



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyésmérnöki és Biomérnöki Kar
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

TDK dolgozat

Monoszacharid alapú királis koronaéterek szintézise és alkalmazása enantioszelektív katalizátorként

2013.

Készítette: Botyánszki Adrienn
II. éves gyógyszer-vegyésmérnök Msc hallgató

Témavezető: Dr. Bakó Péter
egyetemi magántanár

Konzulens: Dr. Rapi Zsolt
tudományos munkatárs

Lezárás dátuma: 2014.04.20.

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani azoknak, akik segítséget nyújtottak eddigi munkám során. Mindenek előtt témavezetőmnek, Dr. Bakó Péter egyetemi magántanárnak, amiért megadta a lehetőséget, hogy a kutatócsoportjában dolgozzak, és türelemmel foglalkozott, osztotta meg sok éves tapasztalatát, gyakorlatát velem. Külön köszönettel tartozom Dr. Rapi Zsoltnak, aki részt vett a munkám irányításában, és mindig hasznos tanácsokkal látott el. Köszönettel tartozom Dr. Szöllősy Áronnak az elkészített spektrumokért és kiértékelésben nyújtott segítségéért. Végezetül, de nem utolsó sorban köszönetet mondok családomnak és barátaimnak a biztatásért, támogatásért és a sok türelemért.

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS	5
2. IRODALMI RÉSZ	7
2.1. NEVEZÉKTAN	7
2.2. A KORONAVEGYÜLETEK TULAJDONSÁGAI	8
2.2.1. Fizikai tulajdonságaik	8
2.2.2. Élettani hatásuk	8
2.2.3. Komplexképzés	9
2.2.4. Alkalmazási terület	10
2.2.4.1. A koronaéterek mint fázistranszfer katalizátorok	11
2.2.4.2. A királis koronaéterek alkalmazása enantioszelektív reakciókban	11
2.3. SZINTÉZISEK	14
2.3.1. Szénhidrát alapú koronaéterek szintézise	15
2.3.1.1. Oxigén tartalmú makrociklusok szintézise	15
2.4. DARZENS-KONDENZÁCIÓ	18
3. SAJÁT KÍSÉRLETEK	22
3.1. CÉLKITŰZÉSEK	22
3.2. GALAKTÓZ ALAPÚ KORONAÉTEREK ELŐÁLLÍTÁSA	22
3.3. GLÜKÓZ ALAPÚ KORONAÉTEREK ELŐÁLLÍTÁSA	26
3.4. ASZIMMETRIKUS SZINTÉZISEK	29
3.4.1. A vizsgált aszimmetrikus reakciók	30
3.4.2. Galaktóz alapú, a nitrogénen hidroxipropil, illetve metoxipropil oldalkarral ellátott makrociklusok (22, 23) hatásának vizsgálata	32
3.4.3. Glükóz alapú, piridin egységet tartalmazó oldalkarral rendelkező koronaéterek (24, 50) hatásának vizsgálata	35
3.4.4. A 2-klór-1-indanon (25) Darzens-kondenzációja	36
3.4.4.1. 2-Klór-1-indanon (25) és benzaldehid (26) reakciója	37
3.4.4.2. Reakció szubsztituál benzaldehid származékokkal, illetve más aromás aldehidekkel	38
4. KÍSÉRLETI RÉSZ	41
4.1. ALKALMAZOTT ANALITIKAI MÓDSZEREK ÉS KÉSZÜLÉKEK	41
4.2. GALAKTÓZ ALAPÚ KORONAÉTEREK SZINTÉZISE	41
4.2.1. Metil- α -D-galaktopiranozid (29) előállítása	41
4.2.2. Metil-4,6-O-benzilidén- α -D-galaktopiranozid (15) előállítása	42
4.2.3. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-[(2-klóretoxi)-etil]- α -D-galaktopiranozid (31) előállítása	42
4.2.4. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-[(2-jódetoxi)-etil]- α -D-galaktopiranozid (32) előállítása	43
4.2.5. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-galaktopiranozido-[2,3h]-N-(3-hidroxi)-propil-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (22) előállítása	44
4.2.6. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-galaktopiranozido-[2,3h]-N-(3-metoxi)-propil-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (23) előállítása	45

4.3.	<u>GLÜKÓZ ALAPÚ KORONAÉTER SZINTÉZISE</u>	46
4.3.1.	<u>Metil-4,6-O-benzilidén-α-D-glükopiranozid (14) előállítása</u>	46
4.3.2.	<u>Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-[(2-klóretoxi)-etil]-α-D-glükopiranozid (34) előállítása</u> ..	46
4.3.3.	<u>Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-[(2-jódetoxi)-etil]-α-D-glükopiranozid (35) előállítása</u>	47
4.3.4.	<u>A 2-(3-(piridin-2-il)propil)izoindol-1,3-dion (38) előállítása</u>	48
4.3.5.	<u>A 3-(piridin-2-il)propán-1-amin (39) előállítása</u>	48
4.2.6.	<u>Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi-α-D-glükopiranozido-[2,3h]-N-(3-piridin-2-il)-propil-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (24) előállítása</u>	49
4.4.	<u>ASZIMMETRIKUS SZINTÉZISEK</u>	50
4.4.1.	<u>β-Nitrosztírol (40) és dietil-acetamidomalonát (41) <i>Michael</i>-addíciója</u>	50
4.4.2.	<u>Kalkon (43) és 2-nitropropán (44) <i>Michael</i>-addíciója</u>	51
4.4.3.	<u>α-Klór-acetofenon (46) és benzaldehid (26) <i>Darzens</i>-kondenzációja</u>	51
4.4.4.	<u>Kalkon (43) epoxidációja</u>	52
4.4.5.	<u><i>Darzens</i>-kondenzációk</u>	53
4.4.5.1.	<u>2-Klór-1-indanon (25) és benzaldehid (26) reakciója</u>	53
4.4.5.2.	<u>2-Klór-1-indanon reakciója aromás aldehidekkel</u>	54
5.	<u>ÖSSZEFOGLALÁS</u>	59
6.	<u>IRODALOMJEGYZÉK</u>	61

1. Bevezetés

A kémia egyik leggyorsabban fejlődő ágazata a szupramolekuláris kémia. Elméletét *Hermann Emil Fischer* alapozta meg, aki felismerte azt a jelenséget, hogy bizonyos molekulák képesek egymást kiválasztani az őket körülvevő molekulahalmazból. A szupramolekuláris kémia középpontjában a szupramolekula áll, amely két vagy több stabilis kémiai részecskéből álló asszociátum, amit nem kovalens, hanem másodlagos erők tartanak össze (ion-dipol, π - π , van der Waals-féle kölcsönhatás, hidrogén-híd, stb.) [1]. A minél több ponton, minél nagyobb számban fellépő másodlagos vagy gyenge kölcsönhatások, taszító hatások nélkül vagy azok minimális fellépése mellett, növelik a kapcsolat erősségét és a molekuláris felismerés szelektivitását.

A szupramolekuláris kémia egyik jelentős ágazata a makrociklusos vegyületek kémiája. Ennek keretében folynak kutatások, például koronaéterekkel, kalixarénekkkel, ciklodextrinekkkel. A koronaéterek jelentőségét mutatja, hogy 1987-ben *Donald Cram*, *Jean-Marie Lehn* és *Charles John Pedersen* „Az élő rendszerek anyagainak kémiai viselkedését utánzó molekulák létrehozásáért” kémiai Nobel-díjat kaptak e témakörben nyújtott munkásságukért.

A koronaéterek területén két fő irányban folynak a kutatások. Egyrészt a kutatók a makrociklusok szintézisével foglalkoznak, másrészt vizsgálják a molekulák tulajdonságait, és felhasználási lehetőségeit.

Hazánkban is folynak ilyen jellegű kutatások, elsősorban a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar Szerves Kémia és Technológia Tanszék két kutatócsoportjában. Abban a munkacsoportban, amelyikben a kutatómunkát végeztem, monoszacharid alapú királis koronaéterek szintézisével foglalkoznak, melyeket aszimmetrikus reakciókban fázistranszfer katalizátorként alkalmaznak.

Napjaink szerves kémiai kutatásának egyik fő iránya az aszimmetrikus katalízis, melynek célja enantiomertiszta termékek előállítása. A téma különösen jelentős biológiailag aktív vegyületek esetében, mivel gyógyszerek, növényvédő szerek, kozmetikumok intermedierjei, hatóanyagai döntően csak enantiomertiszta formában hozhatók forgalomba. A kutatás fontosságát bizonyítja, hogy 2001-ben három híres kutató kapott megosztott kémiai Nobel-díjat a témával kapcsolatban: *William Knowles*, *Ryoji Noyori* „a királisan katalizált

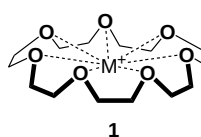
hidrogenációs reakciók tanulmányozásáért”, illetve *Barry Sharpless* „a királisan katalizált oxidációs reakciók tanulmányozásáért”.

Munkám célja különböző metil- α -D-galaktozid, illetve metil- α -D-glükózid alapú királis makrociklusok szintézise volt, valamint többféle monoszacharid alapú koronaéter alkalmazása királis fázistranszfer katalizátorként enantioszelektív *Michael*-addíciókban, *Darzens*-kondenzációkban, illetve epoxidációban.

2. Irodalmi rész

Charles Pedersen, a DuPont kutatója 1967-ben publikálta az első koronaétert (dibenzo-18-korona-6) [2]. Egy reakció melléktermékeként figyelt fel rá, s az előállított makrociklus olyan vegyület volt, ami heteroatomként csak oxigént tartalmazott.

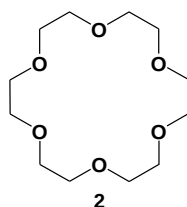
A vegyületsalád fémionokkal képzett komplexeik különleges térszerkezetéről kapta a nevét, pl. a **1** vegyület komplexált formája alább látható.



Definíció szerint a koronaéter olyan gyűrűs molekula, ami $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X}-)_n$ $n \geq 4$ ismétlődő egységet tartalmaz, ahol X olyan heteroatom, mely nemkötő elektronpárral rendelkezik, például O, N, P, vagy S. Az így kapott gyűrűs molekulák belső, hidrofíl üregből és külső, hidrofób vázból állnak. Ez az ambidens jelleg biztosítja, hogy a komplexképzés révén a fémionokat tartalmazó vegyületek ne csak vízben, hanem szerves fázisban is oldódjanak, melynek gyakorlati szempontból is igen nagy jelentősége van. Erre egy szemléltető példa, hogy a 18-korona-6 segítségével a kálium-permanganátot fel lehet oldani benzolban, kloroformban, vagy más szerves oldószerben.

2.1 Nevezéktan

A koronaétereket kétféle nomenklatúra alapján szokás elnevezni. A **2** vegyület neve IUPAC nómenklatúra szerint 1,4,7,10,13,16-hexaoxa-ciklooktadekán.



Az elnevezési nehézségek elkerülés végett vezették be az egyszerűsített nevezéktant, amely főleg a bonyolultabb molekulák esetén hasznos. A gyűrű tagszámát a korona szó elé

illesztik, a heteroatomok számát pedig a név után leírt arab számmal jelzik. Így a fenti vegyület neve 18-korona-6. Ha a központi gyűrűhöz szubsztituensek is kapcsolódnak, akkor azokat külön jelölni kell. Amennyiben az oxigént más heteroatom helyettesíti, pl. kén, akkor a korona-tioéter, ha pedig nitrogén, akkor a korona-amin név használatos. Nitrogén esetén gyakran használják az azakorona elnevezést is.

2.2. A koronavegyületek tulajdonságai

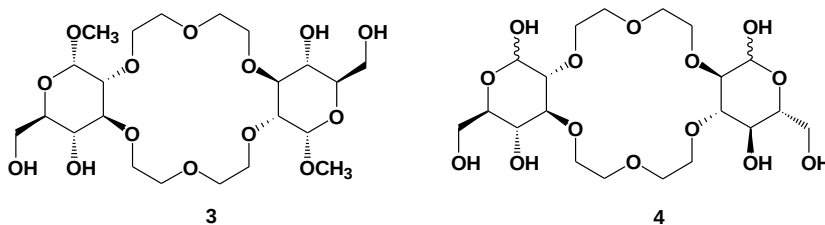
2.2.1. Fizikai tulajdonságaik

A cukor alapú koronaéterek sárga vagy fehér színűek, kristályos vagy szirupszerű anyagok. Vízen, éterben, petroléterben általában rosszul, kloroformban és más szerves oldószerekben viszont jól oldódnak. A kondenzált gyűrűvel rendelkező makrociklusos poliéterek szintelen, kristályos vegyületek. Olvadáspontjuk a makrociklus gyűrűjéhez kapcsolódó benzolegységek számával emelkedik.

2.2.2. Élettani hatásuk

Pedersen cikkei és más irodalmi publikációk alapján úgy tűnik, hogy a makrociklusok többnyire toxikus hatásúak, biológiailag aktív vegyületek [3]. Például az *N*-benzilaza-15-korona-5 befolyásolja a vérnyomást, a diciklohexil-18-korona-6 pedig bőrizgató hatású vegyület.

A Szerves Kémiai Technológia Tanszéken 1976-ben kezdtek foglalkozni koronaéterek előállításával, és vizsgálatával, melynek eredményeképpen sikerült olyan, két glükóz egységet tartalmazó makrociklusokat (**3**, **4**) szintetizálni, amik 100 mg/kg dóziséig nem mutattak toxicitást. [4]



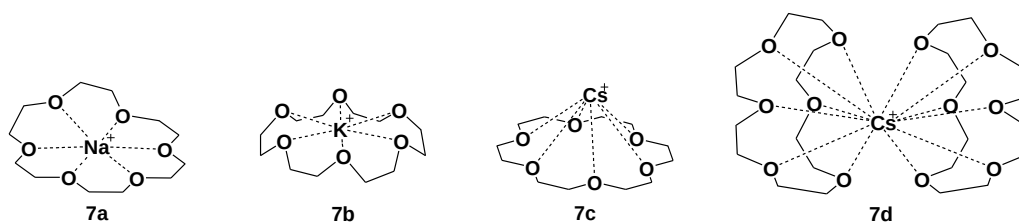
2.2.3. Komplexképzés

A koronaéterek legfőbb tulajdonsága, hogy kationokkal – főleg fémionokkal – és szubsztituátlan vagy szubsztituált ammóniumionokkal komplexeket képeznek [5], melyeket másodlagos kölcsönhatások (ion-ion, ion-dipol kötés, hidrogén-híd, stb.) tartanak össze [6]. A folyamat során az elektronban gazdag heteroatomok az elektronhiányos kationnal donor-akceptor kapcsolatot alakítanak ki, melyben a koronaéter a „gazda”, a kation a „vendég” szerepét tölti be. Az asszociátumokban lévő kötéserősséget sok tényező befolyásolja, úgymint a makrociklus szerkezete, alakja, a heteroatomok száma, illetve a gyűrű átmérője és konformációja, mint ahogy a vendégmolekula mérete, töltése és típusa is. Az azakoronaéterek lágy nitrogénatomjaiknak köszönhetően átmenetifémekkel, míg a kizárólag oxigén heteroatomot tartalmazó vegyületek alkáli- és alkáliföldfémekkel képeznek nagy stabilitású komplexeket. Ezenkívül fontos tényező, hogy milyen szubsztituensek [7] kapcsolódnak a gyűrűhöz, mivel ezek szintén befolyásolják a szelektivitást és a komplexképzést. Így a legstabilabb komplexek akkor jönnek létre, ha a kation átmérője hozzávetőlegesen megegyezik a koronagyűrű belső átmérőjével.

Például a 12-korona-4 (5) Li^+ -ionnal, a 15-korona-5 (6) Na^+ -ionnal, a 18-korona-6 (2) pedig K^+ -ionnal ad stabil komplexet. [2]



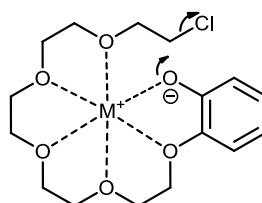
Stabilitásukat az is bizonyítja, hogy amíg pl. a 18-korona-6 K^+ -ionnal szabályos alakot ad (7b), addig Li^+ - vagy Na^+ -ionnal (7a) torzult lesz a komplex, a Rb^+ - vagy Cs^+ -ion (7c) bele sem fér a gyűrűbe, így gyakran két koronával úgynevezett szendvics-komplex (7d) képződik (1.ábra) [6]. Ionfelismerő-képességük számszerűen is meghatározható a stabilitási állandókkal, illetve az ezek hányadosaként nyerhető szelektivitási állandókkal.



1. ábra

A komplex erősségét jelentősen befolyásolja a fentiekén kívül az oldószer és a hőmérséklet is. [8]

A komplexképző hajlam a molekulák előállítása során is fontos szerepet tölt be, a fémion ugyanis az ún. templáthatásért felelős, melynek lényege, hogy a fémionok a nyíltláncú polietilén-glikolokkal is képesek koordinálódni a heteroatomok nemkötő elektronpárjaihoz, ezzel segítve a gyűrű kialakulását. (2. ábra)

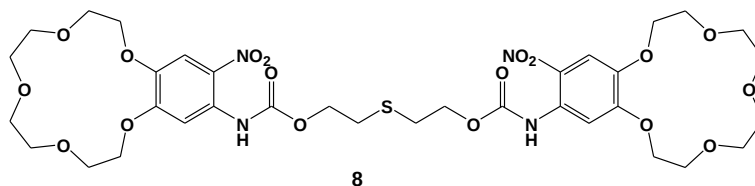


2. ábra

Azokat a makrociklusokat, amelyek egy vagy több, a gyűrűhöz kapcsolódó olyan oldalláncot tartalmaznak, melynek végén nemkötő elektronpárral rendelkező heteroatom található, lariát vagy lasszó koronaétereknek nevezzük. Ezek az oldalkar visszahajlásával stabilizálni tudják a komplexet. A tapasztalatok azt mutatják, hogy egyes láncvégi heteroatomokkal (pl.: O, N, P stb.) az ionszelektivitás növelhető. [5b, 9]

2.2.4. Alkalmazási terület

Számtalan könyv, közlemény és szabadalom foglalkozik a koronaéterek szintézisével és gyakorlati felhasználásukkal. A komplexképző hatásuk alapján az egyik legfontosabb felhasználásuk fázistranszfer katalizátorként, illetve ionszelektivitásuk miatt szenzorként lehetséges. A Szerves Kémiai Technológia Tanszék kutatói analitikus kollégákkal együttműködve állítottak elő egy később „BME-44” (8) néven ismert koronavegyületet, amely szelektivitása miatt káliumion koncentráció mérésére alkalmazható. Ilyen módon egy klinikai analizátor része lett a koronavegyület. [10]



8

A makrociklusokat ezen kívül a vegyipar számos területén használják, adalékanyagként a műanyag-, olaj-, gumi- és fotóiparban, víztisztításra, fémionok szennyvízből történő kinyerése, atomerőművi vizek tisztítására, radioaktív elemek dúsítására. Más területeken is alkalmazhatók, például optikai szenzorként, transzportfolyamatok tanulmányozására a

biofizikában, illetve a farmakológiában enzimmodellszerű viselkedésüket vizsgálják úgy, hogy farmakológiailag hatásos molekulát kapcsolnak hozzá.

A királis koronavegyületek pedig enantiomerek szétválasztására használhatók, illetve fázistranszfer katalizátorként alkalmazva enantiomertiszta vegyületek állíthatók elő, melyeknek a gyógyszeriparban, növényvédőszeriparban és kozmetikában van jelentősége.

2.2.4.1. A koronaéterek mint fázistranszfer katalizátorok

A szerves kémiában gyakoriak az olyan reakciók, amikor az egyik reagens szerves oldószerben nem oldódó szerves vegyület. Ebben az esetben többféle eljárás alkalmazható, az egyik lehetőség a fázistranszfer katalízis, mely segítségével enyhe körülmények között, olcsó és biztonságos reagens, oldószerek használatával, egyszerű módszerekkel hajthatjuk végre a reakciót.

A makrociklusok fázistranszfer katalizátorként való alkalmazása is a komplexképző tulajdonságukon alapszik. Mivel a koronaéter lipofil jellegű, így apoláris oldószerben is képes oldódni a komplex. Így olyan reakciók lejátszódására is van lehetőség, ami a katalizátor nélkül csak nehezen, vagy egyáltalán nem menne végbe. Ennek oka, hogy a szerves oldószerben lévő „meztelen” ionok másképpen viselkednek, sokkal reakcióképesebbek, mint a szolvátburokkal rendelkezők.

2.2.4.2. A királis koronaéterek alkalmazása enantioszelektív reakciókban

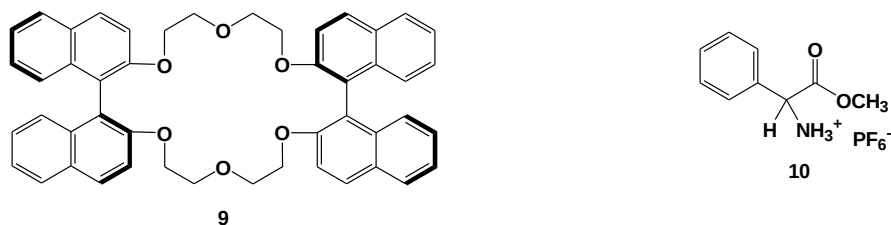
Az optikailag aktív koronavegyületek képesek lehetnek királis felismerésre. Ebben az esetben a makrociklus képes az enantiotóp oldalak között különbséget tenni, és az egyik enantiomer keletkezését preferálja, így a két antipódhoz vezető átmeneti állapotot diasztereomerré alakítja. A királis gazdamolekula komplexet képez a vendégmolekula enantiomerjeivel, amelyek általában különböző stabilitással rendelkeznek (termodinamikai kontroll), illetve a képződés, esetleg a diasztereomer disszociációjának sebességében különbözhetnek (kinetikus kontroll). [11]

Több szempontból is igen fontos ez a tulajdonság, mivel ma már a gyógyszeriparban, növényvédőszeriparban, kozmetikumok gyártásánál is meghatározott, hogy a racém összetételű termék helyett a tiszta enantiomert tartalmazót forgalmazzák, aminek oka, hogy a másik enantiomer lehet semleges hatású, vagy akár káros is, ahogy pl.: a Contergan esetében. A királis segédanyagok, katalizátorok alkalmazásával elérhető, hogy ha nem is teljesen tiszta enantiomer keletkezik, de az egyik feleslegben képződjön.

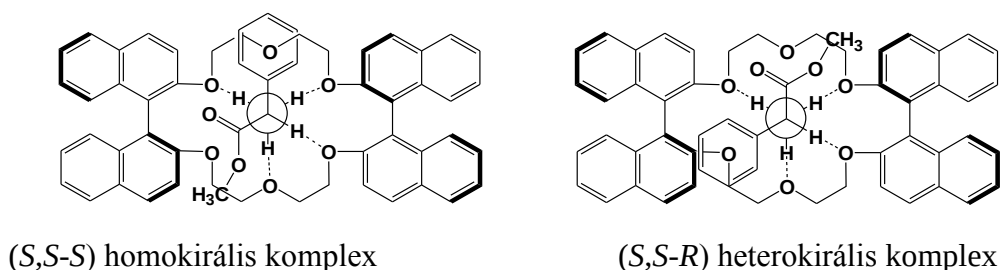
Az enantiomer-felismerés mértéke a királis koronavegyület és a vendégmolekula között fellépő vonzó és taszító erőktől, illetve ezek eredőjétől függ. Ha elég erős a vonzó kölcsönhatás a két molekula között, akkor stabil komplex alakulhat ki. Ha ez fennáll, akkor a gazda- és vendégmolekula elég közel kerülhet egymáshoz, ami a diasztereomerek közötti különbséget hozhatja elő, pl. szterikus feszültségek léphetnek fel a két diasztereomer kapcsolatban. Az irodalomban ennek tulajdonítják a legnagyobb jelentőséget.

Befolyásoló tényező a korona merevsége is, ugyanis ezzel növelhető az enantioszelektivitás, mivel az egyik enantiomernél könnyebben alakul ki a kapcsolat, még a másik csak nagy energiabefektetéssel képes létrehozni a megfelelő szerkezetet. Így az utóbbi diasztereomer kevésbé lesz stabil. [12]

Cram és munkatársai 1973-ban számoltak be az első királis makrociklus az (S,S)-bisz(binaftil)-22-korona-6 (**9**) előállításáról és királis megkülönböztető-képességéről. [13]



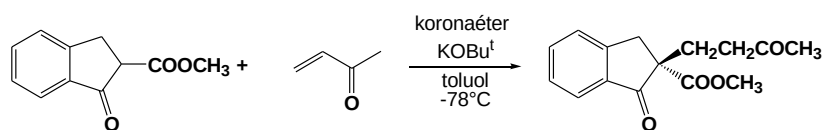
A kutatás a vegyület fenilglicin-metil-észter-hidrogén-hexafluorofoszfórát (**10**) R és S izomerével alkotott komplexeinek stabilitásvizsgálatáról szól [14]. Azt találták, hogy mindkét komplexben hárompontos hidrogénkötés alakul ki az ammóniumsó protonjai és a koronaéter oxigénatomjai között. Ezen túl az (S,S-S) homokirális komplexnél az észterkarbonil és a naftilgyűrű közötti π - π kölcsönhatás stabilizálóan hat, míg az (S,S-R) heterokirális komplexnél a naftil- és fenilgyűrűk közötti szterikus gátlás destabilizálja a rendszert. Emiatt az (S,S-S) homokirális komplex képződése az energetikailag kedvezőbb (3. ábra).



3. ábra

1981-ben szintén Cram és munkatársai számoltak be arról, hogy a vegyület sikeresen alkalmazható fázistranszfer katalizátorként [13] egy aszimmetrikus reakcióban [15]. Egy

Michael-addícióban (ciklikus szubsztrátum metil-vinil-ketonra történő addíciója) érték el 99 %-os enantiomerfelesleget, 4 mol% királis katalizátort alkalmazva. Ez volt az első alkalom, hogy királis koronaéterekkel jelentős aszimmetrikus indukciót tudtak generálni (4. ábra).

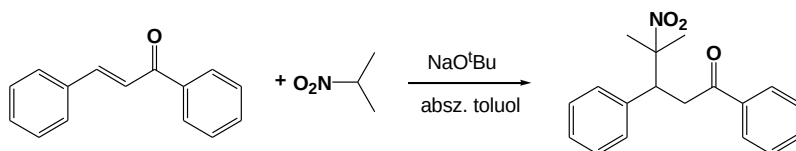


4. ábra

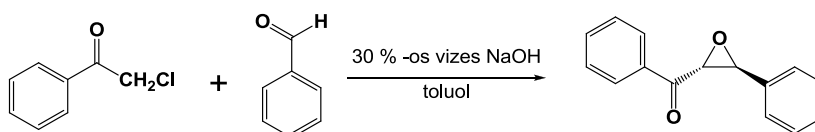
A KO^tBu -koronaéter komplex *Brønsted*-bázisként deprotonálja a szubsztrátumot, ugyanakkor aktiválja az enont. A katalizátor kettős sajátsága magyarázza a kiváló enantioszelektivitást és jó reaktivitást eredményez más reakciók esetében is [16].

A királis koronaéterek egyik csoportja a cukor alapú makrociklusok. A monoszacharid alapú koronavegyületekkel is sikerült néhány esetben aszimmetrikus indukciót generálni, melyről több irodalom is beszámol. Ezek közül csak néhány példát említenék. *Willard* és *Pandit*, valamint munkatársaik állítottak elő D-és L-xilóz egységet tartalmazó makrociklust. Mindkettő hatásos katalizátornak bizonyult aszimmetrikus *Michael*-addíciós reakciókban [17]. *Alonso-Lopez* munkatársaival diszacharidból alakított ki koronaétert, és a laktóz alapú 18-korona-6 típusú vegyületet sikeresen alkalmazták királis katalizátorként [18]. *Nair* kutatócsoportja D-glükózidból alakított ki koronavegyületet, és aszimmetrikus szintézisekben alkalmazva ezeket azt tapasztalták, hogy az adott reakciókban elérhető enantioszelektivitás a gyűrű méretétől függ [19].

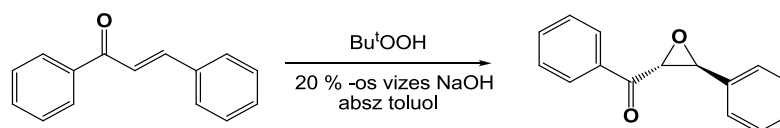
Bakó és munkatársai szintén enantioszelektív reakciókkal foglalkoznak, sikeresen valósították meg sztereoszelektíven a 2-nitropropán *transz*-kalkonra történő *Michael*-addícióját (5. ábra) [20], az α -klóracetofenon és benzaldehid *Darzens*-kondenzációját (6. ábra)[20] és *transz*-kalkon $^t\text{BuOOH}$ -os epoxidációját (7. ábra) [21].



5. ábra

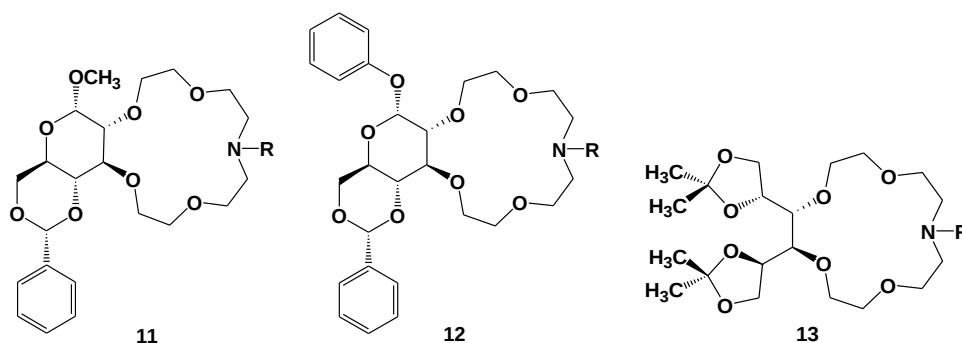


6. ábra



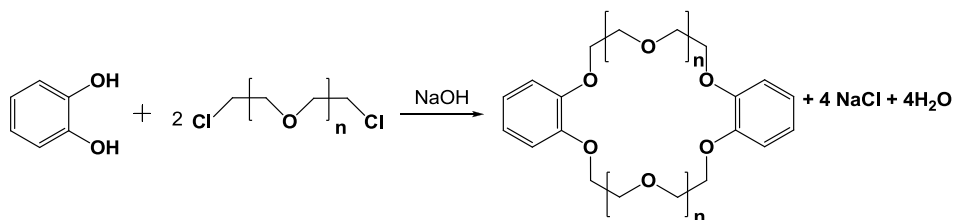
7. ábra

Katalizátorként különböző monoszacharid (glükóz, mannóz, mannit, galaktóz) alapú koronavegyületeket alkalmaztak. A vizsgálatok azt mutatták, hogy a legjobb hatásúak a monoaza-15-korona-5 típusú vegyületeket, ahol a nitrogénhez különböző alkil, hidroxialkil, aralkil, stb. csoport kapcsolódik (például **11**, **12** glükóz alapú, és **13** mannit alapú makrociklusok). Ezekben a lariat éterekben az oldallánc átfordulásra, illetve a gyűrűhöz történő visszahajlásra képes, és a flexibilitása miatt hozzájárul a háromdimenziós komplex kialakulásához.



2.3. Szintézisek

Az első koronaétert 1967-ben *Pedersen* szintetizálta pirokatechin és bisz-(2-klóretil)-éter reakciójával [2]. A reakcióhoz a polimerizáció elkerülése végett nagy hígítás szükséges. Ehhez a módszerhez hasonlóan állíthatók elő a monoszacharid alapú makrociklusok is. (8.ábra)



8. ábra

2.3.1. Szénhidrát alapú koronaéterek szintézise

A cukorszármazékok alkalmasak koronavegyületek szintézisére, mivel számos előnnyel rendelkeznek: olcsók, nem toxikusak, sok funkciós csoportot tartalmaznak, magas fokú kiralitással rendelkeznek, konformációs szempontból flexibilisek, viszont bizonyos védett származékaik merevebbek, így a belőlük készült koronavegyületek sokfajta vendégmolekulával képesek stabil komplexeket alkotni.

Több szintézisút ismert, melyeknek közös jellemzője, hogy a kiindulási cukorszármazékok olyan védőcsoportokkal szubsztituált molekulák, melyek csak két szabad, vicinális hidroxilcsoportot tartalmaznak. Majd ezeket *O*-alkilezéssel alakítjuk a megfelelő vegyületekké, végül intramolekuláris kondenzációval, vagy bifunkciós molekulával alakítjuk ki a makrociklusokat. Alkilezőszerként etilén-glikolok halogén- vagy tozilcsoporttal aktivált származékait használjuk.

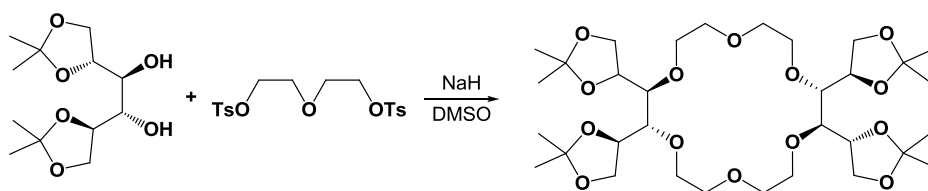
Az *O*-alkilezés általában erős bázis jelenlétében (KOH, NaOH, stb.), illetve dipoláris-aprotikus oldószerben (DMF, DMSO, stb.), hosszú reakcióidővel történik. A bázisnak kettős szerepe van, egyrészt deprotonál, és így alkoxid-aniont képez, másrészt a komplexképzésben vesz részt.

2.3.1.1. Oxigén tartalmú makrociklusok előállítása

Előállításukra többféle módszer is ismeretes, általában a megfelelően védett cukorszármazék két szabad vicinális OH-csoportján történik a koronagyűrű kialakítása. Kiindulási anyagként D-glükózt, D-mannózt és D-galaktózt használnak a leggyakrabban. Két fontos módszert szeretnék kiemelni, az egyik egy egylépéses, a másik egy háromlépéses szintézis. Az előbbi a fent említett etilén-glikol származékokkal kivitelezett reakció, az utóbbinál először a monoszacharidból egy félkorona-diolt állítanak elő, majd azon végzik a gyűrűzárást. Mindkét módszerre több irodalom is ismeretes.

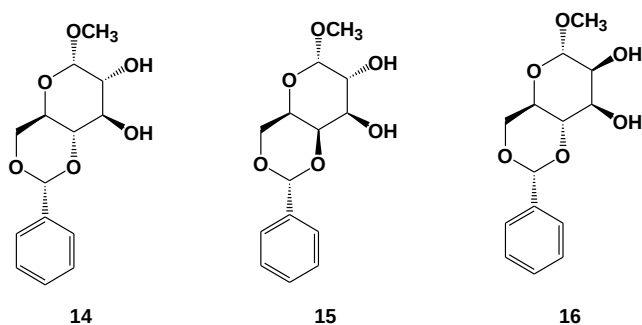
Az egylépéses módszer:

Curtis és munkatársai 1,2;5,6-di-*O*-izopropilidén-D-mannitot reagáltattak dietilénglikol-ditoziláttal NaH jelenlétében. (9. ábra) [22]

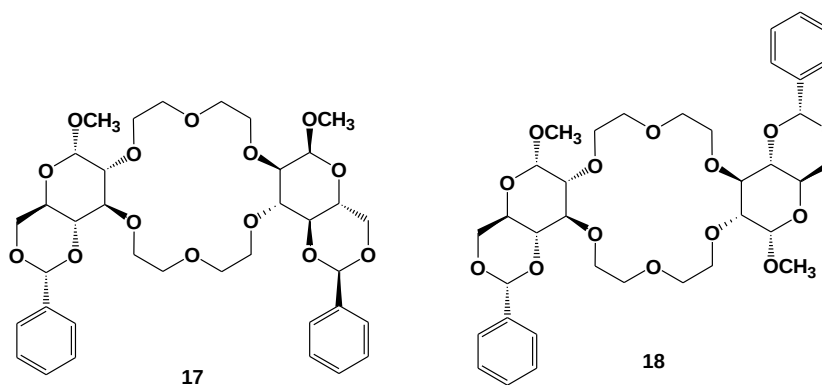


9. ábra

Hain és munkatársai többféle védett cukorszarmazékot (metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-glüko- (**14**), galakto-(**15**), és mannopiranozidot (**16**)) használtak fel a reakcióikban. [23] A bázikus közeget többféle kombinációban biztosították (NaH-DMSO, KH-THF, NaOH vagy KOH-DMSO). Az eljárás hátránya, hogy hosszú kromatográfiás tisztítást igényel, és gyenge termelés érhető el.



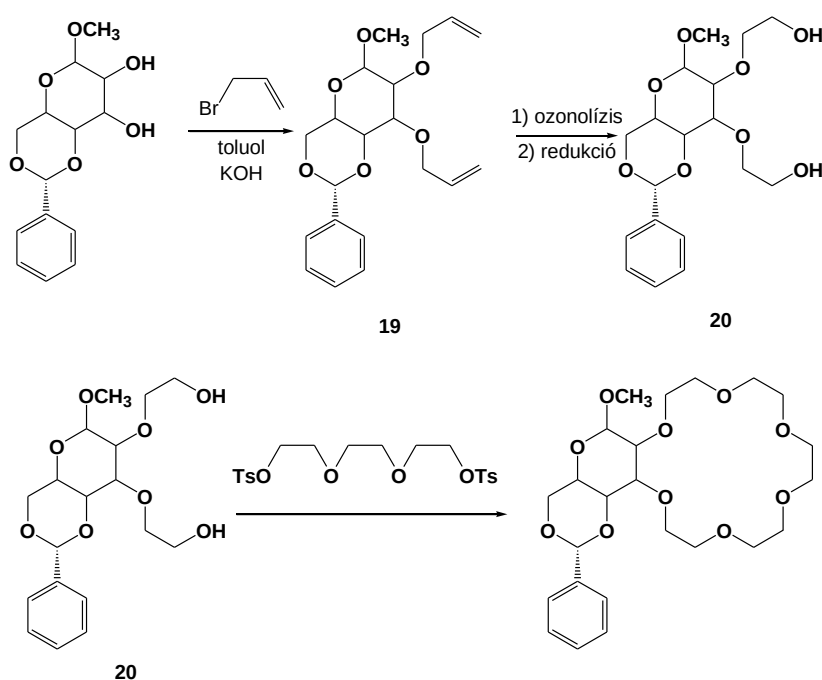
A Szerves Kémiai Technológia Tanszék kutatói metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-glükopiranozidot dietilenglikol-ditoziláttal reagáltattak THF-ban vagy dioxánban 50%-os vizes KOH jelenlétében (36 órás reflux), és így állítottak elő két glükopiranozid egységet tartalmazó 18-korona-6 típusú vegyületet. Két izomert nyertek ki a termékből, az egyiket (**17**) extrakcióval, míg a másikat (**18**) oszlopkromatográfiásan. A vegyületekből számos szarmazékot állítottak elő a védőcsoportok lehasításával, melyek tulajdonságait vizsgálták. [4, 24]



A többlépéses módszer:

Joly és munkatársai a Gross által kidolgozott módszert alkalmazták, amikor a cukor vicinális hidroxilcsoportjain bisz-(2-klóretil)-éterrel, kétfázisú rendszerben alakították ki az oldalkarokat, majd pirokatechinnel történt a gyűrűzárás. [25]

Laidler és Stoddart metil-4,6-O-benzilidén- α -D-glüko- (**14**), illetve galaktopiranozidból (**15**) indultak ki, és négy lépésben szintetizálták a makrociklusokat. A védőcsoporttal ellátott cukrokat toluolban allil-bromiddal alkilezték KOH jelenlétében, majd a diallil származékok (**19**) ozonolízisével és redukciójával félkorona-diolt (**20**) állítottak elő. Végül trietilénglikolditoziláttal végezték a gyűrűzárást. (10. ábra) [26]

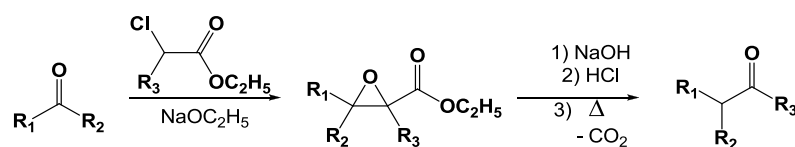


10. ábra

2.4. Darzens-kondenzáció

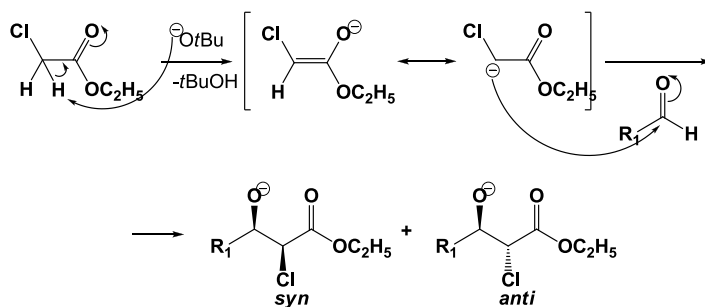
Mivel a kutatómunkám egy részében aszimmetrikus Darzens-kondenzációval foglalkoztam, röviden bemutatom az előzményeket.

A reakciótípust A. G. Darzens fedezte fel, és publikálta elsőként [27]. Aldehydeket, illetve ketonokat reagáltatott különböző α -haloészterekkel, így α , β -epoxiésztereket állított elő, majd ezek hidrolízisével aldehideket, illetve ketonokat nyert. (11. ábra)



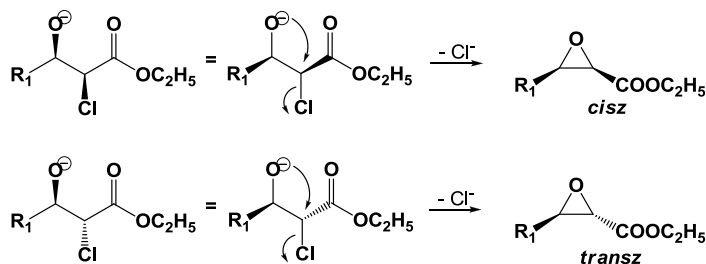
11. ábra

Elsőként a *Darzens*-kondenzációban α -haloésztereket reagáltattak, később kiderült, hogy más vegyületek is alkalmazhatók, melyek jó távozócsoportot tartalmaznak és aktív hidrogénnel rendelkeznek, azaz CH-savas vegyületek. A reakció báziskatalizált, először karbanion keletkezik az aktív metilén- vagy metincsoport deprotonálódásával, amely a reakciópartner aldehid vagy keton karbonilcsoportja ellen nukleofil támadást indít. Az így kialakuló köztitermékek diasztereomer párok, *syn* és *anti* helyzetűek lehetnek. A 12. ábra a klórecetsav-etilészter és egy aldehid között NaOtBu bázis jelenlétében végbemenő reakcióján mutatja be a mechanizmust.



12. ábra

Ezután intramolekuláris S_N2 reakcióban kihasad a távozócsoport, és kialakul a *cisz* vagy *transz* epoxidegyület. (13. ábra)



13. ábra

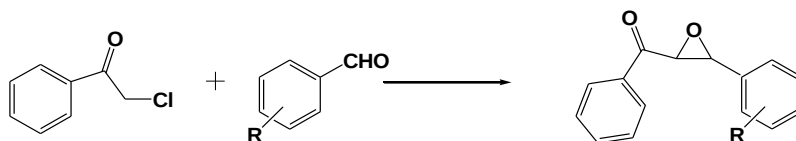
Később újabb és újabb vegyülettípusokról derült ki, hogy alkalmazhatók ilyen reakciókban, mint például az α -halokarbonil vegyületek. Kísérletek bizonyították azt is, hogy más elektronszívó csoporttal is helyettesíthető a karbonil funkció (pl. nitro, szulfinil). Megfigyelték, hogy az α -halogén csoportot más, jó távozócsoportra cserélve (pl. diazo) szintén lejátszódik a reakció. Az iminek megjelenése az elektrofil partnerek körében jelentett

bővülést, de ezekkel már nem oxirán, hanem aziridin gyűrűt tartalmazó vegyületek keletkeznek.

A *Darzens*-reakciót többféleképpen lehet végrehajtani: általában homogén fázisú, amikor is alkoholban (főként etanolban) Na-alkoholát bázis jelenlétében megy végbe. Ritkábban használatos a heterogén fázisú, folyadék - folyadék vagy folyadék - szilárd fázisú rendszer. Ezen esetekben királis fázistranszfer katalizátort alkalmaznak a reakció gyorsítására, illetve az aszimmetrikus indukció elérésére. Több enantiomer keletkezhet a létrejövő epoxi származékoknál attól függően, hogy milyen szubsztituenseket tartalmaznak. *Jończyk* és munkatársai kimutatták, hogy a fázisok száma, minősége és a katalizátor jelenléte önmagukban is befolyásolják a *cisz-transz* izomerek arányát [28].

Az enantiomer párt alkotó molekulák eltérő biológiai hatásának felismerésével megjelent az igény a tükörképi párok elválasztására, valamint különálló szintéziseikre is. Különböző módszereket használatosak, ezek közül egyik a királis fázistranszfer katalízis, amely segítségével lehetőség nyílt a *Darzens*-kondenzáció sztereokémiájának befolyásolására.

Mivel a munkámhoz az α -klóracetofenon analogonjainak reakciói kapcsolódnak, így ezeket ismertetem. (14. ábra)



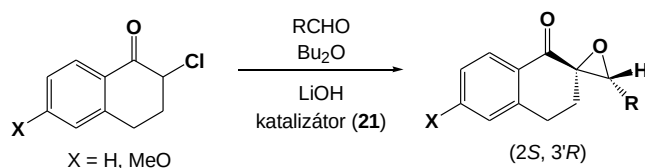
14. ábra

Colonna és munkatársai marha szérum albuminnal (BSA), ami ugyan nem fázistranszfer katalizátor, aszimmetrikus indukciót értek el az α -klóracetofenon és néhány szubsztituált benzaldehid reakciójában. A reakció 100%-ban diasztereoselektív volt, csak *transz*-epoxiketon keletkezett. [29]

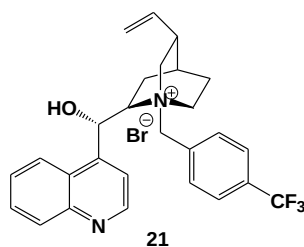
Számos ismert irodalom közül említésre méltó még a *Wynberg* és munkatársai által végzett kutatás [30]. Ők írták le először, hogy α -klóracetofenon és benzaldehid kondenzációjában egy cinkonin típusú királis fázistranszfer katalizátor használatával aszimmetrikus indukció lép fel.

Arai és munkatársai ciklikus α -klórketonok és alifás aldehidek *Darzens*-kondenzációjában alkalmaztak királis fázistranszfer katalizátorként, [31] a kereskedelemben kapható cinkoninszármazékot (**21**), amely képes volt a kétfázisú rendszerben aszimmetrikus indukciót kifejteni (15. ábra). Megfigyelték, hogy az aromás gyűrűn lévő szubsztituensek csökkentik az enantiomerfelesleget a szubsztituálatlan α -klórketonhoz képest. A szerzők azt

tapasztalták, hogy minél nagyobb mértékben volt elágazó az alifás aldehideknél a lánc, annál jobb enantiomerfelesleggel keletkezett a termék. (1. táblázat)



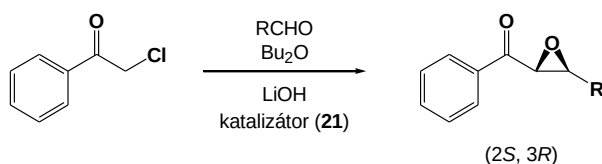
15. ábra



1. Táblázat. Ciklikus α -klórketonok és alifás aldehidek Darzens-kondenzációja

<i>p</i> -szubsztituens	Aldehid	Termelés %	<i>ee</i> %
H	izobutiraldehid	99	69
H	pivalaldehid	86	74
H	ciklohexánkarbaldehid	80	69
H	2-etilbutanal	67	84
H	3,3-dimetilbutanal	86	86
MeO	pivalaldehid	65	50
MeO	3,3-dimetilbutanal	90	75

Szintén Arai és Shiori munkája az előzőhöz hasonló reakció megvalósítása, itt α -klóracetofenont alkalmaztak kétfázisú rendszerben, és katalizátorként az előbb bemutatott cinkonidin származékot (**21**) használták (16. ábra) [32]. Eredményeik az előzőekhez hasonlóak, bár a legjobb eredmény butiraldehiddel érték el (2. táblázat).



16. ábra

2. Táblázat. α -Klóracetofenon *Darzens*-kondenzációja különböző aldehidekkel [32]

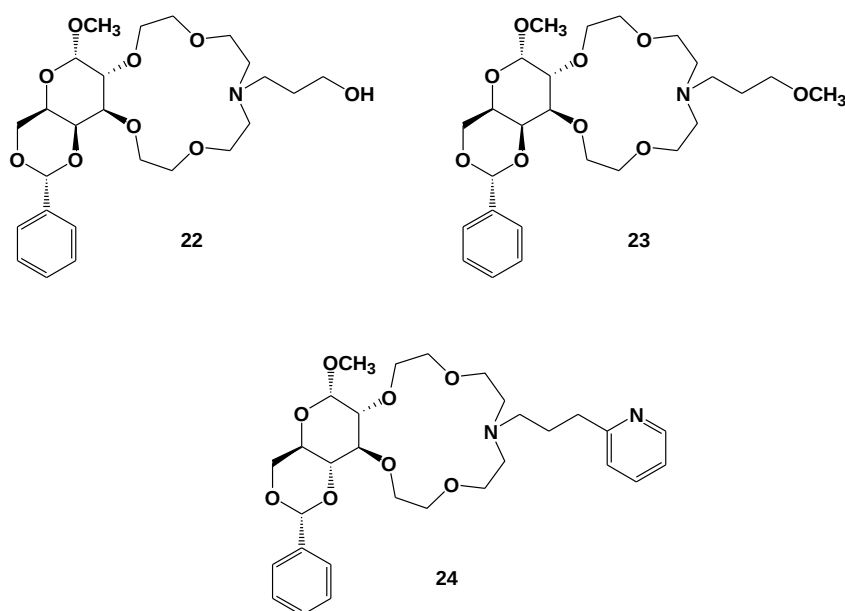
Aldehid	Termelés %	ee %
izobutiraldehid	80	53
propionaldehid	32	79
butiraldehid	82	57
pivalaldehid	73	69
3,3-dimetilbutanal	50	62
3-etilpentanal	76	58
3-fenilpropionaldehid	83	44
ciklohexánkarbaldehid	47	63
benzaldehid	43	42

Bakó és munkatársai α -klóracetofenon és szubsztituált benzaldehydelek *Darzens*-kondenzációjában monoszacharid alapú királis koronaétereket alkalmaztak fázistranszfer katalizátorként. Megfigyelték, hogy a benzaldehyden lévő szubsztituens negatívan befolyásolja az aszimmetrikus indukció mértékét a szubsztituálatlan aldehidhez képest [20a, 33, 34].

3. Saját kísérletek

3.1. Célkitűzések

Kutatómunkám során célom volt α -D-galaktopiranozid és α -D-glükopiranozid alapú 15-korona-5 (**22**, **23**, **24**) típusú lariát éterek szintézise, részben irodalmi, részben a Tanszéken kidolgozott módszerek alapján. Az előállított vegyületek katalizátorként való hatását különböző modell reakciókban vizsgáltam. További célom volt egy aszimmetrikus *Darzens*-kondenzáció, a 2-klór-1-indanon (**25**) benzaldehiddel történő reakciójának optimalizálása (17. ábra), és annak vizsgálata, hogyan befolyásolják az aromás gyűrű szubsztituensei az enantioszelektivitást.



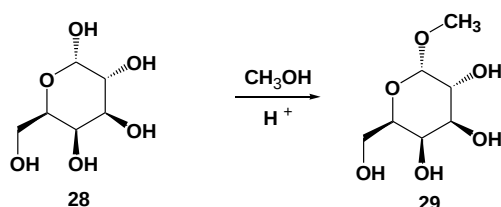
17. ábra

3.2. Galaktóz alapú koronaéterek előállítása

A munkacsoportban korábban már foglalkoztak α -D-glükopiranozid alapú makrociklusokkal, így vizsgálni kívántam a galaktóz alapú, hasonló szerkezetű lariát éterek

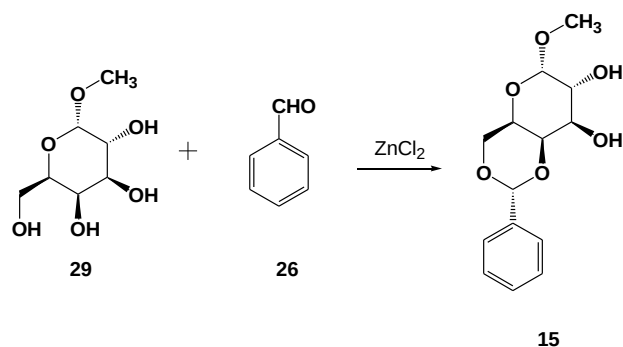
hatását, mivel a két monoszacharid csak egy sztereogén centrum konfigurációjában különbözik, így hasonló viselkedés volt várható enantioszelektív katalitikus reakciókban. Míg a glükopiranozidban minden hidroxilcsoport ekvatoriális, addig a galaktopiranozidban egy, a 4-es helyzetű OH-csoport axiális.

A szintézis alapanyaga a metil- α -D-galaktopiranozid (**29**), melynek előállítása jól ismert az irodalomban [35].

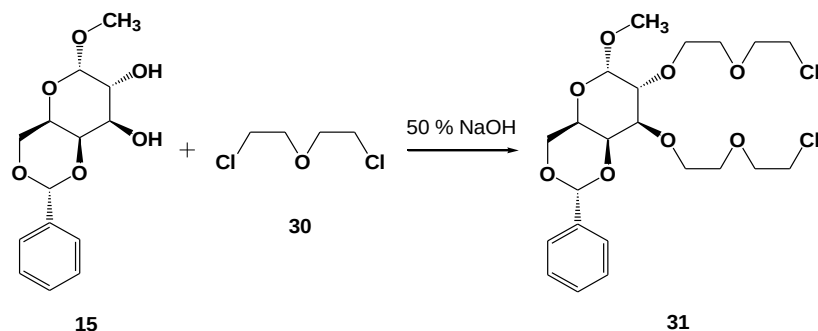


Erős kevertetés mellett a vízmentes D-galaktózt (**28**) metanolban, savas fázisban lévő kationcserélő gyanta (Amberlite 120) jelenlétében 24 órát át forraltam. A gyanta előnye az egyszerű ásványi savval történő katalízissal szemben, hogy a reakció végén kiszűrhető az elegyből és regenerálást követően ismételten felhasználható. A reakció planáris intermedieren keresztül lejátszódó monomolekuláris nukleofil szubsztitúció (S_N1), melynek során α - és β -metil-galaktozid egyaránt keletkezik. A két molekula epimer viszonyban áll egymással, de többszöri átkristályosítással az α anomer tisztán megkapható. A reakció nyerstermékét feloldottam absz. etanolban, majd levegőn állni hagytam, amíg az etanol teljesen elpárolgott. A folyamat végére az eredetileg szirupszerű nyerstermék kristályossá vált. Ezután a kristályokat etanolban szuszpendáltam, majd leszűrtem, ezzel a β -epimer nagy része kioldódott. A kiszűrt anyagot etil-acetát:izopropil-alkohol 1:1 arányú keverékéből átkristályosítottam, így jutottam a tiszta metil- α -galaktozidhoz (**29**), melyet fajlagos forgatása és olvadáspontja alapján azonosítottam.

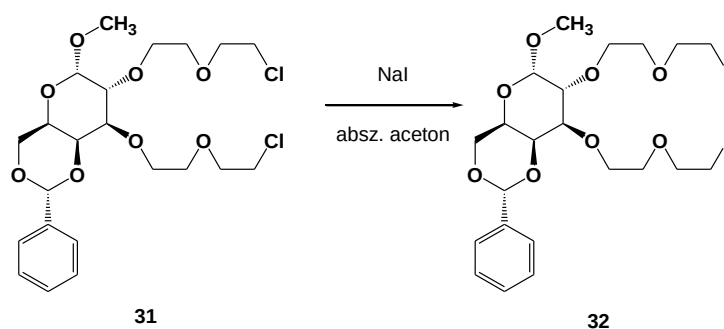
A hexopiranozidok 4-es és 6-os helyzetben gyűrűs acetálokat képeznek aldehidekkel (és ketonokkal), Lewis-sav katalizátor (pl. vízmentes $ZnCl_2$) jelenlétében. A védőcsoport lúggal szemben többnyire ellenálló, savas közegben, vagy katalitikus hidrogénezés hatására könnyen lehasad a molekuláról. Ezért különösen fontos, hogy a reakció közben, ill. a további reakciólépéseknél ne legyen savas a közeg.



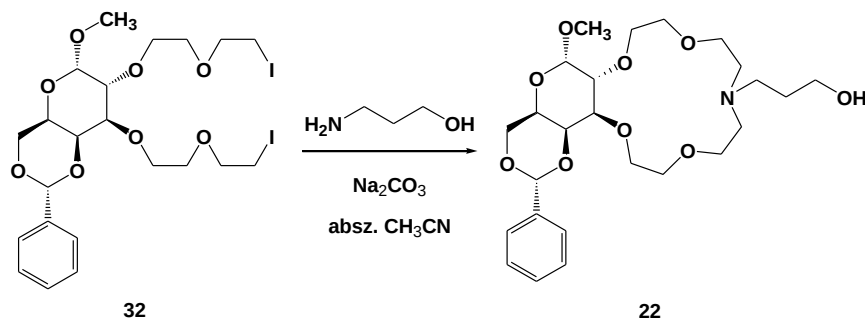
A **15** vegyületet *Richtmeyer* módszere szerint állítottam elő [36]. Az acetálképzést vízmentes közegben, argon atmoszféra alatt, frissen ömlesztett és porított ZnCl_2 és frissen desztillált benzaldehid felhasználásával végeztem. Először a ZnCl_2 -ot oldottam benzaldehidben intenzív kevertetés mellett, majd a kialakult komplexhez hozzáadtam az α -metil-galaktozidot (**29**), és szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. A feldolgozás során a cink-kloridot vízzel, a benzaldehidet hexánnal történő többszöri mosással távolítottam el. Az anyagot átkristályosítással tisztítottam, így fehér, kristályos anyagot kaptam, melyet fajlagos forgatása és olvadáspontja alapján azonosítottam. [37]



A metil-4,6-O-benzilidén- α -D-galaktopiranozidból (**15**) a kutatócsoportban korábban kidolgozott módszer szerint három lépésben állítottam elő a lariat étereket. A **15** védett galaktopiranozid 2-es és 3-as helyzetű vicinális hidroxilcsoportjait O-alkileztem nagy feleslegben lévő bisz-(2-klóretil)-éterrel (**30**) (ami az oldószer szerepét is betölti), 50 %-os vizes NaOH bázis és sztöchiometrikus mennyiségű tetrabutilammónium-hidrogénszulfát fázistranszfer katalizátor jelenlétében [38]. A reakció szobahőmérsékleten, 8 órás kevertetés után ment végbe. Az 57 %-os termeléssel keletkezett **31** biszklór származékot oszlopkromatográfiásan tisztítottam, és ^1H NMR alapján azonosítottam.



Ezután a láncvégi klóratomokat jobb kilépő csoportra, jódra cseréltem. A **31** biszklór vegyületet absz. acetonban forrponton kevertettem feleslegben lévő vízmentes, porított NaI-dal 24 órán keresztül [39]. A reakció hajtóereje a NaI és a NaCl között fennálló acetonban való oldhatóságbeli különbség. A NaCl kiválása okozza az irreverzibilis klór-jód cserét, amely a reakció végén kiszűrhető. A **32** biszjód származékot sárga anyagként izoláltam 90 %-os termeléssel, azonosítása ^1H NMR alapján történt. Míg a **31** biszklór vegyület ^1H NMR spektrumában a cukor CH és az oldalláncok CH_2 csoportjai átfedő multipliett jelekként jelentkezték (3,55-3,95 ppm), addig a **32** biszjód esetében a jóddal kapcsolódó CH_2 csoportok proton jelei elkülönültek és 3,21-3,28 ppm-nél jelentek meg.

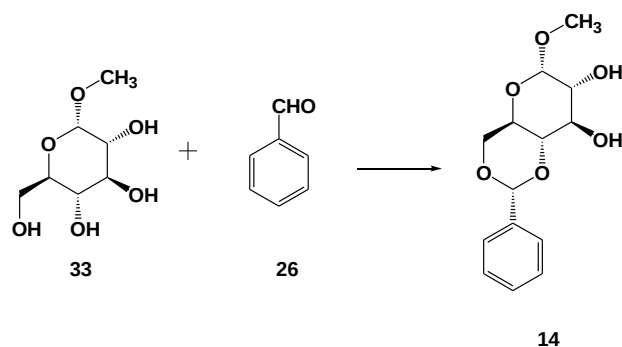


A makrogyűrű kialakításának záró lépését 3-aminopropanollal absz. acetonitrilben, vízmentes Na_2CO_3 jelenlétében hajtottam végre kb. 40 órás forrponton történő kevertetéssel. A reakció egy elsőrendű amin, és egy bifunkciós alkil-halogenid között lejátszódó $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanizmusú *N*-alkilezés. A Na_2CO_3 mint bázis, illetve templáthatást kifejtve segíti az intramolekuláris gyűrűzárást. A makrogyűrű kialakítását segítette a reakció híg oldatban történő kivitelezése. A termék (**22**) kialakulása több lépésben történik, sok melléktermék képződik, ezért a többkomponensű nyerstermékeket oszlopkromatográfiásan tisztítottam és 47 %-os termeléssel kaptam. A tiszta vegyület azonosítása ^1H NMR és MS spektrumok felvételével történt. Az MS spektrumon $m/z = 498$ -nál az $[\text{M}+\text{H}]^+$ csúcs jelent meg nagy intenzitással és kis intenzitással az 520-nál az $[\text{M}+\text{Na}]^+$ komplex is kimutatható.

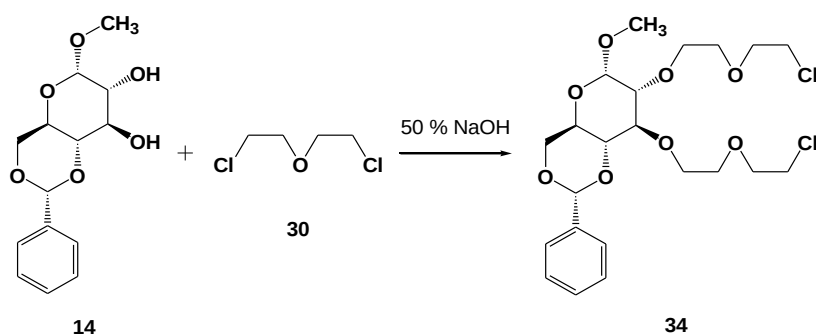


3.3. Glükóz alapú koronaéterek előállítása

A koronaéter szintézisének alapanyaga a metil- α -D-glükopiranozid (**33**) volt. A glükopiranozidokra jellemző, hogy aldehidekkel és ketonokkal, Lewis-sav katalizátor jelenlétében a 4-es és 6-os helyzetben gyűrűs acetálokat képeznek.

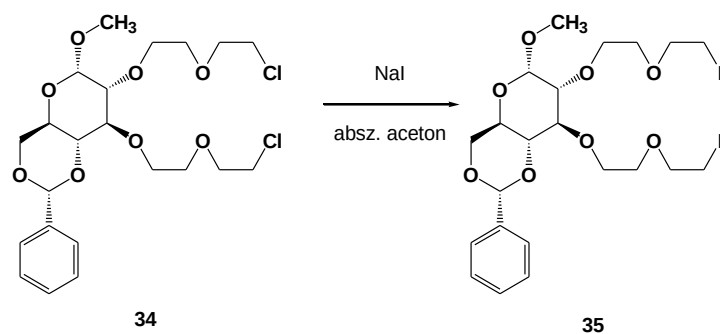


A **14** vegyület szintézisét *Richtmeyer* módszere szerint [36] frissen desztillált benzaldehid, frissen ömlesztett és porított ZnCl_2 felhasználásával végeztem. A szobahőfokon lejátszódó reakció nyertermékéből a **14** vegyületet kristályosítással tisztítottam. A fehér kristályos terméket fajlagos forgatása és olvadáspontja alapján azonosítottam.

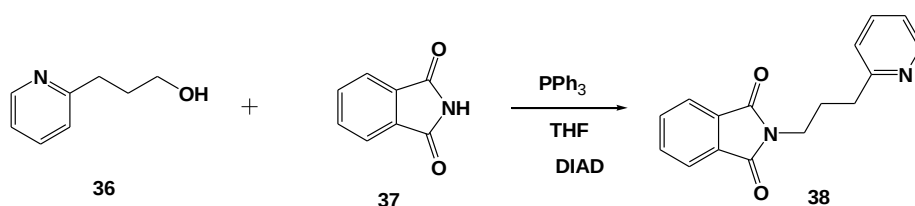


A koronagyűrű kialakítása hasonlóan történt, mint a **22**, **23** vegyületek esetén. Először kétszeres *O*-alkilezést hajtottam végre a **14** védett glükopiranozid 2-es és 3-as helyzetű hidroxilcsoportjain [38]. Nagy feleslegben lévő bisz-(2-klóretil)-éterrel (**30**), 50 %-os vizes NaOH bázis és sztöchiometrikus mennyiségű tetrabutilammónium-hidrogénszulfát fázistranszfer katalizátor jelenlétében a reakció szobahőmérsékleten 10 óra alatt játszódott le. A **34** biszklór vegyületet oszlopkromatográfiás tisztítás, majd átkristályosítás után 44 %-os termeléssel nyertem, és ^1H NMR, valamint fajlagos forgatás alapján azonosítottam.

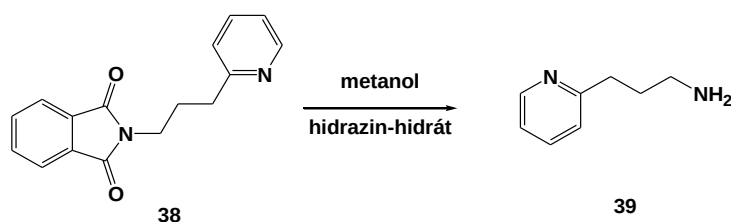
A következő lépésben a láncvégi klóratomokat jobb kilépő csoportra, jódra cseréltem. A **34** glükozidot száraz acetonban forrponton keverttem feleslegben lévő vízmentes, porított NaI-dal 24 órán keresztül [39]. A **35** terméket sárga, szilárd anyagként izoláltam 99 %-os termeléssel, azonosítása ^1H NMR, valamint fajlagos forgatás alapján történt.



A gyűrűzáráshoz szükséges **39** amin kereskedelmi forgalomban nem kapható, előállítását két lépésben valósítottam meg. A szintézis alapanyaga a 3-(piridin-2-il)-propan-1-ol (**36**), amelyet egy Mitsunobu-típusú reakcióban alakítottam tovább. [40]



A ftálimidet (**37**) és a trifenilfoszfint feloldottam absz. tetrahidrofuránban, majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttem, és kevertetés mellett hozzácepegtettem a **36** alkohol és a diizopropil-azodikarboxilát (DIAD) absz. tetrahidrofurános oldatát. Ezután a reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni, és egy éjszakán át kevertettem. A kapott elegyet bepároltam, majd a termék tisztítása oszlopkromatográfián, azonosítása ^1H NMR alapján történt. A gyűrűzáráshoz szükséges amint a **38** származékából hidrazin-hidráttal történő bontással kaptam.



A **38** vegyületet metanolban reagáltattam hidrazin-hidrát 50 %-os vizes oldatával (12 óra). Bepároltam, majd a maradékot 5 percig tartó ultrahangos besugárzás segítségével diklórmetánban oldottam. Az ezután kivált csapadékot szűrtem, majd az oldatot bepároltam és a nyersterméket oszlopkromatográfián tisztítottam, 47 %-os termeléssel nyertem a **39** amint. A termék azonosítása ^1H NMR alapján történt.



24

3.4. Aszimmetrikus szintézisek

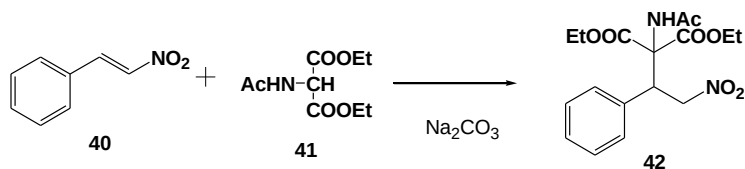
29

ezeket alkalmaztam. Az optimalizálás részleteit csak a 2-klór-1-indanon esetében ismertetem részletesen.

A feldolgozásokat is a kutatócsoportban korábban szerzett tapasztalatok alapján végeztem. A reakció lejátszódását követően eltávolítottam a katalizátort a szerves fázisból 10%-os sósav oldattal történő kirázással. A terméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam. Ezután a terméket fajlagos forgatás, illetve $^1\text{H-NMR}$ alapján azonosítottam. Az aszimmetrikus indukció mértékét $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópián, királis shiftreagens segítségével határoztam meg, valamint az enantiomerfelesleg - fajlagos forgatás közti lineáris összefüggés esetén (azaz ha nem állt fenn a *Horeau*-hatás) az utóbbit megmérve számoltam entantiomerfelesleget.

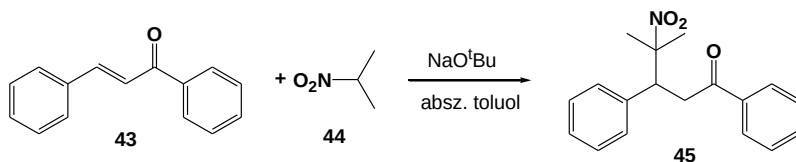
3.4.1. A vizsgált aszimmetrikus reakciók

Az általam vizsgált *Michael*-addíciók közé tartozik a dietil-acetamidomalonát (**41**) és β -nitrosztirol (**40**) reakciója. A munkacsoportban ezt a reakciót számos alkalommal hajtották végre jó enantioszelektivitással, szénhidrát alapú királis makrociklusokat alkalmazva katalizátorként.



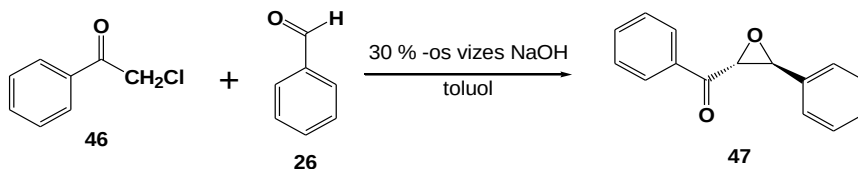
A körülmények optimalizálása során azt találták, hogy a szilárd-folyadék kétfázisú *Michael*-addíció optimális oldószere a tetrahidrofurán-éter 1:4 arányú elegye, a bázis pedig szilárd Na_2CO_3 . A kísérleteket szobahőfokon végezték 10 mol % katalizátor jelenlétében.

A munkacsoportban korábban egyes cukor alapú makrociklusokat eredményesen alkalmazták a *transz*-kalkon (**43**) és 2-nitropropán (**44**) szilárd-folyadék rendszerű *Michael*-addíciójában.



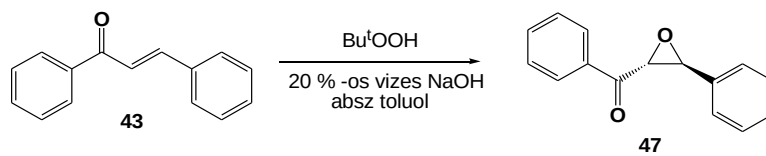
A reakció szobahőmérsékleten, toluolban volt a legeredményesebb, 10 mol % királis katalizátor és szilárd NaO^tBu bázis jelenlétében.

A folyadék-folyadék kétfázisú aszimmetrikus reakciók jellemző képviselője a *Darzens-*kondenzáció, amely néhány monoszacharid alapú katalizátor jelenlétében jó enantioszelektivitással játszódott le. A munkacsoportban korábban az α -klóracetofenon (**46**) és benzaldehyd (**26**) reakcióját vizsgálták részletesen.



A reakció optimálisan toluolban, 30 %-os NaOH-oldat és 10 mol% katalizátor jelenlétében, szobahőmérsékleten játszódott le.

Korábban bebizonyosodott, hogy számos monoszacharid alapú koronaéter aszimmetrikus indukciót fejt ki elektronban szegény szén-szén kettőskötést tartalmazó α,β -enonok epoxidációjában [42, 43]. A munkacsoportban néhány koronaéterrel jelentős eredményeket értek el *transz*-kalkon (**43**) epoxidációjában.



A *transz*-kalkont (**43**) *terc*-butil-hidroperoxiddal oxidálták toluol és 20%-os vizes NaOH alkotta folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben 5 °C-on, 10 mol% koronavegyület jelenlétében.

A feldolgozás minden esetben preparatív vékonyréteg kromatográfiával történt, az enantiomerfelesleget fajlagos forgatás vagy ^1H NMR segítségével határoztam meg.

3.4.2. Galaktóz alapú, a nitrogénen hidroxipropil, illetve metoxipropil oldalkarral ellátott makrociklusok (**22**, **23**) hatásának vizsgálata

A korábbiakban ismertetett **22** és **23** vegyületek hatását a fentebb leírt négy aszimmetrikus reakcióban vizsgáltam. Az eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

3. Táblázat. A **22** és a **23** vegyületekkel végzett reakciók eredményei

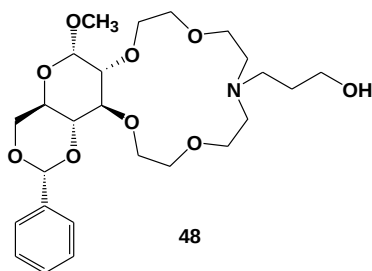
	22 molekula			23 molekula		
	idő (óra)	termelés (%)	ee (%)	idő (óra)	termelés (%)	ee (%)
<i>Michael</i> -addíció 1*	1,5	90	92 (S)	5	30	70 (S)
<i>Michael</i> -addíció 2**	240	20	16 (R)	144	17	racém
<i>Darzens</i> -kondenzáció	0,75	94	28 (2R, 3S)	0,5	67	15 (2S, 3R)
Epoxidáció	4,5	77	18 (2S, 3R)	8	74	3 (2S, 3R)

* A *Michael*-addíció 1 jelöli a β -nitrosztirol + dietil-acetamidomalonát reakcióját

** A *Michael*-addíció 2 jelöli a *transz*-kalkon + 2-nitropropán reakcióját

A táblázat alapján megállapítható, hogy a hidroxipropil oldalkarral rendelkező **22** koronaéter hatásosabb katalizátor, mint a **23** vegyület. Egyrészt mind a négy esetben jobb termelést értem el a használatával, mint a **23** makrociklussal, másrészt megfigyelhető, hogy az aszimmetrikus indukció mértéke is minden esetben nagyobb. A legnagyobb enantiomerfelesleget a β -nitrosztirol és dietil-acetamidomalonát *Michael*-addíciójában értem el (92 % ee), a metoxi végcsoportot tartalmazó **23** katalizátorral viszont csak 70 % volt a termék optikai tisztasága. Feltűnő, hogy a kalkon és 2-nitropropán reakciójában a **22** lariat éter 16 % enantiomerfelesleget generált, míg a **23** vegyület racém terméket eredményezett. A *Darzens*-kondenzációban rövid reakció idő után, jó termelésekkel 28 %, illetve 10 % enantioszelektivitással keletkezett a **47** epoxiketon. Az epoxidációs reakcióban jó fázistranszfer katalizátornak bizonyult a **22** és a **23** makrociklus (77% és 74 %-os termeléssel), de csak kismértékű aszimmetrikus indukciót váltottak ki (18 %, illetve 3 %). Látható tehát, hogy az oldallánc minősége jelentősen befolyásolja a reakcióban mutatott enantioszelektivitást.

A munkacsoport tapasztalatai alapján az egyik leghatékonyabb királis katalizátor a **48**, glükóz alapú, a nitrogénen hidroxipropil olallánccal rendelkező makrociklus. A **48** koronaéterrel a munkacsoportban korábban elért eredményeket a saját kísérleteim eredményeivel a 4. táblázatban hasonlítottam össze.



4. Táblázat. A galaktóz alapú **22** és a glükóz alapú **48** koronaéterek hatásának összehasonlítása

	22 molekula			48 molekula		
	idő (óra)	termelés (%)	ee (%)	idő (óra)	termelés (%)	ee (%)
<i>Michael</i> -addíció 1*	1,5	90	92 (S)	3	50	99 (S)
<i>Michael</i> -addíció 2**	240	20	16 (R)	28	53	85 (R)
<i>Darzens</i> -kondenzáció	0,75	94	28 (2R, 3S)	1	50	71 (2R, 3S)
Epoxidáció	4,5	77	18 (2S, 3R)	1	82	92 (2R, 3S)

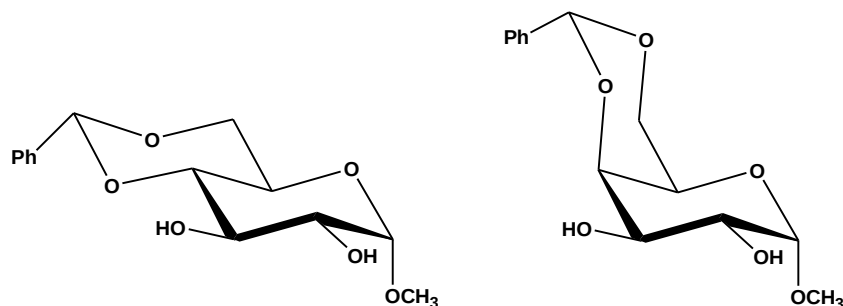
* A *Michael*-addíció 1 jelöli a β -nitrosztirol + dietil-acetamidomalonát reakcióját

** A *Michael*-addíció 2 jelöli a *transz*-kalkon + 2-nitropropán reakcióját

A táblázat alapján az látható, hogy a **22** glükóz alapú koronaéter minden esetben nagyobb enantiomerfeleslegeket eredményezett. A dietil-acetamidomalonát *Michael*-addíciójában a kiváltott aszimmetrikus indukció mértéke hasonló (92 %, ill 99 % ee), a többi vizsgált reakcióban viszont jelentős a különbség a két koronaéter hatása között. A kalkon és 2-nitropropán reakciója esetében 16 % enantiomerfelesleget generált a **22** vegyület, míg 85 %-ot a **48** makrociklus. A *Darzens*-kondenzáció 28 %, illetve 71 % volt az enantiomertisztaság. A legnagyobb eltérést a *transz*-kalkon epoxidálása esetén tapasztaltam (18 %, ill 92 % ee). Érdekes, hogy két reakció a **48**, glükóz alapú koronaéter használatával játszódtott le gyorsabban, kettő pedig a **22**, galaktóz alapú vegyület esetén. Ezen kívül megfigyelhető, hogy a **22** vegyület alkalmazásakor három esetben is igen jó termeléssel kaptam a termékeket (90 %, 94 % és 77%), ezzel szemben a **48** lariat éterrel általában csak közepes termeléseket értek el (50%, 53% és 50 %), kivéve az epoxidációban, ahol igen jó, 82 %-os volt a termelés.

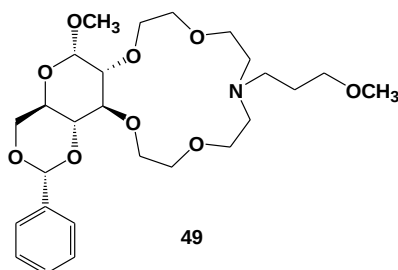
A tapasztalt különbségeket eredményezheti a **22** és **48** molekulákban található acetálcsoportok térállása. A **48** koronaéternél a piranózgyűrű 4-es és 5-ös szubsztituensei

ellentétes térállásúak (ekvatoriális, illetve axiális), emiatt a két, hattagú gyűrű kapcsolódása *transz* (a *transz*-dekalinra hasonlít). Ezzel szemben a **22** makrociklusban a hattagú gyűrűk *cisz* helyzetben kapcsolódnak (a 4-es és 5-ös helyzetű helyettesítők axiális helyzete miatt), a galaktozil-acetál egység L-alakot vesz fel. (18. ábra)



18. ábra

Az előzőekkel megegyezően összehasonlítottam az általam szintetizált **23** galaktóz alapú, a nitrogénen metoxipropil oldallánccal ellátott koronaéter, és a rokon szerkezetű **49** glükóz alapú lariat étert hatásosságát az említett négy modell reakcióban. Az utóbbi makrovegyületet korábban a munkacsoportban már vizsgálták. (5. táblázat)



49

5. Táblázat. A galaktóz alapú **23** és a glükóz alapú **49** vegyületekkel végzett reakciók eredményei

	23 molekula			49 molekula		
	idő (óra)	termelés (%)	ee (%)	idő (óra)	termelés (%)	ee (%)
Michael-addíció 1*	5	30	70 (S)	22	58	38 (S)
Michael-addíció 2**	144	17	racém	40	52	90 (R)
Darzens-kondenzáció	0,5	67	15 (2S, 3R)	1	50	20 (2S, 3R)
Epoxidáció	8	74	3 (2S, 3R)	2	61	23 (2S, 3R)

* A Michael-addíció 1 jelöli a β-nitrosztírol + dietil-acetamidomalonát reakcióját

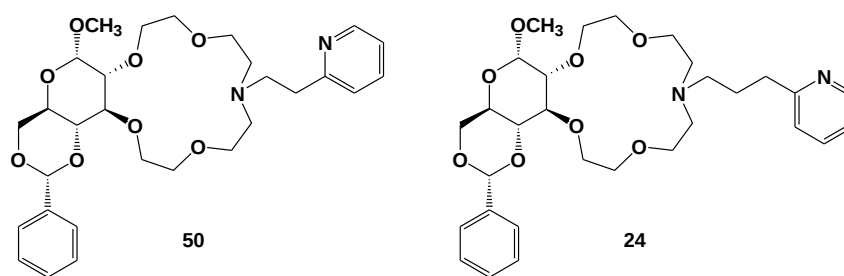
** A Michael-addíció 2 jelöli a *transz*-kalkon + 2-nitropropán reakcióját

A táblázat alapján a **23** és **49** koronaéter hatása között több különbség is megfigyelhető. Az egyik legnagyobb eltérés, hogy amíg a **49** glükóz alapú makrociklus a *transz*-kalkon és 2-nitropropán reakciójában igen nagy, 90 %-os aszimmetrikus indukciót generált, addig a **23** galaktóz alapú vegyület esetében racém termék képződött. A *Darzens*-kondenzáció és az epoxidáció is a **49** molekula hatására játszódott le nagyobb enantiomerfelesleggel (20 % ee, 23 % ee). Ezzel szemben a β -nitrosztírol és dietil-acetamidomalonát reakciója során a glükóz alapú koronaéterrel (**49**) a Michael-addukt optikai tisztasága jóval kisebb volt (38 % ee), mint a **23** galaktóz tartalmú lariat éter alkalmazása esetén (70 % ee).

Ezekből a példákból is látható, hogy a piranóz gyűrű 4-es szubsztituensének térállása nagymértékben befolyásolja a koronaéter reakciókban kifejtett hatását. Ebben az esetben is a glükóz alapú koronaéter bizonyult általánosan hatásosabb királis katalizátornak.

3.4.3. Glükóz alapú, piridin egységet tartalmazó oldalkarral rendelkező koronaéterek (**24**, **50**) hatásának vizsgálata

A munkacsoportban korábban előállított glükóz alapú, monoaza-15-korona-5 típusú, a nitrogénen $(\text{CH}_2)_2\text{Py}$ oldalláncot tartalmazó koronaéter (**50**), illetve az általam szintetizált **24** vegyület hatását vetettem össze a kutatócsoport eddigi legeredményesebb modell reakcióiban. A két makrociklus a nitrogénen lévő oldallánc hosszában különbözik, az **50** vegyület esetén ez eggyel kevesebb szénatomot tartalmaz. A kísérletek eredményei a 6. táblázatban láthatók.



6. Táblázat. A **24** és az **50** vegyülettel végzett reakciók összehasonlítása

	50 molekula			24 molekula		
	idő (óra)	termelés (%)	ee (%)	idő (óra)	termelés (%)	ee (%)
<i>Michael</i> -addíció 1	48	41	72 (S)	4	90	56 (S)
<i>Michael</i> -addíció 2	144	34	52 (R)	120	17	racém
<i>Darzens</i> -kondenzáció	1	58	30 (2R, 3S)	0,75	80	32 (2R, 3S)
Epoxidáció	24	80	8 (2R, 3S)	60	30	racém

* A *Michael*-addíció 1 jelöli a β -nitrosztirol + dietil-acetamidomalonát reakcióját

** A *Michael*-addíció 2 jelöli a kalkon + 2-nitropropán reakcióját

A kutatócsoportban mindeddig azok a monoaza lariat éterek bizonyultak a leghatásosabbnak, amelyekben a gyűrű nitrogénje és az oldallánc donoratomja, illetve -csoportja között három szénatom volt a távolság. Ezek alapján a **24** vegyülettől vártam jobb hatékonyságot. Ezzel szemben az eredmények azt mutatták, hogy az **50** vegyület minden esetben nagyobb aszimmetrikus indukciót váltott ki (72 %, 52 %, illetve 8 % ee), egyedül a *Darzens*-kondenzációban tapasztaltam gyakorlatilag azonos hatást (30 % ee és 32 % ee). Érdekes, hogy a **24** molekula két esetben is racém terméket eredményezett. Megállapítható ezek alapján, hogy a rövidebb oldalkarral bíró **50** makrociklus jobb királis fázistranszfer katalizátor.

3.4.4. A 2-klór-1-indanon (25) *Darzens*-kondenzációja

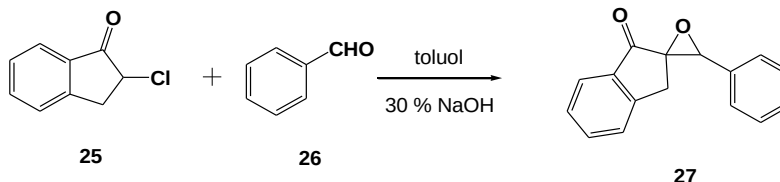
A 2-klór-1-indanonból nyerhető epoxiketonok biológiailag aktív vegyületek, sokféleképpen továbbalakíthatóak, potenciális intermedierek lehetnek különböző szintézisekben. Az aszimmetrikus *Darzens*-kondenzáció jelentőségét növelik gyógyszeripari vonatkozása, pl az. Avermectin (féreghajtó) és a diltiazem (Ca^{+2} -csatorna blokkoló) előállítására már kidolgoztak aszimmetrikus *Darzens*-reakciót, ezért is lehet érdekes a reakcióik eredménye. Munkám során a 2-klór-1-indanont reagáltattam benzaldehiddel, és ezt a reakciót optimalizáltam, majd különböző szubsztituált benzaldehydekekkel, és más aromás aldehidekekkel végeztem kísérleteket a helyettesítők hatásának vizsgálatára. Királis fázistranszfer katalizátorként a kutatócsoportban eddig leghatásosabbnak bizonyult glükóz alapú **48** makrociklust használtam.

A Darzens-kondenzációkat folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben hajtottam végre. A 2-klór-1-indanont, a feleslegben lévő aldehidet, és 10 mol % **48** katalizátort toluolban oldottam, majd intenzív kevertetés mellett 30 %-os NaOH oldat hozzáadásával indítottam a reakciót.

A nyersterméket minden esetben preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam. A termékeket $^1\text{H-NMR}$ alapján azonosítottam, az enantiomerfelesleget is $^1\text{H-NMR}$ segítségével határoztam meg, királis shift-reagens (Eu(hfc)_3) segítségével. (Az optikai tisztaság meghatározást a Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszéken végezték.) Az irodalomban nem ismert epoxiketonokat fajlagos forgatással is jellemeztem. Az olvadáspontokat 96 %-os etanolból történő kristályosítás után határoztam meg.

3.4.4.1. 2-Klór-1-indanon (**25**) és benzaldehyd (**26**) reakciója

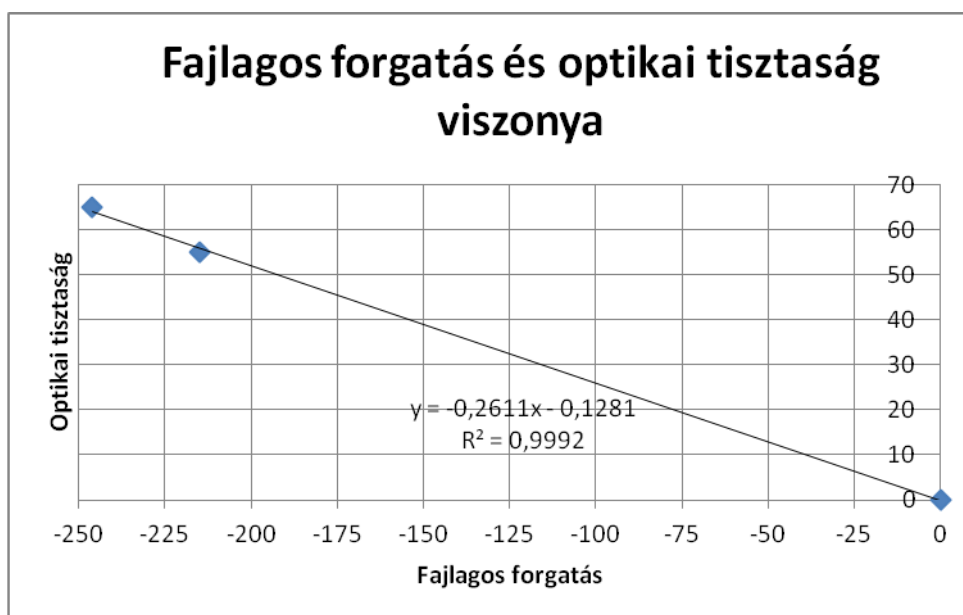
A 2-klór-1-indanon benzaldehyddel való reakcióját **48** katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten és -10°C -on is elvégeztem, és míg szobahőfokon 65 %, addig a hűtött reakcióban 55 % enantiomerfelesleget értem el, így a továbbiakban szobahőfokon dolgoztam. (7.táblázat)



A kapott fajlagos forgatás és enantiomerfelesleg értékeket diagramon ábrázolva egy origón átmenő egyenest kaptam, ami azt mutatja, hogy a fajlagos forgatás egyenesen arányos az enantiomerfelesleggel. Ez alapján a tiszta enantiomer fajlagos forgatása is számítható.

7.táblázat: 2-Klór-1-indanon és benzaldehyd kondenzációja

	fajlagos forgatás	ee %
25 °C	-246	65
- 10°C	-215	55

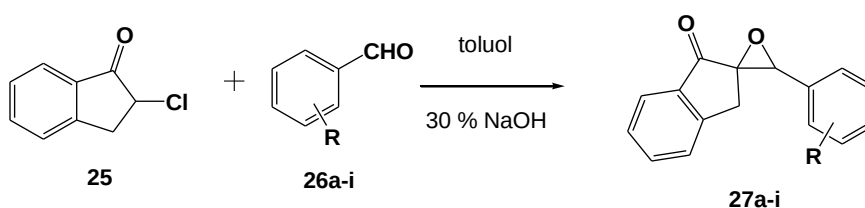


19. ábra

Az irodalomban kevés adat szolgál összehasonlításként, *Takashi* és munkatársai 0°C-on végzett epoxidációval egy királis ammóniumsó katalizátor jelenlétében érték el 99% enantiomerfelesleget a **27** vegyület (2*S*,3*R*) enantiomere javára (királis HPLC alapján) [44]. *Bentley* és munkatársai szintén a megfelelő epoxiketon epoxidációjával poli-L-leucin katalizátor segítségével, szobahőmérsékleten végezték a reakciót, amely során 88%-os optikai tisztaságot érték el királis HPLC alapján, de fizikai paramétereket, spektrumot nem adtak meg [45].

3.4.4.2. Reakció szubsztituált benzaldehid származékokkal, illetve más aromás aldehidekkel

A 2-klór-1-indanon (**25**) *Darzens*-kondenzációját többféle helyettesített benzaldehiddel is elvégeztem, vizsgálva, hogy milyen hatással vannak az egyes szubsztituensek a reakció kimenetelére, illetve hogyan befolyásolja ezek helyzete az optikai tisztaságot. A kapott eredmények a 8. táblázatban láthatók. Valamennyi elvégzett reakció 20 percen belül lezajszódott.



8. Táblázat 2-Klór-1-indanon *Darzens*-kondenzációja szubsztituált benzaldehydekekkel

Epoxiketon	R	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1,0, CHCl ₃)	Termelés (%)	ee (%)
27a	2-klór	-31	52	85
27b	3-klór	-229	74	59
27c	4-klór	-140	48	37
27d	2-nitro	-69	36	20
27e	3-nitro	-152	18	62
27f	4-nitro	0	18	racém
27g	2-metil	-104	84	49
27h	3-metil	-233	72	63
27i	4-metil	-240	76	58

Az adatokból látható, hogy a benzaldehyd szubsztituensei erősen befolyásolják az enantioszelektivitást. A **48** katalizátor az összes szubsztituált származék közül a 2-klór-benzaldehyddel végzett reakcióban generálta a legnagyobb aszimmetrikus indukciót (85% ee).

A **27 a-c** klórozott származékok esetében bizonyos tendencia figyelhető meg. A 2-, 3-, és 4-klór szubsztituenset tartalmazó epoxiketonok 85%, 59%, illetve 37% enantioszelektivitással keletkeztek, tehát ahogy a szubsztituens távolodik a reakció centrumától, úgy csökkenek az ee értékek.

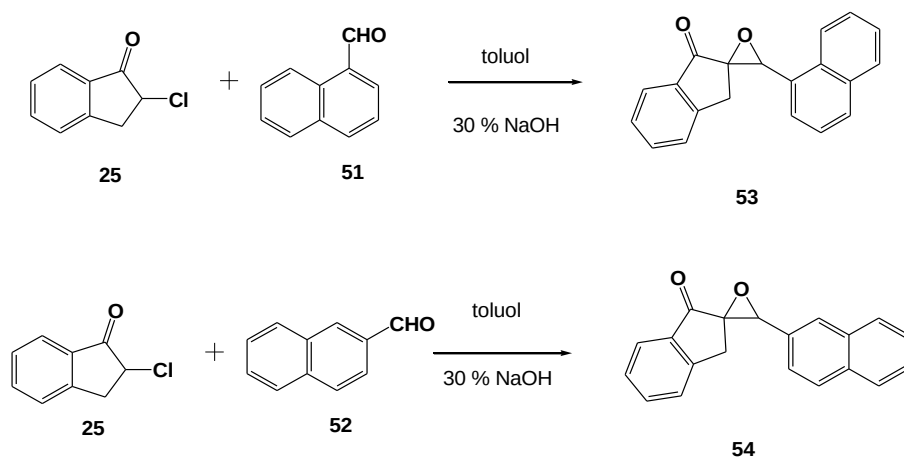
A **27 d-f** nitro-származékoknál már nem áll fent ez a tendencia, közülük legnagyobb optikai tisztasággal a 3-nitro származék keletkezett (62% ee), a 4-nitro szubsztituens jelenléte pedig teljesen meggátolta az aszimmetrikus indukció létrejöttét, racém elegyet kaptam.

A **27 g-i** metil szubsztituált epoxiketonok esetében az enantioszelektivitási értékek 49-63% között változtak, legnagyobb volt a 3-szubsztituált **27h** optikai tisztasága (63% ee). A metil-szubsztituens aromás gyűrűn elfoglalt helyzete nem befolyásolja annyira az enantioszelektivitást, mint azt a klór- és nitro származékoknál tapasztaltuk.

A termelési értékek is nagyon változatosak, legjobbak a metil-származékoknál (**27 g-i**), legkisebbek a nitro-szubsztituált vegyületeknél, aminek oldódási okai is lehetnek (feldolgozásnál), de melléktermékek keletkezését is megfigyeltük.

Az 8. táblázatból látható, hogy a glükóz alapú **48** katalizátor majdnem minden reakcióban a negatív irányba forgató enantiomer keletkezését preferálta.

A 2-klór-1-indanon reakcióját a szubsztituált benzaldehid származékokon kívül 1- és 2-naftaldehiddel (**51,52**) is vizsgáltam. (9. táblázat)



9. Táblázat 2-klór-1-indanon és naftaldehidek reakciója

Epoxiketon	Szubsztituens	$[\alpha]_D^{20}$ ($c=1,0$, CHCl_3)	Termelés (%)	ee (%)
53	Naftalin-1-il	-29	20	47
54	Naftalin-2-il	-72	25	15

A naftaldehidekkel végrehajtott reakciók kb. 25 perc alatt játszódtak le. Megfigyelhető, hogy az 1-naftaldehiddel történő reakcióban 47 %, míg a 2-naftaldehiddel csupán 15 % ee értéket kapunk, tehát befolyásolja a kondenzált gyűrű kapcsolódásának helye az enantioszelektivitást. Az **53** és **54** származékok esetében gyenge termelést értem el, aminek szintén oldódási okai lehetnek (feldolgozásnál), illetve több melléktermék képződését tapasztaltam.

4. Kísérleti rész

4.1. Alkalmazott analitikai módszerek és készülékek

Preparatív vékonyréteg kromatográfia: Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipsztartalmú rétegen

Kromatogramok előhívása: UV-fényben, jódgőzben, illetve 10%-os alkoholos H₂SO₄-oldattal.

Oszlopkromatográfiás töltet: Kieselgel 60 (0,063-0,2 mm), Merck

Fajlagos forgatás mérése: Perkin Elmer 241 polariméteren, 10 ml-es kuvetta, 598 nm (Na)

¹H-NMR spektrumok felvétele: Bruker DRX-500 készülék

Bruker 300 készülék

MS spektrumok felvétele: Varion MAT 312 készüléken.

4.2. Galaktóz alapú koronaéterek szintézise

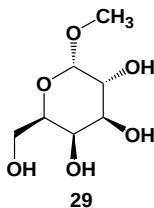
4.2.1. Metil- α -D-galaktopiranozid (29) előállítása

Egy visszafolyó hűtővel ellátott gömblombikban 60 g (0,33 mol) vízmentes D-galaktózt (28) 600 cm³ metanolban szuszpendáltam, hozzáadtam 20 g (H⁺)-fázisban lévő Amberlite IR-120 kationcserélő gyantát, és keverés közben 24 órán át forraltam. A lehűlt reakcióelegyből kiszűrtem a gyantát, majd aktív szenet adtam hozzá, pár perc kevertetés után az elegyet Celiten szűrtem és a szűrletet bepároltam. A maradékot feloldottam absz. etanolban, majd levegőn állni hagytam, amíg az etanol teljesen elpárolgott. A folyamat végére az eredetileg szirupszerű nyers termék kristályossá vált. Ezután a kristályokat etanolban szuszpendáltam, majd szűrtem, ezzel a β -epimer nagy része kioldódott. A kiszűrt kristályokat etil-acetát:izopropil-alkohol 1:1 arányú keverékéből kristályosítottam át, így megkaptam a tiszta metil- α -galaktozidot (29).

Összegképlet: C₇H₁₄O₆

Móltömeg: 194,18 g/mol

Termelés: 15,8 g (25 %)



Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = +173$ (c=1,5; MeOH) Irodalmi: $[\alpha]_D^{20} = +170$ (c=1,5; MeOH) [35b, 46]

Op.: 115-116 °C

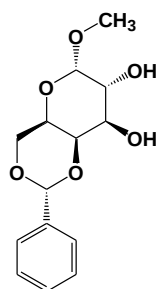
Irodalmi: 117-119 °C [47]

4.2.2. Metil-4,6-O-benzilidén- α -D-galaktopiranozid (15) előállítása

Intenzív kevertetés közben 11,75 g (86 mmol) frissen izzított, és porított ZnCl_2 -ot hozzáadtam 39 cm³ (0,39 mol) frissen desztillált benzaldehidhez. Az elegy 20 perc kevertetés után viszkózussá vált, (a benzaldehidben feloldódott a ZnCl_2), ekkor 15 g (77 mmol) metil- α -D-galaktopiranozidot adagoltam hozzá. Az oldatot 13 órán keresztül szobahőmérsékleten, argon alatt kevertettem, így mézszerű anyaghoz jutottam, amit 150 cm³ jeges víz és 150 cm³ hexán elegyére öntöttem. A kivált kristályokat üvegszűrőn szűrtem, és váltakozva mostam 4 x 40 cm³ vízzel és 4 x 40 cm³ hexánnal. A nyersteget etanolból kristályosítottam. Fehér, vattaszerű, kristályos terméket nyertem.

Összegképlet: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$

Móltömeg: 282,3 g/mol



15

Termelés: 10,0 g (46 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = +155$ (c=1; CHCl_3) Irodalmi: $[\alpha]_D^{20} = +158$ (c=1; CHCl_3) [37]

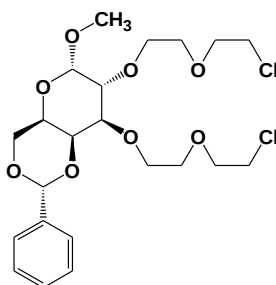
4.2.3. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-[(2-klóretoxi)-etil]- α -D-galaktopiranozid (31) előállítása

Motoros keverővel ellátott gömblombikba bemértem 10 g (35 mmol) metil-4,6-O-benzilidén- α -D-galaktopiranozidot és kevertetés közben feloldottam 70 cm³ bisz-(2-klóretil)-éterben, majd hozzáadtam 70 cm³ 50 %-os vizes NaOH oldatot, és 9 g (27,5 mmol) Bu_4NHSO_4 fázistranszfer katalizátort. Az elegyet 8 órán át szobahőfokon kevertettem. A reakcióelegyet 100 cm³ CH_2Cl_2 és 100 cm³ víz elegyére öntöttem. Választótölcsérben történő elválasztás után a vizes fázist 2 x 75 cm³ CH_2Cl_2 -nal, az egyesített szerves fázisokat pedig 2 x 100 cm³ vízzel mostam, majd Na_2SO_4 -on szárítottam. Szűrés után a szűrletet vákuumban bepároltam. Az így nyert nyersteget a bisz-(2-klóretil)-étert vákuumdesztillációval távolítottam el (25 Hgmm, 70 °C), a maradék szirupos terméket szilikagélen

oszlopkromatografiásan tisztítottam. Az elúciót tiszta kloroformmal kezdtem, majd az eluens polaritását kloroform: metanol 100:1-ről fokozatosan 100:3-ra növeltem.

Összegképlet: $C_{22}H_{32}Cl_2O_8$

Móltömeg: 495,4 g/mol



31

Termelés: 10 g (57 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = +93$ (c=1; $CHCl_3$)

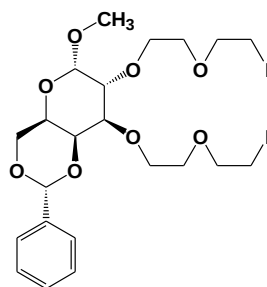
1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm]: 3,44 (s, OCH_3 , 3H); 3,55-3,63 (m, CH és CH_2 csoportok, 4H); 3,64-3,71 (m, CH és CH_2 csoportok, 5H); 3,71-3,95 (m, CH és CH_2 csoportok, 10H); 4,07 (d, $J=12,5$ Hz, 1H); 4,26 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H); 4,38 (d, $J = 3$ Hz, 1H); 4,97 (d, $J = 3$ Hz, α -anomer H, 1H); 5,55 (s, PhCH, 1H); 7,31-7,38 (m, ArH, 3H); 7,52 (d, $J = 7$ Hz, ArH, 2H)

4.2.4. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-[(2-jódetoxi)-etil]- α -D-galaktopiranozid (32) előállítása

Egy mágneses keverővel ellátott gömblombika bemértem 10 g (20 mmol) **32** biszklór származékot, illetve 12,12 g (80,8 mmol) NaI-ot (vízmentes), majd 250 cm³ absz. acetonban feloldottam, és az elegyet kevertetés mellett 35 órán keresztül forraltam. Lehűtés után az elegyet szűrtem, bepároltam, majd a maradékot CH_2Cl_2 -ban oldottam (kb. 100 cm³), a kapott szuszpenziót 3 x 50 cm³ vízzel mostam, majd a szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottam, szűrtem és bepároltam. Az anyagot vákuumexszikkátorban szárítottam. Szilárd, sárga szirup konzisztenciájú anyag keletkezett.

Összegképlet: $C_{22}H_{32}I_2O_8$

Móltömeg: 678,3 g/mol



32

Termelés: 12,3 g (90 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = +70,6$ (c=1; CHCl₃)

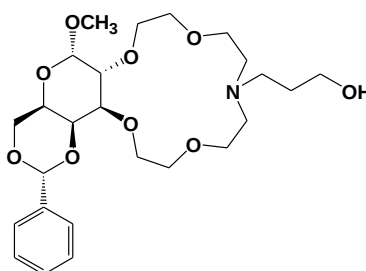
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ [ppm]: 3,21-3,28 (m, ICH₂ csoportok, 4H); 3,45 (s, OCH₃, 3H); 3,62-3,98 (m, CH és CH₂ csoportok, 16H); 4,08 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H); 4,27 (d, *J* = 12 Hz, 1H); 4,39 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 4,98 (d, *J* = 3,5 Hz, α-anomer H, 1H); 5,56 (s, PhCH, 1H); 7,31-7,38 (m, ArH, 3H); 7,52 (d, *J* = 6,5 Hz, ArH, 2H)

4.2.5. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi-α-D-galaktopiranozido-[2,3h]-N-(3-hidroxi)-propil-1,4, 7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (22) előállítása

Visszafolyó hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 7 g (10 mmol) **33** biszjód vegyületet, és feloldottam 140 cm³ absz. acetonitrilben. Hozzáadtam 6,35 g (60 mmol) vízmentes Na₂CO₃-ot és a 0,76 cm³ (10 mmol) 3-hidroxi-propil-amint. A reakcióelegyet erős kevertetés mellett 35 órán át forraltam argon atmoszférában. (VRK: CHCl₃:MeOH 10:3). Lehűlés után a kivált csapadékot szűrtem, acetonitrillel mostam, majd az egyesített szűrleteket bepároltam. A maradékot 40 cm³ kloroformban oldottam, majd 2 x 20 cm³ vízzel mostam, a vizes fázist pedig 1 x 20 cm³ kloroformmal extraháltam, az egyesített szerves fázisokat szárítottam, bepároltam. A maradékot oszlopkromatográfiásan alumínium-oxid tölteten (eluens: CHCl₃, majd CHCl₃:MeOH 100:1 → 100:2) tisztítottam.

Összegképlet: C₂₅H₃₉O₉N

Móltömeg: 497 g/mol



22

Termelés: 2,31 g (47 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = +86$ (c=1; CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ [ppm]: 1,69 (m, 3H, NCH₂CH₂CH₂, OH), 2,65-2,78 (m, CH és CH₂ csoportok, 5H); 3,43 (s, OCH₃, 3H); 3,50-3,98 (m, CH és CH₂ csoportok, 18H); 4,07 (m, 1H); 4,23-4,35 (m, 2H); 4,95 (d, *J* = 5 Hz, α-anomer H, 1H); 5,53 (s, PhCH, 1H); 7,32-7,41 (m, ArH, 3H); 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, ArH, 2H)

FAB-MS: m/z: 498[M+H]⁺; 520 [M+Na]⁺

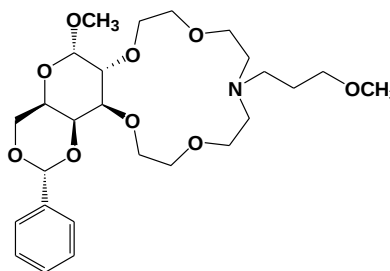
Elemanalízis: Számolt: C: 60,35; H: 7,90; N: 2,81; Talált: C: 60,33; H: 7,89; N: 2,79;

4.2.6. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-galaktopiranozido-[2,3h]-N-(3-metoxi)-propil-1,4, 7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (23) előállítása

Visszafolyó hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 5 g (7 mmol) **32** biszjód vegyületet, feloldottam 100 cm³ absz. acetonitrilben. Hozzáadtam 4,69 g (44 mmol) vízmentes Na₂CO₃-ot és a 0,75 cm³ (7 mmol) 3-metoxi-propil-amint. A reakcióelegyet erős kevertetés mellett 45 órán át forraltam argon atmoszférában. (VRK: CHCl₃:MeOH 10:2). Lehűlés után a kivált csapadékot szűrtem, acetonitrillel mostam, majd az egyesített szűrleteket bepároltam. A maradékot 40 cm³ kloroformban oldottam, 2 x 20 cm³ vízzel mostam, majd a vizes fázist 1 x 20 cm³ kloroformmal extraháltam, az egyesített szerves fázisokat szárítottam, bepároltam. A maradékot oszlopkromatográfiásan szilikagél tölteten (eluens: CHCl₃, majd CHCl₃:MeOH 100:1 → 100:5) tisztítottam.

Összegképlet: C₂₆H₄₁O₉N

Móltömeg: 511 g/mol



23

Termelés: 0,8 g (22 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = +73$ (c=1; CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ [ppm]: 1,60-2,00 (m, 3H), 2,52-2,92 (m, CH és CH₂ csoportok, 3H); 3,22-4,38 (m, OCH₃, CH és CH₂ csoportok, 28 H); 4,96 (d, $J = 3$ Hz, α -anomer H, 1H); 5,54 (s, PhCH, 1H); 7,31-7,40 (m, ArH, 3H); 7,52 (d, $J = 7$ Hz, ArH, 2H)

FAB-MS: m/z: 512[M+H]⁺; 534 [M+Na]⁺

Elemanalízis: Számolt: C: 61,04; H: 8,08; N: 2,74; Talált: C: 61,02; H: 8,06; N: 2,73;

4.3. Glükóz alapú koronaéter szintézise

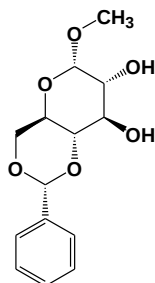
4.3.1. Metil-4,6-O-benzilidén- α -D-glükózpiranozid (14) előállítása

Intenzív kevertetés közben 90 g (0,66 mol) frissen izzított, és porított ZnCl₂-ot hozzáadtam 310 cm³ (3,07 mol) frissen desztillált benzaldehidhez. Az elegy 20 perc kevertetés után viszkózussá vált, ekkor 90 g (0,46 mol) metil- α -D-glükopiranozidot adagoltam hozzá. A 4 óra szobahőmérsékleten történő kevertetés után kapott mézszerű anyagot 800 cm³

jeges víz és 800 cm³ hexán elegyére öntöttem. A kivált fehér anyagot üvegszűrőn szűrtem, és váltakozva mostam 4 x 200 cm³ vízzel és 4 x 200 cm³ hexánnal. A nyersterméket 150 cm³ izopropil-alkohol és 450 cm³ víz elegyéből csontszenes derítés mellett átkristályosítottam. Fehér, vattaszerű, kristályos terméket nyertem.

Összegképlet: C₁₄H₁₈O₆

Móltömeg: 282,3 g/mol



14

Termelés: 69 g (54%)

Irodalmi: 104 g (80 %) [33]

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = +110$ (c=1, CHCl₃) Irodalmi: $[\alpha]_D^{20} = +109$ (c=1, CHCl₃) [34]

Op.: 167-169 °C

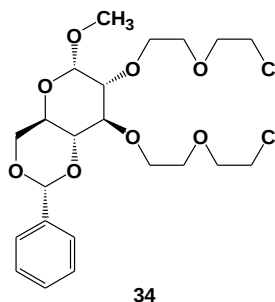
Irodalmi: 168-169 °C [48]

4.3.2. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-[(2-klóretoxi)-etil]- α -D-glükopiranozid (34) előállítás

Motoros keverővel ellátott gömblombikba bemért 29,9 g (0,105 mol) metil-4,6-O-benzilidén- α -D-glükopiranozidot és kevertetés közben feloldottam 200 cm³ bisz-(2-klóretil)-éterben, majd hozzáadtam 200 cm³ 50 %-os vizes NaOH oldatot, és 26,7 g (78,6 mmol) Bu₄NHSO₄ fázistranszfer katalizátort. Az elegyet 8 órán át szobahőfokon kevertettem. A reakcióelegyet 530 cm³ CH₂Cl₂ és 530 cm³ víz elegyére öntöttem. Választótölcsérben történő elválasztás után a vizes fázist 2 x 330 cm³ CH₂Cl₂-nal, az egyesített szerves fázisokat pedig 2 x 530 cm³ vízzel mostam, majd Na₂SO₄-on szárítottam. Szűrés után a szűrletet vákuumban bepároltam. Az így nyert nyerstermékből a bisz-(2-klóretil)-étert vákuumdesztillációval távolítottam el (25 Hgmm, 70 °C), a maradék szirupos terméket szilikagélen oszlopkromatografián tisztítottam. Az eluens összetételét kloroform: metanol 100:1-ről fokozatosan 100:3-ra változtattam. Az így nyert anyagot átkristályosítással tovább tisztítottam, amit 40 cm³ EtOH és 15 cm³ hexán elegyéből végeztem.

Összegképlet: $C_{22}H_{32}Cl_2O_8$

Móltömeg: 495,4 g/mol



Termelés: 23 g (44 %)

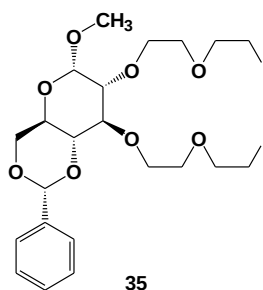
Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = +43$ ($c=1$, $CHCl_3$) Irodalmi: $[\alpha]_D^{20} = +43$ ($c=1$, $CHCl_3$) [49]

4.3.3. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-[(2-jódetoxi)-etil]-α-D-glükopiranozid (35) előállítása

Egy mágneses keverővel ellátott gömblombikba bemértem 23 g (46,5 mmol) **34** biszklór származékot, 27,9 g (186,2 mmol) NaI-ot (vízmentes), és 0,5 g vízmentes Na_2CO_3 -ot, majd absz. acetonban feloldottam. Kevertetés mellett 60 órán keresztül forraltam az elegyet, melyet szűrtem, bepároltam. A maradékot CH_2Cl_2 -ban oldottam (kb. 200 cm^3), 3 x 50 cm^3 vízzel mostam, majd Na_2SO_4 -on szárítottam, szűrtem és bepároltam. Az anyagot vákuumexszikkátorban szárítottam. Szilárd, sárga anyag keletkezett.

Összegképlet: $C_{22}H_{32}O_8I_2$

Móltömeg: 678,3 g/mol



Termelés: 31,5 g (99 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = +29$ ($c=1$, $CHCl_3$) Irodalmi: $[\alpha]_D^{20} = +27$ ($c=1$, $CHCl_3$) [39]

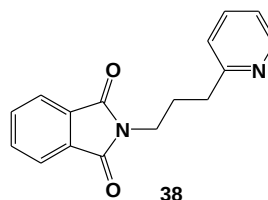
4.3.4. A 2-(3-(piridin-2-il)propil)izoindol-1,3-dion (38) előállítása

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba bemértem 3,8 g (14,4 mmol) trifenilfoszfint, 1,08 g (7,4 mmol) ftálimidet, és 20 cm^3 absz. tetrahydrofuránt, majd 0 °C-on kevertettem az elegyet. Ezután 0 °C-on hozzácepegtettem kb. 5 perc alatt 1 g (7,4 mmol) 3-(piridin-2-il)-propanol 10 cm^3 tetrahydrofurános oldatát és 2,91 g (14,4 mmol) diizopropil-azodikarboxilátot, és egy éjen át szobahőmérsékleten kevertettem. (VRK: $CHCl_3$: MeOH

10:1). A reakció lejátszódása után az elegyet bepároltam és oszlopkromatográfiásan szilikagélen tisztítottam (eluens: hexán→ hexán:etil-acetát 1:1).

Összegképlet: $C_{16}H_{14}N_2O_2$

Móltömeg: 266 g/mol

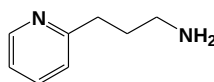


Termelés: 1,3 g (66%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ [ppm]: 2,16 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 3,78 (t, $J = 7$ Hz, 2 H); 7,05-7,08 (m, 1H); 7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,57 (t-d, $J = 7,5$ Hz és $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,68-7,73 (m, ArH, 2H); 7,81-7,86 (m, ArH, 2H); 8,48 (d, $J = 4$ Hz, 1H)

4.3.5. A 3-(piridin-2-il)propán-1-amin (39) előállítása

Mágneses keverővel ellátott gömblombikba bemértem 1,3 g (4,9 mmol) **38** vegyületet, amit feloldottam 40 cm^3 metanolban és 0,94 cm^3 50 %-os hidrazin-hidrátot adtam hozzá. Az elegyet egy éjen át kevertettem szobahőmérsékleten, majd a reakció lejátszódása után bepároltam. (VRK: CH_2Cl_2 : MeOH 9:1). Ezután az anyagot ultrahangos behatás segítségével feloldottam 80 cm^3 diklórmetánban, majd szobahőmérsékleten kevertettem fél órán át, melynek eredményeként csapadék vált ki. A csapadékot kiszűrtem és 30 cm^3 diklórmetánnal mostam. Az egyesített szerves fázisokat bepároltam és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam, ahol az eluens polaritását diklórmetán: metanol 9:1-ről diklórmetán: metanol 1:1-re változtattam.



Összegképlet: $C_8H_{12}N_2$

Móltömeg: 136 g/mol

Termelés: 0,32 g (47 %)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ [ppm]: 1,89 (q, $J = 12,5$ Hz, 2H), 2,80 (m, 4H); 7,12 (m, ArH, 2H); 7,59 (m, ArH, 1H); 8,52 (d, $J = 7$ Hz, ArH, 1H)

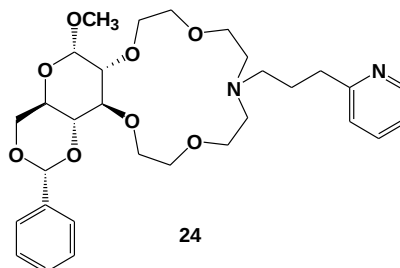
4.3.6. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido-[2,3h]-N-(3-piridin-2-il)-propil-1,4, 7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (24) előállítása

Visszafolyó hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 1,6 g (2,35 mmol) **35** biszjód vegyületet, és feloldottam 35 cm^3 absz. acetonitrilben. Hozzáadtam 1,5 g (14 mmol)

vízmentes Na₂CO₃-ot és a 0,32 g (2 mmol) 3-(piridin-2-il)propán-1-amint. A reakcióelegyet erős kevertetés mellett 40 órán át forraltam argon atmoszférában. (VRK: CHCl₃:MeOH 10:3). Lehűlés után a kivált csapadékot szűrtem, acetonitrillel mostam, majd az egyesített szűrleteket bepároltam. A maradékot 40 cm³ kloroformban oldottam, majd 2 x 20 cm³ vízzel mostam, majd a vizes fázist 1 x 20 cm³ kloroformmal extraháltam, az egyesített szerves fázisokat szárítottam, bepároltam. A maradékot oszlopkromatográfiásan szilikagél tölteten tisztítottam (eluens: CHCl₃, majd CHCl₃:MeOH 100:1 → 100:5).

Összegképlet: C₃₀H₄₂O₈N₂

Móltömeg: 557 g/mol



Termelés: 0,57 g (44 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = +34$ (c=1, CHCl₃)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ [ppm]: 1,89-2,08 (m, 2H), 2,49-3,12 (m, CH és CH₂ csoportok, 8H); 3,40-4,02 (m, OCH₃, CH és CH₂ csoportok, 20 H); 4,27 (m, 1H); 4,85 (s, 1H); 5,52 (s, PhCH, 1H); 7,01-7,17 (m, ArH, 2H); 7,36 (d, J = 6 Hz, ArH, 3H); 7,46 (d, J = 5,5 Hz, ArH 2H); 7,58 (m, ArH, 1H); 8,52 (s, ArH, 1H)

FAB-MS: m/z: 558[M+H]⁺; 570 [M+Na]⁺

Elemanalízis: Számolt: C: 64,50; H: 7,58; N: 5,01; Talált: C: 64,47; H: 7,58; N: 4,99;

4.4. Aszimmetrikus szintézisek

A reakcióelegyek feldolgozása hasonló volt, általában vizes hígítással állítottam le a reakciót, híg sósavoldattal távolítottam el a katalizátort (III. rendű amin) és bázikus szárítószerrel semlegesítettem a savnyomokat.

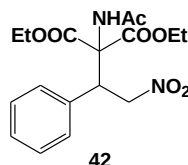
4.4.1. β-Nitrosztirol (40) és dietil-acetamidomalonát (41) Michael-addíciója

0,15 g (1 mmol) β-nitrosztirolt és 0,33 g (1,5 mmol) dietil-acetamidomalonátot feloldottam 0,6 cm³ THF - 2,4 cm³ dietil-éter elegyében. Ezután hozzáadtam 0,1 mmol katalizátort, majd 0,2 g vízmentes, porított Na₂CO₃-t, és szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. A reakciót VRK-val követtem (eluens: hexán:etil-acetát 2:1). A feldolgozás

bepárlással kezdődött, majd a maradékot 10 cm³ toluolban oldottam, és 3 cm³ vízzel, majd 3 x 10 cm³ 10 %-os sósav oldattal mostam. A szerves fázist Na₂CO₃-tal és Na₂SO₄-tal szárítottam, szűrtem, és bepároltam. A tisztítást preparatív vékonyréteg-kromatográfiával végeztem, az eluens hexán:etil-acetát 10:1 volt. Az enantiomerfelesleget fajlagos forgatás alapján határoztam meg [50].

Összegképlet: C₁₇H₂₂N₂O₇

Móltömeg: 366 g/mol



10. Táblázat. A különböző katalizátorokkal elvégzett reakciók eredményei

Katalizátor	Idő (óra)	Termelés (g)	Termelés (%)	$[\alpha]_D^{20}$ *	ee (%)
22	1,5	0,33	90	-41,5	92
23	5	0,11	30	-31,5	70
24	4	0,33	90	-25	56
50	48	0,15	41	-32,5	72

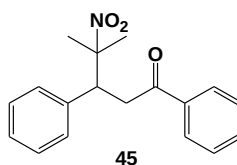
* fajlagos forgatás: c = 1, CHCl₃

4.4.2. Kalkon (43) és 2-nitropropán (44) Michael-addíciója

Feloldottam 0,2 g (1 mmol) kalkont és 0,13 cm³ (1,5 mmol) 2-nitropropánt és 0,1 mmol katalizátort 3 cm³ száraz toluolban. Hozzáadtam 0,1 g NaOtBu-ot és szobahőfokon kevertettem. A reakciót VRK-val követtem (eluens: hexán:etil-acetát 3:1). Miután lejátszódott a reakció, hozzáadtam 7 cm³ toluolt, és 3 cm³ vizet, majd összerázás után szétválasztottam. Ezután a szerves fázist 3 x 10 cm³ 10 %-os sósav oldattal mostam, majd Na₂CO₃-tal és Na₂SO₄-tal szárítottam. A tisztítást preparatív vékonyréteg-kromatográfiával végeztem, az eluens hexán:etil-acetát 10:1 volt. Az enantiomerfelesleget fajlagos forgatás alapján határoztam meg [20b].

Összegképlet: C₁₈H₁₉NO₃

Móltömeg: 297 g/mol



11. Táblázat. A különböző katalizátorokkal elvégzett reakciók eredményei

Katalizátor	Idő (óra)	Termelés (g)	Termelés (%)	$[\alpha]_D^{20}$ *	ee (%)
22	240	0,06	20	13,5	16
23	144	0,05	17	0	racém
24	120	0,05	17	0	racém
50	144	0,1	34	41,8	52

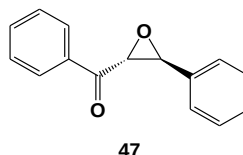
* fajlagos forgatás: c = 1, CHCl₃

4.4.3. α -Klór-acetofenon (46) és benzaldehyd (26) Darzens-kondenzációja

Feloldottam 0,15 g (1 mmol) α -klór-acetofenont és 0,15 cm³ (1,5 mmol) benzaldehydet 3 cm³ toluolban, hozzáadtam 0,1 mmol katalizátort, végül 1 cm³ 30 %-os NaOH-ot, és szobahőmérsékleten kevertettem. A reakciót VRK-val követtem (eluens: hexán:etil-acetát 10:1). Miután lejátszódott a reakció, hozzáadtam 3 cm³ vizet és 7 cm³ toluolt, majd összerázás után szétválasztottam. Ezután 3 x 10 cm³ 10 %-os HCl oldattal mostam a szerves fázist, majd Na₂CO₃-tal és Na₂SO₄-tal szárítottam, szűrtem és bepároltam. A tisztítást preparatív vékonyréteg-kromatográfiával végeztem, az eluens hexán:etil-acetát 10:1 volt. Az enantiomerfelesleget fajlagos forgatás alapján határoztam meg [20b].

Összegképlet: C₁₅H₁₂O₂

Móltömeg: 224 g/mol



12. Táblázat. A különböző katalizátorokkal elvégzett reakciók eredményei

Katalizátor	Idő (óra)	Termelés (g)	Termelés (%)	$[\alpha]_D^{20}$ *	ee (%)
22	0,75	0,21	94	-60	28
23	0,5	0,15	67	33	15
24	0,75	0,18	80	-68,5	32
50	1	0,13	58	-63,8	30

* fajlagos forgatás: c = 1, CHCl₃

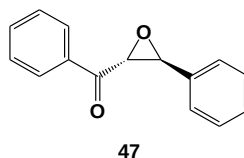
4.4.4. Kalkon (43) epoxidációja

Egy gömblombikba feloldottam 0,31 g (1,5 mmol) kalkont, és 0,1 mmol katalizátort 3 cm³ toluolban. Hozzáadtam 0,5 cm³ 60 %-os tBuOOH-ot és 1 cm³ 20 %-os NaOH-ot, és 0 °C-on kevertettem. A reakciót VRK-val követtem (eluens: hexán:etil-acetát 10:1). A reakció

lejátszódása után hozzáadtam 3 cm³ vizet és 7 cm³ toluolt, majd összerázás után szétválasztottam. Ezután 3 x 10 cm³ 10 %-os sósavval mostam a szerves fázist, majd Na₂CO₃-tal és Na₂SO₄-tal szárítottam, szűrtem és bepároltam. A tisztítást preparatív vékonyréteg-kromatográfiával végeztem, az eluens hexán:etil-acetát 10:1 volt. Az enantiomerfelesleget fajlagos forgatás alapján határoztam meg [51].

Összegképlet: C₁₅H₁₂O₂

Móltömeg: 224 g/mol



13. Táblázat. A különböző katalizátorokkal elvégzett reakciók eredményei

Katalizátor	Idő (óra)	Termelés (g)	Termelés (%)	$[\alpha]_D^{20}$ *	ee (%)
22	4,5	0,26	77	38	18
23	8	0,25	74	6,8	3
24	60	0,1	30	0	racém
50	24	0,27	80	-16,9	8

* fajlagos forgatás: c = 1, CHCl₃

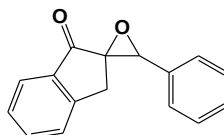
4.4.5. Darzens-kondenzációk

4.4.5.1. 2-Klór-1-indanon (**25**) és benzaldehyd (**26**) reakciója

Mágneses keverővel ellátott 25 cm³-es gömblombikban feloldottam 0,17 g (1 mmol) 2-klór-1-indanont és 0,17 cm³ (1,5 mmol) benzaldehydet 3 cm³ toluolban. Ezután hozzáadtam 0,075 g (0,15 mmol) **48** katalizátort, majd 1 cm³ 30 %-os NaOH-ot és szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. A reakciót VRK-val követtem (eluens: hexán:kloroform 2:1, kétszer futtatva). A reakcióidő hőmérséklettől függően 45-60 perc. A reakció lejátszódása után az oldat sötétkék színűvé vált. Ekkor 3 cm³ vizet és 7 cm³ toluolt adtam hozzá, összerázás után szétválasztottam. A toluolos fázist 3 x 10 cm³ sósav oldattal mostam, majd Na₂CO₃-tal és Na₂SO₄-tal szárítottam, végül szűrtem és bepároltam. A tisztítást preparatív vékonyréteg-kromatográfiával végeztem, eluens hexán:etil-acetát 10:1. Az anyagot ¹H-NMR-rel azonosítottam. Az optikai tisztaságot ¹H-NMR spektroszkópiásan shift reagens segítségével határoztam meg. Olvadáspont méréséhez átkristályosítást végeztem 96 %-os etanolból.

Összegképlet: C₁₆H₁₂O₂

Móltömeg: 236 g/mol



27

Szobahőmérsékleten:

Termelés: 0,14 g (59 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -246$ ($c=1$, CHCl₃, 65 % ee)

Op.: 152-154 °C Irodalmi: 95-96 °C [52]

-10°C-on:

Termelés: 0,13 g (55 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -215$ ($c=1$, CHCl₃, 55 % ee)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ [ppm]: 2,94 (d, $J = 18,3$ Hz, CH₂, 1H); 3,26 (d, $J = 18,3$ Hz, CH₂, 1H); 4,48 (s, CH, 1H); 7,30-7,46 (m, ArH, 7H); 7,62 (td, $J = 7,5$ Hz, 1,2 Hz, ArH, 1H); 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H) Irodalmi spektrummal egyező [52]

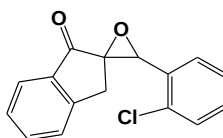
4.4.5.2. 2-Klór-1-indanon reakciója aromás aldehidekkel

A reakciókat a fent leírt módon végeztem szobahőmérsékleten (1 mmol 2-klór-1-indanon, 1,5 mmol aldehyd, 3 cm³ toluol, 0,15 mmol **48** katalizátor, 1 cm³ 30 %-os NaOH).

27a 3'-(2-Klórfenil)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3H)-on

Összegképlet: C₁₆H₁₁O₂Cl

Móltömeg: 271,5 g/mol



27a

Termelés: 0,14 g (52 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -31$ ($c=1$, CHCl₃, 85 % ee)

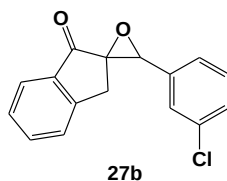
Op.: 160-164 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ [ppm]: 2,80 (d, $J = 18$ Hz, CH₂, 1H); 3,11 (d, $J = 18$ Hz, CH₂, 1H); 4,68 (s, CH, 1H); 7,29-7,47 (m, ArH, 6H); 7,63 (td, $J = 7,5$ Hz, 1 Hz, ArH, 1H); 7,87 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H).

27b 3'-(3-Klórfenil)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3*H*)-on

Összegképlet: C₁₆H₁₁O₂Cl

Móltömeg: 271,5 g/mol



Termelés: 0,2 g (74 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -229$ ($c=1$, CHCl₃, 59 % ee)

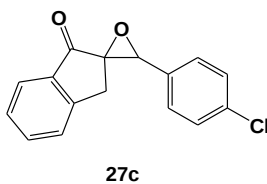
Op.: 120-124 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ [ppm]: 2,93 (d, $J = 18$ Hz, CH₂, 1H); 3,26 (d, $J = 18$ Hz, CH₂, 1H); 4,45 (s, CH, 1H); 7,21-7,24 (m, ArH, 1H); 7,31-7,33 (m, ArH, 1H); 7,33-7,35 (m, ArH, 2H); 7,41-7,46 (m, ArH, 2H); 7,64 (td, $J = 7,5$ Hz, 1 Hz, ArH, 1H); 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H).

27c 3'-(4-Klórfenil)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3*H*)-on

Összegképlet: C₁₆H₁₁O₂Cl

Móltömeg: 271,5 g/mol



Termelés: 0,13 g (48 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -140$ ($c=1$, CHCl₃, 37 % ee)

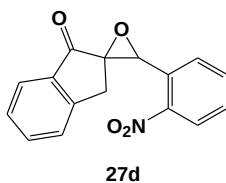
Op.: 162-164 °C Irodalmi: 168-169 °C [52]

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ [ppm]: 2,91 (d, $J = 18$ Hz, CH₂, 1H); 3,24 (d, $J = 18$ Hz, CH₂, 1H); 4,46 (s, CH, 1H); 7,27 (d, $J = 8$ Hz, ArH, 2H); 7,36 (d, $J = 8$ Hz, ArH, 2H); 7,39-7,46 (m, ArH, 2H); 7,63 (td, $J = 7,5$ Hz, 1 Hz, ArH, 1H); 7,85 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H). Az NMR spektrum az irodalmival megegyező [52].

27d 3'-(2-Nitrofenil)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3*H*)-on

Összegképlet: C₁₆H₁₁O₄N

Móltömeg: 281 g/mol



Termelés: 0,1 g (36 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -69$ ($c=1$, CHCl_3 , 20 % ee)

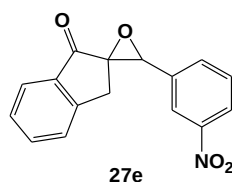
Op.: 136-140 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ [ppm]: 2,72 (d, $J = 18$ Hz, CH_2 , 1H); 3,10 (d, $J = 18$ Hz, CH_2 , 1H); 4,91 (s, CH, 1H); 7,36 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,45 (t, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,54-7,62 (m, ArH, 1H); 7,62 (td, $J = 7,5$ Hz, 1,2 Hz, ArH, 1H); 7,74-7,79 (m, ArH, 2H); 7,89 (d, $J = 7,8$ Hz, ArH, 1H); 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, ArH, 1H).

27e 3'-(3-Nitrofenil)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3H)-on

Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$

Móltömeg: 281 g/mol



Termelés: 0,05 g (18 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -152$ ($c=1$, CHCl_3 , 62 % ee)

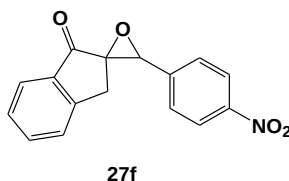
Op.: 176-180 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ [ppm]: 2,88 (d, $J = 18$ Hz, CH_2 , 1H); 3,31 (d, $J = 18$ Hz, CH_2 , 1H); 4,58 (s, CH, 1H); 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,61 (t, $J = 8$ Hz, ArH, 1H); 7,65 (t, $J = 8$ Hz, ArH, 1H); 7,69 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,87 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 8,21-8,27 (m, ArH, 2 H)

27f 3'-(4-Nitrofenil)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3H)-on

Összegképlet: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$

Móltömeg: 281 g/mol



Termelés: 0,05 g (18 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = 0$ ($c=1$, CHCl_3 , racém)

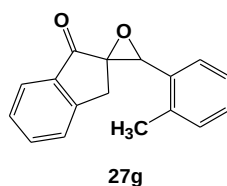
Op.: 204-206 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ [ppm]: 2,87 (d, $J = 18$ Hz, CH_2 , 1H), 3,27 (d, $J = 18$ Hz, CH_2 , 1H), 4,58 (s, CH, 1H), 7,42 (d, $J = 8$ Hz, ArH, 1H), 7,46 (t, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, ArH, 2H), 7,66 (td, $J = 7,5$ Hz, 1 Hz, ArH, 1H), 7,87 d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H), 8,28 (d, $J = 8,5$ Hz, ArH, 2H).

27g 3'-(2-Metilfenil)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3*H*)-on

Összegképlet: C₁₇H₁₄O₂

Móltömeg: 250,3 g/mol



Termelés: 0,2 g (84 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -104$ ($c=1$, CHCl₃, 49 % ee)

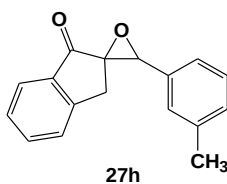
Op.: 112-114 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ [ppm]: 2,19 (s, CH₃, 3H); 2,76 (d, $J = 18$ Hz, CH₂, 1H); 3,12 (d, $J = 18$ Hz, CH₂, 1H); 4,54 (s, CH, 1H); 7,15-7,19 (m, ArH, 1H); 7,26-7,28 (m, ArH, 2H); 7,32-7,35 (m, ArH, 1H); 7,38 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,62 (td, $J = 7$ Hz, 1 Hz, ArH, 1H); 7,86 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H).

27h 3'-(3-Metilfenil)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3*H*)-on

Összegképlet: C₁₇H₁₄O₂

Móltömeg: 250,3 g/mol



Termelés: 0,18 g (72 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -233$ ($c=1$, CHCl₃, 63 % ee)

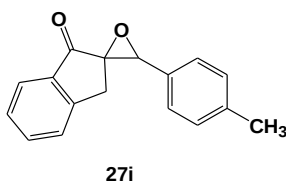
Op.: 110-112 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ [ppm]: 2,38 (s, CH₃, 3H); 2,95 (d, $J = 18$ Hz, CH₂, 1H); 3,25 (d, $J = 18$ Hz, CH₂, 1H); 4,45 (s, CH, 1H); 7,11-7,15 (m, ArH, 2H); 7,17 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,38-7,45 (m, ArH, 2H); 7,62 (td, $J = 7,5$ Hz, 1 Hz, ArH, 1H); 7,84 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H).

27i 3'-(4-Metilfenil)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3*H*)-on

Összegképlet: C₁₇H₁₄O₂

Móltömeg: 250,3 g/mol



Termelés: 0,19 g (76 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -240$ ($c=1$, CHCl_3 , 58 % ee)

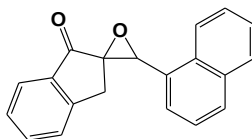
Op.: 102-104 °C Irodalmi: 116-118 °C [52]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ [ppm]: 2,38 (s, CH_3 , 3H); 2,95 (d, $J = 18$ Hz, CH_2 , 1H); 3,24 (d, $J = 18$ Hz, CH_2 , 1H); 4,45 (s, CH, 1H); 7,20-7,22 (m, ArH, 4H); 7,37-7,45 (m, ArH, 2H); 7,61 (td, $J = 7,5$ Hz, 1 Hz, ArH, 1H); 7,84 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H). [52]

53 3'-(Naftalin-1-il)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3H)-on

Összegképlet: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2$

Móltömeg: 286,3 g/mol



53

Termelés: 0,05 g (20 %)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -29$ ($c=1$, CHCl_3 , 47 % ee)

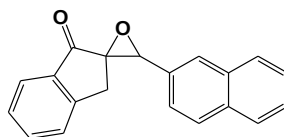
Op.: 128-130 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ [ppm]: 2,72 (d, $J = 18,5$ Hz, CH_2 , 1H); 3,12 (d, $J = 18,5$ Hz, CH_2 , 1H); 5,05 (s, CH, 1H); 7,29 (d, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,41-7,46 (m, ArH, 2H); 7,50 (t, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,54 (t, $J = 7,5$ Hz, ArH, 1H); 7,59 (t, $J = 7,5$ Hz, ArH, 2H); 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, ArH, 1H); 7,87 (d, $J = 8$ Hz, ArH, 1H); 7,89-7,93 (m, ArH, 2H).

54 3'-(Naftalin-2-il)spiro(inden-2,2'-oxiran)-1(3H)-on

Összegképlet: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2$

Móltömeg: 286,3 g/mol



54

Termelés: 0,07 g (25 %)

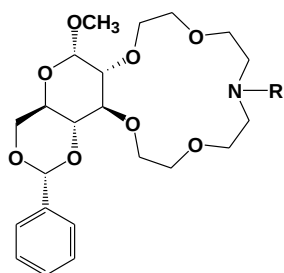
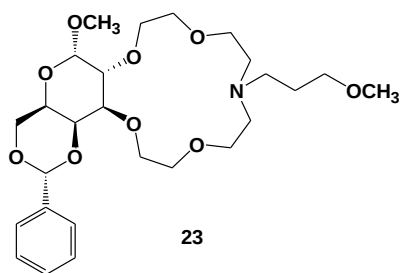
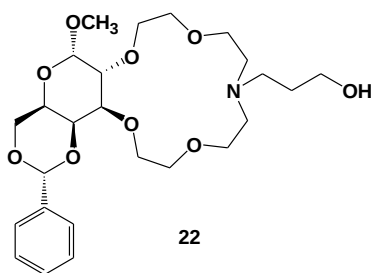
Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{20} = -72$ ($c=1$, CHCl_3 , 15 % ee)

Op.: 152-154 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ [ppm]: 2,95 (d, $J = 18,5$ Hz, CH_2 , 1H); 3,31 (d, $J = 18,5$ Hz, CH_2 , 1H); 4,65 (s, CH, 1H); 7,36 (d, $J = 8$ Hz, ArH, 1H); 7,40-7,45 (m, ArH, 2H); 7,49-7,55 (m, ArH, 2H); 7,61 (td, $J = 7,5$ Hz, 1 Hz, ArH, 1H); 7,82-7,84 (m, ArH, 1H); 7,84-7,88 (m, ArH, 3H); 7,88 (d, $J = 8$ Hz, ArH, 1H)

5. Összefoglalás

A munkám célja volt a monoaza-15-korona-5 típusú **22**, **23** galaktóz alapú, illetve a **24** glükóz alapú koronaéterek szintézise és királis fázistranszfer katalizátorként való alkalmazása enantioszelektív reakciókban. Részletesen foglalkoztam a 2-klór-1-indanon és különböző aromás aldehidek *Darzens*-kondenzációjának vizsgálatával glükóz alapú fázistranszfer katalizátorral folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben.



24 R = (CH₂)₃Py

48 R = (CH₂)₃OH

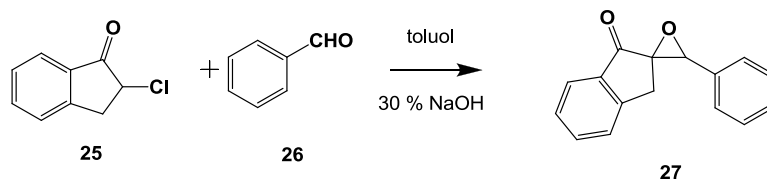
50 R = (CH₂)₂Py

Először a galaktóz alapú makrociklusokat (**22**, **23**) szintetizáltam több lépésben, majd a glükóz alapú, nitrogénen (CH₂)₃Py oldalláncot tartalmazó lariat éter (**24**) előállításával foglalkoztam.

Az előállított galaktóz alapú (**22**, **23**) koronaétereket, illetve a **24** és **50** glükóz alapú makrociklusokat négy aszimmetrikus reakcióban vizsgáltam: β-nitrosztirol és acetamiomalonát, illetve *transz*-kalkon és 2-nitropropán *Michael*-addíciójában, α-klór-acetofenon és benzaldehid *Darzens*-kondenzációjában, és *transz*-kalkon epoxidációjában. A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy a hidroxipropil oldalkarral rendelkező **22** koronaéter hatásosabb katalizátor, mint a **23** vegyület. Egyrészt mind a négy esetben jobb termelést értem el a használatával, mint a **23** makrociklussal, másrészt megfigyelhető, hogy az aszimmetrikus indukció mértéke is minden esetben nagyobb (92 % ee), tehát az oldallánc minősége jelentősen befolyásolja a reakcióban mutatott enantioszelektivitást. Az **50** vegyület minden esetben nagyobb aszimmetrikus indukciót váltott ki, mint a **24** koronaéter (72 %, 52

% ee), tehát megállapítható, hogy a rövidebb oldalkarral bíró **50** makrociklus jobb királis fázistranszfer katalizátor.

Vizsgáltam a 2-klór-1-indanon (**25**) benzaldehiddel történő reakcióját a **48** glükóz alapú koronaéter jelenlétében fázistranszfer katalizátorként folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben szobahőmérsékleten, illetve -10 °C-on. A kapott eredmények alapján a szobahőmérséklet kedvezőbb volt a katalizátor működésének, itt nagyobb enantioszelektivitást tapasztaltunk (65% ee), mint -10 °C-on (55% ee), így a további kísérleteket szobahőmérsékleten végeztem.



Vizsgáltam továbbá a **25** vegyület szubsztituált benzaldehid-származékokkal, valamint egyéb aromás aldehidekkel történő *Darzens*-kondenzációját. Tapasztalatom alapján a szubsztituensek erősen befolyásolják az enantioszelektivitást. A **48** katalizátor az összes szubsztituált származék közül a 2-klór-benzaldehiddel végzett reakcióban generálta a legnagyobb aszimmetrikus indukciót (85% ee). Érdekesség, hogy a 4-nitro-származék teljesen meggátolta az aszimmetrikus indukció létrejöttét, racém termék keletkezett. Megfigyeltem, hogy a metil-szubsztituens aromás gyűrűn elfoglalt helyzete nem befolyásolja annyira az enantioszelektivitást, mint azt a klór- és nitro-származékoknál tapasztaltam. A termelések is változatosságot mutatnak, aminek különböző okai lehetnek, például a feldolgozáskor (is) jelentkező oldódási problémák, illetve melléktermékek képződése. 1- és 2-Naftaldehiddel is végeztem reakciókat, ebben az esetben, míg az 1-naftaldehiddel 47% ee, addig a 2-naftaldehiddel csupán 15% ee értéket értem el, tehát a kondenzált gyűrű kapcsolódásának helye is befolyásolja az enantioszelektivitást.

6. Irodalomjegyzék

- [1] a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**, b) R. G. Chapman and I. C. Sherman, *Tetrahedron* **1997**, 53, 15911.
- [2] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2496.
- [3] a) C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017; b) C. J. Pedersen, *Aldrichimica Acta* **1971**, 4, 1; c) C. J. Pedersen, *Org. Synth.* **1972**, 52, 66.
- [4] P. Bakó, L. Fenichel, L. Tőke and M. Czugler, *Liebigs. Ann.: Org. Bioorg. Chem.* **1981**, 1163.
- [5] a) G. Schröder and J. Petersen, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 60; b) Y. Inoue and G. W. Gokel, *Cation Binding by Macrocycles*, Marcel Dekker, New York, **1990**.
- [6] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 386.
- [7] K. H. Pannel, W. Yee, G. S. Lewandos and D. C. Hambich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1457.
- [8] K. H. Wong, G. Konizer and H. Smid, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 666.
- [9] G. W. Gokel, *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 21, 39.
- [10] L. Tőke, B. Ágai, I. Bitter, E. Pungor, K. S. Tóth, E. Lindner, M. Horváth and J. Havas in *Magyar Szabadalom, Vol. Hungary*, **1981**, 777.
- [11] J. S. Bradshaw, M. L. Colter, Y. Nakatsuji, N. O. Spencer, M. F. Brown, R. M. Izatt, G. Arena, P. K. Tse, B. E. Wilson, J. D. Lamb, N. K. Dallay, F. G. Morin and D. M. Grant, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4865.
- [12] S. Patai, *The chemistry of ethetrs, crownethers hidroxy groups and their sulphur analogues* John Wiley & Sons **1981**, 12-221.
- [13] E. P. Kyba, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel and D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2692.
- [14] E. P. Kyba, J. M. Timko, L. J. Kaplan, F. d. Jong, G. W. Gokel and D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4555.
- [15] a) D. J. Cram and G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 625; b) D. J. Cram and G. D. Y. Sogah, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8301.
- [16] a) M. Shibasaki, H. Sasai and T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1236; b) M. Shibasaki, H. Sasai and T. Arai, *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1027; c) M. Shibasaki, T. Iida and Y. M. A. Yamada, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1998**, 56, 344.

- [17] D. A. H. van Maarschalkewaart, N. P. Willard, U. K. Pandit, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8825.
- [18] M. Alonso-Lopez, M. Martin-Lomas, S. Penadés, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3551.
- [19] P. P. Kanakamma, S. N. Mani, U. Maitra, V. Nair, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2339.
- [20] a) P. Bakó, E. Czinege, T. Bakó, M. Czugler and L. Tőke, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2373; b) P. Bakó, Á. Szöllősy, P. Bombicz and L. Tőke, *Synlett* **1997**, 291; c) P. Bakó, Á. Szöllősy, P. Bombicz and L. Tőke, *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 333; d) P. Bakó, K. Vízvárdi, S. Toppet, E. Van der Eycken, H. G. J. and L. Tőke, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14975.
- [21] a) P. Bakó, T. Bakó, G. Keglevich, Á. Szöllősy, S. Bodor, A. Makó and L. Tőke, *Synlett* **2004**, *4*, 643; b) T. Bakó, P. Bakó, Gy. Keglevich, P. Bombicz, M. Kubinyi, K. Pál, S. Bodor, A. Makó and L. Tőke, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1589.
- [22] W. D. Curtis, D. A. Laidler, I. F. Stoddart and G. H. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 833.
- [23] a) W. Hain, R. Lehnert, H. Röttele and G. Schröder, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *7*, 625; b) W. Hain, R. Lehnert, B. Walz and G. Schröder, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1046.
- [24] L. Tőke, L. Fenichel, P. Bakó and L. Szejtli, *Acta. Chim. Acad. Sci. Hungar.* **1978**, *98*, 357.
- [25] D. Gehin, P. Di Cesare and B. Gross, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1907.
- [26] D. A. Laidler and J. F. Stoddart, *Carbohydr. Res.* **1977**, *55*, C1-C4.
- [27] a) G. Darzens, *Compt. Rend.* **1904**, *139*, 1214.; b) G. Darzens, *Compt. Rend.* **1905**, *141*, 766.; c) G. Darzens, *Compt. Rend.* **1906**, *142*, 214.
- [28] A. Jończyk, A. Kwast, M. Makosza, *J. Chem. Soc. Chem Comm.* **1977**, 902.
- [29] R. Annuziata, S. Banfi, S. Colonna, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2471.
- [30] J. C. Hummelen, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1089.
- [31] S. Arai, Y. Shirai, T. Ishida, T. Shioiri, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1999**, 49
- [32] S. Arai, T. Shiori, *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, 2145.
- [33] P. Bakó, E. Czinege, T. Bakó, M. Czugler, L. Tőke, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4539-4551.
- [34] P. Bakó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich, T. Szabó, P. L. Sóti, T. Vigh, A. Grün, T. Holczbauer, *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 1437-1476.

- [35] a) R. L. Whistler and M. L. Wolfrom, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Academic Press., New York, **1963**; b) E. Sorkin, T. Reichstein, *Helv Chim Acta*, **1945**, 28, 1.
- [36] N. K. Richtmeyer, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Academic Press, New York, **1962**, 107.
- [37] J. Patroni, R. V. Stick, B. W. Skelton, A. H. White, *Australian Journal of Chemistry*, **1988**, 41, # 1, 91 – 102
- [38] P. Di Cesare and B. Gross, *Synth. Comm.* **1979**, 4581.
- [39] P. Bakó and L. Tőke, *J. Incl. Phenom. Macro.* **1995**, 23, 195.
- [40] Patent: AC Immune S.A.: US 2011/92537
- [41] J. D. Morrison and H. S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall, New Jersey, Englewood Cliffs, **1971**.
- [42] P. Bakó, T. Bakó, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, S. Bodor, A. Makó, L. Tőke, *Synlett* **2004**, 4, 643.
- [43] T. Bakó, P. Bakó, Gy. Keglevich, P. Bombicz, M. Kubinyi, K. Pál, S. Bodor, A. Makó, L. Tőke, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1589.
- [44] T. Ooi, D. Ohara, M. Tamura, and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 6844-6845.
- [45] P. A. Bentley, J. F. Bickley, S. M. Roberts and A. Steiner, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 3741-3743.
- [46] W. Hain, *Chiral Kronenether am Beispiel der Galactose (Dissertation)*, **1979**
- [47] Rees, Thom, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999)*, **1977**, 191,194,195
- [48] Chen, Chien-Tien, Weng, Shiue-Shien, Kao, Jun-Qi, Lin, Chun-Cheng, Jan, Mi-Dan, *Organic Letters*, **2005**, 7, 3343 - 3346
- [49] D. Gehin, P. Di Cesare and B. Gross, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1907.
- [50] D. A. Evans, S. Mito and D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11583-11592.
- [51] P. Bakó, A. Makó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, L. Hegedüs, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 919-925.
- [52] W. Adam, J. Halasz, Z. Jambor, A. Levai, C. Nemes, et al., *Monatshefte für Chemie*, **1996**, 127, 683 – 690.