

**SZELEKTÍV REDUKCIÓS ÉS EGYÉB MÓDSZEREK
KIDOLGOZÁSA, CIKLUSOS ALKOHOLOK ÉS
NITROGÉNTARTALMÚ VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Dr. Göndös György
egyetemi docens

SZTE Szerves Kémiai Tanszéke
Szeged, 2000

Tartalomjegyzék

Oldal

| | |
|---|-----|
| Tartalomjegyzék | I |
| Köszönetnyilvánítás | III |
| 1. Bevezetés | 1 |
| 2. Prokirális ketonok és β-keto-karboxészterek aszimmetrikus redukciója térgátolt és királis reagensekkel, valamint királis molekulával módosított heterogén katalizátorral | 3 |
| 2.1. Bevezetés. Szteroid ketonok regioszelektív és diasztereoselektív redukciója | 3 |
| 2.2. 3-Keto-szteroidok redukciója térgátolt kálium-tri-(<i>R,S</i>)-szek-butilborohidriddel (K-selectrid) | 4 |
| 2.3. α,β -Telítetlen-3-keto-szteroidok redukciója K-selectriddel | 5 |
| 2.4. 17- és 20-Keto-szteroidok redukciója királis ligandumot tartalmazó átmenetifém komplexekkel | 6 |
| 2.5. 17-Keto-szteroidok redukciója királis borkősavval módosított Raney-nikkel katalizátoron | 10 |
| 2.6. 20-Keto-szteroidok redukciója királis bórkomplexekkel | 12 |
| 2.7. Ciklusos β -ketoészterek diasztereoselektív és enantioszelektív hidrogénezése Raney-nikkel és módosított Raney-nikkel katalizátoron | 15 |
| 2.8. Diasztereoizomer szteroid keto-alkoholok és diolok elválasztása nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával (HPLC) | 18 |
| 2.9. Sztereoizomer szteroid allill-alkoholok elválasztása HPLC módszerrel | 20 |
| 3. Ciklusos nitrogénrtalmú vegyületek szintézise és szelektív reakcióik | 22 |
| 3.1. 8,13-Diaza-2,3-dimetoxigona-1,3,5(10),9(11)-tetraén-12-on és D-homoszármazékaik szintézise és térszerkezetvizsgálata | 22 |
| 3.2. 2-Szubsztituált hexahidroacilantranilok [hexahidrobenzoxazin-4(3 <i>H</i>)-onok] szintézise és szelektív reakciói aminokkal | 27 |

| | |
|---|----|
| 3.3. Azetidin-2-onok (β -laktámok) redukív átalakításai, hidrogenolízise | 30 |
| 3.4. Tergátolt aminok és aminoszármazékok előállítása szubsztituált azetidinek és azetidin-3-onok C-N kötésének hidrogenolízisével..... | 33 |
| 3.5. Új prosztaglandinszerű aminokarboxamidok szintézise..... | 37 |
| 3.6. A <i>cisz</i> - vagy <i>transz</i> -2-aminociklohexán-1-karboxamidok és <i>N</i> -szubsztituált származékaik szintézise | 41 |
| 3.7. <i>Cisz</i> - és <i>transz</i> -2-amino-ciklohexán-1-karboxamidok és származékaik vékonyréteg kromatográfiás elválasztása | 43 |
| 3.8. Vékonyréteg kromatográfiás körülmények között végbemenő reakciók | 44 |
| 4. Összefoglalás | 47 |
| 5. Irodalomjegyzék | 51 |
| 6. Az idézett saját közlemények jegyzéke | 55 |

Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki tanszékvezetőimnek: Dr. Bartók Mihálynak, az MTA rendes tagjának, Dr. Schneider Gyula egyetemi tanárnak, Dr. Penke Botond egyetemi tanárnak és Dr. Molnár Árpád tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy az általuk különböző időszakokban vezetett Szerves Kémiai Tanszéken kutatómunkám támogatásával értekezésem elkészülhetett.

Köszönettel tartozom Dr. Bernáth Gábor egyetemi tanárnak, aki kutatómunkám kezdetén figyelmemet a sztereokémiai vizsgálatok területére irányította és tanácsaival hozzájárult az új kutatási terület eredményes műveléséhez.

Hálával tartozom munkatársaimnak Dr. Gera Lajosnak, Dr. Wittmann Gyulának és Dr. Szécsényi Istvánnak, akik a szintetikus munkában elért eredményekhez hozzásegítettek.

Megköszönöm Dr. Sohár Pál professzornak, Dr. Dombi György professzornak és Dr. Tóth Gábor professzornak a számos spektroszkópiai felvételt és azok kiértékelését.

Hálás vagyok Dr. James C. Orr professzornak és Dr. George Fodor professzornak (Faculty of Medicine, Memorial University of Newfoundland, St. John's, Canada) akik két részletben öt éven át anyagilag és szakmailag kutatómunkámat segítették. Továbbá köszönöm Kalevi Pihlaja professzornak (Department of Chemistry, University of Turku, Finland), aki munkámat a tömegspektroszkópiai felvételekkel és azok kiértékelésével segítette.

A mikroanalízisek elvégzését Dr. Bartókné Bozóki Gizellának köszönöm meg.

Végül köszönettel tartozom az Oktatási Minisztériumnak az FKFP-0526/1999 Pályázatban nyújtott anyagi támogatásáért.

1. Bevezetés

A modern kémiai ipar egyre több bonyolult célt fogalmaz meg a szintetikus szerves kémikusok számára. Ennek okai között megjelennek a környezetvédelmi szempontok, melyek olyan új technológiák, szintézismódszerek bevezetését írják elő, melyek minimális veszélyes kémiai hulladék képződésével járnak. A másik fontos szempont a magas energiaárak, amelyek egyre hatékonyabb szintézismódszerek kifejlesztésére ösztönöznek. A gyógyszeripar királis molekulák egyetlen enantiomerjének szintézisét követeli meg, mivel az enzimek felülete királis és csak egyik enantiomer számára van kötőhely. Egyszerűbben fogalmazva a gyógyszermolekula egyik enantiomerje rendelkezik egy adott biológiai aktivitással, a másik nem.

A fentiek alapján megfogalmazható, hogy a modern szerves kémia számára a legnagyobb kihívást a *szелеktivitas* problémája jelenti. Az értekezésben foglaltak ezen feladatok megoldásához kívánnak hozzájárulni.

A dolgozatban foglalt eredmények két nagy fejezetre oszthatók. Az első részben a 3-keto-szteroidok kemo-, regio- és sztereoselektív, a 17- és 20-keto-szteroidok diasztereo-szelektív, valamint az aliciklusos β -keto-észterek diasztereo-szelektív és enantioszelektív hidrogénezésének eredményei vannak összefoglalva. A hidrogénezések fő célkitűzése a ritka, sokszor csak kerülő úton nyerhető, vagy más redukciós módszerrel csak kis mennyiségben képződő hidroxi-izomerek jó termeléssel történő előállítása volt.

A második rész a ciklusos nitrogéntartalmú vegyületek szintézisét, szerkezetvizsgálatát és az előállított vegyületek reakcióinak tanulmányozásával kapcsolatos eredményeket tartalmazza. Az utóbbi fejezet olyan új szintézismódszerek kidolgozását és bevezetését foglalja magába, melyek során soklépéses ismert szintézismódszereket helyettesítettünk

egyszerűbb, nagy hatékonyságú és nagy szelektivitással végbemenő eljárással. Az új eljárások bevezetésével energia és nyersanyag takarítható meg.

A megfogalmazott célkitűzések eléréséhez speciális térgátolt reagenseket, királis ligandumot tartalmazó átmenetifém komplexeket (homogén katalizátor) és királisan módosított fémkatalizátorokat (heterogén katalizátor) használtunk. Gyakran új általunk először szintetizált királis irányító reagensek felhasználására is sor került.

A bemutatott szelektív szintézismódszerek alkalmazásával az irodalomban mindezideig ismeretlen új anyagok előállítása is megvalósult, melyekből számos anyag farmakológiai vizsgálata is sor került.

Különböző spektroszkópai módszerek felhasználásával az új vegyületek szerkezetét igazoltuk, és ezek ismeretében következtetéseket vontunk le a végbemenő reakciók mechanizmusára.

Néhány esetben betekintést nyerhettünk az alkalmazott katalizátor működési mechanizmusába és ezzel együtt a katalitikus reakciók szelektivitását értelmezni tudtuk.



2. Prokirális ketonok és β -keto-karbonsavészterek aszimmetrikus redukciója térgátolt és királis reagensekkel, valamint királis molekulával módosított heterogén katalizátorral

2.1. Bevezetés. Sztteroid-ketonok kemo-, regio- és diasztereoselektív redukciója

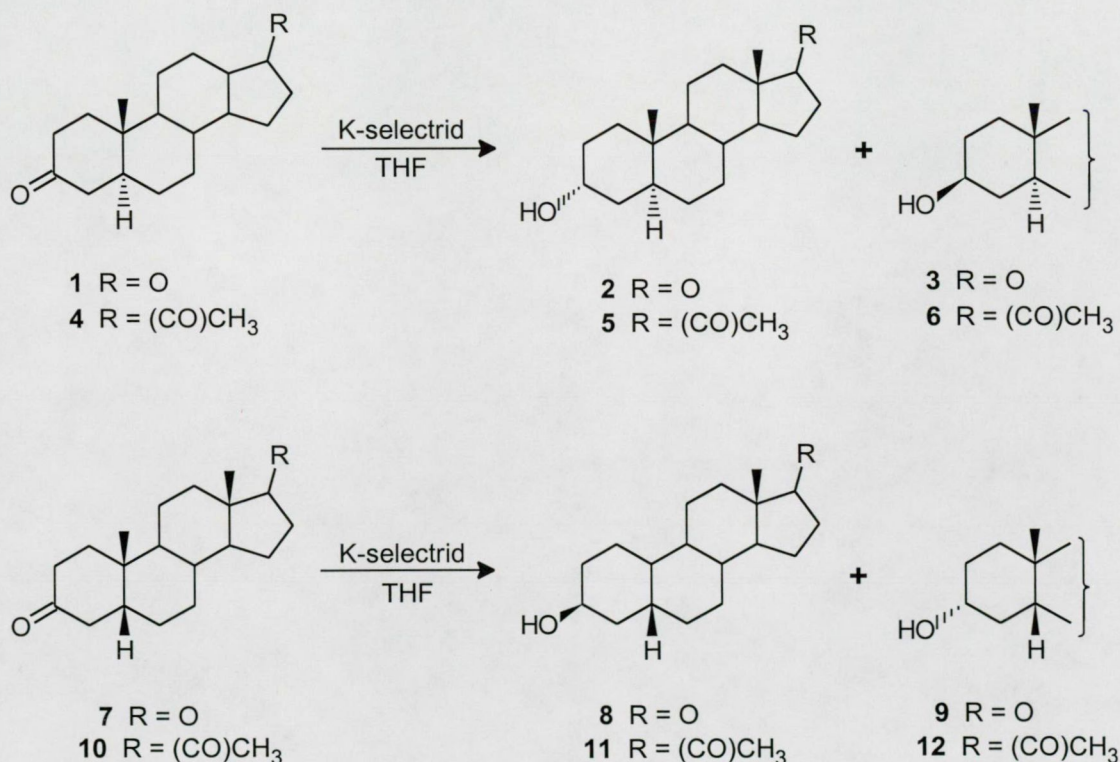
A sztteroid ketonok redukciója egyszerű akirális redukálószerrel is lehet sztereoselektív, mivel a szubsztrát optikailag aktív [1]. A lehetséges két sztteroid-alkohol közül akirális katalizátorok jelenlétében mindig a termodinamikailag stabilisabb diasztereoizomer képződik túlsúlyban. Ha a szubsztrát kiralitása által indukált sztereoselektivitást meg kívánjuk változtatni, ez új katalizátorok és katalitikus redukciós módszerek kidolgozását teszik szükségessé.

Bár a 3-keto-sztteroidok sztereoselektív redukciója megoldott, a legtöbb ilyen céllal használt reagens a molekulában esetleg jelenlévő 17- vagy 20-helyzetű ketonfunkciók részleges vagy teljes redukcióját is elvégzi. Igény jelentkezett regiospecifikus és sztereoselektív redukciók elvégzésére alkalmas reagensek bevezetésére 3-keto-sztteroidok megfelelő sztteroid-alkohollá történő átalakítására. A 17-keto-sztteroidok redukciójára az általunk bevezetett eljárásokig rendelkezésre álló redukálószer alkalmazásakor minden esetben a 17β -hidroxi-izomerek képződnek túlsúlyban. Kizárólag enzimatis úton érhető el a 17α -hidroxi-származékok tiszta izomer formában történő előállítása. Hasonló a helyzet a 20-keto-sztteroidok redukciójánál is, bár újabban több kémiai módszert kipróbáltak sztteroid-20-ketonok 20α -hidroxi-izomerré történő redukciójára [2,3]. Ezek azonban vagy rossz termeléssel kivitelezhetők, vagy drága reagenseket igényelnek, ezért nem tekinthetők kielégítő eljárásoknak.

A fenti igény indokolta új redukciós eljárások és új reagensek alkalmazását a sztteroid 17- és 20-helyzetű ketonok 17α - és 20α -hidroxi-származékokká történő átalakítására.

2.2. 3-Keto-szteroidok redukciója térgátolt kálium-tri-(*R,S*)-szek-butilborohidriddel (K-selectrid) [3]*

Regioszelektív és ^{dia-}sztereoszelektív redukciós eljárást dolgoztunk ki a 3-ketoszteroidok 3-axiális-alkohollá történő átalakítására. Az 5 α - és 5 β -androsztán-3,17-dion (1, 7) és az 5 α - és 5 β -pregnán-3,20-dion (4, 10) K-selectriddel történő redukciója alacsony hőmérsékleten (-75° C) kizárólag 3-axiális-alkoholok (2, 5, 8, 11) képződését eredményezi. Az ellentétes térszerkezetű izomerek (3, 9, 12) csak néhány százalékban jelennek meg, magasabb reakcióhőmérsékleten és hosszabb reakcióidő alatt, de a 6 hidroxiszármazék képződését még az utóbbi reakciókörülmények mellett sem észleltük (1. ábra). A 17- és 20-ke-tonok a redukció alkalmazott körülményei között érintetlenül maradnak.



1. ábra

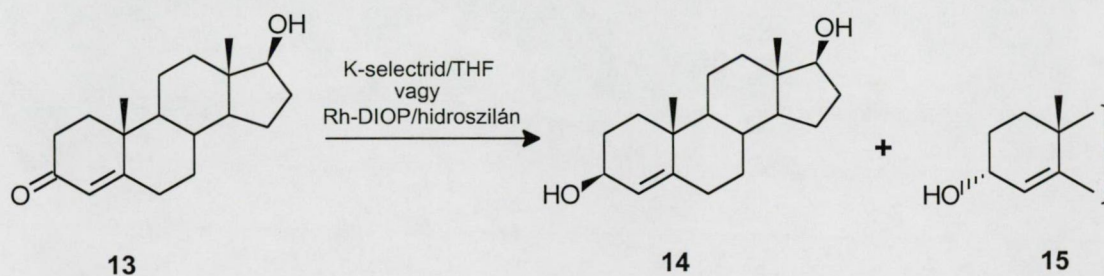
A K-selectrid nagy feleslegével az ösztrom 17-ke-ton funkciója is 100%-os konverzióval redukálódik, a 17 β -hidroxizomer képződik, mint az egyszerűbb nem térgátolt redukáló-

* A dőlt zárójeles szám a saját hivatkozott irodalmat jelöli

szerekkel. Hasonló módon változik a redukció regioszelektivitása, ha az 5 β -pregnán-3,20-diont (**10**) a K-selectrid 10 ekvivalens feleslegével reagáltatjuk. A redukció termékének HPLC analízise mutatta, hogy 100%-os konverzió mellett, az 5 β -pregnán-3,20-diolok alábbi összetételű keveréke képződik: 3 β ,20 β (**60**, 85 %); 3 α ,20 β (**61**, 10 %); 3 β ,20 α (**59**, 5 %) (lásd **2.8.** alfejezetben) [3].

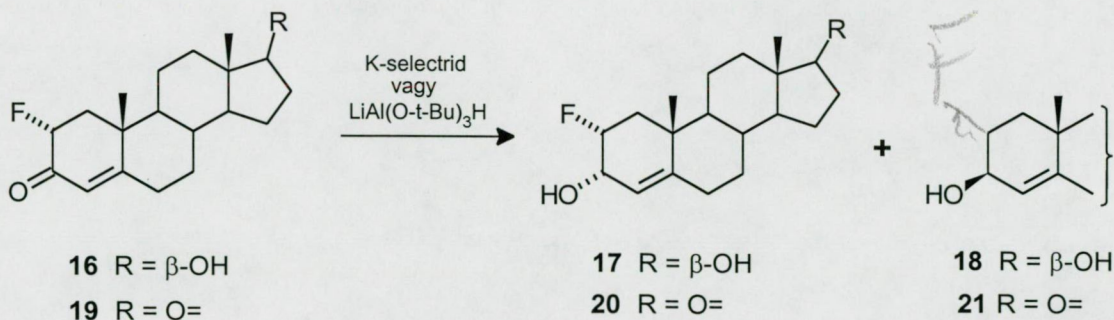
2.3. α,β -Telítetlen-3-keto-szteroidok redukciója K-selectriddel [10a, 10b]

Az α,β -telítetlen-3-keto-szteroidok közül a tesztoszteron (**13**) K-selectriddel történő redukciója nagy sztereoselektivitással vezet a megfelelő 3 β -allil-alkohol (**14**) képződéséhez, 3 β (**14**):3 α (**15**) = 88:12 izomérrány mellett (2. ábra).



2. ábra

Lényegesen kisebb sztereo- és regioszelektivitás észlelhető, a tesztoszteron királis ligandumot tartalmazó Rh-komplexek jelenlétében kivitelezett hidroszililezési reakciói során. A redukció sztereokémiai lefutása ellentétes lesz a 2 α -fluor-tesztoszteron sorban. A 2 α -fluor-tesztoszteron (**16**) és a 2 α -fluor-androszt-4-én-3,17-dion (**19**) redukciója K-selectriddel nagy sztereoselektivitással kizárólag a 2 α -fluor-androszt-4-én-3 α ,17 β -diol (**17**), illetve a 2 α -fluor-3 α -hidroxi-androszt-4-én-17-on (**20**) képződését eredményezi (3. ábra).



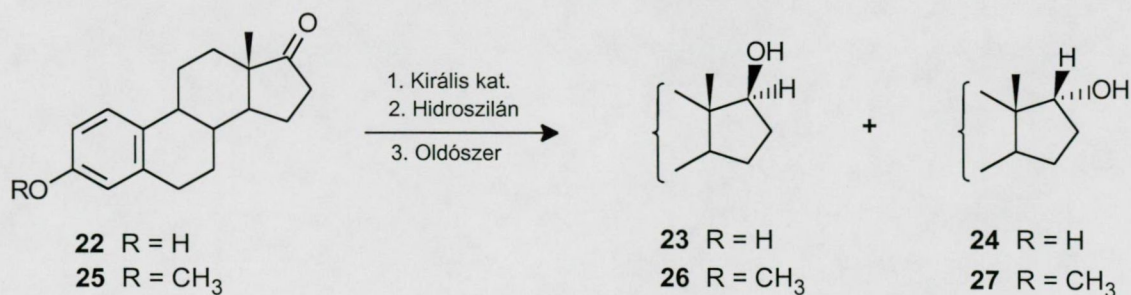
3. ábra

A 2 α -fluor-tesztoszteron (**16**), litium-tri-*terc*-butoxialuminohidriddel kivitelezett redukciója szintén nagy sztereoselektivitást mutat, de döntő mértékben az előbbivel ellentétes konfigurációval rendelkező 3 β -hidroxiszármazék (**18**) (**18:17** = 90:10) képződik. A **19** hasonló redukciójával **21** nem állítható elő.

A tisztán előállított 3 α -allil-alkoholok szerkezetigazolásával sikerült az irodalomban [4] tévesen kijelölt 2 α -fluor-tesztoszteronból levezethető 3 α - és 3 β -allil-alkoholok sztereokémiai viszonyait tisztázni és a konfigurációikat helyesen kijelölni.

2.4. 17- és 20-Keto-szteroidok redukciója királis ligandumot tartalmazó átmenetifém komplexekkel [4, 14, 16, 21]

Az öszttron (**22**) és öszttron-3-metil-éter (**25**) 17-keton funkciójának hidroszililezéssel megvalósított redukciójában mind a Rh-(+)- és Rh-(-)-DIOP, mind a szintén királis ligandumot tartalmazó Rh-(+)- és Rh-(-)-BINAP aktív katalizátoroknak bizonyultak.

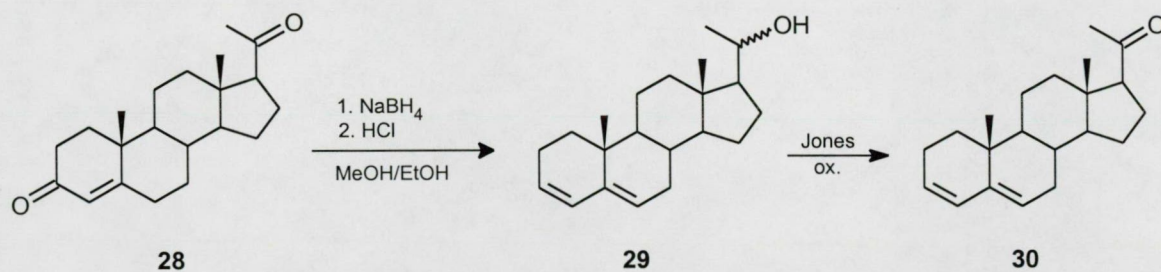


4. ábra

A Rh(-)-DIOP katalizátorral az irodalomban először sikerült 50%-nál magasabb 17 α -hidroxi-izomerarányt elérni az említett ösztrom sorba tartozó 17-kezonok redukciójánál. Az izomerarány ösztrom-3-metil-éter esetén 17 α (**27**):17 β (**26**) = 63:37 (75° C-on) és ösztrom esetén 17 α (**24**):17 β (**23**) = 52:48 (75° C-on) volt [4, 14] (4. ábra).

Az enantiomer BINAP ligandumok alkalmazásakor a Rh(+)-BINAP katalizátorral nyerhető magasabb 17 α -hidroxi-izomerarány ösztrom esetében, ahol 17 β (**23**):17 α (**24**) = 77:23 [21], bár itt a 17 α -hidroxi-izomer részaránya a nyert izomerek keverékében jóval alacsonyabb a Rh(-)-DIOP jelenlétében [4] kapott értéknél. Nagyobb szelektivitás érhető el az ösztrom hidrogénezésekor Rh(+)-DIOP [17 β (**23**):17 α (**24**) = 83:17] és a Rh(-)-BINAP [17 β (**23**):17 α (**24**) = 83:17] jelenlétében, de ennek során a szokásos más akirális redukálószerrel nyerhető 17 β -származék képződik túlsúlyban [21]. Vagyis a királis szubsztrát eredeti irányító hatása érvényesül.

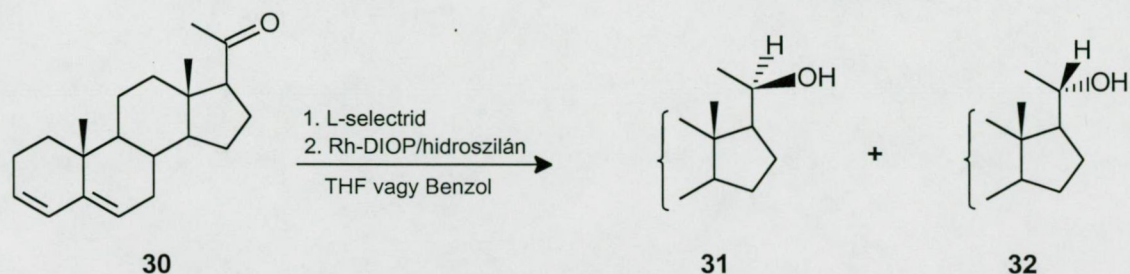
Progeszteronból (**28**) kiindulva előállítottuk a pregna-3,5-dién-20-ont (**30**) (5. ábra).



5. ábra

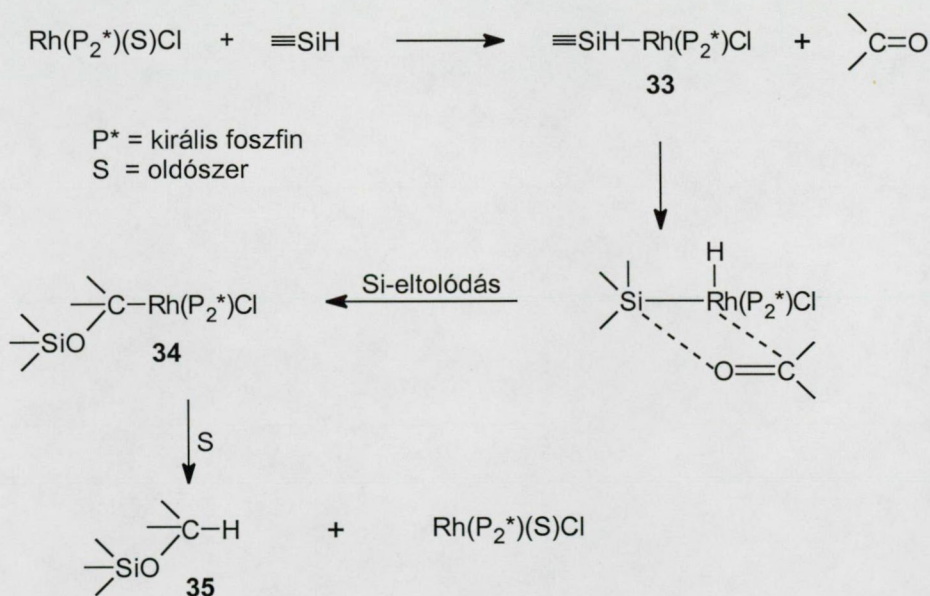
A szintézis során a progeszteront NaBH₄-del redukáltuk, a képződött redukciós terméket tömény HCl-val kezeltük. A reakció során a pregna-3,5-dién-20-ol epimerek keverékét (**29**) (20R:20S = 9:1) kaptuk. Az izomerkeveréket 1,1 mol ekvivalens Jones reagenssel kezeltük, így kaptuk a pregna-3,5-dién-20-ont [16], amelyet a redukcióban modellvegyületként használtunk. Sikerült tisztázni, hogy királis ligandumot tartalmazó Rh-komplexek alkalma-

zásával a **30** szteroid 20-keton redukciókban mindkét enantiomer ligandum jelenlétében a 20 β -hidroxi-izomer 20 β (**31**):20 α (**32**) = 70:30 [4, 14] képződik túlsúlyban (6. ábra).



6. ábra

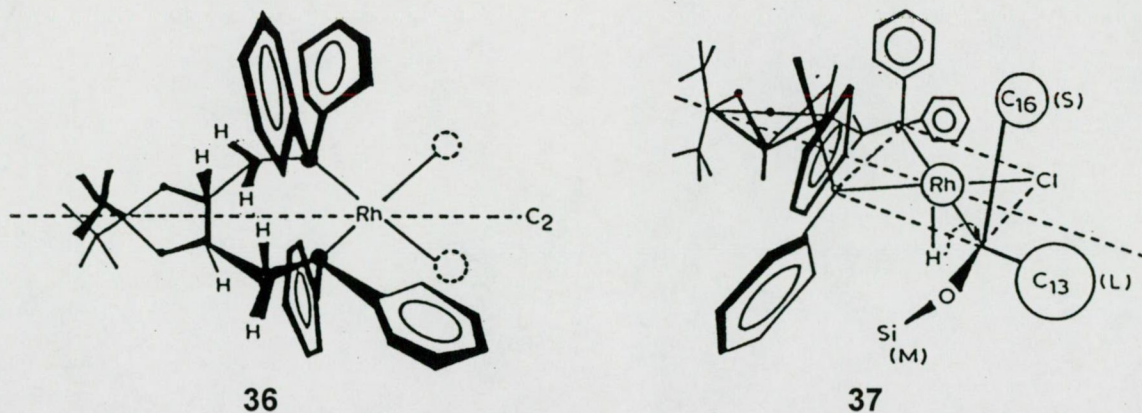
Ezért a fenti módszer a termodinamikailag kevésbé stabilis 20 α -hidroxi-izomer előállítására nem alkalmas. Jobb eredmény érhető el 20 α -hidroxi-izomer képződésére, ha a fenti ketont lítium-tri-(*R,S*)-szek-butilborohidriddel (L-selectrid) redukáljuk; ilyenkor a 20 β (**31**)- és 20 α (**32**)-hidroxi-izomerek közel 1:1 arányú keveréke képződik, de a termelés 10%. K-selectrid alkalmazásakor redukció nem megy végbe [16].



7. ábra

Az ösztron és ösztron-3-metil-éter királis Rh-DIOP jelenlétében kivitelezett redukciójának diasztereoselektivitása jól értelmezhető a keton hidroszililezési reakciók ismert mechanizmusának felhasználásával. Mint azt a 7. ábra mutatja, a hidroszililezési reakciónak három fontos lépése van: a./ a hidroszilán oxidatív addíciója a Rh-komplexre, s a Si-Rh kötés kialakulása (33 intermedier); b./ a karbonilcsoport beépülése a kialakult Si-Rh kötésbe: α -sziloxi-Rh intermedier (34) képződése; c./ a megfelelő hidroxil-származék szililéterének (35) keletkezése reduktív eliminálással. A fő kérdés, hogy a sztereoselektivitásért felelős aszimmetrikus indukció a reakciómechanizmus mely lépéséhez rendelhető. Az irodalomban erre két modell ismeretes. Az egyik az Ojima-modell [5,6], amely kimondja, hogy az aszimmetrikus indukció esetünkben a diasztereoselektivitást meghatározó kulcsintermedier 34 képződéséhez rendelhető. A redukció termékének izomerösszetételét ezek szerint a termékkifejlődési kontrol határozza meg. A másik a Glaser-modell [7], mely szerint a sztereoselektivitásért a reakciómechanizmus második lépése nevezetesen a 33 intermedier (7. ábra) képződése a felelős, vagyis a sztereoselektivitás a Si-Rh kötés kialakulásakor dől el, mielőtt a Si-Rh kötésbe a karbonilcsoport beépülése megtörténne. Az utóbbi esetben a 33 intermedier válogatna a keton enantiotóp oldalai között, és a redukált termék izomerösszetételét a sztérikus megközelítési faktor szabályozná. A kérdés eldöntéséhez különböző térszerkezetű hidroszilánokat alkalmaztunk. Vizsgáltuk ösztron modellvegyület esetén a 17α -, 17β -hidroxi-izomerek részarányát az izomerkeverékekben. Mivel a hidroszilán térkitöltése az izomerösszetételt lényegesen nem befolyásolta, ezért a kapott eredményeket az Ojima-modell felhasználásával értelmeztük. A koordinált Rh-DIOP legkedvezőbb konformációját vettük figyelembe [14], ahol a sztérikus feszültség a négy fenil-szubsztituens között a legkisebb (36, 8. ábra).





8. ábra

A 37 (8. ábra) a Rh-DIOP szerkezetét mutatja az ösztronnal történő komplexképződés után, vagyis esetünkre vonatkoztatva a 34 intermedier szerkezetét. Az így felvett sztereokémiai modellek legkedvezőbb konformációinak figyelembevételével a szteroid 17-kezonok hidroszililezésekor kapott diasztereoselektivitás értelmezhetővé vált. Ezek szerint esetünkben a sztereoselektivitást döntően a termékkifejlődési és nem a sztérikus megközelítési kontrol határozza meg [14].

2.5. 17-Keto-szteroid redukciója királis borkősavval módosított Raney-nikkel katalizátoron [19, 21]

Először alkalmaztunk prokirális szteroid-kezon redukciójára királis (2*R*,3*R*)-(+)- és (2*S*,3*S*)-(-)-borkősavval módosított Raney-nikkel heterogén katalizátort. Az ösztron-3-metil-éter (25) 17-helyzetű kezon-funkciójának hidrogénezésekor a 17-szteroid-alkohol diasztereoizomerek (26, 27) keveréke képződik. Módosítatlan katalizátoron a 17β-hidroxi-izomer képződésének túlsúlya 17β(26):17α(27) = 73:27 a szubsztrátum kiralitásának tulajdonítható [19].

Bizonyítottuk, hogy a királis borkősav módosítóoldat pH-értékének változtatása, valamint a borkősav kiralitása a hidrogénezés diasztereoselektivitását és ezzel a képződött

17-hidroxi-diasztereoizomerek arányát befolyásolja. Amikor a módosítást (2*R*,3*R*)-borkősavoldattal végeztük, a diasztereoizomerek aránya csak kismértékben tért el a módosítatlan katalizátorral kapott arányoktól. Jelentősebb eltérés tapasztalható a (2*S*,3*S*)-borkősavoldattal történő módosítás esetén, ahol a diasztereoselektivitás csökkenése észlelhető, a módosítatlan katalizátoron kapott értékekkel összehasonlítva. Preparatív szempontból fontos, hogy a (2*S*,3*S*)-borkősavoldattal pH = 3,5 értéken történő módosítással érhető el a legmagasabb 17 α -hidroxi-diasztereoizomer [17 β (26):17 α (27) = 60 : 40] arány [19], bár ez kisebb, mint a korábban említett homogén katalitikus módszerrel kapott [4, 14] 17 α -hidroxi-izomerarány. Preparatív szempontból azonban ez az eljárás megfontolandó, mivel a katalizátor jóval olcsóbb és regenerálható. Úgy tűnik, hogy a (2*S*,3*S*)-borkősavval módosított katalizátor kedvez a 17 α -hidroxi-izomer képződésének. Ez a hatás ellentétes, de nem olyan erős, mint a szubsztrátum belső kiralitása által indukált hatás, ami a 17 β -hidroxi-izomer képződésének kedvez.

A módosítóoldat pH értékének növekedésével a hidrogénezési reakció diasztereoselektivitása nő. A pH befolyásoló szerepe a diasztereoselektivitásra két tényezőtől, a módosító reagens adszorpciós állapotától a felületen és a szubsztrát közvetlen, vagy módosító reagensen keresztül a katalizátor felületéhez való kötődésétől függ. A két enantiomer borkősav p*K*_s-értéke különböző. A pH = 4,34-érték felett a borkősav nyújtott konformációja stabilis és feltehetően a jelzett pH-érték felett a katalizátor felületén a borkősav ilyen konformációja létezhet. Feltételezhető az is, hogy a pH-érték változtatásával a felületen kötött borkősav konformációs viszonyai változnak meg, és ez befolyásolja a szteroid 17-hidroxi-származékok izomerösszetételét. A pH-értékek változásának hatása úgy is értelmezhető, hogy a pH növekedésével csökken a katalizátor felületének

borkósavval való borítottsága, és egyre inkább a módosítatlan katalizátorra jellemző izomerösszetétel alakul ki. A szteroidmolekula geometriáját a katalizátor felületén nem ismerjük, ennek meghatározása további vizsgálatokat igényel.

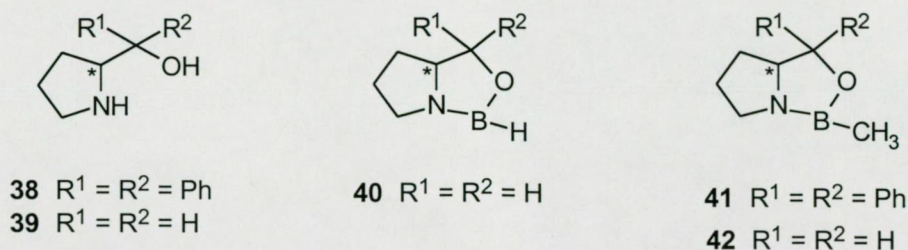
2.6. 20-Keto-szteroidok redukciója királis bórkomplexekkel [20, 25]

A szteroidok 20-helyzetű ketonjának redukciója $20\alpha(20S)$ -hidroxi-izomerré hasonló nehézséget mutat mint, a 17-ketonok 17α -hidroxi-izomerré történő átalakítása. Alig van irodalmi adat [2, 3] olyan redukciós eljárásra, melynek alkalmazása $20S$ -hidroxi-izomerek túlsúlyban történő képződését mutatná be.

Igazoltuk, hogy a korábbi fejezetben bemutatott királis ligandumot tartalmazó Rh-DIOP katalizátor jelenlétében kivitelezett hidroszililezési reakcióval a szteroid 20-helyzetű keton (**30**) nem alakítható át $20S$ -hidroxi-izomerré (**32**). Viszonylag magas arányban keletkezett $20S$ -hidroxi-izomer (**32**) amikor a *pregna-3,5-dién-20-on* (**30**) (6. ábra) redukcióját L-selectriddel végeztük el ($20R:20S = 65:45$) [16], de a termelés alacsony (10%). Ezért új eljárást dolgoztunk ki, amelyben más modellvegyületet, az 3α -hidroxi- 5β -pregnán-20-ont (**43**) királis β -amino-alkoholok jelenlétében bór-metil szulfid borán komplexével (BMS/ BH_3) redukáltuk [20] (10. ábra). A β -amino-alkoholok (*S*)-enantiomerjeinek jelenlétében legtöbb esetben kizárólag $20\beta(20R)$ -alkohol-izomer képződik nagy sztereoselektivitással, míg az (*R*)-enantiomerek jelenlétében a sztereoselektivitás csökken és a $20S$ - és $20R$ -alkohol-izomerek (**44** és **45**) egymás mellett képződnek. A legmagasabb $20S$ -hidroxi-izomerarány melynek előállítását célul tűztük ki, az (*R*)-(-)-2-amino-2-fenil-1-etanol jelenlétében $20S(44):20R(45) = 56:44$ értük el [20].

Jobb sztereoselektivitás elérése céljából az 3α -hidroxi- 5β -pregnán-20-on (**43**) redukcióját a Corey és munkatársai által bevezetett (*R*)-(+)- és (*S*)-(-)- α,α -difenil-prolinol (**38R**)

és **38S**) [10-11] jelenlétében végeztük (9. ábra), redukálószerként BMS/BH₃ komplex vegyületet alkalmaztunk.

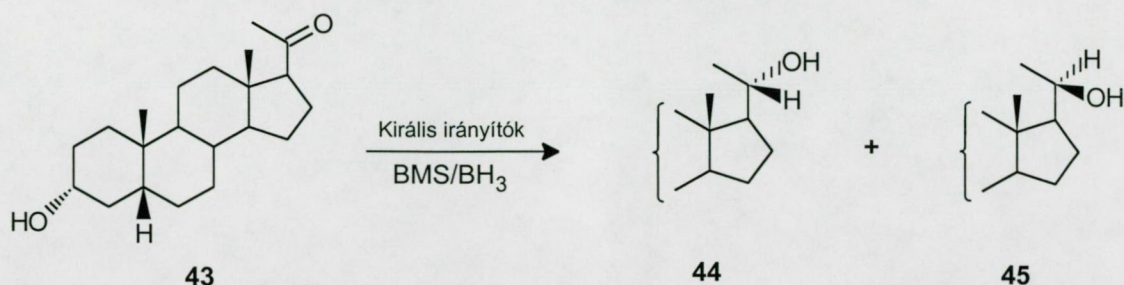


9.ábra

A redukciók mindkét enantiomer jelenlétében nagyon alacsony termeléssel (30-39%) mentek végbe [25]. Hasonlóan más királis β -amino-alkohol jelenlétében kivitelezett redukciókhoz, itt is az (*R*)-(+)- α,α -difenil-prolinollal (9. ábra **38R**) képződött több 20*S*-hidroxi-izomer [20*S*(**44**) = 39%]. Ez az érték azonban nem érte el az (*R*)-(-)-2-fenil-glicinol jelenlétében kapott értéket, ahol 20*S*(**44**) = 56% [20]. Közel hasonló eredményre vezettek a fenti térgátolt amino-alkohol enantiomerekből (9. ábra, **38R** és **38S**) levezetett királis bóroxazolidinek (9. ábra, **41R** és **41S**) jelenlétében kivitelezett redukciók is. Itt az (*S*)-(-)-enantiomer (9. ábra, **41S**) jelenlétében kaptuk a magasabb 20*S*-hidroxi-izomerarányt [20*S*(**44**):20*R*(**45**) = 28 :72], (*R*)-enantiomer (9. ábra, **41R**) esetén 20*S*(**44**):20*R*(**45**) = 18:82 diasztereomer arány nyerhető. A konverzió itt alacsonyabb (25-27%), mint a megfelelő β -amino-alkoholoknál. Az eredmények birtokában feltételeztük, hogy a rossz termelési adatok az említett térgátolt amino-alkoholok és a belőlük levezetett bóroxazolidin enantiomerek (9. ábra, **38R**, **38S**, ill. **41R**, **41S**) [11, 12-14], valamint a szteroid-ke-ton között fellépő térgátlásnak tulajdoníthatók.

A feltételezés helyességének igazolására a fenilcsoportok nélküli (*R*)-(-)- és (*S*)-(+)-prolinolt (9. ábra, **39R** és **39S**) és a belőlük levezethető bóroxazolidineket (9. ábra **40R**,

40*S* és 42*R*, 42*S*) alkalmaztuk királis irányítóként az 3α-hidroxi-5β-pregnán-20-on (43) modellvegyület BMS/BH₃ komplexszel végzett redukciókban (10. ábra).



10. ábra

Az (*R*)-(-)-prolinol jelenlétében BMS/BH₃-al kivitelezett redukció magas sztereoszelektivitással 20*S*(44):20*R*(45) = 76:24 a 20*S*-hidroxi-diasztereomert adta. Mint korábban β-amino-alkoholok jelenlétében, itt is az (*S*)-(+)-prolinol (39*S*) jelenlétében kizárólag a 20*R*-hidroxi-diasztereomer (45) képződik. A 20*S*-hidroxi-diasztereomer arányának növelése céljából az (*R*)-(-)-prolinolból (39*R*) BMS-el történő gyűrűzárási reakcióval előállítottuk és kristályos formában izoláltuk a megfelelő bóroxazolidint (9. ábra, 40*R*). Az ennek jelenlétében kivitelezett redukciók gyengébb termelést és kisebb sztereoszelektivitást [termelés: 45%; 20*S*(44):20*R*(45) = 49: 51] mutattak. A kapott váratlan eredmény irodalmi adatok [13] alapján úgy értelmezhető, hogy a bóroxazolidin molekulák részlegesen dimerizálnak a redukciós folyamat alatt. A dimerizációt a THF oldószer elősegíti. Ezen kívül, a végül szublimációval nyerhető kristályos bóroxazolidin (9. ábra, 40*R*) nagyon érzékeny a levegő nedvességére, ami szintén csökkentheti a konverziót. A fenti probléma elkerülése céljából (*R*)-prolinol (9. ábra, 39*R*) és trimetilboroxin ekvimoláris reakciójával új *B*-CH₃ bóroxazolidin (9. ábra, 42*R*) szintézisét valósítottuk meg. Szintén irodalmi adat [13], hogy a *B*-CH₃ szubsztituált bóroxazolidinek nem dimerizálnak, és az így nyert királis reagens a levegő nedvességére is kevésbé érzékeny. A 3α-hidroxi-5β-pregnán-20-on (43) modell

A kérdés eldöntésére a ciklusos β -keto-észterek jó modellvegyületek, mivel a *cisz*-hidroxizszzterek képződése levezethető mind az enol- mind a keto-tautomerből, azonban a *transz*-izomer főleg a keto-formából képződhet.

A fentiek figyelembevételével tanulmányoztuk a racém metil 2-oxo-ciklopentánkarboxilát (46) és az etil 2-oxociklohexánkarboxilát (49) hidrogénezését folyadékfázisú heterogén katalitikus körülmények között Raney-nikkel (R-Ni) katalizátoron és aszimmetrikus hidrogénezését (*R,R*)-borkősavval módosított (M-RNi) és borkősav/NaBr-dal módosított Raney-nikkel (M-RNi/NaBr) katalizátoron (11. ábra). Módosítatlan katalizátoron különböző hidrogénnyomáson a hidrogénezés diasztereoselektivitását, (*R,R*)-borkősavval és (*R,R*)-borkősav/NaBr-dal módosított katalizátoron a hidrogénezés diasztereo- és enantioselektivitását vizsgáltuk. Az utóbbi esetben összehasonlítás céljából a 2-metil-ciklohexanon (52) és az etil-acetoacetát (55) hidrogénezését is elvégeztük. A vizsgálatok eredményei mutatták, hogy atmoszférikus nyomáson, módosítatlan katalizátoron a 46 és 49 ciklusos β -keto-észterek hidrogénezési reakcióiban a *cisz*-hidroxidiasztereomerek enyhe feleslege képződött, az izomerarányok: 47:48 = 56:44 és 50:51 = 58:42 voltak. Hasonló eredmény kapható az 52 ciklusos keton azonos körülmények között kivitelezett redukciójakor (53:54 = 59:41). A katalizátor módosítása, valamint a hidrogén nyomásának növelése a diasztereoselektivitás jelentős növekedését eredményezte. A *cisz*-izomer képződése kedvezményezett mindkét esetben. Nagynyomású hidrogénezéskor (120 atm kezdeti hidrogénnyomás) módosítatlan katalizátoron a következő izomerösszetétel nyerhető: 47:48 = 87:13 és 50:51 = 85:15 [22]. Hasonló eltolódás figyelhető meg a *cisz*-hidroxizszzterek képződésének irányába a 46, 49 és 52 modellvegyületek (*R,R*)-borkősavval módosított katalizátoron végzett hidrogénezésekor, ahol a diasztereomerek aránya az

alábbiak szerint alakult: $47:48 = 97:3$; $50:51 = 98:2$ és $53:54 = 64:36$ [17]. Véleményünk szerint a *cisz*-izomer arányának növekedése mindkét esetben annak tulajdonítható, hogy mindkét hatás növeli a katalizátor felületének Ni(II)-ionokkal történő borítottóságát, ami a Ni(II)-ionok szubsztráttal való komplexképződése következtében növeli a szubsztrát enolizációjának mértékét. Az enol-forma *syn* hidrogén addíciójával a *cisz*-hidroxiészter képződésének kedvezményezett volta értelmezhető.

Tanulmányoztuk a *cisz*- és *transz*-hidroxiészterek konformációs viszonyait indirekt módszerrel Eu(fod)₃ shift-reagens felhasználásával. Sikerült kimutatni, hogy a *cisz*-hidroxi-izomerekben a COOR *ekvatoriális*, az OH *axiális*, míg a *transz*-hidroxi-izomerekben mindkét említett csoport *ekvatoriális* térállású [2]. Később más szerzők [23] az általunk megállapított [2] konformációk érvényességét közvetlen módszerrel (400 MHz, ¹H NMR) igazolták.

A ciklusos β-keto-észterek (46, 49) enantioszelektív hidrogéneződése végbement mind a keto-, mind az enol-formán keresztül. Az enol-forma átalakulásakor az (1*S*,2*R*), a keto-forma esetén pedig (1*R*,2*R*) termék képződése kedvezményezett. Az (1*S*,2*R*) termék keletkezése *syn* hidrogénaddíció miatt, az (1*R*,2*R*) keletkezése pedig azért kedvezményezett, mivel 46(1*R*) és 49(1*R*) gyorsabban alakul át, mint az 46(1*S*) és 49(1*S*) konfigurációval rendelkező β-keto-észter.

Az irodalomból [24] ismert, hogy ha a módosító oldat NaBr-ot is tartalmaz, az (*R,R*)-borkősav mellett lényegesen növekszik a katalizátor enantioszelektivitásra gyakorolt hatása a nem ciklusos β-keto-észterek aszimmetrikus hidrogénezésekor. Meglepő, hogy a 46 vegyület hidrogénezésekor a NaBr jelenléte nem befolyásolja lényegesen az enantioszelektivitást.

A ciklusos β -keto-észterek aszimmetrikus hidrogénezésekor kapott alacsony enantio-szelektivitási értékek — összehasonlítva az aciklusos anyagoknál elért magas értékekkel — feltételezésünk szerint annak tulajdoníthatók, hogy a ciklusos β -keto-észterek funkciós csoportjainak helyzete a gyűrűs szerkezet miatt rögzített. Ezzel ellentétben a metil- és az etil-acetoacetát esetén a két funkciós csoporthoz kapcsolódó C-atomok mentén a rotáció szabad. Így a felületen adszorbeálódott borkősav és az aciklusos β -keto-észterek funkciós csoportjai között kedvezőbb hidrogénkötés kölcsönhatást tud kialakulni, mint a merev, gyűrűs β -keto-észtereknél. A ciklusos β -keto-észterek és a katalizátor felületén adszorbeálódott borkősav között kialakuló hidrogénkötés létrejöttében, ezen keresztül az enantioszelektivitás kialakulásában a karbonilcsoporthoz β -helyzetű észtercsoportnak is meghatározó szerepe van. Erre utal az a kísérleti eredmény, hogy módosított katalizátoron a 2-metil-ciklohexanon (52) hidrogénezése optikailag inaktív 2-metil-ciklohexanol (53, 54) képződését eredményezte (11. ábra).

Az eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a hidrogénezés mind az enol-, mind a keto-formán át végbemegy. Továbbra is nyitva marad az a kérdés, hogy vajon az enantiodifferenciáló lépés, ezen keresztül az optikai hozam meghatározásában a keto- vagy enol-tautomer forma milyen módon játszik szerepet.

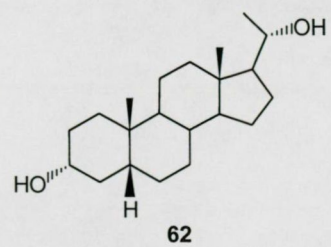
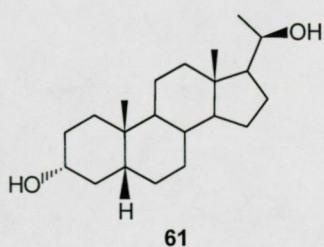
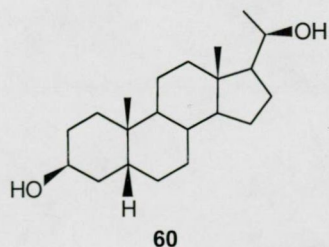
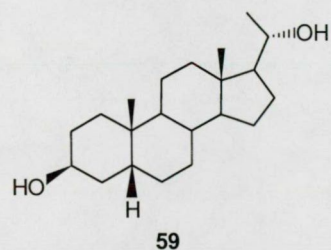
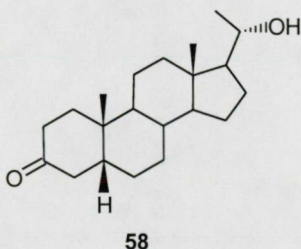
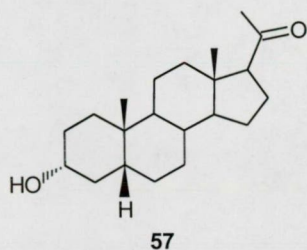
2.8. Diasztereoizomer szteroid keto-alkoholok és diolok elválasztása nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával (HPLC) [5]

A szteroid-ke-tonok, az ösztro-n-3-metil-éter (25), a pre-gna-3,5-dién-20-on (30) és az 5 β -pre-gnán-3,20-dion (10) redukciójakor képződött diasztereo-mer szteroid-alkoholok HPLC kromatográfiás elválasztását dolgoztuk ki. Ezzel a redukciók sztereoselektivitását tudtuk detektálni.

A HPLC kromatográfiás elválasztásoknál Waters-244 folyadékkromatográfot használtunk, Partisil 10/25 oszloppal (Whatman). Kettős detektálást alkalmaztunk: változtatható hullámhosszon működő UV- és refraktív index alapján működő detektorokat. A diasztereoizomerek mennyiségi arányait a görbék alatti területek integrálásával határoztuk meg.

Az ösztron-3-metil-éter redukciójakor képződött 17α - és 17β -hidroxi-izomerek elválasztására a kloroform-hexán = 2:1 oldószerkelet bizonyult alkalmas rendszernek. Legkisebb retenciós idővel a kiindulási keton (**25**), ezután a 17α -hidroxi-izomer (**27**), legnagyobb retenciós idővel a 17β -hidroxi-izomer (**26**) jelenik meg. A retenciós idők közötti jelentős különbség a kvantitatív értékelést biztonságossá teszi.

A 20-helyzetű keton redukciók közül a pregna-3,5-dién-20-on (**30**) két diasztereomerje a $20\alpha(20S)$ - és $20\beta(20R)$ -hidroxi-izomerek (**32** és **31**) egyidejű képződését eredményezi. A redukciók kemoszelektivitását jelzi, hogy a 3- és 5-helyzetű ciklusos olefinkeötések nem redukálódnak.



A szteroid-alkohol-izomerek elválasztására itt is a kloroform-hexán = 2:1 oldószerrendszer volt a legalkalmasabb. A 20 α -hidroxi-izomer (32) volt a polárosabb, mint a 20 β -izomer, ezért az előbbi izomer jelenik meg nagyobb retenciós idővel.

Sokkal komplikáltabb az 5 β -pregnán-3,20-dion (10) redukciós termékeinek elválasztása. Ha a redukciót nagy feleslegű K-selectriddel végezzük el, a hosszú reakció során (65 óra) [3] HPLC kromatográfiával követve a redukció előrehaladását, együtt jelennek meg a részlegesen redukált szteroid-keto-alkoholok (57 és 58) és a teljesen redukált 3,20-diol-diasztereomerek (59-62). A kevés visszamaradó kiindulási anyagtól eltekintve hat anyag elválasztását kellett megvalósítani. Bár az 5 β -pregnán-3 α ,20 α -diol (10) a redukciója során nem képződik az itt elválasztásra bemutatott összes izomer, de a HPLC kromatográfiás elválasztásoknál összehasonlító anyag felhasználásával figyelmünk a potenciálisan lehetséges izomerek detektálására is kiterjedt. Több oldószerrendszer kipróbálása mellett sikeres elválasztást hexán-tetrahidrofurán = 1:1 oldószerrendszer alkalmazásával értük el. Az adott oldószerrendszerben, a retenciós idők az alábbi sorrendet követik: 3 α -ol,20-on (57) < 3,20-dion (10) < 3-on,20 α -ol (58) < 3 β ,20 α -diol (59) < 3 β ,20 β -diol (60) < 3 α ,20 β -diol (61) < 3 α ,20 α -diol (62).

2.9. Sztereoiszomer szteroid allil-alkoholok és keto-alkoholok elválasztása HPLC módszerrel. [6]

A tesztoszteron (13) a 2 α -fluor-tesztoszteron (16) és a 2 α -fluor-androszt-4-én-3,17-dion (19) sztereoszelektív redukciói során képződő 3 β - és 3 α -allil-alkoholokat HPLC módszerrel elválasztottuk. Tesztoszteron sorban (13) a 3 β és 3 α -allil-alkoholokat éter-hexán = 3:1 oldószerrendszerben választottuk el egymástól. A 3 β -hidroxi-izomer (14)

retenciós ideje alacsonyabb a 3 α -hidroxi-izomer (15) és a kiindulási anyag (13) retenciós időinél.

A 2 α -fluor-tesztoszteron (16) redukciós termékének hexán:1-propanol = 7:3 oldószerrendszerben történő HPLC vizsgálata jelzte, hogy K-selectrid redukálószer kivételével, ahol kizárólag 3 α -allil-alkohol (17) képződik, az összes többi redukálószer alkalmazásakor a 3 α - és 3 β -allil-alkoholok (17 és 18) egymás mellett képződnek és kevés kiindulási anyag marad vissza. Itt is a 3 β -hidroxi-izomer (18) retenciós ideje kisebb mint a 3 α -hidroxi-izomer (17) és a kiindulási anyag (16) retenciós idői.

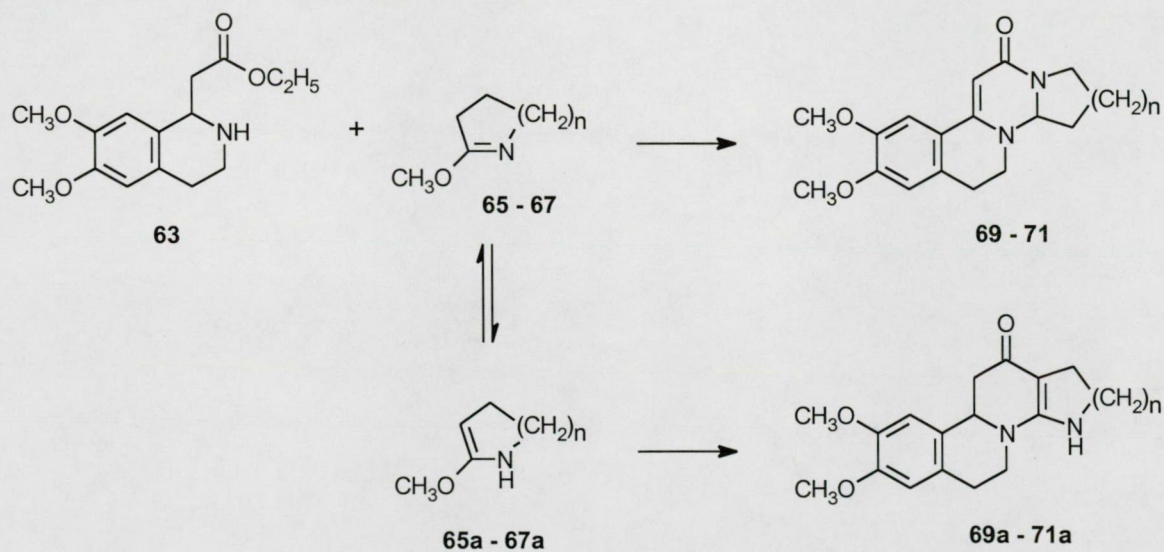
Hasonló oldószerrendszer használható a 2 α -fluor-androszt-4-én-3,17-dion (19) redukciójakor kapott egyetlen termék, a 2 α -fluor-3 α -hidroxi-androszt-4-én-17-on (20) kiindulási anyagtól (19) történő elválasztására.

3. Ciklusos nitrogéntartalmú vegyületek szintézise és szelektív reakcióik

3.1. 8,13-Diaza-2,3-dimetoxigona-1,3,5(10),9(11)-tetraén-12-on és D-homo-származékaik szintézise és térszerkezetének vizsgálata [24]

3.1.1. Bevezetés

A 8,13-diazagonánok szintézisét Yamazaki és munkatársai részletesen vizsgálták [25-28]. Az 1-etoxikarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolint (**63**) oldószer használata nélkül, bombacsőben reagáltatták a metil-butano-4-laktim (**64**) két ekvivalens mennyiségével. Az igen rossz termeléssel képződő 8,13-diazagonánt immónium-só formában izolálták. Az immónium-só redukciójával a *cisz*- és *transz*-kinolizidin szerkezettel rendelkező 8,13-diaza-2,3-dimetoxigona-1,3,5(10)trién-12-on (**76 B/C cisz B/C transz**) izomérek keverékét kapták.



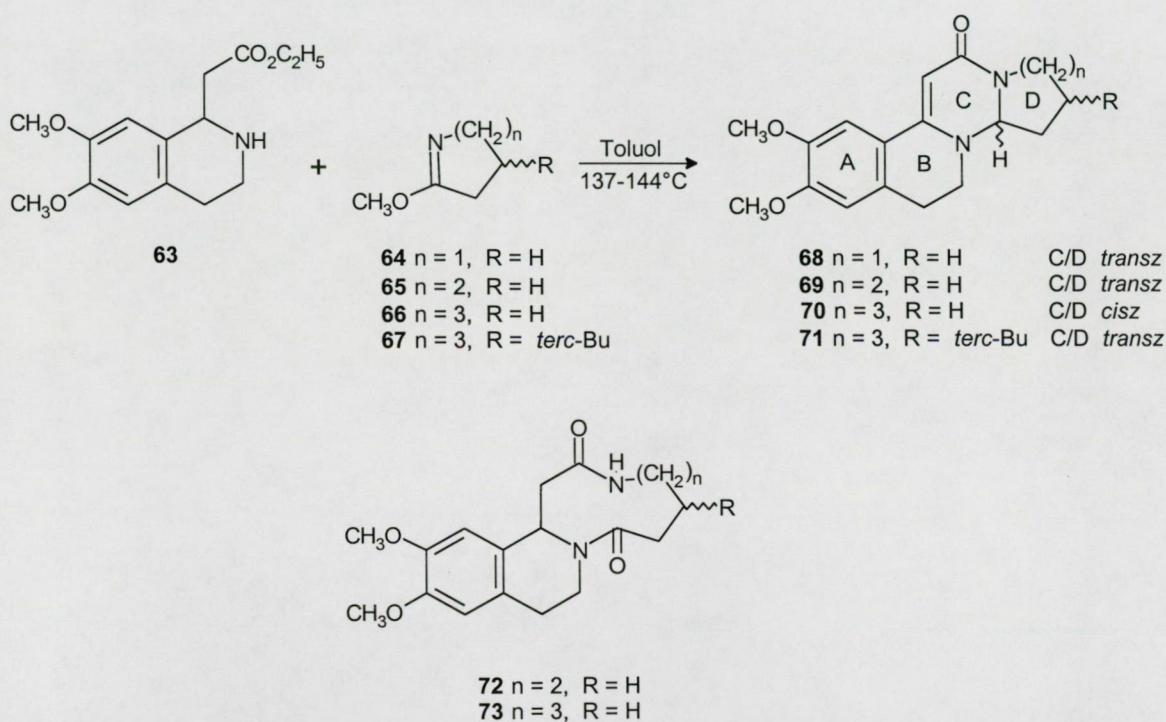
12. ábra

A két izomért nem tudták elválasztani. Később a laktim-éterek gyűrűszámának növelésével a 8,13-diazagonánok D-gyűrűs homológjait kívánták előállítani [29, 30]. A reakció során azt tapasztalták, hogy a laktim-éterek mindkét, az imin (**65-67**) és az énamin

(65a-67a) tautomer formáiból levezethető 8,13-diazagonán homológok (69-71) és a megfelelő pirido-naftilidin vagy homológjaik (69a-71a) egymás mellett képződnek, mint azt a 12. ábra szemlélteti.

3.1.2. Szintézis

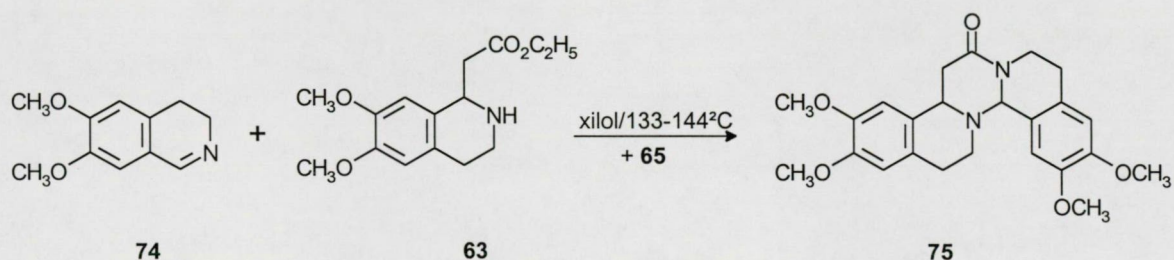
Az irodalomban leírt [25] eljárásnál szelektívebb és egyszerűbb módszert dolgoztunk ki a 8,13-diazagonánok szintézisére.



13. ábra

Az 1-etoxikarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidroizokinolint (63) 1,1mol ekvivalens laktim-éterrel (64) reagáltatva xilolban az oldószer forráspontjának hőmérsékletén (137-144 °C) egyetlen terméként a 8,13-diaza-2,3-dimetoxigona-1,3,5(10),9(11)-tetraén-12-on (68) képződését eredményezte. A laktim-éterek gyűrűtagszámának változtatásával (65-67) azok D-homo-származékait (69-71) állítottuk elő (13. ábra).

Az öttagú laktim-éterrel (64) történő gyűrűzárási reakció során kizárólag az imin-tautomer formából levezethető 8,13-diaza-gonán (68) képződik 81%-os termeléssel. A laktim-éterek gyűrűtagszámának növelésével a reakciók időben lelassulnak, és új terméként közepes gyűrűtagszámú ciklusos diamidok (72 és 73) és egy, az irodalomból eddig ismeretlen pentaciklusos-származék, a 2,3,15b,15c-tetrametoxi-15,16-benzo-8,13-diaza-D-homogona-1,3,5(10)-trién-12-on (75) képződik (14. ábra). Feltételezésünk szerint a pentaciklusos-származék képződése annak tulajdonítható, hogy hosszabb reakcióidő alatt a laktim-éter okozta bázikus reakciókörülmények között a kiindulási β -amino-észter *retro*-Mannich kondenzációs reakciójával 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin (74) képződik, és ez reagál a még részben jelenlévő 63 β -amino-észterrel, és eredményezi a 75 pentaciklusos-termék képződését (14. ábra).

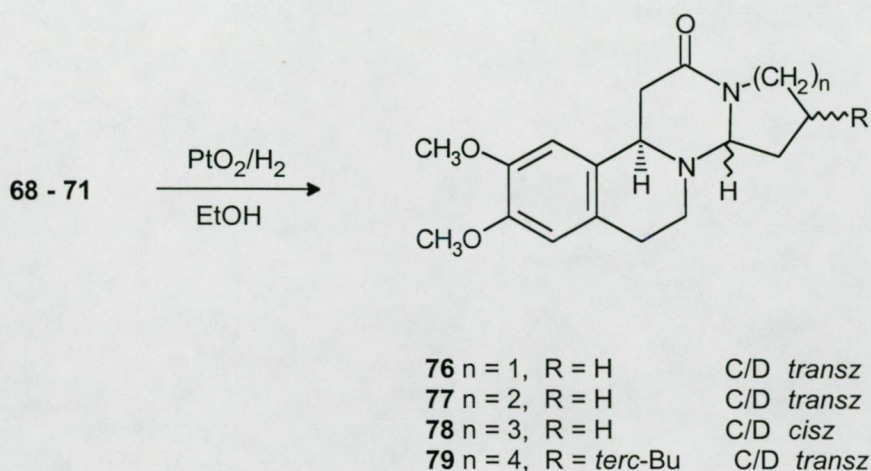


14. ábra

Feltételezésünket a fenti reakció végrehajtásával igazoltuk. Amikor a 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolint (74) a 63 β -amino-észterrel reagáltattuk az 65 laktim-éter jelenlétében xilolban, a reakcióelegyből a 75 termék kristályosan kivált, 16%-os termeléssel. A 75 termék kiszűrése után a reakció tovább folytatható.

Az 68-71 diazagonánok folyadékfázisú heterogén katalitikus redukciója Adam's PtO₂ katalizátor jelenlétében – az irodalomban [25] leírtaktól eltérően – nagy sztereoselektivitással 76-79 vegyületek képződését eredményezte. A lehetséges két diasztereomer közül a

B/C gyűrűt *transz* helyzetben tartalmazó a természetes ösztron-származékokkal megegyező konfigurációs izomerek képződnek (15. ábra).



15. ábra

3.1.3 Szerkezetvizsgálat

Az **68-71** anyagok ^1H - és ^{13}C -NMR, valamint röntgendiffrakciós adatai igazolták, hogy az N-8 nitrogénhidrogén atom része egy énamin rendszernek, ezért a nitrogén piramidaritása kicsi, a szerkezet közel planáris. A H-14 atom *axiális* ezért a C/D gyűrűkapcsolat *transz*. Az **68** vegyületnél a B és C heterogyűrűk boríték konformációt vesznek fel, a felhajló részt a C-7 és C-14 atomok képezik. Az öttagú D-gyűrű *félzék* konformációban van. A hattagú D-gyűrűt tartalmazó **69** vegyület sztereokémiai szerkezete hasonló az **68** vegyület szerkezetéhez, a C/D gyűrű anellációja *transz*.

Említésre méltó változás a héttagú D-gyűrűt tartalmazó **70** vegyületnél figyelhető meg, ahol a 14-H atom *ekvatoriális*, ami a C/D gyűrű *cisz*-szerű anellációját jelenti. Ha a héttagú gyűrű egy nagy térkitöltésű *terc*-butil csoportot tartalmaz (**71**), akkor a C/D-gyűrű anellációja *transz*-szerűvé alakul vissza, amit a 14-H proton *axiális* térállása jelez. A

röntgendiffrakciós mérések mutatják, hogy a héttagú D-gyűrű esetén (70) a gyűrű *csavart-szék* konformációt vesz fel. Héttagú D-gyűrű esetén az N-8 nitrogén piramidalitása még kisebb, mint azt az öttagú D-gyűrű esetén tapasztaltuk, ami a *cisz*-szerű C/D gyűrű anelláció kialakulásának tulajdonítható.

A hidrogénezett származékok (76-79) NMR adatai alapján igazolható a 14-H és 9-H protonok *diaxiális* helyzete, ami jelzi a B/C- és a C/D-gyűrűk *transz*-kapcsolódását. Ettől eltérő szerkezettel csak a héttagú D-gyűrűs vegyület (78) rendelkezik, ahol a telítetlen származékhoz (70) hasonlóan a 14-H *ekvatoriális*, vagyis a C/D-gyűrű anellációja *cisz*-szerű. A *terc*-butilcsoport bevitele (79) itt is megváltoztatja a 14-H térállását ami *ekvatoriálisból axiális* helyzetűre változik, és ezzel visszaáll a C/D gyűrű *transz*-anellációja.

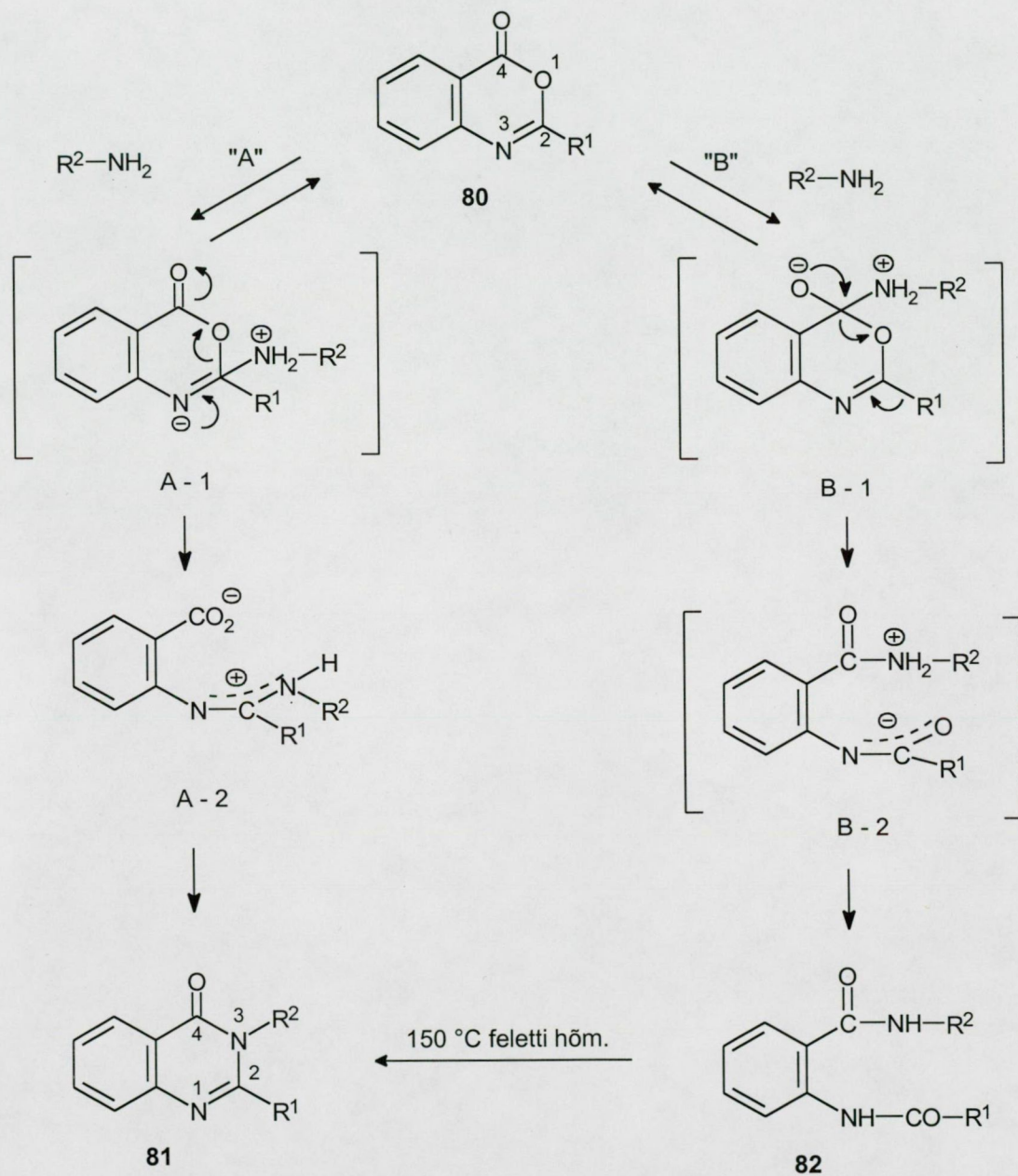
Az 72 és 73 közepes gyűrűtagszámú ciklusos diamidok NMR adatai jelzik, hogy a 10- és 11-tagú gyűrűs rendszerek azon konformere a domináns, ahol a 9-H és 11-H protonok dideres szögei 180° és 160° értékeket mutatnak.

A 75 pentaciklusos vegyület szerkezetigazolását csak a ^{13}C NMR jelek kétdimenziós C/H korrelációs mérések a COLOC módszer alkalmazása tette lehetővé. A mérési adatok összhangban vannak a vegyület 75 képlettel ábrázolt szerkezetével (14. ábra).

3.2. 2-Substituíált hexahidroacilantranilok [hexahidrobenzoxazin-4(3H)-onok] szintézise és szelektív reakciói aminokkal [22]

3.2.1. Bevezetés

A benzoxazin-4(3H)-onok (80) primer aminokkal történő reakcióival 150 °C feletti hőmérsékleten 2,3-diszubsztituált-kinazolin-4(3H)-onok (81) állíthatók elő. Több szerző igazolta [31-33], hogy a reakció intermedierje egy diamid (82), amely ciklodehydratálási



16. ábra

reakcióval a **81** kinazolin-4(3*H*)-onok képződéséhez vezet.

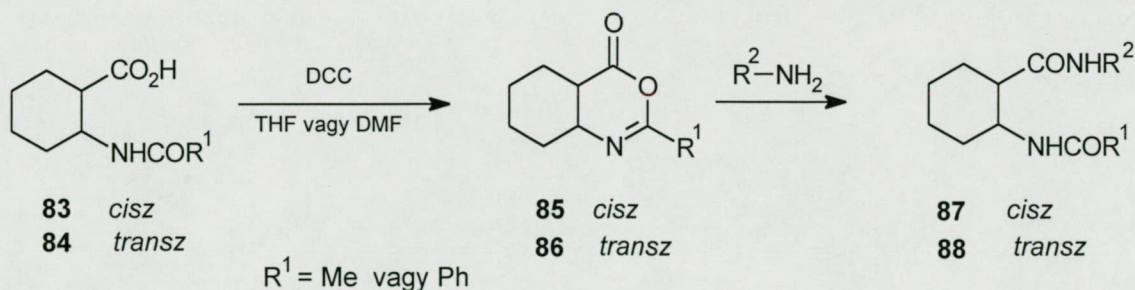
Később Errede és munkatársai [34, 35] felülvizsgálták a korábbi szerzők eredményeit és megállapították, hogy a benzoxazin-4(3*H*)-onok (**80**) aminokkal két úton reagálva ("A" és "B") kompetitív reakciókban vehetnek részt (16. ábra).

Ha a reakció alacsony, 150 °C alatti hőmérsékleten megy végbe az "A" reakcióút szerint az amin a C=N-kötés (2-helyzet) ellen intéz nukleofil támadást (A-1) és amidin-só (A-2) képződik. Az A-2 amidin-só – legtöbbször spontán – gyűrűzárási reakciója a **81** kinazolin-4(3*H*)-on képződését eredményezi. A "B" reakcióút szerint az amin a benzoxazin-4(3*H*)-onok C=O kötésére (4-helyzet) indít nukleofil támadást (B-1) ennek eredményeként egy átmeneti állapot (B-2) át a korábban feltételezett diamid (**82**) képződik. Ha a reakció hőmérséklete 150 °C felett van, akkor a **82** diamidból ciklodehydratációs reakcióval **81** képződik.

Az intermedierek képződésének szelektivitását, vagyis azt, hogy az addíció 2- vagy 4-es helyzetben következik be, az átmeneti állapotok stabilitásviszonyai határozzák meg. Az utóbbit viszont főként a benzoxazinonok 2-helyzetű szubsztituensének elektronszerkezete és térkitöltése befolyásolja. Később az Errede iskola [36] arra is rámutatott, hogy az intermedierek stabilitását a benzoxazinonok heterociklusos *N*-atomja és a koreaktáns között kialakuló hidrogén-híd révén létrejövő molekulakomplex szerkezete is befolyásolja.

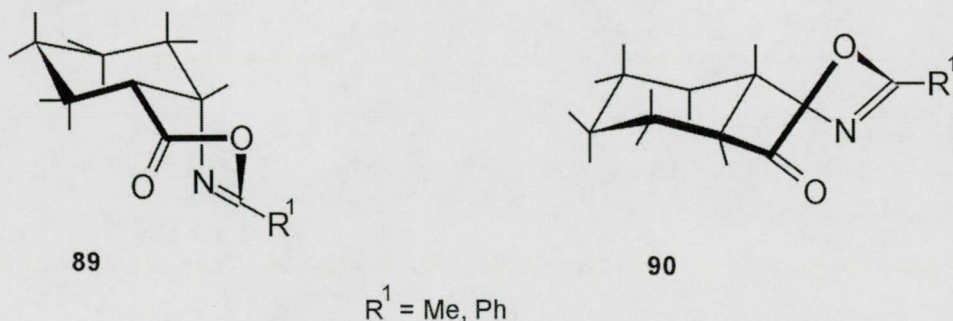
3.2.2. Szintézis

A fenti előzmények után célszerű volt telített gyűrűt tartalmazó *cisz*- és *transz*-2-metil- és 2-fenil-szubsztituált hexahidrobenzoxazin-4(3*H*)-onokat (**85**, **86**) előállítani (17. ábra).



17. ábra

Továbbá aminokkal való reakcióit összehasonlítani az aromás analógok hasonló reakcióival. Az irodalomban ismeretlen 2-metil-hexahidrobenzoxazin-4(3*H*)-on sztereoizomerjeinek (**85**, **86**; $R_1 = \text{CH}_3$) előállítását a megfelelő *N*-acetil-aminosav diasztereomerekből (**83**, **84**; $R_1 = \text{CH}_3$) kiindulva 1,3-diciklohexilkarbodiimiddel (DCC) történő gyűrűzárási reakcióval valósítottuk meg. Az irodalomból ismert 2-fenil-hexahidrobenzoxazin-4(3*H*)-onok (**85**, **86**; $R_1 = \text{Ph}$) sztereoizomerjeinek előállítását szulfinilkloriddal az irodalmi eljárástól [37] eltérő módszerrel készítettük el. Az előállított benzoxazinonok konformációs viszonyainak ^1H NMR spektroszkópiai vizsgálata mutatta, hogy a **86** *transz*-származékok anellációs szénatomjainak szomszédságában elhelyezkedő C=O és C-N-atomok *ekvatoriális* helyzetben vannak.



A **85** *cisz*-izomerekben a C-N kötés *axiális* és a karbonilcsoport kapcsolódása *ekvatoriális*.

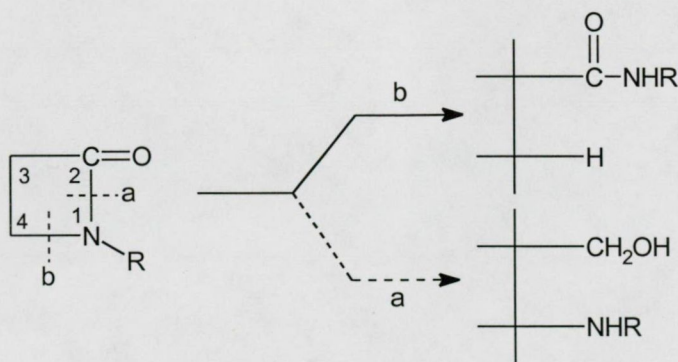
3.2.3. Reakció aminokkal

A hexahidrobenzoxazin-4(3*H*)-onok (**85**, **86**) aminokkal történő reakcióit összehasonlítva az aromás analógok (**80**) hasonló reakcióival kitűnt, hogy lényeges különbség van. A hexahidrobenzoxazin-4(3*H*)-onok (**85**, **86**) aminokkal való gyűrűfelnyílási reakciói szelektívek, és kizárólag diamidok (**87**, **88**) képződnek. Az amidin-só képződése még nyomokban sem észlelhető. A másik lényeges különbség, hogy az aromás analógokkal ellentétben hexahidrobenzoxazin-4(3*H*)-onokból aminokkal képzett diamid a legerélyesebb reakció-körülmények között sem készíthető ciklodehydratálási reakcióra. Ez azt jelenti, hogy hexahidrobenzoxazin-4(3*H*)-onokból aminokkal hexahidrokinazolin-4(3*H*)-onok nem állíthatók elő, ellentétben az aromás analógokkal.

3.3. Azetidin-2-onok (β -laktámok) reduktív átalakításai, hidrogenolízise [7, 11, 15]

3.3.1. Bevezetés

Irodalmi adatok [38-43] szerint a nitrogénen szubsztituált β -laktámok (azetidin-2-onok) Pd/C és R-Ni-katalizátorokon az 1,4-kötés mentén szenvednek hidrogenolízist (18. ábra) és gyűrűhasadással savamidok képződnek.



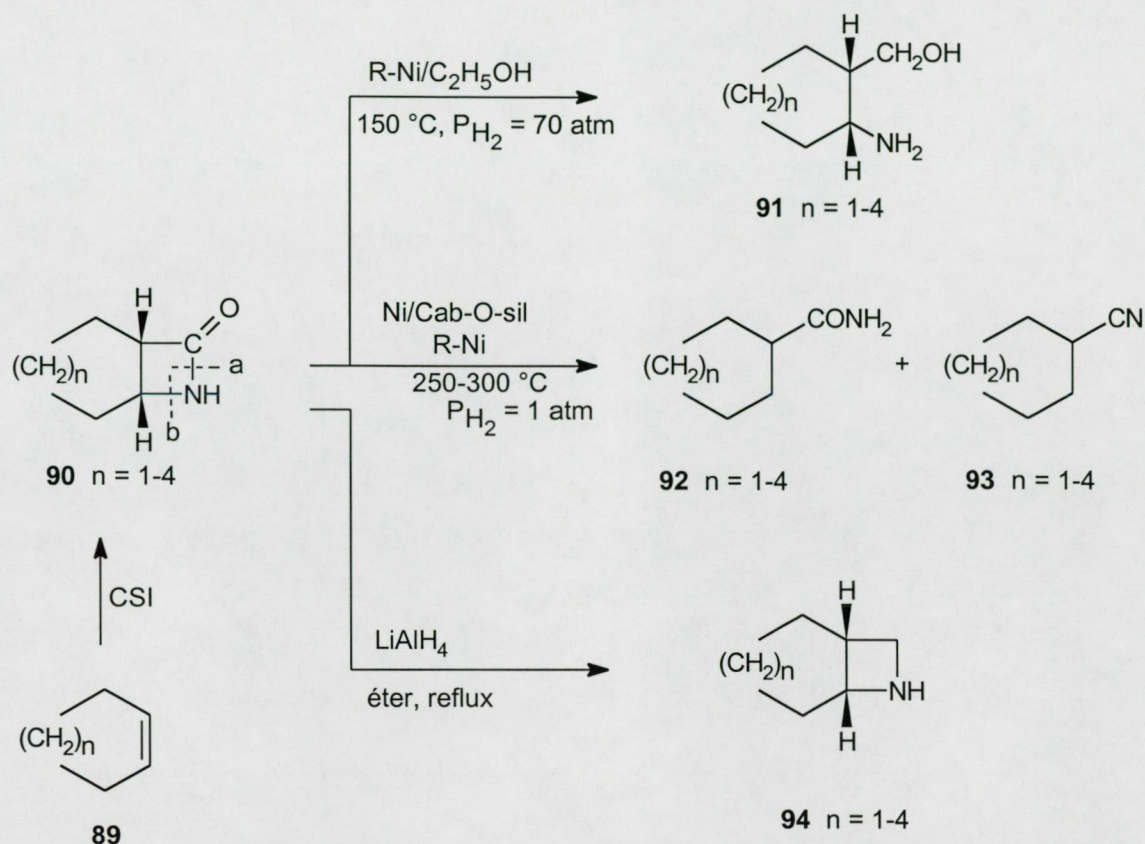
18. ábra

Az ezen a területen megjelent nagyszámú publikáció [38-43] ellenére sincs adat arra, hogy fémkatalizátorokon a β -laktámok gyűrűje az 1,2-kötés mentén hasadna, és nincs leírva a nitrogénen szubsztituenst nem tartalmazó β -laktámok hidrogenolízise sem.

Ezért foglalkoztunk aliciklusos vázzal kondenzált β -laktámok [7] (19 ábra; **90**, $n = 1-4$) redukzív átalakításával, beleértve a C-N-kötés hidrogenolízisét is. Vizsgálataink fő célkitűzése új nagy szelektivitással végbemenő eljárás kidolgozása aliciklusos *cisz*-1,3-amino-alkoholok (**91**, $n = 1-4$), valamint kondenzáltvázas azetidinek *cisz*-származékainak (**94**, $n = 1-4$) előállítására. A **90**, $n = 1-4$ β -laktámok átalakulását különböző redukzív körülmények között vizsgálva a 19. ábrán látható termékeket (**91-94**) kaptuk.

3.3.2. Reduktív átalakítások

Komplex fémhidridek jelenlétében végezve a kondenzáltvázas azetidin-2-onok (**90**, $n = 1-4$) redukcióját kondenzáltvázas azetidinek *cisz*-származékai (**94**, $n = 1-4$) nyerhetők. A LiAlH_4 alkalmazásakor hidrogenolízisre utaló amino-alkohol (**91**, $n = 1-4$) képződése nem figyelhető meg. Ezzel új nagy sztereoszelektivitással végbemenő eljárást dolgoztunk ki a megfelelő cikloalkánvázzal kondenzált β -laktámok kondenzáltvázas *cisz*-azetidineké történő átalakítására. Az eredmény azért jelentős, mivel az említett azetidinek sztereoszelektív szintézisét korábban számos reakciólépést magába foglaló aliciklusos β -amino-alkoholból kiindulva valósítottuk meg [44]. Az itt bemutatott reakció szerint a folyamat kétlépéses. Az első lépés a klórszulfonil-izocianát (CSI) addíciója a megfelelő ciklusos olefinre (**89**). Ez a reakció sztereoszelektív, mindig a *cisz*-azetidin-2-on (**90**, $n = 1-4$) képződik (19. ábra). A második lépés a képződött *cisz*-azetidinon LiAlH_4 jelenlétében kivitelezett redukciója [11, 15].



19. ábra

Különböző fémek közül (Pd/C , PtO_2 , $R-Ni$) nagynyomású autoklávban magas hőmérsékleten ($150\text{ }^\circ C$, 70 atm , 12 óra) végzett hidrogenolízis során csak a $R-Ni$ bizonyult aktívnak. Az 1,2-kötés hidrogenolízise eredményeként (19. ábra, a-hasadás) főtermékként *cis*-1,3-amino-alkoholok (**91**, $n = 1-4$) képződnek. Melléktermékként az 1,4-kötés hidrogenolízisével (19. ábra, b-hasadás) savamidok (**92**, $n = 1-4$) keletkeznek. Az alicikusos- β -laktámok gyűrűtagszámának növekedésével a konverzió csökken, az amino-alkoholok képződésének szelektivitása $75-85\%$ között változik. Feltűnő, hogy a katalitikus hidrogenolízis érelyes körülményei ellenére epimerizáció nem következik be, így a β -laktámokból a C-N-kötés hidrogenolízisével a megfelelő *cis*-1,3-amino-alkoholok (**91**, $n = 1-4$) nyerhetők [11, 15].

A harmadik módszer szerint Ni/Cab-O-Sil hordozós katalizátoron és R-Ni katalizátoron átáramlásos reaktorban atmoszférikus nyomáson 250-300 °C hőmérsékleten vizsgáltuk a kondenzáltvázas β -laktámok hidrogenolízisét (19. ábra). A kondenzáltvázas β -laktámok gyűrűtagszámának változása különböző termékek képződéséhez vezetett. Az öttagú- és hattagú-gyűrűvel kondenzált β -laktámok nagy szelektivitással karbonsavamidokká (**92**, $n = 1-4$) alakulnak, míg a magasabb gyűrűtagszámú homológok átalakulásával főként nitrilek (**93**, $n = 1-4$) képződnek [11].

A két utóbbi reakciókörülmény közötti katalitikus hidrogenolízis lejátszódására párhuzamosan lefutó mechanizmus valószínűsíthető.

Az amino-alkoholok képződése sztöchiometrikailag 2 mol, a savamiddá történő átalakulás 1 mol hidrogén felvételét igényli. Az átáramlásos reaktorban alkalmazott magasabb hőmérséklet és a csupán atmoszférikus hidrogénnyomás olyan kisebb felületi hidrogénborítottságot biztosít, ami csak az utóbbi folyamat lejátszódásához elegendő. A magasabb hőmérséklet szintén ilyen folyamatnak, a kevésbé polarizált 1,4-kötés hasadásának, azaz a nagyobb aktiválási energiát igénylő folyamat lejátszódásának kedvez.

A nitrilképződésre vonatkozóan nem nyerhetők egyértelmű adatok: a savamid, ill. a nitril párhuzamos képződése a konszekutív reakcióval szemben nem zárható ki, annak ellenére, hogy a savamidok, a képződésükkel azonos kísérleti körülmények között, alacsony konverzióval nitrillé alakíthatók.

3.4. Térgátolt aminok és amino-származékok előállítása szubsztituált azetidinek és azetidin-3-onok C-N kötésének hidrogenolízisével [13, 15].

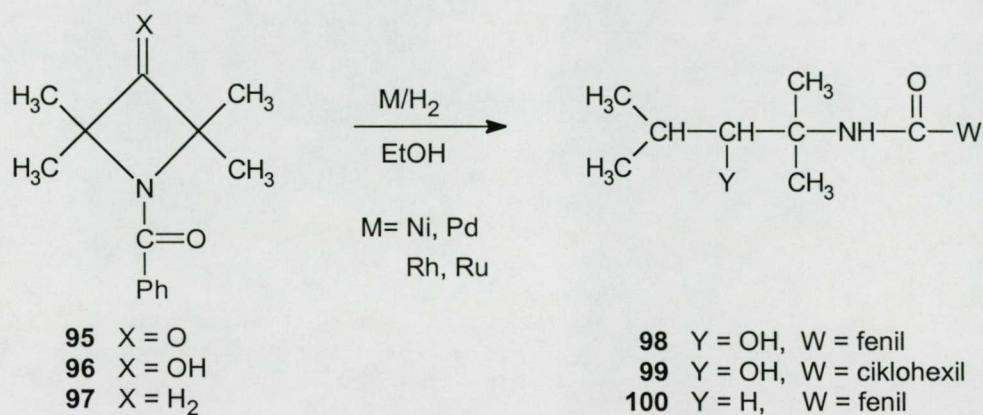
3.4.1. Bevezetés

A jelenlegi ismereteink alapján csak soklépéses reakcióval nyerhető térgátolt

amino-alkoholok és aminok előállítását tűztük ki célul egyszerűbb módszer bevezetésével.

A kitűzött célt az azetidín-3-onok és az azetidinek *N*-benzoil-származékainak hidrogenolízisével valósítottuk meg.

A hidrogenolitikus reakció itt is hasonló erélyes körülmények mellett (120 °C, 80 atm) megy végbe, mint azt az azetidín-2-onok (β-laktámok) esetén láttuk. A reakciók kiindulási anyagai az 1-benzoil-2,2,4,4-tetrametil-3-azetidín (95) az 1-benzoil-2,2,4,4-tetrametil-3-azetidínol (96) és az 1-benzoil-2,2,4,4-tetrametil-azetidín (97) voltak.



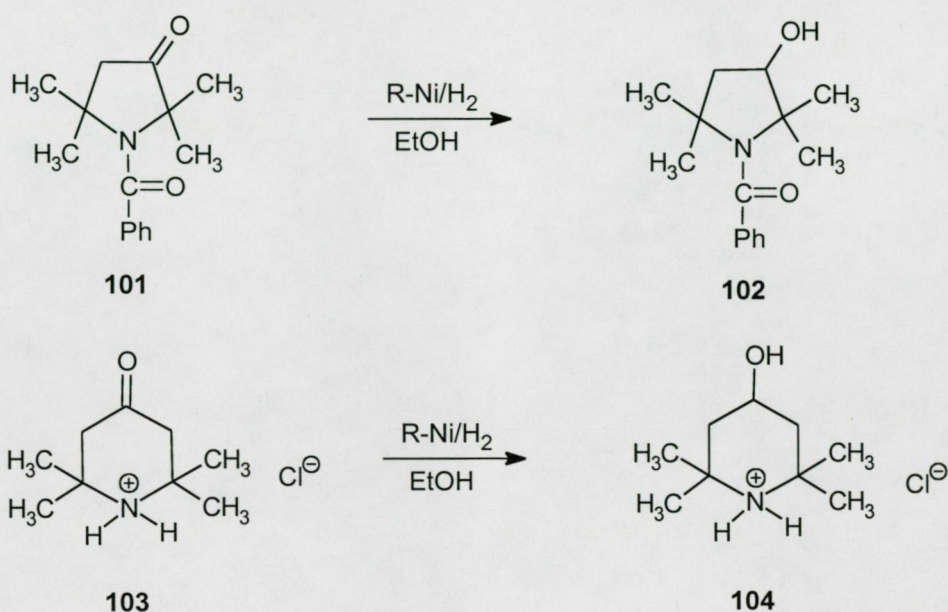
20. ábra

A C-N-kötés hidrogenolízisét folyadékfázisú heterogén katalitikus reakcióval valósítottuk meg (20. ábra). Összehasonlítás céljából a magasabb gyűrűtagszámú analóg, az 1-benzoil-2,2,5,5-tetrametil-3-pirrolidón (101) hasonló reakcióját is elvégeztük, ill. vizsgáltuk a 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidón hidroklorid (103) átalakulását is (21. ábra) [13, 15].

3.4.2. Hidrogenolízis reakciók

A 95 azetidínön különböző fémkatalizátorokon (R-Ni, 10% Pd/C, Pd-fekete, Rh/C, RuO₂) végzett hidrogenolízise során 2-*N*-benzoilamino-2,4-dimetil-3-pentanol (98) képző-

dik 100%-os szelektivitással (20. ábra). Kivételt képez a **95** vegyület RuO₂ katalizátoron kivitelezett hidrogenolízise, ahol a **98** termék mellett a **99** vegyület is megjelenik; itt



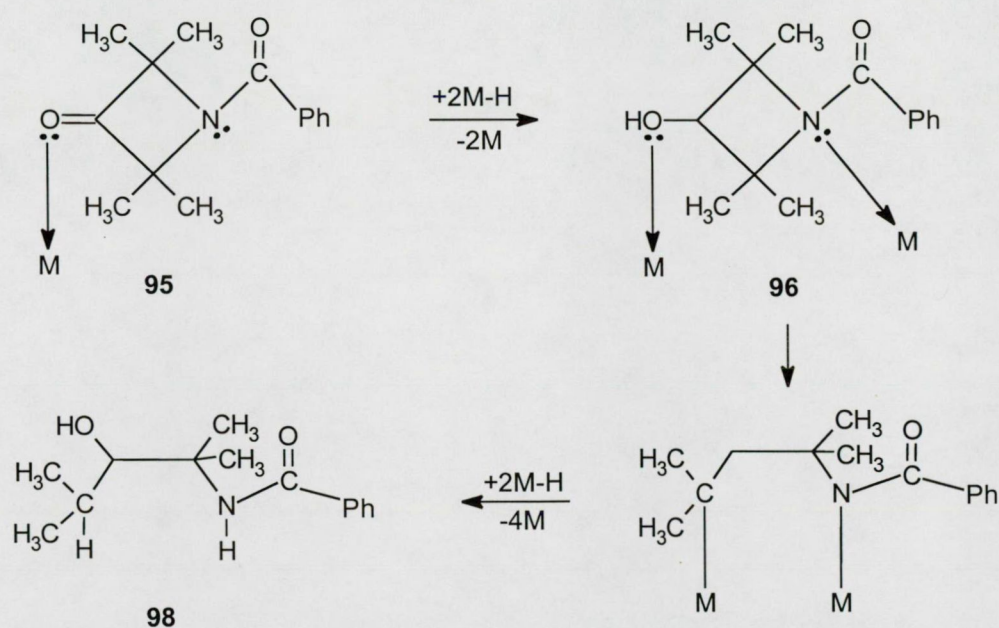
21. ábra

részlegesen a fenilgyűrű hidrogéneződése is bekövetkezik a hidrogenolízis mellett. R-Ni katalizátoron mind a **95**, mind a **96** hidrogenolízise végbemegy azonos termék, **98** képződése mellett. A **96** kiindulási anyag esetén azonban az azonos reakció lejátszódása jóval enyhébb reakciókörülményeket igényel. A különböző katalizátorok alkalmazása csak a konverzió mértékét befolyásolja, de a reakcióirányt nem változtatja meg [13, 15]. Legmagasabb konverzió a R-Ni-katalizátoron végbemenő hidrogenolízis során érhető el. A Pd- és Ni-katalizátoron bekövetkező hidrogenolízis konverzióadatai közötti különbségek feltehetően a Ni-katalizátor nitrogénnel szemben mutatkozó nagyobb affinitásának [53] tulajdonítható. A Rh- és Ru-katalizátorok közötti eltérő konverzióadatok utalnak a két fém eltérő aktivitására, ami nem váratlan eredmény, mivel hasonló reakciót figyeltek meg [54] a metilamin hidrogenolízisének is.

Hasonló körülmények között a magasabb gyűrűtagszámú analógok C-N-kötésének hidrogenolízise R-Ni katalizátoron nem következik be. A reakciók során a 3- és 4-helyzetű karbonilcsoportok redukciója megy végbe, és heterociklusos alkoholok (**102** és **104**) képződnek [13] (21. ábra).

A 3-helyzetben karbonilfunkciót nem tartalmazó 1-benzoil-2,2,4,4-tetrametil-azetidin (**97**) hidrogenolízisét kizárólag Raney Ni-katalizátoron vizsgáltuk. A hidrogenolízis itt is a **95** hidrogenolíziséénél észlelt magas szelektivitással megy végbe (**100** képződik), a konverzió azonban lényegesen kisebb (63%), mint **95** (98%) esetén [15].

Az alacsonyabb termelés feltehetően annak tulajdonítható, hogy a **95** vegyület esetén a 3-helyzetű karbonilfunkció a négytagú gyűrűt sík konformációban rögzíti, így az adszorpció



22. ábra

a C=O kötés valamint a nitrogén magános elektronpárja mentén, tehát kétpontos kötődéssel történik mint azt a 22. ábra mutatja.

Az általunk vizsgált **95-97** azetidin-származékok tercier nitrogénatomot tartalmaznak. Hidrogenolízis szempontjából elvileg egymással versenyző kötések [C-N; N-C(O) és C-C]

aktiválódása tételezhető fel, amelyek különböző termékek képződését eredményezhetnék. Az általunk vizsgált vegyületekben (95-97) a C-N-kötésének kedvezményezett aktiválódása annak tulajdonítható, hogy az N-C(O) savamidkötés a szerves vegyületekben található legstabilabb C-N-kötés [45]. Termodinamikai adatok mutatják [45], hogy a C-C és C-H-kötések energiái közel azonosak, azonban Ni-katalizátoron más irodalmi adatok [46] is alátámasztják a C-N-kötés aktiválódásának preferenciáját a C-C-kötéssel szemben.

Bár újabban [49] a formamid Ru(001)-p(1X2)-O felületen történő adszorpciójakor az *N*- és *O*-heteroatomok magános elektronpárja mentén történő diadszorbeált forma kialakulását igazolták, esetünkben a savamid oxigénjének részvételével kialakuló diadszorbeált forma létrejöttére utaló hidrogenolízis termék nem képződött. Ezért a reakció mechanizmusára vonatkozó feltételezésünk szerint, a vizsgált azetidín-származékok közül a 95 két ponton, a 97 pedig csupán a nitrogén magános elektronpárja mentén adszorbeálódik a katalizátor felületén. Feltételezésünket a C-N-kötés hidrogenolízisével foglalkozó monográfiák [47, 48], az aminok transzalkilálási reakcióival foglalkozó közlemények [50, 51, 55] valamint a fém egykristályokon végzett felületkémi tanulmányok [52] adatai is alátámasztják.

A korábbi és a jelen fejezetben közölt adatok jelzik, hogy az azetidín-3-onok C-N-kötésének hidrogenolízise ugyanolyan erélyes körülmények között vitelezhető ki, mint a β -laktámoké (azetidín-2-onok). Értelemszerű, hogy a C-N-kötés hidrogenolízisét nem az azetidín gyűrűhöz kapcsolódó karbonilfunkció helyzete, hanem a négytagú feszült gyűrű stabilitásviszonyai határozzák meg.

3.5. Új prosztoglandinszerű amino-karboxamidok szintézise [8]

3.5.1. Bevezetés

Korábban farmakológiai kipróbálás céljából foglalkoztunk [56] aliciklusos 2-amino-

1-karboxamidok és származékaik szintézisével. Ennek folytatásaként merült fel a prosztaglandinszerű karboxamidok szintézisének gondolata a fenti célkitűzéssel. A szintézis kiindulási anyagai a sztereoegységes aliciklusos β -aminokarbonsavak vagy észtereik voltak (23. ábra).

Ismeretes néhány prosztaglandinszerű anyag [57], amelyekben a ciklopentányűrűhöz kapcsolódó oldallánc karboxamid kötést tartalmaz. Más adat is rendelkezésre áll az irodalomban [58], ahol a prosztaglandinszerű anyag azaciklopentán vagy azaciklohexán nitrogénjéhez savamid kötéssel kapcsolódik az oldallánc.

Munkánk során az aliciklusos β -aminosav karboxilcsoportja mentén savamid kötéssel glicil-glicin dipeptid oldalláncot, az aminocsoporthoz szintén savamid kötéssel a prosztaglandinokkal megegyező szénatomszámmal rendelkező oldalláncot építettünk be.

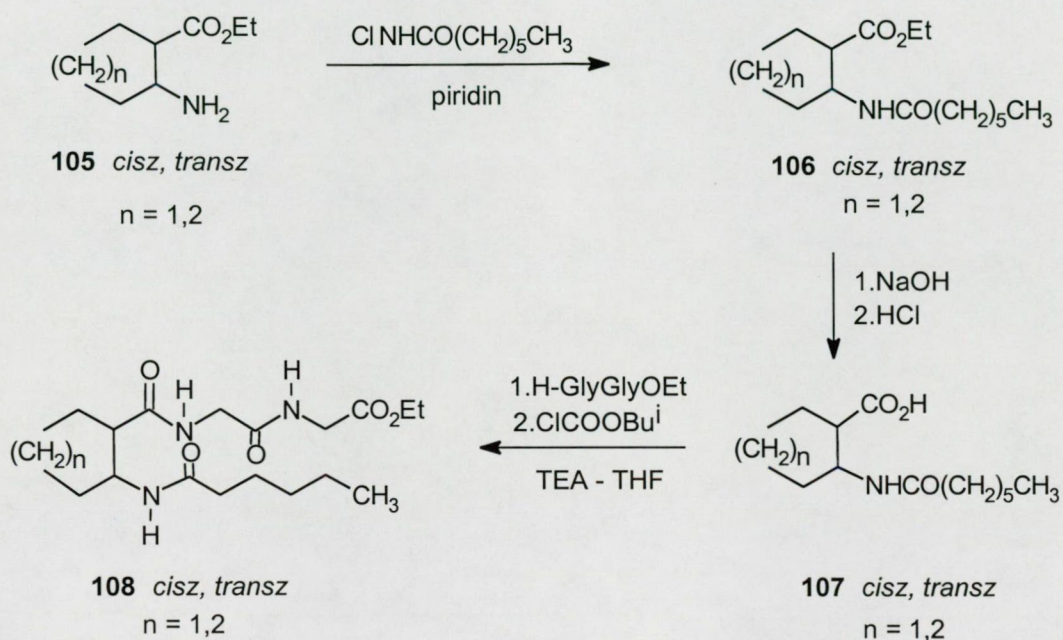
3.5.2. Szintézis

A kívánt vegyületek előállítását *cisz*- vagy *transz*-ciklohexánvázis és *cisz*- vagy *transz*-ciklopentánvázis β -aminosavakból vagy észtereikből kiindulva a peptidkémiaiban használatos módszer szerint két különböző reakcióutat választva valósítottuk meg.

Az egyik szintézismódszer szerint az aliciklusos etil *cisz*- vagy *transz*- β -amino-karboxilátokat (105, *cisz* vagy *transz*; $n = 1, 2$) heptanoil-kloriddal kezeljük piridin jelenlétében, így a 2-(heptanoilamino)-1-ciklohexánkarboxilátok (106, *cisz* vagy *transz*; $n = 1, 2$) keletkeznek. Az észter savas vagy lúgos hidrolízisével a megfelelő aliciklusos β -aminosavak *N*-acilszármazékai (107, *cisz* vagy *transz*; $n = 1, 2$) nyerhetők. A 107 vegyületeket vegyes-anhidrides módszer alkalmazásával etil glicil-glicináttal kapcsoljuk, és

így prosztaglandinszerű anyagokat (**108**, *cisz* vagy *transz*; $n = 1, 2$) nyerünk (23. ábra), a kiindulási β -aminosavra számítva 28-32%-os termeléssel.

A másik reakcióút szerint az oldalláncok kiépítése az előbbiekkal ellentétes úton történik. Mint azt a 24. ábra mutatja, először a nitrogénen védett aliciklusos β -aminosavakat (*Z*-aminosav) készítjük el benzil-klórformiáttal.

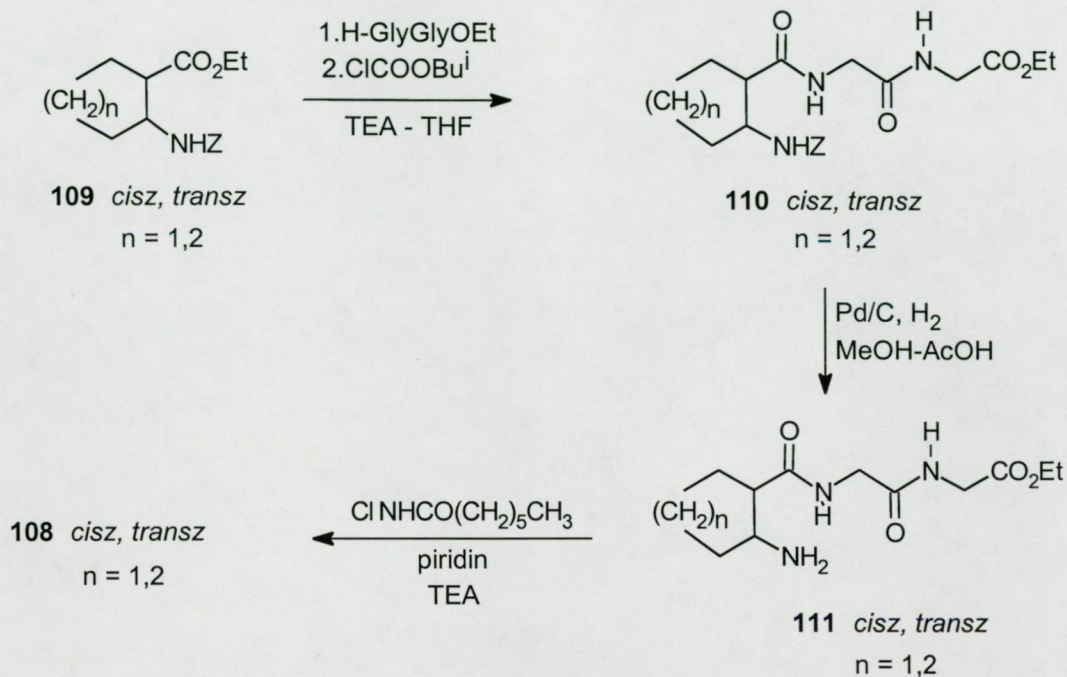


23. ábra

Ezen az úton 2-(benziloxikarbonilamino)-ciklohexán-1-karbonsav-származékok (**109**, *cisz* vagy *transz*; $n = 1, 2$) képződnek.

A **109** vegyületek izobutil-klórformiát jelenlétében etil glicil-glicináttal kapcsolva a megfelelő karboxamidok *Z*-védett származékait (**110**, *cisz* vagy *transz*; $n = 1, 2$) adják. A *Z*-védőcsoportot eltávolítva a szabad karboxamidok nyerhetők (**111**, *cisz* vagy *transz*; $n = 1, 2$). A **111** vegyületek szabad aminocsoportját a 23. ábra szerint heptanoil-kloriddal acilezve szintén a **108** vegyületek nyerhetők a kiindulási β -aminosavra számított 43-50%-

os termeléssel. A termelési adatok jelzése szerint az utóbbi reakcióstratégia alkalmazása előnyösebb az előbbi reakcióútnál.



24. ábra

A **108** (n = 2, *transz*) anyag 10V⁻⁴M koncentrációban szignifikáns módon gátolta a lipoxigenáz aktivitását arachidonát kaszkádon. Az anyagot patkány vese medulla-frakción „*in vitro*” teszten vizsgálva a **108** (n = 2, *cisz*) és a ciklopentángyűrűt tartalmazó **108** (n = 1, *cisz*) és **108** (n = 1, *transz*) származékok nem voltak aktívak. A **108** (n = 2, *transz*) származék tehát prosztaglandinszerű aktivitással rendelkezett. Az anyag előnye a természetes prosztaglandinokkal ellentétben, hogy a lebomlása lassú.

3.6. A *cisz-* vagy *transz-2*-aminociklohexán-1-karboxamidok és *N*-szubsztituált származékaik szintézise [18]

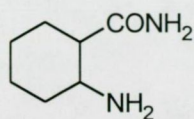
3.6.1. Bevezetés

Peptidkémiai módszert használtunk a *cisz-* vagy *transz-2*-amino-1-ciklohexán-karboxamidok (112, 113) és *N*-szubsztituált-származékaik (114-117) előállítására. A kívánt célvegyületek közül néhány anyag szintézisét Armarego és munkatársai megoldották [60-63], de az általuk alkalmazott módszerek nagyobb anyagmennyiségek előállítására nem alkalmasak. Ezenkívül a leírt anyagok előállításához gyakran nem sztereoeegyes kiindulási anyagot használtak. Ezt jelezte az irodalomban közölt anyagok elhúzó olvadáspont értéke. Az általunk előállított anyagok nagyrésze új és az alkalmazott szintézismódszerek is hatékonyabbak az irodalmi eljárásoknál. Az ebben a fejezetben szereplő karboxamidok az általunk korábban szabadalmazott [59] hexahidrokinazolin-4(3*H*)-onok (118-121) hidrogenolízisének feltételezett termékei lettek volna. Mint azt a következőkben (3.8. fejezet) látjuk a hidrogenolízis elvégzésétől el kellett tekintenünk.

3.6.2. Szintézis

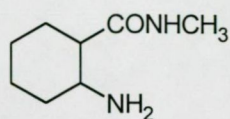
Az aliciklusos karboxamidok előállításához kiindulási anyagként szolgáló *cisz-* vagy *transz-2*-(benziloxikarbonilamino)-ciklohexán-1-karbonsavak (109, *cisz* vagy *transz*; $n = 2$) készítésére új eljárást dolgoztunk ki. Az aminosavat 2N NaOH vizes oldatában hűtés mellett ekvimoláris mennyiségű benzil-klorformiáttal reagáltatjuk. Éteres extrakcióval a szennyeződések eltávolítva a vizes oldat pH = 3-ra történő savanyítása után kristályos anyag nyerhető. Ezzel a módszerrel az irodalomban [63] leírtnál 13%-al magasabb termelés érhető el. A módszer *N*-szubsztituált-aminosavak Z-védett származékainak

előállítására is alkalmas. Tapasztható azonban, hogy azonos típusú reakciók termelési adatai *N*-szubsztituált-aminosavak használatakor jóval alacsonyabbak mint a nitrogénen szubsztituált nem tartalmazó aminosavaknál.



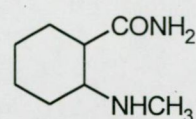
112 *cisz*

113 *transz*



114 *cisz*

115 *transz*



116 *cisz*

117 *transz*

A *cisz*- vagy *transz*-2-amino-1-ciklohexánkarboxamidok (**112**, **113**) és a megfelelő *cisz*- vagy *transz*-*N*-metil-karboxamidok (**114**, **115**) előállítására vegyes-anhidrides módszer használható úgy, hogy a vegyes-anhidridet a megfelelő amin két ekvivalens mennyiségével reagáltatjuk. A nem szubsztituált savamidok (**112**, **113**) készítése elvégezhető a vegyes-anhidrid ammóniával történő reakciójával. A tapasztalatok szerint ez a reakció kivitelezhető ammónium-hidroxiddal vagy tisztított ammónia gázzal. Az utóbbi közvetlen vegyes-anhidrides reakciója 8-16%-al magasabb termeléshez vezetett, mint az előbbi reakció. A karboxamidcsoport kialakítása után a *Z*-védőcsoport eltávolítása atmoszférikus hidrogénnyomás mellett Pd/C-katalizátor alkalmazásával valósítható meg, és tisztán nyerhetők a *cisz*- vagy *transz*-2-amino-ciklohexán-1-karboxamidok (**112**, **113**), és a karboxamidcsoponton szubsztituált származékaik (**114**, **115**). A *cisz*- vagy *transz*-2-(metilamino)-ciklohexán-1-karboxamidokat (**116**, **117**) a megfelelő *Z*-aminosavakból ezüst-oxid jelenlétében metil-jodiddal állítottuk elő. Mivel az *N*-metilezési reakciók a metil-jodid nagy feleslegének jelenlétében mennek végbe, a reakciókban az *N*-metil-aminosavak metilészterei képződnek. A *Z*-védőcsoportok eltávolítása itt jégecetes hidrogén-bromiddal történik. Az így nyert *N*-metil-karbonsavészterek hidrolízise után a szekunder aminocsoportot újra védeni kell, és csak ezt követően lehet a fenti vegyes-

anhidrides módszerrel a karboxamidocsoportot kialakítani. A Z-védőcsoport eltávolítása után nyerhetők a 116 és 117 metilamino-karboxamidok. Az előállított anyagok nagy része új. A kevés, irodalomban leírt anyag olvadáspont értékei legtöbb esetben eltérnek az általunk mért értéktől. Ez valószínű annak tulajdonítható, hogy az irodalomban korábban leírt anyagok szintézise során a szerzők nem használtak sztereokémiaailag tiszta kiindulási anyagokat. A *cisz*- vagy *transz*-aliciklusos β -aminosavak sztereoegységes formában történő előállítása soklépéses nehéz folyamat. Az ellentétes konfigurációval rendelkező diasztereomer kis mennyiségű jelenléte is lényegesen befolyásolja az olvadáspont értékét.

3.7. *cisz*- és *transz*-2-Amino-ciklohexán-1-karboxamidok és származékaik vékonyréteg kromatográfiás elválasztása [9].

3.7.1. Bevezetés

Eljárást dolgoztunk ki a *cisz*- és *transz*-2-amino-ciklohexán-1-karboxamidok (112, 113) és *N*-szubsztituált-származékaik (114-117) diasztereoizomerjeinek vékonyréteg kromatográfiás elválasztására. A vékonyréteg kromatográfiás elválasztására szilika gél réteget (szilika gél 60; 250 μ ; F₂₅₄ Merck; 20X20) használtunk. A rétegek kifejlesztését HPLC minőségű oldószerekben végeztük. A foltok láthatóvá tételét ninhidrinnel, TMD (*N,N,N',N'*-tetrametil-4,4'-diamino-fenil-metán) előhívó-reagenssel vagy jóddal gőzben történő előhívással valósítottuk meg.

3.7.2. Kromatográfiás elválasztás

A *cisz* diasztereomerek (112, 114, 116) megfelelő *transz* diasztereomerektől (113, 115, 117) történő elválasztására legalkalmasabbak az etanol:ammónium-hidroxid = 9:1 és az 1-butanol:jégecet:víz = 5:2:3 oldószerszisztemek voltak.

Összehasonlítva az *N*-szubsztituált savamidok (114-117) és a szubsztituenst nem tartalmazó savamidok (112, 113) 1-butanol:jégecet:víz = 5:2:3 és etanol:ammónium-hidroxiid = 9:1 oldószerrendszerekben kapott R_f értékeit megállapítható, hogy a *cisz*-izomerek (112, 114, 116) sorában az *N*-szubsztituált-származékok (114, 116) R_f értékei alacsonyabbak, mint a szubsztituenst nem tartalmazó *cisz* savamidé (112). A *transz*-izomereknél (113, 115, 117) ez csak a primer aminocsoporton szubsztituált származékokra (117) vonatkozik.

A *cisz*- és *transz*-savamidok (112, 113), valamint a savamid csoporton szubsztituált származékaik (114, 115) elválasztására legalkalmasabb az etanol:ammónium-hidroxiid (9:1) oldószerrendszer. A 116 és a 117 anyagok elválasztására viszont az 1-propanol:ammónium-hidroxiid = 9:1 és az 2-propanol:ammónium-hidroxiid = 9:1 oldószerrendszerek a legalkalmasabbak.

A legtöbb vizsgált oldószerrendszerben a savamidok (112, 113) és származékaik (114-117) *cisz*-izomerjeinek (112, 114, 116) R_f értékei magasabbak, mint a megfelelő *transz*-származékok (113, 115, 117) R_f értékei.

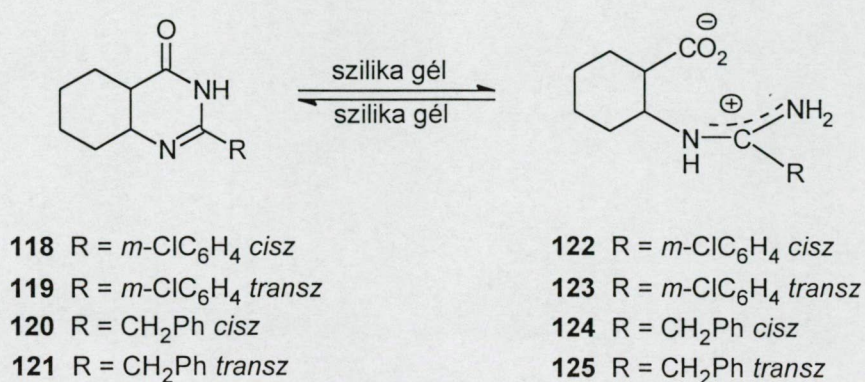
3.8. Vékonyréteg kromatográfiai körülmények között végbemenő reakciók [1, 12, 23].

3.8.1. Bevezetés

Korábban bevezetett szabadalmunkban [59] foglalkoztunk a hexahidrokinazolin-4(3*H*)-onok (118-121) szintézisével. Az előállított anyagok szerkezetét röntgendiffrakció [1] és tömegspektroszkópiai módszerrel tanulmányoztuk [23]. Megfigyeltük, hogy minden olyan esetben, amikor egy reakció végtermékét szilika gél oszlopon kromatográfián tisztítottuk, a termelés a vártnál alacsonyabb volt. A jelenség okának tisztázása céljából

vizsgáltuk a *cisz*- és *transz*-2-*m*-klórfenil- és a *cisz*- és *transz*-2-benzil-hexahidrokinazolin-4(3*H*)-onok (**118-121**) vékonyréteg kromatográfiás viselkedését szilika gél lapon (25. ábra).

A **118-121** és a **122-125** vegyületeket a korábban szabadalmazott [59] eljárás szerint állítottuk elő. A vegyületek tisztaságát NMR és tömegspektroszkópai módszerrel ellenőriztük.



25. ábra

3.8.2. Szilika gél rétegen végbemenő reakciók

A spektroszkópiailag tiszta anyagokat etanolban oldva vittük fel a vékonyréteglap start-pontjára, és kétdimenziós technikát alkalmazva fejlesztettük ki a kromatogramokat. Mindkét dimenzióban azonos oldószerrendszert használtunk. Legalkalmasabb oldószerpár a benzol:etanol = 4:1 volt.

A választott kinazolin-4(3*H*)-ont vékonyréteg lapon a megfelelő oldószerben futtatjuk. TMD-reagenssel történő előhívás után minden esetben egyetlen, jól definiált *R_f* értékkel rendelkező foltot (halvány kék) kapunk: ez a kinazolin-4(3*H*)-on foltja. A kifejlesztett lapot 20 órán át szobahőn állni hagyjuk és ezután az előzővel megegyező oldószerrendszerben a

másik irányba futtatjuk. Ekkor két foltot kapunk: az egyik folt (anyag) R_f értéke megegyezik a kinazolin-4(3H)-on R_f értékével, amit korábban kaptunk, míg a másik, sötétebb kék folt a start ponthoz közel helyezkedik el. Az utóbbi foltot a réteggel együtt lekaparjuk és forró etanollal a rétegről az anyagot leoldjuk. Az NMR analízis szerint a kapott anyag a 122-125 szerkezetű amidinnel [59] volt azonos [12]. Az így nyert amidin bármelyikét ha az adott oldószerben a rétegen futtatjuk mindig a starthoz közeli foltot kapunk. Az amidint tartalmazó kifejlesztett réteget 20 órán át történő állás után a másik dimenzióba futtatva újra két folt detektálható, az amidin és a megfelelő kinazolin-4(3H)-on foltja.

A kísérleti eredményekből következik, hogy a szilika gél réteg reverzibilisen működik közre mind a *cisz*-, mind a *transz*-hexahidrokinazolin-4(3H)-onok (118-121) amidinekké (122-125) történő gyűrűfelynyílási reakcióiban, mind a 122-125 amidinek 118-121 hexahidrokinazolin-4(3H)-onokká történő gyűrűzárási reakcióiban (25. ábra) [12]. A kromatográfias vizsgálatok azt is mutatták, hogy a hexahidrokinazolin-4(3H)-onok *cisz*-izomerjei (118, 120) szilikagél rétegen jól elválaszthatók a megfelelő *transz*-izomerektől (119, 121) benzol:etanol = 4:1, diklór-metán:etanol = 4:1 és benzol:dioxán = 2:1 oldószerrendszerekben.

Mivel a hexahidrokinazolin-4(3H)-onok heterociklusos gyűrűje már kromatográfias körülmények között is felhasad, a fenti vegyületek hidrogenolízisének vizsgálatától eltekintünk.

4. Öszefoglalás

A dolgozat első része a 3-, 17- és 20-keto-szteroidok, valamint az aliciklusos β -keto-észterek kemo-, sztereo- és regioszelektív hidrogénezési reakcióinak eredményeit tartalmazza. Munkánk során, a nehezen nyerhető ritka szteroid-alkohol-izomerek előállítására dolgoztunk ki nagy szelektivitással végbemenő redukciós eljárásokat. A kitűzött célt térgátolt reagensek, királis ligandumot tartalmazó átmenetifém komplexek (homogén katalizátorok), királis borkősavval módosított Raney-nikkel (módosított heterogén katalizátor) felhasználásával értük el.

Térgátolt K-selectrid redukálószerrel 5α - és 5β -androsztán és 5α - és 5β -pregnán sorba tartozó 3-keto-szteroidokat sikerült nagy sztereoszelektivitással 3-*axiális* alkohollá alakítani. A fenti reagenssel az α,β -tlítetlen-3-keto-szteroidok szintén nagy sztereoszelektivitással redukálhatók 3β -allil-alkoholokká. Ellentétes sztereokémiai eredményre vezet a 2α -fluor- α,β -telítetlen-3-keto-szteroidok hasonló körülmények mellett kivitelezett redukciója. Nagy sztereoszelektivitással 2α -fluor- 3α -allil-alkoholok keletkeznek ezen az úton. A 2α -fluor-tesztoszteronnál sikerült az irodalomban tévesen megadott 3α - és 3β -allil-alkohol konfigurációját helyesen kijelölni.

Homogénkatalitikus hidroszililezési eljárással (-)-Rh-DIOP jelenlétében először lehetett olyan kémiai módszert kifejleszteni, ahol ösztronból és ösztron-3-metil-éterből a 17α -hidroxi-izomer 50% feletti arányban képződik az izomer keverékben. Az enzimátikus redukciós eljárást kivéve ma sem ismert az irodalomban eljárás, amely ezt a 17α -hidroxi-izomerarányt felülmúlná.

A hidroszililezési reakciók ismert mechanizmusát alkalmazva a reakciók diasztereoszelektivitása értelmezhető.

A 17- és 20-keto-szteroidokból képződő diaszteromer szteroid-alkoholok, keto-alkoholok, valamint a 3-allil-alkohol diasztereomerek elválasztására HPLC kromatográfiás eljárást dolgoztunk ki.

Királis borkősavval módosított Raney-nikkel katalizátorral redukálva az ösztron-3-metil-étert pH-értéktől függő diasztereoszelektivitást figyeltünk meg. A legmagasabb 17α -hidroxizomerarányt ($17\alpha:17\beta = 40:60$) a (2*S*,3*S*)-borkősavoddal pH = 3,5-értéken történő módosítással érhető el.

A 20-keto-szteroidok aszimmetrikus redukcióját munkánk során (*R*)-(-)-prolinolból és trimetilboroxinból előállított az – irodalomban eddig ismeretlen – királis bóroxazolidin jelenlétében kivitelezve kiemelkedő sztereoszelektivitást értünk el. A redukció során döntően 20α -hidroxizomer ($20\alpha:20\beta = 91:9$) képződik.

Az aliciklusos β -keto-észterek diasztereoszelektív és enantioszelektív hidrogénezését királis borkősavval módosított Raney-nikkel katalizátorral valósítottuk meg. A diasztereomer és enantiomer hidroxiszármazékok arányát a borkősav kiralitása, a hidrogénnyomás és az alkalmazott módosító borkősavoldat pH-értéke befolyásolja.

A dolgozat második részében a ciklusos nitrogéntartalmú vegyületek szintézise és szelektív reakciói területén végzett vizsgálataink eredményeit foglalom össze.

A 8,13-diazagonán új szelektív szintézismódszerét dolgoztuk ki az 1-etoxikarbonil-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin (β -amino-észter) és a megfelelő laktim-éter reakciójával. A laktim-éterek gyűrűtagszámának változtatásával, a 8,13-diazagonánok D-homoszármazékai nyerhetők. Általunk alkalmazott reakciókörülmények mellett kizárólag a laktim-éterek imin-tautomerjeiből levezethető 8,13-diazagonánok D-homoszármazékai képződnek. A laktim-éterek gyűrűtagszámának növekedésével a reakciótermékben egy

közepes gyűrűtámszámú ciklusos-diamid és eddig az irodalomban ismeretlen pentaciklusos-származék képződik. A pentaciklusos-származék képződéséről kimutattuk, hogy az a kiindulási β -amino-észterből a hosszú reakcióidő során *retro*-Mannich kondenzációs reakcióban kialakuló 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroizokinolin és a még reakcióelegyben jelenlévő β -amino-észter kondenzációs reakciójával vezethető le. A 8,13-diazagonánok és a D-homo-vegyületek szerkezetét NMR- és röntgendiffrakciós módszerrel igazoltuk.

Új szintézismódszerrel előállítottuk a 2-szubsztituált hexahidrobenzoxazin-4(3*H*)-onok *cisz*- és *transz*-izomerjeit. Konformációs viszonyaikat ^1H NMR spektroszkópai módszerrel vizsgáltuk.

A spektroszkópai adatok igazolták, hogy a *transz*-származékok olyan konformációja a stabilis, ahol az anellációs szénatomok szomszédságában elhelyezkedő C=O- és C-N-atomcsoportok helyzete *diekvatoriális*, míg a *cisz*-izomerekben a C-N-kötés *axiális*, a karbonilcsoport pedig *ekvatoriális*. Az aminokkal történő reakcióikat összehasonlítva az aromás analógok hasonló reakcióival megállapítható, hogy az előbbieket aminokkal történő reakciója szelektív, kizárólag diamid képződik. A diamidok az aromás analógokkal ellentétben nem készíthetők ciklodehidratálási reakcióra. Ez azt jelenti, hogy hexahidrobenzoxazin-4(3*H*)-onokból aminokkal hexahidrokinazolin-4(3*H*)-onok nem állíthatók elő, ellentétben az aromás analógokkal.

Cikloalkének és klórszulfonil-izocianát addíciós reakciójával kondenzáltvázas azetidin-2-onok *cisz*-származékai állíthatók elő. Ezek redukív átalakításával kondenzáltvázas azetidinek és hidrogenolízissel aliciklusos β -amino-alkoholok *cisz*-származékai, ezenkívül karboxamidok és nitrilek nyerhetők. Az eljárás jelentősége, hogy a korábban soklépéses szintézissel nyert sztereoegységes aliciklusos β -amino-alkoholok és a kondenzáltvázas

azetidinek *cis*-származékait néhány reakciólépésből álló módszerrel tudtuk helyettesíteni. Ezzel jelentős energia és kiindulási anyag takarítható meg.

Az azetidinek hidrogenolízisét más szubsztituált azetidín-származékokra is kiterjesztettük és ezen az úton olyan térgátolt aminokat nyertünk, amelyek előállítása más úton nem, vagy nagyon nehezen valósítható meg.

Sztereoegységes aliciklusos β -aminosavakból peptidkémiai módszerek alkalmazásával prosztaglandinszerű és egyszerű aliciklusos karboxamidok diasztereomerjeit állítottuk elő. A diasztereomerek elválsztására vékonyréteg kromatográfiás eljárást fejlesztettünk ki. A prosztaglandinszerű anyagok előállítására két független szintézis módszert dolgoztunk ki, melyek termelési adatai különböztek egymástól. Az előállított anyagok között egy molekula prosztaglandinokhoz hasonló aktivitást mutatott. Az új anyag metabolizmus adatai azonban előnyösebbek mint a természetes prosztaglandinoké.

Új, reverzibilis gyűrűfelnyílási reakciót észleltünk, a 2-szubsztituált hexahirokinazolin-4(3*H*)-onok körében. Kétdimenziós vékonyréteg kromatográfiás módszerrel igazoltuk, hogy a hexahidrokinazolin-4(3*H*)-onok szilika gél lapon kromatografálás közben gyűrűfelnyílási reakciót szenvednek és amidinek képződnek. Az amidinek 20-órás szilika gél rétegen történő tartózkodás során újra gyűrűt zárnak és belőlük a megfelelő hexahidrokinazolin-4(3*H*)-on képződik. Ezzel igazolást nyert, hogy a rétegen végbemenő gyűrűzárási és gyűrűfelnyílási reakciók reverzibilisek.

5. Irodalom

- [1]. D. M. S. Wheeler and M. M. Wheeler, *Reduction of Steroidal ketones*, Ch.2. of *Organic Reactions in Steroid Chemistry* Vol. I. Eds. J. Fried and J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold, New York 1972, pp. 61-110.
- [2]. M. M. Midland, Y. C. Kwon: *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 3725 (1983).
- [3]. M. M. Midland, A. Kazubski: *J. Org. Chem.*, **57**, 2953 (1992).
- [4]. H. J. Ringold, J. M. Graves, M. Hayano, H. Lawrence: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **13**, 162 (1963).
- [5]. I. Ojima, K. Yamamoto, M. Kumada: In: R. Ugo, Eds. *Aspects of Homogeneous Catalysis* Vol. 3, Reidel, Dordrecht 1977, pp.186-228.
- [6]. I. Ojima, T. Kogure, M. Kumagai: *J. Org. Chem.*, **42**, 1671 (1977).
- [7]. R. Glaser: *Tetrahedron Lett.*, 2127 (1975).
- [8]. E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata: *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5551 (1987).
- [9]. E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C-P Chen, V. K. Singh: *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7925 (1987).
- [10]. E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi: *J. Org. Chem.*, **53**, 2861 (1988).
- [11]. E. J. Corey, M. Azimioara, S. Sarshar: *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3429 (1992).
- [12]. D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E.T. T. Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski: *J. Org. Chem.*, **56**, 51 (1991).
- [13]. D. Mathre, A. S. Thompson, A. W. Douglas, K. Hoogsteen, J. C. Carroll, E. G. Corley, E. J. J. Grabowski: *J. Org. Chem.*, **58**, 2880 (1993).
- [14]. T. K. Jones, D. C. Liotta, I. Shinkai, D. J. Mathre: *Org. Chem.*, **58**, 799 (1993).
- [15]. S. Tatsumi: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 408 (1968).
- [16]. L. H. Gross, P. Rys: *J. Org. Chem.*, **39**, 2429 (1974).
- [17]. T. Harada, Y. Izumi: *Chem. Lett.*, 1195 (1978).
- [18]. T. Harada, Y. Imachi, A. Tai, Y. Izumi: *Metal-supported and metal-additive effects in catalysis*. Elsevier, Amsterdam, 1982, p. 377.

- [19]. A. Tai, T. Harada, Y. Hiraki, S. Murakami: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 1414 (1983).
- [20]. A. A. Vedenyapin, B. G. Chankvetadze, E. I. Klabunovskii: *React. Kinet. Catal. Lett.*, **24**, 77 (1984).
- [21]. M. Yokezeki, K. Shimokoshi, E. Miyazaki: *J. Phys. Chem.*, **89**, 2397 (1985).
- [22]. G. Bernáth, Gy. Göndös, P. Márai, L. Gera: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **74**, 471 (1972).
- [23]. B. Herradon, D. Seebach: *Helv. Chim. Acta*, **72**, 690 (1989).
- [24]. A. Hoek, H. M. Woerde, W. H. M. Sachtler, In: *New Horizons in Catalysis*, Eds. T. Seyiama, K. Tanabe, Elsevier, Kodansha, Amsterdam, 1981 p. 376.
- [25]. K. Matoba, K. Isomura, M. Nagata, T. Yamazaki, R. N. Castle: *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 1359 (1972).
- [26]. K. Isomura, T. Yamazaki, M. Nagata, K. Matoba: *Japan Patent 7505,400*, 1975 Jan. 21.
- [27]. T. Yamazaki, M. Nagata, K. Matoba, H. Takahata, R. N. Castle: *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 469 (1977).
- [28]. H. Takahata, H. Okajima, M. Nagata, T. Yamazaki: *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 984 (1980).
- [29]. H. Takahata, M. Ishikura, T. Yamazaki: *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 220 (1980).
- [30]. H. Takahata, A. Tomiguchi, T. Yamazaki: *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1000 (1980).
- [31]. J. K. Lundquist, In: *Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. IV B., Eds. E. H. Rodd, Elsevier, Amsterdam, 1958, pp. 564-600.
- [32]. R. C. Elderfield, W. H. Todd, S. Gerbeb, In: *Heterocyclic Compounds*, Vol. 6., Eds. R. C. Elderfield, Wiley, New York, 1957, pp. 564-600.
- [33]. W. L. F. Armarego, In: *Pyrimidines Part I. Quinazolines*, Eds. D. J. Brown, Interscience, New York, 1967, pp. 83-87.
- [34]. L. A. Errede: *J. Org. Chem.*, **41**, 1763 (1976).
- [35]. L. A. Errede, J. J. McBrady, H. T. Oien: *J. Org. Chem.*, **41**, 176 (1976).
- [36]. L. A. Errede, P. E. Ashley, J. J. McBrady, D. R. Yarian: *J. Org. Chem.*, **47**, 3825 (1982).
- [37]. H. Nohira, K. Watanabe, T. Ishikawa, K. Sigo: *Heterocycles*, **7**, 301 (1977).

- [38]. I. Ojima, S. Suga, R. Abe: *Chem. Lett.* **21**, 853 (1980).
- [39]. I. Ojima, S. Suga, R. Abe: *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3907 (1980).
- [40]. N. Hatanaka, I. Ojima: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 344 (1981).
- [41]. N. Hatanaka, R. Abe, I. Ojima: *Chem. Lett.*, 445 (1982).
- [42]. W. R. Vaughan, R. S. Klonowski, R. S. McElhinney, B. B. Millward: *J. Org. Chem.*, **26**, 138 (1961).
- [43]. A. Spasov, B. Panaiotova: *Zh. Org. Chem.*, **1**, 1099 (1965).
- [44]. Gy. Göndös, K. L. Láng, A. Szeghi, Gy. Dombi, G. Bernáth: *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1**, 1770 (1979).
- [45]. M. J. Guttieri, W. F. Maier: *J. Org. Chem.*, **49**, 2875 (1984).
- [46]. W. F. Maier, P. Grubmüller, I. Thies, P. Stein, M. A. McKervey, P. R. Schleyer: *Angew. Chem.*, **18**, 939 (1979).
- [47]. A. P. G. Kieboom, F. van Rantwijk, *Hydrogenation and Hydrogenolysis in Synthetic Organic Chemistry*, Delft University Press, Delft, 1977, p. 132.
- [48]. M. Bartók, J. Czombos, K. Felföldi, L. Gera, Gy. Göndös, Á. Molnár, F. Notheisz, I. Pálinkó, Gy. Wittmann, A. G. Zsigmond, *Stereochemistry of Heterogeneous Metal Catalysis*. Wiley-Interscience, Chichester, 1985, pp. 414-417.
- [49]. J. E. Parmeter, U. Schawalke, W.H. Weinberg: *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5083 (1987).
- [50]. S. I. Murahashi, N. Yoshimura, T. Tsumiyama, T. Kojima: *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5002 (1983).
- [51]. E. L. Mutterties, M. J. Krause: *Angew. Chem.*, **22**, 135 (1983).
- [52]. K. A. Pearlstine, C. M. Friend: *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5837 (1986).
- [53]. Y. Sugi, S. Mitsui: *Tetrahedron*, **29**, 2041(1973).
- [54]. G. Meitzner, W. J. Mykytka, J. H. Sinfelt: *J. Catal.*, **98**, 513 (1986).
- [55]. S. I. Murahashi, T. Hirano. T. Yano: *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 348 (1979).
- [56]. G. Bernáth, L. Gera, Gy. Göndös, I. Pánovics, Z. Ecsery: *Acta. Chim. Acad. Sci.Hung.*, **89**, 61 (1976).

- [57]. D. Favara, U. Guzzi, R. Ciabatti, F. Battaglia, A. Depaoli, L. Gallico, G. Galliani: *Prostaglandins*, **25**, 311 (1983).
- [58]. P. A. Zoretic, N. D. Shiah: *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 1293 (1977).
- [59]. G. Bernáth, L. Gera, Gy. Göndös, Z. Ecsery, J. Hermann, M. Szentiványi, E. Janvári:
Ger. Offen. 2,643,384 (1977); *Chem. Abstr.* **87**, 168 078 b (1977).
- [60]. W. L. F. Armarego, T. Kobayashi: *J. Chem. Soc. C.*, 1635 (1969).
- [61]. W. L. F. Armarego, T. Kobayashi: *J. Chem. Soc. C.*, 1597 (1970).
- [62]. W. L. F. Armarego, T. Kobayashi: *J. Chem. Soc. C.*, 238 (1971).
- [63]. W. L. F. Armarego, P. A. Reece: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2313 (1974).

Az értekezéshez kapcsolódó saját közlemények

- [1]. B. Ribár, A. Petrovic, Gy. Göndös, G. Bernáth:
2-(*p*-Bromophenyl)-*trans*-4a,5,6,7,8,8a-hexahydroquinazolin-4(3*H*)-one C₁₄H₁₅BrN₂O
Cryst. Struct. Comm., **8**, 671 (1979).
- [2]. Gy. Dombi, I. Pelczer, J. Szabó, Gy. Göndös, G. Bernáth:
Stereochemical studies, XXXVI. Studies on cyclic 2-hydroxycarboxylic acids, VII.
¹H NMR investigation of ethyl *cis*- and *trans*-2-hydroxy-1-cyclopentane-,
cyclohexane cycloheptane- and cyclooctanecarboxylates and their trichloroacetyl
carboxamide derivatives by Eu(fod)₃ shift reagent.
Acta Chim. Acad. Sci. Hung., **104**, 287 (1980).
- [3]. Gy. Göndös, J. C. Orr:
Stereoselective and regioselective reduction of steroid ketones by potassium tri(*R,S*-
butyl)-borohydride.
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1239 (1982).
- [4]. Gy. Göndös, J. C. Orr:
Reduction of steroid 17-ketones by enantiomeric chiral reducing agents.
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1238 (1982).
- [5]. Gy. Göndös, J. C. Orr:
Separation of steroid ketoalcohols and diols by high-performance liquid chromatography.
In: (Eds.) H. Kalász and L. S. Ettre, *Chromatography, the State of the Art*, Akadémiai
Kiadó, Budapest 1985, pp. 113-117.
- [6]. Gy. Göndös, J. C. Orr:
Separation of steroid allylic alcohols and ketoalcohols by HPLC.
In: (Eds.) H. Kalász and L. S. Ettre, *Chromatography '84*, Akadémiai Kiadó,
Budapest 1986, pp. 307-312.
- [7]. K. Pihlaja, P. Vainiotalo, G. Bernáth, Gy. Göndös, L. Gera:
Electron impact and ammonia chemical ionization mass spectra of
n-azabicyclo[*m*.2.0]- alkan-(*n*+1)-ones, (*m* = 3-6, *n* = 6-9).
Organic Mass Spectrometry, **21**, 55 (1986).
- [8]. Gy. Göndös, L. Gera, Gy. Wittmann, L. Balásperi, K. Kovács:
Synthesis of new prostaglandin-like carboxamides.
Acta Chim. Hung., **124**, 187 (1987).
- [9]. Gy. Göndös, I. Szécsényi, L. Gera:
Separation of *cis*- and *trans*-isomers of cyclic compounds. Part I. Separation of *cis*-
and *trans*-2-amino-cyclohexanecarboxamide and their derivatives by thin-layer
chromatography
In: (Eds.) H. Kalász and L. S. Ettre, *Chromatography '87*, Akadémiai Kiadó,
Budapest 1988, pp. 219-224.

- [10]. a. **Gy. Göndös**, L. G. McGirr, C. R. Jablonski, W. Snedden, J. C. Orr:
The reduction of steroid 2 α -fluoro 4-en-3-ones.
J. Org Chem., **53**, 3057 (1988).
- b. **Gy. Göndös**, L. G. McGirr, C. R. Jabloski, W. Snedden, J. C. Orr:
Steroid 2 α -fluor-4-én-3-onok redukciója.
Magyar Kémiai Folyóirat, **95**, 33 (1989).
- [11]. a. M. Bartók, L. Gera, **Gy. Göndös**, Á. Molnár:
Transformation of compounds containing C-N bonds on heterogeneous catalysis,
Part IV. Hydrogenolysis of β -lactams on Raney-nickel: A new method for the
preparation of 1,3-aminoalcohols.
J. Mol. Catal., **49**, 103 (1988).
- b. M. Bartók, L. Gera, **Gy. Göndös**, Á. Molnár:
 β -Laktámok hidrogenolízise Ni-katalizátoron; új módszer az 1,3-amino-alkoholok
előállítására. C-N kötést tartalmazó vegyületek átalakítása heterogén katalizá-
torokon.
Magyar Kémiai Folyóirat, **95**, 173 (1989).
- [12]. **Gy. Göndös**, I. Szécsényi, L. Gera:
Silica gel-assisted reversible ring-opening and ring-closure reactions on thin-layer
silica gel chromatographic plate.
J. Planar Chromatography, **2**, 163 (1989).
- [13]. **Gy. Göndös**, L. Gera, M. Bartók:
Transformation of compounds containing C-N bonds on heterogeneous catalysts,
Part V. Hydrogenolysis of C-N bonds in substituted azacycloalkanones:preparation
of sterically hindered amines and amino-derivatives.
J. Mol. Catal., **57**, 81 (1989).
- [14]. **Gy. Göndös**, L. Gera, M. Bartók, J. C. Orr:
Homogeneous and heterogeneous catalytic asymmetric reactions II. Asymmetric
hydrogenation of steroid ketones.
J. Organomet. Chem., **373**, 365 (1989).
- [15]. **Gy. Göndös**:
Synthesis and hydrogenolysis of azacycloalkanones and azacycloalkanes. In: *25 Years
of Structural Chemistry in Turku University From 1,3-Dioxane to Natural Products*.
Eds. J. Koskikallio, Suomalainen Tiedeakatemia, Helsinki, 1990 pp. 91-104, **L7**.
- [16]. **Gy. Göndös**, J. C. Orr:
Synthesis and oxidation of preña-3,5-dien-20-ols and 20-ones and selective
reduction of preña-3,5-dien-20-one
Liebigs Ann. Chem., 213 (1990).



- [17]. Gy. Wittmann, Gy. Göndös, M. Bartók:
Diastereoselective and enantioselective hydrogenation of cyclic- β -ketoesters on R-Ni catalyst.
Helv. Chim. Acta, **73**, 635 (1990).
- [18]. Gy. Göndös, I. Szécsényi, Gy. Dombi:
An efficient synthesis *cis*- and *trans*-2-aminocyclohexanecarboxamides and their *N*-substituted derivatives.
Liebigs Ann. Chem., 591 (1991).
- [19]. Gy. Göndös, Gy. Wittmann, M. Bartók, J. C. Orr:
Chiral hydrogenation of estrone-3-methyl ether on modified Raney-nickel catalysts.
Steroids, **58**, 533 (1993).
- [20]. Gy. Göndös, J. C. Orr:
Borane reduction of the steroid 20-ketone group in the presence of various chiral β -amino-alcohols.
Liebigs Ann. Chem., 581 (1993).
- [21]. Gy. Göndös, Gy. Wittmann, M. Bartók, J. C. Orr:
Chiral hydrogenation of estrone and estrone-3-methyl ether .
In: (Eds.) G. Janes and V. Dubois, *Chiral reactions in heterogeneous catalysis*, Plenum Press, New York-London 1995, pp. 89-93.
- [22]. Gy. Göndös, L. Gera, Gy. Dombi, G. Bernáth:
2-Substituted hexahydroacanthranils: Synthesis and selective reactions with amines.
Monatshefte für Chemie, **127**, 1167 (1996).
- [23]. K. Pihlaja, M. Himottu, V. Orcharenko, Gy. Göndös, L. Gera, G. Bernáth:
Stereochemical effects in the mass spectra of *cis*- and *trans*-2-aryl-4,4a,5,6,7,8,8a-hexahydroquinazolin-4(3*H*)-ones.
Rapid Commun. Mass Spectrom., **10**(2), 214 (1996).
- [24]. Gy. Göndös, L. Gera, G. Tóth, A. Kálmán, J. Bridson:
Synthesis and stereochemistry of 8,13-diaza-2,3-dimethoxygona-1,3,5(10),9(11)-tetraen-12-one and D-homo-derivatives.
Steroids, **63**, 375 (1998).
- [25]. Gy. Göndös, Gy. Dombi, J. C. Orr: A new chiral director for highly diastereoselective borane reduction of steroid 20- ketones.
Közlésre elkülvé, *J. C. S. Chem. Commun.* 1999 dec. 18.-án.