



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

**Szerves Kémia és Technológia Tanszék**

# **Optikailag aktív fenil-pirrol alapú amino-alkoholok előállítása és alkalmazásuk királis ligandumként**

**Készítette: Szabó Zita**

Vegyéssz mérnöki Kar

BSc IV. évfolyam

**Témavezető: Dr. Faigl Ferenc**

egyetemi tanár

**Konzulens: Dr. Thurner Angelika**

tudományos főmunkatárs

**Tudományos Diákköri Konferencia**

**Budapest, 2015**

## Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés</b> .....	<b>4</b>
<b>2. Felhasznált rövidítések</b> .....	<b>5</b>
<b>3. Irodalom</b> .....	<b>6</b>
<b>3.1. A fémorganikus vegyületek története</b> .....	<b>6</b>
<b>3.2. A butil-lítium és a superbázisok</b> .....	<b>6</b>
<b>3.3. Poláris fémorganikus vegyületek előállítása</b> .....	<b>8</b>
<b>3.4. Metallálás</b> .....	<b>9</b>
<b>3.5. Az 1-fenilpirrolok metallálása</b> .....	<b>10</b>
<b>3.6. A kiralitás</b> .....	<b>13</b>
<b>3.7. Atropizoméria</b> .....	<b>13</b>
<b>3.8. Atropizomer vegyületek az enantioszelektív szintézisekben</b> .....	<b>15</b>
<b>3.9. Optikailag aktív aminoalkoholok felhasználása</b> .....	<b>16</b>
<b>4. Saját kutatás</b> .....	<b>17</b>
<b>4.1. Az [1,1'-bifenil-2-il]-1<i>H</i>-pirrol (4) előállítása</b> .....	<b>17</b>
<b>4.2. A racém 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1<i>H</i>-pirrol-2-karbonsav ((±)-5) előállítása</b> .....	<b>17</b>
<b>4.3. A racém 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1<i>H</i>-pirrol-2-karbonsav ((±)-5) rezolválása</b> .....	<b>18</b>
<b>4.4. Az 1-[(3-etoxikarbonil-1,1'-bifenil)-2-il]-1<i>H</i>-pirrol-2-karbonsav ((-)-21), ((+)-21) előállítása</b> .....	<b>19</b>
<b>4.5. Az etil-2-[2-(pirrolidino-1-karbonil)-1<i>H</i>-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-22) előállítása karbonil-diimidazollal</b> .....	<b>19</b>
<b>4.6. Az etil-2-[2-(klórkarbonil)-1<i>H</i>-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-23), ((+)-23) előállítása</b> .....	<b>20</b>
<b>4.7. Az etil-2-[2-(pirrolidino-1-karbonil)-1<i>H</i>-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-25), ((+)-25) előállítása</b> .....	<b>20</b>
<b>4.8. Az etil-2-[2-(<i>N,N</i>-dietilkarbamoil)-1<i>H</i>-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-27) előállítása</b> .....	<b>21</b>
<b>4.9. Az etil-2-[2-(<i>N,N</i>-diizopropilkarbamoil)-1<i>H</i>-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((+)-29) előállítása</b> .....	<b>21</b>
<b>4.10. A királis monoészterek reakciója Grignard reagensekkel</b> .....	<b>22</b>
4.10.1. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-pirrolidinokarbonil-1 <i>H</i> -pirrol ((+)-31), ((-)-31) előállítása .....	<b>22</b>
4.10.2. Az <i>N,N</i> -dietil-1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-karboxamid ((+)-32) előállítása.....	<b>22</b>

4.10.3. Az <i>N,N</i> -diizopropil-1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-karboxamid ((-)-33) előállítása.....	23
<b>4.11. Az királis aminoalkoholok előállítása .....</b>	<b>23</b>
4.11.1. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-pirrolidinometil-1 <i>H</i> -pirrol ((+)-34) előállítása.....	23
4.11.2. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-dietilaminometil-1 <i>H</i> -pirrol ((+)-35) előállítása.....	24
4.11.3. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-diizopropilaminometil-1 <i>H</i> -pirrol ((+)-36) előállítása .....	24
<b>4.12. A királis aminoalkoholok alkalmazása királis ligandumként dietil-cink és benzaldehyd reakciójában .....</b>	<b>25</b>
<b>5. Kísérleti rész.....</b>	<b>26</b>
<b>5.1. Általános megjegyzések.....</b>	<b>26</b>
<b>5.2. Reprodukciós kísérletek.....</b>	<b>27</b>
5.2.1. Az [1,1'-bifenil-2-il]-1 <i>H</i> -pirrol (4) előállítása .....	27
5.2.2. A racém 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-karbonsav ((±)-5) előállítása .....	27
5.2.3. A racém 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-karbonsav ((±)-5) rezolválása .....	28
5.2.4. Az 1-[(3-etoxikarbonil-1,1'-bifenil)-2-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-karbonsav ((-)-21) ((+)-21) előállítása.....	29
5.2.5. Az etil-2-[2-(pirrolidino-1-karbonil)-1 <i>H</i> -pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-25), ((+)-25) előállítása.....	30
5.2.6. Az etil-2-[2-( <i>N,N</i> -dietilkarbamoil)-1 <i>H</i> -pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-27) előállítása.....	31
5.2.7. Az etil-2-[2-( <i>N,N</i> -diizopropilkarbamoil)-1 <i>H</i> -pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((+)-29) előállítása .....	31
<b>5.3. Saját új kísérletek .....</b>	<b>32</b>
5.3.1. Az etil-2-[2-(pirrolidino-1-karbonil)-1 <i>H</i> -pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-22) előállítása karbonil-diimidazollal .....	32
5.3.2. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-pirrolidinokarbonil-1 <i>H</i> -pirrol ((+)-31, (-)-31) előállítása .....	33
5.3.3. Az <i>N,N</i> -dietil-1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-karboxamid (+)-32 előállítása.....	34
5.3.4. Az <i>N,N</i> -diizopropil-1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-1 <i>H</i> -pirrol-2-karboxamid ((-)-33) előállítása.....	34
5.3.5. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-pirrolidinometil-1 <i>H</i> -pirrol ((+)-34) előállítása.....	35
5.3.6. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-dietilaminometil-1 <i>H</i> -pirrol ((+)-35) előállítása.....	36
5.3.7. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-diizopropilaminometil-1 <i>H</i> -pirrol ((+)-36) előállítása .....	37
5.3.8. Általános előirat benzaldehyd és dietilcink addíciós reakciójára .....	37
<b>6. Összefoglalás.....</b>	<b>39</b>
<b>7. Irodalomjegyzék.....</b>	<b>41</b>

# 1. Bevezetés

TDK munkámat a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén, Dr. Faigl Ferenc kutatócsoportjában végeztem. A csoportban évek óta foglalkoznak új 1-arilpirrol származékok szintézisével, illetve azok enantioszelektív katalizátorként való felhasználásával. Nemrégiben kidolgozták az 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1*H*-pirrol-2-karbonsav fémorganikus vegyület felhasználásával történő előállítását. Ennek a vegyületnek a *C-N* kötés körüli rotációs energiagátja elég nagy ahhoz, hogy az enantiomerek megőrizzék stabilitásukat.

Ezen kutatásba bekapcsolódva a munkám célja optikailag aktív, fenilpirrol alapú aminoalkoholok előállítása és azok királis ligandumként való alkalmazása volt. Terveim között szerepelt az atropizomer molekula előállítása, annak rezolválása, majd a dikarbonsav fenilgyűrűn lévő karboxilcsoportjának szelektív észterezés, és több aszimmetrikusan szubsztituált optikailag aktív származék előállítása.

Korábban a csoportban már vizsgálták a savamid-származékok stabilitását a hőmérséklet függvényében, így a feladatom lényegi részét az észtercsoport tercier alkoholokká történő alakítása és a savamid-csoport lítium-alumíniumhidrides redukciója adta.

Végül az előállított optikailag aktív aminoalkoholok királis katalizátorligandumként való felhasználását tűztem ki célul dietilcink és benzaldehid addíciós reakciójában.

Elképzelésünk szerint az így előállított új királis aminoalkoholok, a molekulák funkcionalitásából adódóan, a jövőben enantioszelektív katalitikus reakciókban mint katalizátor ligandumok, vagy önmagukban mint organokatalizátorok lesznek alkalmazhatóak.

## 2. Felhasznált rövidítések

BuLi:	<i>n</i> -butil-lítium
<i>s</i> -BuLi:	<i>szek</i> -butil-lítium
<i>t</i> -BuLi:	<i>terc</i> -butil-lítium
CDI:	karbonil-diimidazol
DEE:	dietil-éter
DKM:	diklórmétán
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO:	dimetil-szulfoxid
EtOAc:	etil-acetát
EtOH:	etil-alkohol
FEA:	$\alpha$ -fenil-etil-amin
Hex:	hexán
KO <sup>t</sup> Bu:	kálium- <i>terc</i> -butilát
LIC-NAOR:	butil-lítium és nátrium- <i>terc</i> -butilát elegye
LITMP-KOR:	lítium-2,2,6,6-tetrametil-piperidid és kálium- <i>terc</i> -butilát elegye
MeOH:	metanol
MTBE:	metil- <i>terc</i> -butil-éter
NAC-KOR:	pentil-nátrium és kálium- <i>terc</i> -butilát elegye
NaOH:	nátrium-hidroxid
SOCl <sub>2</sub> :	tionil-klorid
THF:	tetrahidrofurán
TMEDA:	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-etilén-diamin
<sup>1</sup> H-NMR:	proton mágneses magrezonancia
<sup>13</sup> C-NMR:	szén mágneses magrezonancia
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> :	hexadeutero-dimetilszulfoxid
CDCl <sub>3</sub> :	deuterokloroform
ee:	enantiomer felesleg
OT:	optikai tisztaság
VRK:	vékonyréteg-kromatográfia

## 3. Irodalom

### 3.1. A fémorganikus vegyületek története

Fémorganikus vegyületek előállításával és felhasználásával körülbelül 150 éve foglalkoznak [1]. A poláris fémorganikus vegyületek olyan fém-szén kötést tartalmazó vegyületek, melyekben a fématom alkálifém, alkáliföldfém, esetenként cink, réz vagy kadmium. Az első ilyen előállított vegyület a dietiltellur volt, ám ennek gyakorlati jelentősége még nem volt.

A fémorganikus vegyületek szerkezetéről kétféle elmélet létezett. Egyesek szerint a szervetlen fémsókhoz hasonlóan anionból és kationból álló anyagoknak, mások pedig gyökökből felépülő vegyületeknek hitték. Bunsen, ennek az elméletnek a bizonyítása során állította elő a tetrametil-diarzén vegyületet, amelyet ő szabadgyöknek hitt. Munkáját Schorigin, Schlenk és Reformatszkij folytatta cink és nátrium vegyületekkel, illetve Barbier és Grignard, akik magnéziummal dolgoztak. Őket követték Wittig és Ziegler, akik tovább bővítették a fémorganikus vegyületek felhasználási területeit a szerves kémiai szintézisekben.

A fémorganikus reakciókban az – először Wittig által használt elnevezéssel – *Umpolung*-nak nevezett jelenség során a szén-halogén kötés – esetenként szén-oxigén – halogénjét fémmre cserélve a parciális töltéeloszlás megfordul, így az eddig parciálisan pozitív szénatom, parciálisan negatívvá válik. Ennek eredményeképpen előállított igen reakcióképes reagens már többféle elektrofil ágenssel reakcióba vihető, általában sokkal enyhébb körülmények között, mint a megfelelő halogenidek nukleofil reagensekkel.

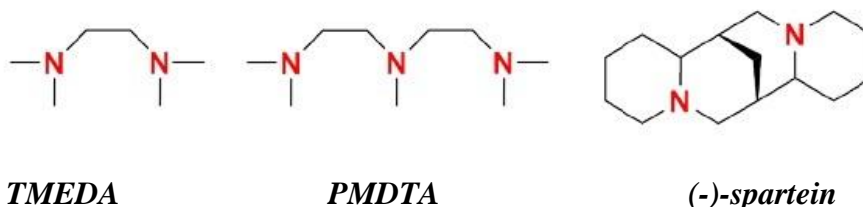
Az ötvenes években alkalmazni kezdték a Schlenk-technikát, amely megkönnyíti az inert atmoszféra alatt végzendő preparatív laboratóriumi munkát. Előrelépést jelentett a fémorganikus vegyületek ipari szintézisének kidolgozása, melynek eredményeképpen ezek a reagensok a kereskedelemben elérhetővé váltak [1].

### 3.2. A butil-lítium és a superbázisok

A leggyakrabban használt poláris fémorganikus vegyületek a stabil, kis szénatomszámú fém-alkilek. Ezekből a metallálási reakciókban melléktermékként keletkező alkán gázként eltávozik, megkönnyítve ezzel a későbbi preparálást. A reagensok különbözőképpen oldódnak aprotikus oldószerekben. Az alkil-lítium vegyületek apoláros oldószerekben aggregátumokat képeznek, melyek mérete az oldószertől és a hőmérséklettől is függ. A butil-lítium hexánban vagy benzolban hexamerként, dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban tetramerként van jelen.

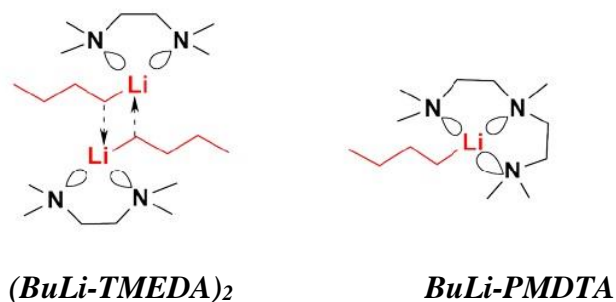
Ez okozza a fent említett vegyületek csökkent reakciókészségét. A vegyületek elágazásai csökkentik az oligomerek méretét. A hibridizáció és a töltés delokalizáció is hátráltatja az aggregátumok képződését. Az alacsony hőmérséklet ugyancsak csökkenti az aggregációt (THF-ben  $-100^{\circ}\text{C}$ -on az egyébként tetramer BuLi már dimerként van jelen). A nátriumot vagy káliumot tartalmazó fémorganikus vegyületek reaktívabbak [2], viszont előállításuk során speciális eszközöket, nagyobb szubsztrátumfelesleget kell alkalmazni, és a hozam gyakran még így sem megfelelő [3].

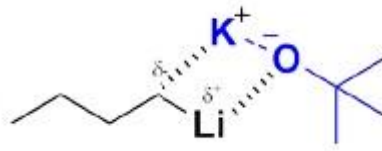
Az aktiváló hatású, erős elektrondonorok, mint például TMEDA, PMDTA, KOR (kálium-*tert*-butilát) erősen megnövelik a butil-lítium reakciókészségét, amely azzal magyarázható, hogy a butil-lítium oligomerek ezen komplexképzők jelenlétében szétesnek, és apoláris oldószerben az elektrondonor jellegű anyagokkal keverék-aggregátumokat képeznek. Ezek lényegesen reaktívabbak, mint a lítiumvegyületek oligomerje.



*Aktiváló hatású terciér aminok*

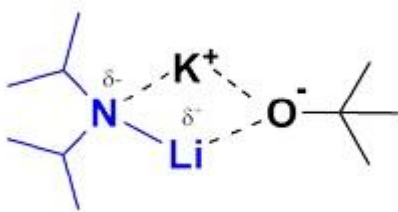
A fémorganikus szuperbázisok olyan reagensek, amelyekben egy alkáliorganikus vegyületet, például a butil-lítiumot, valamilyen alkáli-alkohollal 1:1 arányban komplexálunk. A képződő aggregátumoknak a kiindulási alkáli-alkil vegyülethez képest nagyságrendekkel nagyobb lehet a bázicitása és a stabilitása, szelektivitása pedig jobb, mint a megfelelő, nagyobb tömegszámú fémet tartalmazó alkáli-alkil vegyület. A használt komplexképző minősége befolyásolja a reakció regioszelektivitását is [4]. Ezek a reagensek olyan szénhidrogének metallálására is alkalmasak, amelyek kis savasságuk miatt nehezen, vagy egyáltalán nem vihetők reakcióba (pl.: benzol). Többségében a nagyobb tömegszámú fém épül be a szubsztrátumba [5].



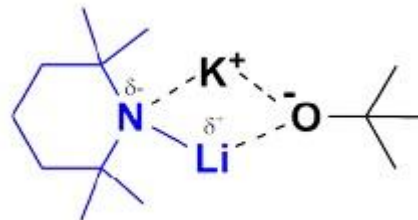


***LiC-KOR***

*Fémorganikus superbázis*



***LiDA-KOR***



***LiTMP-KOR***

*Nem fémorganikus superbázisok*

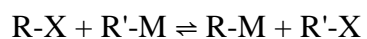
Ha a két komponensben a fém azonos, unimetál superbázisról beszélünk (pl.: NaH + NaOR).

### 3.3. Poláris fémorganikus vegyületek előállítása

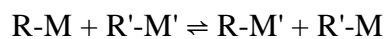
A fémorganikus vegyületek előállításának két főbb módszere ismert. Ezekben belül több reakciótípust különböztethetünk meg [1,6]:

1. Kicseréléses módszer (X = Cl, Br, I, M = fém):

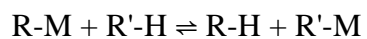
- fém-halogén csere



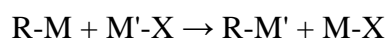
- fém-fém csere



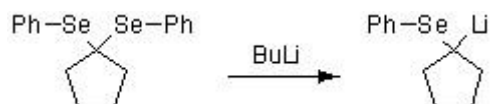
- fém-hidrogén csere, metallálás



- metatézis



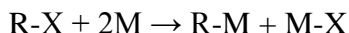
- fém-kalkogén csere





## 2. Reduktív helyettesítés (X = halogén, M = fém):

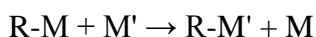
- reduktív fém-halogén csere



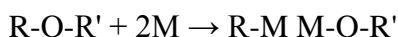
- reduktív fém-hidrogén csere



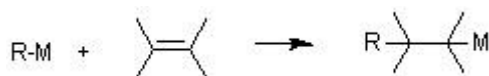
- reduktív fém-fém csere, transzmetallálás



- reduktív éterhasítás



- addíció szén-szén többszörös kötésre



A fenti reakcióegyenletekben R és R' alkil- vagy arilcsoportot, M és M' többnyire alkáli- vagy más fémionokat jelent. Ezeken kívül más, ritkábban alkalmazott módszerekkel, pl. karbén-beékelődéssel, dekarboxilezéssel és diazóniumsók bontásával is lehetséges ilyen vegyületek előállítása. Adott vegyülettípus esetén természetesen a felsorolt módszerek közül nem mindegyik használható egyformán hatékonyan.

A legnagyobb mennyiségben használt, kereskedelmi forgalomban kapható poláris fémorganikus reagens a butil-lítium (BuLi). Ipari előállítása halogén-fém cserével történik, inert (argon) atmoszférában forró absz. hexánban kevertetett Li granulátumhoz adagolják reflux közben a *n*-butil-kloridot, így állítják elő a BuLi hexános oldatát, amit különböző töménységű oldatban (15, 30, 90 %) árulnak. Exoterm a reakció, ezért az adagolás sebességével és reflux hűtéssel szabályozzák. A melléktermék lítium-kloridból elektrolízissel újra fém lítiumot nyernek.

Az alkalmazott oldószerek csakis aprotikus vegyületek lehetnek (Hex, toluol, THF, MTBE, esetleg DEE). Iparban gyakran használnak toluol-THF (pl. Halidor gyártás) elegyet vagy MTBE-t, vagy újabban anizolt is oldószerként. Fontos kritérium, hogy az oldószer peroxid- és vízmentes legyen.

### 3.4. Metallálás

A metallálás olyan sav-bázis reakció, amely esetében aprotikus, szerves oldószerben hidrogén-fém csere történik. Az egyensúly helyzetét a kiindulási és a keletkező bázis erősségének viszonya határozza meg. A metallálási reakciókban szereplő vegyületek savassága nagyságrendekkel kisebb, mint a klasszikus értelemben vett savaké, ezek az

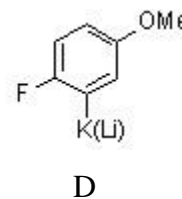
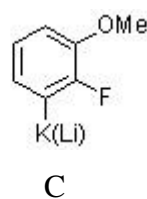
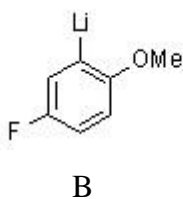
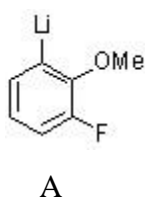
olefinek, aromás és heteroaromás szénhidrogének, geometriailag aktivált cikloalifás vegyületek mégis reakcióba vihetők a szuperbázisok segítségével [6, 7].

Az aromás rendszerek esetében már korábban tapasztalták, hogy a metallálás több esetben is egy heteroatomot tartalmazó szubsztituenshez képest  $\alpha$ -helyzetű  $sp^2$ -szénen megy végbe. Az irányítócsoportban lévő heteroatom magányos elektronpárja koordinálódik a Lewis-sav karakterű fématommal, és ezzel az aromás vegyületet egy adott pozícióban rögzíti. Ezt a regioszelektív metallálást elnevezték irányított metallálásnak (DOM, Directed Ortho Metalation) [8]. Az aromás gyűrűn elhelyezkedő szubsztituenseknek mind az elektronikus, mind a szterikus tulajdonságai befolyásolják a metallálás regioszelektivitását.

A butil-lítium aggregátumát megbontó elektrondonor atom vagy csoport a metallálendő vegyülethez is kapcsolódhat. A hidrogén-fém kicserélődést megelőzően gyors komplexképzés történik, emiatt a metallálószer a koordinációban résztvevő csoport melletti szénatom hidrogénjéhez közel kerül. A heteroatomot tartalmazó csoportok induktív elektronvonzó hatásukkal is növelik a szomszédos szénen lévő hidrogén savasságát. Ezt nevezik szomszédcsoport-hatásnak.

Az irányított metallálás előnye, hogy a körülmények (oldószer, metallálószer, aktiváló ligandum, reakcióidő, hőmérséklet) pontos megválasztásával nagy szelektivitással állíthatunk elő olyan vegyületet, amelyeket csak körülményesebb úton, erélyesebb körülmények között, vagy egyáltalán nem lehetne előállítani.

Schlosser szerint a különböző komplexképzőket tartalmazó reaktánsal végzett irányított metallálás eredménye megváltozik a nem aktivált reagenshez képest. Erre jó példa az *ortho*- és *para*-fluoranizol amely tetrahidrofuranban BuLi-mal A és B vegyületet adja, míg LiC-KOR-ral C és D vegyület keletkezik [1].



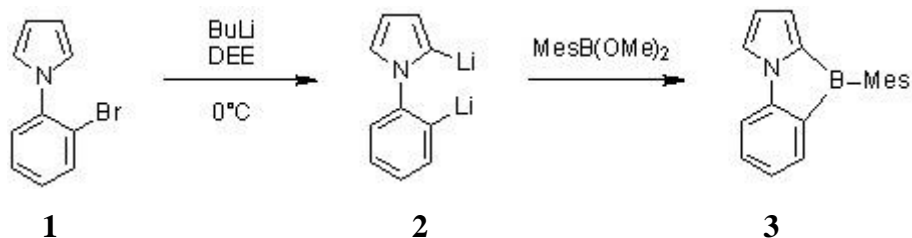
*Metallált ortho- és para-fluoranizolok*

### 3.5. Az 1-fenilpirrolok metallálása

Az 1-alkilpirrolok metallálásáról sok publikáció jelent meg, de az 1-arilpirrolokkal foglalkozó irodalom mennyisége nem olyan számottevő. A tanszéki kutatócsoport által megjelentetett cikkeken [6, 17-23] kívül néhány külföldi irodalmi hivatkozás [1-3, 24-29] is megtalálható.

Az 1-fenilpirrolok szelektív  $\alpha$ -lítálását először Shirley [9] írta le és ugyanazon molekulák  $\alpha,2$ -dilitálását Cheeseman [10] publikálta. Megállapította, hogy a benzolgyűrűn lévő lítium reaktivitása elektrofil reagensekkel szemben nagyobb, mint a pirrolon lévő lítiumé.

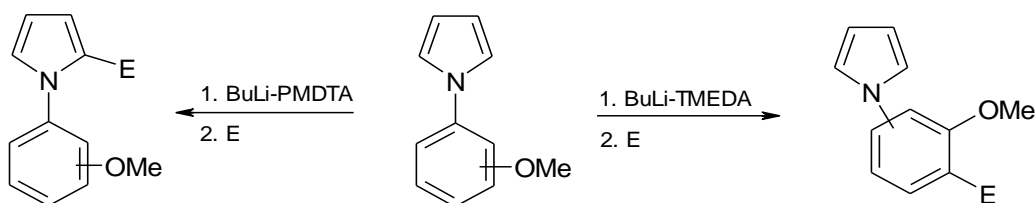
Albrecht és Kaufmann 1-(2-brómfenil)-pirrolból (**1**) kiindulva szintetizálta a dilitált származékot (**2**), amelyet dimetoxi-mezitilboránnal reagáltatva kapta a pirroloborepint (**3**) [26].



1979-ben Cheesman és Greenberg metallálással állított elő a **3** vegyülethez hasonló, de fenilszubsztituált, arzént, szilíciumot és foszfort tartalmazó heterociklusos vegyületeket [10].

Schlosser és Faigl [11] az 1-fenilpirrolok metallálását vizsgálta butil-lítiummal, különböző komplexképzők jelenlétében. Tisztán előállították a monolítált terméket, és stabilizált származékait. Megfigyelték, hogy az 1-fenilpirrol dimetallálása kinetikusan kontrollált folyamat. A kiindulási anyag feleslegének jelenlétében a dimetallált vegyület, a stabilabb  $\alpha$ -litio-1-fenilpirrollá alakul át. Az általuk előállított pirrolobenzoxazepin-származékoknál is fémorganikus vegyületeket használtak [12].

Faigl és Fogassy vizsgálta az 1-(metoxifenil)-pirrolok [13], az 1-(fluorfenil)-pirrolok [14], és az 1-(trifluorometilfenil)-pirrolok [15] lítálási reakcióit. A metoxifenil-szubsztituenst tartalmazó 1-fenilpirroloknál azt tapasztalták, hogy BuLi-PMDTA jelenlétében mindhárom izomer esetében a pirrol gyűrű  $\alpha$ -hidrogénje cserélődik le, amely a molekula legsavasabb hidrogénje. BuLi-TMEDA komplexképzőt használva az *orto*-izomer nem lítálódott, a *meta*- és *para*- izomer esetében a metoxicsoport melletti hidrogén cserélődött le.

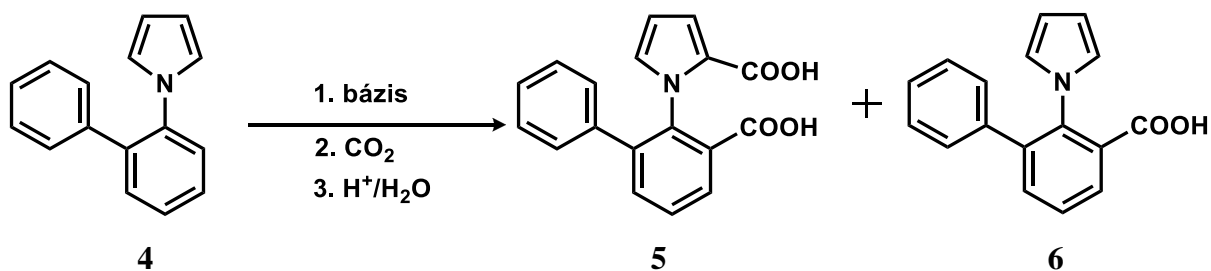


*1-Metoxifenilpirrolok regioszelektivitása*

Eredményeiket azzal magyarázták, hogy a BuLi-PMDTA komplexben a lítium koordinációs szférája telített, így az elegyben többségében monomerként van jelen, és ebben a nagyon reakcióképes formában a modellvegyület legsavasabb hidrogénjét támadja. A BuLi-TMEDA viszont dimer formában van jelen [1], és a lítium további koordinációs kötés létrehozására képes a metoxicsoport nemkötő elektronpárjával, ebben az átmeneti komplexben a lítium a metoxicsoport melletti hidrogénhez kerül közel, és azt cseréli le [13].

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszéken több éve folynak fémorganikus kutatások, az 1-arilpirrol regioszelektív mono- és dimetallálási reakcióinak tanulmányozása céljából. Többféle irányító csoporttal (MeO-, F-, Cl-, F<sub>3</sub>C-, Me-, Et-) más-más helyzetben szubsztituált 1-fenilpirrol származékok esetén részletes vizsgálatok történtek a regioszelektivitást befolyásoló hőmérséklet, az oldószer, a metallálószer-aktiváló ligandum párosítás (BuLi-TMEDA, BuLi-PMDTA, LIC-KOR, LIDA-KOR, LITMP-KOR, ezekben *n*-BuLi helyett *s*-BuLi és *t*-BuLi alkalmazásával is) és a mólarányok hatását kutatva [11, 13, 14, 16-19].

A vizsgálatok során előállítottak az [(1,1'-bifenil)-2-il]-1*H*-pirrol (4) metallálásával egy atropizomériával rendelkező dikarbonsavat (5). Kidolgozták a jó termeléssel működő szintézist, a főtermék (5) és a melléktermékként képződő monokarbonsav (6), valamint az 5 dikarbonsav enantiomerjeinek elválasztási módszerét is [20].



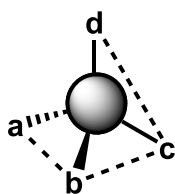
A dikarbonsav azért igen fontos vegyület munkám szempontjából, mert  $\alpha$ -, ill. 2- és 6-szubsztituált, ami a két gyűrű közötti C-N kötés körüli gátolt rotáció meglétéhez és az atropizomériához szükséges feltétel. A dikarbonsav, illetve annak származékai esetében a tanszéki kutatócsoportban készültek vizsgálatok az optikailag aktív anyagok stabilitásáról, különböző hőmérsékleten [21].

### 3.6. A kiralitás

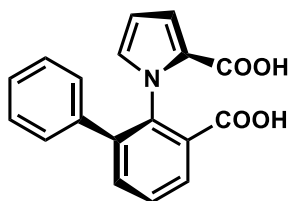
Királisnak nevezzük azt a molekulát, amely nem hozható fedésbe a tükörképével. A szerves molekulák jelentős hányadára jellemző ez a tulajdonság.

A kiralitás fajtái:

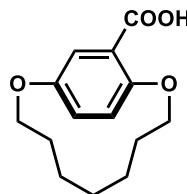
- Centrális kiralitás, vagy aszimmetriacentrum: A kiralitás ezen fajtája akkor alakul ki, ha egy atomhoz négy különböző ligandum kapcsolódik, amiknek elrendeződése egyértelműen meghatározza a körüljárás irányát, így kiralitást eredményez.
- Axiális kiralitás: Abban az esetben, amikor a molekula nem tartalmaz aszimmetriacentrumot, viszont rendelkezik egy tengellyel, és körülötte találhatóak nem egy síkban fekvő ligandumok, amelyek meghatározzák a körüljárás irányát, akkor axiális kiralitásról beszélünk.
- Planáris kiralitás: Amennyiben a molekula nem rendelkezik sem aszimmetriacentrummal, sem aszimmetriatengellyel, de adott egy sík, amelyben az atomcsoportok elhelyezkedése alapján ki tudunk tüntetni egy körüljárási irányt, továbbá ki tudjuk tüntetni a sík egyik oldalát, planáris kiralitásról beszélünk.
- Helikális kiralitás: Ha a molekulában első ránézésre is szembejövő csavarment található.



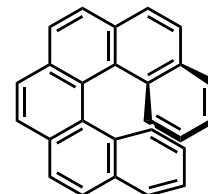
*Centrális kiralitás*



*Axiális kiralitás*



*Planáris kiralitás*



*Helikális kiralitás*

### 3.7. Atropizoméria

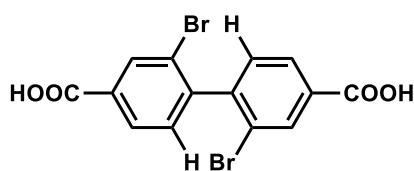
A kiralitás ezen fajtáját az alábbiakban részletesebben ismertetem, mivel modellvegyületeim is atropizomeriával rendelkező anyagok.

1922-ben Christie és Kenner bejelentették a 6,6'-dinitrobifenil-2,2'-dikarbonsav és 4,4',6,6'-tetranitrobifenil-származékának elválasztását, amit diasztereomer brucin sók szelektív kristályosításával végeztek. A bifenil-2,2'-dikarbonsav enantiomerjeit viszont képtelenek voltak rezolválni. Ennek az az oka, hogy a bifenil készségesen racemizál szobahőfokon, ami a királis tengely körüli szabad rotációnak köszönhető. Gyakorlati okból Kuhn bevezette az atropizoméria fogalmát, amivel leírja azokat a sztereoizomereket, amelyeket az egyszeres kötés körüli gátolt rotáció eredményez, ezért szobahőmérsékleten

elválaszthatóak. Ez a definíció kizárólag az elválasztható sztereoizomerek rotációs stabilitásán alapul és ugyanazok a hátrányai, mint a konfigurációs és konformációs izomerek fizikai kémiai osztályozásának. Például a 2,2'-dijód-bifenil rotációs energiagátja 97,0 kJ/mol 34°C-on, és enantiomerjeire elválaszthatók, de oldatban lassan racemizál. Mivel Kuhn stabilitási kritériuma nem definiálja a szabad rotációhoz szükséges energiagátat, nem világos, hogy a 2,2'-dijód-bifenil eleget tesz-e az atropizoméria követelményeinek. Kuhn eredeti definíciójának szigorú értelmezése ide sorolja az axiális kiralitással rendelkező bifenilszármazékokat, amelyek nem racemizálnak és szétválaszthatóak sztereoizomerekre. Ilyen például a 2,2',3,4,4',5',6-heptaklorobifenil. Az atropizoméria elnevezést széles körben használják az irodalomban az egyszeres kötés körüli gátolt rotációjú sztereoizomerek körében [22].

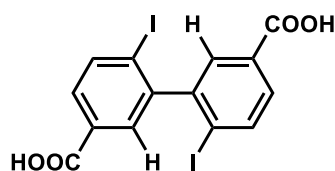
Az atropizomerek egymásba alakulása, vagyis a racemizáció követhető forgatóképesség mérésével és HPLC-vel is. Az optikai aktivitás időbeli változásából kiszámíthatjuk a racemizáció elsőrendű sebességi állandóját, ebből pedig az aktiválási energiát. Különböző szubsztituenseknek különböző a térkitöltése, ezt homológ vegyületsorok racemizációjának mérésével vizsgálhatjuk. A különböző ligandumok ezen módszerrel megállapított térigény sorrendje jól egybevág a röntgenográfias úton kapott eredményekkel, melyek a következők:

I>Br>CH<sub>3</sub>>Cl>NO<sub>2</sub>>COOH>OMe>F.



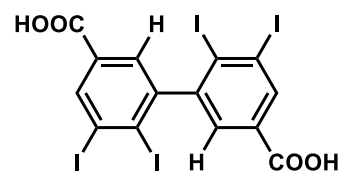
$$\Delta G^\ddagger = 79,6 \text{ kJ/mol}$$

7



$$\Delta G^\ddagger = 87,9 \text{ kJ/mol}$$

8



$$\Delta G^\ddagger = 114,3 \text{ kJ/mol}$$

9

Az (7) és (8) vegyület összehasonlítása jól tükrözi a bróm és a jód *van der-Waals*-rádiuszai közötti különbséget. Az (8) és (9) összevetése pedig egy érdekes jelenségre, a pillérhatásra hívja fel a figyelmet. A meta helyzetű jódatomok és karboxilcsoportok egyidejű jelenléte a koplánáris átmeneti állapotban megnehezíti az ütköző *orto*-helyzetű atomok kihajlását, és ez az aktiválási energia tetemes növekedésével jár [23].

### 3.8. Atropizomer vegyületek az enantioszelektív szintézisekben

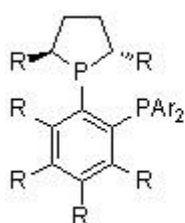
Katalitikus mennyiségű optikailag aktív szerves vegyület (organokatalizátor) jelenlétében sokszor valósíthatók meg enantioszelektív reakciók. Az utóbbi években számos kutatócsoport foglalkozott a katalízisnek ezzel a formájával [24].

Az enantioszelektív katalízis másik formája az, amikor optikailag aktív ligandumokkal körülvelt átmeneti fémeket alkalmaznak.

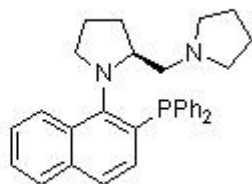
Mindkét esetben az aszimmetrikus szintézis alapja, hogy a királis katalizátor különbséget tesz a prokirális vegyület két oldala között, átmeneti állapotban a reagenseket és a katalizátort is tartalmazó komplexben a királis katalizátor nem egyforma valószínűséggel koordinálódik mindkét oldalról, ezért az egyik diasztereomer forma nagyobb mértékben (gyorsabban) keletkezik vagy reagál.

Régóta sikerrel alkalmazzák aszimmetrikus szintézisekben a BINOL-t, a TADDOL-t és ezek származékait, melyek  $C_2$ -szimmetriával rendelkező diolok [25-27]. Előállíthatóak belőlük pl. bimetal (két, legtöbbször különböző fémot tartalmazó) katalizátorok is. Számos publikáció található, melyekben a legkülönbözőbb területeken alkalmazzák őket, a Ziegler-Natta típusú polimerizációtól kezdve a nanocsövek előállításáig [30].

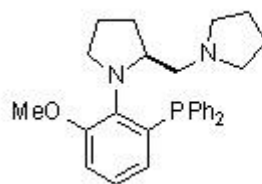
Az általunk majd a jövőben ligandumként vagy organokatalizátorként alkalmazni kívánt molekulák  $C_1$  szimmetriával rendelkeznek, funkcionalitásban hasonlóak, azaz nincs szimmetriaelemük, és atropizomériával rendelkeznek. A rokon szerkezetű aszimmetrikus atropizomerek közül a közelmúltban többet is sikeresen alkalmaztak már enantioszelektív reakciókban katalizátor ligandumként (**10-13**).



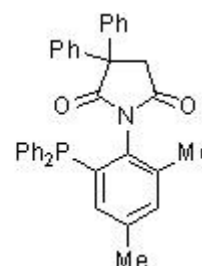
**10**



**11**



**12**

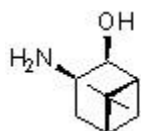


**13**

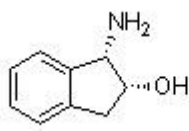
#### Új $C_1$ szimmetriájú ligandumok I.

Ezek nagy része difenilfoszfin részt tartalmaz, és általában nemesfémeket – legtöbbször palládiumot – komplexálnak. Segítségükkel sikerült valamennyi esetben legalább közepes, de legtöbbször igen nagy *ee*-értékeket elérni különféle modellreakciókban [31-35].

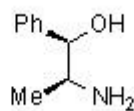
Célvegyületeink egy része az aminoalkoholok közé tartozik.  $C_1$  szimmetriájú aminoalkoholokat is szép számmal találunk a közelmúltban leírt új királis katalizátorok között. Ezeket a vegyületeket igen eredményesen alkalmazták enantioszelektív redukciós reakciókban. Ezekben valamilyen asszimmetrikusanszubsztituált ketont boránnal redukálnak, katalizátorként pedig az amino-alkohol (**14-17**) borán-, vagy borátszármazékkal képzett komplexét alkalmazzák. Igen gyakran 95%-os és e fölötti enantiomerfelesleget értek el az ilyen típusú modellreakciókban [36-39].



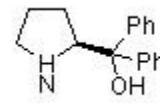
**14**



**15**



**16**



**17**

*Új  $C_1$  szimmetriájú ligandumok II.*

### 3.9. Optikailag aktív aminoalkoholok felhasználása

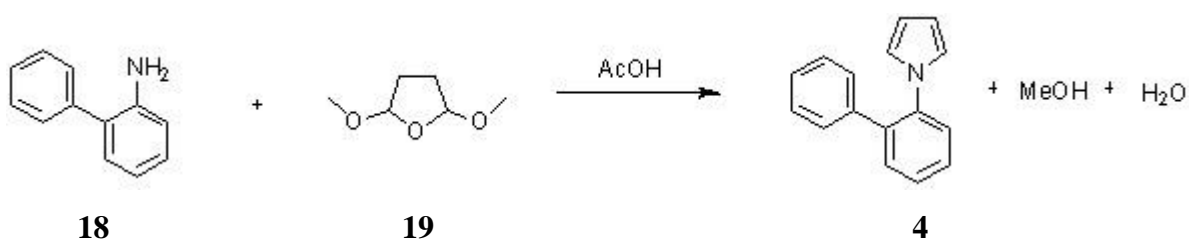
Aldehidek enantiomerszelektív alkilezési reakcióját dietilcinkkel elsőként Oguni és Omi írta le 1984-ben, királis katalizátor ligandumként (S)-leucinolt használtak [40]. Azóta jónéhány különféle katalizátort fedeztek már fel. Számos ligandumot sikeresen alkalmaztak aszimmetrikus cinkorganikus reakciókban, köztük 1,2- illetve 1,3-aminoalkoholokat, diaminokat (N,N-ligandumok) és diolokat (O,O-ligandumok). A mechanizmusát tekintve elsőként a katalizátor, azaz az aminoalkohol lép reakcióba a dietilcinkkel. Az *in situ* előállított cink komplex egy multifunkcionális katalizátor, ami Lewis-savként viselkedve aktiválja a karbonil-szubsztrátot. Királis környezetben az aszimmetrikus szénatom(ok) közelében található amino- és/vagy hidroxil-csoport irányítja a ligandum sztereoselektivitását. Ám ebben az esetben 4 vagy akár még több szénatom is lehet a két funkciós csoport között, így azok hatása másképpen érvényesül. Erre példák a királis biaril-típusú vegyületek, ahol az amino- és a hidroxilcsoport a külön gyűrűn helyezkedik el. Az emiatt kialakuló atropizoméria jelenségét használjuk ki az optikailag aktív bifenilpirrol származékok esetében is. [41, 42]



## 4. Saját kutatás

### 4.1. Az [1,1'-bifenil-2-il]-1*H*-pirrol (4) előállítása

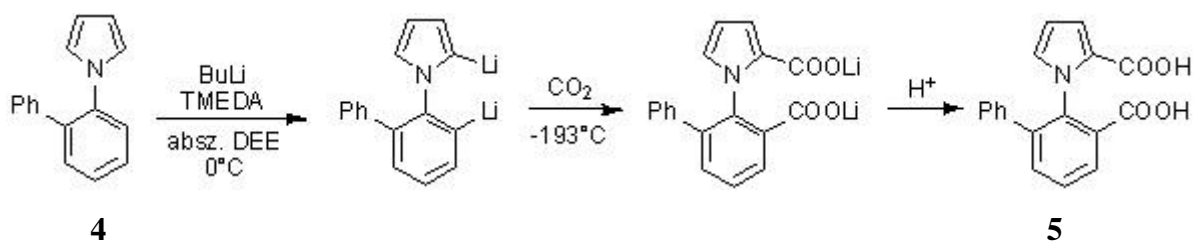
A szintézis első lépéseként előállítottam az [1,1'-bifenil-2-il]-1*H*-pirrolt, bifenil-2-amin (18) és 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurán (19) kondenzációjával. Oldószerként és katalizátorként is egyaránt jégecetet használtam és a reakcióelegyet egy órán át forraltam [28]. A nyersterméket vákuumdesztillációval tisztítottam, így 80%-os termeléssel kaptam a kívánt terméket (4). Mivel ez egy ismert, a tanszéki kutatócsoport által már optimált reakció volt, ezért nagy mennyiségben állítottam elő 4 pirrol-származékot [21].



1. ábra: Az [1,1'-bifenil-2-il]-1*H*-pirrol (4) előállítása

### 4.2. A racém 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1*H*-pirrol-2-karbonsav ((±)-5) előállítása

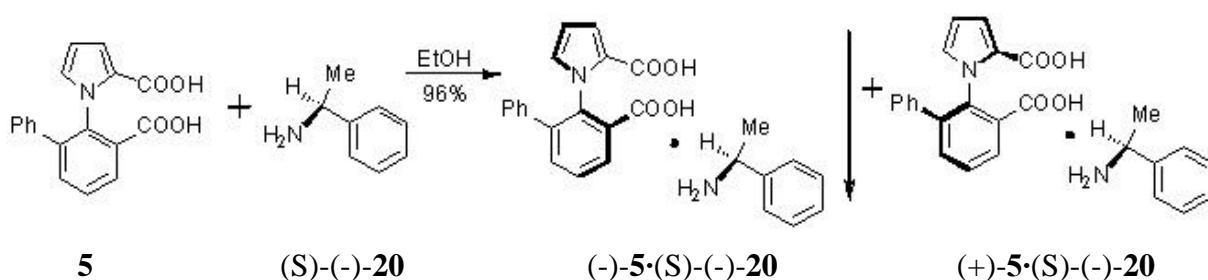
Ezt az irányított metalláláson alapuló reakciót a kutatócsoport által kidolgozott eljárás alapján hajtottam végre [20]. A dimetallált származékot 2 ekvivalens TMEDA és 2,2 ekvivalens BuLi jelenlétében 0°C-on abszolút éterben állítottam elő, majd a dimetallásási reakció teljes lejátszódása után a folyékony nitrogénnel befagyasztott elegyet szárazjéggel kezeltem. A feldolgozás során számított mennyiségű sósavval történő savanyítás nem bizonyult elegendőnek, a felhasznált bázisokra (BuLi és TMEDA) számított mennyiségű sósavhoz még felesleget kellett adagolni. A kívánt terméket etanolból átkristályosítva a racém dikarbonsavat (5) 61%-os termeléssel sikerült kinyernem.



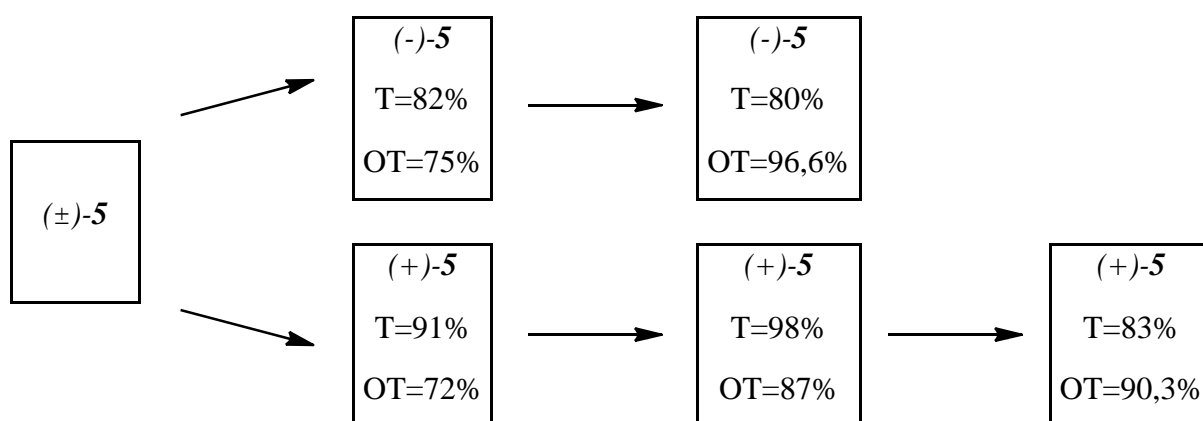
2. ábra: Az 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1*H*-pirrol-2-karbonsav (5) előállítása

### 4.3. A racém 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1H-pirrol-2-karbonsav ((±)-5) rezolválása

A racém (±)-5 rezolválását a kutatócsoportban kidolgozott [20, 21], diasztereomer sóképzésen alapuló eljárás alapján végeztem, 96%-os etanolban. Rezolválószerként (S)-(-)-1-feniletíl-amint ((S)-(-)-20) használtam. Ekkor a (-)-5 enantiomer és (S)-(-)-20 diasztereomer sója kristályosodott ki, míg a (+)-5 só oldatban maradt (3. ábra). A sav felszabadítása után 82%-os termeléssel 75%-os optikai tisztaságú (-)-5 terméket kaptam. Az anyalúgból 91%-os termeléssel 72%-os optikai tisztaságú terméket sikerült kinyernem ((+)-5). A nem megfelelő tisztaság miatt a kapott termékeket újra rezolváltam úgy, hogy a nem-racém enantiomer keverékhez a benne levő major enantiomer mennyiségének megfelelő rezolválószer ((-)-, illetve (+)-1-feniletíl-amint) adagoltam. Így a (-)-5 enantiomert 80%-os termelés mellett 96,6%-os optikai tisztasággal nyertem ki, míg a (+)-5 enantiomernél ez az érték 76%-os termelés és 90,3%-os optikai tisztaság volt (4. ábra).



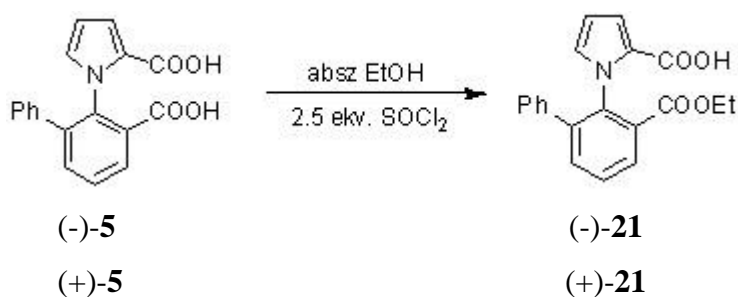
3. ábra: A racém 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1H-pirrol-2-karbonsav ((±)-5) rezolválása



4. ábra: A racém (5) karbonsav rezolválásának eredményei

#### 4.4. Az 1-[(3-etoxikarbonil-1,1'-bifenil)-2-il]-1H-pirrol-2-karbonsav ((-)-**21**), ((+)-**21**) előállítása

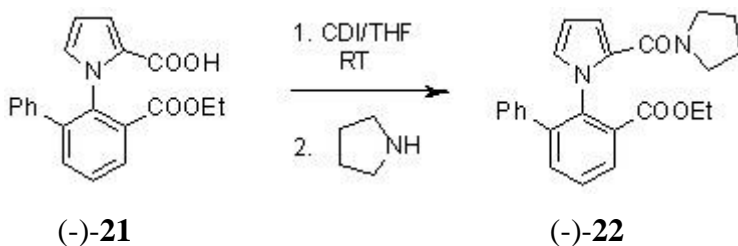
A dikarbonsavból egy, a tanszéki kutatócsoport korábban már kidolgozott eljárás [29] alapján a fenilgyűrűhöz kapcsolódó karboxilcsoport szelektív észterezésével monoészter-származékot ((-), ill- (+)-**21**) állítottam elő. Az (*S*)-(-)-**5** dikarbonsavat etanolban oldva, 0°C-on 2,5 ekvivalens tionil-kloriddal reagáltattam 8 napon keresztül, majd a nyers monoésztert hexán/EtOAc (3:1) elegyből kristályosítottam. A (-)-**21** terméket 75%-os termeléssel, míg a másik enantiomert ((+)-**21**) 72%-kal sikerült kinyernem.



5. ábra: Az optikailag aktív 1-[(3-etoxikarbonil-1,1'-bifenil)-2-il]-1H-pirrol-2-karbonsav ((-)-**21**), ((+)-**21**) előállítása

#### 4.5. Az etil-2-[2-(pirrolidino-1-karbonil)-1H-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-**22**) előállítása karbonil-diimidazollal

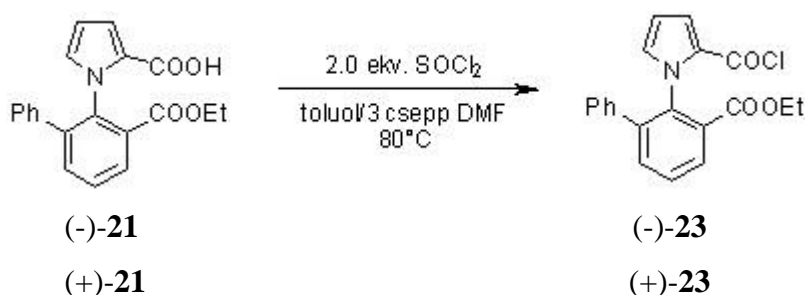
A kutatócsoportban korábban a savamidokat kizárólag savkloridképzést követő amidálással állították elő. Mi kísérletet tettünk a savamid közvetlen előállítására a **21** monokarbonsavból. A (-)-**21** monokarbonsavat absz. tetrahidrofuranban 1,05 ekvivalens CDI-vel reagáltattuk, majd hozzáadtuk a pirrolidint. A reakcióelegyet 2 hétig kevertettük szobahőmérsékleten. Mivel feldolgozás után csak 50%-os termeléssel nyertük ki a (-)-**22** savamidot, a továbbiakban ezzel az úttal nem próbálkoztunk.



6. ábra: Az etil-2-[2-(pirrolidino-1-karbonil)-1H-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-**22**) előállítása karbonil-diimidazollal (CDI)

#### 4.6. Az etil-2-[2-(klórkarbonil)-1H-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-23), ((+)-23) előállítása

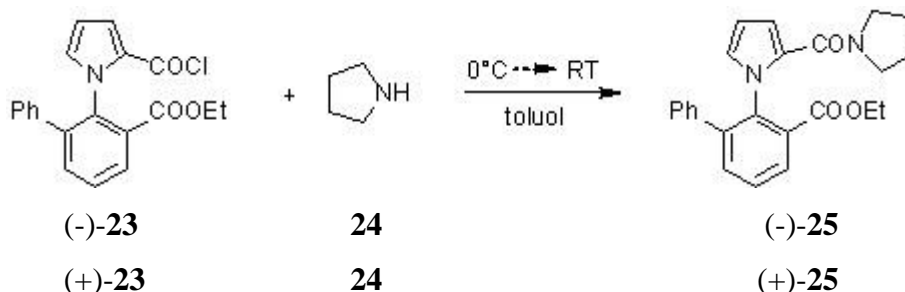
Az optikailag aktív **21** monokarbonsav karboxil-csoportját toluolban 2 ekvivalens  $\text{SOCl}_2$  és katalitikus mennyiségű DMF alkalmazásával savkloriddá alakítottam. A savkloridot a (-)-**21** és (+)-**21** vegyületekből 3 óra alatt  $80^\circ\text{C}$ -on képeztem. A reakció lejátszódása után az oldószert és a maradék tionil-kloridot vákuumdesztillációval eltávolítottam [21, 29]. Mivel ez a lépés az amidok képzésének köztes lépése, a nyersterméket nem tisztítottam, hanem rögtön a következő reakciólépésbe vittem.



7. ábra: Az etil-2-[2-(klórkarbonil)-1H-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-23), ((+)-23) előállítása

#### 4.7. Az etil-2-[2-(pirrolidino-1-karbonil)-1H-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-25), ((+)-25) előállítása

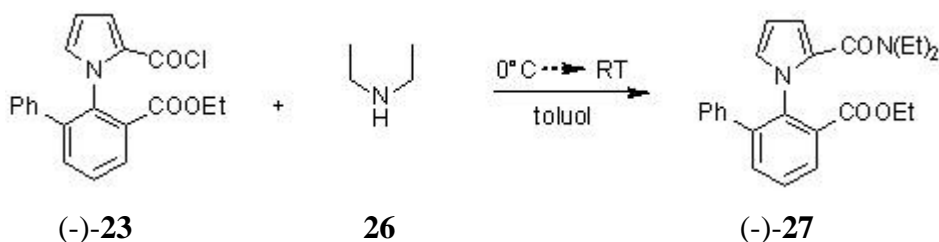
A korábban már kidolgozott savamid-képzési eljárás szerint [21, 29] a (-)-**23** savklorid toluolos oldatához  $0^\circ\text{C}$ -on 2,5 ekvivalens pirrolidint (**24**) adagoltam. Szobahőmérsékleten a reakció 3 nap alatt lejátszódott. Feldolgozás után 87%-os termeléssel sikerült kinyerni a (-)-**25** amidot. Ezt a reakciót később (+)-**23** kristályból is elvégeztem 69%-os termeléssel.



8. ábra: Az etil-2-[2-(pirrolidino-1-karbonil)-1H-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-25), ((+)-25) előállítása

#### 4.8. Az etil-2-[2-(*N,N*-dietilkarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-27) előállítása

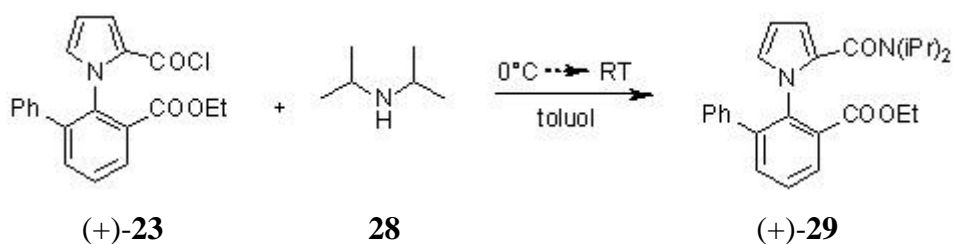
A reakciót ((-)-25) származék előállításához hasonlóan hajtottam végre, ám itt nem volt elegendő a kezdeti 2,5 ekvivalensnyi dietil-amin (26) mennyisége, további 2 ekvivalens hozzáadására volt szükség. Ez a reakció 8 napot vett igénybe és feldolgozás után 70%-os termeléssel sikerült kinyerni az optikailag aktív dietilamidot ((-)-27).



9. ábra: Az etil-2-[2-(*N,N*-dietilkarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-27) előállítása

#### 4.9. Az etil-2-[2-(*N,N*-diizopropilkarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((+)-29) előállítása

Ezt a reakciót is a korábbi eljárásokkal (4.7. és 4.8. bekezdés) analóg módon végeztem, ám a savklorid feldolgozása során víz került a reakcióelegybe. A fázisok szétválasztása és a szerves fázis Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal történő szárítása után elhidrolizált monoészter is volt az elegyben. Ennek ellenére hozzáadtam az előzőleg számított [21] 8 ekvivalens diizopropil-amint (28). A reakció 10 napig ment. Feldolgozás és tisztítás után végül gyenge, 22%-os termeléssel kaptam meg (+)-29-et.



10. ábra: Az etil-2-[2-(*N,N*-diizopropilkarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((+)-29) előállítása

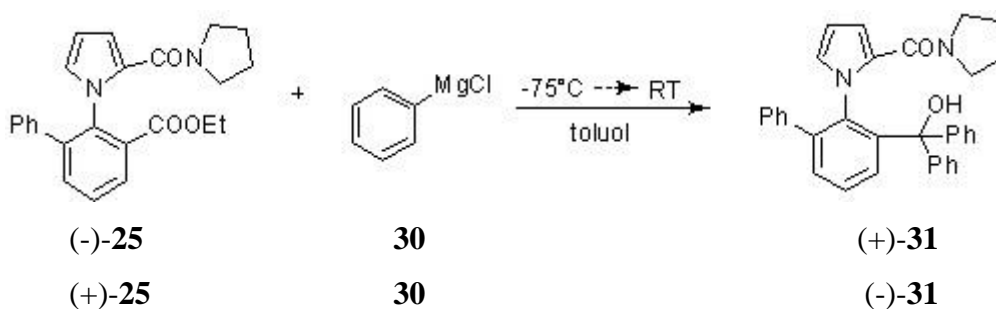
Fontos megjegyezni, hogy a 25, 27 és 29 savamidok előállítása során racemizációt nem tapasztaltam, minden esetben nagy enantiomer tisztaságú termékeket sikerült előállítanom.

#### 4.10. A királis monoészterek reakciója Grignard reagensekkel

A savamidképzés után a kapott termékek észtercsoportjait fenilmagnézium-klorid addíciójával és azt követő hidrolízissel tercier alkoholokká alakítottam.

##### 4.10.1. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-pirrolidinokarbonil-1H-pirrol ((+)-**31**), ((-)-**31**) előállítása

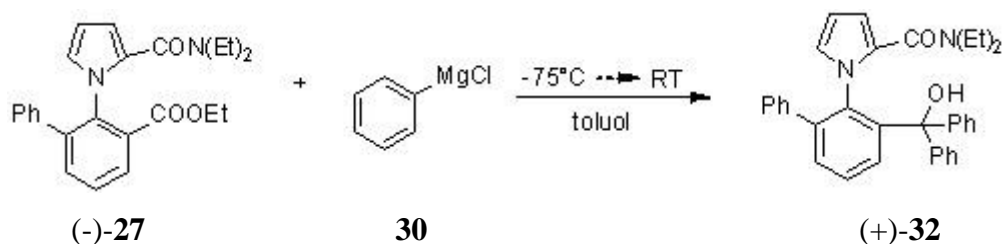
A reakciót  $-75^{\circ}\text{C}$ -on toluolban hajtottam végre 4 ekvivalens fenilmagnézium-klorid (**30**) alkalmazásával. A reakció teljes lejátszódásához az elegyet egy éjszakán át kevertetem szobahőmérsékleten. Először csak kis méretben (0,39 mmol) végeztem a reakciót. Ekkor 68%-os termeléssel kaptam a tercier alkoholt. Nagyobb méretben (1,59 mmol) (-)-**25** észterből kiindulva 93%-os termelést értem el. A reakció során az optikailag aktív (-)-**25** termékkel ellentétes forgatóképességű (+)-**31** anyag keletkezett. (+)-**25** kristállyal szintén elvégeztem a reakciót ((-)-**31**), 86%-os termeléssel.



11. ábra: Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-pirrolidinokarbonil-1H-pirrol ((+)-**31**), ((-)-**31**) előállítása

##### 4.10.2. Az *N,N*-dietil-1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-1H-pirrol-2-karboxamid ((+)-**32**) előállítása

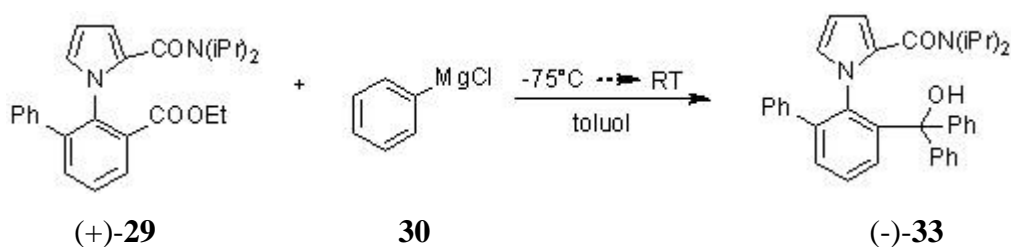
A 4.10.1. pontban leírtakkal azonos módon jártam el, 4 ekvivalens Grignard-reagenst alkalmazva. Először kis mennyiségekkel hajtottam végre a reakciót (termelés: 74%), majd nagyobb méretben is előállítottam a tercier alkoholt 91%-os termeléssel. A relatív forgatóképesség itt is megváltozott.



12. ábra: Az *N,N*-dietil-1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-1*H*-pirrol-2-karboxamid ((+)-32) előállítása

#### 4.10.3. Az *N,N*-diizopropil-1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-1*H*-pirrol-2-karboxamid ((-)-33) előállítása

A diizopropil-származékot a másik kettővel azonos módon állítottam elő, 4 ekvivalens **30** reagenssel. Ez esetben az egész mennyiséget reagáltattam a fenilmagnézium-kloriddal és a várt terméket 93%-os termeléssel sikerült kinyernem ((-)-**33**). A relatív forgatóképesség itt is megváltozott.



13. ábra: Az *N,N*-diizopropil-1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-1*H*-pirrol-2-karboxamid ((-)-33) előállítása

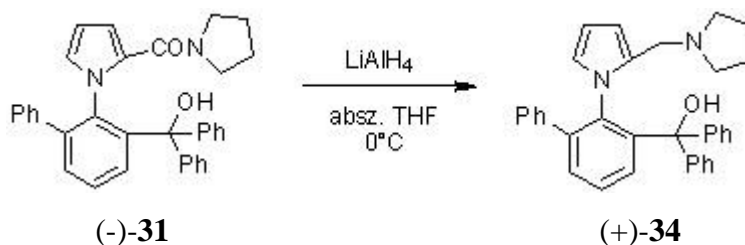
#### 4.11. Az királis aminoalkoholok előállítása

A királis ligandumként alkalmazni kívánt optikailag aktív aminoalkoholokhoz végül a tercier alkoholsoportot tartalmazó savamidok lítium-alumíniumhidriddel végzett redukciójával jutottam.

##### 4.11.1. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-pirrolidinometil-1*H*-pirrol ((+)-34) előállítása

A redukciót oldószerként használt abszolút THF-ben hajtottam végre. A **31** savamid oldatához 0°C-on 2x2 ekvivalens lítium-alumíniumhidridet adagoltam, majd szobahőmérsékleten kevertetem. A reakció szobahőmérsékleten 7 nap alatt játszódott le. A nyersterméket sóképzést követő extrahálással próbáltam tisztítani úgy, hogy sósavval képeztem az amin hidroklorid sóját, majd EtOAc-tal extraháltam mellőle a szennyeződések.

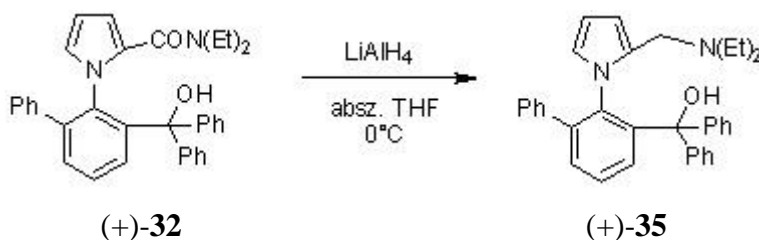
A vizes fázis lúgosítása után azonban nem sikerült visszanyernem a **34** amint. Annak érdekében, hogy elkerüljem az aminszármazék bomlását, a továbbiakban a nyersterméket oszlopkromatografiával tisztítottam. Így 30%-os termelést sikerült elérni.



14. ábra: Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-pirrolidinometil-1H-pirrol ((+)-**34**) előállítása

#### 4.11.2. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-dietilaminometil-1H-pirrol ((+)-**35**) előállítása

Az előállítás a 4.11.1. pontban leírtak alapján történt, itt szintén nem volt elég 2 ekvivalens  $\text{LiAlH}_4$ , így még 2 ekvivalens redukálószerrel adtam a rendszerhez. A reakció 7 nap alatt játszódott le. Kisméretben (0,50 mmol) feldolgozás után 18%-os, nagyobb méretben (1,59 mmol) pedig 52%-os termelést sikerült elérni.

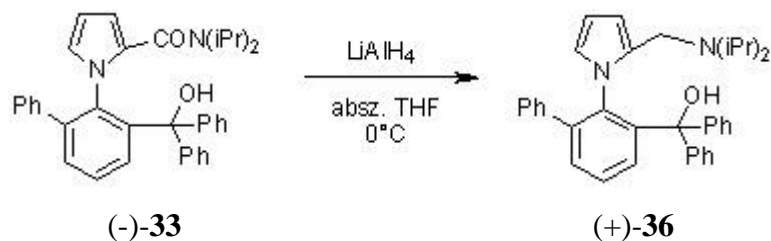


15. ábra: Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-dietilaminometil-1H-pirrol ((+)-**35**) előállítása

#### 4.11.3. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-diizopropilaminometil-1H-pirrol ((+)-**36**) előállítása

A **36** származék előállítását a **34** és **35** vegyületek előállítására alkalmazott eljárás alapján végeztem. A redukció 2 ekvivalens  $\text{LiAlH}_4$ -del 3 nap alatt lejátszódott. Feldolgozás után 86%-os termeléssel kaptam a kívánt terméket.

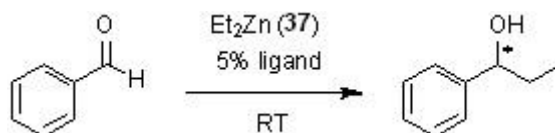




16. ábra: Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-diizopropilaminometil-1H-pirrol ((+)-**36**) előállítása

#### 4.12. A királis aminoalkoholok alkalmazása királis ligandumként dietil-cink és benzaldehid reakciójában

Az előállított új királis ligandumok alkalmazhatóságát is teszteltem egy reakcióban. A dietil-cink benzaldehidre történő aszimmetrikus addícióját a kutatócsoport által más királis ligandumokhoz kidolgozott eljárás adaptálásával valósítottam meg [41] az általam előállított optikailag aktív **34**, **35**, **36** ligandumokkal (17. ábra). Az 5%-os mennyiségben használt királis aminoalkoholokhoz szigorúan inert körülmények között adagoltam a dietil-cinket (**37**), majd 2 óra kevertetés után hozzáadtam a benzaldehidet. Az elegy egy éjszakát szobahőmérsékleten keveredett, majd gázkromatográfiás mérés segítségével határoztam meg a keletkezett termékek ee-értékeit.



	(+)- <b>34</b>	(+)- <b>35</b>	(+)- <b>36</b>
ee (%)	-	55	8

17. ábra: A királis aminoalkoholok alkalmazása királis ligandumként dietil-cink és benzaldehid reakciójában

A három ligandummal elvégzett reakciók eredménye alapján megállapítottam, hogy (+)-**35** jelenlétében érhető el a legmagasabb enantiomer felesleg. A reakciókörülmények (hőmérséklet, molarány, reakcióidő) optimalizálásával valószínűleg a szelektivitás még növelhető.

## 5. Kísérleti rész

### 5.1. Általános megjegyzések

- Az összes kereskedelemben kapható kiinduló anyagot a FLUKA AG és a Merck Hungary Kft vállalatoktól vásároltuk és további tisztítás nélkül használtam fel.
- A fémorganikus reakciókhoz használt oldószereket peroxid- és vízmentesítettük, a BuLi-ot ~1,59 M hexános oldatban alkalmaztam, melynek pontos koncentrációját kettős titrálásos módszerrel határoztam meg [43].
- A metallálások, PhMgCl-os és LiAlH<sub>4</sub>-es reakciók megvalósításához Schlenk-technikával előállított N<sub>2</sub> vagy Ar alatti inert atmoszférát alkalmaztam. A kísérletekhez abszolútizált oldószereket használtam.
- A 0°C-os hőmérsékletet jeges-vizes fürdővel, a –10 °C alatti hőmérsékletet szárazjeges acetonos fürdővel állítottam be, míg -193°C-ot folyékony nitrogénnel hoztam létre. Utóbbi két esetben Dewar edényt használtam.
- A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz DC Alufolien Kieselgel F<sub>254</sub> (Merck) típusú lapokat használtam, amelyeket UV fényvel vagy (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> és Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> vizes kénsavas oldatával hívtam elő.
- Az oszlopkromatográfiás elválasztásokat úgy valósítottam meg, hogy 1g elválasztandó anyaghoz ~20 g adszorbenst használtam (Kieselgel 60 G 0,02-0,063 mm, Merck). Az eluenseket zárójelben tüntettem fel.
- A forgatóképességet Perkin-Elmer 241 típusú polariméterrel, 10 cm optikai úthosszúságú küvettában, a nátriumlámpa 589 nm hullámhosszúságú fényében határoztam meg. A használt oldószereket és a vizsgált minta koncentrációját a mért értékek után tüntettem fel.
- A vegyületek szerkezetét és tisztaságát <sup>1</sup>H-NMR, és <sup>13</sup>C-NMR vizsgálatok segítségével ellenőriztük Bruker AV 300 illetve 400 és DRX 500MHz-es NMR készülékekkel. A spektrumok felvétele CDCl<sub>3</sub> oldatban történt. A kémiai eltolódásokat ppm-ben, a csatolási állandókat (*J*) Hz-ben adtam meg. Referenciavegyületként a tetrametil-szilánt ( $\delta = 0$  ppm) használtam.

## 5.2. Reprodukciós kísérletek

### 5.2.1. Az [1,1'-bifenil-2-il]-1*H*-pirrol (4) előállítása

A bifenil-2-amint (79 mmol, 13,37 g) 60 ml jégecetben oldottam, majd hozzáadtam a 2,5-dimetoxi-tetrahidrofuránt (84 mmol, 10,5 ml). Az elegyet 1 órán át 130-140°C-os olajfürdőben refluxáltattam. Az így kapott sötét színű elegyből a felesleges ecetsavat és melléktermékként képződött vizet illetve metanolt vákuumdesztillációval eltávolítottam. A desztillációs maradékot 30 ml CHCl<sub>3</sub>-ban feloldottam majd extraháltam, 3x30 ml desztillált vízzel, 1x30 ml NaHCO<sub>3</sub>-tal, 2x30 ml telített NaCl oldattal. A szerves fázist vízmentes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottam az esetleges víznyomoktól. A szűrés és bepárlás után kapott olajat vákuumdesztillációval tisztítottam (fp: 160°C/1,5 Hgmm). Fehér kristályos anyag formájában 13,9 g terméket kaptam. Termelés: 80%.

Op.: 142-143°C [21];

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,46 (1H, m), 7,39 (3H, m), 7,26 (3H, m), 7,10 (2H, dd, *J*<sub>1</sub>: 8,0 Hz, *J*<sub>2</sub>: 2,5 Hz), 6,57 (2H, t, *J*: 2 Hz), 6,13 (2H, t, *J*: 3,5 Hz).

### 5.2.2. A racém 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1*H*-pirrol-2-karbonsav ((±)-5) előállítása

Egy kihevített, inertizált 500 ml-es háromnyakú lombikba N<sub>2</sub> áram alatt bemértem 200 ml absz. étert és 2 ekvivalens TMEDA-t (126,8 mmol, 14,7 g, 19 ml). Ezután a 0°C-ra lehűtött rendszerhez hozzácepegettem 2,2 ekvivalens 1,59 M-os BuLi hexános oldatát (139,5 mmol, 87,7 ml) és bemértem az (1,1'-bifenil-2-il)-1*H*-pirrolt (4). Néhány perc kevertetés után hagytam szobahőmérsékletre melegedni. 4 óra kevertetés után újra lehűtöttem, először acetonos szárazjeges fürdővel -75°C-ig, majd cseppfolyós nitrogénnel -193°C-ig. Kb. 40 perc alatt az eddig folyékony rendszer befagyott. Portölcséren keresztül vízmentes, porított szárazjeget adagoltam. A hűtést eltávolítottam, majd egy üvegbot segítségével a lassan olvadó elegyet a szárazjéggel jól összekevertem. Amikor CO<sub>2</sub> fejlődést tapasztaltam elzártam a N<sub>2</sub> áramot. A gázbuborékolás megszűnése utána az anyagot szobahőmérsékleten 1 napig hagytam keveredni.

A feldolgozás során az éteres elegyhez 200 ml deszt. vizet adtam, néhány percig kevertettem, majd extraháltam 3x100 ml éterrel. Ekkor a kívánt anyag Li-só formájában a vizes fázisba ment át. A vizes fázisból éternyomokat vákuumban eltávolítottam, majd 5%-os sósavval 1-es pH-ig savanyítottam. Ekkor azonban az anyag ragadós masszává állt össze, vélhetőleg TMEDA-sót is tartalmazott. Spatula és talpas üvegbot segítségével aprítottam,

szűrtem, majd kristályosító csészébe kapartam. A nyersterméket etanolból átkristályosítottam. Fehér kristályos anyag formájában 11,85 g dikarbonsavat kaptam. Termelés: 61%.

Op.: 201-202°C [21];

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 8,10 (1H, dd,  $J_1$ : 5,6 Hz,  $J_2$ : 2,0 Hz), 7,67 (1H, dd,  $J_1$ : 8,0 Hz,  $J_2$ : 2,0 Hz), 7,56 (1H, t,  $J$ : 3,6 Hz), 7,24 (3H, m), 7,09 (3H, t,  $J$ : 2,4 Hz), 6,48 (1H, t,  $J$ : 2,0 Hz), 6,00 (1H, t,  $J$ : 2,8 Hz);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 171,06, 166,22, 141,18, 138,40, 137,97, 135,24, 130,80, 130,74, 128,44, 123,90.

### 5.2.3. A racém 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1H-pirrol-2-karbonsav ((±)-5) rezolválása

A rezolválás során a racém karbonsavat ((±)-5) (38,6 mmol, 11,85 g) olajfürdőben melegítve 96%-os etanolban (60 ml) oldottam. A tiszta oldathoz hozzáadtam az 1 ekvivalens (S)-(-)-1-feniletil-amint ((S)-(-)-20) (38,6 mmol, 4,68 g, 5 ml), forrásig melegítettem, majd hagytam lehűlni és éjszakára hűtőbe tettem kikristályosodni. Másnap a kivált kristályokat szűrtem és szárítottam. Az anyalúgot bepároltam. A csapadékként kivált (-)-5 (S)-(-)-1-feniletil-aminnal képzett sóját (27,8 mmol, 8,53 g) feloldottam 42 ml 10%-os NaOH oldatban (1,5 ml/mmol) és 3x30 ml EtOAc-tal extraháltam, így a termékek nátriumsója mellől kioldottam a rezolválószerrel. A vizes fázist 1-es pH-ig savanyítottam számított mennyiségű 5 M-os sósav oldattal (15 ml). Az eleinte olajos anyag egy éjszaka alatt a hűtőben kikristályosodott, így szűrhetővé vált. A bepárolt anyalúgot a fent leírtakhoz hasonlóan feldolgoztam.

Egyik frakció ((-)-5): 4,85 g (->+). Termelés: 82%.

$[\alpha]_D^{25} = -69,4$  [c=1; EtOH], ee = 75%.

Másik frakció ((+)-5): 5,38 g (+>-). Termelés: 91%.

$[\alpha]_D^{25} = +66,7$  [c=1; EtOH], ee = 72%.

Irodalmi forgatóképesség:  $[\alpha]_D^{25} = -91,0$  [c=1; EtOH], ee=98% [20].

### Enantiomer dúsítás újrezolválással

Az újrezolválást az 5.2.3. bekezdésben leírtak alapján végeztem, (-)-5-t (S)-(-)-20 rezolválószerrel, míg (+)-5-t (R)-(+)-20 rezolválószerrel tisztítottam.

Egyik frakció ((-)-5): 3,36 g (->+). Termelés: 80%.

$[\alpha]_D^{25} = -90,0$  [c=1; EtOH], ee = 97%.

Másik frakció ((+)-5): 4,52 g (+>-). Termelés: 98%.

$[\alpha]_D^{25} = +80,2$  [c=1; EtOH], ee = 87%.

A (+)-**5** enantiomert még egyszer újrazolváltam, mert az ee érték alacsonynak bizonyult, de harmadik alkalommal sem sikerült 90% fölötti ee-t elérni.

((+)-**5**): 3,53 g (+>-). Termelés: 83%.

$[\alpha]_D^{25} = +83,1$  [c=1; EtOH], ee = 90%.

#### 5.2.4. Az 1-[(3-etoxikarbonil-1,1'-bifenil)-2-il]-1*H*-pirrol-2-karbonsav ((-)-**21**) ((+)-**21**) előállítása

Előzőleg kihevített 250 ml-es lombikba bemértem az optikailag aktív (-)-**5**-t (10,9 mmol, 3,36 g), feloldottam 65 ml absz. EtOH-ban, majd 0°C-ra hűtöttem és csepegtető tölcser segítségével beadagoltam 2,5 ekvivalens SOCl<sub>2</sub>-t (27,4 mmol, 3,3 g, 2 ml). Az elegy ezután szobahőmérsékleten keveredett. A reakció előrehaladását VRK-val (Hex/EtOAc 1:1) nyomon követtem. A reakció a VRK-vizsgálat alapján 7 nap alatt kb 90%-os konverzióval lejátszódott. A továbbiakban vákuumdesztillációval eltávolítottam az el nem reagált SOCl<sub>2</sub>-t és EtOH-t, még 2x10 ml EtOH-t hozzáadtam és újra ledesztilláltam, hogy a SOCl<sub>2</sub> nyomokat eltávolítsam. Bepárlás után barnás-fehér kristályt kaptam, melyet Hex/EtOAc 3:1 arányú keverékből átkristályosítottam (EtOAc-ban melegítéssel oldottam majd hexánnal kicsaptam), hűtőbe tettem. Másnap szűrtem, 4,85 g sárgás-fehér kristályt kaptam. Termelés: 75%.

$[\alpha]_D^{25} = -73,0$  [c=1; EtOH], OT = 95% [31].

Ezt a reakciót a (+)-**5** enantiomerrel is elvégeztem. (+)-**5**-t (11,5 mmol, 3,53 g) oldottam 68 ml absz. EtOH-ban, lehűtöttem 0°C-ra és hozzáadtam 2,5 ekvivalens SOCl<sub>2</sub>-t (28,7 mmol, 3,42 g, 2,1 ml). A továbbiakban a fent leírtakhoz hasonlóan jártam el. 5,38 g sárgás-fehér kristályt kaptam. Termelés: 72%.

Op.: 116-118°C [21];

$[\alpha]_D^{25} = +73,6$  [c=1; EtOH], OT = 96% [29];

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,96 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 6,0 Hz, *J*<sub>2</sub>: 1,2 Hz), 7,55 (2H, m), 7,22 (3H, m), 7,08 (2H, dd, *J*<sub>1</sub>: 9,6 Hz, *J*<sub>2</sub>: 2,4 Hz), 6,99 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 5,6 Hz, *J*<sub>2</sub>: 1,6 Hz), 6,68 (1H, t, *J*: 2,0 Hz), 6,13 (1H, t, *J*: 2,4 Hz), 4,10 (2H, q, *J*: 7,2 Hz), 1,10 (3H, t, *J*: 7,2 Hz);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> (ppm): 165,98, 164,72, 141,33, 137,91, 137,36, 133,88, 130,87, 130,36, 129,72, 128,34, 128,15, 127,96, 127,46, 124,15, 119,69, 109,38, 61,34, 13,82.

### 5.2.5. Az etil-2-[2-(pirrolidino-1-karbonil)-1*H*-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-25), ((+)-25) előállítása

A monoészter-származékot ((-)-9) (2,56 mmol, 0,86 g) bemértem egy előzőleg kihevített, 250 ml-es lombikba és feloldottam 13 ml absz. toluolban. Az oldatot lehűtöttem 0°C-ra, majd hozzáadtam 2 ekvivalens SOCl<sub>2</sub>-t (5,12 mmol, 0,61 g, 0,37 ml) és 3 csepp DMF-t. További 5 perc kevertetés után a reakcióelegyet olajfürdő segítségével 80°C-ra melegítettem és ezen a hőmérsékleten 3 órán át kevertettem.

A 3 óra letelte után vízvákuum segítségével ledesztilláltam a felesleges SOCl<sub>2</sub>-t és oldószert, hozzáadtam még 2x4 ml absz. toluolt és azt is ledesztilláltam, hogy az esetleges tionil-klorid nyomokat biztosan eltávolítsam. A közel szárazra párolt anyagot feloldottam 8 ml absz. toluolban, majd jeges-vizes fürdővel újra 0°C-ra hűtöttem és egy csepegtető tölcser segítségével beadagoltam 2,5 ekvivalens pirrolidint (**24**) (6,41 mmol, 0,46 g, 0,53 ml) 3 ml toluollal elegyítve. 5 percig még 0°C-on hagytam, majd szobahőmérsékleten kevertettem. VRK segítségével követtem a reakció lefutását (toluol/aceton 8:2). 3 nap után feldolgoztam. Extraháltam 15 ml deszt. víz és 25 ml EtOAc elegyével, majd a szerves fázist 15 ml 5%-os sósavval (savas pH-ig), 15 ml telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal (lúgos pH-ig) 15 ml deszt. vízzel és 15 ml telített NaCl oldattal. Vízmentes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrtem, majd bepároltam. A nyersterméket feloldottam 0,2 ml EtOAc-ban, majd 0,8 ml hexánnal kicsaptam. Néhány perc kevergetés után egy éjszakán át hűtőben hagytam kristályosodni. Szűrés és szárítás után 0,87 g kristályt sikerült kinyernem. Termelés: 87%.

Ezt a reakciót a (+)-9 származékkal (4,06 mmol, 1,36 g) is elvégeztem, azonos módon a fent leírtakhoz. A végén az oszlopkromatográfiás tisztítást Hex/EtOAc 1:2 elegyében végeztem, 1,08 g kristályos anyagot sikerült kinyernem. Termelés: 69%.

Op.: 103-105°C [21];

$[\alpha]_D^{25} = -87,7$  [c=1; EtOH];

$[\alpha]_D^{25} = +78,0$  [c=1; EtOH];

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,90 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 7,5 Hz, *J*<sub>2</sub>: 1,5 Hz), 7,50 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 7,5 Hz, *J*<sub>2</sub>: 1,5 Hz), 7,46 (1H, t, *J*: 8,5 Hz), 7,21 (3H, t, *J*: 4,5 Hz), 7,10 (2H, dd, *J*<sub>1</sub>: 5,5 Hz, *J*<sub>2</sub>: 2,5 Hz), 6,65 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 2,5 Hz, *J*<sub>2</sub>: 1,5 Hz), 6,36 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 3,5 Hz, *J*<sub>2</sub>: 2,0 Hz), 6,12 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 4,0 Hz, *J*<sub>2</sub>: 2,5 Hz), 4,12 (2H, m), 3,35 (3H, m), 2,94 (1H, m), 1,76 (3H, s), 1,64 (1H, s), 1,12 (3H, t, *J*: 7,0 Hz);

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 166,34, 160,71, 140,36, 138,67, 138,42, 133,67, 129,71, 129,66, 128,56, 128,32, 127,81, 127,67, 127,08, 126,72, 112,86, 107,76, 61,04, 48,77, 46,05, 26,47, 24,20, 13,98.

#### **5.2.6. Az etil-2-[2-(*N,N*-diethylkarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-27) előállítás**

A monoészter-származékot ((-)-9) (4,47 mmol, 1,50 g) bemértem egy előzőleg kihevített, 250 ml-es lombikba és feloldottam 23 ml absz. toluolban. Lehűtöttem 0°C-ra, majd hozzáadtam 2 ekvivalens  $\text{SOCl}_2$ -t (8,95 mmol, 1,06 g, 0,65 ml) és 3 csepp DMF-t. 5 percig kevertettem még ezen a hőmérsékleten, majd 80°C-ra melegítettem olajfürdő segítségével és ezen a hőmérsékleten kevertettem a reakcióelegyet 3 órán át.

A 3 óra letelte után vízvákuum segítségével ledesztilláltam a felesleges  $\text{SOCl}_2$ -t és oldószert, hozzáadtam még 2x7 ml absz. toluolt és azt is ledesztilláltam, hogy az esetleges tionil-klorid nyomokat biztosan eltávolítsam. A közel szárazra párolt anyagot feloldottam 15 ml absz. toluolban, majd jeges-vizes fürdővel újra 0°C-ra hűtöttem és egy csepegtető tölcsér segítségével beadagoltam 2,5 ekvivalens dietilamint (26) (11,2 mmol, 0,82 g, 1,15 ml) 5 ml toluollal elegyítve. 5 percig még 0°C-on hagytam, majd szobahőmérsékleten kevertettem. VRK segítségével követtem a reakció lefutását (Hex/EtOAc 1:1). 7 nap után feldolgoztam, az 5.2.5. bekezdésben leírtak szerint. A tisztítást Hex/EtOAc 1:1 arányú elegyével végeztem és 1,26 g kristályos anyagot sikerült kinyernem. Termelés: 73%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -41,2$  [c=1; EtOH];

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 7,88 (1H, dd,  $J_1$ : 7,5 Hz,  $J_2$ : 1,5 Hz), 7,56 (1H, dd,  $J_1$ : 7,5 Hz,  $J_2$ : 1,5 Hz), 7,44 (1H, t,  $J$ : 7,5 Hz), 7,21 (5H, m), 6,62 (1H, dd,  $J_1$ : 2,5 Hz,  $J_2$ : 1,5 Hz), 6,31 (1H, dd,  $J_1$ : 4,0 Hz,  $J_2$ : 2,0 Hz), 6,08 (1H, dd,  $J_1$ : 3,5 Hz,  $J_2$ : 2,5 Hz), 4,13 (2H, m), 3,20 (4H, s like m), 1,15 (6H, t,  $J$ : 7,0 Hz), 1,09 (3H, t,  $J$ : 6,0 Hz);

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 166,06, 162,15, 140,41, 138,43, 138,18, 133,90, 129,75, 129,72, 128,53, 127,96, 127,91, 127,79, 127,23, 126,79, 111,10, 107,47, 61,05, 14,00.

#### **5.2.7. Az etil-2-[2-(*N,N*-diisopropilkarbamoil)-1*H*-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((+)-29) előállítás**

A monoészter-származékot ((+)-9) (3,88 mmol, 1,30 g) bemértem egy előzőleg kihevített, 250 ml-es lombikba és feloldottam 20 ml absz. toluolban. Lehűtöttem 0°C-ra, majd hozzáadtam 2 ekvivalens  $\text{SOCl}_2$ -t (7,75 mmol, 0,92 g, 0,56 ml) és 3 csepp DMF-t. 5 percig

kevertetem még ezen a hőmérsékleten, majd 80°C-ra melegítettem olajfürdő segítségével és ezen a hőmérsékleten kevertetem a reakcióelegyet 3 órán át.

A 3 óra után vízvákuum segítségével ledesztilláltam a felesleges SOCl<sub>2</sub>-t és oldószert, de a rendszerben keletkezett vákuum visszaszívta a vizet, emiatt a savklorid intermedier egy része elhidrolizált a kiindulási monoészterre. A vizes emulziót toluollal óvatosan extraháltam, a szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrtem és VRK-t készítettem (toluol/aceton 95:5). Ebből következtettem arra, hogy kb. 1:1 arányban van a jó intermedier és a kiindulási anyag.

0°C-ra hűtöttem és egy csepegtető tölcser segítségével beadagoltam 8 ekvivalens [23] diizopropilamint (**28**) (31 mmol, 3,14 g, 4,38 ml) 5 ml toluollal elegyítve. Kissé füstölgött. 5 percig még 0°C-on hagytam, majd szobahőmérsékleten kevertetem. VRK segítségével követtem a reakció lefutását (toluol/aceton 95:5). 7 nap után feldolgoztam, az 5.2.5. bekezdésben leírtak szerint. Oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam (Hex/EtOAc 3:1), amely során 0,35 g terméket sikerült kinyernem. Termelés: 22%.

Op.: 131-133°C [21];

$[\alpha]_D^{25} = +65,8$  [c=1; EtOH];

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  (ppm):** 7,90 (1H, dd,  $J_1$ : 8,4 Hz,  $J_2$ : 1,6 Hz), 7,58 (1H, dd,  $J_1$ : 9,2 Hz,  $J_2$ : 1,6 Hz), 7,48 (1H, t,  $J$ : 8,0 Hz) 7,26 (5H, m), 6,50 (1H, dd,  $J_1$ : 4,4 Hz,  $J_2$ : 2,4 Hz), 6,34 (1H, t,  $J$ : 2,4 Hz), 6,06 (1H, t,  $J$ : 2,8 Hz), 4,15 (2H, q,  $J$ : 1,2 Hz), 1,20 (17H, m);

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_C$  (ppm):** 166,18, 161,50, 140,17, 138,58, 138,40, 134,28, 129,75, 129,66, 129,38, 128,23, 127,65, 127,24, 126,19, 110,72, 107,30, 60,92, 20,85, 13,94.

### 5.3. Saját új kísérletek

#### 5.3.1. Az etil-2-[2-(pirrolidino-1-karbonil)-1H-pirrol-1-il]bifenil-3-karboxilát ((-)-**22**) előállítása karbonil-diimidazollal

Előzőleg kihevített Schlenk-csőbe bemeétem (-)-**21** monokarbonsavat (0,6 mmol, 0,2 g), 4 ml THF-ben feloldottam, majd hozzáadtam 1,05 ekvivalens CDI-t (0,63 mmol, 0,1 g). Az elegyet szobahőmérsékleten kevertetem és a reakció előrehaladását VRK vizsgálattal (Hex/EtOAc 1:1) követtem nyomon. 3 óra után hozzáadtam 1,5 ekvivalens pirrolidint (**24**) (0,9 mmol, 0,064 g, 0,074 ml) és tovább kevertetem szobahőmérsékleten. Hex/EtOAc 1:1 elegyben futtatva nem látszott változás, így további 5 ekvivalens pirrolidin-t (**24**) adagoltam a rendszerhez és még 5 napon át keveredni hagytam. Egy másik futtatószerre (toluol/aceton 8:2) váltva látszott, hogy ez idő alatt a reakció lejátszódott.



Bepárlás után a bepárlási maradékot 40 ml DKM-ban oldottam és extraháltam; 2x10 ml 1M-os sósavval (savas pH-ig), 20 ml deszt. vízzel, 20 ml telített Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oldattal (lúgos pH-ig) és 20 ml telített NaCl oldattal. Vízmentes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrtem, majd bepároltam. Mivel a nyerstermék nem lett teljesen tiszta, ezért 1 ml hexánnal dörzsölgettem, hogy a szennyező beoldódjon. Szűrtem után 0,12 g sárgásfehér kristályt kaptam. Termelés: 51%. Az alacsony termelés, illetve a - savkloridon át vezető eljárás során előállított azonos termékhez képest - kisebb optikai forgatóképesség miatt, ezt a reakció utat nem használtuk a továbbiakban.

A termékről készült <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR-spektrum adatai megegyeztek az 5.2.5. pont szerint előállított termékével.

$$[\alpha]_D^{25} = -47,9 [c=1; \text{EtOH}].$$

### 5.3.2. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-pirrolidinokarbonil-1*H*-pirrol ((+)-**31**, (-)-**31**) előállítása

Előzőleg kihevített, inertizált Schlenk-csőbe N<sub>2</sub> áram alatt bemértem a ((-)-**25**) amid származékot (0,39 mmol, 0,15 g), feloldottam 2 ml absz. toluolban, majd acetonszárászjeges fürdővel -75°C-ra hűtöttem és ezen a hőmérsékleten hozzáadtam a fenilmagnézium-kloridot 2M-os tetrahydrofurános oldatát (**30**) (4 ekvivalens, 1,55 mmol, 0,21 g, 0,77 ml). Az elegyet további 20 percig -75°C-on kevertettem, majd hagytam szobahőmérsékletre melegedni. Ekkor a reakcióelegy színe halvány sárgáról mélykékre változott. VRK alapján (toluol/aceton 8:2) a reakció szobahőmérsékleten egy éjszaka alatt lejátszódott. Feldolgozás céljából az elegyet néhány percig 10 ml telített ammónium-kloriddal kevertettem, majd 3x10 ml EtOAc-tal extraháltam. A szerves frakciókat egyesítettem, 1x10 ml telített NaCl oldattal kiráztam, vízmentes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrtem és bepároltam. A nyersterméket oszlop-kromatográfiás módszerrel tisztítottam, Hex/EtOAc (1:1) elegyben. Így 0,13 g fehér kristályos anyagot kaptam, 68%-os termeléssel. Nagyobb méretben is elvégeztem a reakciót: 0,60 g (1,54 mmol) (-)-**25**-ből kiindulva 0,71 g kristályos anyagot sikerült kinyerni. Termelés: 93%.

Ezt a reakciót (+)-**25** származékkal is elvégeztem (2,79 mmol, 1,08 g), így 1,21 g kristályos anyagot kaptam. Termelés: 86%.

$$[\alpha]_D^{25} = +52,8 [c=1; \text{EtOH}];$$

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,67 (1H, s), 7,37-7,14 (15H, m), 6,90 (3H, m), 6,15 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 5,6 Hz, *J*<sub>2</sub>: 1,6 Hz), 5,71 (1H, t, *J*: 1,2 Hz), 5,67 (1H, t, *J*: 1,2 Hz), 3,42 (2H, m), 3,11 (1H, m), 2,31 (1H, t, *J*: 8,8 Hz), 1,89 (1H, m), 1,77 (2H, m), 1,54 (1H, m);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> (ppm): 162,60, 149,07, 147,42, 144,96, 141,96, 139,18, 137,13, 130,61, 130,04, 129,32, 128,68, 127,64, 127,56, 127,49, 127,41, 127,28, 127,10, 126,95, 126,71, 126,60, 113,25, 106,23, 81,20, 48,72, 46,12, 25,30, 24,23.

### 5.3.3. Az *N,N*-dietil-1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-1*H*-pirrol-2-karboxamid (+)-**32** előállítása

Az előző pontban leírtakhoz hasonlóan a (-)-**27** amid származék (0,51 mmol, 0,2 g), absz. toluolos (2 ml) oldatához adagoltam -78°C-on 4 ekvivalens **30** reagenst. További 20 percig -78°C-on, majd 2 napig szobahőmérsékleten kevertettem. Felmelegedéskor az elegy színe sárgáról szintén mélykékre változott. A reakciót VRK-val követtem (toluol/aceton 8:2). A reakció lejátszódása után elegyet az 5.3.2. pontban leírtakkal azonos módon feldolgoztam. Ezt a reakciót később nagyobb mennyiségnyi kiindulási anyaggal (2,32 mmol, 0,91 g) is elvégeztem. E származék esetében nem volt szükség oszlopkromatográfiás tisztításra, se kicsi, se nagy méretben. Tisztítás céljából az olajos nyersterméket kb. 1 ml hexánnal dörzsölgettem, így szűrhető kristályos anyagot kaptam. Szűrés és szárítás után kis méretben 0,19 g (74%), nagyobb méretben pedig 1,06 g (+)-**32** terméket nyertem. Termelés: 91%.

$[\alpha]_D^{25} = +56,8$  [c=1; EtOH];

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,84 (1H, s), 7,35-7,14 (15H, m), 6,90 (3H, m), 6,12 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 5,2 Hz, *J*<sub>2</sub>: 1,2 Hz), 5,71 (2H, m), 3,50 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,44 (1H, m), 1,05 (6H, m);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> (ppm): 164,14, 149,36, 147,53, 145,07, 141,82, 138,95, 136,84, 130,70, 130,06, 129,44, 128,64, 127,82, 127,66, 127,59, 127,48, 127,30, 127,00, 126,64, 126,60, 111,66, 106,05, 81,25, 42,09, 38,96, 14,08, 12,32.

### 5.3.4. Az *N,N*-diizopropil-1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-1*H*-pirrol-2-karboxamid ((-)-**33**) előállítása

A (+)-**29** dizopropilamid-származékot (0,84 mmol, 0,35 g) az 5.3.3. pontban leírtakkal analóg módon reagáltattam absz. toluolban (5 ml) -78°C-on 4 ekvivalens **30** reagenssel. Szobahőmérsékletre történt felmelegedés utána feltűnő mélykék szín itt is megjelent. A reakció előrehaladását VRK segítségével követtem (Hex/EtOAc 4:1), majd 2 nap múlva – az

5.3.2. pontban leírtakhoz hasonlóan – feldolgoztam a reakcióelegyet. Oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam (Hex/EtOAc 6:1). 0,38 g sárgás-fehér kristályos anyagot kaptam. Termelés: 86%.

$[\alpha]_D^{25} = -53,4$  [c=1; EtOH];

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 7,41 (1H, s), 7,33-7,13 (15H, m), 6,88 (3H, m), 6,11 (1H, dd,  $J_1$ : 5,6 Hz,  $J_2$ : 1,6 Hz), 5,68 (1H, t,  $J$ : 1,2 Hz), 5,65 (1H, t,  $J$ : 1,2 Hz), 3,11 (2H, m), 0,99 (6H, d,  $J$ : 5,2 Hz), 0,90 (6H, d,  $J$ : 5,2 Hz);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 161,15, 148,77, 148,51, 145,94, 143,46, 139,17, 136,30, 130,99, 130,73, 130,12, 128,78, 128,31, 127,93, 127,79, 127,70, 127,57, 127,25, 126,88, 126,82, 125,45, 109,91, 105,88, 81,57, 31,79, 22,77, 21,45 18,25, 14,27.

### 5.3.5. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-pirrolidinometil-1H-pirrol ((+)-34) előállítása

a) Kihevített, inertizált Schlenk-csőbe bemértem **31**-t (0,30 mmol, 0,15 g) és feloldottam 2 ml absz. THF-ben. Az oldatot jeges vizes fürdővel 0°C-ra hűtöttem, majd hozzáadtam 2 ekvivalens  $\text{LiAlH}_4$ -et (0,60 mmol, 0,023 g). A szuszpenziót további 5 percen át 0°C-on, majd 7 napon át szobahőmérsékleten kevertettem (VRK: toluol/aceton 8:2). A reakció lejátszódása után az elegyet  $\text{N}_2$  áram alatt 0°C-ra hűtöttem, majd számított mennyiségű vizet és EtOAc-ot adtam hozzá, végül szobahőmérsékleten kevertettem. Miután az eredetileg szürke szuszpenzió kifehéredett, leállítottam a kevertetést. A fázisok szétválása után dekantálással leszedtem a szerves fázist, vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -tal szárítottam, majd bepároltam. Tisztítás céljából a nyersterméket 5 ml 5%-os sósavval és 5 ml EtOAc-tal kevertettem. A fázisok szétválasztása után a vizes fázist 3x5 ml EtOAc-tal mostam. Ezt követően a vizes fázist jeges-vizes hűtés közben 1N-os NaOH-dal 12-es pH-ig lúgosítottam és 3x5 ml EtOAc-tal extraháltam. A szerves fázist vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -tal szárítottam, szűrtem, majd bepároltam. Az NMR alapján a termék elbomlott.

b) A következő sarzs elkészítése hasonlóan történt, de más feldolgozási és tisztítási eljárást választottam. A **31** savamid (1,20 mmol, 0,6 g) absz. THF-os (8 ml) oldatához adagoltam 0°C-on 2 ekvivalens  $\text{LiAlH}_4$ -et (2,40 mmol, 0,09 g), majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem. Miután a VRK-s (DKM/MeOH 10:1) vizsgálat szerint 4 nap után sem változott a kiindulási anyag és a termék aránya, hozzáadtam további 2 ekvivalens redukálószeret. További 3 napon át szobahőmérsékleten kevertettem, majd feldolgoztam a reakcióelegyet. A szuszpenziót  $\text{N}_2$  alatt 0°C-ra hűtöttem, majd a számított

mennyiségnél kicsivel több vizet és EtOAc-ot adtam hozzá. Miután elhidrolizált a képződött alkoholát illetve alumínium komplex, az eredetileg szürke szuszpenzió kifehéredett. Az elegy most nem vált szét, géles állapotú lett, ezért vákuumszivattyú segítségével szűrtem és EtOAc-tal többször mostam. A szűrletet vízmentes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrtem és bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam DKM/MeOH (10:1) elegyében. Problémát okozott, hogy a termék és a melléktermék az első néhány frakcióban nem vált szét, ami a termelést csökkentette. 0,18 g barnás-fehér kristályos anyagot kaptam. Termelés: 30%.

$[\alpha]_D^{25} = +73,3$  [c=1; EtOH];

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,91 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 6,0 Hz, *J*<sub>2</sub>: 1,2 Hz), 7,49 (2H, m), 7,23 (3H, m), 7,12 (2H, m), 6,68 (1H, dd, *J*<sub>1</sub>: 4,4 Hz, *J*<sub>2</sub>: 1,6 Hz), 6,38 (1H, t, *J*: 1,6 Hz), 6,14 (1H, t, *J*: 2,8 Hz), 4,14 (2H, q, *J*: 6,8 Hz), 3,26 (1H, d, *J*: 13,6 Hz), 2,74 (1H, d, *J*: 13,6 Hz), 2,60 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,78 (4H, m);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> (ppm): 166,34, 160,71, 140,36, 138,67, 138,42, 133,67, 129,71, 129,66, 128,56, 128,32, 127,81, 127,67, 127,08, 126,72, 112,86, 107,76, 61,04, 48,77, 46,05, 26,47, 24,20, 13,98.

### 5.3.6. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-dietilaminometil-1*H*-pirrol ((+)-35) előállítása

A reakciót az 5.3.5. pontban leírtak alapján végeztem el. Kihevített, inertizált Schlenk-csőben adagoltam a dietilamid származék ((+)-32) (0,50 mmol, 0,25 g) absz. THF-os (5 ml) oldatához 0°C-on 2 ekvivalens LiAlH<sub>4</sub>-et (1 mmol, 0,04 g), majd 20 perc után szobahőmérsékleten kevertettem a reakcióelegyet. 4 és 5 nap kevertetés után VRK alapján (toluol/aceton 8:2) nem történt változás, így adtam hozzá még 2 ekvivalens redukálószer. Az elegyet 7 nap után feldolgoztam az 5.3.5. pontban leírtak alapján. Vízzel és EtOAc-tal hidrolizáltam a komplexet, majd vákuumszivattyúval szűrtem. A szűrlet bepárlása után kapott nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam Hex/EtOAc (1:1) elegyben. Az első néhány frakció itt is vegyes volt, végül 0,044 g (18%) kristályos anyagot nyertem ki. Nagyobb mennyiségben (1,59 mmol, 0,80 g) is elvégeztem a reakciót, ám ekkor a oszlopkromatográfiás tisztítás során csak hexánt használtam eluensként. Így 52%-os termeléssel sikerült 0,41 g kristályos anyagot kinyernem.

$[\alpha]_D^{25} = +342,8$  [c=1; EtOH];

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 7,39-7,12 (15H, m), 6,96 (3H, m), 5,76 (1H, dd,  $J_1$ : 3,2 Hz,  $J_2$ : 1,6 Hz), 5,70 (1H, t,  $J$ : 0,4 Hz), 5,57 (1H, t,  $J$ : 1,2 Hz), 3,26 (1H, d,  $J$ : 13,6 Hz), 2,74 (1H, d,  $J$ : 13,6 Hz), 2,60 (2H, m), 2,26 (2H, m), 1,79 (6H, m);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 150,10, 147,20, 146,28, 143,56, 138,78, 136,09, 131,05, 130,24, 129,45, 127,48, 127,32, 127,06, 126,64, 126,59, 125,40, 108,23, 105,57, 81,24, 53,91, 51,27, 23,39.

### 5.3.7. Az 1-[3-(difenilhidroximetil)bifenil-2-il]-2-diizopropilaminometil-1*H*-pirrol ((+)-**36**) előállítás

A redukción az 5.3.6. pontban leírtak alapján hajtottam végre. A diizopropilamid származékot ((-)-**33**) (0,79 mmol, 0,42 g) feloldottam 6 ml absz. THF-ben, 0°C-on hozzáadtam 2 ekvivalens  $\text{LiAlH}_4$ -et (1,59 mmol, 0,06 g) és szobahőmérsékleten hagytam keveredni. A kezdeti 2 ekvivalens redukálószer itt sem bizonyult elegendőnek, így 3 nap után hozzáadtam még 2 ekvivalensnyit. VRK segítségével követtem a reakció előrehaladását (Hex/EtOAc 1:1), majd 6 nap után feldolgoztam a már leírt (5.3.5. és 5.3.6. bekezdés) módon. Oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam Hex/EtOAc (1:1) elegyben, így 0,205 g kristályt nyertem ki. Termelés: 50%.

$[\alpha]_D^{25} = +160,7$  [c=1; EtOH];

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 7,40 (1H, dd,  $J_1$ : 1,0 Hz,  $J_2$ : 7,5 Hz), 7,32-7,12 (14H, m), 7,01 (2H, dd,  $J_1$ : 1,5 Hz,  $J_2$ : 7,5 Hz), 6,88 (1H, dd,  $J_1$ : 1,5 Hz,  $J_2$ : 7,5 Hz), 5,75 (1H, br s), 5,66 (1H, t,  $J$ : 3,0 Hz), 5,50 (1H, t,  $J$ : 2,5 Hz), 3,13 (2H, m), 2,96 (1H, d,  $J$ : 14,5 Hz), 2,89 (1H,  $J$ : 14,5 Hz), 0,87 (6H, d,  $J$ : 6,5 Hz), 0,78 (6H, d,  $J$ : 6,5 Hz);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 148,56, 148,40, 146,02, 143,61, 138,90, 136,05, 130,82, 130,58, 129,91, 128,56, 128,12, 127,77, 127,69, 127,63, 127,44, 127,15, 126,75, 126,71, 125,30, 109,77, 105,73, 81,45, 39,36, 31,61, 22,68, 21,36, 18,12, 14,15.

### 5.3.8. Általános előirat benzaldehyd és dietilcink addíciós reakciójára

Egy előzőleg kihevített, majd inertizált Schlenk-csőbe bementem erős  $\text{N}_2$  áramban 5 mol% királis ligandumot (0,01 mmol, 0,005 g) (**34**, **35**, **36**), majd szobahőmérsékleten adagoltam a dietilcink 1M-os hexános oldatát (0,6 ml, 0,6 mmol). Az oldatot 2 órán át szobahőmérsékleten kevertettem, majd hozzáadtam a benzaldehydet (0,2 mmol, 0,021 g). A

sárga színű oldatot egy éjszakán át kevertetem, majd feldolgozás nélkül gázkromatográfiás vizsgálatot végeztem.

A GC-s vizsgálatok eredményét a *17. ábra* mutatja.

## 6. Összefoglalás

TDK munkám során új enantioszelektív katalitikus reakciókban várhatóan katalizátor ligandumként vagy organokatalizátorként alkalmazható 1-fenilpirrol alapú királis aminoalkoholok előállítását tűztem ki célul. Az intermedierek előállításánál a tanszéki kutatócsoport által már kidolgozott és publikált eljárásokat követtem [20, 21, 28, 29].

Elsőként bifenil-2-aminből előállítottam az alapvegyületet, az [1,1'-bifenil-2-il]-1*H*-pirrolt (**4**), majd ebből egy irányított metallálási lépésen keresztül a gátolt rotációjú racém 1-[(3-karboxi-1,1'-bifenil)-2-il]-1*H*-pirrol-2-karbonsavat képeztem. Diasztereomer sóképzéses rezolválással [20] 90% fölötti ee-értékkel sikerült kinyernem az optikailag aktív dikarbonsavakat ((-)-**5**, (+)-**5**).

A kapott tiszta enantiomerekből a fenilgyűrű karboxilcsoportjának szelektív észterezésével, majd a szabad karboxil-funkció egyenes és elágazó szénláncú, valamint gyűrűs amid-csoportokká alakításával félamid-félészter típusú bifenilpirrol származékokhoz jutottam, ~10%-kal jobb termeléssel és jobb optikai tisztasággal, mint az idáig leírtak [21]. Próbát tettem az amidcsoport bevitelére egy olyan egyszerűsített eljárással is, melyet eddig a kutatócsoportban még nem használtak. Az aktivált állapotú intermedier létrehozásához karbonil-diimidazolt használtam, amely enyhébb körülményeket biztosított volna a szintézisút ezen lépéséhez. Azonban a hagyományos savklorid intermediereken keresztül végzett amidképzés mind termelésben, mind optikai tisztaságban jobbnak bizonyult, ezért a továbbiakban így állítottam elő a savamidokat.

Modellvegyületeim észter-csoportját fenilmagnézium-kloriddal tercier alkohollá alakítottam, így három új optikailag aktív származékot kaptam, melyeket közel 100%-os konverzióval és termeléssel sikerült kinyernem.

A Grignard reakcióval előállított tercier alkoholok amidcsoportjának LiAlH<sub>4</sub>-es redukciójával ~50%-os termeléssel új, a szakirodalomban eddig nem ismert optikailag aktív amino-alkohol típusú vegyületeket szintetizáltam.

A 3 új, optikailag aktív aminoalkohol-származékot (**34**, **35**, **36**), királis ligandumként alkalmaztam benzaldehid és dietilcink addíciós reakciójában. Már az első kísérlet során 55%-os enantioszelektivitást értem el (+)-**35** esetében. Mivel a reakció szelektivitása nem csak az alkalmazott ligandumtól függ, hanem rendkívül érzékeny a reakció körülményeire is, jövőbeli terveim között szerepel a módszer optimalizálása, valamint az új ligandumok aszimmetrikus

indukciós hatásának vizsgálata szubsztituált aromás és alifás aldehidek és dialkylcink reakciójában.



## 7. Irodalomjegyzék

- [1] Schlosser, M.: *Organometallics in Synthesis: A Manual*, Willey&Sons, Chicester, **1994**, 1-167
- [2] Schlosser, M.: *Angewandte Chemie.*, **1964**, 76, 124
- [3] Morton, A. A.; Holden, M. E. T.: *Journal of the American Chemical Society*, **1947**, 69, 1675, Morton, A. A.; Lampher, E. J.: *Journal of Organic Chemistry*, **1958**, 23, 1636
- [4] Faigl, F.: *Magyar Kémikusok Lapja*, **1995**, 50, 141
- [5] Faigl, F., Kollár, L., Kotschy, A., Szepes, L.: *Szerves fémvegyületek kémiája*, Nemzeti Tankönyvkiadó Rt., Budapest, **2001**, 133, 115-118
- [6] Bransma, L.; Verkruijsse, H.: *Preparative Polar Organometallic Chemistry 1*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1987**
- [7] Cram, D. J.: *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press, New York **1965**
- [8] Snieckus, V.: *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 879
- [9] Shirley, D. A.; Gross, B. H.; Roussel, P. A.: *J. Organomet Chem.*, **1955**, 60, 225
- [10] Cheeseman, G. W. H.; Greenberg, S. G.: *J. Organomet. Chem.*, **1979**, 166, 139
- [11] Faigl, F.; Schlosser, M.: *Tetrahedron*, **1993**, 49, 10271
- [12] Faigl, F.; Schlosser, M.: *Tetrahedron*, **1994**, 50, 2071
- [13] Faigl, F.; Fogassy, K.; Thurner, A.; Tőke, L.: *Tetrahedron*, **1997**, 53, 4883-4888
- [14] Faigl, F.; Fogassy, K.; Szántó, Z.; Lopata, A.; Tőke, L.: *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4367-4374
- [15] Faigl, F.; Fogassy, K.; Szűcs, E.; Kovács, K.; Keserű, Gy. M.; Harmat, V.; Böcskei, Zs.; Tőke, L.: *Tetrahedron*, **1999**, 55, 7881-7892
- [16] Fogassy, K.: *Ph.D. értekezés*, BME, **2000**
- [17] Fogassy, K.; Harmat, V.; Böcskei, Zs.; Tárkányi, G.; Tőke, L.; Faigl, F.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 4771-4780
- [18] Faigl, F.; Fogassy, K.; Thurner, A.; Tőke, L.: *Magyar kémiai folyóirat*, **2002**, 7, 311
- [19] Thurner, A.; Faigl, F.; Ágai, B.; Tőke, L.: *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 443
- [20] Faigl, F.; Vas-Feldhoffer, B.; Kudar, V.; Czugler, M.; Pál, K.; Kubinyi, M.: *Chirality*, **2009**, 21, 905-910
- [21] Balázs I.: *Szakedolgozat*, BME, **2012**
- [22] Wolf, C.: *Royal Society of Chemistry*, **2008**, 84-107

- [23] Nógrádi, M.: *Bevezetés a sztereokémiába*, Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **1975**, 94-99, 148-156
- [24] Dalko, P. I.; Moisan, L.: *Angew. Chem. Int.Ed.*, **2004**, *43*, 5138-5175
- [25] Chavarot, M.; Byrne J. J.; Chavant P. Y.; Vallée, Y.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1147
- [26] Seebach, D.; Pichota, A.; Beck, A. K.; Pinkerton, A. B.; Litz, T.; Karjalainen, J.; Gramlich, V.: *Organic Letters*, **1999**, *1*, 55
- [27] Tie, H.; Comina, P. J.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2001**, *1*, 1729.
- [28] Paillet-Loilier, M.; Fabis, F.; Lepailleur, A.; Bureau, R.; Butt-Gueulle, S.; Dauphin, F.; Delarue, C.; Vaudry, H.; Rault, S.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2005**, *15*, 3753-3757
- [29] Vas-Feldhoffer, B.: *nem publikált eredmények*, **2007**
- [30] Tie, H., Comina, P. J.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **2001**, *1*, 1729
- [31] Matsumura, K.; Saito, T.: *Eur. Pat. Appl.*, EP 1318155 (CAN: 139:7021)
- [32] Matsumura, K.; Saito, T.: *Eur. Pat. Appl.*, EP 1318156 (CAN: 139:22336)
- [33] Kondo, K.; Kazuta, K.; Fujita, H.; Sakamoto, Y.; Murakami, Y.: *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 26, 5209
- [34] Mino, T., Tanaka, Y., Sato, Y., Saito, A., Sakamoto, M.; Fujita, T.: *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 25, 4677
- [35] Chen, Y., Smith, M. D., Shimizu, K. D.: *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 41, 7185
- [36] Krzeminski, M. P., Wojtczak, A.: *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 8299
- [37] Stepanko, V., Ortiz-Marciales, M., Correa, W., De Jesús, M., Espinosa, S., Ortiz, L.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 112
- [38] Corey, E. J., Bakshi, K. R., Shibata, S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5551
- [39] Dalicsek, Z., Pollreisz, F., Gömöry, Á., Soós, T.: *Org. Letters*, **2005**, *7*, 15, 3243
- [40] Oguni, N.; Omi, T.: *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2823–2824
- [41] Faigl, F.; Erdélyi, Zs.; Deák, Sz.; Nyerges, M.; Mátravölgyi, B.: *Tetrahedron Letters*, **2014**, *55*, 6891-6894
- [42] Deák, Sz.; Mátravölgyi, B.; Feczku, Gy.; Erdélyi, Zs.; Nyerges, M.; Faigl, F.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 593-599
- [43] Campiani, G.; Morelli, E.; Fabbrini, M.; Nacci, V.; Greco, G.; Novellino, E.; Ramunno, A.; Maga, G.; Spadari, S.; Caliendo, G.: *Journal of Medicinal Chemistry*, **1999**, *42*, 21, 4462