

M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

TDK-dolgozat

Ciklodextrinhez rögzített szénhidráralapú koronaéterek szintézise

Cseh Orsolya Zsuzsanna

Témavezető: Dr. Rapi Zsolt, egyetemi docens

Konzulens: Varga Bertalan, PhD hallgató

Budapest

2024

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék.....	2
2. Bevezetés.....	5
3. Szakirodalmi áttekintés	7
3.1. A koronaéterek általános jellemzése	7
3.2. Fázistranszfer katalízis	9
3.3. Királis koronaéterek	11
3.4. Szénhidrátalapú királis koronaéterek	12
3.5. Regenerálható fázistranszfer katalizátorok	16
3.6. Királis koronaéterek hatása aszimmetrikus szintézisekben	18
3.7. Ciklodextrinek.....	20
3.8. Aszimmetrikus <i>Darzens</i> -kondenzáció.....	24
3.9. Aszimmetrikus epoxidációk.....	25
3.10. Aszimmetrikus <i>Michael</i> -addíciók	26
3.11. Célkitűzés	28
4. Saját kísérletek	29
4.1. α -D-Galaktopiranozid-alapú lariat éter szintézise	29
4.2. α -D-Glükopiranozid-alapú lariat éter szintézise	33
4.3. 4.3.Ciklodextrin-származékok előállítása	34
4.3.1. α -Ciklodextrin tozilezése	34
4.3.2. β -ciklodextrin tozilezése	37
4.3.3. Hidroxipropil- β -ciklodextrin tozilezése	38
4.3.4. 6-Monoazido- β -ciklodextrin előállítása	38
4.4. Koronaéterek rögzítése β -ciklodextrinhez	40
4.5. Modellreakciók.....	50
4.5.1. Aszimmetrikus <i>Darzens</i> -kondenzáció.....	50

Tartalomjegyzék

4.5.2.	<i>Transz</i> -kalkon (78) epoxidálása	51
4.5.3.	<i>Michael</i> -addíció.....	51
5.	Kísérletek részletes leírása	53
5.1.	Alkalmazott analitikai módszerek	53
5.2.	α -D-Galaktopiranozid-alapú lariat éter szintézise	53
5.2.1.	4-Propargiloxi-benzaldehid előállítása (54)	53
5.2.2.	Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén- α -D-galaktopiranozid (55) előállítása	54
5.2.3.	Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-klóretoxi)etil]- α -D-galaktopiranozid (56) előállítása	55
5.2.4.	Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-jódetoxi)etil]- α -D-galaktopiranozid (57) előállítása	56
5.2.5.	Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-galaktopiranozido [2,3-h]- <i>N</i> -(3-hidroxiopropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (59) előállítása...	57
5.3.	α -D-Glükopiranozid-alapú lariat éter szintézise	58
5.3.1.	Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido [2,3-h]- <i>N</i> -(3,4-dietoxifenil)etil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (62) előállítása ..	58
5.4.	Ciklodextrin-származékok szintézise	59
5.4.1.	α -Ciklodextrin tozilezése	59
5.4.2.	β -Ciklodextrin tozilezése.....	60
5.4.3.	6-Monoazido- β -ciklodextrin (69) előállítása	62
5.4.4.	Hidroxiopropil- β -ciklodextrin (67) tozilezése	63
5.5.	Koronaéterek rögzítése ciklodextrinhez.....	64
5.5.1.	Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-galaktopiranozido [2,3-h]- <i>N</i> -(3-hidroxiopropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán összekapcsolása (59) 6-monoazido- β -ciklodextrinnel (69).....	64
5.5.2.	Propargil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi- β -D-glükopiranozido [2,3-h]- <i>N</i> -(3-hidroxiopropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán összekapcsolása (71) 6-monoazido- β -ciklodextrinnel (69).....	66

Tartalomjegyzék

5.5.3.	Metil-4,6- <i>O</i> -benzilidén-2,3-dideoxi- β -D-glükopiranozido [2,3- <i>h</i>]- <i>N</i> -(3-(propargiloxi)propil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán összekapcsolása (73) 6-monoazido- β -ciklodextrinnel (69).....	68
5.6.	Modell reakciók.....	70
5.6.1.	Aszimmetrikus <i>Darzens</i> -kondenzáció.....	70
5.6.2.	<i>Transz</i> -kalkon (78) epoxidálása	71
5.6.3.	<i>Michael</i> -addíció.....	72
6.	Összefoglalás.....	73
7.	Köszönetnyilvánítás	78
8.	Ábrajegyzék	79
9.	Irodalomjegyzék.....	81

2. Bevezetés

A koronaéterek makrociklusos poliéterek, melyeket *C. J. Pedersen* fedezett fel, és ezen tevékenységéért később Nobel-díjjal tüntették ki [1]. Ezen gyűrűs vegyületek jellemzője, hogy a bennük lévő heteroatomokat (legalább négy, többnyire oxigén) etilén-hidak kapcsolják össze [2].

A makrociklusos poliéterek egyedülálló tulajdonsága, hogy alkálifém- és alkáliföldfém-ionokkal képesek komplexeket képezni.

A királis koronaéterek a makrociklusok egy különleges családját alkotják, és enantiomerfelismerő-képességgel rendelkeznek, így képesek lehetnek racém elegyek szétválasztására, amely a gyógyszeriparban nélkülözhetetlen folyamat. Emellett katalizátorként is alkalmazhatók, felhasználásukkal ideális esetben csak az egyik enantiomer keletkezik, ezzel pedig elkerülhető a rezolválás. Reális esetben az egyik enantiomer feleslegben keletkezik, de ezzel is csökkenthetők a költségek, a felhasznált energia és az elvégzendő feladatok, hiszen nem kell a továbbiakban a keletkezett anyag felét elválasztani, illetve annak felhasználását vagy megsemmisítését megoldani.

A királis koronaéterek csoportjába tartoznak a szénhidrátalapú koronaéterek, amelyek fázistranszfer katalizátorként alkalmazhatók aszimmetrikus szintézisekben [3]. A szénhidrátok számos előnnyel rendelkeznek: olcsók, könnyen beszerezhetők, biokompatibilisek és a tiszta enantiomer elérhető ismert kiroptikai tulajdonságokkal [3]. Korábban szintetizáltak már királis koronaétereket számos szénhidrát felhasználásával, úgy mint: D-glükóz [4], D-galaktóz [5], D-mannóz [6], D-altróz [7], D- vagy L-xilóz [8], L-arabinóz [9] és cukoralkoholok [10].

Kutatómunkám során ciklodextrinhez rögzített koronaéterekkel foglalkoztam. A ciklodextrinek csónkakúp alakú ciklikus oligoszacharidok, amelyek hat, hét vagy nyolc, egymáshoz α -1,4 kötéssel kapcsolt D-glükózból állnak [11]. A makrociklus keskeny oldalát nevezik fejnek, itt helyezkednek el a primer hidroxilcsoportok, míg a farok részen szekunder hidroxilcsoportok találhatók [11]. A ciklodextrin belseje hidrofób, míg a makrociklus külső része a hidroxilcsoportoknak köszönhetően hidrofil [2]. A ciklodextrin hidrofób üregébe nem kovalens kötéssel lipofil vegyületek képesek rögzülni, a létrejött komplex pedig vizes közegben oldódik, hiszen a makrociklus külsőleg hidrofil tulajdonságú [2]. A koronaéterekkel ellentétben ezek a vegyületek természetes eredetűek, és ennek köszönhetően széleskörűen alkalmazhatók a gyógyszer-, biotechnológiai, kozmetikai és élelmiszeriparban [12]–[15].

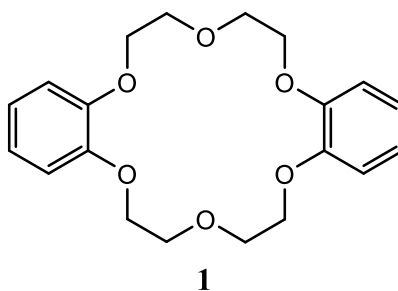
Bevezetés

Célom olyan szénhidrátalapú monoaza-15-korona-5 koronaéterek előállítása volt, amelyek propargilcsoportot tartalmaznak, és ennek köszönhetően a molekula ciklodextrinekhez rögzíthető. A ciklodextrinekhez való rögzítés azt a célt szolgálja, hogy felhasználás után a koronaéter visszanyerhető legyen. A csoportban a szilárd hordozóhoz kötött koronaéterek esetén a megvalósított fázistranszfer reakciók heterogénebbé, ezáltal lassúbbá váltak, a pórusok mérete pedig folyamatosan csökkent, ami limitálta a felhasználások számát. A tervek szerint a ciklodextrinhez rögzített makrociklusok esetén megváltozik a szerves oldószerekben való oldhatóság, ezáltal a felhasználást követően kicsapással vagy szelektív extrakcióval elválaszthatók lesznek a többi komponenstől. Mivel a ciklodextrinek maguk is királis vegyületek, ezért minden valószínűséggel kihatással lesznek az elérhető enantioszelektivitásra is. A szintetizált, ciklodextrinnel konjugált koronaéterek katalitikus tulajdonságait olyan modellreakciókban terveztem vizsgálni, amelyeket a kutatócsoportban korábban már jó enantioszelektivitással valósítottak meg.

3. Szakirodalmi áttekintés

3.1. A koronaéterek általános jellemzése

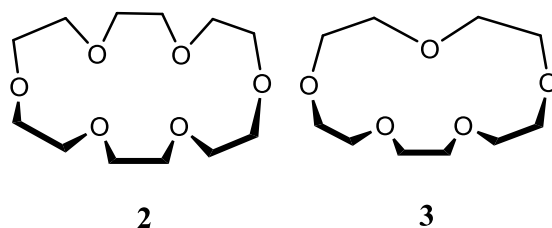
A koronaétereket *C. J. Pedersen* amerikai kémikus fedezte fel [16]. Egy éterképzés során melléktermékként, nagyon kis mennyiségben jelent meg a reakcióelegyben egy fehér, szálas, kristályos anyag, amely képes stabil komplexeket képezni számos alkáli- és alkáliföldfém ionjával. A felfedezett vegyület a 2,3,11,12- dibenzo-1,4,7,10,13,16-hexaoxaciklooktadeka-2,11-dién (**1**) volt, egy ciklikus poliéter (1. ábra).



1. ábra Dibenzo-18-korona-6 (**1**)

Mivel az **1** koronaéter komplexáló képességét szokatlanul erősnek találta, *Pedersen* elkezdte vizsgálni e vegyületcsaládot. Egyik fő alapanyagként aromás vicinális diolokat választott, mert a hidroxilcsoportok távolsága pontosan megfelelő a szabályos koronagyűrű kialakításához [16].

A koronaéterek IUPAC szerinti elnevezése helyett inkább az egyszerűsített név használatos, ami a következőképpen tevődik össze: legelől a makrogyűrűt alkotó atomok száma (például 18), és az azokhoz kapcsolódó csoportok megnevezése áll (például dibenzo), ezt követi a „korona” szó, végül a poliéter gyűrűjében lévő oxigénatomok száma (például 6) [16]. A koronaéterek a nevüket az alakjuk után kapták (ionokat komplexálva a heteroatomok kiemelkednek az etilénegységek alkotta síkból, a szerkezet királyi koronára hasonlít (2. ábra), azaz képesek „megkoronázni” a kationokat [17].

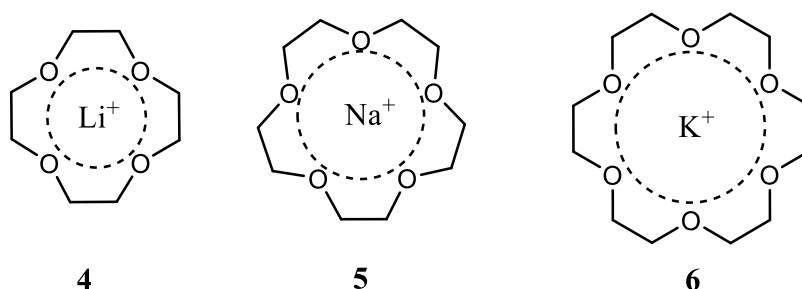


2. ábra A koronaéterek alakja

A koronaéterek olyan makrociklusos poliéterek [17], melyek $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}-)_n$ ismétlődő egységekből állnak, ahol $n \geq 4$, X pedig magányos elektrópárral rendelkező heteroatom (pl. O, N, S, P) [18].

A koronaéterek számos fém kationjával képesek komplexet képezni, ide tartozik például a Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Sr^+ , Ag^+ , NH_4^+ [19]. A legstabilabb komplexek akkor képződnek, ha a kation és a gyűrű üregének átmérője közel azonos. A létrejött kölcsönhatás erősségét a komplexstabilitási állandóval jellemzik (K_a). Bármilyen eltérés a tökéletes illeszkedéstől a kötési kapacitás csökkenését eredményezi [19]. A 18-korona-6 legszívesebben a kálium kationnal (K^+) képez komplexet a kedvező kötési entalpiája miatt [19]. A 15-korona-5 kötési állandói sokkal alacsonyabbak, mint a 18-korona-6-é, kivéve a Na^+ és NH_4^+ kationok esetén. A nagyobb poliéterek, mint például a diciklohexil-21-korona-7 és a diciklohexil-24-korona-8 fokozott mértékben képesek megkötni a Cs^+ iont [19].

A koronaéter-fémion komplex stabilitása a donoratomok számától is függ [20]. A 12-korona-4 (4) a Li^+ -, a 15-korona-5 (5) a Na^+ -, a 18-korona-6 (6) a K^+ -ionnal képes kellően stabil komplexet kialakítani (3. ábra).



3. ábra Különböző méretű koronaéterek

A koronaéterek olyan fémeket is komplexálnak, amelyek átmérője nagyobb, mint a koronaéter ürege [20]. Amikor a fémion befér a korona üregébe, akkor 1:1 arányú korona-

fémion komplex keletkezik. Ha a fémion átmérője nagyobb, akkor két koronaéter „szendvicsbe” zárja az iont [20].

Később már nem csak oxigénatom, hanem a kén- és a nitrogénatom-tartalmú koronaétereket is előállítottak. A nitrogén- és a kéntartalmú koronaéterek (azakoronaéterek, tiakoronaéterek) az eltérő polarizálhatóságuk miatt eltérő ionszelektivitást mutattak az oxigéntartalmú koronákhoz képest. Ez a viselkedésbeli különbség a kemény és lágy kölcsönhatások segítségével és a lewis-féle sav-bázis elmélettel magyarázható [20]. A lágy heteroatomok fokozott affinitást mutatnak a lágy fémek fele, mint amilyenek a nemesfémek (például Ag^+). Míg a keményebb oxigénatomok a kemény fémionokat preferálják, amilyenek az alkáli- és alkáliföldfémek [20]. Ezért van az, hogy a dibenzo-18-korona-6, amely csak oxigén heteroatomot tartalmaz a poliéter láncban, a hasonló átmérőjű lágy Ag^+ ionnal szemben a kemény K^+ iont részesíti előnyben [19].

A koronaéterek csoportjába tartoznak a lariát éterek. Ezek olyan molekulák, ahol a gyűrű egyik szén- vagy heteroatomjához oldallánc kapcsolódik [21]. Ha az oldallánc heteroatomot tartalmaz, akkor az befolyásolhatja a szelektivitást és a komplexstabilitási állandót [22].

A koronaétereket a komplexképző tulajdonságaik miatt az ipar számos területén használják. Királis koronaétereket alkalmaznak racém elegyek szétválasztására HPLC kolonnákban [23]. Emellett szennyvíztisztítóknál különböző fémionok kinyerésére használják őket, illetve felhasználásukkal képesek az atomerőművek vizeit is tisztítani. A koronaétereket alkalmazzák adalékanyagként a műanyag-, gumi-, fotóiparban, valamint fázistranszfer katalizátorként.

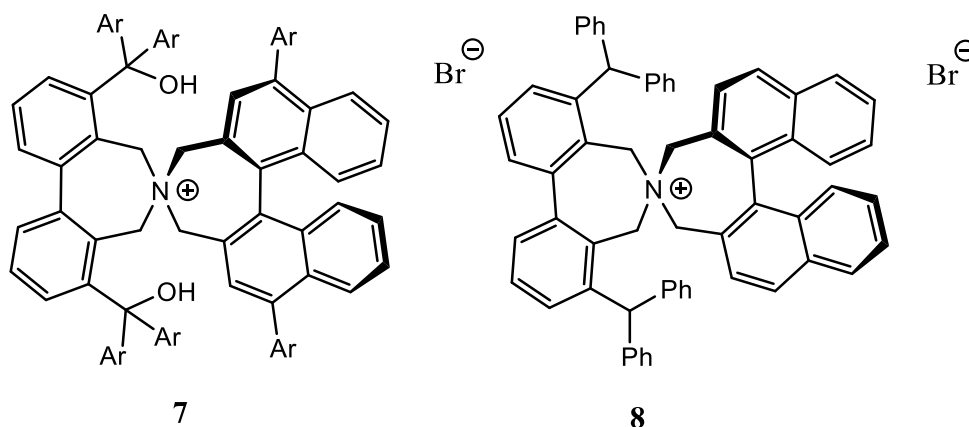
3.2. Fázistranszfer katalízis

A koronaéterek egyszerre rendelkeznek lipofil és hidrofil résszel (amfipatikusak) és e tulajdonságuknak köszönhetően alkalmazhatók fázistranszfer katalizátorokként [24]. A koronagyűrűben található heteroatomoknak köszönhetően (pl. O, N, S) a molekula hidrofil tulajdonságokkal rendelkezik és képes alkáli-, alkáliföldfém-, ammónium- és más fémionokat is komplexálni. A makrociklus lipofil, külső része az apoláris oldószerben való oldhatóságért felelős. A komplexált kation mellett az anion is képes átjutni a szerves fázisba az elektrosztatikus kölcsönhatásnak köszönhetően. Mivel az anion nem rendelkezik szolvátburokkal az apoláris oldószerben, megnő a reaktivitása [25].

A fázistranszfer katalizátorok alkalmazásának köszönhetően a korábban lassabban, kis termeléssel megvalósuló reakciók gyorsabban, enyhébb körülmények között és jobb

termeléssel játszódnak le. A fázistranszfer katalizátorok megjelenése előtt a heterogén reakciókat intenzív kevertetéssel, dipoláris-aprotikus oldószerekben (pl. dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid) hajtották végre. Az erélyes körülmények, a környezetre ártalmas oldószerek, a veszélyes bázisok (például nátrium-hidrid) [26] és a kis hozamú termelés azonban nem volt előnyös, így a fázistranszfer katalizátorok alkalmazásával gazdaságosabban és környezetbarátabban állíthatók elő a kívánt termékek. A koronaéterek mellett kvaterner ammónium- vagy foszfóniumsókat alkalmaznak katalizátorként [27]. Ezeket a negyedrendű sókat a CO₂ megkötésében is alkalmazzák és kiváló hozammal állítanak elő enyhe körülmények között ciklikus karbonátokat [28].

A gyógyszeriparban gyakran nem a racém termékre, hanem csak az egyik enantiomerre van szükség. Ilyenkor lehet a királis fázistranszfer katalizátorokat alkalmazni, amelyek segítségével a kívánt antipód nagyobb mennyiségben, vagy akár tisztán keletkezik [29]. Leggyakrabban a negyedrendű ammóniumsókat és foszfóniumsókat [30] alkalmazzák királis fázistranszfer katalizátorokként. Az újabb katalizátorok közé tartoznak azok a bifunkciós katalizátorok [31], melyek egy olyan másik funkciós csoporttal is rendelkeznek (pl. egy OH-csoporttal) (7, 8), amely a klasszikus fázistranszfer katalizátorokkal szemben még aktiválni vagy koordinálni is képes az elektrofil, és a jobb irányításnak köszönhetően szelektívebben játszódik le a reakció (4. ábra).



4. ábra Bifunkciós fázistranszfer katalizátorok

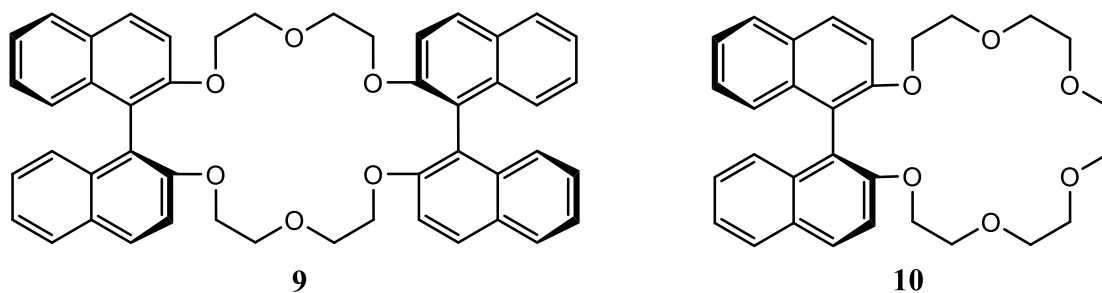
A fentiekben említett ammónium- és foszfóniumsó katalizátorok mellett használnak még királis koronaétereket is.

3.3. Királis koronaéterek

A királis koronaéterek alkalmazhatók fázistranszfer reakciókban, használatukkal a vegyipar számára fontos enantioszelektív reakciókat lehet végrehajtani. A királis koronaéterek ugyanis képesek megkülönböztetni az enantiotóp oldalakat, így aszimmetrikus indukciót válthatnak ki.

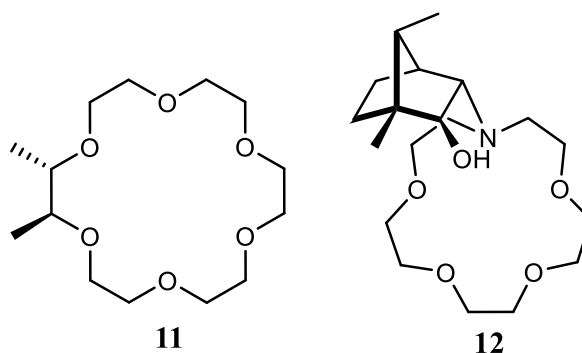
Ahhoz, hogy megfelelően stabil kapcsolat jöjjön létre a királis koronaéter és a reakcióban részt vevő molekula között, erős kölcsönhatás kell kialakuljon a gazda- és a vendégmolekula között. Két diasztereomer viszonyban álló komplex keletkezik, amelyek között eltérő sztérikus feszültségek és gátlások vannak. *Pirkle* és *Pochapsky* fogalmazták meg a hárompontos szabályt, ami szerint legalább három másodrendű kötés kell kialakuljon a gazda- illetve a vendégmolekula között ahhoz, hogy megtörténjen az enantiomerfelismerés [32]. Ezekből az egyiknek sztereokémia-függőnek kell lennie. A másik két (vonzó) kölcsönhatás ekkor olyan konformációban stabilizálja a komplexet, hogy az egyik enantiomer feleslegben keletkezik. A koronagyűrű merevsége növelheti az enantioszelektivitást [33].

Az első királis koronavegyületeket *Cram* és társai állították elő 1973-ban. Először az axiális kiralitással rendelkező bisz-(binaftil)-alapú makrociklusok (5. ábra) (**9**, **10**) komplexképző tulajdonságait vizsgálták királis aminokkal és aminosavakkal, majd az első királis koronaéterek analogonjait sikeresen alkalmazták fázistranszfer katalizátorként is [34]–[38].



5. ábra Az első királis koronaéterek (**9**, **10**)

Cram munkásságán felbuzdulva a későbbiekben több királis makrociklust állítottak elő és alkalmaztak enantioszelektív katalizátorként, amelyek kiindulási anyagai főként különböző királis diolok voltak. Például sikeresen hajtottak végre enantioszelektív reakciókat a (2*S*,3*S*)-butándiol-alapú (**11**) vagy a (1*R*)-(+)-kámforalapú (**12**) makrociklusokkal. Ezen kívül további optikailag aktív kiindulási anyagokból szintetizált koronaéterekkel is végeztek sikeres kísérleteket [39]–[41] (6. ábra).



6. ábra A (2S,3S)-butándiol-alapú (11) és a (1R)-(+)-kámforalapú makrociklus (12)

3.4. Szénhidrátalapú királis koronaéterek

A királis koronaéterek csoportjába tartoznak a szénhidrátalapú makrociklusok, amelyekben a szénhidrátok a kiralitás forrásai. Általában D-glükózt, D-galaktózt, D-mannózt alkalmaznak, de használtak már cukoralkoholokat is, mint például D-mannitolt vagy L-treitol.

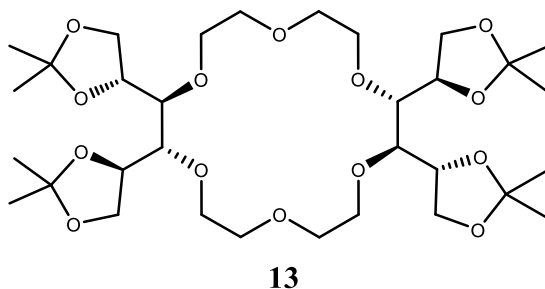
A szénhidrátok könnyen hozzáférhetők, – ezáltal olcsó – természetes vegyületek, amelyeknek előnyei közé tartozik, hogy a belőlük készített koronaéterek nem, vagy csak kis mértékben toxikusak. A cukoregységnek hatása van a koronagyűrű flexibilitására is

A szénhidrátalapú koronaéterek sokféleképpen csoportosíthatóak, például a gyűrű mérete szerint, a heteroatomok minősége szerint (pl. O, N vagy S található a koronaéterben), a cukoregységek minősége és száma szerint, és a gyűrű szénhidrát egységhez való kapcsolódása szerint is.

Amikor szénhidrátalapú koronaétert szintetizálnak, minden esetben először a cukoregységen alakítanak ki megfelelő védőcsoportokat. A védőcsoportok kialakítása után leggyakrabban két vicinális OH-csoport marad szabadon, amiken a koronagyűrű kialakítása történik majd meg. Ez kétféle módon lehetséges. Egyik esetben a lánc végén jó távozócsoportot tartalmazó etilén-glikollal reagáltatjuk a diolokat, amelyek erős bázis jelenlétében (pl. nátrium-hidrid, nátrium-hidroxid) összekapcsolódnak és így megtörténik a gyűrűzárás.

Másik esetben először kiépítjük az oldalkarokat a szénhidrát-egységen, majd ezután történik a ciklizáció.

Az első szénhidráralapú koronaétert (**13**) (1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén-D-mannitolalapú 18-korona-6) Stoddart és munkatársai szintetizálták 1975-ben (7. ábra). A D-mannitolon kívül királis építőelemként még L-borkösavat is alkalmaztak [42].

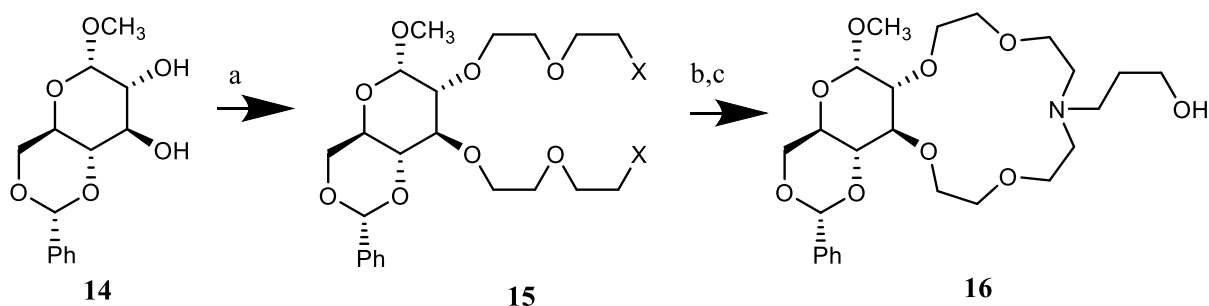


7. ábra Az első királis szénhidráralapú koronaéter (**13**)

A következő évtizedekben még számos, különböző monoszacharidot és cukoralkoholt használtak szénhidráralapú királis koronaéterek előállítására, és vizsgálták ezek katalitikus és komplexképző tulajdonságait [43]–[46]. Többek között alkalmaztak D-glükózt, D-galaktózt, D-mannózt, D- és L-xilózt és cukoralkoholok képviselői közül L-identolt és D-mannitot.

A kutatócsoportunkban monoszacharid-alapú monoaza-15-korona-5 típusú vegyületeket állítottak elő. Ezek a makrociklusok flexibilis oldalláncot tartalmaznak, amelyekben heteroatom található, emiatt különleges komplexképző tulajdonságokkal rendelkeznek [47].

A kutatócsoport eddigi, általánosan leghatékonyabb katalizátorát (**16**) glükózból kiindulva állították elő (8 ábra). Metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-glükopiranozid (**14**) volt a szintézis kiindulási anyaga, aminek a szabad vicinális OH-csoportjait bisz(2-klóretil)éterrel alkilezték, így kiépítve az oldalkarokat (**15**, X=Cl) [48]. Majd a láncvégen található klóratomokat jobb távozó csoportra, jódra cserélték vízmentes NaI felhasználásával (**15**, X=I), végül a gyűrűzárást Na₂CO₃ savkötő jelenlétében 3-aminopropán-1-ol segítségével valósították meg [49].



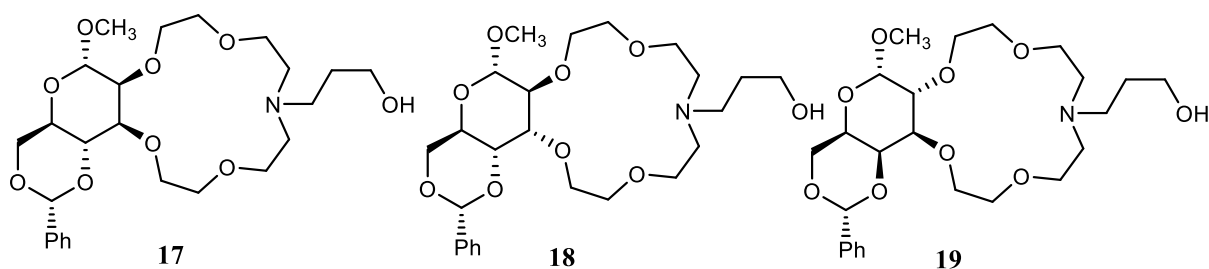
a: $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$; 50%-os NaOH-oldat; Bu_4NHSO_4

b: NaI; acetone

c: $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; CH_3CN ; Na_2CO_3 ; argon atm.

8. ábra A **16** glükózalapú királis koronaéter szintézise

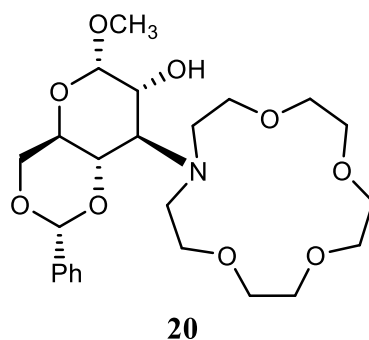
A fenti szintézissel analóg módon előállítottak még többféle mannóz- (pl. **17**), altróz- (pl. **18**), illetve galaktózalapú (pl. **19**) koronaétert is [7], [50], [51] (9. ábra).



9. ábra Mannóz- (**17**), altróz- (**18**), és galaktózalapú (**19**) koronaéterek

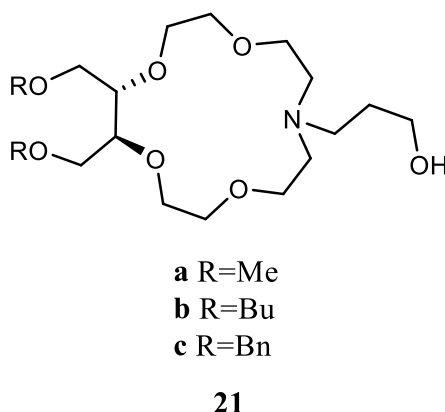
A fenti 15-korona-5 típusú vegyületek egyedül a kiralitás forrásában különböznek egymástól, így a kutatócsoportnak lehetőség nyílt a szénhidrát minőségének hatását vizsgálni aszimmetrikus reakciókban. Az eredmények alapján a glükóz-, és a galaktózalapú katalizátorok voltak a leghatékonyabbak [50].

A kutatócsoportunkban előállítottak az eddig bemutatottaktól eltérő szerkezetű makrociklust (**20**), amelyben a glükóz 3-as C-atomjához kapcsolódott a monoaza-15-korona-5 egység (10. 10. ábra), azonban ez nem bizonyult olyan hatékornak, mint a fentebb bemutatott koronaéterek [52].



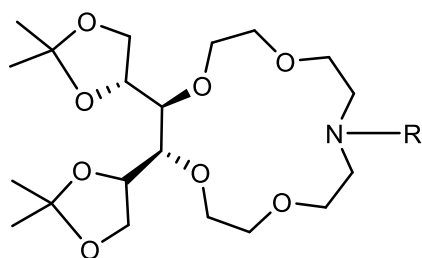
10. ábra A glükóz 3-as C-atomján monoaza-15-korona-5 makrociklust tartalmazó koronaéter (20)

Emellett cukoralkohol-alapú (L-treitol és D-mannitol) koronaétereket is szintetizáltak már a kutatócsoportunkban. A négy szénatomos L-treitol 1-es és 4-es OH-csoportjait eltérő alkilcsoportokkal védték, majd a 2-es és 3-as helyzetben lévő hidroxicsoportokon építették ki a koronagyűrűt (**21**) (11. ábra). A **21** makrociklusos vegyületeket sikeresen alkalmazták különféle *Michael*-addíciók során [53].



11. ábra Treitolalapú koronaéterek (21)

A hat szénatomos D-mannitol esetén, az 1-es, 2-es, 5-ös, illetve 6-os OH-csoportokat izopropilidén-ketálként védték, majd a szabadon maradó két vicinális OH-csoporton alakították ki a koronagyűrűt (**22**) (12. ábra).



- | | |
|--------------------------|-----------------------------|
| a $R=(CH_2)_3OH$ | e $R=(CH_2)_3CH_3$ |
| b $R=(CH_2)_3OMe$ | f $R=C_6H_{11}$ |
| c $R=(CH_2)_2OH$ | g $R=C_6H_5CH_2$ |
| d $R=(CH_2)_2OMe$ | h $R=C_6H_5(CH_2)_2$ |

22

12. ábra D-Mannitolalapú koronaéterek (22)

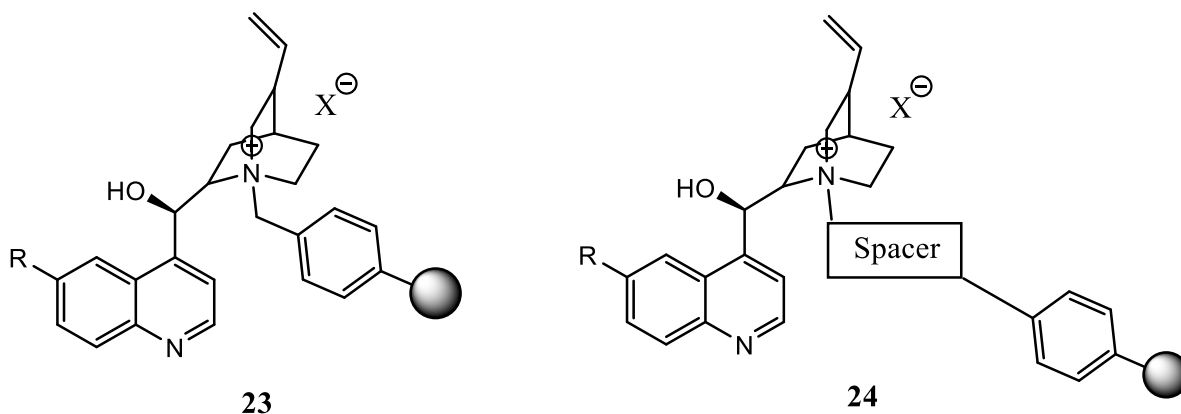
Nyolc különböző oldalkarral szintetizáltak mannitolalapú makrociklusokat (**22a-g**), majd az extrahálóképesség mérésével tesztelték komplexképző tulajdonságaikat [54].

3.5. Regenerálható fázistranszfer katalizátorok

A fentiekben tárgyalt fázistranszfer katalizátorok igen nagy hátránya, hogy a regenerálásuk egyelőre nem megoldott. A drágán előállított fázistranszfer katalizátor elvész a reakció lejátszódását követően, vagy a regenerálása nagyon költséges lenne, így gazdaságilag nem éri meg. Nem csak a gazdasági kérdések, hanem a zöldkémia is megköveteli, hogy a használt katalizátor visszaforgatható legyen anélkül, hogy csökkenne a szelektivitása, illetve az aktivitása.

Számos kutatócsoport foglalkozott már a regenerálható fázistranszfer katalizátorok kérdésével. Előállítottak már polisztirolhoz (PS) vagy poli(etilén-glikol)hoz (PEG) rögzített cinkonaalkaloid-alapú kvaterner ammóniumsókat (13. ábra), amelyek sikeresnek bizonyultak aszimmetrikus alkilezési reakciókban [55]–[57].

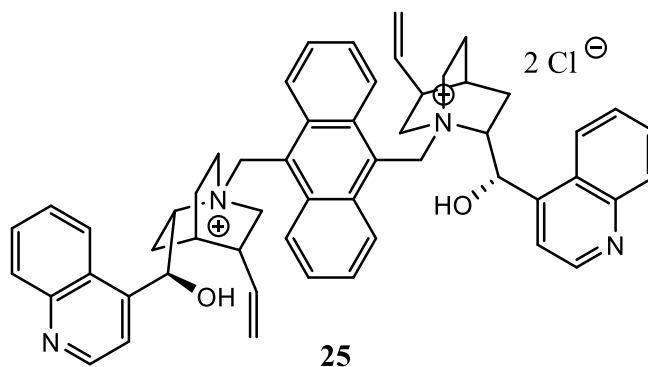
Először az alkaloidegységet közvetlenül kapcsolták össze a polimervázzal (**23**), azonban később felismerték, hogy érdemes a polimer és a katalizátor aktív centruma közé egy „spacert” tenni (**24**), így jobb szelektivitás érhető el. Ezeknek a heterogén katalizátoroknak a regenerálása egyszerűen, szűréssel végrehajtható. Ellenben a szelektivitás általában csökken a rögzítetlen változathoz viszonyítva.



13. ábra Regenerálható heterogén fázistranszfer katalizátorok (23, 24)

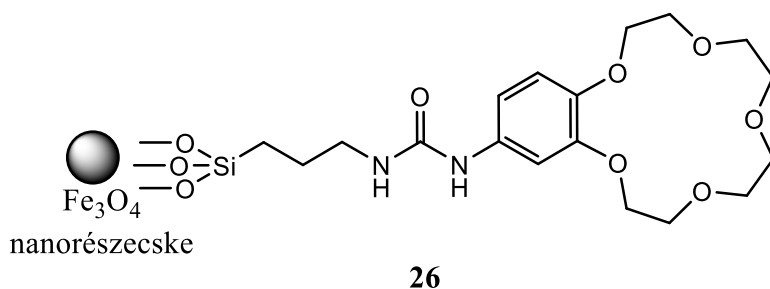
A későbbiekben a kutatók céljukként tűzték ki, hogy olyan homogén katalizátort állítsanak elő, amelyet képesek regenerálni. Így szerették volna elkerülni a fentiekben tárgyalt heterogén fázistranszfer katalizátorok esetén fellépő szelektivitás-csökkenést.

Nájera és kutatótársai olyan vegyületet állítottak elő, amely kettő cinkona-egységgel rendelkezik (25), és ezt sikeresen alkalmazták fázistranszfer katalizátorként (14. ábra) oxazol-5(4*H*)-on-származékok alkilezésében [58]. A 80%-os enantioszelektivitással végbemenő reakció után a katalizátort 93%-os hozammal nyerték vissza dietil-éteres kicsapást és szűrést alkalmazva. A harmadik használat után sem csökkent nagy mértékben a fázistranszfer katalizátor aktivitása, illetve enantioszelektivitása.



14. ábra Regenerálható fázistranszfer katalizátor (25)

Koronaéterek esetében nem csak a polimerhez kötött katalizátort állítottak már elő, hanem már olyan makrociklust is, amelyet szilikagéllal borított mágneses nanorészecskéhez (Fe_3O_4) rögzítettek (26) (15. ábra), így a regenerálást egyszerűen, egy mágnes segítségével hajtották végre [59].

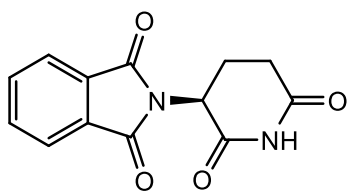


15. ábra Mágneses részecskékhez kötött regenerálható koronaéter (26)

3.6. Királis koronaéterek hatása aszimmetrikus szintézisekben

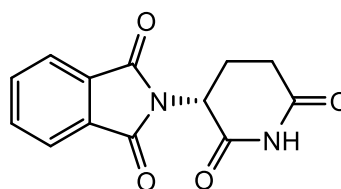
Az aszimmetrikus reakciók mind gazdasági, mind zöldkémiai szempontból rendkívül nagy jelentőséggel bírnak. Amennyiben a reakció lejátszódásakor csak az egyik enantiomer keletkezik, vagy legalábbis a kívánt antipód képződik nagyobb mennyiségben, megspórolható az idő- és pénzigényes rezolválás, vagy a királis tölteten való kromatográfiás szétválasztás.

Ugyan az enantiomerek fizikai tulajdonságaik azonosak (például az olvadáspontjuk), azonban a biológiai hatásai nagyban eltérhetnek. Hírhedt példája ennek az ötvenes években Németországban kirobbant „Contergan-botrány”. A thalidomide hatóanyagtartalmú nyugtató, szorongásgátló gyógyszert terhes nők és kismamák számára hozták forgalomba (16. ábra). Azonban pár év múlva a gyógyszerfogyasztó nők egy részéről kiderült, hogy végtagfejlődési-rendellenességgel hozták világra a gyermeküket. Ugyanis a hatóanyag (*R*)-enantiomere (**28**) felelős a nyugtató hatás kiváltásáért, míg az (*S*)-enantiomer (**27**) teratogén hatással bír. A thalidomide racém formában került forgalomba, és később kiderült, hogy az (*R*)-módosulat a szervezetben racemizálódik. A készítményt ezért 1961-ben betiltották, de ez a súlyos mellékhatásokat viselőkön már nem segített.



(-)-(S)-Thalidomide

27



(-)-(R)-Thalidomide

28

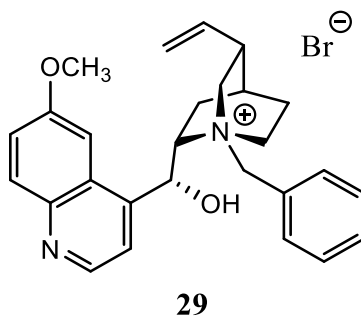
16. ábra A thalidomide enantiomerei (27, 28)

Amikor egy szintézisben királis katalizátort alkalmazunk, az átmeneti asszociátumok diasztereomer viszonyba kerülnek egymással. Így vagy a termodinamikai kontrollnak köszönhetően, amikor a katalizátor az egyik enantiomerrel erősebb komplexet hoz létre, akkor annak a képződése kedvezményezetté válik, vagy a kinetikus kontrollnak köszönhetően lehetséges, hogy az egyik enantiomer gyorsabban keletkezik [60].

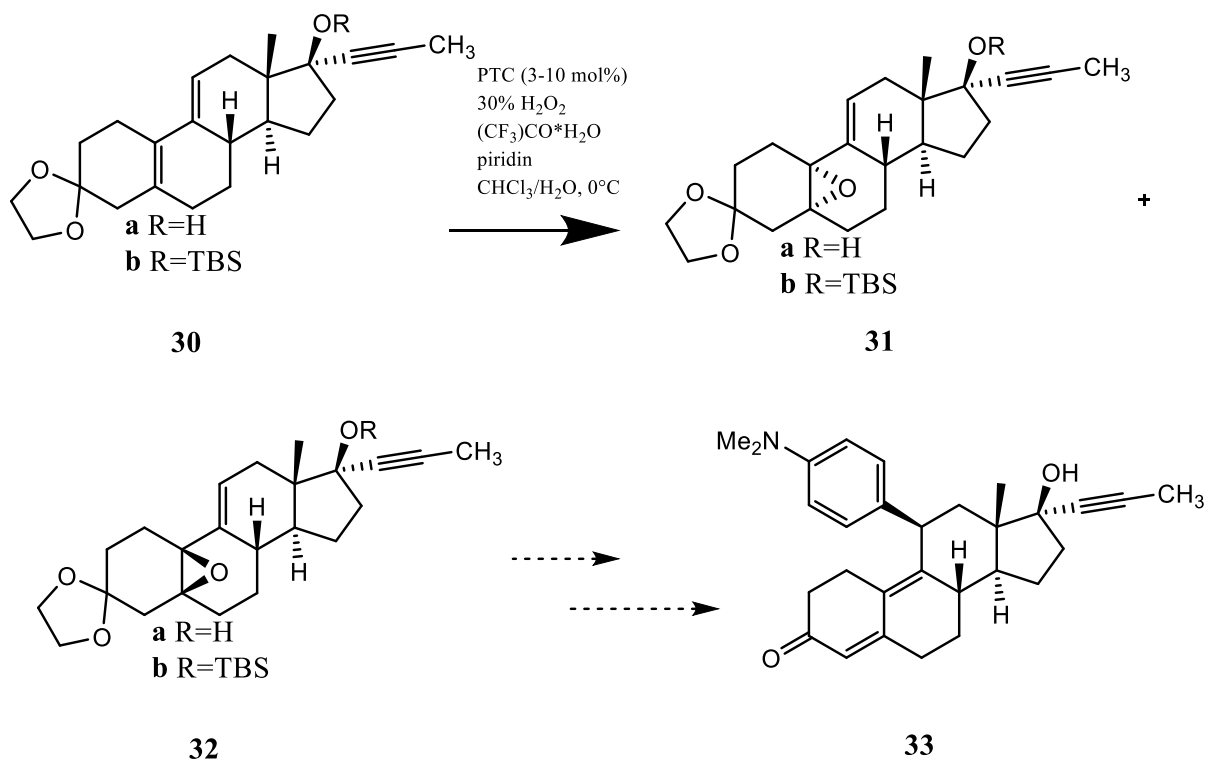
A katalízis lejátszódhat homogén, illetve heterogén fázisban is. Utóbbi esetben a költséges katalizátor könnyen visszanyerhető a reakció lejtásódását követően. Azonban általában a homogén fázisú katalízissal jobb termelés és nagyobb enantioszelektivitás érhető el.

Jelenleg az iparban még nem olyan elterjedtek az aszimmetrikus fázistranszfer katalizátorokkal végrehajtott reakciók, de már létezik pár üdítő kivétel. 2000-ben *Rusinov* és *Chertorizhskii* szteroidszármazékok sikeres epoxidációjáról számolt be [61]. A **29** királis fázistranszfer katalizátor jelenlétében a **30** vegyület átalakításában oxidálószerként hidrogén-peroxid/hexafluoraceton komplexét alkalmazták (17. ábra), és azt tapasztalták, hogy az R-csoport minőségétől függően a reakció jó hozammal (91-97%) és nagy diasztereoszelektivitással játszódtott le (7,5:1-14,2:1) (18. ábra). A **33** molekula a mifepriszton szintetikus szteroid, amely antiprogeszteron és antiglükokortikoid tulajdonságokkal rendelkezik. A mifeprisztont mizoprostollal kombinálva a korai terhesség megszakítására használják [62].

Az optikailag aktív epoxidok gyakoriak a biológiailag aktív vegyületekben, valamint fontos szintetikus köztitermékek [63]–[65].



17. ábra A szteroidszintézisben alkalmazott királis fázistranszfer katalizátor (29)



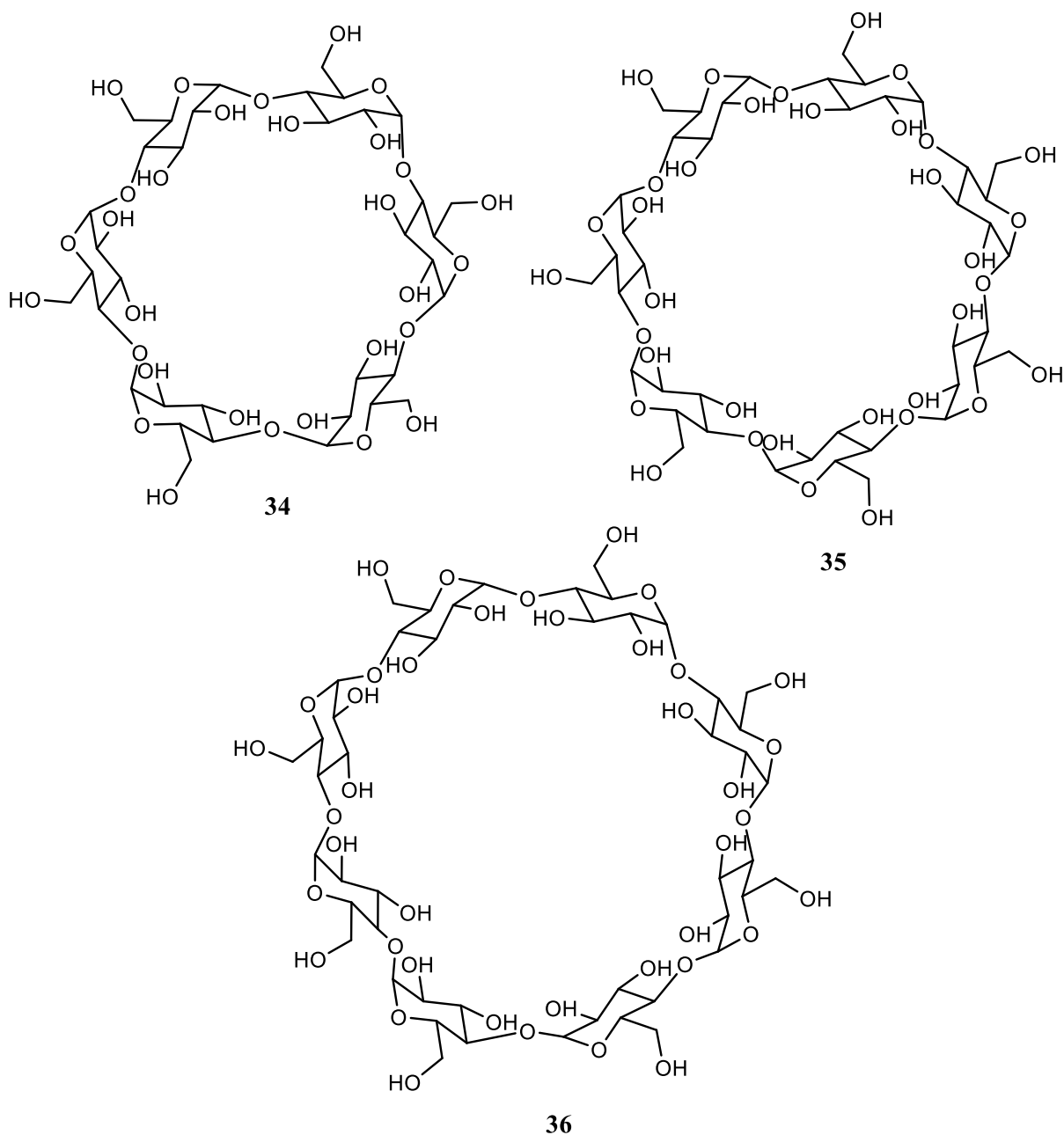
18. ábra Iparban alkalmazott enantioszelektív epoxidációs reakció

3.7. Ciklodextrinek

A ciklodextrineket 1891-ben *Antoine Villiers* említette először, bár ekkor még nem tudták, hogy a gyűrűs makromolekulákról van szó, ez csak később bizonyosodott be [66]. Később *Franz Schardinger* foglalkozott ciklodextrinekkkel, így azt mondhatjuk, hogy a ciklodextrin kémia alapjait ő fektette le [67]. Ő fedezte fel ezen makromolekulák zárványképző tulajdonságát, illetve hogy ciklikus poliszacharidokról van szó [68]. A három legjelentősebb ciklodextrint (α , β , γ) *Freudenberg* és munkatársai izolálták először, majd 1938-ban bizonyították azok gyűrűs szerkezetét [69]–[72]. A ciklodextrineket alkotó glükózegységek számát *French* és *Rundle* állapították meg [73].

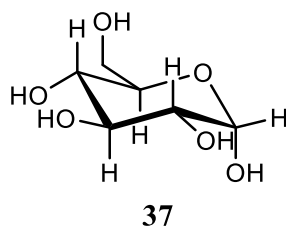
A ciklodextrineket az 1970-es évek óta alkalmazzák a gyógyszeriparban [74]. Azóta számos publikáció foglalkozott azzal a témával, hogy a ciklodextrinek képesek növelni a hatóanyagok oldhatóságát, stabilitását illetve biológiai hasznosulását [75]–[77].

A három legfontosabb ciklodextrin (α : 34, β : 35, γ : 36) kristályos, homogén, nem higroszkópos molekula, amely körszerű makrogyűrűt alkot és glükopiranoz egységekből épül fel (19. ábra) [78].



19. ábra α - (34), β - (35), γ - (36)-ciklodextrin

Ezek a makromolekulák csanakú alakú ciklikus oligoszacharidok, amelyek hat, hét vagy nyolc, egymással α -1,4 kapcsolatban lévő D-glükópiranozidból (37) állnak (20. ábra) [11].



20. ábra α -D-glükopiranozid

A makrociklus keskeny oldala a „feje”, itt találhatók a primer hidroxilcsoportok, melyek szabadon foroghatnak, így leszűkítik az üreg átmérőjét, míg a farok részen szekunder hidroxilcsoportok vannak [11]. Az utóbbiak között létrejövő intramolekuláris hidrogén-hidak merevebbé teszik a makromolekulát. Ez a szerkezeti tulajdonság a 4C_1 konformáció következménye [78].

A ciklodextrin-molekula belseje hidrofób, míg a makrociklus külső része a hidroxilcsoportoknak köszönhetően hidrofil [2]. Ez annak köszönhető, hogy a makromolekula belső üregét hidrogénatomok és glikozidos oxigénhidak „bélelik”. A glikozidos oxigénhidak nemkötő elektronpárjai nagy elektronsűrűséget eredményeznek az üreg belsejében, ami Lewis-bázis jellegzetességet kölcsönöz [78]. A különleges szerkezetüknek köszönhetően a ciklodextrinek jó vízzoldhatósággal rendelkeznek, valamint egy enyhén hidrofób üreggel, amely képes apoláris vendégmolekulákat komplexálni.

Az egyik glükopiranozid egység 2-es OH-csoportja hidrogénkötést képes kialakítani a szomszédos glükopiranozid egység 3-as OH-csoportjával. Ennek köszönhetően egy másodlagos öv alakul ki a ciklodextrin molekulában, és ezzel a jelenséggel magyarázható, hogy a β -ciklodextrinnek a legmerevebb a molekulája. Az intramolekuláris hidrogén-híd jelenléte ad magyarázatot arra is, hogy miért a β -ciklodextrinnek a legkisebb a vízzoldhatósága az összes ciklodextrin közül [78]. A többi ciklodextrin jól oldódik vízben.

Az α -ciklodextrinben a hidrogénkötések által alkotott öv nem tökéletes, mert az egyik glükopiranozid egység torzított helyzetben van. Így a hat hidrogén-híd helyett csak négy tud kialakulni [78]. A γ -ciklodextrin egy rugalmasabb szerkezetű molekula, ezért a három ciklodextrinből vízben ez oldódik a legjobban [78].

Később felfedezték a kilenc tagú δ -ciklodextrint is. A nagyobb ciklodextrin molekulák nem szabályos csonkakúp alakúak, hanem összenyomott szerkezetüknek köszönhetően az üregméretük kisebb, mint a γ -ciklodextriné [78]. A ciklodextrinek tulajdonságait az 1. táblázat tartalmazza [72].

1. táblázat Ciklodextrinek tulajdonságai

Paraméter	α -CD	β -CD	γ -CD
Glükózegységek száma	6	7	8
Molekulatömeg [g/mol]	973	1135	1297
Az üreg átmérője [nm]	0,47-0,6	0,65-0,8	0,83-1,0
Felvehető vízmolekulák száma	6	11	17
Vízoldhatóság [g/100 cm³, 25°C]	14,5	1,85	23,2

A ciklodextrinek hidrofób üregébe nem kovalens kötessel (hidrogénhíd, dipól-dipól kölcsönhatás, esetleg elektrosztatikus vonzás) lipofil vegyületek rögzíthetők, amelyek vizes közegbe vihetők a makrociklus külső hidofil tulajdonságai miatt [2]. Az üregméret 0,5-1,0 nanométer lehet, ez a glükopiranoz egységek számától függ [79]. A ciklodextrinek ezen tulajdonságát nevezik zárványkomplex-képzésnek. Az üreg olyan vendégmolekulákat képes befogadni, amelyek megfelelő mérettel rendelkeznek. Általában 1:1 arányú komplexek keletkeznek, de létezik 1:2 vagy éppen 2:1 arányú komplex is [80].

Ahhoz, hogy megfelelő zárványkomplex alakulhasson ki, elengedhetetlen a megfelelő szterikus illeszkedés. Ilyenkor a vendégmolekula egy részlete, esetleg az egész molekula bezáródik a makrociklusos poliszacharid üregébe. Az α -CD rendelkezik a legkisebb üregmérettel, ebben a kis molekulatömegű, alifás oldallánccal rendelkező molekulák hajlamosak a leginkább megkötődni. A β -CD már nagyobb molekulák befogadására is képes, úgy mint az aromás vagy heterociklusos vegyületek. A γ -CD képes a legnagyobb méretű molekulákat komplexálni a három natív ciklodextrin közül, ugyanis ennek üregébe már szteroidok vagy makrociklusok is beférnek [81].

A zárványkomplexek kialakulásának köszönhetően megnőhet az egyébként rosszul oldódó molekulák oldhatósága (vízben), illetve a spektrális tulajdonságok is megváltozhatnak. Az elnyelési maximumok helye eltolódhat az UV-VIS spektrumok esetén, illetve megváltozhat a

kémiai eltolódás az NMR spektrumokban [82], [83]. Egyes esetekben csökkenhet a vendégmolekula párolgása, diffúziója vagy szublimációja [84]. Többek között ennek is köszönhető, amiért a gyógyszer- és élelmiszeriparban szag-, illetve ízfedésre is alkalmazzák a ciklodextrin-komplexeket.

A ciklodextrinek a keményítőtől nagy hozammal és tisztasággal, gazdaságosan állíthatók elő [79]. A ciklodextrinek természetes eredetűek, és ennek köszönhetően széleskörűen alkalmazhatók a gyógyszer-, biotechnológiai, kozmetikai és élelmiszeriparban [12]–[15].

A gyógyszeriparban a kedvezőtlen farmakokinetikai tulajdonsággal rendelkező hatóanyagok komplexálására alkalmazzák ezeket a ciklikus poliszacharidokat. Így javítható a készítmény biohasznosulása, az oldhatósága és a stabilitása is, illetve csökkenthetők az irritációk, a mellékhatások vagy az érzékeny fehérjealapú gyógyszerek esetében a peptidláncok aggregációja is [85].

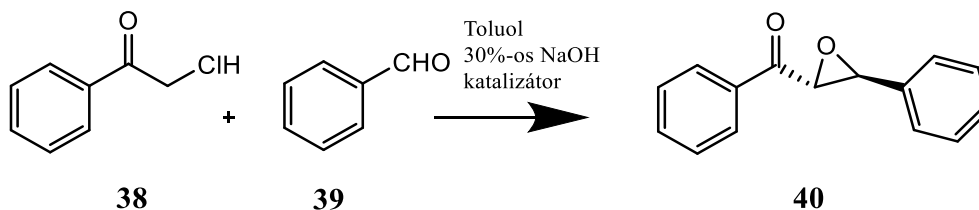
Az α -, β -, γ -, illetve hidroxpropil- β -ciklodextrinek Európában, Amerikában és Japánban is hivatalos, engedélyezett gyógyszersegédanyagként szerepelnek [72]. Azonban nem csak segédanyagként, hanem gyógyszeralapanyagként is szerepelhetnek, ilyen például a Sugammadex gyógyszer (Bridion®), amely segít eltávolítani a neuromuszkuláris blokkolókat a szervezetből (Rocuronium, Vecuronium), így biztonságosabbá téve az altatást [86].

A kozmetikai iparban is foglalkoznak ciklodextrinekkel. Egy kutatás szerint felurasav/ciklodextrin komplexekkel kísérleteztek [87]. A felurasav kiváló antioxidáns és fényvédőként is alkalmazzák Japánban, azonban bomlékony, ugyanis érzékeny hőre, levegőre és UV-sugárzásra. A kutatás eredményeként a legígéretesebbnek a felurasav/ α -ciklodextrin komplex tűnt, mert ennek a legnagyobb a fotostabilitása, magas asszociációs állandóval rendelkezik és lassabban szabadul fel belőle a felurasav, ami nyújtott hatóanyagleadást biztosít egy fényvédő esetén.

3.8. Aszimmetrikus *Darzens*-kondenzáció

A *Darzens*-reakcióval szén-szén kötés kialakítására van lehetőség [88]. A reakció során α -halogéneket tartalmazó észtereket reagáltatunk aldehidekkel vagy ketonokkal, alkalmas bázis jelenlétében, így α,β -epoxiészterek (glicidészterek) állíthatók elő. Az epoxivegyület két sztereogén centrummal is rendelkezhet, és ennek köszönhetően értékes királis intermedierek számít, tekintve, hogy eltérő nukleofil anyagokkal (alkoholok, aminok, tiolok stb.) további reakciókba vihetők, miközben képesek megőrizni az enantiomerek arányát.

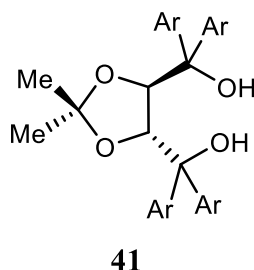
Kutatócsoportunkban *Bakó* és munkatársai α -klóracetofenon (**38**) és benzaldehid (**39**) Darzens-kondenzációját vizsgálták fázistranszfer reakciókban királis koronaéterek jelenlétében (21. ábra). A **16** D-glükóz-alapú makrociklust alkalmazva 99%-os diasztereoselektivitást és 71%-os enantiomertisztaságot értek el, és nyerték ki a **40** királis epoxiketont [89].



21. ábra Darzens-kondenzáció α -klóracetofenon (**38**) és benzaldehid (**39**) között

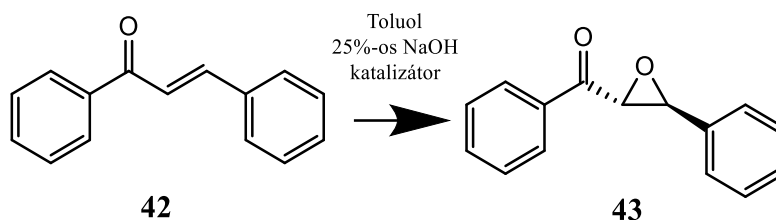
3.9. Aszimmetrikus epoxidációk

Az olefinekre jellemző reakció az epoxidálás, amely során oxirángyűrű keletkezik. Nagy népszerűségnek örvendenek a királis epoxivegyületek, ezen belül is az α,β -telítetlen ketonokból nyert molekulák. Oxidálószerként a hidrogén-peroxid, a hidroperoxidok, a hipokloritok és a persavak is alkalmazhatóak. Amennyiben az aszimmetrikus epoxidáció lejátszódása a cél, akkor használhatunk királis oxidálószer (például TADDOOH (**41**), ez a TADDOL hidroperoxidja (22. ábra) vagy királis katalizátort.



22. ábra A TADDOL (**41**) szerkezete

Kutatócsoportunkban sikeresen hajtották végre a *transz*-kalkon (**42**) epoxidációját (23. ábra) a **16** D-glükóz-alapú fázistranszfer katalizátor jelenlétében. A reakció során a **43** terméket több mint 99%-os diasztereoselektivitással és 94%-os enantiomertisztasággal nyerték ki [90].



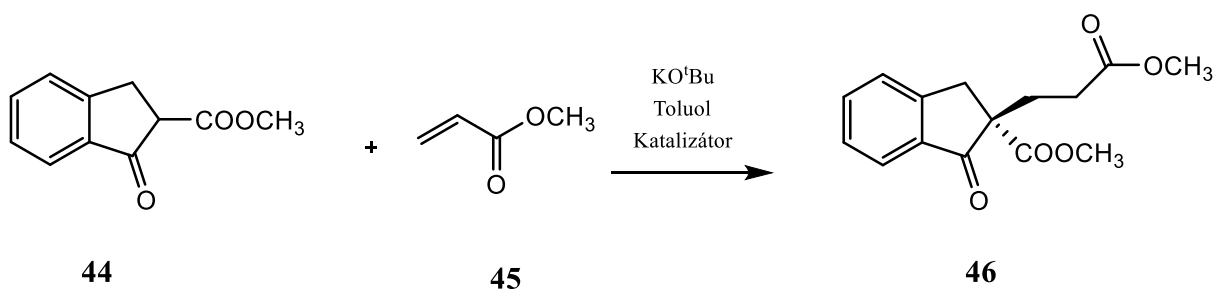
23. ábra Transz-Kalkon (42) aszimmetrikus epoxidációja

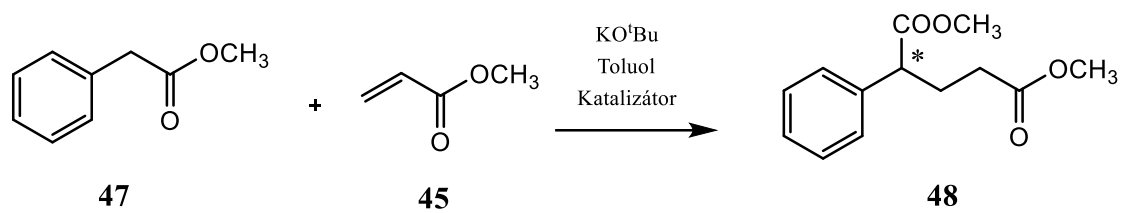
3.10. Aszimmetrikus Michael-addíciók

A *Michael*-addíció során elektronban szegény kettős kötést tartalmazó vegyületek lépnek reakcióba karbanionnal vagy más nukleofilekkel. Az addíció során szén-szén kötés alakul ki és új sztereogén centrum keletkezik, így aszimmetrikus szintézis is végrehajtható [91]. A *Michael*-addíció során egy CH-savas vegyületet első lépésben deprotonálunk, majd második lépésben ez addíciónál az elektronban szegény kettős kötésre.

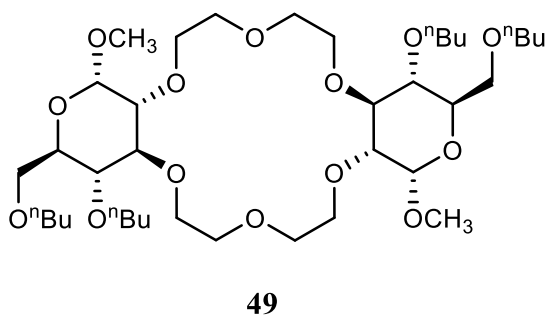
A *Michael*-addíció fázistranszfer katalizátort használva is megvalósítható. Ebben az esetben a telítetlen szubsztrát és a CH-savas vegyület a szerves fázisban tartózkodik és a koronaéter komplexet képez a bázissal, így juttatja át a szerves fázisba. Ha a makrociklus optikailag aktív, az befolyásolhatja a keletkező *Michael*-addukt sztereokémiáját.

Először a királis koronaétereket *Cram* és társai használták *Michael*-addíciók katalizátoraként [37], [92]. A 44 gyűrűs keton és metil-akrilát (45) reakcióját (24. ábra) -78°C -on 99%-os enantiomerfelesleggel sikerült végrehajtaniuk, katalizátorként a 7 axiális kiralitással rendelkező (S,S)-bisz-(binaftil)-22-korona-6 vegyületet alkalmazták.





25. ábra Metil-fenilacetát (**47**) és metil-akrilát (**45**) Michael-addíciója



26. ábra A metil-fenilacetát Michael-addíciójában alkalmazott koronaéter

3.11. Célkitűzés

A kutatómunkám során azt a célt tűztem ki, hogy galaktopiranozidból kiindulva olyan szénhidrátalapú monoaza-15-korona-5 koronaétert állítsak elő, amely propargilcsoportot tartalmaz, és ennek köszönhetően a molekula ciklodextrinekhez rögzíthető. Emellett a kutatócsoportban már korábban előállított glükopiranozid-alapú koronaéterekkel is terveztem rögzítési kísérleteket végezni.

Az említett makrociklusok között a különbséget – a szénhidrát minőségén túl – a propargilcsoport kialakításának a helye adta. A galaktopiranozid-alapú koronaéterben az anomercentrumon található a propargilcsoport, míg a glükopiranozid-alapú koronaétereken a benzilidén-csoporton található az alkin egység, illetve a másik esetben a makrociklus oldallánca tartalmazza azt.

Emellett a céljaim közé tartozott, hogy megvizsgáljam, a ciklodextrinek közül (α -, β - és hidroxipropil- β) a koronaéterrel való kapcsoláshoz melyik a legmegfelelőbb. A ciklodextrinekhez való rögzítéssel az volt a célom, hogy a felhasználás után visszanyerhető legyen a koronaéter-ciklodextrin komplex katalizátor.

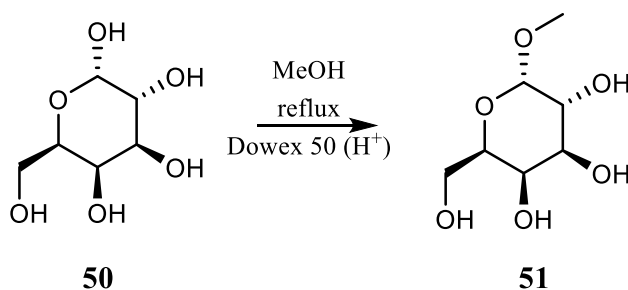
A ciklodextrinhez rögzített makrociklusok esetén valószínűleg megváltozik a szerves oldószerekben való oldhatóság, ezáltal a felhasználást követően kicsapással vagy szelektív extrakcióval elválaszthatók a többi komponenstől. Mivel a ciklodextrinek maguk is királis vegyületek, ezért minden valószínűséggel kihatással vannak az elérhető enantioszelektivitásra is. A szintetizált, ciklodextrinnel konjugált koronaéterek katalitikus tulajdonságait olyan modellreakciókban terveztem vizsgálni, amelyeket a kutatócsoportban korábban már jó enantioszelektivitással valósítottak meg.

4. Saját kísérletek

4.1. α -D-Galaktopiranozid-alapú lariat éter szintézise

A kutatócsoport eddigi eredményei alapján elmondható, hogy a monoaza-15-korona-5 típusú makrociklusok több esetben hatásos katalizátornak bizonyultak. A kiralitás forrásaként a monoszacharidok közül a galaktózra esett a választásom, ugyanis a galaktózalapú koronaéterekkel több esetben is sikerült jó enantioszelektivitást elérni, azonban összességében kevesebbet vizsgálták az ilyen makrociklusokat.

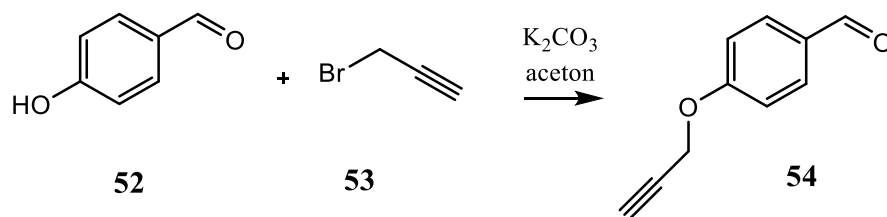
Az olcsó és könnyen hozzáférhető α -D-galaktózból (**50**) a kutatócsoportban már korábban előállítottak metil- α -D-galaktopiranozidot (**51**), a szintézis jól ismert [44]. Ehhez a galaktózt (**50**) savas kationcserélő gyanta (Dowex 50 (H^+)) jelenlétében vízmentes metanolban forraltam (27. ábra). A reakció sikeres lejátszódásához savkatalízis szükséges, amely könnyen megvalósítható kationcserélő gyanta alkalmazásával, hiszen ez a reakciót követően egyszerűen szűrővel eltávolítható a rendszerből. Az S_N1 típusú reakció planáris intermedieren keresztül játszódik le, és így mind az α , mind a β epimer keletkezik. Mivel ezek diasztereomer viszonyban állnak egymással, hagyományos módszerrel elválaszthatók. Az **51** terméket etanolból való többszöri átkristályosítással nyertem.



27. ábra Metil- α -D-galaktopiranozid (**51**) előállítása

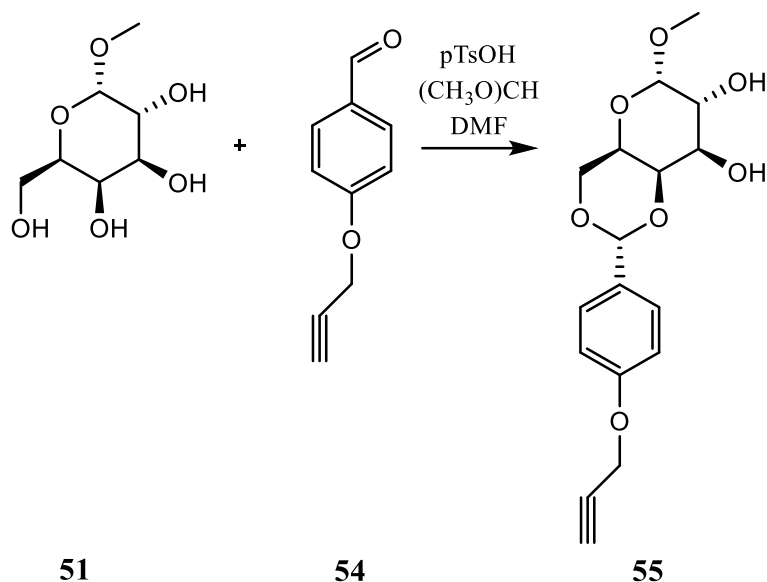
A metil- α -D-galaktopiranozidot (**51**) ezután 4-propargiloxi-benzaldehiddel (**54**) reagáltattam. Ehhez az **54** aldehidet előbb előállítottam, amelyhez *para*-hidroxi-benzaldehidet (**52**) propargil-bromiddal (**53**) *O*-alkileztem kálium-karbonát jelenlétében, aceton oldószerben (28. ábra).

Saját kísérletek



28. ábra 4-Propargiloxi-benzaldehyd (54) előállítása

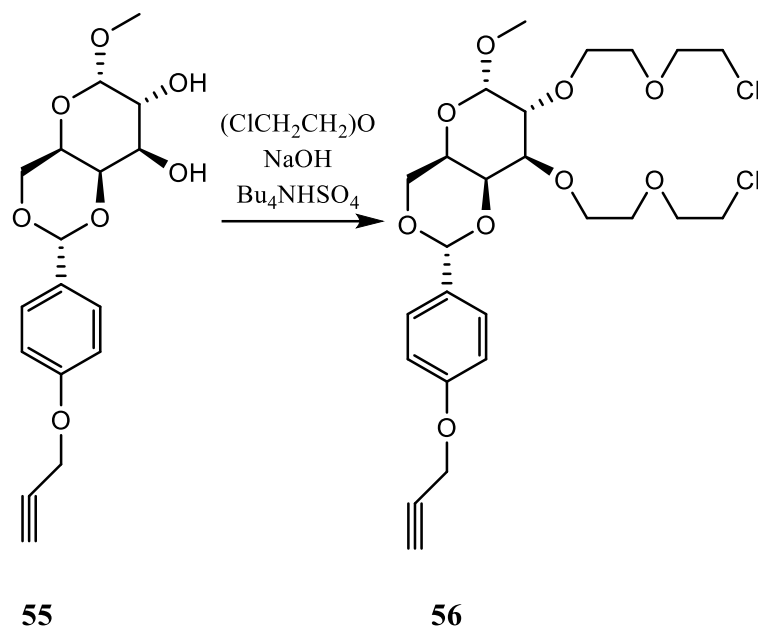
A 4-propargiloxi-benzaldehyddel (54) teljes acetált hoztam létre a metil- α -D-galaktopiranozid (51) 4-es és 6-os OH-csoportjain [94]. A reakció oldószereként dimetilformamidot használtam, a keletkező víz eltávolítására trimetil-ortoformiátot, a savas környezetet *para*-toluolszulfonsav biztosította. Termékként metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén- α -D-galaktopiranozid (55) keletkezett (29. ábra) 22%-os termeléssel.



29. ábra Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén- α -D-galaktopiranozid (55) előállítása

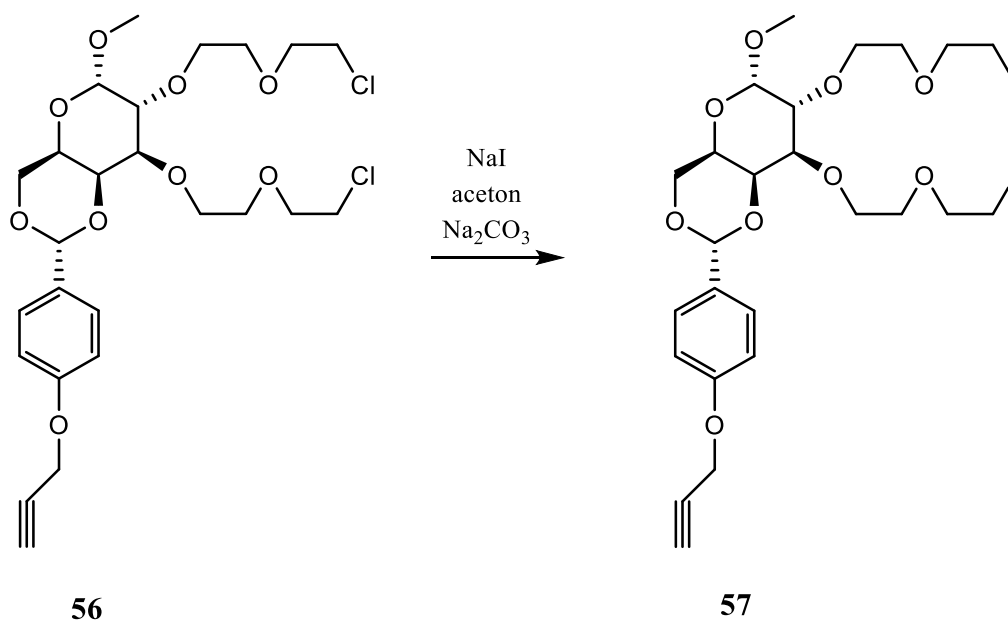
Ezt követően a szabadon maradt 2-es és 3-as hidroxilcsoportokon Gross módszerét alkalmaztam a makrogyűrű kiépítésére [47], [48] és O-alkilezési reakciót (30. ábra) hajtottam végre kétfázisú (folyadék-folyadék) rendszerben. Ehhez fázistranszfer katalizátort használtam (Bu_4NHSO_4). A reakciót bisz-(2-klóretil)-éter reagenssel – amely egyben az oldószer szerepét is betölti – végeztem, bázisként 50%-os NaOH-oldatot használtam. A katalizátort ekvivalens mennyiségben alkalmaztam, így a hidroxidionok ionpár-extrakcióval a szerves fázisba jutottak. Feldolgozás során a bisz-(2-klóretil)-éter feleslegét vákuumdesztillációval távolítottam el, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottam a nyersterméket szilikagél állófázison,

diklórmétán:metanol 100:2 arányú eluenst alkalmazva. Az **56** diklórvegyületet 45%-os termeléssel kaptam.



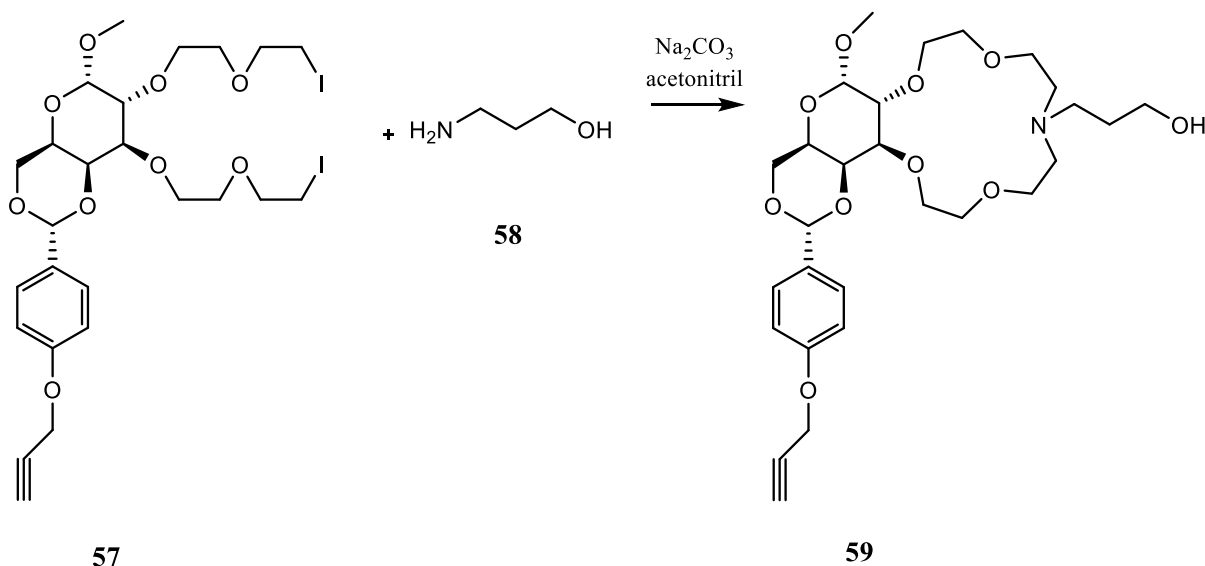
30. ábra Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-klóretoxi)etil]- α -D-galaktopiranozid (**56**) előállítása

A gyűrűzárási reakció előtt az **56** származék klóratomjait jódra cseréltem NaI reagenssel (31. ábra), mivel a jód jobb távozócsoport. A reakció oldószere vízmentes acetone volt. Annak érdekében, hogy megkössöm a NaI esetleges bomlásából keletkező HI-ot, egy spatulányi Na_2CO_3 -ot is adtam a reakcióelegyhez. Amint megtörtént a halogénatomok cseréje, NaCl vált ki, amely a NaI-dal szemben oldhatatlan acetoneban, így a reakció végén szűréssel eltávolítható. Tekintve, hogy egyensúlyi reakcióról van szó, a csapadékképződés a termékképződés irányába tolja el az egyensúlyt. Az **57** dijód-podánst 83%-os termeléssel kaptam.



31. ábra Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-jódetoxi)etil]- α -D-galaktopiranozid (57) előállítása

A koronaéter szintézisének utolsó lépése a gyűrűzárás volt, amelyhez *Gokel* módszerét alkalmaztam [95]. Száraz acetonitril oldószerben, Na_2CO_3 jelenlétében reagáltattam az **57** dijód-podánst ekvimoláris mennyiségű 3-aminopropán-1-ollal (**58**) (32. ábra). Annak érdekében, hogy visszaszorítsam a mellékreakciók lejátszódását, nagy hígításban dolgoztam. Ezenkívül a nátriumionok jelenléte templáthatást biztosított, ami növelte a kívánt gyűrűzárás valószínűségét. (A fémion a koordináció következtében irányította a megfelelő geometriai elrendeződésbe az **57** dijód-podánst és az **58** amint [96].) A várt **59** koronaétert 13%-os termeléssel izoláltam.

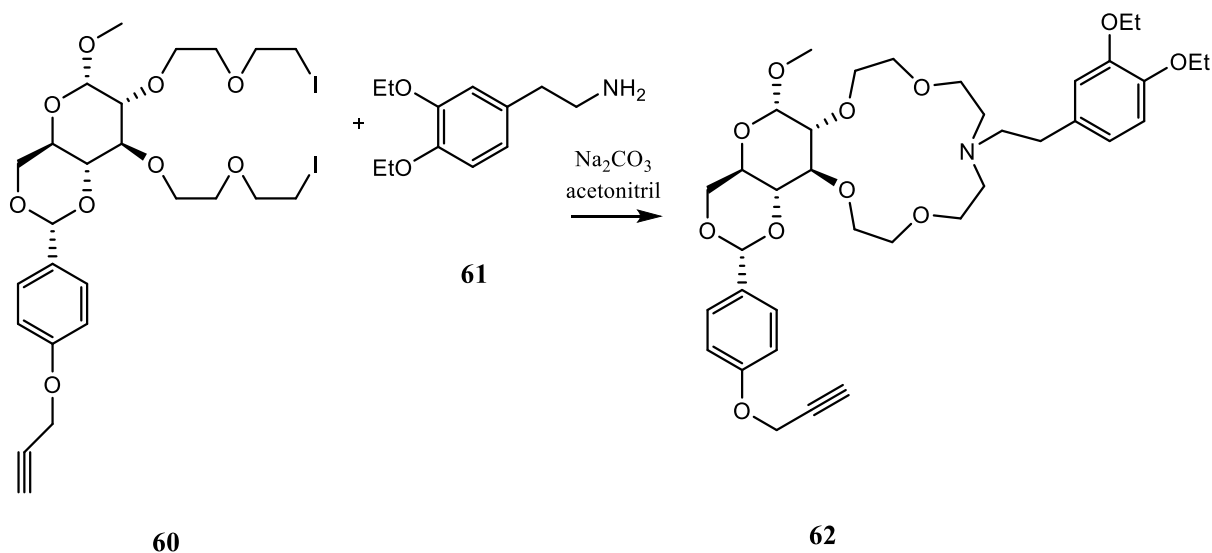
32. ábra Az **59** koronaéter szintézise gyűrűzárással

4.2. α -D-Glükopiranozid-alapú lariat éter szintézise

Az **59** makrociklushoz hasonló, ám glükopiranozid-alapú és 2-(3,4-dietoxifenil)etil oldalláncot tartalmazó, rögzítésre alkalmas koronaétert is szintetizáltam. Glükózalapú koronaétereket már rögzítettek szilárd hordozóhoz [97], és az említett aromás oldalláncot is alkalmazták már enantioszelektív reakcióban [98]. A kutatócsoportban korábban előállítottak metil-4,6-O-(propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-jódetoxi)etil]- α -D-glükopiranozidot (**60**), így a feladatom a gyűrűzáras volt, amelyhez *Gokel* módszerét alkalmaztam [95].

Száraz acetonitril oldószerben, Na_2CO_3 jelenlétében reagáltattam a **60** dijódpodánszt ekvimoláris mennyiségű 2-(3,4-dietoxifenil)etil-ammal (**61**) (33. ábra). A nátrium-karbonát egyszerre bázis és felelős a templáthatásért. Annak érdekében, hogy visszaszorítsam a mellékreakciók lejárásának, nagy hígításban dolgoztam. Ezentúl a nátriumionok jelenléte növelte a kívánt gyűrűzáras valószínűségét.

A **62** nyerstermék koronaétert barna, viszkózus olajként izoláltam.



33. ábra A 62 koronaéter szintézise

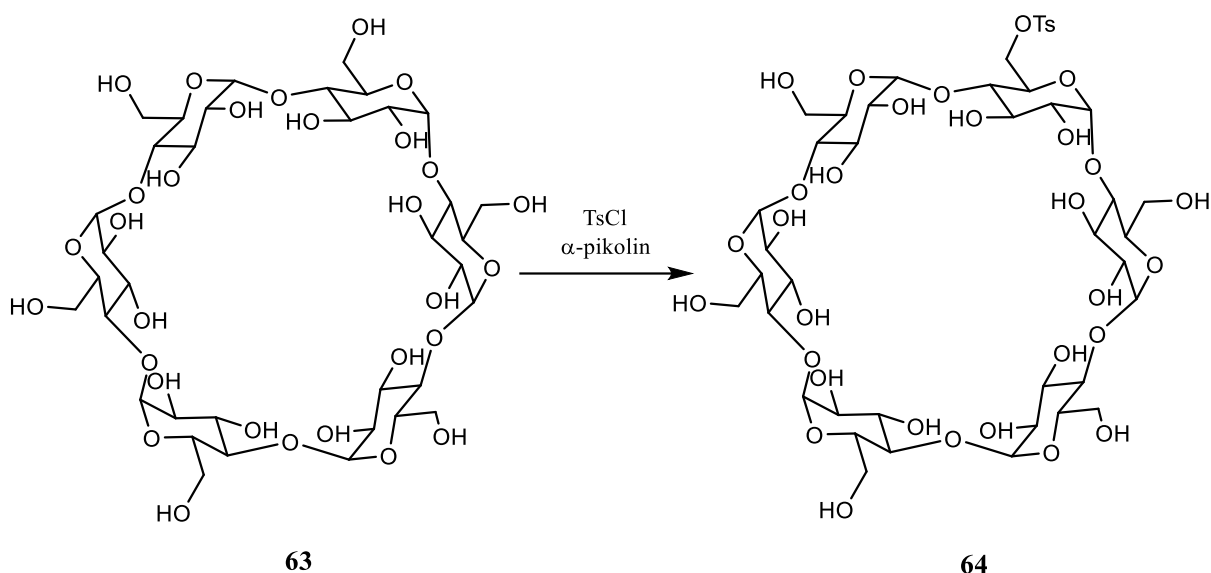
4.3. 4.3.Ciklodextrin-származékok előállítása

4.3.1. α -Ciklodextrin tozilezése

A kísérletek során α - , β - és hidroxpropil- β -ciklodextrinek módosítása volt a célom, annak érdekében, hogy az **59** koronaétert ezek valamelyikéhez tudjam rögzíteni. Elsőként az α -ciklodextrinnel kísérleteztem, és több módszert is kipróbáltam, hogy ezt a nagymértékben vízdoldható vegyületet szelektíven monotozilezzem a 6-os helyzetben.

1. módszer [99]

Az α -ciklodextrint (**63**) 1 ekvivalens *para*-toluolszulfonsav-kloriddal reagáltattam, hogy az egyik 6-os helyzetű hidroxilcsoportot toziláttá alakítsam (**64**). Oldószerként α -pikolint alkalmaztam, 40 percig szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet, majd víz hozzáadásával állítottam le a reakciót (34. ábra). A szakirodalom szerint ez a módszer a β -ciklodextrinnel eredményes, a nyerstermékből készült VRK alapján azonban egyáltalán nem játszódtott le a reakció.

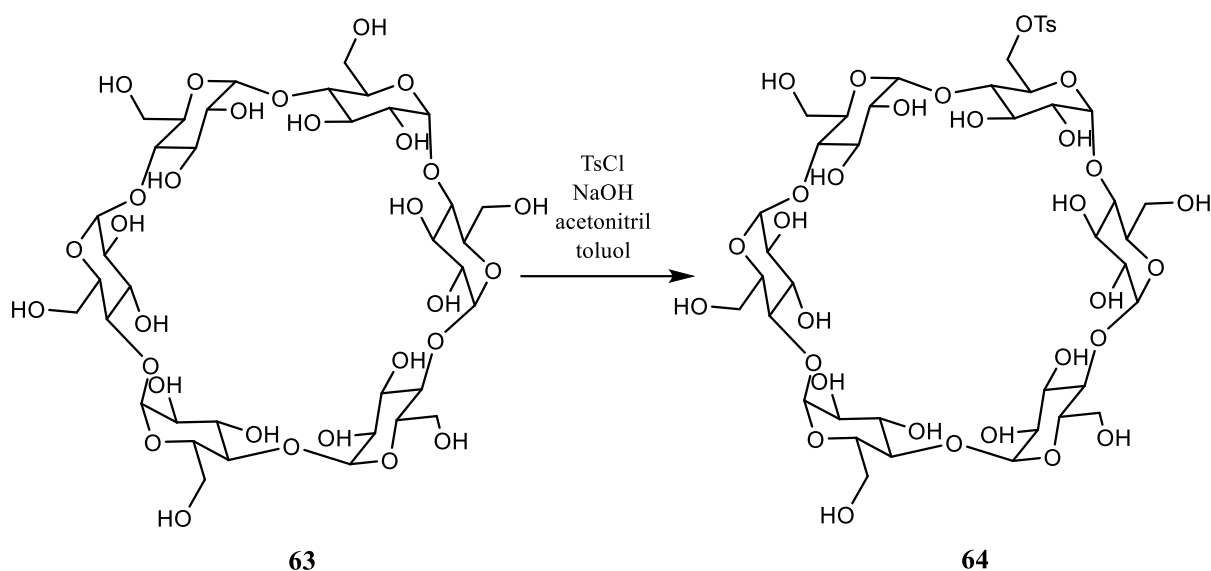


34. ábra α -Ciklodextrin (63) tozilezése α -pikolinban

2. módszer [100]

A második kísérlethez az α -ciklodextrint (**63**) forró vízben oldottam, majd toluolt adtam hozzá, és erőteljes keverés közben hagytam szobahőmérsékletűre hűlni. A célom az volt, hogy α -ciklodextrin/toluol komplex képződjön. A komplex a lehűlt oldatból kristályosan kivált, ezt kiszűrtem, majd szárítás nélkül használtam tovább.

A szilárd α -ciklodextrin-toluol komplexet feloldottam NaOH-oldatban, majd jeges-vizes hűtés segítségével 15°C-ra hűtöttem. Az acetonitrilben oldott *para*-toluolszulfonsav-kloridot lassan csepegtettem az oldathoz. Ezután mágneses keverő segítségével két órán keresztül kevertettem az elegyet (35. ábra), majd VRK-val vizsgáltam a reakció sikerességét. Ez alapján történt némi átalakulás, így aceton hozzáadásával az oldatból kicsaptam a ciklodextrin-származékokat. További vizsgálatokkal megállapítottam, hogy a csapadék döntően a kiindulási α -ciklodextrin.

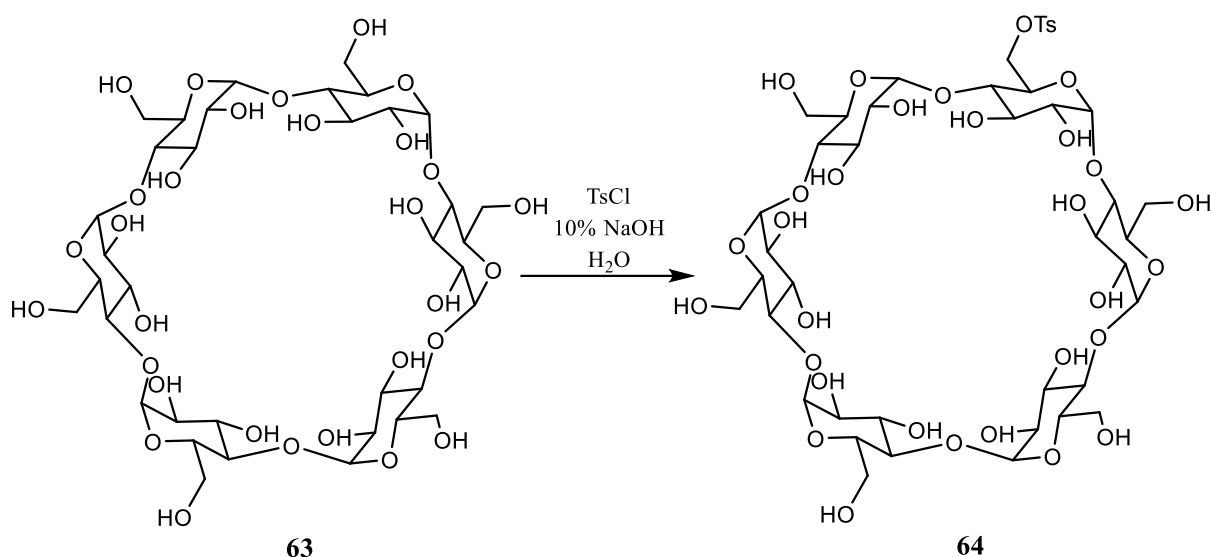


35. ábra α -Ciklodextrin (63) tozilezése vizes acetonnitriles közegben

3. módszer [101]

Az α -ciklodextrint (63) feloldottam vízben, majd hozzáadtam a *para*-toluol-szulfonsav-kloridot. A reagens nem oldódik vízben, azonban a ciklodextrin képes komplexálni. Mágneses keverő segítségével két órán keresztül kevertettem az elegyet, hogy kialakuljon a komplex.

Majd 10%-os NaOH-oldatot adtam a rendszerhez, és még további 10 percig kevertettem azt (36. ábra). Ezt követően hűtőbe tettem az elegyet, abban reménykedve, hogy az alacsonyabb hőmérséklet segíti a ciklodextrin-származékok kiválását. Azt tapasztaltam, hogy nem történt változás, ami az α -ciklodextrin nagy vízoldhatóságával magyarázható (14,5 g/100 ml víz, 25°C-on). Ezért lepároltam a vizet, majd a maradékot acetonnal felfuszpendáltam, hiszen ez az oldószer kicsapja a ciklodextrineket. VRK-val vizsgálva a nyersterméket megállapítottam, hogy főként a kiindulási α -ciklodextrint tartalmazza. A várt termék olyan kis mértékben keletkezett, hogy nem izoláltam.

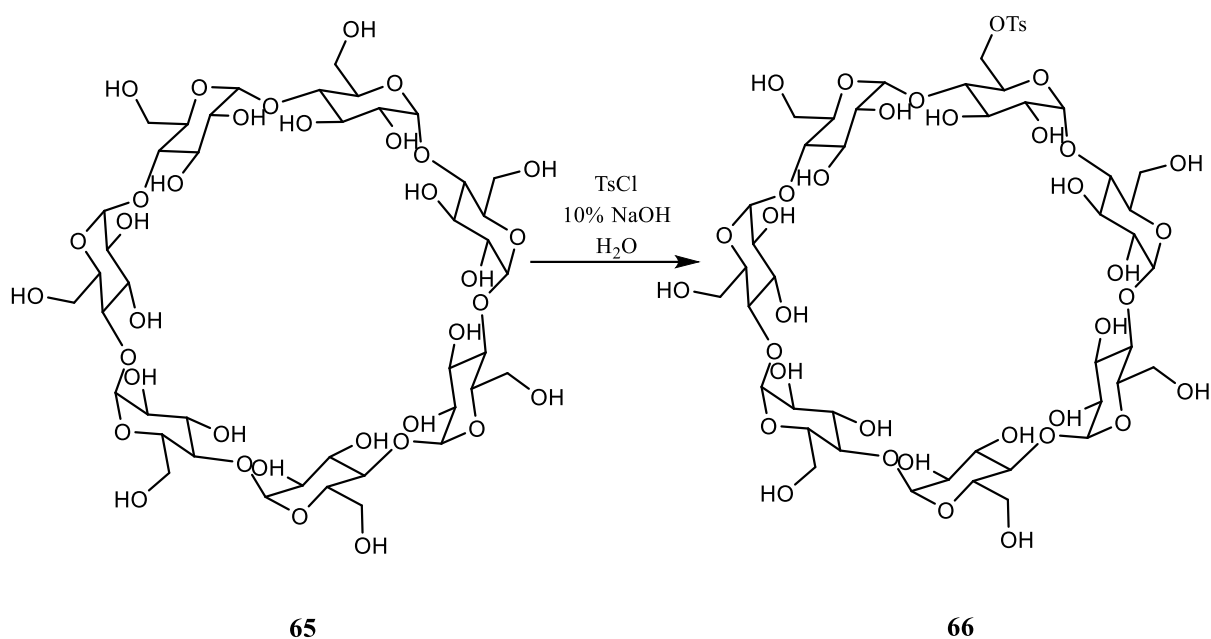
36. ábra α -Ciklodextrin (63) tozilezése vízben

4.3.2. β -ciklodextrin tozilezése

Az előzőleg ismertetett módszereket β -ciklodextrinre (65) írták le [101], melyek közül az utolsó módszert [101] találta a kutatócsoport a leginkább reprodukálhatónak. A β -ciklodextrint (65) feloldottam vízben, majd hozzáadtam a *para*-toluolszulfonsav-kloridot, hogy a ciklodextrin komplexet képezzen vele. Majd mágneses keverő segítségével két órán keresztül kevertettem a reakcióelegyet.

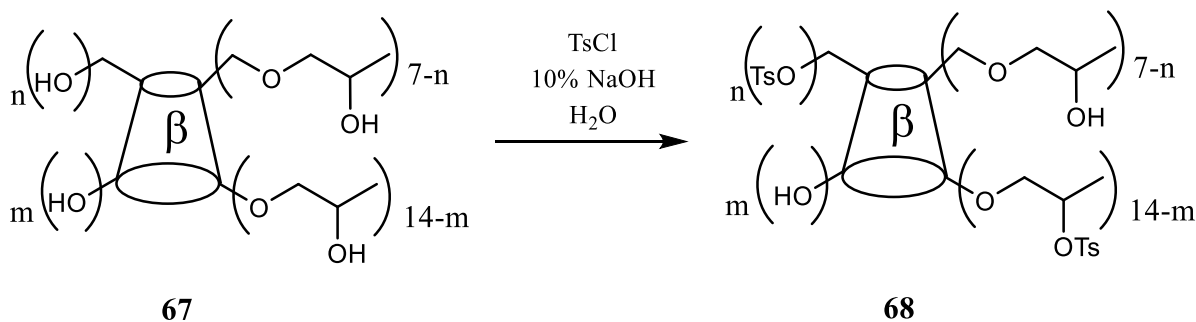
Majd 10%-os NaOH-oldatot adtam a rendszerhez, és még további 10 percig kevertettem azt (37. ábra). A reakció lejártszódását követően üvegszűrőn kiszűrtem az elreagálatlan *para*-toluolszulfonsav-kloridot, majd a szűrlet pH-ját semlegesre állítottam 10%-os HCl-oldat segítségével. A semleges pH azért szükséges, mert a ciklodextrin savas közegben hidrolizál, bázikus közegben pedig intramolekulárs reakcióval 3,6-anhidro- β -ciklodextrin keletkezhet.

Ezt követően hűtőbe tettem az elegyet, hogy az alacsonyabb hőmérséklet segítse a termék kiválását. A kivált szilárd anyagot kiszűrtem, először hideg vízzel (5°C) mostam, majd acetonnal. A víz a kiindulási β -ciklodextrint távolította el, az aceton az el nem reagált TsCl-t, illetve a víznyomokat is, amely megkönnyítette a szárítást. A nyerstermékből vett minta VRK vizsgálata alapján, lejátszódott a várt reakció, ezért víz:metanol 1:1 arányú keverékéből kristályosítottam a 66 monotozilátot, amit exsikkátorban szárítottam (termelés: 26%).

37. ábra β -Ciklodextrin (65) tozilezése vízben

4.3.3. Hidroxipropil- β -ciklodextrin tozilezése

A hidroxipropil- β -ciklodextrin (67) – ami nem egyetlen vegyületet jelöl, hanem egy statisztikai keveréket, ahogyan azt az ábra is mutatja – tozilezését az előző pontban leírt módon végeztem (38. ábra). Az NMR felvételek alapján a kapott termék monotozileződött, azt azonban egyelőre nem tudtuk megállapítani, hogy hol történt meg a helyettesítés, és minden esetben ugyanazt a pozíciót érintette-e a szubsztitúció.

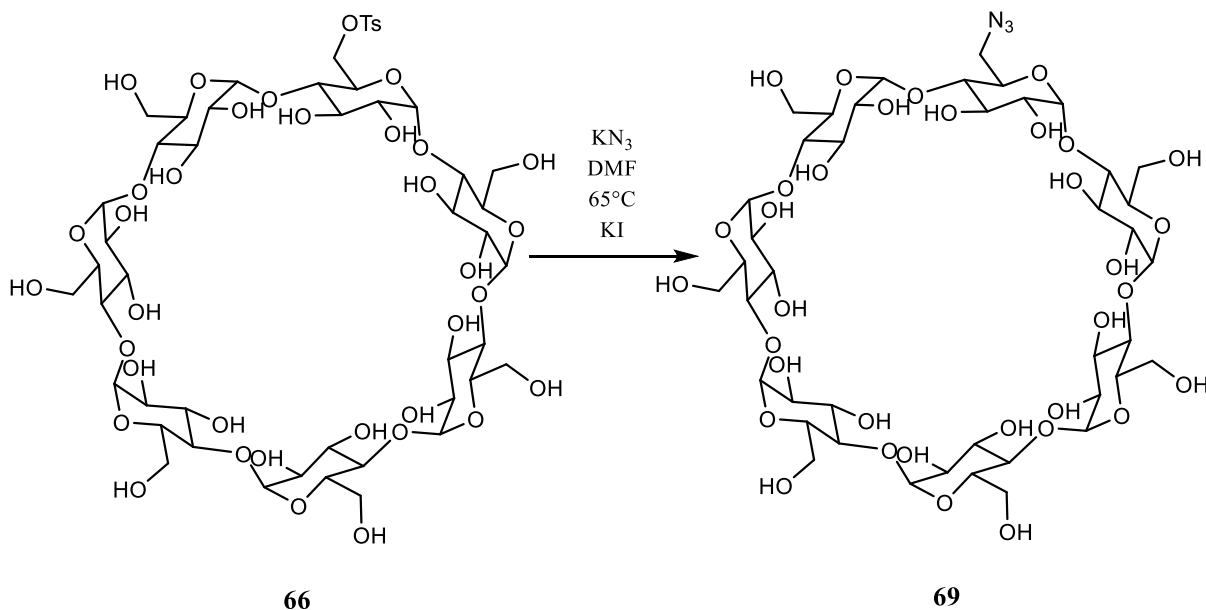
38. ábra Hidroxipropil- β -ciklodextrin (67) tozilezése

4.3.4. 6-Monoazido- β -ciklodextrin előállítása

A 66 monotozilezett β -ciklodextrin monoaziddá alakítására két módszert próbáltam ki. Ez a lépés szolgáltatja az azid-alkin reakcióhoz szükséges funkciós csoportot, amely segítségével a ciklodextrinhez rögzíthető a szénhidrátalapú makrociklus.

1. módszer [99]

Elsőként a **66** 6-monotozil- β -ciklodextrint felfuszpendáltam száraz dimetil-formamidban. A szuszpenziót felmelegítettem 60°C-ra, ekkor azt tapasztaltam, hogy a ciklodextrin-származék feloldódott. Majd hozzáadtam a kálium-azidot és a szubsztitúciót segítő kálium-jodidot. Majd a reakciót 24 órán keresztül 60-65°C-on kevertetem (39. ábra). A sók eltávolítását kation-cserélő, majd anion-cserélő gyantával végeztem. Ezután a terméket acetonnal kicsaptam az oldatból és szűrtem. A kapott sárgás por a VRK vizsgálat szerint a kívánt **69** termék volt.

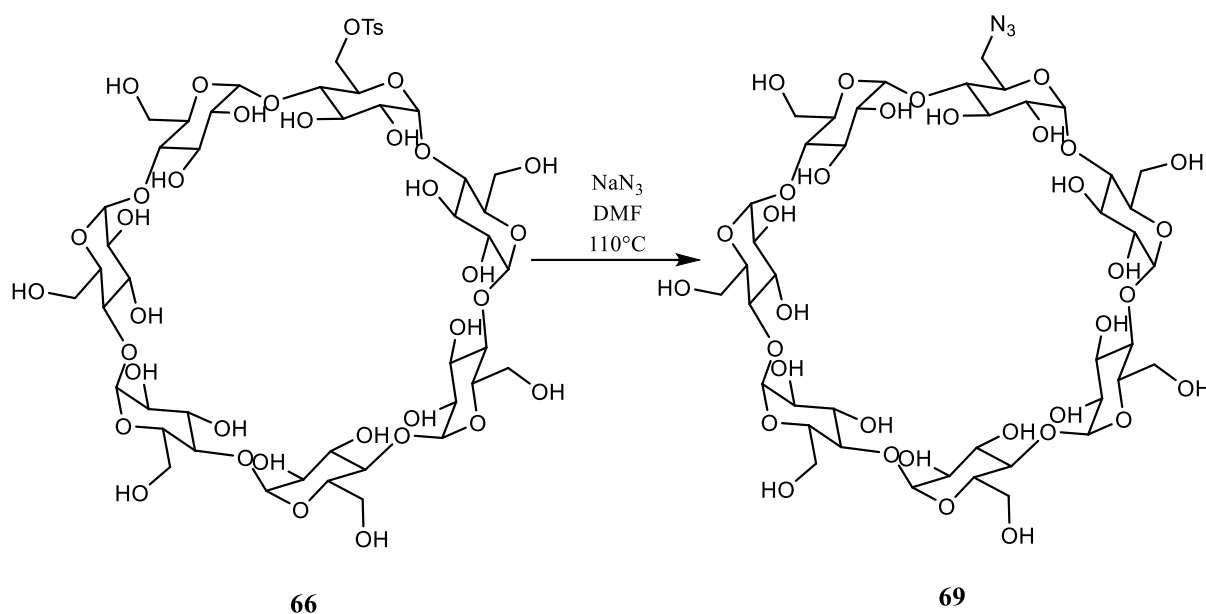


39. ábra 6-Monoazido- β -ciklodextrin (**69**) előállítása

2. módszer [100]

Az előző reakcióhoz képest a **66** 6-monotozil- β -ciklodextrint magasabb hőmérsékleten, ám rövidebb reakcióidővel is megkísértem a **69** monoaziddá alakítani, azt remélve, hogy jobb konverzióval jutok a várt termékhez. Szintén száraz dimetil-formamidban végeztem a reakciót, 110°C-on kevertetem az anyagokat 2 órán keresztül (40. ábra).

Ezután a reakcióelegyet acetonra öntöttem, a kivált anyagot szűrtem és mostam acetonnal. A nyersterméket minimális mennyiségű vízben oldottam vízfürdőn, majd az oldatot acetonra öntöttem, hogy kicsapjam a terméket és egyben eltávolítsam a szervesetlen sókat. A kiszűrt szilárd anyagot forró vízből átkristályosítottam, így szép, kockaalakú, fehér kristályokat kaptam. Termelés: 77%



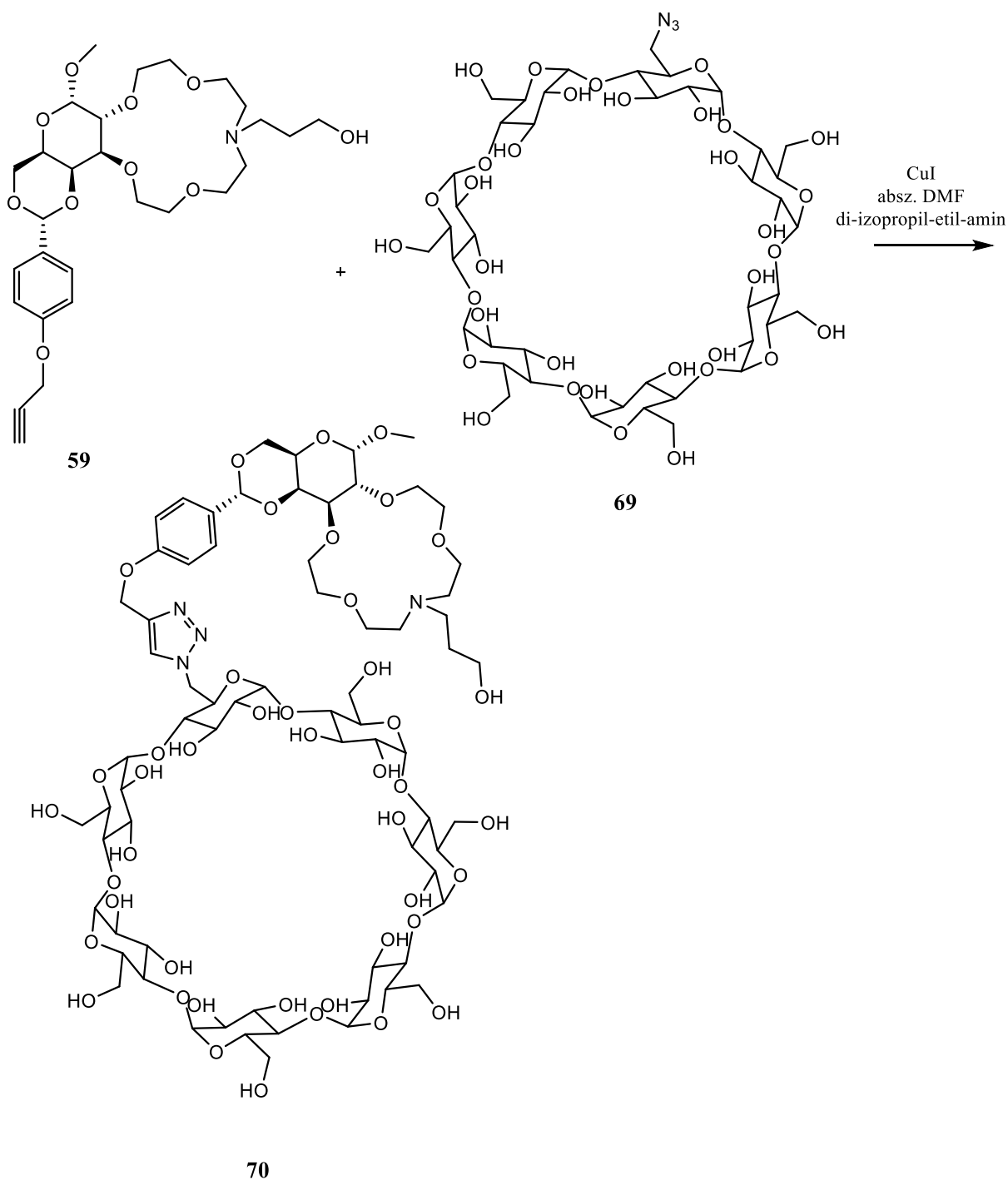
40. ábra 6-monoazido- β -ciklodextrin (69) előállítása 110°C-on

4.4. Koronaéterek rögzítése β -ciklodextrinhez

Az **59** galaktopiranozid-alapú koronaétert a **69** monoazido- β -ciklodextrinnel reagáltattam réz(I)-jodid katalizálta „click” reakciót alkalmazva, dimetil-formamidban és diizopropil-etil-amin bázis jelenlétében, ezzel egymáshoz kapcsolva a makrociklusokat (41. ábra).

A reagensek között ekkor alkin-azid cikloaddíció játszódik le. A CuI katalizátorra azért van szükség, mert anélkül a cikloaddíció magas hőmérsékletet és hosszú reakcióidőt igényelne, illetve a triazolok 1,4- és 1,5 regioizomerjeinek keveréke is keletkezne. Ezzel szemben a rézkatalizátor alkalmazása az 1,4-diszubsztituált triazolt eredményezi és rövidebb reakcióutat nyit meg, amelyhez nem szükséges a magas hőmérséklet [102].

A nyersterméket VRK-val vizsgálva megállapítottam, hogy az elegy csak a kiindulási anyagokat tartalmazza, nem játszódtott le az összekapcsolódás. A sikertelen reakció okát jelenleg is intenzíven keressük.

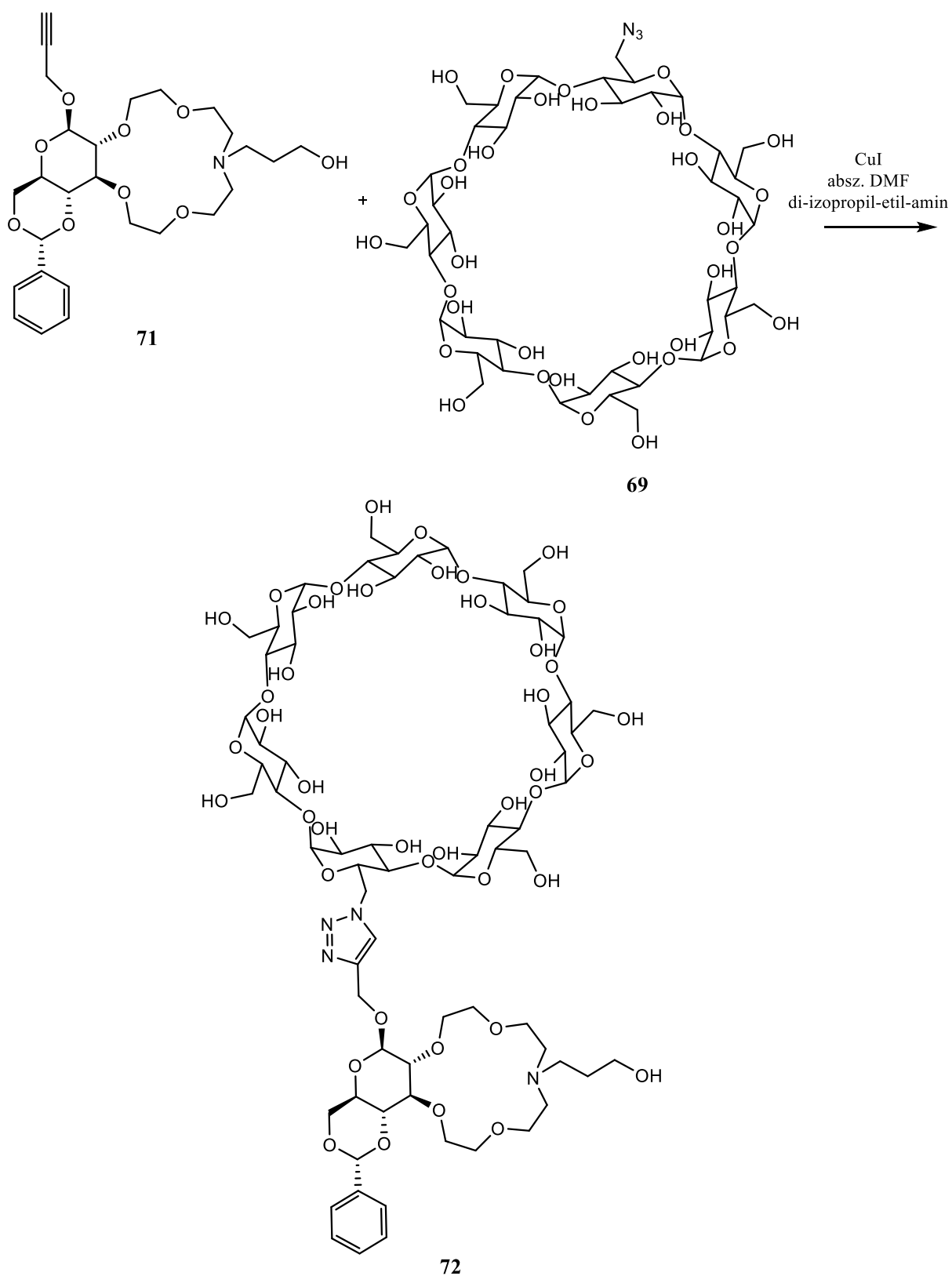


41. ábra Az **59** makrociklus rögzítése β -ciklodextrinhez

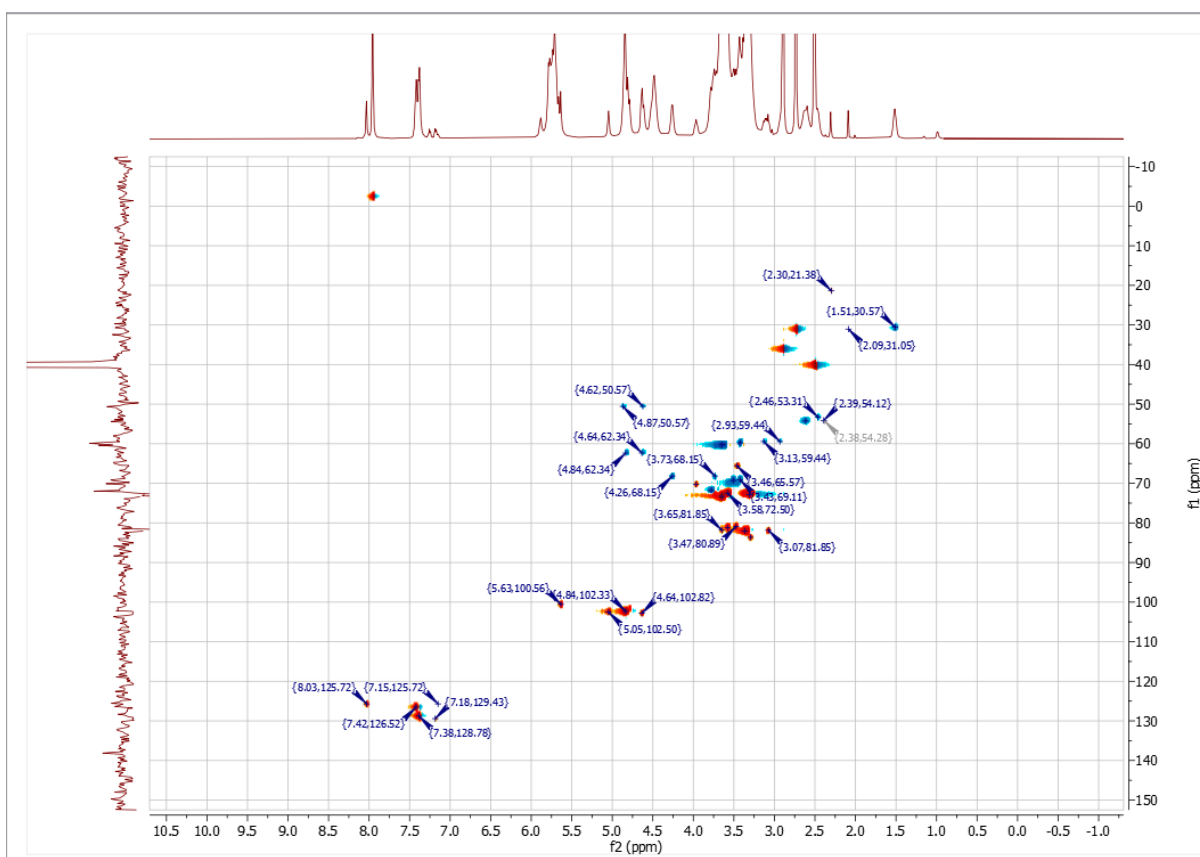
A **71** glükopiranozid-alapú koronaétert a kutatócsoportban állították elő korábban. Hasonlóságot mutat az **59** makrociklussal, a különbség a kettő között a szénhidrát minőségén kívül az, hogy az előbbiben az anomercentrumon történt meg a propargilcsoport kialakítása, míg az utóbbiban a benzilidén-csoporton található az alkin egység. Az azid-alkin reakciót a **69** monoazido- β -ciklodextrin és a **71** lariat éter között az előbb ismertetett körülmények között hajtottam végre (42. ábra). A nyerterméket VRK-val vizsgálva megállapítottam, hogy

Saját kísérletek

végbement a várt reakció. Feldolgozás után a termék NMR spektroszkópai vizsgálatok alapján a tiszta volt, azonban nyomokban dimetil-formamidot tartalmazott. Az oldószermaradékokat végül vákuum-szárítószekrénybe helyezéssel távolítottam el. A 63%-os termeléssel kapott **72** termék moláris tömegét LC-MS méréssel, szerkezetét HSQC spektrum alapján igazoltam.

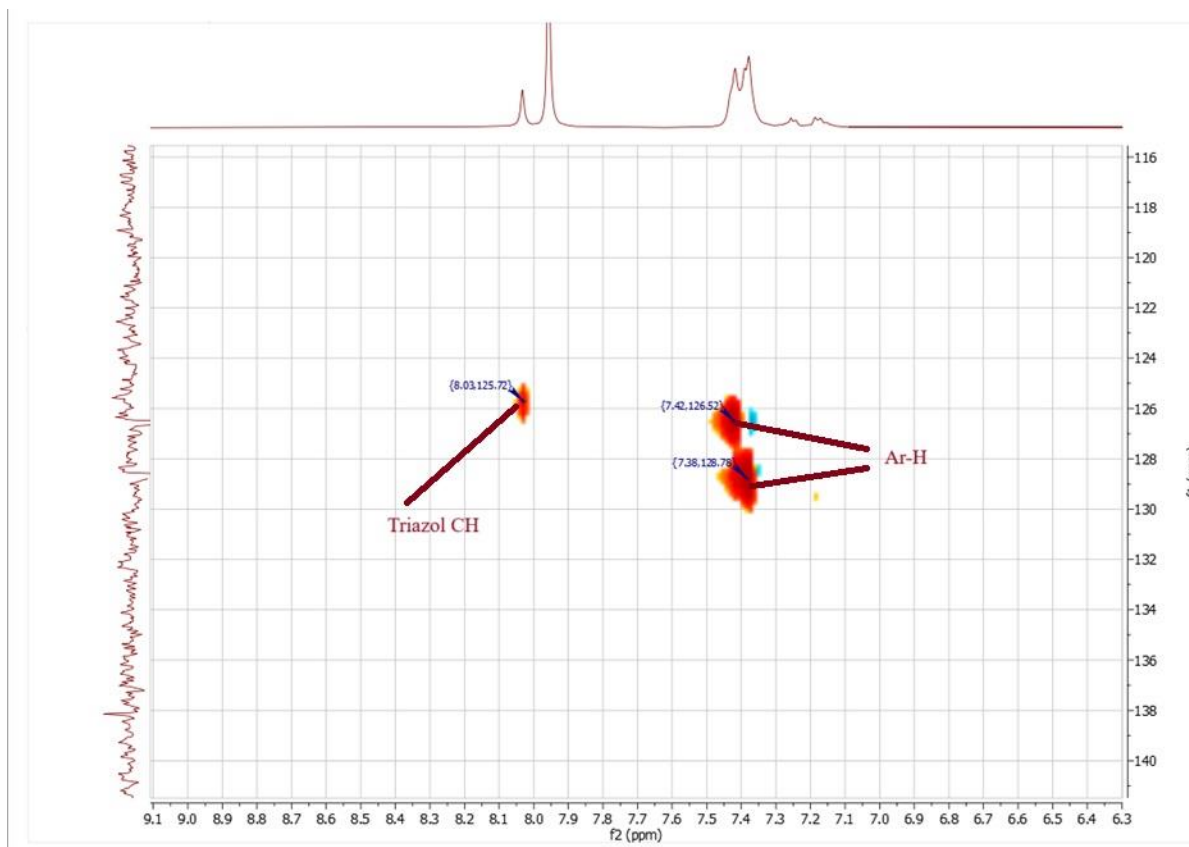


42. ábra A 71 glükóزالapú koronaéter kapcsolása a 66 β -ciklodextrinnel



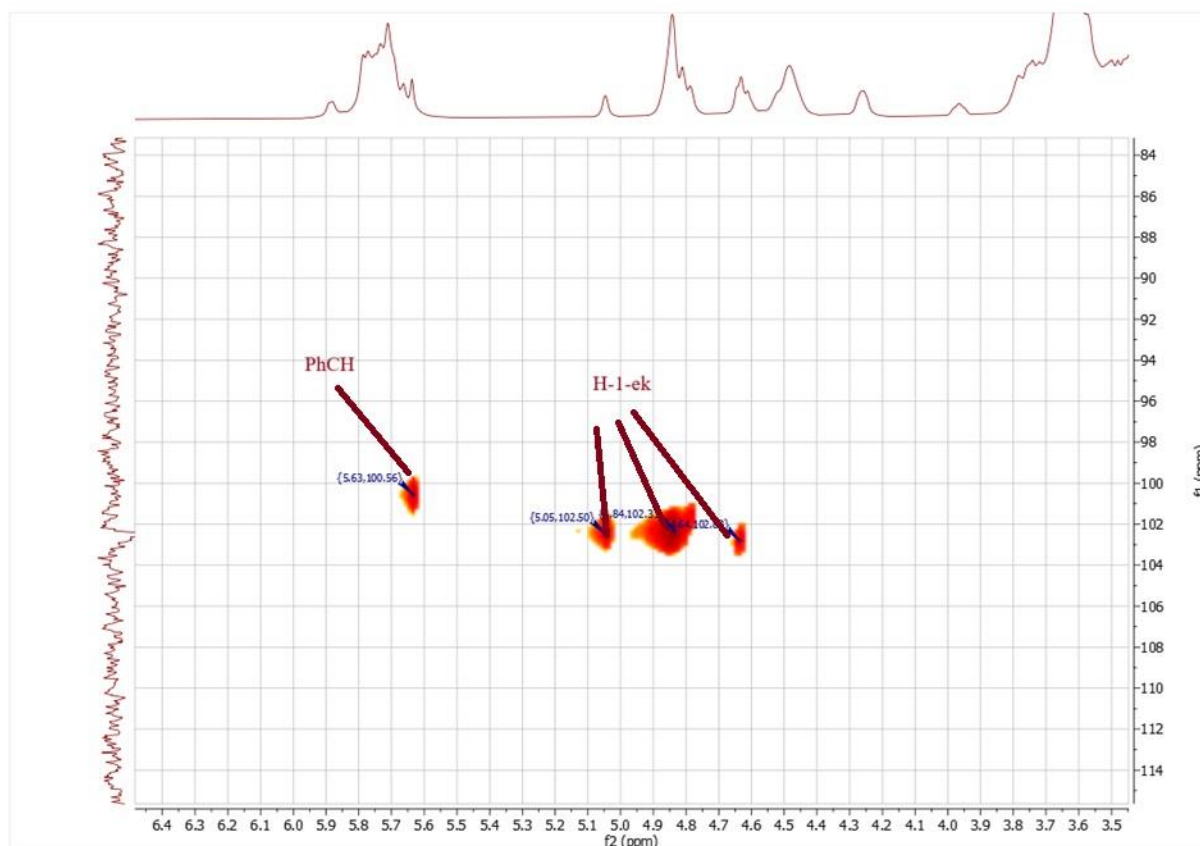
43. ábra A 72 vegyület HSQC NMR spektruma

A 43. ábrán a 72 vegyület HSQC NMR spektruma látható. Az x-tengelyen az ^1H jelek, az y-tengelyen a ^{13}C jelek jelennek meg. A felvétel néhány részlete a várt szerkezet szempontjából volt igazán fontos, ezek nagyobb méretben a következő ábrákon láthatók.



44. ábra A 72 vegyület HSQC NMR spektrumának aromás tartománya

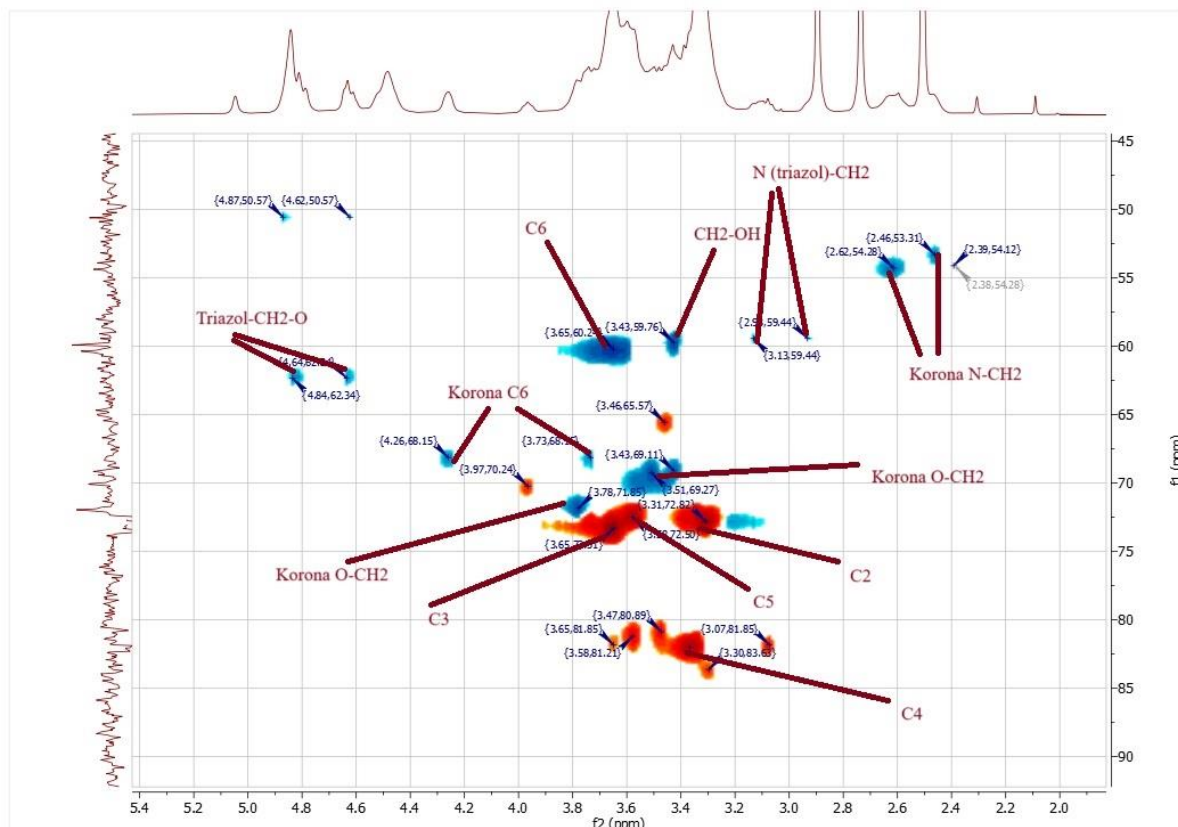
A 44. ábrán az aromás tartomány jelei láthatók. A 8,03 ppm-nél található jel a triazolgyűrűn lévő egyetlen hidrogénnek feleltethető meg. A 7,42 ppm és 7,38 ppm-nél lévő jelek a benzilidénsoport fenilgyűrűjén lévő 5 hidrogénhez tartoznak. Az aromás jelleget igazolják a 125 ppm feletti eltolódások is a ¹³C-NMR skálán.



45. ábra A 72 vegyület HSQC NMR spektrumában lévő O-CH-O jelek

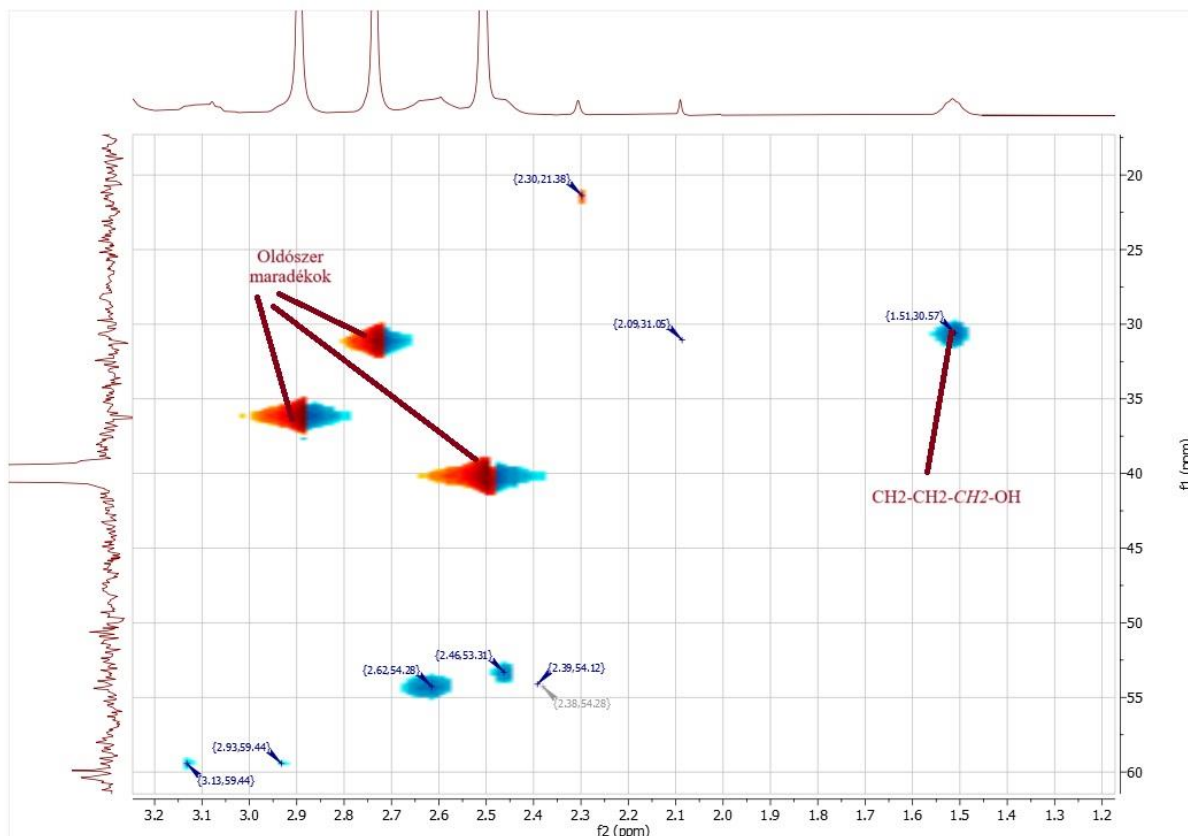
A 45. ábraán lévő 5,63 ppm -100,56 ppm koordinátájú jel a benzilidén-acetál CH-egységét jelöli, aminek a nagy eltolódását – mind az ^1H és ^{13}C -NMR spektrumban – a két geminális helyzetű oxigénatom okozza.

A 4,64-5,05 ppm tartományba tartozó hidrogének az anomercentrumhoz kapcsolódó H-1 hidrogéneket jelölik (mind a ciklodextrinben, mind a koronaéterben), amelyek nagy eltolódását szintén a két oxigénatom közelsége okozza.



46. ábra A 72 vegyület HSQC NMR spektrumának heteroatom-CH_x típusú jelei

A 46. ábraán láthatók a koronaéter glükózegységén lévő C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ szénatomok és az azokhoz kapcsolódó hidrogének jelei, a koronaéter gyűrűjében található CH₂ csoportok, amelyek oxigénhez vagy nitrogénhez kapcsolódnak, illetve a koronagyűrű oldalláncán lévő, heteroatomhoz (O vagy N) kapcsolódó CH₂-csoportok jelei. Ezenkívül látszanak még a ciklodextrin CH₂ (C₆) jelei, és a triazol gyűrűhöz kapcsolódó CH₂ csoportok, amelynek két hidrogénje az eltérő térállás miatt ad két különböző jelet.

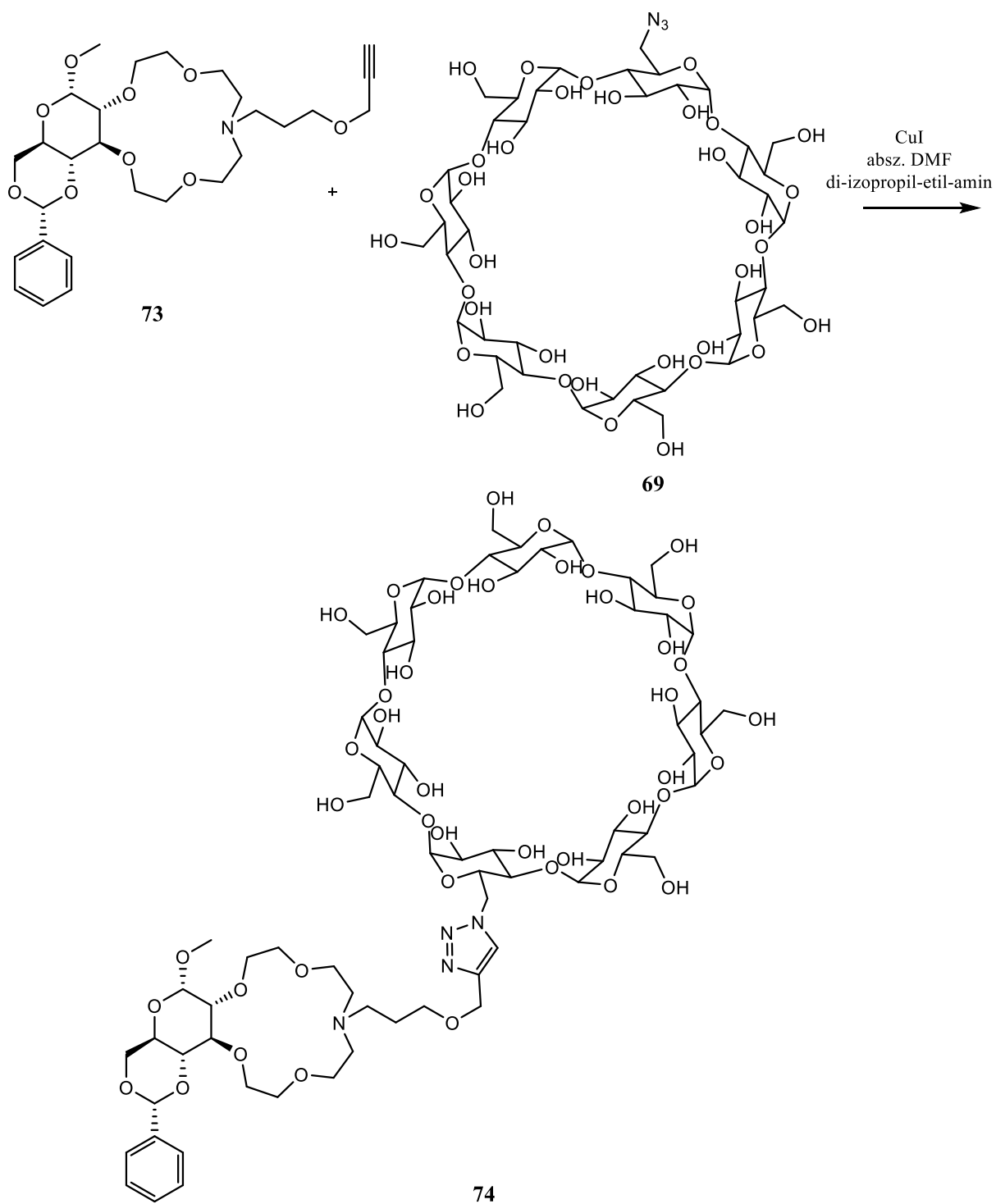


47. ábra A **72** vegyület HSQC NMR spektrumának kis kémiai eltolódású része

A 47. ábraán az oldószermaradékok jelei mellett a koronaéter oldalláncának középső CH₂ csoportja látszik.

Ez előzőekben ismertetett rögzítési kísérletek mellett még egy továbbit is elvégeztem. A **73** glükopiranozid-alapú koronaétert szintén a kutatócsoportban szintetizálták. Ez is az **59** makrociklus analogonja, az eltérő piranozidegység mellett ismét a propargilcsoport pozíciója más, a **73** makrociklus oldallánca tartalmazza ezt. A „click” reakciót a **69** monoazido-β-ciklodextrin és a **71** lariat éter között az előbb ismertetett körülmények között hajtottam végre (48. ábra).

A nyersterméket VRK-val vizsgálva megállapítottam, hogy végbement a reakció. Azonban egyelőre nem találtam alkalmas módszert a keletkezett komplex tisztítására.



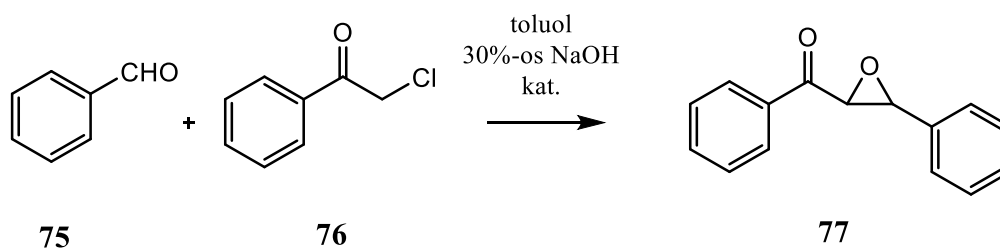
48. ábra A **73** glükóزالapú koronaéter rögzítése a **69** β -ciklodextrinhez

4.5. Modellreakciók

4.5.1. Aszimmetrikus *Darzens*-kondenzáció

A kutatócsoportban már sokszor vizsgált és enantioszelektíven megvalósított reakciókban vizsgáltam a **72** katalizátort. Először benzaldehid (**75**) és 2-klóracetofenon (**76**) *Darzens*-kondenzációját hajtottam végre folyadék-folyadék kétfázisú reakcióban, és termékként a **77** epoxiketont kaptam. A reakció kiindulási anyagait feloldottam toluolban, hozzáadtam 10 mol% **72** katalizátort, majd 30%-os NaOH oldatot. VRK-val vizsgálva a reakciót, az egy óra elteltével lejártsódott (49. ábra).

A **77** epoxiketont ezzel a módszerrel gyenge, 27%-os termeléssel állítottam elő. A katalizátor alkalmazásával a reakció lejártsódik, azonban a királis HPLC mérés alapján racém termék keletkezett.



49. ábra Aszimmetrikus *Darzens*-kondenzáció

A fenti reakciót kétszer megismételtem, hogy megvizsgáljam, a β -ciklodextrin képes-e önmagában fázistranszfer katalizátorként működni, illetve katalizátor nélkül lejártsódik-e a *Darzens*-kondenzáció. Mindkét esetben azt tapasztaltam, hogy a reakció egy óra elteltével végbement, utóbbi esetben a határfelületen. A β -ciklodextrin (**65**) önmagában nem volt képes enantioszelektív katalizátorként működni, a racém termék 36%-os termeléssel keletkezett.

A **72** ciklodextrin-koronaéter komplex nem nyitott meg enantioszelektív reakcióutat, a kutatócsoportban korábban vizsgált D-glükopiranozid- és D-galaktopiranozid-alapú lariat éterek hatékonyabbnak bizonyultak. Mivel megállapítottam, hogy a vizsgált *Darzens*-reakció katalizátor nélkül is végbemegy, ezért az enantioszelektivitást kiváltó koronaéterek korábban csak kompetitív módon működhetek, amelyre a kísérletek alapján a **72** makrociklus nem volt képes.

A jövőben a ciklodextrin szabadon maradt OH-csoportjait metilezve csökkenthető a molekula vízdoldhatósága, ami javíthatja a katalitikus aktivitást. A **72** túlságosan hidrofíl jellege

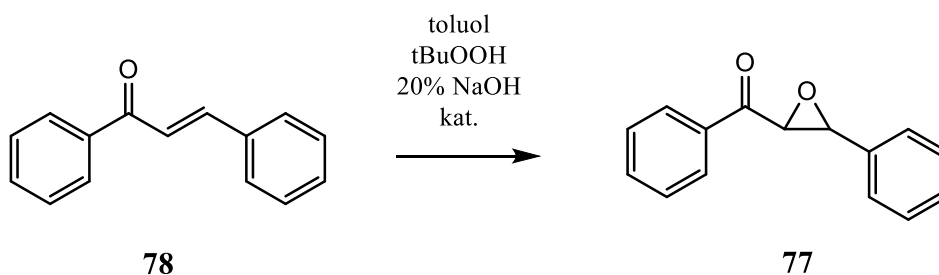
miatt elképzelhető, hogy a koronaéter-rész nem képes áthatolni a szerves fázisba, így nem válthat ki enantioszelektivitást.

Illetve, ha nagyobb távolságot biztosítunk a ciklodextrin és a koronaéter között, akkor a ciklikus oligoszacharid nem zavarja a koronaétert az enantioszelektivitásban. A távolság növelése többféleképpen megvalósítható, például úgy, hogy a ciklodextrinhez olyan szénláncot kapcsolunk, amelynek a végén található az azidcsoport. Vagy a szénhidrát-egységhez is kapcsolhatunk hosszabb láncot, amelyen propargilcsoport található, így a „click” reakció lejátszódásakor az állófázisként funkcionáló ciklodextrin távolabb kerül a koronaéter bármely egységétől.

4.5.2. *Transz*-kalkon (**78**) epoxidálása

Második modellreakcióként *transz*-kalkont (**78**) epoxidáltam *tert*-butilhidroperoxiddal 10 mol% **72** katalizátor jelenlétében, folyadék-folyadék fázisú rendszerben. A kiindulási anyagokat toluolban oldottam fel és 20%-os NaOH oldatot adtam a rendszerhez (50. ábra). Ezt a reakciót a kutatócsoportban már szintén többször vizsgálták, és enantioszelektíven is megvalósították.

A reakció 1 nap alatt lejátszódott, azonban enantiomerfelesleg képződése nélkül, azaz racém **77** epoxiketon képződött, amit 62 %-os termeléssel izoláltam. Valószínűleg ennél a reakciónál is hasonló probléma áll fenn, mint a *Darzens*-kondenzációnál, ezért β -ciklodextrinnel (**65**), illetve katalizátor nélkül is el fogom végezni a kísérletet.

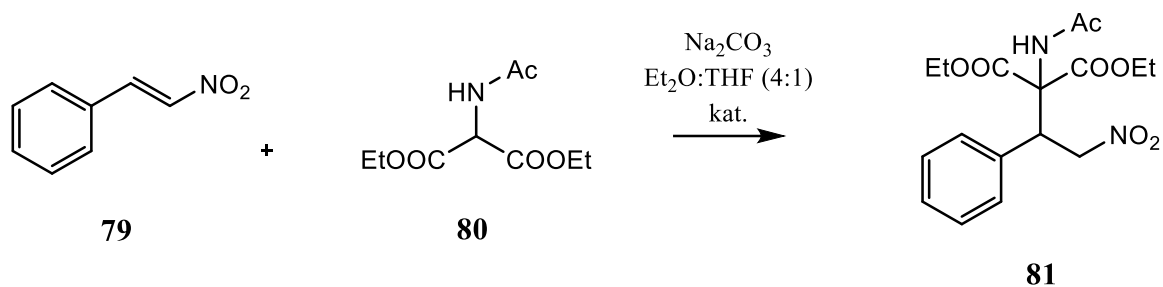


50. ábra *Transz*-kalkon (**78**) epoxidálása

4.5.3. *Michael*-addíció

A harmadik vizsgált reakcióhoz β -nitrosztirolt (**79**) reagáltattam dietil-acetamidomalonáttal (**80**) szilárd-folyadék fázisú rendszerben dietil-éter (Et₂O) és tetrahidrofurán (THF) 4:1 arányú oldószer keverékében, 10 mol% **72** katalizátort és Na₂CO₃ jelenlétében (51. ábra). Ezt a

modellreakciót szintén vizsgálták a csoportban, és a körülményeket koronaéterekre optimalizálták. A reakció 2 nap alatt lejátészódott, azonban enantiomerfelesleg képződése nélkül, azaz racém **81** termék képződött, amit igen kicsi, 8 %-os termeléssel izoláltam. Valószínűleg ennél a reakciónál is hasonló probléma áll fenn, mint a *Darzens*-kondenzációnál, ezért β -ciklodextrinnel (**65**), illetve katalizátor nélkül is el fogom végezni a kísérletet.



51. ábra Michael-addíció

5. Kísérletek részletes leírása

5.1. Alkalmazott analitikai módszerek

Vékonyréteg kromatográfia: Szilikagél 60 F₂₅₄ rétegen.

Kromatogramok előhívása: UV-fényben, jódkamrában, illetve kénsavas metanolban.

Oszlopkromatográfiás töltet: Kieselgel 60 (0,062-0,2 mm), Al₂O₃ (Brockmann I neutrális).

NMR spektrumok felvétele: Bruker DRX-500 és Bruker-300 készüléken, 500 vagy 300 MHz-en.

Királis HPLC: ThermoFinnigan Surveyor rendszer, Phenomenex Lux® 5µm Amylose-1 kolonna, CH₃CN–H₂O + 0.1% AcOH (70:30) eluens, 0,8 ml/min áramlási sebesség, 20 °C, detektálás 222 nm-en

LC-MS mérés: Shimadzu LC-40D XR UPLC-MS, SIL-40C XR automata

mintaváltóval, SPD-M40 detektorral, LCMS-2020 DUIS tömegspektrométerrel

5.2. α-D-Galaktopiranozid-alapú lariat éter szintézise

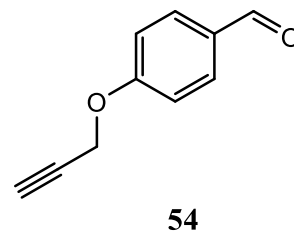
5.2.1. 4-Propargiloxi-benzaldehyd előállítása (54)

Acetonban feloldottam *para*-hidroxi-benzaldehydet (12,4 g, 0,1 mol), adtam hozzá kálium-karbonátot (20,7 g, 0,15 mol), majd keverés közben becsepegtettem a propargil-bromidot (11,4 ml, 0,15 mol). Az elegyet 48 órán keresztül forraltam 60-70°C-on, majd szűrtem, és 2x20 ml acetonnal mostam a szervetlen csapadékot. Az oldatot bepároltam, a kapott szilárd anyagot 70 ml CH₂Cl₂-ban feloldottam, majd ismét bepároltam. A maradékot levegőn történő szárítás után hexánban felfuszpendáltam, majd üvegszűrőn szűrtem és a szűrletet bepároltam.

Termelés: 16,18 g (67 %)

Összegképlet: C₁₀H₈O₂

Molekulatömeg: 160,2 g/mol



^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 9.90 (s, 1H, CHO), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH), 4.78 (d, J = 2.4 Hz, 2H, ArOCH₂), 2.57 (t, J = 2.3 Hz, 1H, CCH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 190.76, 162.37, 131.89, 115.18, 76.35, 55.95.

5.2.2. Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén- α -D-galaktopiranozid (55) előállítása

Felszuszpendáltam 40 ml dimetil-formamidban (DMF) metil- α -D-galaktozidot (51) (13 g, 67 mmol), majd hozzáadtam *para*-toluol-szulfonsavat (0,32 g, 1,65 mmol) és 4-propargil-oxi-benzaldehydet (54) (10,72 g, 67 mmol). További 40 ml DMF-ot adtam az elegyhez, valamint trimetil-ortoformiátot (11 ml, 100,5 mmol). Vákuum alatt 24 órán keresztül kevertettem az elegyet.

Ezt követően VRK-val megvizsgáltam a reakcióelegyet (CH₂Cl₂:MeOH 100:5 futtatóelegy), ami azt mutatta, hogy a metil- α -D-galaktozid (51) teljesen elfogyott, így feldolgoztam az elegyet.

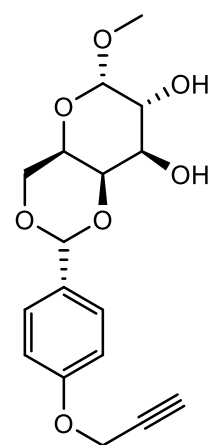
Hozzáadtam 3 ml telített NaHCO₃ oldatot, majd vákuumdesztillációval eltávolítottam az illékony komponenseket. Éjszakára fagyasztóba tettem a maradékot, majd másnap 600 ml etil-acetátból átkristályosítottam. A kristályokat üvegszűrőn szűrtem. A termék nem volt kellően tiszta, így iPrOH-ból is átkristályosítottam, majd exsikkátorban szárítottam.

Az NMR vizsgálat igazolta a várt szerkezetet.

Termelés: 5g (22 %)

Összegképlet: C₁₁H₂₀O₇

Molekulatömeg: 336,3 g/mol



55

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 – 7.35 (m, 2H, ArH), 7.00 – 6.93 (m, 2H, ArH), 5.49 (s, 1H, PhCH), 4.80 (d, J = 2.4 Hz, 2H, ArOCH₂), 4.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H, OH), 4.67 – 4.62 (m, 2H, OH, H_1), 4.14 – 4.08 (m, 1H, H_{6a} *), 4.06 – 3.96 (m, 2H, H_{6b} , H_3 *), 3.74 – 3.62 (m, 2H, H_4 , H_5 *), 3.55 (t, J = 2.3 Hz, 2H, CCH, H_2), 3.29 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 157.76, 132.36, 128.00, 114.66, 101.26, 100.02, 79.67, 78.68, 76.92, 69.09, 68.57, 68.36, 62.92, 55.89, 55.31.

5.2.3. Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-klóretoxi)etil]- α -D-galaktopiranozid (56) előállítása

Egy 250 ml űrtartalmú kétnyakú gömblombikba bemértem metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén- α -D-galaktopiranozidot (55) (5 g, 14,87 mmol), majd hozzáadtam bisz-(2-klóretil)-étert (53 ml, 0,446 mol), fázistranszfer katalizátorként Bu₄NHSO₄-ot (5 g, 14, 87 mmol). Jeges-vizes hűtést alkalmazva hozzáöntöttem a frissen elkészített 50%-os NaOH oldatot (60 ml). Az elegyet 24 órán keresztül motoros keverővel kevertettem.

Feldolgozás:

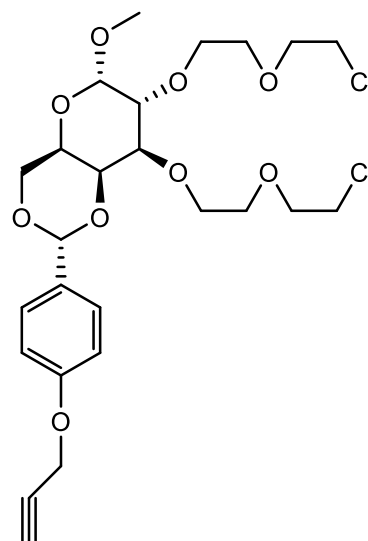
A nyersterméket 100 ml CH₂Cl₂ és 100 ml víz elegyére öntöttem és választótölcsérben elválasztottam a fázisokat. A vizes fázist 3x30 ml CH₂Cl₂-nal mostam, a szerves fázist 2x45 ml vízzel. A szerves fázist Na₂SO₄-tal szárítottam, majd a szárítószer kiszűrése után rotációs vákuumbepárlón lepároltam az oldószert. A maradék bisz-(2-klóretil)-étert vákuumdesztillációval távolítottam el.

Tisztítás: oszlopkromatográfiásan szilikagél állófázison, diklórmetán:metanol 100:2 arányú eluenst alkalmazva.

Termelés: 3,67 g (45 %)

Összegképlet: C₂₅H₃₄Cl₂O₉

Molekulatömeg: 549,44 g/mol



A nyersanyag nem elválasztható szennyezőket is tartalmazott, amelyeket oszlopkromatográfiával sem sikerült hatékonyan eltávolítani, így a termék NMR spektruma kiértékelhetetlennek bizonyult.

5.2.4. Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-jódetoxi)etil]- α -D-galaktopiranozid (57) előállítása

Egy gömblombikba kimértem metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-klóretoxi)etil]- α -D-galaktopiranozidot (56) (3,27 g, 5,95 mmol) és feloldottam száraz acetonban (50 ml), majd hozzáadtam száraz NaI-ot (3,57 g, 23,8 mmol) és egy spatulányi vízmentes nátrium-karbonátot. Utóbbi az esetlegesen keletkező HI megkötésére szolgál. Mágneses keverő segítségével kevertetve 48 órán keresztül forraltam az elegyet.

Feldolgozás:

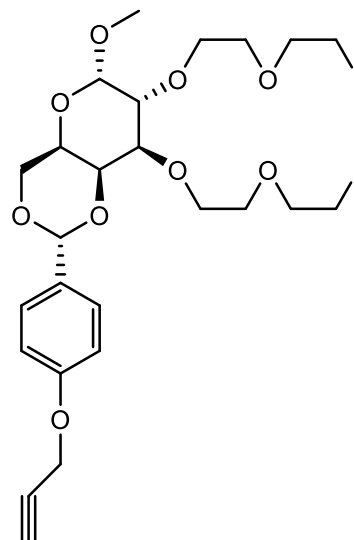
A keletkezett NaCl-ot üvegszűrőn kiszűrtem, acetonnal mostam a csapadékot, majd bepároltam a szűrletet. A visszamaradt sárgás olajat feloldottam 100 ml diklórmetánban és 40 ml vizet adtam hozzá. Választótölcsérben szétválasztottam a fázisokat, majd a szerves fázist 3x40 ml vízzel mostam, Na₂SO₄-tal szárítottam. Ezután kiszűrtem a szárítószeret és bepároltam az oldatot. Vörösesbarna olajat kaptam termékként, amelyet tömegállandóságig exsikkátorban szárítottam.

Termelés: 3,6 g (83 %)

Összegképlet: C₂₅H₃₄I₂O₉

Molekulatömeg: 732,35 g/mol

A nyersterméket tisztítás nélkül használtam tovább.



57

5.2.5. Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-galaktopiranozido [2,3-h]-N-(3-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (59) előállítása

Egy kétnyakú gömblombikba bemértem metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-jódetoxi)etil]- α -D-galaktopiranozidot (57) (3,6 g, 4,92 mmol), kevertetés közben feloldottam 75 ml száraz acetonitrilben, majd argongázt vezettem be a lombikba. Hozzáadtam nátrium-karbonátot (3,13 g, 29,5 mmol) és 3-aminopropán-1-olt (58) (0,37 g, 4,92 mmol, 375 μ l). További tíz percig argon gázzal öblítettem át a lombikot, majd 30 órán keresztül forraltam az elegyet.

Feldolgozás:

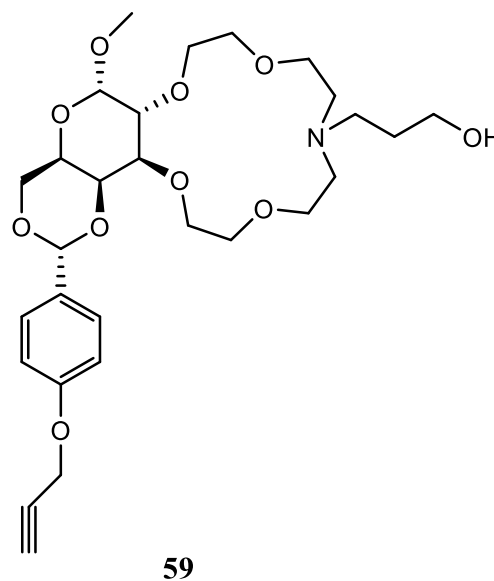
A reakció lejátszódását követően üvegszűrőn kiszűrtem a szervesetlen sókat, majd lepároltam az acetonitrilt. Ezután 100 ml diklórmétánban oldottam a maradékot, amiben az elreagálatlan NaI nem oldódott, így szűréssel eltávolítottam. Ezt követően mostam a szerves fázist 2x40 ml vízzel, a vizes fázist 40 ml diklórmétánnal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-tal szárítottam. A szárítószerrel kiszűrtem, majd a diklórmétánt lepároltam. Tömegállandóságig exsikkátorban szárítottam (2,88 g).

Tisztítás: oszlopkromatográfiásan tisztítottam a nyersterméket Al₂O₃ állófázison. Az eluens diklórmétán:metanol 100:2 volt.

Termelés: 0,36 g, (13 %)

Összegképlet: C₂₈H₄₁NO₁₀

Molekulatömeg: 551,63 g/mol



^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ 7.51 – 7.39 (m, 2H, ArH), 6.95 – 6.85 (m, 2H, ArH), 5.56 – 5.46 (m, 1H, ArCH), 4.97 – 4.90 (m, 1H, H_1), 4.34 – 4.20 (m, 4H, H_3 , H_{6a} , ArOCH $_2$), 4.09 – 4.02 (m, 1H, H_{6b}), 3.94 – 3.87 (m, 1H, H_5), 3.85 – 3.57 (m, 17H, 7 x OCH $_2$, H_2 , H_4 , CCH), 3.42 (s, 3H, OCH $_3$), 2.75 (br, 6H, 3 x NCH $_2$), 1.73-1.60 (br, 2H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl $_3$) δ 127.73, 115.99, 115.47, 100.86, 98.67, 78.57, 75.72, 73.77, 70.17, 69.43, 69.09, 62.47, 55.49, 54.41, 29.68.

Tapasztaltuk, hogy a propargil-védőcsoport bomlik, így aldehid funkció látszik az NMR spektrumban 10 ppm környékén.

5.3. α -D-Glükopiranozid-alapú lariat éter szintézise

5.3.1. Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido [2,3-h]-N-(3,4-dietoxifenil)etil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (**62**) előállítása

Egy kétnyakú gömblombikba bemértem metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-jódetoxi)etil]- α -D-glükopiranozidot (**60**) (1,46 g, 2,0 mmol), kevertetés közben feloldottam 30 ml száraz acetonitrilben, majd argongázt vezettem be a lombikba. Hozzáadtam nátrium-karbonátot (1,27 g, 12 mmol) és 2-(3,4-dietoxifenil)etil-amint (**61**) (0,42 g, 2,0 mmol). További tíz percig argon gázzal átöblítettem a lombikot, majd 40 órán keresztül forraltam az elegyet.

Feldolgozás:

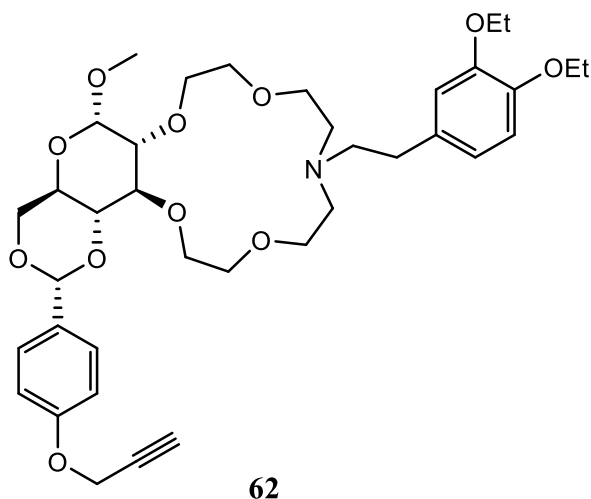
A reakció lejátszódását követően üvegszűrőn kiszűrtem a szervesetlen sókat, majd lepároltam az acetonitrilt. Ezután 40 ml diklórmétánban oldottam a nyersterméket, mivel abban az elreagálatlan NaI oldódott, így szűréssel eltávolítottam. Ezt követően mostam a szerves fázist 2x20 ml vízzel, a vizes fázist 1x20 ml diklórmétánnal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat Na $_2$ SO $_4$ -tal szárítottam. A szárítószert szűrtem, majd a diklórmétánt lepároltam. A nyersterméket tömegállandóságig exsikkátorban szárítottam (1,19 g).

A tisztítást időhiányában nem tudtam befejezni.

Termelés: 1,19 g, (87 %)

Összegképlet: $C_{37}H_{51}NO_{11}$

Molekulatömeg: 685,81 g/mol



5.4. Ciklodextrin-származékok szintézise

5.4.1. α -Ciklodextrin tozilezése

1. módszer [99]

Egy gömblombikba kimértem α -ciklodextrint (**63**) (0,5 g, 0,51 mmol) és *para*-toluolszulfonsav-kloridot (2 g, 10,5 mmol), ezeket feloldottam 100 ml α -pikolinban. Szobahőmérsékleten 40 percig kevertettem az oldatot, majd víz (10 ml) hozzáadásával megállítottam a reakciót.

Feldolgozás:

Lepároltam az oldószert a reakcióelegyről, majd 25 ml *i*PrOH-t adtam a maradékhoz, és azt is lepároltam. Ezután 75 ml *i*PrOH-ban felfuszpendáltam a nyersterméket, majd szűrtem és a szilárd anyagot acetonnal mostam. A tozilezési reakció így nem játszódott le.

2. módszer [100]

Egy gömblombikban α -ciklodextrint (**63**) (1 g, 1,03 mmol) 11 ml forró vízben oldottam, majd 0,2 ml toluolt adtam hozzá, és erőteljes kevertetés közben hagytam szobahőmérsékletűre hűlni az elegyet. A képződött α -ciklodextrin-toluol komplex kristályként kivált, ezt kiszűrtem, majd szárítás nélkül használtam tovább.

A komplexet feloldottam lúgos vízben (0,06 g NaOH 25 ml vízben oldva) és jeges vízzel 15°C-ra hűtöttem az oldatot. *para*-Toluolszulfonsav-klorid (0,24 g, 1,25 mmol) acetonitriles (1,2 ml) oldatát lassan hozzácepegtettem az oldatához. Ezután eltávolítottam a hűtőfürdőt és

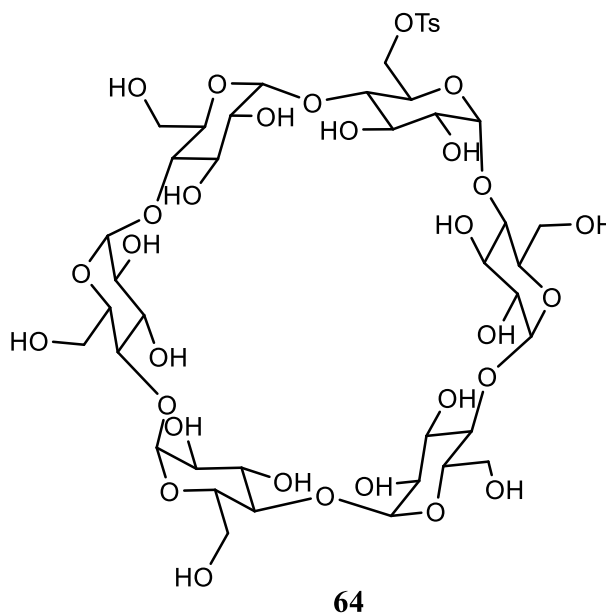
hagytam szobahőmérsékletűre melegedni az oldatot és 2 órán keresztül kevertettem mágneses keverő segítségével, majd 400 ml acetont öntöttem hozzá. Ekkor csapadék kiválását tapasztaltam, VRK alapján ez azonban a kiindulási α -ciklodextrin (**63**) volt.

3. módszer [101]

Egy gömblombikba bemértem α -ciklodextrint (**63**) (8,5 g, 10,27 mmol), amit 200 ml vízben oldottam és hozzáadtam *para*-toluolszulfonsav-kloridot (2,5 g, 13,2 mmol) és 2 órán keresztül mágneses keverő segítségével kevertettem a szuszpenziót. Ezután hozzáadtam 40 ml 10%-os NaOH oldatot és még 10 percig kevertettem szobahőmérsékleten az elegyet. Ezt követően üvegszűrőn szűrtem és a szűrlet pH-ját 10%-os HCl oldat segítségével 6-ra állítottam. Hűtőbe tettem éjszakára az elegyet, abban a reményben, hogy az alacsonyabb hőmérséklet segíti a ciklodextrin-származékok kiválását. Nem tapasztaltam változást, így lepároltam az elegyről a vizet. A maradékot 100 ml acetonnal felfuszpendáltam és szűrtem. VRK alapján főként a kiindulási anyag (**63**) maradt vissza a kiválásban, így nem izoláltam a várt anyagot.

Összegképlet: $C_{43}H_{66}O_{32}S$

Molekulatömeg: 1127,03 g/mol



5.4.2. β -Ciklodextrin tozilezése

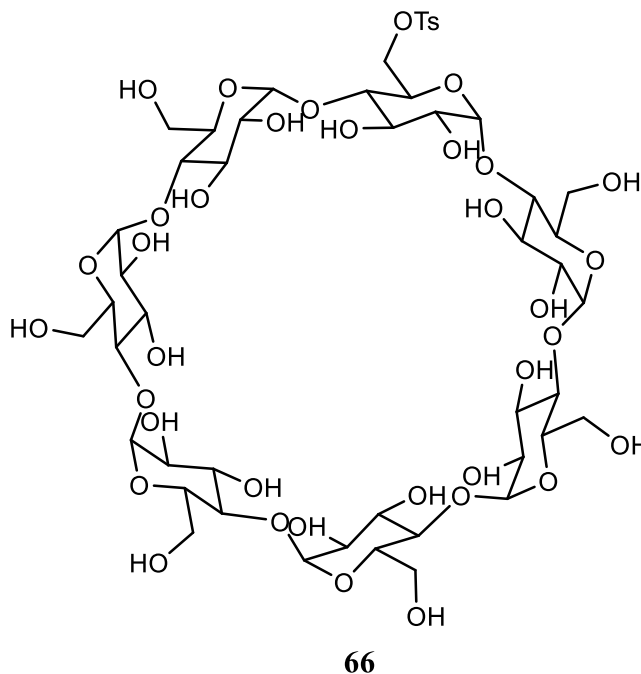
β -Ciklodextrint (**65**) (10 g, 8,8 mmol) és *para*-toluolszulfonsav-kloridot (2,5 g, 13,2 mmol) 200 ml vízhez adtam, majd 2 órán keresztül kevertettem az elegyet [101]. Az idő leteltével 40 ml 10%-os NaOH oldatot adtam hozzá, majd további 10 percig kevertettem. Üvegszűrőn leszűrtem az elreagálatlan *para*-toluolszulfonsav-kloridot, majd a szűrlet pH-ját 10%-os HCl oldat segítségével 6-osra állítottam. Hűtőbe tettem az oldatot, másnap szűrtem a kivált anyagot,

majd acetonnal mostam, ami eltávolítja a maradék *para*-toluolszulfonsav-kloridot. Majd a szilárd anyagot hideg vízzel ismét mostam. VRK alapján lejátszódott a reakció, a keletkezett 6-monotozil- β -ciklodextrint (**66**) exszikkátorba tettem száradni. Majd víz:MeOH 1:1 arányú keverékéből átkristályosítottam, a kivált szilárd anyagot szűrtem, majd exszikkátorban szárítottam.

Termelés: 2,93 g (26 %)

Összegképlet: $C_{49}H_{76}O_{37}S$

Molekulatömeg: 1289,17 g/mol



^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 5.88 – 5.59 (m, 14H, 7 x OH-2, 7 x OH-3), 4.86 – 4.73 (m, 7H, 7 x H_1), 4.56 – 4.15 (m, 6H, 6 x OH-6), 3.75 – 3.41 (m, 28 H, 7 x H_3 , 7 x H_{6a} , 7 x H_{6b} , 7 x H_5), 3.33 (m, 14H, 7 x H_2 , 7 x H_4), 2.43 (s, 3H, ArCH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 145.28, 133.15, 130.36, 128.05, 102.72, 102.40, 101.75, 82.12, 81.99, 73.53, 73.42, 73.20, 72.90, 72.52, 60.38, 59.74, 21.67.

5.4.3. 6-Monoazido- β -ciklodextrin (**69**) előállítása

1. módszer

Egy gömblombikba bemértem 6-monotozil- β -ciklodextrint (**66**) (0,5 g, 0,388 mmol) és felszuszpendáltam 1,5 ml száraz dimetil-formamidban. Felmelegítettem az elegyet 60°C-ra, majd hozzáadtam kálium-jodidot (0,032 g, 0,194 mmol) és kálium-azidot (0,308 g, 3,8 mmol). A reakcióelegyet mágneses keverő segítségével, olajfürdőn 60-65°C-on 24 órán keresztül kevertettem.

Feldolgozás:

Az elegyet hagytam szobahőmérsékletre hűlni, majd ioncserélő gyanta segítségével eltávolítottam belőle a sókat (KN_3 és KI). Dowex 50 WX 8 kationcserélő gyantát és Amberlite IR 150 anioncserélő gyantát alkalmaztam egymás után. A pH-t semlegesre állítottam be, mert a savas pH-n a termék hidrolizálhat.

Majd az oldathoz hozzáadtam 100 ml acetont, a kivált szilárd anyagot üvegszűrőn szűrtem és szárítottam. VRK alapján lejátszódott a reakció, sem β -ciklodextrint (**63**), sem 6-monotozil- β -ciklodextrint (**66**) nem tartalmazott a kiszűrt csapadék. A termék sárgás por.

Termelés: 0,26 g (58 %)

Összegképlet: $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{34}$

Molekulatömeg: 1160,00 g/mol

2. módszer [100]

Bemértem 6-monotozil- β -ciklodextrint (**66**) (2,62 g, 2,03 mmol) és felszuszpendáltam 14 ml száraz dimetil-formamidban, majd hozzáadtam nátrium-azidot (0,15 g, 2,3 mmol). A reakcióelegyet mágneses keverő segítségével, olajfürdőn 110°C-on 2 órán keresztül kevertettem.

Feldolgozás:

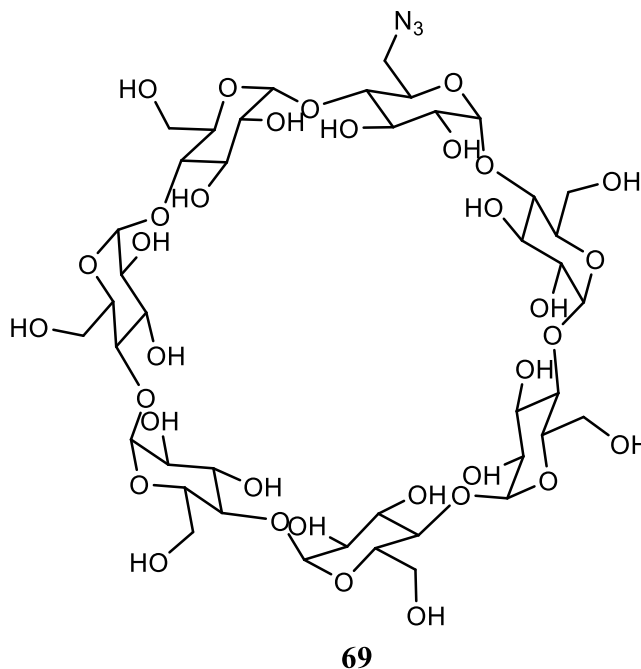
A reakcióelegyet 50 ml acetona öntöttem, a kivált anyagot üvegszűrőn szűrtem és háromszor mostam acetonnal. A nyersterméket vízfürdőn feloldottam 15 ml vízben, majd 40 ml acetona öntöttem. Miután lehűlt az oldat, a fehér csapadékot leszűrtem.

Majd a csapadékot 3 ml forró vízben oldva átkristályosítottam, a kivált kristályokat szűrtem, majd VRK-n vizsgáltam, ami alapján lejátszódott a reakció, sem β -ciklodextrint (**63**), sem 6-monotozil- β -ciklodextrint (**66**) nem tartalmazott a termék.

Termelés: 1,82 g (77 %)

Összegképlet: $C_{42}H_{69}N_3O_{34}$

Molekulatömeg: 1160,00 g/mol



69

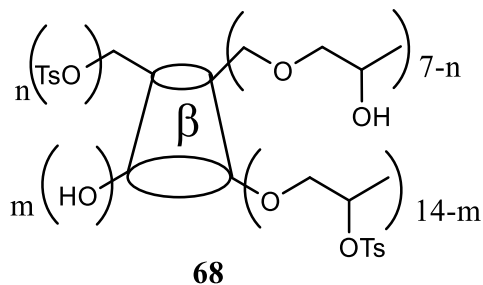
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.81 – 5.62 (m, 14H, 7 x OH-2, 7 x OH-3), 4.83 (dd, J = 6.9, 3.4 Hz, 7H, 7 x H_1), 4.46 (t, J = 5.6 Hz, 5H, 5 x OH-6), 3.77 (dt, J = 6.1, 2.7 Hz, 1H, N_3CH_{6a}), 3.72 – 3.53 (m, 27H, 7 x H_3 , 6 x H_{6a} , 7 x H_{6b} , 7 x H_5), 3.34 (s, 14H, 7 x H_2 , 7 x H_4).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 102.41, 82.02, 73.53, 72.89, 72.68, 72.50, 60.39.

5.4.4. Hidroxipropil- β -ciklodextrin (**67**) tozilezése

Egy gömblombikba bemértem hidroxipropil- β -ciklodextrint (**67**) (0,92 g, 0,6 mmol), amit 22 ml vízben oldottam és hozzáadtam a *para*-toluolszulfonsav-kloridot (0,172 g, 0,9 mmol) és az elegyet 2 órán keresztül mágneses keverő segítségével kevertettem. Ezután hozzáadtam 3 ml 10%-os NaOH oldatot és még 10 percig kevertettem szobahőmérsékleten. Ezt követően üvegszűrőn szűrtem az oldatot, és a szűrlet pH-ját 10%-os HCl oldat segítségével semlegesre állítottam. Hűtőbe tettem éjszakára az oldatot, majd lepároltam róla a vizet, mert nem tapasztaltam kiválást. A maradékot 40 ml acetonnal felfuszpendáltam és leszűrtem. A csapadék VRK alapján főként a kiindulási anyag (**67**) maradt, de kimutatható volt tozilezett termék. Az NMR mérés szerint is megtörtént a tozilezés, azonban azt nem tudtuk kimutatni, hogy pontosan melyik hidroxilcsoporton játszódott le a reakció.

Mivel két hidroxilcsoport is reagálhatott a TsCl-dal, így sem a pontos moláris tömeg, sem a pontos összegképlet nem megadható.



5.5. Koronaéterek rögzítése ciklodextrinhez

5.5.1. Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-galaktopiranozido [2,3-h]-N-(3-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán összekapcsolása (59) 6-monoazido- β -ciklodextrinnel (69)

Egy egynyakú gömblombikba bemértem metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-galaktopiranozido[2,3-h]-N-(3-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekánt (59) (0,083 g, 0,15 mmol), majd 6-monoazido- β -ciklodextrint (69) (0,174 g, 0,15 mmol). A kimért anyagokat feloldottam száraz dimetil-formamidban (3 ml), majd hozzáadtam réz(I)-jodid katalizátort 0,1 ekvivalens mennyiségben az oldathoz (2,9 mg, 0,015 mmol) és diizopropil-etil-amin bázist (34 μ l, 0,195 mmol).

A lombikba mágneses keverőmagot helyeztem, és elláttam buborékolóval, majd kevertettem. Enyhe gázfejlődést tapasztaltam, illetve az oldat halványzölddé változott.

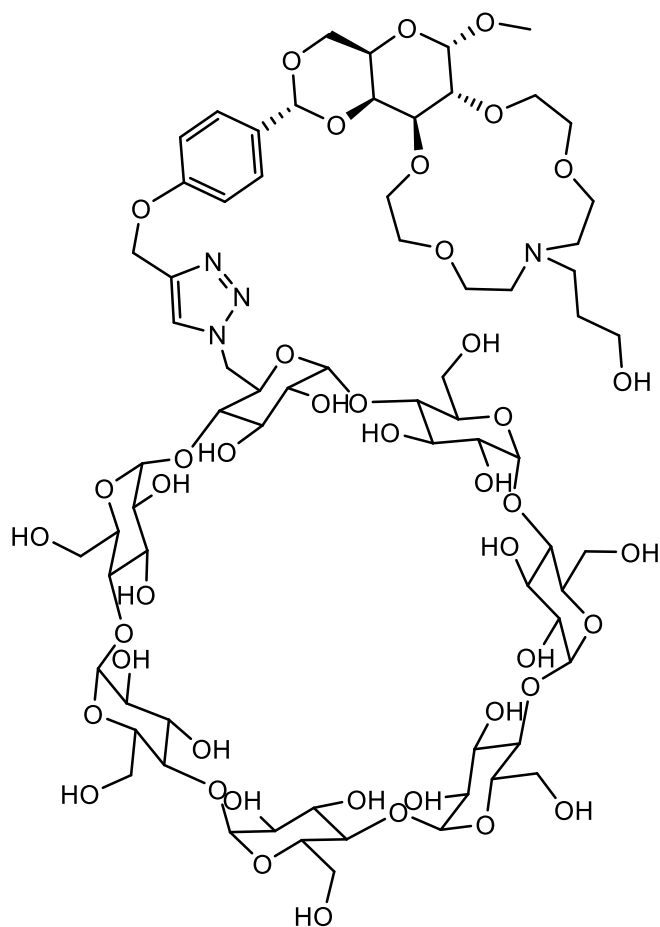
A reakciót addig terveztem kevertetni, amíg teljesen el nem fogy belőle a kiindulási 6-monoazido- β -ciklodextrint (69). Ezt VRK segítségével vizsgáltam naponta. Azonban egy hét után sem játszódott le a reakció, csak a kiindulási anyagok voltak láthatóak. alapján egy hét múlva sem játszódott le a reakció, csak a kiindulási anyagok voltak láthatóak.

Kísérletek részletes leírása

Termelés: - g (%)

Összegképlet: $C_{70}H_{110}N_4O_{44}$

Molekulatömeg: 1711,63 g/mol



70

5.5.2. Propargil-4,6-*O*-benzilidén-2,3-dideoxi- β -D-glükopiranozido [2,3-*h*]-*N*-(3-hidroxipropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán összekapcsolása (**71**) 6-monoazido- β -ciklodextrinnel (**69**)

A kutatócsoportban már korábban előállított **71** glükózalapú koronaétert (0,104 g, 0,2 mmol) bemértem egy kis gömblombikba, majd hozzáadtam 6-monoazido- β -ciklodextrint (**69**) (0,232 g, 0,2 mmol). A kimért anyagokat feloldottam száraz dimetil-formamidban (5 ml), majd hozzáadtam réz(I)-jodid katalizátort 0,05 ekvivalens mennyiségben az oldathoz (2,0 mg, 0,01 mmol) és diizopropil-etil-amin bázist (45 μ l, 0,26 mmol).

A lombikba mágneses keverőmagot helyeztem és elláttam buborékolóval, majd kevertettem. Enyhe gázfejlődést tapasztaltam, illetve az oldatnak sárga színe lett.

A reakciót VRK-val követtem nyomon. Négy nap szobahőmérsékleten történő kevertetés után hat napon át 60-70°C-on olajfürdőn kevertettem az elegyet, miután adtam még hozzá további 2 ml dimetil-formamidot és 1 ml vizet, illetve réz(I)-jodid katalizátort (2 mg).

Feldolgozás:

A reakcióelegyet acetontra (30 ml) öntöttem, majd a kivált szilárd anyagot üvegszűrőn szűrtem, amit exsikkátorban szárítottam.

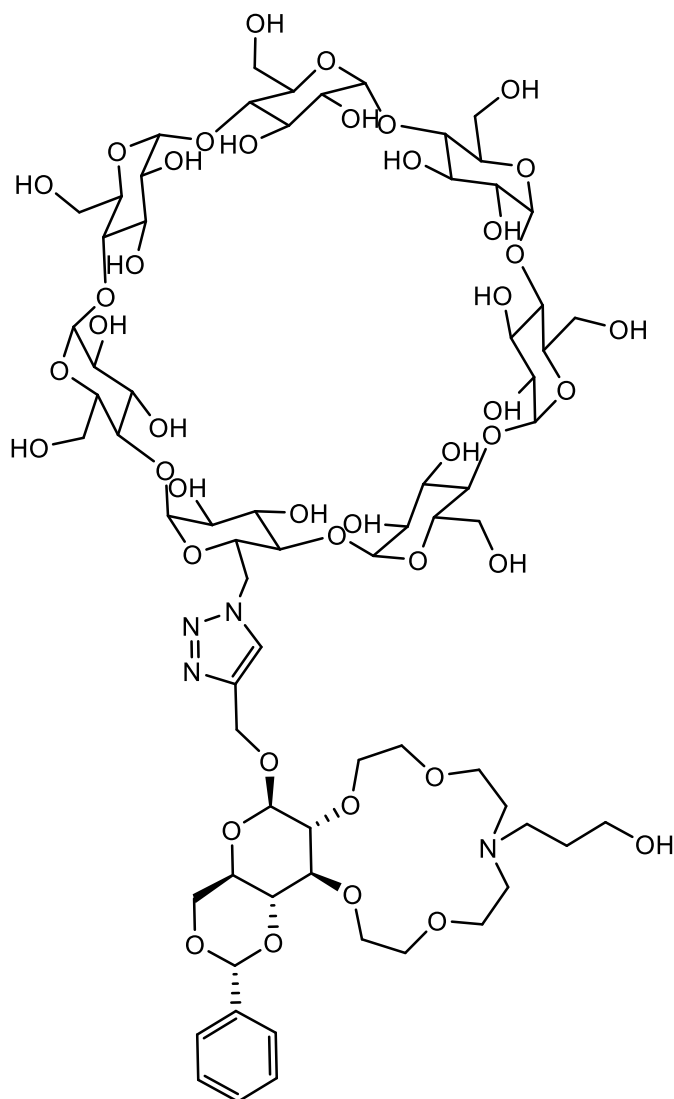
NMR vizsgálat alapján megtörtént az összekapcsolás.

Kísérletek részletes leírása

Termelés: 0,23 g (63 %)

Összegképlet: $C_{69}H_{108}N_4O_{43}$

Molekulatömeg: 1681,61 g/mol



72

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (s, 1H, Triazol- H), 7.45 – 7.36 (m, 5H, Ar H), 5.70 (m, 15H, PhCH, 7 x OH-2, 7 x OH-3), 5.05 (m, 1H, H_1), 4.88 – 4.76 (m, 7H, 6 x H_1 , OCH $_a$ H $_b$ -triazol), 4.66 – 4.59 (m, 1H, H_1), 4.49 (br, 6H, 6 x OH-6), 4.29 – 4.23 (m, 1H, korona- H_{6a}), 4.00 – 3.93 (m, 1H, korona- H_3^*), 3.85 – 3.24 (m, 59H, 8 x H_2 , 7 x H_3 , 8 x H_4 , 8 x H_5 , 6 x H_{6a} , 7 x H_{6b} , 7 x OCH $_2$, OCH $_a$ H $_b$ -triazol), 3.15 – 2.95 (m, 2H, triazol-N-CH $_2$), 2.69 – 2.54 (br, 4H, 2 x N-CH $_2$), 2.46 (br, 2H, N-CH $_2$), 1.58 – 1.48 (m, 2H, CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$ -OH).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 128.78, 126.52, 125.72, 102.82, 102.50, 102.33, 100.56, 83.63, 82.01, 81.85, 81.85, 81.21, 80.89, 76, 73.31, 72.82, 72.50, 71.85, 70.24, 69.27, 69.11, 68.15, 68.15, 65.57, 62.34, 62.34, 60.24, 59.44, 59.44, 59, 54.28, 53.31, 30.57

LCMS: m/z 1681,7 ($M+H^+$, 100 %), 1703,6 ($M+Na^+$, 5,3 %)

5.5.3. Metil-4,6-*O*-benzilidén-2,3-dideoxi- β -D-glükopiranozido [2,3-*h*]-*N*-(3-(propargiloxi)propil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán összekapcsolása (**73**) 6-monoazido- β -ciklodextrinnel (**69**)

A kutatócsoportban már korábban előállított **73** glükóزالapú koronaétert (0,161 g, 0,3 mmol) bemértem egy gömblombikba, majd hozzámértem 6-monoazido- β -ciklodextrint (**69**) (0,35 g, 0,3 mmol). A kimért anyagokat feloldottam száraz dimetil-formamidban (5 ml), majd hozzáadtam az oldathoz réz(I)-jodid katalizátort 0,05 ekvivalens mennyiségben (3,0 mg, 0,015 mmol) és diizopropil-etil-amin bázist (68 μ l, 0,4 mmol).

A lombikba mágneses keverőmagot helyeztem, és elláttam buborékolóval, majd kevertettem. Enyhe gázfejlődést tapasztaltam, illetve az oldatnak sárga színe lett.

Feldolgozás:

A reakciót VRK-n követtem nyomon. Ugyanazt az eljárást alkalmaztam, mint a **72** vegyület előállításakor.

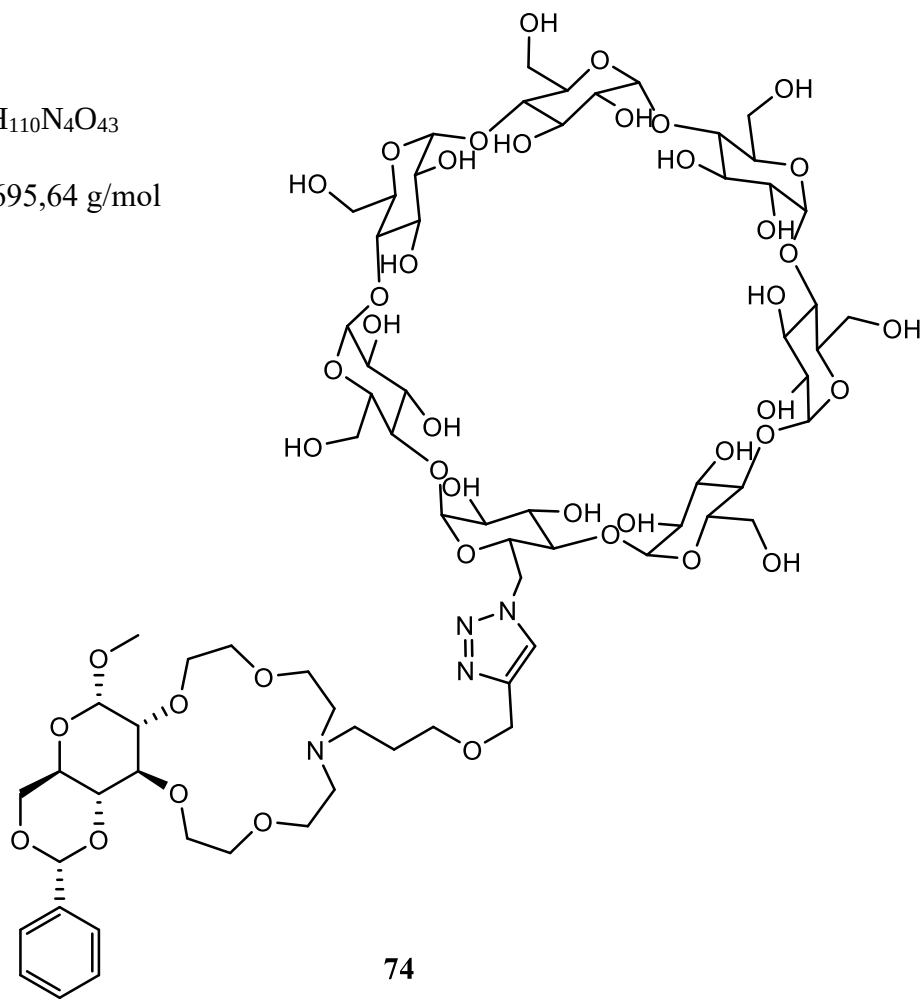
A nyersterméket VRK-val vizsgálva megállapítottam, hogy végbement a reakció. Azonban még nem találtam alkalmas módszert a keletkezett vegyület tisztítására.

Kísérletek részletes leírása

Termelés: - g (%)

Összegképlet: $C_{70}H_{110}N_4O_{43}$

Molekulatömeg: 1695,64 g/mol



5.6. Modell reakciók

5.6.1. Aszimmetrikus *Darzens*-kondenzáció

Feloldottam 1,5 ml toluol oldószerben 77 mg (0,5 mmol) α -klóracetofenont (**76**), 0,05 mmol koronaéter fázistranszfer katalizátort (**72**) és hozzáadtam 75 μ l (0,75 mmol) benzaldehydet (**75**), végül 0,5 ml 30 %-os NaOH-oldat hozzáadásával elindítottam a reakciót. VRK segítségével követtem nyomon (eluens: hexán:EtOAc 10:1).

A reakció 1 órát követően lejártszódot. A koronaéter-ciklodextrin komplex katalizátor krémes állagúvá változtatta a reakcióelegyet.

Feldolgozás:

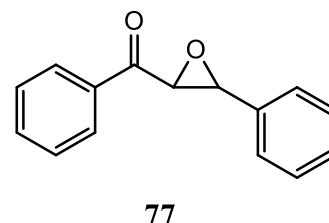
Toluolt (5 ml) adtam az elegyhez, és egy pár percnyi kevertetés után dekantáltam a nyerstermékéről az oldószert. Ezt a lépést összesen háromszor ismételt meg. A dekantált oldószert 3x5ml vízzel mostam, a fázisokat extraháltam és szétválasztottam. A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottam. Az oldatot szűrtem, a szűrletet bepárooltam és a maradékot preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: hexán:EtOAc 10:1). Sárgás-fehér szilárd anyag a termék.

Az enantiomerfelesleget királis HPLC méréssel határoztam meg.

Termelés: 30 mg (27 %)

Összegképlet: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$

Molekulatömeg: 224,25 g/mol



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 8,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H, COArH-o); 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H, COArH-p); 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 2H, COArH-m); 7,37-7,41 (m, 5H, CHArH); 4,29 (d, J = 2 Hz, 1H, COCH); 4,08 (d, J = 2 Hz, 1H, ArCH).

A *Darzens*-kondenzációt a fentieknek leírtaknak megfelelően megismételt még kétszer. Egyik esetben semmilyen katalizátort nem használtam. Azt tapasztaltam, hogy a reakció ekkor is lejártszódot a határfelületen, azonban mivel ez nem egy enantioszelektív reakció volt, nem dolgoztam fel a nyersterméket.

A másik esetben katalizátorként β -ciklodextrint (**65**) használtam.

Feloldottam 3 ml toluol oldószerben 154 mg (1 mmol) α -klóracetofenont (**76**), 0,1 mmol (113,5 mg) β -ciklodextrint (**65**) és hozzáadtam 150 μ l (1,5 mmol) benzaldehidet (**75**), végül 1 ml 30 %-os NaOH-oldat beadagolásával elindítottam a reakciót. VRK segítségével követtem nyomon (eluens: hexán:EtOAc 10:1).

A reakció 1 órát követően lejártszódott. Ebben az esetben nem tapasztaltam azt, hogy a ciklodextrintől krémes állagúvá válna a reakcióelegy, így feldolgoztam.

Feldolgozás:

Toluolt (5 ml) és vizet (3 ml) adtam az elegyhez, majd szétválasztottam a szerves és vizes fázist, a szerves fázist 3x5ml vízzel mostam, Na₂SO₄-on szárítottam. Az oldatot szűrtem, a szűrletet bepároltam és a maradékot preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: hexán:EtOAc 10:1). Sárgás-fehér szilárd anyag a termék.

Az enantiomerfelesleget királis HPLC méréssel határoztam meg.

Termelés: 80 mg (36 %)

5.6.2. *Transz*-kalkon (**78**) epoxidálása

Feloldottam 104 mg (0,5 mmol) *transz*-kalkont (**78**) és 0,05 mmol koronaéter fázistranszfer katalizátort (**72**) 1,5 ml toluolban. Hozzáadtam 0,25 ml *tert*-butilhidroperoxidot és 0,5 ml 20%-os NaOH-oldatot, a reakciót pedig VRK segítségével követtem (eluens: hexán:EtOAc 10:1). Miután végbe ment a reakció feldolgoztam.

Feldolgozás:

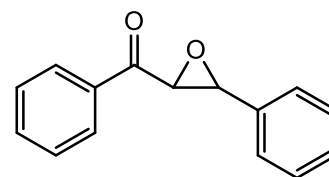
Toluolt (5 ml) és vizet (3 ml) adtam az elegyhez, pár percig kevertettem, mert a koronaéter-ciklodextrin komplex krémes állagú volt. Ezt követően szétválasztottam a szerves és vizes fázist, a szerves fázist 3x5ml vízzel mostam, Na₂SO₄-on szárítottam. Az oldatot szűrtem, a szűrletet bepároltam és a maradékot preparatív VRK-val tisztítottam (eluens: hexán:EtOAc 10:1). Sárgás-fehér szilárd anyag a termék.

Az enantiomerfelesleget királis HPLC méréssel határoztam meg.

Termelés: 70 mg (62 %)

Összegképlet: C₁₅H₁₂O₂

Molekulatömeg: 224,25 g/mol



77

5.6.3. *Michael*-addíció

Feloldottam 49,2 mg (0,33 mmol) β -nitrosztíolt (**79**), 108,6 mg (0,5 mmol) dietil-acetamidomalonátot (**80**) és 0,05 mmol koronaéter fázistranszfer katalizátort (**72**) 1,5 ml dietiléter:THF 4:1 oldószer elegyben. A reakciót 70 mg (0,66 mmol) Na_2CO_3 hozzáadásával indítottam el, és VRK segítségével követtem (eluens: hexán:EtOAc 10:1).

Feldolgozás:

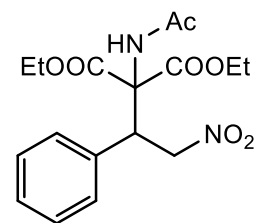
A reakció lejátszódását követően (2 nap) az 5.6.2. pontban leírtaknak megfelelően tisztítottam a nyersterméket. A termék megjelenése sárga olaj.

Az enantiomerfelesleget királis HPLC méréssel határoztam meg.

Termelés: 10 mg (8 %)

Összegképlet: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$

Molekulatömeg: 366,37 g/mol

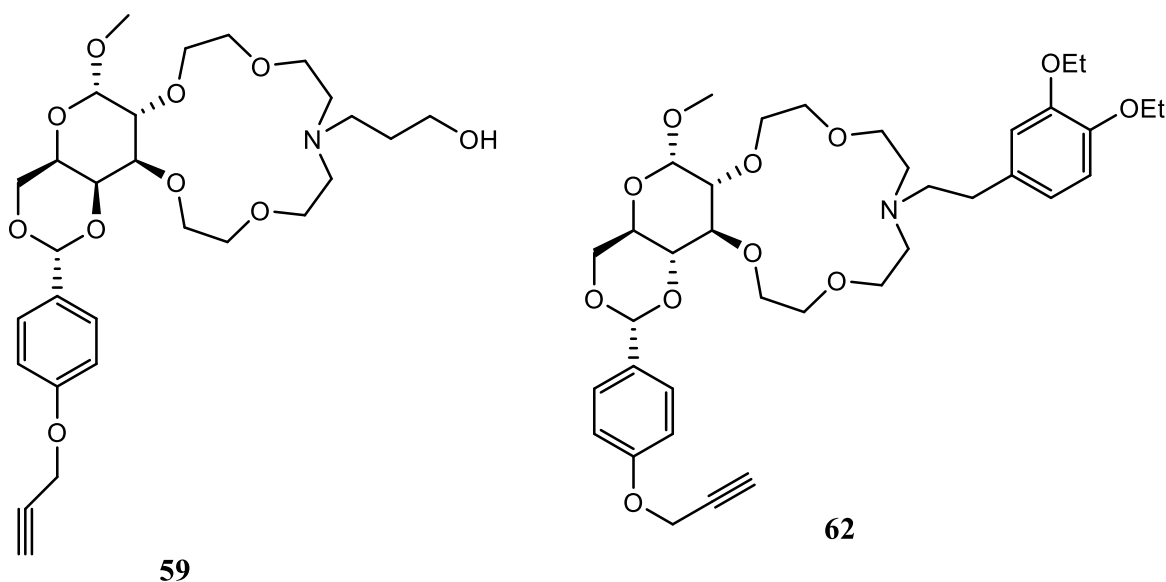


81

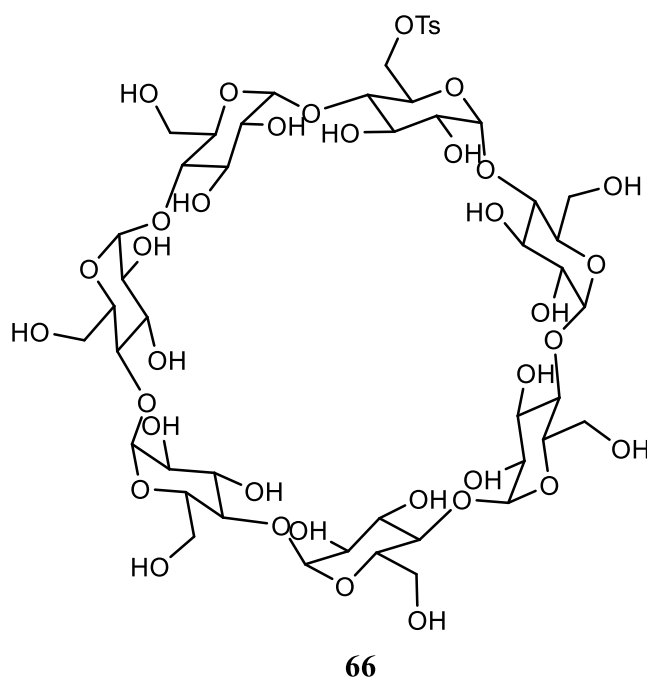
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7,31-7,28 (m, 3H, ArH); 7,22-7,18 (m, 2H, ArH); 6,89 (br s, 1H, NH); 5,54-5,48 (m, 1H, CCHCH₂); 4,73-4,66 (m, 2H, CH₂NO₂); 4,34-4,23 (m, 2H, OCH₂); 4,20-4,13 (m, 1H, OCH₂); 4,08-4,01 (m, 1H, OCH₂); 2,12 (s, 3H, COCH₃); 1,27 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃).

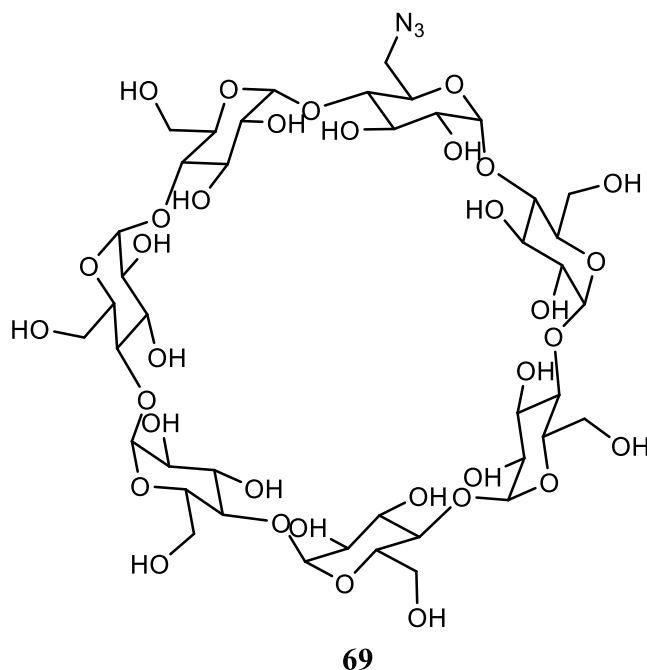
6. Összefoglalás

Az elvégzett kutatómunkám során előállítottam az **59** D-galaktopiranozid-alapú lariát koronaétert, és **62** D-glükopiranozid-alapú lariát étert, melyek propargilcsoportjaik révén azid-alkin reakcióba vihetők és állófázishoz rögzíthetők.



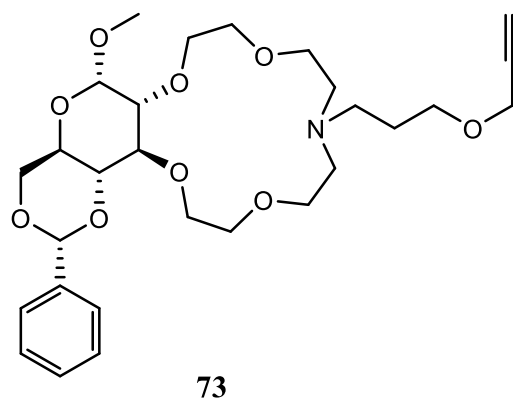
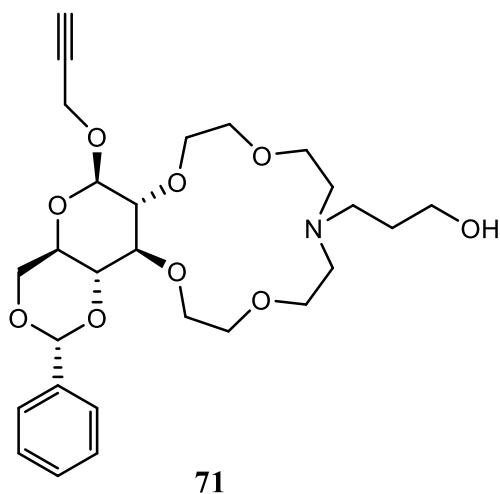
A kutatómunkám másik részét képezte a ciklodextrinek monoszubsztitúciójának vizsgálata. Vizsgáltam α -, β -, és hidroxipropil- β -ciklodextrint is, amelyek közül a β -ciklodextrint (**65**) sikeresen alakítottam át 6-monotolil- β -ciklodextrinné (**66**), majd a tolilcsoportot azidcsoportra cserélve 6-monoazido- β -ciklodextrint (**69**) kaptam.





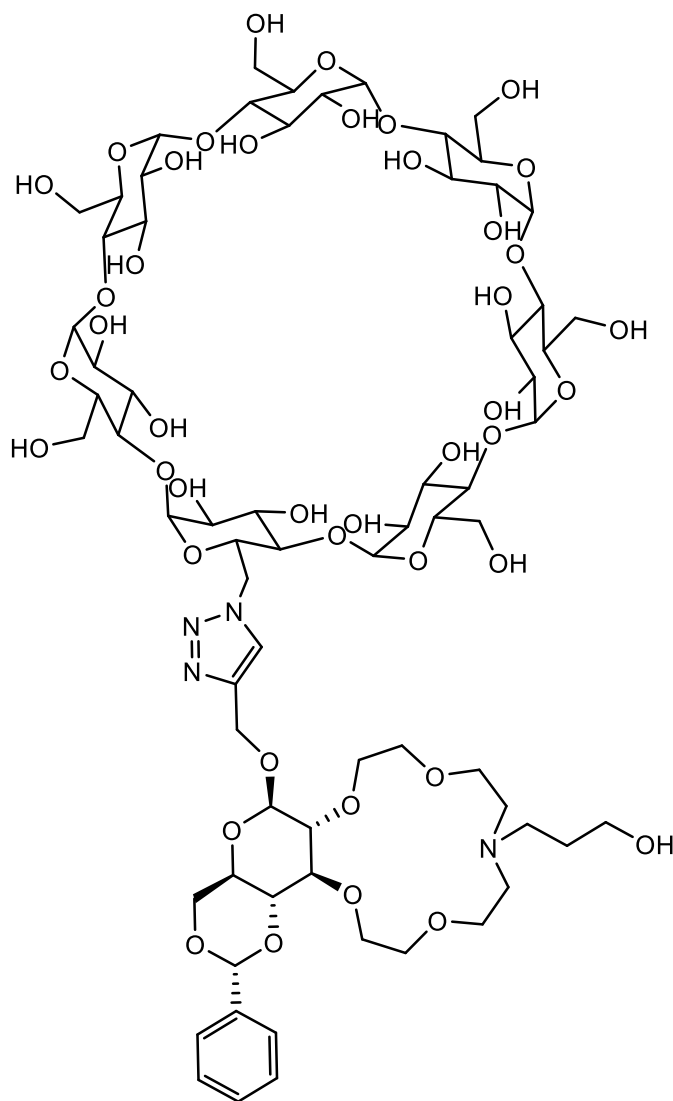
Az **59** D-galaktopiranozid-alapú lariatét ért „click” reakcióban kívántam összekapcsolni a 6-monoazido-β-ciklodextrinnel (**69**), hogy ciklodextrinhez, mint állófázishoz rögzített koronaétért (**70**) kapjak. Azonban az összekapcsolás egyelőre ismeretlen okok miatt nem játszódtott le sikeresen.

A továbbiakban a kutatócsoportban már korábban előállított **71** és **73** D-glükopiranozid-alapú koronaéterekkel kívántam összekapcsolni a 6-monoazido-β-ciklodextrint (**69**). A **71** és **73** vegyületek a szénhidrát minőségén kívül, a propargilcsoport helyzetében különböztek az **59** vegyülettől. A **71** makrociklusban az anomercentrumon történt meg a propargilcsoport kialakítása, míg a **73** koronaéterben a benzilidén-csoporton található az alkin egység.



Összefoglalás

A **71** D-glükopiranozid-alapú koronaétert 6-monoazido- β -ciklodextrinnel (**69**) összekapcsolva sikeresen állítottam elő a **72** ciklodextrin-koronaéter komplexet.

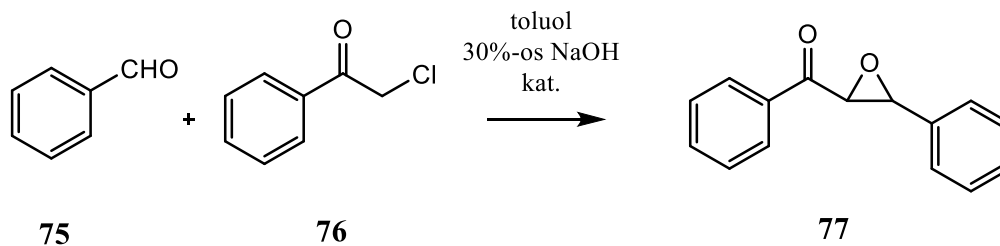


72

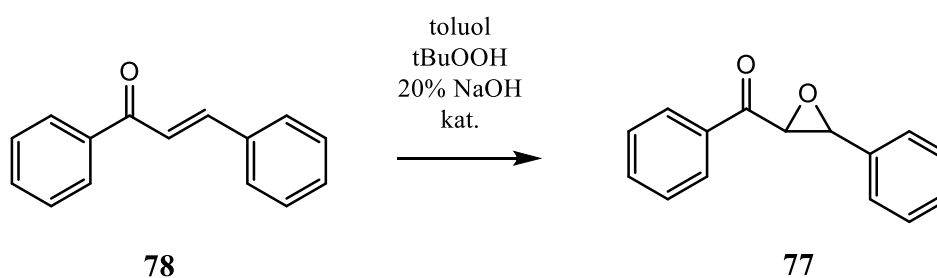
A **72** vegyület katalitikus tulajdonságait a kutatócsoportban már korábban alkalmazott modellreakciókban vizsgáltam.

Először *Darzens*-kondenzációval előállítottam a **77** epoxiketont. A katalizátor alkalmazásával a reakció lejátszódott, azonban nem volt enantiomerfelesleg.

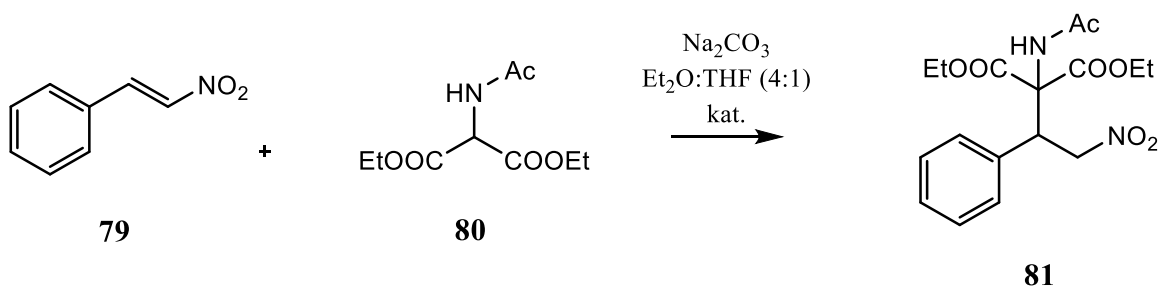
Összefoglalás



Ezen kívül *transz*-kalkont (**78**) epoxidáltam, és ebben az esetben is ugyanazt tapasztaltam, mint az előzőleg, a reakció lejártszódott, de racém termék képződött.



Harmadikként a **72** vegyületet *Michael*-addícióban vizsgáltam, β -nitrosztírolt (**79**) reagáltattam dietil-acetamidomalonáttal (**80**), termékként a **81** vegyületet kaptam. Ebben az esetben is ugyanazt tapasztaltam, mint az előzőleg, a reakció lejártszódott, de racém termék képződött.



Konklúzióként elmondható, hogy a ciklodextrin-koronaéter komplex nem nyitott meg enantioszelektív reakcióutat, a kutatócsoportban korábban vizsgált D-glükopiranozid- és D-galaktopiranozid-alapú lariat éterek hatékonyabbnak és gyorsabbnak bizonyultak az enantioszelektív reakciók esetében.

Összefoglalás

A jövőben a ciklodextrin szabadon maradt OH-csoportjainak metilezésével csökkenthető a vízdoldhatóság és egyúttal növelhető a lipofilitás, így javítható lehet a katalitikus aktivitás. Az is lehetséges, hogy ha nagyobb távolságot biztosítunk a ciklodextrin és a koronaéter között, akkor szintén javítható a rögzített koronaéter enantioszelektivitása.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom mindenkinek, aki segített abban, hogy a TDK dolgozatom megszülethessen. Nagyon sok segítséget, türelmet és támogatást kaptam mindenkitől, enélkül számomra lehetetlen lett volna a dolgozat megírása. Köszönettel tartozom Dr. Rapi Zsoltnak, Orbán Istvánnak, Varga Bertalannak és Ujji Dórának.

8. Ábrajegyzék

1. ábra Dibenzo-18-korona-6 (1).....	7
2. ábra A koronaéterek alakja.....	8
3. ábra Különböző méretű koronaéterek	8
4. ábra Bifunkciós fázistranszfer katalizátorok	10
5. ábra Az első királis koronaéterek (9, 10)	11
6. ábra A (2S,3S)-butándiol-alapú (11) és a (1R)-(+)-kámforalapú makrociklus (12)	12
7. ábra Az első királis szénhidrátalapú koronaéter (13)	13
8. ábra A 16 glükózalapú királis koronaéter szintézise	14
9. ábra Mannóz- (17), altróz- (18), és galaktózalapú (19) koronaéterek.....	14
10. ábra A glükóz 3-as C-atomján monoaza-15-korona-5 makrociklust tartalmazó koronaéter (20)	15
11. ábra Treitolalapú koronaéterek (21)	15
12. ábra D-Mannitolalapú koronaéterek (22)	16
13. ábra Regenerálható heterogén fázistranszfer katalizátorok (23, 24)	17
14. ábra Regenerálható fázistranszfer katalizátor (25)	17
15. ábra Mágneses részecskékhez kötött regenerálható koronaéter (26)	18
16. ábra A thalidomide enantiomerei (27, 28)	18
17. ábra A szteroidszintézisben alkalmazott királis fázistranszfer katalizátor (29)	19
18. ábra Iparban alkalmazott enantioszelektív epoxidációs reakció	20
19. ábra α - (34), β - (35), γ - (36)-ciklodextrin	21
20. ábra α - D-glükopiranozid.....	22
21. ábra Darzens-kondenzáció α -klóracetofenon (38) és benzaldehid (39) között.....	25
22. ábra A TADDOL (41) szerkezete	25
23. ábra Transz-Kalkon (42) aszimmetrikus epoxidációja.....	26
24. ábra A 44 gyűrűs keton és metil-akrilát (45) Michael-addíciója	26
25. ábra Metil-fenilacetát (47) és metil-akrilát (45) Michael-addíciója.....	27
26. ábra A metil-fenilacetát Michael-addíciójában alkalmazott koronaéter	27
27. ábra Metil- α -D-galaktopiranozid (51) előállítása	29
28. ábra 4-Propargiloxi-benzaldehid (54) előállítása	30
29. ábra Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén- α -D-galaktopiranozid (55) előállítása.....	30
30. ábra Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-klóretoxi)etil]- α -D-galaktopiranozid (56) előállítása	31

Ábrajegyzék

31. ábra	Metil-4,6-O-(4-propargiloxi)benzilidén-2,3-bisz-O-[2-(2-jódetoxi)etil]- α -D-galaktopiranozid (57) előállítása	32
32. ábra	Az 59 koronaéter szintézise gyűrűzárással.....	33
33. ábra	A 62 koronaéter szintézise	34
34. ábra	α -Ciklodextrin (63) tozilezése α -pikolinban	35
35. ábra	α -Ciklodextrin (63) tozilezése vizes acetonnitriles közegben.....	36
36. ábra	α -Ciklodextrin (63) tozilezése vízben	37
37. ábra	β -Ciklodextrin (65) tozilezése vízben	38
38. ábra	Hidroxiropil- β -ciklodextrin (67) tozilezése.....	38
39. ábra	6-Monoazido- β -ciklodextrin (69) előállítása.....	39
40. ábra	6-monoazido- β -ciklodextrin (69) előállítása 110°C-on	40
41. ábra	Az 59 makrociklus rögzítése β -ciklodextrinhez	41
42. ábra	A 71 glükózalapú koronaéter kapcsolása a 66 β -ciklodextrinnel.....	43
43. ábra	A 72 vegyület HSQC NMR spektruma.....	44
44. ábra	A 72 vegyület HSQC NMR spektrumának aromás tartománya.....	45
45. ábra	A 72 vegyület HSQC NMR spektrumában lévő O-CH-O jelek	46
46. ábra	A 72 vegyület HSQC NMR spektrumának heteroatom-CH _x típusú jelei	47
47. ábra	A 72 vegyület HSQC NMR spektrumának kis kémiai eltolódású része	48
48. ábra	A 73 glükózalapú koronaéter rögzítése a 69 β -ciklodextrinhez	49
49. ábra	Aszimmetrikus Darzens-kondenzáció	50
50. ábra	Transz-kalkon (78) epoxidálása	51
51. ábra	Michael-addíció	52

9. Irodalomjegyzék

- [1] C. J. Pedersen, “The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture),” *Angew. Chemie Int. Ed. English*, vol. 27, no. 8, pp. 1021–1027, Aug. 1988, doi: <https://doi.org/10.1002/anie.198810211>.
- [2] T. Usacheva *et al.*, “Entropy effects in intermolecular associations of crown-ethers and cyclodextrins with amino acids in aqueous and in non-aqueous media,” *Entropy*, vol. 24, no. 1, 2022, doi: 10.3390/e24010024.
- [3] T. Nemcsok *et al.*, “Enantioselective cyclopropanation of conjugated cyanosulfones using carbohydrate-based crown ether catalysts,” *Tetrahedron*, vol. 76, no. 9, p. 130965, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.130965>.
- [4] R. Miethchen and V. Fehring, “Carbohydrate-based crown ethers containing 1,4-linked D-glucopyranose moieties,” *Synthesis (Stuttg.)*, no. 1, pp. 94–98, 1998, doi: 10.1055/s-1998-4480.
- [5] T. J. Wenzel, J. E. Thurston, D. C. Sek, and J.-P. Joly, “Utility of crown ethers derived from methyl β -D-galactopyranoside and their lanthanide couples as chiral NMR discriminating agents,” *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 12, no. 8, pp. 1125–1130, 2001, doi: [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(01\)00214-2](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(01)00214-2).
- [6] M. Pietraszkiewicz, P. Salanski, and J. Jurczak, “Synthesis of novel chiral [2.2.1]cryptands incorporating sugars,” *Tetrahedron*, vol. 40, no. 15, pp. 2971–2973, 1984, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91310-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91310-9).
- [7] A. Makó, D. K. Menyhár, P. Bakó, G. Keglevich, and L. Tóke, “Theoretical study of the asymmetric phase-transfer mediated epoxidation of chalcone catalyzed by chiral crown ethers derived from monosaccharides,” *J. Mol. Struct.*, vol. 892, no. 1, pp. 336–342, 2008, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.05.057>.
- [8] D. A. H. van Maarschalkerwaard, N. P. Willard, and U. K. Pandit, “Synthesis of carbohydrate containing crown ethers and their application as catalysts in asymmetric michael additions,” *Tetrahedron*, vol. 48, no. 40, pp. 8825–8840, 1992, doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)89454-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)89454-0).
- [9] T. Szabó, Z. Rapi, G. Keglevich, Á. Szöllosy, L. Drahos, and P. Bakó, “Synthesis of L-arabinose-based crown ethers and their application as enantioselective phase transfer catalysts,” *Arkivoc*, vol. 2012, no. 8, pp. 36–48, 2012, doi: 10.3998/ark.5550190.0013.804.
- [10] D. T. Gryko, P. Piątek, and J. Jurczak, “An efficient method for preparation of chiral macrocyclic bisamides starting from diol derivatives of D-mannitol and L-tartaric acid,” *Synthesis (Stuttg.)*, no. 2, pp. 336–340, 1999, doi: 10.1055/s-1999-6054.
- [11] S. Kamitori, K. Hirotsu, and T. Higuchi, “Crystal and Molecular Structures of Double Macrocyclic Inclusion Complexes Composed of Cyclodextrins, Crown Ethers, and Cations,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 109, no. 8, pp. 2409–2414, 1987, doi: 10.1021/ja00242a026.
- [12] P. Jansook, N. Ogawa, and T. Loftsson, “Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications,” *Int. J. Pharm.*, vol. 535, no. 1, pp. 272–284, 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.018>.

- [13] G. Narayanan, J. Shen, I. Matai, A. Sachdev, R. Boy, and A. E. Tonelli, "Cyclodextrin-based nanostructures," *Prog. Mater. Sci.*, vol. 124, p. 100869, 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2021.100869>.
- [14] L. Jicsinszky, K. Martina, and G. Cravotto, "Cyclodextrins in the antiviral therapy," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 64, p. 102589, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102589>.
- [15] S. Gandhi and P. Shende, "Cyclodextrins-modified metallic nanoparticles for effective cancer therapy," *J. Control. Release*, vol. 339, pp. 41–50, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.09.025>.
- [16] C. J. Pedersen, "Cyclic Polyethers and Their Complexes," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 2, no. 11, pp. 7017–7036, 1967, [Online]. Available: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- [17] G. W. Gokel, "Principles and Synthetic Applications in Crown Ether Chemistry."
- [18] D. A. Laidler and J. Fraser Stoddart, "Synthesis of crown ethers and analogues," *Chem. Ethers Crown Ethers Hydroxyl Gr. Their Sulphur Analog.*, vol. 1, pp. 1–57, 2010, doi: 10.1002/9780470771624.ch1.
- [19] F. De Jong and D. N. Reinhoudt, "Stability and Reactivity of Crown-Ether Complexes," vol. 17, V. Gold and D. B. T.-A. in P. O. C. Bethell, Eds. Academic Press, 1980, pp. 279–433.
- [20] S. D. Alexandratos and C. L. Stine, "Synthesis of ion-selective polymer-supported crown ethers: a review," *React. Funct. Polym.*, vol. 60, pp. 3–16, 2004, doi: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2004.02.006>.
- [21] R. Zsolt and K. Gy, "Monoszacharid-alapú koronaéterek mint enantioszelektív katalizátorok," pp. 87–88, 2016.
- [22] E. Szerves, "Királis koronaéterekkel katalizált enantioszelektív szintézisek," 2000.
- [23] K. Petrusevska, M. A. Kuznetsov, K. Gedicke, V. Meshko, S. M. Staroverov, and A. Seidel-Morgenstern, "Chromatographic enantioseparation of amino acids using a new chiral stationary phase based on a macrocyclic glycopeptide antibiotic," *J. Sep. Sci.*, vol. 29, no. 10, pp. 1447–1457, 2006, doi: 10.1002/jssc.200600036.
- [24] S. Ozeki, T. Ikegawa, H. Takahashi, and T. Kuwamura, "Molecular Assemblies of an Amphipathic Crown Compound in Aqueous KCl Solutions," *Langmuir*, vol. 4, no. 4, pp. 1070–1071, 1988, doi: 10.1021/la00082a047.
- [25] Z. Fehér *et al.*, "Synthesis of Novel Crown Ether-Squaramides and Their Application as Phase-Transfer Catalysts," *Molecules*, vol. 26, no. 21, 2021, doi: 10.3390/molecules26216542.
- [26] Q. Yang *et al.*, "Explosion Hazards of Sodium Hydride in Dimethyl Sulfoxide, N,N-Dimethylformamide, and N,N-Dimethylacetamide," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 23, no. 10, pp. 2210–2217, Oct. 2019, doi: 10.1021/acs.oprd.9b00276.
- [27] B. Lygo and B. I. Andrews, "Asymmetric phase-transfer catalysis utilizing chiral quaternary ammonium salts: Asymmetric alkylation of glycine imines," *Acc. Chem. Res.*, vol. 37, no. 8, pp. 518–525, 2004, doi: 10.1021/ar030058t.
- [28] Y.-D. Li *et al.*, "Bifunctional phase-transfer catalysts for fixation of CO₂ with epoxides under ambient pressure," *Green Chem.*, vol. 21, no. 19, pp. 5231–5237, 2019, doi:

10.1039/C9GC02058F.

- [29] S. Shirakawa, T. Tokuda, S. B. J. Kan, and K. Maruoka, "Phase-transfer-catalyzed asymmetric desymmetrizations of cyclopentanones," *Org. Chem. Front.*, vol. 2, no. 4, pp. 336–339, 2015, doi: 10.1039/c4qo00339j.
- [30] N. Noroozi-Shad, M. Gholizadeh, and H. Sabet-Sarvestani, "Quaternary phosphonium salts in the synthetic chemistry: Recent progress, development, and future perspectives," *J. Mol. Struct.*, vol. 1257, p. 132628, 2022, doi: 10.1016/j.molstruc.2022.132628.
- [31] J. Novacek and M. Waser, "Bifunctional chiral quaternary ammonium salt catalysts: A rapidly emerging class of powerful asymmetric catalysts," *European J. Org. Chem.*, no. 4, pp. 637–648, 2013, doi: 10.1002/ejoc.201201425.
- [32] W. H. Pirkle and T. C. Pochapsky, "Considerations of Chiral Recognition Relevant to the Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers," *Chem. Rev.*, vol. 89, no. 2, pp. 347–362, 1989, doi: 10.1021/cr00092a006.
- [33] W. X. Huang, S. D. Fazio, and R. V. Vivilecchia, "Achievement of enantioselectivity of non-polar primary amines by a non-chiral crown ether," *J. Chromatogr. A*, vol. 781, no. 1–2, pp. 129–137, 1997, doi: 10.1016/S0021-9673(97)00541-4.
- [34] R. C. Helgeson, K. Koga, J. M. Tintko, and D. J. Cram, "Complete Optical Resolution by Differential Complexation in Solution between a Chiral Cyclic Polyether and an α -Amino Acid," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 95, no. 9, pp. 3021–3023, 1973, doi: 10.1021/ja00790a052.
- [35] F. De Jong, M. G. Siegel, and D. J. Cram, "Assembly of three chiral binaphthyl units into multiheteromacrocycles," *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, no. 14, pp. 551–553, 1975, doi: 10.1039/C39750000551.
- [36] D. B. Hostst, E. P. Kyba, J. M. Timko, L. J. Kaplan, F. De J, and D. J. Cram, "Host-Guest Complexation. 11. Survey of Chiral Recognition of Amine and Amino Ester Salts by Dilocular Bisdinaphthyl Hosts," *J. Am. Chem. Soc.*, 1978.
- [37] C. J. Chem. Soc. and Commun., "Chiral Crown Complexes catalyse Michael Addition Reactions to give Adducts in High Optical Yields," *J. Chem. Soc.*, vol. 158, no. 1, pp. 145–146, 1981.
- [38] D. J. Cram and D. Y. Sogah, "Chiral Complexes Polymerize Methacrylate Esters To Give Helical Polymers That Mutarotate by Uncoiling," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 107, no. 26, pp. 8301–8302, 1985, doi: 10.1021/ja00312a103.
- [39] S. Aoki, S. Sasaki, and K. Koga, "Simple Chiral Crown Ethers Complexed with Potassium Tert-Butoxide as Efficient Catalysts for Asymmetric Michael Additions," *Tetrahedron*, vol. 30, no. 1, pp. 7229–7230, 1989.
- [40] E. Brunet *et al.*, "New chiral crown ethers derived from camphor and their application to asymmetric Michael addition. First attempts to rationalize enantioselection by AM1 and AMBER calculations," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 5, no. 5, pp. 935–948, 1994, doi: 10.1016/S0957-4166(00)86246-1.
- [41] R. Schettini, M. Sicignano, F. De Riccardis, I. Izzo, and G. Della Sala, "Macrocyclic Hosts in Asymmetric Phase-Transfer Catalyzed Reactions," *Synth.*, vol. 50, no. 24, pp. 4777–4795, 2018, doi: 10.1055/s-0037-1610311.
- [42] W. D. Curtis, D. A. Laidler, J. F. Stoddart, and G. H. Jones, "Synthesis of

- configurationally chiral cryptands and cryptates from carbohydrate precursors,” *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, no. 20, pp. 833–835, 1975, doi: 10.1039/C39750000833.
- [43] S. Jarosz and A. Listkowski, “Sugar Derived Crown Ethers and Their Analogs: Synthesis and Properties,” *Curr. Org. Chem.*, vol. 10, no. 6, pp. 643–662, 2006, doi: 10.2174/138527206776359702.
- [44] Z. Rapi, T. Nemcsok, P. Bagi, G. Keglevich, and P. Bakó, “Synthesis of chiral crown ethers derived from D-galactose and their application in enantioselective reactions,” *Tetrahedron*, vol. 75, no. 30, pp. 3993–4004, 2019, doi: 10.1016/j.tet.2019.06.020.
- [45] P. Bako, G. Keglevich, Z. Rapi, and L. Toke, “The Enantiomeric Differentiation Ability of Chiral Crown Ethers Based on Carbohydrates,” *Curr. Org. Chem.*, vol. 16, no. 3, pp. 297–304, 2012, doi: 10.2174/138527212799499877.
- [46] P. Bako, G. Keglevich, and Z. Rapi, “Asymmetric Phase Transfer Reactions Catalyzed by Chiral Crown Ethers Derived from Monosaccharides,” *Lett. Org. Chem.*, vol. 7, no. 8, pp. 645–656, 2010, doi: 10.2174/157017810793811669.
- [47] P. Bakó and L. Töke, “Novel monoaza- and diazacrown ethers incorporating sugar units and their extraction ability towards picrate salts,” *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, vol. 23, no. 3, pp. 195–201, 1995, doi: 10.1007/BF00709577.
- [48] B. G. P. Di Cesare, “Chiral Crown Ether Synthesis by Catalysis in a Two Phases System,” *Univ. Nancy I, Lab. Chim. Org. III, Case Off. 140, F-54037 Nancy, Fr. (ERA CNRS No. 558)*, p. 32, 1979.
- [49] V. J. G. and G. W. Gokel, “Syntheses of Calcium-Selective, Substituted Diaza-Crown Ethers: A Novel, One-Step Formation of Bibrachial Lariat Ethers,” pp. 8240–8244, 1984.
- [50] Z. Rapi, A. Grün, G. Keglevich, A. Stirling, and P. Bakó, “Synthesis of α -D-galactose-based azacrown ethers and their application as enantioselective catalysts in Michael reactions,” *New J. Chem.*, vol. 40, no. 9, pp. 7856–7865, 2016, doi: 10.1039/c6nj02030e.
- [51] P. Bakó, A. Makó, G. Keglevich, M. Kubinyi, and K. Pál, “Synthesis of D-mannose-based azacrown ethers and their application in enantioselective reactions,” *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 16, no. 10, pp. 1861–1871, 2005, doi: 10.1016/j.tetasy.2005.03.025.
- [52] L. T. Gábor Tóth, Wolfgang Dietrich, Péter Bakó, László Fenichel, “Reaction of methyl 2,3-anhydro-4,6-O-benzylidene- α -D-allopyranoside with ethanolamine and 1,4,7,10-tetraoxa-13-azacyclopentadecane,” vol. 163, pp. 141–145, 1987.
- [53] Z. Rapi, T. Nemcsok, Á. Pálvölgyi, G. Keglevich, A. Grün, and P. Bakó, “Synthesis of l-threitol-based crown ethers and their application as enantioselective phase transfer catalyst in Michael additions,” *Chirality*, vol. 29, no. 6, pp. 257–272, 2017, doi: 10.1002/chir.22678.
- [54] P. Bakó, T. Bakó, K. Bisztray, Á. Szöllősy, K. Nagy, and L. Töke, “Synthesis, extraction ability and application in an asymmetric synthesis of azacrown ethers derived from D-mannitol,” *J. Incl. Phenom.*, vol. 39, no. 3–4, pp. 247–251, 2001, doi: 10.1023/A:1011141025783.
- [55] R. Chinchilla, P. Mazón, and C. Nájera, “Asymmetric synthesis of α -amino acids using polymer-supported Cinchona alkaloid-derived ammonium salts as chiral phase-transfer catalysts,” *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 11, no. 16, pp. 3277–3281, 2000, doi:

[https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00317-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00317-7).

- [56] M. M. Hassan, N. Haraguchi, and S. Itsuno, "Highly active polymeric organocatalyst: Chiral ionic polymers prepared from 10,11-didehydrogenated cinchonidinium salt," *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, vol. 54, no. 5, pp. 621–627, 2016, doi: 10.1002/pola.27905.
- [57] J. Izquierdo, C. Ayats, A. H. Henseler, and M. A. Pericàs, "A polystyrene-supported 9-amino(9-deoxy)epi quinine derivative for continuous flow asymmetric Michael reactions," *Org. Biomol. Chem.*, vol. 13, no. 14, pp. 4204–4209, 2015, doi: 10.1039/c5ob00325c.
- [58] S. Tarí, A. Avila, R. Chinchilla, and C. Nájera, "Enantioselective quaternization of 4-substituted oxazol-5-(4H)-ones using recoverable Cinchona-derived dimeric ammonium salts as phase-transfer organocatalysts," *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 23, no. 2, pp. 176–180, 2012, doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.01.012>.
- [59] M. Kawamura and K. Sato, "Magnetic nanoparticle-supported crown ethers," pp. 3404–3405, 2007, doi: 10.1039/b705640k.
- [60] J. S. Bradshaw *et al.*, "Proton-ionizable crown compounds. 2. Synthesis, complexation properties, and structural studies of macrocyclic polyether-diester ligands containing a 4-hydroxypyridine subcyclic unit," vol. 50:24, 1985, [Online]. Available: <https://www.osti.gov/biblio/6303383>.
- [61] J. Tan and N. Yasuda, "Contemporary Asymmetric Phase Transfer Catalysis: Large-Scale Industrial Applications," *Org. Process Res. Dev.*, vol. 19, no. 11, pp. 1731–1746, 2015, doi: 10.1021/acs.oprd.5b00304.
- [62] F. Forum, "Mifepristone," vol. 35, pp. 707–719, 2001.
- [63] W. Adam and A. Zhang, "Chiral-auxiliary-controlled diastereoselective epoxidations," *Synlett*, no. 7, pp. 1047–1072, 2005, doi: 10.1055/s-2005-865214.
- [64] E. M. McGarrigle and D. G. Gilheany, *Chromium— and Manganese—Salen Promoted Epoxidation of Alkenes*, vol. 36, no. 36. 2005.
- [65] O. A. Wong and Y. Shi, "Organocatalytic oxidation. Asymmetric epoxidation of olefins catalyzed by chiral ketones and iminium salts," *Chem. Rev.*, vol. 108, no. 9, pp. 3958–3987, 2008, doi: 10.1021/cr068367v.
- [66] A. Villiers, "Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique," *Compt. Rend. Acad. Sci*, vol. 112, pp. 536–538, 1891.
- [67] F. Schardinger, "Über thermophile Bakterien aus verschiedenen Speisen und Milch: sowie über einige Umsetzungsprodukte derselben in kohlenhydrathaltigen Nährlösungen, darunter krystallisierte Polysaccharide (Dextrine) aus Stärke," *Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs-und Genussmittel, sowie der Gebrauchsgegenstände*, vol. 6, pp. 865–880, 1903.
- [68] F. Schardinger, "Bildung kristallisierter polysaccharide (dextrine) aus stärkekleister durch microben," *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenk. Abt. II*, vol. 29, pp. 188–197, 1911.
- [69] K. Freudenberg and F. Cramer, "Die Konstitution der Schardinger-Dextrine α , β und γ ," *Zeitschrift für Naturforsch. B*, vol. 3, no. 11–12, pp. 464–466, 1948.
- [70] K. Freudenberg and M. Meyer-Delius, "Über die Schardinger-dextrine aus Stärke,"

- Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser., vol. 71, no. 8, pp. 1596–1600, 1938.*
- [71] K. Freudenberg, E. Schaaf, G. Dumpert, and T. Ploetz, “Neue ansichten über die stärke,” *Naturwissenschaften*, vol. 27, no. 51, pp. 850–853, 1939.
 - [72] T. Sohajda, “Biológiailag aktív vegyületek ciklodextrin komplexei: stabilitást és enantiomer elválasztást befolyásoló tényezők vizsgálata,” 2012, doi: 10.14753/SE.2013.1786.
 - [73] D. French and R. E. Rundle, “The Molecular Weights of the Schardinger Alpha and Beta Dextrins,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 64, no. 7, pp. 1651–1653, Jul. 1942, doi: 10.1021/ja01259a050.
 - [74] T. Loftsson and D. Duchêne, “Cyclodextrins and their pharmaceutical applications,” *Int. J. Pharm.*, vol. 329, no. 1–2, pp. 1–11, 2007, doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.10.044.
 - [75] M. E. Brewster and T. Loftsson, “Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 59, no. 7, pp. 645–666, 2007, doi: 10.1016/j.addr.2007.05.012.
 - [76] T. Loftsson and M. E. Brewster, “Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 85, no. 10, pp. 1017–1025, 1996, doi: <https://doi.org/10.1021/js950534b>.
 - [77] K. Uekama, F. Hirayama, and T. Irie, “Cyclodextrin drug carrier systems,” 1998.
 - [78] J. SZEJTLI, “Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry,” *ChemInform*, vol. 29, no. 39, 1998, doi: 10.1002/chin.199839312.
 - [79] L. Szente, “Ciklodextrinek: nanoméretű konténerektől a terápiás eszközökig,” *Magy. Kémiai Folyóirat - Kémiai Közlemények*, vol. 121, no. 1, pp. 34–38, 2015.
 - [80] K. A. Connors, “The stability of cyclodextrin complexes in solution,” *Chem. Rev.*, vol. 97, no. 5, pp. 1325–1357, 1997, doi: 10.1021/cr960371r.
 - [81] L. Liu and Q. X. Guo, “The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins,” *J. Incl. Phenom.*, vol. 42, no. 1–2, pp. 1–14, 2002, doi: 10.1023/A:1014520830813.
 - [82] D. Krois and U. H. Brinker, “Induced circular dichroism and UV-VIS absorption spectroscopy of cyclodextrin inclusion complexes: Structural elucidation of supramolecular azi-adamantane,” *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 120, no. 45, pp. 11627–11632, 1998, doi: 10.1021/ja982299f.
 - [83] G. Tárkányi, “Quantitative approach for the screening of cyclodextrins by nuclear magnetic resonance spectroscopy in support of chiral separations in liquid chromatography and capillary electrophoresis: Enantioseparation of norgestrel with α -, β - and γ -cyclodextrins,” *J. Chromatogr. A*, vol. 961, no. 2, pp. 257–276, 2002, doi: 10.1016/S0021-9673(02)00429-6.
 - [84] J. Szejtli and L. Szente, “Molecular Encapsulation Of Volatile, Easily Oxidizable Labile Flavour Substances By Cyclodextrins,” *Acta Chim. Acad. Sci. Hungaricae*, no. January 1979, pp. 27–46, 1979, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/283007806>.
 - [85] J. Szejtli, *Cyclodextrins and their inclusion complexes*. Akadémiai Kiado, 1982.
 - [86] J. E. Caldwell and R. D. Miller, “Clinical implications of sugammadex,” *Anaesthesia*, vol. 64, no. SUPPL. 1, pp. 66–72, 2009, doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05872.x.

- [87] M. Centini, M. Maggiore, M. Casolaro, M. Andreassi, R. Maffei Facino, and C. Anselmi, "Cyclodextrins as cosmetic delivery systems," *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 57, no. 1–4, pp. 109–112, 2007, doi: 10.1007/s10847-006-9212-0.
- [88] Y. Liu, B. A. Provencher, K. J. Bartelson, and L. Deng, "Highly enantioselective asymmetric Darzens reactions with a phase transfer catalyst," *Chem. Sci.*, vol. 2, no. 7, pp. 1301–1304, 2011, doi: 10.1039/c1sc00137j.
- [89] P. Bakó, E. Czinege, T. Bakó, M. Czugler, and L. Toke, "Asymmetric C-C bond forming reactions with chiral crown catalysts derived from D-glucose and D-galactose," *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 10, no. 23, pp. 4539–4551, 1999, doi: 10.1016/S0957-4166(99)00485-1.
- [90] T. Bakó *et al.*, "Phase-transfer catalyzed asymmetric epoxidation of chalcones using chiral crown ethers derived from D-glucose, D-galactose, and D-mannitol," *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 15, no. 10, pp. 1589–1595, 2004, doi: 10.1016/j.tetasy.2004.03.029.
- [91] D. Almaşi, D. A. Alonso, and C. Nájera, "Organocatalytic asymmetric conjugate additions," *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 18, no. 3, pp. 299–365, 2007, doi: 10.1016/j.tetasy.2007.01.023.
- [92] E. B. Kyba, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, and D. J. Cram, "Chiral Recognition in Molecular Complexing," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 95, no. 8, pp. 2692–2693, 1973, doi: 10.1021/ja00789a051.
- [93] L. Tóke, P. Bakó, G. M. Keserű, M. Albert, and L. Fenichel, "Asymmetric Michael addition and deracemization of enolate by chiral crown ether," *Tetrahedron*, vol. 54, no. 1–2, pp. 213–222, 1998.
- [94] F. Ono, O. Hirata, K. Ichimaru, K. Saruhashi, H. Watanabe, and S. Shinkai, "Mild One-Step Synthesis of 4,6-Benzylideneglycopyranosides from Aromatic Aldehydes and Gelation Abilities of the Glucose Derivatives," *European J. Org. Chem.*, vol. 2015, no. 29, pp. 6439–6447, 2015, doi: 10.1002/ejoc.201500658.
- [95] V. J. Gatto and G. W. Gokel, "Syntheses of calcium-selective, substituted diaza-crown ethers: a novel, one-step formation of bibracchial lariat ethers (BiBLES)," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 106, no. 26, pp. 8240–8244, 1984.
- [96] ifj. D. V. Csaba, D. P. György, D. L. György, D. F. Kornélia, Dr. MAJDIKGyörgy, and D. V. Csaba, "A templát reakciók," *Műszaki Szle.*, pp. 83–87.
- [97] B. Varga, D. Ujj, B. Mátravölgyi, B. Szolnoki, B. Koczka, and Z. Rapi, "Reusable Glucose-Based Crown Ethers Anchored to PVC," *Molecules*, vol. 28, no. 23, 2023, doi: 10.3390/molecules28237905.
- [98] I. Orbán, P. Bakó, and Z. Rapi, "Carbohydrate-Based Azacrown Ethers in Asymmetric Syntheses," *Chem.*, vol. 3, no. 2, pp. 550–577, 2021, doi: 10.3390/chemistry3020039.
- [99] P. K. And and J. Jindrich, "Mono-6-Substituted Cyclodextrins — Synthesis and Applications," *Molecules*, vol. 26, pp. 5065–5117, 2021.
- [100] L. Jicsinszky and R. Iványi, "Catalytic transfer hydrogenation of sugar derivatives," *Carbohydr. Polym.*, vol. 45, no. 2, pp. 139–145, 2001, doi: 10.1016/S0144-8617(00)00319-2.
- [101] J. M. Orosz, D. Ujj, P. Kasal, G. Benkovics, and E. Bálint, "Continuous flow synthesis of 6-monoamino-6-monodeoxy- β -cyclodextrin," *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 19, pp.

294–302, 2023, doi: 10.3762/bjoc.19.25.

- [102] V. K. Tiwari, B. B. Mishra, K. B. Mishra, N. Mishra, A. S. Singh, and X. Chen, “Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry,” *Chem. Rev.*, vol. 116, no. 5, pp. 3086–3240, 2016, doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00408.