



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

**Budapest Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem**

**Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

## **Országos Tudományos Diákköri Dolgozat**

**L-treitol alapú koronaéterek szintézise és enantioszelektív  
reakciók vizsgálata**

**2015**

**Készítette: Démuth Balázs**

gyógyszervegyész-mérnök  
MSc hallgató

**Témavezető: Dr. Bakó Péter**

egyetemi magántanár

**Konzulens: Dr. Rapi Zsolt**

tudományos munkatárs

## Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Bakó Péternek, hogy kitartó lelkesedéssel és végtelen türelemmel támogatta e dolgozat létrejöttét, illetve, hogy munkám során bármikor bizalommal fordulhattam hozzá segítségért.

Rengeteget köszönhetek Dr. Rapi Zsoltnak, aki a laborban dolgozó tudományos munkatársként rengeteg tapasztalatot adott át és sok jó tanáccsal látott el.

Hálával tartozom Dr. Szöllősy Áronnak az NMR, Dr. Drahos Lászlónak az MS spektrumok, illetve Dr. Grün Alajosnak a királis HPLC kromatogramok elkészítéséért.

Végül, de nem utolsó sorban, szeretnék köszönetet mondani családomnak, hogy e dolgozat elkészítése során végig türelemmel fordultak hozzám és támogattak biztató szavaikkal.

# Tartalomjegyzék

|                                                                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Bevezetés .....</b>                                                                                                           | <b>4</b>  |
| <b>2. Irodalmi rész .....</b>                                                                                                       | <b>6</b>  |
| 2.1. Koronaéterek szerkezete.....                                                                                                   | 6         |
| 2.2. Koronaéterek komplexképzése.....                                                                                               | 6         |
| 2.3. A koronaéterek alkalmazási lehetőségei .....                                                                                   | 8         |
| 2.4. A fázistranszfer katalízis .....                                                                                               | 8         |
| 2.5. A királis koronaéterek alkalmazási lehetőségei .....                                                                           | 9         |
| 2.6. Szénhidrát alapú koronaéterek katalitikus hatása, aszimmetrikus szintézisek.....                                               | 11        |
| 2.6.1. Aszimmetrikus epoxidáció.....                                                                                                | 13        |
| 2.6.2. Darzens-kondenzáció.....                                                                                                     | 13        |
| 2.6.3. Aszimmetrikus Michael-addíciók .....                                                                                         | 14        |
| 2.6.3.1. <i>2-nitropropán transz-kalkonra való addíciója</i> .....                                                                  | 14        |
| 2.6.3.2. <i>Dietil-acetamidomalonát <math>\beta</math>-nitrosztírolra való addíciója</i> .....                                      | 14        |
| 2.7. L-treitol alapú koronaéterek.....                                                                                              | 15        |
| 2.7.1. Előállítási módszerek.....                                                                                                   | 15        |
| 2.7.2. Komplexképzés.....                                                                                                           | 18        |
| 2.7.3. Alkalmazás .....                                                                                                             | 18        |
| 2.8. Michael-addíció .....                                                                                                          | 20        |
| <b>3. Saját kísérletek .....</b>                                                                                                    | <b>21</b> |
| 3.1. Célkitűzések .....                                                                                                             | 21        |
| 3.2. L-treitol alapú koronaéterek szintézise .....                                                                                  | 21        |
| 3.3. Aszimmetrikus szintézisek .....                                                                                                | 28        |
| 3.3.1. Új koronaéterek hatásának vizsgálata.....                                                                                    | 28        |
| 3.3.2. Enantioszelektív Michael-addíciók glükóz-alapú koronaéter ( <b>22b</b> ) katalizálásával .....                               | 32        |
| <b>4. Kísérleti rész.....</b>                                                                                                       | <b>38</b> |
| 4.1. L-Treitol alapú koronaéterek szintézise.....                                                                                   | 38        |
| 4.1.1. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-Dietil 2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4,5-dikarboxilát ( <b>57</b> ) előállítása.....                    | 38        |
| 4.1.2. ((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,2-Dimetil-1,3-dioxolán-4,5-diil)dimetanol ( <b>58</b> ) előállítása.....                        | 39        |
| 4.1.3. (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4,5-Bisz(metoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán ( <b>59</b> ) előállítása.....                      | 39        |
| 4.1.4. (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-4,5-Bisz((benziloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán ( <b>61</b> ) előállítása .....                | 40        |
| 4.1.5. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1,4-Dimetoxibután-2,3-diol ( <b>62a</b> ) előállítása .....                                        | 41        |
| 4.1.6. (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> )-1,4-Bisz(benziloxi)bután-2,3-diol ( <b>62b</b> ) előállítása .....                                 | 41        |
| 4.1.7. (7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-1,14-Diklór-7,8-bisz(metoximetil)-3,6,9,12-tetraoxatetradekán ( <b>64a</b> ) előállítása .....     | 42        |
| 4.1.8. (7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-7,8-Bisz((benziloxi)metil)-1,14-diklór-3,6,9,12-tetraoxatetradekán ( <b>64b</b> ) előállítása..... | 43        |
| 4.1.9. (7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-1,14-Dijód-7,8-bisz(metoximetil)-3,6,9,12-tetraoxatetradekán ( <b>65a</b> ) előállítása .....      | 43        |
| 4.1.10. (7 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )-7,8-Bisz((benziloxi)metil)-1,14-dijód-3,6,9,12-tetraoxatetradekán ( <b>65b</b> ) előállítása..... | 44        |
| 4.1.11. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-Dietil-2-fenil-1,3-dioxolán-4,5-dikarboxilát ( <b>67</b> ) előállítása .....                      | 44        |

|                                                                                                                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.12. ((4S,5S)-2-Fenil-1,3-dioxolán-4,5-diil)dimetanol ( <b>68</b> ) előállítása .....                                                                        | 45        |
| 4.1.13. (4S,5S)-4,5-Bisz((2-(2-klóretoxi)etoxi)metil)-2-fenil-1,3-dioxolán ( <b>69</b> ) előállítása .....                                                      | 45        |
| 4.1.14. (4S,5S)-4,5-Bisz((2-(2-jódetoxi)etoxi)metil)-2-fenil-1,3-dioxolán ( <b>70</b> ) előállítása .....                                                       | 46        |
| 4.1.15. L-Treitol alapú koronaéterek előállítása .....                                                                                                          | 47        |
| 4.1.15.1. 3-[(5S,6S)-5,6-Bisz(metoximetil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadecán-13-il]-propán-1-ol ( <b>53a</b> ) előállítása .....                          | 47        |
| 4.1.15.2. (5S,6S)-5,6-Bisz(benziloximetil)-13-(3-metoxipropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadecán ( <b>53b</b> ) előállítása .....                         | 47        |
| 4.1.15.3. 3-[(5S,6S)-5,6-Bisz(benziloximetil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadecán-13il]-propán-1-ol ( <b>53c</b> ) előállítása .....                        | 48        |
| 4.1.15.4. 3-((3aS,18aS)-2-fenildekahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-o][1,4,10,13,7] tetraoxaazacikloheptadecin-11(4H)-il)propán-1-ol ( <b>54a</b> ) előállítása ..... | 49        |
| 4.1.15.5. (3aS,18aS)-11-(3-metoxipropil)-2-fenildodekahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-o]-[1,4,10,13,7]-tetraoxaazacikloheptadecin ( <b>54b</b> ) előállítása .....   | 50        |
| 4.2. Aszimmetrikus reakciók .....                                                                                                                               | 50        |
| 4.2.1. Fenil((2R,3S)-3-feniloxirán-2-il)metanon ( <b>26</b> ) előállítása Darzens-kondenzációval .....                                                          | 50        |
| 4.2.2. Fenil((2R,3S)-3-feniloxirán-2-il)metanon ( <b>26</b> ) előállítása epoxidációval .....                                                                   | 51        |
| 4.2.3. (R)-4-metil-4-nitro-1,3-difenilpentán-1-on ( <b>31</b> ) előállítása .....                                                                               | 51        |
| 4.2.4. (S)-dietil 2-acetamido-2-(2-nitro-1-feniletil)malonát ( <b>34</b> ) előállítása .....                                                                    | 52        |
| 4.3. Enantioszelektív Michael-addíciók glükóz-alapú koronaéter ( <b>22b</b> ) katalizálásával ....                                                              | 53        |
| <b>5. Összefoglalás .....</b>                                                                                                                                   | <b>63</b> |
| <b>6. Irodalomjegyzék .....</b>                                                                                                                                 | <b>65</b> |

# **1. Bevezetés**

Korunk kémiájának egyik, ha nem a leggyorsabban fejlődő területe a szupramolekuláris kémia, amely olyan szervezett struktúrákkal foglalkozik, melyeket nem kovalens kölcsönhatások tartanak össze. A szupramolekulák két vagy több olyan egységből álló asszociátumok, melyeket – túlnyomórészt több ponton fellépő – másodlagos kötőerők (van der Waals-féle, ion-dipól,  $\pi$ - $\pi$  kölcsönhatás, hidrogén-híd stb.) tartanak össze [1]. *Hermann Emil Fischer*, német kémikus ismerte fel azt a jelenséget, hogy bizonyos molekulák képesek egymást kölcsönösen kiválasztani az őket körülvevő molekulahalmazból. Ez a jelenség a molekuláris felismerés, amely során két vagy több molekula a már említett másodlagos kötőerők révén rendezett szerkezetté áll össze. A kapcsolat erősségét és a felismerés szelektivitását a vonzó és taszító hatások aránya szabja meg [2]. Erre a fontos jelenségre a természetben is sok példát találunk: DNS kettős spirálja, antigén-antitest immunreakciók, enzimek működése stb.

A szupramolekuláris kémia egyik fő ága a makrociklusos vegyületek kémiája. Ezen belül kiemelkedő jelentőséggel bírnak a makrociklusos poliéterek, az ún. koronaéterek. A koronavegyületek területén kifejtett munkásságáért 1987-ben kémiai Nobel-díjjal jutalmaztak három kutatót (*Charles John Pedersen, Donald Cram és Jean-Marie Lehn*).

A makrociklusos poliéterek egyik különleges családját alkotják a királis koronaéterek, melyek a komplexképzésen kívül rendelkezhetnek még enantiomerfelismerő-képességgel is (racém elegyek szétválasztása), illetve bizonyos reakciókban aszimmetrikus indukciót fejthetnek ki (azaz az egyik enantiomer feleslegben képződik). Az utóbbi két tulajdonság rendkívül fontos, hiszen korunk egyik kémiai problémája az enantiomertiszta vegyületek előállítása. A királis molekulák ugyanis gyógyszerek, növényvédőszeres és kozmetikumok hatóanyagai lehetnek. Mivel ezen vegyületek enantiomerjeinek eltérő lehet a hatása (pl.: az (*R*)-Thalidomide nyugtató, míg az (*S*)-Thalidomide teratogén hatású), mindenképp szükséges, hogy a káros antipód ne kerüljön be olyan készítményekbe, melyekkel emberek érintkeznek. A szerves kémia egyik fő kutatási vonala az aszimmetrikus katalízis, melynek célja enantiomertiszta vegyületek előállítása. A téma fontosságát mutatja a 2001-es kémia Nobel-díj is. Az aszimmetrikus katalízis egyik ismert változata a fázistranszfer körülmények között végrehajtott reakció.

A királis koronaéterek családjába tartoznak a monoszacharid alapú makrociklusok, melyek alkalmasak lehetnek fázistranszfer katalízisre aszimmetrikus szintézisekben, hiszen fémionokat komplexálhatnak és nagyfokú kiralitásuk révén képesek aszimmetrikus indukciót

kifejteni. A cukrok többnyire olcsó, könnyen hozzáférhető, több funkciós csoporttal rendelkező, nem toxikus anyagok, melyekben több sztereogén centrum van jelen és kémiai átalakításukkal kapcsolatban részletes irodalom áll rendelkezésünkre [3]. Az elsők között *Stoddart* adott ki közleményt cukor építőegységet tartalmazó koronaéterről 1975-ben [4]. A monoszacharidok változatossága révén sokféle sztereokémiájú koronavegyület állítható elő, és ezáltal tanulmányozható a molekuláris felismerés [5]. A szénhidrát alapú koronaéterekkel kapcsolatos kutatómunka két fő részre osztható: egyrészt új makrociklusok előállítása, másrészt ezen vegyületek felhasználási lehetőségeinek kutatása [6].

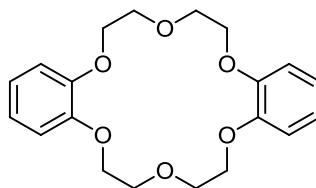
A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszékén két kutatócsoport is királis koronaétereket tanulmányoz. Csoportunk munkájának fő irányvonala szénhidrát alapú makrociklusok előállítása, majd ezek alkalmazása fázistranszfer katalizátorként aszimmetrikus szintézisekben.

Kutatómunkám célja új, L-treitol királis egységgel rendelkező koronaéterek szintetizálása és ezek hatásának vizsgálata volt különféle aszimmetrikus reakciókban (Darzens-kondenzáció, Michael-addíció, epoxidáció). Továbbá részletesen vizsgáltam szubsztituált nitrosztirolok és különböző malonátok Michael-addícióját.

## 2. Irodalmi rész

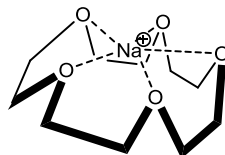
### 2.1. Koronaéterek szerkezete

Tágabb értelemben azokat a molekulákat nevezzük koronaétereknek, melyek ismétlődő  $(-X-CH_2-CH_2-)$  egységeket tartalmaznak, ahol X nemkötő elektrópárral rendelkező heteroatom pl.: O, S, N stb. Az első koronaétert, a dibenzo-18-korona-6-ot (**1**) Charles J. Pedersen, a DuPont cég alkalmazottja állította elő 1967-ben [7].



1

Alkálifém kationokkal képzett komplexeik térszerkezete egy koronára hasonlít (1. ábra), nevüket innen kapták. Ez az asszociátum kettős tulajdonságú, mivel egy hidrofílbelső üregből (melybe „beleül” a kation) és egy hidrofób külső vázból áll. A koronaéterek felhasználhatósága szorosan összefügg eme ambidens tulajdonságukkal, vízben és szerves oldószerben való oldhatóságuk miatt elsősorban fázistranszfer katalizátorként használják őket.



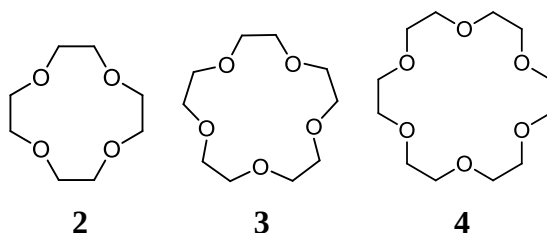
1. ábra

### 2.2. Koronaéterek komplexképzése

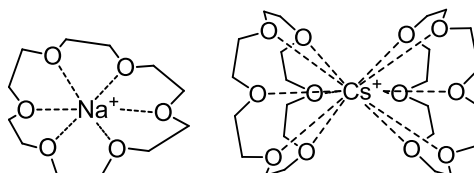
A koronaéterek egyik legfontosabb tulajdonsága, hogy a heteroatomok nemkötő elektrópárjai segítségével, koordinációs kötések révén képesek kationokat komplexálni (fém- és ammónium-, illetve magasabb rendű szubsztituált ammóniumionokat). Ez egy „host-guest” kapcsolat, ahol a koronaéter játssza a befogadó (host) és a kation a vendégmolekula (guest) szerepét [8]. E komplex stabilitását, képződését és a kialakuló kötés erősségét sok tényező befolyásolja. Ilyen például a gyűrű szerkezete, konformációja, a gyűrű és a komplexálandó kation méretének aránya, a gyűrűben található heteroatomok száma és minősége, stb. Míg az oxigén alkáli- és alkáliföldfémekkel alakít ki erősebb koordinációs kötések, a nitrogén tartalmú koronaéterek a nitrogén kisebb elektronegativitása révén átmenetifém ionokkal képeznek stabilabb komplexeket [9]. A gyűrűhöz kapcsolódó szubsztituensek merevségük

vagy mozgékonyaságuk révén szintén hatással vannak a koronaéter konformációjára, és ezáltal befolyásolják a szelektivitást és a komplexképzést [10]. Az alkalmazott oldószer minősége és polaritása [11], a hőmérséklet, a (vendég) kation típusa és töltése is befolyásoló tényező lehet.

Stabil komplexek többnyire akkor jönnek létre, amikor a kation és a gyűrű belső átmérője nagyjából megegyezik [12], továbbá, ha a donoratomok és az ionok karaktere hasonló (kemény-kemény vagy lágy-lágy), illetve, ha a molekuláris felismerés alapjául szolgáló másodlagos kötőerők létrejönnek. Példákkal illusztrálva: a 12-korona-4 (**2**) a  $\text{Li}^+$ -ionnal, a 15-korona-5 (**3**) a  $\text{Na}^+$ -ionnal, míg a 18-korona-6 (**4**) a  $\text{K}^+$ -ionnal képi a legstabilabb komplexet [7].

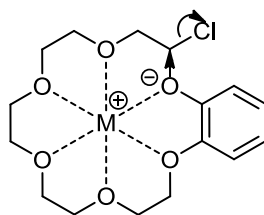


Ha az átmérők nem egyeznek meg, nyilvánvalóan akkor is van kölcsönhatás a kation és a koronaéter között, ám ekkor „torzult” szerkezetű asszociátumok jönnek létre, pl. a 18-korona-6  $\text{Na}^+$ -ionnal létrejövő komplexe elveszti a szabályos korona alakját, vagy pl.  $\text{Cs}^+$  és a 18-korona-6 esetén 1:2 molarányú ún. „szendvicskomplex” képződését figyelhetjük meg (2. ábra).



2. ábra

A koronaéterek előállításánál kihasználják a fémionok koordináló képességét (Lewis-bázisos jellegüket) az ún. templát hatáson keresztül. A fémionok a nyílt láncú polietilén-glikolokkal is képesek koordinációs kötések kialakítani az oxigén nemkötő elektronpárjain keresztül. A nukleofil és nukleofug csoportokat tartalmazó lineáris poliéter származékokat a készítenő gyűrű méretének megfelelő kationok jelenlétében reagáltatják. A fémiont körülöleli a poliéter-lánc, megnövelve ezzel az intramolekuláris gyűrűzáródás valószínűségét, és elkerülve az oligomer és polimer termékek képződését (3. ábra).



3. ábra

A komplexképzésben részt vehet még a gyűrűhöz (pl.: egy nitrogén keresztül) kapcsolódó oldallánc is, melynek végén szintén egy nemkötő elektrópárral bíró atom van. Ez a láncvégi donoratom az oldalkar visszahajlásával növelni tudja a komplex stabilitását és az ionszelektivitást [8b, 13]. Az ilyen oldalkarral rendelkező koronaétereket lariat étereknek nevezzük.

### 2.3. A koronaéterek alkalmazási lehetőségei

A koronaétereknek rengeteg felhasználási területük van:

- komplexképző tulajdonságuk miatt **fázistranszfer katalizátorként**
- **biológiai folyamatok** modellezéséhez (pl. enzimek működése)
- ionszelektív elektródokban **receptorként**
- **fémionok** szennyvízből történő **kinyerésére**
- **radioaktív elemek** dúsítására
- **atomerőművi vizek** feldolgozására, tisztítására
- **adalékanyagként** a gumi-, műanyag-, olaj- és fotóiparban.

### 2.4. A fázistranszfer katalízis

A fázistranszfer katalizátorok (koronaéterek, kvaterner ammónium- és foszfóniumsók) amfipatikus jellegű, hidrofil és lipofil tulajdonságaik révén átjárhatóságot biztosítanak a szerves és a vizes fázis között. A kétfázisú rendszerben a koronaéter a vizes közegbe jutva komplexálja a kationt, képes átvinni azt a szerves fázisba, mivel a létrejövő asszociátum „kifelé” lipofil tulajdonságú. A kation és az anion között lévő elektrosztatikus kölcsönhatás miatt az anion szintén átjut a szerves fázisba, azonban hidrátburkát elvesztve ún. „meztelen” anion képződik belőle, mely rendkívül reakcióképes. Gyakorlatilag azt lehet mondani, hogy a koronaéter lecsökkenti a reakció aktiválási energiáját, így a reakciósebesség jelentősen növekszik.

Az iparban sok esetben használnak szerves oldószereket, melyek alig vagy egyáltalán nem oldódnak szerves oldószerekben. Ilyenkor a dipoláris-aprotikus oldószerek (DMSO, DMF, stb.) használata jelenthet megoldást, melyek általában jól oldják a szerves sókat, ám ezek több hátrányos tulajdonsággal rendelkeznek. Másik lehetőség a fázistranszfer katalizátor használata, melynek segítségével enyhe körülmények között, olcsó(bb) és biztonságos(abb) reagensek, oldószerek használata mellett, egyszerű módszerekkel hajthatjuk végre a kívánt reakciót [14]. Az első között Makosza alkalmazta a fázistranszfer katalízist az 1960-as évek közepén [15].

## 2.5. A királis koronaéterek alkalmazási lehetőségei

A királis molekulák enantiomerjeinek szétválasztására több lehetőségünk is van. A legismertebb módszer a racém elegy rezolválása, amelyre rengeteg példát találunk az irodalomban. Királis állófázison átvezetve a racém elegyet az enantiomerek szintén szétválaszthatók. A rezolválásnál célravezetőbb módszer az enantioszelektív katalízis, melynek során a reakciót katalizátor segítségével úgy vezetjük, hogy valamelyik enantiomer nagyobb feleslegben képződjön. A királis koronaéterek enantiomerfelismerő-képességük révén képesek enantiomer elegyek szétválasztására, illetve aszimmetrikus indukció kiváltására olyan reakciókban, ahol szerepe van valamilyen bázis fém kationjának.

A makrociklusokkal megvalósítható molekuláris felismerés egyik fajtája az optikailag aktív koronavegyületekkel létrehozható királis felismerés. Egy királis koronaéter különböző stabilitású komplexeket képezhet a vendégmolekula enantiomerjeivel (termodinamikai kontroll), illetve eltérhet a komplexképződés sebessége (kinetikai kontroll), ráadásul a komplex disszociációjának sebességében is lehet különbség [16].

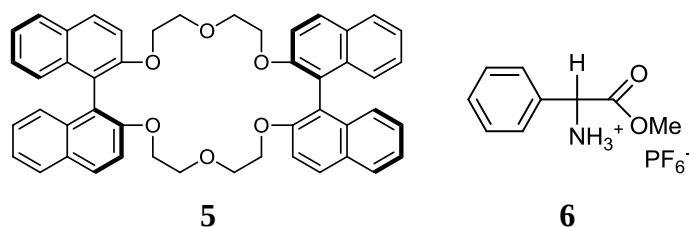
Az enantioszelektivitás (azaz a királis koronaéter által generált enantiomerfelesleg valamelyik antipód javára) mértéke a különböző vonzó és taszító kölcsönhatások arányától függ, mely során a következő tényezők érvényesülnek:

- Stabil kapcsolat létrejöttéhez megfelelően nagy vonzó kölcsönhatásokra van szükség. Amennyiben ez teljesül, a gazda-és a vendégmolekula közel kerül egymáshoz, és a két diasztereomer komplexben különböző szterikus gátlások jelentkeznek. Az irodalomban megjelenő vizsgálatok ezeknek a szterikus feszültségeknek tulajdonítják a legnagyobb jelentőséget az enantioszelektivitásban.
- A koronaéter merevségével nő az enantioszelektivitás. Az egyik enantiomer esetén kedvező lesz a gazda-vendég kapcsolat, míg a másik esetén viszonylag nagy

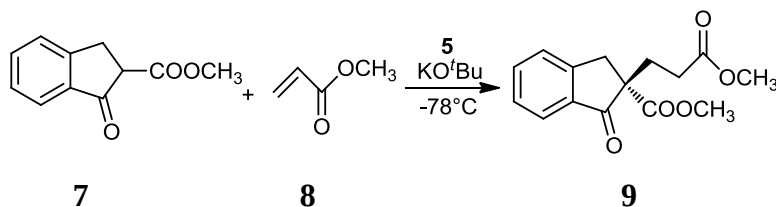
energiabefektetéssel lehet a megfelelő konformációt kialakítani. Ez utóbbi csökkenti a komplex stabilitását [17].

A királis koronaéterek alkalmazási lehetőségeiről két példát mutatok be a teljesség igénye nélkül.

*D.J. Cram* és munkatársai 1973-ban elsőként számoltak be egy királis makrociklus, az (S,S)-bisz(binaftil)-22-korona-6 (**5**) előállításáról és viselkedéséről [18]. A kísérletek során rájöttek, hogy az említett koronaéter a fenilglicin-metilészter-hidrogénhexafluorofoszfát (**6**) (S)-enantiomerével stabilabb komplexet képez. Az asszociátumban hárompontos hidrogén-híd alakul ki, de míg az (S,S-S) homokirális komplexnél a karbonilcsoport és a naftilgyűrű közötti  $\pi$ - $\pi$  kölcsönhatás stabilizálólag hat, addig az (S,S-R) heterokirális komplexnél a fenil- és naftilgyűrű közötti szterikus gátlás destabilizálja a komplexet [19].



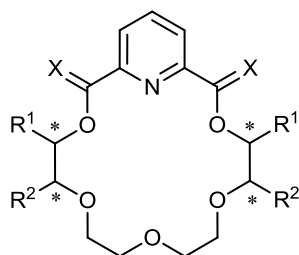
*Cram* és munkatársai később sikeresen alkalmazták az **5** molekulát enantioszelektív reakciókban [20]. A 4. ábrán látható Michael-addíciót 99%-os enantiomerfelesleggel valósították meg 4 mol% **5** katalizátor mellett.



4. ábra

Számos példa ismeretes, ahol királis koronaétereket racém ammóniumsók szétválasztására használtak [21].

*Huszthy* és munkatársai piridin egységet tartalmazó koronaétereket szintetizáltak (**10**), majd azokat megfelelően kialakított oldalláncon keresztül, kovalensen kötötték szilikagélhez és Merrifield-féle gyantához [22]. Az így létrehozott állófázison kromatográfiásan racém primer aminok hidrogénperklorát sóit választották szét [23, 24].



$R^1 = \text{aril, alkil}; R^2 = \text{H, aril, alkil}; X = \text{O, S, H}_2$

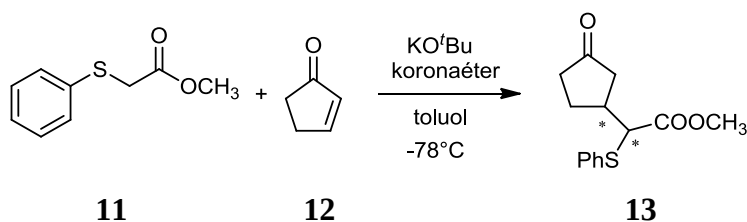
10

## 2.6. Szénhidrát alapú koronaéterek katalitikus hatása, aszimmetrikus szintézisek

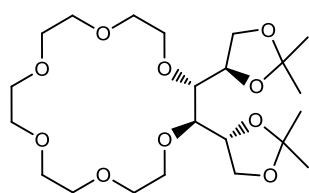
A királis koronaéterek egy jelentős csoportját alkotják a szénhidrát alapú koronaéterek, ahol a kiralitás hordozói a cukor származékok. A szénhidrátok minősége alapvetően meghatározza a koronavegyület kiralitását és bizonyos fokig a merevségét. Ezek a vegyületek csoportosíthatóak a cukoregységek típusa és száma szerint, a koronagyűrű mérete, a heteroatomok fajtája, illetve a gyűrű cukoregységhez való kapcsolódása alapján. Előállításukra többféle módszer ismeretes, ezek közös jellemzője, hogy a megfelelően védett cukorszármazék két szabad hidroxilcsoportján történik a koronagyűrű kialakítása.

Az irodalomban sokféle cukor alapú makrociklus ismert, azonban ezek közül kevés bizonyult hatásos katalizátornak aszimmetrikus reakciókban. Erről a témáról egy összefoglaló közlemény is született [25], itt csak néhány példát mutatnék be (főleg a Szerves Kémia és Technológia Tanszék munkacsoportjának eredményeiből).

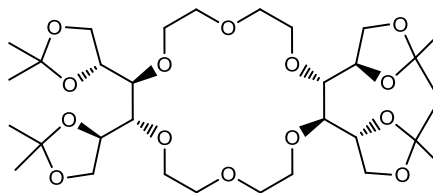
Koga és munkatársai iditol alapú, 18-korona-6 típusú makrociklusokat (**14**, **15**) használtak fázistranszfer katalizátorként metil-feniltioacetát (**11**) és 2-ciklopentén-1-on (**12**) 1,2-addíciójában (5. ábra) [26].



5. ábra



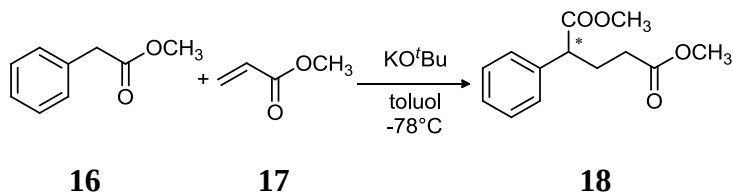
**14**



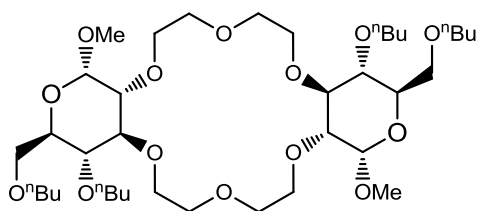
**15**

A **14** vegyülettel 36%-os, míg a **15** makrociklussal 71%-os enantiomerfelesleget értek el (a **13** terméket ketoészterré alakították ( $n\text{Bu}$ )<sub>3</sub>SnH segítségével).

*Tőke* és munkatársai sikeresen alkalmazták a két glükóz egységet tartalmazó **19** koronaétert királis fázistranszfer katalizátorként metil-fenilacetát (**16**) metil-akrilátra (**17**) történő Michael-addíciójában (84%-os enantiomerfelesleg az (*S*)-enantiomerre) [27].

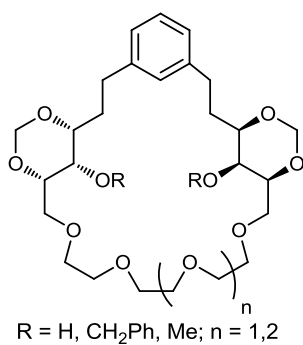


6. ábra

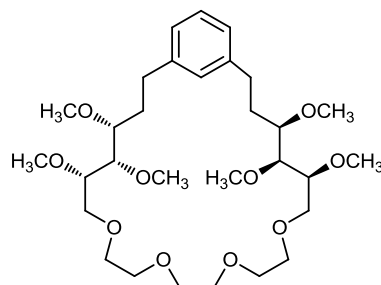


**19**

Ugyanebben a reakcióban *Pandit* és munkatársai katalizátorként az általuk szintetizált, L- és D-xilóz alapú koronaétereket (**20**, **21**) használták [28, 29], és jó termelés (83-92%) mellett közepes enantioszelektivitást (2-58%) értek el.

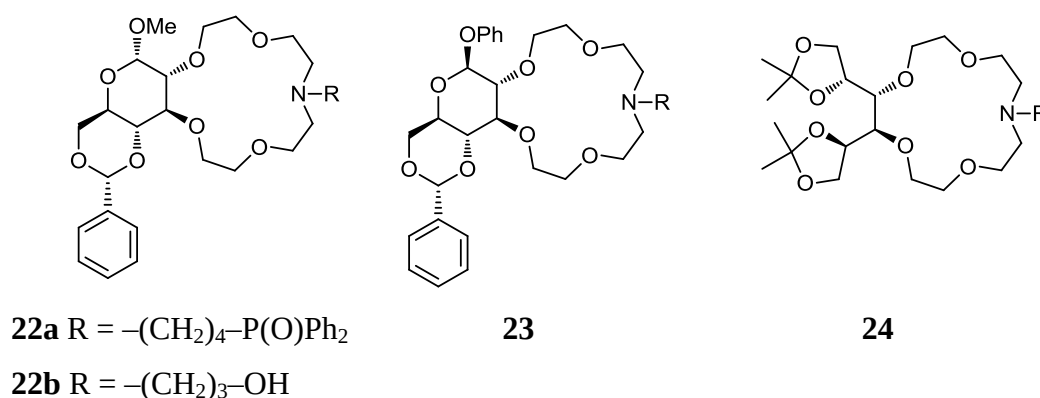


**20**



**21**

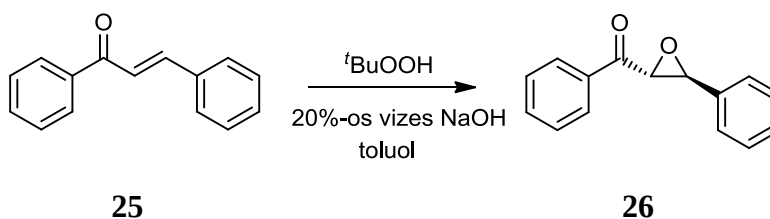
Bakó és munkatársai *transz*-kalkon (25) *terc*-butil-hidroperoxiddal történő epoxidációját (8. ábra) [30, 31],  $\alpha$ -klóracetofenon (27) és benzaldehid (28) Darzens-kondenzációját (9. ábra) [32, 33] és 2-nitropropán (30) *transz*-kalkonra (25) történő (11. ábra) [32, 33], illetve dietil-acetamidomalonát (33)  $\beta$ -nitrosztirolra (32) történő Michael-addícióját (12. ábra) [34] valósították meg sztereoszelektíven. Fázistranszfer katalizátorként különböző, monoszacharid alapú (glükóz, mannóz, galaktóz, mannit stb.) monoaza-15-korona-5 típusú makrociklusokat használtak 5-7 mol% mennyiségben. Ezek közül néhány vegyület a 7. ábrán látható lariat éter, melyeken a nitrogénen levő oldalkar jellemzően alkil-, aralkil-, hidroxialkil-, stb. csoportokat jelöl. Ezek a szubsztituensek speciális komplexképző tulajdonságot és enantiomerfelismerő-képességet kölcsönöznek a molekuláknak.



7. ábra

### 2.6.1. Aszimmetrikus epoxidáció

A 22b glükóz alapú makrociklus jelentős aszimmetrikus indukciót váltott ki *transz*-kalkon (25) epoxidációs reakciójában (8. ábra). A 0-5°C-on végrehajtott reakció során 92%-os enantiomerfelesleggel keletkezett a (2R,3S)-(-)-epoxiketon (26) [30, 31].

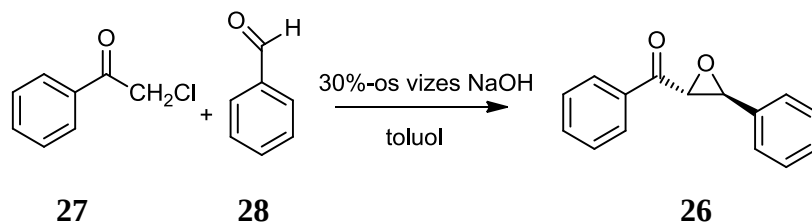


8. ábra

### 2.6.2. Darzens-kondenzáció

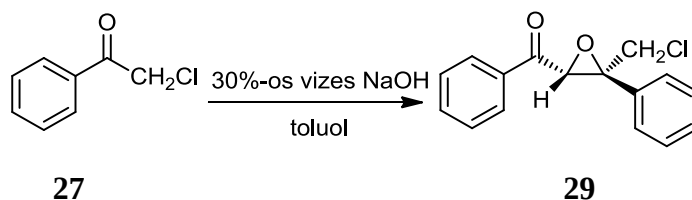
Megvalósították  $\alpha$ -klóracetofenon (27) Darzens-kondenzációját benzaldehiddel (28) és annak származékaival -20°C-on, folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben (9. ábra). A 22b koronaéter ebben a reakcióban is jó eredményt hozott, mivel a diasztereomerek közül szinte

csak a *transz* izomer keletkezett, melynek két enantiomere közül pedig a síkban polarizált fényt balra forgató képződött feleslegben (ee = 71%).



9. ábra

Kimutatták ugyanakkor, hogy az  $\alpha$ -klóracetofenon a fenti körülmények között önkondenzációt szenved (10. ábra). A reakció során mind a *cisz*, mind a *transz* izomerek keletkeznek, azonban az izolált *transz* izomerben a (2*R*,3*S*)-enantiomer 64%-os feleslegben volt jelen [32].

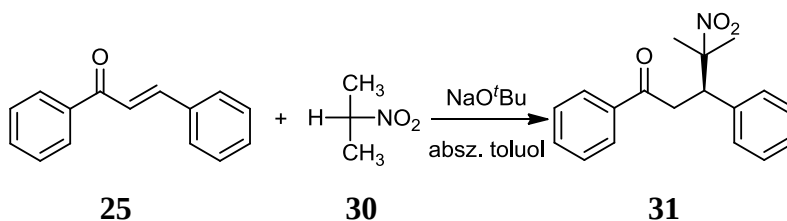


10. ábra

### 2.6.3. Aszimmetrikus Michael-addíciók

#### 2.6.3.1. 2-nitropropán *transz*-kalkonra való addíciója

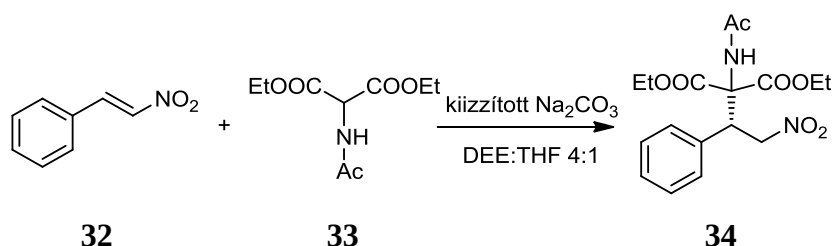
Ebben a reakcióban a leghatásosabb katalizátornak a **22a** makrociklus bizonyult. A szobahőmérsékleten, szilárd-folyadék rendszerben végbemenő reakció 95%-os optikai tisztasággal szolgáltatja a **31** (S)-(-)-enantiomerét [35].



11. ábra

#### 2.6.3.2. Dietil-acetamidomalonát $\beta$ -nitrosztirolra való addíciója

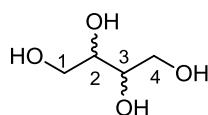
A **22b** katalizátor figyelemre méltó enantioszelektivitással katalizálta ezt a reakciót. A folyadék-szilárd rendszerben végrehajtott reakció során 99%-os enantiomerfelesleggel keletkezett (az (S)-antipód javára) a **34** addukt [34].



12. ábra

## 2.7. L-treitol alapú koronaéterek

Kutatómunkám során L-treitol alapú koronaéterekkel foglalkoztam, így ebben a fejezetben az ilyen makrociklusok irodalmát részletezem. A treitol (**35**) a legegyszerűbb királis cukoralkohol. Két aszimmetriacentrummal rendelkezik, két enantiomerje: a D-(2*R*,3*R*)-(+ ) és az L-(2*S*,3*S*)-(–).

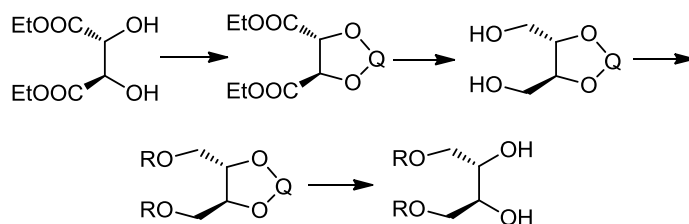


35

### 2.7.1. Előállítási módszerek

Előállításuk a szakirodalom alapján három részre bontható fel. Először a királis alapvázat állítják elő, melynek során létrejön egy megfelelően védett treitol származék két szabad, vicinális helyzetű hidroxilcsoporttal, majd a koronagyűrűt ezeken alakítják ki etilénglikol-oligomerek segítségével. Legvégül szubsztituensek cseréjével a katalizátor szerkezetét módosíthatják.

A királis alapegység előállítása (13. ábra) általában a kereskedelemben kapható enantiomertiszta dietil-L-tartarátból történik a sztereogén centrumok konfigurációjának megtartásával. Azon hidroxilcsoportokat, amelyeken a koronagyűrűt szeretnénk kialakítani érdemes a szintézis elején védeni acetálozással [36] vagy benzilidén védőcsoport bevitelével [37]. A védőcsoport kiválasztása során fontos szempont, hogy a gyűrű kialakítása előtt könnyen eltávolítható legyen a molekula többi részének sérülése nélkül.

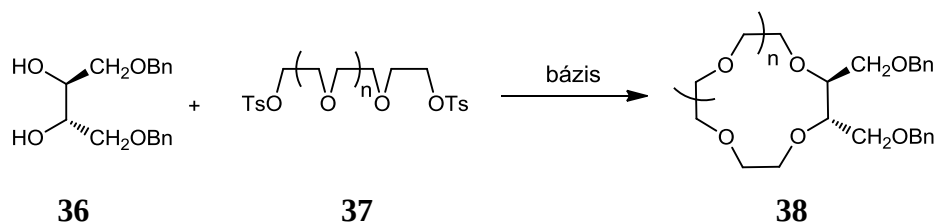


13. ábra

A védett molekula észtercsoportjainak redukcióját követően az 1-es és 4-es hidroxilfunkciók éterré alakíthatók (pl.: metil-, benzil-, stb.) abból a célból, hogy a védőcsoport eltávolítása után a 2-es és 3-as hidroxilcsoportok szabadon maradhassanak a korona gyűrű kialakítására. Munkám során kivételesen egy alkalommal megvalósítottam egy koronaéter szintézisét, ahol a vicinális hidroxilcsoportok benzilidén-acetáltként lettek védve, és a terminális hidroxilcsoportokon alakítottam ki a korona gyűrűt (ld. később részletesen).

A vicinális diolra O-alkilezéssel vihetők fel az oxietilén egységek etilén-glikolok tozilezett [37, 40] vagy halogénezett [38] származékai segítségével. A reakció szelektivitását itt is a deprotonálást végző erős bázisok (NaH, NaOH, KOH) kationjai által keltett templáthatás segíti elő. A reakció oldószereként a szervesetlen sókat bizonyos mértékig szolváló dipoláris-aprotikus folyadékok (DMF, DMSO, CH<sub>3</sub>CN) alkalmazhatók.

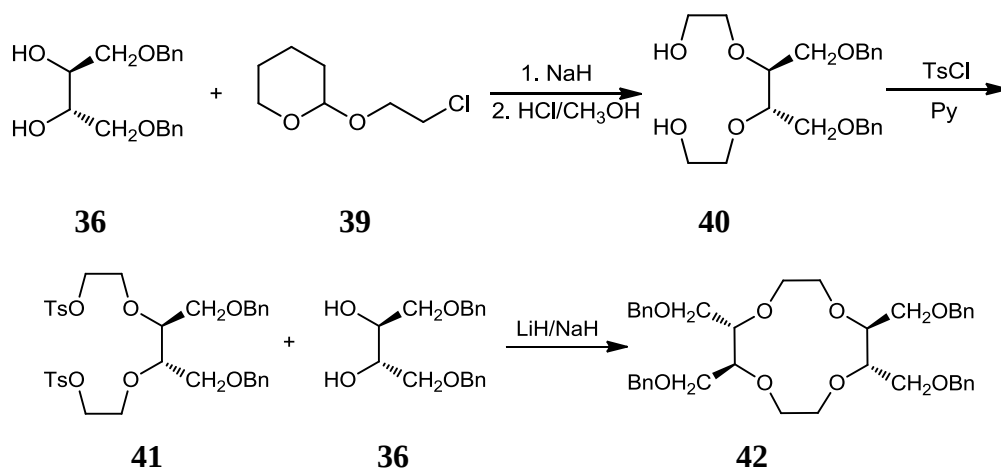
Az egy királis treitol egységet tartalmazó **38** makrociklust úgy állították elő, hogy a **36** diolt a gyűrűtagszámtól függően tri-, tetra-, pentaetilén-glikol stb. tozilatjával (**37**) reagáltatták (14. ábra) [39].



14. ábra

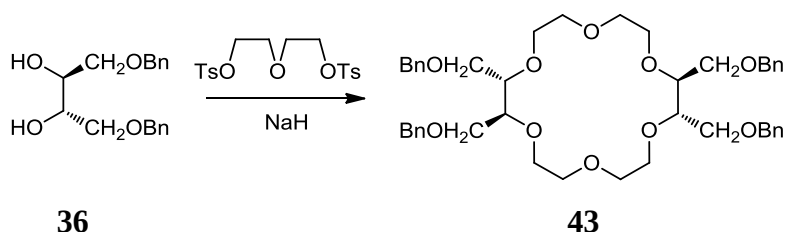
Az akoronaétereket úgy lehet előállítani, hogy amin végcsoportú etilén-glikol-oligomereket *N*-acilezünk savklorid funkcióval ellátott treitol származékkal [40].

Két treitol részt tartalmazó koronaéter (**42**) előállításához a **36** diolt 2-(2-klóretoxi)tetrahidropiránnal (**39**) és annak származékaival reagáltatták. A savas bontást követően kapott **40** vegyület tozilezést követően gyűrűvé zárható egy másik treitol egységgel (15. ábra) [39].



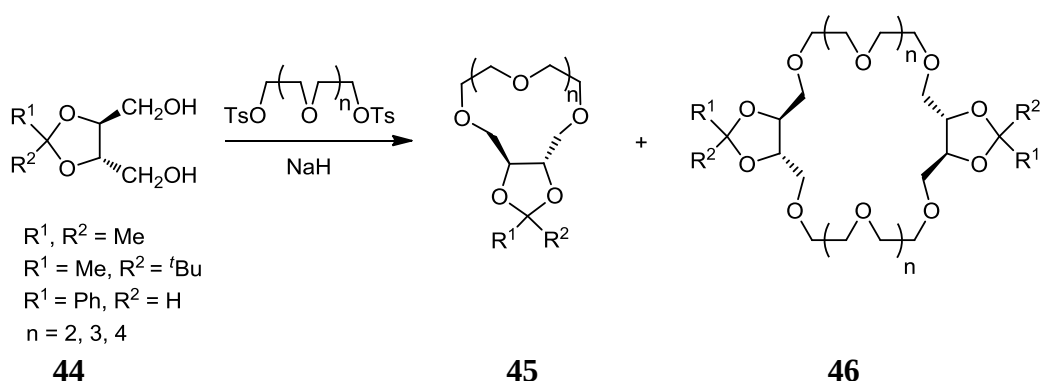
15. ábra

Stoddart és munkatársai szintén két treitol részt tartalmazó koronaétert (**43**) szintetizáltak [37]. Az 1-es és 4-es helyzetben a hidroxilfunkciókat benzil-éter képzéssel védték, majd a királis diolt NaH jelenlétében etilénglikol-ditoziláttal reagáltatták (16. ábra).



16. ábra

Luk'yanenko kutatócsoportja 2-es és 3-as helyzetben védett treitol származékokat (**44**) reagáltatott etilénglikol-oligomerek ditozilátjával [41, 42]. A reakció során [1+1] és [2+2] típusú gyűrűzárás is végbement (17. ábra).



17. ábra

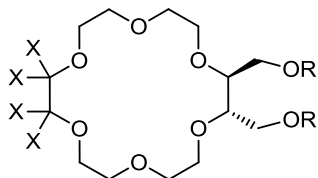
A koronaéterek királis felismerőképesége javítható a treitol rész 1-es és 4-es helyzetű hidroxilcsoportjain függő szubsztituensek változtatásával. A koronagyűrű kialakítása után a védőcsoportok eltávolíthatók (benzilcsoport esetén hidrogénezéssel, Pd/C katalizátor

jelenlétében) és a szabad hidroxilfunkciók reakcióba vihetők. Az irodalomban több ilyen átalakítást is közöltek már: például észteresítés ecetsav-anhidriddel [37, 40], vagy benzoilezés [36, 39], illetve tritilezés [37].

### 2.7.2. Komplexképzés

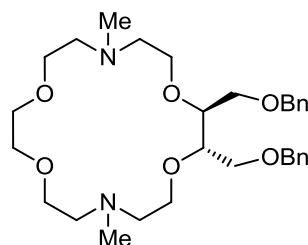
A treitol alapú makrociklusok komplexképző készségét több kutatócsoport is vizsgálta. Curtis és munkatársai fém- és primer ammóniumionok (pl. *tert*-butilammónium ion) segítségével mérték különböző 18-korona-6 és 9-korona-3 típusú vegyületek komplexáló képességét [37]. Megállapították, hogy a koronaéterek  ${}^t\text{BuNH}_3^+$ -nal képzett komplexének stabilitása függ a treitol egységhez kapcsolódó csoport minőségétől is. A **43** benzilezett származék esetén a stabilitási állandó  $2 \cdot 10^4$  l/mol, míg a tritilezett változatnál ez kisebb, mint  $1 \cdot 10^4$  l/mol [37].

Ando és munkatársai pinakol egységet építettek be a koronagyűrűbe, ezzel erősítették a sztérikus hatást (**47b**) [43]. Az így létrejövő makrociklus kiemelkedő,  $3,5 \cdot 10^5$  l/mol stabilitási állandójú komplexet képzett a  ${}^t\text{BuNH}_3^+$ -nal. A **47a** koronaéter benzilezett, illetve tritilezett származéka szintén  $10^5$  l/mol nagyságrendű stabilitási állandójú komplexet képez, az acetilezett származék ellenben gyengébb komplexképzőnek bizonyult ( $10^4$  l/mol). A **48** diazakoronaéter szintén stabil komplexet képez ammóniumionokkal ( $K_a = 1,7 \cdot 10^5$  l/mol).



**47a** X = H; R = Bn, Tr, Ac

**47b** X = CH<sub>3</sub>; R = Bn

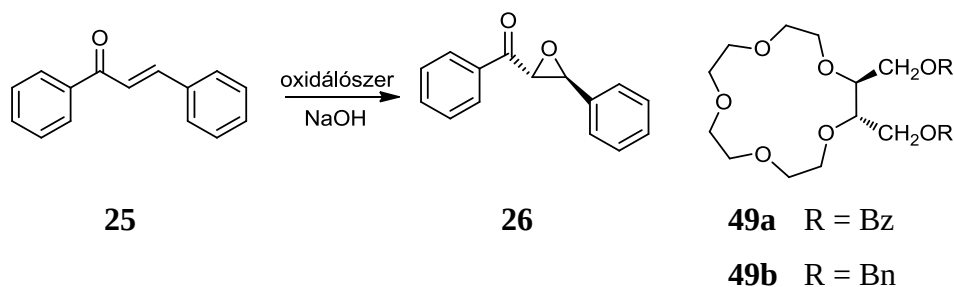


**48**

Ugyancsak bizonyították egy feniletil-ammóniumsó vizes közegből történő kloroformos extrakciójának példáján az említett gazdamolekulák királis felismerőképességét. A gyűrű szubsztituenseinek minőségétől függően az (*S*)- vagy az (*R*)-enantiomer került többségbe a fogadó fázisban [43], viszonylag kis enantiomerfelesleggel.

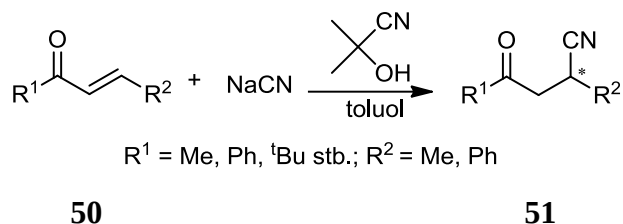
### 2.7.3. Alkalmazás

Dehmlow és munkatársai gyenge enantioszelektivitással (ee = 7%) valósították meg *transz*-kalkon (**25**) epoxidációját a **49a-b** katalizátorok segítségével (18. ábra) [36]. Oxidálószerként hidrogénperoxidot, valamint nátrium-hipokloritot használtak.



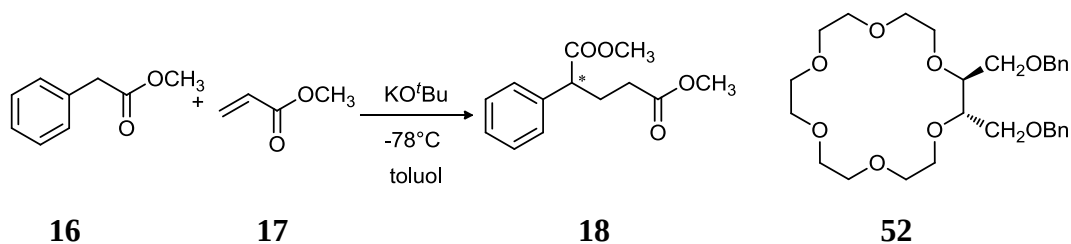
18. ábra

A HCN  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonokra (**50**) történő Michael-addíciójában (19. ábra) olyan 15-korona-5 szerkezetű koronaétert (**49a**) alkalmaztak, amely királis cukoregysége az aromás gyűrűkön különböző csoportokkal szubsztituált 1,4-*O*-dibenzoiltreitol [36]. A kezdeti próbálkozások során nem tapasztaltak jelentős enantioszelektivitást (ee = 1-17%), ám a katalizátort ekvimoláris mennyiségben használva és a hőmérsékletet  $-40^\circ\text{C}$ -ra lecsökkentve az enantiomerfelesleg értéke 45%-ra nőtt ( $\text{R}^1 = \text{tBu}$ ;  $\text{R}^2 = \text{Ph}$ ). Az 1,4-*O*-dibenziltreitol (**49b**) alapú koronaéter nem fejtett ki aszimmetrikus indukciót ebben a reakcióban.



19. ábra

*Dehmlow* munkacsoportja vizsgálta a metil-fenilacetát (**16**) és metil-akrilát (**17**) Michael-addícióját [44]. Fázistranszfer katalizátorként az **52** koronaétert alkalmazták, és a **18** addukt 71%-os optikai tisztasággal keletkezett. Összehasonlításképpen az **5** makrociklus 62%-os enantioszelektivitással szolgáltatta a **18** terméket [20a].



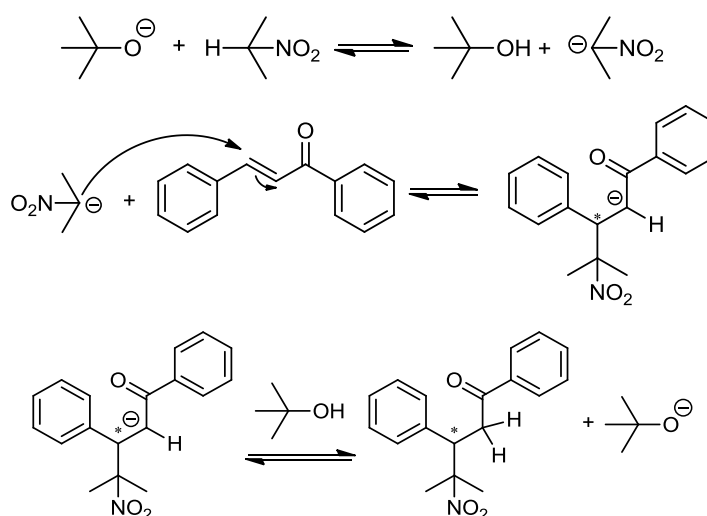
20. ábra

Az irodalmi példák alapján látható, hogy többféle treitol alapú makrociklust szintetizáltak, de csak egy-két vegyület váltott ki gyenge vagy jó aszimmetrikus indukciót fázistranszfer katalizátorként alkalmazva.

## 2.8. Michael-addíció

Munkám során az aszimmetrikus szintézisek közül legtöbbet a Michael-addícióval foglalkoztam, ezért ebben a fejezetben ennek a mechanizmusát ismertetem. A Michael-addíció az egyik legfontosabb C-C kötés létrehozási módszer a preparatív szerves kémiában. Michael-addíció alatt CH-savas vegyületek addícióját értjük elektronban elszegényített kettőskötést tartalmazó vegyületekre, ugyanis a  $\pi$ -elektronok sűrűségének csökkenésével az olefin nukleofilekkel reakcióba vihető. Az  $\alpha,\beta$ -helyzetben telítetlen ketonok (ún. enonok) esetén a  $\beta$ -helyzetű szénatom elektrofil jellegű, mivel az oxovegyületek esetén az oxigén-szén kötés polarizáltságának és polarizálhatóságának iránya szabja meg a szénatomok reaktivitását [45]. A telítetlen keton a bázis hatására deprotonálódó CH-savas vegyülettel, mint nukleofillel képes reagálni. A létrejött anionból egy proton felvételével alakul ki a Michael-addukt. A reakció feltételezett mechanizmusát a 2-nitropropán (**30**) és *transz*-kalkon (**25**) példáján mutatom be (21. ábra). A két reagens a szerves fázisban (toluol) oldódik, a bázisként használt, szilárd NaO<sup>t</sup>Bu-ot a koronaéter viszi át a szerves fázisba, és az ott deprotonálja a 2-nitropropánt. Ezután a koronaéterrel gazda-vendégmolekula asszociátumot kialakító karbanion az elektronban elszegényített kettőskötés parciális pozitív töltéssel rendelkező  $\beta$ -pozíciójára indít támadást.

A makrociklus által biztosított királis környezet hatására valamelyik enantiomer feleslegben keletkezik. Ez a keletkezett karbanion-fémion-koronavegyület komplex által felvett térbeli konformációtól függ, illetve attól, hogy a reakciópartner melyik enantiotóp oldalához könnyebb a hozzáférés. Az intermedier egy proton felvételével stabilizálódik, és kialakul az addukt (**31**).

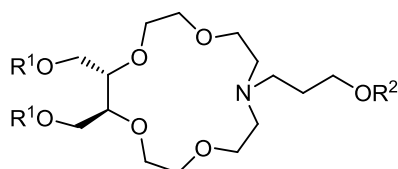


21. ábra

### 3. Saját kísérletek

#### 3.1. Célkítűzések

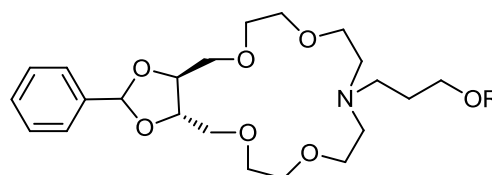
A kutatócsoportunk korábbi munkájából kiderül, hogy az aszimmetrikus indukció mértéke nagymértékben függ a koronaéter királis alapegységétől, ezért célunk minél többféle monoszacharid beépítése a makrociklusokba. Kutatómunkám során L-treitol alapú koronaétereket szintetizáltam több lépésben, majd ezek katalitikus hatását vizsgáltam enantioszelektív reakciókban. Munkám során célul tűztem ki dimetil-szubsztituált (**53a-b**) és dibenzil szubsztituált (**53c**) monoaza-15-korona-5, illetve „szabálytalan”, monoaza-17-korona-5 típusú makrociklusok (**54a-b**) előállítását dietil-L-tartarátból kiindulva.



**53a**  $R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}$

**53b**  $R^1 = R^2 = \text{Me}$

**53c**  $R^1 = \text{Bn}; R^2 = \text{H}$



**54a**  $R = \text{H}$

**54b**  $R = \text{Me}$

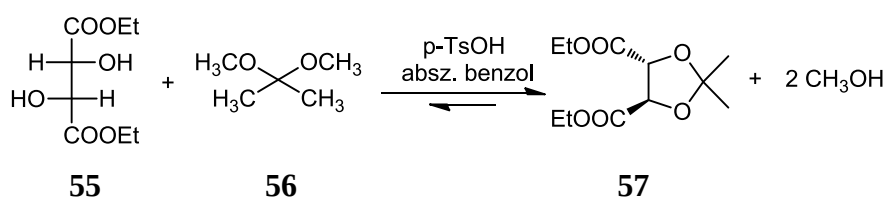
Ezen kívül a kutatócsoportban korábban előállított királis makrociklusok hatását vizsgáltam enantioszelektív reakciókban, illetve tanulmányoztam különböző szubsztituensek hatását az aszimmetrikus indukcióra Michael-addícióban.

#### 3.2. L-treitol alapú koronaéterek szintézise

E makrociklusok előállításához a kereskedelmben kapható dietil-L-tartarátot (**55**) használtam. A monoaza-17-korona-5 típusú makrociklusok (**54a-b**) esetén két dolgot kívántam vizsgálni: hogy milyen hatással van az enantioszelektivitásra és a termelésre a molekula 2,3-hidroxilcsoporton, benzilidén-acetál védőcsoporttal történő „merekítése” (mellyel a molekula lipofilebbé is vált, mint a dimetil-szubsztituált koronaéterek (**53a-b**)), illetve azt, hogy a két sztereogén centrum a gyűrű közepétől távolabb történő kialakítása hogyan befolyásolja a reakciókban mutatott tulajdonságokat a hagyományos monoaza-15-korona-5 típusú makrociklusokhoz képest. A kutatócsoportban korábban kimutatták, hogy a nitrogénen kialakított oldalláncok közül a 3-hidroxipropil helyettesítő a leghatásosabb, de több esetben megfelelő hatású a 3-metoxipropil szubsztituens is. Így a szintézisek során ezeket részesítettem előnyben.

A termékeket  $^1\text{H}$  NMR spektroszkópiával – és bizonyos esetekben –  $^{13}\text{C}$  NMR, elemanalízis és tömegspektroszkópia segítségével azonosítottam, illetve fajlagos forgatásukkal és olvadáspontjukkal jellemeztem.

Dietil-L-tartarátból (**55**) kiindulva könnyen előállítható két szabad vicinális hidroxilcsoportot tartalmazó vegyület, amelyeken később kialakítható a koronagyűrű. Ennek első lépéseként *Fernandes* módszere segítségével az **55** diészter 2-es és 3-as hidroxilfunkcióit izopropilidén acetál formájában védtem [46]. A dietil-L-tartarátot (**55**) absz. benzolban 2,2-dimetoxi-propánnal (**56**) reagáltattam katalitikus mennyiségű *para*-toluolszulfonsav jelenlétében (22. ábra).

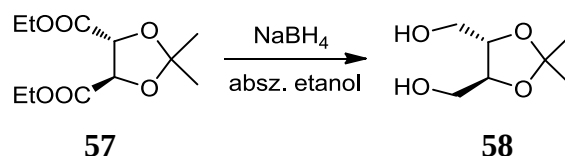


22. ábra

A reakció során képződő metanolt Dean-Stark-módszerrel, azaz desztillálással távolítottam el az egyensúly eltolása végett. A terméket 99%-os termeléssel sikerült előállítani.

Észterekből alkoholt kémiai redukcióval érdemes előállítani ( $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaBH}_4$  stb.). A kutatócsoport korábbi tapasztalatai alapján a  $\text{LiAlH}_4$  (8 óra, dietil-éterben) nem előnyös az **57** vegyület redukciójára, ugyanis sok melléktermék képződik, még ha a redukálószer 100%-os feleslegben is van. Elektronszívó csoport melletti észterfunkció redukálására kiválóan alkalmazható a  $\text{NaBH}_4$ . A  $\text{NaBH}_4$  képes redukálni aldehideket, ketonokat és észtereket, bár sokszor a reakcióidő hosszabb és a konverzió alacsonyabb, mint a  $\text{LiAlH}_4$  esetében tapasztaltak [47]. Elvileg a  $\text{NaBH}_4$  mind a négy hidrogén atomja hasznosítható a redukció során, ám a gyakorlatban ehhez 50%-os felesleget kell alkalmaznunk. Ebben az esetben biztosak lehetünk, hogy az intermediereként keletkező aldehyd továbbalakul a kívánt alkohollá.

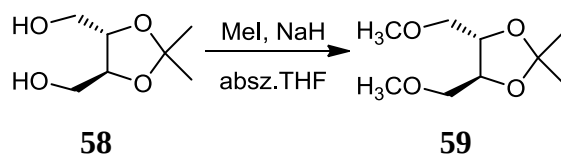
A reakciót irodalmi leírás alapján absz. etanolban,  $\text{NaBH}_4$  felesleggel végeztem [48]. A keletkezett bórsavésztereket vízzel elbontva, 91%-os termeléssel kaptam az **58** diolt (23. ábra). Az **58** termék fajlagos forgatása gyakorlatilag megegyezett az irodalmi értékkel [49].



23. ábra

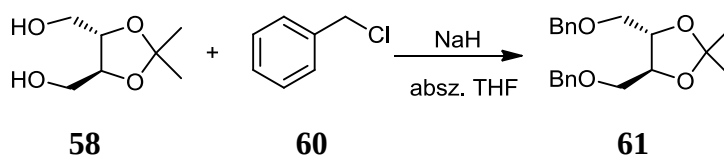
Az előző reakció során képződő **58** vegyületből ezután két úton haladtam tovább: egyik részét *O*-metileztem, a másik részét benzilcsoportokkal szubsztituáltam.

Az **58** vegyület szabad hidroxilcsoportjainak metilezésére több lehetőséget is fellelhető a szakirodalomban. Az alkilezést száraz THF-ban MeI-dal végeztem feleslegben vett NaH jelenlétében (24. ábra) [50]. A terméket vákuumdesztilláció után 77%-os termeléssel nyertem. A reakció lejátszódását jól mutatja, hogy az **59** vegyület  $^1\text{H}$  NMR spektrumában 3,4 ppm-nél megjelent a metoxicsoprtok szingulett jele.



24. ábra

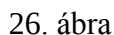
Az **58** vegyület *O*-benzilezésére is több példa található az irodalomban. Colera módszerét követve, benzil-kloriddal (**60**) száraz THF-ban, argon atmoszféra alatt, bázisként szintén NaH-et alkalmazva hajtottam végre az **58** diol átalakítását (25. ábra) [51]. A monobenzilezett származék képződésének elkerülése végett a benzil-kloridot 20%-os feleslegben adtam az elegyhez. Az alkilezést két lépésben valósítottam meg: először alkoxid-aniont képeztem NaH-del vízmentes THF-ban (inert atmoszféra, 9 órás kevertetés), majd a benzil-kloridot ezután adtam hozzá (16 óra szobahőfokon való kevertetés és 3 óra forralás).



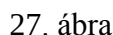
25. ábra

A **61** terméket 95%-os termeléssel nyertem, fajlagos forgatása jól közelítette az irodalmi értéket [52],  $^1\text{H}$  NMR spektrumában pedig megfelelő intenzitással jelentek meg az aromás protonok jelei.

Az **59** és **61** acetál-vegyületekből a megfelelő diolokat (**62a** és **62b**) az izopropilidén-csoport sósavas lehasításával nyertem (26. ábra) [36]. A reakció metanolos közegben játszódott le.

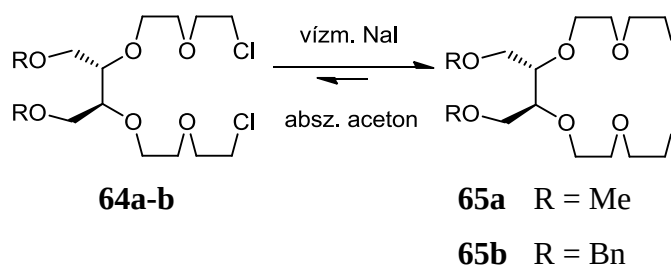


A koronagyűrű kialakításánál *Di Cesare* módszerét követtem, aki benzilidén illetve izopropilidén védőcsoportokkal ellátott, furanóz és piranóz szerkezetű monoszacharidokat bisz(2-klóretil)-éterrel alkilezett fázistranszfer körülmények között [54]. Az **62a-b** diolokat tetrabutilammónium-hidrogénszulfát jelenlétében reagáltattam a **63** alkilezőszerrel (27. ábra). Utóbbi a reakcióelegy oldószereként is szolgált. A szekunder hidroxilfunkciók alkilezéséhez 50%-os NaOH-oldatra volt szükség, a hidroxilionokat az ekvimolárisan alkalmazott kvaterner ammóniumsó jutatta a szerves fázisba (ionpár extrakció). A megfelelő konverzió eléréséhez a kétfázisú elegyet 10 órán át kevertettem szobahőfokon.



Tekintve, hogy a **64a-b** biszklór-podánsok nem elég aktívak a gyűrűzáráshoz, a vegyületekben található klóratomokat jódra cseréltem vízmentes NaI segítségével. A

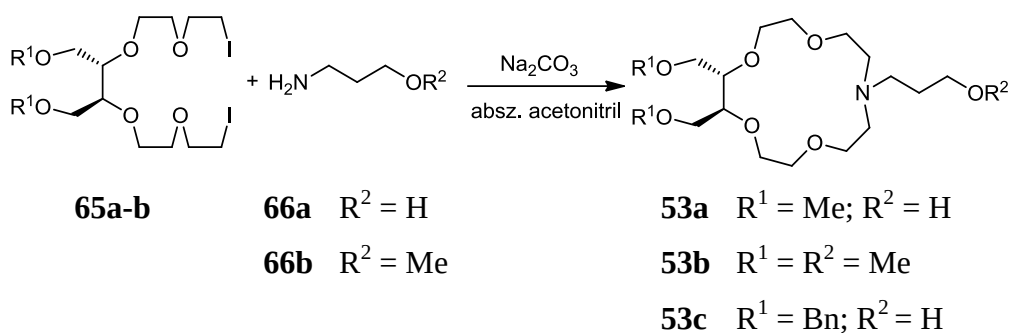
reakciókat absz. acetonban végeztem és a teljes konverzió eléréséhez 40 óráig forraltam az elegyeket (28. ábra).



28. ábra

Az egyensúlyt az tolta el a termékképződés irányába, hogy míg a NaI oldódik acetonban, a reakció során keletkező NaCl kiválik. A **65a** vegyületet 84%-os, míg a **65b**-t 88%-os termeléssel sikerült előállítani. Az  $^1\text{H}$  NMR spektrumokban megfigyelhető, hogy a klór-jód csere hatására az  $\text{ICH}_2$  jelek kisebb  $\delta$  érték felé tolódnak, és elválnak a multiplettet alkotó többi  $\text{CH}_2$  jeltől.

Amint azt már említettem, a kutatócsoport korábbi munkája alapján a gyűrű nitrogén atomján függő oldalkarok közül a három szénatom hosszúságú és a lánc végén nemkötő elektrópárral rendelkező heteroatomot tartalmazó oldalkarok hatása kiemelkedő, azon belül is a 3-hidroxipropil- és a 3-metoxipropil-csoportok hatása kedvező bizonyos reakciókban. Az ilyen lariat éterek előállítása érdekében a **65a-b** biszjód-podánsokat 3-aminopropanollal (**66a**) és 3-metoxipropilamminnal (**66b**) reagáltattam absz. acetonitrilben  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  jelenlétében (29. ábra) [55]. A szubsztitúció  $\text{S}_\text{N}^2$  mechanizmus szerint játszódik le, és tercier amin funkciót tartalmazó vegyületek keletkeznek.

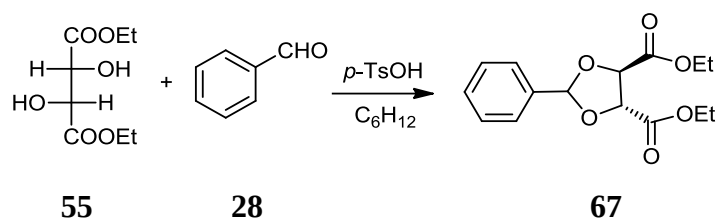


29. ábra

A gyűrűzárás során keletkező termékeket oszlopkromatográfiásan tisztítottam, mivel sok melléktermék képződésére van lehetőség (pl.: polimerizálódás). A mellékreakciók elkerülése végett a reakciót híg oldatban végeztem (4-5%), illetve a  $\text{Na}^+$  keltette templát hatás is a kívánt termék felé terelte a reakciót.

A termékekről tömegspektrum készült, melyek egy-egy kiemelkedő intenzitású csúcsot mutattak: az **53a**-nál 388,1  $m/z$  ( $[M+Na]^+$ ), **53b**-nél 402,1  $m/z$  ( $[M+Na]^+$ ), míg az **53c**-nél 540,0  $m/z$  ( $[M+Na]^+$ ). A nátriummal alkotott komplexek mellett mindegyik spektrumban megtalálható volt a molekulaion csúcsa is, de kisebb intenzitással. A termékek  $^1H$  NMR spektrumában a treitol és a korona egység jól ismert jelei mellett megjelentek az oldalkar jelei is: 2,7 ppm-nél az  $NCH_2$ , 1,7 ppm-nél a  $CH_2CH_2CH_2$  szignálok.

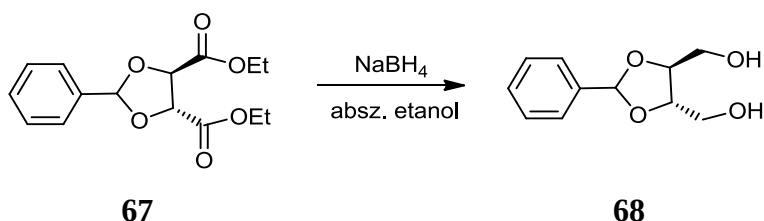
A „szabálytalan” koronaéter szintézisének a treitol 1-es és 4-es helyzetű hidroxilcsoportjait kellett szabaddá tenni a koronagyűrűt kialakításához, a 2-es és 3-as helyzetűeket pedig megvédeni. A szintézis alapanyaga ismét a dietil-L-tartarát (**55**) volt, melyet irodalmi leírás alapján benzaldehiddel (**28**) sikerült a **67** acetál vegyületté alakítani *para*-toluolszulfonsav katalizátor segítségével, ciklohexán oldószerben (30. ábra) [56]. A reakció során keletkező vizet kidesztilláltam az elegyből.



30. ábra

A feleslegben lévő benzaldehidet vákuumdesztillációval távolítottam el, és az így kapott **67** terméket egyszeri átkristályosítás után, 65%-os termeléssel kaptam, melyet fajlagos forgatásával és olvadáspontjával jellemeztem. Az értékek jó egyezést mutattak az irodalmi adatokkal [56, 57].

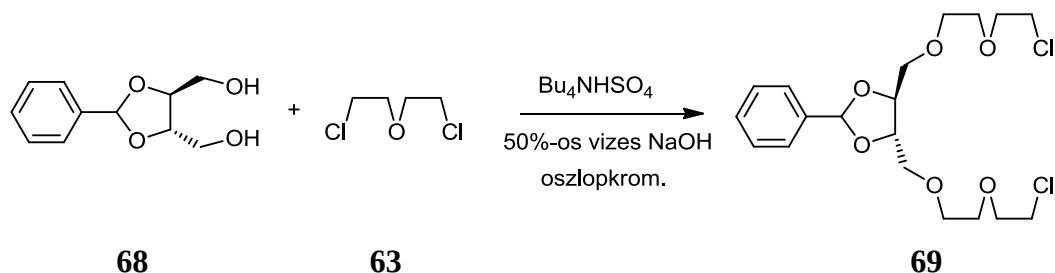
A szintézis további része azonos a korábban leírtakkal, így a következő lépéseket csak röviden fogom bemutatni. A **67** diésztert absz. etanolban,  $NaBH_4$  segítségével redukáltam a **68** diollá és 86%-os termelést értem el (31. ábra).



31. ábra

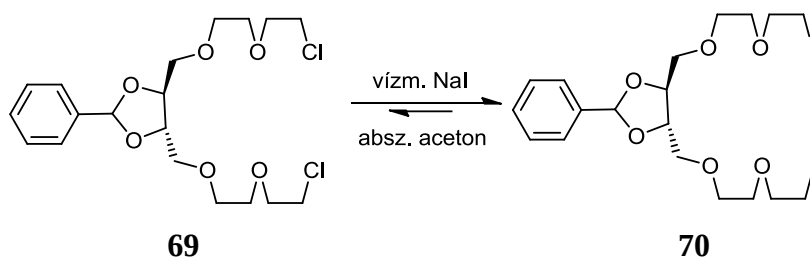
A termék  $^1\text{H}$  NMR spektrumában jól láthatók az aromás protonok (7,33-7,47 ppm) és az acetálgyűrű  $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$  szingulett jele (5,91 ppm), illetve megjelentek az alifás  $\text{CH}_2\text{OH}$  jelek (3,62-3,66 ppm).

A **68** diol alkilezése bisz(2-klóretil)-éterrel (**63**) ugyanolyan módszerrel történt (32. ábra), mint az **62a-b** vegyületek esetén. A **69** vegyületet oszlopkromatográfiás tisztítás után 50%-os termeléssel sikerült előállítani.



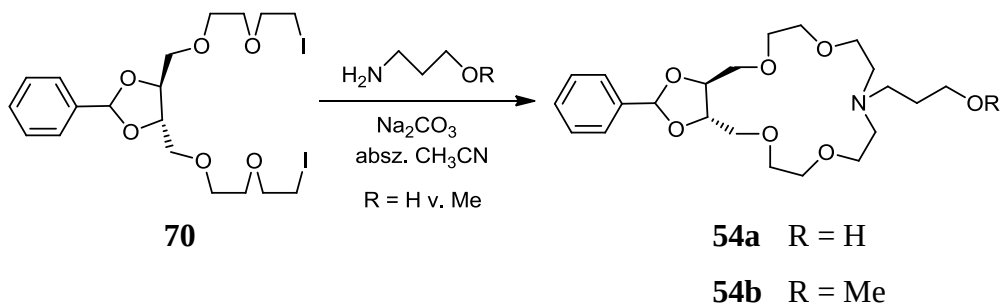
32. ábra

A **69** biszklór-podánsban található klór atomokat NaI segítségével cseréltem jódra a korábban leírtak szerint (33. ábra). A **70** vegyületet 91%-os termeléssel nyertem.



33. ábra

A **70** biszjód vegyületből ebben az esetben is két aminnal (3-aminopropanol és 3-metoxipropilamin) végeztem el a gyűrűzárást (34. ábra).



34. ábra

A termékekről tömegspektrum készült, melyekben a molekulacsúcs mellett egy-egy kiemelkedő intenzitású,  $\text{Na}^+$ -koronaéter komplexre jellemző jel is volt: az **54a** vegyület esetében 448,1 m/z ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ) és az **54b** koronaéternél 462,1 m/z ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ). Láng-atomabszorpciós módszerrel meghatároztuk az **54a** vegyület  $\text{Na}^+$ -tartalmát. A mérés során a

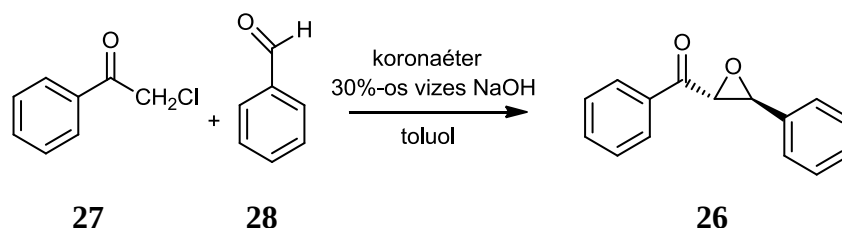
Na<sup>+</sup> koncentrációjára 114 mg/kg eredmény adódott, ami arra engedett következtetni, hogy a tisztított koronaéterek minimális mennyiségben tartalmaznak komplexált Na<sup>+</sup>-t (azaz a Na<sup>+</sup> a tömegspektrum felvétele közben került a mintába). Ezen makrociklusok <sup>1</sup>H NMR spektrumában is megjelentek az oldalkar protonjainak jelei (részletesen lsd. a 4. fejezetben), illetve az **54b** vegyület esetén a metoxicsoport szignálja is (3,32 ppm).

### 3.3. Aszimmetrikus szintézisek

#### 3.3.1. Új koronaéterek hatásának vizsgálata

Kutatómunkám másik részében monoszacharid alapú koronaétereket alkalmaztam fázistranszfer katalizátorként aszimmetrikus Darzens-kondenzációban, epoxidációs reakcióban és Michael-addíciókban. Egyrészt az általam előállított makrociklusok hatásosságát vizsgáltam és hasonlítottam össze a kutatócsoportban korábban szintetizált koronaéterekkel, másrészt tanulmányoztam a szubsztituensek hatását nitrosztírol származékok és malonátok Michael-addíciójában. A királis termékek tisztítása preparatív vékonyréteg-kromatográfiával történt. Az enantiomerfelesleget fajlagos forgatásméréssel, bizonyos esetekben királis shift reagenssel felvett <sup>1</sup>H NMR spektrum, míg néhány Michael-addícióban királis HPLC segítségével állapítottam meg. Az <sup>1</sup>H NMR-rel történő meghatározás esetében az alkalmazott királis európiumsó a molekula konfigurációjától függően más-más mértékben befolyásolja a hidrogének kémiai eltolódását. A shift reagens és a királis vegyület között az oldatban létrejövő asszociátumok diasztereomer viszonyba kerülnek egymással, és az analóg csoportok teljes jelszté válása esetén az összetartozó jelek 100%-ra normált intenzitásának különbsége adja meg az *ee* értékét.

Az új koronaéterek hatását Darzens-kondenzációban vizsgáltam, amely alkalmas  $\alpha$ -helyzetben halogént tartalmazó CH-savas vegyületből, illetve aldehidekből vagy ketonokból optikailag aktív  $\alpha,\beta$ -epoxiketonok előállítására. Kísérleteimben  $\alpha$ -klóracetofenont (**27**) és benzaldehidet (**28**) toluolban reagáltattam 12 mol% királis lariat éter katalizátor jelenlétében (35. ábra). A reakciót 30%-os NaOH-oldat hozzáadásával indítottam el.



35. ábra

A preparatív VRK-val történő tisztítás után  $^1\text{H-NMR}$  spektroszkópiás módszerrel határoztam meg az enantiomerfelesleg értékét. Minden esetben a *transz*-epoxiketon keletkezett, így csak két enantiomer arányát kellett megállapítani.

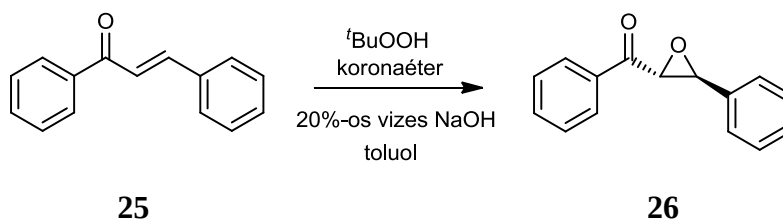
1. táblázat: Koronaéterek hatása  $\alpha$ -klóracetofenon és benzaldehid Darzens-kondenzációjában

| Katalizátor | Termelés (%) | $[\alpha]_D^{22}$ <sup>a</sup> | ee (%) |
|-------------|--------------|--------------------------------|--------|
| <b>53a</b>  | 49           | -69                            | 33     |
| <b>53b</b>  | 62           | -38                            | 18     |
| <b>53c</b>  | 47           | -57                            | 27     |
| <b>54a</b>  | 84           | -15                            | 8      |
| <b>54b</b>  | 75           | -9                             | 4      |

<sup>a</sup>:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $c = 1$

Az 1. táblázatból látható, hogy az L-treitol alapú koronavegyületek megfelelő termeléssel, de gyenge enantioszelektivitással (4-33% ee) eredményezték a **26** királis epoxiketon. Az **53a** dimetil-származék valamivel jobb szelektivitást mutatott (33% ee), mint a dibenzil szubsztituált **53c** (27% ee). A 17-tagú **54a** és **54b** lariat éterek gyenge enantioszelektivitást váltottak ki (8 és 4% ee). Látható továbbá, hogy a hidroxipropil oldalkarral rendelkező makrociklusok (**53a**, **53c**, **54a**) nagyobb enantiomerfelesleget eredményeztek, mint a metoxipropil-szubsztituáltak.

A kutatócsoportban korábban bebizonyították, hogy a monoszacharid alapú koronaéterek képesek aszimmetrikus indukciót kiváltani elektronban elszegényített szén-szén kettőskötést tartalmazó  $\alpha,\beta$ -enonok epoxidációjában [30, 31]. Ezért a koronaéterek hatását *transz*-kalkon (**25**) *terc*-butil-hidroperoxiddal való reakciójában is vizsgáltam. A toluol és 20%-os vizes NaOH alkotta kétfázisú rendszerben végbemenő epoxidációt a fenti irodalmi leírásoknak megfelelően 0-5 °C-on keverttem, 12 mol% koronavegyület jelenlétében, 4 órán keresztül (36. ábra).



36. ábra

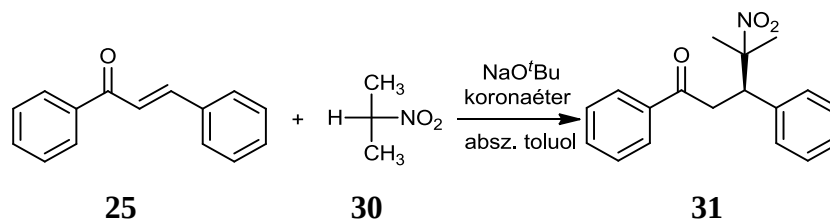
2. táblázat: Koronaéterek hatása *transz*-kalkon epoxidációjában

| Katalizátor | Termelés (%) | $[\alpha]_D^{22}$ <sup>a</sup> | ee (%) |
|-------------|--------------|--------------------------------|--------|
| <b>53a</b>  | 63           | -114                           | 55     |
| <b>53c</b>  | 36           | -142                           | 68     |
| <b>54a</b>  | 63           | -24                            | 11     |

<sup>a</sup>: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *c* = 1

Ebben a reakcióban a kutatócsoport korábbi tapasztalatai alapján a gyűrű nitrogén atomján 3-metoxipropil oldalkarral bíró makrociklusok közel racém összetételű terméket eredményeznek, így ezekkel nem végeztem el a kísérletet. A 2. táblázatból látható, hogy az **53a** dimetil-szubsztituált és az **53c** dibenzil-szubsztituált koronaéter jó optikai tisztasággal eredményezte a **26** terméket. A 17-tagú **54a** makrociklus ebben az esetben is elmaradt enantioszelektivitásban a 15-tagú koronavegyületektől.

A CH-savas 2-nitropropán (**30**) Michael-addíciós reakcióban reagál a *transz*-kalkonnal (**25**) szilárd-folyadék fázistranszfer körülmények között (absz. toluolban, NaO<sup>t</sup>Bu jelenlétében) (37. ábra) [30]. A fázistranszfer katalizátorokat itt is 12 mol%-os mennyiségben alkalmaztam. A reakcióelegyet 60 órán át szobahőfokon kevertettem.



37. ábra

3. táblázat: Koronaéterek hatása *transz*-kalkon és 2-nitropropán Michael-addíciójában

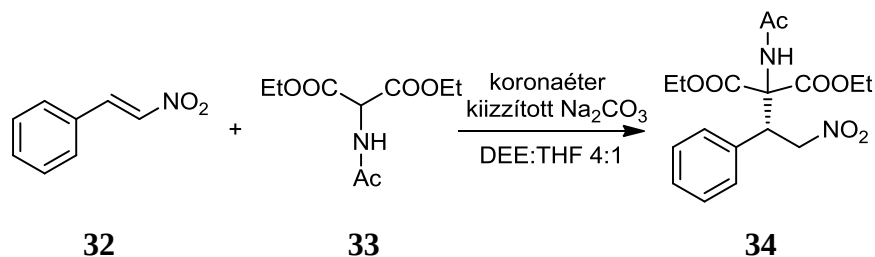
| Katalizátor | Termelés (%) | $[\alpha]_D^{22}$ <sup>a</sup> | ee (%) <sup>b</sup> |
|-------------|--------------|--------------------------------|---------------------|
| <b>53a</b>  | 34           | 69                             | 86                  |
| <b>53b</b>  | 19           | 54                             | 67                  |
| <b>53c</b>  | 24           | 60                             | 75                  |
| <b>54a</b>  | 38           | 0                              | 0                   |
| <b>54b</b>  | 25           | 0                              | 0                   |

<sup>a</sup>: CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1; <sup>b</sup>: optikai forgatás alapján

Ebben a Michael-addícióban az **53a**, **53b** és **53c** vegyületek hatásos katalizátornak minősültek. Szerény termelés mellett igen jó enantiomerfelesleggel eredményezték a **31**

adduktot (figyelemre méltó az **53a** makrociklus katalizálásával elért 86%-os optikai tisztaság). Érdekeség, hogy az **54a** és **54b** koronaéterekkel racém terméket sikerült előállítani.

Szilárd-folyadék rendszerben a dietil-acetamidomalonát (**33**) adicionáltatható a  $\beta$ -nitrosztirol (**32**) elektronban szegény kettős kötésére [34]. A kutatócsoport korábbi vizsgálatai alapján a dietil-éter (DEE) és THF 4:1 arányú elegye a legalkalmasabb oldószer ebben a reakcióban. A reakciót szobahőmérsékleten végeztem, 3 órás kevertetés és 12 mol% katalizátor használata mellett (38. ábra).



38. ábra

4. táblázat: Koronaéterek hatása  $\beta$ -nitrosztirol és dietil-acetamidomalonát Michael-addíciójában

| Katalizátor | Termelés (%) | $[\alpha]_D^{22}$ <sup>a</sup> | ee (%) <sup>b</sup> |
|-------------|--------------|--------------------------------|---------------------|
| <b>53a</b>  | 48           | -25                            | 58                  |
| <b>53b</b>  | 92           | -14                            | 33                  |
| <b>53c</b>  | 47           | -40                            | 93                  |
| <b>54a</b>  | 81           | -8                             | 19                  |
| <b>54b</b>  | 66           | -5                             | 12                  |

<sup>a</sup>: CHCl<sub>3</sub>, c = 1; <sup>b</sup>: optikai forgatás alapján

A 4. táblázat adataiból látható, hogy az összes makrociklus viszonylag jó termeléssel eredményezte a **34** adduktot (kiemelkedik az **53b** 92%-os, és az **54a** 81%-os kitermeléssel). Figyelemreméltó, 93%-os enantiomerfelesleget figyeltem meg az **53c** makrociklus által katalizált addíció során keletkező termékénél.

Az eredmények alapján összességében az mondható, hogy a treitol alapú koronaéter eredményei elmaradnak a kutatócsoportban korábban előállított, leghatásosabb **22b** makrociklus eredményeitől, bár egyes esetekben jelentős enantioszelektivitást figyeltünk meg. 2-nitropropán *transz*-kalkonra való addíciójában az **53a** koronaéter 86%-os, míg az **53c** 75%-os optikai tisztasággal eredményezte az adduktot. Jelentős aszimmetrikus indukciót eredményezett az **53c** koronaéter dietil-acetamidomalonát és  $\beta$ -nitrosztirol reakciójában (93%

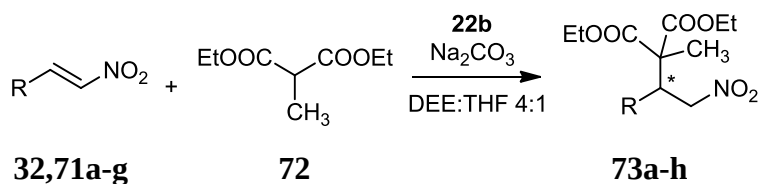
ee), továbbá az **53a** és **53b** makrociklusok hatására közepes enantiomerfelesleggel képződött az addukt. A Darzens-kondenzációban maximálisan csak 33%-os optikai tisztasággal sikerült előállítani a terméket. A 3-metoxipropil oldalkarral rendelkező koronaéterek rendre alacsonyabb aszimmetrikus indukciót generáltak, mint a megfelelő 3-hidroxipropil helyettesítőt tartalmazók.

Az eredményekből megállapítható továbbá, hogy a monoaza-17-korona-5 típusú makrociklusok segítségével néhány esetben jobb termelést lehetett elérni (valószínűsíthető, hogy ez nincs összefüggésben a gyűrű megnövekedett tagszámával), ám az aszimmetrikus indukcióra nincs jó hatással, hogy a sztereogén centrumok messzebb kerültek a koronagyűrű közepétől.

### 3.3.2. Enantioszelektív Michael-addíciók glükóz alapú koronaéter (**22b**) katalizálásával

Ezekben a reakciókban a reagenseken található szubsztituensek enantioszelektivitásra és termelésre gyakorolt hatását kívántam megvizsgálni különböző nitrosztírol származékok és malonészterek Michael-addíciójában. Szerkezet-hatás összefüggéseket próbáltam keresni a molekulák szterikus és elektronikus tulajdonságainak ismeretében. A reakciókat a dietil-acetamidomalónát és  $\beta$ -nitrosztírol reakciójában optimálisnak bizonyult DEE:THF 4:1 arányú elegyében végeztem. A reakciók során képződő termékekben az enantiomerek arányát királis HPLC vizsgálattal állapítottam meg.

Elsőként *orto*-, *meta*- és *para*-szubsztituált nitrosztírolokat (**32**, **71a-g**) reagáltattam dietil-metilmalonáttal (**72**) szobahőmérsékleten (39. ábra) a glükóz alapú **22b** koronaéter jelenlétében, optimális körülmények között.



39. ábra

A Michael-addíciók eredményeit az 5. táblázatban foglaltam össze:

5. táblázat: Szubsztituált nitrosztirolok reakciója dietil-metilmalonáttal

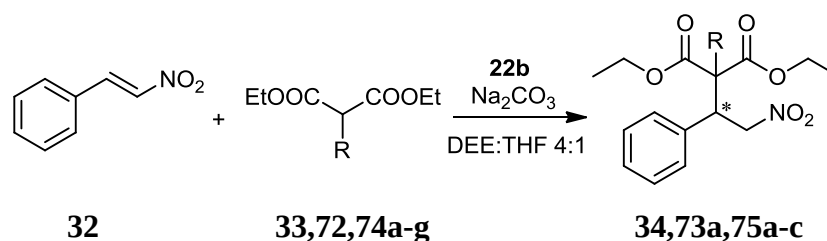
| R                                                | Termék                           | Reakcióidő<br>(h) | Termelés<br>(%) | $[\alpha]_D^{22}$ <sup>a</sup> | ee (%) <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------|
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | <b>73a</b>                       | 48                | 17              | -26                            | 42                  |
| 2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | <b>73b</b>                       | 120               | 34              | -20                            | 70                  |
| 3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | <b>73c</b>                       | 40                | 11              | -31                            | 48                  |
| 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | <b>73d</b>                       | 60                | 11              | -22                            | 15                  |
| 2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>73e</b>                       | 24                | 42              | +18                            | 93                  |
| 3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>73f</b>                       | 150               | 22              | -20                            | 52                  |
| 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>73g</b>                       | 2                 | 35              | -17                            | 51                  |
| furán-2-il                                       | <b>73h</b>                       | 20                | 15              | -15                            | 37                  |
| 3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | nem sikerült a terméket izolálni |                   |                 |                                |                     |
| 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | nem sikerült a terméket izolálni |                   |                 |                                |                     |

<sup>a</sup>: CHCl<sub>3</sub>, c = 1; <sup>b</sup>: királis HPLC segítségével

Az eredményekből megállapítható, hogy a szubsztituensek jelentős hatással voltak a reakcióra. A –I és +M effektussal rendelkező MeO-csoport a kettős kötéshez képest *orto* és *para* helyzetben dezaktivál, így az arra gyakorolt hatása révén növeli a reakcióidőt (**73b**, **73d**), míg *meta* helyzetben némileg csökkenti azt (**73c**). A –I és –M effektussal rendelkező NO<sub>2</sub>-csoport éppen az ellentétes hatást fejt ki: *meta* helyzetben dezaktivál (**73f**), *orto* és *para* helyzetben aktivál és az utóbbi esetekben jelentősen lecsökkenti a reakcióidőt (**73e**, **73g**). Megfigyelhető, hogy a nitrocsoportot tartalmazó származékok jobb termeléssel keletkeztek. A szubsztituensek helyzetétől és minőségétől jelentősen függ az enantioszelektivitás, mind a sztérikus, mind az elektronikus hatások felléphetnek. Mindkét csoport (metoxi- és nitro-) esetén ugyanazon tendencia figyelhető meg: minél közelebb vannak a reakció centrumához, annál nagyobb az aszimmetrikus indukció mértéke. Az **73b** és **73e** adduktoknál jelentős enantiomerfelesleget figyelhetünk meg (70% ee és 93% ee). Ez valószínűleg abból adódik, hogy ebben a helyzetben a legnagyobb a szubsztituensek hatása a reakció átmeneti állapotára. Az eredményekből az is látható, hogy a nitrocsoport jelenléte mindhárom helyzetben nagyobb aszimmetrikus indukciót eredményezett, mint a metoxicsoporté. Szubsztrátként 2-(2-nitrovinil)furánt használva a reakcióidő csökkenését figyeltem meg, azonban közepes enantioszelektivitást tapasztaltam (**73h**, 37% ee). A *meta* és *para* helyzetben klór szubsztituenssel rendelkező nitrosztírol származékokra nem sikerült addicionáltatni a dietil-

metilmalonátot. Érdekességgént megjegyzem, hogy az **73e** jelű vegyület pozitív irányú, míg az összes többi termék negatív irányú fajlagos forgatással bír.

A fent tárgyalt reakciók mellett  $\beta$ -nitrosztírol és különféle dietil-malonátok Michael-addícióját vizsgáltam (40. ábra). Királis fázistranszfer katalizátorként itt is a **22b** makrociklust alkalmaztam 12 mol%-os mennyiségben.



40. ábra

Az elvégzett reakciók eredményei a 6. táblázatban láthatók (a korábban leírt **34** és **73a** vegyületeket az összehasonlítás kedvéért írtam bele a táblázatba):

6. táblázat:  $\beta$ -Nitrosztírol és szubsztituált dietil-malonátok reakciója

| R               | Termék                                             | Reakcióidő (h) | Termelés (%) | $[\alpha]_D^{22}$ <sup>a</sup> | ee (%) <sup>b</sup> |
|-----------------|----------------------------------------------------|----------------|--------------|--------------------------------|---------------------|
| H               | <b>75a</b>                                         | 20             | 41           | -3                             | 20                  |
| CH <sub>3</sub> | <b>73a</b>                                         | 48             | 17           | -26                            | 42                  |
| Bu              | <b>75b</b>                                         | 100            | 10           | -24                            | 22                  |
| NHAc*           | <b>34</b>                                          | 3              | 60           | -42,8                          | 99                  |
| OAc             | <b>75c</b>                                         | 20             | 69           | -13                            | 29                  |
| Bn              | nem sikerült a terméket izolálni                   |                |              |                                |                     |
| Ph              | nem sikerült a terméket izolálni                   |                |              |                                |                     |
| NO <sub>2</sub> | nem sikerült a terméket izolálni                   |                |              |                                |                     |
| Br              | nem sikerült a megfelelő Michael-adduktot izolálni |                |              |                                |                     |

<sup>a</sup>: CHCl<sub>3</sub>, c = 1; <sup>b</sup>: királis HPLC segítségével

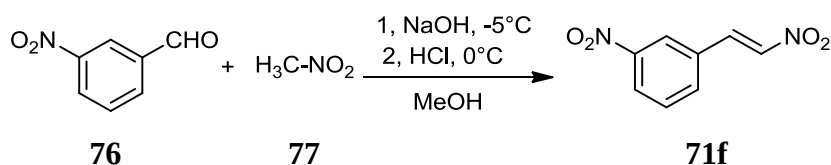
\*: Bako, P.; Rapi, Zs.; Keglevich, Gy.; Szabo, T.; Soti, P. L.; Vigh, T.; Grun, A.; Holczbauer, T. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 1473 – 1476.

A legjobb eredmény a dietil-acetamidomalonát esetében született (99% ee). A szubsztituálatlan dietil-malonáthoz képest a helyettesített dietil-malonátok reakciójában némileg nagyobb enantioszelektivitással keletkeztek a **73a**, **75b** és **75c** termékek (42% ee, 22% ee és 29% ee). Érdekesség, hogy a dietil-acetamidomalonáthoz nagyon hasonló

szerkezetű dietil-acetoximalonáttal képzett Michael-addukt jelentősen kisebb optikai tisztasággal keletkezett, tehát az NH csoportnak jelentős szerepe lehet a reakció mechanizmusában. Észrevehetjük továbbá, hogy az enantioszelektivitásra negatív hatással van, ha a dietil-malonát középső szén atomját szubsztituáló alkillánc hosszát megnöveljük.

A kísérletekhez három reagenst elő kellett állítani, illetve sok esetben el kellett készíteni az adduktok racém formáját a királis HPLC kromatogram elemzéséhez.

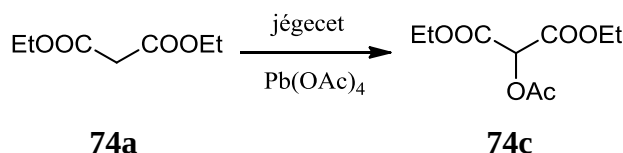
Egy esetben nem állt rendelkezésemre a megfelelő kiindulási, szubsztituált nitrosztírol (**71f**). Ezt *meta*-nitrobenzaldehyd (**76**) és nitrometán (**77**) Henry-reakciójával állítottam elő (41. ábra) [58].



41. ábra

A **71f** terméket egyszeri átkristályosítás után szerény 11%-os termeléssel nyertem.

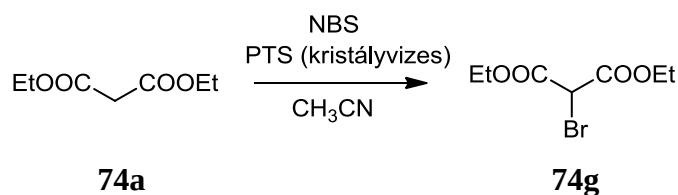
A dietil-acetoximalonátot (**74c**) irodalmi leírás alapján szintetizáltam dietil-malonátból jégecet és ólom-tetraacetát segítségével (42. ábra) [59].



42. ábra

A reakció 2 óra alatt lejártszódott, a terméket vákuumdesztilláció után 50%-os termeléssel nyertem. A **74c** termék <sup>1</sup>H NMR spektrumában megjelent az acetilcsoport protonjainak jellegzetes szingulett jele (2,23 ppm).

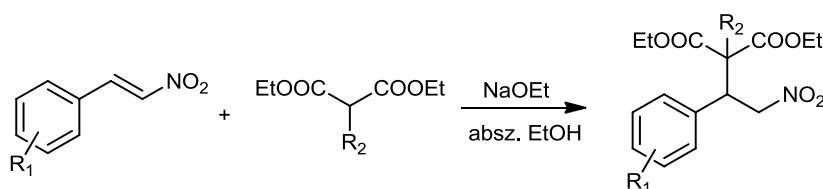
A dietil-malonátot (**74a**) viszonylag egyszerűen, jó termeléssel lehet brómozni elemi brómmal szén-tetrakloridban [60]. A veszélyes bróm és a rákkeltő CCl<sub>4</sub> használata miatt ezt az utat elvettem. Helyette *N*-brómszukcinimiddel brómoztam a dietil-malonát középső szén atomját *para*-toluolszulfonsav jelenlétében (43. ábra) [61]. Oldószerként acetonitrilt használtam.



43. ábra

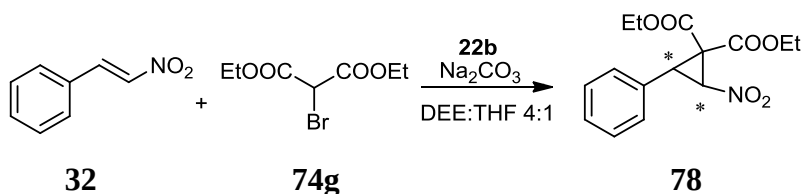
Az irodalom 2 órás forralást írt elő, mely után a **74g** terméket 64%-os termeléssel sikerült előállítani,  $^1\text{H}$  NMR spektrumában a Br melletti proton jele 4,85 ppm eltolódással jelenik meg.

A racém Michael-adduktok szintéziséhez a megfelelő nitrosztirolokat és a malonátokat NaOEt jelenlétében absz. etanolban 1 órán át szobahőfokon kevertettem (44. ábra).



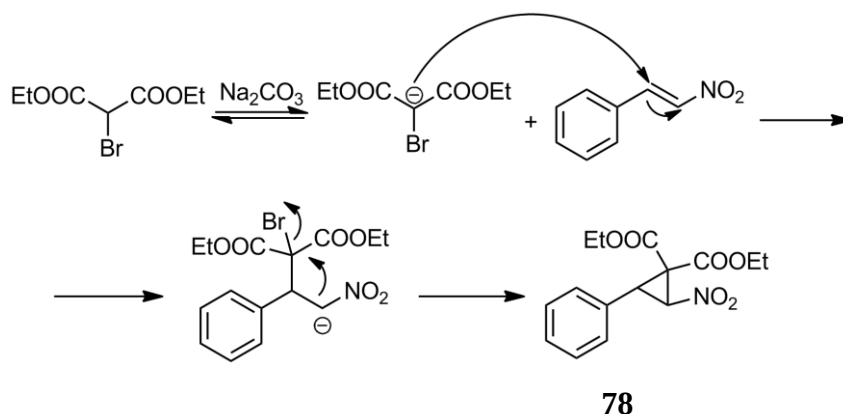
44. ábra

Érdekesség, hogy a dietil-brómmalonáttal való reakció (**74g**) esetén nem sikerült az eddigiekhez hasonló adduktot izolálni, ám  $^1\text{H}$  NMR spektroszkópia segítségével bizonyítottuk, hogy az alábbi, ciklopropán gyűrű keletkezésével járó reakció lejátszódik le:



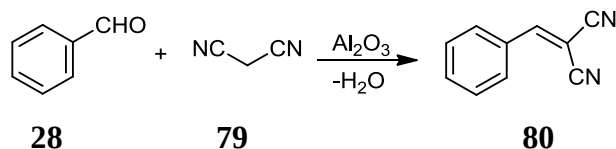
45. ábra

A reakció valószínűsíthetően az alábbi mechanizmus szerint megy végbe, mivel a Br jó távozó csoport:



46. ábra

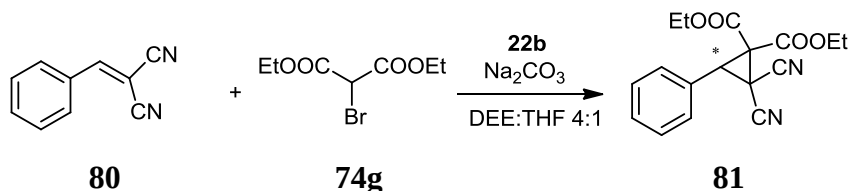
A **78** terméknek két aszimmetriacentruma van, így négy sztereoizomer keletkezésére van lehetőség. Szerettem volna ehhez hasonló, ám egy aszimmetriacentrummal rendelkező Michael-adduktot szintetizálni. Ennek érdekében benzaldehid (**28**) és malonsav-dinitril (**79**) Knoevenagel-kondenzációjával előállítottam a **80** Michael-akceptort (47. ábra).



47. ábra

A reakció során keletkező víz elvonására  $Al_2O_3$ -ot használtam [62]. 3 perc alatt lejátszódott a reakció, egyszeri átkristályosítás után 86%-os termelést értem el.

A **80** elektronban szegény kettős kötést tartalmazó vegyülettel fázistranszfer körülmények között reagáltattam a dietil-brómmalonátot (**74g**) (48. ábra).



48. ábra

A termék preparatív VRK-s tisztítása után optikailag aktív anyagot kaptam ( $[\alpha]_D^{22} = +10$ ), a királis HPLC vizsgálat alapján 32%-os feleslegben keletkezett a major enantiomer. A **81** Michael-adduktot az irodalom szerint eddig még csak racém formában állították elő, tehát ez az első enantioszelektív (ráadásul fázistranszfer katalizált) szintézis. A reakció optimalizálása még folyamatban van.

## 4. Kísérleti rész

**Vékonyréteg-kromatográfia:** SIL G-200 UV 254 rétegen.

**Kromatogrammok előhívása:** jódgőzben, UV-fényben, kénsavas etanolban.

**Oszlopkromatográfias töltet:** Kieselgel 60 (0,062-0,2 mm), Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Brockmann II neutrális).

**Fajlagos forgatás mérése:** Perkin Elmer 241 polariméteren, 10 cm<sup>3</sup>-es kűveta, 598 nm (Na).

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

**MS spektrumok felvétele:** Varion MAT 312 készüléken.

**Olvadáspont meghatározás:** Büchi 510 készüléken.

**Királis HPLC:** Jasco UV-1575 detektor, Jasco PU-1580 pumpa, Chiralpack AD töltet.

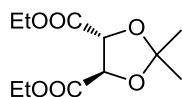
A felhasznált vegyszerek egy részét (pl.: NaI-ot) vákuumszáritópisztolyban 100°C-on száritottam. A szintetizált vegyületeket vákuumexszikkátorban száritottam.

### 4.1. L-Treitol alapú koronaéterek szintézise

#### 4.1.1. (4R,5R)-Dietil 2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4,5-dikarboxilát (57) előállítása [46]

Feloldottam 90 ml (110 g, 0,53 mol) dietil-L-tartarátot (55) és 10 ml (0,81 mol) 2,2-dimetoxipropánt (56) 220 ml absz. benzolban, majd az elegyhez 0,3 g *para*-toluolszulfonsavat adtam. Az ezt követő 10 órás forralás alatt képződött metanolt Dean-Stark-módszerrel távolítottam el (VRK-eluens: hexán–etil-acetát 1:1). A reakció lejátszódása után 3 g NaHCO<sub>3</sub> hozzáadásával az elegyet fél óráig kevertettem, majd a benzolos oldatot 250 ml vízzel extraháltam, és a leválasztott vizes fázist 2x50 ml etil-acetáttal mostam. Az egyesített szerves fázisokat 50 ml vízzel és 50 ml telített NaCl-oldattal mostam, végül a szerves fázist vízmentes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal száritottam. Az 57 termék narancssárga folyadék lett.

Szerkezeti képlet (57):



Összegképlet: C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>

Móltömeg: 246,26 g/mol

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = -46$  ( $c = 3,6$ ; MeOH)

Termelés: 129,9 g (99%)

Irodalmi fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{20} = -52,5$  ( $c = 3,6$ ; MeOH) [63]

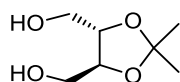
Irodalmi termelés: 100% [46]

#### 4.1.2. ((4S,5S)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolán-4,5-diil)dimetanol (58) előállítása [48]

Argon atmoszféra alatt 5°C alá hűtöttem 60,3 g (1,59 mol) NaBH<sub>4</sub> vízmentes etanolos (920 ml) oldatát. Az oldathoz 129,9 g dietil-2,3-O-izopropilidén-tartarát (57) (0,53 mol) szintén vízmentes etanolos oldatát (280 ml) csepegtettem olyan ütemben, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 5°C fölé. Az elegyet 6 órán keresztül szobahőmérsékleten, majd 2 órán át 50°C-on kevertettem. Ezt még 5 órás forralás is követte a reakció teljes lejátszódásáig (VRK-eluens: hexán–etil-acetát 1:1).

Az etanolt vákuumban lepároltam, a kapott gélyszerű anyagot 450 ml kloroformban oldottam fel. Ezt az oldatot jeges-vizes hűtéssel 0°C körüli hőmérsékletre hűtöttem, majd 150 ml vizet csepegtettem hozzá, mire fehér diszperzió keletkezett. Ezt egy órán át kevertettem, majd egy éjszakán át ülepítettem. A csapadékot üvegszűrőn szűrtem, majd kloroformban szuszpendáltam és 5 percig kevertettem. Ismételt szűrés után a szűrleteket egyesítettem és MgSO<sub>4</sub>-tal szárítottam, majd a kloroformot vákuumban lepároltam. Az **58** diol halványsárga olajként keletkezett.

Szerkezeti képlet (**58**):



Összegképlet: C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>

Móltömeg: 162,18 g/mol

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = + 4,2$  ( $c = 5,06$ ; CHCl<sub>3</sub>)

Termelés: 78,2 g (91%)

Irodalmi fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{20} = + 4,5$  ( $c = 5,06$ ; CHCl<sub>3</sub>) [49]

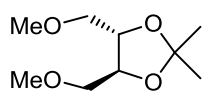
Irodalmi termelés: 98% [48]

#### 4.1.3. (4S,5S)-4,5-Bisz(metoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán (59) előállítása [50]

12,0 g (0,074 mol) 2,3-O-Izopropilidén-L-treitol (**58**) és 25,5 ml (0,41 mmol) metil-jodid 120 ml absz. THF-os oldatát jeges-vizes hűtés közben csepegtettem 16,6 g (0,52 mol) NaH 75 ml THF-nal elkészített szuszpenziójához. Az elegyet szobahőfokon 0,5, majd forralva 1,5 órán át kevertettem. Közben VRK-val vizsgáltam a reakció előrehaladását (eluens: hexán–etil-acetát 1:1).

A reakció lejátszódása után a THF-os elegyet bepároltam, majd a kenőcsszerű anyagot kloroformban feloldottam (a NaI nem oldódott). Az oldatot szűrtem, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, majd vákuumdesztillációval nyertem a sárga, olaj konzisztenciájú **59** vegyületet (15 Hgmm/90°C).

Szerkezeti képlet (59):



Termelés: 11,0 g (77%)

Fajlagos forgatás:

$$[\alpha]_D^{22} = -9,2 \text{ (} c = 1; \text{CHCl}_3 \text{)}$$

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )

$\delta$  [ppm] = 3,96-3,95 (t,  $J = 2,5$  Hz, 2H, OCH), 3,54-3,51 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 3,41 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 1,43 (s, 6H, C- $\text{CH}_3$ ).

Összegképlet:  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4$

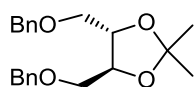
Móltömeg: 190,24 g/mol

Irodalmi termelés: 89% [50]

#### 4.1.4. (4S,5S)-4,5-Bisz((benziloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán (61) előállítása [51]

A 2,3-*O*-izopropilidén-*L*-treitol (58) (12 g, 0,074 mol) THF-os (50 ml) oldatát 0,24 mol (9,5 g 60%-os paraffinos szuszpenzió) nátrium-hidrid THF-os (50 ml) oldatához csepegtettem argon atmoszféra alatt. Ezt követően 9 órán keresztül kevertettem az oldatot szobahőmérsékleten. Egy éjszaka állás után 20 ml (21,9 g, 0,17 mol) benzil-kloridot (60) adagoltam be fokozatosan, amit újabb, 16 órás kevertetés követett. Ezután három órán keresztül forraltam a reakcióelegyet, és közben VRK-val követtem a reakció előrehaladását (eluens: hexán–etil-acetát 1:1). Teljes konverzió elérése után 20 ml vizet csepegtettem a reakcióelegyhez a csapadék oldódásáig. A fázisok szétválasztása után a vizes fázisból 2x20 ml toluollal extraháltam a megoszlás során átkerült értékes anyagot. Az egyesített szerves fázist vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -tal szárítottam, majd bepároltam. A 61 dibenzil-származék sárga olaj volt.

Szerkezeti képlet (61):



Termelés: 24,0 g (95%)

Fajlagos forgatás:

$$[\alpha]_D^{22} = -9,3 \text{ (} c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{)}$$

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,20-7,42 (m, 10H,  $\text{PhH}$ ), 4,60-4,54 (m, 4H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 4,02 (s, 2H, OCH), 3,61 (s, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 1,43 (s, 6H, C- $\text{CH}_3$ ).

Összegképlet:  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$

Móltömeg: 342,43 g/mol

Irodalmi termelés: 81% [51]

Irodalmi fajlagos forgatás:

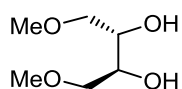
$$[\alpha]_D^{20} = -8,5 \text{ (} c = 1, \text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{)} [52]$$

#### 4.1.5. (2S,3S)-1,4-Dimetoxibután-2,3-diol (62a) előállítása [36]

10,6 g (55,8 mmol) 1,4-di-O-Metil-2,3-izopropilidén-L-treitol (**59**) 50 ml metanolos oldatához 5 ml 0,5 M sósavat adtam. Kb. 2 óra kevertetés után ledesztilláltam az oldószert atmoszférikus nyomáson, a reakcióban keletkező acetonnal együtt. Ezt követően a bepárlási maradékhoz további 3 ml sósavat és 12 ml metanolt adtam, majd ismét lepároltam az oldószert. Végül még egymás után kétszer 20 ml metanolt adtam az elegyhez és ledesztilláltam azt a teljes konverzió eléréséig (követés VRK-val, eluens: hexán–etil-acetát 4:1).

Az irodalmi leírás szerint vízzel kell hígítani a visszamaradt oldatot és toluollal extrahálni. Ez a vegyület azonban polaritása miatt döntően a vizes fázisban maradt. Ezért a visszamaradó oldatot 20 ml telített NaCl-oldattal hígítottam, és 6x15 ml kloroformmal extraháltam. Az egyesített szerves fázist Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-tal és Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrést követően a kloroformot lepároltam. A **62a** diol halványsárga olajként keletkezett, melyet fajlagos forgatásával jellemeztem. A termék szerkezetét <sup>1</sup>H-NMR-rel igazoltam.

Szerkezeti képlet (**62a**):



Összegképlet: C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>

Móltömeg: 150,17 g/mol

Termelés: 7,0 g (95%)

Irodalmi termelés: 95% [36]

Fajlagos forgatás:

Irodalmi fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = -3,3$  ( $c = 0,4$ ; CHCl<sub>3</sub>)

$[\alpha]_D^{20} = -3,0$  ( $c = 0,4$ ; CHCl<sub>3</sub>) [53]

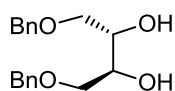
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):

$\delta$  [ppm] = 4,07 (s, 2H, OH), 3,83-3,78 (m, 2H, OCH), 3,55-3,47 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH), 3,39 (s, 6H, O-CH<sub>3</sub>).

#### 4.1.6. (2S,3S)-1,4-Bisz(benziloxi)bután-2,3-diol (62b) előállítása [36]

Az alkalmazott módszer megegyezik a **62a** vegyületnél leírtakkal. Felhasznált mennyiségek: 24,0 g (70 mmol) **61** dibenzil-származék, 60 ml metanol, 6 ml 0,5 M sósav, majd 10 ml metanol, 4 ml 0,5 M sósav, 2x35 ml metanol. A hígítást az irodalmi leírásnak megfelelően vízzel végeztem, és az oldatot 3x30 ml toluollal extraháltam. A termék halványsárga szirupként keletkezett.

Szerkezeti képlet (**62b**):



Összegképlet:  $C_{18}H_{22}O_4$

Móltömeg: 302,36 g/mol

Termelés: 20,0 g (94%)

Irodalmi termelés: 95% [36]

Fajlagos forgatás:

Irodalmi fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = -8,1$  ( $c = 1$ ,  $CH_2Cl_2$ )

$[\alpha]_D^{20} = -7,5$  ( $c = 1$ ,  $CH_2Cl_2$ ) [52]

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ /TMS):

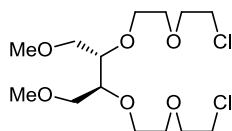
$\delta$  [ppm] = 7,23-7,41 (m, 10H, PhH), 4,56 (d,  $J = 12$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4,54 (d,  $J = 12$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3,88 (m, 2H, OCH), 3,61-3,65 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH), 2,78 (s, 2H, OH).

#### 4.1.7. (7S,8S)-1,14-Diklór-7,8-bisz(metoximetil)-3,6,9,12-tetraoxatetradekán (**64a**) előállítása [54]

Motoros keverővel felszerelt gömblombikba bemértem 117 ml (142,74 g) bisz(2-klóretil)-étert (**63**), 7,7 g (51,3 mmol) 1,4-di-O-metil-L-treitolt (**62a**) és 16,3 g (40 mmol) tetrabutylammónium-hidrogénszulfátot, végül 117 ml 50%-os NaOH-oldat hozzáadásával indítottam be a reakciót. Az elegyet teljes konverzióig kevertetem szobahőmérsékleten (kb. 10 óra, VRK-eluens:  $CHCl_3$ -MeOH 20:1).

A reakcióelegyet 300 ml diklórmétán és 300 ml víz elegyére öntöttem. A vizes fázist 2x150 ml diklórmétánnal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat 2x250 ml vízzel mostam, majd vízm. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottam, és bepároltam. A bisz(2-klóretil)-éter jelentős részét vákuumban ledestilláltam (78-79 °C / 17-20 Hgmm). A maradékot szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítottam (kloroform-metanol 100:0→100:5, a polaritás fokozatos növelésével). A sárga olajként képződő termék szerkezetét  $^1H$ -NMR-rel bizonyítottam.

Szerkezeti képlet (**64a**):



Összegképlet:  $C_{14}H_{28}Cl_2O_6$

Móltömeg: 363,27 g/mol

Termelés: 8,95 g (48%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = -1,9$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

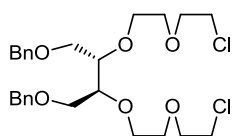
$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ /TMS):

$\delta$  [ppm] = 3,85-3,39 (m, 22H, 2xOCH<sub>2</sub>CH, 2xOCH, 2x podáns-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2x podáns-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 2x podáns-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3,36 (s, 6H, O-CH<sub>3</sub>).

#### 4.1.8. (7S,8S)-7,8-Bisz((benziloxi)metil)-1,14-diklór-3,6,9,12-tetraoxatetradekán (64b) előállítás [54]

Az alkalmazott módszer megegyezik a **64a** vegyületnél leírtakkal. Felhasznált mennyiségek: 140 ml bisz(2-klóretil)-éter (**63**) (170,8 g), 19,6 g 1,4-di-O-benzil-L-treitol (**62b**) (64,8 mmol), 17,1 g Bu<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub> (50,5 mmol), 140 ml 50%-os NaOH-oldat. Feldolgozás: 350 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> és 350 ml víz elegyére öntöttem. Extrahálás: 2x200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal, majd a szerves fázist 2x300 ml vízzel. A tisztított, sárga színű **64b** termék szirup konzisztenciájú volt.

Szerkezeti képlet (**64b**):



Összegképlet: C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Móltömeg: 515,47 g/mol

Termelés: 10,2 g (31%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = +15,5$  ( $c = 1$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):

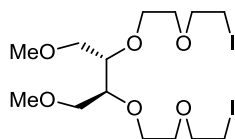
$\delta$  [ppm] = 7,36-7,26 (m, 10H, PhH), 4,52 (d,  $J = 12$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4,50 (d,  $J = 12$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3,84-3,53 (m, 22H, 2xOCH, 2xOCH<sub>2</sub>CH, 4x podáns OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

#### 4.1.9. (7S,8S)-1,14-Dijód-7,8-bisz(metoximetil)-3,6,9,12-tetraoxatetradekán (65a) előállítás

Egy mágneses keverővel ellátott gömblombikban feloldottam 7,55 g (20,8 mmol) biszklór-podánst (**64a**) 160 ml absz. acetonban. Ehhez 12,5 g (83,2 mmol) vízm. NaI-ot adtam, majd az így kapott reakcióelegyet 40 órán keresztül forraltam keverés közben, míg a kiinduló anyag teljesen el nem reagált (VRK-eluens: CHCl<sub>3</sub>–CH<sub>3</sub>OH 20:1).

A NaCl szűrése után az oldószert vákuumban lepároltam, a maradékot 70 ml diklórmetánban oldottam, 3x70 ml vízzel mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-tal szárítottam, majd bepároltam. A termék szerkezetét <sup>1</sup>H-NMR-rel bizonyítottam. A termék sárga olajként keletkezett.

Szerkezeti képlet (**65a**):



Összegképlet:  $C_{14}H_{28}I_2O_6$

Móltömeg: 546,18 g/mol

Termelés: 10,2 g (84%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = -3,5$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

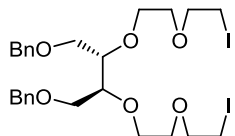
$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ /TMS):

$\delta$  [ppm] = 3,85-3,40 (m, 18H, 2xOCH<sub>2</sub>CH, 2xOCH, 2x podáns-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 2x podáns-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I), 3,36 (s, 6H, O-CH<sub>3</sub>), 3,26 (t,  $J = 6,9$  Hz, 4H, ICH<sub>2</sub>).

#### 4.1.10. (7S,8S)-7,8-Bisz((benziloxi)metil)-1,14-dijód-3,6,9,12-tetraoxatetradekán (65b) előállítása

A **64b** vegyület klóratomjainak jódra való cseréje megegyezik a **65a** vegyületnél leírtakkal. Felhasznált mennyiségek: 10 g **64b** biszklór-podáns (19,4 mmol), 200 ml vízmentes acetone, 11,6 g (77,6 mmol) vízmentes NaI. A termék sárgásbarna olajként keletkezett.

Szerkezeti képlet (**65b**):



Összegképlet:  $C_{26}H_{36}I_2O_6$

Móltömeg: 698,37 g/mol

Termelés: 11,9 g (88%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = +5,2$  ( $c = 1$ ,  $CH_2Cl_2$ )

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ /TMS):

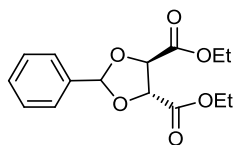
$\delta$  [ppm] = 7,24-7,38 (m, 10H, PhH), 4,52 (s, 4H, PhCH<sub>2</sub>O), 3,50-3,96 (m, 18H, 2xOCH, 2xOCH<sub>2</sub>CH, 6x podáns OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,19 (t,  $J = 6,9$  Hz, 4H, ICH<sub>2</sub>).

#### 4.1.11. (4R,5R)-Dietil-2-fenil-1,3-dioxolán-4,5-dikarboxilát (67) előállítása [56]

Egy vízleválasztó feltétell ellátott, 500 ml-es gömblombikba bemértem 20,6 g (0,1 mol) dietil-L-tartarátot (**55**), 10,6 g benzaldehidet (**28**) (0,1 mol), 120 ml ciklohexánt és 0,6 g (3,15 mmol) *para*-toluolszulfonsavat (VRK-eluens: hexán–etil-acetát 1:1). A reakciót melegítve a keletkező vizet azeotróp formában kidesztilláltam, az elegyet lehűlés után bepárooltam. A visszamaradó sárgás-piros olajat anyagot 80 ml dietil-éterben oldottam, és 40 ml telített Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-oldattal, majd 2x40 ml vízzel mostam, a szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-tal szárítottam, majd

bepároltam. A maradék folyadékot vákuumdesztillációval távolítottam el. A nyersterméket 40 ml hexánnal mostam, kristályosodás után üvegszűrőn leszűrtem. Sárga kristályokat kaptam.

Szerkezeti képlet (**67**):



Összegképlet:  $C_{15}H_{18}O_6$

Móltömeg: 294,30 g/mol

Termelés: 19,2 g (65%)

Irodalmi termelés: 71% [56]

Olvadáspont: 46°C

Irodalmi olvadáspont: 47°C [56]

Fajlagos forgatás:

Irodalmi fajlagos forgatás:

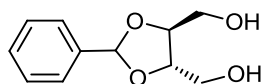
$[\alpha]_D^{22} = -40$  ( $c = 1$ , MeOH)

$[\alpha]_D^{20} = -47$  ( $c = 1$ , MeOH) [57]

#### 4.1.12. ((4S,5S)-2-Fenil-1,3-dioxolán-4,5-diil)dimetanol (**68**) előállítása

A **67** vegyület redukciója megegyezik az **58** vegyületnél leírtakkal (4.1.2. fejezet). Felhasznált mennyiségek: 19,0 g (64,6 mmol) dietil-2,3-O-benzilidén-L-tartarát (**67**), 7,34 g (193,7 mmol)  $NaBH_4$ , 112 ml vízmentes etanol, feldolgozáshoz 250 ml kloroform. A **68** termék sárga szirupként keletkezett.

Szerkezeti képlet (**68**):



Összegképlet:  $C_{11}H_{14}O_4$

Móltömeg: 210,23 g/mol

Termelés: 11,6 g (86%)

Fajlagos forgatás:

Irodalmi fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = -7,2$  ( $c = 1$ ; MeOH)

$[\alpha]_D^{20} = -10$  ( $c = 2$ ; MeOH) [49]

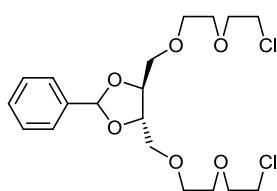
$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,47-7,33 (m, 5H, PhH), 5,91 (s, 1H, OCHO), 4,08 (s, 2H, OCH), 3,78-3,73 (m, 4H,  $CH_2OH$ ), 3,29 (s, 1H, OH), 3,22 (s, 1H, OH).

#### 4.1.13. (4S,5S)-4,5-Bisz((2-(2-klóretoxi)etoxi)metil)-2-fenil-1,3-dioxolán (**69**) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik a **64a** vegyületnél leírtakkal (4.1.7. fejezet). Felhasznált mennyiségek: 116 ml bisz(2-klóretil)éter (**63**), 11,4 g (54,0 mmol) **68** treitol-származék, 14,3 g  $Bu_4NHSO_4$  (42 mmol), 116 ml 50%-os NaOH-oldat. Feldolgozáshoz: 200 ml  $CH_2Cl_2$ , 200 ml víz, 2x80 ml  $CH_2Cl_2$ , 2x150 ml víz. A tisztított termék halványsárga olaj.

Szerkezeti képlet (**69**):



Termelés: 11,5 g (52%)

Összegképlet:  $C_{19}H_{28}Cl_2O_6$

Móltömeg: 423,33 g/mol

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = + 6,8$  ( $c = 1$ ;  $CHCl_3$ )

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,50-7,35 (m, 5H, PhH), 5,95 (s, 1H, OCHO), 4,23 (m, 1H, OCH), 4,16 (m, 1H, OCH), 3,77-3,53 (m, 20H, 10x podáns- $OCH_2CH_2$ ).

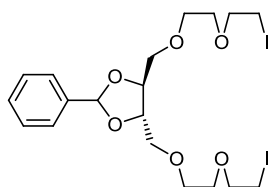
$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 137,62, 129,48, 128,39, 126,90, 104,16, 78,43, 77,85, 71,81, 71,69, 71,52, 71,50, 71,19, 71,17, 70,81, 70,75, 42,96, 42,93.

#### 4.1.14. (4S,5S)-4,5-Bisz((2-(2-jódetoxi)etoxi)metil)-2-fenil-1,3-dioxolán (70) előállítása

A **69** vegyületnél a klór-jód csere megegyezett a **65a** vegyületnél leírtakkal (4.1.9. fejezet). Felhasznált mennyiségek: 11,5 g (27 mmol) **69** biszklór-podáns, 16,3 g (10,9 mmol) NaI, 200 ml absz. acetone, 100 ml  $CH_2Cl_2$ , 3x100 ml víz. A **70** termék halványsárga színű volt.

Szerkezeti képlet (**70**):



Termelés: 14,0 g (85%)

Összegképlet:  $C_{19}H_{28}I_2O_6$

Móltömeg: 606,23 g/mol

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = + 7,3$  ( $c = 1$ ;  $CHCl_3$ )

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,51-7,36 (m, 5H, PhH), 5,96 (s, 1H, OCHO), 4,26 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1H, OCH), 4,17 (dd,  $J = 11$  Hz,  $J = 4,5$  Hz, 1H, OCH), 3,78-3,61 (m, 16H, 8x podáns- $OCH_2CH_2$ ), 3,26 (q,  $J = 7$  Hz, 4H,  $ICH_2$ ).

$^{13}C$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 137,60, 129,48, 128,39, 126,90, 104,16, 78,42, 77,86, 72,08, 71,85, 71,73, 71, 71,21, 71,18, 70,39, 70,33, 3,20.

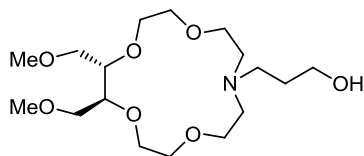
#### 4.1.15. L-Treitol alapú koronaéterek előállítása [55]

Visszafolyó hűtővel szerelt, argonnal öblített gömblombikba a biszjód-podáns absz. acetonitriles oldatához kiizzított  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -ot és gyűrűzáró amin-vegyületet adtam. A 30 órás reflux alatt a reakciót VRK-val követtem (eluens:  $\text{CHCl}_3$ – $\text{MeOH}$  20:1). A szobahőmérsékletre lehűlt elegyet vákuumban bepároltam, majd a maradékot kloroformban oldottam. A csapadék szűrését követően az oldószert lepároltam. A nyersteget oszlopkromatográfián tisztítottam.

##### 4.1.15.1. 3-[(5S,6S)-5,6-Bisz(metoximetil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekan-13-il]-propán-1-ol (**53a**) előállítása

Felhasznált mennyiségek: 5,73 g **65a** biszjód-podáns (10,4 mmol), 0,84 g 3-aminopropán-1-ol (**66a**), 7,5 g kiizzított  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 120 ml absz. acetonitril. Oszlopkromatográfia:  $\text{Al}_2\text{O}_3$  tölteten kloroform eluenssel. Az **53a** koronaéter sárga szirup lett.

Szerkezeti képlet (**53a**):



Összegképlet:  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_7$

Móltömeg: 365,46 g/mol

Termelés: 1,97 g (52%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = -5,8$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):

$\delta$  [ppm] = 3,81–3,58 (m, 21H, 2x $\text{OCH}_2\text{CH}$ , 2x $\text{OCH}$ , 6x podáns- $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ , 1x  $\text{HOCH}_2$ , 1x  $\text{OH}$ ), 3,35 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,76–2,68 (m, 6H, 2x gyűrű- $\text{NCH}_2$ , 1x oldalkar- $\text{NCH}_2$ ), 1,69–1,66 (m, 2H, oldalkar- $\text{CH}_2$ ).

MS:  $m/z$  (TS) 366,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 388,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Elemanalízis:

Számolt: C 55,87%, H 9,65%, N 3,83%

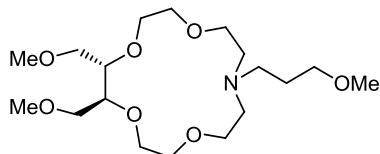
Mért: C 55,88%, H 9,68%, N 3,8%

##### 4.1.15.2. (5S,6S)-5,6-Bisz(benziloximetil)-13-(3-metoxipropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekan (**53b**) előállítása

Felhasznált mennyiségek: 4,5 g **65a** biszjód-podáns (8,25 mmol), 0,81 g 3-metoxipropil-amin (**66b**) (9,07 mmol), 6 g kiizzított  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 100 ml absz. acetonitril.

Oszlopkromatográfia: szilikagél tölteten CHCl<sub>3</sub>–MeOH eluenssel (100:1→100:7 a polaritás fokozatos növelésével). A termék barna olajként keletkezett.

Szerkezeti képlet (**53b**):



Összegképlet: C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>7</sub>

Móltömeg: 379,49 g/mol

Termelés: 2,29 g (73%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = + 4,8$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS):

$\delta$  [ppm] = 3,79-3,30 (m, 29H, 2xOCH<sub>2</sub>CH, 2xOCH, 6x podáns-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1x CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>, 1x oldalkar-OCH<sub>3</sub>, 2x OCH<sub>3</sub>), 2,79-2,61 (m, 6H, 2x podáns-NCH<sub>2</sub>, 1x oldalkar-NCH<sub>2</sub>), 1,72-1,70 (m, 2H, oldalkar-CH<sub>2</sub>)

MS: m/z (TS) 380,1 [M+H]<sup>+</sup>, 402,1 [M+Na]<sup>+</sup>

Elemanalízis:

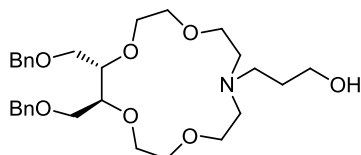
Számolt: C 56,97%, H 9,83%, N 3,69%

Mért: C 56,94%, H 9,85%, N 3,67%

#### 4.1.15.3. 3-[(5S,6S)-5,6-Bisz(benziloximetil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán-13il]-propán-1-ol (**53c**) előállítás

Felhasznált mennyiségek: 3,5 g **65b** biszjód-podáns (5,01 mmol), 0,41 g 3-amino-propán-1-ol (**66a**) (5,52 mmol), 4,5 g kiizzított Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 80 ml absz. acetonitril. Oszlopkromatográfia: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> tölteten, kloroform eluenssel. A tisztított koronaéter sárga színű volt.

Szerkezeti képlet (**53c**):



Összegképlet: C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>7</sub>

Móltömeg: 517,15 g/mol

Termelés: 1,65 g (64%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = - 3,6$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,34-7,26 (m, 10H, ArH), 4,49 (s, 4H,  $\text{PhCH}_2\text{O}$ ), 3,44-3,84 (m, 21H, 2x OCH, 2x  $\text{OCH}_2\text{CH}$ , 6x podáns- $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ , 1x  $\text{HOCH}_2$ , 1x OH), 2,79 (t,  $J$  = 5 Hz, 2H, oldalkar- $\text{NCH}_2$ ), 2,66-2,71 (m, 4H, podáns- $\text{NCH}_2$ ), 1,66 (m, 2H, oldalkar- $\text{CH}_2$ ).

MS m/z: (TS) 518,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 540,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Elemanalízis:

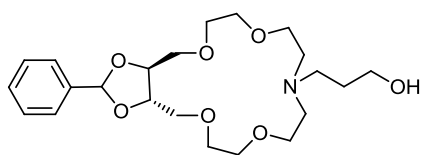
Számolt: C 67,29%, H 8,37%, N 2,70%

Mért: C 67,29%, H 8,39%, N 2,69%

4.1.15.4. 3-((3aS,18aS)-2-fenildekahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-o][1,4,10,13,7] tetraoxaaza-cikloheptadecin-11(4H)-il)propán-1-ol (54a) előállítása

Felhasznált mennyiségek: 4,7 g **70** biszjód-vegyület (7,76 mmol), 0,63 g 3-aminopropán-1-ol (**66a**) (8,54 mmol), 5,6 g kiizzított  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 120 ml absz. acetonitril. Oszlopkromatográfia:  $\text{Al}_2\text{O}_3$  tölteten,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  és  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 100:1 eluensekkel. A koronaéter sárga színű, viszkózus olajként keletkezett.

Szerkezeti képlet (**54a**):



Összegképlet:  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_7$

Móltömeg: 425,52 g/mol

Termelés: 1,45 g (44%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = +22,5$  ( $c$  = 1,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,53-7,38 (m, 5H, ArH), 5,97 (s, 1H, OCHO), 4,30 (dd,  $J$  = 12,5 Hz,  $J$  = 5,5 Hz, 1H, OCH), 4,18 (dd,  $J$  = 12 Hz,  $J$  = 5 Hz, 1H, OCH), 3,83-3,66 (m, 19H, 2x podáns- $\text{OCH}_2\text{CH}$ , 6x podáns- $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ , 1x  $\text{HOCH}_2$ ), 2,87-2,73 (m, 6H, oldalkar- $\text{NCH}_2$ , 2x podáns- $\text{NCH}_2$ ), 1,77-1,75 (m, 2H, oldalkar- $\text{CH}_2$ ).

MS m/z: 426,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 448,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Elemanalízis:

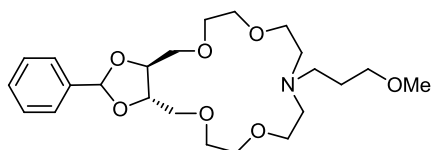
Számolt: C 62,10%, H 8,29%, N 3,29%

Mért: C 62,09%, H 8,30%, N 3,28%

#### 4.1.15.5. (3aS,18aS)-11-(3-metoxipropil)-2-fenildodekahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-o]-[1,4,10,13,7]-tetraoxaazacikloheptadecin (54b) előállítása

Felhasznált mennyiségek: 4,44 g **70** biszjód-podáns (7,33 mmol), 0,72 g 3-metoxipropilamin (**66b**) (8,06 mmol), 6,5 g kiizzított Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 130 ml absz. acetonitril. Oszlopkromatográfia: szilikagél tölteten, CHCl<sub>3</sub> és CHCl<sub>3</sub>-MeOH 100:0 → 100:5 eluenssel (a polaritás fokozatos növelésével). A termék barna színű, viszkózus anyag.

Szerkezeti képlet (**54b**):



Összegképlet: C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>7</sub>

Móltömeg: 439,54 g/mol

Termelés: 1,67 g (52%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{22} = +17$  ( $c = 1$ , CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  [ppm] = 7,48-7,35 (m, 5H, ArH), 5,94 (s, 1H, OCHO), 4,26 (dd,  $J = 12,5$  Hz,  $J = 6$  Hz, 1H, OCH), 4,16 (dd,  $J = 12$  Hz, 6 Hz, 1H, OCH), 3,80-3,57 (m, 16H, 2x podáns-OCH<sub>2</sub>CH, 6x podáns-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,40 (t,  $J = 6$  Hz, 2H, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>) 3,32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 2,82-2,74 (m, 4H, 2x podáns-NCH<sub>2</sub>) 2,59 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, oldalkar-NCH<sub>2</sub>,) 1,78-1,75 (qi,  $J = 7$  Hz, 2H, oldalkar-CH<sub>2</sub>).

MS m/z: 440,3 [M+H]<sup>+</sup>, 463,1 [M+Na]<sup>+</sup>

Elemanalízis:

Számolt: C 62,85%, H 8,48%, N 3,19%

Mért: C 62,85%, H 8,50%, N 3,18%

## 4.2. Aszimmetrikus reakciók

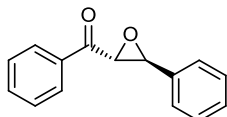
### 4.2.1. Fenil((2R,3S)-3-feniloxirán-2-il)metanon (26) előállítása Darzens-kondenzációval

Egy 25 ml-es mágneses keverő fölé szerelt gömblombikba bemértem 0,06 g treitol alapú katalizátort, 0,31 g (2 mmol)  $\alpha$ -klór-acetofenon (**27**) és 0,23 g (2,2 mmol) benzaldehid (**28**) 3 ml toluolos oldatához. A reakció 1 ml 30%-os NaOH-oldat hozzáadásával indult, a követését VRK-val végeztem (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

A feldolgozás során a reakcióelegyet 3 ml víz és 7 ml toluol hozzáadásával hígítottam, és 10 perc kevertetés után a fázisokat szétválasztottam. A szerves fázisból 3x10 ml 10%-os

sósavoldattal mostam ki a szervesen oldhatókat és a katalizátort. A szerves fázist szilárd, vízm.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -tal és  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -tal szárítottam. Szűrés után bepároltam az oldatot, majd preparatív VRK-val (hexán–etil-acetát 10:1) izoláltam a megfelelő terméket (az előhívás UV fényel történt). Az előállított **26** epoxi-származékot  $^1\text{H}$ -NMR spektroszkópiával azonosítottam, optikai tisztaságát  $^1\text{H}$  NMR-rel, (+)-Eu(hfc)<sub>3</sub> királis shift reagens segítségével állapítottam meg.

Szerkezeti képlet (**26**):



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

Móltömeg: 224,25 g/mol

Tiszta *transz*-(2*R*,3*S*)-**26** fajlagos forgatása:

$[\alpha]_D^{20} = -209$  ( $c = 1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) [64]

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):

$\delta$  [ppm] = 8,02 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, C<sub>OPh</sub>H-o), 7,62 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, C<sub>OPh</sub>H-p), 7,48 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H, C<sub>OPh</sub>H-m), 7,37-7,41 (m, 5H, CH-PhH), 4,29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, CO-CH<sub>2</sub>), 4,08 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>).

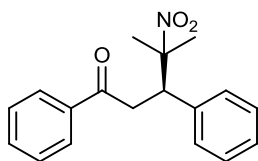
#### 4.2.2. Fenil((2*R*,3*S*)-3-feniloxirán-2-il)metanon (**26**) előállítása epoxidációval

Egy mágneses keverő fölé szerelt gömblombikba hozzámértem 0,06 g treitol alapú katalizátort 0,312 g (1,5 mmol) *transz*-kalkon (**25**) és 0,5 ml 60%-os *terc*-butil-hidroperoxid 3 ml-es toluolos oldatához. A reakciót 1 ml 20%-os NaOH-oldat hozzáadásával indítottam. A reakciót 0-5°C-on hajtottam végre jeges-vizes hűtéssel. A reakcióelegyet teljes konverzióig kevertettem (VRK-eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –hexán 2:1), majd a feldolgozás megegyezett a 4.2.1. pontban leírtakkal. A termék szerkezetét  $^1\text{H}$  NMR spektroszkópiával igazoltam. A reakció során, csak úgy, mint a Darzens-kondenzációnál, a **26** epoxiketon keletkezett.

#### 4.2.3. (*R*)-4-metil-4-nitro-1,3-difenilpentán-1-on (**31**) előállítása

Egy mágneses keverő fölé szerelt gömblombikba hozzámértem 0,06 g treitol alapú katalizátort 0,208 g (1 mmol) *transz*-kalkon (**25**) és 0,18 ml (2 mmol) 2-nitropropán (**30**) 3 ml absz. toluolos oldatához. A reakció 0,1 g NaO<sup>*t*</sup>Bu hozzáadásával indult, és VRK-val követtem (eluens: hexán–etil-acetát 10:1). A reakcióelegy feldolgozása megegyezik a 4.2.1.-ben leírtakkal. A reakcióban túlnyomórészt az (*R*)-konfigurációjú, pozitív irányú forgatással bíró vegyület keletkezett. A termék szerkezetét  $^1\text{H}$ -NMR spektroszkópiával azonosítottam, az enantiomerfelesleget fajlagos forgatás alapján határoztam meg.

Szerkezeti képlet (31):



Összegképlet:  $C_{18}H_{19}NO_3$

Móltömeg: 297,35 g/mol

Tiszta (R)-31 forgatása:

$[\alpha]_D^{20} = +80$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ) [65]

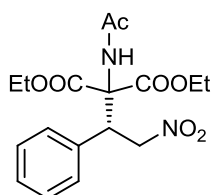
$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ /TMS):

$\delta$  [ppm] = 7,86 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $COPhH$ -o.), 7,53 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H,  $COPhH$ -p), 7,42 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $COPhH$ -m), 7,20-7,29 (m, 5H,  $CHPhH$ ) 4,15 (dd,  $J = 10,4$ , 3,3 Hz, 1H,  $CH$ ), 3,66 (dd,  $J = 17,2$ , 10,4 Hz, 1H,  $CH_2$ ), 3,27 (dd,  $J = 17,2$ , 3,2 Hz, 1H,  $CH_2$ ), 1,63 (s, 3H, C- $CH_3$ ), 1,54 (s, 3H, C- $CH_3$ ).

#### 4.2.4. (S)-dietil 2-acetamido-2-(2-nitro-1-feniletil)malonát (34) előállítása

Egy mágneses keverő fölé szerelt gömblobbikba feloldottam 0,06 g treitol alapú katalizátort, 0,149 g (1 mmol)  $\beta$ -nitrosztíroilt (32) és 0,32 g (1,57 mmol) dietil-acetamidomalonátot (33) 3 ml oldószerkegelyben (éter-THF 4:1). A reakció 0,22 g  $Na_2CO_3$  hozzáadásával indult, és VRK-val követtem (eluens: hexán–etil-acetát 4:1). A reakció befejeztével az oldatról lepároltam az oldószereket, a maradékot feloldottam 15 ml  $CH_2Cl_2$ -ban, majd ezt az oldatot mostam 3x10 ml 10%-os sósavval. Szárítás és bepárlás után preparatív VRK-val nyertem ki a megfelelő adduktot. Az enantiomerfelesleget a fajlagos forgatási értékekből számoltam ki. A többségi (negatív irányba forgató) enantiomer konfigurációja (S).

Szerkezeti képlet (34):



Összegképlet:  $C_{17}H_{22}N_2O_7$

Móltömeg: 366,37 g/mol

Tiszta (S)-34 fajlagos forgatása:

$[\alpha]_D^{20} = -43$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ) [34]

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ /TMS):

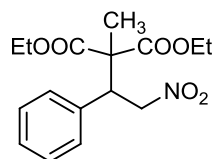
$\delta$  [ppm] = 7,31-7,28 (m, 3H,  $PhH$ ), 7,22-7,18 (m, 2H,  $PhH$ ), 6,89 (br s, 1H,  $NH$ ), 5,54-5,48 (m, 1H, C- $CHCH_2$ ), 4,73-4,66 (m, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 4,34-4,23 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 4,20-4,13 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 2,12 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 1,27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1,25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

### 4.3. Enantioszelektív Michael-addíciók glükóz alapú koronaéter (22b) katalizálásával

A reakciókat 4.2.4. fejezetben leírtak szerint végeztem el. A Michael-adduktokat preparatív VRK-val nyertem ki, az enantiomerfelesleg értékeket királis HPLC segítségével állapítottam meg.

#### Dietil 2-metil-2-(2-nitro-1-feniletil)malonát (73a)

Szerkezeti képlet (73a):



Összegképlet:  $C_{16}H_{21}NO_6$

Móltömeg: 322,33 g/mol

Termelés: 0,054 g (17%)

Olvadáspont: 58-60°C

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = -25,8$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 42 %

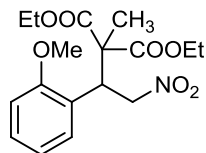
HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 85:15, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 7.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 8.4$  min

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ /TMS):

$\delta$  [ppm] = 7,32-7,26 (m, 3H, PhH), 7,21-7,16 (m, 2H, PhH), 5,05 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 4,25 (dd,  $J = 14,4$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, 1H,  $CHNO_2$ ), 4,19 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 4,18 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 1,34 (s, 3H,  $CCH_3$ ), 1,28 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1,25 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

#### Dietil 2-(1-(2-metoxifenil)-2-nitroetil)-2-metilmalonát (73b)

Szerkezeti képlet (73b):



Összegképlet:  $C_{17}H_{23}NO_6$

Móltömeg: 353,37 g/mol

Termelés: 0,12 g (34%)

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = -20$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Enantiomerfelesleg: 70 %

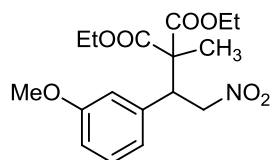
HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 85:15, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 7.9$  min, minor enantiomer  $t_r = 11.8$  min

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,24 (dd,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H, PhH), 7,08 (dd,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,5$  Hz, 1H, PhH), 6,93-6,84 (m, 2H, PhH), 5,18-5,00 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4,74-4,63 (m, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 4,32-4,17 (m, 4H, 2x  $\text{OCH}_2$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,28 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### Dietil 2-(1-(3-metoxifenil)-2-nitroetil)-2-metilmalonát (73c)

Szerkezeti képlet (73c):



Összegképlet:  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6$

Móltömeg: 353,37 g/mol

Termelés: 0,038 g (11%)

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = -31$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Enantiomerfelesleg: 48 %

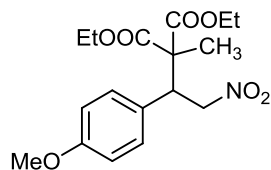
HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 85:15, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 10.1$  min, minor enantiomer  $t_r = 25.6$  min

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H, PhH), 6,82 (dd,  $J = 8,1$  Hz,  $J = 1,8$  Hz, 1H, PhH), 6,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H, PhH), 5,03 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4,30-4,10 (m, 5H,  $\text{CHNO}_2$ , 2x  $\text{OCH}_2$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1,34 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,26 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### Dietil 2-(1-(4-metoxifenil)-2-nitroetil)-2-metilmalonát (73d)

Szerkezeti képlet (73d):



Összegképlet:  $C_{17}H_{23}NO_6$

Móltömeg: 353,37 g/mol

Termelés: 0,037 g (10%)

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = -22$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 15 %

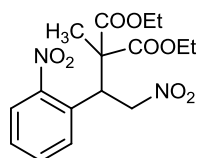
HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 85:15, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 10.1$  min, minor enantiomer  $t_r = 14.2$  min

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,09 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, PhH), 6,82 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, PhH), 5,01 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 4,29-4,09 (m, 5H,  $CHNO_2$ , 2x  $OCH_2$ ), 3,77 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1,33 (s, 3H,  $CCH_3$ ), 1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1,26 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

### Dietil 2-metil-2-(2-nitro-1-(2-nitrofenil)etil)malonát (73e)

Szerkezeti képlet (73e):



Összegképlet:  $C_{16}H_{20}N_2O_8$

Móltömeg: 368,34 g/mol

Termelés: 0,15 g (42%)

Olvadáspont: 75-78°C

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = +17,5$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 93 %

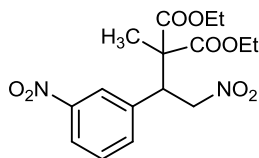
HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 85:15, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 11.9$  min, minor enantiomer  $t_r = 13.3$  min

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,85 (dd,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, PhH), 7,58 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, PhH), 7,46 (td,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, PhH), 7,40 (dd,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H, PhH), 5,13 (td,  $J = 12$  Hz,  $J = 3$  Hz, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 5,05-4,98 (m, 1H,  $CHNO_2$ ), 4,29 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 4,24 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 1,39 (s, 3H,  $CCH_3$ ), 1,31 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1,28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

### Dietil 2-metil-2-(2-nitro-1-(3-nitrofenil)etil)malonát (73f)

Szerkezeti képlet (73f):



Összegképlet:  $C_{16}H_{20}N_2O_8$

Móltömeg: 368,34 g/mol

Termelés: 0,08 g (22%)

Olvadáspont: 52-54°C

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = -20$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 52 %

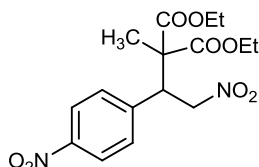
HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 85:15, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 17.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 22.9$  min

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 8,18 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, PhH), 8,13-8,10 (m, 1H, PhH), 7,62-7,49 (m, 2H, PhH), 5,12-5,06 (m, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 4,34-4,16 (m, 5H,  $CHNO_2$ , 2x  $OCH_2$ ), 1,36 (s, 3H,  $CCH_3$ ), 1,30 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1,28 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

### Dietil 2-metil-2-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)etil)malonát (73g)

Szerkezeti képlet (73g):



Összegképlet:  $C_{16}H_{20}N_2O_8$

Móltömeg: 368,34 g/mol

Termelés: 0,13 g (35%)

Olvadáspont: 92-95°C

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = -17,4$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 50 %

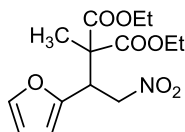
HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 85:15, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 26.1$  min, minor enantiomer  $t_r = 37.4$  min

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 8,10 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H, PhH), 7,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H, PhH), 5,01 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 4,24-4,10 (m, 5H,  $CHNO_2$ , 2x  $OCH_2$ ), 1,28 (s, 3H,  $CCH_3$ ), 1,21 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1,19 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

### Dietil 2-(1-(furan-2-il)-2-nitroetil)-2-metilmalonát (73h)

Szerkezeti képlet (73h):



Összegképlet:  $C_{14}H_{19}NO_7$

Móltömeg: 313,30 g/mol

Termelés: 0,048 g (15%)

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = -14,6$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 37 %

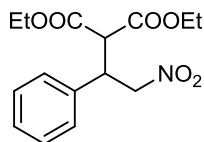
HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 85:15, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 9.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 14.5$  min

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,34 (d,  $J = 1$  Hz, 1H, OCH), 6,29 (m, 1H, OCH=CH), 6,22 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H, C=CH), 4,96-4,92 (m, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 4,37 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 5$  Hz, 1H,  $CHNO_2$ ), 4,29-16 (m, 4H,  $OCH_2$ ), 1,42 (s, 3H,  $CCH_3$ ), 1,29 (t,  $J = 7,5$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 1,25 (t,  $J = 7,5$  Hz,  $CH_2CH_3$ ).

### Dietil 2-(2-nitro-1-feniletil)malonát (75a)

Szerkezeti képlet (75a):



Összegképlet:  $C_{15}H_{19}NO_6$

Móltömeg: 309,31 g/mol

Termelés: 0,127 g (41%)

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = -3,04$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 20%

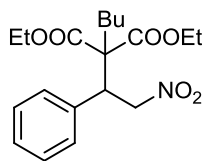
HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 90:10, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 18$  min, minor enantiomer  $t_r = 22$  min

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,33-7,27 (m, 3H, PhH), 7,25-7,22 (m, 2H, PhH), 4,89 (m, 2H,  $CH_2NO_2$ ), 4,23 (m, 3H,  $CHNO_2$ , 1x  $OCH_2$ ), 4,01 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 3,82 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H, CH), 1,26 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1,05 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

### Dietil 2-butil-2-(2-nitro-1-feniletil)malonát (75b)

Szerkezeti képlet (75b):



Összegképlet:  $C_{19}H_{27}NO_6$

Móltömeg: 365,42 g/mol

Termelés: 0,037 g (10%)

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = -23,9$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 22%

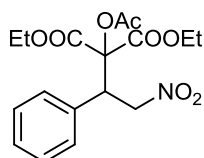
HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 85:15, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 6.7$  min, minor enantiomer  $t_r = 13.3$  min

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,31-7,27 (m, 3H, PhH), 7,12-7,09 (m, 2H, PhH), 5,09 (dd,  $J = 13,5$  Hz,  $J = 3$  Hz, 1H,  $CH_2NO_2$ ), 4,95 (dd,  $J = 13,5$  Hz,  $J = 11,5$  Hz, 1H,  $CH_2NO_2$ ), 4,32-4,18 (m, 5H,  $CHNO_2$ , 2x  $OCH_2$ ), 1,77 (ddd,  $J = 12,5$  Hz,  $J = 4,5$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H,  $CCH_2$ ), 1,45 (ddd,  $J = 12,5$  Hz,  $J = 4,5$  Hz,  $J = 1$  Hz, 1H,  $CCH_2$ ), 1,31 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1,28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1,23-1,10 (m, 4H, 2x Bu- $CH_2$ ), 0,83 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, Bu- $CH_3$ ).

### Dietil 2-acetoxi-2-(2-nitro-1-feniletil)malonát (75c)

Szerkezeti képlet (75c):



Összegképlet:  $C_{17}H_{21}NO_8$

Móltömeg: 367,35 g/mol

Termelés: 0,22 g (61%)

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = -13,1$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 29%

HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 90:10, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 12.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 14.7$  min

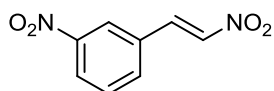
$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7.33-7.28 (m, 5H, PhH), 5.16 (dd,  $J = 14$  Hz,  $J = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.85 (dd,  $J = 14$  Hz,  $J = 9,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.38 (dd,  $J = 9,5$  Hz,  $J = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CHNO}_2$ ), 4.28 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.06-3.89 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.22 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.30 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

### (*E*)-1-nitro-3-(2-nitrovinil)benzol (71f) előállítása [58]

5,38 g (3,56 mmol) *m*-Nitrobenzaldehydet (76) és 2,17 g nitrometánt (77) 35 ml  $-5^\circ\text{C}$ -os metanolban oldottam, majd 3,6 ml 10,5 M NaOH-oldat (nitrometán:NaOH 1:1,05) adagolásával indítottam el a reakciót. A reakcióelegyet 40 percig kevertettem, majd erős kevertetés mellett  $0^\circ\text{C}$ -on 8 ml 5 M HCl-oldatba csepegtettem. A kivált szilárd anyagot szűrtem, hideg vízzel mostam, szárítottam, majd átkristályosítottam etanolból. Termék: szilárd, sárga por.

Szerkezeti képlet (71f):



Összegképlet:  $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4$

Móltömeg: 190,14 g/mol

Termelés: 0,74 g (11%)

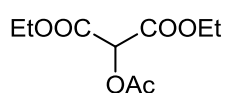
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 8,43 (s, 1H,  $\text{NO}_2\text{PhH-o}$ ), 8,36 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H,  $\text{CH=CHNO}_2$ ), 8,07 (d,  $J = 23$  Hz, 1H,  $\text{NO}_2\text{PhH-o}$ ), 7,90 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H,  $\text{CH=CHNO}_2$ ), 7,72 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H,  $\text{NO}_2\text{PhH-p}$ ), 7,63 (t,  $J = 3,5$  Hz, 1H,  $\text{NO}_2\text{PhH-m}$ )

### Dietil 2-acetoximalonát (74c) előállítása [59]

Egy hűtővel és keverővel felszerelt lombikba 4 g (25 mmol) dietil-malonát (74a) 20 ml-es jégecetes oldatát öntöttem. Az oldatot  $100^\circ\text{C}$ -ig melegítettem olajfürdő segítségével. A meleg oldathoz 10,87 g  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -ot adtam kis adagokban, úgy, hogy enyhe forrást érjek el (kb. 20 perc). Miután végeztem a beadagolással,  $100$ - $105^\circ\text{C}$ -on tartottam az elegyet másfél óráig. Ezután vákuumban ledesztilláltam az ecetsavat. A keletkező fehér anyaghoz 20 ml vizet adtam és az elegyet extraháltam 4x10ml éterrel. Az egyesítette szerves fázisokat 4x10 ml telített  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -oldattal, majd 25%-os  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -oldattal mostam, és vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -tal szárítottam. Az étert vákuumban lepároltam, majd a maradékot vákuumban desztilláltam. A termék forráspontja:  $137$ - $138^\circ\text{C}/17$  Hgmm. A termék átlátszó folyadékként képződött.

Szerkezeti képlet (**74c**):



Termelés: 2,7 g (50%)

Összegképlet:  $C_9H_{14}O_6$

Móltömeg: 218,2 g/mol

Irodalmi termelés: 64% [59]

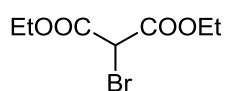
$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 5,52 (s, 1H, CH), 4,34-4,25 (m, 4H,  $OCH_2$ ), 2,23 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 1,31 (t,  $J$  = 7 Hz, 6H,  $CH_2CH_3$ ).

### Dietil 2-brómmalonát (**74g**) előállítása [61]

*Para*-toluolszulfonsav-monohidrát (6,49 g, 34,1 mmol) és az *N*-brómszukcinimid (4,45 g, 25 mmol) acetonitriles (30 ml) oldatát adagoltam 3,0 g (22,7 mmol) dietil-malonát (**74a**) acetonitriles oldatához (20 ml). A keletkező elegyet 2 óráig forraltam, bepároltam és a maradékot diklórmétánban oldottam. A szerves fázist 3x10 ml vízzel mostam,  $MgSO_4$ -tal szárítottam és bepároltam, sárga folyadékot kaptam termékként.

Szerkezeti képlet (**74g**):



Termelés: 3,5 g (64%)

Összegképlet:  $C_7H_{11}BrO_4$

Móltömeg: 239,06 g/mol

Irodalmi termelés: 76% [61]

$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 4,85 (s, 1H, BrCH), 4,32 (q,  $J$  = 7,5 Hz, 4H,  $OCH_2$ ), 1,34 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 6H,  $CH_2CH_3$ )

### Racém Michael-adduktok általános előállítása

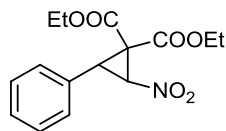
Összemértem 1 mmol nitrosztírol származékot és 1,5 mmol malonátot, majd hozzáadtam 3 ml absz. etanolt. A kiindulási anyagok feloldódása után hozzáadtam az elegyhez 1,1 mmol NaOEt-et. Ezt követően 1 órán át kevertettem az elegyet szobahőfokon (VRK-eluens: hexán–etil-acetát 4:1).

A reakció lejátszódása után az oldószert lepároltam, 6 ml vizet és 8 ml kloroformot adtam a maradékhoz és elválasztottam a fázisokat. A vizes fázist 3x4 ml kloroformmal mostam, a kloroformos fázist még 2x4 ml vízzel. A szerves fázist  $Na_2SO_4$ -tal szárítottam, szűrtem és bepároltam.

### Dietil 2-nitro-3-fenilciklopropán-1,1-dikarboxilát (78)

A reakciót a 4.2.4. fejezetben leírtak szerint végeztem  $\beta$ -nitrosztirolból (32) és dietil 2-brómmalonáttól (74g) kiindulva. A 78 ciklopropán-származékot sárga olajként nyertem.

Szerkezeti képlet (78):



Összegképlet:  $C_{15}H_{17}NO_6$

Móltömeg: 307,30 g/mol

Termelés: 0,091 g (23%)

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = 0$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

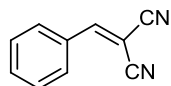
$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):

$\delta$  [ppm] = 7,33-7,28 (m, 5H, PhH), 5,41 (d,  $J = 6$  Hz, 1H,  $CHNO_2$ ), 4,36-4,26 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 4,20 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, PhCH), 4,04-3,95 (m, 2H,  $OCH_2$ ) 1,31 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 0,98 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ )

### (E)-2-sztirilmalonitril (80) előállítása [62]

Összemértem 0,66 g (0,01 mol) malonsav-dinitrilt (79) és 1,06 g (0,01 mol) benzaldehidet (28) és keverés közben hozzáadtam az elegyhez 3 g  $Al_2O_3$ -ot. A reakció erősen exoterm. Reakcióidő: 3 perc. A kapott anyaghoz 20 ml diklórmétánt öntöttem, majd az  $Al_2O_3$ -ot szűrtem és az oldatot bepároltam. A nyersterméket 1 ml etanolból kristályosítottam át. Halványsárga szilárd anyagot kaptam.

Szerkezeti képlet (80):



Összegképlet:  $C_{10}H_6N_2$

Móltömeg: 154,17 g/mol

Termelés: 1,33 g (86%)

Irodalmi termelés: 96% [62]

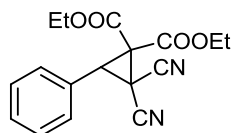
Olvadáspont: 80-81°C

Irodalmi olvadáspont: 82°C [66]

### Dietil 2,2-diciano-3-fenilciklopropán-1,1-dikarboxilát (81) előállítása

A reakciót a 4.2.4. fejezetben leírtak szerint végeztem. A **81** termék sárga olaj.

Szerkezeti képlet (**81**):



Összegképlet:  $C_{17}H_{16}N_2O_4$

Móltömeg: 312,32 g/mol

Termelés: 0,26 g (82%)

Enantiomerelegy fajlagos forgatása:  $[\alpha]_D^{22} = +10$  ( $c = 1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 32%

HPLC: Chiralpack AS-H, eluens hexán:izopropil-alkohol 90:10, 256 nm, major enantiomer  $t_r = 13.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 12.2$  min

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):

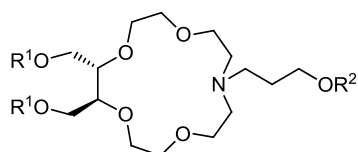
$\delta$  [ppm] = 7,41 (m, 5H, PhH), 4,57 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 4,30-4,20 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 3,97 (s, 1H, PhCH), 1,40 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1,20 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

## 5. Összefoglalás

Kutatómunkám célja volt új, L-treitol alapú királis lariat éterek előállítása és ezek fázistranszfer katalizátorként való viselkedésének tanulmányozása, valamint részletesen vizsgáltam szubsztituált nitrosztirolok és dietil-malonátok Michael-addícióját.

Munkám tehát három részre osztható:

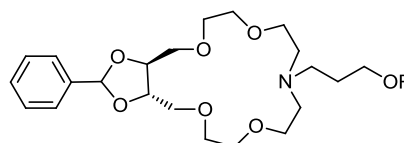
1, Dietil-L-tartarátból kiindulva több lépésben szintetizáltam különböző makrociklusokat, melyek királis egységként L-treitol tartalmaztak (**53a-c**, **54a-b**). A „szabályos”, 15-monoaza-5 típusú koronaéterek (**53a-c**) esetén a treitol 2-es, 3-as hidroxilcsoportján alakítottam ki a koronagyűrűt, míg a „szabálytalan” 17-monoaza-5 makrociklusok (**54a-b**) esetén az 1-es, 4-es hidroxilfunkciókat alkileztem a megfelelő védőcsoportok bevitele után. A kutatócsoport korábbi eredményei alapján a koronagyűrű nitrogén atomján lévő oldalkarok közül a 3-hidroxipropil és 3-metoxipropil szubsztituensek a legpozitívabb hatásúak az enantioszelektivitásra. Így a lariat éterek előállításánál ezeket az oldalkarokat részesítettem előnyben.



**53a**  $R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}$

**53b**  $R^1 = R^2 = \text{Me}$

**53c**  $R^1 = \text{Bn}; R^2 = \text{H}$

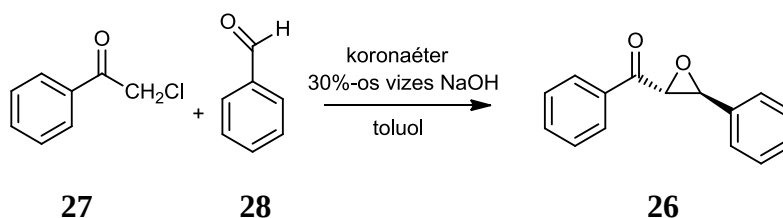


**54a**  $R = \text{H}$

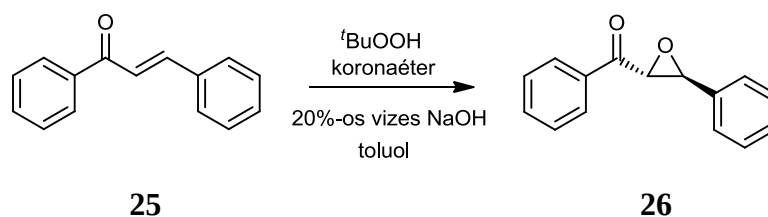
**54b**  $R = \text{Me}$

2, Az L-treitol alapú makrociklusokat négy modellreakcióban próbáltam ki fázistranszfer katalizátorként:

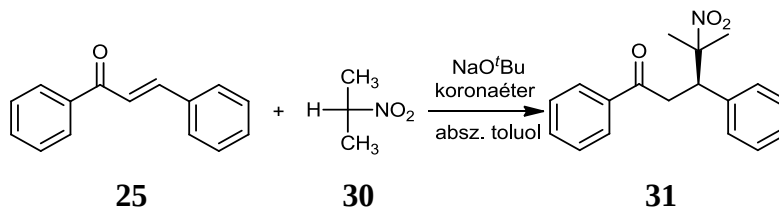
a)  $\alpha$ -klóracetofenon és benzaldehid Darzens-kondenzációja



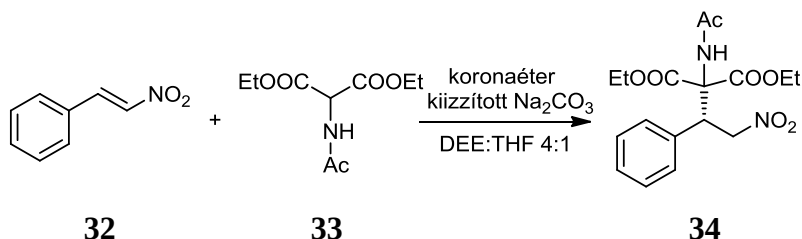
b) *Transz*-kalkon epoxidációja:



c) 2-nitropopán Michael-addíciója *transz*-kalkonra:

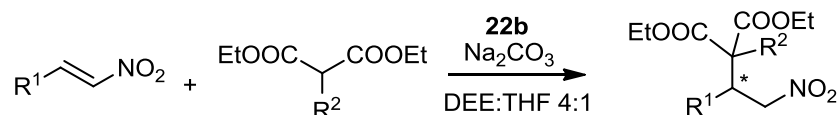


d) Dietil-acetamidomalonát Michael-addíciója  $\beta$ -nitrosztírolra:



Az L-treitol alapú koronaéterek hatásos fázistranszfer katalizátorként működtek. Legjobb eredményeket a két Michael-addícióban sikerült elérni velük.

3, Munkám harmadik részében a reagenseken levő szubsztituensek hatását kívántam megvizsgálni nitrosztírol származékok különféle dietil-malonátok Michael-addíciójában. Fázistranszfer katalizátorként a kutatócsoportban korábban előállított, glükóz alapú makrociklust alkalmaztam (**22b**).



Azt vizsgáltam, hogy milyen hatással van az enantioszelektivitásra, ha különböző helyen és különböző csoportokkal van szubsztituálva a Michael-akceptor aromás gyűrűje, ill. különböző CH-savas vegyületeket alkalmaztam Michael-donorként. A hatást vizsgálva megállapítottam, hogy a keletkező enantiomerek aránya, valamint a termelés is erősen függ az akceptortól és a donortól is.

## 6. Irodalomjegyzék

- [1] (a) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**.  
(b) Chapmen, R. G.; Sherman, J. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15911.
- [2] Hamilton, A. D. in „Advances in Supramolecular Chemistry” *Hydrogen Bonding in Biological and Artificial Molecular Recognition*, J. A. I. Press, Greenwich, **1991**, 1, 2.
- [3] Whistler, R. L.; Wolfrom, M. L. *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Academic Press, New York and London, **1962**, Vol. I.
- [4] Curtis, W. D.; Laider, D. A.; Stoddart, J. F.; Jones, G. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 833.
- [5] Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683.
- [6] Jarosz, S.; Listkowski, A. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 643.
- [7] Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2495.
- [8] (a) Schröder, G.; Petersen, J. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60 (4), 445.  
(b) Inoue, Y.; Gokel, G. W. *Cation Binding by Macrocycles* Marcel Dekker, New York, **1990**.
- [9] Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R. L. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2529.
- [10] Pannell, K. H.; Yee, W.; Lewandos, G. S.; Hambich, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1457.
- [11] Wong, K. H.; Konizer G.; Smid H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 666.
- [12] Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 386.
- [13] Gokel, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 21, 39.
- [14] Dehmlow, E. V.; Dehmlow, S. S. *Phase transfer catalysis*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **1993**.
- [15] Makosza, M.; Fedorynski, M. *Pol. J. Chem.* **1996**, 70, 1093.
- [16] Bradshaw, J.S.; Colter, M.L.; Nakatsuji, Y.; Spencer, N.O.; Brown, M.F.; Izatt, R.M.; Arena, G.; Tse, P.K.; Wilson, B.E.; Lamb, J.D.; Dallay, N.K.; Morin, F.G.; Grant, D.M. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4865.
- [17] Dietrich, B.; Viout, P.; Lehn, J.-M. *Macrocyclic Chemistry, Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry* VCH, Weinheim, **1993**, 95 – 199.
- [18] Kyba, E. B.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2692.
- [19] Kyba, E. P.; Timko, J. M.; Kaplan, L. J.; de Jong, F.; Gokel, G. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4555.
- [20] (a) Cram, D. J.; Sogah, G. D. Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 625.  
(b) Cram, D. J.; Sogah, G. D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8301.
- [21] Huszthy, P.; Tóth, T.; *Period. Polytech.: Chem.* **2007**, 51, 45 – 51.
- [22] (a) Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Wang, T.-M.; Zhu, C.-Y.; Nazarenko, A. Y.; Izatt, R. M. *Supramol. Chem.* **1993**, 1, 267.

- (b) Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Bordunov, A. V.; Izatt, R. M. *ACH-Models Chem.* **1994**, 131, 445.
- (c) Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Tetrahedron: Asymmetr.* **1999**, 10, 2087.
- [23] Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C.-Y.; Izatt, R. M.; Lifson, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3330.
- [24] Horváth, Gy.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetr.* **1999**, 10, 4573.
- [25] Bakó, P.; Keglevich, Gy.; Rapi, Zs. *Letters Org. Chem.* **2010**, 7, 645 – 656
- [26] Aoki, S.; Sasaki, S.; Koga, K. *Heterocycles*, **1992**, 33, 493 – 495.
- [27] Tőke, L.; Bakó, P.; Keserű, M. Gy.; Albert, M.; Fenichel, L. *Tetrahedron* **1998**, 54, 213.
- [28] Van Maarschalkerwaart, D. A. H.; Willard, N. P.; Pandit, U. K. *Acta Chim. Hung. Models Chem.* **1992**, 129(6), 843 – 847.
- [29] Van Maarschalkerwaart, D. A. H.; Willard, N. P.; Pandit, U. K. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 8825 – 8840.
- [30] Bakó, P.; Bakó, T.; Keglevich, Gy.; Szöllősy, Á.; Bodor, S.; Makó, A.; Tőke, L. *Synlett* **2004**, 643.
- [31] Bakó, T.; Bakó, P.; Keglevich, Gy.; Bombicz, P.; Kubinyi, M.; Pál, K.; Bodor, S.; Makó, A.; Tőke, L. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2004**, 15, 1589.
- [32] Bakó, P.; Czinege, E.; Bakó, T.; Czugler, M.; Tőke, L. *Tetrahedron: Asymmetr.* **1999**, 10, 4539 – 4551.
- [33] (a) Bakó, P.; Szöllősy, Á.; Bombicz, P.; Tőke, L. *Synlett* **1997**, 291 – 292.  
(b) Bakó, P.; Szöllősy, Á.; Bombicz, P.; Tőke, L. *Heteroatom Chem.* **1997**, 8, 333 – 337.
- [34] Bako, P.; Rapi, Zs.; Keglevich, Gy.; Szabo, T.; Soti, P. L.; Vigh, T.; Grün, A.; Holczbauer, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 13, 1473 – 1476
- [35] Novák T.; Tatai J.; Bakó P.; Czugler M.; Keglevich Gy.; Tőke L. *Synlett* **2001**, 424.
- [36] Dehmlow, E. V.; Sauerbier, C., *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 181 – 185.
- [37] Curtis, W. D.; Laidler, D. A.; Stoddart, J. F.; Jones, G. H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, 833 – 835.
- [38] Bartsch, R. A.; Cason, C. V.; Czech, B. P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 857 – 860.
- [39] Chênevert, R.; Voyer, N.; Plante, R. *Synthesis Comm.* **1982**, 9, 782 – 785.
- [40] Ando, N.; Yamamoto, Y.; Oda, J.; Inouye, Y. *Synthesis Comm.* **1978**, 688 – 690.
- [41] Bogatsky, A. V.; Luk'yanenko, N. G.; Lobach, A. V.; Nazarova, N. Yu.; Karpenko, L. P. *Synthesis Comm.* **1984**, 139 – 140
- [42] Luk'yanenko, N. G.; Lobach, A. V.; Leus, O. N.; Titova, N. Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 895 – 899
- [43] Ando, N.; Ohi, S.; Yamamoto, Y.; Oda, J.; Inouye, Y. *Bulletin of the Institute for Chemical Research, Kyoto University.* **1980**, 58, 293 – 307.
- [44] Dehmlow, E. V.; Knufinke, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 283.

- [45] Novák, L.; Nyitrai, J. *Szerves kémia* Műegyetemi Kiadó, Budapest, **2005**, 290-291.
- [46] Fernandes, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5064 – 5070.
- [47] Brown, M. S.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3261 – 3263.
- [48] Townsend, J. M.; Blount, J. F.; Sun, R. Ch.; Zawoiski, S.; Valentine, D. Jr. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2995 – 2999.
- [49] Tamoto, K.; Sugimori, M.; Terashima, S. *Tetrahedron*, **1984**, 40, 4617 – 4624.
- [50] Shi, M.; Jiang, J. K.; Feng, Y. Sh. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2000**, 24, 4923.
- [51] Colera, M.; Costero, A. M.; Gaviña, P.; Gil, S. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2005**, 16, 2673 – 2679.
- [52] Kataký, R.; Nicholson, P. E.; Parker, D. J. *Chem. Soc.- P. T. 2: Physical Organic Chemistry (1972-1999)*, **1990**, 2, 321 – 327
- [53] Paulsen, H.; Dammeyer, R. *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1837 – 1849
- [54] Di Cesare, P.; Gross, B. *Synthesis* **1979**, 458 – 461.
- [55] Gatto V. J.; Gokel G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 2525.
- [56] Steuer, B.; Wehner, V.; Lieberknecht, A.; Jager, V. *Organic syntheses* **1997**, 74, 1 – 11
- [57] Conole, G.; Mears, R. J.; Silva, H. D.; Whiting, A. J. *Chem. Soc.- Perk. T. 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*, **1995**, 14, 1825 – 1836
- [58] Menicagli, R.; Samaritani, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1425.
- [59] Gortatowski, M. J.; Armstrong, M. D. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1217 – 1218
- [60] Martinkus, K. J.; Tann, C.-H.; Gould, S. J. *Tetrahedron* **1983**, 39, 21, 3493 – 3506
- [61] ExxonMobil Research and Engineering Company; Patent: US2011/15423 A1, **2011**; Location in patent: Page/Page column 5
- [62] Texier-Bouliet, F.; Foucaud, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4927 – 4928
- [63] Dahlgren, A.; Braenalt, J.; Kvarnstrom, I.; Nilsson, I.; Musil, D.; Samuelsson, B. *Bioorgan. Med. Chem.* **2002**, 10, 1567 – 1580.
- [64] Mako, A.; Rapi, Zs.; Keglevich, Gy.; Bako, P.; Szoelloşy, A.; Drahos, L.; Hegedus, L. *Tetrahedron: Asymmetr.* **2010**, 21, 919 – 925
- [65] Mako, A.; Rapi, Zs.; Keglevich, Gy.; Bako, P.; Drahos, L.; Szoelloşy, A. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 424 - 431
- [66] Dieskau, A. P.; Holzwarth, M. S.; Plietker, B. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 2423 – 2429