

# Racém 2,3-epoxibutanol-származékok rezolválása és enantioszelektív átrendeződési reakciói

FAIGL Ferenc<sup>a,b\*</sup>, FARKAS Ferenc<sup>a</sup>, KOVÁCS Ervin<sup>a</sup>, THURNER Angelika<sup>b</sup>, HEGEDŰS László<sup>b</sup> és Alessandro MORDINI<sup>c</sup>

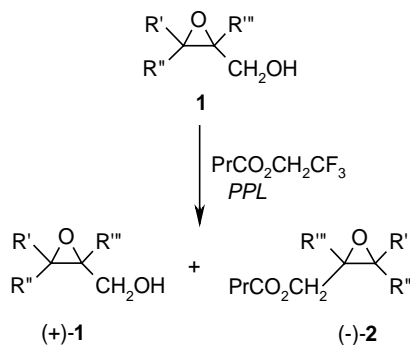
<sup>a</sup>BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

<sup>b</sup>MTA Szerves Kémia és Technológia Tanszéki Kutatócsoport, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

<sup>c</sup>Istituto di Chimica dei Composti OrganoMetallici, Dipartimento di Chimica Organica, Polo Scientifico, Via della Lastruccia 13, I-50019, Sesto Fiorentino, Italy

## 1. Bevezetés

A királis oxirán- és oxetán-származékok (epoxidok, oxaciklobutánok) gyakran használt gyógyszer- és növényvédőszeripari intermedierek. Többek között antibiotikumok,<sup>1,2</sup> vírus-ellenes szerek,<sup>3</sup> rákterápiában alkalmazott hatóanyagok,<sup>4</sup> herbicidek,<sup>5</sup> feromonok<sup>6</sup> szintézisében fontos építőkövek. Ennek megfelelően például az optikailag aktív 2-hidroxi-metiloxiránt ipari méretben is gyártották<sup>7</sup>. Optikailag aktív 2,3-diszubsztituált-oxiránokat többféle úton előállítottak már. Ezek közül az egyik legismertebb a Sharpless-oxidáció, amikor allil-alkoholokat oxidálnak *tert*-butil-hidroperoxid-dal, titán-izopropoxid és királis katalizátor (borkósav-észter) jelenlétében.<sup>8</sup> Ezzel a módszerrel az oxirán-származék mindkét enantiomerje előállítható, ha a megfelelő konfigurációjú borkósav-észtert használjuk. Több esetben azonban a kapott termék enantiomer-tisztasága nem megfelelő, illetve a reakcióelegyek feldolgozása nehézkes és hosszadalmas. Ezért napjainkban is nagy gyakorlati jelentősége van a racém 2,3-diszubsztituált-oxiránokból kiinduló hatékony rezolválási eljárások kifejlesztésének.

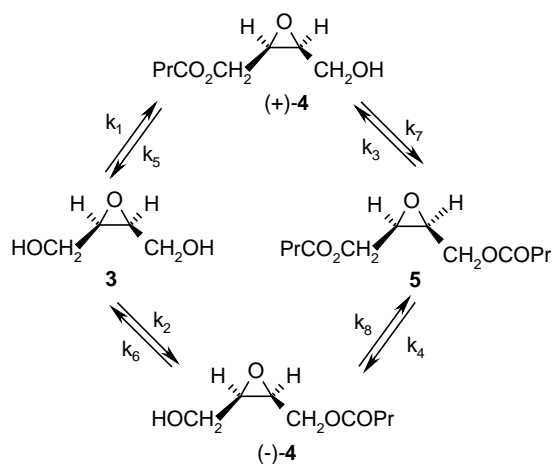


1. Ábra. Az 1 epoxipropanol enzimkatalizált kinetikus rezolválása (R: alkilcsoport).

Így például a PPL (*porcine pancreatic lipase*) enzim segítségével megvalósították a 2,3-diszubsztituált-2,3-epoxipropanolok (1) rezolválását toluolban és tetrahydrofuranban is (1. ábra).<sup>9</sup>

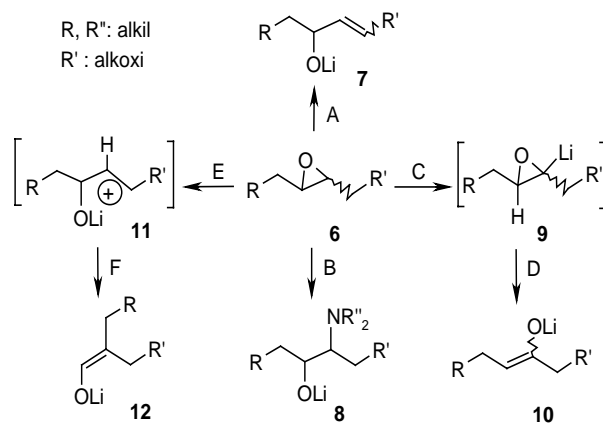
A szimmetrikusan helyettesített *cis*-2,3-bis(hidroxi-metil)-oxirán (3) PPL enzim jelenlétében vinil-butiráttal úgy reagál, hogy az enzim csak az egyik hidroxi-csoportot észteresíti ezért a királissá vált (eredetileg *mezo*) termék az egyik enantiomerben dúsul fel. Így elvileg a kiindulási alkohol

teljes mennyisége az egyik optikai izomer (4) félészterre alakítható.<sup>10</sup> Természetesen ugyanennek az enzimnek a felhasználásával megvalósítható a szimmetrikus 5 diészter enantioszelektív hidrolízise vagy alkoholízise is (2. ábra).



2. Ábra. A 3, illetve 5 oxiránok enzimkatalizált rezolválásának lehetőségei (ahol  $k_1 \neq k_2$ ,  $k_3 \neq k_4$ ,  $k_5 \neq k_6$  és  $k_7 \neq k_8$ ).

A 2,3-diszubsztituált-oxiránok szintetikus alkalmazásának új irányait nyitották meg azok a kutatások, amelyek során megfigyelték, hogy alkálialkil vegyületek és/vagy alkáldialkilamidok (pl. lítium-dialkilamidok) hatására a 6 általános képlettel jellemzett oxiránok átrendeződnek más



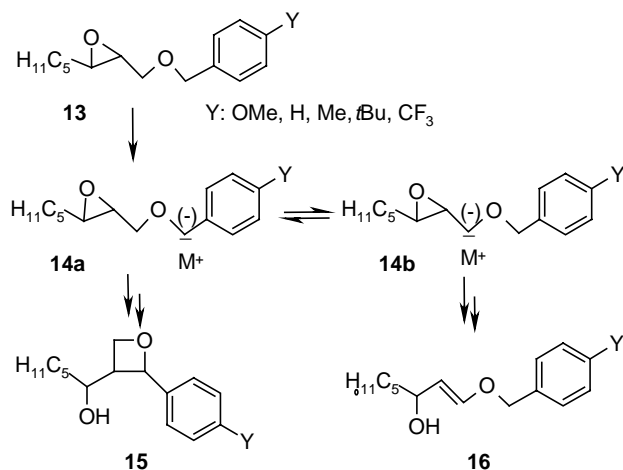
3. Ábra. A 6 oxiránok erős bázisokkal kiváltott átrendeződési reakciói.

\*Tel.: 463 3652; fax: 463-3648; e-mail: ffaigl@mail.bme.hu

vegyületekké.<sup>11,12</sup> A  $\beta$ -eliminációval képződő **7** allil-alkohol keletkezésén kívül (A út) számos más reakció is végbemehet (B úton a **8** aminoalkoholát, a C-D reakcióban a **10**, az E-F úton pedig a **12** enolát képződhet, 3. ábra).

Azt találták, hogy a lítium-diizopropilamid és a kálium-*tert*-butilát együttes használata (LIDAKOR reagens) nagymértékben kedvez az oxirángyűrű felnyitásának, és jó termeléssel vezet a **7** allilalkoholhoz (A út). A reakció sztereoselektivitása függ az oxiránok szerkezetétől, azaz a gyűrű helyettesítőinek számától, helyzetétől és típusától. Az alkoximetil helyettesítőt is tartalmazó diszubsztituált oxiránok főleg *E*-térállású enoléterekké alakulnak át, míg a 2,2,3- vagy 2,3,3-trisubsztituált-oxiránok reakciói a harmadik helyettesítő helyzetétől függően sztereoizomerek elegyéhez ill. kizárólag *E*-enoléterekhez vezetnek.<sup>11</sup>

A **13** szerkezetű 2,3-epoxioktanol-benzil-éter LIDAKOR indukálta intramolekuláris átrendeződése a fenilgyűrű szubsztituenseitől függően két regioizomer termékhez vezetett: a **15** 2,3-diszubsztituált-oxetánhoz és/vagy a **16** benzil-vinil-éterhez (4. ábra).<sup>12</sup>



4. Ábra. A **13** szerkezetű vegyületek LIDAKOR jelenlétében végbemenő átrendeződési reakciói.

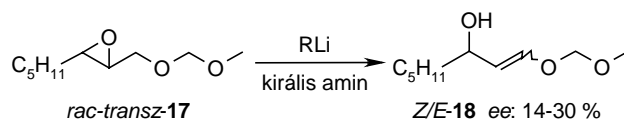
A termékek aránya függ a **14a** és **14b** arányától. Elektronküldő csoport hatására ( $Y = OCH_3$ ) az egyensúly **14b** felé tolódik el, és kizárólag **16** képződik. Fluor, pmetil, ill. *tert*-butil helyettesítők esetén a transzmetallálódási egyensúly miatt a **15** oxetán és **16** keveréke keletkezik. Megállapították azt is, hogy ha  $Y = H$  (szubsztituátlan benzil-származék), akkor az izomerizáció kemo- és sztereoselektív, csak olyan oxetán képződik, amelyben a gyűrűn lévő szubsztituensek egymástól távol (*transz* állásban) helyezkednek el (**15**, 4. ábra).<sup>13</sup>

## 2. Eredmények

### 2.1. Enantioszelektív átrendeződési reakciók királis lítiumamidok jelenlétében

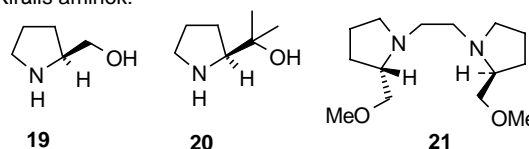
A **13** szerkezetű vegyületek szelektív átrendeződési reakcióinak részletes vizsgálatát a CNR firenzei intézete és az MTA tanszéki kutatócsoportja közötti kétoldalú együttműködési szerződés keretében valósítottuk meg laboratóriumunkban. Először a **17** *cisz*- és *transz*-2,3-epoxi-

1-(metoximetoxi)oktán optikailag aktív lítiumamid típusú bázisokkal megvalósítható kinetikus rezolválási lehetőségeit tanulmányoztuk (5. ábra).<sup>14</sup>



RLi = BuLi, sBuLi

Királis aminok:



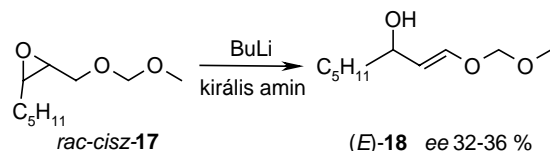
5. Ábra. A *transz*-**17** oxirán átrendeződése királis bázisok jelenlétében.

A racém *transz*-**17** izomerizációjának vizsgálatok azt tapasztaltuk, hogy a képződött **18** allilalkohol *Z/E* aránya (kb. 35/65) csak kismértékben változik a bázis és a reakció körülményeinek változtatásával. A **19** és **20** aminok jelenlétében végzett reakciókban optikailag aktív terméket csak pentánban kaptunk (*ee* 14-30%). A termék izomerek az ellentétes konfigurációjú izomerben dúsultak (*Z*-(*R*)-**18** és *E*-(*S*)-**18**) minden esetben. A **19** amin használatokor a kisebb mennyiségben keletkező *Z*-(*R*)-**18** enantiomertiszasága (*ee* 30%) nagyobb volt, mint az *E*-(*S*)-**18** izomeré (*ee* 21%). A **21** komplexánsal aktivált *szek*-butillítium reagens használatokor azonban a tetrahydrofuranban képződött optikailag aktív termékben a *Z*-**18** izomer racém formában volt jelen, de az *E*-(*S*)-**18** izomer 22% enantiomerfelesleggel keletkezett (*ee* 22%, 5. ábra).

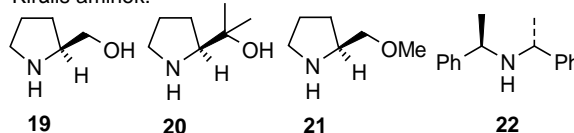
A racém *cisz*-**17** izomerizációja szinte kizárólag az *E*konfigurációjú allil-alkoholhoz (**45**) vezetett (6. ábra). A legnagyobb enantiomerfelesleget az optikailag aktív **19**, **21** és **22** aminok jelenlétében kaptuk (*ee* 32-36%), míg a nagyobb térkitöltésű **20** prolin származék alig eredményezett enantioszelektivitást.

### 2.2. Az 1-benziloxi-2,3-epoxialkánok regio- és sztereoselektív átrendeződési reakciói

A **23** (*E*)-1-benziloxi-2,3-epoxialkánok átrendeződési reakcióit LIDAKOR, valamint lítium-*(S)*-2-(dimetil-hidroxi-metil)pirrolidid (**20**-Li<sub>2</sub>) reagensok jelenlétében tanulmányoztuk.<sup>15</sup> Az oldószer, a hőmérséklet és a butil-lítium többi komponenshez viszonyított mennyiségét változtatva megállapítottuk, hogy alacsony hőmérsékleten (-75 °C)

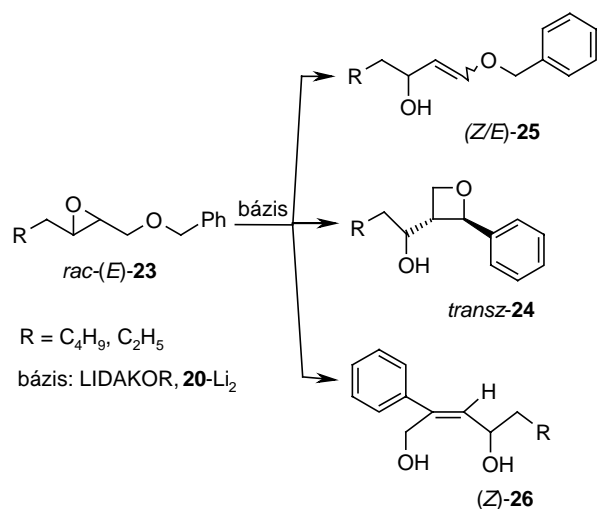


Királis aminok:



6. Ábra. A *cisz*-**17** oxirán átrendeződése királis bázisok jelenlétében.

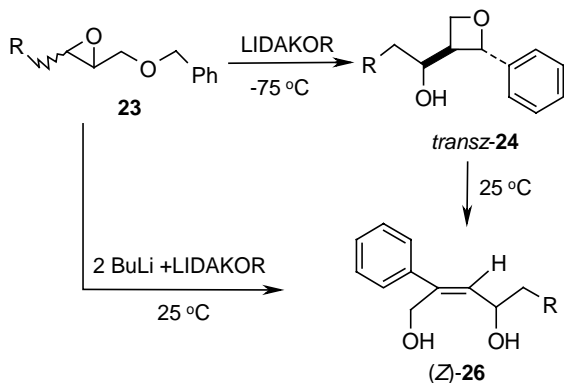
főleg a **24** *transz*-oxetán képződik, az oldószertől, illetve a butil-lítium feleslegétől függő *cisz/transz* aránnyal. Ekkor a **25** enoléter nem volt kimutatható a reakcióelegyben (7. ábra).



7. Ábra. A benziloxi-csoportot tartalmazó **23** oxiránok átrendeződési reakciói.

Szobahőmérsékleten, nagy butil-lítium felesleg mellett azonban egy teljesen új izomerizációs termék jelent meg (*(Z)*-**26**). Ennek mennyisége az alkalmazott oldószertől függött: hexánban a **26** diol és a **24** oxetán 4:1 arányú elegye keletkezett, míg éter típusú oldószerben dolgozva oxetánt nem tartalmazott a nyerstermék, a **26** diolt nyertük ki egyedüli főtermékként.<sup>15</sup> Ez az általunk felfedezett új átrendeződési reakció is sztereoselektíven játszódott le, a kiindulási oxirán szerkezetétől függetlenül mindig a *(Z)*-2-fenil-4-hidroxi-alk-2-enol (**26**) képződött. Vizsgálataink azt mutatták, hogy az oxetán -75 °C-on nagy butil-lítium felesleg ellenére sem rendeződött át a **26** típusú vegyületté, de 25 °C-on éter típusú oldószerben kizárólag a telítetlen diolt izoláltuk a reakcióelegyből. Így a teljes izomerizációra a 8. ábrán vázolt séma adható meg.

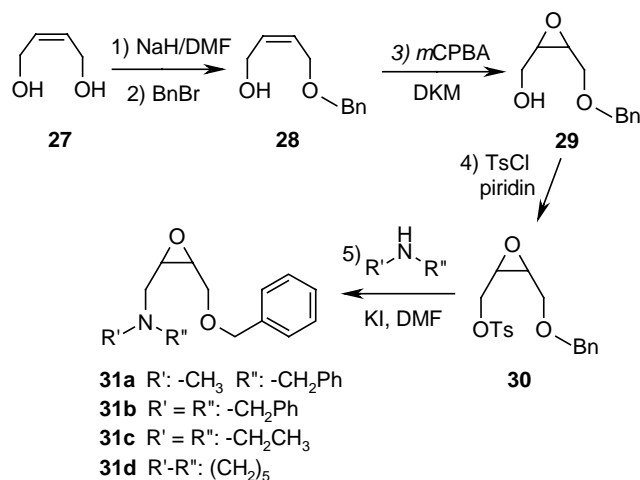
Deutérium- és karbonsav-származékok képzésével bizonyítottunk, hogy az **24** oxetán alacsony hőmérsékleten benzilhelyzetben metallálódik és a kísérleti eredmények alapján javaslatot tettünk az oxetán → diol átrendeződés mechanizmusára.<sup>15</sup> Ezzel az irodalomban eddig ismeretlen átrendeződési reakcióval olyan *(Z)*-térállású telítetlen 1,4-diolokhoz juthatunk, amelyek fontos intermedierek lehetnek biológiaiaktív anyagok szintézisének.<sup>16</sup>



8. Ábra. A *(Z)*-**26** diol előállításai módjai **23** oxiránból.

### 2.3. Dialkilamino-csoportot tartalmazó 1-benziloxi-2,3-epoxi-alkánok szintézise és diasztereomer sóképzéses rezolválása

A **23** típusú oxirán-éterek fentiekben vázolt új, oxetánszármazékokhoz, illetve *(Z)*-but-2-én-1,4-diolokhoz vezető átrendeződési reakcióinak kiterjesztése érdekében számos új optikailag aktív oxirán-származékot állítottunk elő. Így *tercier* aminocsoportot tartalmazó oxirán-étereket (**31a-d**) is szintetizáltunk. A kiindulási anyagként szolgáló *cisz*-4-benziloxi-2,3-epoxibutanolt (**29**) *(Z)*-but-2-én-1,4-diolból (**27**) állítottuk elő monobenzilezést követő *m*-klórperbenzoesavas oxidációval (9. ábra). Ezután a szabad hidroxilcsoportot toziláttá alakítottuk, és a megfelelő szekunder aminnal dialkilamino-csoportra cseréltük.<sup>16</sup>



9. Ábra. A **31a-c** vegyületek szintézisének vázlata.

Az új aminocsoportot tartalmazó oxiránok közül **31c** és **31d** racemátokat diasztereomersó képzéssel sikerült enantiomerjeire szétválasztani.<sup>17</sup> Mindkét esetben dibenzoil-*(R,R)*-borkósav rezolválószerrel kaptunk jól kristályosodó sőt de enantiomertiszta termékekhez csak ismételt rezolválással sikerült eljutni. Megfigyeltük, hogy a sók kristályosítási időtartama jelentősen befolyásolja a rezolválás határfokát: a sókban lévő **31c**, illetve **31d** enantiomer-tisztasága az idő előrehaladtával jelentősen nőtt és így újrarezolválás helyett elegendő volt az optimális kristályosodási idő betartása ahhoz, hogy mindkét vegyület esetében 95 % feletti enantiomer-tisztaságú bázist nyerjünk ki jó hozammal a diasztereomer sókból (1. táblázat).<sup>18</sup>

Megjegyzendő, hogy a **31a** és **31b** vegyületeket ilyen módszerrel nem sikerült enantiomerjeire bontani.

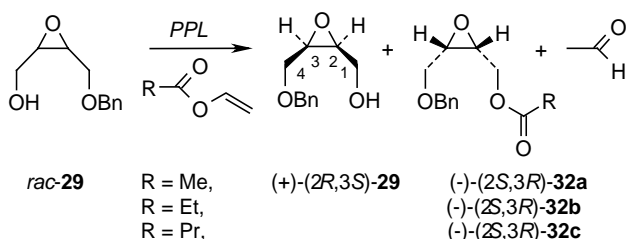
### 2.4. Racém *cisz*-4-helyettesített-2,3-epoxibutanolok enzimmatalizált kinetikus rezolválása

Az átrendeződési reakciókhoz felhasználható optikailag aktív oxirán-éterek számos képviselője előállítható úgy is, hogy az optikailag aktív 4-helyettesített-2,3-epoxibutanolok szabad hidroxilcsoportját alakítjuk át. Ezt enzimmatalizált kinetikus rezolválási eljárásokat dolgoztunk ki a *cisz*-4-benziloxi-2,3-epoxibutanol (**29**) és a *cisz*-4-tritiloxi-2,3-epoxibutanol (**33**) optikai izomerjeinek elválasztására. A **29** racemátot PPL (*porcine pancreatic lipase*) enzim jelenlétében vinilacetáttal, vinilpropionáttal és vinilbutiráttal észteressítettük (10. ábra).

1. Táblázat. A kristályosodási idő hatása **31c** és **31d** rezolválásának eredményére

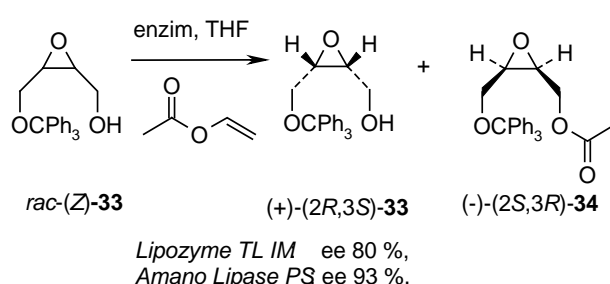
Kiindulási racemát	Rezolválási módszer	Diasztereomer sóból kapott bázis		Rezolválás hatásfoka (S)
		termelés (%)	ee (%)	
<b>31c</b>	Kétszeri rezolválás <sup>17</sup>	38	98	0,36
	Egyszeri, 144 órás rezolválás <sup>18</sup>	47	>98	0,45
<b>31d</b>	Kétszeri rezolválás <sup>17</sup>	85	89	0,76
	Egyszeri, 144 órás rezolválás <sup>18</sup>	95	96	0,91

Megállapítottuk, hogy a reakciók enantioszelektivitása független az acilezőszer minőségétől és optimális eredményt tetrahydrofuran-hexán elegyben érhetünk el 58 %-os konverzióval. Ekkor a maradék  $(2R,3S)$ -**29** alkohol csaknem tiszta enantiomer (ee >97 %). Az optikailag tiszta  $(2S,3R)$ -**29** izomert az optikailag aktív észterek (**32a-c**) ugyancsak PPL-katalizált hidrolízisével nyertük. A kinetikus rezolválás reakcióelegyének feldolgozása során a szakirodalomban elsőként alkalmaztuk a szuperkritikus állapotú széndioxidral végzett extrakciót az optikailag aktív alkohol (**29**) és a butilészter (**32c**) szétválasztására.<sup>19</sup>

10. Ábra. A **29** alkohol kinetikus rezolválása.

Az optikailag aktív **29** alkoholok szabad hidroxilcsoportját többféle funkció csoportra is cserélhetjük. Így például **29** tozilátjának és a megfelelő szekunder aminnak a reakciójával szintetizáltuk a diasztereomer sóképzéses rezolválással izomerjeire nem bontható **31a** és **31b** optikai antipódjait is.<sup>20</sup>

Megállapítottuk azt is, hogy szterikus okokból a **29** alkohol O-tritilezése nem megy végbe. Ezért **29** alkohol tritil védőcsoportot tartalmazó optikailag aktív származékát a **33** *cisz*-4-tritiloxi-2,3-epoxibutanol kinetikus rezolválását

11. Ábra. A **33** alkohol kinetikus rezolválása.

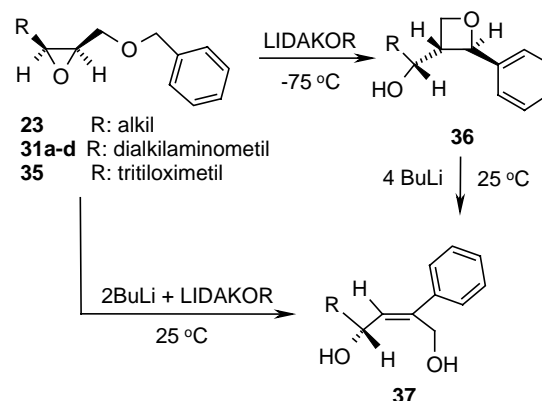
követően benzilezéssel előállítottuk elő. A racém **33** vegyületet *cisz*-but-2-én-1,4-diolból készítettük a **29** alkohol szintézisével analóg módon, majd *Lipozyme TL IM*, illetve *Amano Lipase* enzimek jelenlétében valósítottuk meg kinetikus rezolválását (11. ábra). Optikailag tiszta

$(2S,3R)$ -**33**, illetve  $(2R,3S)$ -**33** enantiomereket a megfelelő konfigurációjú enantiomerben dús, racemátképző acetátok (**34**) átkristályosítását követő enzimatisz hidrolízisével állítottunk elő.<sup>21</sup>

## 2.5. Az oxirán-származékok enantioszelektív átrendeződési reakciói

A kutatócsoportban előállított új, a 4-es helyzetben különböző csoportokkal helyettesített racém és optikailag aktív 1-benziloxi-2,3-epoxibutan származékok (pl. **23**, **31a-d**, **35**) erős bázisokkal kiváltott izomerizációs reakcióival számos új racém és optikailag aktív *transz*-oxetán- és (*Z*)-but-2-én-1,4-diol származékot szintetizáltunk. Az átrendeződési reakciók enantioszelektív módon játszódtak le, a kiindulási anyagok enantiomer-tisztasága az átalakítások során minden esetben megmaradt (12. ábra).<sup>16-22</sup>

Az oxetánok képződésekor kialakuló új, benzilhelyzetű kiralitáscentrum konfigurációját egyértelműen a kiindulási oxirán két kiralitáscentrumához kapcsolódó helyettesítők determinálják úgy, hogy az intramolekuláris nukleofil támadás eredményeképpen létrejövő oxetángyűrű helyettesítői egymástól távol, a gyűrű ellentétes oldalán helyezkedjenek el. Az optikailag aktív oxiránok abszolút konfigurációjának ismeretében így meghatározható a létrejövő harmadik kiralitáscentrum konfigurációja is. Az oxetán-származékokban jelenlévő három kiralitáscentrum egymáshoz viszonyított konfigurációját molekulamoddellezéssel támogatott NMR mérésekkel is megerősítettük.<sup>17</sup>



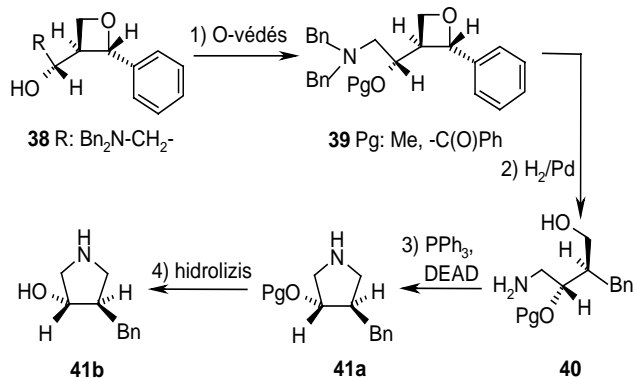
12. Ábra. Az 1-benziloxi-2,3-epoxibutan származékok enantioszelektív átrendeződési reakciói.

## 2.6. Új királis pirrolidin- és tetrahydrofuran-származékok szintézise

A **36** szerkezetű oxetánok az R helyettesítő minőségétől függően többféle úton is átalakíthatók biológiailag aktív



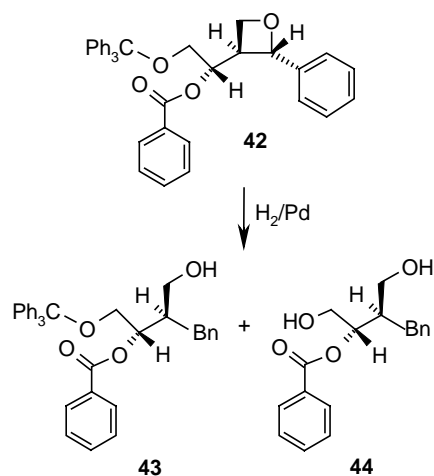
anyagok szintézisében és/vagy királis ligandumként hasznosítható pirrolidin-, illetve tetrahydrofuran-származékokká. Így például a dibenzilaminometil csoportot tartalmazó oxetán-származék (**38** ahol R: Bn<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>-) hidroxilcsoportját alkilezéssel vagy észterképzéssel védtük, majd a **39** vegyület csontszénés palládium (SQ-6) katalizátor jelenlétében hidrogénezük. A redukív gyűrűfelynyílás és debenzileződés eredményeképpen kapott királis aminoalkoholból (**40**) a Mitsunobu-reakció körülményei között állítottuk elő a két aszimmetria-centrumot tartalmazó 3-benzil-4-(védtet)hidroxipirrolidinek (**41a-b**) racém és optikailag aktív formában (13. ábra).<sup>23, 24</sup>



13. Ábra. Királis 3,4-diszubsztituált-pirrolidinek szintézise **38** oxetánokból.

A tritiloximetil-csoportot tartalmazó oxetánok, például **42** (R: TrOCH<sub>2</sub>-) redukív gyűrűnyitásokor megfigyeltük, hogy az oxetángyűrű felhasadása és a tritilcsoport redukív eltávolítása az oldószer és a hidrogénezési körülményeinek változtatásával szelektíven megvalósítható (14. ábra).<sup>24</sup>

A hidrogénezési reakciókban vizsgáltuk az oldószer, a nyomás és a reakcióidő változtatásának hatását a termékösszetételre. Az eredményeket a 2. táblázatban foglaltuk össze. A redukciókban az optikailag aktív oxetánból mindig a kiindulási anyaggal azonos enantiomertisztaságú alkoholt (**43**) vagy diolt (**44**) kaptunk.



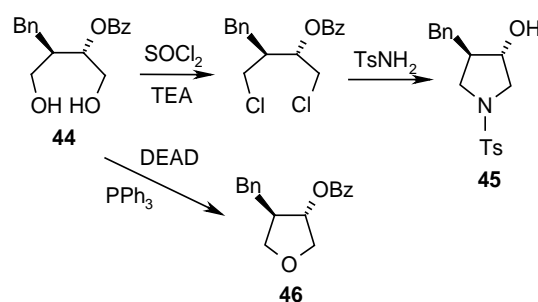
14. Ábra. A **42** oxetán redukív gyűrűnyitása.

A **44** diolból a hidroxilcsoportok jobb távozócsoportra történő cseréje után tozilamiddal a más úton már előállított

2. Táblázat. Kísérletek a **42** oxetán hidrogénezésére

Oldószer	p (bar)	t (óra)	<b>42</b>	<b>43</b>	<b>44</b>
DKM	10	8	-	40%	47%
DKM+MeOH	8,2	7,5	-	-	82%
EtOAc	10	6,5	50%	50 %	-
EtOAc	10	24	-	83 %	-

3-benzil-4-hidroxipirrolidin (**41b**) N-tozil-származékához (**45**) jutottunk, ugyanis a gyűrűzárás körülményei között a benzoilcsoport (Bz) is lehasadt (15. ábra). A **44** diolból a Mitsunobu-reakció körülményei között jó hozammal állítottuk elő a 3-benzil-4-hidroxitetrahydrofuran (**46**) racém és optikailag aktív formában is.<sup>23, 25</sup>



15. Ábra. Királis pirrolidin- és tetrahydrofuran-származékok szintézise.

### 3. Összefoglalás

A királis 2,3-epoxialkanol-származékok előállításai lehetőségeit és fémorganikus reagensek jelenlétében megvalósítható enantioszelektív átrendeződési reakcióit nemzetközi tudományos együttműködés keretében tanulmányoztuk kutatócsoportunkban. Megfigyeltük, hogy a *cisz*- és *transz*-2,3-epoxi-1-(metoximetoxi)oktán optikailag aktív litiumamidok jelenlétében csekély enantioszelektivitással alakítható át optikailag aktív 3-hidroxioktánal enoléterévé (5. és 6. ábra). Az 1-benzioloxi-2,3-epoxialkanok számos új racém és optikailag aktív képviselőjét állítottuk elő. Megvalósítottuk két, *tercier*aminocsoportot tartalmazó származék diasztereomeres képzéses rezolválását és felismertük, hogy a kristályosítási idő jelentősen befolyásolja a diasztereomer sóban lévő enantiomer tisztaságát (1. táblázat). Új, enzimkatalizált kinetikus rezolválási módszereket dolgoztunk ki a racém 4-benziloxi-2,3-epoxi-butanol, valamint a 4-tritiloxi-2,3-epoxi-butanol optikai izomerjeinek elválasztására. Megfigyeltük, hogy az enzimatis reakcióban keletkező észter igen jó hatással választható el a reagálatlan alkoholtól ha a szilárd hordozóra rápárolt reakcióelegyet szuperkritikus állapotú széndioxidral extraháljuk. Az előállított új oxirán-származékok enantioszelektív átrendeződési reakcióit LIDAKOR jelenlétében valósítottuk meg. Felismertük, hogy butil-lítium felesleg jelenlétében szobahőmérsékleten egy új termék, (*Z*)-2-fenil-4-helyettesített-but-2-én-1,4-diol keletkezik (12. ábra). Az előállított új oxetán-származékokból biológiailag aktív anyagok szintézisében, illetve királis ligandumként hasznosítható 3,4-diszubsztituált-pirrolidin- és tetrahydrofuran-származékokat állítottunk elő (13-15. ábrák).

### Köszönetnyilvánítás

A kutatómunka pénzügyi háttérét az OTKA (T 048362) és az MTA-CNR kétoldalú tudományos együttműködési megállapodás biztosította, amelyért a szerzők ezúton is köszönetüket fejezik ki. Farkas Ferenc doktori munkáját a Richter Gedeon Nyrt. támogatta.

### Hivatkozások

1. Ichikawa, E.; Kato, K. *Synthesis* **2002**, 1-28.
2. Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Reviews*, **1992**, *92*, 1745-1768.
3. Kidwai, M. K.; Goel, Y.; Srivastava, K. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 871-874.
4. Wang, M.; Cornett, B.; Nettles, J.; Liotta, D. C.; Snyder, J. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1059-1068.
5. Mori, K.; Seu, Y-B. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1035-1038.
6. Brunner, H. G.; Moser, H.; Pissiotas, G. European Patent EP0530642, 1993; *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 95312.
7. Ladner, W. E.; Whitesides, G.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7250.
8. Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5765-5767.
9. Kanerva, L. T.; Vánttinen E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 85-90.
10. Kanerva, L. T.; Vánttinen E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1529-1532.
11. Mordini, A.; Ben Rayana, E.; Margot, C.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2411-2424.
12. Mordini, A.; Pecchi, S.; Capozzi, G.; Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Reginato, G.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4784-4790.
13. Mordini, A.; Bindi, S.; Pecchi, S.; Degl'Innocenti, A.; Reginato, G.; Serci, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4374-4378; Mordini, A.; Bindi, S.; Pecchi, S.; Capperucci, A.; Degl'Innocenti, A.; Reginato G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4466-4468.
14. Bigi, A.; Mordini, A.; Thurner, A.; Faigl, F.; Poli, G.; Töke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2293-2299.
15. Thurner, A.; Faigl, F.; Mordini, A.; Bigi, A.; Reginato, G.; Töke, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11597-11602.
16. Thurner, A.; Faigl, F.; Töke, L.; Mordini, A.; Valacchi, M.; Reginato, G.; Czira, G. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8173-8180.
17. Faigl, F.; Thurner, A.; Kovári, J.; Tárkányi, G.; Töke, L.; Mordini, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 59-68.
18. Faigl, F.; Thurner, A.; Farkas, F.; Proszenyák, A.; Valacchi, M.; Mordini, A. *Arkivoc*, **2004** (vii), 53-59.
19. Faigl, F.; Thurner, A.; Battancs, M.; Farkas, F.; Poppe, L.; Bódoi, V.; Kmezc, I.; Simándi, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3841-3847.
20. Farkas, F. Diplomamunka, BME Szerves Kémiai Technológia Tanszék, Budapest, 2004.
21. Faigl, F.; Thurner, A.; Farkas, F.; Battancs, M.; Poppe, L. *Chirality* **2007**, *19*, 197-202.
22. Farkas, F.; Battancs, M.; Thurner, A.; Simándi, B.; Poppe, L.; Faigl, F. *Műszaki szemle* (Cluj, Romania), **2007**, *39-40*, 13-16.
23. Farkas, F.; Thurner, A.; Kovács, E.; Faigl, F. Új, királis, négy és öttagú, O- és N-heterociklusos vegyületek enantioszelektív szintézise. Proceedings, 12th International Conference of Chemistry, HTSS Transylvania, ISBN-10 973-7840-14-3, ISBN-13 978-973-7840-14-1, Csíkszereda 2006, p. 113.
24. Faigl, F.; Farkas, F.; Thurner, A.; Tárkányi, G.; Mordini, A. Novel Methods for the Synthesis of Optically Active Oxirane, Oxetane and Pyrrolidine Derivatives. Proceedings of the 7th Korea-Hungary Symposium on Organic Chemistry, Budapest, 2007.
25. Kovács, E. Diplomamunka, BME Szerves Kémiai Technológia Tanszék, Budapest, 2008.

### Optical Resolution and Enantioselective Rearrangements of Racemic 2,3-Epoxybutanols

In the framework of a scientific cooperation between the CNR (Firenze) and the MTA (Budapest) groups, synthesis and organometallic bases promoted enantioselective rearrangements of 2,3-epoxybutanols have been investigated. Isomerization of *cis* and *trans*-2,3-epoxy-1-(methoxymethoxy)octane was carried out in the presence of optically active lithium amides. The enol ether of 2-hydroxyoctanal was formed enantioselectively with moderate *ee* (Figures 5 and 6). On the other hand, numerous new 1-benzyloxy-2,3-epoxyalkanes have been prepared in racemic and in optically active forms. Thus, optical resolution of two, tertiary amino group containing oxirane derivatives was developed using dibenzoyl-(*R,R*)-tartaric acid. Efficiencies of the resolutions strongly depended on the duration of crystallization: practically pure enantiomers were isolated from the diastereoisomeric salts after 144 hours of crystallization (Table 1). New kinetic resolution methods have also been developed for the separation of the

enantiomers of 4-benzyloxy-2,3-epoxybutanol and 4-trityloxy-2,3-epoxybutanol using lipase enzymes as chiral catalysts (Figures 10 and 11). In the first case, a new, efficient extraction method was also developed for the separation of the unreacted alcohol from its butyrate ester using supercritical carbon dioxide. Starting from the new, optically active oxirane derivatives, enantioselective rearrangement reactions were accomplished to yield series of new optically active oxetane derivatives. In addition, another new enantioselective rearrangement reaction was recognized and elaborated for the preparation of several optically active *cis*-but-2-ene-1,4-diol derivatives (Figure 12). Reductive ring opening of the prepared oxetane derivatives followed by cyclization of the formed 2-benzyl-3-substituted-4-aminobutanols or 2-benzyl-3-substituted-butane-1,4-diols provided a new synthetic route to optically active 3-benzyl-4-substitutedpyrrolidines and tetrahydrofuranes, separately (Figures 13 and 15).