



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésmérnöki és Biomérnöki kar

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

**Visszaforgatható szénhidrátalapú koronaéterek előállítása és
alkalmazása enantioszelektív katalizátorként**

Országos Tudományos Diákköri Dolgozat

Készítette: **Varga Bertalan**

MSc hallgató

Témavezető: **Dr. Rapi Zsolt**

egyetemi adjunktus

Lezárva: 2022. október 12.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt köszönetet szeretnék mondani Dr. Rapi Zsoltnak, amiért nyitottan fogadta a kutatócsoportba való jelentkezésemet, valamint azért a sok elméleti és gyakorlati tudásért, amelyet mindig igyekezett a lehető legjobban átadni. Hálás vagyok a tanácsokért és észrevételekért, amiket a dolgozat elkészülte közben tett.

Köszönetet szeretnék mondani Dr. Bakó Péternek, hogy lehetővé tette a kutatócsoportban való munkámat.

Köszönöm Orbán Istvánnak a velem megosztott hasznos gyakorlati tapasztalatait, illetve, hogy bátran fordulhattam hozzá kérdéseimmel.

Köszönetemet fejezem ki Dr. habil. Hegedűs Lászlónak, amiért segítségemre volt a katalitikus hidrogénezés elvégzésében.

Köszönöm Dr. Bagi Péternek, Dr. Mátravölgyi Bélának és Ujj Dóra Viktóriának a királis HPLC méréseket, melyek elengedhetetlenek voltak a dolgozatom létrejöttéhez.

Hálás vagyok Dr. Szolnoki Beátának az IR spektrumok felvételében nyújtott segítségéért és támogató hozzáállásáért, illetve Bánhegyi Fruzsínának, hogy lehetővé tette a fajlagos forgatások megmérését.

Köszönöm a laborban dolgozó minden hallgatónak, hogy kutatómunkámat kellemes, barátságos, pozitív hangulatú légkörben végezhettem.

Végül szeretném megköszönni a családomnak, a barátaimnak, és a közösségem tagjainak, hogy támogattak és bíztattak a dolgozatom elkészítése során.

Dolgozatom részben a Richter Gedeon Nyrt. Centenárium Alapítványának támogatásával készült.

Dolgozatom részben a Kulturális és Innovációs Minisztérium **ÚNKP-22-2-I-BME-177** kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült.



KULTURÁLIS ÉS INNOVÁCIÓS
MINISZTERIUM



NEMZETI KUTATÁSI, FEJLESZTÉSI
ÉS INNOVÁCIÓS HIVATAL



Új Nemzeti
Kiválóság Program

TARTALOMJEGYZÉK

1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi áttekintés.....	5
2.1. Koronaéterek általános jellemzése	5
2.2. Fázistranszfer katalízis	7
2.4. Regenerálható fázistranszfer katalizátorok	13
2.5. Szénhidrátalapú koronaéterek alkalmazása aszimmetrikus reakciókban.....	16
3. Célkitűzés	21
4. Saját kísérletek	22
4.1. Új fázistranszfer katalizátorok előállítása	22
4.2. Aszimmetrikus reakciók.....	35
4.3. Katalizátorok visszaforgathatóságának vizsgálata	41
5. Összefoglalás.....	46
6. Kísérleti rész.....	48
6.1. Alkalmazott analitikai módszerek	48
6.2. D-Glükopiranozid-alapú koronaéterek szintézise	48
6.3. L-Treitolalapú koronaéterek szintézise.....	54
6.4. Koronaéter szilárd hordozóhoz rögzítése	60
6.4. Aszimmetrikus szintézisek	61
6.5. Katalizátorok visszanyerésének vizsgálata	63
7. Irodalomjegyzék.....	65

1. BEVEZETÉS

A 21. századi szerves kémia egyik dinamikusan fejlődő területe a szupramolekuláris kémia, mely elsősorban a nem kovalens kötésekkel összetartott molekulatársulásokkal foglalkozik¹. A másodrendű kötőerők (van der Waals, π - π kölcsönhatás, hidrogén-híd stb.) által összetartott asszociátumok gyakran önszerveződéssel jönnek létre, melynek során két vagy több molekula szelektíven kiválasztja egymást az őket körülvevő halmazból. Ezt a jelenséget molekuláris felismerésnek hívjuk, melyre számos példát találhatunk biológiai rendszerekben: az enzimek működése, a receptorokon való kötődés, az antigén-antitest immunreakciók, stb.

Molekuláris felismerés megvalósulhat viszonylag egyszerű szintetikus molekulák között is. Erre a célra korábban már számos makrociklust előállítottak, melyek hajlamosak „gazda-vendég” komplexeket létrehozni. Ilyen makrociklusok például a kalixarének, a ciklofánok, a kriptánsok, illetve a gyűrűs poliéterek, a koronaéterek is, melyek első képviselőit *C. J. Pedersen* állította elő². Munkásságának elismeréseként 1987-ben a szupramolekuláris kémia két másik nagy kutatójával, *J. M. Lehn*-nel és *D. J. Cram*-mel együtt Nobel-díjban részesült. A tudományág fontosságát hangsúlyozza, hogy a 2016-os kémiai Nobel-díjat a szintén szupramolekuláris alapokon nyugvó molekuláris gépek kifejlesztéséért három jeles kutatónak, *J.-P. Sauvage*-nak, *Sir J. F. Stoddart*-nak, és *B. L. Feringa*-nak ítelték oda.

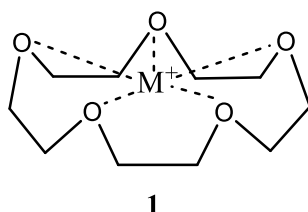
A makrociklusos poliéterek egy szűkebb csoportját képezik a királis koronaéterek, melyek gyakran enantiomerfelismerő-képességgel rendelkeznek, valamint fázistranszfer katalizátorként alkalmazva képesek aszimmetrikus indukciót kiváltani³. Ennek köszönhetően alkalmasak lehetnek racém elegyek szétválasztására, illetve enantioszelektív szintézisek megvalósítására is, melynek főleg a gyógyszeriparban lehet nagy jelentősége. Az aszimmetrikus fázistranszfer katalízis emellett lehetővé teszi kevésbé érzékeny és veszélyes reagensek alkalmazását, ezáltal zöldkémiai szempontoknak is megfelel. Királis koronaéterek szintézise megvalósítható szénhidrátokból, melyek jellemzően olcsón hozzáférhetők enantiomertiszta formában, kémiai átalakításaikról pedig részletes irodalom áll rendelkezésre⁴.

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén 2019-ben csatlakoztam be a Cukoralapú Koronaéterek Kutatócsoportban folyó munkába azzal a céllal, hogy monoszacharid-alapú koronaétereket állítsak elő, és vizsgáljam különböző tulajdonságaikat.

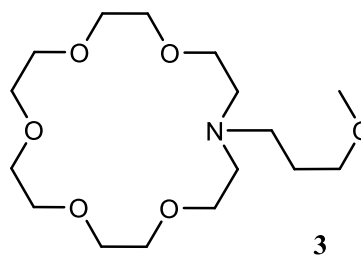
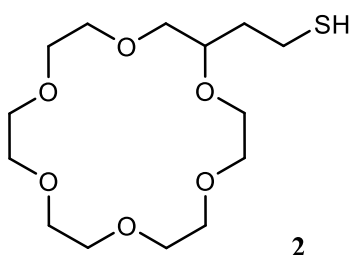
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Koronaéterek általános jellemzése

A koronaéterek olyan komplexképzésre hajlamos makrociklusos poliéterek, melyekben legalább négy ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$) egység kapcsolódik egymáshoz, ahol X nemkötő elektronpárral rendelkező heteroatom (általában O, N, P, S)⁵. Nevüket arról a jellegzetes térszerkezetről kapták, melyet fémionokkal való komplexképzés közben vesznek fel (**1**).

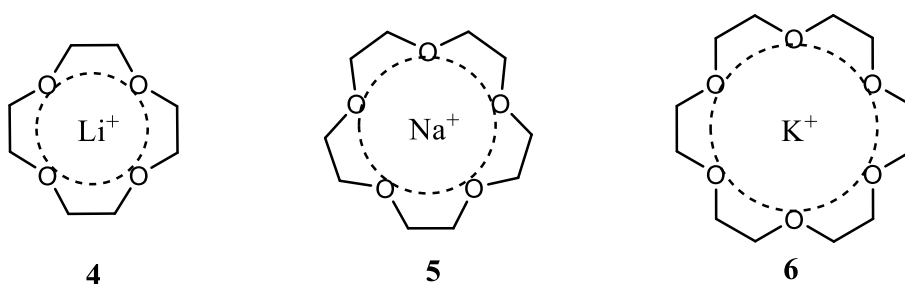


Valamely szén- vagy heteroatomon oldalkarral rendelkező koronaéterek esetén lariat éterekről beszélhetünk (pl. **2** és **3**). Az ilyen vegyületek komplexképzési tulajdonságait jelentősen befolyásolja az oldalkar hossza és kémiai összetétele⁶.

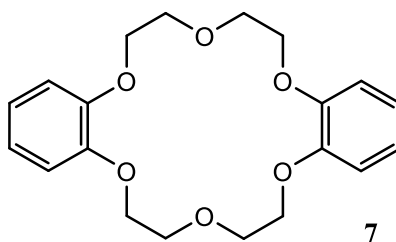


A koronaéterek számos kationt képesek komplexálni, például alkáli- és alkáliföldfém-, vagy ammóniumionokat. A komplexképzés a HSAB elmélet alapján értelmezhető; az elektronban dúsabb heteroatom az elektronban szegényebb kationnal alakít ki donor-akceptor kapcsolatot. Az oxigénatom kemény nukleofilként a keményebb kationokkal (pl. káliumion), a lágyabb nitrogénatom pedig lágyabbakkal (pl. átmenetifém-ionok, ammóniumion) képez stabilabb komplexet⁷. A kationokra való szelektivitást az ionszelektivitási állandóval jellemezhetjük. A másodrendű kölcsönhatás erősségét a makrociklus átmérője is befolyásolja: a 12-korona-4 (**4**) gyűrűjébe a lítiumion, a 15-korona-5 (**5**) gyűrűjébe a nátriumion, a 18-korona-6 (**6**) gyűrűjébe a káliumion „fér bele”⁸. Számos más tényező is szerepet játszik még a folyamatban, többek között a donoatomok karaktere, a kation töltése és mérete, az oldalkar hossza és összetétele, a koronagyűrű konformációja, valamint az oldószer és a hőmérséklet is

hatással van a komplexképzésre⁹. A kation és a makrociklus kölcsönhatásának erősségét a komplexstabilitási állandóval jellemezhetjük.



A koronaéterek felfedezése az előző évszázadig nyúlik vissza. *Charles Pedersen* egy reakcióban melléktermékként izolálta a dibenzo-18-korona-6-ot (7), majd előnyös komplexképző tulajdonságait felismerve, munkatársaival több hasonló vegyületet is előállított. Eredményeit és tapasztalatait ezen vegyületek alkálifémionokkal szemben mutatott viselkedéséről először 1967-ben publikálta¹⁰. Felfedezését és munkásságát 1987-ben Kémiai Nobel-díjjal jutalmazták.



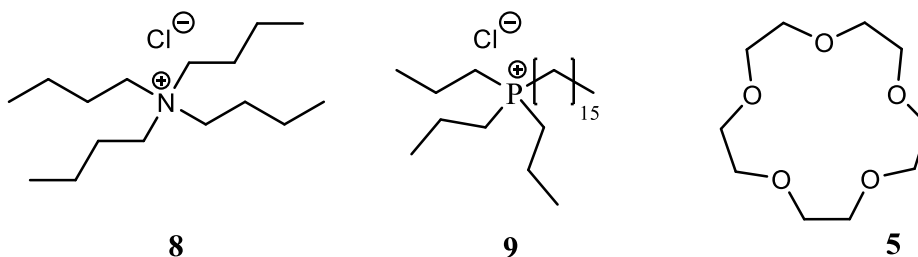
A koronaéterek szintézisére számos stratégiát fejlesztettek már ki, azonban általában közös jellemzőjük a rossz vagy közepes termeléssel végbemenő lépések sorozata. Ezt a kívánt reakció mellett fellépő nagyszámú mellékreakció okozza, melyek közül gyakoriak az intermolekuláris gyűrűzárások vagy a polikondenzációs reakciók. Jobb termelést lehet elérni azokkal a módszerekkel, melyek kihasználják az úgynevezett templáthatás jelenségét, azaz olyan kation jelenlétében valósítjuk meg a reakciót, mely átmérője megfelel az előállítani kívánt koronaéterének⁵.

A koronaétereket – elsősorban komplexképző tulajdonságaik miatt – számos területen használják a gyakorlatban, többek között az analitikában királis HPLC töltésként enantiomerek szétválasztására¹¹, illetve ionofórként potenciometriás készülékekben. Ilyen például a kereskedelmi forgalomban is kapható BME-44 káliumszelektív ionofór, melyet a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetemen fejlesztettek ki¹². A műanyag- és gumiiparban adalékanyagként, egyes szennyvíztisztítóknál különböző fémionok kinyerésére, atomerőművek vizeinek tisztítására, valamint radioaktív elemek dúsítására is alkalmazzák

őket¹³. Az irodalomban mindemellett leírták már molekuláris logikai kapuk¹⁴, illetve fény hatására működő információs zárként való felhasználásukat is¹⁵.

2.2. Fázistranszfer katalízis

Fázistranszfer katalízisnek nevezzük azokat a rendszereket, ahol biztosított a szelektív anyagtranszport egy lipofil és egy hidrofil fázis között. A leggyakoribb fázistranszfer katalizátorok a kvaterner ammónium- és foszfóniumsók (pl. **8** és **9**), illetve a koronaéterek (pl. **5**). Közös jellemzőjük, hogy rendelkeznek lipofil, valamint hidrofil résszel is, az utóbbi az „óniumsók” esetében maga a töltést viselő heteroatom, koronaéterek esetén pedig a heteroatomoknak köszönhetően a gyűrű belső fele. A vegyületek lipofilitását a heteroatomhoz kapcsolódó szerves csoportok, illetve a gyűrű külső fele biztosítják¹⁶.

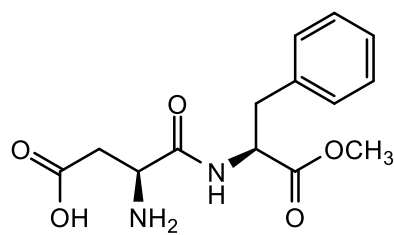


A fázistranszfer katalízis környezetvédelmi szempontból kedvező, mivel alkalmazhatóak vízzel oldható, valamint a hagyományosan szerves közegben használt vegyületeknél kevésbé erőteljes és/vagy veszélyes reagensek is¹⁷.

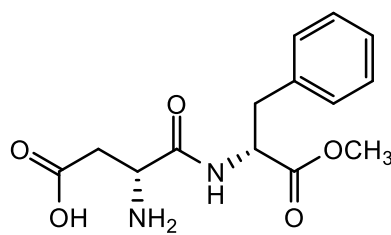
2.2.1. Enantioszelektív szintézisek

Az enantiomertiszta anyagok előállításának a 20. század második felétől kezdődően egyre nagyobb szerepe van a szerves vegyiparban. Az enantiomerek egymástól elválasztva történő vizsgálatának fordulópontját a „Contergan-ügy” jelentette. A Contergan egy 1950-es években forgalomba hozott, vény nélkül kapható nyugtató volt, mely racém formában tartalmazta a thalidomide hatóanyagot. Azok az újszülöttek, akiknek édesanyja a várandósság alatt ezt a gyógyszert szedte, rendellenes végtagokkal jöttek a világra. Későbbi vizsgálatok során kiderült, hogy a hatóanyag egyik enantiomerje teratogén hatású.

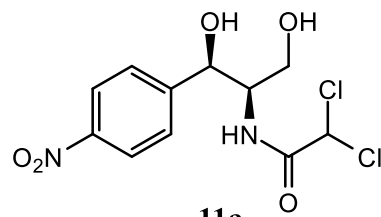
Az eset felhívta a figyelmet az optikai izomerek elválasztásának és külön-külön való vizsgálatának fontosságára. Az enantiomerek eltérő biológiai hatására számos példát találhatunk. Az aszpartám esetében az (*S,S*)-dipeptid (**10a**) mesterséges édesítőszer, viszont a vegyület (*R,R*)-izomerje (**10b**) keserű ízű. A chloramphenicol egy antibiotikum, melynek két tükörképi párja közül az (*R,R*)-izomer (**11a**) a forgalomba hozott hatóanyag, az (*S,S*)-izomer (**11b**) azonban inaktív.



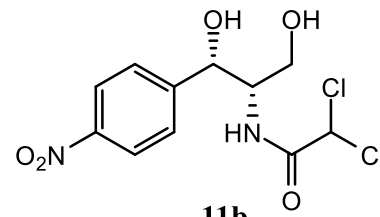
10a
(*S,S*)-aszpartám



10b
(*R,R*)-aszpartám



11a
(*R,R*)-chloramphenicol

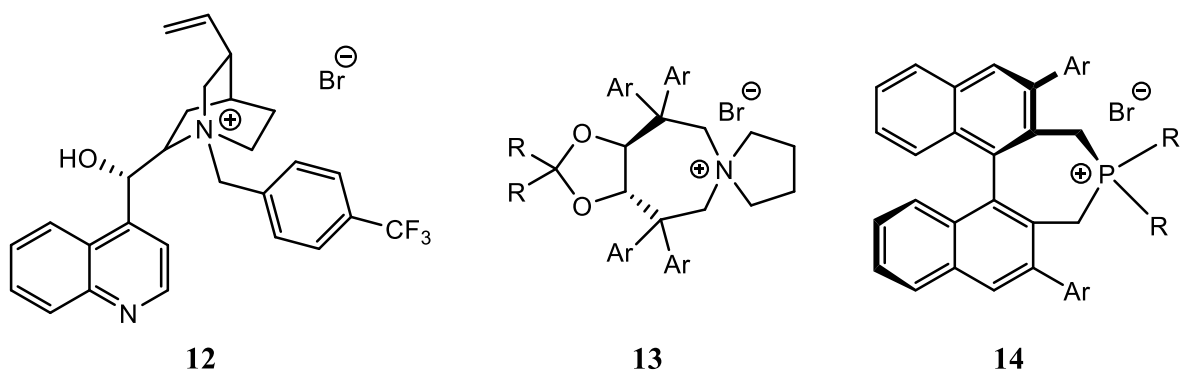


11b
(*S,S*)-chloramphenicol

Az enantiomerek elválasztásának nehézségét az okozza, hogy skaláris fizikai tulajdonságaik megegyeznek, csupán királis környezetben viselkednek eltérően. Az évek során számos vegyület rezolválására dolgoztak ki hatékony eljárást, azonban ilyen módon még közel teljes termelés esetén is az anyag felét, a szükségtelen izomert el kell dobni, másra felhasználni, vagy külön lépésben racemizálni, illetve visszaforgatni. Gazdaságossági és környezetvédelmi szempontból is előnyösebb, ha a reakció során csak az előállítani kívánt enantiomer keletkezik, vagy legalábbis nagy feleslegben van. Ez aszimmetrikus szintézisekkel valósítható meg, melyek során a királis környezetet a katalizátor biztosítja. Ilyenkor a reagensekből és a katalizátorból képződő átmeneti komplexek egymással diasztereomer viszonyba kerülnek, így az egyik enantiomer képződése előnyösebb lesz¹⁸.

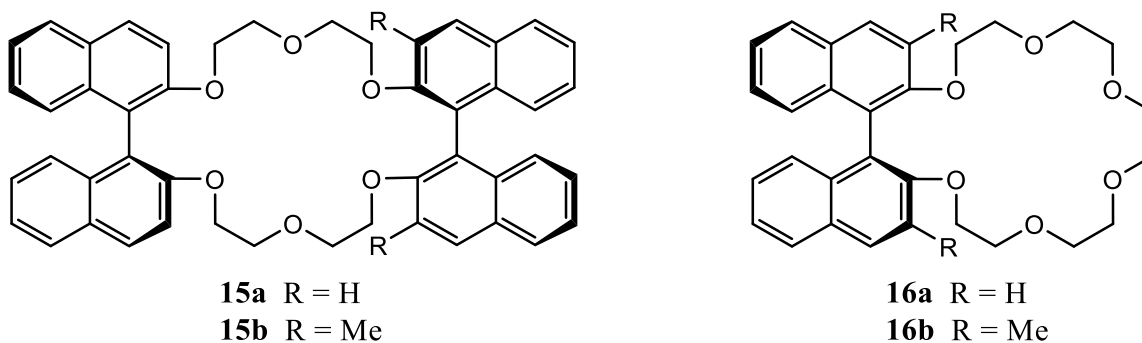
Az enantiomerfelismeréssel kapcsolatban *Prikle* és *Pochapsky* fogalmazta meg a „hárompontos szabályt”¹⁹. Eszerint a felismerés megvalósulásához a gazda- és a vendégmolekula között legalább három másodrendű kötésnek kell megvalósulnia, melyek közül legalább az egyik függ a sztereokémiától is. A másik két kötésnek a molekula megfelelő pozícióban való rögzítésében van szerepe.

Enantioszelektíven valósíthatunk meg reakciókat, ha királis fázistranszfer katalizátorokat használunk. Leggyakrabban alkalmazott képviselőik a cinkonaalkaloid-alapú ammóniumsók (pl. **12**), valamint elterjedt és hatékony képviselőik még a TADDOL- (**13**) és 1,1-binaftilalapú ammónium-, illetve foszfóniumsók (**14**)²⁰.

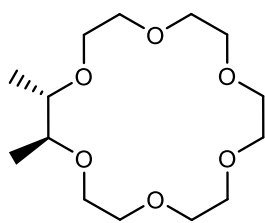


2.2.1. Királis koronaéterek

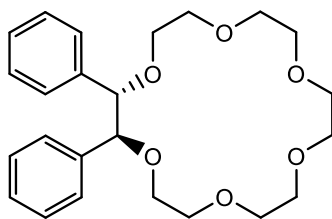
Aszimmetrikus fázistranszfer katalízisre alkalmazhatók az eddig bemutatott vegyületeken kívül királis koronaéterek is²⁰. Ezek a makrociklusok alkalmasak arra, hogy enantiotóp oldalak között különbséget téve aszimmetrikus indukciót váltsanak ki egyes reakciókban. Az első királis koronaétereket *Cram* és munkatársai állították elő 1,1'-bi-2-naftolból (pl. **15a**, **16a**)²¹. Eleinte az axiális kiralitással rendelkező makrociklusok komplexképző tulajdonságait vizsgálták királis aminokkal és aminosavakkal szemben²². Később aszimmetrikus fázistranszfer katalízisben is sikeresen alkalmazták a **15b** és **16b** vegyületeket²³.



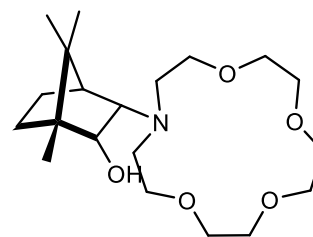
Ezt követően számos kutatócsoportban állítottak elő optikailag aktív koronaétereket, általában királis diolokból kiindulva. Ezeket enantioszelektív katalizátorként alkalmazva több vegyülettel is jó eredményeket értek el, például bután-2,3-diol- (**17**)²⁴, hidrobenzoin- (**18**)²⁵, és (1*R*)-(+)-kámforalapú (**19**)²⁶ makrociklusokkal.



17



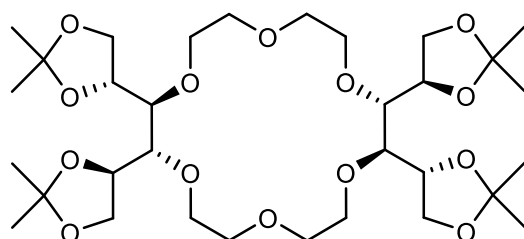
18



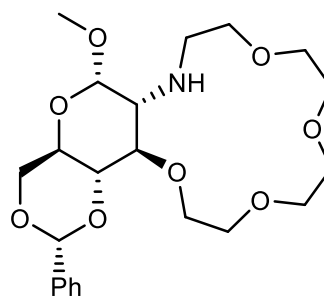
19

Királis koronaéterek szintézise megvalósítható szénhidrátokból kiindulva is. Ebben az esetben a makrociklusok aszimmetriáját a cukoregység biztosítja, mely leggyakrabban valamilyen monoszacharid (pl. D-glükóz, D-galaktóz, D-mannóz) vagy cukoralkohol (pl. L-treitol, D-mannitol)²⁷. A szénhidrát szerkezeti rész beépítése számos előnnyel jár: a kiindulási anyag megtalálható a természetben, olcsó, nem toxikus, és könnyen hozzáférhető a kereskedelmi forgalomban. Az aszimmetriacentrumok már a kiindulási vegyületben megtalálhatók, így a szintézisek során nincs szükség rezolválásra.

Az első szénhidrátalapú koronaétert *Stoddart* és munkatársai állították elő 1975-ben²⁸. Ők a 18-korona-6-éter gyűrűt két izopropilidén védőcsoportot (1,2-, illetve 5,6-helyzetben) tartalmazó D-mannitolra építették fel (**20**). A szakirodalomban azóta sok más makrociklus szintézisét publikáltak már különböző monoszacharidokból (D-glükóz, D-galaktóz, D-mannóz, L- és D-xilóz, pl. **21**) és cukoralkoholokból, melyeknek komplexképző és katalitikus tulajdonságait is vizsgálták²⁹.

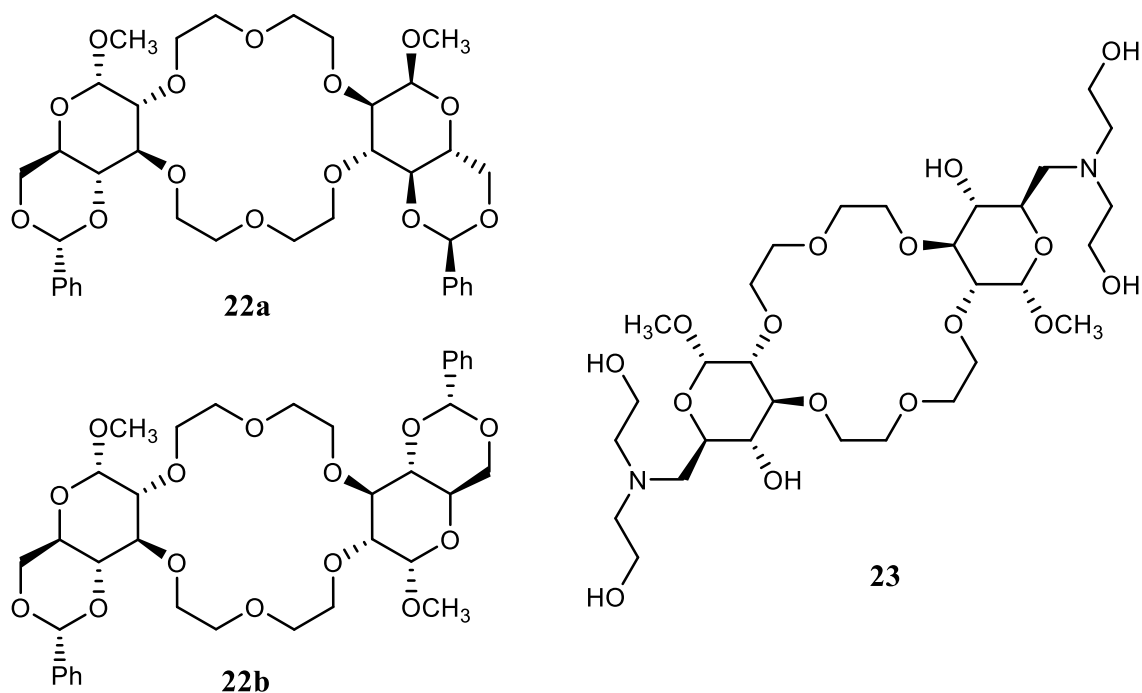


20

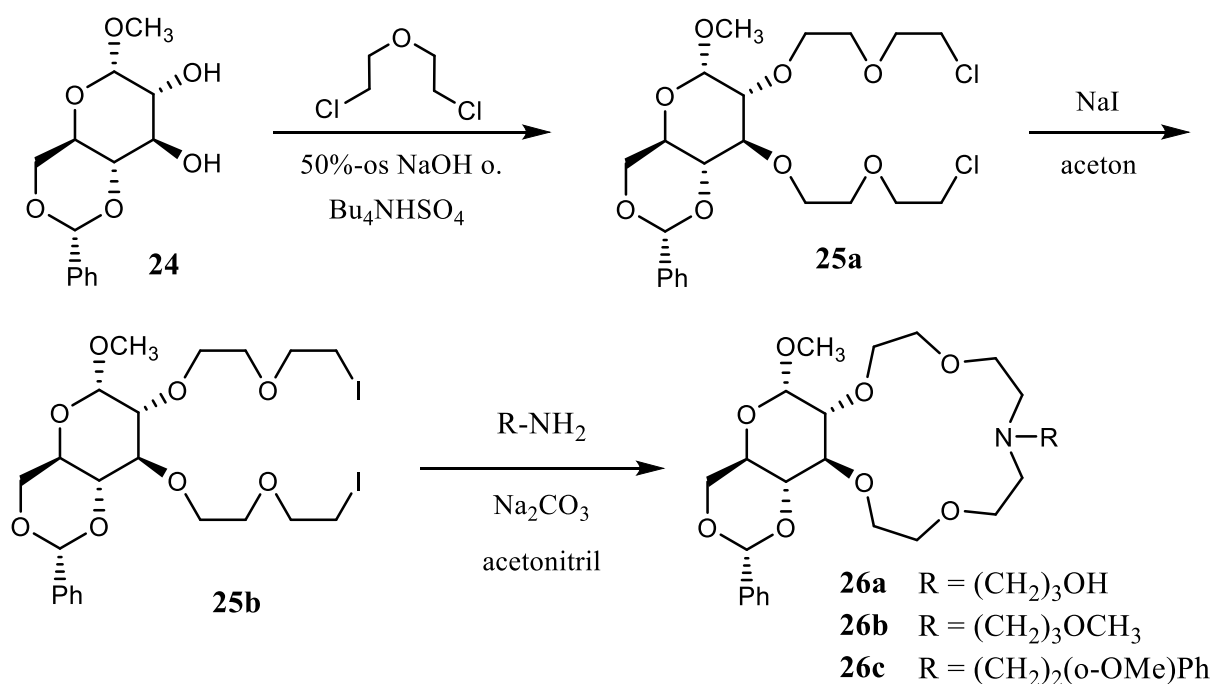


21

Tőke és munkatársai olyan 18-korona-6 makrociklusokat állítottak elő, melyek két glükózegységet tartalmaznak. A gyűrűzárási reakcióban két izomer is keletkezett (**22a** és **22b**), melyeket egymástól oszlopkromatográfia és extrakció segítségével sikerült elválasztaniuk. A glükózegységekről a védőcsoportok lehasítását követően további származékok szintézisét is megvalósították (pl. **23**)³⁰.



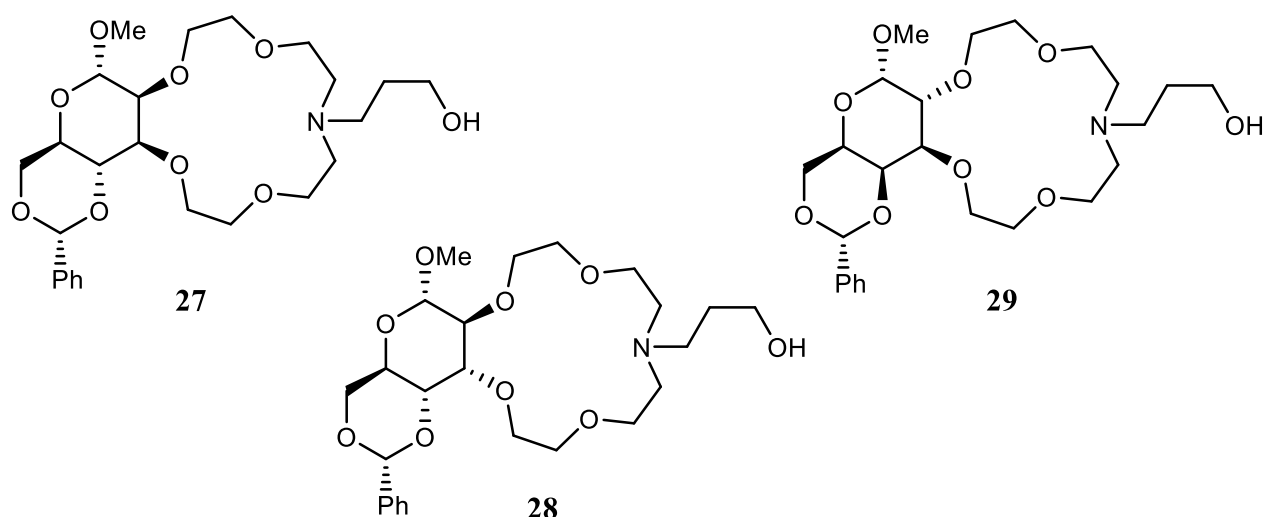
Kutatócsoportunkban korábban számos monoszacharid-alapú koronaétert előállítottak. Ezek vizsgálata során fázistranszfer katalízisben a monoaza-15-korona-5 gyűrűt tartalmazó vegyületek bizonyultak hatékonyak. Ezeknek a lariat étereknek az a jellegzetessége, hogy a nitrogénatomon valamilyen heteroatomot tartalmazó, flexibilis oldalkar található³¹. Korábban az egyik leghatékonyabbnak egy glükózalapú, hidroxipropil oldallánccal rendelkező koronaéter (**26a**) bizonyult, melynek szintézise az **1. ábrán** látható.



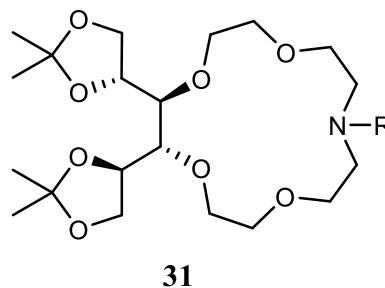
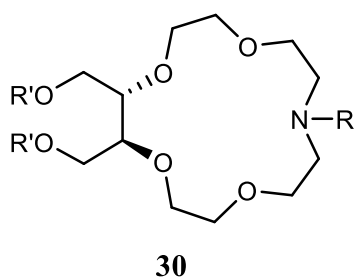
1. ábra. A **26a-c** D-glükózalapú koronaéterek szintézise

A **24** védett cukorszármazék szabad, vicinális hidroxilcsoportjain *Gross* módszerével, bisz(2-klóretil)éter segítségével építettek ki oldalkarokat³², majd a láncvégi klóratomokat vízmentes nátrium-jodiddal jobb távozócsoportra, jódra cserélték. A gyűrűzárást végül 3-aminopropán-1-ollal hajtották végre *Gokel* módszerét követve, a templáthatást kihasználva, nátrium-karbonát bázis jelenlétében³³.

Bakó és munkatársai később számos hasonló szintézist végeztek D-mannózból (pl. **27**), D-altrózból (pl. **28**), vagy D-galaktózból (pl. **29**) kiindulva, mely monoszacharidok kizárólag sztereocentrumaik térállásában térnek el egymástól³⁴⁻³⁶. Ilyen módon vizsgálni tudták a cukoregység konfigurációjának aszimmetrikus indukcióra gyakorolt hatását az analóg katalizátorok alkalmazásával. Kutatásaik során a glükóz- és galaktózalapú lariat éterek bizonyultak a leghatékonyabbnak³⁶.



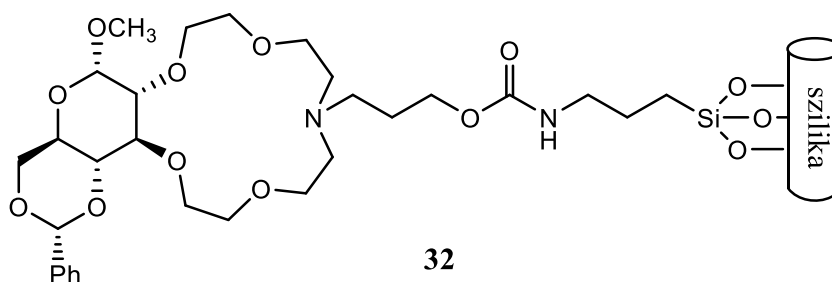
Kutatócsoportunkban korábban előállítottak cukoralkohol-alapú koronaétereket is. Az L-treitolalapú katalizátorok (**30**) esetén az 1-es és 4-es szénatomhoz kapcsolódó hidroxicsoporthat különböző alkilcsoportokkal védték, majd a 2-es és 3-as szénatomra építették fel a koronagyűrűt. A D-mannitol egységet tartalmazó lariat éterek (**31**) szintézise során az 1-es és 2-es, illetve az 5-ös és 6-os helyzetű OH-csoportokon izopropilidén védőcsoportokat alakítottak ki. Az így kapott vicinális diolból az **1. ábrán** látható szintézissel analóg módon, különböző aminos felhasználásával jutottak a megfelelő makrociklusokhoz. A **30** és **31** katalizátorokat később sikeresen alkalmazták különböző aszimmetrikus reakciókban³⁷.



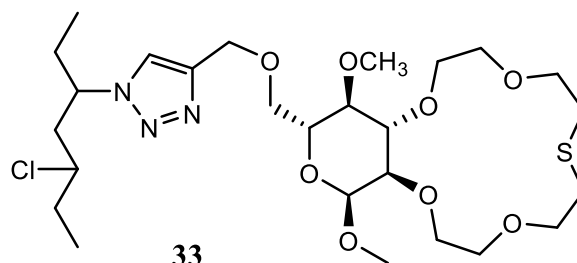
2.4. Regenerálható fázistranszfer katalizátorok

A királis fázistranszfer katalizátorok alkalmazásának legnagyobb problémája, hogy drága és időigényes előállításuk után a reakciót követően elvesznek, visszanyerésük általában nem megoldott, vagy rendkívül költséges (pl. kromatográfias módszerrel lehetséges). A királis vegyületek regenerálása és újra felhasználása – az aktivitás és szelektivitás jelentős csökkenése nélkül – nem csak gazdaságossági, hanem környezetvédelmi szempontból is igen fontos. A visszanyerésre több stratégia is rendelkezésre áll: a molekula szilárd hordozóhoz kapcsolása, kicsapás, perfluorozott, vagy lipofil oldalláncok kialakítása, sóképzés, vagy más oldhatóság-különbségen alapuló módszer. A katalizátor a feldolgozás során általában szűréssel, vagy valamilyen extrakciós eljárással nyerhető ki a reakcióelegyből. Az aszimmetrikus fázistranszfer katalízis rendkívül széles irodalma ellenére a publikációknak kis hányada számol csak be regenerálható katalizátorok alkalmazásáról.

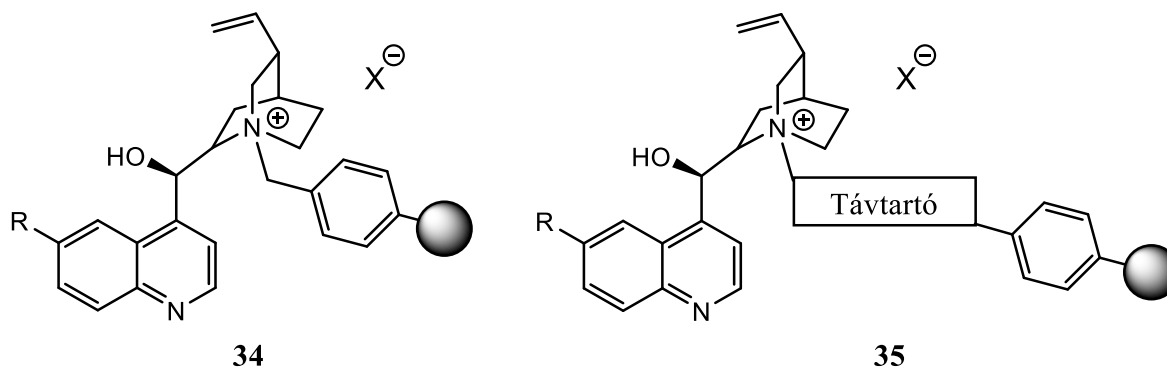
A leggyakrabban alkalmazott megoldás a katalizátor szilárd hordozóhoz kapcsolása. Erre a célra általában polisztirolt vagy polietilén-glikolt használnak. Marosi és munkatársai a **26a** glükózalapú koronaéter nanoszálak szilikagélhez való rögzítését valósították meg a nitrogénhez kapcsolódó hidroxipropil-csoporton keresztül. Az így kapott **32** szilárd hordozós katalizátort sikeresen alkalmazták egy *Michael*-addícióban (82% ee), a reakcióidő drasztikus növekedése mellett – a reakció 3 óra helyett 44 óra alatt játszódott le. A katalizátor visszanyerését nem valósították meg³⁸.



Sabah és munkatársai egy 2020-as publikációban mutattak be egy olyan polimerhez kötött glükózalapú tiakoronaétert, melynek szintézise során propargilcsoporttal funkcionizált makrociklust kapcsolnak „click”-reakcióval azidcsoportokkal módosított PVC-hez. Az így kapott **33** polimert különböző fémionok extrakciójára használták fel, melyben kapacitása 10 felhasználás után sem változott jelentősen³⁹.

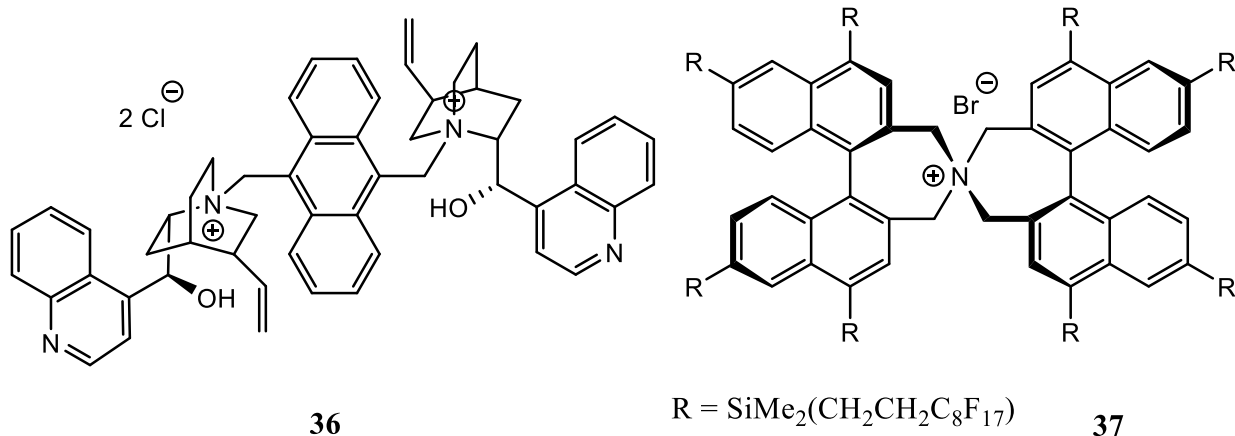


A szakirodalomban nem találtam példát olyan szilárd hordozós királis koronaéterre, melyet fázistranszfer katalizátorként alkalmaztak, azonban több kutatócsoportban is megvalósították cinkonaalkaloid-alapú kvaterner ammóniumsók polimerhez rögzítését (pl. **34**), majd sikeresen alkalmazták őket fázistranszfer katalizátorként⁴⁰. A reakció végeztével a katalizátorokat szűréssel távolították el, majd újra felhasználták azokat. A módszer hátránya, hogy a háromfázisú, heterogén katalitikus rendszer szelektivitása jelentősen romlott a kétfázisú megfelelőjéhez képest, mely bizonyos esetekben javult, ha az alkaloid egység és a polimer közé egy távtartó csoportot építettek be (pl. **35**).



A szelektivitás-csökkenés elkerülése érdekében a kutatók próbálkoztak újra felhasználható homogén fázistranszfer katalizátorok előállításával is. *Nájera* és munkatársai sikeresen szintetizáltak egy két cinkona egységet tartalmazó dikationos kvaterner ammóniumsót (**36**), melyet dietil-éteres kicsapást követően szűréssel tudtak a reakcióelegyből visszanyerni 93%-os hozammal⁴¹. A **36** katalizátorral jó szelektivitást (80% ee) értek el egy oxazonon-izomer alkilezésében. Az enantiomerfelesleg a harmadik felhasználás során sem változott jelentősen. A perfluorozott oldallánccal rendelkező vegyületek általában tisztán

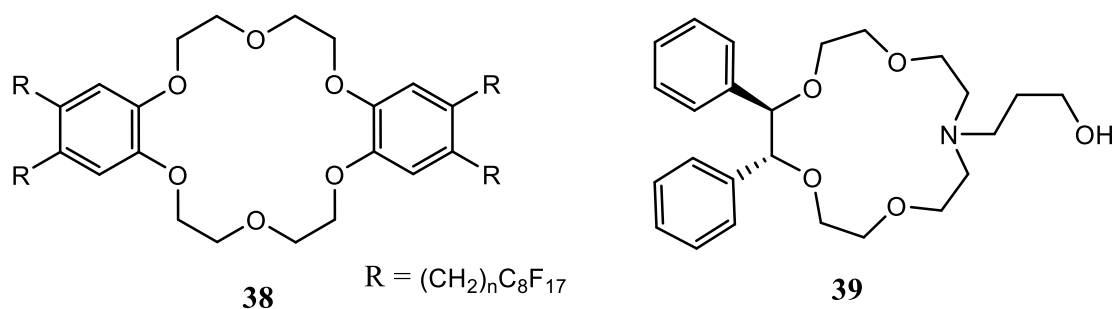
Chemical structures of compounds 36 and 37 are shown. Compound 36 is a complex molecule featuring a central naphthalene core. It has a 2-vinyl-2-(pyridin-2-yl)propyl group on the left, a 2-vinyl-2-(pyridin-2-yl)propyl group on the right, and a 2-vinyl-2-(pyridin-2-yl)propyl group at the bottom. The central nitrogen atom is positively charged and coordinated by two chloride ions ($2 \text{Cl}^{\ominus}$). Compound 37 is a macrocyclic molecule with a central nitrogen atom that is positively charged and coordinated by a bromide ion ($\text{Br}^{\ominus}$). The macrocycle is composed of four naphthalene units linked by methylene groups. Each naphthalene unit has a substituent R at the 1-position. The substituent R is defined as $\text{SiMe}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{F}_{17})$.



$\text{R} = (\text{CH}_2)_n\text{C}_8\text{F}_{17}$

38

39



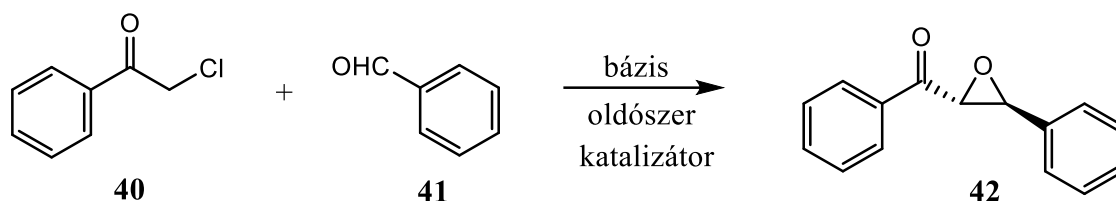
15

2.5. Szénhidrátalapú koronaéterek alkalmazása aszimmetrikus reakciókban

Munkám során fázistranszfer katalitikus körülmények között valósítottam meg enantioszelektív szintéziseket. Az általam is vizsgált négyféle reakciótípust, a *Darzens*-kondenzációt, az epoxidációt, a *Michael*-addíciót, és a MIRC- (*Michael*-initiated ring closure) típusú ciklopropanálást az alábbiakban részletesebben is ismertetem.

2.5.1. Aszimmetrikus *Darzens*-kondenzációk

Az A. G. *Darzens* által kifejlesztett reakciótípus epoxivegyületek előállítására alkalmas, melynek jelentősége a szén-szén kötés kialakításának lehetőségében rejlik⁴⁵. A reakció során egy jó távozócsoportot és elektronszívó csoportot egyazon szénatomon tartalmazó vegyület és egy aldehid vagy keton kondenzációja történik erős bázis jelenlétében. A létrejövő epoxivegyület általában két aszimmetriacentrumot tartalmaz, mely gyakran sztereospecifikus módon támadható különböző nukleofilekkel (pl. aminok, alkoholok), ezáltal értékes királis intermedierek lehet egy-egy szintézisnek. Potenciális jelentősége miatt számos kutatócsoport foglalkozott aszimmetrikus *Darzens*-kondenzációkkal⁴⁶. Fázistranszfer körülmények között először *Colonna* és munkatársai érték el értékelhető mértékű szelektivitást (23% ee-ig) polimermátrixhoz kötött efedrinalapú ammóniumsóval katalizált reakcióban⁴⁷. *Arai* és munkatársai jelentős mértékű aszimmetrikus indukciót tapasztaltak α -klóracetofenon (**40**) és aldehidek (pl. **41**) *Darzens*-kondenzációjában (**2. ábra**), mely során egy cinkoninalapú kvaterner ammóniumsó (**12**) különböző aldehidszármazékok esetén 42-79%-os enantiomerfelesleget eredményezett⁴⁸.

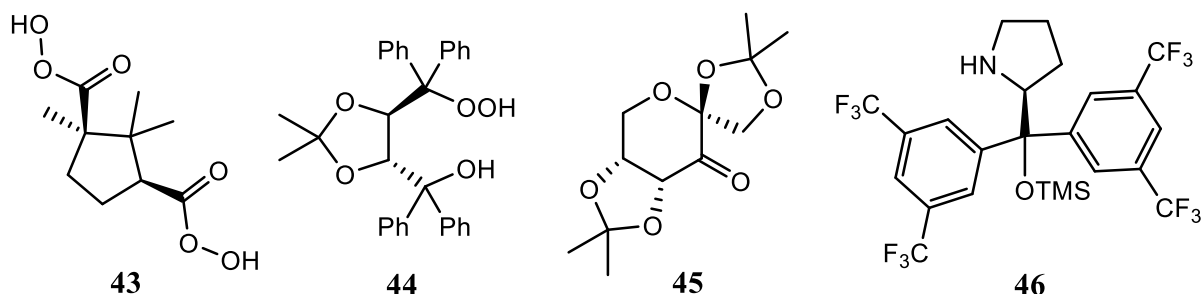


2. ábra. Benzaldehid (**41**) és α -klóracetofenon (**40**) *Darzens*-kondenzációja

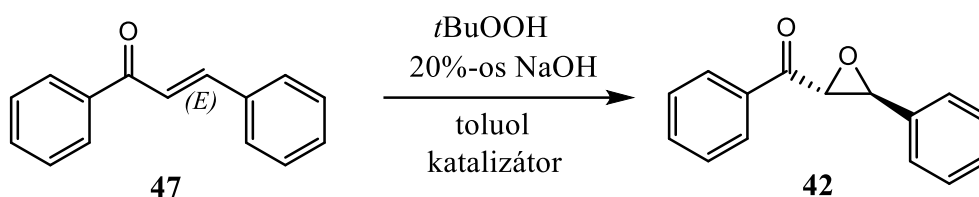
Kutatócsoportunkban a **2. ábrán** feltüntetett reakció egy gyakran vizsgált *Darzens*-kondenzáció, melyet aszimmetrikus fázistranszfer katalitikus körülmények között valósítottak meg koronaéterek alkalmazásával⁴⁹. Leghatásosabbnak a korábban bemutatott **26a** glükózalapú makrociklus bizonyult, mellyel 71%-os enantiomerfelesleget sikerült elérni. Később mindkét reagens szubsztituált aromás és heteroaromás analogonjait vizsgálták a **26a** katalizátor jelenlétében, melynek során a szelektivitás széles tartományban változott, azonban néhány esetben sikerült majdnem enantiomertiszta (96% ee) termékhez jutni.

2.5.2. Aszimmetrikus epoxidációk

Az alkének egyik jellemző reakciója az epoxidálás, melynek eredményeként oxirángyűrű alakítható ki. Az epoxivegyületek mind az iparban, mind a preparatív kémiában nagy jelentőséggel bírnak változatos továbbalakíthatóságuknak köszönhetően⁵⁰. Ezen reakciókban leggyakrabban alkalmazott oxidálószer a különböző persavak, hidroperoxidok, hipokloritok, illetve a hidrogén-peroxid. Elektronban szegény olefinek enantioszelektív epoxidációjára két lehetőség kínálkozik: a kiralitást vagy maga a reagens hordozza, vagy az alkalmazott katalizátor optikailag aktív. Előbbi módszerrel először *Henbest* és munkatársai valósítottak meg aszimmetrikus szintézist, melynek során perkámforsavat (**43**) használtak oxidálószerként⁵¹. Példaként említhető még a TADOOH (**44**), azaz a TADDOL hidroperoxidjának alkalmazása⁵². Királis környezetben először *Sharpless* ért el kiemelkedő eredményeket allil-alkoholok epoxidációjában⁵³. A termékeket jó enantiomertisztasággal szintetizálta *tert*-butilhidroperoxid oxidálószer, valamint $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ és (2*R*,3*R*)-dietil-tartarát katalizátorként való felhasználásával. A királis katalizátorok irodalma igen széles az epoxidációk területén, találhatunk példát többek között polipeptidek, cinkonaalkaloid-sók, fruktopiranozid-alapú ketonok (pl. **45**)⁵⁴, illetve királis pirrolidinszármazékok (pl. **46**)⁵⁵ alkalmazására is.



Bakó és munkatársai cukoralapú, optikailag aktív koronaétereket alkalmaztak sikeresen fázistranszfer körülmények között kivitelezett aszimmetrikus epoxidációkban. Vizsgálták *transz*-kalkon (**47**) és analagon vegyületek reakcióját *tert*-butilhidroperoxiddal folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben^{35,37c,56}. A **26a** glükózalapú lariat éterrel katalizált reakcióban a **42** (2*R*,3*S*)-(-)-epoxiketon 92%-os enantiomerfelesleggel keletkezett. A kalkonszármazékok azonos körülmények között változó szelektivitás mellett reagáltak.

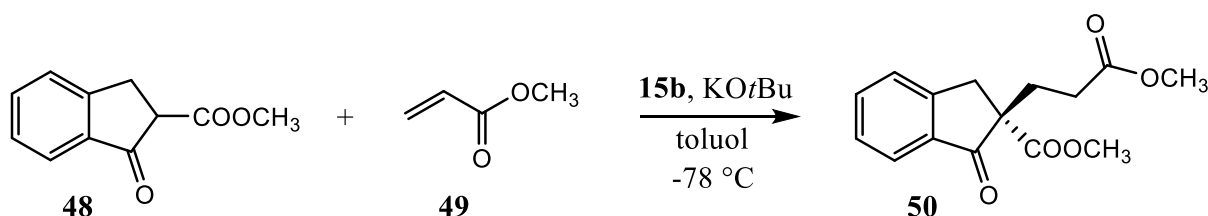


3. ábra. Kalkon (47) epoxidációja cukoralapú koronaéter jelenlétében

2.5.3. Aszimmetrikus *Michael*-addíciók

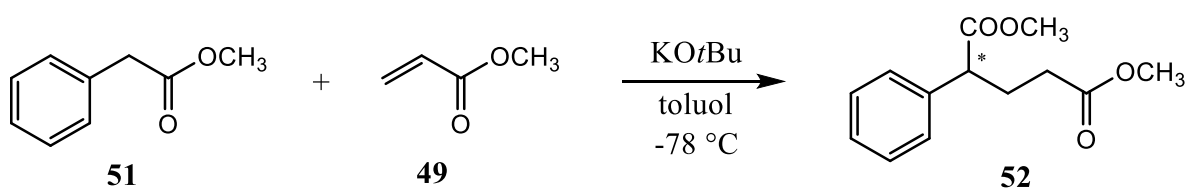
A hagyományos *Michael*-addíció során egy elektronban szegény kettős kötés tartalmazó vegyület reagál valamilyen szén-nukleofillel⁵⁷. A molekulán újabb szén-szén kötés kialakítása válik lehetővé, emiatt fontos reakciótípust képvisel a szerves kémiában. A reakciókban gyakran új aszimmetriacentrum is létrejön, így lehetőség nyílik a *Michael*-addíciók enantioszelektív megvalósítására. Korábban már számos kutatócsoport foglalkozott ilyen aszimmetrikus szintézisekkel, ezek közül néhány, a munkámhoz szorosabban kötődő eredményt ismertetek.

Királis koronaétereket *Michael*-addícióban elsőként Cram és munkatársai alkalmazták^{22a}. A 4. ábrán látható reakcióban az axiális kiralitással rendelkező (S,S)-bisz(binaftil)-alapú 15b vegyületet használták katalizátorként, így az 50 terméket 99%-os enantiomerfelesleggel sikerült izolálniuk.

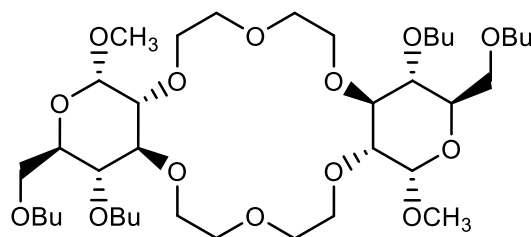


4. ábra. A 48 indanonszármazék metil-akrilátra (49) történő *Michael*-addíciója

Tőke és munkatársai metil-fenilacetát (51) metil-akrilátra (49) történő addícióját valósították meg aszimmetrikus fázistranszfer katalitikus körülmények között⁵⁸. A reakcióban 84%-os enantiomerfelesleget sikerült elérniük az 53 glükóزالapú katalizátor alkalmazása esetén.



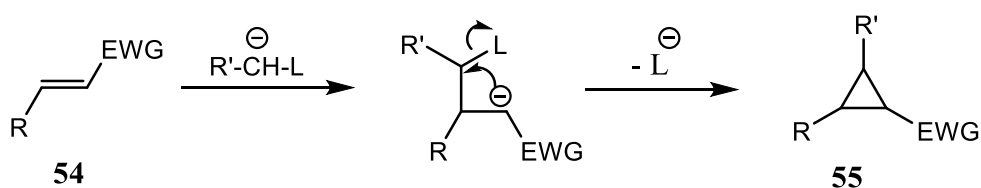
5. ábra. Metil-fenilacetát (50) metil-akrilátra (48) történő *Michael*-addíciója



53

2.5.4. Aszimmetrikus ciklopropanálási reakciók

A ciklopropángyűrű számos természetes vegyület és biológiailag aktív anyag építőeleme⁵⁹. A háromtagú, telített gyűrű megtalálható terpénekben, feromonokban, zsírsavak bomlástermékeiben és nem fehérjealkotó aminosavakban is, melyek esetenként vírus-, baktérium-, vagy tumorellenes hatással rendelkezhetnek⁶⁰. Mindemellett a ciklopropán-származékok fontos intermedierek a preparatív kémiában is⁶¹, változatosan továbbalakíthatóak, számos szintézisben sikeresen alkalmazták már őket. A szerves kémia más területeihez hasonlóan a ciklopropán-származékok enantiomertiszta előállításának lehetőségei iránt is egyre növekszik a tudományos érdeklődés. Az aszimmetrikus szintézisre egy jó módszer – a fémorganikus halometil-vegyületek, diazovegyületek, és karbének alkalmazása mellett – a *Michael*-iniciált gyűrűzárás (MIRC)⁶², amelyhez olcsó, egyszerűen elérhető reagensekre, valamint enyhe reakciókörülményekre van szükség. A reakció során elektronban szegény alkének reagálnak elektronszívó- és távozócsoportot is tartalmazó vegyületekkel. Első lépésként a CH-savas vegyületet az alkalmazott bázis deprotonálja, majd egy *Michael*-addíciót követően a távozócsoport kilépésével zárul be a háromtagú gyűrű.

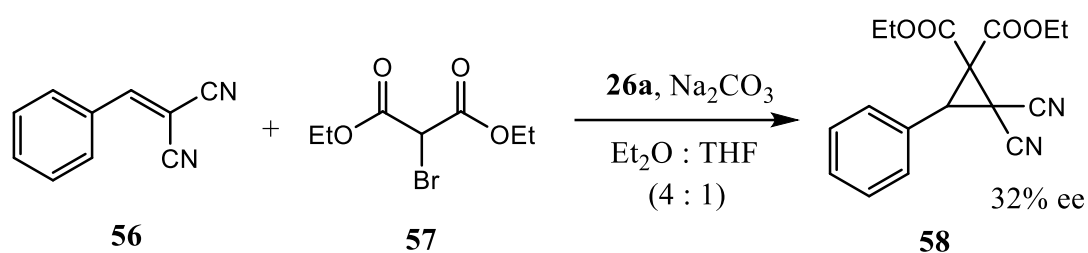


6. ábra. Ciklopropán-származékok előállítása MIRC-reakcióval

Számos publikáció foglalkozik a MIRC-reakció vizsgálatával, mely egyszerűen megvalósítható fázistranszfer katalitikus körülmények között is. A sztereoselektív ciklopropanálás témakörében azonban a királis fázistranszfer katalizátorok alkalmazására csupán néhány példa található meg az irodalomban⁶³. Korábban *Waser* és *Herchl* vizsgálta brómmalonátok *transz*-kalkonnal való reakcióját cinkonaalkaloid-alapú ammóniumsók jelenlétében, így jutva gazdagon funkcionizált ciklopropánokhoz^{63b}. A megfelelő termékek

közül kizárólag a *transz*-diasztereomerek keletkezését tapasztalták, melyeket jó termeléssel és közepes enantiomerfelesleggel sikerült kinyerniük.

Bakó és munkatársai sikeresen alkalmaztak szénhidrátalapú koronaétereket különböző elektronban szegény alkének dietil-brómmalonáttal (**57**) történő MIRC-reakciójában. A **26a** glükóزالapú koronaéter kis enantiomerfelesleget (32% ee) eredményezett benzilidén-malonitril (**56**) ciklopropanálásában, a *Michael*-akceptor vegyület gyűrűn szubsztituált származékainak esetében azonban ennél nagyobb szelektivitást tapasztaltak (99% ee-ig)⁶⁴. Később a **6. ábrán** látható reakciót vizsgálták L-treitol- (**30**) és D-galaktóزالapú (pl. **29**) koronaéterek felhasználásával is, melyek több esetben is 80%-nál nagyobb ee értéket generáltak³⁶.



6. ábra. Benzilidén-malonitril (**56**) ciklopropanálása dietil-brómmalonáttal (**57**)

3. CÉLKITŰZÉS

Kutatómunkám célja olyan optikailag aktív koronaéterek szintézise volt, melyek hatékonyan alkalmazhatóak fázistranszfer katalizátorként. Ezen vegyületek felhasználásának legnagyobb problémáját az jelenti, hogy drága és időigényes előállításuk mellett általában elvesznek a feldolgozás során. Ebből kifolyólag olyan lariat éterek szintézisét terveztem kivitelezni, melyek a reakció után visszanyerhetőek, és újra felhasználhatóak. A katalizátorok visszaforgatására két stratégiát választottam: a monoaza-15-korona-5 szerkezeti rész bázikus nitrogénatomján keresztüli sósavas sóképzést és extrakciót, illetve a szilárd hordozóhoz rögzítést.

Kiindulási anyagként a D-glükóz és a D-borkősav több szempontból is megfelelőnek bizonyult. A természetben is megtalálható, olcsón hozzáférhető királis vegyületek, melyek változatosan módosíthatók, és reakcióik a szakirodalomban többnyire jól ismertek. A szintézisek során különböző védőcsoportok kialakításával vicinális diolok jönnek létre, melyekre a makrociklus 3 lépésben felépíthető. A sósavas extrakción keresztüli visszaforgatáshoz fontos szempont volt, hogy a cukoregység savas közegben stabil csoportokat tartalmazzon, melyek nem hidrolizálnak a feldolgozás során. A szilárd hordozós koronaéter előállításához azidcsoportokkal módosított PVC-hez szerettem volna rögzíteni a makrociklust „click”-reakcióval, melyhez hármaskötést tartalmazó vegyület volt alkalmas.

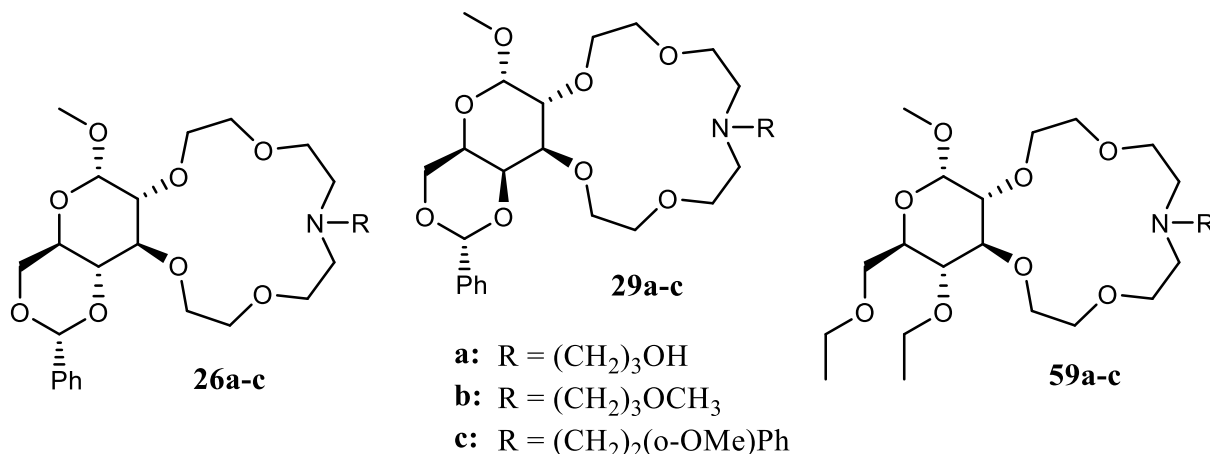
A koronaéterek szintézisét követően azok fázistranszfer katalizátorként való alkalmazhatóságát terveztem vizsgálni különböző modellreakciókban, különös tekintettel az általuk kiváltott aszimmetrikus indukcióra. A reakciókat követően a makrociklusok visszanyerésére és regenerálására az optimális körülmények megtalálásával egy hatékony eljárás kidolgozására törekedtem.

4. SAJÁT KÍSÉRLETEK

4.1. Új fázistranszfer katalizátorok előállítása

4.1.1. Glükózalapú koronaéterek szintézise

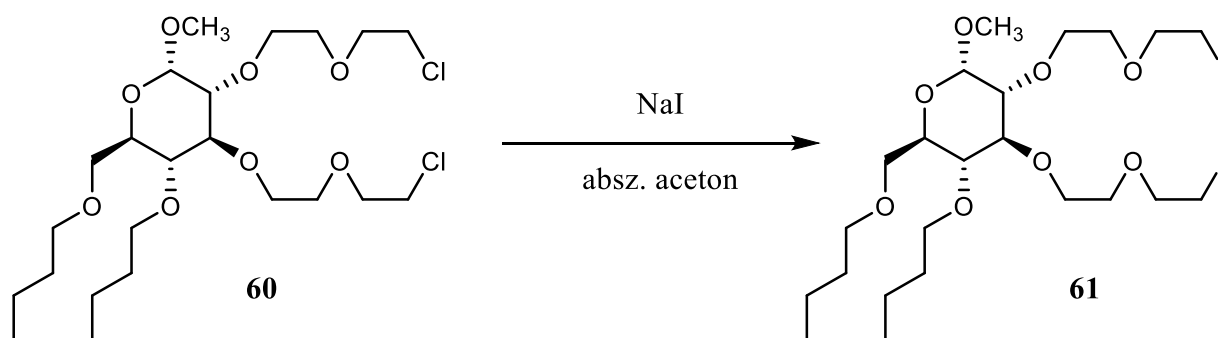
Kutatócsoportunkban korábban számos D-glükózalapú makrociklust előállítottak már. Ezek szintézise során az 1-es helyzetű szabad hidroxicsoport védelmét alkil- vagy arilcsoport bevitelével valósították meg, a 4-es és 6-os OH-csoportokat pedig általában valamilyen acetál- vagy ketálstruktúra (leggyakrabban benzilidén-csoport) kialakításával védték (**1. ábra**). A szabadon maradt két hidroxicsoportha (2-es és 3-as helyzet) ezt követően tudták felépíteni a makrociklust. Különböző modellreakciókban vizsgálva az előállított katalizátorokat több monoaza-15-korona-5 gyűrűt tartalmazó vegyület is eredményesnek bizonyult, közülük a leghatásosabbak azok a lariat éterek voltak, melyek a nitrogénatomon hidroxipropil-, metoxipropil-, vagy valamilyen gyűrűn szubsztituált feniletill oldalláncot tartalmaztak. Az irodalmi részben bemutatott **26a** glükózalapú koronaétert számos reakcióban sikerült jó enantioszelektivitással alkalmazni, a terméket esetenként 90%-nál nagyobb enantiomerfelesleggel tudták kinyerni. Kifejezetten hatásosnak bizonyultak még az analóg szerkezetű galaktózalapú koronaéterek is (**29**), melyek ciklopropanálási reakciókban jellemzően 60-80%-os enantiomerfelesleget eredményeztek, de több esetben is 80%-nál nagyobb ee érték volt mérhető.



A monoaza-15-korona-5 gyűrű bázikus nitrogénatomjának köszönhetően ezen vegyületek esetében lehetőség nyílik a savval történő sóképzésre, ezáltal pedig a koronaéter reakcióelegyből való kinyerésére. Erre a kutatócsoportunkban korábban számos kísérlet volt, azonban – mint az analitikai vizsgálatok során is beigazolódott – az eljárás közben a savra érzékeny 4,6-helyzetű acetál-típusú védőcsoport részlegesen bomlik, szerkezete nem stabil.

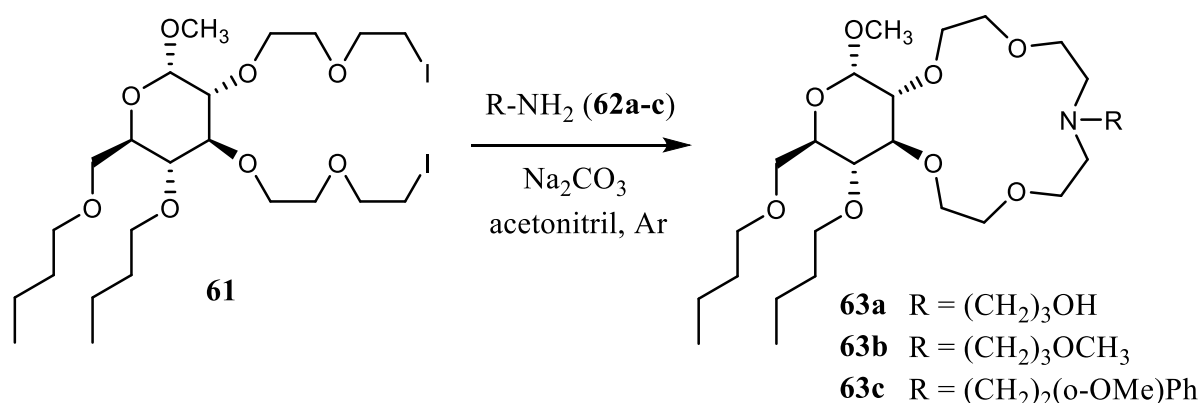
Ennek következtében ezek a katalizátorok nem nyerhetők vissza megfelelő termeléssel, illetve aktivitásuk és szelektivitásuk is csökken. Munkám során olyan új koronaétereket állítottam elő, melyek nem tartalmaznak savra érzékeny funkciós csoportokat, így sóképzésen keresztül visszaforgathatóak. Szakdolgozatomban már bemutatam három metil-4,6-di-O-etil- α -D-glükopiranozid-alapú katalizátort (**59a-c**), melyek általában kis vagy közepes mértékű szelektivitást biztosítottak bizonyos reakciókban, valamint előzetes kísérletek alapján közepes termeléssel visszanyerhetőek voltak. A szerkezet változtatásai és az enantioszelektivitás közötti összefüggések megismerése érdekében kutatómunkámat a 4-es és 6-os helyzetben butil- vagy benzilcsoportokkal helyettesített származékok előállításával folytattam.

A dibutil-származékok szintézise során egy, a kutatócsoportunkban korábban előállított előrehaladott intermediert használtam fel, a metil-4,6-di-O-butil-2,3-bisz-O-[(2-klóretoxi)etil]- α -D-glükopiranozidot (**60**). Ugyanezen intermedierből 1999-ben *Bakó* és munkatársai már előállították a **63b**, metoxipropil oldalláncot tartalmazó koronaétert, azonban csupán néhány reakcióban vizsgálták alkalmazhatóságát⁶⁵. A **63a** és **63c** makrociklusok az irodalomban ismeretlen vegyületek. A **60** klórtartalmú podáns számos szennyezőt tartalmazott, így oszlopkromatográfiásan tisztítottam, majd ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópia segítségével meggyőződtem a szerkezetéről. Az ^1H spektrumban megjelent az α -D-glükóz-származékokra jellemző dublett jel 4,81 ppm kémiai eltolódással és 3,7 Hz csatolási állandóval, mely az anomer szénatomhoz kapcsolódó hidrogénatomhoz tartozik. Jól azonosíthatóak voltak még a butilcsoportok metilén csoportjaihoz és láncvégi metilcsoportjaihoz tartozó kis eltolódású jelek, valamint kivehetőek voltak az egymásra torlódó OCH, OCH₂ és OCH₃ multiplettek. A **60** vegyület alkalmas lenne a monoaza-15-korona-5 szerkezet felépítésére, azonban kutatócsoportunk korábbi tapasztalatai alapján a gyűrűzárás a klórtartalmú podánsokkal gyengébb termelés mellett valószínű meg, így a következő lépésben a klóratomot jobb távozócsoportra, jódatomra cseréltem (**7. ábra**).



7. ábra. A **60** klórtartalmú podáns halogéncseréje *Finkelstein*-reakcióban

A halogéncserét az úgynevezett *Finkelstein*-reakcióval valósítottam meg, mely egy S_N2 típusú szubsztitúció⁶⁶. A **60** podánst száraz acetonban oldva, feleslegben vett (4 ekvivalens) vízmentes nátrium-jodiddal reagáltattam 40 órán keresztül, az oldószer forráspontján. Az egyensúlyi reakció termékképződés irányába való eltolását nem csak a NaI feleslege biztosította, hanem a halogenidsók oldhatóság-különbsége is. A nátrium-klorid ugyanis – ellentétben a nátrium-jodiddal – gyakorlatilag nem oldódik acetonban, így reakció közben kiválik az oldatból, ezáltal az ellentétes irányú halogéncsere nem valósul meg, vagy legalábbis elhanyagolható mértékben. A **61** jódtartalmú podánst szűrés és vizes mosást követő bepárlással tisztán tudtam kinyerni. Az NMR spektrumban jellegzetesek a halogéncserét követően megjelenő CH_2I jelek, melyek 1H - és ^{13}C -NMR esetében is kisebb kémiai eltolódással jelentkeztek a **60** vegyületéhez képest, azonban a ^{13}C NMR spektrumban a nehézatom-effektus miatt különösen kicsi, 2,79 és 2,92 ppm eltolódással láthatóak. Az általam előállított **61** biszjód-podáns fajlagos forgatása és atomjainak kémiai eltolódása az irodalmival gyakorlatilag megegyezik⁶⁵.

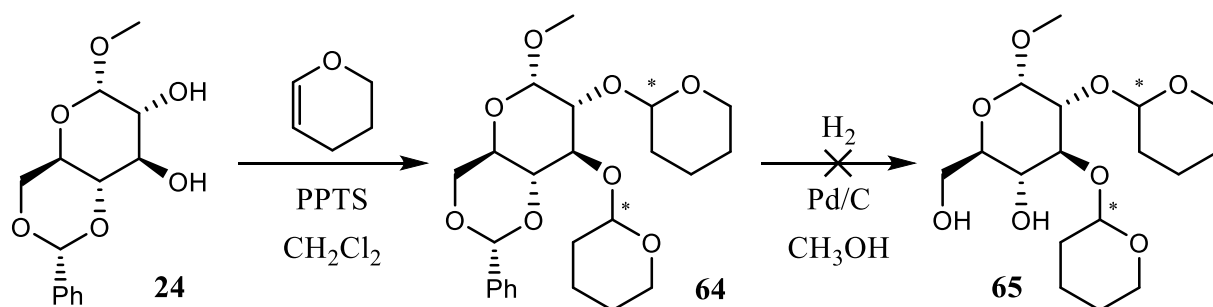


8. ábra. A **63a-c** makrociklusok szintézisének gyűrűzáró lépése

A koronagyűrűt *Gokel* módszerét alkalmazva, egy primer amin dialkilezésével alakítottam ki³³. Három különböző aminnal (**62a-c**) végeztem el a szintézist, így három különböző oldallánccal rendelkező lariat éterhez jutottam (**63a-c**, **8. ábra**). A **61** jódtartalmú podáns száraz acetonitriles oldatát argon atmoszféra alatt reagáltattam a megfelelő aminnal, bázisként nátrium-karbonátot alkalmazva. Utóbbi reagens nem csak a keletkező hidrogén-jodid megkötéséért felelt, hanem a gyűrűzárást a templáthatás által is segítette, azaz a nátriumionnak köszönhetően a **61** podáns olyan konformációt vett fel, amely kedvező a kialakítani kívánt koronaéter szintézise szempontjából, ugyanis a 15-korona-5 gyűrű a nátriumionnal képez erős komplexet. Ezáltal csökkenthető volt az intermolekuláris gyűrűzárással járó, valamint a polikondenzációs reakciókban képződő melléktermékek mennyisége⁵. A konverzió

maximalizálása érdekében a reakcióelegyet 30 órán keresztül forraltam, majd ezt követően feldolgoztam. A nyertermék számos mellékterméket is tartalmazott, így mindenképpen szükség volt oszlopkromatográfiás tisztításra. Ezt a **63a** hidroxipropil oldalkart tartalmazó lariatéter esetében a vegyület nagyobb polaritása miatt (szabad OH-csoport) alumínium-oxidon végeztem, a **63b** és **63c** vegyületek esetében pedig szilikagélen. Eluensként mindhárom esetben diklórmetánt és metanolt alkalmaztam, a polaritást fokozatosan növeltem a MeOH részarányának növelésével. A tiszta **63a-c** lariatétereket jó (74-81%) termeléssel tudtam kinyerni. A **63b** makrociklus fajlagos forgatása, valamint ^1H és ^{13}C NMR kémiai eltolódásai az irodalmi előzményben leírtakkal összeegyeztethető. A **63a-c** koronaéterek NMR spektrumai megfelelnek a várt szerkezeteknek, az újonnan létrejött NCH_2 , és az oldalláncokhoz tartozó atomok jelei azonosíthatóak.

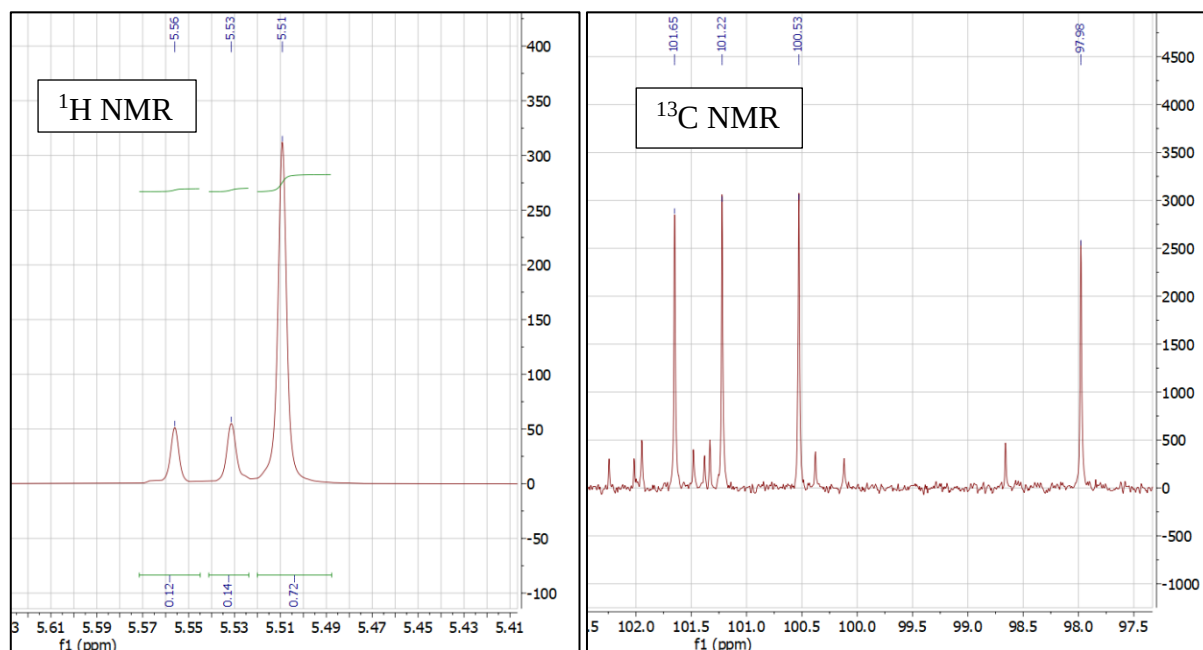
A 4,6-*O*-benzilidén védőcsoport alkilcsoportokra való cseréje két jelentős változást idéz elő a koronaéterek szerkezetében: a makrociklus flexibilisebbé válik, mivel eltűnik az acetálstruktúrának köszönhető hattagú gyűrű, illetve a glükózegységen megszűnik egy π - π kötőhely. Amennyiben a 4-es és 6-os helyzetű hidroxicsoportokat benzilezzük, a molekula ezen régiójában ismét lesz lehetőség π - π kölcsönhatás kialakítására a szubsztráttal, miközben a katalizátor konformációja kevésbé merev, mint az eredeti **27** lariatétereké. A korábban előállított és az előzőekben bemutatott metil-4,6-di-*O*-alkil- α -D-glükopiranozid-származékok előállítása során a 2-es és 3-as helyzetű hidroxicsoport védelmére benzilcsoportokat használtam, azonban ez a lehetőség nem jöhetett szóba a **63a-c** koronaéterek dibenzil-analagonjai esetében. A számomra szükséges cukorszámazék szintézisét első próbálkozásként tetrahidropiranyl-védőcsoportokkal szerettem volna kivitelezni.



9. ábra. A **24** glükózsármazék védelése THP csoportokkal, **65** előállítási kísérlete

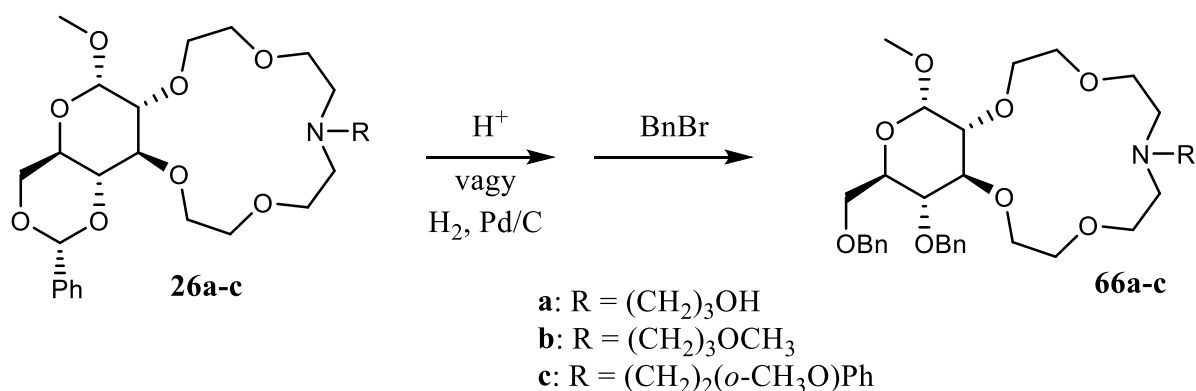
Első lépésben metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-glükopiranozidot (**24**) reagáltattam feleslegben vett 3,4-dihidro-2*H*-piránnal, piridínium-*para*-toluolszulfonát (PPTS) katalizátor jelenlétében, diklórmetánban. A tetrahidropiranyl-csoportokkal védett **64** glükózsármazék két

új sztereogén centrum létrejöttével 4 diasztereomer elegyként képződik, melyek közül mind ismeretlen az irodalomban. A termékből ^1H és ^{13}C NMR felvétel készült, melyekből egyértelműen látszik, hogy az egyik diasztereomer főtermékként keletkezett a reakcióban, a többi pedig az integrálok alapján 10-15%-ban. Különösen szembetűnő volt a jelenség a benzilidén-acetál hidrogénje esetén, melynél egy elkülönülő szingulett mellett két másik, kis intenzitású csúcs is megjelent (**10. ábra**, bal oldal).



10. ábra. A **71** termék diasztereomereireihez tartozó, anomer hidrogéneket (balra), illetve acetál szénatomokat (jobbra) ábrázoló spektrumrészletek

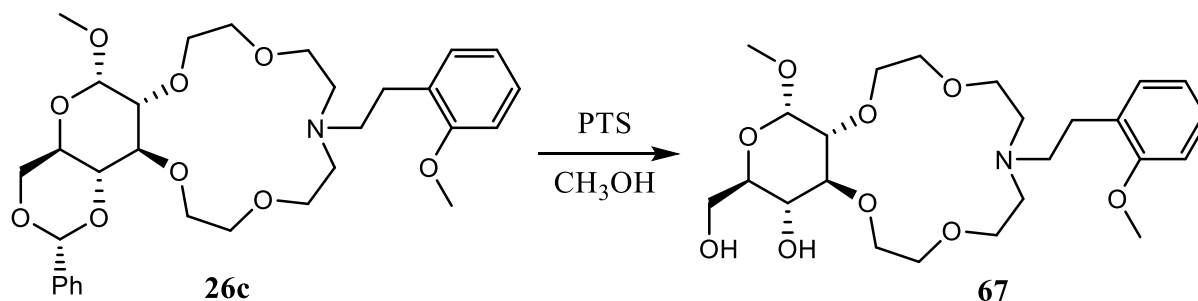
A szintézis következő lépésében a benzilidén-csoport eltávolítása következett, azonban a katalitikus hidrogénezés körülményei között a **65** származék metanolos oldatban nem volt stabil, a THP-csoportok jelentős része is elbomlott. Vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján az elegy legnagyobb részben metil- α -D-glükopiranozidot tartalmazott, illetve megjelent további 4 folt, melyek feltehetőleg a mono- és diszubsztituált származékokhoz tartoztak. A nagy anyagvesztés miatt és a THP-védőcsoport relatív labilitása miatt más szintézisutat választottam a **66a-c** koronaéterek előállítására.



11. ábra. A **66a-c** makrociklusok előállításának vázlata

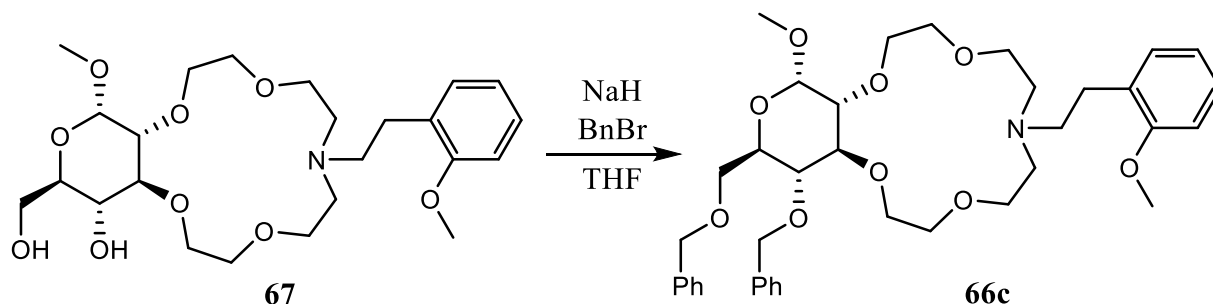
A 4,6-di-*O*-alkil-glükopiranozid-alapú makrociklusok elvileg előállíthatók oly módon is, hogy a **26a-c** koronaéterek benzilidén-védőcsoportját eltávolítjuk, majd a felszabadult hidroxicsoportokat alkilezzük. A **66a** lariat éter előállításához a hidroxipropil oldalkart védeni szükséges, hogy az alkilezési reakció során az oldalkar OH-csoportja ne benzileződjön. Mivel a benzilidén-acetál elbontása savas hidrolízissel vagy katalitikus hidrogénezéssel lehetséges, olyan védőcsoportra volt szükség, mely legalább az egyik hatásnak ellenáll. Kutatócsoportunkban próbálkoztak már THP-csoporttal, azonban a szintézissor végén nem keletkezett izolálható főtermék. Munkám során kísérleteket végeztem pivaloil-védőcsoport alkalmazására, viszont ebben az esetben a benzilidén-csoportot csak részlegesen sikerült katalitikus hidrogénezéssel eltávolítani; teljes konverziót sem a légköri, sem a 12 bar nyomáson végzett reakció nem eredményezett.

Az **66b** metoxipropil oldalláncot tartalmazó koronaéter előállítására történt kísérletek szintén sikertelenek voltak, mivel a **26b** makrociklus benzilidén-csoportjának – savas közegű – eltávolítását és benzilezését követően kinyert és tisztított termék nem egyezett az előállítani kívánttal.



12. ábra. A **26c** koronaéter benzilidén-acetáljának hasítása

Az **66c** koronaéter előállításához a **26c** makrociklust első lépésben metanolos oldatban, *para*-toluol-szulfonsav (PTS) katalizátor jelenlétében forraltam, melynek során a benzilidén-acetál védőcsoport egyensúlyi reakcióban, benzaldehid-dimetil-acetál keletkezése közben eltávozott. Az átacetálozási reakciót követően a **67** intermediert tisztítás nélkül vittem tovább.

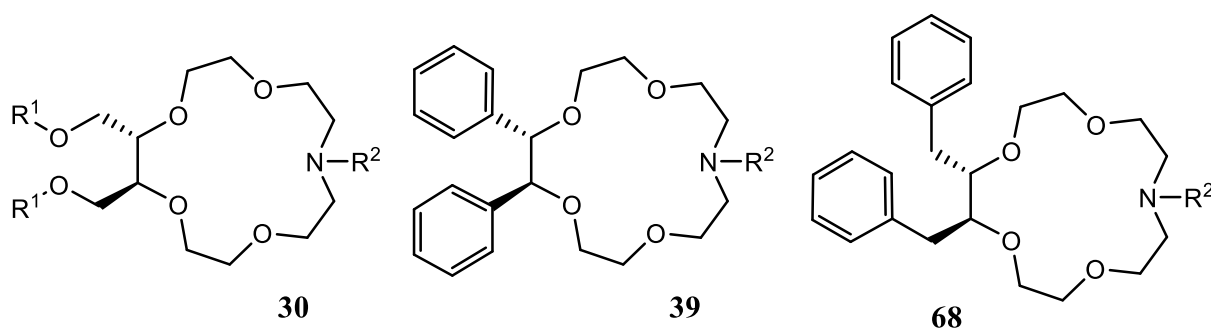


13. ábra. A **67** vegyület szabad OH-csoportjainak benzilezése

A **67** makrociklus szabad hidroxicsoporthait THF-ben, nátrium-hidrid bázissal deprotonáltam, majd az alkoholát oldatához benzil-bromidot adva alkileztem. A nyersterméket feldolgozás után preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam, így barna olajhoz jutottam. A **66c** koronaéter szerkezetét ^1H NMR spektrum alapján ellenőriztem, melyen némi szennyező mellett megjelentek a benzilhelyzetű hidrogénekhez tartozó jelek, valamint jól kivehetőek voltak a két metoxicsoporthoz tartozó szingulett, illetve a kiszélesedett NCH_2 csúcsok az egymásra torlódott OCH és OCH_2 multiplettek mellett.

4.1.2. (2S,3S)-1,4-Difenilbután-alapú koronaéterek szintézise

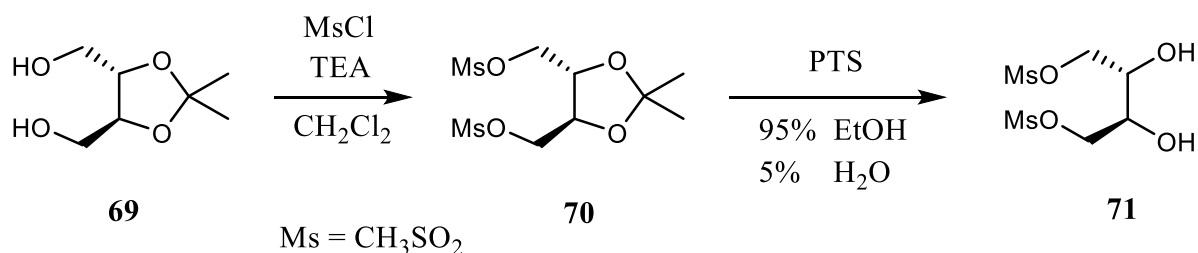
Kutatócsoportunkban korábban foglalkoztak már többféle L-treitolalapú koronaéter (**30**) szintézisével, melyeket sikeresen alkalmaztak aszimmetrikus reakciókban³⁷. Ezen katalizátorok esetében a makrociklus felépítésére alkalmas vicinális diol egy négy szénatomos cukoralkohol, melynek két primer hidroxicsoporthját különböző alkilcsoportokkal védhetjük. Kutatásom közvetlen előzményeként hidrobenzoinalapú koronaéterek (**39**) szintézise is megtörtént, melyekkel közepes vagy jó eredményt lehetett elérni enantioszelektív fázistranszfer reakciókban, valamint a katalizátorok regenerálását is meg lehetett valósítani⁴⁴. A két korábbi eredmény alapján olyan királis lariat éterek (**68**) előállítását terveztem meg, amelyek két fenilcsoportot tartalmaznak, de a makrociklustól metilén-csoport választja el őket. A szükséges vicinális diolok optikailag aktív szintézisére egy szakirodalomban kidolgozott módszert követtem⁶⁷, mely 2,3-O-izopropilidén-L-treitolból (**69**) indul. A **69** cukorszármazék a laboratóriumunkban nagyobb mennyiségben rendelkezésre állt, mely két egyszerű lépésben kapható meg dietil-L-tartarátból⁶⁸.



$R^1 = \text{Me, Bu, Bn}$

$R^2 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}, (\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3, (\text{CH}_2)_2(o\text{-CH}_3\text{O})\text{Ph}$

A **69** kiindulási vegyület két szabad hidroxicsoportját első lépésben metánszulfonsav-kloriddal reagáltattam diklórmétán oldószerben, trietil-amin bázis jelenlétében (**14. ábra**). Az acilezőszer feleslegét 10 órás szobahőmérsékletű reakció után telített NaHCO_3 -oldattal bontottam el, majd az elegyet feldolgoztam. A nyers termék sötétbarna színű szirup volt, melyből aktív szénes derítést követően jól kristályosítható volt a világosbarna színű **70** L-treitolszármazék, melyet olvadáspont és fajlagos forgatás alapján azonosítottam⁶⁷.

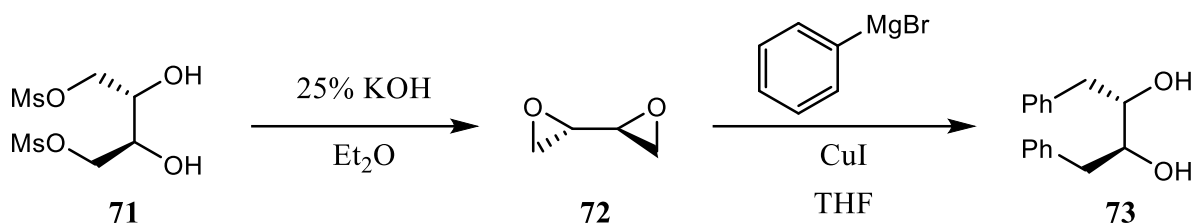


14. ábra. 2,3-O-Izopropilidén-L-treitol (**69**) mezilezése, majd az acetál védőcsoport eltávolítása

Következő lépésben a **70** cukorszármazék izopropilidén védőcsoportját távolítottam el 5% vizet tartalmazó etanolban való forralással, katalizátorként *para*-toluol-szulfonsavat alkalmazva (**14. ábra**). A hidrolízis lejátszódását követően a reakcióelegyet jeges vízzel hűtöttem, melynek hatására a **71** termék látványosan, pillanatszerűen kivált. Szűrést és dietil-éterrel való mosást követően 80%-os termeléssel jutottam a csillámszerű, piszkosfehér, kristályos anyaghoz, mely olvadáspont és fajlagos forgatás alapján megegyezik az irodalomban leírttal⁶⁷.

A védőcsoport eltávolítását követően a **71** treitolszármazék dietil-éteres oldatát 25%-os KOH-oldattal kevertettem (**15. ábra**). A lúgos közeg hatására a 2-es és 3-as helyzetű hidroxicsoportok deprotonálódnak, és nukleofil támadást intéznek a szomszédos szénatomokra, melyeken a mezilezés során jó távozócsoportokat alakítottam ki. Az így keletkezett **72** (2S,2'S)-

2,2'-bioxirán megőrzi sztereogén centrumainak térállását, és optikailag aktív formában kapható meg. Teljes konverziót követően a reakcióelegyet feldolgoztam, a vékonyréteg-kromatográfia alapján egységes anyagot pedig további tisztítás nélkül használtam fel. A nyerstermékből készült ^1H NMR spektrumban három azonos integrálú multipllett jelent meg a **72** vegyület 3 különböző kémiai környezetű hidrogénjének megfelelően, melyek kémiai eltolódásai a szakirodalmi adatokkal egyeznek⁶⁹.

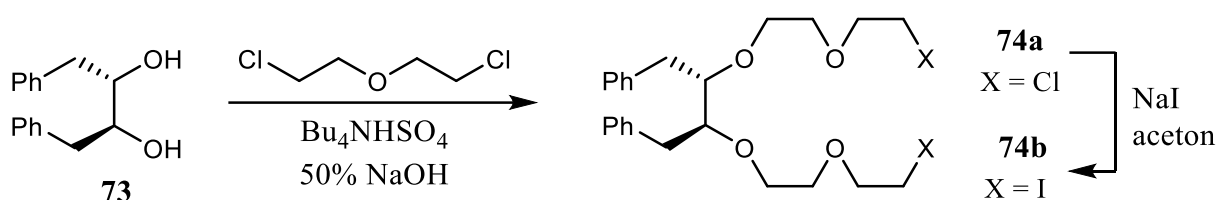


15. ábra. A **73** vicinális diol előállítása a **72** királis bioxiránon keresztül

A szintézis következő lépésében nukleofilként fenil-magnézium-bromidot használtam az elektrofil **72** bioxirán támadására. A Grignard-vegyületet 10 mol% réz(I)-jodiddal lágyítottam, így a reakció regioszelektíven ment végbe a szterikusan kevésbé gátolt 1,4-szénatomokon (**15. ábra**). A nyersterméket toluolból átkristályosítva 73%-os termeléssel fehér, pelyhes kristályokból álló anyaghoz jutottam, melynek olvadáspontja és fajlagos forgatása alapján a kívánt **73** terméket kaptam⁷⁰. A **73** diolból ^1H és ^{13}C NMR felvétel is készült, melyek az irodalmi spektrumokkal egyezést mutattak⁶⁷. Mivel egy C_2 szimmetriájú molekuláról van szó, a forgási szimmetriatengely két oldalán található atomok kémiai eltolódása páronként megegyezik egymással. Az ^1H NMR spektrumban jellegzetes volt a fenilcsoportok melletti metilénecsoportok két dublett-dublett jele (2,91 ppm és 2,84 ppm), melyek nagyobb, ~13,8 Hz-es felhasadása a geminális hidrogének egymással való csatolásának eredménye, a kisebb felhasadások (8,2 Hz, ill. 4,5 Hz) pedig a szomszédos CH-csoportokkal való eltérő nagyságú csatolásé.

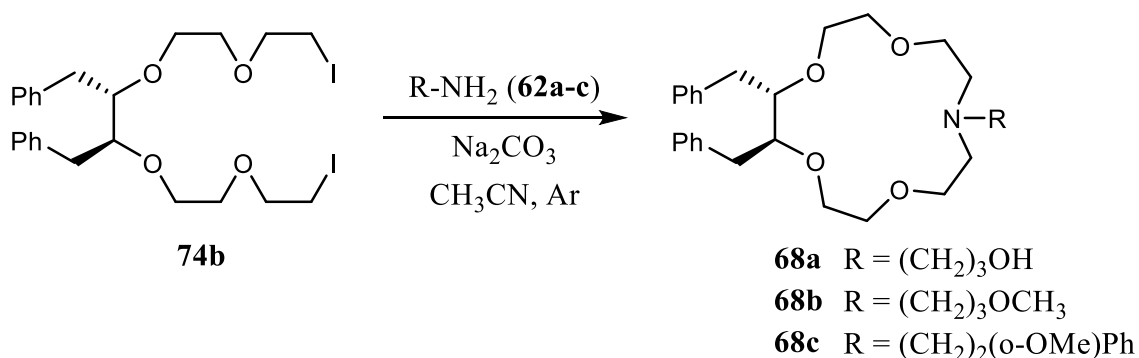
Az optikailag aktív (2*S*,3*S*)-1,4-difenilbután-2,3-diolra (**73**) a kutatócsoportunkban gyakran alkalmazott, jól működő, háromlépéses szintézissel építettem fel a makrociklust. Ennek első lépésében a **73** intermedier szabad 2-es és 3-as helyzetű hidroxicsoportjait Gross módszerét alkalmazva bisz(2-klóretil)éterrel alkileztem (**16. ábra**)³². A reakció folyadék-folyadék fázistranszfer katalitikus körülmények között játszódott le, az oldószer a feleslegben vett bisz(2-klóretil)éter volt, bázisként pedig 50%-os vizes NaOH-oldatot alkalmaztam. A katalizátor szerepét a Bu_4NHSO_4 kvaterner ammóniumsó töltötte be. A reakció szobahőmérsékleten ment végbe, melyen a reakcióelegy nagy viszkozitású, így motoros

keverővel biztosítottam az intenzív fázisérzékenységet. A reakcióelegyet 12 óra kevertetés után víz és diklórmétán elegyére öntve bontottam meg, majd a feldolgozás során a bisz(2-klóretil)éter feleslegét vákuumdesztillációval távolítottam el. Az alkilezési reakcióban számos melléktermék képződött, valamint az alkilezőszer nyomai is megtalálhatók voltak a viszkozusan folyó nyerstermékben, így oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam a **74a** klórtartalmú podánt, mely tiszta formában halvány türkizkék színű olaj volt. Mivel a **74a** vegyület a szakirodalomban még ismeretlen, szerkezetéről ^1H és ^{13}C NMR spektroszkópiával győződtem meg, valamint fajlagos forgatással jellemeztem. A főtermék mellett sikerült azonosítanom egy mellékterméket is, mely ^1H NMR spektrum alapján a biszklór-podánsból HCl eliminációval keletkező vinil-éter származék.



16. ábra. A **74b** jódtartalmú podáns előállítása alkilezést követő halogéncserével

A szintézis folytatásaként a korábban bemutatott *Finkelstein*-reakcióban a láncvégi klóratomokat jódatomokra cseréltem, így jobb távozócsoportokat kialakítva az **74b** podánsban. A sárga, olajos termékből ^1H és ^{13}C NMR felvétel készült. A spektrumokon megfigyelhetők voltak a biszjód-podáns vegyületek CH_2I csoportjainak jellegzetességei: a különösen kis kémiai eltolódású (2,99 ppm) ^{13}C jelek, valamint az egymásra torlódott OCH és OCH_2 jelektől (3,67-3,41 ppm) jól elkülönülő tripletek ($\delta = 3,17$ ppm, $^3J_{\text{C-H}} = 6,9$ Hz) az ^1H NMR spektrumban.



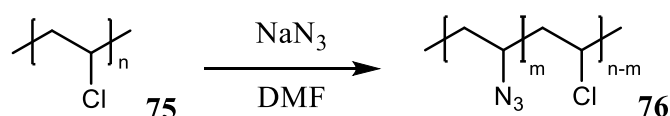
17. ábra. A **68a-c** koronaéterek szintézise *Gokel*-féle gyűrűzárással

A monoaza-15-korona-5-éterek felépítésének harmadik, utolsó lépésében a glükózszármazékoknál már ismertett reakcióban, *Gokel* módszerét alkalmazva, primer

aminok dialkilezésével alakítottam ki a **68a-c** makrociklusokat³³. A gyűrűzárás során a **62a-c** aminokat használva – a 4,6-di-*O*-butil-glükopiranozid-alapú koronaéterekhez (**63a-c**) hasonlóan – a nitrogénatomon hidroxipropil, metoxipropil, illetve (*orto*-metoxi)feniletil oldalláncokkal rendelkező **68a-c** lariat étereket állítottam elő, melyeket oszlopkromatográfiás tisztítás után sárga vagy barna színű olajokként nyertem ki 30-64%-os termeléssel. Az irodalomban ismeretlen **68a-c** makrociklusokat ¹H és ¹³C NMR alapján azonosítottam, továbbá fajlagos forgatással jellemeztem.

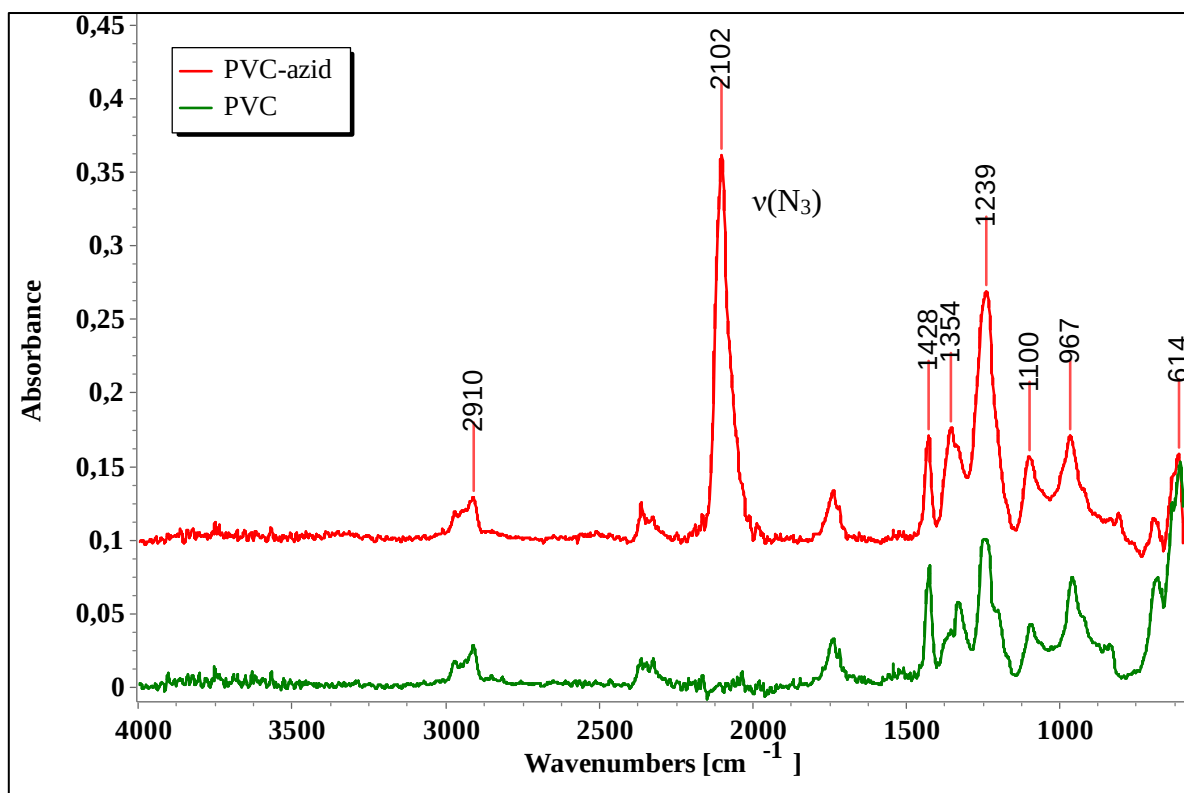
4.1.3. Koronaéter polimerhez rögzítése

A katalizátorok visszaforgatására egy másik lehetőség a makrociklusok szilárd hordozóhoz rögzítése. *Marosi* és munkatársai 2013-ban már megvalósították a **26a** koronaéter nanoszálak szilikagélhez való kapcsolását a hidroxipropil-csoporton keresztül, valamint sikeresen alkalmazták egy *Michael*-addícióban, azonban a katalizátor visszanyerését nem valósították meg³⁸. Munkám során egy, a cukoregységen propargilcsoporttal szubsztituált makrociklust rögzítettem azidcsoportokkal módosított PVC-re, így víznek és szerves oldószereknek ellenálló polimerhez jutottam.



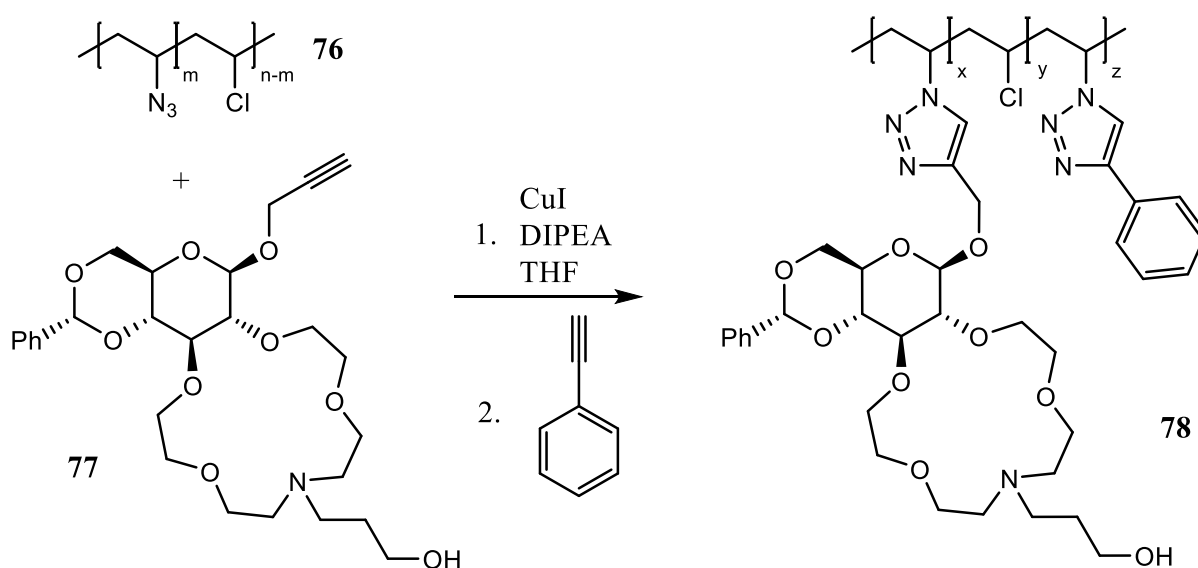
18. ábra. PVC módosítása azidcsoportokkal

A szintézis első lépésében kis molekulatömegű poli(vinil-klorid)-ból (**75**) indultam ki, melyet az irodalomban leírt módon szintetikusán módosítottam azidcsoportokkal⁷¹. A PVC-t DMF-ben feloldottam, majd nátrium-azidot adtam hozzá, és 60 °C-on két órán keresztül kevertettem. A nukleofil szubsztitúciós reakcióban részlegesen módosított **76** polimert víz hozzáadásával kicsaptam az oldatból, majd szűrtem, és a szervetlen anyagokat (a NaN₃ feleslegét, és a keletkezett NaCl-ot), valamint az oldószer maradékát vizes, majd etanolos mosással eltávolítottam. A **75** kiindulási anyagról és a **76** termékről abszorpciós FTIR spektrum készült, melyen megfigyelhető az azidcsoport karakterisztikus csúcsának megjelenése 2102 cm⁻¹-nél, illetve a ν_{C-Cl} jelének lecsökkenése a 600-620 cm⁻¹ tartományban, melyek alapján az azid-szubsztitúció részlegesen lejáródott.



19. ábra. FTIR spektrum PVC-ről és a 76 PVC-azidról

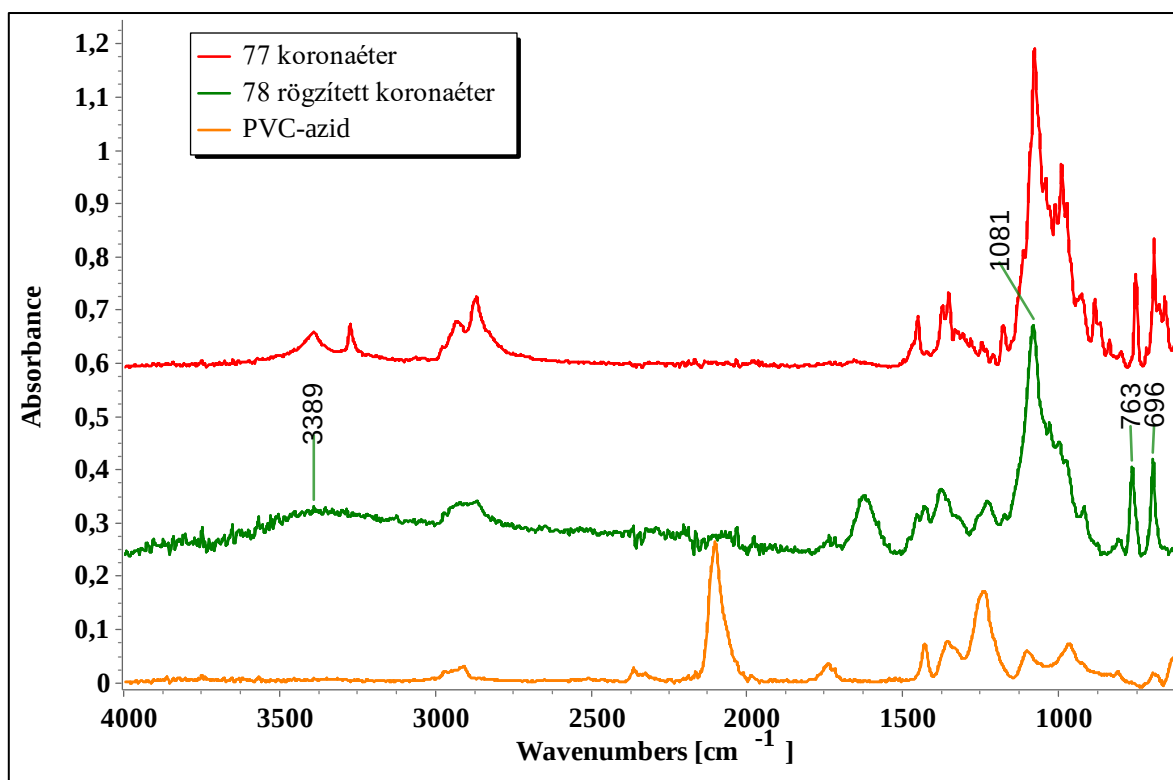
A PVC-N₃ melegítve oldódott DMSO-*d*₆-ban, így 60 °C-on ¹H NMR felvétel készült róla. A spektrumban egyértelműen elkülönülnek a CH-Cl és a CH-N₃ csoportok hidrogénjeihez tartozó jelcsoportok, melyek integráljai rendre 1,00 és 0,30, tehát az azid-szubsztitúció közelítőleg 23%-os. A konverzió pontosabb megállapításához elemanalízisre lenne szükség, mely jelenleg még nem történt meg.



20. ábra. A 77 makrociklus rögzítése „click” reakcióval

Következő lépésben a **20. ábrán** látható módon a **77** propargil-szubsztituált koronaétert – melyet kutatócsoportunkban előzőleg már előállítottak – „click” reakcióval a **76** PVC-azidhoz kapcsoltam. Az úgynevezett CuAAC (Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition) mechanizmusú reakció tulajdonképpen egy 1,3-dipoláris cikloaddíció, melyben acetilén reagál azid-funcióval 1,2,3-triazolgyűrű keletkezése közben. Annak érdekében, hogy a **78** polimerhez ismert mennyiségű makrociklus kötődjön, **77**-ből 0,16 mmol-t használtam 0,100 g PVC-azid oldatához, mely hozzávetőlegesen 10%-os helyettesítésnek felel meg. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtem, a koronaéter egy nap elteltével már nem volt kimutatható a reakcióelegyben. Ezt követően az elreagálatlan azidcsoportokat fenilacetilén hozzáadásával, és további kétnapi reakcióidővel alakítottam kevésbé reaktív fenil-triazol egységekké. A **78** polimert metanol és víz hozzáadásával csaptam ki, majd szűrést követően vízzel és metanollal, illetve a réz(I)- és/vagy réz(II)-ionok eltávolítása érdekében EDTA-oldattal is mostam. Az izolált termék tömege 0,195 g volt, tehát a **78** katalizátor koronaéter-koncentrációja 0,82 mmol/g.

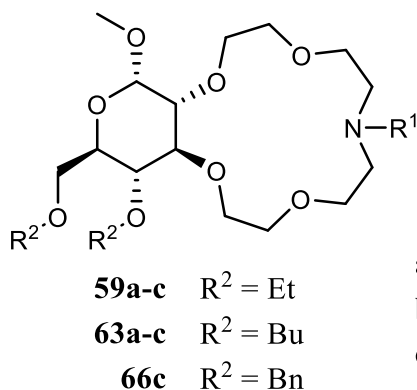
A **78** termékből és a **77** koronaéterből FTIR spektrumokat vettem fel, melyek a **76** PVC-aziddal összehasonlítva a **21. ábrán** láthatóak. A spektrumokon egyértelműen megfigyelhető a 2102 cm⁻¹-es karakterisztikus azid-csúcs eltűnése, mely alapján a konverzió teljes volt. **78** spektrumán a 3389 cm⁻¹ hullámszámú elnyúlt jel a szabad OH-csoportéhoz tartozik, a 900-1150 cm⁻¹ tartományban látható intenzív sáv pedig a glükózegység és a koronaéter C-O kötéseinek meglétét jelzi. A kisebb hullámszám-tartományban megjelent a monoszubsztituált aromás vegyületekre jellemző két erős csúcs $\tilde{\nu} = 696$ és 763 cm⁻¹-nél, melyek a benzolgyűrű deformációs rezgéseikhez tartoznak. Összességében az infravörös spektroszkópiai vizsgálatok megerősítik a várt **78** szerkezetet. A katalizátor további jellemzése nehézségekbe ütközött, mivel eddigi kísérleteim alapján a polimer oldhatatlan alkoholokban, ketonokban, szénhidrogénekben, halogénezett oldószerekben, éterekben (beleértve a THF-et), és poláris aprotikus oldószerek közül DMF-ben és DMSO-ban, így hagyományos NMR spektrum felvétele nem lehetséges, más módszerek alkalmazására pedig még nem volt lehetőségem.



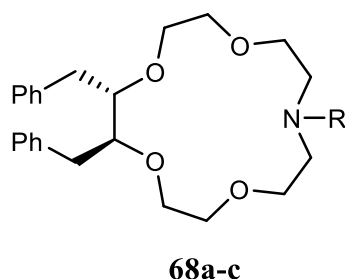
21. ábra. A kiindulási anyagok és a **78** rögzített koronaéter FTIR spektrumai

4.2. Aszimmetrikus reakciók

A szintéziseket követően az általam előállított koronaéterek fázistranszfer katalizátorként való alkalmazhatóságát kipróbáltam különböző modellreakciókban. A kísérletek során elsősorban azt vizsgáltam, hogy a **63a-c**, **66c**, és **68a-c** vegyületek képesek-e aszimmetrikus indukciót kiváltani, illetve mekkora enantiomerfelesleget eredményeznek különböző katalitikus rendszerekben, valamint a feldolgozás során visszanyerhetőek-e. Ehhez olyan folyadék-folyadék és szilárd-folyadék fázisú reakciókat választottam ki, melyek körülményeit a kutatócsoportunkban korábban már optimalizálták cukoralapú koronaéterekre.



- a:** $R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$
b: $R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$
c: $R^1 = (\text{CH}_2)_2(\text{o-OMe})\text{Ph}$



Az enantioszelektív szintézisek termékeit preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam, majd királis HPLC méréssel határoztam meg az enantiomerfelesleget. Az eredményeket összehasonlítottam a korábbi kutatásom során előállított **59a-c** metil-4,6-di-O-etil- α -D-glükopiranozid-alapú koronaéterekkel végzett kísérletekkel.

4.2.1. Aszimmetrikus *Darzens*-kondenzációk

A kutatócsoportunkban korábban részletesen vizsgáltak különböző *Darzens*-kondenzációkat szénhidrátalapú koronaéterek jelenlétében, köztük benzaldehidszármazékok (pl. **41**) és α -klóracetofenon (**40**) reakcióját, mely *transz*-szelektívnek bizonyult. Az általam szintetizált új vegyületeket először az **1. táblázatban** látható reakcióban vizsgáltam. A kondenzációt előzőleg optimalizált, folyadék-folyadék fázistranszfer katalitikus körülmények között valósítottam meg, szerves oldószerként toluolt, bázisként 30%-os vizes NaOH-oldatot alkalmaztam, valamint 10 mol% katalizátort használtam fel.

1. Táblázat. Királis koronaéterek alkalmazása aszimmetrikus *Darzens*-kondenzációban

Sor	Katalizátor		Idő [óra]	Termelés [%] ^a	ee [%] ^b
1	di-Et- α -D-glükopiranozid	59a	1	69	52 ^c
2		59b	1	68	29 ^c
3		59c	1	66	19 ^c
4	di-Bu- α -D-glükopiranozid	63a	1	78	54 ^c
5		63b	1	57	30 ^c
6		63c	1	71	9 ^c
7	di-Bn- α -D-glükopiranozid	66c	1	79	5 ^c
8	(S,S)-1,4-difenilbután	68a	1	74	35 ^d
9		68b	1	28	19 ^d
10		68c	1	42	8 ^d
11	polimerhez rögzített	78	20	11	3 ^d

^a: preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alapján

^b: királis HPLC mérés alapján

^c: a reakciósémában feltüntetett (2*R*,3*S*)-izomer keletkezett feleslegben

^d: a (2*S*,3*R*)-izomer keletkezett feleslegben

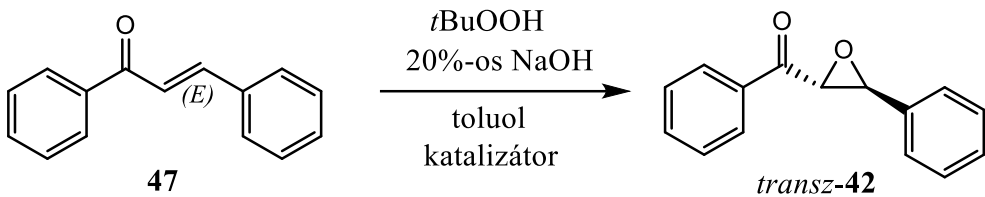
A kísérletek során egy óra szobahőmérsékleten való kevertetést követően minden esetben teljes volt a konverzió. Az **1. táblázatból** látható, hogy az előállított koronaéterek képesek voltak kis vagy közepes mértékű aszimmetrikus indukciót kifejezni a vizsgált *Darzens*-kondenzációban, és általában közepes (42-78%) termeléssel jutottam a **42** termékhez. Kivételt képez a **68b** katalizátorral végzett reakció, mely esetében a melléktermékek képződése miatt csupán 28%-os termelést értem el. Általánosan megállapítható, hogy az azonos oldalkarral rendelkező katalizátorok közül a 4,6-di-*O*-alkil-glükopiranozid-alapúak (**63a-c**, **66c**) nagyobb mértékű enantioszelektivitást mutattak, mint az (*S,S*)-1,4-difenilbután-alapúak (**68a-c**), illetve azonos alapváz esetén a hidroxipropil oldalkarral rendelkező lariat éterek eredményezték a legnagyobb ee értéket, az (*orto*-metoxi)feniletil oldalkarral rendelkezők pedig a legkisebbet. A dibutil-helyettesített katalizátorok (**63a-c**) hasonlóan viselkedtek, mint a korábban előállított dietil-származékok (**59a-c**), **63c** kivételével, mely kisebb mértékű aszimmetrikus indukciót váltott ki. Az egyetlen vizsgált benzilcsoportokkal szubsztituált glükózalapú makrociklus (**66c**) hasonlóan gyenge szelektivitást eredményezett, mint a dibutil-analagonja (**63c**). Megjegyzendő továbbá, hogy minden esetben *transz*-**42** terméket lehetett izolálni, azonban míg a **63a-c** és **66c** glükózalapú makrociklusok esetében korábbi röntgenkristallográfiás analízis alapján a (*2R,3S*)-enantiomer keletkezett nagyobb arányban^{37c}, addig a **68a-c** difenilbután-alapú katalizátorok a (*2S,3R*)-enantiomer keletkezését részesítették előnyben, mely megfigyelhető volt a királis HPLC kromatogramok csúcsintenzitásából.

A **78** polimerhez rögzített makrociklus esetén a teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő drasztikusan megnőtt, a keletkezett, közel racém összetételű termék pedig kis termeléssel (11%) volt izolálható.

4.2.2. Aszimmetrikus epoxidációk

A **63a-c**, **66c**, és **68a-c** koronaéterek aktivitását egy másik folyadék-folyadék fázistranszfer körülmények között végrehajtott reakcióban, a *transz*-kalkon (**47**) *tert*-butilhidroperoxiddal való epoxidációjában is vizsgáltam. A reakciót szobahőmérsékleten, toluol oldószerben, 20%-os vizes NaOH bázis és 10 mol% katalizátor alkalmazása mellett hajtottam végre, termékként a *transz*-**42** kalkon-epoxidot kaptam, mely megegyezik az előzőleg ismertetett *Darzens*-kondenzációban keletkező vegyülettel. A reakcióelegy feldolgozása során hasonlóan jártam el, a **42** epoxiketont jó termeléssel (77-86%) kaptam.

2. Táblázat. Királis koronaéterek alkalmazása aszimmetrikus epoxidációban

					
Sor	Katalizátor		Idő [óra]	Termelés [%] ^a	ee [%] ^b
1	di-Et- α -D-glükopiranozid	59a	4	79	75 ^c
2		59b	20	69	24 ^c
3		59c	24	70	21 ^c
4	di-Bu- α -D-glükopiranozid	63a	24	77	67 ^c
5		63b	50	83	31 ^d
6		63c	50	83	20 ^c
7	di-Bn- α -D-glükopiranozid	66c	72	61	9 ^c
8	(S,S)-1,4-difenilbután	68a	20	83	26 ^d
9		68b	68	86	3 ^d
10		68c	68	82	3 ^d

^a: preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alapján

^b: királis HPLC mérés alapján

^c: a reakciósémában feltüntetett (2R,3S)-izomer keletkezett feleslegben

^d: a (2S,3R)-izomer keletkezett feleslegben

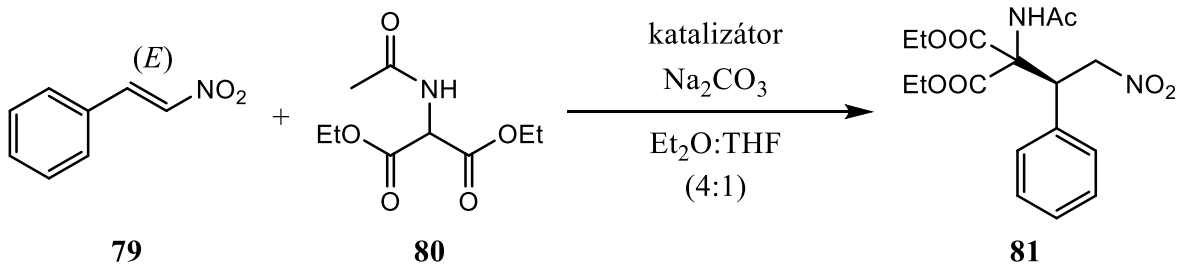
A 2. táblázatban feltüntetett eredmények alapján megállapítható, hogy a **63a-c** katalizátorok hasonlóan a dietil-analagonokhoz kis és közepes mértékű szelektivitást biztosítottak (67% ee-ig), szemben a **66c** makrociklussal, mely esetben kifejezetten kis enantiomerfelesleggel lehetett a terméket kinyerni. Az (S,S)-1,4-difenilbután-alapú koronaéterek esetében a **68a** vegyület még képes volt kisebb mértékű aszimmetrikus indukció kiváltására (26% ee), azonban a másik két lariat éter (**68b-c**) alkalmazása esetén gyakorlatilag racém elegyként keletkezett a **42** epoxiketon. Az azonos alapvázú lariat éterek közül minden esetben a hidroxipropil-oldalláncot tartalmazó bizonyult a legszelektívebbnek. Megállapítható továbbá, hogy mind a 7 újonnan vizsgált katalizátor jó termelést (77-86%) biztosított, azonban ehhez a nitrogénatomon metoxipropil és (orto-metoxi)feniletill-csoportokkal szubsztituált származékoknak hosszabb reakcióidőre volt szüksége. A vizsgált aszimmetrikus epoxidáció esetén is megfigyelhető volt, hogy a **68a-c** koronaéterek a (2S,3R)-izomer keletkezését részesítették előnyben, szemben a **63a**, **63c** és **66c** glükózalapú makrociklusokkal, melyek a

másik enantiomert. Kivételt képez a **63b** katalizátor, mely meglepő módon ebben a reakcióban szintén a szokásostól eltérő enantiomer feleslegét eredményezte.

4.2.3. Aszimmetrikus *Michael*-addíciók

Az előállított koronaétereket a *transz*- β -nitrosztirol (**79**) dietil-acetamidomalonáttal (**80**) történő szilárd-folyadék fázisú *Michael*-addíciójában is teszteltem (**3. táblázat**). A reakciók a kutatócsoportunkban korábban optimalizált körülmények között, dietil-éter és tetrahidrofuran 4:1 arányú elegyében, szilárd nátrium-karbonát és 10 mol% katalizátor alkalmazása mellett, szobahőmérsékleten mentek végbe. A **81** adduktot preparatív VRK-s tisztítást követően 24-45%-os termeléssel nyertem ki. A gyengébb termelések oka a reakció közben keletkező, nehezen szűrhető, vízben és szerves oldószerekben oldhatatlan szilárd anyag lehet, mely valószínűleg a β -nitrosztirolból képződő polimer.

3. Táblázat. Szénhidrátalapú koronaéterek alkalmazása aszimmetrikus *Michael*-addícióban

					
Sor	Katalizátor		Idő [óra]	Termelés [%] ^a	ee [%] ^b
1	di-Et- α -D-glükopiranozid	59a	20	28	42
2		59b	48	42	28
3		59c	120	33	21
4	di-Bu- α -D-glükopiranozid	63a	72	45	5
5		63b	72	45	0
6		63c	72	30	3
7	di-Bn- α -D- glükopiranozid	66c	16	42	16
8	(S,S)-1,4-difenilbután	68a	48	27	46
9		68b	48	27	29
10		68c	48	24	10

^a: preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alapján

^b: királis HPLC mérés alapján

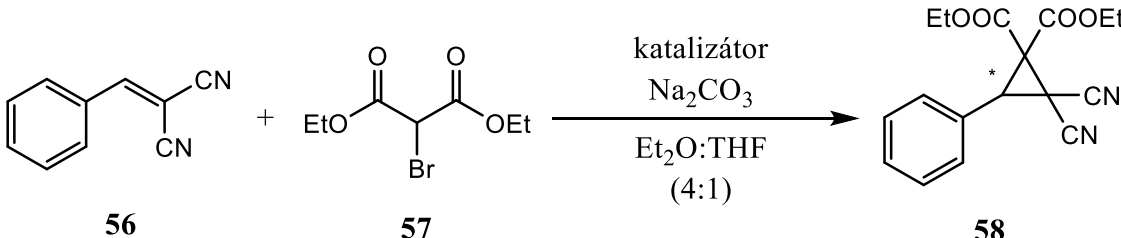
A **3. táblázatban** összefoglalt enantiomerfelesleg-értékek alapján egyértelműen látszik, hogy a 4,6-di-*O*-butil-glükopiranozid egységet tartalmazó koronaéterek (**63a-c**) ebben a

reakcióban nem voltak képesek aszimmetrikus indukciót kiváltani, a **81** termék gyakorlatilag racém formában keletkezett, az **59c** vegyület dibenzil-analagonja (**66c**) pedig kis mértékű (16% ee) szelektivitást eredményezett. A **68a-c** lariat éterek esetén szintén kis enantiomerfelesleg volt mérhető, azonban ezen katalizátorok esetén megfigyelhető a különböző oldalkarok hatása a reakcióra: legjobbnak ismét a hidroxipropil-csoport bizonyult.

4.2.4. Benzilidén-malonitril aszimmetrikus ciklopropanálása

Munkám során egy MIRC-reakcióval is foglalkoztam, amelyben *Michael*-akceptorként egy elektronban szegény kettőskötést tartalmazó alként, benzilidén-malonitrilt (**56**), távozócsoportot is tartalmazó CH-savas vegyületként pedig dietil-brómmalonátot (**57**) alkalmaztam. A reakciót kutatócsoportunkban korábban már részletesen vizsgálták, szénhidrátalapú koronaéterek használata esetén a dietil-éter és a tetrahidrofuran 4:1 arányú elegye bizonyult optimális oldószernek szilárd Na_2CO_3 bázis, és 10 mol% katalizátor alkalmazása mellett. A **58** terméket jó termeléssel (75-90%) kaptam meg.

4. Táblázat. Szénhidrátalapú koronaéterek alkalmazása ciklopropanálásban

					
Sor	Katalizátor		Idő [óra]	Termelés [%] ^a	ee [%] ^b
1	di-Et- α -D-glükopiranozid	59a	48	38	22
2		59b	24	40	99
3		59c	24	92	15
4	di-Bu- α -D-glükopiranozid	63a	24	81	25
5		63b	72	75	26
6		63c	48	90	16
7	di-Bn- α -D- glükopiranozid	66c	23	67	11
8	(S,S)-1,4-difenilbután	68a	6	82	42
9		68b	6	83	46
10		68c	6	77	37
11	polimerhez rögzített	78	20	79	5

^a: preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alapján

^b: királis HPLC mérés alapján

A **4. táblázat** adataiból látható, hogy az előállított **63a-c** és **66c** glükóزالapú katalizátorok alkalmazásával kis mértékű enantioszelektivitás volt elérhető (11-26% ee), a hidroxipropil és metoxipropil oldalkarokat tartalmazókkal némileg nagyobb, mint az (*orto*-metoxi)feniletil-szubsztituáltakkal. A **63a-c** és **66c** koronaéterekkel szemben hatékonyabbnak bizonyultak a **68a-c** (*S,S*)-1,4-difenilbután-alapú makrociklusok (37-46% ee), melyeknél az oldalkar befolyása hasonló volt. A **68a-c** katalizátorok esetében a reakcióidő is jelentős mértékben lecsökkent számottevő melléktermékek megjelenése nélkül.

A **78** katalizátor – a *Darzens*-kondenzációhoz hasonlóan – a ciklopropanálásban ismét kis mértékű aszimmetrikus indukciót fejtett ki (5% ee), azonban a kétfázisú rendszerekhez hasonló termeléssel (79%), és a reakcióidő jelentős megnövekedése nélkül játszódott le a reakció. A hordozóhoz rögzített koronaéterrel elért különösen kis enantioszelektivitás egyik lehetséges oka a zsúfolt polimer lánc sztérikus gátja a kiralitást biztosító szénhidrátegység közelében. Egy másik lehetséges ok a triazolgyűrű bázikus nitrogénjeinek kelátképző hatása⁷², illetve a hozzá kapcsolódó fenilcsoportok π - π kötőhelye, melyek következtében a reagensek nem a glükóz sztereogén centrumainak közelében reagálnak egymással. A jövőben kísérleteket fogok végezni kizárólag fenil-triazol szubsztituenseket tartalmazó polimerrel, hogy a jelenségről további ismereteket szerezsek.

4.3. Katalizátorok visszaforgathatóságának vizsgálata

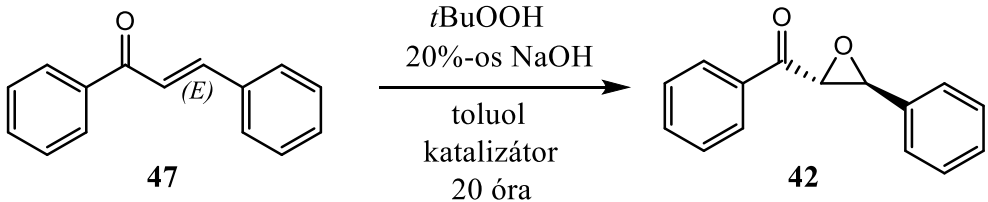
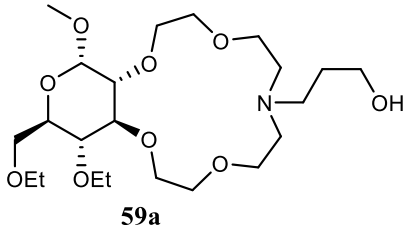
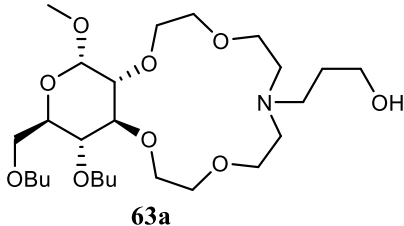
4.3.1. Sóképzésen keresztüli visszaforgatás

Előzetes vizsgálatok alapján mind az **59a-c**, **63a-c**, és **66c** 4,6-di-*O*-alkil- α -D-glükopiranozid-alapú, mind a **68a-c** (2*S*,3*S*)-1,4-difenilbután-alapú koronaéterek visszanyerhetőek a reakcióelegyből változó (43-98%-os) termeléssel. A regenerálhatóság részletesebb vizsgálata érdekében kiválasztottam két olyan reakciót, melyekben nagyobb mértékű enantioszelektivitást tapasztaltam, és méretnövelt reakciókban megvalósítottam a katalizátorok sósavas sóképzésen alapuló izolálását, valamint többszöri felhasználás során megfigyeltem a termelésben és enantioszelektivitásban bekövetkező esetleges változásokat.

Az egyik ilyen reakció az előzőleg ismertetett folyadék-folyadék fázisú epoxidálás, melyben az **59a** dietil-szubsztituált glükóزالapú koronaéter korábban 75%-os, a **63a** dibutil-származék pedig 67%-os enantiomerfelesleget eredményezett (**1. táblázat**). A méretnövelt kísérletben a reakcióelegy feldolgozása során a szerves fázisból a makrociklust 10%-os sósavval hidroklorid-sóként extraháltam, majd az egyesített sósavas fázisok pH-ját 20%-os NaOH-oldattal 9-esre állítottam. A bázissá visszaalakított koronaétert diklórmetános extrakcióval nyertem ki a vizes fázisból. A lariat éterek újbóli felhasználása során a reakció

méretét mindig a katalizátorhoz igazítottam. Háromszori visszaforgatást vizsgáltam, melynek eredményeit az **5. táblázatban** foglaltam össze.

5. táblázat. Az **59a** és a **63a** szénhidrátalapú koronaéterek visszaforgatásának vizsgálata *transz*-kalkon (**47**) epoxidálásában

				
Katalizátor	Felhasználások száma	Termelés [%] ^a	ee [%] ^b	Visszanyert katalizátor [%]
 59a	1	83	58	80
	2	85	56	84
	3	82	54	83
 63a	1	89	53	84
	2	84	43	86
	3	82	51	80

^a: preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alapján

^b: királis HPLC mérés alapján

Az **5. táblázatból** az látható, hogy a reakciókban elért termelés többszöri felhasználás után sem változott jelentősen, illetve a koronaéterek visszanyerése is jó, 80-86%-os termeléssel megvalósítható volt. A két makrociklus egyaránt közepes enantioszelektivitást (43-58% ee) biztosított a visszaforgatások során, az **59a** dietil-származék eredményeiben kis mértékű csökkenés figyelhető meg, a **63a** dibutil-származék esetén nagyobb az ingadozás. Harmadik használat után az 56% (**59a**), illetve 58% (**63a**) össztermeléssel visszanyert katalizátorok tisztaságát vékonyréteg-kromatográfiával, valamint ¹H és ¹³C NMR spektroszkópiával vizsgáltam. A VRK alapján egységes **59a** és **63a** regenerált koronaéterek NMR spektrumaiban fő szennyezőként megjelentek a paraffinolaj alifás csúcsai, illetve kis intenzitással a *terc*-butil-alkohol metilcsoportjának jelei, valamint számos apró multipllett az alifás és aromás

tartományokban. Összességében elmondható, hogy a **59a** dietil-, illetve a **63a** dibutil-szubsztituált glükózalapú katalizátor hasonló termeléssel és szennyezésprofillal visszaforgatható volt a vizsgált epoxidálásban.

A másik kiválasztott reakció a benzilidén-malonitril (**56**) MIRC-reakciója volt, amelyben az **59b** katalizátor korábban 99%-os enantiomerfelesleget eredményezett (**4. táblázat**). A méretnövelt reakcióban a koronaétert az előzőekhez hasonlóan nyertem vissza és regeneráltam, a kapott eredmények a **6. táblázatban** láthatóak.

6. táblázat. Az **59b** koronaéter visszaforgatásának vizsgálata **56** ciklopropanálásában

Katalizátor	Felhasználások száma	Termelés [%] ^a	ee [%] ^b	Visszanyert katalizátor [%]
	1	78	25	91
	2	83	23	99
	3	91	24	86

^a: preparatív vékonyréteg-kromatográfiás elválasztás alapján

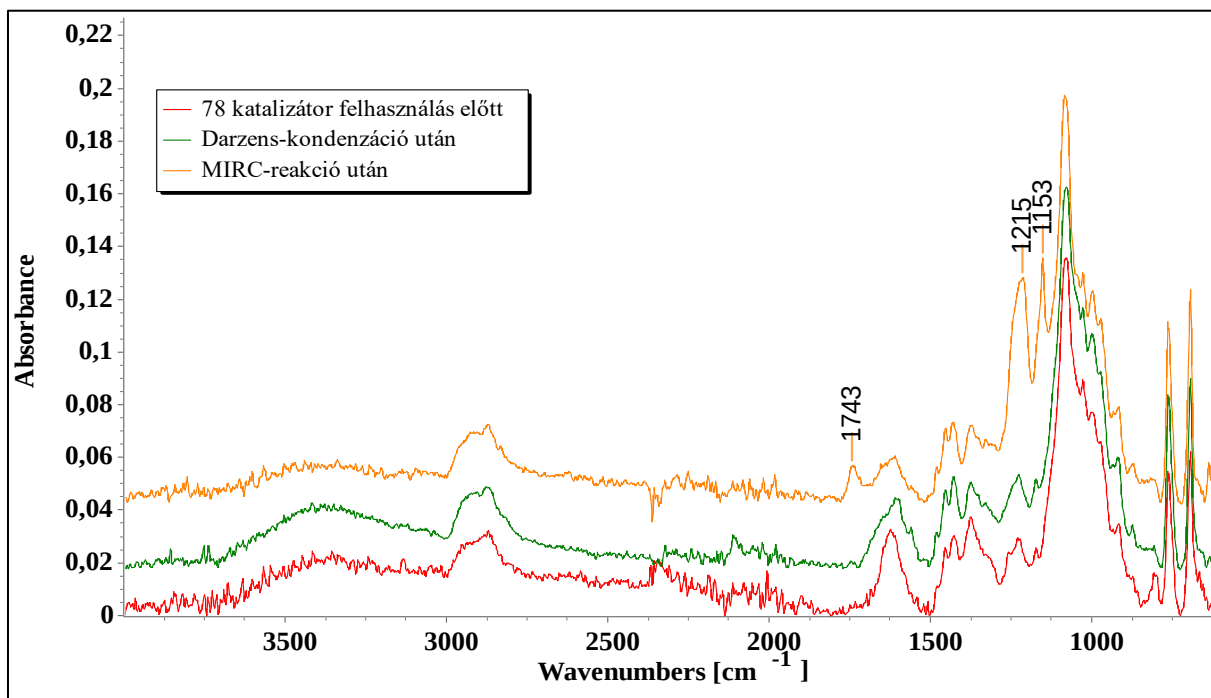
^b: királis HPLC mérés alapján

A kísérleti adatok alapján egyértelművé vált, hogy a korábban elért nagyfokú enantioszelektivitást nem lehetett reprodukálni a méretnövelt reakciókban, a többszöri felhasználás során kis, 23%-os enantiomerfelesleg körül ingadoztak a mérési eredmények. A jelenség pontos okának vizsgálata jelenleg még folyamatban van. A termelések az újbóli felhasználással kis mértékű javulást mutattak. Az **59b** koronaéter visszanyerésének aránya ingadozó, de az **59a** és **63a** makrociklusokkal összehasonlítva jobb, 77%-os össztermeléssel volt regenerálható a harmadik felhasználás végén. A visszaforgatások után az **59b** katalizátorról felvett ¹H és ¹³C NMR spektrumokon szennyezőként kis mennyiségű paraffinolaj, és az **58** termék jelent meg, összességében azonban tisztábbnak bizonyultak, mint az **59a** és **63a** hidroxipropil oldallánccal rendelkező lariat éterek.

4.3.2. Szilárd hordozóhoz rögzített katalizátor visszaforgatása

A **78** polimerhez rögzített koronaéter aszimmetrikus indukcióra való hatását és visszanyerését két reakcióban vizsgáltam: a korábban ismertetett *Darzens*-kondenzációban (**1. táblázat**), valamint benzilidén-malonitril (**56**) ciklopropanálásában (**4. táblázat**).

A folyadék-folyadék-szilárd háromfázisú *Darzens*-kondenzáció esetén azt tapasztaltam, hogy az eredetileg zöld színű katalizátoron barna elszíneződés jelent meg a reakció előrehaladtával (**23. ábra**). A polimert kiszűrtem, toluollal lemostam, majd a szerves fázisból izoláltam a terméket. A kiszűrt **78** katalizátort metanollal és vízzel felváltva mostam, hogy a lúgot és a szerves anyagokat is eltávolítsam róla. Vákuumexszikkátorban való szárítást követően 2,6%-os tömegnövekedést tapasztaltam, amire kétféle magyarázatot találtam: **78**-on valamilyen szennyező kötődött meg kovalensen, vagy a polimer zárványként tartalmazta azt. A regenerált katalizátorból FTIR spektrumot vettem fel, hogy tisztaságát ellenőrizni tudjam. A **22. ábrán** – zöld színnel – feltüntetett spektrum gyakorlatilag megegyezik a felhasználás előtti felvétellel (piros), amely alapján a **78** szilárd hordozóhoz rögzített koronaéteren nem ment végbe számottevő változás. Mivel az általam alkalmazott ATR technikával csupán az anyagok felülete vizsgálható, elképzelhető, hogy a katalizátor belső részein történt olyan változás, amely a tömegnövekedést okozta.



22. ábra. A **78** katalizátor FTIR spektruma felhasználás előtt, valamint a visszanyerést követően

A benzilidén-malonitril (**56**) MIRC-reakcióját folyadék-szilárd-szilárd háromfázisú rendszerben valósítottam meg szilárd Na₂CO₃ bázis alkalmazásával. A reakció végeztével a

katalizátort ismét szűréssel távolítottam el, majd dietil-éterrel mostam le a termék és a reagensek maradékát, a szűrletet pedig feldolgoztam. Szilárd bázis alkalmazása miatt a **78** polimer mellől először feloldottam vízben a nátrium-karbonátot, majd többször mostam felváltva vízzel és metanollal. Az így regenerált katalizátor világosabb színű volt, és a szemcsék aprózódása volt megfigyelhető (**23. ábra**). Vákuumexszikkátorban való alapos szárítást követően 4,3%-os tömegnövekedést tapasztaltam. Az IR spektrumban a felhasználás előtti **78**-hoz képest három új jel figyelhető meg: egy kisebb intenzitású 1736 cm^{-1} -nél, valamint 1214 és 1153 cm^{-1} -nél az eredetinel nagyobb abszorbanciájú csúcsok. A hullámszámok egybeesnek az észterek $\text{C}=\text{O}$, illetve $\text{O}-\text{C}-\text{O}$ rezgéseivel, így feltehetően a visszanyert polimer vagy szennyezőként tartalmaz dietil-brómmalonátot (**57**), vagy a MIRC-reakció során a **78** katalizátor hidroxipropil-csoportjának O -alkilezése is lejátszódott.

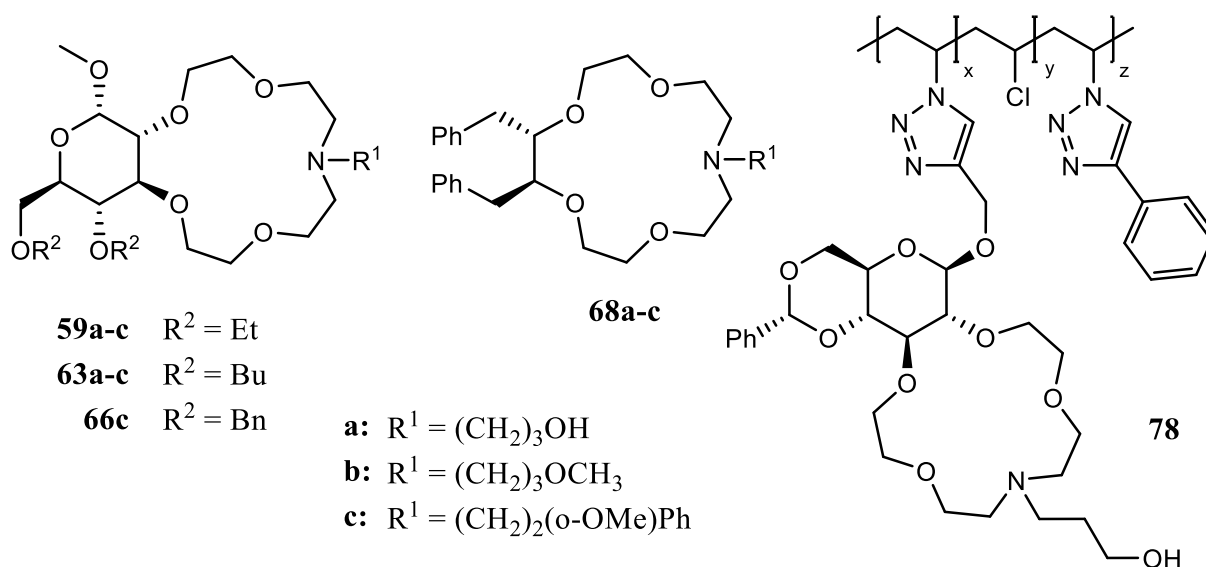


23. ábra. A **78** katalizátor felhasználás előtt (balra), *Darzens*-reakció után (középen), és MIRC-reakció után (jobbra)

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatómunkám során előállítottam hat, a szakirodalomban eddig ismeretlen koronaétert (**63a,c**, **66c**, **68a-c**), valamint egy korábban már leírt makrociklus (**63b**) szintézisét is megismételtem. A **63a-c** metil-4,6-di-*O*-butil- α -D-glükopiranozid-alapú lariat éterek előállítása során egy előrehaladott intermedierből, a **60** klórtartalmú podánsból indultam ki, melyekből két lépésben jutottam a kívánt termékekhez. A kutatócsoportunkban korábban előállított **26c** makrociklusból kiindulva egy átacetálozást követő benzilezéssel kerülőúton kaptam meg a **66c** metil-4,6-di-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid-alapú koronaétert. A **68a-c** lariat éterek előállítása során izopropilidén-L-treitolból (**69**) kiindulva négylépéses szintézisben jutottam a kulcsintermedier (2*S*,3*S*)-1,4-difenilbután-2,3-diolhoz (**73**), melyre három lépésben építettem fel a monoaza-15-korona-5 struktúrát.

Elvégeztem továbbá a **77** propargil-szubsztituált koronaéter azidcsoportokkal módosított PVC-hez rögzítését „click”-reakción keresztül. Az így előállított **78** polimert FTIR spektroszkópiával jellemeztem.



A **63a-c**, **66c** és **68a-c** makrociklusokat különböző folyadék-folyadék, illetve folyadék-szilárd fázistranszfer rendszerekben alkalmaztam katalizátorként. A reakciók során általában kis mértékű aszimmetrikus indukciót váltottak ki, azonban néhány esetben közepes mértékű szelektivitást tapasztaltam. A folyadék-folyadék fázisú *Darzens*-kondenzációban (**1. táblázat**) és epoxidálásban (**2. táblázat**) a hidroxipropil-oldalkarral rendelkező **63a** és **68a** lariat éterek szelektívebbnek bizonyultak (67% ee-ig), mint a másik két oldallánccal szubsztituált analogon. A **68a-c** katalizátorok kisebb mértékű aszimmetrikus indukciót fejtettek ki, mint a **63a-c**

koronaéterek, azonban a **42** kalkon-epoxid másik enantiomerjének feleslegét eredményezték. A **66c**-vel végzett reakciókban közel racém összetételű terméket izoláltam.

A vizsgált szilárd-folyadék fázisú *Michael*-addícióban (**3. táblázat**), illetve MIRC-reakcióban (**4. táblázat**) a **68a-c** katalizátorok általában szelektívebbek voltak (46% ee-ig), mint az azonos oldallánccal rendelkező **63a-c** és **66c** glükózalapú megfelelőik. Míg a **63a-c** dibutil-helyettesített koronaéterek benzilidén-malonitril (**56**) ciklopropanálásában 16-26%-os enantiomerfelesleget biztosítottak, a dietil-acetamidomalonát (**80**) *transz*- β -nitrosztírolra (**79**) való *Michael*-addíciójában gyakorlatilag racém összetételű terméket eredményeztek, szemben a **66c** dibenzil-analogonnal, mely kis mértékű aszimmetrikus indukciót képes volt kifejteni (16% ee).

A korábban előállított **59a** metil-4,6-di-*O*-etil- α -D-glükopiranozid-alapú, hidroxipropil oldalkarral rendelkező koronaéternek, és **63a** dibutil-analogonjának sóképzésen keresztüli visszaforgathatóságát vizsgáltam kalkon (**47**) epoxidálásában. A katalizátorok felhasználásonként 80-86%-ban visszanyerhetőek voltak, három reakciót követően 56%-os (**59a**), illetve 58%-os (**63a**) össztermeléssel. A reakciók több felhasználást követően is jó termeléssel (82-89%) és közepes enantioszelektivitással játszódtak le (43-58% ee). A harmadik kör után ^1H és ^{13}C NMR, valamint HPLC-MS mérés alapján kis mennyiségű *tert*-butil-alkohol és paraffinolaj szennyezte őket. Vizsgáltam továbbá az **59b** makrociklus háromszori visszaforgatását benzilidén-malonitril (**56**) ciklopropanálásában, melynek során kicsi, de állandó enantioszelektivitást tapasztaltam (23-25% ee), a reakciók pedig jó termeléssel (78-91%) játszódtak le. Az **59b** metoxipropil oldalláncot tartalmazó lariat éter harmadik felhasználást követően az előzőeknél jobb, 77%-os össztermeléssel volt visszanyerhető. Az így kapott regenerált koronaéter tisztaságát ^1H és ^{13}C NMR-rel, valamint HPLC-MS-sel vizsgáltam, szennyezőként kis mennyiségben az **58** ciklopropán-terméket, illetve ismét paraffinolajat tartalmazott.

A **78** szilárd hordozóhoz rögzített makrociklust egy folyadék-folyadék-szilárd, és egy folyadék-szilárd-szilárd háromfázisú reakcióban – a korábban ismertetett *Darzens*-kondenzációban (**1. táblázat**), illetve ciklopropanálásban (**4. táblázat**) – vizsgáltam, melyekben közel racém összetételű termékeket eredményezett. A katalizátort mindkét esetben szűrtem és tisztítottam, majd a belőlük felvett FTIR spektrumokat összevettem a felhasználás előtti katalizátoréval, melyek alapján a **78** polimeren *Darzens*-kondenzáció esetén nem történt kimutatható változás, MIRC-reakciót követően pedig vagy szennyezőként tartalmaz dietil-brómmalonátot (**57**), vagy a rögzített koronaéter hidroxipropil-csoportjának *O*-alkilezése is lejátszódott.

6. KÍSÉRLETI RÉSZ

6.1. Alkalmazott analitikai módszerek

Vékonyréteg-kromatográfia:	Silica gel 60 F ₂₅₄ rétegen
Kromatogramok előhívása:	UV-fénnyel (254 nm), jódgőzben, kénsavas metanolban
Oszlopkromatográfiás töltet:	Kieselgel 60 (0,062-0,2 mm), Al ₂ O ₃ (Brockmann II neutrális)
Fajlagos forgatás mérése:	Perkin Elmer 241 polariméteren, 589 nm (Na)
NMR spektrumok felvétele:	Bruker DRX-500 készüléken
Királis HPLC:	PerkinElmer Series 200 (normál fázis), illetve Thermo Finnigan Surveyor (fordított fázis) készüléken Lux 5u Cellulose-1, vagy 5 AmyCoat oszlopon
HPLC-MS:	Shimadzu LCMS-2020 készüléken
FTIR-spektroszkópia:	Bruker Tensor 37 készüléken 4000-600 cm ⁻¹ tartományban, 4 cm ⁻¹ felbontással
Olvadáspont meghatározás:	Stuart SMP10 készüléken

6.2. D-Glükopiranozid-alapú koronaéterek szintézise

6.2.1. Metil-4,6-di-O-butil-2,3-bisz-O-[(2-jódetoxi)etil]- α -D-glükopiranozid (61) előállítása

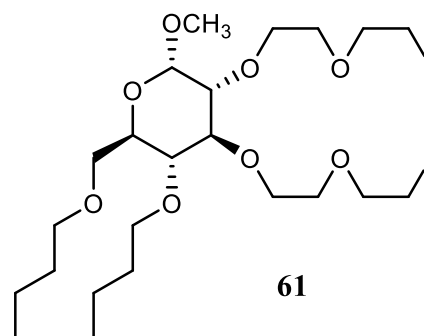
Egy gömblombikban feloldottam 3,78 g (7,3 mmol) metil-4,6-di-O-butil-2,3-bisz-O-[(2-klóretoxi)etil]- α -D-glükopiranozidot (60) és 4,35 g (29 mmol) száraz nátrium-jodidot 45 cm³ száraz acetonban. A reakcióelegyet 40 órán keresztül forraltam. A kivált csapadékot üvegszűrőn szűrtem, majd a szűrletet bepároltam. A maradék szilárd anyagot 45 cm³ diklórmetánban feloldottam, majd 4 x 15 ml vízzel mostam. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam, végül vákuumban bepároltam. A termék viszkózus, sárgásbarna olaj.

Összegképlet: C₂₃H₄₄O₈I₂

Termelés: 4,70 (92%)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{25} = +45,2$ (c = 1, kloroform)

Irodalmi fajlagos forgatás⁶⁵: $[\alpha]_D^{25} = +46,3$ (c = 1, kloroform)



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 4,83 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, H-1); 4,04-3,96 (m, 1H, H-6a); 3,92 – 3,82 (m, 3H, H-5, OCH_2); 3,81 – 3,71 (m, 5H, H-3, 2 x OCH_2); 3,70 – 3,58 (m, 9H, H-6b, 4 x OCH_2); 3,57 – 3,49 (m, 2H, H-4, H-2); 3,44 – 3,33 (m, 5H, OCH_2 , OCH_3); 3,25 (m, 4H, 2 x CH_2I); 1,68 – 1,49 (m, 4H, 2 x CH_2); 1,48 – 1,30 (m, 4H, 2 x CH_2); 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3); 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 98,04; 82,50; 80,85; 77,59; 72,88; 72,36; 71,91; 71,89; 71,42; 70,93; 70,58; 70,38; 70,18; 69,18; 55,02; 32,61; 31,78; 19,48; 19,41; 14,04; 13,97; 2,92; 2,79.

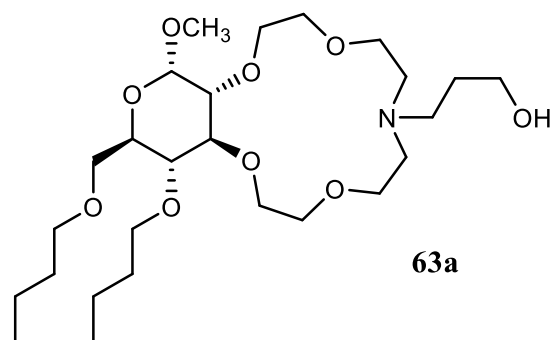
6.2.2. (Metil-4,6-di-*O*-butil-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido[2,3-*h*]-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán-13-il)propán-1-ol (63a) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 1,50 g (2,14 mmol) metil-4,6-di-*O*-butil-2,3-bisz-*O*-[(2-jódetoxi)etil]- α -D-glükopiranozidot (**61**) 30 cm^3 száraz acetonitrilben, majd hozzáadtam 0,161 g (2,14 mmol) 3-aminopropán-1-olt (**62a**) és 1,38 g (13,0 mmol) száraz nátrium-karbonátot. Az elegyet 30 órán keresztül, argon atmoszféra alatt forraltam. A szilárd csapadékot kiszűrtem, kevés acetonitrillel mostam, majd a szűrletet vákuumban bepároltam. A lombik tartalmát 40 cm^3 diklórmetánban feloldottam, majd 2 x 20 cm^3 vízzel mostam. A vizes fázisokat 20 cm^3 CH_2Cl_2 -nal extraháltam, az egyesített szerves fázisokat Na_2SO_4 -on szárítottam, végül vákuumban bepároltam. A nyersterméket (1,11 g) 35 g alumínium-oxidon oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens polaritását fokozatosan növeltem tiszta diklórmetánról CH_2Cl_2 :MeOH 100:1-re. A termék sárga, viszkózus olaj.

Összegképlet: $\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{NO}_9$

Termelés: 0,90 (81%)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{25} = +76,0$ ($c = 1$, kloroform)



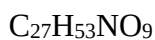
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 4,81 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H, H-1); 4,09 (m, 1H, H-6a); 3,81 – 3,48 (m, 21H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6b, 8 x OCH_2); 3,42 – 3,31 (m, 5H, OCH_2 , OCH_3); 2,95 – 2,62 (m, 6H, 3 x NCH_2); 1,67 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$); 1,62 – 1,46 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-Et}$); 1,45 – 1,28 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3); 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3); a szabad OH nem jelent meg a spektrumon.

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 97,31; 81,67; 80,12; 77,79; 72,76; 72,51; 71,41; 70,54; 70,21; 70,04; 69,22; 56,63; 54,92; 54,57; 54,39; 32,57; 31,78; 28,26; 19,41; 19,39; 13,94.

6.2.3. Metil-4,6-di-*O*-butil-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido[2,3-*h*]-*N*-[3-metoxipropil]-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (63b) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 1,50 g (2,14 mmol) metil-4,6-di-*O*-butil-2,3-bisz-*O*-[(2-jódetoxi)etil]- α -D-glükopiranozidot (**61**) 30 cm³ száraz acetonitrilben, majd hozzáadtam 0,191 g (2,14 mmol) 3-metoxipropil-amint (**62b**) és 1,38 g (13,0 mmol) száraz nátrium-karbonátot. Az elegyet 30 órán keresztül, argon atmoszféra alatt forraltam. A szilárd csapadékot kiszűrtem, kevés acetonitrillel mostam, majd a szűrletet vákuumban bepároltam. A lombik tartalmát 40 cm³ diklórmétánban feloldottam, majd 2 x 20 cm³ vízzel mostam. A vizes fázisokat 20 cm³ CH_2Cl_2 -nal extraháltam, az egyesített szerves fázisokat Na_2SO_4 -on szárítottam, végül vákuumban bepároltam. A nyersterméket (1,18 g) 45 g szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens polaritását fokozatosan növeltem tiszta diklórmétánról CH_2Cl_2 :MeOH 10:1-re. A termék barna, viszkózus olaj.

Összegképlet:



Termelés:

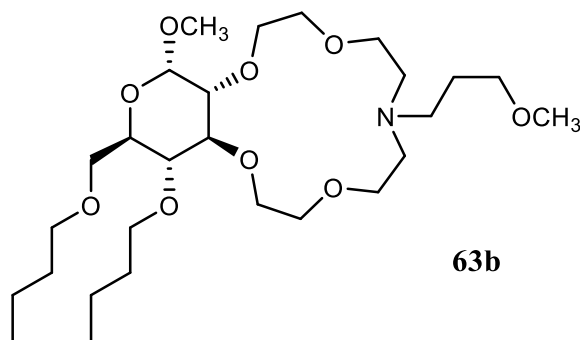
0,848 (74%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{25} = +63,6$ ($c = 1$, kloroform)

Irodalmi fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{25} = +55,1$ ($c = 1$, kloroform)



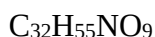
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 4,81 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H, H-1); 4,12 (m, 1H, H-6a); 3,79 – 3,69 (m, 6H, H-3, H-5, 2 x OCH_2); 3,68 – 3,60 (m, 2H, OCH_2); 3,60 – 3,47 (m, 10H, H-4, H-6b, 4 x OCH_2); 3,42 – 3,33 (m, 8H, H-2, 2 x OCH_2 , CH-OCH_3); 3,30 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$); 2,92 – 2,53 (m, 6H, 3 x NCH_2); 1,75 – 1,68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCH}_3$); 1,63 – 1,46 (m, 4H, 2 x $\text{CH}_2\text{-Et}$); 1,43 – 1,28 (m, 4H, 2 x $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, 2 x CH_3).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 97,30; 81,69; 80,23; 77,72; 72,79; 72,48; 71,40; 70,86; 70,56; 70,22; 70,12; 70,07; 69,21; 58,59; 54,94; 54,51; 54,35; 53,59; 32,57; 31,78; 27,52; 19,41; 19,39; 13,94.

6.2.9. Metil-4,6-di-O-butil-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido[2,3-h]-N-[2-(2-metoxifenil)etil]-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (63c) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 1,50 g (2,14 mmol) metil-4,6-di-O-butil-2,3-bisz-O-[(2-jódetoxi)etil]- α -D-glükopiranozidot (**61**) 30 cm³ száraz acetonitrilben, majd hozzáadtam 0,324 g (4,33 mmol) 2-(2-metoxifenil)etil-amint (**62c**) és 1,38 g (13,0 mmol) száraz nátrium-karbonátot. Az elegyet 30 órán keresztül, argon atmoszféra alatt forraltam. A szilárd csapadékot kiszűrtem, kevés acetonitrillel mostam, majd a szűrletet vákuumban bepároltam. A lombik tartalmát 40 cm³ diklórmétánban feloldottam, majd 2 x 20 cm³ vízzel mostam. A vizes fázisokat 20 cm³ CH₂Cl₂-nal extraháltam, az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottam, végül vákuumban bepároltam. A nyersterméket (1,30 g) 50 g szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens polaritását fokozatosan növeltem tiszta diklórmétánról CH₂Cl₂:MeOH 100:12-re. A termék barna, viszkózus olaj.

Összegképlet:



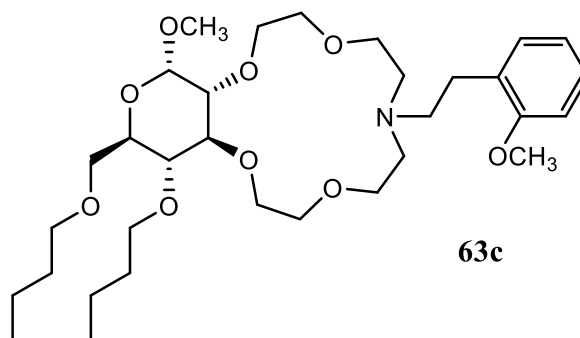
Termelés:

0,958 (75%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{25} = +48,8$

($c = 1$, kloroform)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7,19 – 7,09 (m, 2H, ArH); 6,89 – 6,77 (m, 2H, ArH); 4,83 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H, H-1); 4,19 – 4,10 (m, 1H, H-6a); 3,82 – 3,46 (m, 21H, H-3, H-4, H-5, H-6b, 7 x OCH₂, OCH₃); 3,44 – 3,33 (m, 6H, H-2, OCH₂, OCH₃); 2,83 (d, $J = 45,8$ Hz, 8H, ArCH₂, 3 x NCH₂); 1,65 – 1,46 (m, 4H, 2 x CH₂-Et); 1,44 – 1,29 (m, 4H, 2 x CH₂-CH₃); 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 157,61; 130,55; 127,50; 120,61; 110,37; 97,41; 81,83; 80,30; 77,86; 77,41; 77,16; 76,90; 72,93; 72,64; 71,53; 70,74; 70,35; 70,25; 70,22; 69,35; 56,99; 55,37; 55,07; 54,37; 54,12; 32,70; 31,91; 28,05; 19,55; 19,53; 14,08.

6.2.10. Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-(tetrahidro-2H-pirán-1-il)- α -D-glükopiranozid (64) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 20,0 g (70,9 mmol) 4,6-O-benzilidén- α -D-glükopiranozidot (**24**) 230 cm³ diklórmétánban. Az elegyhez adagoltam 17,89 g (212,7 mmol) 3,4-dihidro-2H-piránt és 1,78 g (7,09 mmol) piridínium-*para*-toluol-szulfonátot, majd 40 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem. Hozzáadtam még 1,20 g (14,3 mmol) 3,4-dihidro-

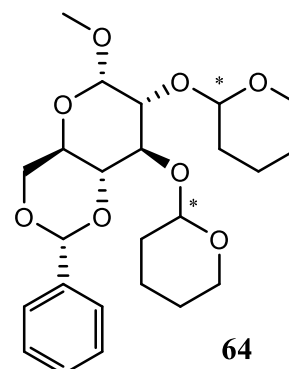
2*H*-piránt, és 3 órán keresztül forraltam a reakcióelegyet. Az oldat visszahűlését követően mostam 2 x 100 cm³ telített NaHCO₃-oldattal, majd 100 cm³ desztillált vízzel. Na₂SO₄-on szárítottam, majd vákuumban bepároltam. A maradékot 230 cm³ metanolból átkristályosítottam.

Összegképlet: C₂₄H₃₄O₈

Termelés: 17,11 (53%)

Olvadáspont^a: 99-116 °C

Fajlagos forgatás^a: $[\alpha]_D^{25} = -6,1$ (*c* = 1, kloroform)



^a: diasztereomerek elegyére

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7,45 – 7,42 (m, 2H, Ar*H*); 7,37 – 7,31 (m, 3H, Ar*H*); 5,51 (s, 1H, Ph*CH*); 5,14 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H, O*CHO*); 4,88 (dd, *J* = 4,7, 3,0 Hz, 1H, O*CHO*); 4,86 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H, H-1); 4,32 – 3,28 (m, 10H, 4 x O*CH*, 3 x O*CH*₂); 3,42 (s, 3H, O*CH*₃); 1,89 – 1,40 (m, 12H, 6 x CH₂(THP)). A legnagyobb mennyiségben keletkezett diasztereomerre.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 137,44; 128,87; 128,23; 125,99; 101,65; 101,22; 100,53; 97,98; 83,24; 77,68; 72,64; 69,23; 62,67; 61,98; 61,29; 55,19; 30,53; 30,50; 25,45; 25,42; 19,69; 18,75. A legnagyobb mennyiségben keletkezett diasztereomerre.

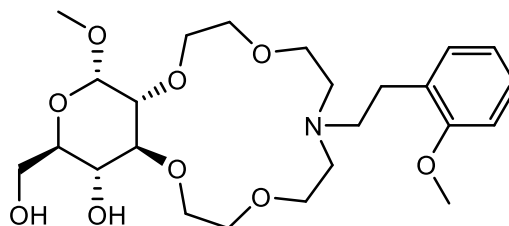
6.2.11. Metil-2,3-bisz-*O*-(tetrahidro-2*H*-pirán-1-il)- α -D-glükopiranozid (65) sikertelen előállítási kísérlete

Egy gömblombikban feloldottam 8,02 g (17,8 mmol) 4,6-*O*-benzilidén-2,3-bisz-*O*-(tetrahidro-2*H*-pirán-1-il)- α -D-glükopiranozidot (64) 120 cm³ metanolban, és hozzáadtam 1,60 g Selcat Q-6 típusú aktív szénhordozós palládium katalizátort, és 10 bar hidrogén atmoszféra alá helyeztem. 5 óra reakcióidő után a reakcióelegyet szűrőpapíron, majd Celite®-en szűrtem, végül vákuumban bepároltam. Vékonyréteg-kromatográfia alapján a THP védőcsoport jelentős része is elbomlott.

6.2.12. Metil-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido[2,3-*h*]-*N*-[2-(2-metoxifenil)etil]-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 0,86 g (1,5 mmol) metil-4,6-*O*-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido[2,3-*h*]-*N*-[2-(2-metoxi-fenil)etil]-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekánt (26c) és 0,325 g (1,7 mmol) *para*-toluol-szulfonsavat 30 cm³ metanolban. Egy óra forralást

követően 0,30 cm³ (2,15 mmol) trietil-amint adtam hozzá, majd vákuumban bepároltam. A maradékot 30 cm³ diklórmétánban oldottam, majd 15 cm³ vízzel mostam, Na₂SO₄-on szárítottam, végül szűrtem és vákuumban bepároltam. A nyersterméket 5 x 3 cm³ hexánnal mostam, majd exsikkátorban szárítottam. A termék habos, szilárd anyag.

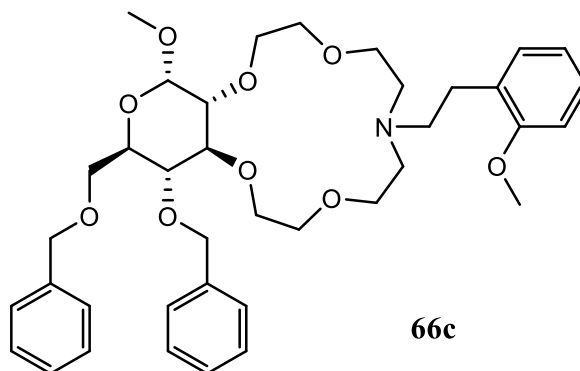


Összegképlet: C₂₄H₃₉NO₉

Termelés: 0,42 g (58%)

6.2.13. Metil-4,6-di-O-benzil-2,3-dideoxi-α-D-glükopiranozido[2,3-h]-N-[2-(2-metoxifenil)etil]-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (66c) előállítás

Egy gömblombikban feloldottam 0,42 (0,86 mmol) metil-2,3-dideoxi-α-D-glükopiranozido[2,3-h]-N-[2-(2-metoxifenil)etil]-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekánt 10 cm³ THF-ben, majd argonáram alatt hozzáadtam 0,062 g (2,58 mmol) nátrium-hidridet. 15 perc kevertetés után becsepegtettem 0,230 cm³ benzil-bromidot, és 4 órán keresztül forraltam az elegyet. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtem nyomon. Miután az oldat lehűlt, néhány csepp vízzel megbontottam a bázis feleslegét, majd vákuumban bepároltam az elegyet. 10 cm³ diklórmétánban oldottam a maradékot, 2 x 5 cm³ vízzel mostam, majd vákuumban bepároltam a szerves fázist. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam, így barna, viszkózus olajhoz jutottam.



Összegképlet: C₃₈H₅₁NO₉

Termelés: 0,31 (54%)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{25} = +46,2$ (c = 1, kloroform)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7,30 – 7,05 (m, 12H, ArH); 6,85 – 6,72 (m, 2H, ArH); 4,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H, H-1); 4,70 (d, J = 10,8 Hz, 1H, PhCHaHb); 4,55 (d, J = 11,6 Hz, 1H, PhCHaHb); 4,42 (d, J = 11,3 Hz, 2H, 2 x PhCHaHb); 4,08 (s, 1H, H-6a); 3,83 – 3,37 (m, 20H, H-6b, 4 x OCH, 6 x OCH₂, ArOCH₃); 3,32 (s, 3H, OCH₃); 2,84 (br, 8H, ArCH₂, 3 x NCH₂).

6.3. L-Treitolalapú koronaéterek szintézise

6.3.1. 2,3-O-Izopropilidén-L-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát) (70) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 30,0 g (0,185 mol) 2,3-O-izopropilidén-L-treitol (69) 250 cm³ diklórmétánban, majd argonáram alatt hozzáadtam 77 cm³ (0,555 mol) trietil-amint. Az oldatot 0°C-ra hűtöttem, majd 30 perc alatt becsepegtettem 35,0 cm³ (0,452 mol) metánszulfonsav-kloridot. Ezt követően az elegyet hagytam felmelegedni szobahőmérsékletre, majd kevertetés közben VRK-val követtem nyomon a konverzió változását. 10 óra reakcióidő után az oldathoz kis adagokban hozzáadtam 350 cm³ telített NaHCO₃-oldatot, és további 15 percen keresztül kevertettem. A fázisok szétválasztását követően a vizes fázist 3 x 100 cm³ diklórmétánnal mostam. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottam és bepároltam. A nyers termék tömege 73,89 g. 110 cm³ kloroform és 85 cm³ diizopropil-éter elegyében feloldottam, aktív szénnel derítettem, majd kristályosítottam. A termék világosbarna, kristályos anyag.

Összegképlet:



Termelés:

49,60 (84%)

Olvadáspont:

75-77 °C

Irodalmi olvadáspont⁶⁷:

77-78 °C

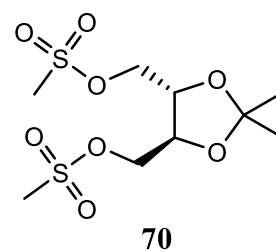
Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{25} = -20,8$

(*c* = 1,9; aceton)

Irodalmi fajlagos forgatás⁶⁷: $[\alpha]_D^{25} = -22,1$

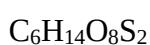
(*c* = 1,9; aceton)



6.3.2. L-Treitol-1,4-bisz(metánszulfonát) (71) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 49,47 g (0,155 mol) 2,3-O-izopropilidén-L-treitol-1,4-bisz(metánszulfonát) (70) 300 cm³ 95%-os vizes etanolban, majd hozzáadtam 0,737 g (3,88 mmol) *para*-toluol-szulfonsavat. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtem, 12 óra forralás után teljes volt a konverzió. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttem, majd 15 perc elteltével szűrtem és 2 x 50 cm³ dietil-éterrel mostam a kivált kristályokat. A termék piszkosfehér, kristályos anyag.

Összegképlet:

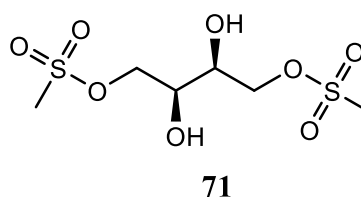


Termelés:

34,49 g (80%)

Olvadáspont:

98-100 °C



Irodalmi olvadáspont⁶⁷: 101-102 °C

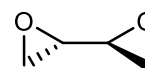
Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{25} = -4,7$ ($c = 2$, aceton)

Irodalmi fajlagos forgatás⁶⁷: $[\alpha]_D^{25} = -5,2$ ($c = 1,85$; aceton)

6.3.3. (2S,2'S)-2,2'-Bioxirán (72) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 34,49 g (0,124 mol) L-treitol-1,4-bisz(metánszulfonátot) (71) 250 cm³ dietil-éterben, majd hozzáadtam 30 cm³ 25 m/m%-os kálium-hidroxid oldatot. 40 perc múlva vékonyréteg-kromatográfia alapján teljes volt a konverzió. Elválasztottam a fázisokat, majd a vizes fázist 3 x 80 cm³ diklórmétánnal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottam, majd az oldószert légköri nyomáson desztillációval eltávolítottam. A maradékot exsikkátorban szárítottam. A nyers termék halvány-narancssárga folyadék, tisztítás nélkül vittem tovább.

Összegképlet: C₄H₆O₂



Termelés: 10,32 g (97%)

72

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 2,93 – 2,87 (m, 2H, 2 x CH); 2,86 – 2,81 (m, 2H, 2 x CH_aH_b); 2,77 – 2,70 (m, 2H, 2 x CH_aH_b).

6.3.4. (2S,3S)-1,4-Difenilbután-2,3-diol (73) előállítása

Egy gömblombikba argonáram alatt bemértem 4,50 g (185 mmol) magnéziumot, majd kevertetés közben elkezdtem becsepegtetni 18,9 cm³ (180 mmol) brómbenzol 70 cm³ száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát. A reakció elindulásáig külső melegítést alkalmaztam, majd a brómbenzol oldat csepegtetésével tartottam fent az oldószer forrását. A teljes mennyiség hozzáadása után 20 percen keresztül olajfürdővel melegítettem az elegyet, majd hagytam szobahőmérsékletűre hűlni. Egy másik lombikban 3,43 g (18 mmol) réz(I)-jodidot 30 cm³ száraz tetrahidrofuránnal szuszpendáltam, és -30 °C-ra hűtöttem. A Grignard-reagenst 1 mol/dm³-esre hígítottam 110 cm³ száraz THF-nal, majd a maradék magnéziumforgácsról dekantáltam az oldatot, és 15 perc alatt a szuszpenzióhoz csepegtettem -30 °C-on, argon atmoszféra alatt. Az elegyhez ezután 10 perc alatt hozzácsepegtettem 5,16 g (60 mmol) (2S,2'S)-2,2'-bioxirán (72) 20 cm³ száraz tetrahidrofuránnal készült oldatát, majd további 10 perc kevertetés után hagytam 0 °C-ra melegedni a reakcióelegyet. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követtem, két és fél óra után teljes volt a konverzió. Az elegyhez 200 cm³

telített NH₄Cl-oldatot csepegtettem, majd a fázisokat elválasztottam, és a vizes fázist 4 x 50 cm³ diklórmétánnal mostam. Az egyesített szerves fázisokat MgSO₄-on szárítottam, majd bepároltam. A nyersterméket 300 cm³ toluolból átkristályosítottam. A termék piszkosfehér, pelyhes kristályokból álló anyag.

Összegképlet: C₁₆H₁₈O₂

Termelés: 10,58 g (73%)

Olvadáspont: 145-147 °C

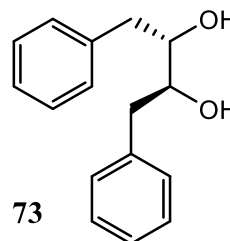
Irodalmi olvadáspont⁷⁰: 145-146 °C

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{25} = +8,3$ ($c = 1,7$; kloroform)

Irodalmi fajlagos forgatás⁶⁷: $[\alpha]_D^{25} = +6,2$ ($c = 1,7$; kloroform)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7,34 – 7,27 (m, 4H, ArH); 7,25 – 7,19 (m, 6H, ArH); 3,75 (m, 2H, 2 x OCH); 2,91 (dd, $J = 13,7, 4,5$ Hz, 2H, 2 x PhCH_aH_b); 2,84 (dd, $J = 13,8, 8,2$ Hz, 2H, 2 x PhCH_aH_b); 2,06 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H, 2 x OH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 138,07; 129,41; 128,65; 126,59; 74,02; 40,38.

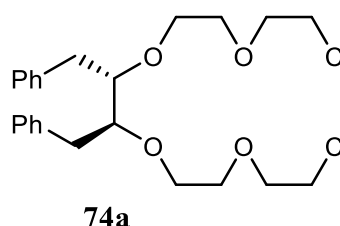


6.3.5. (7S,8S)-7,8-Dibenzil-1,14-diklór-3,6,9,12-tetraoxatetradekán (74a) előállítás

Egy kétnyakú gömblombikban 10,04 g (41 mmol) (2S,3S)-1,4-difenilbután-2,3-diolt (**73**) motoros keverővel kevertettem 145 cm³ bisz(2-klóretil)éterben. A szuszpenzióhoz hozzáadtam 14,0 g (41 mmol) tetrabutylammónium-hidrogénszulfátot, majd 145 cm³ 50%-os vizes nátrium-hidroxid oldatot. 12 óra szobahőmérsékleten való kevertetés után 400 cm³ diklórmétán és 400 cm³ desztillált víz elegyére öntöttem. A fázisokat szétválasztottam, a vizes fázist mostam 3 x 100 cm³ diklórmétánnal, majd az egyesített szerves fázist 2 x 100 cm³ vízzel. A szerves fázist Na₂SO₄-on szárítottam, majd rotációs vákuumbepárlóval bepároltam. A bisz(2-klóretil)éter feleslegét vákuumdesztillációval távolítottam el. A nyersterméket (21,45 g) 600 g szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottam gradiens elúciót alkalmazva. Az eluens polaritását fokozatosan növeltem tiszta diklórmétánról diklórmétán-metanol 100:2-re. A termék türkiz színű, áttetsző, viszkózus folyadék.

Összegképlet: C₂₄H₃₂O₄Cl₂

Termelés: 14,14 g (76%)



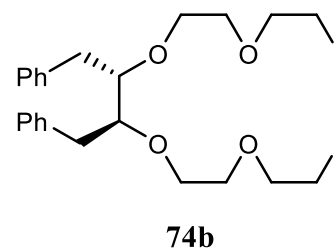
Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{25} = -22,7$ ($c = 1$, kloroform)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7,31 – 7,22 (m, 8H, ArH); 7,22 – 7,16 (m, 2H, ArH); 3,66 – 3,40 (m, 18H, 2 x OCH, 6 x OCH₂, 2 x CH₂Cl); 2,98 (dd, $J = 13,8, 3,4$ Hz, 2H, 2 x PhCH_aH_b); 2,78 (dd, $J = 13,8, 8,3$ Hz, 2H, 2 x PhCH_aH_b).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 139,62; 129,46; 128,25; 126,06; 82,51; 71,21; 70,86; 70,21; 42,78; 36,41; 17,63.

6.3.6. (7S,8S)-7,8-Dibenzil-1,14-dijód-3,6,9,12-tetraoxatetradekán (74b) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 13,99 g (30,7 mmol) (7S,8S)-7,8-dibenzil-1,14-diklór-3,6,9,12-tetraoxatetradekánt (74a) és 18,4 g (122 mmol) száraz nátrium-jodidot 185 cm³ száraz acetonban. A reakcióelegyet 50 órán keresztül forraltam. A kivált csapadékot üvegszűrőn szűrtem, majd a szűrletet bepároltam. A maradékot 100 cm³ diklórmetánban és 40 cm³ vízben feloldottam, a fázisok szétválasztása után a szerves fázist 3 x 40 ml vízzel mostam. A diklórmetános fázist Na₂SO₄-on szárítottam, végül vákuumban bepároltam. A termék viszkózus, sárga olaj.



Összegképlet: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{I}_2$

Termelés: 18,20 g (93%)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{25} = -18,1$ ($c = 1$, kloroform)

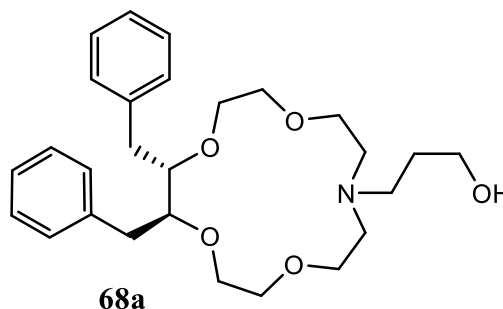
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7,30 – 7,23 (m, 8H, ArH); 7,22 – 7,17 (m, 2H, ArH); 3,67 – 3,53 (m, 8H, 2 x OCH, 3 x OCH₂); 3,52 – 3,41 (m, 6H, 3 x OCH₂); 3,17 (t, $J = 6,9$ Hz, 4H, 2 x CH₂I); 2,99 (dd, $J = 13,8, 3,4$ Hz, 2H, 2 x PhCH_aH_b); 2,77 (dd, $J = 13,8, 8,3$ Hz, 2H, 2 x PhCH_aH_b).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 139,59; 129,46; 128,25; 126,07; 82,51; 71,80; 70,46; 70,22; 36,44; 2,99.

6.3.7. 3-((5S,6S)-5,6-Dibenzil-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán-13-il)propán-1-ol (68a) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 3,19 g (5,00 mmol) (7S,8S)-7,8-dibenzil-1,14-dijód-3,6,9,12-tetraoxatetradekánt (74b) 70 cm³ száraz acetonitrilben, majd hozzáadtam 0,382 cm³ (5,00 mmol) 3-aminopropán-1-olt (62a) és 3,18 g (30,0 mmol) száraz nátrium-karbonátot. Az elegyet 50 órán keresztül, argon atmoszféra alatt forraltam. A szilárd csapadékot kiszűrtem,

kevés acetonitrillel mostam, majd a szűrletet vákuumban bepároltam. A lombik tartalmát 100 cm³ diklórmétánban feloldottam, majd 5 x 40 cm³ vízzel és 50 cm³ telített NaCl-oldattal mostam. A vizes fázisokat 50 cm³ diklórmétánnal extraháltam, az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottam, végül vákuumban bepároltam. A nyersterméket (2,33 g) 70 g alumínium-oxidon oszlopkromatográfiásan tisztítottam diklórmétán-metanol 100:1 eluensben. A termék sárga, viszkózus olaj.



Összegképlet: C₂₇H₃₉NO₅

Termelés: 1,46 g (64%)

Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{25} = -41,4$ (c = 1, kloroform)

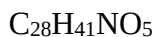
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7,33 – 7,18 (m, 10H, ArH); 4,91 (br, 1H, OH); 3,82 – 3,72 (m, 2H, 2 x OCH); 3,66 (ddd, J = 13,1, 7,2, 2,9 Hz, 4H, 2 x OCH₂); 3,57 (ddd, J = 10,5, 7,6, 2,5 Hz, 2H, OCH₂); 3,54 – 3,48 (m, 4H, 2 x OCH₂); 3,41 – 3,29 (m, 4H); 2,99 (dd, J = 13,7, 1,7 Hz, 2H, 2 x PhCH_aH_b); 2,79 (m, 2H, 2 x PhCH_aH_b); 2,72 – 2,58 (m, 6H, 3 x NCH₂); 1,67 (dt, J = 15,9, 10,0, 4,9 Hz, 2H, CH₂-CH₂-OH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 139,49; 129,57; 128,11; 125,98; 83,41; 71,23; 70,62; 68,62; 64,21; 56,10; 53,80; 37,27; 28,28.

6.3.8. (5S,6S)-5,6-Dibenzil-13-(3-metoxipropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (68b) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 3,19 g (5,00 mmol) (7S,8S)-7,8-dibenzil-1,14-dijód-3,6,9,12-tetraoxatetradekánt (**74b**) 70 cm³ száraz acetonitrilben, majd hozzáadtam 0,510 cm³ (5,00 mmol) 3-metoxipropil-amint (**62b**) és 3,18 g (30,0 mmol) száraz nátrium-karbonátot. Az elegyet 50 órán keresztül, argon atmoszféra alatt forraltam. A szilárd csapadékot kiszűrtem, kevés acetonitrillel mostam, majd a szűrletet vákuumban bepároltam. A lombik tartalmát 100 cm³ diklórmétánban feloldottam, a kivált csapadékot újból szűrtem, majd 3 x 40 cm³ vízzel mostam. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottam, végül vákuumban bepároltam. A nyersterméket (2,303 g) 80 g alumínium-oxidon oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens polaritását fokozatosan növeltem tiszta diklórmétánról diklórmétán-metanol 100:1-re. A termék narancssárga, viszkózus olaj.

Összegképlet:

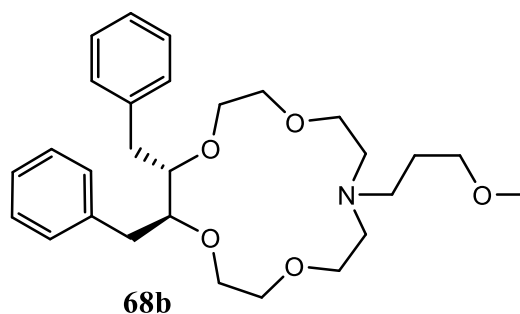


Termelés:

1,396 g (59%)

Fajlagos forgatás:

$[\alpha]_D^{25} = -48,1$ ($c = 1$, kloroform)



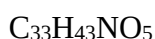
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7,24 – 7,07 (m, 10H, ArH); 3,64 – 3,17 (m, 16H, 2 x OCH, 7 x OCH₂); 3,23 (s, 3H, OCH₃); 2,89 (dd, $J = 13,7, 1,6$ Hz, 2H, 2 x PhCH_aH_b); 2,74 – 2,65 (m, 2H, 2 x PhCH_aH_b); 2,63 – 2,54 (m, 4H, 2 x NCH₂); 2,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, NCH₂); 1,65 – 1,57 (m, 2H, CH₂CH₂OCH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 139,36; 129,56; 128,14; 126,02; 83,52; 70,94; 70,92; 70,65; 69,33; 58,58; 53,93; 53,03; 37,45; 27,68.

6.3.9. (5S,6S)-5,6-Dibenzil-13-(2-metoxifenetil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (68c) előállítása

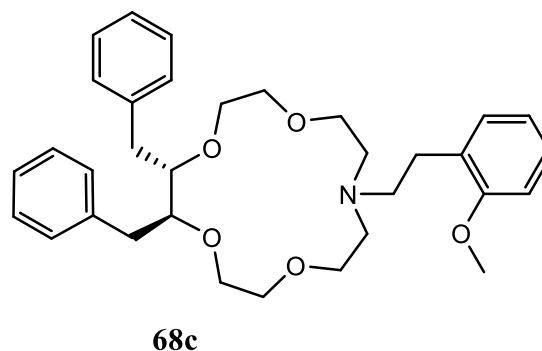
Egy gömblombikban feloldottam 3,19 g (5,00 mmol) (7S,8S)-7,8-dibenzil-1,14-dijód-3,6,9,12-tetraoxatetradekánt (**74b**) 70 cm³ száraz acetonitrilben, majd hozzáadtam 0,730 cm³ (5,00 mmol) 2-(2-metoxifenil)etil-amint (**62c**) és 3,18 g (30,0 mmol) száraz nátrium-karbonátot. Az elegyet 50 órán keresztül, argon atmoszféra alatt forraltam. A szilárd csapadékot kiszűrtem, kevés acetonitrillel mostam, majd a szűrletet vákuumban bepároltam. A lombik tartalmát 100 cm³ diklórmetánban feloldottam, a kivált csapadékot újból szűrtem, majd 3 x 40 cm³ vízzel mostam. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottam, végül vákuumban bepároltam. A nyersterméket (2,87 g) 110 g szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottam diklórmetán-metanol 100:4 eluensben. A termék vörösbarna olaj.

Összegképlet:



Termelés:

0,807 g (30%)



Fajlagos forgatás: $[\alpha]_D^{25} = -26,3$ ($c = 1$, kloroform)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7,22 – 7,01 (m, 12H, ArH); 6,83 – 6,72 (m, 2H, ArH); 3,72 (s, 3H, OCH_3); 3,62 – 3,30 (m, 10H, 2 x OCH, 4 x OCH_2); 3,30 – 3,20 (m, 4H, 2 x OCH_2); 2,90 (dd, $J = 13,7, 2,0$ Hz, 2H, 2 x PhCH_aH_b); 2,84 – 2,60 (br, 8H, ArCH_2 , 3 x NCH_2); 2,60 (dd, $J = 13,6, 8,6$ Hz, 2H, 2 x PhCH_aH_b).

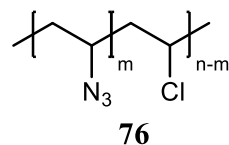
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 157,47; 139,40; 130,36; 129,56; 128,14; 127,34; 126,01; 120,45; 110,23; 83,44; 71,03; 70,60; 55,22; 53,96; 53,63; 53,42; 37,36; 29,71.

6.4. Koronaéter szilárd hordozóhoz rögzítése

6.4.1. PVC-azid előállítása

Egy gömblombikban 60°C -on feloldottam 5,00 g (80 mmol Cl) kis molekulatömegű PVC-t 100 cm^3 dimetil-formamidban, majd hozzáadtam 5,0 g (77 mmol) nátrium-azidot. Két órán keresztül 60°C -on kevertettem az oldatot, majd az elegy lehűlését követően 40 cm^3 vizet öntöttem hozzá. A kivált anyagot szűrtem és 3 x 50 cm^3 vízzel mostam. Örlést követően az anyagot még 2 x 30 cm^3 vízzel és 3 x 30 cm^3 etanollal mostam. Levegőn, majd exsikkátorban szárítottam. A termék halványsárga, szilárd anyag.

Termelés: 4,92 g



^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm]: 4,68 – 4,17 (m, 1H, CH-Cl); 4,14 – 3,67 (m, 0,3H, CH-N_3); 2,48 – 1,71 (m, 2,6H, CH_2).

FTIR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]: 2910 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2102 (ν_{N_3}), 1428 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1354, 1239 ($\nu_{\text{C-C}}$), 1100, 967, 696, 614 ($\nu_{\text{C-Cl}}$) cm^{-1} .

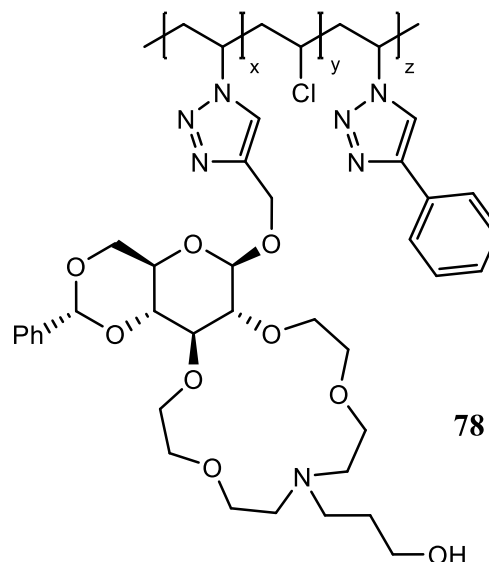
6.4.2. A 78 rögzített koronaéter szintézise

Egy gömblombikban feloldottam 0,100 g PVC-azidot (**76**) és 0,0831 g (0,16 mmol) (propargil-4,6-di-O-butyl-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido[2,3-h]-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekan-13-il)propán-1-olt (**77**) 10 cm^3 tetrahidrofuranban, majd hozzáadtam $0,035\text{ cm}^3$ (0,19 mmol) DIPEA-t és 3,0 mg (0,016 mmol) réz(I)-jodidot. A reakciót VRK-val követtem nyomon. 24 óra múlva az oldathoz adtam $0,086\text{ cm}^3$ (0,78 mmol) fenilacetilént és $0,145\text{ cm}^3$ DIPEA-t, és 48 órán keresztül kevertettem. Az elegyet 50 cm^3 metanolba öntöttem, és további 3 órát kevertettem, majd 10 cm^3 vizet adtam hozzá. A kivált anyagot szűrtem, 3 x 40 cm^3 metanollal és 3 x 40 cm^3 vízzel mostam, majd szárítást követően mozsárban összetörtem. 5 x

40 cm³ 0,04 M-os EDTA-oldattal és 3 x 40 cm³ metanollal mostam, levegőn, majd exsikkátorban szárítottam.

Termelés: 0,195 g

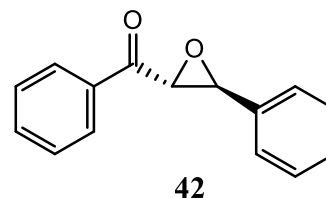
FTIR (ATR) $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]: 3389 (ν_{O-H}), 2921 (ν_{C-H}), 2868 (ν_{C-H}), 1626, 1376, 1229, 1081 (ν_{C-O}), 763 (γ_{Ph}), 696 (γ_{Ph}).



6.4. Aszimmetrikus szintézisek

6.4.1. Aszimmetrikus Darzens-kondenzáció általános leírása

Egy gömblobikban feloldottam 0,0770 g (0,5 mmol) α -klóracetofenont (**40**) 3 cm³ toluolban, majd hozzáadtam 10 mol% (0,05 mmol) katalizátort, 0,071 cm³ (0,7 mmol) benzaldehidet (**41**) és 0,50 cm³ 30%-os vizes NaOH-oldatot, majd mágneses keverővel szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. A reakciót VRK-val követtem nyomon (hexán:etil-acetát 4:1 eluens, szilikagél állófázis). Egy óra elteltével, teljes konverziónál leállítottam a keverést, a reakcióelegyet 10 cm³ toluollal és 10 cm³ vízzel hígítottam, majd szétválasztottam a fázisokat. A szerves fázist 3 x 5 ml 10%-os HCl-oldattal mostam, majd Na₂SO₄-on való szárítást követően vákuumban bepároltam. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam (hexán:etil-acetát 10:2 eluens). A **42** termék halványsárga, szilárd anyag. Az enantiomerfelesleget királis HPLC méréssel állapítottuk meg.



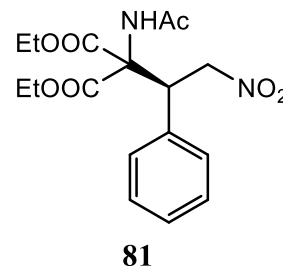
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 8,02 (d, J =7,5 Hz, 2H, CO₂H-o); 7,62 (t, J =7,5 Hz, 1H, CO₂H-p); 7,48 (t, J =7,5 Hz, 2H, CO₂H-m); 7,37-7,41 (m, 5H, CH-PhH); 4,29 (d, J =2 Hz, 1H, CO-CH); 4,08 (d, J =2 Hz, 1H, PhCH).

6.4.2. Aszimmetrikus epoxidáció általános leírása

Egy gömblombikban feloldottam 0,1040 g (0,5 mmol) *transz*-kalkont (**47**) 3 cm³ toluolban, hozzáadtam 10 mol% (0,05 mmol) katalizátort, 0,50 cm³ 20%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, 0,20 cm³ (1,1 mmol) *tert*-butilhidroperoxid-oldatot (5,5 M dekános oldat), majd mágneses keverővel szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. A reakciót VRK-val követtem nyomon (hexán:etil-acetát 4:1 eluens, szilikagél állófázis). Teljes konverziónál leállítottam a keverést, a reakcióelegyet 10 cm³ toluollal és 10 cm³ vízzel hígítottam, majd szétválasztottam a fázisokat. A szerves fázist 3 x 5 ml 10%-os HCl-oldattal mostam, majd Na₂SO₄-on való szárítást követően vákuumban bepároltam. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam (hexán:etil-acetát 10:2 eluens). A **42** termék halványsárga, szilárd anyag. Az enantiomerfelesleget királis HPLC méréssel állapítottuk meg.

6.4.3. Aszimmetrikus Michael-addíció általános leírása

Egy gömblombikban feloldottam 0,0750 g (0,5 mmol) β -nitrosztirolt (**79**) 4 cm³ száraz dietil-éter és 1 cm³ száraz tetrahidrofurán elegyében, hozzáadtam 10 mol% (0,05 mmol) katalizátort, 0,1520 g (0,7 mmol) dietil-acetamidomalónátot (**80**), és 0,11 g (1,04 mmol) száraz nátrium-karbonátot, majd mágneses keverővel szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. A reakciót VRK-val követtem nyomon (hexán:etil-acetát 4:1 eluens, szilikagél állófázis). Teljes konverziónál leállítottam a keverést, a reakcióelegyet bepároltam, majd 15 cm³ diklórmétánban oldottam, és kiszűrtem a Na₂CO₃-ot. A szűrletet Na₂SO₄-on való szárítást követően vákuumban bepároltam. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam (hexán:etil-acetát 10:2 eluens). A **81** termék halványsárga, szilárd anyag. Az enantiomerfelesleget királis HPLC méréssel állapítottuk meg.

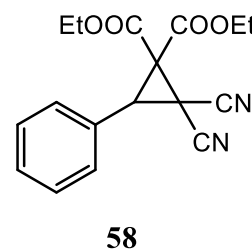


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7,31-7,28 (m, 3H, ArH); 7,22-7,18 (m, 2H, ArH); 6,89 (s, 1H, NH); 5,54-5,48 (m, 1H, CCHCH₂); 4,73-4,66 (m, 2H, CH₂NO₂); 4,34-4,23 (m, 2H, OCH₂); 4,20-4,13 (m, 1H, OCH₂); 4,08-4,01 (m, 1H, OCH₂); 2,12 (s, 3H, COCH₃); 1,27 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1,25 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃).

6.4.4. Benzilidénmalonitril (**56**) ciklopropanálásának általános leírása

Egy gömblombikban feloldottam 0,0770 g (0,5 mmol) benzilidénmalonitrilt (**56**) 4 cm³ száraz dietil-éter és 1 cm³ száraz tetrahidrofurán elegyében, hozzáadtam 10 mol% (0,05 mmol) katalizátort, 0,125 cm³ (0,75 mmol) dietil-brómmalonátot (**57**), és 0,11 g (1,04 mmol) száraz

nátrium-karbonátot, majd mágneses keverővel szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. A reakciót VRK-val követtem nyomon (hexán:etil-acetát 4:1 eluens, szilikagél állófázis). Teljes konverzióig leállítottam a keverést, a reakcióelegyet bepároltam, majd 15 cm³ diklórmétánban oldottam, és kiszűrtem a Na₂CO₃-ot. A szűrletet Na₂SO₄-on való szárítást követően vákuumban bepároltam. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam (hexán:etil-acetát 10:2 eluens). Az **58** termék sárga, szilárd anyag. Az enantiomerfelesleget királis HPLC méréssel állapítottuk meg.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 7,45-7,35 (m, 5H, ArH); 4,43 (q, *J* = 7 Hz, 2H, OCH₂); 4,30-4,18 (m, 2H, OCH₂); 3,96 (s, 1H, ArCH); 1,39 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃); 1,19 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH₂CH₃)

6.5. Katalizátorok visszanyerésének vizsgálata

6.5.1. A 59a és 63a koronaéterek visszaforgatása aszimmetrikus epoxidálásban

Az első felhasználásnál egy gömblombikban feloldottam 0,416 g (2,0 mmol) *transz*-kalkont (**47**) 20 cm³ toluolban, hozzáadtam 10 mol% (0,20 mmol) katalizátort, 2,0 cm³ 20%-os vizes nátrium-hidroxid-oldatot, 0,80 cm³ (4,4 mmol) *terc*-butilhidroperoxid-oldatot (5,5 M dekános oldat), majd mágneses keverővel szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. A reakciót VRK-val követtem nyomon (hexán:etil-acetát 4:1 eluens, szilikagél állófázis). 20 óra elteltével leállítottam a keverést, a reakcióelegyet 20 cm³ toluollal és 20 cm³ vízzel hígítottam, majd szétválasztottam a fázisokat. A szerves fázist 5 x 30 cm³ 10%-os HCl-oldattal mostam, majd Na₂SO₄-on való szárítást követően vákuumban bepároltam. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam (hexán:etil-acetát 10:2 eluens). A **42** termék halványsárga, szilárd anyag. Az enantiomerfelesleget királis HPLC méréssel állapítottuk meg.

A koronaéterek visszanyeréséhez az egyesített sósavas fázisok kémhatását 20%-os NaOH-oldattal pH = 9-re állítottam, majd 5 x 30 cm³ diklórmétánnal extraháltam. Na₂SO₄-on való szárítást követően bepároltam és exsikkátorban szárítottam. A katalizátorok többszöri felhasználásánál a felhasznált anyagok mennyiségét arányosan csökkentettem.

6.5.2. Az 59b koronaéter visszaforgatása aszimmetrikus ciklopropanálásban

Az első felhasználásnál egy gömblombikban feloldottam 0,308 g (2,0 mmol) benzilidénmalonitrilt (**56**) 16 cm³ száraz dietil-éter és 4 cm³ száraz tetrahidrofurán elegyében,

hozzáadtam 10 mol% (0,20 mmol) katalizátort, 0,50 cm³ (3,0 mmol) dietil-brómmalonátot (57), és 0,44 g (4,2 mmol) száraz nátrium-karbonátot, majd mágneses keverővel szobahőmérsékleten kevertettem az elegyet. A reakciót VRK-val követtem nyomon (hexán:etil-acetát 4:1 eluens, szilikagél állófázis). 24 óra elteltével leállítottam a keverést, a reakcióelegyet bepároltam, majd 30 cm³ diklórmétánban oldottam, és kiszűrtem a Na₂CO₃-ot. A szűrletet 5 x 30 cm³ 10%-os HCl-oldattal mostam, majd Na₂SO₄-on való szárítást követően vákuumban bepároltam. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiával tisztítottam (hexán:etil-acetát 10:2 eluens). A 58 termék sárga, szilárd anyag. Az enantiomerfelesleget királis HPLC méréssel állapítottuk meg.

A koronaéter visszanyeréséhez az egyesített sósavas fázisok kémhatását 20%-os NaOH-oldattal pH = 9-re állítottam, majd 5 x 30 cm³ diklórmétánnal extraháltam. Na₂SO₄-on való szárítást követően bepároltam és exszikkátorban szárítottam. A katalizátor többszöri felhasználásánál a felhasznált anyagok mennyiségét arányosan csökkentettem.

6.5.3. A 78 polimerhez rögzített makrociklussal végzett reakciók általános leírása

A 6.4.1. szerint végzett reakció azzal a kiegészítéssel, hogy a feldolgozás megkezdése előtt a polimert kiszűrtem a reakcióelegyből, majd mostam 10 cm³ toluollal, és a szűrletet továbbvittem. A katalizátort felváltva mostam 3 x 20 cm³ vízzel és 3 x 20 cm³ metanollal, végül levegőn, majd exszikkátorban szárítottam.

A 6.4.4. szerint végzett reakció azzal a kiegészítéssel, hogy a feldolgozás megkezdése előtt a szilárd anyagokat kiszűrtem a reakcióelegyből, majd mostam 3 x 5 cm³ dietil-éterrel, és a szűrletet továbbvittem. A polimer mellől 4 x 5 cm³ vízzel kioldottam a Na₂CO₃-ot, majd a katalizátort ismét 3 x 5 cm³ dietil-éterrel mostam, végül levegőn, majd exszikkátorban szárítottam.

7. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] (a) H.-J. Schneider; *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 3924.
(b) J. M. Lehn: *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.
(c) R. G. Chapman, J. C. Sherman; *Tetrahedron* **1997**, 53, 15911.
(d) K. Ariga, T. Kunitake: *Supramolecular Chemistry – Fundamentals and Applications*, Springer, Berlin, **2006**.
(e) P. J. Cragg: *Supramolecular Chemistry: From Biological Inspiration to Biomedical Applications*, Springer, Dordrecht, **2010**.
(f) J. L. Atwood, L. Barbour, G. W. Gokel: *Comprehensive Supramolecular Chemistry II.*, Elsevier, Amsterdam, **2017**.
- [2] C. J. Pedersen; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495.
- [3] J. F. Stoddart; *Top. Stereochem.* **1987**, 17, 207.
- [4] R. L. Whistler, M. L. Wolfrom: *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Academic Press, New York and London, **1962**, Vol. I.
- [5] J. F. Stoddart, D. A. Laidler: Synthesis of crown ethers and analogues In: *The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydroxyl Groups and Their Sulphur Analogues*, Vol 1. (S. Patai), John Wiley and Sons Ltd., New York, **1980**, 1-57.
- [6] G. W. Gokel; *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 21, 39.
- [7] R. G. Pearson; *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3533.
- [8] (a) R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2529.
(b) R. D. Hancock; *J. Inc. Phen. Mol. Rec. Chem.* **1994**, 17, 63.
- [9] (a) T. Wang, J. S. Bradshaw, P. Huszthy, R. M. Izatt; *Supramol. Chem.* **1994**, 6, 251.
(b) F. Arnaud-Neu, R. Delgado, S. Chaves; *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 71.
- [10] (a) C. J. Pedersen; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495.
(b) C. J. Pedersen; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017.
- [11] K. Petrusevska, M. A. Kuznetsov, K. Gedicke, V. Meshko, S. M. Staroverov, A. Seidel-Morgenstern; *J. Sep. Sci.* **2006**, 29, 1447.
- [12] L. Tőke *et al.*; *Mikrochimica Acta* **1990**, 1, 157.
- [13] M. M. Abou-Mesalam *et al.*; *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2003**, 258, 619.
- [14] A. P. Silva, H. Q. N. Gunaratne, C. P. McCoy; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7891.
- [15] V. Serreli, Ch. Lee, E. R. Kay, D. A. Leigh; *Nature* **2007**, 445, 523.
- [16] C. M. Starks, M. Halper: *Phase-Transfer Catalysis: Fundamentals, Applications, and Industrial Perspectives*, Springer Science & Business Media, Dordrecht, **1994**, 123-206.

- [17] G. Yadav; *Topics in Catalysis* **2004**, 29, 145.
- [18] J. S. Bradshaw *et al.*; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4865.
- [19] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky; *Chem. Rev.* **1989**, 89, 347.
- [20] T. Ooi, K. Maruoka; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222.
- [21] E. B. Kyba, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, D. J. Cram; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2692.
- [22] (a) R. C. Helgelson, K. Koga, J. M. Timko, D. J. Cram; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3021.
 (b) F. De Jong, M. G. Siegel, D. J. Cram; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 551.
 (c) E. P. Kyba, J. M. Timko, L. J. Kaplan, F. De Jong, G. W. Gokel, D. J. Cram; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4555.
- [23] (a) D. J. Cram, G. D. Y. Sogah; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 625.
 (c) D. J. Cram, G. D. Y. Sogah; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8301.
- [24] S. Aoki, S. Sasaki, K. Koga; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7229.
- [25] (a) J. Yamashita, M. Minagawa, A. Sonobe, S. Ohashi, M. Kawamura, K. Shimizu, H. Hashimoto; *Chem. Lett.* **1982**, 1409.
 (b) B. L. Allwood, H. Shahriari-Zavareh, J. F. Stoddart, D. J. Williams; *J. Chem. Soc.* **1984**, 22, 1461.
- [26] E. Brunet, A. M. Poveda, D. Rabasco, E. Oreja, L. M. Font, M. S. Batra, J. C. Rodríguez-Ubis; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 935.
- [27] P. Bakó, Gy. Keglevich, Zs. Rapi L. Tőke; *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16, 297.
- [28] W. D. Curtis, D. A. Laider, J. F. Stoddart, G. H. Jones; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 833.
- [29] (a) S. Jarosz, A. Listkowski; *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 643.
 (b) P. Bakó, Gy. Keglevich, Zs. Rapi; *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 645.
- [30] P. Bakó, L. Fenichel, L. Tőke, M. Czugler; *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1163.
- [31] P. Bakó, L. Tőke; *J. Inclusion Phenom.* **1995**, 23, 195.
- [32] P. Di Cesare, B. Gross; *Synthesis* **1979**, 458.
- [33] V. J. Gatto, G. W. Gokel; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8240.
- [34] P. Bakó, A. Makó, Gy. Keglevich, M. Kubinyi, K. Pál; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1861.
- [35] A. Makó, D. K. Menyhárd, P. Bakó, Gy. Keglevich, L. Tőke; *J. Mol. Struct.* **2008**, 892, 336.
- [36] Zs. Rapi, A. Grün, Gy. Keglevich, A. Stirling, P. Bakó; *New J. Chem.* **2016**, 40, 7856.
- [37] (a) Zs. Rapi, T. Nemcsok, Á. Pálvölgyi, Gy. Keglevich, A. Grün, P. Bakó; *Chirality*, **2017**, 29, 257.

- (b) T. Bakó, P. Bakó, Gy. Keglevich, N. Báthori, M. Czugler, J. Tatai, T. Novák, Gy. Parlagh, L. Tőke; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1917.
- (c) T. Bakó, P. Bakó, Gy. Keglevich, P. Bombicz, M. Kubinyi, K. Pál, S. Bodor, A. Makó, L. Tőke; *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1589.
- [38] P.L. Sóti, Zs. Rapi, Gy. Marosi *et al.*; *J. Inorg. Organomet. Polym.* **2014**, *24*, 713.
- [39] K. J. Sabah, F. F. Sead *et al.*; *Carbohydrate Res.* **2020**, *495*, 108057.
- [40] (a) R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277.
 (b) B. Thierry, T. Perrard, C. Audouard, J.-C. Plaquevent, D. Cahard; *Synthesis* **2001**, *11*, 1742.
 (c) R. Chinchilla, P. Mazoón, C. Nájera; *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186.
 (d) S. Itsuno, D. K. Paul, M. Ishimoto, N. Haraguchi; *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 86.
 (e) M. Parvez, N. Haraguchi, S. Itsuno; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2870.
 (f) J. Izquierdo, C. Ayats, A. H. Henseler, M. A. Pericàs; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4204.
- [41] S. Tari, A. Avila, R. Chinchilla, C. Nájera; *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 176.
- [42] S. Shirakawa, Y. Tanaka, K. Maruoka; *Org. Lett.* **2004**, *9*, 1429.
- [43] G. Pozzi, S. Quici, R. H. Fish; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2425.
- [44] T. Nemcsok, Zs. Rapi, P. Bagi *et al.*; *Cat. Lett.* **2020**, *150*, 930.
- [45] A. G. Darzens; *Comp. Rend.* **1904**, *139*, 1214.
- [46] (a) S. Arai, T. Ishida, T. Shioiri; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8299.
 (b) V. K. Aggarwal, G. Hynd, W. Picoul, J.-L. Vasse; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964.
 (c) K. Ohkata *et al.*; *Chem. Commun.* **1996**, 2411.
- [47] S. Colonna, R. Fornasier, U. Pfeiffer; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 8.
- [48] S. Arai, Y. Shirai, T. Ishida, T. Shioiri; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375.
- [49] (a) P. Bakó, K. Vízvárdi, S. Toppet, E. Van der Eycken, G. J. Hoornaert, L. Tőke; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14975.
 (b) P. Bakó, K. Vízvárdi, Z. Bajor, L. Tőke; *Chem. Commun.* **1998**, *11*, 1193.
- [50] (a) M. J. Porter, J. Skidmore; *Chem. Commun.* **2000**, 1215.
 (b) C. Lauret, S. M. Roberts; *Aldrichim. Acta* **2002**, *35*, 47.
 (c) K. A. Bhatia, K. J. Eash, N. M. Leonard, M. C. Oswald, R. S. Mohan; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8129.
 (d) D. N. Dhar: *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*, John Wiley & Sons Inc., Toronto, **1981**.
- [51] R. C. Ewins, H. B. Henbest, M. A. McKerver; *Chem. Comm.* **1967**, 1085.

- [52] M. Aoki, D. Seebach; *Helv. Chim. Act.* **2001**, *84*, 187.
- [53] T. Katsuki, K. B. Sharpless; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [54] Z. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J. Zhang, Y. Shi; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224.
- [55] M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jorgensen; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964.
- [56] (a) P. Bakó, T. Bakó, A. Mészáros, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, S. Bodor, A. Makó, L. Tőke; *Synlett* **2004**, 643. 124.
- (b) A. Makó, Zs. Rapi, Gy. Keglevich, Á. Szöllősy, L. Drahos, L. Hegedűs, P. Bakó; *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 919.
- [57] T. Tokoroyama; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009.
- [58] L. Tőke, P. Bakó, M. Gy. Keserű, M. Albert, L. Fenichel; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 213.
- [59] R. Faust; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251.
- [60] J. Salaün; *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1.
- [61] H. N. C. Wong, M. Y. Hon, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.
- [62] N. Nishiwaki; *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey **2014**, 1-66.
- [63] (a) S. Arai, K. Nakayama, T. Ishida, T. Shioiri; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4215.
- (b) M. Waser, R. Herchl; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2472.
- (c) M. Casey, C. M. Keaveney, A. J. Walker; *Arkivoc* **2002**, 6, 91.
- (d) A. Russo, S. Meninno, C. Tedesco, A. Lattanzi; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5096.
- [64] P. Bakó, Zs. Rapi, A. Grün, T. Nemcsok, L. Hegedűs, Gy. Keglevics; *Synlett* **2015**, *26*, 1847.
- [65] P. Bakó, Z. Bajor, L. Tőke; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3651.
- [66] H. Finkelstein; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528.
- [67] M. A. Robbins, P. N. Devine, T. Oh; *Org. Synth.* **1999**, *76*, 101.
- [68] R. A. Fernandes; *Eur J Org Chem.* **2007**, 5064.
- [69] A. K. Darko, F. C. Curran, Ch. Copin, L. McElwee-White; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3976.
- [70] A. W. Archer, A. E. Hodda, A. V. Robertson, J. Winkler; *J. Forens. Sci. Soc.* **1973**, *13*, 191.
- [71] A. Earla, R. Braslau; *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 666.
- [72] (a) G. Zhang, Y. Wang, X. Wen, C. Ding, Y. Li; *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2979.
- (b) A. Ouerghui, Ch. Girard *et al.*; *React. Funct. Polym.* **2014**, *74*, 37.