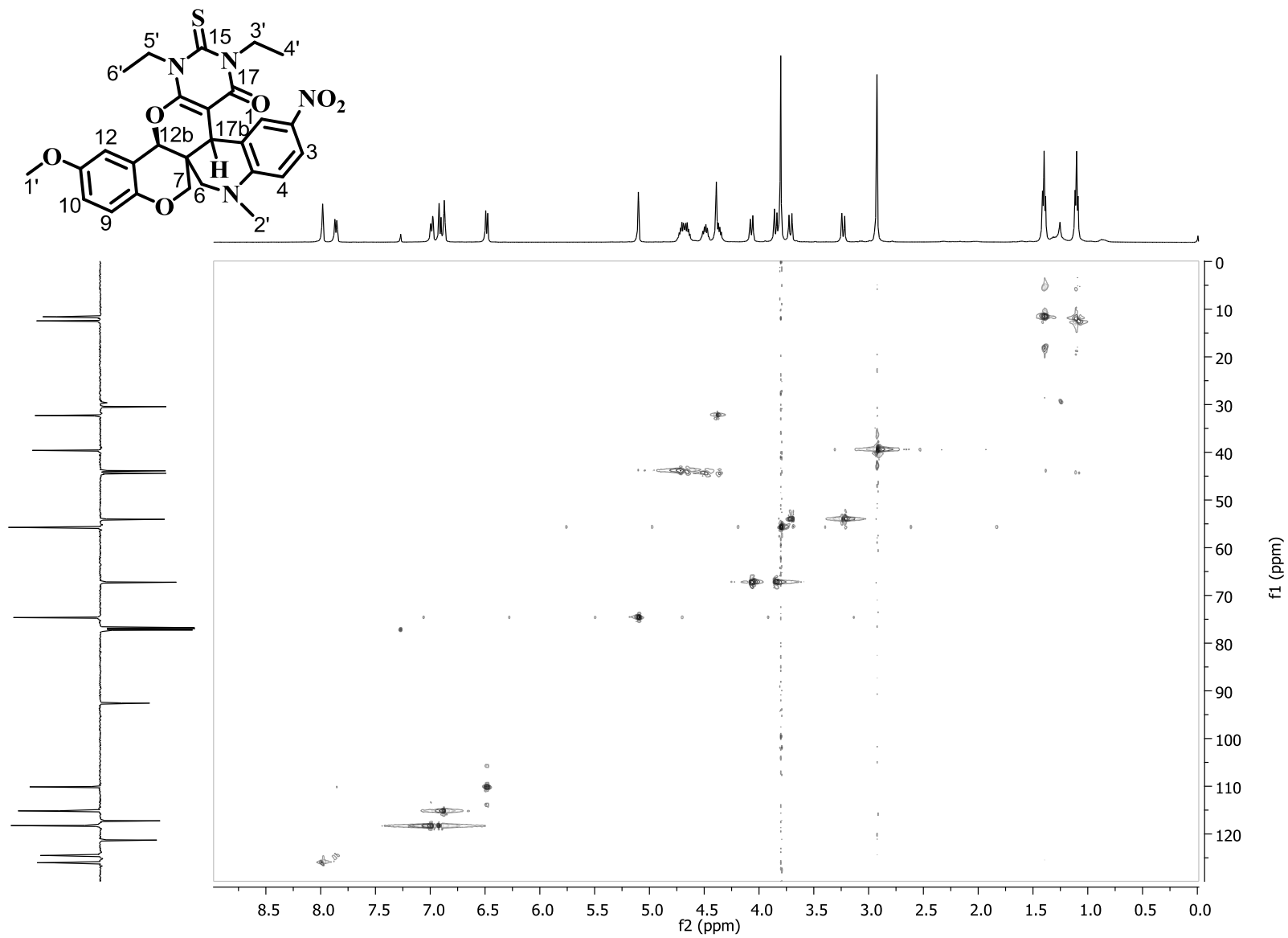
10. Melléklet: **121** ¹H-NMR spektruma CDCl₃-ban (500 MHz)



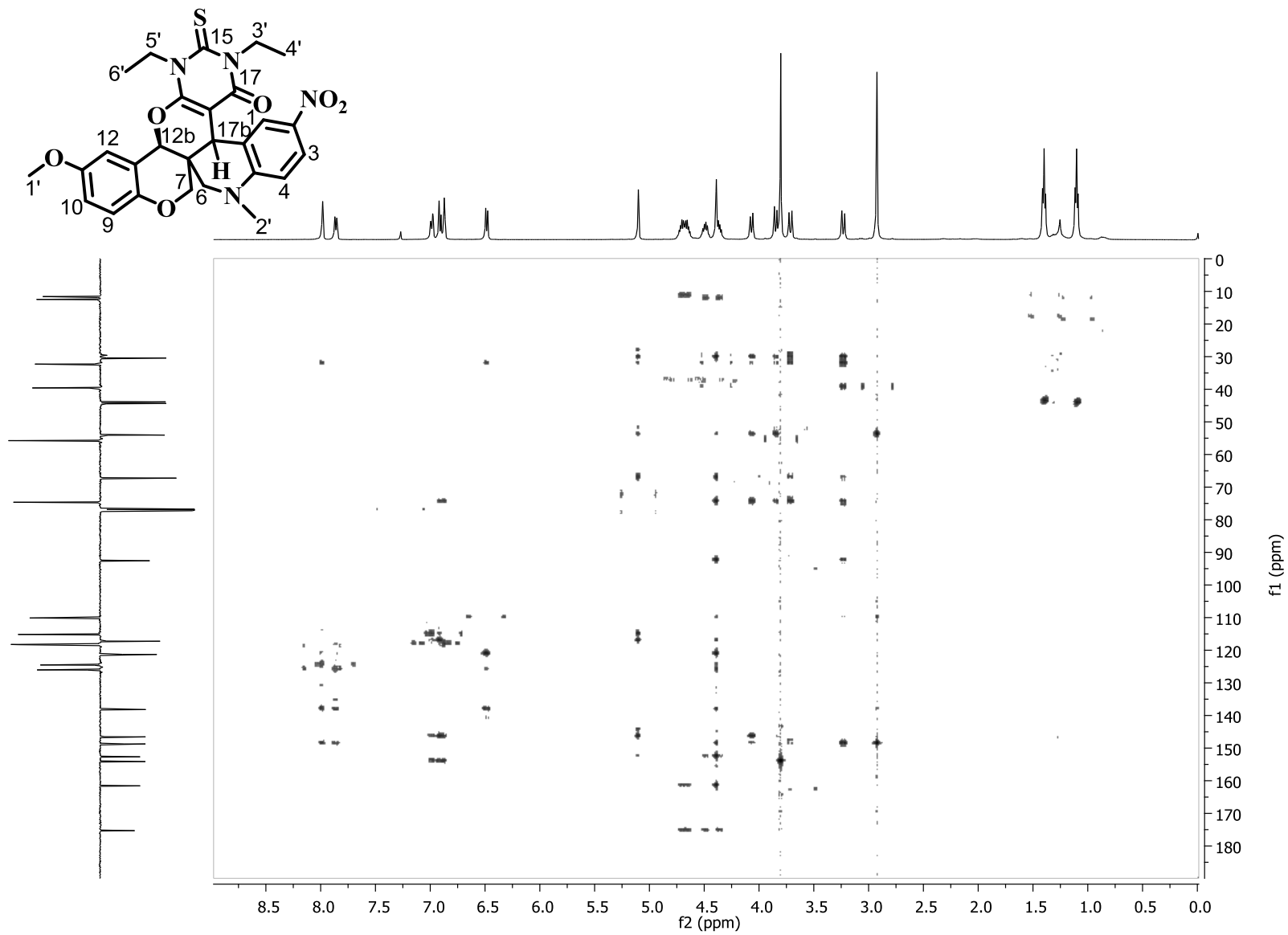
11. Melléklet: **121** ^{13}C -NMR spektruma CDCl₃-ban (126 MHz)



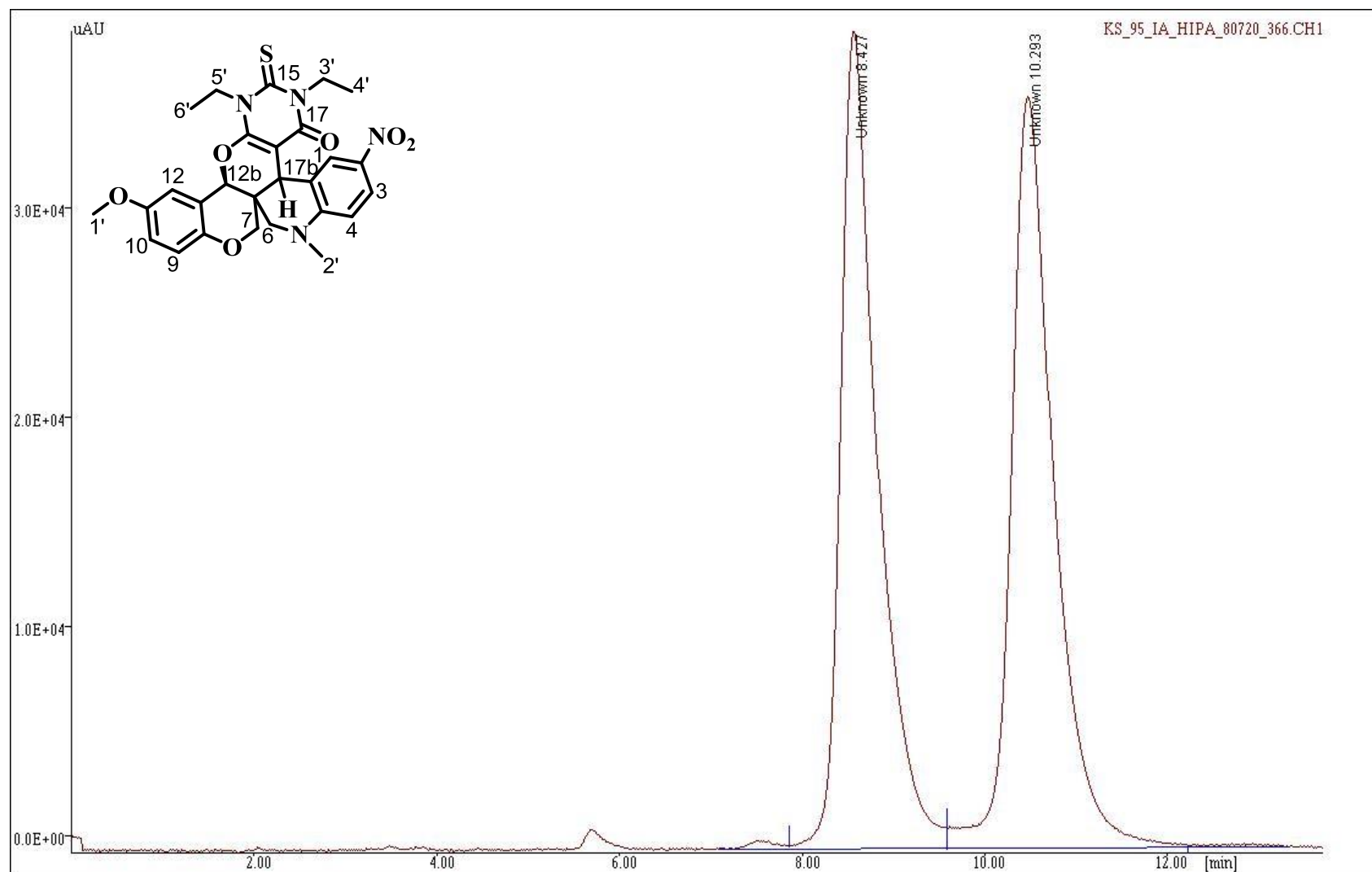
12. Melléklet: **121** 2D COSY spektruma CDCl₃-ban (500 MHz)



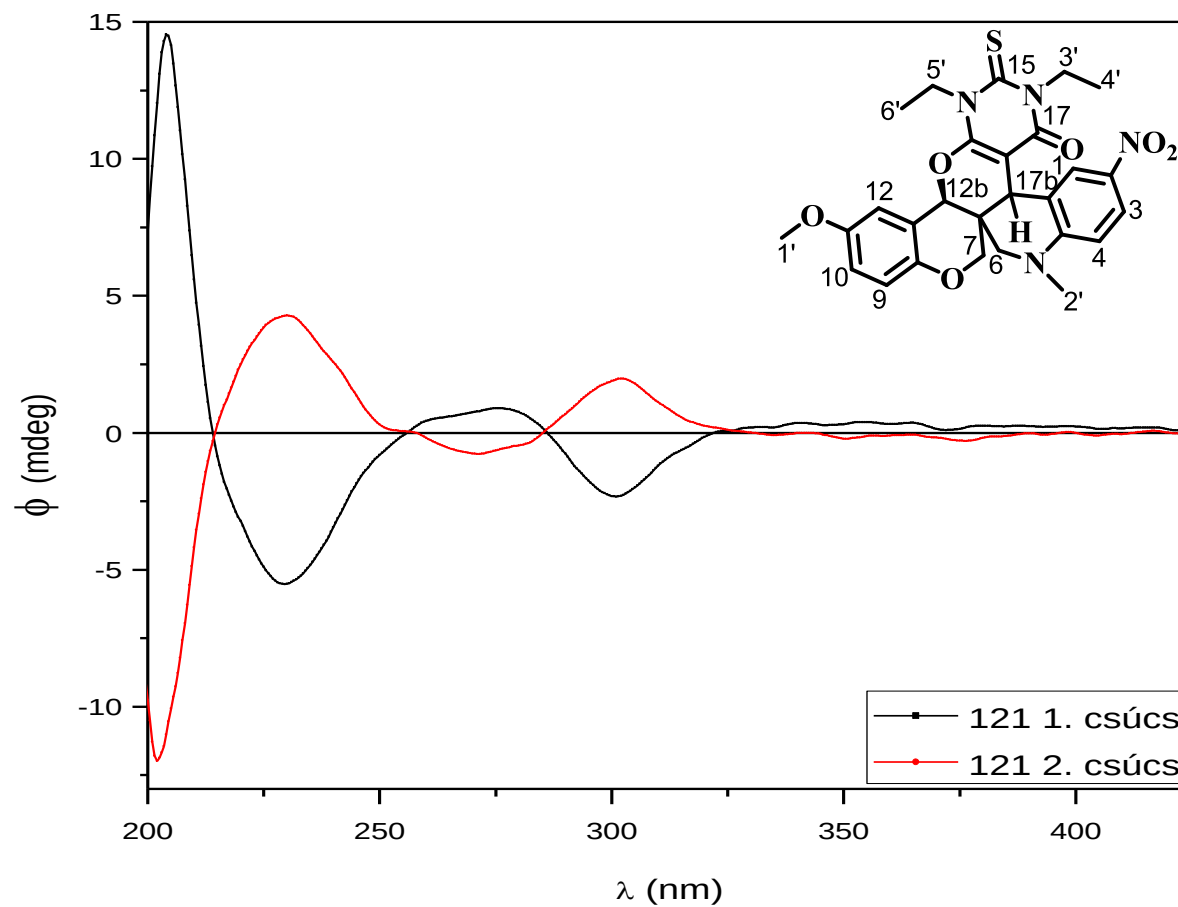
13. Melléklet: **121** 2D HSQC spektruma CDCl₃-ban (126 MHz)



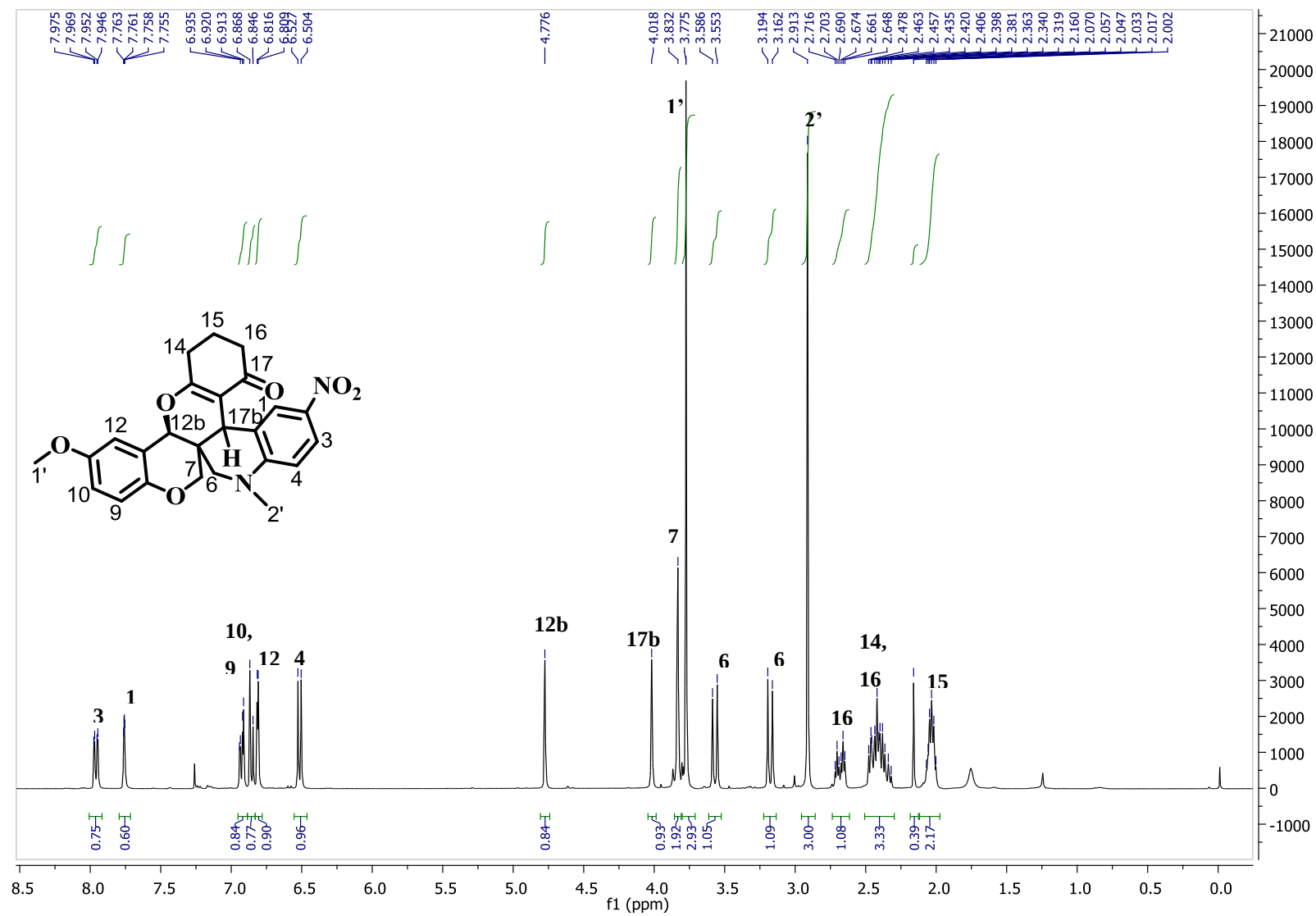
14. Melléklet: **121** 2D HMBC spektruma CDCl₃-ban (126 MHz)



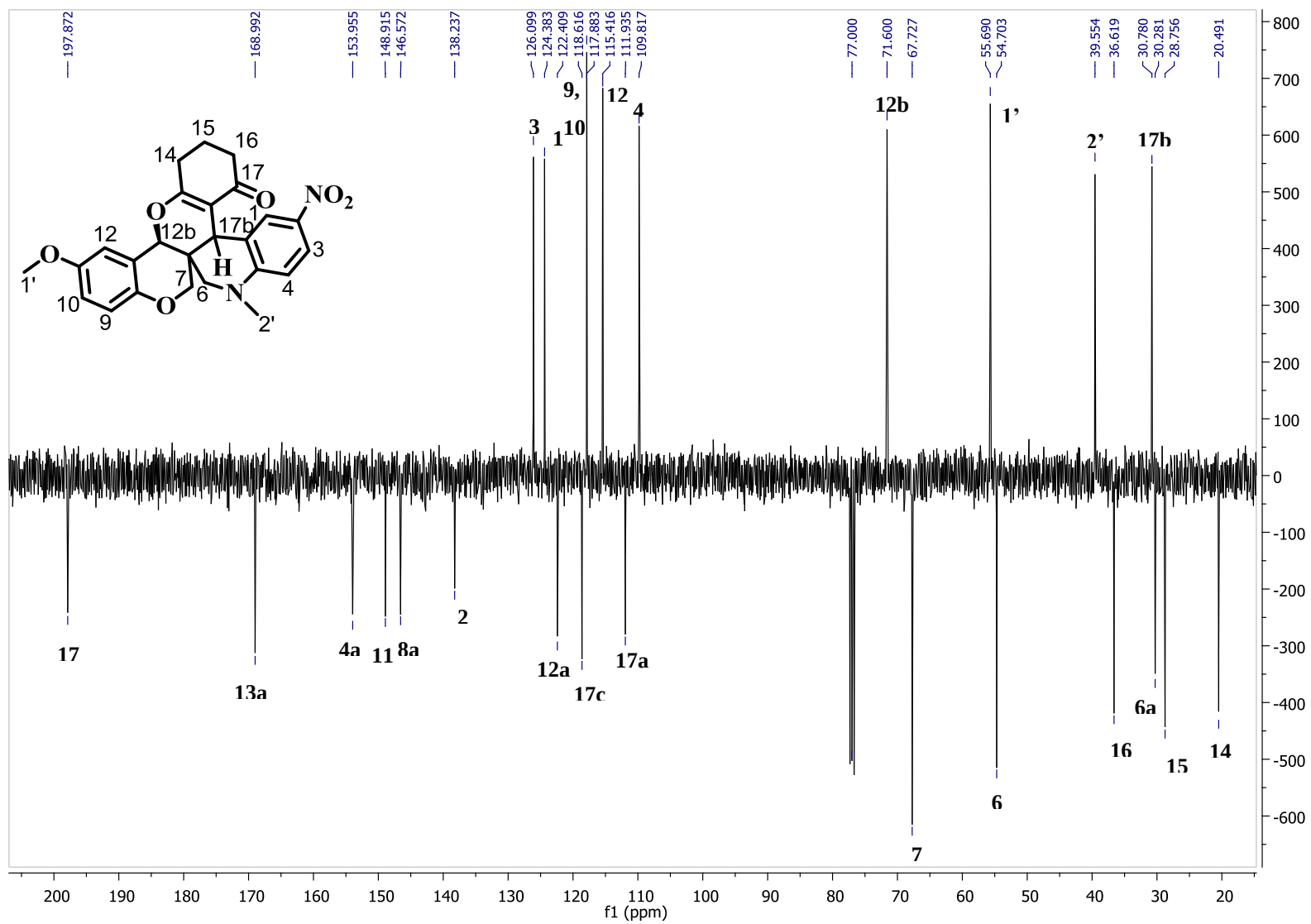
15. Melléklet : **121** királis HPLC-UV kromatogramja Chiralpak IA oszlopon, hexán/2-propanol 80:20 eluenssel



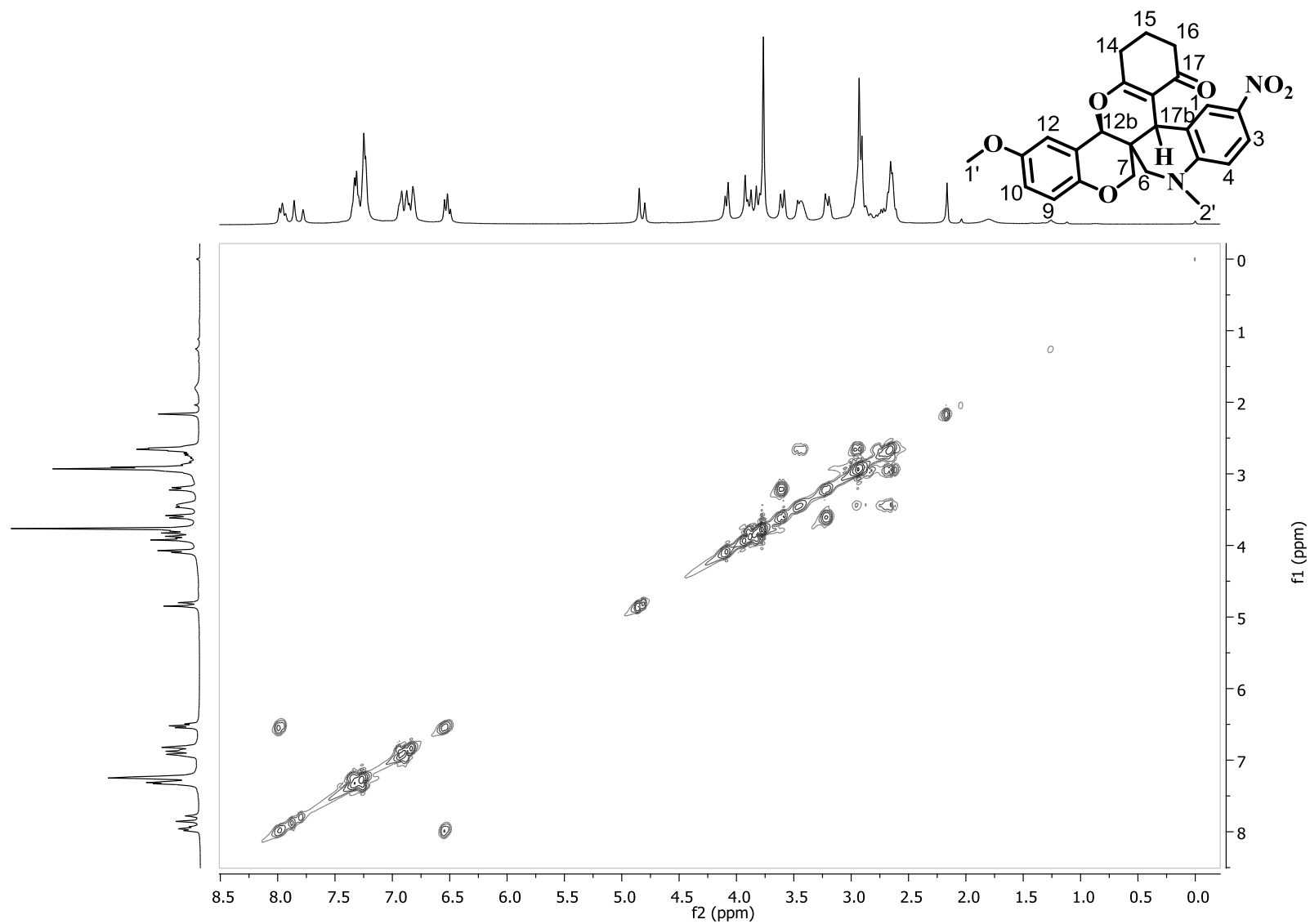
16. Melléklet: **121** enantiomereinek HPLC-ECD spektruma hexán/2-propanol oldószerben



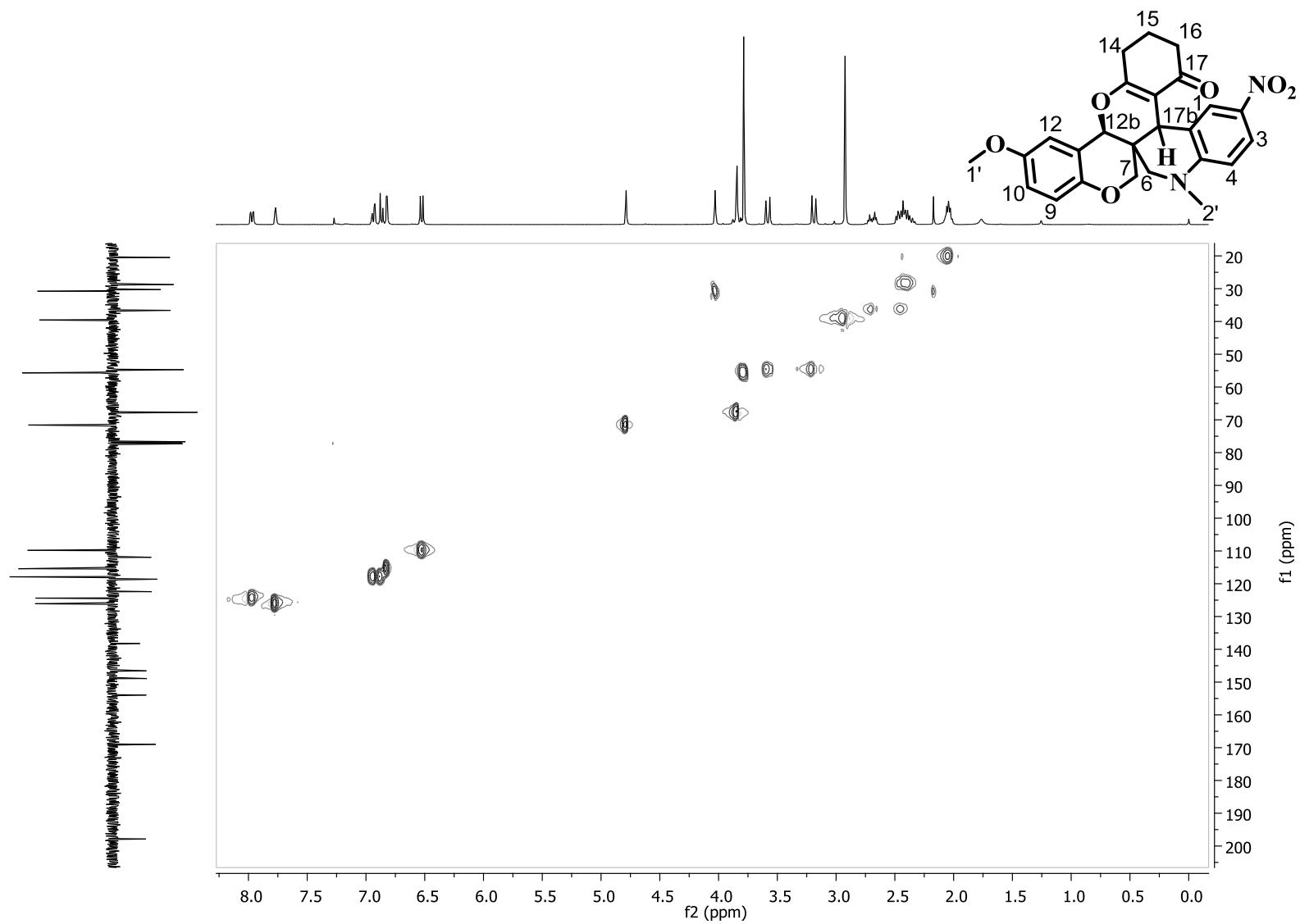
17. Melléklet: ^{123}H -NMR spektruma CDCl_3 -ban (400 MHz)



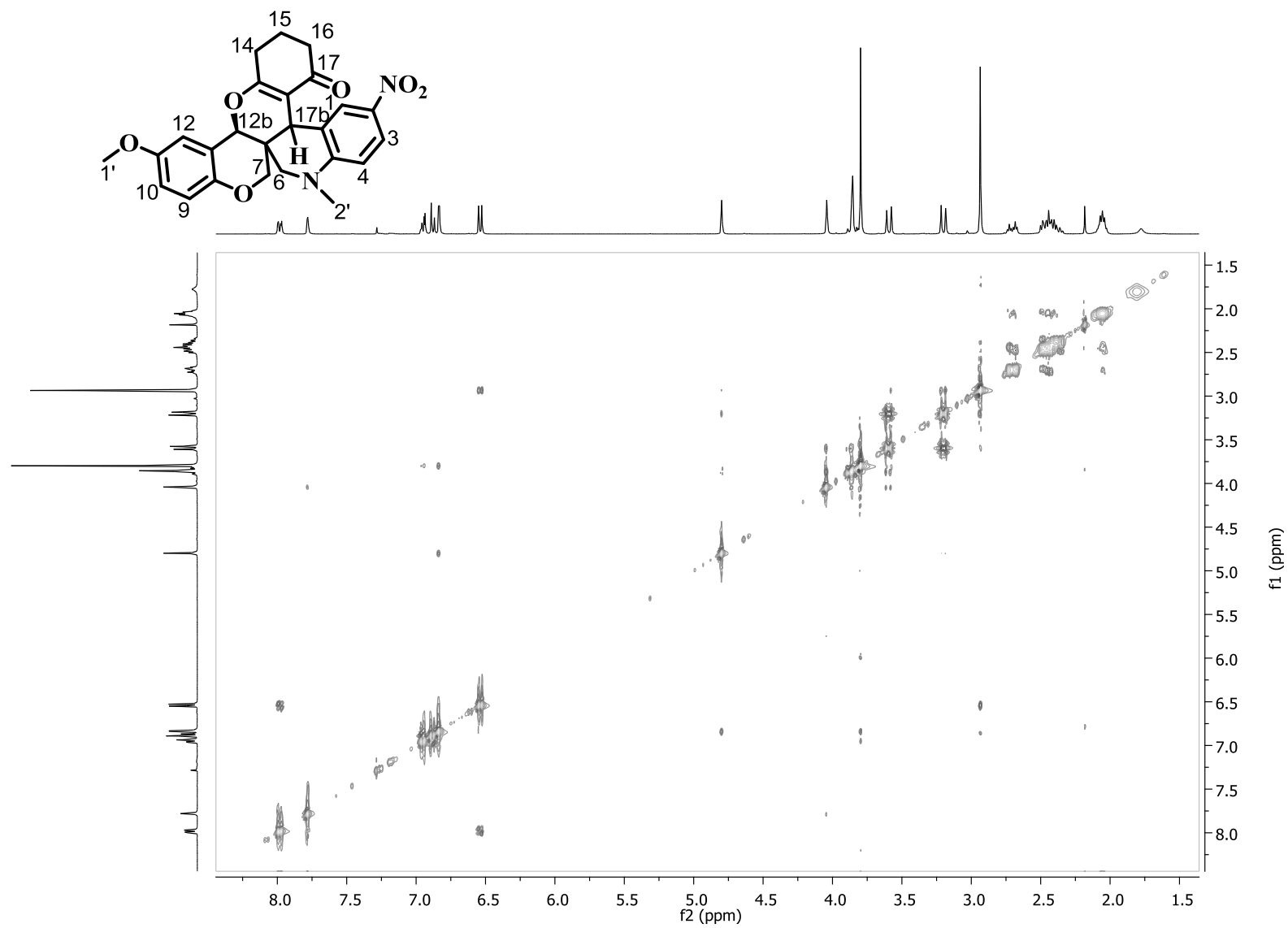
18. Melléklet: 123 ¹³C-NMR spektruma CDCl₃-ban (101 MHz)



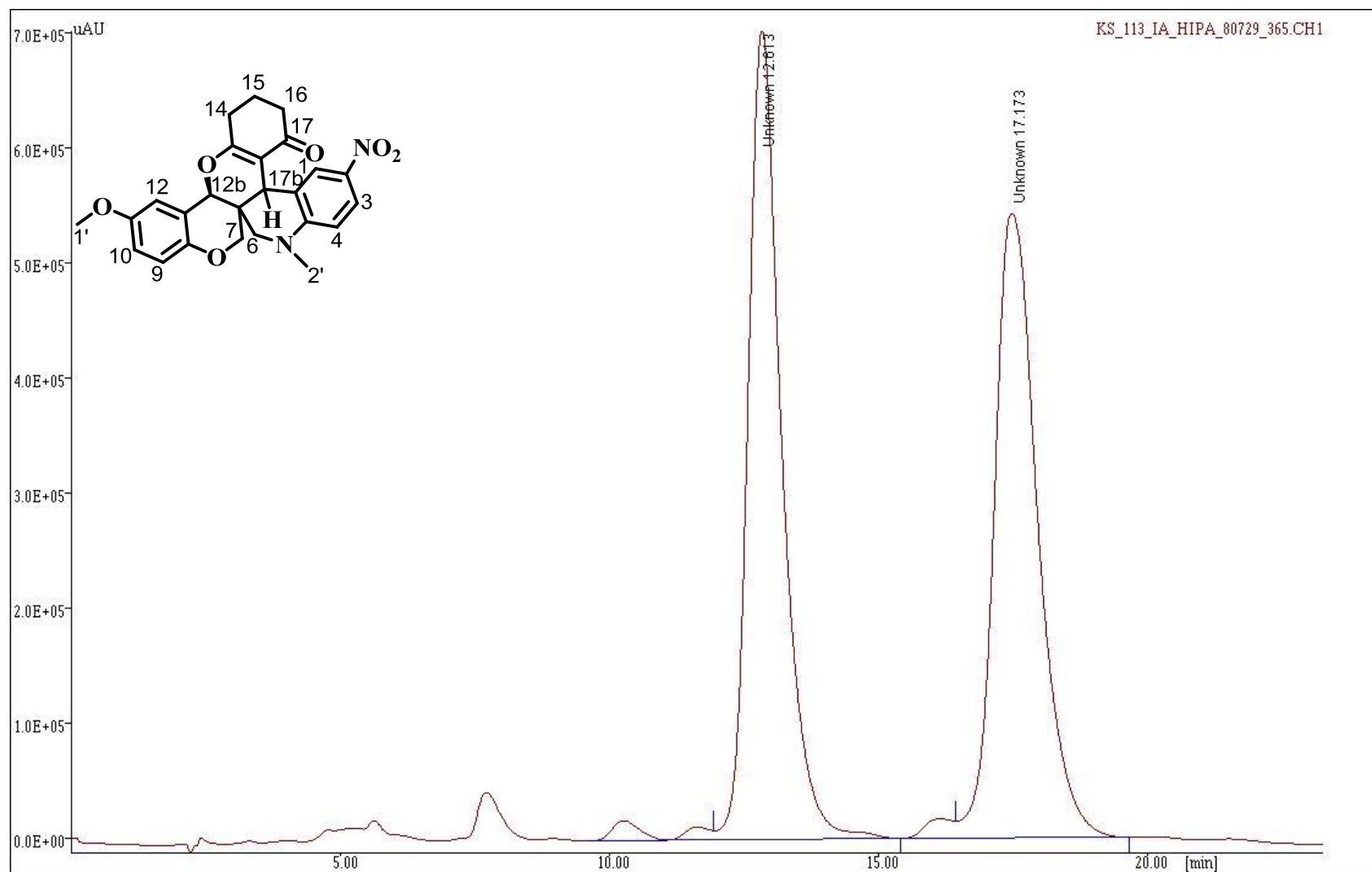
19. Melléklet: **123** 2D COSY spektruma CDCl_3 -ban (400 MHz)



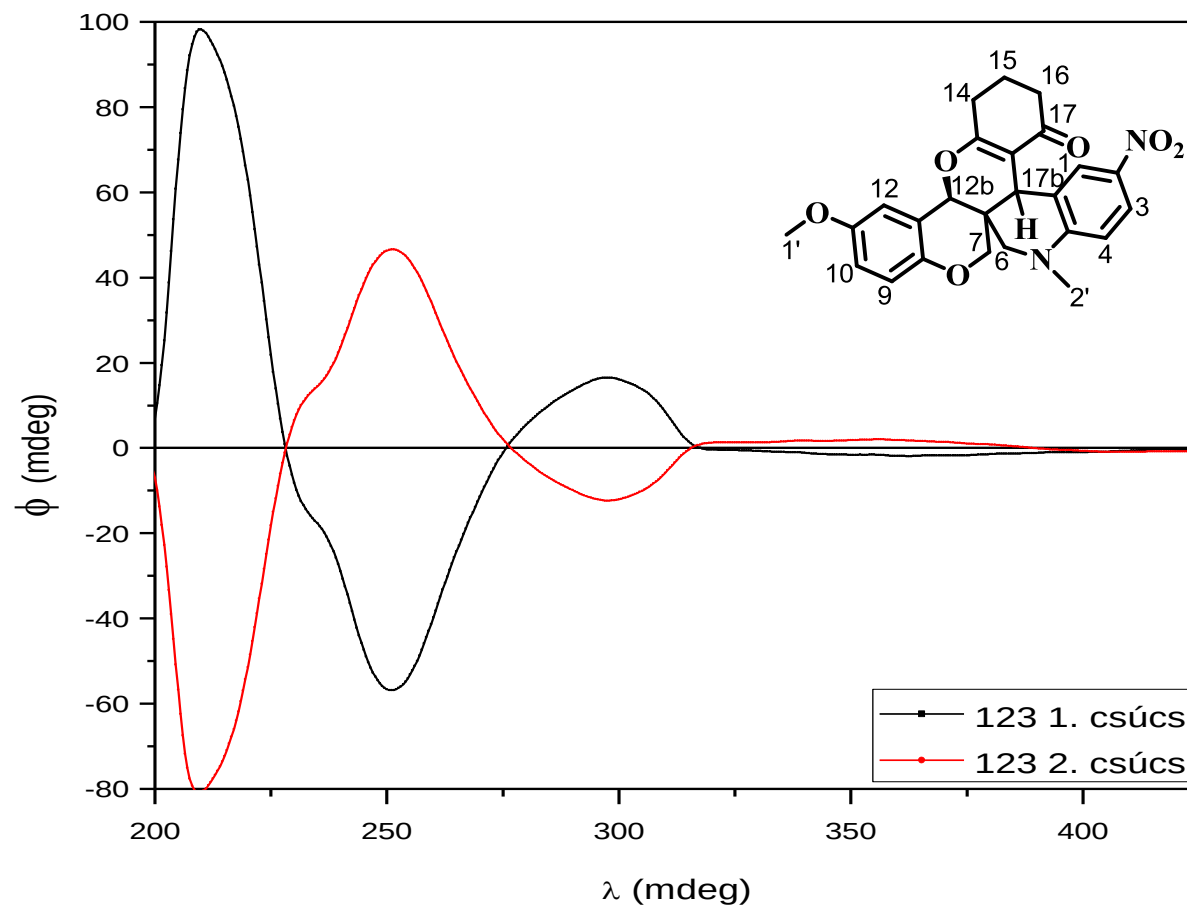
20. Melléklet: **123** 2D HSQC spektruma CDCl_3 -ban (101 MHz)



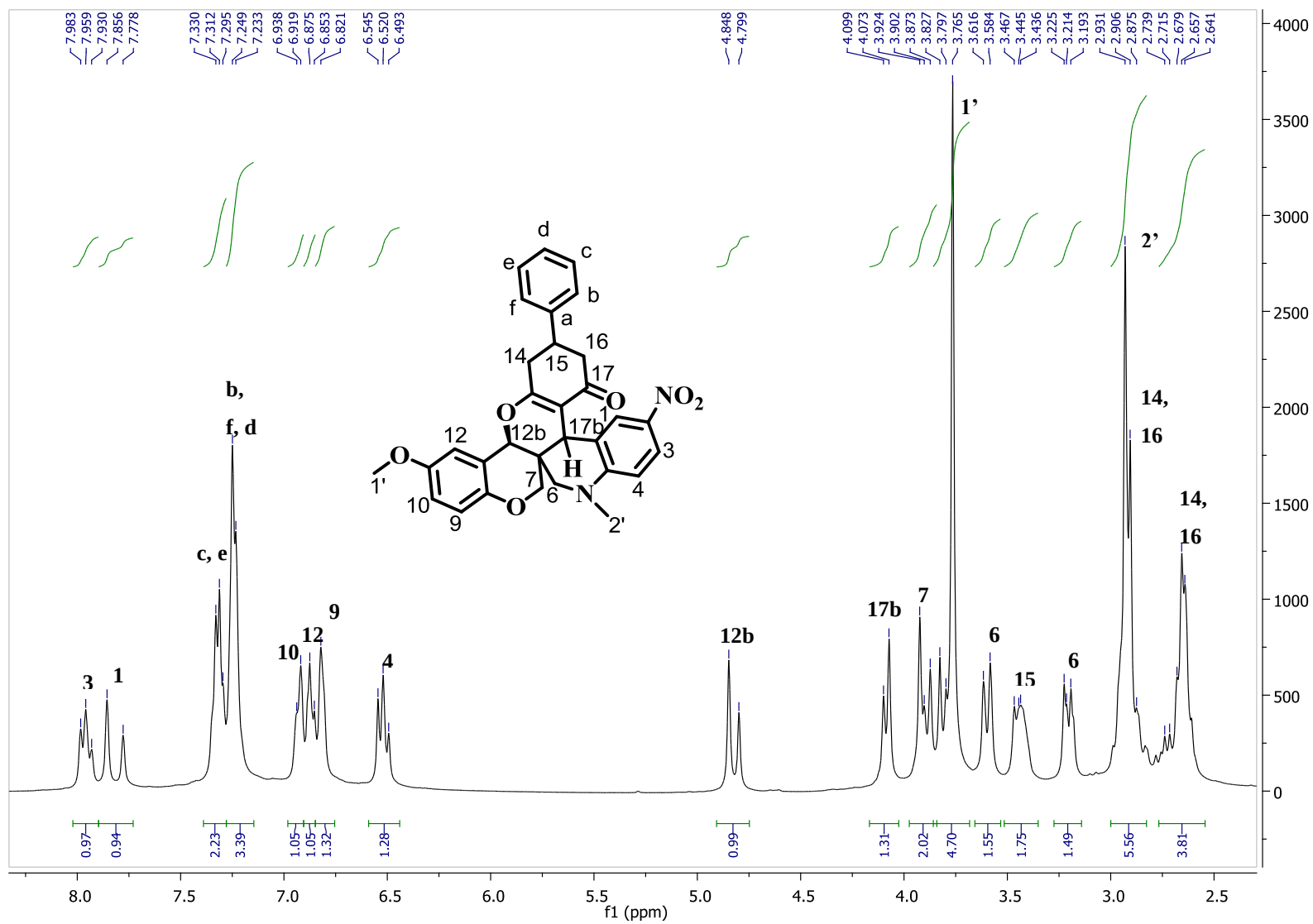
21. Melléklet: **123** 2D NOESY spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



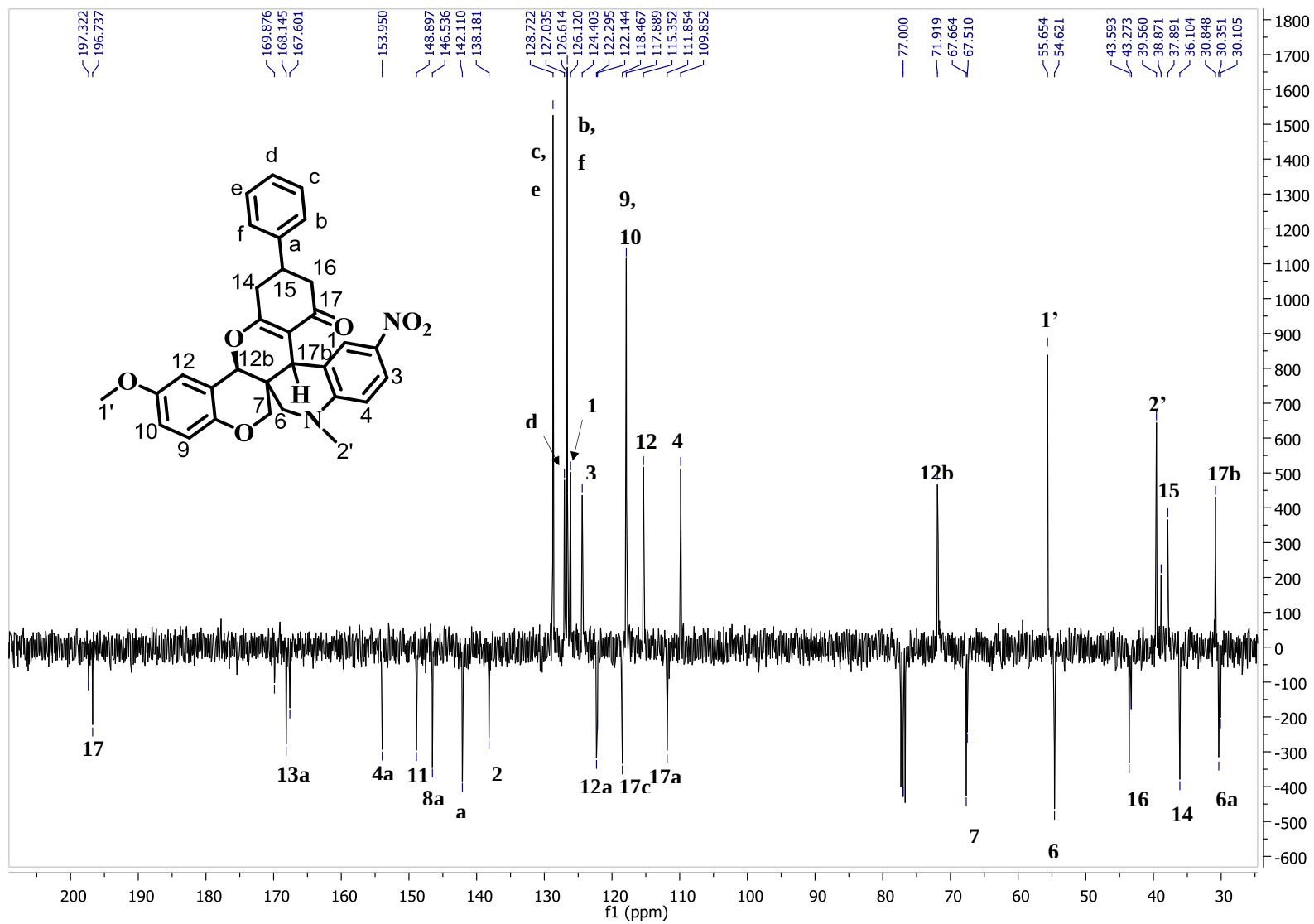
22. Melléklet: **123** vegyület királis HPLC-UV kromatogramja Chiralpak IA oszlopon, hexán/2-propanol 80:20 eluenssel

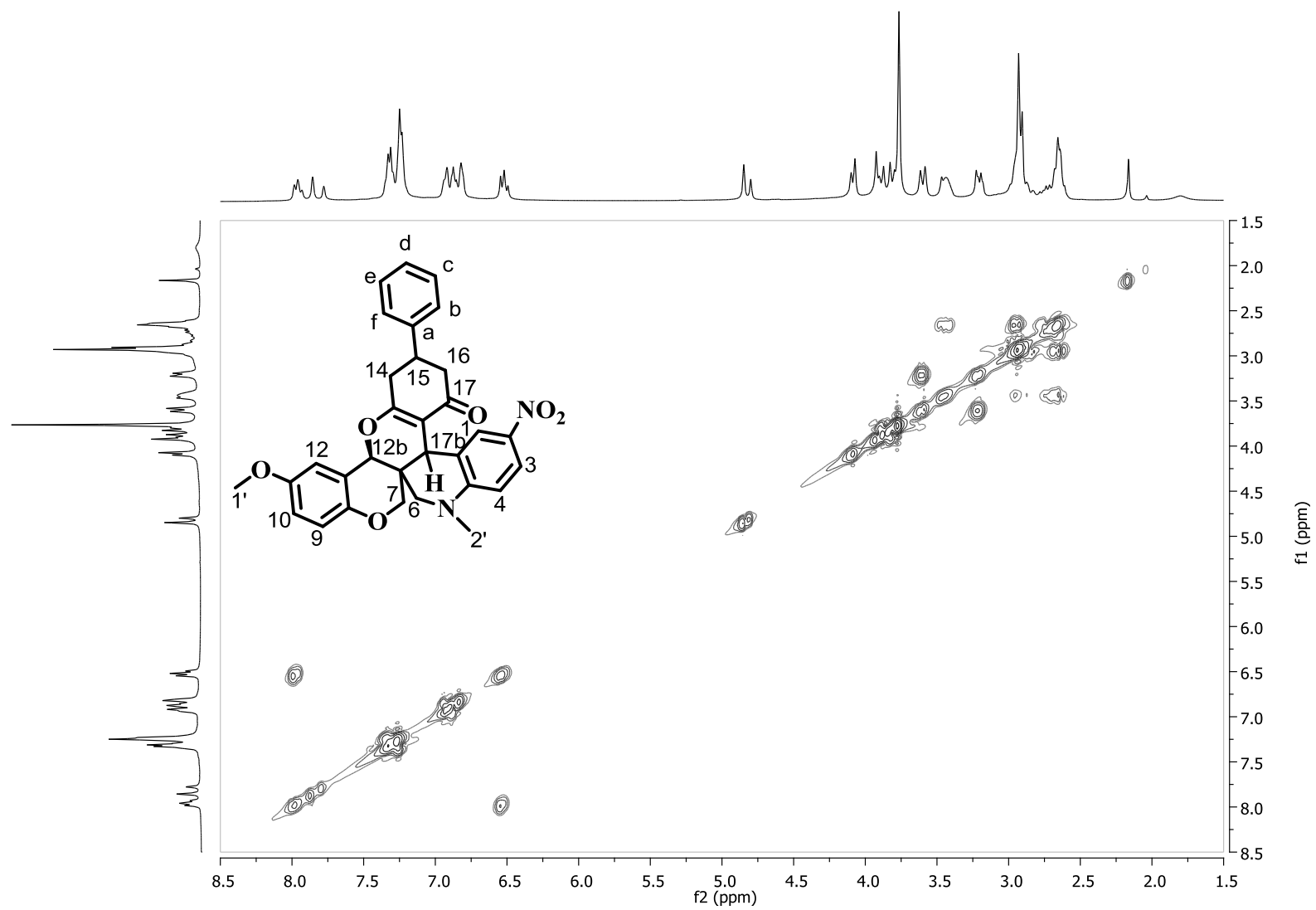


23. Melléklet: **123** enantiomerjeinek HPLC-ECD spektrumai hexán-2-propanol oldószerben

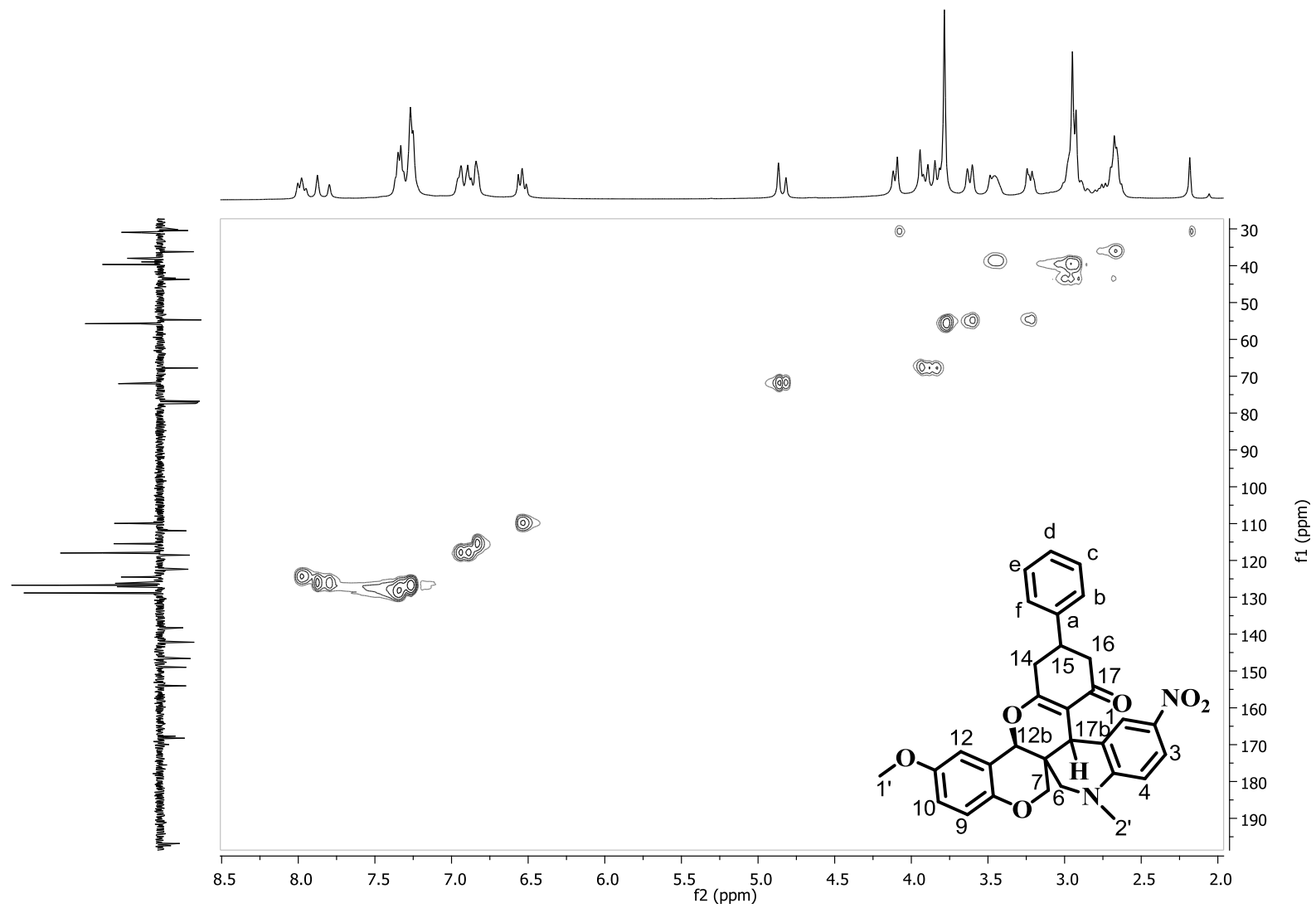


24. Melléklet: **136** ^1H -NMR spektruma CDCl_3 -ban (400 MHz)

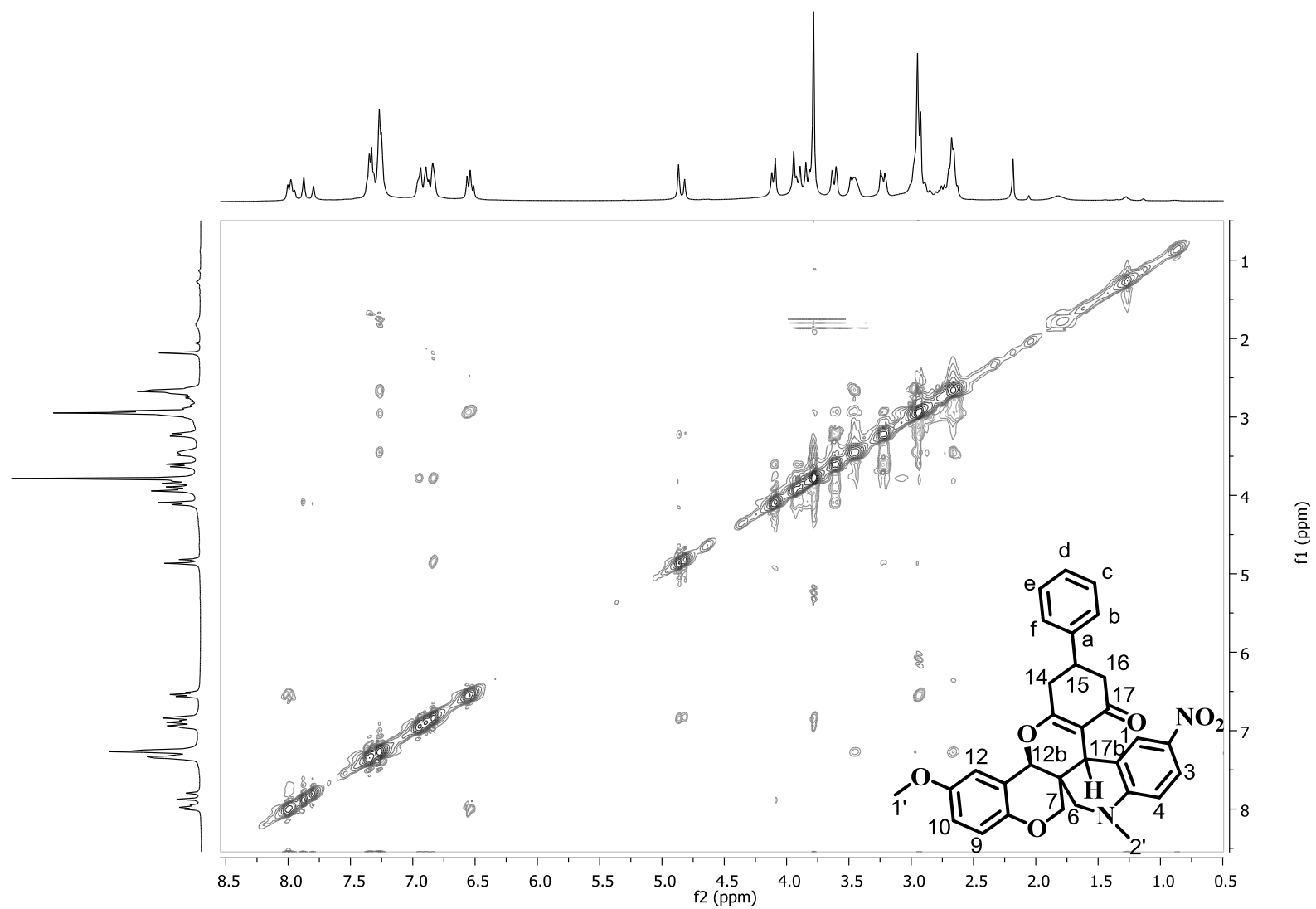




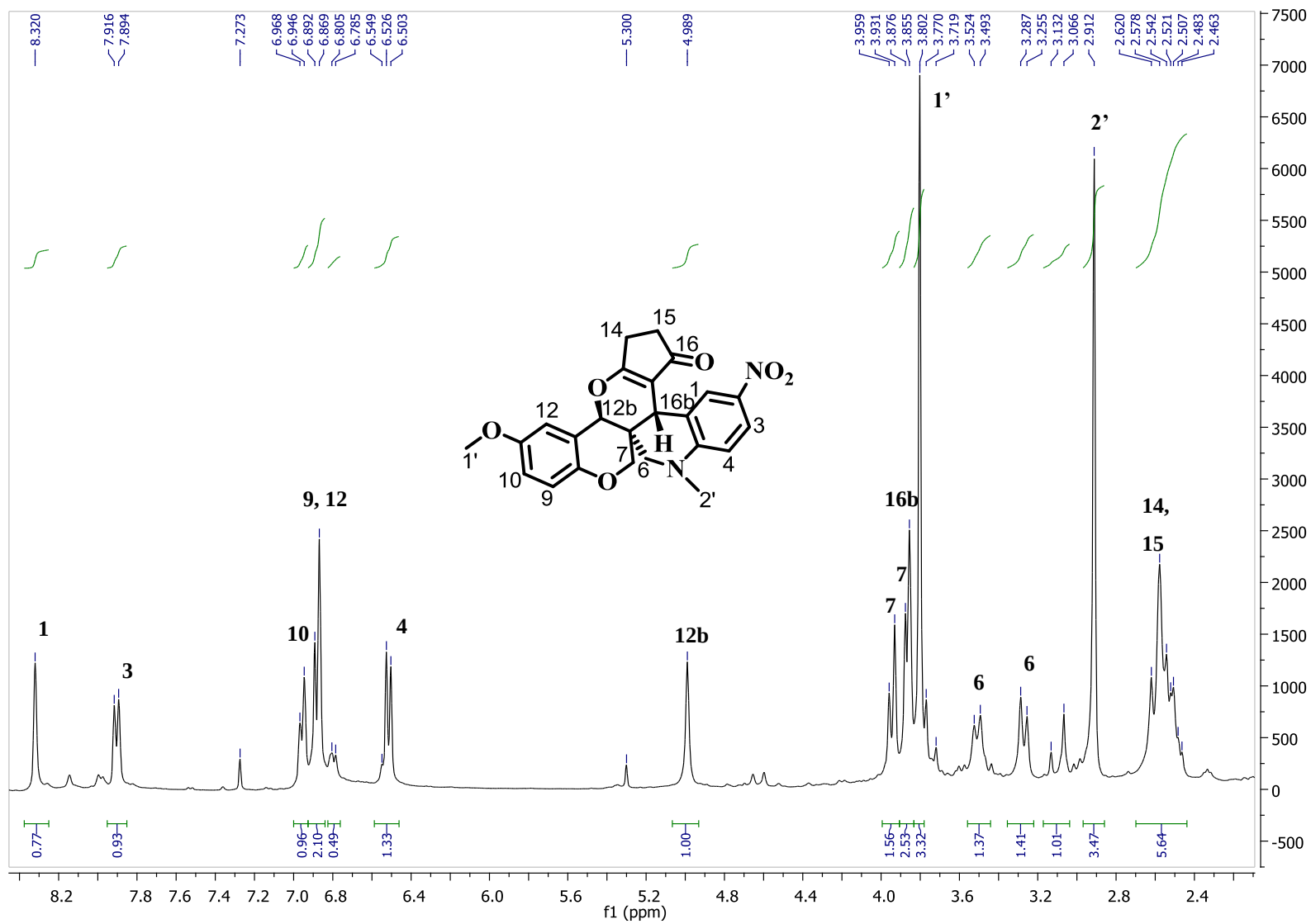
26. Melléklet: **136** 2D COSY spektruma CDCl_3 -ban (400 MHz)



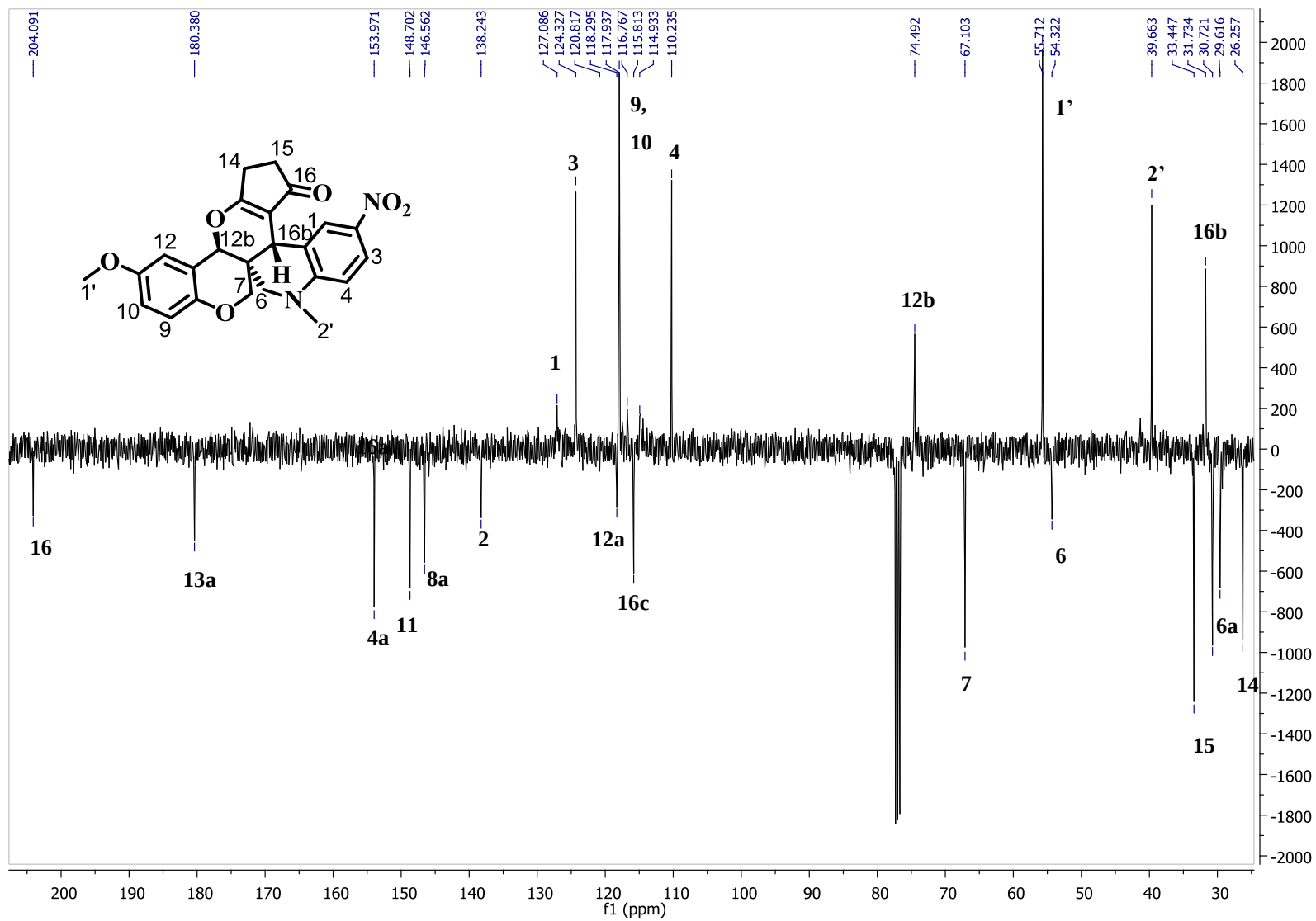
27. Melléklet: **136** 2D HSQC spektruma CDCl_3 -ban (101 MHz)



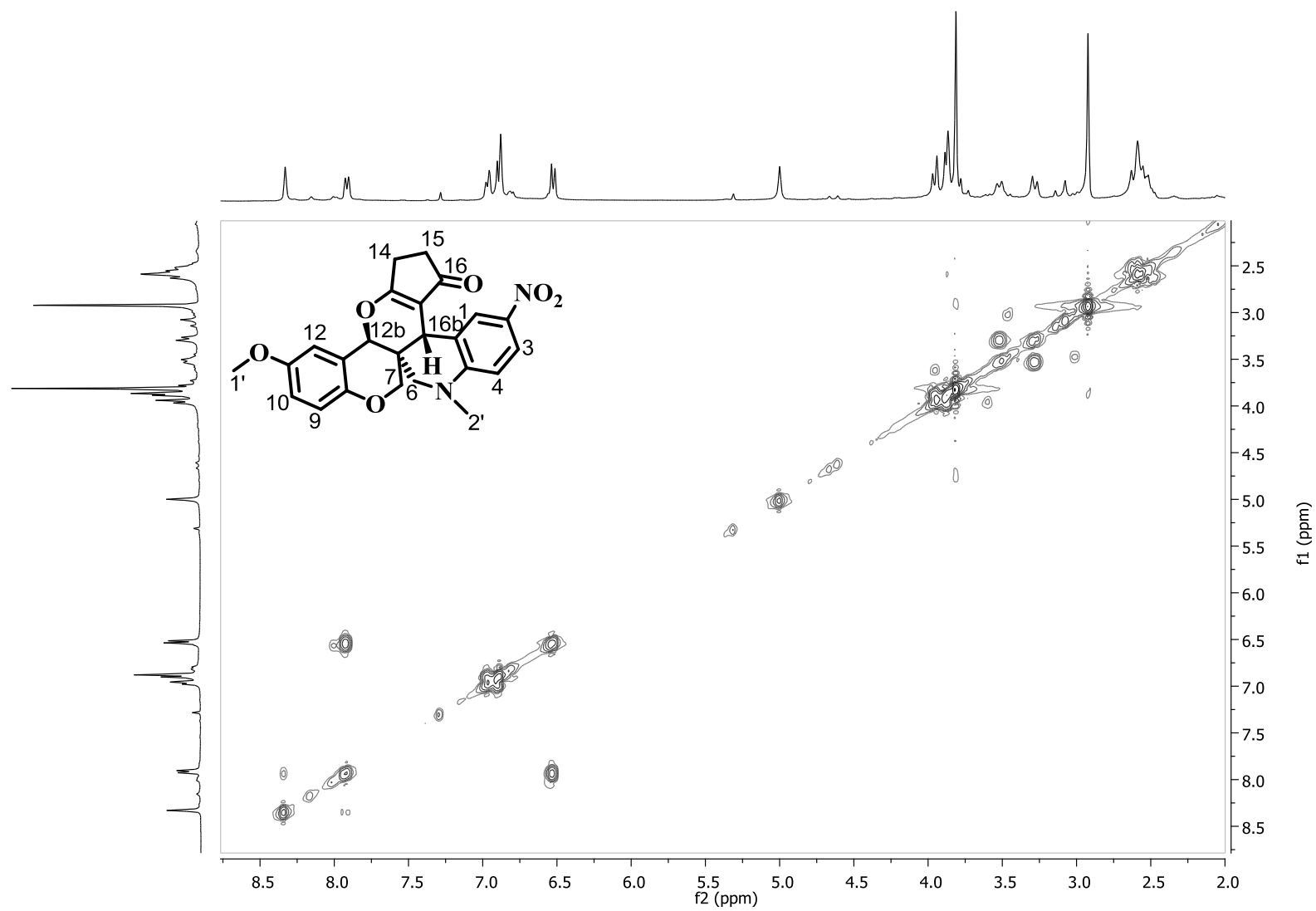
28. Melléklet: **136** 2D NOESY spektruma CDCl_3 -ban (400 MHz)



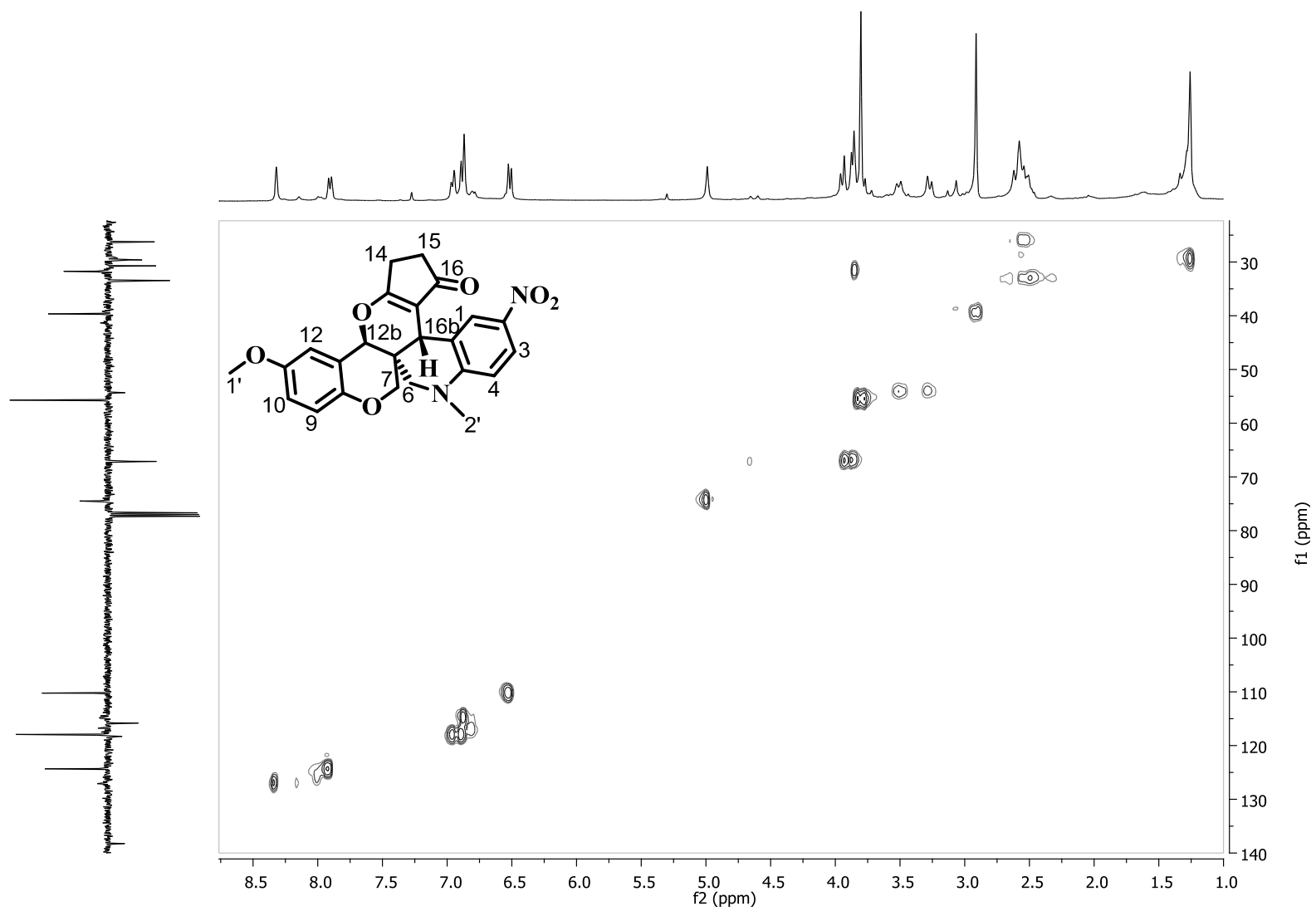
29. Melléklet: **139** ¹H-NMR spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



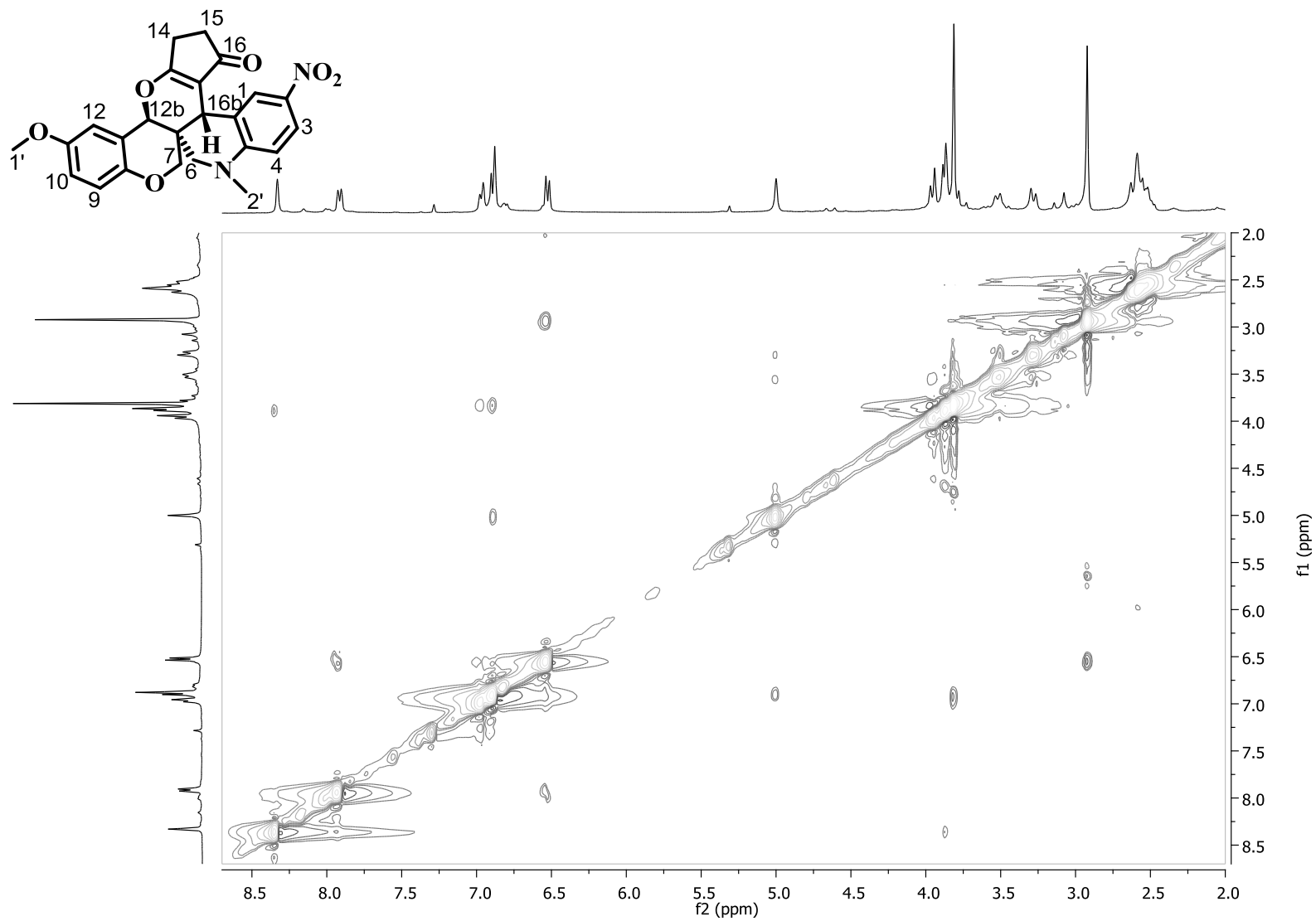
30. Melléklet: 139 ^{13}C -NMR spektruma CDCl_3 -ban (101 MHz)



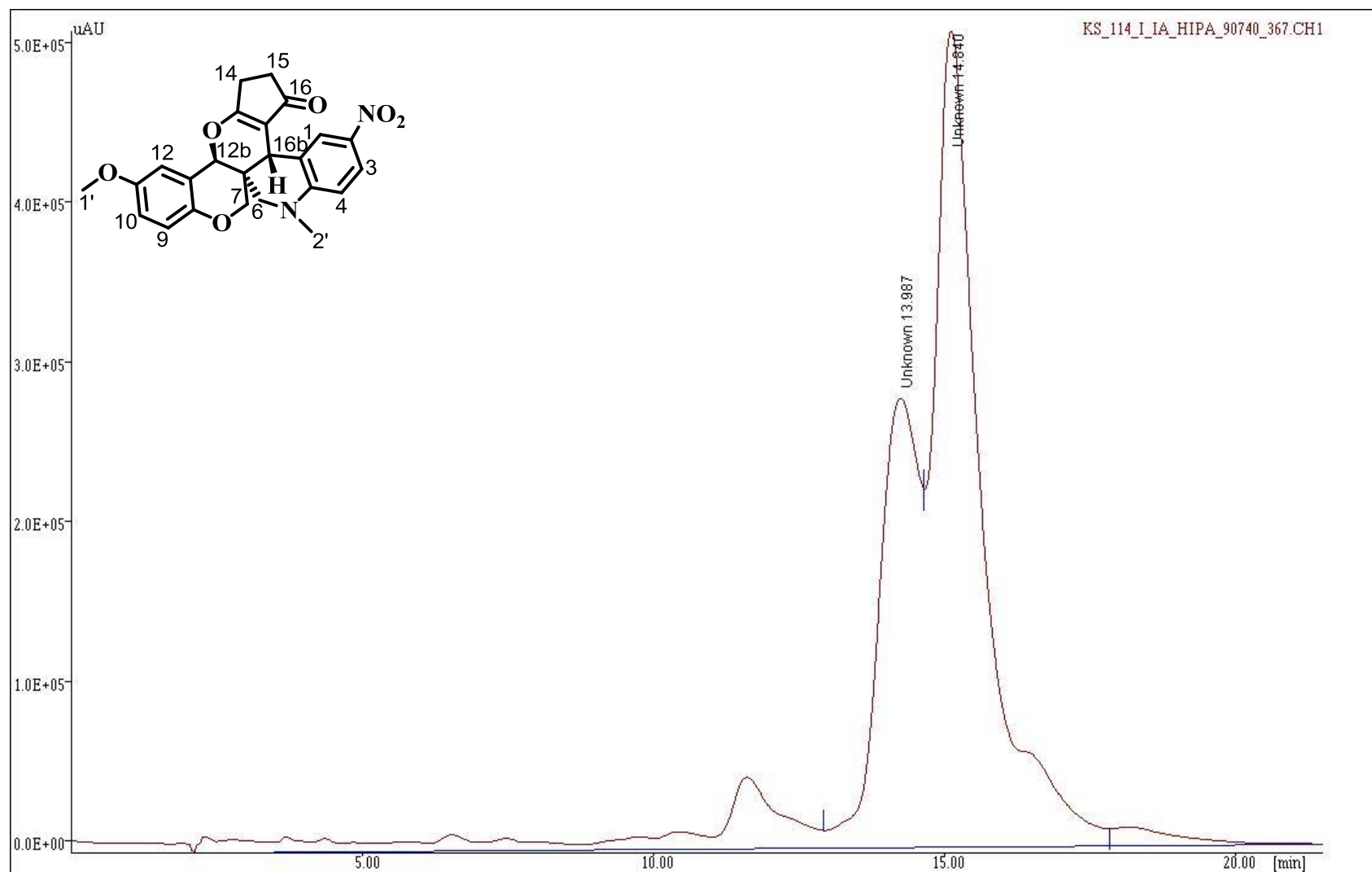
31. Melléklet: **139** 2D COSY spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



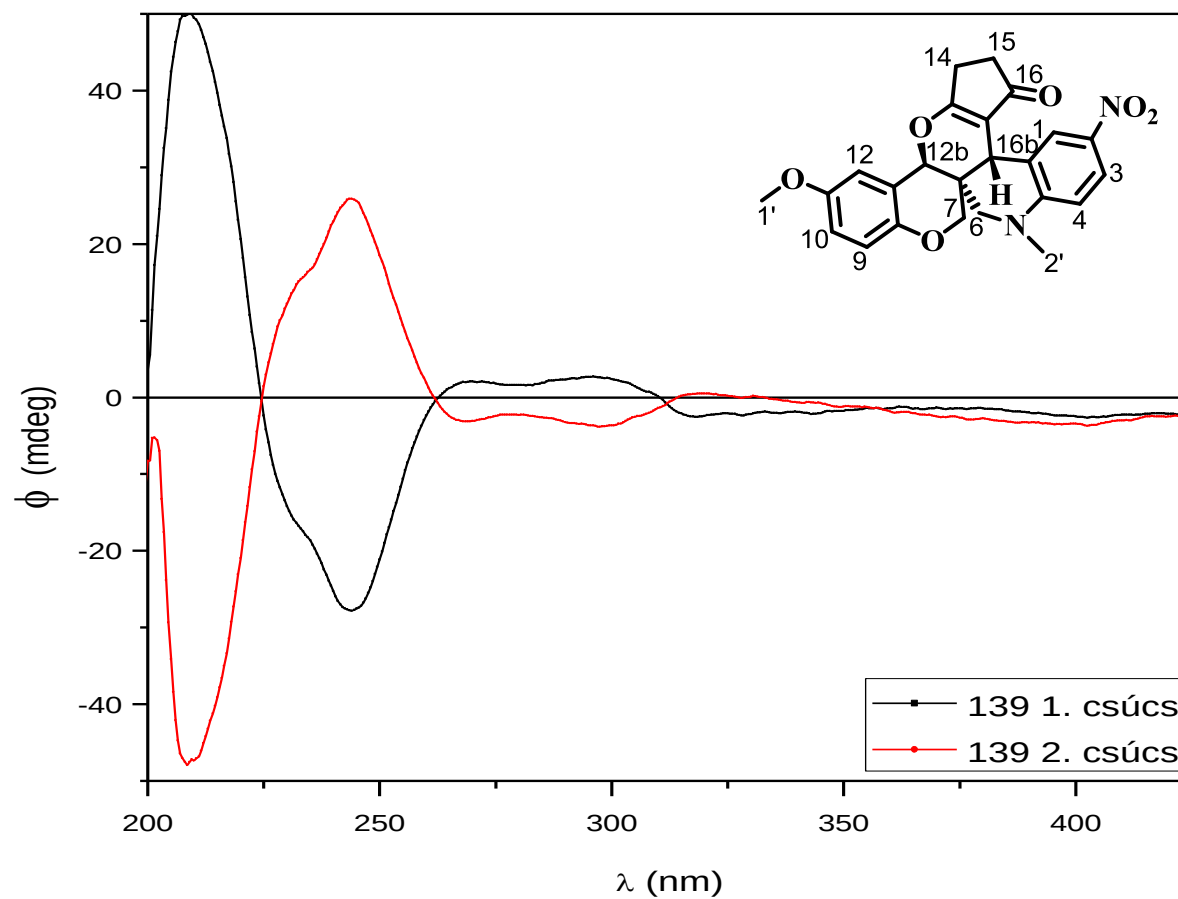
32. Melléklet: **139** 2D HSQC spektruma CDCl_3 -ban (101 MHz)



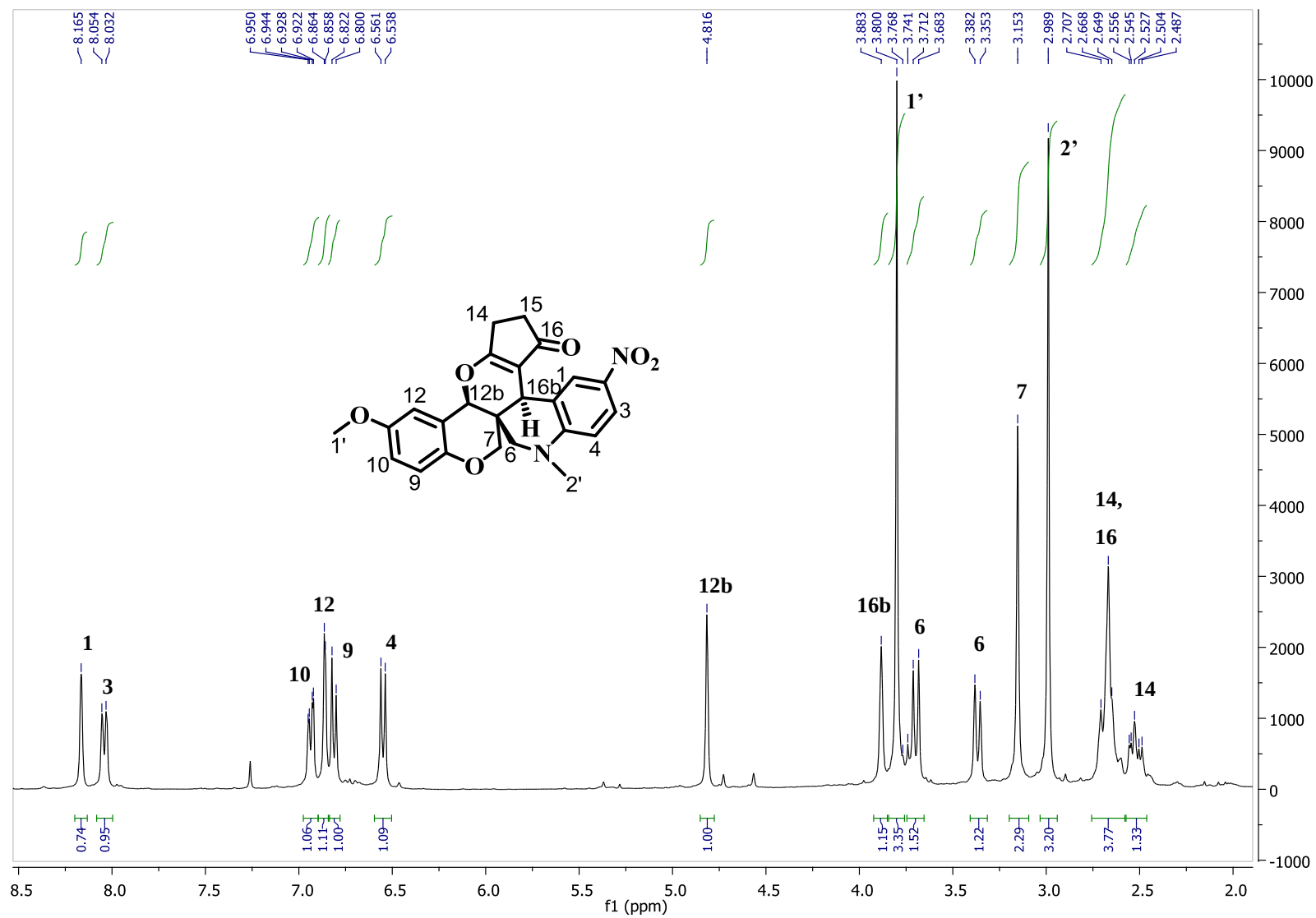
33. Melléklet: **139** 2D NOESY spektruma CDCl_3 -ban (400 MHz)



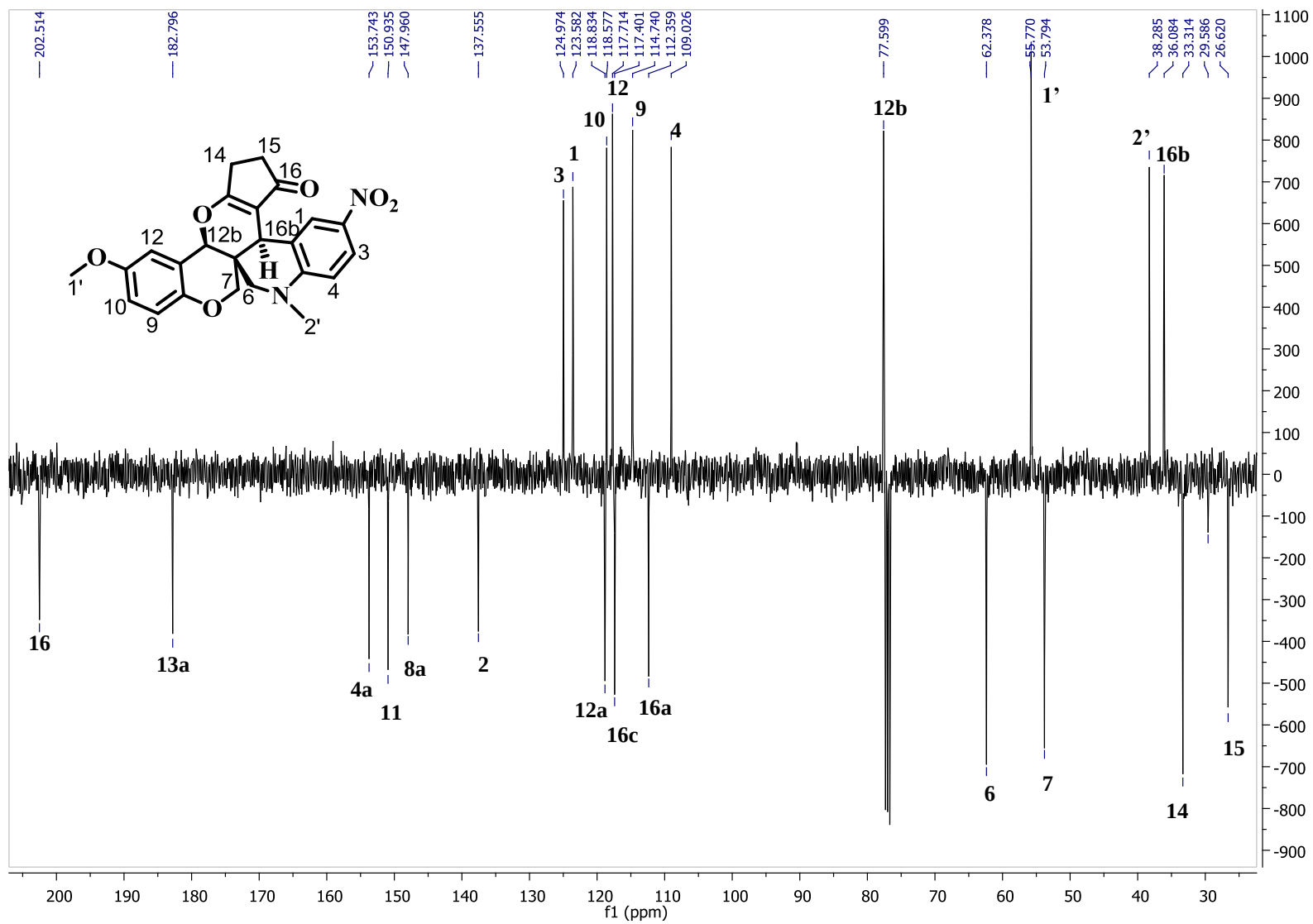
34. Melléklet: **139** királis HPLC-UV kromatogramja Chiralpak IA oszlopon, hexán/2-propanol 90:10 eluenssel



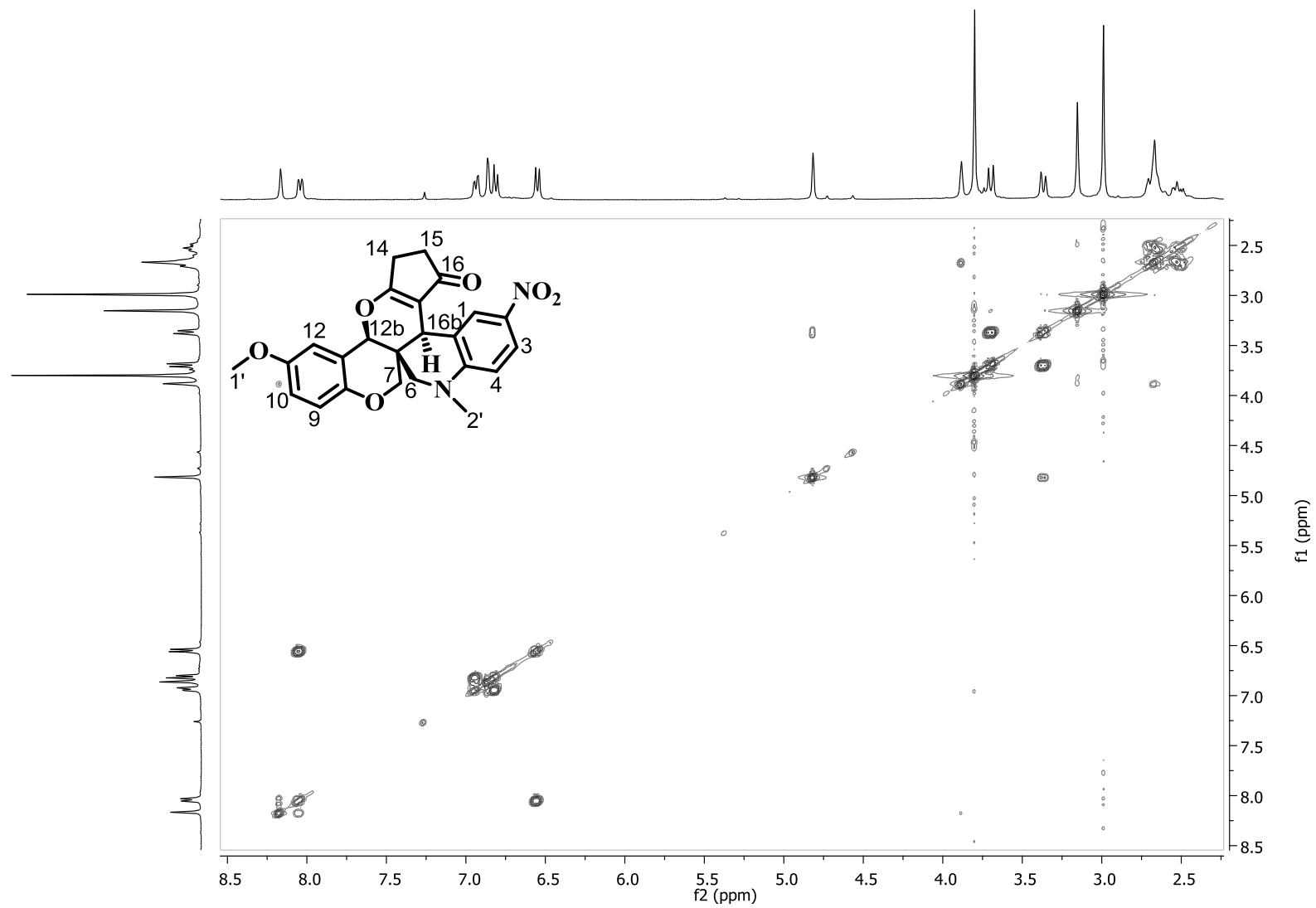
35. Melléklet: **139** enantiomereinek HPLC-ECD spektruma hexán/2-propanol 90:10 oldószerben



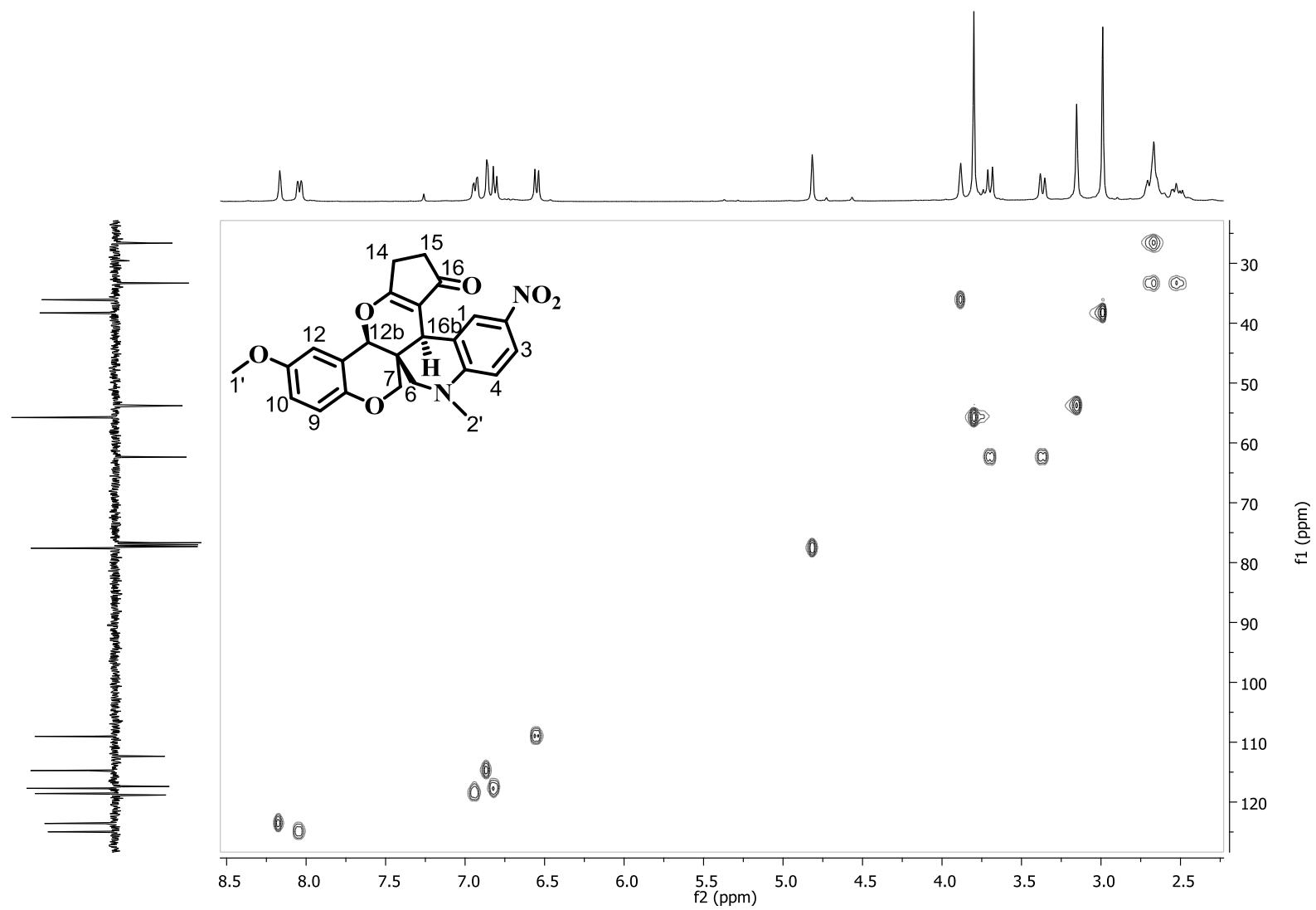
36. Melléklet: **140** ¹H-NMR spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



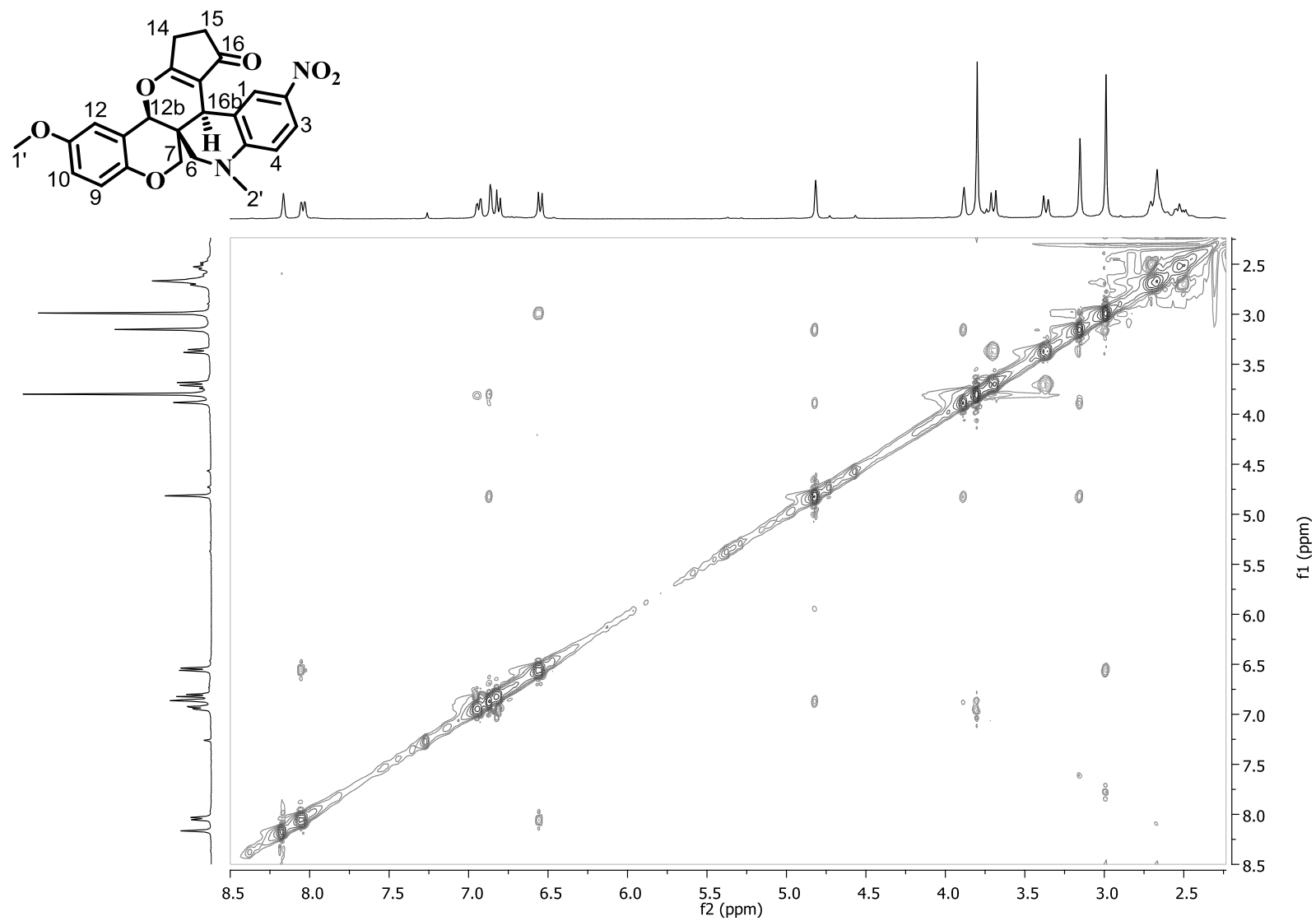
37. Melléklet: $140\text{ }^{13}\text{C}$ -NMR spektruma CDCl_3 -ban (101 MHz)



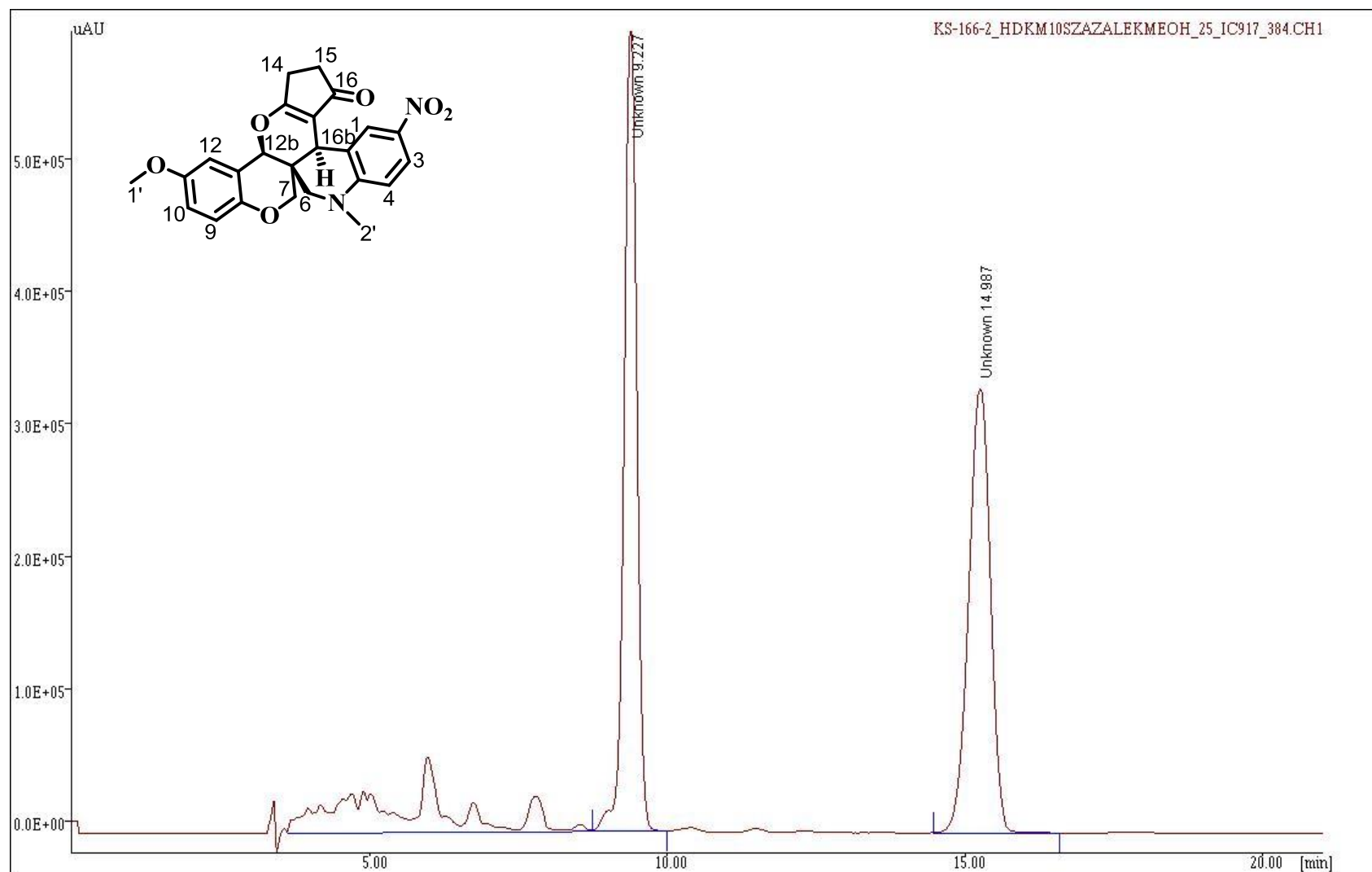
38. Melléklet: **140** 2D COSY spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



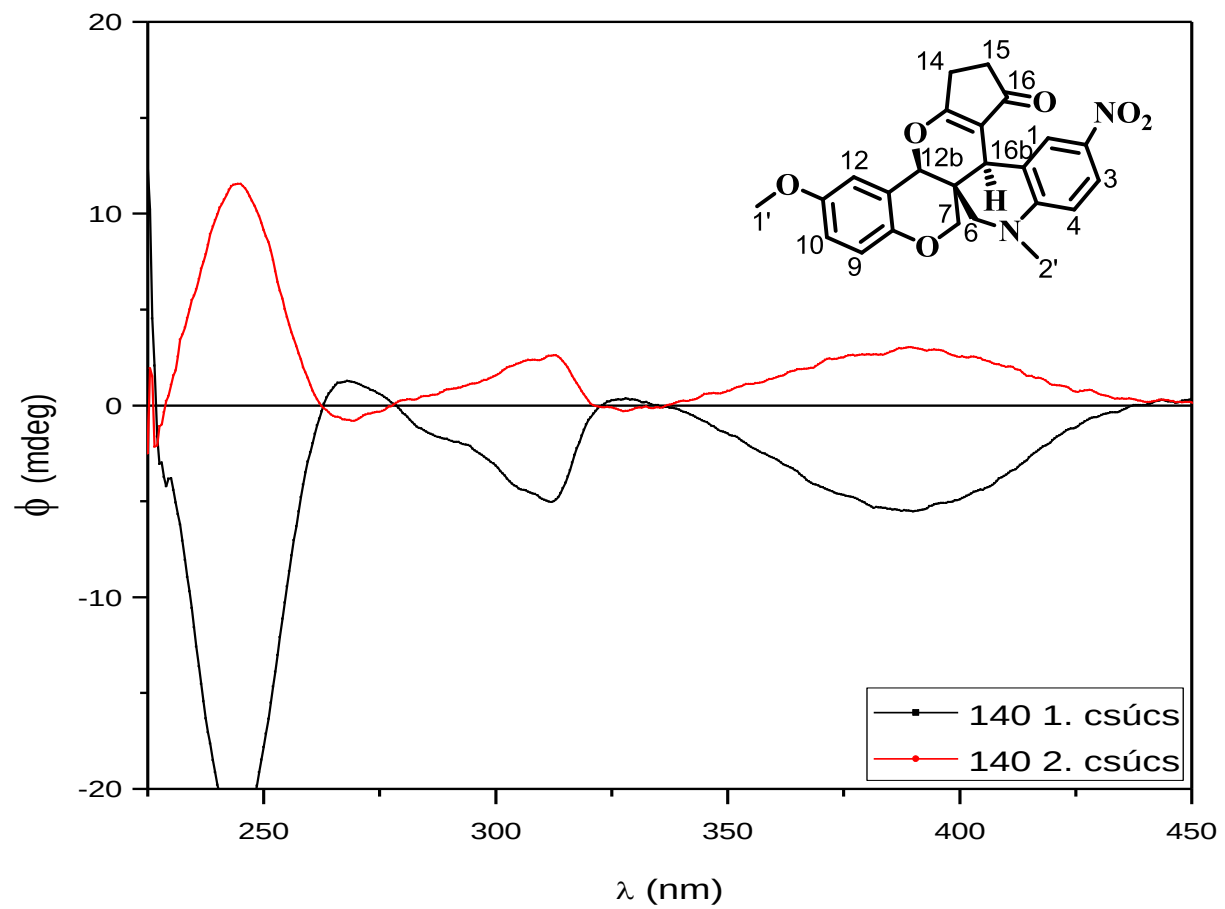
39. Melléklet: **140** 2D HSQC spektruma CDCl₃-ban (101 MHz)



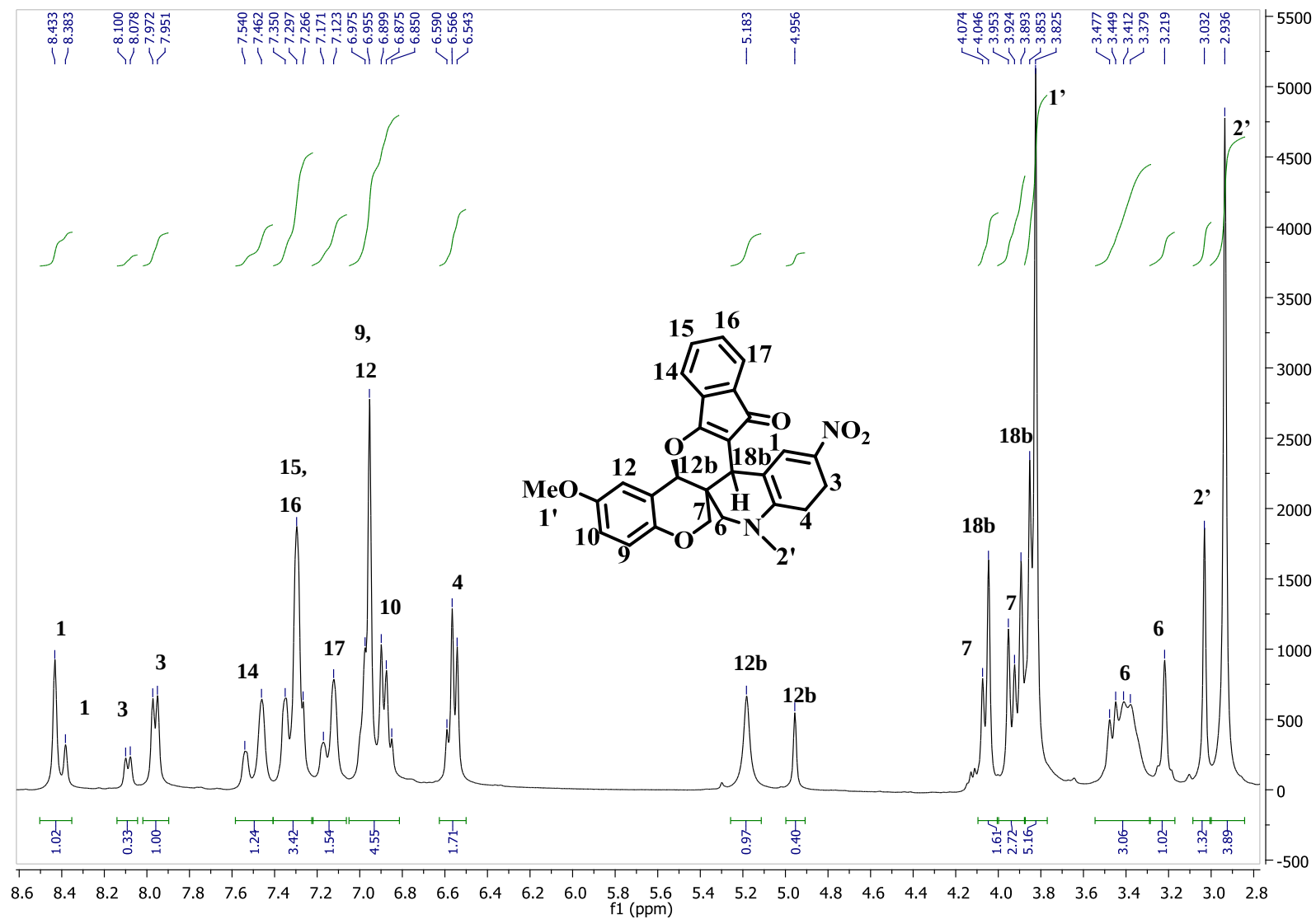
40. Melléklet: **140** 2D NOESY spektruma CDCl_3 -ban (400 MHz)



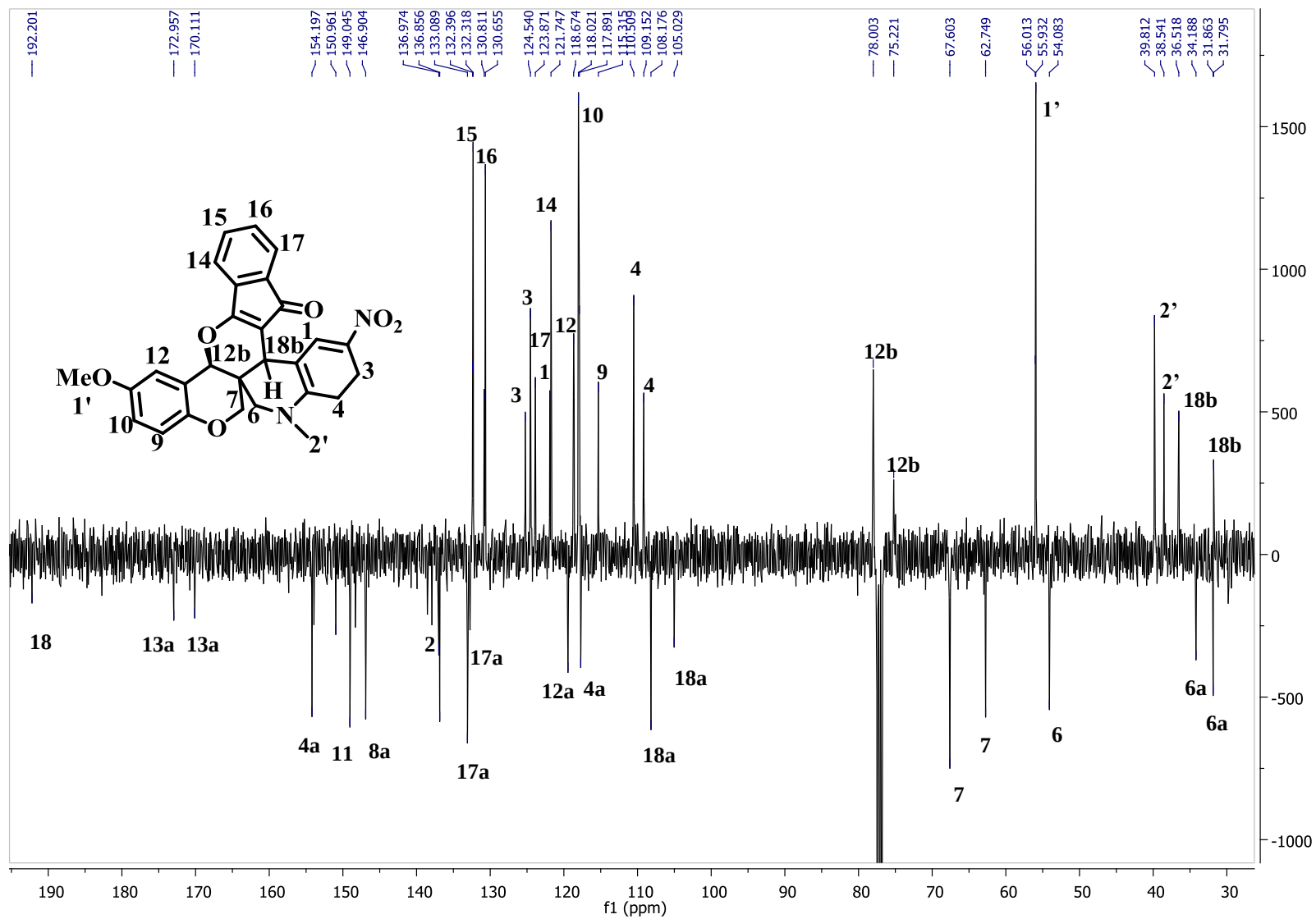
41. Melléklet: **140** királis HPLC-UV kromatogramja Chiralpak IC oszlopon, hexán/diklórmétán/metanol 25:67,5:7,5 eluenssel



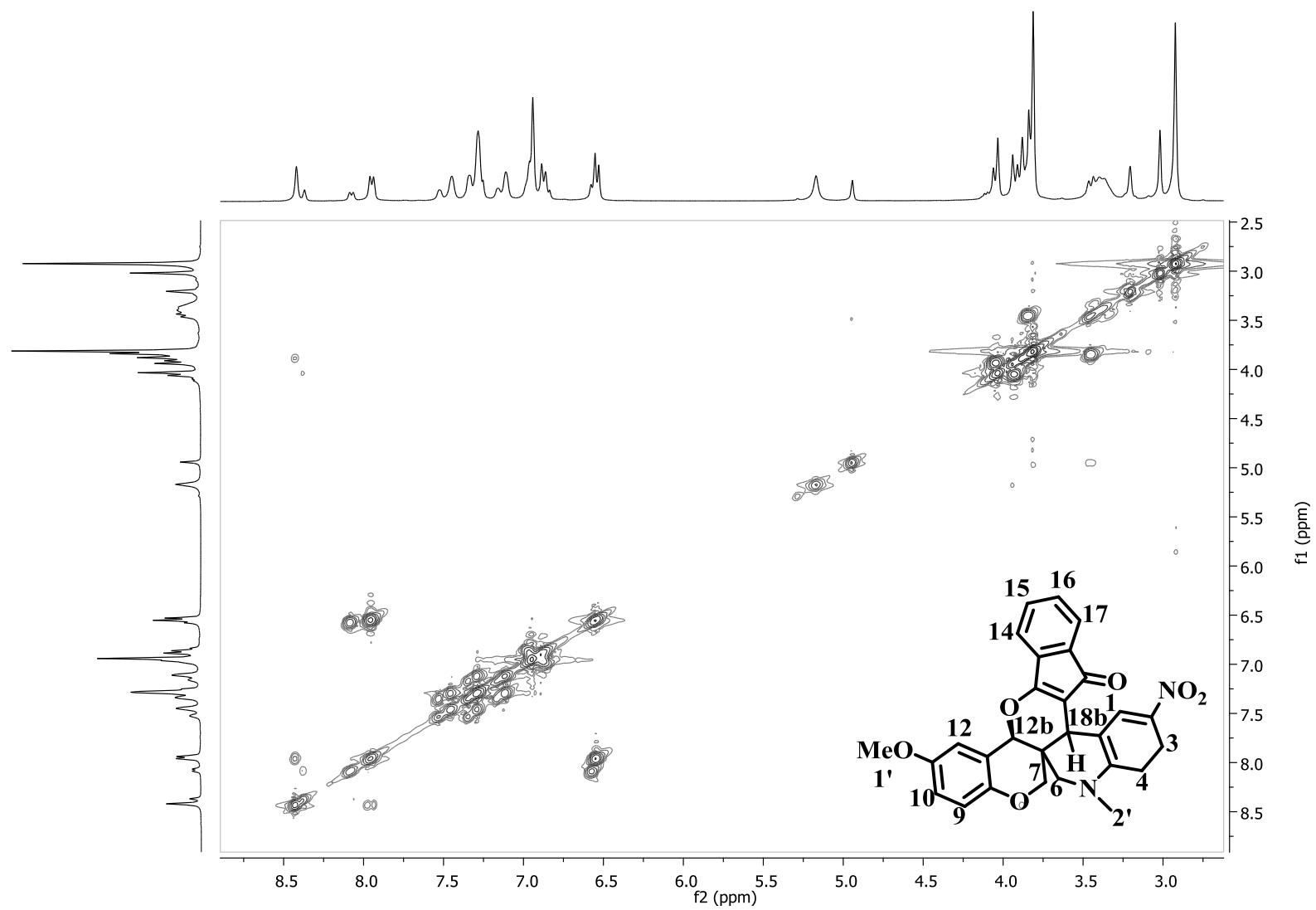
42. Melléklet: 140 enantiomerjeinek HPLC-ECD spektruma hexán/diklórmetán/metanol 25:67,5:7,5 oldószerben



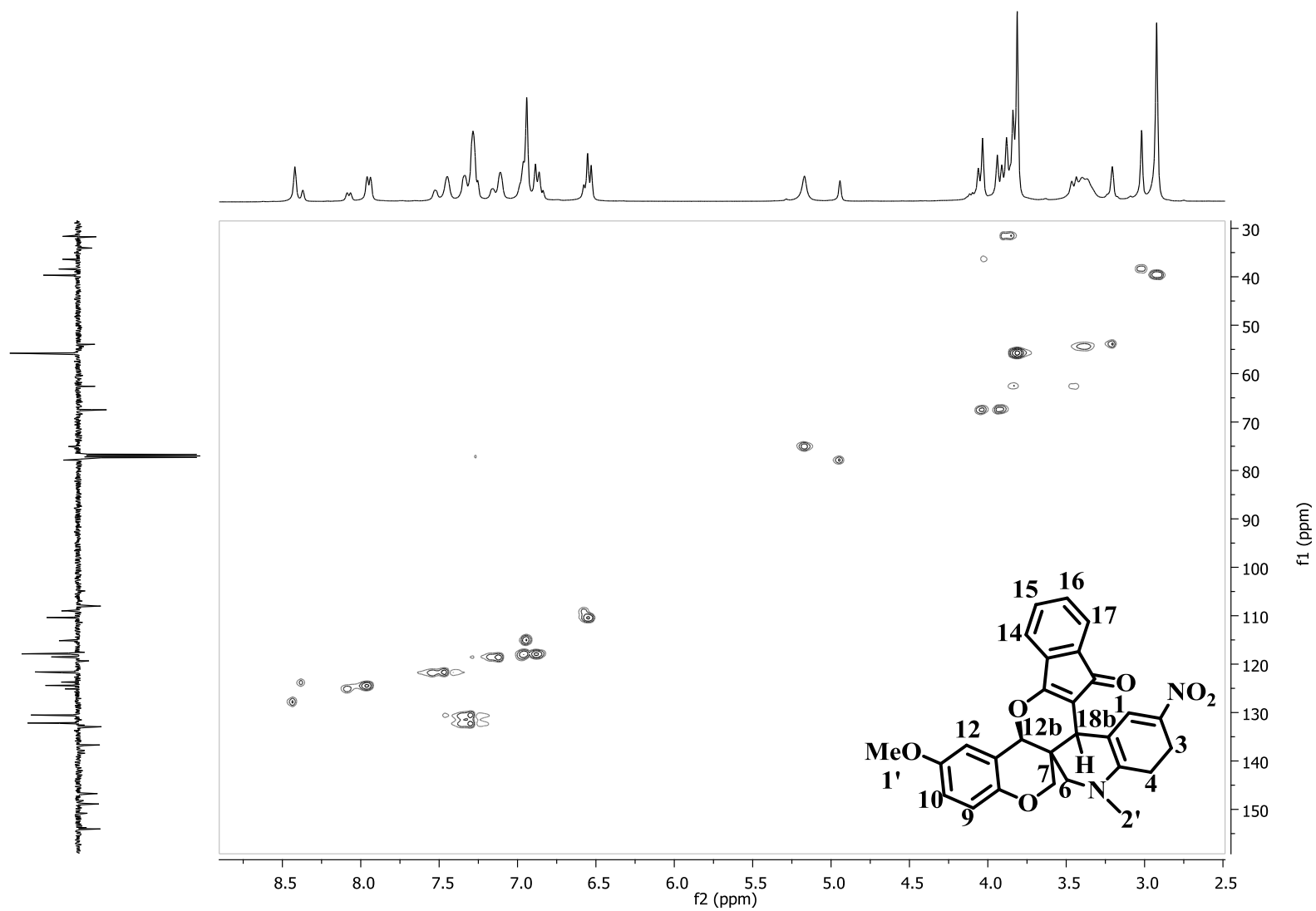
43. Melléklet: **143** és **144** ^1H -NMR spektruma CDCl_3 -ban (400 MHz)



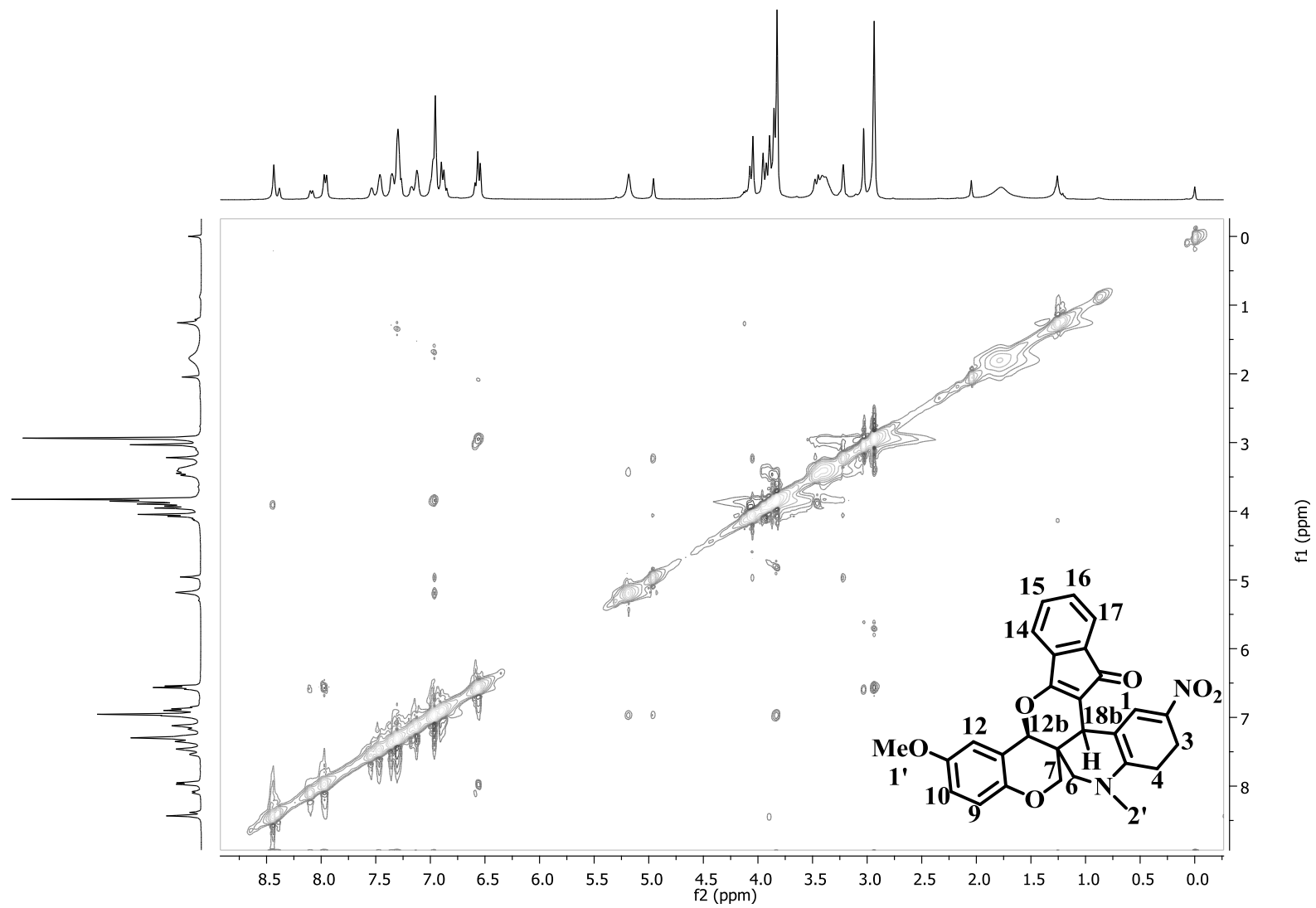
44. Melléklet: **143** és **144** ^{13}C -NMR spektruma CDCl_3 -ban (101 MHz)



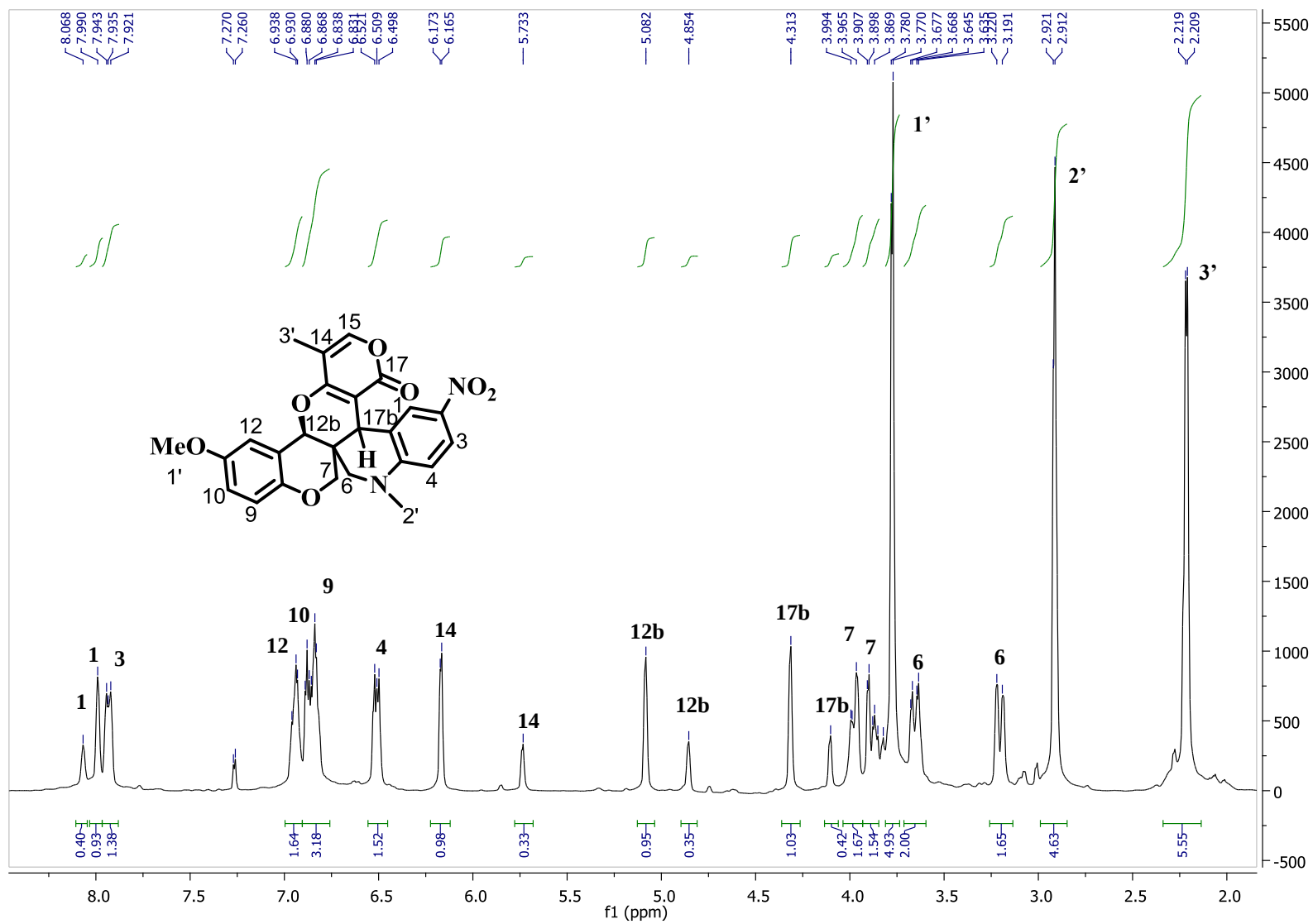
45. Melléklet: **143** és **144** 2D COSY spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



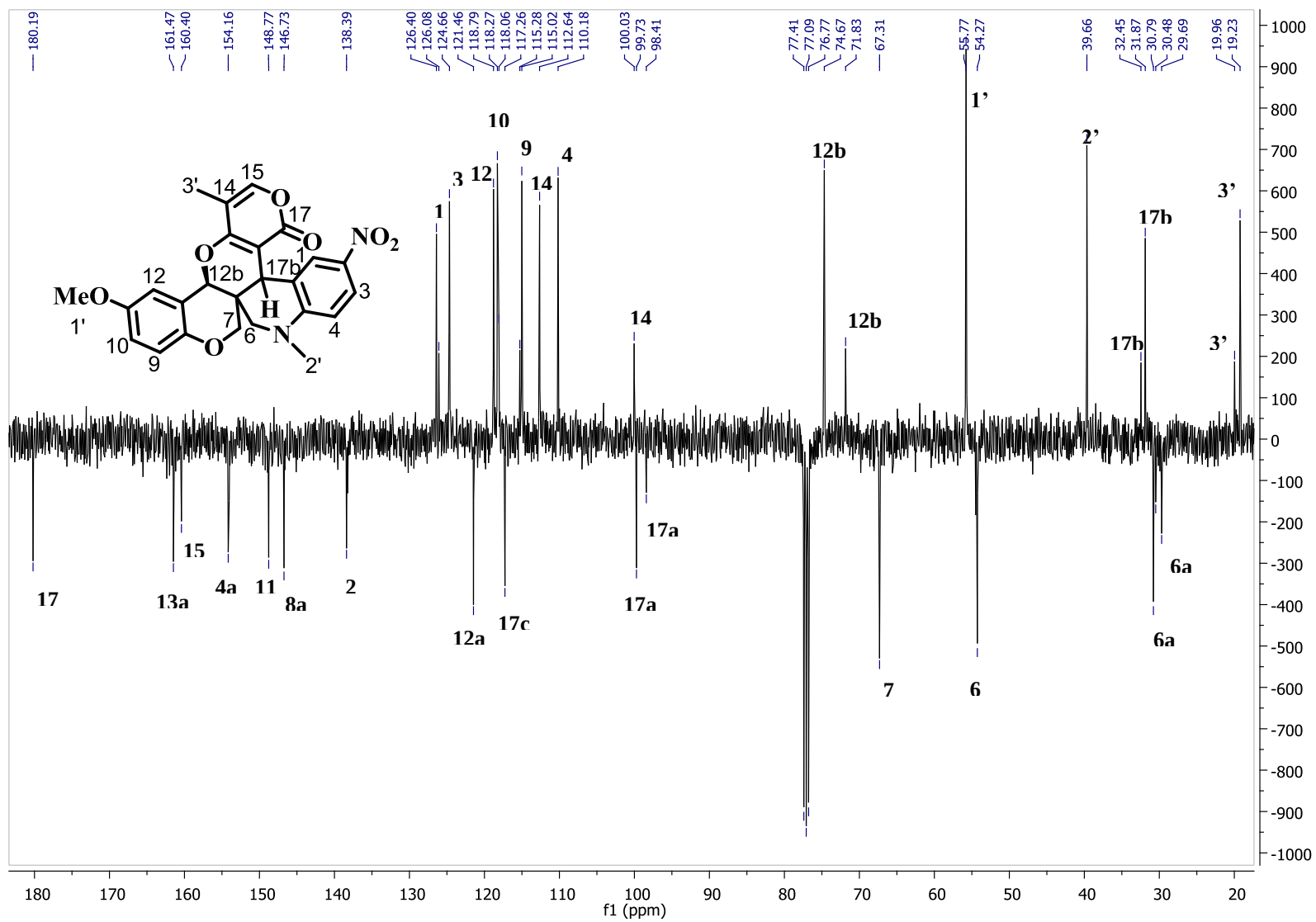
46. Melléklet: **143** és **144** 2D HSQC spektruma CDCl₃-ban (101 MHz)



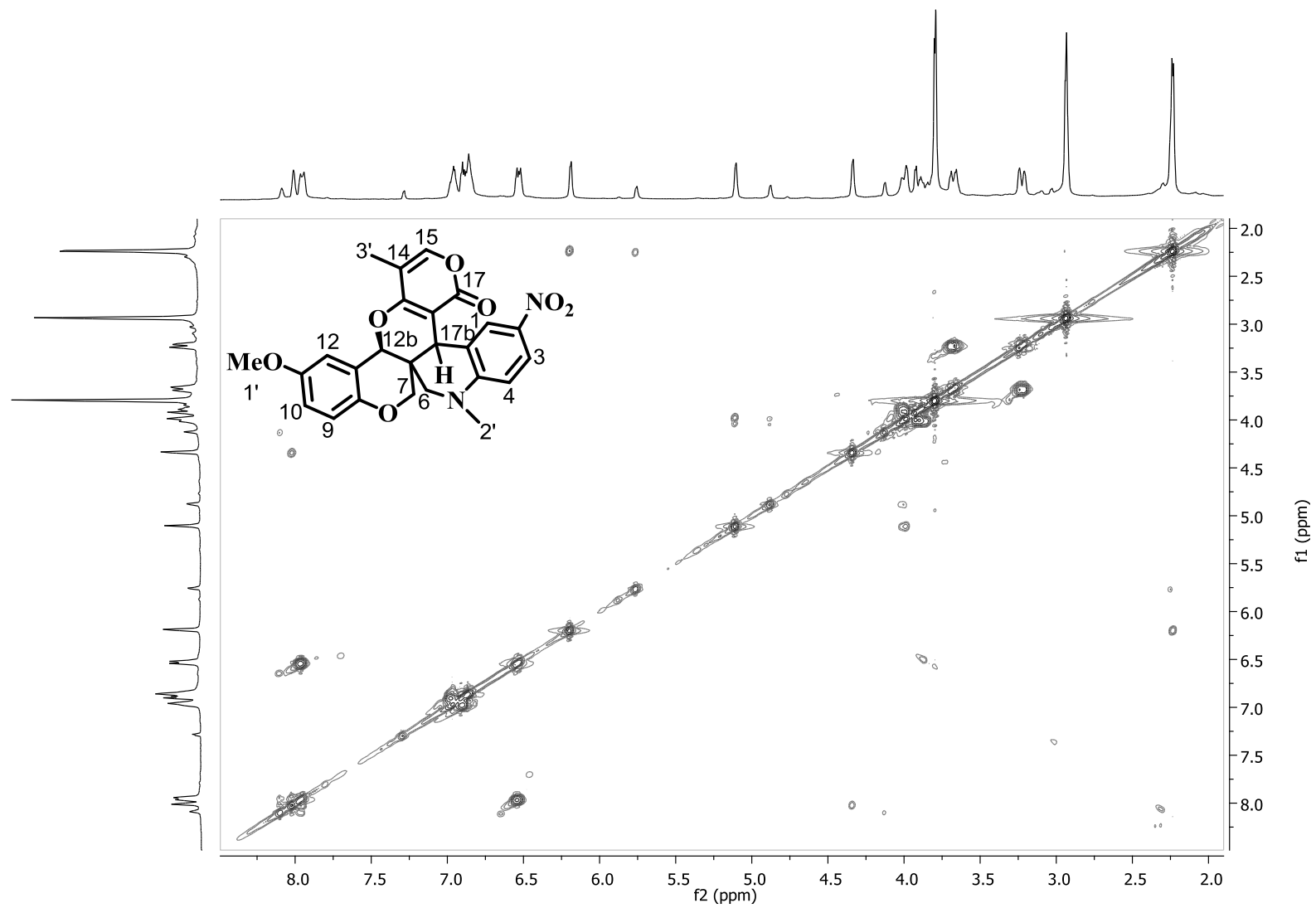
47. Melléklet: **143** és **144** 2D NOESY spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



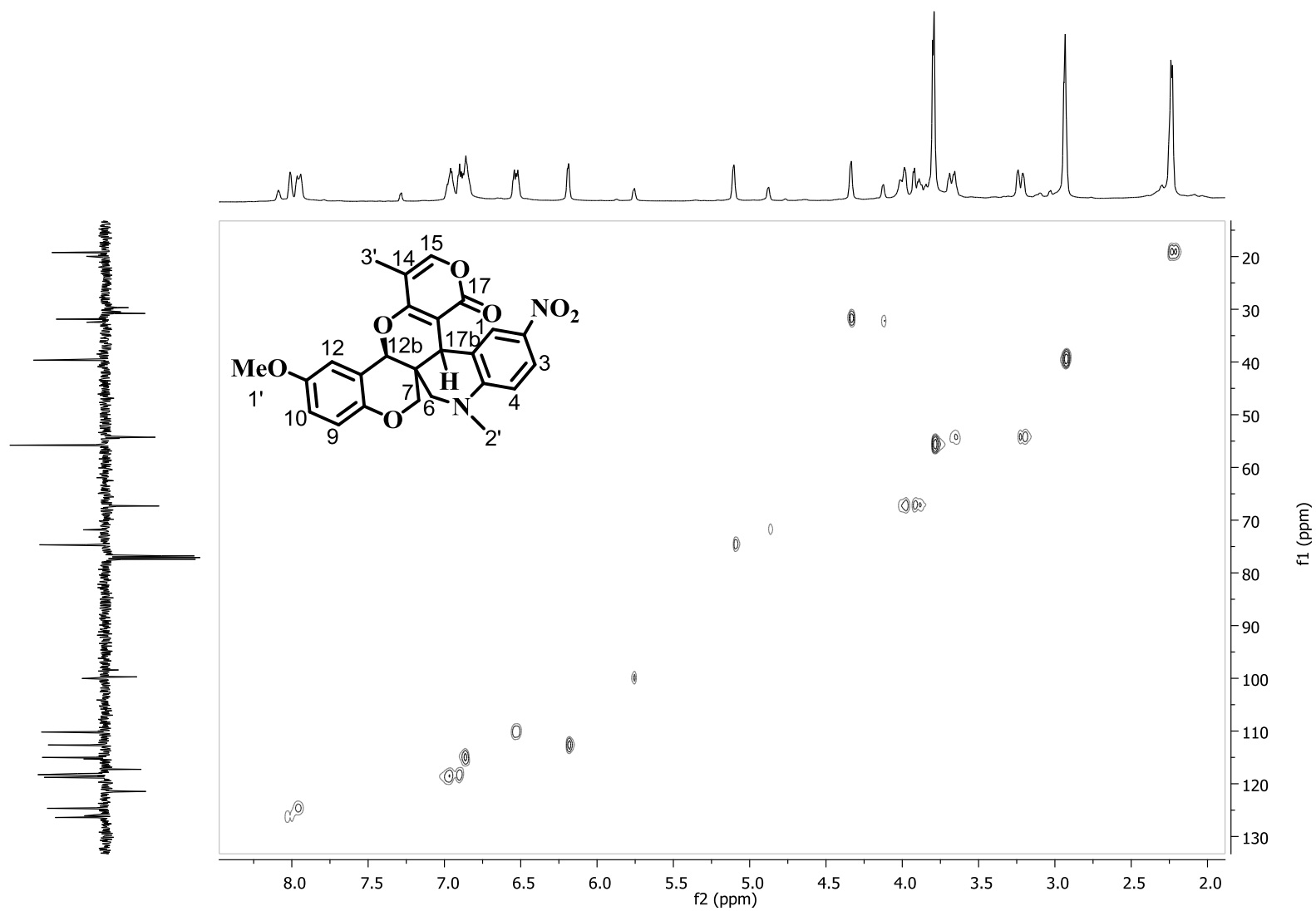
48. Melléklet: **153** ¹H-NMR spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



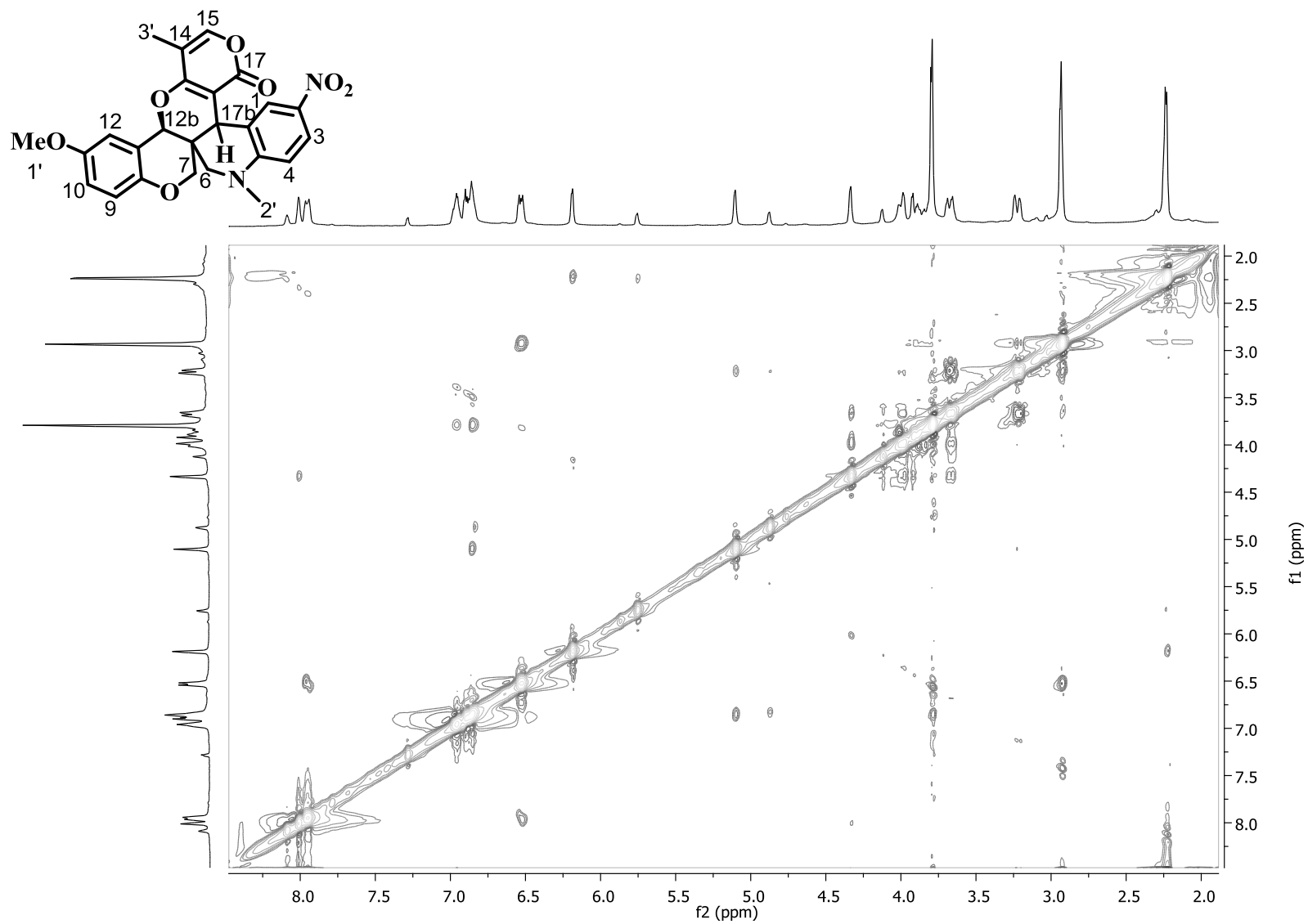
49. Melléklet: ^{13}C -NMR spektruma CDCl_3 -ban (101 MHz)



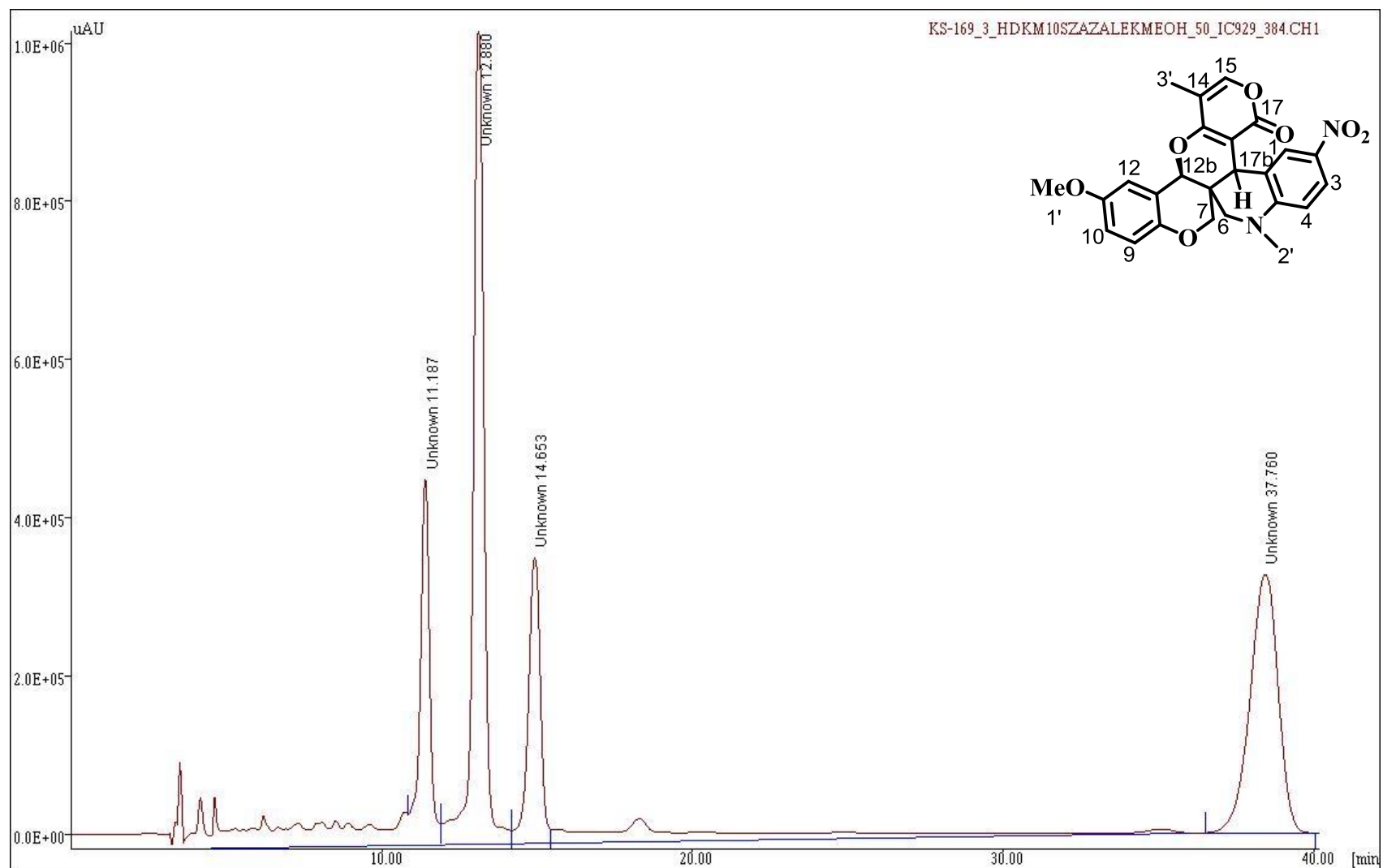
50. Melléklet: **153** 2D COSY spektruma CDCl_3 -ban (400 MHz)



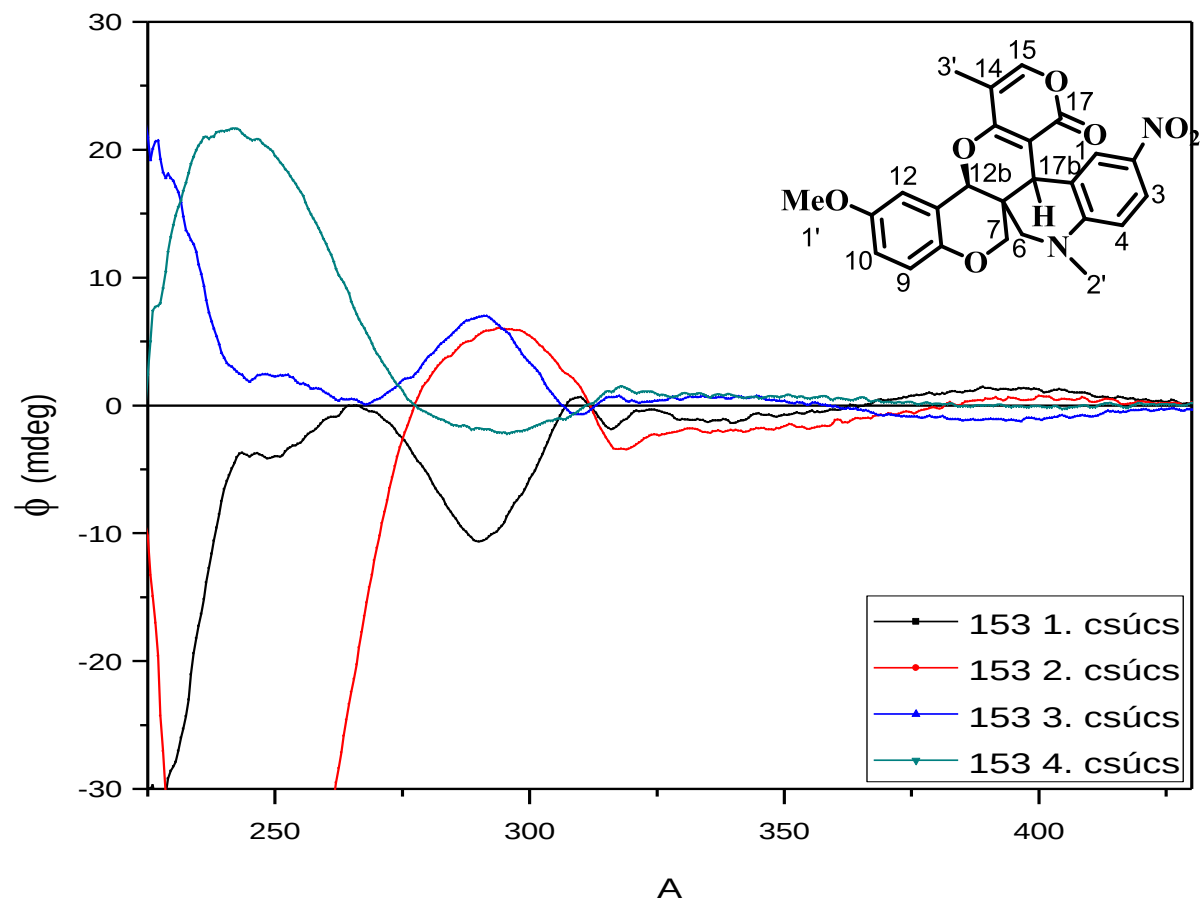
51. Melléklet: **153** 2D HSQC spektruma CDCl₃-ban (101 MHz)



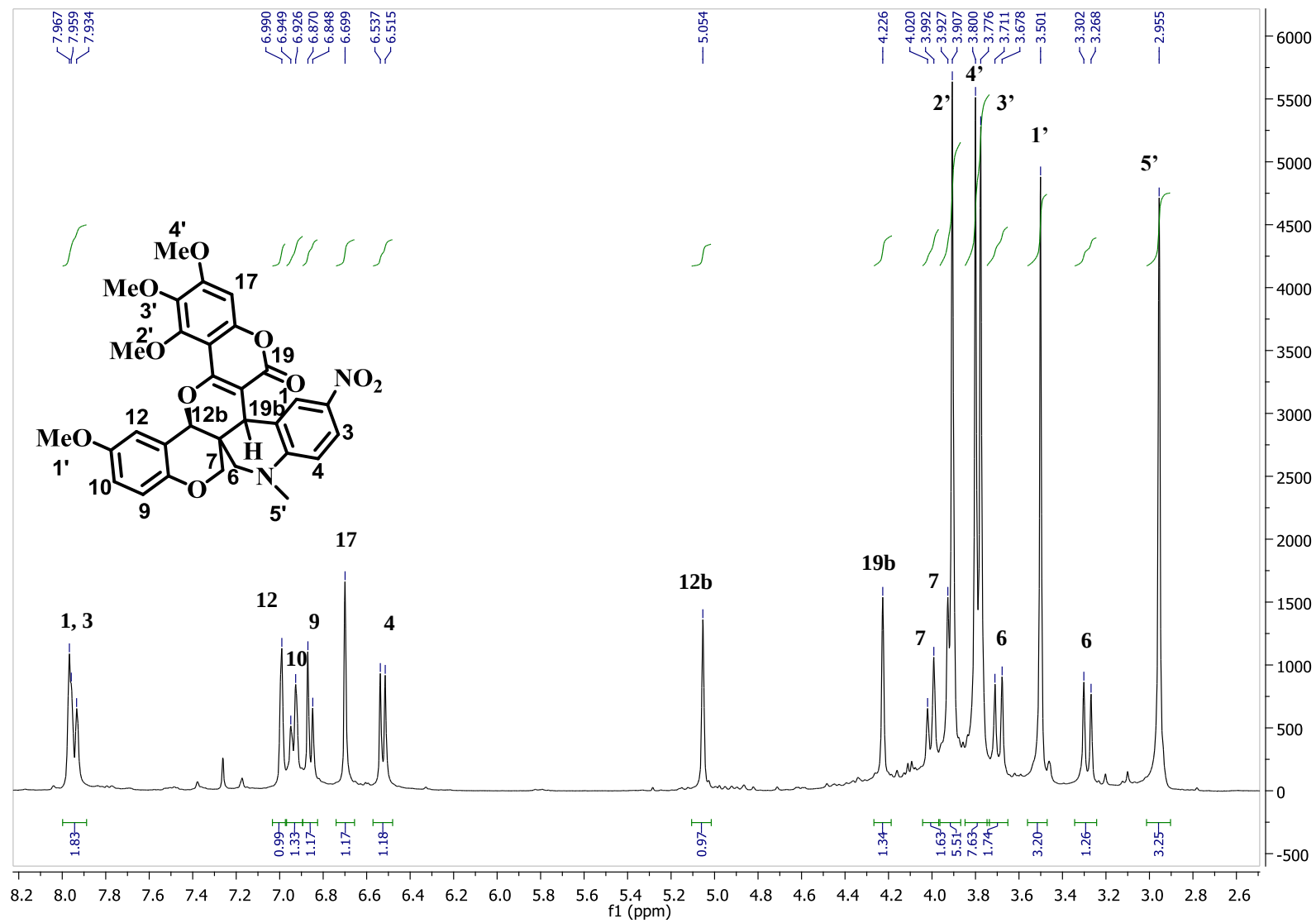
52. Melléklet: **153** 2D NOESY spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



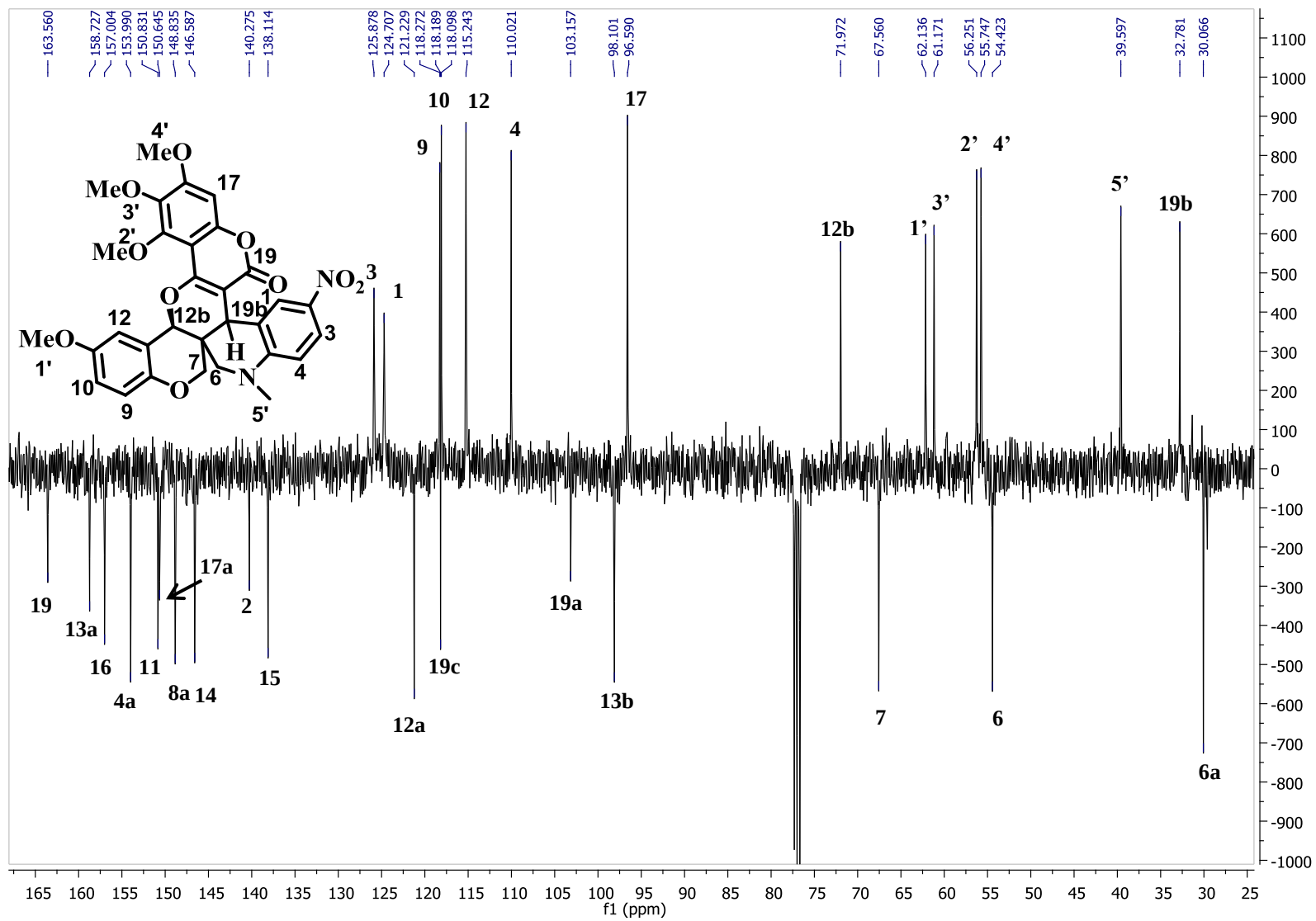
53. Melléklet: **153** királis HPLC-UV kromatogramja Chiralpak IC oszlopon, hexán/diklórmétán/metanol 50:45:5 eluenssel



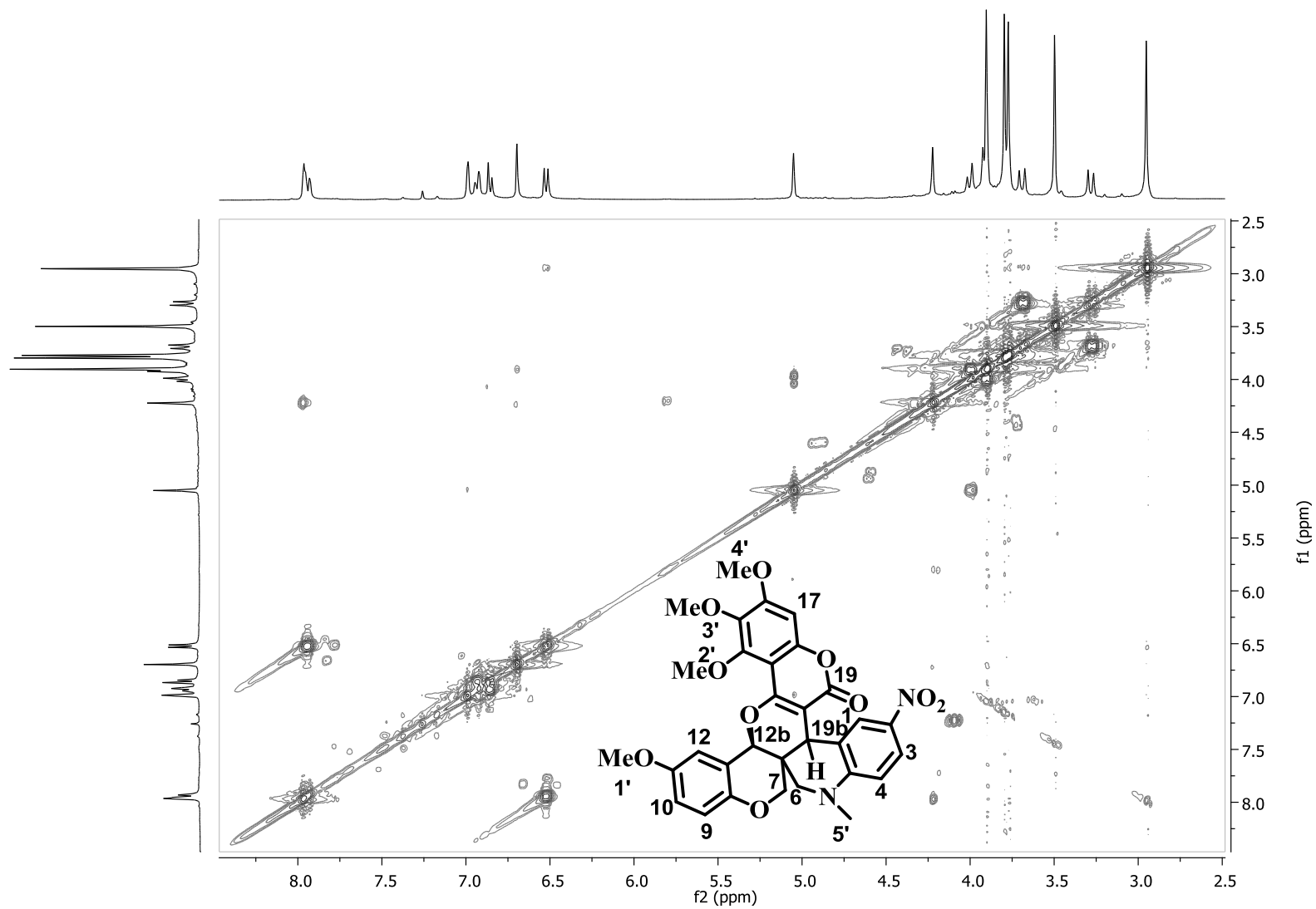
54. Melléklet: **153** enantiomereinek HPLC-ECD spektruma hexán/diklórmetán/metanol 50:45:5 oldószerben



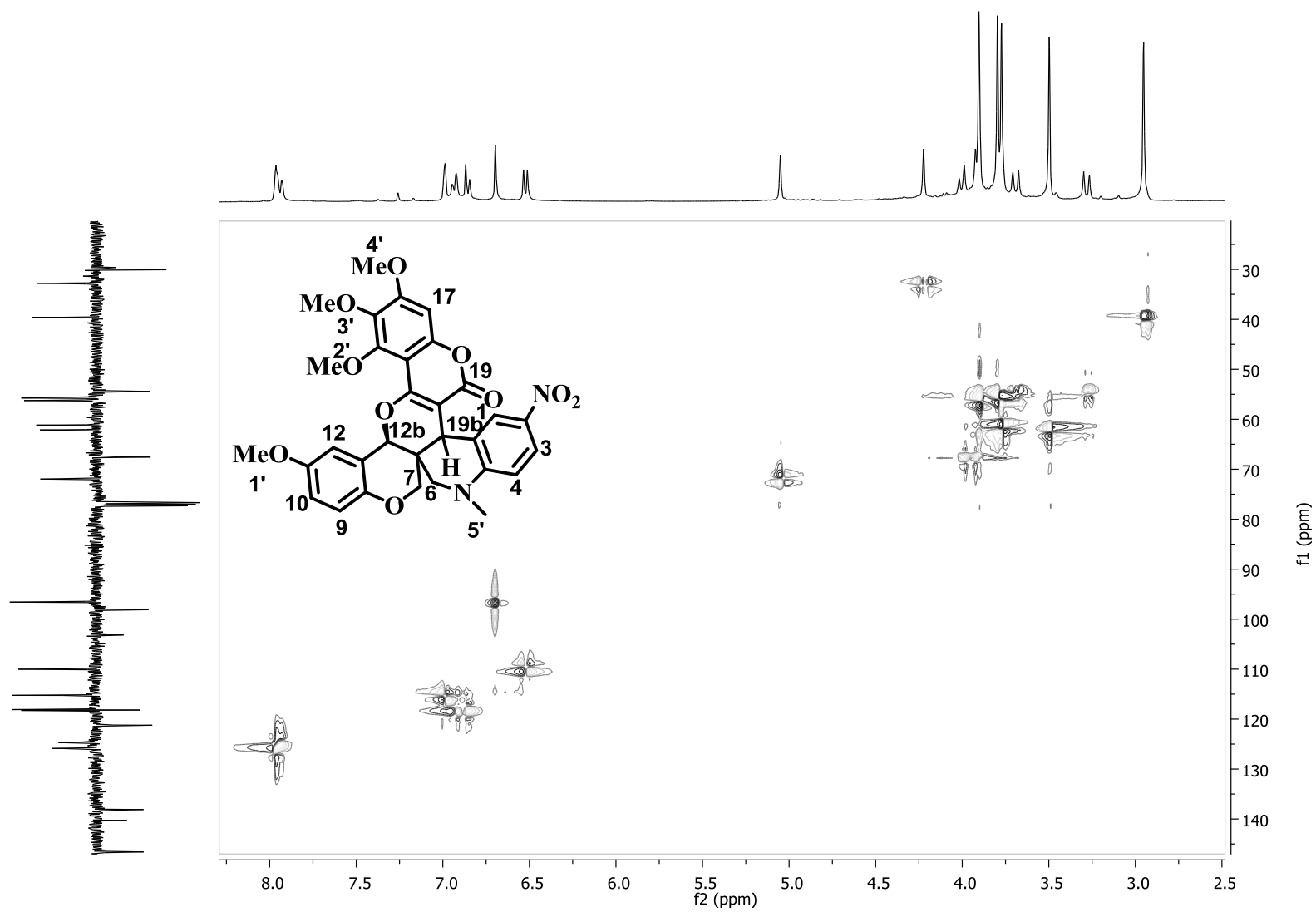
55. Melléklet: **157** ¹H-NMR spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



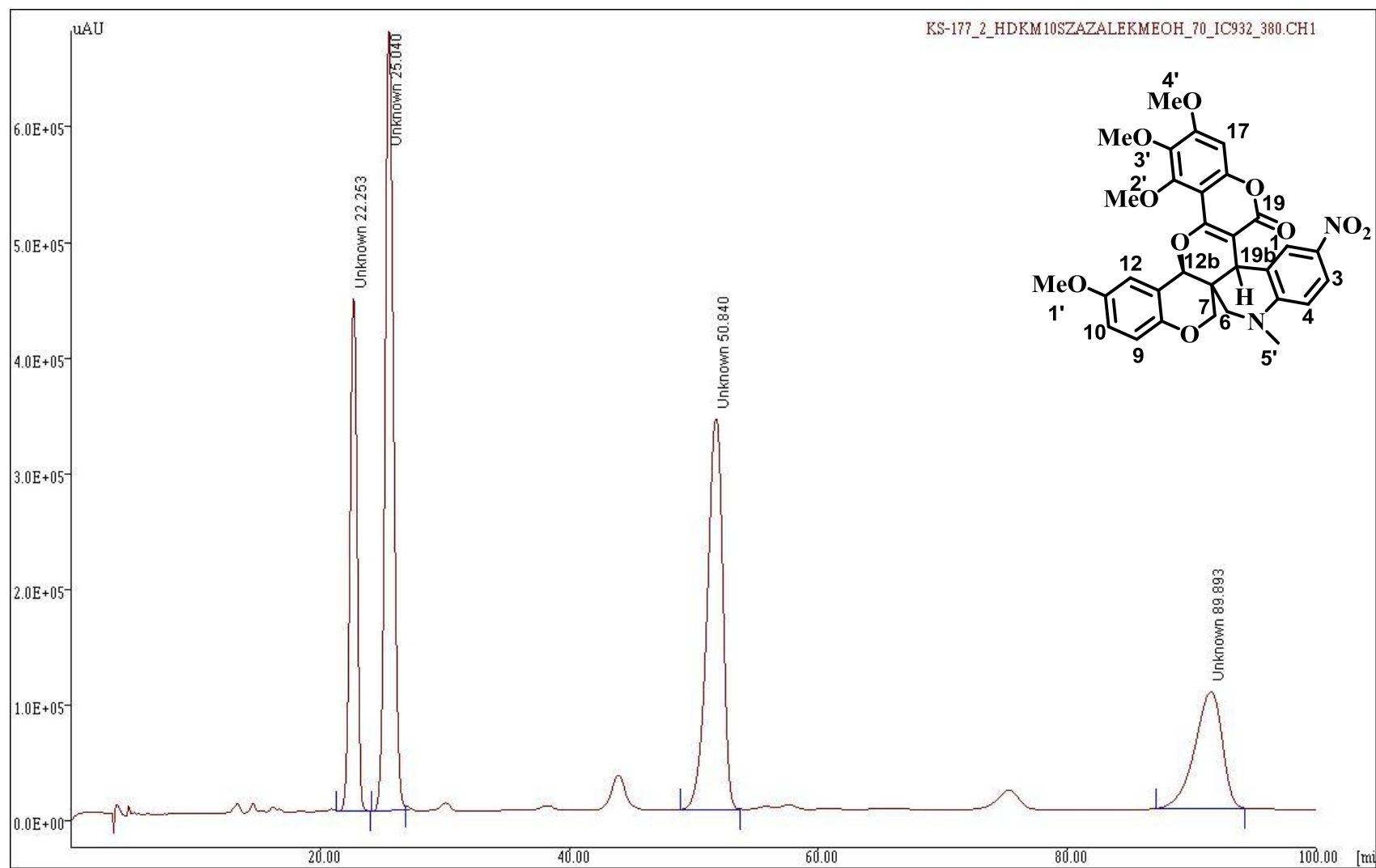
56. Melléklet: ^{157}C -NMR spektruma CDCl₃-ban (101 MHz)



57. Melléklet: **157** 2D COSY spektruma CDCl₃-ban (400 MHz)



58. Melléklet: 157 2D HSQC spektruma CDCl₃-ban (101 MHz)



59. Melléklet: **157** királis HPLC-UV kromatogramja Chiralpak IC oszlopon, hexán/diklórometán/metanol 70:27:3 eluenssel