



**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

**Tudományos Diákköri Dolgozat**

**Királis koronaéterek szintézise és alkalmazása  
enantioszelektív katalizátorként**

**2015**

**Készítette: Nemcsok Tamás**

gyógyszervegyész-mérnök  
MSc hallgató

**Témavezetők: Dr. Bakó Péter**

egyetemi magántanár

**Dr. Rapi Zsolt**

tudományos munkatárs

## **Köszönetnyilvánítás**

Mindenekelőtt szeretném megköszönni témavezetőmnek Dr. Bakó Péternek, hogy meghívott a kutatócsoportjába és lehetőséget biztosított kutatómunkám elvégzésére. Hálával tartozom a sok átadott tapasztalatért, illetve a dolgozatom elkészítésében nyújtott segítségéért.

Rengeteget köszönhetek Dr. Rapi Zsoltnak, akihez mindig bizalommal fordulhattam kérdéseimmel és rengeteg jó tanáccsal látott el munkám során.

Köszönöm Dr. Grün Alajosnak a munkámhoz nélkülözhetetlen királis HPLC méréseket.

Köszönöm a laborban dolgozó valamennyi hallgatónak, hogy egy jó hangulatú, kellemes társaságban végezhettem munkám.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm családomnak és barátnőmnek, hogy végig támogattak és mellettem voltak dolgozatom elkészítése alatt.

# Tartalomjegyzék

<b>1. Bevezetés.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Irodalmi rész .....</b>	<b>7</b>
2.1. A koronaéterek általános jellemzése.....	7
2.2. Fázistranszfer katalízis .....	9
2.3. Királis koronaéterek.....	10
2.4. Szénhidrát alapú királis koronaéterek .....	12
2.5. Királis koronaéterek hatása aszimmetrikus szintézisekben .....	15
2.5.1. Aszimmetrikus Darzens-kondenzációk .....	17
2.5.2. Aszimmetrikus epoxidációk.....	17
2.5.3. Aszimmetrikus Michael-addíciók.....	18
2.5.4. Optikailag aktív ciklopropán-származékok előállítása .....	19
<b>3. Saját kísérletek .....</b>	<b>22</b>
3.1. D-Glükofuranozid alapú lariat koronaéterek szintézise .....	22
3.2. L-Treitol alapú koronaéterek szintézise .....	26
3.3. L-Treitol alapú katalizátorokhoz hasonló szerkezetű koronaéter szintézise.....	28
3.4. Aszimmetrikus szintézisek.....	30
3.4.1. Saját koronaéterek hatásának tesztelése modellreakciókban.....	30
3.4.1.1. Aszimmetrikus Darzens-kondenzáció .....	30
3.4.1.2. <i>Transz</i> -kalkon epoxidációja .....	31
3.4.1.3. Aszimmetrikus Michael-addíciók.....	32
3.4.2. Újabb aszimmetrikus szintézisek vizsgálata .....	33
3.4.2.1. Aszimmetrikus Michael-addíciók vizsgálata .....	33
3.4.2.2. Aszimmetrikus, ciklopropángyűrű képződésével járó reakciók.....	36
<b>4. Kísérleti rész .....</b>	<b>41</b>
4.1. Alkalmazott analitikai módszerek.....	41
4.2. D-Glükofuranozid alapú koronaéterek szintézise .....	41
4.3. L-Treitol alapú koronaéter szintézise .....	48
4.4. L-Treitol alapú katalizátorokhoz hasonló szerkezetű koronaéter szintézise .....	54

4.5.	Aszimmetrikus szintézisek.....	56
4.5.1.	Koronaéterek hatása Darzens-kondenzációban.....	56
4.5.2.	Koronaéterek hatása <i>transz</i> -kalkon (38) epoxidációjában .....	57
4.5.3.	Kalkon (38), szubsztituált kalkon származékok (31, 77a-j) és dietil-acetoximalonát (78) Michael-addíciójának vizsgálata.....	57
4.5.4.	Dietil-brómmalonát (52a) és benzilidén-malonitril származékok (80a-c és 80e-f) MIRC reakciójának vizsgálata .....	63
4.5.5.	<i>Transz</i> -kalkon (38) és dietil-brómmalonát (52a) MIRC reakciójának vizsgálata.....	65
4.5.6.	2-benzilidén-1,3-difenilpropán-1,3-dion (82) és dietil-brómmalonát (52a) MIRC reakciójának vizsgálata .....	65
<b>5.</b>	<b>Összefoglalás .....</b>	<b>67</b>
<b>6.</b>	<b>Irodalomjegyzék .....</b>	<b>69</b>

## 1. Bevezetés

Napjainkban a kémia egyik leggyorsabban fejlődő területe a szupramolekuláris kémia, amelynek központjában a nem kovalens kötés által létrehozott struktúrák állnak. A szupramolekula egy olyan két vagy több részecskéből álló asszociátum, melynek létrejöttéért általában több ponton ható másodlagos kötőerők (van der Waals, H-híd,  $\pi$ - $\pi$ , ion-dipól stb.) felelősek [1]. Amikor ezen kölcsönhatások által két vagy több molekula kölcsönösen kiválasztja egymást az őket körülvevő halmazból és rendezett szerkezetet hoznak létre, akkor a molekuláris felismerés jelenségéről beszélünk. A felismerés szelektivitása annál nagyobb, minél több ponton, minél nagyobb számban jönnek létre vonzó kölcsönhatások [2]. Molekuláris felismerésre példa az enzimek működése, az antigén-antitest immunreakció, a DNS kettős spiráljának kialakulása.

E molekuláris folyamatok megismerése mára nem csupán a biológia számára fontos, hanem a kémiában is egyre jelentősebb szerepet tölt be. Számos makrociklust állítottak elő azzal a céllal, hogy bonyolult biokémiai rendszereket modellezzenek, és ezzel közelebb kerüljenek azok megértéséhez. A legszélesebb körben tanulmányozott szupramolekuláris rendszerek a makrociklusokat tartalmazó „gazda-vendég” komplexek. Ilyen komplex rendszert hoznak létre (komplekképző hajlamuk révén) például a makrociklusos poliéterek, az úgynevezett koronaéterek. Az első képviselőiket *C. J. Pedersen* állította elő [3], s a kutatás jelentőségének elismeréseként 1987-ben - *J. M. Lehn* és *D. J. Cram* társaságában – Nobel-díjban részesült.

A makrociklusok külön csoportját alkotják a királis koronaéterek, amelyek rendelkezhetnek enantiomerfelismerő-képességgel, illetve bizonyos reakciókban katalizátorként használva aszimmetrikus indukciót válthatnak ki. Így lehetőség nyílik racém elegyek szétválasztására, amelynek jelentősége például a gyógyszeriparban lehet kiemelkedő. Katalitikus hatásuk következtében egy adott reakcióban valamelyik enantiomer feleslegben képződhet (optimális esetben csak az egyik antipód lesz a termék), így elkerülhető a rezolválás. Ez egyrészt anyagi szempontból előnyös, másrészt nem keletkezik melléktermék, aminek felhasználásáról, vagy megsemmisítéséről gondoskodni kell. A királis koronaéterek egy szűkebb csoportját alkotják a szénhidrát alapú koronaéterek. A szénhidrátok jellemzően olcsók, könnyen hozzáférhetőek, több funkcióval rendelkezők, változatosak, hasznos építőelemek a szerves kémiában,

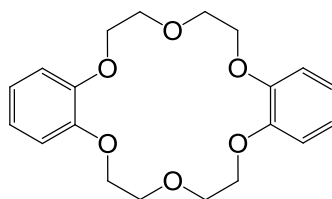
illetve biológiailag aktív vegyületek szintézisében [4]. Kémiai átalakításukkal kapcsolatban részletes irodalom áll rendelkezésre [5].

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszéken folyó szénhidrát alapú koronaéterekkel kapcsolatos kutatásba 2012-ben kapcsolódtam be, azzal a céllal, hogy új, királis koronavegyületeket állítsak elő és azok hatását vizsgáljam.

## 2. Irodalmi rész

### 2.1. A koronaéterek általános jellemzése

Az első koronaétert *Charles Pedersen* amerikai kémikus állította elő. Felfedezésében, mint oly sokszor a tudományban, a szerencse is közre játszott, hiszen az **1** vegyületet (egyszerű neve: dibenzo-18-korona-6, IUPAC név: 2,3,11,12-dibenzo-1,4,7,10,13,16-hexaoxa-ciklooktadekán-2,11-dién) kis mennyiségben melléktermékként izolálta.



1

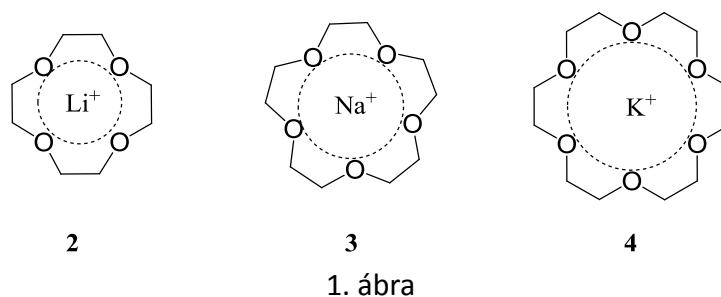
Az előállított makrociklusos poliéter szokatlan komplexképző tulajdonságot mutatott alkálifém-ionokkal szemben [3], ezért egy sor hasonló koronaétert állított elő és vizsgálta azok komplexképzési tulajdonságait. Úttörő munkájáról 1967-ben megjelent cikkében számolt be [6].

Definíció szerint a koronaéterek  $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X})_n$ ,  $n \geq 4$  ismétlődő egységből állnak és komplexáló képességgel bírnak [7], ahol X magános elektrópárral rendelkező heteroatom (pl. O,N,S,P). A vegyületcsalád a fémionokkal képzett komplexeik különleges térszerkezetéről kapta a nevét. A koronaéterek különböző kationokkal (pl. fém-, ammónium-, magasabb rendű szubsztituált ammóniumionok) komplexet képeznek. Ez a kölcsönhatás a Lewis-féle sav-bázis elmélet segítségével értelmezhető, miszerint az elektronban gazdag heteroatomok az elektronban szegény kationnal donor-akceptor (gazda-vendég) kapcsolatot alakítanak ki [8]. A kölcsönhatás erősségét az úgynevezett komplexstabilitási állandóval ( $K_a$ ), a szelektivitást pedig ionszelektivitási állandókkal szokás jellemezni ( $k_1/k_2$ ), melyek értékét számos tényező befolyásolja [9,10,11]:

- a makrogyűrű átmérője
- a donoratombok száma és típusa
- a kation mérete és töltése
- a gyűrűk száma, típusa, konformációja
- az oldalkar nagysága, kémiai összetétele

- a donoratomok és az ion karaktere (lágylágyl vagy keménykemény kölcsönhatás)
- a kísérleti körülmények: oldószer, hőmérséklet stb.

A 12-korona-4 (2) lítium-, a 15-korona-5 (3) nátrium-, a 18-korona-6 (4) káliumionnal képez erős komplexet (1. ábra). Ez azzal magyarázható, hogy a stabil komplex létrejöttéhez a makrogyűrű belső átmérőjének megfelelőnek kell lenni a kation nagyságához („az ionnak bele kell férnie a gyűrűbe”). A tisztán oxigén heteroatomot tartalmazó koronaéterek az alkálifémek, alkáliföldfémek ionjaival, míg az azakoronaéterek a lágylágyl nitrogénatomnak köszönhetően átmenetifém- és nehézfém-ionokkal alakítanak ki stabil komplexet [12].



A koronaéterek külön csoportját alkotják az ún. lariát éterek. Ezek olyan vegyületek, ahol a gyűrű valamely szén- vagy nitrogénatomján oldallánc található. Az oldallánc jelentős hatással van mind a komplexstabilitási állandóra, mind a szelektivitásra, amennyiben az újabb heteroatomot tartalmaz. A koronavegyület ilyen módosításával elérhető, hogy megváltozzon a töltésállapot, a konformáció, ezáltal erősítve vagy gyengítve a vendégmolekulával való kölcsönhatást [13,14]. Az oldallánc befolyásolja a komplex hidrofil vagy lipofil jellegét is, ami meghatározó az oldhatóság szempontjából.

Koronaéterek előállítására számtalan lehetőség van. A legtöbb módszer kihasználja az ún. templáthatást, azaz a készítenő gyűrű átmérőjének megfelelő méretű ion jelenlétében hajtják végre a reakciót. Erre azért van szükség, mert a különböző mellékreakciók miatt (intermolekuláris gyűrűzárás, polimerizáció, polikondenzáció) gyakori a gyenge termelés. A templáthatás fontos szerepet játszik az élettani folyamatokban is, amelyre példa a DNS replikációja (a DNS saját templátjaként működik). Tovább lehet növelni a termelést a nagyhígítású technika alkalmazásával.

Koronaétereket az ipar számos területén, illetve biológiai kutatásokhoz is használnak, elsősorban komplexképző tulajdonságaik miatt. Az elektroanalitikában



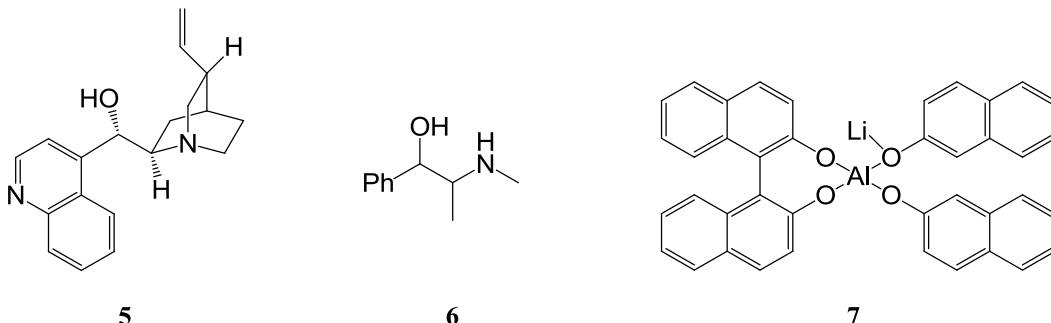
ionofór anyagként alkalmazzák őket potenciometriás készülékek membránjában. Ilyen például a Budapesti Műszaki Egyetemen előállított káliumszelektív ionofór (BME-44), amely két 15-korona-5 egységet tartalmaz és káliumionnal ún. szendvics komplexet képez (a két gyűrű két oldalról közrefogja az iont). Királis koronaétereket alkalmaznak racém elegyek szétválasztására HPLC kolonnákban [15]. Koronavegyületeket használnak továbbá szennyvíztisztítóknak különböző fémionok kinyerésére, radioaktív elemek dúsítására, atomerőművi vizek tisztítására, adalékanyagként a műanyag-, gumi-, fotóiparban, valamint fázistranszfer katalizátorként.

## 2.2. Fázistranszfer katalízis

A koronaéterek amfipatikus tulajdonáguknak köszönhetően (hidrofil és lipofil részekkel is rendelkeznek) alkalmazhatók fázistranszfer katalizátorként. A koronagyűrű „belső” fele a heteroatomoknak köszönhetően képes ammónium- és fémionok komplexálására, míg a „külső” lipofil rész az apoláris oldószerekben való oldhatóságot biztosítja. Heterogén fázisú reakciókat régebben intenzív kevertetés mellett, esetleg felületaktív anyag jelenlétében valósítottak meg. Ezen kívül használtak még dipoláris-aprotikus oldószereket (pl. DMSO, DMF stb.). Azonban ezek a módszerek gyakran rossz termeléssel mentek végbe és számos más hátrányos tulajdonsággal is rendelkeztek (pl. erélyes körülményeket, veszélyes reagenseket kellett használni). Fázistranszfer katalizátor alkalmazásával azonban enyhébb körülmények között, gazdaságosabban és gyakran jobb termeléssel mennek végbe ezek a reakciók [16]. Fázistranszfer katalizátorként főként kvaterner ammónium- vagy foszfóniumsókat, illetve koronaétereket alkalmaznak. A koronavegyületek képesek szerves sókat a szerves fázisba juttatni. A komplexált kation mellett az anion az elektrosztatikus kölcsönhatásnak köszönhetően szintén átjut a szerves fázisba, ahol szolvárburok nélkül van jelen, ez pedig jelentősen megnöveli a reaktivitását.

A fázistranszfer katalizátorok egy külön csoportját alkotják a királis fázistranszfer katalizátorok. Segítségükkel elérhetjük, hogy olyan fázistranszfer reakciókban, ahol új sztereogén centrum jön létre, ne racém elegy keletkezzen, hanem valamelyik antipód feleslegben vagy akár tisztán képződjön. A leggyakrabban alkalmazott királis fázistranszfer katalizátorok közé tartoznak a cinkona alkaloidok (pl. **5**), illetve az efedrin és származékai (pl. **6**). Közös jellemzőjük, hogy kvaterner só formájában alkalmazzák őket. Fontos fázistranszfer katalizátorok még az 1,1'-binaftol származékok, amelyek atropizomériával

rendelkezik (axiális kiralitás). *Shibasaki* és *Sasai* olyan vegyületeket állítottak elő, amelyekben egy központi fémion (Al, La, Pr, Gd) köré rendeződnek a binaftil-egységek. Az egyik legeredményesebb ilyen katalizátor a **7** vegyület [17].



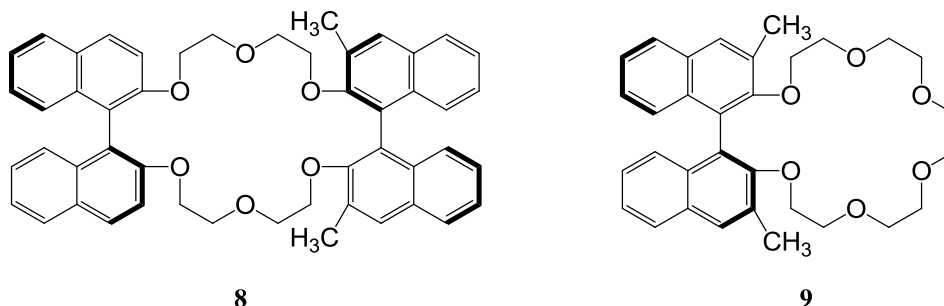
Számos egyéb vegyületet alkalmaznak még királis fázistranszfer katalizátorként, köztük a királis koronaétereket is.

### 2.3. Királis koronaéterek

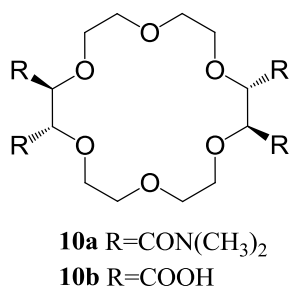
A királis koronaéterek alkalmasak arra, hogy enantiotóp oldalak között különbséget tegyenek, így bizonyos reakciókban aszimmetrikus indukciót válthatnak ki. Az enantioszelektivitást számos tényező befolyásolja. Stabil kapcsolat létrejöttéhez megfelelően nagy vonzó kölcsönhatás szükséges. Ekkor a gazda- és a vendégmolekula közel kerül egymáshoz és a két diasztereomer viszonyban álló komplexben különböző sztérikus gátlások és feszültségek jelentkeznek. Az irodalmak többsége a sztérikus feszültségnek tulajdonítja a legnagyobb szerepet az enantioszelektivitásban. *Pirkle* és *Pochapsky* fogalmazta meg az ún. „hárompontos szabályt”. Az elmélet alapján ahhoz, hogy enantiomer-felismerés valósuljon meg, legalább három másodrendű (nem kovalens) kötésnek kell létrejönnie a gazda- és a vendégmolekula között, amelyek közül legalább egynek sztereokémia-függőnek kell lennie. Ez a kölcsönhatás biztosítja az enantiomer-felismerést. A másik kettő pedig (amennyiben mindkettő vonzó) olyan konformációban rögzíti a létrejövő komplexet, ami biztosítja az egyik enantiomer feleslegét [18]. Fontos tényező még a koronagyűrű merevsége. Általános szabály, hogy a gyűrű merevségének növekedésével nő az enantioszelektivitás [19].

*Cram* és munkatársai 1973-ban állították elő az első királis koronavegyületeket [20]. A **8** (*S,S*)-bisz-(binaftil)-22-korona-6 axiális kiralitással rendelkezik és később sikeresen alkalmazták fázistranszfer reakciókban [21]. A szintén 1973-ban publikált **9** (*R*)-binaftil-20-korona-6 vegyület segítségével sikeresen választottak el enantiomereket,

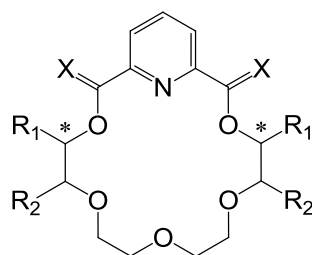
illetve a **9** vegyület enantioszelektív katalizátorként is eredményesnek bizonyult egyes fázistranszfer reakciókban [22,23,24].



*Lehn* és munkatársai borkősav-amidból szintetizálták a **10a** és **10b** 18-korona-6 típusú vegyületeket, amelyek királis felismerőképességét folyadékmembránon át történő transzportfolyamatokban vizsgálták. A **10b** vegyület komplexképzési hajlama nagyobb volt a **10a** amid származékánál, és a két makrociklus szelektivitása is eltért [25].

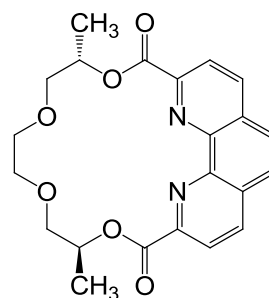


Fontosak továbbá az N-heterociklust tartalmazó királis koronaéterek is. A legtöbb figyelmet a piridin alapú koronavegyületek kapták, de előállítottak pirimidin, fenantrolin, fenazin stb. egységeket tartalmazó rokonvegyületeket is. *Huszthy* és munkatársai olyan piridin egységet tartalmazó királis koronaétereket (**11**) állítottak elő, amelyeket az oldalkarokon keresztül szilikagélhez, illetve Merrifield-féle gyantához kötöttek [26]. Az így kapott állófázisokat sikeresen alkalmazták racém primer aminok hidrogén-perklorát sóinak kromatográfiás szétválasztására. A **12** fenantrolin alapú koronaétert *Wang* és munkatársai állították elő. Jellemzője, hogy a két gyűrűt alkotó nitrogén sztereoelektromosan azonos, ami kedvez a hárompontos hidrogén kötés kialakulásának, ezért nő a komplex stabilitása. Ezzel ellentétben az enantioszelektivitása viszont kisebb, mint a piridino-koronaétereké, mivel csökken a sztérikus gátlás a diasztereomer komplexek között [27].



11

$R_1 = \text{alkil, aril}$   $R_2 = \text{H, alkil, aril}$   $X = \text{O, S, H}_2$

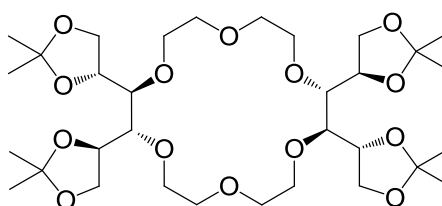


12

## 2.4. Szénhidrát alapú királis koronaéterek

A koronaéterek egy külön csoportját alkotják a szénhidrát alapú koronaéterek. Ezekben a vegyületekben a kiralitás hordozója a szénhidrát egység, amely leggyakrabban glükóz, galaktóz, mannóz, illetve lehetnek különböző cukoralkoholok is (mannit, treitol stb.). A szénhidrátok előnye, hogy könnyen hozzáférhető, természetes vegyületek, a belőlük készített koronaéterek általában nem (vagy kevésbé) toxikusak. A szénhidrát egység minősége alapvetően befolyásolja a koronavegyület kiralitását, illetve bizonyos fokig a gyűrű flexibilitását. A szénhidrát alapú koronaéterek csoportosíthatók a cukoregységek minősége és száma szerint, a gyűrű mérete, a heteroatomok minősége, illetve a gyűrű cukoregységhez való kapcsolódása alapján. A szintézis minden esetben a cukoregységen lévő védőcsoportok kialakításával indul. A megfelelő védőcsoportok elhelyezését követően a két szabadon hagyott OH-csoporton a koronagyűrű kiépítése kétféle módon lehetséges. Vagy a lánc végén tozilát, esetleg halogén funkcióval rendelkező etilénlikollokkal, erős bázis jelenlétében (nátrium-hidroxid, nátrium-hidrid) történik a gyűrűzárás, vagy először oldalkarokat építünk ki a monoszacharid egységen és utána következik a ciklizáció.

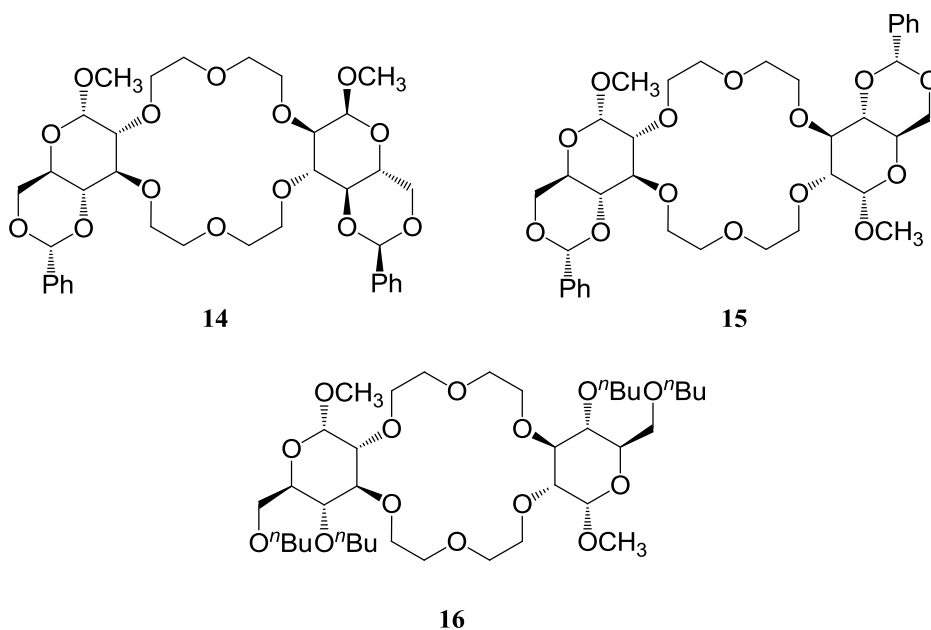
Az első királis, szénhidrát alapú koronaétert, a **13** 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén-*D*-mannit alapú 18-korona-6 típusú makrociklust 1975-ben *Stoddart* és munkatársai állították elő [28].



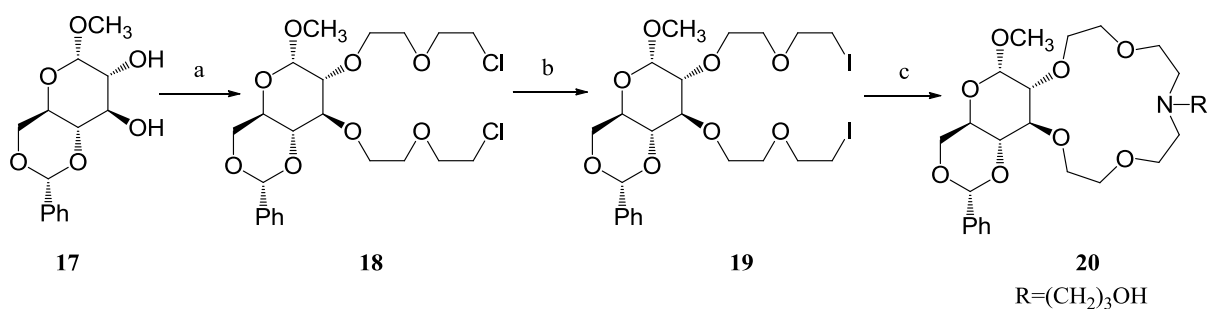
13

Később sokféle monoszacharidból (D-glükózból, D-galaktózból, D-mannózból, D és L-xilózból) és cukoralkoholból (L-itol, D-mannit) állítottak elő makrociklusokat és vizsgálták komplexképző és katalitikus tulajdonságaikat [29, 30, 31].

Tőke és munkatársai két glükóz egységet tartalmazó 18-korona-6 vegyületeket állítottak elő. A két izomert (**14**, **15**) oszlopkromatográfiásan és extrakcióval választották el, majd a védőcsoportok lehasításával újabb származékokat (pl. **16**) szintetizáltak [32].



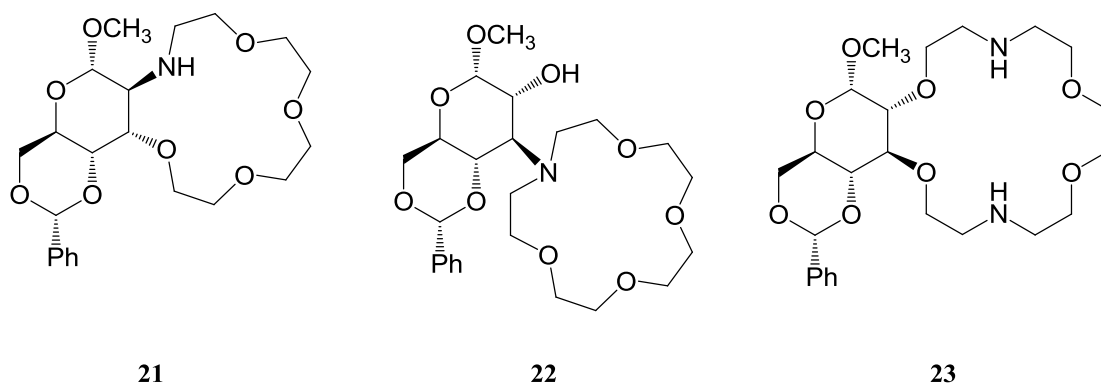
Bakó és munkatársai különböző, monoszacharid alapú (glükóz, mannóz, galaktóz stb.) monoaza-15-korona-5 típusú vegyületeket állítottak elő. Ezek a koronaéterek flexibilis oldalláncuknak és az azokon elhelyezkedő heteroatomnak köszönhetően (lariat éterek) speciális komplexképzési tulajdonságokkal rendelkeznek [33]. A kutatócsoport eddigi leghatékonyabb, glükóz alapú katalizátorának (**20**) szintézise a 2. ábrán látható. A metil-4,6-O-benzilidén- $\alpha$ -D-glükopiranozid (**17**) szabad vicinális OH-csoportjain bis(2-klóretil)éterrel építették ki az oldalkarokat Gross módszerét követve [34]. A láncvégi klóratomokat jobb távozó csoportra, jódra cserélték vízmentes NaI-dal [33], majd a gyűrűzárást Gokel módszere alapján [35]  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  bázis jelenlétében 3-aminopropán-1-ollal végezték.



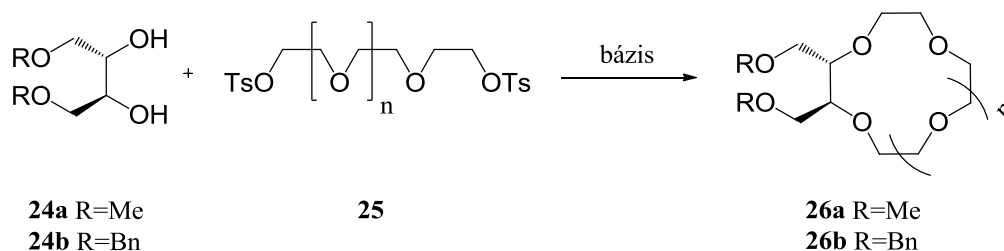
a:  $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ , 50 %-os NaOH,  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ ; b: NaI, acetone; c:  $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , argon

2. ábra

Bakó kutatócsoportjában előállítottak még altróz-amin alapú (**21**) [36], a glükóz 3-as C-atomján monoaza-15-korona-5 makrociklust tartalmazó (**22**) [37] és diaza koronaétereket is (pl. **23**) [33]. Ezek a katalizátorok azonban nem érték el a **20** vegyület hatékonyságát aszimmetrikus reakciókban.

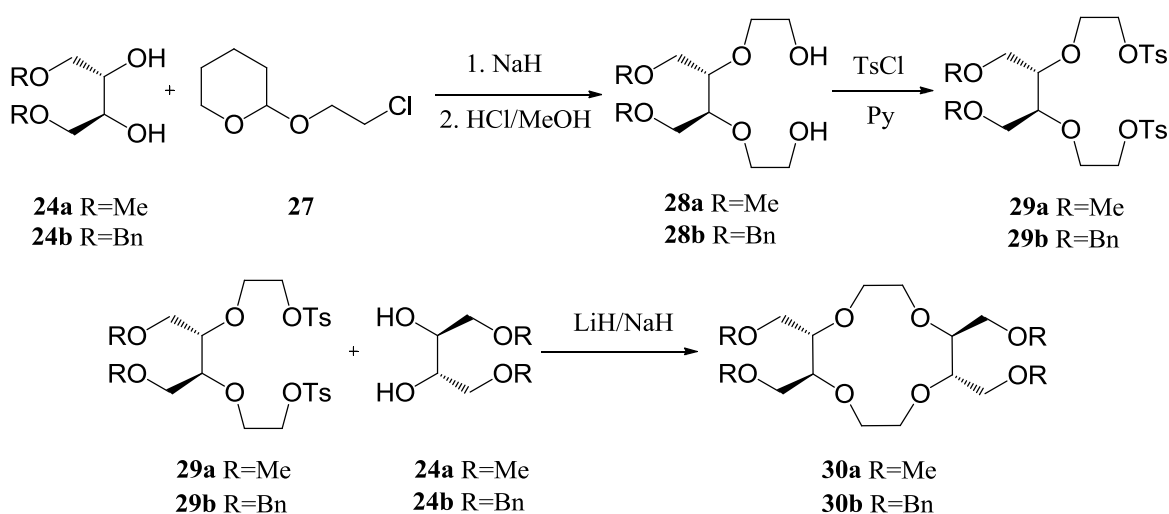


Munkám során több L-treitol alapú koronaéter szintézisét is megvalósítottam és vizsgáltam hatásukat különböző reakciókban, ezért az ilyen makrociklusok irodalmát is ismertetem. A szintézis általában a kereskedelemben kapható, optikailag tiszta dietil-L-tartarátból indul. Az első lépésekben megfelelő védőcsoportok kialakításával, majd eltávolításával, olyan treitol-származékot alakítanak ki, amelyen az 1-es és 4-es OH-csoport, valamilyen éterként (metil, benzil) védve van. A koronagyűrűt a 2-es, 3-as szabad vicinális OH-csoportokon építik fel. A treitol egységet tartalmazó koronaéterek (pl. **26a** és **26b**) előállíthatók a **24a** és **24b** védett cukoralkoholok és a megfelelő etilénlikolok tozilezett származékainak (**25**) reakciójával (3. ábra) [38].



3. ábra

Előállítható két treitol egységet tartalmazó koronaéter is (4. ábra) [38]. Ekkor először a **24a** és **24b** diolokat reagáltatják 2-(2-klóretoxi)tetrahidropiránnal (**27**). A savas bontást követően kapott **28a** és **28b** vegyületet tozilezik, majd egy másik treitol egységgel gyűrűvé zárják.



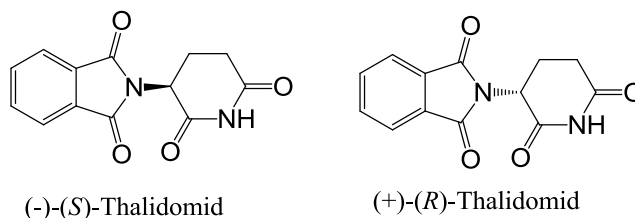
4. ábra

Az így előállított makrociklusok enantiomerfelismerő-képessége javítható az 1-es és 4-es helyzetű OH-csoporton lévő szubsztituens cseréjével. A benzil védőcsoport például eltávolítható katalitikus hidrogénezéssel (Pd/C). A keletkező szabad hidroxilcsoportok észteresíthetők ecetsav-anhidriddel [39] vagy benzoil-klorddal [40], illetve tritil védőcsoportokkal is szubsztituálhatók [39].

## 2.5. Királis koronaéterek hatása aszimmetrikus szintézisekben

Az aszimmetrikus szintézisek jelentősége napjainkban megkérdőjelezhetetlen. Mind gazdasági, mind környezetvédelmi szempontból igen előnyös, ha egy reakcióban csak az egyik antipód keletkezik (vagy legalábbis nagy feleslegben). Ilyenkor nincs szükség rezolválásra, vagy királis tölteten történő kromatográfiás szétválasztásra. Az enantiomerek fizikai tulajdonságai megegyeznek, biológiai tulajdonságaik azonban

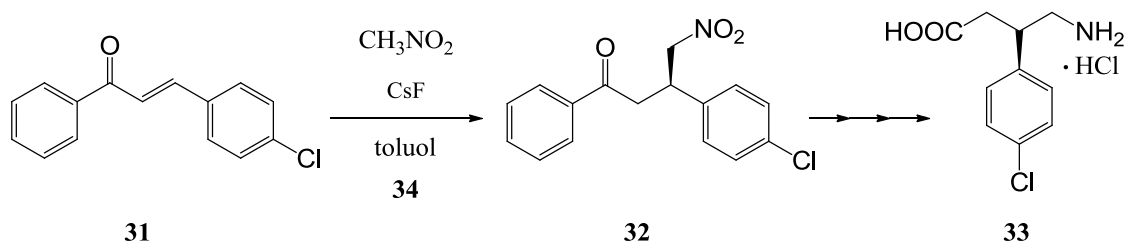
jelentősen eltérhetnek. Erre a tényre nagyon jó példa a Contergan-ügy, ami a 20. század legnagyobb tudományos, gyógyszeripari „báklövése” volt. A gyógyszer hatóanyaga a thalidomid (*R*)-enantiomerje nyugtató hatású, az (*S*)-enantiomer azonban teratogén (5. ábra). A racém formában történt forgalomba hozatal miatt több ezer újszülött jött világra különböző rendellenességekkel.



5. ábra

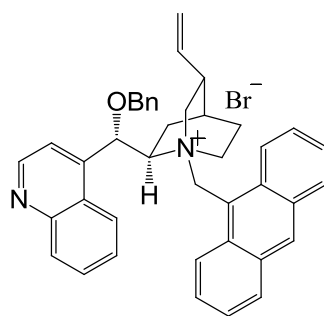
A királis katalizátorok hatására aszimmetrikus szintézisekben az átmeneti asszociátumok diasztereomer viszonyba kerülnek, így az egyik enantiomer képződése preferálttá válik. Az aszimmetrikus indukció szorosan összefügg a molekuláris felismerés jelenségével, mivel a katalizátor az egyik enantiomerrel erősebb komplexet hoz létre (termodinamikai kontroll). A komplexek képződési sebessége is eltérhet (kinetikai kontroll) [41].

Az aszimmetrikus katalízis lehet homogén és heterogén fázisú. A heterogén fázisú eljárás előnye, hogy az általában igen drága katalizátort könnyen visszanyerhetjük a reakcióelegyből. Viszont termelésben és enantioszelektivitásban általában elmarad a homogén fázisú módszerektől. Aszimmetrikus fázistranszfer katalízisre is találunk példát az ipari eljárások között. Ilyen például egyes aminosavak, gyógyszerek előállítására. *Corey* és *Zhang* a GABA<sub>B</sub>-receptor agonista (*R*)-baclofen HCl-sójának (**33**) aszimmetrikus szintézisét dolgozta ki. A **34** cinkonidinium só katalizálta reakcióban a megfelelő kalkonszármazékot (**31**) nitrometánnal reagáltatták (6. ábra). A reakció kiváló enantioszelektivitással ment végbe (95% ee). Ezt követően három lépésben kapták a **33** királis  $\gamma$ -aminosavat [42].



6. ábra



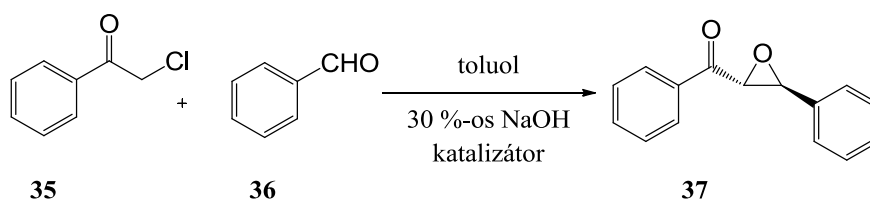


34

Kutatómunkám során többféle aszimmetrikus reakciót vizsgáltam. A következőkben ezeket ismertetem.

### 2.5.1. Aszimmetrikus Darzens-kondenzációk

Az *A.G. Darzens* által felfedezett reakciótípus azért jelentős, mert szén-szén kötés kialakítására ad lehetőséget. A reakcióban keletkező epoxivegyület általában két sztereogén centrumot tartalmaz. *Bakó* és munkatársai  $\alpha$ -klóracetofenon (**35**) és benzaldehid (**36**) Darzens-kondenzációját vizsgálták fázistranszfer reakcióban (7. ábra), királis koronaéter jelenlétében. A **20** katalizátor ebben a reakcióban közepes mértékű enantioszelektivitást generált (71% ee). A reakciót elvégezték különböző szubsztituált benzaldehidekkel is, de minden esetben kisebb enantiomerfelesleggel kapták a termékeket [43,44].

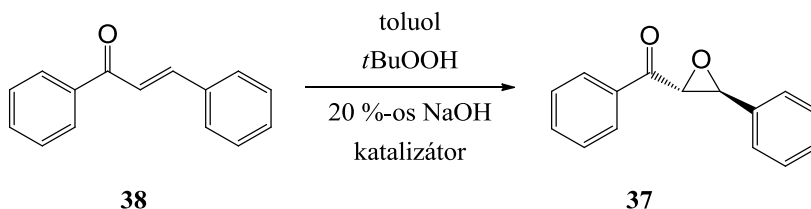


7. ábra

### 2.5.2. Aszimmetrikus epoxidációk

Az olefinek jellemző reakciója az epoxidálás, amely során oxirángyűrű alakul ki. A királis epoxivegyületek fontos intermedierek a preparatív kémiában, ezek közül is kiemelkedő jelentőségűek az  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonokból nyert vegyületek. Az epoxidálás végrehajtható különböző persavakkal, hidroperoxidokkal, hipokloritokkal vagy hidrogénperoxiddal. Az aszimmetrikus indukció kiváltására két lehetőség kínálkozik. Vagy a reagens maga királis (pl. TADDOOH) vagy királis katalizátort alkalmaznak. Az epoxidálás

megvalósítható fázistranszfer reakcióban szénhidrát alapú koronaéter katalizátor jelenlétében is (8. ábra). A *transz*-kalkon (**38**) epoxidációs reakciójában a **20** katalizátor jelentős aszimmetrikus indukciót váltott ki, a **37** (2*R*,3*S*)-(-)-epoxiketon 92 %-os enantiomerfelesleggel keletkezett [45].

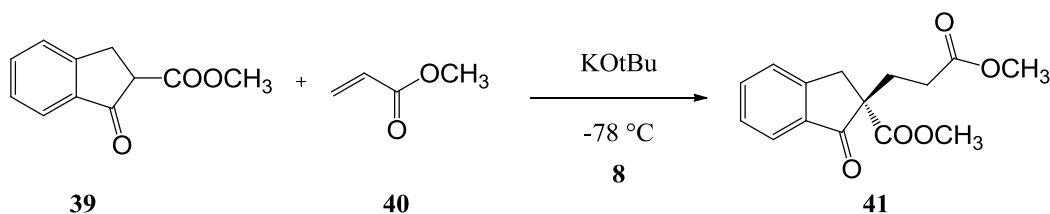


8. ábra

### 2.5.3. Aszimmetrikus Michael-addíciók

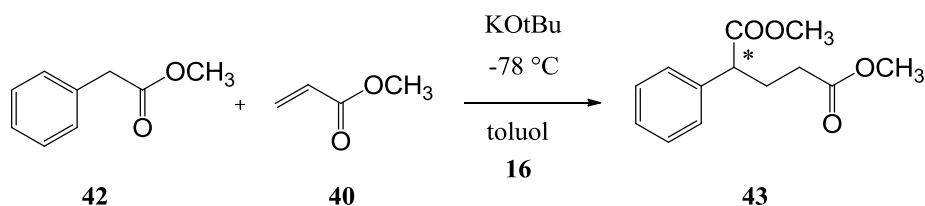
A szerves kémiában fontos reakciótípus a Michael-addíció. A reakció során elektronban szegény kettős kötést tartalmazó vegyület (pl.  $\alpha,\beta$ -telítetlen oxovegyület) reagál egy CH-savas protont tartalmazó vegyülettel. A Michael-addíciókban C-C kötés jön létre, és gyakran új sztereogén centrum keletkezik, így lehetőség nyílik aszimmetrikus szintézisek megvalósítására. A reakció fázistranszfer körülmények között is elvégezhető. Ilyenkor a két reakciópartner a szerves fázisban van, a szerves bázist viszont a katalizátor komplexképzéssel juttatja be a szerves közegbe. Így optikailag aktív makrociklus alkalmazása esetén a reakció királis környezetben megy végbe, ami hatással lehet a keletkező termék sztereokémiájára.

Elsőként *Cram* és munkatársai használtak királis koronaéter katalizátort Michael-addíciós reakcióban [20,21]. A **39** vegyület addíciója metil-akrilátra (**40**) a **8** (*S,S*)-bisz(binaftil) katalizátor jelenlétében 99 %-os enantiomerfelesleggel valósult meg (9. ábra) [21a].



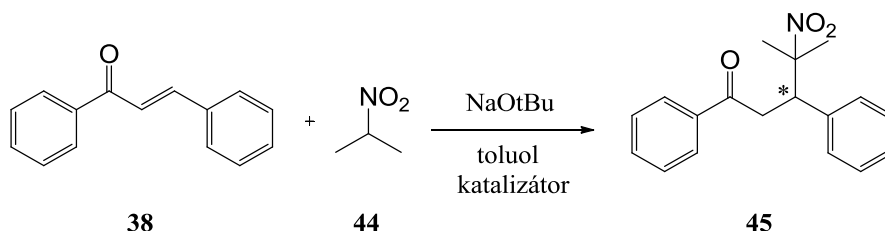
9. ábra

*Tóke* és munkatársai a **16** két glükóz egységet tartalmazó királis fázistranszfer katalizátort használták metil-fenilactetát (**42**) metil-akrilátra (**40**) történő addíciójában (10. ábra). A **43** terméket 84 %-os enantiomerfelesleggel kapták [46].



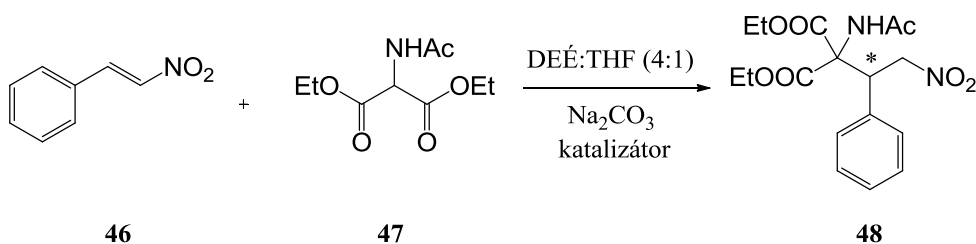
10. ábra

A Szerves Kémia és Technológia Tanszéken folyó kutatómunka keretében 2-nitropropán (**44**) kalcokra (**38**) történő Michael-addícióját vizsgálták (11. ábra). Fázistranszfer katalizátorként különböző monoszacharid alapú (glükóz, mannóz, galaktóz, mannit stb.) királis koronaétereket alkalmaztak. A reakcióban **20** makrociklus 95 %-os aszimmetrikus indukciót váltott ki [47].



11. ábra

A  $\beta$ -nitrosztírol (**46**) és dietil-acetamidomalonát (**47**) reakcióját különböző katalizátorokkal több kutatócsoport is vizsgálta (12. ábra). A legjobb eredményt *Evans*, *Mito* és *Seidel* érte el egy bonyolult szerkezetű, királis nikkell(II)-diamin komplex alkalmazásával. A **48** adduktot 94 %-os enantiomerfelesleggel kapták [48]. A kutatócsoportunkban a **20** koronaéter 99 %-os aszimmetrikus indukciót váltott ki [49].

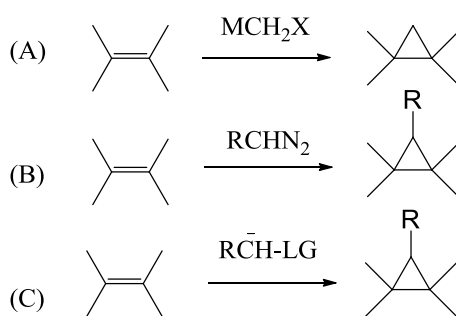


12. ábra

#### 2.5.4. Optikailag aktív ciklopropán-származékok előállítása

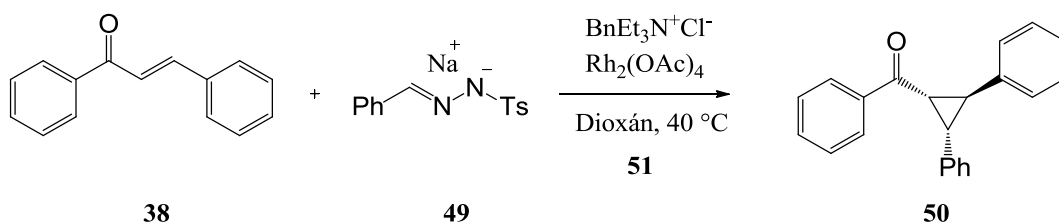
A szerves kémiában nagy jelentősége van a ciklopropángyűrűt tartalmazó vegyületeknek. A legegyszerűbb cikloalkán számos természetben előforduló biológiailag aktív vegyület alapegysége. A ciklopropánok fontos intermedierek a preparatív kémiában. Reaktivitásukat tekintve jellemzőek ezekre a vegyületekre a gyűrűfelnnyílással járó

reakciók. Ezek egy részében nyílt láncú terméket állítanak elő [50], de az irodalomban beszámolnak számos olyan átalakításukról, ahol a reakció során gyűrűs (pl. ciklopentén egységet tartalmazó) vegyület keletkezik [51]. Az utóbbi években a legnagyobb figyelem a ciklopropánok enantioszelektív előállítása felé fordult. A ciklopropán-származékok enantioszelektív előállítása általában olefinekből történik. Az egyik leggyakrabban alkalmazott módszer, hogy fémorganikus halometil vegyületekkel ( $MCH_2X$ ) reagáltatják a megfelelő alkéneket (13/A ábra). Használják még diazo vegyületeket fém katalizátorok jelenlétében (13/B ábra), illetve olyan reagenseket, amelyek savas protont és jó távozó csoportot is tartalmaznak. Az irodalomban az ilyen típusú ciklopropángyűrű képződésével járó reakciókat MIRC (Michael-Initiated Ring-Closure) reakcióknak nevezik. A kifejezés a reakció mechanizmusára utal, melynek első lépése egy Michael-addíció, majd ezt a távozó csoport kilépésével, intramolekuláris gyűrűzáródás követi (13/C ábra) [52].

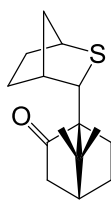


13. ábra

Az irodalomban számos egyéb módszer mellett fellelhető ciklopropán-származékok enantioszelektív szintézise királis fázistranszfer katalizátorok segítségével. *Aggarval* és munkatársai *transz*-kalkonból (**38**) és a **49** *N*-tozil-hidrazonból állították elő az **50** ciklopropán vegyületet az **51** királis katalizátor alkalmazásával. Az **50** terméket 86 %-os diasztereoselektivitás mellett 89 %-os enantiomerfelesleggel kapták (14. ábra) [53].

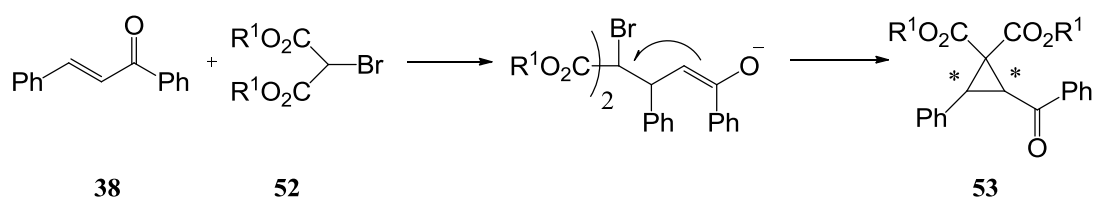


14. ábra



51

*Waser* és *Herchl* *transz*-kalkon (**38**) és 2-brómmalonátok (**52**) ciklopropanálási reakcióját valósították meg cinkona alkaloid katalizátor jelenlétében (15. ábra), és a keletkező két diasztereomer molekula arányát vizsgálták a különböző alkalmazott katalizátorok függvényében. Enantioszelektivitást nem határoztak meg [54].



15. ábra

### 3. Saját kísérletek

A Szerves Kémia és Technológia Tanszéken folytatott kutatómunkám három fő részre osztható. Kezdetben új, királis koronaétereket állítottam elő több lépésben a kutatócsoportban kidolgozott, illetve irodalmi módszerek alapján. Az előállított makrociklusok, mint királis fázistranszfer katalizátorok hatását a csoportunkban, illetve az irodalomban már jól ismert modellreakciókban vizsgáltam. Végül a kutatócsoportban már korábban előállított D-glükóz és L-treitol alapú makrociklusok, illetve az általam előállított és hatásosnak bizonyuló koronaéterek hatását teszteltem a csoportunkban új és legtöbb esetben még az irodalomban sem ismert, vagy enantioszelektíven még nem megvalósított Michael-addíciókban és ciklopropángyűrű képződésével járó reakciókban.

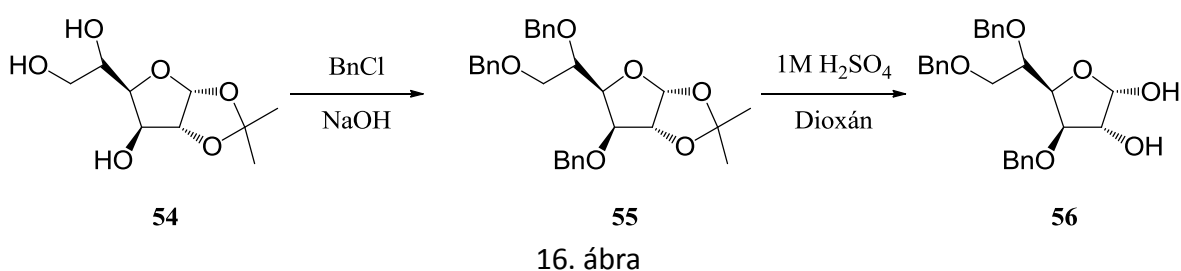
#### 3.1. D-Glükofuranozid alapú lariát koronaéterek szintézise

A tanszéki kutatócsoportban eddig főleg glükopiranozid alapú koronaéterek szintézisét valósították meg. Munkám során célom volt több, glükofuranozid alapú koronaéter előállítása és ezek hatásának vizsgálata. Feltételeztük, hogy a feszültebb öttagú gyűrű jó hatással lehet a kiváltott aszimmetrikus indukcióra. Számos próbálkozás után végül két glükofuranozid alapú makrociklust sikerült előállítanom.

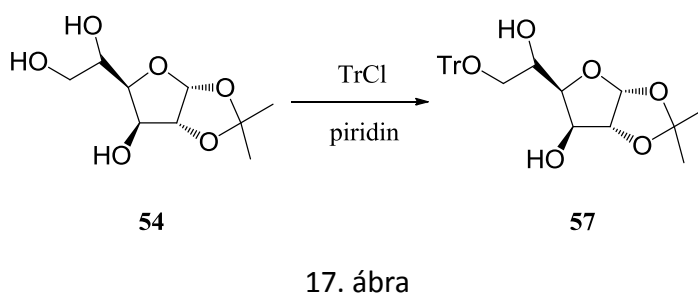
A szintézisek az olcsó, könnyen beszerezhető D-glükózból indultak. Célom az volt, hogy a D-glükóz öttagú gyűrűs, furanozid formájában az 1-es és 2-es, illetve 3-as és 5-ös OH-csoportján építsem ki a koronagyűrűt. Ehhez először a glükózt glükofuranozid vegyületté kellett alakítani és a megfelelő hidroxilcsoportokat (az első esetben a 3-as, 5-ös, 6-os, a második esetben az 1-es, 2-es, 6-os) védőcsoportokkal ellátni.

Mindkét szintézis alapanyaga az 1,2-O-izopropilidén- $\alpha$ -D-glükofuranozid (**54**). Ezt a vegyületet D-glükózból irodalmi módszer alapján két lépésben állítottam elő [55, 56]. Az egyik esetben az izopropilidén-glükofuranozid (**54**) szabad OH-csoportjait benzil-kloriddal alkileztem. A reakció NaOH bázis jelenlétében, benzil-kloridban melegítés hatására 7 óra alatt ment végbe (16. ábra) [57]. Mivel a benzil-klorid nagy feleslegben volt jelen, így csak kevés mono- és dibenzilezett származék keletkezett. A felesleges benzil-kloridot vákuumdesztillációval távolítottam el. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam, így 81 %-os termeléssel kaptam az **55** védett furanozidot. A termék  $^1\text{H}$  NMR spektrumában megfigyelhetők a benzilcsoportra jellemző nagy eltolódású aromás jelek (7.37-7.23 ppm), az izopropilidén védőcsoportra jellemző szingulett jelek 1.48 és 1.31

ppm-nél, valamint a furanozid egységre jellemző szignálok is. Ezt követően a koronagyűrű létrehozásához szükséges két vicinális OH-csoportot kívántam kialakítani az 1,2-izopropilidén védőcsoport lehasításával. Ez volt a szintézis legnehezebben kivitelezhető reakciója. Az **55** vegyületről először 75 %-os ecetsavval próbáltam eltávolítani a védőcsoportot, majd 1 M HCl oldat segítségével THF-ban, azonban egyik esetben sem jártam sikerrel. Végül 1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-val 1,4-dioxánban 5 órás forralás után sikerült a kívánt átalakulást elérni (16. ábra). A 3,5,6-tri-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glükofuranozidot (**56**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 71 % termeléssel kaptam. Az <sup>1</sup>H NMR spektrumból eltűntek az izopropilidén védőcsoportra jellemző szignálok.

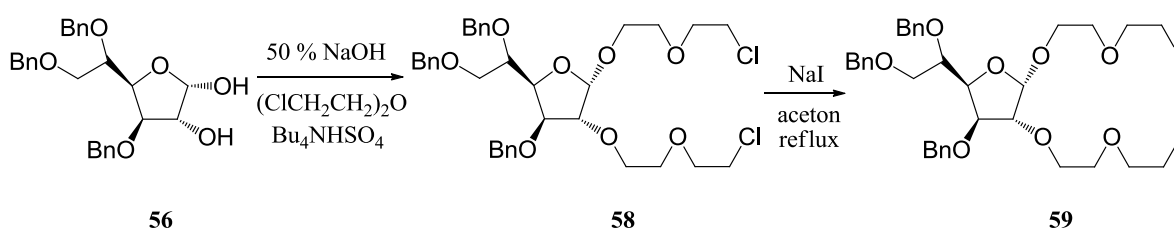


A másik koronaéter szintéziséhez szükséges, szabad vicinális hidroxilcsoportokat tartalmazó **57** diol kialakításához az **54** glükofuranozid 6-os OH-csoportját szelektíven védtem tritil-kloriddal (17. ábra) [58]. A tritilcsoport nagy térkitöltése miatt csak primer OH-csoportokkal reagál, ez biztosítja a szelektivitást. A reakció piridinben 24 óra alatt ment végbe. A terméket dietil-éterből történő átkristályosítás után 59 %-os termeléssel kaptam. Az **57** diol <sup>1</sup>H NMR spektrumában megfigyelhetők a tritilcsoport nagy eltolódású aromás jelei 7.29 és 7.45 ppm között.



Az így előállított diolokból (**56**, **57**) a tanszéken korábban kidolgozott módszert követve három lépésben szerettem volna a tervezett lariat étereket előállítani. Az első lépésben az **56** védett glükofuranozid szabad vicinális OH-csoportjait *O*-alkileztem Gross módszerét követve [34] bisz(2-klóretil)-éterrel, folyadék-folyadék fázistranszfer

reakcióban, 50 %-os NaOH bázis és ekvimoláris mennyiségű Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> fázistranszfer katalizátor jelenlétében (18. ábra). A reakció során a bisz(2-klóretil)-éter egyszerre alkilezőszer és oldószer. Az alkilezéshez szükséges OH-ionokat a kvaterner ammóniumsó jutatta a szerves fázisba (ionpár extrakció). A módszer hátránya, hogy az ekvimoláris mennyiségben alkalmazott fázistranszfer katalizátor nem nyerhető vissza, illetve a reakció során számos melléktermék keletkezik és a bisz(2-klóretil)-éter sem távolítható el teljes mértékben a termékből vákuumdesztillációval, így oszlopkromatográfiás tisztítás szükséges. A tisztítási művelet után az **58** biszklór-podánst gyenge, 14 %-os termeléssel kaptam. A termék <sup>1</sup>H NMR spektrumában megjelentek az oldalkarok CH<sub>2</sub> jelei, amelyek a furanozid rész egyes CH jeleivel együtt 3.86 és 3.53 ppm között együttesen jelentkeztek. Az **56** vegyület elméletileg könnyen anomerek keverékévé alakul, és így két diasztereomer is képződhetett volna a reakció során, azonban az **58** podáns <sup>1</sup>H NMR spektrumában a H-1 proton jele csak az α-anomerre jellemző eltolódással jelentkezett. A biszklór-podánssal csak gyenge termelés mellett lehetne megvalósítani a gyűrűzárást, ezért a láncvégi klóratomokat jobb távozó csoportra, jódra cseréltem (18. ábra). A klór-jód csere absz. acetoneban vízmentes NaI-dal történt. A NaI oldódik acetoneban, a keletkező NaCl viszont nem. Ez a termékkepződés irányába tolja el az egyensúlyt. A feldolgozás után a termék egységes volt, így nem volt szükség további tisztításra. A klór-jód csere 40 óra alatt ment végbe, feldolgozás után 89 %-os termeléssel kaptam az **59** vegyületet. Az **59** biszjód-podánst jól jellemzi az ICH<sub>2</sub> jel kisebb δ érték felé tolódása az <sup>1</sup>H NMR spektrumban.

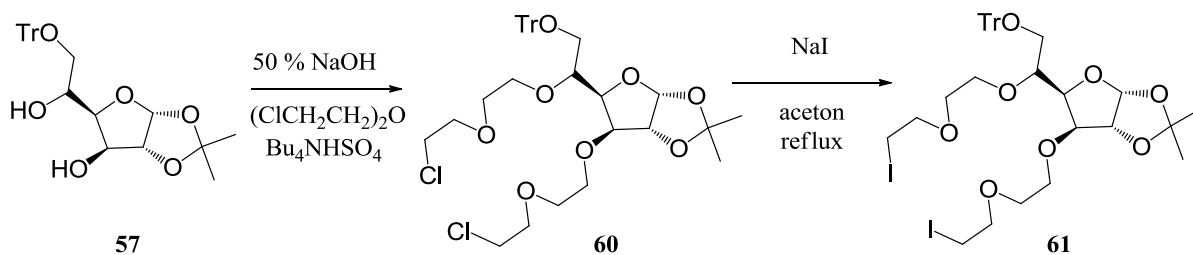


18. ábra

Az **57** diol esetében a kétszeres alkilezési reakció 16 óra alatt játszódott le (19. ábra). Oszlopkromatográfiás tisztítás után a **60** biszklór-vegyületet 80 %-os termeléssel kaptam. Az <sup>1</sup>H NMR spektrumban megfelelő intenzitással jelentkeztek az oldalkar CH<sub>2</sub> egységeinek jelei. A klór-jód csere ezúttal is 40 óra forralás után ment végbe. A **61** biszjód-

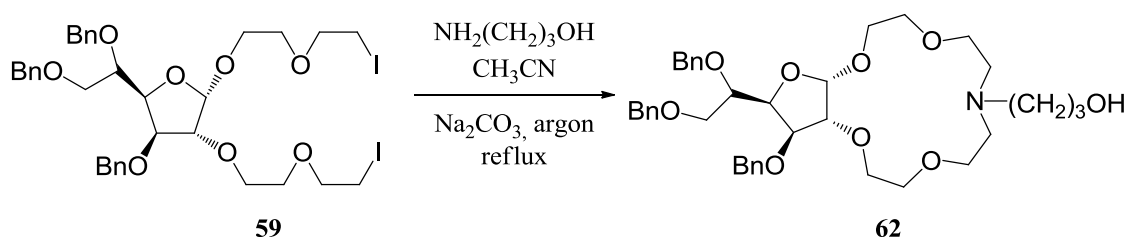


podáns 87 %-os termeléssel keletkezett. Az  $^1\text{H}$  NMR spektrumban 3.20 ppm-nél jelentek meg a **61** vegyületre jellemző  $\text{ICH}_2$  jelek.



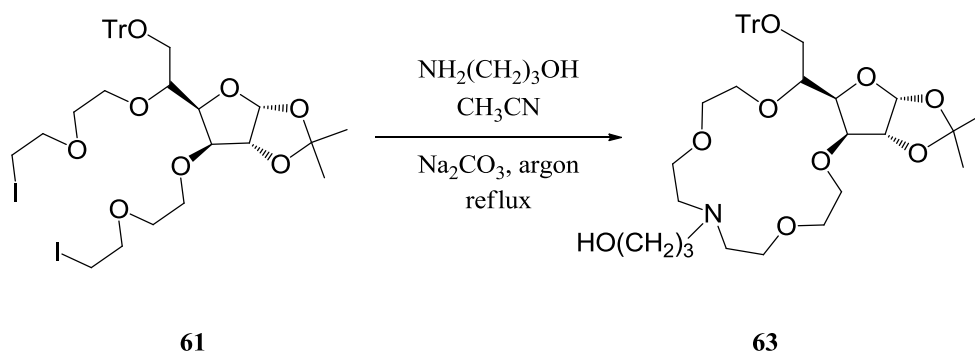
19. ábra

A kutatócsoport korábbi tapasztalatai alapján a nitrogéнен kiépített, heteroatomot tartalmazó oldalkar jelentősen befolyásolja a katalizátor hatásosságát. Az eddigi legjobb, 3 szénatom hosszúságú, a lánc végén OH-csoportot tartalmazó oldallánc kialakítását választottam. A gyűrűzárást *Gokel* módszere szerint végeztem [35]. Az **59** biszjód-származékot absz. acetonitrilben reagáltattam 3-aminopropán-1-ollal, vízmentes  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  bázis jelenlétében, 40 órán át forralva (20. ábra). A gyűrűzárást nagy hígításban végeztem a polikondenzáció elkerülése és az intramolekuláris gyűrűzáródás elősegítése érdekében. Utóbbit segíti még a nátriumion templáthatása is. A **62** koronaétert oszlopkromatográfiás tisztítást követően 73 %-os termeléssel kaptam. A terméket jól jellemzik a 2.91 és 2.51 ppm között multipliett formában megjelenő  $\text{NCH}_2$  jelek. A kész koronaéterről készült tömegspektrumban egy nagy intenzitású csúcs látható 688 m/z értéknél ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).



20. ábra

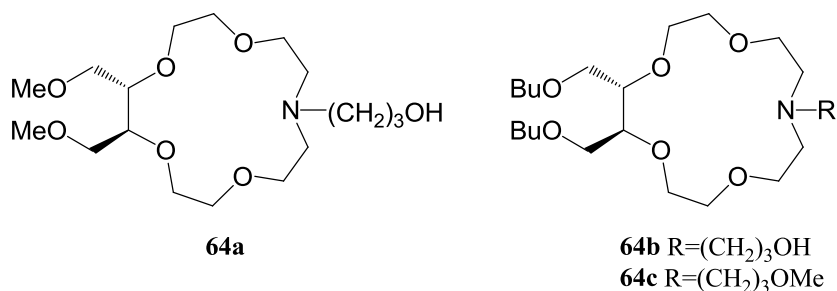
A **63** koronaétert szintén a fent említett módon szintetizáltam, és oszlopkromatográfiás tisztítás után 48 %-os termeléssel kaptam (21. ábra). A készterméket  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  és tömegspektrumok alapján azonosítottam.



21. ábra

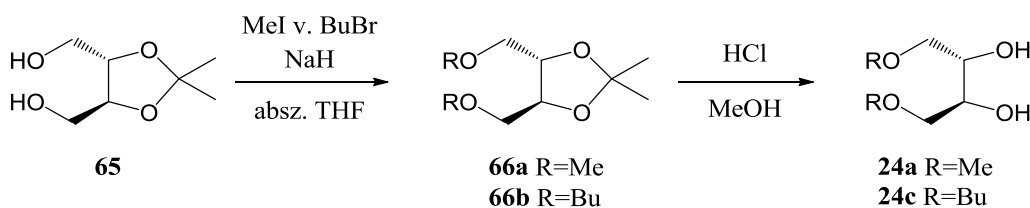
### 3.2. L-Treitol alapú koronaéterek szintézise

A kutatócsoportban korábban előállított **64a** L-treitol alapú lariat éter hatásos katalizátornak mutatkozott bizonyos Michael-addíciós reakciókban. Ezért reprodukáltam a szintézisét, hogy további modellreakciókban tudjam tesztelni a hatását. Továbbá célul tűztem ki a metil helyett butil-szubsztituált koronaéterek (**64b**, **64c**) előállítását is, hogy vizsgálni tudjam a szubsztituens minősége és a katalizátor hatása közti összefüggést.



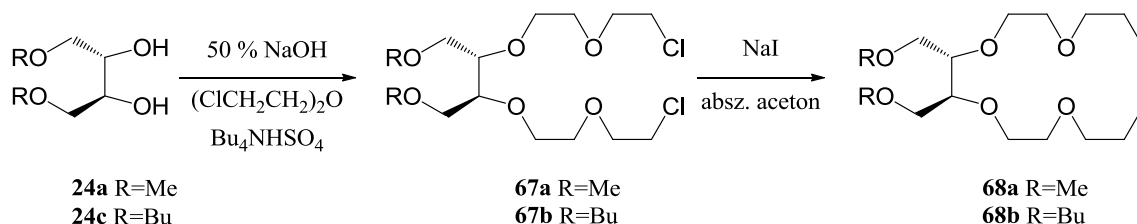
A szintézisek a kereskedelemben kapható, optikailag tiszta dietil-L-tartarátból indultak. Az első két lépést irodalmi módszer alapján végeztem [59, 60, 61, 62]. Az így kapott **65** vegyület szabad hidroxilcsoportjainak alkilezését száraz THF-ban MeI-dal [63], illetve BuBr-dal valósítottam meg, feleslegben vett NaH bázis jelenlétében (22. ábra). A **66a** terméket vákuumdesztillációval tisztítottam (15 Hgmm, 91 °C), míg a **66b** vegyület esetén nem végeztem tisztítási műveletet, ugyanis VRK alapján egységes terméket kaptam. Mindkét treitol származék jó termeléssel keletkezett (**66a**: 71 %, **66b**: 86 %). A **64a** vegyület <sup>1</sup>H NMR spektrumában 3.39 ppm-nél jelent meg a metoxicsoportok szingulett csúcsa, míg a **64b** vegyületet esetén a butil-szubsztituens jelei 3.61-3.54, 1.57, 1.36 és 0.92 ppm-nél láthatók. A következő lépésben az izopropilidén védőcsoport eltávolítását HCl oldattal metanolos közegben végeztem (22. ábra) [40]. A keletkező acetone minimális forráspontú azeotróp elegyet képez a metanollal, így desztillációval

könnyen eltávolítható az elegyből, ezáltal az egyensúly a termékképződés irányába tolódik. A **24a** és **24c** diolokat 76 %-os, illetve 95 %-os termeléssel kaptam és az  $^1\text{H}$  NMR spektrumokból eltűntek az izopropilidén védőcsoportra jellemző jelek.



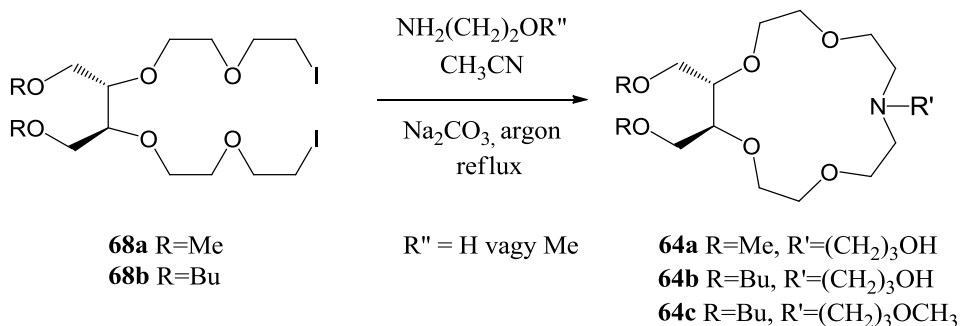
22. ábra

Az oldalkarok kiépítése a már ismertetett módon történt [34]. A **67a** illetve **67b** biszklór-podánsokat oszlopkromatográfiás tisztítás után 85 %-os illetve 78 %-os termeléssel izoláltam (23. ábra). A **67a** termék  $^1\text{H}$  NMR spektrumában 3.83-3.39 ppm között, míg a **67b** vegyület esetén 3.72-3.70 és 3.67-3.59 ppm között jelentek meg az oldalkar jelei. A láncvégi klór-jód csere (23. ábra) szintén jó termeléssel ment végbe (**68a**: 87 %, **68b**: 91 %). A **68a** és **68b** biszjód-podánsokat jól jellemzi a mindkét esetben 3.26 ppm-nél megjelenő  $\text{ICH}_2$  szignál.



23. ábra

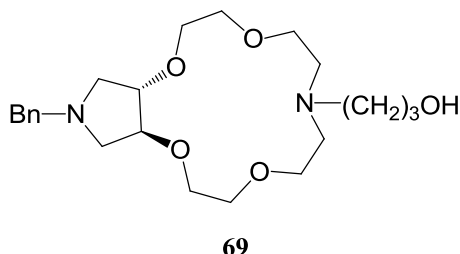
A gyűrűzárást két esetben 3-aminopropán-1-ollal végeztem, egy esetben pedig 3-metoxipropil-aminnal (24. ábra) [35]. Az oszlopkromatográfiás tisztítás után a koronavegyületeket változó termeléssel kaptam (**64a**: 33 %, **64b**: 62 %, **64c**: 86 %). A termékeket  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR, illetve tömegspektrumok alapján azonosítottam.



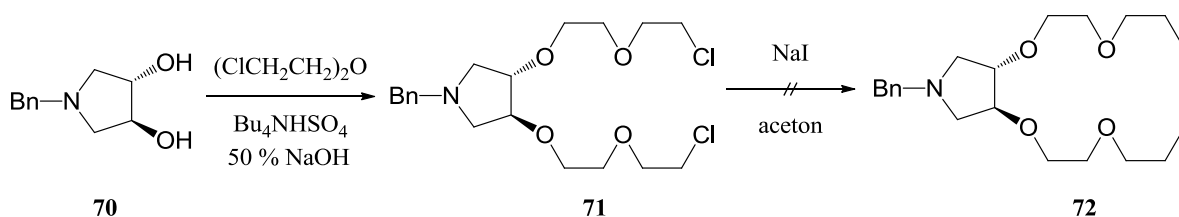
24. ábra

### 3.3. L-Treitol alapú katalizátorokhoz hasonló szerkezetű koronaéter szintézise

Munkám során célom volt még egy, pirrolidin gyűrűt tartalmazó, L-treitolhoz hasonló szerkezetű koronaéter (**69**) előállítását. Feltételeztük, hogy a feszült öttagú gyűrű, illetve a benzilcsoport aromás rendszerével esetlegesen kialakuló  $\pi$ - $\pi$  kölcsönhatások jó hatással lehetnek a modell reakciókban kiváltott aszimmetrikus indukcióra.



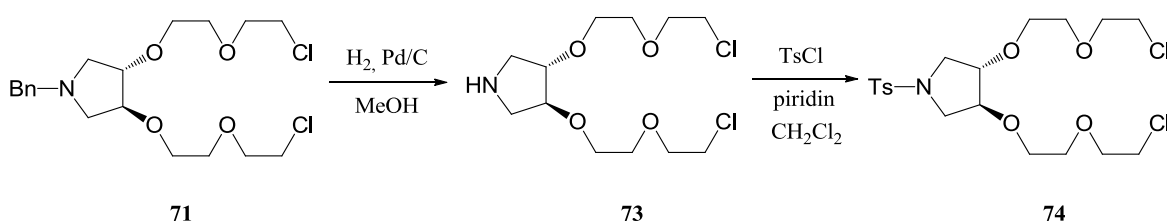
A szintézis optikailag tiszta L-borkósavból indult. Az első két lépésben irodalmi módszerek alapján állítottam elő a **70** dihidroxil vegyületet [64, 65]. Ezt követően az oldalkarokat alakítottam ki *Gross* módszerét követve bisz(2-klóretil)-éterrel (25. ábra) [34]. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően a **71** biszklór-podánszt 69 %-os termeléssel kaptam. A terméket  $^1\text{H}$  NMR alapján azonosítottam. A spektrumban megjelentek az oldalkarra jellemző szignálok 3.74 és 3.67-3.57 ppm-nél. A következő lépésben a láncvégi klóratomokat NaI-dal acetonban forralva jódra cseréltem (25. ábra). Azonban a jobb távozó csoportnak köszönhetően az oldalkar erősebb alkilező ágenssé alakult és kvaternerezte a pirrolidin gyűrűben található nitrogénatomot. Ezt követően szobahőmérsékleten is elvégeztem a reakciót, de így is bekövetkezett a kvaternerezés. A sikertelen klór-jód cserét követően megkíséreltem a gyűrűzárást a **71** biszklór-podánszal, de a reakció nem játszódott le.



25. ábra

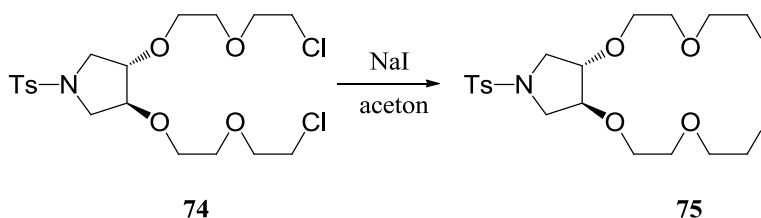
Ezen az úton nem tudtam tovább folytatni a szintézist, ezért módosítanunk kellett az eredeti terven. Az új cél egy olyan származék kialakítása volt, amelyben a nitrogénatom kevésbé bázikus, így feltételezhetően elkerülhető a kvaternereződés. Ezt úgy valósítottam meg, hogy **71** vegyületről katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottam a benzilcsoportot,

majd az így kapott szekunder amint (**73**) tozil-kloriddal a **74** szulfonamiddá alakítottam (26. ábra). A hidrogénezést Pd/C katalizátorral, metanolban, szobahőmérsékleten végeztem. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően a **73** terméket 57 %-os termeléssel kaptam. A tozilezési reakciót diklórometánban, piridin bázis jelenlétében, szintén szobahőmérsékleten végeztem. A feleslegben alkalmazott tozil-klorid miatt itt is szükség volt oszlopkromatográfiás tisztításra, mely után a **74** szulfonamidot 60 %-os termeléssel kaptam. Mindkét termék azonosítása  $^1\text{H}$  NMR spektrumok alapján történt. A **73** termék esetén eltűntek a benzilcsoport jellemző aromás jelei, míg a **74** szulfonamid esetén megjelentek a tozilcsoport aromás jelei 7.70 és 7.31 ppm-nél.



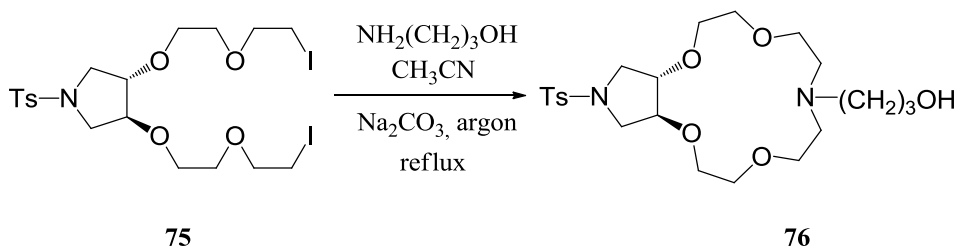
26. ábra

A **74** szulfonamid származékkal már sikeresen valósítottam meg a klór-jód cserét (27. ábra). A keletkező **75** bisjód-podánszt 79 %-os termeléssel kaptam. Az  $^1\text{H}$  NMR spektrumban a láncvégi  $\text{ICH}_2$  csoport jele 3.67 ppm eltolódással jelentkezett.



27. ábra

Végül a gyűrűzárás Gokel módszerét követve 3-aminopropán-1-ollal történt (28. ábra) [35]. Oszlopkromatográfiás tisztítást követően 58 %-os termeléssel kaptam a **76** koronaétert, melyet  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR és tömegspektrumok alapján is azonosítottam.



28. ábra

### 3.4. Aszimmetrikus szintézisek

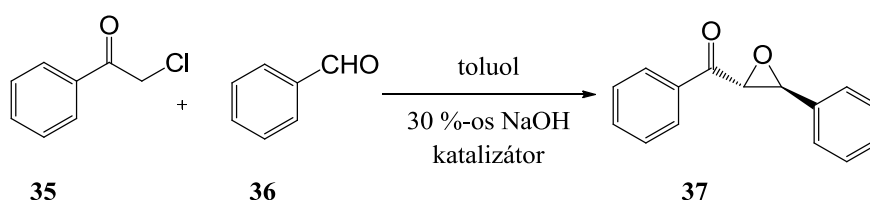
Munkám során többféle aszimmetrikus szintézist valósítottam meg királis koronaéterek jelenlétében. A reakciók közös jellemzője, hogy fázistranszfer rendszerekben mentek végbe (folyadék-folyadék vagy szilárd-folyadék). Egyrészt az általam előállított koronaéterek hatását vizsgáltam a csoportban már ismert és jó enantioszelektivitással megvalósított modell reakcióiban. Másrészt a csoportunkban és általában az irodalomban is új, vagy enantioszelektíven még nem megvalósított fázistranszfer reakciókat vizsgáltam részben a csoportunkban már előállított legeredményesebb katalizátorok alkalmazásával, részben az általam előállított és hatásosnak bizonyuló új katalizátorokkal.

#### 3.4.1. Saját koronaéterek hatásának tesztelése modellreakciókban

Az előállított öt új makrociklus (**62**, **63**, **64b**, **64c**, **76**) hatását négy, a kutatócsoportban korábban már jó enantioszelektivitással végrehajtott modellreakcióban teszteltem. A reakciókat VRK-val követtem, a feldolgozás során a szerves fázisból a katalizátort és a bázist sósavas kirázással távolítottam el. A nyersterméket preparatív VRK segítségével tisztítottam. Az izolált termékekben fajlagos forgatóképesség alapján határoztam meg az enantiomerfelesleget.

##### 3.4.1.1. Aszimmetrikus Darzens-kondenzáció

A Darzens-kondenzáció során olyan vegyületet reagáltatunk aldehiddel vagy ketonnal, amelynek egyik szénatomján könnyen leszakítható proton és jó távozó csoport (pl. klóratom) is található. A folyamat végeredménye egy királis epoxiketon. Munkám során  $\alpha$ -klóracetofenon (**35**) és benzaldehid (**36**) folyadék-folyadék kétfázisú fázistranszfer reakcióját valósítottam meg toluolban, 30 %-os NaOH oldat és 10 mol% katalizátor jelenlétében (7. ábra).



7. ábra

A reakciók minden esetben viszonylag gyorsan, 1 óra alatt lejátzódtak és valamennyi esetben az  $^1\text{H}$  NMR spektrumok alapján *transz* termék keletkezett. Az eredményeket az 1. táblázatban foglaltam össze.

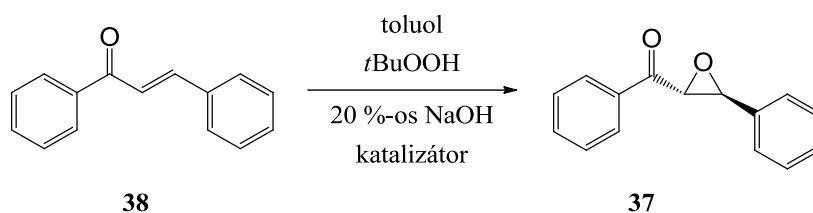
1. táblázat: Koronaéterek hatása  $\alpha$ -klóracetofenon (**35**) és benzaldehid (**36**) Darzens-kondenzációjában

Katalizátor	Reakció idő (h)	Termelés (%)	Fajlagos forgatás	ee (%)
<b>62</b>	1	53	+27,9	13
<b>63</b>	1	59	+13,0	6
<b>64b</b>	1	73	-108,1	52
<b>64c</b>	1	77	-45,3	22
<b>76</b>	1	59	-119,8	58

A szintézisek során két esetben (**64b** és **76** katalizátorokkal) értem el közepes enantioszelektivitást (52 % ee és 58 % ee), közepes termelés mellett (73 % és 59 %). Elmondható, hogy a **64b** és **76** koronavegyületek valamennyi, a csoportunkban korábban előállított L-treitol alapú katalizátornál hatásosabbak ebben a reakcióban, azonban elmaradnak a **20** D-glükóz alapú makrociklussal elért eredménytől (71 % ee). Érdemes összehasonlítani a **64b** és **64c** koronaétereket, amelyek csupán az oldalkarjukban térnek el egymástól. Ebben a reakcióban a metoxipropil oldalkarral rendelkező **64c** koronavegyület csupán 22 %-os aszimmetrikus indukciót váltott ki, amely elmarad a **64b** katalizátor eredményétől (52 % ee). A két glukofuranozid alapú makrociklus (**62**, **63**) nem bizonyult hatásosnak ebben a reakcióban, közepes termelés (53 % és 59 %) mellett gyenge enantiomertisztasággal (13 % ee és 6 % ee) keletkezett a **37** epoxidegyület.

### 3.4.1.2. *Transz*-kalkon epoxidációja

Királis epoxiketont előállíthatunk  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok aszimmetrikus epoxidációjával is. A *transz*-kalkon (**38**) *terc*-butilhidroperoxiddal történő epoxidációját vizsgáltam, 20 %-os NaOH és toluol folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben (8. ábra). A reakciók szobahőfokon, 10 mol% koronaéter katalizátor jelenlétében mentek végbe, 2-3 nap alatt. A reakció ebben az esetben is *transz*-szelektívnek bizonyult.



8. ábra

Az eredmények a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat: Koronaéterek hatása *transz*-kalkon (**38**) epoxidációjában

Katalizátor	Reakció idő (h)	Termelés (%)	Fajlagos forgatás	ee (%)
<b>62</b>	72	52	+15,8	8
<b>63</b>	72	60	+5,0	2
<b>64b</b>	48	67	-134,9	65
<b>64c</b>	48	73	0	0
<b>76</b>	72	52	-16,7	8

A reakciók során egy esetben értem el jó eredményt. A **64b** katalizátor felhasználásával a **37** terméket 65 %-os enantiomerfelesleggel kaptam 67 %-os termelés mellett. Érdekeség, hogy a **64c** metoxipropil oldalkarral rendelkező analogon esetén azonban racém elegy keletkezett. Levonható a következtetés, hogy folyadék-folyadék rendszerben a metoxipropil oldalkar sokkal kevésbé hatásos, mint a hidroxipropil oldalkar. Mint később látni fogjuk, szilárd-folyadék rendszerekben ekkora különbség nem figyelhető meg. A többi koronaéter (**62**, **63**, **76**) hatástalannak bizonyult ebben a reakcióban, valamennyi esetben közel racém összetételű termék keletkezett.

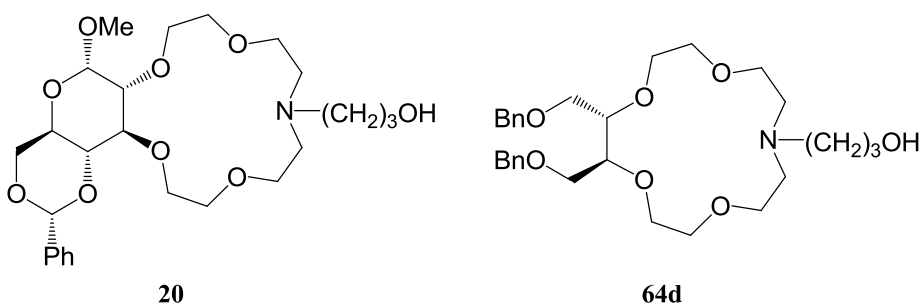
### 3.4.1.3. Aszimmetrikus Michael-addíciók

Az irodalmi részben már bemutatott két Michael-addíciós reakcióban is teszteltem három koronaéter (**62**, **63**, **64b**) hatását. Azonban sem a kalkon (**38**) és nitropropán (**44**) reakciójában (11. ábra) sem a  $\beta$ -nitrosztírol (**46**) és dietil-acetamidomalonátot (**47**) reakciójában (12. ábra) nem értem el jelentős eredményt. Az elért enantiomerfelesleg értékek valamennyi esetben 30 % alatt maradtak, többnyire gyenge termelés mellett. Emiatt a részletes eredményeket nem ismertetem. A **64c** és **76** katalizátorokkal nem végeztem el a reakciót.



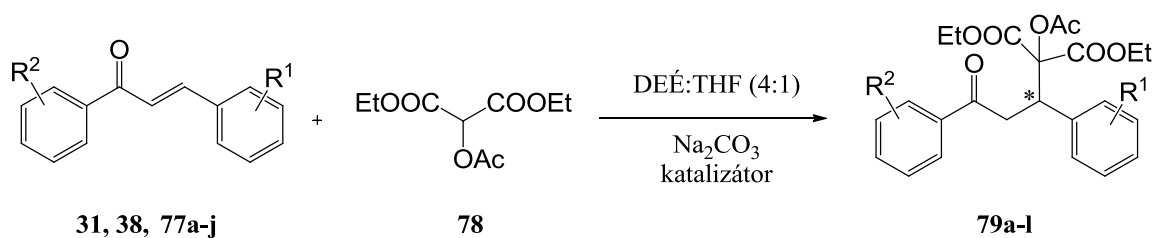
### 3.4.2. Újabb aszimmetrikus szintézisek vizsgálata

Munkám során nemcsak az általam előállított makrociklusok, hanem a kutatócsoportban már korábban szintetizált katalizátorok hatását is vizsgáltam aszimmetrikus szintézisekben. Ezek a reakciók a csoportunkban és általában az irodalomban is újak, vagy még nem valósították meg enantioszelektíven. Legtöbbször az eddig leghatékonyabb katalizátornak bizonyuló **20** D-glükóz alapú koronaétert alkalmaztam. Több esetben azonban elvégeztem a kísérleteket L-treitol alapú katalizátorokkal (**64a**, **64b**, **64c**, **64d**), illetve a **76** makrociklussal is.



#### 3.4.2.1. Aszimmetrikus Michael-addíciók vizsgálata

A kutatócsoportunkban *transz*-kalkonra (**38**) 96 %-os enantiomerfelesleggel valósították meg a dietil-acetoximalonát (**78**) Michael-addícióját a **20** D-glükóz alapú katalizátor alkalmazásával (29. ábra). Céлом volt ezt a reakciót az L-treitol alapú katalizátorokkal (**64a**, **64b**, **64c**, **64d**), illetve a **76** vegyülettel is elvégezni. A reakciók dietil-éter és THF 4:1 arányú elegyében, vízmentes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> és 12 mol% katalizátor jelenlétében mentek végbe.



29. ábra

A reakciókat VRK segítségével követtem és teljes konverzióig vezettem. A termékeket preparatív VRK segítségével izoláltam. Az előállított vegyületeket <sup>1</sup>H NMR spektrum alapján azonosítottam. Az enantiomerfelesleget legtöbb esetben királis HPLC

mérés alapján határoztam meg, néhány esetben pedig fajlagos forgatóképesség alapján. A kísérletek eredményeit a 3. táblázatban foglaltam össze.

3. táblázat: Koronaéterek hatása *transz*-kalkon (**38**) és dietil-acetoximalonát (**78**) Michael-addíciós reakciójában

Katalizátor	Reakció idő (h)	Termelés (%)	Fajlagos forgatás	ee (%)
<b>20*</b>	170	72	+9,4	96 <sup>a</sup>
<b>64a</b>	170	65	+8,6	95 <sup>a</sup>
<b>64b</b>	120	62	+8,0	87 <sup>a</sup>
<b>64c</b>	120	49	+6,0	61 <sup>b</sup>
<b>64d</b>	170	65	+7,9	83 <sup>a</sup>
<b>76</b>	240	31	+5,7	58 <sup>b</sup>

\*A kutatócsoport korábbi eredménye, <sup>a</sup>: királis HPLC alapján  
<sup>b</sup>: fajlagos forgatóképesség alapján

A 3. táblázatban szereplő eredmények alapján elmondható, hogy valamennyi katalizátor hatásosnak bizonyult ebben a reakcióban, hiszen a leggyengébb eredmény is 58 %-os optikai tisztaság volt a **76** katalizátor alkalmazásával. Az L-treitol alapú makrociklusok két esetben megközelítették a D-glükóz alapú katalizátor (**20**) hatásosságát (**64b**: 87 % ee, **64d**: 83 % ee), egy esetben pedig ugyanolyan eredményt értem el (**64a**: 95 % ee). Ebben a reakcióban a metil (**64a**), butil (**64b**) illetve benzil-szubsztituált (**64d**) koronaéterek közel egyforma eredményt produkáltak. Ismét érdemes összehasonlítani a **64b** és **64c** koronavegyületeket. A metoxipropil oldalkarral rendelkező **64c** katalizátor hatása ezúttal is kissé elmarad a **64b** hidroxipropil oldalkarral rendelkező koronaétertől. Azonban a különbség itt nem olyan jelentős, mint a folyadék-folyadék rendszerekben. A termelések igen változók voltak (31-72 %). A leggyengébb eredményt (31 %) a **76** katalizátor érte el, míg a legjobbat (72 %) a **20** D-glükóz alapú makrociklus.

További célom volt a kalkon mindkét aromás gyűrűjén, különböző helyzetekben elhelyezkedő szubsztituensek hatását vizsgálni az aszimmetrikus indukcióra és a termelésre. Szerkezet-hatás összefüggéseket kerestem a helyettesítők szterikus és elektronikus tulajdonságaik ismeretében. A reakciók többségét a **20** katalizátor alkalmazásával végeztem (29. ábra). Az eredményeket a 4. táblázatban foglaltam össze.

4. táblázat: A glükóz alapú **20** koronaéter hatása szubsztituált kalkonok (**31**, **77a-j**) és dietil-acetoximalonát (**78**) Michael-addíciós reakciójában

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Termék	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	$[\alpha]_D^{22}$	ee (%) <sup>a</sup>
4-OCH <sub>3</sub>	H	<b>79b</b>	72	63	+13,8	97
3-OCH <sub>3</sub>	H	<b>79c</b>	72	57	+15,9	72
2-OCH <sub>3</sub>	H	<b>79d</b>	336	20	+22,1	39
4-Cl*	H	<b>79e</b>	40	76	+14,2	88
3-Cl	H	<b>79f</b>	72	61	+14,9	81
2-Cl	H	<b>79g</b>	168	35	+14,6	15
1-naftil	H	<b>79h</b>	72	32	+32,4	52
H	4-Cl	<b>79i</b>	72	50	+13,0	26
H	3-Cl	<b>79j</b>	72	59	+13,1	31
H	2-Cl	<b>79k</b>	96	67	+3,9	33

\*A kutatócsoport korábbi eredménye <sup>a</sup>: királis HPLC alapján

A táblázatból látható, hogy a kalkon szubsztituenseinek minősége és helyzete jelentősen befolyásolja az aszimmetrikus indukciót. Egy kivételtől eltekintve (**79b**) a szubsztituensek rontották az enantioszelektivitást. A metoxicsoportokkal szubsztituált Michael-adduktok (**79b-d**) 97 %, 72 %, 39 % enantiomerfelesleggel keletkeztek. A klóratommal szubsztituált származékok (**79e-g**) esetében 88 %, 81 % és 15 % enantioszelektivitást értem el. Felismerhető a törvényszerűség: minél távolabb van a szubsztituens a reakció centrumától, annál nagyobb az enantioszelektivitás. Ennek megfelelően a 4-OMe helyettesített **79b** vegyületet 97 %-os ill. a 4-Cl szubsztituált **79e** származék 88 %-os ee értéke a legnagyobb a sorban. Az oxocsoport melletti gyűrűn elhelyezkedő szubsztituensek jelentősen rontották az enantioszelektivitást (26-33 % ee). A klóratomok helyzete itt nem befolyásolta jelentősen a kiváltott aszimmetrikus indukció mértékét. Az 1-naftil csoport esetén közepes, 52 %-os enantiomerfelesleggel keletkezett a **79h** termék. A helyettesítők jelenléte a termelést is befolyásolta. A kettős kötés melletti gyűrűn *orto* helyzetben az elektronküldő metoxicsoport és az elektronszívó klóratom is jelentősen lerontotta a termelést (20 % ill. 35 %). Ugyancsak ilyen hatást váltott ki a naftilcsoport megjelenése a fenilgyűrű helyett (32 %). Az oxocsoport melletti gyűrűn lévő szubsztituensek kisebb hatással voltak a termelésre (50-67 %).

Két szubsztituált származék (a **31** 4-Cl és a **77j** 3-NO<sub>2</sub>) esetén a reakciókat a **64a**, **64b** és **64d** katalizátorokkal is elvégeztem, hogy össze tudjam hasonlítani az L-treitol és a D-glükóz alapú katalizátorokat. Az eredmények az 5. táblázatban láthatók.

5. táblázat: A **64a**, **64b** és **64d** koronaéterek hatása szubsztituált kalkonok (**31**, **77j**) és dietil-acetoximalonát (**78**) Michael-addíciós reakciójában

Katalizátor	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Termék	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	[α] <sub>D</sub> <sup>22</sup>	ee (%)
<b>64a</b>	4-Cl	H	<b>79e</b>	72	67	+18,5	90 <sup>a</sup>
<b>64a</b>	3-NO <sub>2</sub>	H	<b>79l</b>	72	64	+13,7	38 <sup>a</sup>
<b>64b</b>	4-Cl	H	<b>79e</b>	48	57	+17,5	82 <sup>b</sup>
<b>64b</b>	3-NO <sub>2</sub>	H	<b>79l</b>	72	79	+19,5	48 <sup>b</sup>
<b>64d</b>	4-Cl	H	<b>79e</b>	48	76	+21,1	99 <sup>a</sup>
<b>64d</b>	3-NO <sub>2</sub>	H	<b>79l</b>	72	59	+23,8	58 <sup>a</sup>

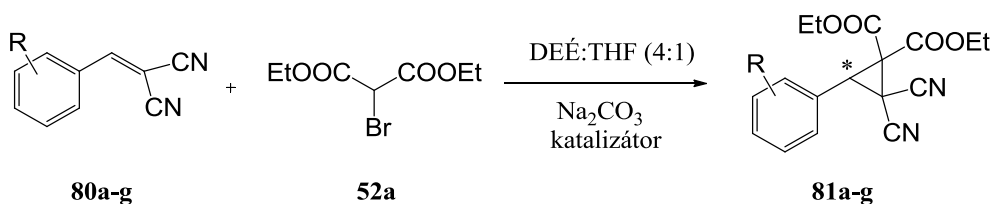
<sup>a</sup>: királis HPLC alapján <sup>b</sup>: fajlagos forgatóképesség alapján

Az L-treitol alapú katalizátorok eredményesnek bizonyultak ezekben a reakcióban. Kiemelendő, hogy a **79e** vegyületet gyakorlatilag enantiomertiszta (99% ee) formában sikerült előállítanom a **64d** benzil-szubsztituált katalizátor alkalmazásával. A **20** glükóz alapú katalizátorral (88 % ee) megegyező hatást ért el a **64a** metil-helyettesített makrociklus (90 % ee), míg a **64b** butil-szubsztituált koronavegyület egy kicsit gyengébb eredményt produkált (82 % ee). A **79l** Michael-adduktok esetén közepes eredményeket értem el (**64a**: 38 % ee, **64b**: 48 % ee, **64d**: 58 % ee). A kutatócsoportban ezt a reakciót a **20** glükóz alapú koronaéterrel 49 %-os enantiomerfelesleggel valósították meg, tehát ebben az esetben a **64a** katalizátor gyengébb, a **64d** koronaéter jobb eredményt mutatott, míg a **64b** makrociklus hatása megegyezett a **20** glükóz alapú katalizátoréval.

### 3.4.2.2. Aszimmetrikus, ciklopropángyűrű képződésével járó reakciók

A kutatócsoportunkban sikeresen hajtottak végre dietil-brómmalonát (**52a**) felhasználásával ciklopropángyűrű képződésével járó ún. MIRC reakciókat (30. ábra). Az **52a** diésztert szubsztituálatlan benzilidén-malonitrillel (**80a**) reagáltatva a **20** katalizátor jelenlétében 32 % enantiomerfelesleggel képződött a megfelelő termék (**81a**). Ebben a reakcióban is vizsgálni kívántam egyrészt az L-treitol alapú katalizátorok (**64a**, **64b**, **64c**, **64d**), illetve a **76** makrociklus hatásosságát, valamint az aromás gyűrű szubsztituenseinek

hatását az aszimmetrikus indukcióra. A reakciók a korábban ismertetett, optimálisnak bizonyuló DEÉ:THF 4:1 arányú elegyében, vízmentes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében játszódtak le.



30. ábra

A reakciók átlagosan 24 óra alatt mentek végbe. A különböző koronaéterek hatását a szubsztituálatlan benzilidén-malonitrillel végzett reakciók esetén a 6. táblázatban foglaltam össze.

6. táblázat: Koronaéterek hatása benzilidén-malonitril (**80a**) és dietil-brómmalonát (**52a**) MIRC reakciójában

Katalizátor	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	$[\alpha]_D^{22}$	ee (%)
<b>20*</b>	20	82	-6,3	32 <sup>a</sup>
<b>64a</b>	20	74	-10	51 <sup>a</sup>
<b>64b</b>	24	81	-12,1	85 <sup>a</sup>
<b>64c</b>	24	87	-12	85 <sup>b</sup>
<b>64d</b>	32	24	-6,6	38 <sup>a</sup>
<b>76</b>	24	84	-6,9	49 <sup>b</sup>

\*A kutatócsoport korábbi eredménye, <sup>a</sup>: királis HPLC alapján

<sup>b</sup>: fajlagos forgatóképesség alapján

Az eredmények alapján elmondható, hogy ebben a reakcióban az L-treitol alapú katalizátorok valamennyi esetben hatásosabbnak bizonyultak a glükózból felépülő **20** makrociklusnál. Kiemelkedő a butil-szubsztituált koronaéterek (**64b**, **64c**) hatása, melyek felhasználásával nagyon jó enantioszelektivitást értem el (mindkét esetben 85 % ee). Ebben az esetben az oldalkar minősége nem befolyásolta a szelektivitást. A másik három koronavegyület (**64a**, **64d**, **76**) közepes mértékű aszimmetrikus indukciót váltott ki (51 % ee, 38 % ee, 49 % ee). A **81a** terméket egy kivételtől eltekintve jó termeléssel kaptam. A **64d** koronavegyület alkalmazásával csak gyenge 24 %-os termeléssel sikerült terméket izolálnom.

A treitol alapú koronaéterek hatásosabb voltára a munkám során csak később derült fény, a helyettesített származékokkal történt vizsgálatokat addigra már elvégeztem a **20** katalizátor jelenlétében. Az eredményeket a 7. táblázatban foglaltam össze.

7. táblázat: A glükóz alapú **20** koronaéter hatása szubsztituált benzilidén-malonitrilek (**80b-g**) és dietil-brómmalonát (**52a**) MIRC reakciójában

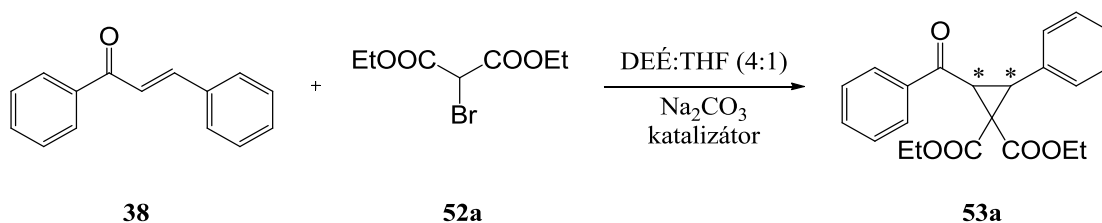
R	Termék	Reakcióidő (h)	Termelés (%)	$[\alpha]_D^{22}$	ee (%) <sup>a</sup>
4-NO <sub>2</sub>	<b>81b</b>	24	34	-10,8	66
3-NO <sub>2</sub>	<b>81c</b>	24	59	-5,9	24
2-NO <sub>2</sub> *	<b>81d</b>	16	84	+41,1	21
4-OCH <sub>3</sub>	<b>81e</b>	24	64	-13,6	41
3-OCH <sub>3</sub>	<b>81f</b>	24	82	-4,9	39
2-OCH <sub>3</sub> *	<b>81g</b>	18	86	+9,0	18

\*A kutatócsoport korábbi eredménye<sup>a</sup>: királis HPLC alapján

A kísérletek során kiderült, hogy a szubsztituensek jelentősen befolyásolták a **20** koronaéter által generált aszimmetrikus indukciót. A legjobb szelektivitást (66 % ee) a para helyzetben nitrocsoportot tartalmazó származék (**81b**) esetén értem el, azonban ebben az esetben volt a legkisebb a termelés (34 %). A 3-as és 4-es helyzetben metoxicsoporttal szubsztituált **81e** és **81f** vegyületet a szubsztituátlan **81a** vegyülethez képest (32 % ee) valamelyest nagyobb enantiomerfelesleggel sikerült előállítanom (41 % ee, 39 % ee). A többi esetben a szubsztituens csökkentette a kiváltott aszimmetrikus indukciót. Az *orto* helyzetben szubsztituált **81d** és **81g** vegyület fajlagos forgatóképessége pozitív irányú, a többi ciklopropánszármazék viszont negatív irányba forgatott. A szubsztituens helyzete is meghatározó a reakcióban. Az *orto* helyzettől a *para* felé haladva növekszik a termékben az enantiomerfelesleg (lásd **81b-81d** és **81e-81g**). A termelésben éppen ezzel ellenkező hatást figyeltem meg. Legjobb termeléssel az *orto* szubsztituált **81d** és **81g** vegyületeket kaptuk.

További MIRC reakciókat is vizsgáltam munkám során. Az irodalomban már korábban is ismert volt a dietil-brómmalonát (**52a**) és *transz*-kalkon (**38**) ciklopropángyűrű kialakulásával járó reakciója, azonban enantiomerfelesleget még nem határoztak meg korábban, csupán a diasztereomerek arányát vizsgálták [54]. A kísérleteket a már

ismertetett módon, DEÉ:THF 4:1 arányú elegyében, vízmentes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis jelenlétében végeztem el (31. ábra). Az eredményeket a 8. táblázatban foglaltam össze.



31. ábra

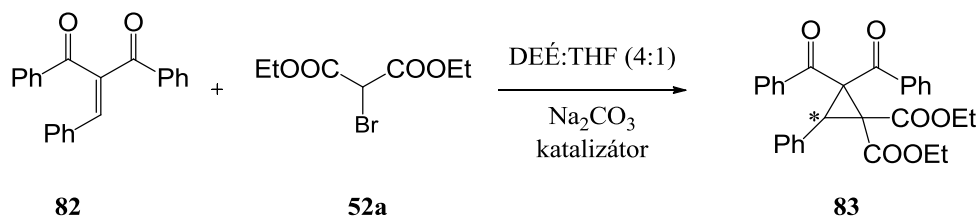
8. táblázat: Koronaéterek hatása *transz*-kalkon (**38**) és dietil-brómmalonát (**52a**) MIRC reakciójában

Katalizátor	Reakció idő (h)	Termelés (%)	Fajlagos forgatás	ee (%)
<b>20</b>	240	28	+17,5	88 <sup>a</sup>
<b>64a</b>	Nem sikerült terméket izolálni			
<b>64b</b>	240	25	+26,0	99 <sup>a</sup>
<b>64d</b>	240	29	+20,4	86 <sup>a</sup>
<b>76</b>	240	32	+6,3	24 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: királis HPLC alapján, <sup>b</sup>: fajlagos forgatóképesség alapján

A reakció diasztereoselektíven játszódott le, a termékről készült <sup>1</sup>H NMR spektrum alapján a *transz* diasztereomer keletkezett. Az **53a** vegyületet gyenge termeléssel (25-32 %), de több esetben kiváló enantioszelektivitással sikerült előállítanom. Egy esetben (**64a** koronaéter) egyáltalán nem sikerült terméket izolálnom. A legjobb eredményt ebben a MIRC reakcióban is a butil-szubsztituált **64b** makrociklus érte el. A terméket gyakorlatilag enantiomertiszta formában (99 % ee) kaptam, viszont gyenge, 25 %-os termeléssel. További két esetben is kiemelkedő enantioszelektivitást tapasztaltam. A **20** glükóz alapú katalizátorral 88 %, a **64d** katalizátorral 86 %-os enantiomerfelesleggel kaptam a terméket. A **76** katalizátor nem váltott ki jelentős hatást ebben a reakcióban (24 % ee).

Még egy további, az irodalomban nem ismert, új, ciklopropángyűrű képződésével járó reakciót is megvalósítottam. A reakció során 2-benzilidén-1,3-difenilpropán-1,3-diont (**82**) reagáltattam dietil-brómmalonáttal (**52a**) a korábbiakban már ismertetett körülmények között (32. ábra).



32. ábra

8. táblázat: Koronaéter hatása 2-benzilidén-1,3-difenilpropán-1,3-dion (**82**) és dietil-brómmalonát (**52a**) MIRC reakciójában

Katalizátor	Reakció idő (h)	Termelés (%)	Fajlagos forgatás	ee (%)
<b>20</b>	240	52	+68,9	60 <sup>a</sup>
<b>64a</b>	Nem sikerült terméket izolálni			
<b>64b</b>	240	38	+64,9	57 <sup>b</sup>
<b>64d</b>	240	51	+61,7	54 <sup>a</sup>
<b>76</b>	240	55	+10,2	9 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: királis HPLC alapján, <sup>b</sup>: fajlagos forgatóképesség alapján

A **83** terméket egy esettől eltekintve közepes termeléssel sikerült előállítanom (38-55 %). A **64a** metil helyettesített katalizátorral ezúttal sem sikerült terméket izolálnom. Három katalizátorral (**20**, **64b**, **64d**) közel azonos, közepesnek mondható enantioszelektivitást értem el (**20**: 60 % ee, **64b**: 57 % ee, **64d**: 54 % ee). A **76** katalizátor ebben a reakcióban is gyengébb eredményt produkált (9 % ee).



## 4. Kísérleti rész

### 4.1. Alkalmazott analitikai módszerek

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

Kromatogramok előhívása: UV-fényben, jódkamrában, kénsavas etanolban.

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

Fajlagos forgatás mérése: Perkin Elmer 241 polariméteren, 5 cm<sup>3</sup>-es küvetta, 589 nm (Na).

<sup>1</sup>H-NMR spektrumok felvétele: Bruker DRX-500 és Bruker-300 készüléken, 500 illetve 300 MHz-en.

Királis HPLC: Jasco UV-1575 detektor, Jasco PU-1580 pumpa, Chiralpack AD töltet, hexán: 2-propanol 90:10 arányú eluens, 256 nm, 0,8 ml/perc.

MS spektrumok felvétele: Varion MAT 312 készüléken.

Olvadáspont meghatározás: Büchi 510 készüléken.

### 4.2. D-Glükofuranozid alapú koronaéterek szintézise

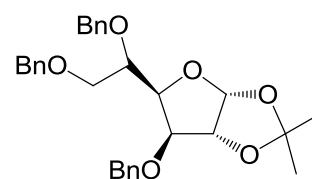
#### 4.2.1. 3,5,6-Tri-O-benzil-1,2-O-izopropilidén- $\alpha$ -D-glükofuranozid (55) előállítása [57]

Egy kétnyakú gömblombikba bemérem 5,78 g (26,3 mmol) 1,2-O-izopropilidén- $\alpha$ -D-glükofuranozidot (54), feloldottam 52,0 cm<sup>3</sup> (0,5 mol) benzil-kloridban, majd hozzáadtam 7,12 g (0,178 mol) NaOH-ot. A bemért anyagokat 1 órán át 100 °C-on kevertetem, majd hozzáadtam még 7,12 g (0,178 mol) NaOH-t és további 7 órán át szintén 100 °C-on kevertetem. Ezután az elegyet hagytam lehűlni, 50 cm<sup>3</sup> vizet adtam hozzá és 4 x 30 cm<sup>3</sup> dietil-éterrel extraháltam. Az éteres fázist vízzel mostam, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem, majd vákuumban bepároltam. A maradékból a benzil-klorid nagy részét vákuumdesztillációval (25 Hgmm, 70 °C) távolítottam el. A nyersterméket (12,5 g) szilikagélen (260 g) oszlopkromatográfiasan tisztítottam. Az eluens polaritását folyamatosan emeltem toluol-metanol 100:0-tól 100-3-ig. A tisztított 55 termék sárga olaj.

Összegképlet: C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> (490,24 g/mol)

Termelés: 10,49 g (81 %)

Irodalmi termelés: 94 % [57]



Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -37,2$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) Irodalmi:  $[\alpha]_D^{22} = -36,4$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) [66]

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.36-7.24 (m, 15H,  $\text{ArH}$ ), 5.90 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-1), 4.82 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.63 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.59 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H, H-2), 4.59-4.57 (m, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.49 (d,  $J=11.5$  Hz, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.30 (dd,  $J=9.5$  Hz, 3 Hz, 1H, H-4), 4.12 (d,  $J=3$  Hz, 1H, H-3), 4.06 (ddd,  $J=9.5$  Hz, 6 Hz, 2 Hz, 1H, H-5), 3.91 (dd,  $J=11$  Hz, 2 Hz, 1H, H-6a), 3.69 (dd,  $J=10,5$  Hz, 6 Hz, 1H, H-6b), 1.48 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ).

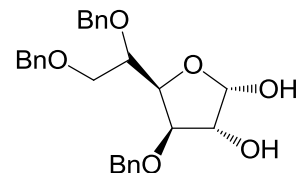
#### 4.2.2. 3,5,6-Tri-O-benzil- $\alpha$ -D-glükofuranozid (56) előállítása

Feloldottam  $55 \text{ cm}^3$  1,4-dioxánban 10,49 g (21,4 mmol) 3,5,6-tri-O-benzil-1,2-O-izopropilidén- $\alpha$ -D-glükofuranozidot (55), majd  $5,5 \text{ cm}^3$  1M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -at adtam hozzá. Az elegyet 5 órán keresztül forraltam, majd  $\text{NaHCO}_3$ -tal semlegesítettem, végül vákuumban bepároltam. A maradékot  $30 \text{ cm}^3$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ban oldottam, és  $20 \text{ cm}^3$  vízzel mostam. Ezután a vizes fázist  $25 \text{ cm}^3$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -nal extraháltam. Az egyesített szerves fázist  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -on szárítottam, szűrtem, majd vákuumban bepároltam. A nyersterméket (7,83 g) szilikagélen (160 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens polaritását folyamatosan növeltem toluol-metanol 100:0-tól 100:5-ig. A tisztított 56 termék barna olaj.

Összegképlet:  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_6$  (450,20 g/mol)

Termelés: 6,87 g (71 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -31,4$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.36-7,24 (m, 15H,  $\text{ArH}$ ), 5.47 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-1), 4.79 (dd,  $J=19.5$  Hz, 11 Hz, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4.63-4.30 (m, 6H,  $\text{ArCH}_2$ , 2 x  $\text{ArCH}_2$ , H-2), 4.05-3.85 (m, 3H, H-4, H-3, H-5), 3.76-3.66 (m, 2H, H-6a, H-6b), a két OH-csoport hidrogénje nem jelent meg a spektrumban.

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 138.99, 138.71, 138.04, 128.88, 128.64, 128.54; 128.48, 128.06, 127.93, 127.89, 127.78, 127.72, 103.74, 83.89, 82.57, 80.43, 74.64, 73.67, 72.80, 72.24, 71.30.

#### 4.2.3. 1,2-O-izopropilidén-6-O-tritil- $\alpha$ -D-glükofuranozid (57) előállítása [58]

Feloldottam  $60 \text{ cm}^3$  piridinben 6,40 g (29,1 mmol) 1,2-O-izopropilidén- $\alpha$ -D-glükofuranozidot (54), majd 10,44 g (37,5 mmol) tritil-kloridot adtam hozzá. Az elegyet állni hagytam szobahőmérsékleten 48 órán át. Ezután annyi vizet adtam hozzá, míg

állandó zavarosságot nem tapasztaltam, és 2 óra elteltével 1 liter jeges vízre öntöttem. A keletkező fehér, gumyszerű anyagot háromszor mostam vízzel (dekantálás), majd feloldottam CHCl<sub>3</sub>-ban és addig mostam 3 %-os ecetsav oldattal, míg a mosófázis pH-ja savas nem lett. Ezután az oldatot vízzel mostam, amíg a mosófázis pH-ja semleges nem lett. Végül a szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem, majd vákuumban bepároltam. Az **57** sárga kristályos terméket 250 cm<sup>3</sup> dietil-éterből kristályosítottam.

Összegképlet: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> (462,20 g/mol)

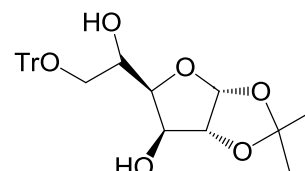
Termelés: 7,88 g (59 %)

Irodalmi termelés: 98 % [58]

Olvadáspont: 137-139 C°

Irodalmi olvadáspont: 141-143 C° [67]

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -19,9$  (c=2, MeOH) Irodalmi:  $[\alpha]_D^{22} = -21,0$  (c=2, MeOH) [58]



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 6H, ArH), 7.36-7.20 (m, 9H, ArH), 5.95 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-1), 4.51 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H-2), 4.34-4.27 (m, 1H, H-3), 4.25-4.16 (m, 1H, H-5), 4.15-4.08 (m, 1H, H-4), 3.47-3.41 (m, 1H, H-6a), 3.38-3.29 (m, 2H, H-6b, OH), 2.73 (br s, 1H, OH), 1.47 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

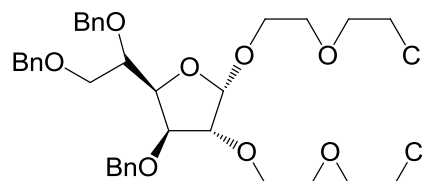
#### 4.2.4. 3,5,6-Tri-O-benzil-1,2-bisz-O-[(2-klóretoxi)-etil]-α-D-glükofuranozid (**58**) előállítása

Motoros keverővel ellátott kétnyakú gömblombikba bemértem 6,87 g (15,3 mmol) 3,5,6-tri-O-benzil-α-D-glükofuranozidot (**56**) és 5,18 g (15,3 mmol) Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> fázistranszfer katalizátort. Feloldottam az anyagokat 53,7 cm<sup>3</sup> (458 mmol) bisz(2-klóretil)-éterben, majd 53,7 cm<sup>3</sup> 50 %-os NaOH-ot adtam hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 9 órán át kevertetem, majd 150 cm<sup>3</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> és 150 cm<sup>3</sup> víz elegyére öntöttem. A fázisokat elválasztottam, a vizes fázist 2 x 100 cm<sup>3</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-al extraháltam, az egyesített szerves fázist 2 x 125 cm<sup>3</sup> vízzel mostam, végül Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem, majd vákuumban bepároltam. A maradék bisz(2-klóretil)-étert vákuumdesztillációval távolítottam el (25 Hgmm, 70 °C). A nyersteget (10,71 g) szilikagélen (200 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens kezdetben tiszta hexán volt, majd hexán-etil-acetát 3:1 és 2:1. Az **58** termék barnásvöröses olaj.

Összegképlet:  $C_{35}H_{44}Cl_2O_8$  (662,24 g/mol)

Termelés: 1,44 g (14 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +30,1$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ )



$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ /TMS),  $\delta$  (ppm): 7.34-7.24 (m, 15H, ArH), 5.16 (d,  $J=4$  Hz, 1H, H-1), 4.78 (d,  $J=11.5$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.66 (d,  $J=12$  Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4.57-4.52 (m, 4H, 2 x ArCH<sub>2</sub>), 4.34 (t,  $J=6.5$  Hz, 1H, H-2), 4.23-4.20 (m, 1H, H-4), 4.03-3.96 (m, 2H, H-3, H-5), 3.85-3.58 (m, 18H, H-6a, H-6b, 2 x  $OCH_2CH_2O$ , 2 x  $OCH_2CH_2Cl$ , 2 x  $CH_2Cl$ ).

$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ /TMS),  $\delta$  (ppm): 138.96, 138.65, 138.09, 128.28, 128.24, 128.17, 127.59, 127.54, 127.47, 127.36, 127.33, 127.28, 101.07, 85.06, 81.91, 73.33, 72.55, 72.03, 71.35, 71.24, 70.73, 70.44, 70.16, 67.32, 42.89.

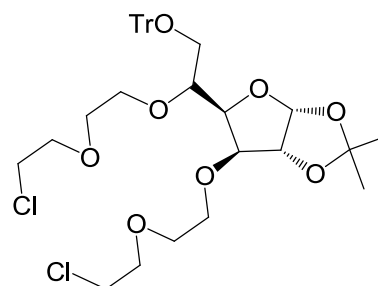
#### 4.2.5. 1,2-O-izopropilidén-3,5-bisz-O-[(2-klóretoxi)-etil]-6-O-tritil $\alpha$ -D-glükofuranozid (60) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik az **58** vegyületnél leírtakkal (4.2.4. pont). Felhasznált mennyiségek: 7,88 g (17,0 mmol) 1,2-izopropilidén-6-O-tritil- $\alpha$ -D-glükofuranozid (**57**), 5,75 g (17,0 mmol)  $Bu_4NHSO_4$  fázistranszfer katalizátor, 60,1 cm<sup>3</sup> (513 mmol) bisz(2-klóretil)-éter és 60,1 cm<sup>3</sup> 50 %-os NaOH oldat. Reakcióidő: 16 óra. Feldolgozáshoz: 170 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O és 170 cm<sup>3</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 x 100 cm<sup>3</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 x 125 cm<sup>3</sup> víz. A nyersterméket (12,3 g) 250 g szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens polaritását folyamatosan növeltem  $CHCl_3$ -MeOH 100:0-tól 100-4-ig. A **60** biszklór-podáns sárga olaj.

Összegképlet:  $C_{36}H_{44}Cl_2O_8$  (674,24 g/mol)

Termelés: 9,20 g (80 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -12,3$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ )



$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ /TMS),  $\delta$  (ppm): 7.47 (d,  $J = 7.5$  Hz, 6H, ArH), 7.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H, ArH), 7.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, ArH), 5.83 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-1), 4.58 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-2), 4.26 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 3 Hz, 1H, H-4), 3.97 (d,  $J = 3$  Hz, 1H, H-3), 3.90 (ddd,  $J = 9.5$  Hz, 5 Hz, 3 Hz, 1H, H-5), 3.80-

3.55 (m, 16H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, 2 x CH<sub>2</sub>Cl), 3.49-3.43 (m, 1H, H-6a), 3.27 (dd, *J* = 9.5 Hz, 6 Hz, 1H, H-6b), 1.46 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 144.20, 128.91, 127.75, 126.89, 111.58, 105.23, 86.54, 82.58, 82.02, 78.85, 76.31, 71.44, 71.28, 71.02, 70.56, 70.28, 69.77, 64.24, 42.98, 42.93, 26.77, 26.37.

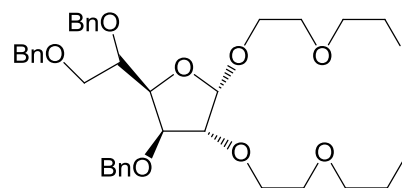
#### 4.2.6. 3,5,6-Tri-*O*-benzil-1,2-bisz-*O*-[(2-jódetoxi)-etil]- $\alpha$ -D-glükofuranozid (59) előállítása

Egy gömblombikban feloldottam 1,44 g (2,2 mmol) **58** biszklór-podánst és 1,30 g (8,67 mmol) vízmentes NaI-ot 50 cm<sup>3</sup> absz. acetoneban. Az elegyet 40 órán át forraltam. Ezután a keletkezett csapadékot üvegszűrőn szűrtem, kevés acetonnal mostam. A szűrletet vákuumban bepároltam, a maradékot 50 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub>-ban oldottam, 3 x 15 cm<sup>3</sup> vízzel mostam. Az egyesített szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem, végül vákuumban bepároltam. Az **59** termék barnászörös olaj.

Összegképlet: C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>I<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (846,11 g/mol)

Termelés: 1,64 g (89 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +21,1$  (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 7,35-7,23 (m, 15H, ArH), 5,20 (d, *J*=4 Hz, 1H, H-1), 4,76 (d, *J*=11.5 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4,65 (d, *J*=12 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 4,55-4,49 (m, 4H, 2 x ArCH<sub>2</sub>), 4,37 (t, *J*=6.5 Hz, 1H, H-2), 4,17 (m, 1H, H-4), 3,94 (m, 2H, H-3, H-5), 3,85-3,58 (m, 14H, H-6a, H-6b, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3,30 (t, *J* = 6 Hz, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>I).

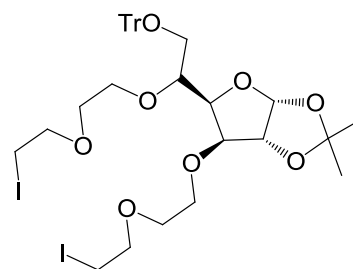
#### 4.2.7. 1,2-*O*-Izopropilidén-3,5-bisz-*O*-[(2-jódetoxi)-etil]-6-*O*-tritol $\alpha$ -D-glükofuranozid (61) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik az **59** vegyületnél leírtakkal (4.2.6. pont). Felhasznált mennyiségek: 9,20 g (13,6 mmol) **60** biszklór-podáns, 150 cm<sup>3</sup> absz. acetone és 8,24 g (55,0 mmol) vízmentes NaI. Reakcióidő: 40 óra. Feldolgozáshoz: 100 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub> és 3 x 20 cm<sup>3</sup> víz. A **61** bisjóde-podáns sárga olaj.

Összegképlet:  $C_{36}H_{44}I_2O_8$  (858,15 g/mol)

Termelés: 10,12 g (87 %)

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



$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 7.47 (d,  $J = 7.5$  Hz, 6H, ArH), 7.28 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H, ArH), 7.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, ArH), 5.84 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-1), 4.58 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-2), 4.26 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 3 Hz, 1H, H-4), 3.98 (d,  $J = 3$  Hz, 1H, H-3), 3.94-3.88 (m, 1H, H-5), 3.87-3.54 (m, 12H, 2 x  $OCH_2CH_2O$ , 2 x  $OCH_2CH_2I$ ), 3.46 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-6a), 3.27 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 6 Hz, 1H, H-6b), 3.26 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $CH_2I$ ), 3.02 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $CH_2I$ ), 1.46 (s, 3H,  $CCH_3$ ), 1.30 (s, 3H,  $CCH_3$ ).

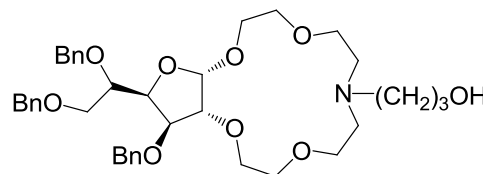
#### 4.2.8. 3,5,6-Tribenzil-1,2-dideoxi- $\alpha$ -D-glükofuranozido[1,2-h]-N-3-hidroxiopropil-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (62) előállítása

Egy kétnyakú gömblombikban feloldottam 1,64 g (1,9 mmol) **59** biszjód-podánst 50 cm<sup>3</sup> absz.  $CH_3CN$ -ben, majd hozzáadtam 0,15 cm<sup>3</sup> (1,9 mmol) 3-aminopropán-1-olt és 3,15 g (29,7 mmol) vízmentes  $Na_2CO_3$ -ot. Az elegyet 40 órán keresztül argon atmoszférában kevertetem és forraltam. Lehűtés után a csapadékot üvegszűrőn szűrtem, a szűrletet vákuumban bepároltam. A maradékot 50 cm<sup>3</sup>  $CHCl_3$ -ban oldottam és 3 x 15 cm<sup>3</sup> vízzel mostam. Az egyesített szerves fázisokat  $Na_2SO_4$ -on szárítottam, szűrtem, végül vákuumban bepároltam. A nyersterméket (1,30 g) alumínium-oxidon (40 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens kezdetben  $CHCl_3$  volt, majd  $CHCl_3:MeOH$  100:1. A tisztított **62** koronaéter barnászvörös olaj.

Összegképlet:  $C_{38}H_{51}NO_9$  (665,36 g/mol)

Termelés: 0,94 g (73 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +28,7$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ )



$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 7.34-7.25 (m, 15H, ArH), 5.18 (d,  $J=4.5$  Hz, 1H, H-1), 4.80 (d,  $J=12$  Hz, 1H, Ar $CH_2$ ), 4.67-4.52 (m, 5H, Ar $CH_2$ , 2 x Ar $CH_2$ ), 4.35 (t,  $J=6.5$  Hz, 1H, H-2), 4.27 (m, 1H, H-4), 4.06-4.02 (m, 1H, H-3), 3.92-3.52 (m, 19H, H-5, H-6a, H-6b, 2 x  $OCH_2CH_2O$ , 2 x  $OCH_2CH_2N$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2CH_2OH$ ), 2.91-2.51 (m, 6H, 3 x  $NCHH_2$ ), a OH-csoport hidrogénje nem jelent meg a spektrumban.

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 139.30, 138.95, 138.48, 129.26, 128.48, 128.39, 127.91, 127.82, 127.75, 127.69, 127.57, 127.47, 100.34, 85.85, 82.29, 73.55, 72.76, 72.32, 71.78, 71.62, 71.43, 70.79, 70.38, 70.25, 69.28, 69.24, 67.74, 56.90, 54.27, 54.20, 28.82, 28.78.

MS:  $m/z$  (TS) 666,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 688,5  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

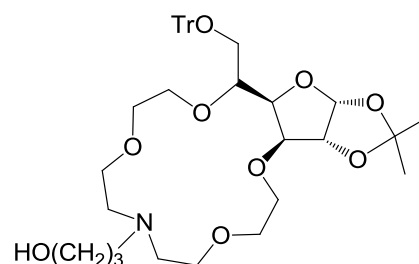
#### 4.2.9. 1,2-*O*-Izopropilidén-6-*O*-tritol-3,5-dideoxi- $\alpha$ -D-glükofuranozido[3,5-*h*]-*N*-3-hidroxi-propil-1,4,8,11-tetraoxa-14-azaciklohexadekán (63) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik a **62** vegyületnél leírtakkal (4.2.8. pont). Felhasznált mennyiségek: 4,90 g (5,7 mmol) **61** biszjód-podáns, 50  $\text{cm}^3$  absz.  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0,45  $\text{cm}^3$  (5,7 mmol) 3-aminopropán-1-ol és 3,81 g (35,9 mmol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Reakcióidő: 40 óra. Feldolgozás: 60  $\text{cm}^3$   $\text{CHCl}_3$  és 3 x 15  $\text{cm}^3$  víz. A nyersteget (4,27 g) alumínium-oxidon (150 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens  $\text{CHCl}_3$  volt. A tisztított **63** termék sárga olaj.

Összegképlet:  $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{NO}_9$  (677,36 g/mol)

Termelés: 1,84 g (48 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -10,2$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.47 (d,  $J = 7.5$  Hz, 6H, ArH), 7.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H, ArH), 7.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, ArH), 5.82 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-1), 4.53 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, H-2), 4.33 (dd,  $J = 9.5$  Hz, 3 Hz, 1H, H-4), 4.04 (d,  $J = 3$  Hz, 1H, H-3), 3.73-3.53 (m, 15H, H-5, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ) 3.45 (dd,  $J = 10.5$  Hz, 2 Hz, 1H, H-6a), 3.25 (dd,  $J = 10.5$  Hz, 5 Hz, 1H, H-6b), 2.96-2.83 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.76-2.46 (m, 4H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ), 1.66-1.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ), a OH-csoport hidrogénje nem jelent meg a spektrumban.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 144.2, 128.84, 127.65, 126.77, 111.50, 104.92, 86.37, 82.31, 75.86, 70.23, 70.04, 69.48, 69.22, 69.18, 68.88, 64.17, 63.23, 56.00, 54.45, 54.18, 30.91, 26.71, 26.35.

MS:  $m/z$  (TS) 678,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 700,5  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

### 4.3. L-Treitol alapú koronaéter szintézise

#### 4.3.1. 1,4-Dimetil-2,3-O-izopropilidén-L-treitol (66a) előállítása [63]

Argon atmoszféra alatt 17,71 g (0,74 mol) NaH-et száraz THF-ban szuszpendáltam. Ezután 21,30 g (131,5 mmol) 2,3-O-izopropilidén-L-treitol (**65**) és 45 ml (0,72 mol) metil-jodid 210 cm<sup>3</sup> absz. THF-os oldatát jeges-vizes hűtés mellett becsepegtettem a lombikba. Az elegyet szobahőmérsékleten fél órát, majd forralva 1,5 órát kevertetem. A reakció lejátszódását követően 20 cm<sup>3</sup> vizet csepegtettem az elegyhez, majd további fél órát kevertetem. Ezt követően az elegyet vákuumban bepároltam. A nyersterméket 100 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub>-ban feloldottam és 3 x 30 cm<sup>3</sup> vízzel mostam. A szerves fázist Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem, majd vákuumban bepároltam. A tiszta **66a** terméket vákuumdesztillációval nyertem (15 Hgmm, 91 °C), mely sárga, olaj konzisztenciájú volt.

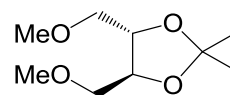
Összegképlet: C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (190,24 g/mol)

Termelés: 17,64 g (71 %)

Irodalmi termelés: 89 % [63]

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -8,7$  (c=1; CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 3.98-3.96 (m, 2H, 2 x CH), 3.54-3.51 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 6H, 2x OCH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 6H, 2 x CCH<sub>3</sub>).



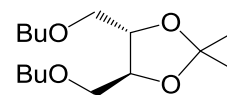
#### 4.3.2. 1,4-Dibutil-2,3-O-izopropilidén-L-treitol (66b) előállítása

Az előállítás megegyezik a 4.3.1. pontban leírtakkal azzal a különbséggel, hogy metil-jodid helyett butil-bromidot alkalmaztam, illetve vákuum desztillációs tisztítást nem végeztem, ugyanis a termék VRK alapján egységesnek bizonyult. Felhasznált mennyiségek: 5,21 g (32,1 mmol) 2,3-O-izopropilidén-L-treitol (**65**), 17,63 g (128,7 mmol) butil-bromid, 3,09 g (128,8 mmol) nátrium-hidrid és 100 ml absz. THF. Reakcióidő: 10 h. Feldolgozáshoz: 15 cm<sup>3</sup> víz a NaH bontásához, extrakció: 50 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub> és 3 x 15 cm<sup>3</sup> víz. A **66b** termék sárga olaj.



Összegképlet:  $C_{15}H_{30}O_4$  (274,21 g/mol)

Termelés: 7,59 g (86 %)



Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -13,2$  ( $c=1$ ;  $CHCl_3$ )

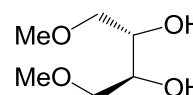
$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 4.00-3.94 (m, 2H, 2 x CH), 3.59-3.54 (m, 4H, 2 x  $OCH_2CH$ ), 3.52-3.44 (m, 4H, 2 x  $OCH_2CH_2$ ), 1.57 (qui,  $J = 7$  Hz, 4H, 2 x  $CH_2CH_2CH_3$ ), 1.42 (s, 6H, 2 x  $CCH_3$ ), 1.37 (sex,  $J = 7$  Hz, 4H, 2 x  $CH_2CH_3$ ), 0.92 (t,  $J = 7$  Hz, 6H, 2 x  $CH_2CH_3$ ).

#### 4.3.3. 1,4-Di-O-metil-L-treitol (24a) előállítása [40]

Desztilláló feltétellel ellátott gömblombikba bemértem 17,64 g (92,7 mmol) 1,4-di-O-metil-2,3-izopropilidén-L-treitol (**66a**) 80 cm<sup>3</sup> metanolos oldatát és 8 cm<sup>3</sup> 0,5 M HCl oldatot adtam az elegyhez. Két óra kevertetés után atmoszférikus nyomáson ledesztilláltam az oldószert és a keletkező acetont. A maradékhoz további 5 cm<sup>3</sup> HCl oldatot és 20 cm<sup>3</sup> metanolt adtam, majd ismét lepároltam az oldószert. Ezt követően még kétszer 30 ml metanolt adtam az elegyhez és ledesztilláltam azt a teljes konverzió eléréséig. A visszamaradó oldatot 30 cm<sup>3</sup> telített NaCl-oldattal hígítottam, és 6 x 20 cm<sup>3</sup>  $CHCl_3$ -al extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat  $Na_2CO_3$ -on és  $Na_2SO_4$ -on szárítottam, szűrtem, majd vákuumban bepároltam. A **24a** diol halványsárga olaj volt.

Összegképlet:  $C_6H_{14}O_4$  (150,17 g/mol)

Termelés: 10,53 g (76 %)



Irodalmi termelés: 95 % [40]

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -2,6$  ( $c=0,4$ ;  $CHCl_3$ ) Irodalmi:  $[\alpha]_D^{22} = -3,0$  ( $c=0,4$ ;  $CHCl_3$ ) [68]

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 4.07 (br s, 2H, 2 x OH), 3.84-3.78 (m, 2H, 2 x CH), 3.54-3.49 (m, 4H, 2 x  $CH_2$ ), 3.39 (s, 6H, 2 x  $OCH_3$ ).

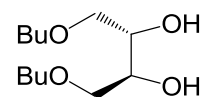
#### 4.3.4. 1,4-Di-O-butyl-L-treitol (24c) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik a **24a** vegyületnél leírtakkal (4.3.3. pont). Felhasznált mennyiségek: 7,59 g (27,7 mmol) 1,4-di-O-butyl-2,3-izopropilidén-L-treitol (**66b**), 40 ml MeOH és 4 ml 0,5 M HCl oldat, további 2 ml HCl oldat és 2 x 15 cm<sup>3</sup> MeOH. Reakció idő: 2 óra. Feldolgozáshoz: 30 ml  $CHCl_3$ , 2 x 15 cm<sup>3</sup> víz. A **24c** termék barna olaj.

Összegképlet:  $C_{12}H_{26}O_4$  (234,18 g/mol)

Termelés: 6,16 g (95 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -2,6$  ( $c=0,4$ ;  $CHCl_3$ )



$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 3.87-3.79 (m, 2H, 2 x CH), 3.61-3.54 (m, 4H, 2 x  $OCH_2CH$ ), 3.48 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 x  $OCH_2CH_2$ ), 2.90 (br s, 2H, 2 x OH), 1.57 (qui,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 x  $CH_2CH_2CH_3$ ), 1.36 (sex,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 x  $CH_2CH_3$ ), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H, 2 x  $CH_2CH_3$ ).

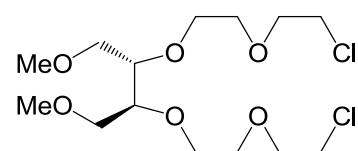
#### 4.3.5. (7S,8S)-1,14-Diklór-7,8-bisz(metoximetil)-3,6,9,12-tetraoxadekán (67a) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik az **58** vegyületnél leírtakkal (4.2.4. pont). Felhasznált mennyiségek: 10,53 g (70,1 mmol) 1,4-di-*O*-metil-L-treitol (**24a**), 23,8 g (70,1 mmol)  $Bu_4NHSO_4$  fázistranszfer katalizátor,  $160\text{ cm}^3$  (1,37 mol) bisz(2-klóretil)-éter és  $160\text{ cm}^3$  50 %-os NaOH oldat. Reakcióidő: 16 óra. Feldolgozáshoz:  $400\text{ cm}^3$   $CH_2Cl_2$  és  $400\text{ cm}^3$   $H_2O$ , 2 x  $200\text{ cm}^3$   $CH_2Cl_2$ , 2 x  $300\text{ cm}^3$  víz. A nyersterméket (34,2 g) 250 g szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens  $CHCl_3$  volt. A **67a** biszklór-podáns sárga olaj.

Összegképlet:  $C_{14}H_{28}Cl_2O_6$  (363,27 g/mol)

Termelés: 21,62 g (85 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -2,0$  ( $c=1$ ;  $CHCl_3$ )



$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 3.83-3.39 (m, 22H, 2 x  $CHCH_2$ , 2 x CH, 6 x  $OCH_2$ , 2 x  $CH_2Cl$ ), 3.36 (s, 6H, 2 x  $OCH_3$ ).

#### 4.3.6. (7S,8S)-1,14-Diklór-7,8-bisz(butoximetil)-3,6,9,12-tetraoxadekán (67b) előállítása

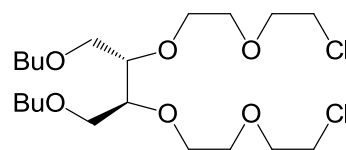
Az alkalmazott módszer megegyezik a **58** vegyületnél leírtakkal (4.2.4. pont). Felhasznált mennyiségek: 6,16 g (26,3 mmol) 1,4-di-*O*-butil-L-treitol (**24c**), 8,92 g (26,3 mmol)  $Bu_4NHSO_4$  fázistranszfer katalizátor,  $60\text{ cm}^3$  (0,51 mol) bisz(2-klóretil)-éter és  $60\text{ cm}^3$  50 %-os NaOH oldat. Reakcióidő: 10 óra. Feldolgozáshoz:  $150\text{ cm}^3$   $CH_2Cl_2$  és  $150\text{ cm}^3$   $H_2O$ , 2 x  $75\text{ cm}^3$   $CH_2Cl_2$ , 2 x  $100\text{ cm}^3$  víz. A nyersterméket (15,3 g) 300 g szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens kezdetben  $CHCl_3$  volt. Majd a polaritást

metanollal folyamatosan emeltem  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  100:5-ig. A **67b** biszklór-podáns sárga olaj.

Összegképlet:  $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{O}_6$  (446,22 g/mol)

Termelés: 9,13 g (78 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +5,3$  ( $c=1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 3.85-3.79 (m, 2H, 2 x CH), 3.72-3.70 (m, 6H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 3.67-3.59 (m, 12H, 4 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , 2 x  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 3.54-3.48 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 3.46-3.40 (m, 4H, 2x  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.55 (qui,  $J = 7$  Hz, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 (sex,  $J = 7$  Hz, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.92 (t,  $J = 7$  Hz, 6H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

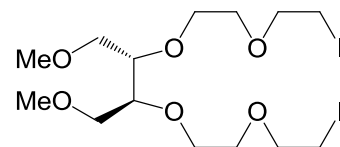
#### 4.3.7. (7S,8S)-1,14-Dijód-7,8-bisz(metoximetil)-3,6,9,12-tetraoxadekán (68a) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik az **59** vegyületnél leírtakkal (4.2.6. pont). Felhasznált mennyiségek: 21,62 g (59,5 mmol) **67a** biszklór-podáns,  $460\text{ cm}^3$  absz. acetone és 35,8 g (238,8 mmol) vízmentes NaI. Reakcióidő: 40 óra. Feldolgozáshoz:  $200\text{ cm}^3$   $\text{CHCl}_3$  és  $3 \times 100\text{ cm}^3$  víz. A **68a** biszjód-podáns sárga olaj.

Összegképlet:  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{I}_2\text{O}_6$  (546,18 g/mol)

Termelés: 28,41 g (87 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -2,5$  ( $c=1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 3.85-3.39 (m, 18H, 2 x  $\text{CHCH}_2$ , 2 x CH, 6 x  $\text{OCH}_2$ ), 3.36 (s, 6H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.26 (t,  $J = 6.9$  Hz, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{I}$ ).

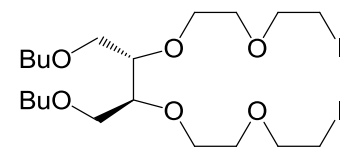
#### 4.3.8. (7S,8S)-1,14-Dijód-7,8-bisz(butoximetil)-3,6,9,12-tetraoxadekán (68b) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik az **59** vegyületnél leírtakkal (4.2.6. pont). Felhasznált mennyiségek: 7,63 g (17,1 mmol) **67b** biszklór-podáns,  $150\text{ cm}^3$  absz. acetone és 10,24 g (68,3 mmol) vízmentes NaI. Reakcióidő: 40 óra. Feldolgozáshoz:  $50\text{ cm}^3$   $\text{CHCl}_3$  és  $3 \times 30\text{ cm}^3$  víz. A **68b** biszjód-podáns sárga olaj.

Összegképlet:  $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{I}_2\text{O}_6$  (630,09 g/mol)

Termelés: 9,78 g (91 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +5,9$  ( $c=1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 3.86-3.78 (m, 2H, 2 x CH), 3.78-3.71 (m, 6H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 3.68-3.57 (m, 8H, 4 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.55-3.48 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}$ ), 3.44 (td,  $J = 7.2$  Hz, 1.8 Hz, 4H, 2x  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{l}$ ), 1.55 (qui,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 (sex,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

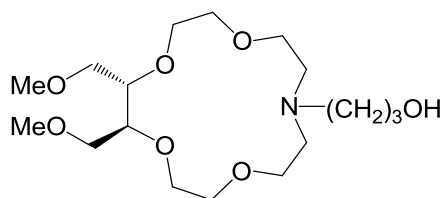
#### 4.3.9. 3-[(5S,6S)-5,6-Bisz(metoximetil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán-13-il]-propán-1-ol (64a) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik a **62** vegyületnél leírtakkal (4.2.8. pont). Felhasznált mennyiségek: 5,46 g (10,0 mmol) **68a** biszjód-podáns, 115  $\text{cm}^3$  absz.  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0,76  $\text{cm}^3$  (10,0 mmol) 3-aminopropán-1-ol és 7,0 g (66,0 mmol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Reakcióidő: 72 óra. Feldolgozáshoz: 100  $\text{cm}^3$   $\text{CHCl}_3$  és 3 x 25  $\text{cm}^3$  víz. A nyersterméket (2,7 g) alumínium-oxidon (80 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens  $\text{CHCl}_3$  volt. A **64a** koronaéter barna olaj.

Összegképlet:  $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_7$  (365,46 g/mol)

Termelés: 1,21 g (33 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -4,8$  ( $c=1$ ;  $\text{CHCl}_3$ )



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 3.84-3.54 (m, 18H, 2 x  $\text{CHCH}_2$ , 2 x CH, 6 x  $\text{OCH}_2$ ), 3.46-3.39 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.36 (s, 6H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 2.79-2.61 (m, 6H, 3 x  $\text{NCH}_2$ ), 1.74-1.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), a OH-csoport hidrogénje nem jelent meg a spektrumban.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 79.62, 77.24, 72.21, 72.09, 71.44, 71.03, 70.62, 70.29, 68.95, 66.96, 63.91, 59.21, 59.15, 56.15, 54.37, 53.83, 28.33.

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

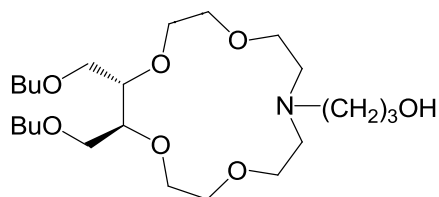
#### 4.3.10. 3-[(5S,6S)-5,6-Bisz(butoximetil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán-13-il]-propán-1-ol (64b) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik a **62** vegyületnél leírtakkal (4.2.8. pont). Felhasznált mennyiségek: 3,15 g (5,0 mmol) **68b** biszjód-podáns, 50  $\text{cm}^3$  absz.  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 0,38  $\text{cm}^3$  (5,0 mmol) 3-aminopropán-1-ol és 3,5 g (33,0 mmol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Reakcióidő: 72 óra. Feldolgozáshoz: 50  $\text{cm}^3$   $\text{CHCl}_3$  és 3 x 15  $\text{cm}^3$  víz. A nyersterméket (2,4 g) alumínium-oxidon (70 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens  $\text{CHCl}_3$  volt. A **64b** termék barna olaj.

Összegképlet:  $C_{23}H_{47}NO_7$  (449,34 g/mol)

Termelés: 1,40 g (62 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +4,0$  ( $c=1$ ;  $CHCl_3$ )



$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 3.84-3.74 (m, 6H, 2 x CH, 2 x  $OCH_2CH$ ), 3.72-3.53 (m, 12H, 6 x  $OCH_2CH_2O$ ), 3.51-3.35 (m, 6H, 2x  $OCH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_2OH$ ), 2.86-2.63 (m, 6H, 3 x  $NCH_2$ ), 1.71-1.62 (m, 2H,  $CH_2CH_2OH$ ), 1.54 (qui,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 x  $CH_2CH_2CH_3$ ), 1.36 (sex,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 x  $CH_2CH_3$ ), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H, 2 x  $CH_2CH_3$ ), a OH-csoport hidrogénje nem jelent meg a spektrumban.

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 79.85, 71.30, 71.29, 70.81, 70.32, 70.29, 63.90, 54.34, 54.07, 53.35, 31.85, 31.76, 19.37, 19.34, 13.92.

MS: m/z (TS) 450,6  $[M+H]^+$ , 472,7  $[M+Na]^+$

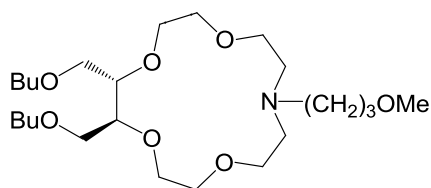
#### 4.3.11. (5S,6S)-5,6-Bisz(butoximetil)-13-(3-metoxipropil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (64c) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik a **62** vegyületnél leírtakkal (4.2.8. pont). Felhasznált mennyiségek: 3,15 g (5,0 mmol) **68b** biszjód-podáns, 50  $cm^3$  absz.  $CH_3CN$ , 0,51  $cm^3$  (5,0 mmol) 3-metoxipropán-1-amin és 3,5 g (33,0 mmol)  $Na_2CO_3$ . Reakcióidő: 72 óra. Feldolgozáshoz: 50  $cm^3$   $CHCl_3$  és 3 x 15  $cm^3$  víz. A nyerterméket (2,2 g) alumínium-oxidon (60 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens  $CHCl_3$  volt. A **64c** koronaéter barna olaj.

Összegképlet:  $C_{24}H_{49}NO_7$  (463,36 g/mol)

Termelés: 1,99 g (86 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +5,0$  ( $c=1$ ;  $CHCl_3$ )



$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 3.84-3.36 (m, 24H, 2 x CH, 2 x  $OCH_2CH$ , 6 x  $OCH_2CH_2O$ , 2x  $OCH_2CH_2CH_2$ ,  $CH_2OCH_3$ ), 3.32 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.85-2.52 (m, 6H, 3 x  $NCH_2$ ), 1.71-1.62 (m, 2H,  $CH_2CH_2OH$ ), 1.54 (qui,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 x  $CH_2CH_2CH_3$ ), 1.36 (sex,  $J = 7.2$  Hz, 4H, 2 x  $CH_2CH_3$ ), 0.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H, 2 x  $CH_2CH_3$ ).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 79.81, 71.33, 71.27, 71.00, 70.82, 70.34, 70.29, 58.65, 54.31, 54.10, 53.34, 31.86, 31.75, 19.38, 19.35, 13.93.

MS: m/z (TS) 464,4  $[M+H]^+$ , 486,5  $[M+Na]^+$

#### 4.4. L-Treitól alapú katalizátorokhoz hasonló szerkezetű koronaéter szintézise

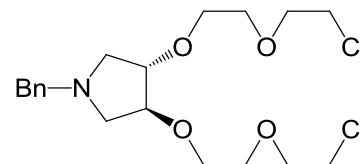
##### 4.4.1. (3S,4S)-1-benzil-3,4-bisz(2-(2-klóretoxi)etoxi)pirrolidin (71) előállítása

Az alkalmazott módszer megegyezik az **58** vegyületnél leírtakkal (4.2.4. pont). Felhasznált mennyiségek: 5,61 g (29,1 mmol) (3S,4S)-1-benzilpirrolidin-3,4-diol (**70**), 9,86 g (29,1 mmol) Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> fázistranszfer katalizátor, 69 cm<sup>3</sup> (0,59 mol) bisz(2-klóretil)-éter és 69 cm<sup>3</sup> 50 %-os NaOH oldat. Reakcióidő: 10 óra. Feldolgozáshoz: 200 cm<sup>3</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> és 200 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O, 2 x 100 cm<sup>3</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 x 150 cm<sup>3</sup> víz. A nyersteget (14,56 g) 300 g szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens polaritását folyamatosan növeltem CHCl<sub>3</sub>-MeOH 100:0-tól 100-5-ig. A **71** biszklór-podáns barna olaj.

Összegképlet: C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub>N (405,15 g/mol)

Termelés: 6,86 g (58 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +27,1$  (c=1; CHCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 7.34-7.28 (m, 4H, ArH), 7.25-7.22 (m, 1H, ArH), 3.94 (t, J = 4.5 Hz, 2H, 2 x CH), 3.74 (t, J = 6 Hz, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>Cl), 3.67-3.57 (m, 13H, 6 x OCH<sub>2</sub>, ArCH<sub>2</sub>), 3.56 (d, J = 12.5 Hz, 1H, ArCH<sub>2</sub>), 2.87 (dd, J = 10.5 Hz, 6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.55 (dd, J = 10.5 Hz, 4.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>).

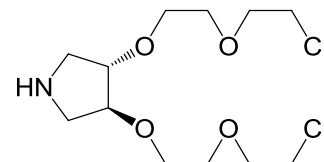
##### 4.4.2. (3S,4S)-3,4-bisz(2-(2-klóretoxi)etoxi)pirrolidin (73)

Autoklávban 100 cm<sup>3</sup> MeOH-ban feloldottam 6,86 g (16,9 mmol) **71** biszklór-podánszt és hozzáadtam 2,1 g SQ-6 (30 %) Pd/C katalizátort. A reakció szobahőmérsékleten 20 perc alatt játszódott le (8 bar nyomáson). A hidrogénezett elegyet szűrtem, majd vákuumban bepárooltam. A nyersteget (5,30 g) 150 g szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens kezdetben CHCl<sub>3</sub>:MeOH 100:2 volt, melyet folyamatosan 100:7-ig emeltem. A **73** termék barna olaj.

Összegképlet: C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub>NCl<sub>2</sub> (315,10 g/mol)

Termelés: 3,02 g (57 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +6,87$  (c=1; CHCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ [ppm] = 4.18-4.16 (m, 2H, 2 x CH), 3.75 (t, J = 6 Hz, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>Cl), 3.73-3.62 (m, 13H, NH, 6 x OCH<sub>2</sub>), 3.45-3.42 (m, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>).

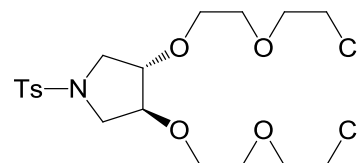
#### 4.4.3. (3S,4S)-3,4-bisz(2-(2-klóretoxi)etoxi)-1-tozilpirrolidin (74)

Egy gömblombikba bemérem 3,02 g (9,6 mmol) **73** biszklór-podánst, 2,17 g (11,4 mmol) tozilkloridot és 0,9 g (11,4 mmol) piridint. A bemért anyagokat 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben oldottam, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 10 órát kevertetem. Ezután az oldószert bepároltam és 20 cm<sup>3</sup> toluolt adtam az elegyhez, majd újra bepároltam az elegyet. Ezt háromszor ismétetem. Ezt követően a nyersterméket (3,51 g) 100 g szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens polaritását folyamatosan emeltem CHCl<sub>3</sub>:MeOH 100:0-tól 100:3-ig. A **74** termék barna olaj.

Összegképlet: C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>NSCl<sub>2</sub> (469,11 g/mol)

Termelés: 2,69 g (60 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +11,2$  (c=1; CHCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ [ppm] = 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 3.93-3.89 (m, 2H, 2 x CH), 3.67 (t, J = 6 Hz, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>Cl), 3.58 (t, J = 6 Hz, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl), 3.55-3.45 (m, 8H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.42 (dd, J = 11 Hz, 4.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.33 (dd, J = 11 Hz, 1.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>).

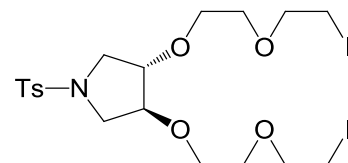
#### 4.4.4. (3S,4S)-3,4-bisz(2-(2-jódetoxi)etoxi)-1-tozilpirrolidin (75)

Az alkalmazott módszer megegyezik az **59** vegyületnél leírtakkal (4.2.6. pont). Felhasznált mennyiségek: 2,69 g (5,7 mmol) **74** biszklór podáns, 50 cm<sup>3</sup> absz. aceton és 3,35 g (22,3 mmol) vízmentes NaI. Reakcióidő: 40 óra. Feldolgozáshoz: 30 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub> és 3 x 10 cm<sup>3</sup> víz. A **75** biszjód podáns barna olaj.

Összegképlet: C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>6</sub>NSI<sub>2</sub> (652,98 g/mol)

Termelés: 2,85 g (77 %)

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



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH), 3.95-3.87 (m, 2H, 2 x CH), 3.67 (t, J = 6.6 Hz, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I), 3.62-3.39 (m, 12H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, NCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>I), 3.34 (dd, J = 10.5 Hz, 1.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>I), 2.43 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>).

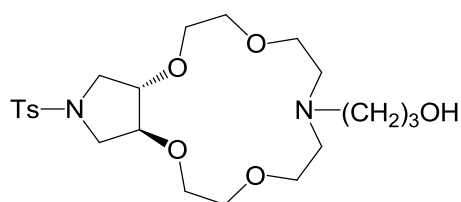
#### 4.4.5. 3-((13aS,16aS)-15-tozildodekahidropirrolo[3,4e][1,4,7,10,13]tetraoxaazaciklopentadekán-7(13aH)-il)propán-1-ol (76)

Az alkalmazott módszer megegyezik a **62** vegyületnél leírtakkal (4.2.8. pont). Felhasznált mennyiségek: 2,85 g (4,4 mmol) **75** biszjód-podáns, 50 cm<sup>3</sup> absz. CH<sub>3</sub>CN, 0,34 cm<sup>3</sup> (4,4 mmol) 3-aminopropán-1-ol és 3,2 g (30,2 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Reakcióidő: 72 óra. Feldolgozáshoz: 50 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub> és 3 x 15 cm<sup>3</sup> víz. A nyersteget (2,61 g) 80 g alumínium-oxidon oszlopkromatográfiásan tisztítottam. Az eluens CHCl<sub>3</sub> volt. A **76** termék barna olaj.

Összegképlet: C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>S (472,22 g/mol)

Termelés: 1,20 g (58 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +13,9$  (c=1; CHCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 4.93 (br s, 1H, OH), 4.11-4.07 (m, 2H, 2 x CH), 3.74 (t, J = 5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.60-3.46 (m, 12H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 3.45 (dd, J = 10.5 Hz, 4.5 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH), 3.25 (dd, J = 10.5 Hz, 2 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH), 2.70-2.66 (m, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.63 (t, J = 6 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.70-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 143.21, 133.88, 129.44, 127.72, 81.89, 71.15, 69.36, 68.89, 64.29, 55.98, 54.52, 51.16, 28.40, 21.51.

MS: m/z (TS) 473,6 [M+H]<sup>+</sup>, 495,5 [M+Na]<sup>+</sup>

#### 4.5. Aszimmetrikus szintézisek

##### 4.5.1. Koronaéterek hatása Darzens-kondenzációban

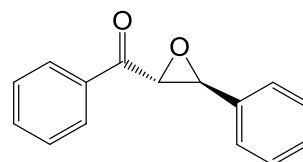
Feloldottam 3 cm<sup>3</sup> toluolban 0,154 g (1 mmol) α-klór-acetofenont (**35**) és 0,1 mmol koronaéter katalizátort, majd hozzáadtam 0,15 cm<sup>3</sup> (1,5 mmol) benzaldehidet (**36**) és 1 cm<sup>3</sup> 30 %-os NaOH-oldatot. A reakciót VRK segítségével követtem (eluens: hexán-etil-acetát 10:1), majd a lejátszódását követően 7 cm<sup>3</sup> toluolt és 3 cm<sup>3</sup> vizet adtam hozzá. A fázisokat elválasztottam, a szerves fázist 3 x 10 cm<sup>3</sup> 10 %-os HCl-oldattal mostam, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> és Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> elegyén szárítottam, szűrtem, majd vákuumban bepárooltam. A nyersteget preparatív VRK segítségével tisztítottam (eluens hexán-etil-acetát 10:1). Az enantiomerfelesleget fajlagos forgatás alapján határoztam meg.



Összegképlet:  $C_{15}H_{12}O_2$  (224,25g/mol)

A (2*R*,3*S*)-**40** fajlagos forgatása:

$[\alpha]_D^{22} = -214$  ( $c=1, CH_2Cl_2$ ) [69]



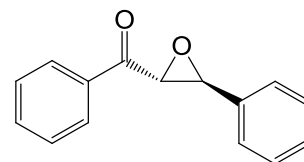
#### 4.5.2. Koronaéterek hatása *transz*-kalkon (**38**) epoxidációjában

Egy gömblombikba bemértem 0,25 g (1,2 mmol) *transz*-kalkont (**38**), 0,1 mmol koronaétert és 3 cm<sup>3</sup> toluolt, majd hozzáadtam 0,5 cm<sup>3</sup> 60 %-os *tert*-butilhidroperoxidot és 1 cm<sup>3</sup> 20 %-os NaOH-oldatot. A reakciót VRK segítségével követtem (eluens: hexán-etil-acetát 10:1). A reakció végbemenetelét követően a 4.5.1. pontban leírtak alapján dolgoztam fel a reakcióelegyet. Az enantiomerfelesleget fajlagos forgatás alapján határoztam meg.

Összegképlet:  $C_{15}H_{12}O_2$  (224,25g/mol)

A (2*R*,3*S*)-**40** fajlagos forgatása:

$[\alpha]_D^{22} = -214$  ( $c=1, CH_2Cl_2$ ) [69]



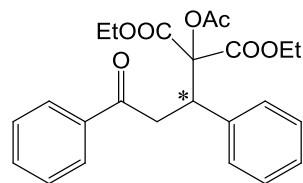
#### 4.5.3. Kalkon (**38**), szubsztituált kalkon származékok (**31**, **77a-j**) és dietil-acetoximalonát (**78**) Michael-addíciójának vizsgálata

A reakciók során rendre 1 mmol kalkon-származékot (**31**, **38**, **77a-j**), 0,358 g (1,5 mmol) dietil-acetoximalonátot (**78**) és 0,12 mmol katalizátort mértem be, majd 5 ml dietil-éter-THF 4:1 arányú elegyében feloldottam az anyagokat. A reakciókat 0,22 g (2 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis hozzáadásával indítottam el. A reakciókat VRK segítségével követtem nyomon (eluens: hexán-etil-acetát 4:1). A reakció végmenetelét követően 10 cm<sup>3</sup> THF-t adtam az elegyhez, majd üvegszűrőn szűrtem. A szűrletet vákuumban bepárooltam, majd 10 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub>-ban feloldottam és 3 x 10 cm<sup>3</sup> 10 %-os HCl-oldattal mostam. Végül Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> és Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> elegyén történő szárítást követően vákuumban bepárooltam. A terméket preparatív VRK segítségével izoláltam. Az izolált Michael-adduktokat <sup>1</sup>H-NMR spektroszkópia segítségével azonosítottam. Az enantiomerfelesleget legtöbb esetben királis HPLC segítségével állapítottam meg, néhány esetben pedig fajlagos forgatóképesség alapján.

#### 4.5.3.1. Dietil 2-acetoxi-2-(3-oxo-1,3-difenilpropil)malonát (79a)

Összegképlet:  $C_{24}H_{26}O_7$  (426,17 g/mol)

Megjelenés: sárga olaj



A reakciót 5 féle katalizátorral (**64a**, **64b**, **64c**, **64d**, **76**) is elvégeztem az eredményeket a 3. táblázatban (34. oldal) foglaltam össze.

HPLC: major enantiomer  $t_r = 9,9$  min, minor enantiomer  $t_r = 13,2$  min.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.26-7.20 (m, 3H, ArH), 4.37 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H, PhCH), 4.24-4.16 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 4.02-3.89 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 3.67 (dd,  $J = 16$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H,  $COCH_2$ ), 3.59 (dd,  $J = 17.5$  Hz,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $COCH_2$ ), 2.23 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 1.23 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.06 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 196.75, 169.50, 165.95, 165.34, 138.35, 136.76, 133.13, 129.47, 128.56, 128.10, 128.01, 127.65, 84.38, 62.45, 62.03, 45.49, 39.87, 20.76, 13.82, 13.68.

#### 4.5.3.2. Dietil-2-acetoxi-2-(1-(4-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)malonát (79b)

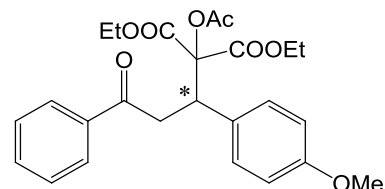
Összegképlet:  $C_{25}H_{28}O_8$  (456,18 g/mol)

Termelés: 0,14 g (33 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +13,8$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ )

Katalizátor: **20**

Enantiomerfelesleg: 97 %



Megjelenés: sárga olaj

HPLC: major enantiomer:  $t_r = 24,9$  min, minor enantiomer:  $t_r = 22,8$  min

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 7.89 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1 Hz, 2H, ArH), 7.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 6.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 4.31 (dd,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H, ArCH), 4.24-4.15 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 4.06-3.92 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 3.75 (s, 3H,  $ArOCH_3$ ), 3.71 (dd,  $J = 18$  Hz, 4 Hz, 1H,  $COCH_2$ ), 3.56 (dd,  $J = 18$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1H,  $COCH_2$ ), 2.23 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 1.23 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.10 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

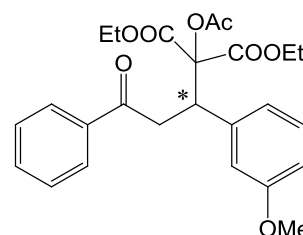
#### 4.5.3.3. Dietil-2-acetoxi-2-(1-(3-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)malonát (79c)

Összegképlet:  $C_{25}H_{28}O_8$  (456,18 g/mol)

Termelés: 0,26 g (57 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +15,9$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ )

Katalizátor: **20**



Enantiomerfelesleg: 72 %

Megjelenés: sárga olaj

HPLC: major enantiomer:  $t_r = 23,1$  min, minor enantiomer:  $t_r = 17,5$  min.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.14 (t,  $J = 8$  Hz, 2H, ArH), 6.96-6.90 (m, 1H, ArH), 6.75 (dd,  $J = 8$  Hz, 2.5 Hz, 1H, ArH), 4.35 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H, ArCH), 4.25-4.15 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 4.05-3.94 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $ArOCH_3$ ), 3.71 (dd,  $J = 18$  Hz, 4 Hz, 1H,  $COCH_2$ ), 3.56 (dd,  $J = 18$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1H,  $COCH_2$ ), 2.23 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 1.23 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.09 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

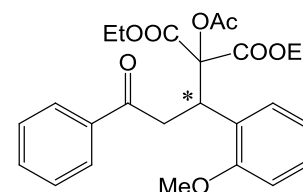
#### 4.5.3.4. Dietil-2-acetoxi-2-(2-metoxifenil)-3-oxo-3-fenilpropil)malonát (79d)

Összegképlet:  $C_{25}H_{28}O_8$  (456,18 g/mol)

Termelés: 0,09 g (20 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +22,1$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ )

Katalizátor: **20**



Enantiomerfelesleg: 39 %

Megjelenés: sárga olaj

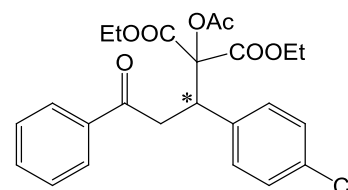
HPLC: major enantiomer:  $t_r = 11,6$  min, minor enantiomer:  $t_r = 9,1$  min.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 7.88 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.41 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.35 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.17 (td,  $J = 7.5$  Hz, 1 Hz, 1H, ArH), 6.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 6.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, ArH), 4.97 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H, ArCH), 4.27-4.20 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 4.03-3.91 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 3.74 (s, 3H,  $PhOCH_3$ ), 3.71 (dd,  $J = 17$  Hz, 4.5 Hz, 1H,  $COCH_2$ ), 3.52 (dd,  $J = 17$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1H,  $COCH_2$ ), 2.19 (s, 3H,  $COCH_3$ ), 1.25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.03 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

#### 4.5.3.5. Dietil-2-acetoxi-2-(1-(4-klórfenil)-3-oxo-3-fenilpropil)malonát (79e)

Összegképlet:  $C_{24}H_{25}ClO_7$  (460,13 g/mol)

Megjelenés: sárga olaj



A reakciót 3 féle katalizátorral (**64a**, **64b**, **64d**) is elvégeztem az eredményeket az 5. táblázatban (36. oldal) foglaltam össze.

HPLC: major enantiomer  $t_r = 13.7$  min, minor enantiomer  $t_r = 11.9$  min.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.89 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.55 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.29 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 4.34 (dd,  $J = 9$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H, ArCH), 4.24-4.17 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.06-3.92 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.73 (dd,  $J = 17.7$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.56 (dd,  $J = 18$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.10 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

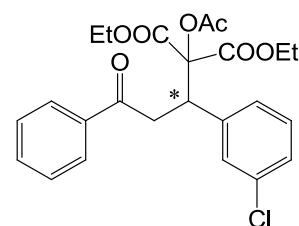
#### 4.5.3.6. Dietil-2-acetoxi-2-(1-(3-klórfenil)-3-oxo-3-fenilpropil)malonát (79f)

Összegképlet:  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClO}_7$  (460,13 g/mol)

Termelés: 0,28 g (61 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +14,9$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Katalizátor: **20**



Enantiomerfelesleg: 81 %

Megjelenés: sárga olaj

HPLC: major enantiomer:  $t_r = 4,2$  min, minor enantiomer:  $t_r = 11,3$  min.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.91 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.55 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.37-7.35 (m, 1H, ArH), 7.26-7.24 (m, 1H, ArH), 7.21-7.17 (m, 2H, ArH), 4.35 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 4 Hz, 1H, ArCH), 4.24-4.16 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.07-3.94 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.76 (dd,  $J = 18$  Hz, 4 Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.56 (dd,  $J = 18$  Hz, 8.5 Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.23 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.11 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

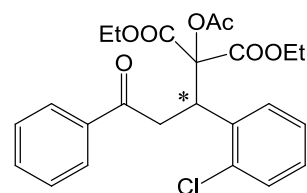
#### 4.5.3.7. Dietil-2-acetoxi-2-(1-(2-klórfenil)-3-oxo-3-fenilpropil)malonát (79g)

Összegképlet:  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClO}_7$  (460,13 g/mol)

Termelés: 0,16 g (35 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +14,6$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Katalizátor: **20**



Enantiomerfelesleg: 15 %

Megjelenés: sárga olaj

HPLC: major enantiomer  $t_r = 6,2$  min, minor enantiomer  $t_r = 7,7$  min.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, ArH), 7.47 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.34 (dd,  $J = 7.5$  Hz, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.20-7.12 (m, 2H, ArH), 5.05 (dd,  $J = 9$  Hz, 4 Hz, 1H, ArCH), 4.29-4.21 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.10-

3.94 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.69 (dd, *J* = 17.5 Hz, 4 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 3.59 (dd, *J* = 17.5 Hz, 9 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.26 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.09 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4.5.3.8. Dietil-2-acetoxi-2-(1-(naftalén-2-il)-3-oxo-3-fenilpropil)malonát (79h)

Összegképlet: C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub> (476,18 g/mol)

Termelés: 0,15 g (32 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +32,4$  (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>)

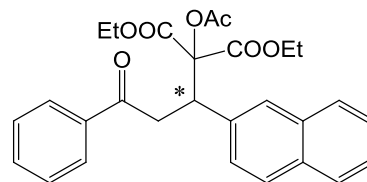
Katalizátor: **20**

Enantiomerfelesleg: 52 %

Megjelenés: sárga szilárd anyag

HPLC: major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 24,9 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 22,8 min.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 7.90 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.5 Hz, 2H, ArH), 7.89-7.73 (m, 4H, ArH), 7.55-7.50 (m, 2H, ArH), 7.45-7.39 (m, 4H, ArH), 4.56 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H, ArCH), 4.26-4.16 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.96-3.87 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.84 (dd, *J* = 18 Hz, 4 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 3.71 (dd, *J* = 18 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.22 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.98 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



#### 4.5.3.9. Dietil 2-acetoxi-2-(3-(4-klórfenil)-3-oxo-1-fenilpropil)malonát (79i)

Összegképlet: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>7</sub> (460,13 g/mol)

Termelés: 0,23 g (50 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +3,9$  (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>)

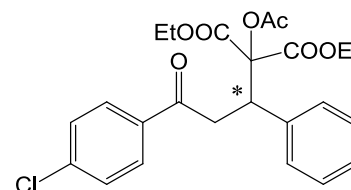
Katalizátor: **20**

Enantiomer felesleg: 26 %

Megjelenés: sárga olaj

HPLC: major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 15,8 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 9,2 min.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 7.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.36-7.30 (m, 2H, ArH), 7.28-7.19 (m, 3H, ArH), 4.34 (dd, *J* = 8 Hz, *J* = 4 Hz, 1H, ArCH), 4.25-4.14 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.04-3.88 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.76 (dd, *J* = 18 Hz, 4 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 3.52 (dd, *J* = 18 Hz, *J* = 8 Hz, 1H, COCH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.23 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (t, *J* = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).



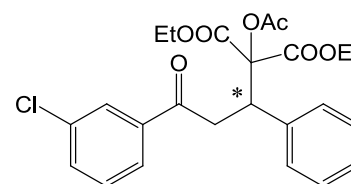
#### 4.5.3.10. Dietil 2-acetoxi-2-(3-(3-klórfenil)-3-oxo-1-fenilpropil)malonát (79j)

Összegképlet: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClO<sub>7</sub> (460,13 g/mol)

Termelés: 0,27 g (59 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +13,1$  (*c*=1, CHCl<sub>3</sub>)

Katalizátor: **20**



Enantiomer felesleg: 31 %

Megjelenés: sárga olaj

HPLC: major enantiomer  $t_r = 8,3$  min, minor enantiomer  $t_r = 11,0$  min.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.85 (t,  $J = 2$  Hz, 1H, ArH), 7.78 (dt,  $J = 7.5$  Hz, 1 Hz, 1H, ArH), 7.51 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, ArH), 7.38 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, ArH), 7.36-7.33 (m, 2H, ArH), 7.25-7.19 (m, 3H, ArH), 4.34 (dd,  $J = 8$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H, ArCH), 4.24-4.16 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.98-3.89 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.77 (dd,  $J = 18$  Hz, 4.5 Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.53 (dd,  $J = 18$  Hz,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

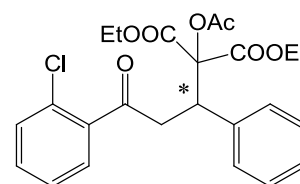
#### 4.5.3.11. Dietil 2-acetoxi-2-(3-(2-klórfenil)-3-oxo-1-fenilpropil)malonát (79k)

Összegképlet:  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClO}_7$  (460,13 g/mol)

Termelés: 0,31 (67 %)

Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = +13,0$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Katalizátor: **20**



Enantiomerfelesleg: 33 %

Megjelenés: sárga olaj

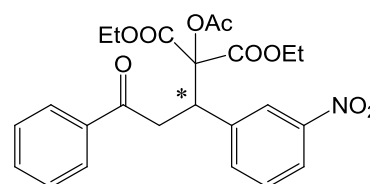
HPLC: major enantiomer  $t_r = 7,7$  min, minor enantiomer  $t_r = 15,9$  min.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.37-7.31 (m, 2H, ArH), 7.30-7.27 (m, 2H, ArH), 7.25-7.20 (m, 3H, ArH), 7.16 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 1.5 Hz, 2H, ArH), 4.28-4.22 (m, 3H,  $\text{OCH}_2$ , ArCH), 4.00-3.89 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.72 (dd,  $J = 18$  Hz, 4.5 Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 3.56 (dd,  $J = 18$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 2.20 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.29 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.05 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

#### 4.5.3.12. Dietil-2-acetoxi-2-(1-(3-nitrofenil)-3-oxo-3-fenilpropil)malonát (79l)

Összegképlet:  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_9$  (471,15 g/mol)

Megjelenés: sárga olaj



A reakciót 3 féle katalizátorral (**64a**, **64b**, **64d**) is elvégeztem az eredményeket az 5. táblázatban (36. oldal) foglaltam össze.

HPLC: major enantiomer  $t_r = 25,0$  min, minor enantiomer  $t_r = 21,1$  min.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  (ppm): 8,30 (s, 1H, ArH), 8,10 (d,  $J = 8$  Hz, 1H, ArH), 7,91 (d,  $J = 7$  Hz, 2H, ArH), 7,71 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH), 7,57 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H, ArH), 7,45 (td,  $J = 8$  Hz,  $J = 2$  Hz, 3H, ArH), 4,49 (dd,  $J = 9,2$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H, ArCH), 4,27-4,20 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,08-3,95 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,81 (dd,  $J = 18$  Hz,  $J = 4$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 3,64 (dd,  $J = 18$  Hz,  $J = 9$  Hz, 1H,  $\text{COCH}_2$ ), 2,25 (s, 3H), 1,26 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,12 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

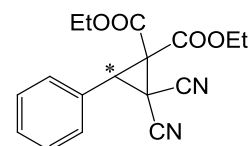
#### 4.5.4. Dietil-brómmalonát (52a) és benzilidén-malonitril származékok (80a-c és 80e-f) MIRC reakciójának vizsgálata

A reakciók során rendre 1 mmol benzilidén-malonitril származékot (80a-c és 80e-f), 0,358 g (1,5 mmol) dietil-brómmalonátot (52a) és 0,12 mmol katalizátort mértem be, majd 5 ml dietil-éter-THF 4:1 arányú elegyében feloldottam az anyagokat. A reakciókat 0,22 g (2 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis hozzáadásával indítottam el. A reakciókat VRK segítségével követtem nyomon (eluens: hexán-etil-acetát 4:1). A feldolgozás megegyezik a 4.5.3. pontban leírtakkal. A keletkezett ciklopropán származékokat <sup>1</sup>H-NMR spektroszkópia segítségével azonosítottam. Az enantiomerfelesleget legtöbb esetben királis HPLC segítségével állapítottam meg, néhány esetben pedig fajlagos forgatóképesség alapján.

##### 4.5.4.1. Dietil-2,2-diciano-3-fenilciklopropán-1,1-dikarboxilát (81a)

Összegképlet: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (312,11 g/mol)

Megjelenés: barna olaj



A reakciót 5 féle katalizátorral (64a, 64b, 64c, 64d, 76) is elvégeztem az eredményeket a 6. táblázatban (37. oldal) foglaltam össze.

HPLC: major enantiomer t<sub>r</sub> = 13,7 min, minor enantiomer t<sub>r</sub> = 11,9 min.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 7.45-7.35 (m, 5H, ArH), 4.43 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.30-4.18 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 1H, ArCH), 1.39 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 163.05, 161.06, 129.67, 129.10, 128.76, 127.31, 111.86, 109.71, 64.50, 63.62, 46.39, 40.08, 16.32, 13.97, 13.60.

##### 4.5.4.2. Dietil-2,2-diciano-3-(4-nitrofenil)ciklopropán-1,1-dikarboxilát (81b)

Összegképlet: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (357,10 g/mol)

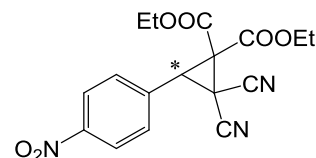
Katalizátor: 20

Termelés: 0,23 g (74 %)

Fajlagos forgatás: [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -10,8 (c=1, CHCl<sub>3</sub>)

Enantiomerfelesleg: 66 %

Megjelenés: barna olaj



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 4.46 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.32-4.23 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.01 (s, 1H, ArCH), 1.41 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4.5.4.3. Dietil-2,2-diciano-3-(3-nitrofenil)ciklopropán-1,1-dikarboxilát (81c)

Összegképlet:  $C_{17}H_{15}N_3O_6$  (357,10 g/mol)

Katalizátor: **20**

Termelés: 0,21 g (59 %)

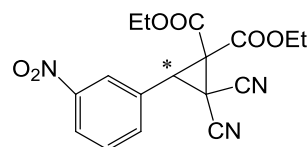
Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -5,9$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 24 %

Megjelenés: barna olaj

HPLC: major enantiomer  $t_r = 8,7$  min, minor enantiomer  $t_r = 9,5$  min.

$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 8.32-8.27 (m, 2H, ArH), 7.80 (dd,  $J = 8$  Hz, 1Hz, 1H, ArH), 7.67 (t,  $J = 8$  Hz, 1H, ArH), 4.46 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 4.35-4.26 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 4.04 (s, 1H, ArCH), 1.41 (t,  $J = 6$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.28 (t,  $J = 6$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).



#### 4.5.4.4. Dietil-2,2-diciano-3-(4-metoxifenil)ciklopropán-1,1-dikarboxilát (81e)

Összegképlet:  $C_{18}H_{18}N_2O_5$  (342,12 g/mol)

Katalizátor: **20**

Termelés: 0,22 g (64 %)

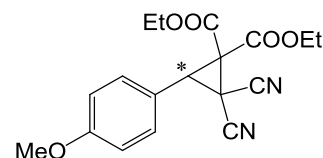
Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -13,6$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 41 %

Megjelenés: barna olaj

HPLC: major enantiomer  $t_r = 7,7$  min, minor enantiomer  $t_r = 7,1$  min.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 7.31 (d,  $J = 9$  Hz, 2H, ArH), 6.92 (d,  $J = 9$  Hz, 2H, ArH), 4.44 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 4.32-4.19 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 3.91 (s, 1H, ArCH), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.38 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.23 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).



#### 4.5.4.5. Dietil-2,2-diciano-3-(3-metoxifenil)ciklopropán-1,1-dikarboxilát (81f)

Összegképlet:  $C_{18}H_{18}N_2O_5$  (342,12 g/mol)

Katalizátor: **20**

Termelés: 0,28 g (82 %)

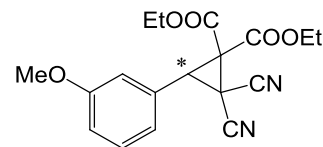
Fajlagos forgatás:  $[\alpha]_D^{22} = -4,9$  ( $c=1$ ,  $CHCl_3$ )

Enantiomerfelesleg: 39 %

Megjelenés: barna olaj

HPLC: major enantiomer  $t_r = 6,2$  min, minor enantiomer  $t_r = 5,5$  min.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3/TMS$ ),  $\delta$  (ppm): 7.31 (t,  $J = 8$  Hz, 1H, ArH), 6.98-6.89 (m, 3H, ArH), 4.43 (q,  $J = 7$  Hz, 2H,  $OCH_2$ ), 4.31-4.19 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 3.94 (s, 1H, ArCH), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 1.39 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 1.21 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).



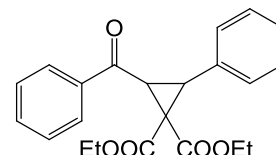


#### 4.5.5. *Transz*-kalkon (**38**) és dietil-brómmalonát (**52a**) MIRC reakciójának vizsgálata

Egy gömblombikba bemértem 0,208 g (1 mmol) *transz*-kalkont (**38**), 0,358 g (1,5 mmol) dietil-brómmalonátot (**52a**) és 0,12 mmol katalizátort, majd feloldottam őket 5 ml dietil-éter-THF 4:1 arányú elegyében. A reakciót 0,22 g (2 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hozzáadásával indítottam el. A reakciót VRK segítségével követtem nyomon (hexán-etil-acetát 4:1). A feldolgozás megegyezik a 4.5.3. pontban leírtakkal.

Összegképlet: C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (366,15 g/mol)

Megjelenés: barna olaj



A reakciót 5 féle katalizátorral (**20**, **64a**, **64b**, **64d**, **76**) is elvégeztem az eredményeket a 8. táblázatban (39. oldal) foglaltam össze.

HPLC: major enantiomer t<sub>r</sub> = 5,0 min, minor enantiomer t<sub>r</sub> = 9,3 min.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 8.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.51 (t, J = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.33-7.26 (m, 5H, ArH), 4.14 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H, COCH), 4.00 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H, PhCH), 1.11 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.99 (t, J = 7 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

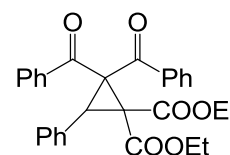
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>/TMS), δ (ppm): 193.58, 165.93, 165.69, 136.78, 133.62, 133.61, 133.47, 128.73, 128.61, 128.60, 128.58, 128.50, 128.31, 128.30, 127.66, 61.97, 61.89, 49.10, 35.87, 35.00, 13.85, 13.80.

#### 4.5.6. 2-benzilidén-1,3-difenilpropán-1,3-dion (**82**) és dietil-brómmalonát (**52a**) MIRC reakciójának vizsgálata

Egy gömblombikba bemértem 0,470 g (1 mmol) 2-benzilidén-1,3-difenilpropán-1,3-dion (**82**), 0,358 g (1,5 mmol) dietil-brómmalonátot (**52a**) és 0,12 mmol katalizátort, majd feloldottam őket 5 ml dietil-éter-THF 4:1 arányú elegyében. A reakciót 0,22 g (2 mmol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hozzáadásával indítottam el. A reakciót VRK segítségével követtem nyomon (hexán-etil-acetát 4:1). A feldolgozás megegyezik a 4.5.3. pontban leírtakkal.

Összegképlet: C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> (470,17 g/mol)

Megjelenés: sárga olaj



A reakciót 5 féle katalizátorral (**20**, **64a**, **64b**, **64d**, **76**) is elvégeztem az eredményeket a 9. táblázatban (40. oldal) foglaltam össze. Megjelenés: barna olaj.

HPLC: Major enantiomer  $t_r = 11.9$  min, minor enantiomer  $t_r = 41.1$  min.

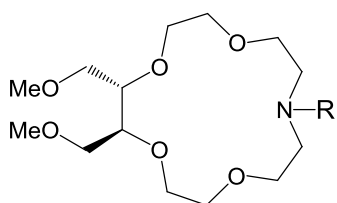
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm): 7.53 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.44 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.33 (d,  $J = 7$  Hz, 2H, ArH), 7.26-7.19 (m, 5H, ArH), 7.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 7.10 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, ArH), 5.64 (s, 1H, PhCH), 4.47-4.40 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.38-4.29 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.87-3.80 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.64-3.57 (m, 1H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.35 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.84 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ),  $\delta$  (ppm) 191.77, 185.72, 166.92, 165.33, 138.20, 136.88, 131.80, 131.79, 130.58, 129.64, 129.11, 128.78, 128.33, 128.32, 127.83, 127.82, 114.79, 91.73, 62.95, 62.07, 57.43, 14.05, 13.43.

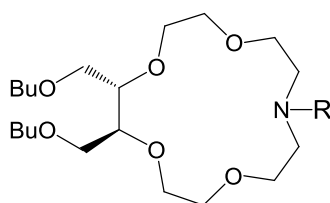
## 5. Összefoglalás

Kutató munkám célja az volt, hogy új királis koronaétereket állítsak elő és teszteljem azok hatását különböző modellreakciókban, illetve a kutatócsoportunkban már korábban előállított katalizátorok hatását is vizsgáltam Michael-addíciókban és ciklopropángyűrű képződésével járó reakciókban. Munkám három fő részre osztható:

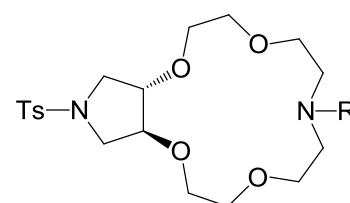
1, Dietyl-L-tartarátból kiindulva sikeresen állítottam elő három L-treitol alapú koronaétert (**64a**, **64b**, **64c**). A **64a** metil szubsztituált makrociklus a csoportunkban már ismert volt. Mivel korábbi tapasztalatok alapján hatásosnak bizonyult reprodukáltam az előállítását, hogy újabb szintézisekben tudjam alkalmazni. A **64b** és **64c** koronavegyületek esetén vizsgálni kívántam 1-es és 4-es hidroxil csoporton elhelyezkedő szubsztituens minőségének hatását a kiváltott aszimmetrikus indukcióra, ezért elkészítettem a metil helyett butil-szubsztituált változatokat. A **64b** és **64c** vegyületek az oldalkar minőségében térnek el egymástól. A gyűrűzárást 3-aminopropán-1-ollal és 3-metoxipropil-aminnal végeztem. Előállítottam továbbá még egy L-treitolhoz igen hasonló szerkezetű, pirrolidin gyűrűt tartalmazó koronaétert (**76**) L-borkőavból kiindulva. A nitrogén atomon tozil csoporttal ellátott monoaza-15-korona-5 lariat étertől a feszült öttagú gyűrűnek és az L-treitolhoz rokon szerkezetének köszönhetően vártunk jó eredményeket.



**64a** R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH

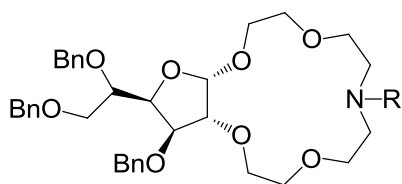


**64b** R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH  
**64c** R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe

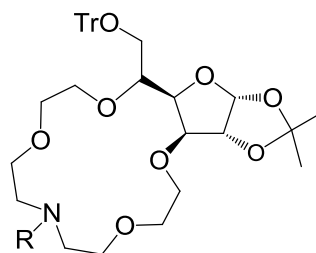


**76** R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH

A csoportunkban eddig főleg glükopiranozid alapú koronaétereket állítottak elő. Munkám során D-glükózból kiindulva előállítottam még két, glükofuranozid alapú makrociklust (**62** és **63**). Az egyik esetben a 3-as, 5-ös és 6-os OH-csoportokat benzil-kloriddal védtem, majd az 1-es és 2-es OH-csoporton építettem ki a koronagyűrűt. A másik esetben az 1-es és 2-es OH-csoportokat gyűrűs acetálként védtem, a 6-os OH-csoportot pedig tritilfunkcióval láttam el. A makrogyűrűt ebben az esetben a 3-as és 5-ös hidroxilcsoportokon alakítottam ki.



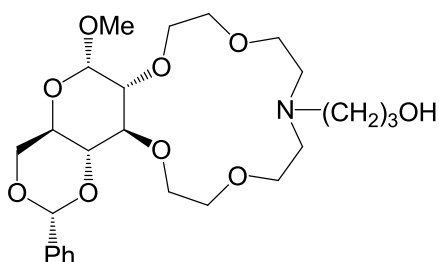
**62** R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH



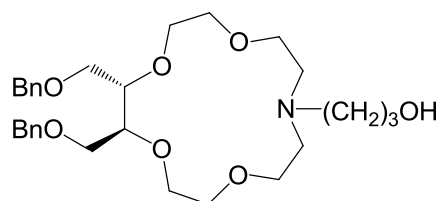
**63** R=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH

2, Az előállított öt új koronaéter (**62**, **63**, **64b**, **64c**, **76**) hatását négy a csoportunkban és az irodalomban már jól ismert modellreakcióban teszteltem. A szintézisek során **64b** és **76** katalizátorokkal értem el közepesnek mondható enantioszelektivitást. A glükofuranozid alapú katalizátorok (**62**, **63**), illetve **64c** koronaéter ezekben a reakciókban hatástalanok maradtak.

3, Munkám harmadik részében már korábban előállított D-glükóz és L-treitol alapú makrociklusok (**20** és **64d**), illetve az általam előállított L-treitol és rokon szerkezetű katalizátorok (**64a**, **64b**, **64c**, **76**) hatását teszteltem a csoportunkban új és legtöbb esetben még az irodalomban sem ismert Michael-addíciókban és ciklopropángyűrű képződésével járó reakciókban.



**20**



**64d**

Részletesen vizsgáltam szubsztituált *transz*-kalkonok (**38**) és dietil-acetoximalonát (**52a**) Michael-addícióját. A szintézisek során több esetben 90 % vagy afeletti enantiomer tisztasággal keletkezett a termék. Összefüggéseket állapítottam meg a szubsztituensek minősége, helyzete és a kiváltott aszimmetrikus indukció között. Sikeren valósítottam meg továbbá különböző ciklopropán gyűrű képződésével járó ún. MIRC reakciókat. Kiemelkedő volt a **64b** koronaéter hatása, mely felhasználásával a benzilidén-malonitril (**80a**), illetve *transz*-kalkon (**38**) dietil-brómmalonáttal (**52a**) történő ciklopropanálását is kiváló enantioszelektivitással valósítottam meg (85 % ee és 99 % ee).

## 6. Irodalomjegyzék

- [1] (a) J. M. Lehn: *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.  
(b) R. G. Chapman, J. C. Sherman: *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15911.
- [2] A. D. Hamilton: Hydrogen bonding in biological and artificial molecular recognition in *Advances in Supramolecular Chemistry* (G. Gokel), JAI Press, Greenwich, **1991**, *1*, 1-64.
- [3] C. J. Pedersen: *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495.
- [4] (a) S. Hanessian: *Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach*, Pergamon Press, Oxford, **1983**.  
(b) S. Hanessian: *Aldrichim. Acta* **1989**, *22*, 3.  
(c) B. Fraser-Reid, R. Tsang: Carbocycles from carbohydrates: the "annulated sugar" approach in *Strategies and Tactics in Organic Synthesis* (T. Lindberg), Academic Press, San Diego, **1989**, Vol. 2, 123-162.
- [5] R. L. Whistler, M. L. Wolfrom: *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Academic Press, New York and London, **1962**, Vol. 1.
- [6] C. J. Pedersen: *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.
- [7] 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.
- [8] G. Schröder, C. J. Pedersen: *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 445.
- [9] F. Arnaud-Neu, R. Delgado, S. Chaves: *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 71.
- [10] T. Wang, J. S. Bradshaw, P. Huszthy, R. M. Izatt: *Supramol. Chem.* **1996**, *6*, 251.
- [11] A. H. M. Elwahy: *J. Het. Chem.* **2003**, *40*, 1.
- [12] R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, R. L. Bruening: *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2529.
- [13] K.-W. Cheng, C.-C. Lai, P.-T. Chiang, S.-H. Chiu: *Chem. Commun.* **2006**, *27*, 2854.
- [14] S. Shinkai, K. Inuzuka, O. Miyazaki, O. Manabe: *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3950.
- [15] K. Petrusevska, M. A. Kuznetsov, K. Gedicke, V. Meshko, S. M. Staroverov, A. Seidel-Morgenstern: *J. Sep. Sci.* **2006**, *29*, 1447.
- [16] E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow: *Phase transfer catalysis*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim **1993**.

- [17] M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1237.
- [18] W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky: *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347.
- [19] B. Dietrich, P. Viout, J. M. Lehn: Aspects of Organic and Inorganic Supramolecular Chemistry in *Macrocyclic Chemistry*, VCH, Weinheim **1993**, 95-199.
- [20] E. B. Kyba, K. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, D. J. Cram: *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2692.
- [21] (a) D. J. Cram, G. D. Y. Sogah: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 625.  
(b) D. J. Cram, G. D. Y. Sogah: *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8301.
- [22] R. C. Helgelson, K. Koga, J. M. Timko, D. J. Cram: *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3021.
- [23] F. De Jong, M. G. Siegel, D. J. Cram: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 551.
- [24] 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.
- [25] J. P. Behr, J. M. Lehn, P. J. Vierling: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 120.
- [26] J. S. Bradshaw, P. Huszthy, T.-M. Wang, C.-Y. Zhu, A. Y. Nazarenko, R. M. Izatt: *Supramol. Chem.* **1993**, *1*, 267.
- [27] T. M. Wang, J. S. Bradshaw, P. Huszthy, X. Kou, N. K. Dalley, R. M. Izatt: *J. Het. Chem.* **1994**, *31*, 1.
- [28] W. D. Curtis, D. A. Laidler, J. F. Stoddart, G. H. Jones: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 833.
- [29] J. F. Stoddart: *Top. Stereochem.* **1987**, *17*, 207.
- [30] S. Jarosz, A. Listkowski: *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 643.
- [31] P. Bakó, Gy. Keglevich, Zs. Rapi: *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 645.
- [32] P. Bakó, L. Fenichel, L. Tóke, M. Czugler: *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1163.
- [33] P. Bakó, L. Tóke: *J. Inclusion Phenom.* **1995**, *23*, 195.
- [34] P. Di Cesare, B. Gross: *Synthesis* **1979**, 458.
- [35] V. J. Gatto, G. W. Gokel: *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8240.
- [36] G. Tóth, W. Dietrich, P. Bakó, L. Fenichel, L. Tóke: *Carbohydr. Res.* **1987**, *168*, 141.
- [37] P. Bakó, L. Fenichel, L. Tóke, B. E. Davison: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1989**, 2514.
- [38] R. Chênevert, N. Voyer, R. Plante: *Synth. Comm.* **1982**, *9*, 782.
- [39] E. V. Dehmlow, V. Knufinke: *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 283.

- [40] E. V. Dehmlow, C. Sauerbier: *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 181.
- [41] J. S. Bradshaw, M. L. Colter, Y. Nakatsuji, N. O. Spencer, M. F. Brown, R. M. Izatt, G. Arena, P. K. Tse, B. E. Wilson, J. D. Lamb, N. K. Dalley, F. G. Morin, D. M. J. Grant: *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4865.
- [42] E. J. Corey, F.-Y. Zhang: *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257.
- [43] (a) P. Bakó, E. Czinege, T. Bakó, M. Czugler, L. Tóke: *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4539.  
(b) P. Bakó, Á. Szölössi, P. Bombicz, L. Tóke: *Synlett* **1997**, 291.
- [44] (a) P. Bakó, K. Vízvárdi, S. Toppet, E. Van der Eycken, G. J. Hoornaert, L. Tóke: *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14975.  
(b) P. Bakó, K. Vízvárdi, Z. Bajor, L. Tóke: *Chem. Commun.* **1998**, *11*, 1193.
- [45] T. Bakó, P. Bakó, Gy. Keglevich, P. Bombicz, M. Kubinyi, K. Pál, S. Bodor, A. Makó, L. Tóke: *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1589.
- [46] L. Tóke, P. Bakó, M. Gy. Keserű, M. Albert, L. Fenichel: *Tetrahedron* **1998**, *54*, 213.
- [47] T. Novák, J. Tatai, P. Bakó, M. Czugler, Gy. Keiglevich, L. Tóke: *Synlett* **2001**, 424.
- [48] D. A. Evans, S. Mito, D. Seidel: *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11583.
- [49] P. Bakó, Zs. Rapi, Gy. Keiglevich, T. Szabó, P. L. Sóti, T. Vigh, A. Grün, T. Holczbauer: *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 1473.
- [50] (a) D. C. Nonhebel: *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 347.  
(b) H. U. Reissig: *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73.  
(c) J. R. Y. Salaun: *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 1.  
(d) H. N. C. Wong, M. Y. Hon, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky: *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.
- [51] (a) T. Hudlicky, J. W. Reed: in *Comprehensive Organic Synthesis* (B. M. Trost, I. Fleming), *Pergamon Press* **1991**; Vol. 5, 899.  
(b) Z. Goldschmidt, B. Crammer: *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 229.  
(c) T. Hudlicky, T. M. Kutchan, M. Naqvi: *Org. Reactions* **1985**, *33*, 247.
- [52] H. Lebel, J. F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette: *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 977.
- [53] V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Y. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1433.
- [54] M. Waser, R. Herchl: *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 2472.

- [55] O. T. Schmidt: *Methods in Carbohydrate Chem.* **1963**, 2, 318.
- [56] D. Induragalla, A. J. Bennet: *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10889.
- [57] H. Hiroshi, N. Yoshihiro, O. Hiroshi, M. Hiroshi: *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1346.
- [58] C. T. Bishop: *Can. J. Chem.* **1957**, 35, 61.
- [59] R. Fernandes: *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5064.
- [60] A. Dahlgren, J. Braenalt, I. Kvarnstrom, I. Nilsson, D. Musil, B. Samuelsson: *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1567.
- [61] J. M. Townsend, J. F. Blount, R. C. Sun, S. Zawoiski, D. Valentine: *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2995.
- [62] K. Tamoto, M. Sugimori, S. Terashima: *Tetrahedron* **1984**, 40, 4717.
- [63] M. Shi, J. K. Jiang, Y. S. Feng: *Tetrahedron: Assymetry* **2000**, 24, 4923.
- [64] H. Watanabe, T. Iijima, W. Fukuda, M. Tomoi: *Reactive & Functional Polymer*, **1998**, 37, 101.
- [65] G. Rocha, M. E. Serra, D. Murtinho, V. F. Silva, A. M. Beja, J. A. Paixao, M. R. Silva, A. da Veiga: *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, 195, 1.
- [66] W. Szeja, I. Fokt, G. Gryniewicz: *Recl. Trav. Chim. Pay-B* **1989**, 108, 224.
- [67] R. Albert, K. Dax, R. Pleschko, A. E. Stutz: *Carbohydr. Res.* **1985**, 137, 282.
- [68] H. Paulsen, R. Dammeyer: *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1837.
- [69] S. Juliá, J. Guixer, J. Masana, J. Rocas, S. Colonna, R. Annuziata: *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1982**, 1324.