

BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
SZERVES KÉMIA ÉS TECHNOLÓGIA TANSZÉK

Monoszacharid-alapú királis koronaéterek szintézise és alkalmazása enantioszelektív reakciókban

PhD. értekezés

Készítette: Makó Attila

Témavezető: Dr. Bakó Péter

egyetemi magántanár

Ez a disszertáció a Varga József Alapítvány támogatásával készült

2009

Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Bakó Péter egyetemi magántanárnak segítségéért, messzemenő türelméért, valamint azért a sok tapasztalatért, amit a munkám során szerezhettem. Köszönetemet fejezem ki Dr. Tőke László akadémikusnak és Dr. Keglevich György tanszékvezető, egyetemi tanárnak, akihez bármikor fordulhattam szakmai tanácsért.

Köszönettel tartozom Dr. Szöllősy Áronnak, Dr. Parlagh Gyulának, Dr. Kovács Jánosnak, Dr. Bakó Tibornak, Dr. Peltz Csabának és Dr. Grün Alajosnak az elkészített spektrumokért és a kiértékelésben nyújtott segítségükért.

Külön köszönet illeti Karancsiné Dr. Menyhárd Dórát, aki a számítógépes molekula-modellezés rejtelseibe avatott be, illetve Dr. Szentirmay Évát, Dr. Molnár Lászlót és Dr. Hadady Zsuzsát, akik az értekezés megírásánál láttak el fontos tanácsokkal.

Köszönetemet szeretném kifejezni továbbá a laborban mellettem dolgozó doktoránsnak, Szántó Gábornak és hallgatóknak Ágoston Zoltánnak, Czirok Jánosnak, Rapi Zsoltnak Sefcsik Tamásnak és Varga Emesének, valamint az SZKT Tanszék munkatársainak.

Köszönetem fejezem ki a Varga József Alapítványnak anyagi támogatásáért.

Végezetül, de nem utolsó sorban ezúton is szeretnék köszönetet mondani családomnak, legfőképp barátnőmnek, ill. barátaimnak, munkatársaimnak a türelmükért, támogatásukért és biztató szavaikért.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
2. Irodalmi háttér.....	6
2. 1. A koronavegyületek komplexképzése és felhasználása	6
2. 2. Fázistranszfer katalízis	8
2. 3. Enantioszelektív szintézisek és királis katalizátorok.....	8
2. 4. Aszimmetrikus fázistranszfer katalízis és királis fázistranszfer katalizátorok.....	10
2. 5. Szénhidrát-alapú koronavegyületek	13
2. 6. Michael addíció	17
2. 7. Epoxidáció.....	20
3. Saját vizsgálatok.....	23
3. 1. Királis koronaéterek szintézise.....	23
3. 1. 1. Benzilidén védőcsoporttal ellátott monoaza-15-korona-5 vegyületek szintézise	23
3. 1. 1. 1. Glükóz-, illetve mannóz-alapú koronaéterek szintézise.....	23
3. 1. 1. 2. Altróz-alapú koronaéterek szintézise	26
3. 1. 2. A glükopiranozid 4,6- <i>O</i> -védőcsoportjának változtatása	28
3. 1. 2. 1. Naftilmetilén védőcsoporttal ellátott glükóz-alapú koronaéterek (87) szintézise	28
3. 1. 2. 2. Izopropilidén védőcsoporttal ellátott glükóz-alapú koronaéterek (88) szintézise	29
3. 1. 2. 3. A 4,6- <i>O</i> -védőcsoportot nem tartalmazó glükóz-alapú koronaéterek (89) szintézise.....	30
3. 1. 3. Piridin egységet tartalmazó monoaza-15-korona-5 típusú vegyületek szintézise	31
3. 1. 3. 1. Glükopiranozid-alapú piridingyűrűt tartalmazó koronaéter (98a) szintézise	31
3. 1. 3. 1. 1. Metil-4,6- <i>O</i> -benzilidén-2,3- <i>O</i> -bisz(2-hidroxietyl)- α -D-glükopiranozid (24) előállítása.....	31
3. 1. 3. 1. 2. Metil-4,6- <i>O</i> -benzilidén-2,3- <i>O</i> -bisz(<i>p</i> -toluolszulfoniloxyetyl)- α -D-glükopiranozid (99) előállítása	34
3. 1. 3. 1. 3. A piridingyűrűt tartalmazó vegyületek szintézise.....	34
3. 1. 3. 1. 4. A 98a glükóz-alapú piridingyűrűt tartalmazó koronaéter szintézise	36
3. 1. 3. 2. Szubsztituált piridingyűrűs koronaéterek (98b-d) szintézise.....	37
3. 1. 3. 2. 1. A szubsztituált piridinvegyületek szintézise	38
3. 1. 3. 2. 2. A szubsztituált piridintartalmú koronaéterek (98b-d) gyűrűzárási lépése	40

3. 1. 3. 3. Egy piridintartalmú mannóz-alapú koronaéter 129 szintézise	40
3. 1. 3. 3. 1. A metil-4,6- <i>O</i> -benzilidén-2,3- <i>O</i> -bisz(2-hidroxietyl)- α -D-mannopiranozid (127) előállítása	41
3. 1. 3. 3. 2. A gyűrűzáró lépés.....	41
3. 2. Enantioszelektív szintézisekben felhasználható szubsztrátok előállítása.....	42
3. 3. Komplexképzési vizsgálatok	45
3. 3. 1. Extrakciós mérések	45
3. 3. 2. Tömegspektroszkópiás vizsgálatok.....	48
3. 4. Enantioszelektív szintézisek.....	49
3. 4. 1. Michael addíciók 2-nitropropánnal	50
3. 4. 1. 1. Kalkon és 2-nitropropán Michael addíciójának vizsgálata	50
3. 4. 1. 2. Szubsztituált kalkon és 2-nitropropán Michael addíciójának vizsgálata 41a koronaéter katalizátor jelenlétében	52
3. 4. 1. 3. Kalkon analógok 41a koronaéterrel katalizált Michael addíciója..	54
3. 4. 1. 4. Michael addíció vizsgálata a mannóz-alapú 74a koronaéter katalizátor jelenlétében.....	55
3. 4. 1. 5. Michael addíció vizsgálata glükóz-alapú, naftilmetilén védőcsoporttal rendelkező 87a koronaéter katalizátor jelenlétében	56
3. 4. 2. Kalkon és különböző malonészterek Michael addíciójának vizsgálata	57
3. 4. 3. Aszimmetrikus epoxidáció	59
3. 4. 3. 1. Kalkon epoxidációja a különböző koronaéter katalizátorok jelenlétében.....	59
3. 4. 3. 2. Szubsztituált kalkonok epoxidációinak vizsgálata 41a koronaéter katalizátor jelenlétében.....	61
3. 4. 3. 3. Kalkon analógok epoxidációinak vizsgálata 41a koronaéter katalizátor jelenlétében.....	63
3. 4. 3. 4. Szubsztituált kalkonok és kalkon analógok epoxidációja mannóz-alapú 74a koronaéter jelenlétében	64
3. 4. 3. 5. Kalkon analógok epoxidációja naftil-védőcsoportos 87a koronaéter jelenlétében	65
3. 5. Abszolút konfiguráció meghatározása CD spektroszkópia segítségével	66
3. 6. Molekulamodellzési számítások.....	69
3. 6. 1. Megfelelő lánc hosszúságú piridintartalmú koronaéter kiválasztása	71
3. 6. 2. Az extrakcióban lévő különbségek tanulmányozása.....	72
3. 6. 3. Az epoxidációs modellreakció tanulmányozása	74
4. Kísérletek részletes leírása	81
5. Összefoglalás.....	94
6. Irodalomjegyzék.....	98
7. Függelék.....	108

1. Bevezetés

A szupramolekuláris kémia, a kémiai tudomány azon ága, amely olyan magasan szervezett struktúrákkal foglalkozik, melyeket kizárólag nemkovalens erők tartanak össze. Ezek, a jellegüket tekintve másodlagos kötőerők felelősek a molekuláris felismerés létrejöttéért, melyben egy nagyobb gazdamolekula (host) kiválasztja a megfelelő vendégmolekulát (guest) úgy, hogy a két egység szervezett rendszerré áll össze (1894 *Emil Fischer*: "mint kulcs a zárba"). Ennek, a kezdetben csak a biológia számára fontos jelenségnek a felismerése mára a kémiát is meghódította olyannyira, hogy a tudományág egyik legnépszerűbb és leggyorsabban fejlődő területévé vált. Megannyi kémiai makrociklust szintetizálnak világszerte, hogy tulajdonságait tanulmányozzák, és modellként alkalmazva megértsék a bonyolultabb biológiai rendszereket. A legszélesebb körben tanulmányozott szupramolekuláris rendszerek a makrociklusokat tartalmazó host-guest komplexek. Az egyik legegyszerűbb ilyen rendszert a koronaéterek hozzák létre komplexáló tulajdonságuk által. A téma iránt világszerte nagy érdeklődés tapasztalható. Az első koronaéterek szintéziséről és tulajdonságairól *Charles J. Pedersen* korszakalkotó munkájában [1] olvashatunk, mely a szupramolekuláris kémia alapjait teremtette meg. A makrociklusok területén végzett kutatásának jelentőségét elismerve, két társával (*Jean-Marie Lehn* és *Donald J. Cram*) együtt 1987-ben Nobel-díjjal jutalmazták.

Napjaink szerves kémiájának egyik fő kutatási vonalát az aszimmetrikus katalízis jelenti, melynek célja enantiomertiszta vegyületek előállításának. A téma nagy jelentőséggel bír, hiszen ezek a vegyületek gyógyszereink, növényvédő szereink és kozmetikumaink alapjait képezik. A kutatás fontosságát bizonyítja a szakirodalomban megjelenő számos publikáció mellett a 2001. évi kémiai Nobel-díj is. Manapság az enantioszelektív katalizátorok alkalmazása az enantiomertiszta vegyületek előállításának legkorszerűbb és leggazdaságosabb módját képezi. Ezen katalizátorok előállításában fontos gyakorlati alkalmazást nyert a természetes alapanyagok felhasználása, mivel viszonylag olcsók, nagy mennyiségben állnak rendelkezésre. Ilyen természetes anyagok az alkaloidok, az aminosavak, a borkősav és a szénhidrátok [2]. Az aszimmetrikus katalízis egyik ismert válfaja a fázistranszfer körülmények között megvalósított reakciók köre. A cél az, hogy minél egyszerűbben és „zöldebb” környezetbarátabb módon hajtsuk végre ezeket a reakciókat is. Pedersen cikke után pár év elteltével *Cram* az első – binaftolvázzal rendelkező – királis koronaéter előállításáról írt [3]. Az általa vizsgált királis koronaéter már túlmutat az egyszerű fémion komplexáláson, ugyanis fázistranszfer katalizátorként is hatékonyan bizonyult aszimmetrikus reakciókban.

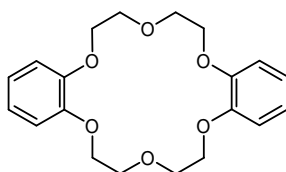
Stoddart 1975-ben megjelent közleménye az elsők között volt a cukorrészt tartalmazó koronaéterek tématerületén [4]. A cukrok könnyen hozzáférhető, olcsó, természetes anyagok, hasznos építőelemek a szintetikus szerves kémiában és a biológiailag hatásos vegyületek szintézisében [5]. Részletes kémiai irodalom áll rendelkezésre velük kapcsolatban [6]. Mivel nagyon változatosak, alkalmasak megfelelő sztereokémiájú származékok előállítására is. Koronaéterekben való használatuk kitűnő lehetőséget kínál a molekuláris felismerés tanulmányozására [7]. A cukoralapú koronaéterek területén végzett kutatások tekintetében két fő irányvonalat lehet megkülönböztetni [8]. A kutatók többsége különböző típusú molekulákat szintetizál, majd azok tulajdonságait vizsgálja, míg mások az előállított vegyületek felhasználási lehetőségére is koncentrálnak. Napjainkig csupán kevés kutatónak sikerült szénhidrát egységet tartalmazó koronaétereket királis fázistranszfer katalizátorként eredményesen alkalmazni aszimmetrikus reakciókban.

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén immár három évtizede foglalkoznak szénhidrát-alapú királis koronaéterek szintézisével, melyeket sikeresen alkalmaznak királis fázistranszfer katalizátorként enantioszelektív reakciókban. Olyan reakciókról lehet szó, ahol királis termék keletkezésére van lehetőség, és a reakció mechanizmusában szerepe van valamilyen fém kationnak is. Diplomázó, majd PhD hallatóként kapcsolódtam be az előbb említett kutatásba, ahol munkámat *Dr. Bakó Péter* egyetemi magántanár irányítása mellett végeztem. Célom olyan cukoralapú, királis koronaéterek szintézise volt, amelyek kettős karakterüknel fogva – két egymással nem elegyedő fázis között kapcsolatot teremtve – aszimmetrikus indukciót idéznek elő bizonyos modellreakciókban. A kísérleti eredmények leírásán kívül azok magyarázatával, hatás-szerkezet összefüggés vizsgálatával is próbálkoztam. Reményeink szerint eredményeink és molekulamodelllezési számításaink az általunk vizsgált reakciók és a téma-terület jobb megértését teszik lehetővé. Bízunk benne, hogy a munkából születő kutatási eredmények segíthetik az ipari hasznosítás lehetőségét is.

2. Irodalmi háttér

2. 1. A koronavegyületek komplexképzése és felhasználása

Pedersen munkája során véletlenül egy olyan makrociklusos poliétert azonosított (melléktermékként), melynek szokatlan komplexáló tulajdonságai voltak alkálifém kationokkal szemben. [1]. Az egyszerű nevén dibenzo-18-korona-6 (**1**, 2,3,11,12-dibenzo-1,4,7,10,13,16-hexaoxa-ciklooctadecán-2,11-dién) szintézise után egy sorozat hasonló makrociklust állított elő, majd úttörő kutatásairól 1967-ben számolt be [9]. A vegyületek eredeti neve a molekuláris alakból ered.



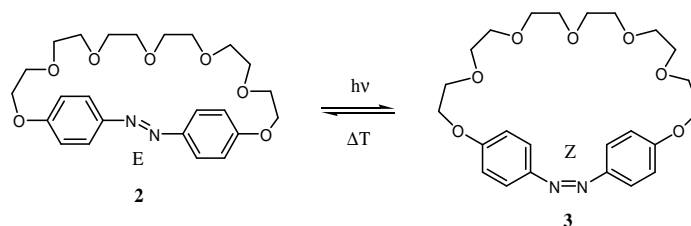
1

1. ábra

Definíció szerint a koronaéterek $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-)_n$ $n \geq 4$ ismétlődő egységgel rendelkeznek és komplexáló képességgel bírnak [10]. A komplexképzés egy Lewis sav-bázis reakcióhoz hasonló jelenség, melyben az elektronban gazdag heteroatomok a gyűrűbe került elektronhiányos kationnal donor-akceptor kapcsolatba lépnek. Jellemzőjük, hogy belső hidrofíli üregből és külső hidrofób vázból állnak. A donortom O, N és S lehet. Előállításuk során gyakori probléma az alacsony termelés a sok mellékreakció miatt (intermolekuláris gyűrűzárás és polimerizáció). Az intramolekuláris reakciónak a nagy hígítási technika alkalmazása és a **templát-effektus** kihasználása kedvezhet. Ekkor ugyanis a megfelelő mérettel rendelkező kation kölcsönhatásba lép (komplexet képez) a reakcióban résztvevő vegyületek heteroatomjaival, melyek körülburkolják azt. Így a kellően közel kerülő nukleofil és nukleofug csoportok között nagyobb valószínűséggel mehet végbe a reakció.

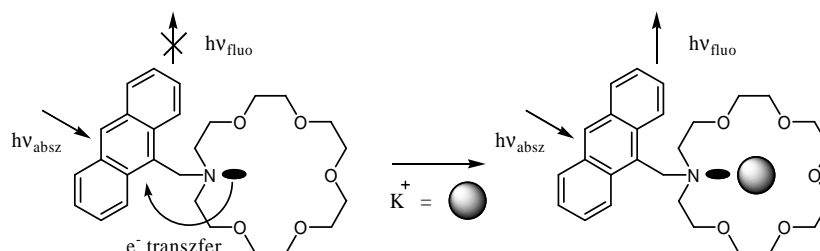
A komplexképzésüket több tényező is befolyásolja [11, 12, 13]. Ilyen paraméterek a koronaéter, a kation és az oldószer tulajdonságai. Stabil komplexek akkor jönnek létre, ha a gyűrű belső átmérője közelítőleg megegyezik a kation ionátmérőjével, amennyiben a donortomok karaktere megfelel az ion „keménységének”, valamint amikor kialakulnak a másodlagos kötőerők (ion-ion, ion-dipól, H-híd, kation- π , π - π , hidrofób kölcsönhatás, van der Waals erő) által a molekuláris felismerés alapjául szolgáló erős, de szelektív kötések. Amennyiben a gazdamolekula kötő konformációja nem képes úgy változni, hogy alkalmas legyen a vendégmolekula befogadására, akkor preorganizációról beszélünk. A ligandum flexibilitása a szelektivitásra is

befolyással van. Az **azakoronák**ban lévő lágy nitrogén atom(ok) az átmenetifémekkel és nehézfémionokkal képeznek erősebb komplexet, míg a tisztán oxigént tartalmazó variánsai az alkálifém és alkáliföldfémekkel hoznak létre kedvezőbb kölcsönhatást [14]. Megfigyeltek olyan szerkezeteket, melyekben két ligandum koordinál egy kationt, ezek az ún. **szendvics-komplexek** [15]. További donoratom beépítésével kedvezőbbé tehetjük a koronaéterek komplexáló tulajdonságait és növelhetjük azok szelektivitását, így **lariát éterek**hez juthatunk. Ezek a legtöbb esetben a makrogyűrű szén vagy nitrogén atomján oldalkar beépítésével jönnek létre, melyek lehetővé teszik az oldalkar átfordulást és maximális flexibilitást biztosítanak a háromdimenziós komplexáláshoz [16]. A befogadó molekula lipofil vagy hidrofil jellege határozza meg a komplex oldékonyságát. Az oldószer minőségének (dipólusmomentum, dielektromos állandó, „donorszám”) nagy szerepe van a komplex stabilitásában. Egyes gazdamolekulákat módosíthatunk: előidézhetünk töltésállapot, konformáció vagy szerkezeti változást, amely lehetővé teszi, vagy gátolja a kationnal vagy vendégmolekulával történő komplexképzést [17, 18] (2. ábra). A. P. de Silva és munkatársai úttörő kutatást végeztek a koronaalapú ionofórok fluoreszcens szenzorként való alkalmazásának kutatásában. Az általuk alkalmazott technológia széles körben elterjedt ezeket szenzorokként használják (3. ábra) [19].



2. ábra

Transz/cisz azobenzol-származék, mely közül a cisz képes komplexálni



3. ábra

PET (Photo-induced Electron Transfer) szenzor: amikor a komplexálás létrejön a nitrogén magános elektronpárja is részt vesz a komplexképzésben, fluoreszkál.

Számtalan publikáció, szabadalom foglalkozik a koronaéterek szintézisével és felhasználási lehetőségükkel, melyek mind biológiai, mind ipari szempontból a figyelem középpontjába kerültek [10, 14, 20, 21]. E tekintetben is főként a komplexképzésüket használják ki. Funkcionalizált változataik szilárd hordozóhoz kötve fémionkeverékből vagy racém elegyből

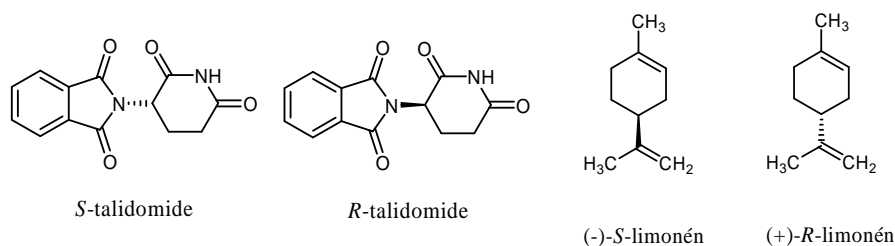
szelektív szétválasztást tesznek lehetővé az analitikában (ionszelektív elektródok), metallurgiában és gyógyszeriparban, továbbá a szerves preparatív munkában. Kromatográfiában királis állófázisként HPLC kolonnákban alkalmazzák [22]. Segítségükkel szerves sókat szerves szintézisekben tudunk felhasználni (fázistranszfer katalízis). A biológiai folyamatok megértéséhez, azok imitációjára a kutatók gyakran használnak koronaétereket. Ilyen folyamatok az enzimek katalízis, iontranszport, fotoszintézis.

2. 2. Fázistranszfer katalízis

A gyakorlatban meglehetősen gyakran kell olyan szerves reakciókat végrehajtanunk, melyben a reagens(ek) között szerves oldószerben nem oldódó, szerves vegyületeket találunk. Ilyen esetek megkönnyítésére használhatunk felületaktív adalékot, intenzív keverést, ill. dipoláris aprotikus oldószereket (DMF, DMSO, acetonitril), ezek azonban számos hátrányos tulajdonsággal rendelkeznek. *Makosza* az 1960-as évek közepén fázistranszfer katalízist (FT-t) alkalmazott szintéziseiben [23]. Fázistranszfer katalízissel ugyanis enyhe körülmények között, olcsó és biztonságos reagensek, ill. oldószerek használata mellett, egyszerű reakcióvezetéssel kivitelezhetjük reakcióinkat [24]. A fázistranszfer katalizátorok (legtöbbször negyedrendű ammónium- és foszfóniumsók, koronaéterek, poliaminosavak) olyan vegyületek, melyek kettős karakterűek, vízzeloldható és lipofil résszel egyaránt rendelkeznek, így átjárhatóságot biztosítanak két egymással nem elegyedő fázis között. Amíg a kvaterner FT katalizátorok a szerves sókat anionjával megragadva szállítják, addig a koronaéterek a kation komplexálásával viszik át azokat a szerves fázisba, mivel ilyenkor egy kifelé lipofil jellegű asszociátum keletkezik. A szolvátszerekkel nem rendelkező, ún. „meztelen” anion ráadásul sokkal reakcióképesebb (nukleofilebb) is.

2. 3. Enantioszelektív szintézisek és királis katalizátorok

Az enantioszelektív szintézisek lehetőséget biztosítanak – a rezolválás és a királis állófázissal történő elválasztás mellett – enantiomerek tisztán történő előállítására. Több iparágban (gyógyszeripar, növényvédőszeripar, élelmiszeripar és kozmetikum ipar) alapvető követelmény, hogy racemát helyett csak a kedvező hatással rendelkező enantiomer kerüljön forgalomba. Az elgondolás környezetvédelmi és gazdasági szempontból egyaránt előnyös, biológiai oldalról pedig kiemelt jelentőséggel bír. Annak ellenére, hogy az enantiomerek fizikai tulajdonsági megegyeznek, kémiai és biológiailag eltérően viselkedhetnek. Példa a 4. ábrán látható talidomide, melynek *R*-enantiomerje gyógyszer (szedatívum), *S*-antipódja teratogén hatású. Amíg az (*S*)-limonén citromillatú, addig az (*R*)-limonén narancsillatú.



4. ábra

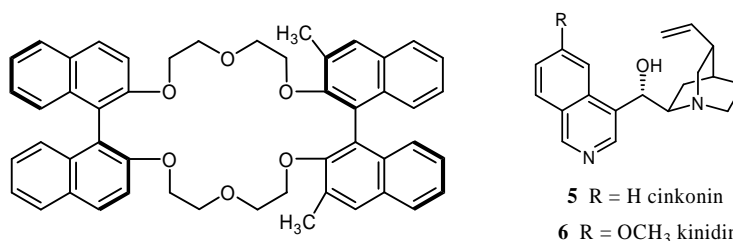
A királis katalizátorok ezekben a reakciókban az antipódokkal diasztereomer viszonyt alakítanak ki. Ennek következtében a két enantiomerhez vezető átmeneti állapot energetikailag eltérő lesz, így az egyik keletkezése válik kedvezményezettebbé. A királis felismerés részeként a királis gazdamolekula (enzim vagy méretezhető üreggel társított szintetikus gyűrűs vegyület) különböző stabilitású komplexeket képez a vendégmolekula (kation, anion, különböző sók, hormon, neurotranszmitter stb.) enantiomerjeivel (termodinamikai kontroll). Emellett a komplexképzés vagy a komplex diszociációjának sebessége is eltérhet (kinetikai kontroll) [25]. Az enantiomer felismerés mértéke (enantioszelektivitás) a különböző vonzó és taszító kölcsönhatások egymásra gyakorolt hatásának eredményeképpen alakul ki. Ilyen vonzó kölcsönhatások az akár többpontos hidrogénkötés és π - π kölcsönhatás, melyek révén a host-guest minél erősebb kapcsolatot képez egymással, így a két diasztereomer komplexben fellépő szterikus feszültségek különbsége növekszik. Ennél nagyobb jelentősége van általában a diasztereomerek kapcsolatában ébredő szterikus gátlásoknak. Az aszimmetriacentrumhoz közel fekvő nagy tértöltésű szubsztituensek és a gazdamolekula merevsége – itt nagy energia-befektetés árán tud a másik enantiomernek megfelelő konformációt felvenni a gazdamolekula – mind az enantioszelektivitás növekedéséhez vezetnek [26].

Az aszimmetrikus katalízis történhet homogén és heterogén fázisban is. A homogén katalízisben elért magas kémiai és optikai termelésekkel a heterogén rendszer viszonylag alacsonyabb reaktivitása nem tud versenyezni. Mindazonáltal előnye, hogy a drága katalizátorokat sok esetben egyszerű műveletekkel (pl. szűrés) vissza tudjuk nyerni, sőt akár újra fel is tudjuk használni. Manapság egyre több példa van rá, hogy a két terület előnyeit sikeresen párosítják a katalizátorok tervezésekor [27]. Mindenesetre egy jó katalizátornak a következő tulajdonságokkal kell rendelkeznie: legyen könnyen előállítható, tárolható, nagy reaktivitású (nagy TOF - Turn Over Frequency - érték), jó szelektivitású és tartós hatású. Az aszimmetrikus katalízisben – a legtöbb esetben valamilyen fém- vagy fémionnak is fontos szerepe van – további kritérium lehet, hogy olcsó és környezetvédelmileg megfelelő fémmel rendelkezzen.

2. 4. Aszimmetrikus fázisztranszfer katalízis és királis fázisztranszfer katalizátorok

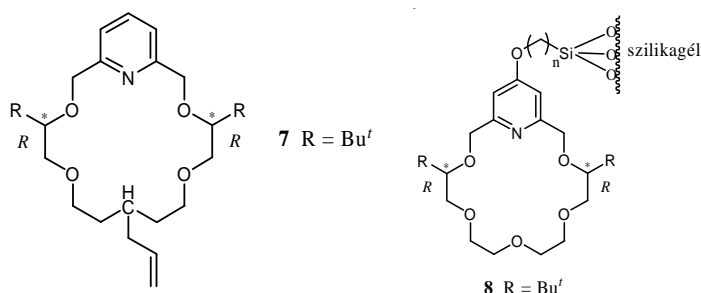
A katalitikus aszimmetrikus reakciók egyik fajtája a fázisztranszfer katalitikus technika, amelyben az enantioszelektivitást királis fázisztranszfer katalizátorok hozzák létre [24, 28], egyesítve így a két tématerület előnyeit.

Cram és munkatársai 1973-ban az első királis koronaétert, a biszbinaftil-22-korona-6 (4) vegyületet szintetizálták optikailag tiszta 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilból kiindulva (gátolt naftalin-naftalin rotáció), mely a mai napig az egyik legsikeresebb királis koronaéterfajta (5. ábra) [3]. Kimutatták, hogy az (*S,S*)-4 kloroformos oldata α -feniletill-amin hidrogén-perkloráttól kétszer annyi *R*-enantiomert extrahált ki vizes NaPF₆-oldatból, mint *S*-antipódot [29]. A 5. ábra másik képlete egy szintén elterjedt, királis fázisztranszfer katalizátorcsalád, a cinkona alkaloidok két képviselőjét mutatja be.



5. ábra

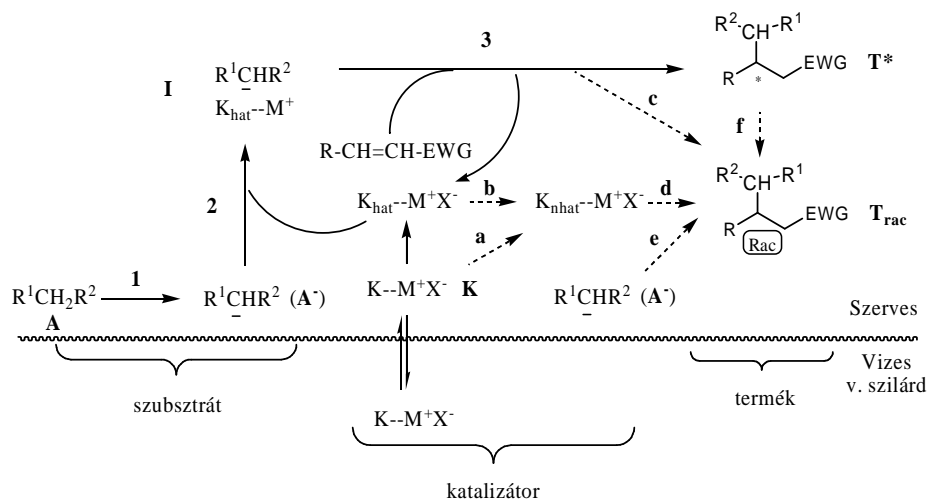
Huszthy és munkatársai piridin egységet tartalmazó királis koronaétereket szintetizáltak, melyek hatásosnak bizonyultak királis, szintén aromás gyűrűvel rendelkező primer ammóniumsók enantiomerjeinek szétválasztására (6. ábra). Az enantioszelektivitást kedvezően befolyásolta az aszimmetriacentrumhoz közeli nagy térkitöltésű szubsztituensek jelenléte, valamint a királis koronaéter merevsége. A makrociklusokat szilikagélhez kötötték, így állófázison is sikerült megvalósítani az említett racém elegyek resolválását [30].



6. ábra

Az aszimmetrikus fázisztranszfer katalízis néhány esetben komoly előnnyel jár és nagy lehetőségeket rejt magában. Mindazonáltal nagyszámú kísérletre van szükség ahhoz, hogy elméleti alapjait megteremtsék, és még céltudatosabban tervezzenek kémiai partnerekhez illő katalizátorokat úgy, hogy jó kémiai termelés mellett enantiomertiszta vegyületeket kapjanak.

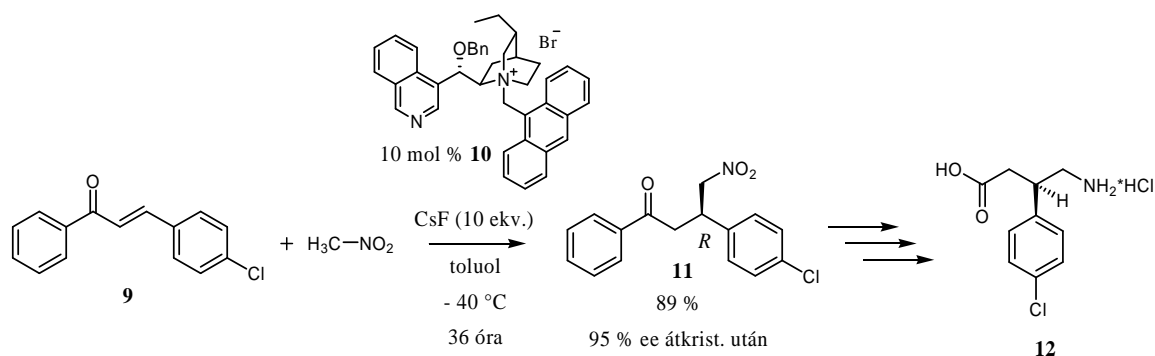
A 7. ábra mutatja a különböző folyamatok lehetőségét CH-savas vegyületek Michael addíciójában.



7. ábra

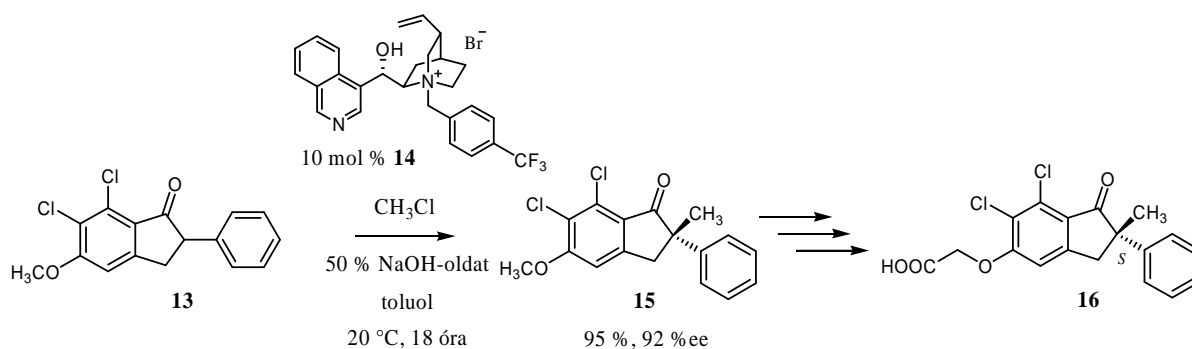
Első lépésben a CH-savas vegyületnek a bázissal történő deprotonációja megy végbe a fázishatáron (1. lépés). Az így keletkező anion (A^-) a fázistranszfer katalizátor segítségével - ioncsere után – lipofil ionpárt (I) képezve a szerves fázis belsejébe kerül (2. lépés), ahol a termékben (T^*) kialakul az új kiralitáscentrum és a katalizátor regenerálódik (3. lépés). Eközben több nem kívánt folyamat is végbemehet: másik enantiomer keletkezik (c út), racemizáció történik (f út), a királis közeget biztosító katalizátor hiányában a fázishatáron végbemegy a reakció (e út), a királis katalizátor ún. „inaktív” formája alakul ki (a és b út), mely racém elegy kialakulásához vezet [31]. Egy jó enantioszelektivitást biztosító katalizátor esetében a kationnak minél szorosabb ionpárt kell létrehoznia az anionnal (merev elrendeződésben) az átmeneti állapotban. A szterikus gátak beépítése nem egyedüli forrása a jó enantioszelektivitásnak, mivel az függ a katalizátor és a szubsztrát között fellépő elektrosztatikus, hidrofób, H-híd és π - π kölcsönhatások minőségétől is.

Mára számos iparilag is alkalmazható eljárásban is megjelenik a királis FT katalízis, például királis építőelemek (aminosavak, biológiailag aktív gyógyszerek) szintézisének [32, 33]. A gyógyászatilag hasznos GABA_B receptor antagonist (R)-baclofen HCl-sójának (12) aszimmetrikus szintézisét Corey és Zhang dolgozták ki (8. ábra). Eljárásukban 4-klórbenzilidén-acetofenonból (9) kiindulva a megfelelő konfiguráció kialakítását 10 cinkoninium-sóval érték el nitrometán Michael addíciójával (95 % ee), majd további három lépésben jutottak a királis γ -aminosavhoz [34].



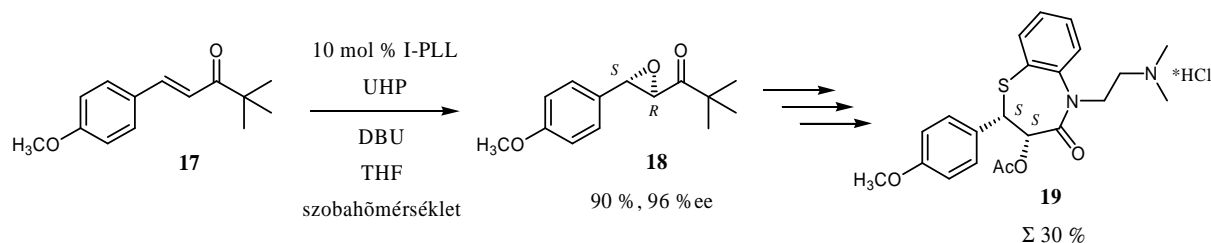
8. ábra

A Merck kutatócsoportja a (*S*)-indakrinon (**16**) aszimmetrikus előállításánál használt királis fázistranszfer katalizátort (**14**) az alkilezési lépésben (9. ábra). A metilezett indanon-származék (**15**) 95 %-os termeléssel és 92 %-os enantiomer felesleggel keletkezett, melyet három további lépésben az említett diuretikus hatású vegyületté alakítottak [35].



9. ábra

A hatékony vérnyomáscsökkentő (*2S,3S*)-diltiazem sójának (**19**) *p*-ánizsaldehidből induló totálszintézisének második lépésében királis epoxidot (**18**) állítottak elő kétfázisú Julia-Colonna epoxidációval, majd három lépésben a diltiazem hatóanyagát (10. ábra). Immobilizált poli-L-leucin királis katalizátor és karbamid- H_2O_2 oxidálószer alkalmazásakor DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én) bázis jelenlétében 96 %-os volt az aszimmetrikus indukció mértéke [36].



10. ábra

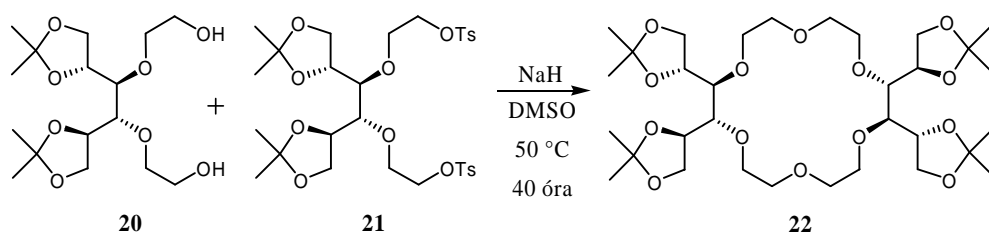
A későbbiekben a számos reakció közül [24, 37] kettővel, nevezetesen a Michael addícióval és az epoxidációval foglalkozom részletesen, mivel disszertációm szerves részét képezik, ezenkívül segítségül szolgálnak az általam elért eredmények összehasonlításában.

2. 5. Szénhidrát-alapú koronavegyületek

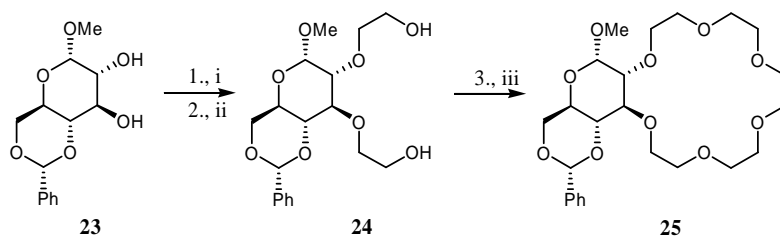
A királis fázistranszfer katalizátorok egyik csoportja az optikailag aktív koronaéterek és ezen belül a szénhidrátokból felépülő makrociklusok, ahol a cukorrész a kiralitás forrása. A bevezetőben ismertetett okok miatt, valamint amiatt, hogy a cukrok a koronaéterekhez hasonló oximetilén egységekből épülnek fel, különösen alkalmasak királis koronavegyületek szintézisére. A teljesség igénye nélkül szeretném bemutatni szintéziseik általános elveit, majd felhasználásukat.

A szénhidrátok fajtája eleve meghatározza a belőle felépített makrociklus kiralitását és bizonyos mértékben flexibilitását is. A szénhidrát-alapú koronaéterek csoportosíthatók a cukor egységek típusa és száma szerint, a makrogyűrű mérete, valamint a koronagyűrű cukorhoz való kapcsolódása alapján. A legtöbbet alkalmazott monoszacharidok a D-glükóz, D-mannóz és D-galaktóz. Általában a hexopiranozidok 2,3-as, 1,4-es, 1,2-es, 4,6-os és 1,6-os hidroxilcsoportjain alakítják ki a makrogyűrűt [8]. Többféle módszer ismert az előállításukra, de közös jellemző, hogy a megfelelően védett cukorszármazék két szabadon hagyott hidroxilcsoportján történik a koronagyűrű kialakítása. A szintézis történhet egy ill. több lépésben is. A láncvégükön tozilátot vagy halogént tartalmazó etilénlikollokkal erős bázis jelenlétében (alkáli-hidroxid, hidrid) történt a ciklizálás, vagy a megfelelő oldalkarok kialakítása után következett a gyűrűzárás. Általánosságban elmondható, hogy hosszú reakcióidő után viszonylag szerény termelésekkel keletkeztek ezen koronavegyületek. Az irodalom a legtöbb esetben a komplexáló tulajdonságaik méréséről, tanulmányozásáról számol be, és csak néhány példát találunk enantioszelektív szintézisekben való alkalmazásukra [8].

Először 1975-ben *Stoddart* írta le a királis 18-korona-6 származék (**22**) előállítását, melyhez az 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén-D-mannitol-alapú **20** vegyület és ditzilezett származékának (**21**) reakciójával jutott (11. ábra) [4]. Később munkatársaival 4,6-*O*-benzilidén- α -D-hexopiranozidokból kiindulva három lépésben szintetizáltak koronaétereket (12. ábra, glükóz esetén), melyek komplexképzését vizsgálták [38-40]. A Bu^tNH₃SCN-dal képzett komplexek stabilitási állandóinak összehasonlításánál megállapította, hogy a monoszacharidok minőségének (eltérő konfiguráció) nagy szerepe van a komplexstabilitásokban.



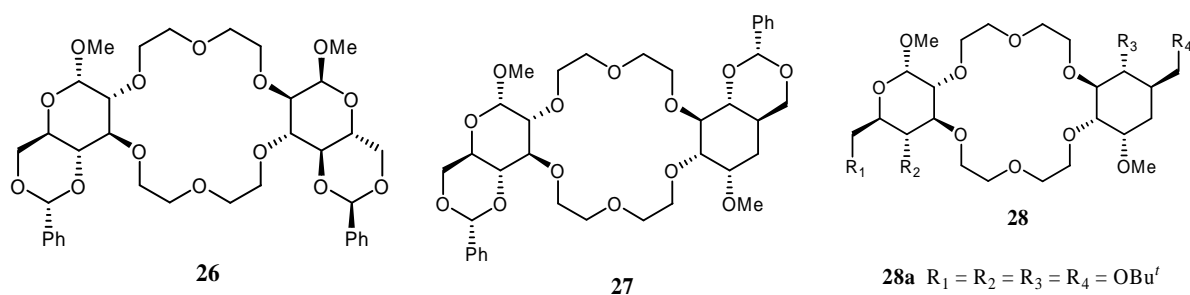
11. ábra



12. ábra

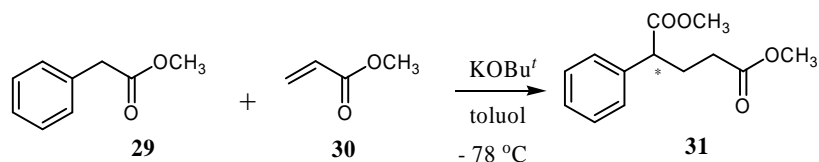
i: toluol, KOH, allil-bromid; ii: O₃, MeOH, majd NaBH₄; iii: DMSO, NaH, (TsOCH₂CH₂OCH₂)₂, 45 %

A Hain és munkatársai által kidolgozott módszerrel [41] Tőke és kutatócsoportja védett cukorszarmazékokat (**23**) dietilén-glikol-ditoziláttal reagáltatott THF vagy dioxán és 50 %-os KOH-oldat kétfázisú rendszerben. Így két glükopiranozidból felépülő 18-korona-6 típusú vegyületeket (**26**, **27**) nyertek (13. ábra). Kromatográfiával és extrakcióval sikerült a két izomert szétválasztaniuk, majd a védőcsoport lehasítása után új származékokat (**28**) állítottak elő (13. ábra), melyek komplexképző tulajdonságait vizsgálták [42].



13. ábra

A **28a** tetrabutyl-származék hatásosnak mutatkozott, mint királis fázistranszfer katalizátor a fenilecetsav-metilészternek (**29**) metil-akrilátra (**30**) történő addíciójában (14. ábra).

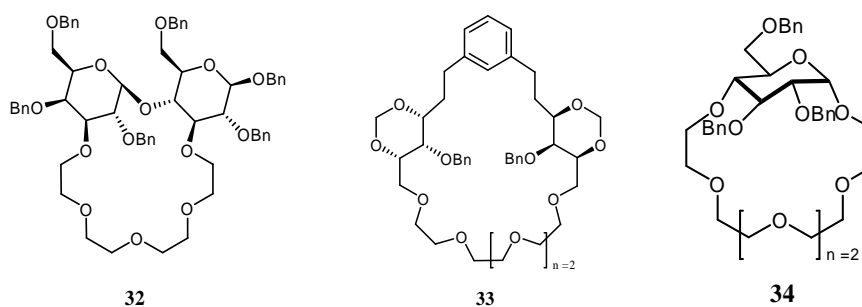


14. ábra

A reakció 8 perc után 84 % feleslegben eredményezte az *S*-izomert (82 % termelés) [43]. Megállapították, hogy hosszabb reakcióidőnél deprotonálódás következik be (deracemizációs

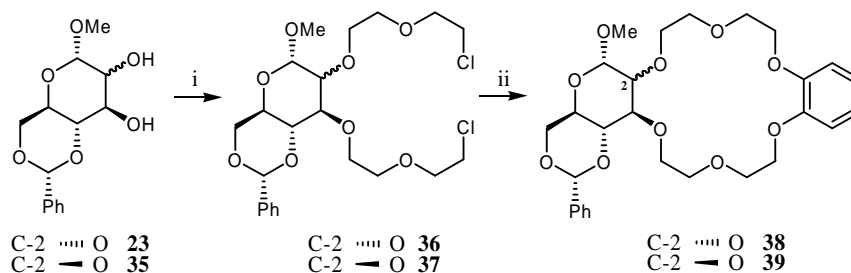
vizsgálat). Ezenkívül molekulamodelllezési módszerrel sztereokémiai magyarázatot adtak az aszimmetrikus indukció mértékére.

Ezt a Michael addíciót többen is vizsgálták (14. ábra). *Alonso-Lopez* és munkatársainak diszacharid egységből (laktózból) felépülő 18-korona-6 típusú vegyülete (**32**) 1 óra alatt 70 % feleslegben keletkezett az *S*-antipód 73 %-os termelés mellett [44]. *Willard* és *Pandit* kutatótársai által L-xilózból szintetizált **33** koronaéter 58 %-os aszimmetrikus indukciót idézett elő (*S*) antipódra nézve (1 óra, 90 %, 5 mol% kat.) [45]. Egy másik kutatócsoportban D-glükózból építettek katalizátort (**34**). A komplexképzési vizsgálatok után kipróbálták azt a már említett modellreakcióban. Eredményük 3 óra után 63 % ee volt az *S*-antipód javára 30 % kihozatal mellett [46].



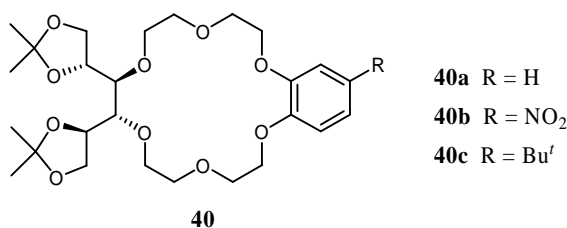
15. ábra

Joley és *Wenzel* a 16. ábrán látható **38** és **39** koronaéterek királis felismerését tanulmányozták [47], melyek szintézisénekél *Gross* módszerét használták [48]. *Gross* kétfázisú rendszerben alakította ki a megfelelő oldalkarokat (pl. **36**, **37**), melyeket katekollal zárt gyűrűbe. Később *Joley* és munkatársa hasonló, de 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén D-mannitolból kiindulva jutott a 17. ábrán lévő **40** általános képlettel jellemzett koronaéterhez.



16. ábra

i: $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 50 %-os NaOH-oldat, Bu_4NHSO_4 , 8 ó, szobahőmérséklet; ii: *n*-BuOH, katekol, NaOH, Ar, 8 óra, reflux



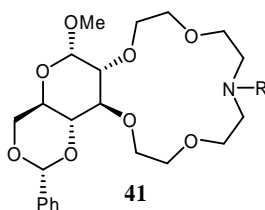
40

17. ábra

- 40a** R = H
40b R = NO₂
40c R = Bu'

A **40a** és **40b** vegyületek már lehetővé tették racém aminosavak enantiomerjeinek rezolválását úgy, hogy azokat szilárd hordozóhoz kötötték. A **40c** makrociklus esetében lehetőség nyílt a shift reagensként való alkalmazásra is [49].

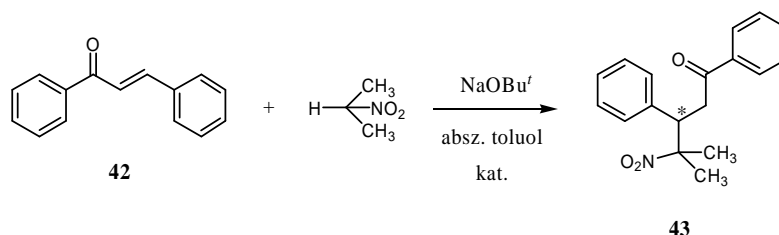
Az SZKT tanszéki munkacsoportban szintén *Gross* módszerét alkalmazva megfelelően védett D-glükózból 15-korona-5 típusú vegyületeket (**41**) állítottak elő (18. ábra), melyek a flexibilis oldalkarok és azok végén elhelyezkedő heteroatomoknak köszönhetően speciális komplexáló tulajdonságokkal bírnak. A komplexképzési tulajdonságukat a nitrogénen található szubsztituensek szterikus és elektronikus tulajdonságai befolyásolták [50]. Néhányat közülük sikeresen használtak királis fázistranszfer katalizátorként Michael addícióban, Darzens kondenzációban és epoxidációs reakciókban. A **41a** koronaéter jelentős aszimmetrikus induktív hatást fejtett ki mindhárom modellreakcióban.



41a R = (CH₂)₃OH

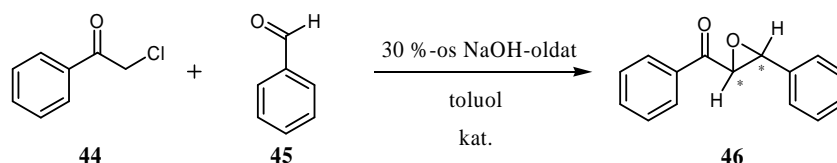
18. ábra

Az egyik aszimmetria centrumot eredményező reakció a 2-nitropropán Michael addíciója volt *transz*-kalkonra (**42**) (19. ábra). A reakciók szobahőfokon 5-7 mol% katalizátor jelenlétében, szilárd-folyadék rendszerben játszódtak le. A glükóz-tartalmú **41a** katalizátor jelenlétében 85 % feleslegben keletkezett a **43** Michael addukt (*R*) enantiomerje (53 % termeléssel) [51], de a maximális, 95 % ee értéket az R = (CH₂)₄P(O)Ph₂ szubsztituenssel rendelkező koronaéter esetében érték el 43 %-os hozam mellett [52].

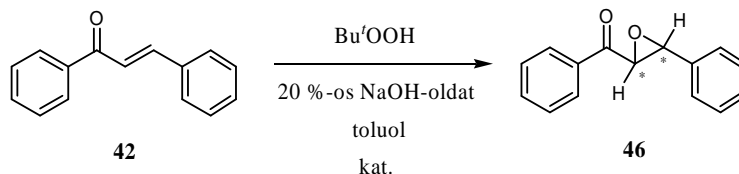


19. ábra

Az α -klór-acetofenon és benzaldehid Darzens kondenzációjában a **41a** katalizátor 1 óra után 49 %-os termeléssel, 72 %-os feleslegben adta a negatív forgatású *transz*-(2*R*,3*S*)-kalkon-epoxidot (20. ábra) [51].



20. ábra

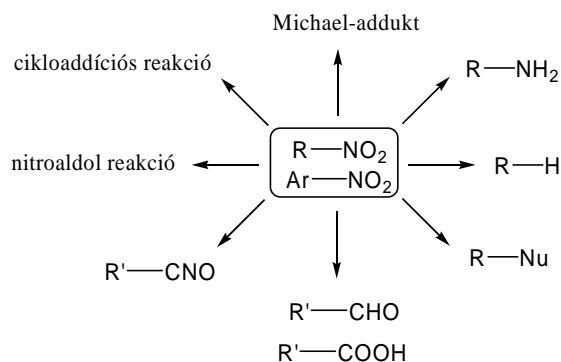


21. ábra

A harmadik modellreakcióban - kalcron epoxidációja - az előbbi makrociklus 92 %-os aszimmetrikus indukciót generált (21. ábra) [53].

2. 6. Michael addíció

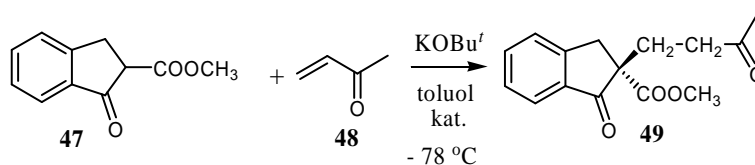
A szén-szén kötést kialakító reakcióknak nagy jelentősége van a szintetikus szerves kémiában. Többek között azért is, mert a reakciók gyakran eredményeznek aszimmetria centrumot [54, 55]. Ezért több kísérletet tettek hatékony, sztereoselektív eljárás kidolgozására [56]. A Michael addíció – a CH-savas vegyületek elektronhiányos olefinre (legtöbbször α,β -enonok) történő addíciója – alapvető szintetikus eljárás szén-szén kötés kialakítására [57]. A nitrovegyületek előszeretettel használatosak Michael addícióban, mivel a nitrocsoport egy amúgy is sokoldalú funkciós csoport [58], amely rendkívül jól alakítható tovább (22. ábra). Ugyanis gyökös szubsztitúcióval eltávolítható (AIBN: α,α -azobiszizobutironitril és Bu_3SnH alkalmazásával) [59], átalakítható ketonná (Nef-reakció) [60], aminná redukálható, vagy nukleofilekkel helyettesíthető [61].



22. ábra

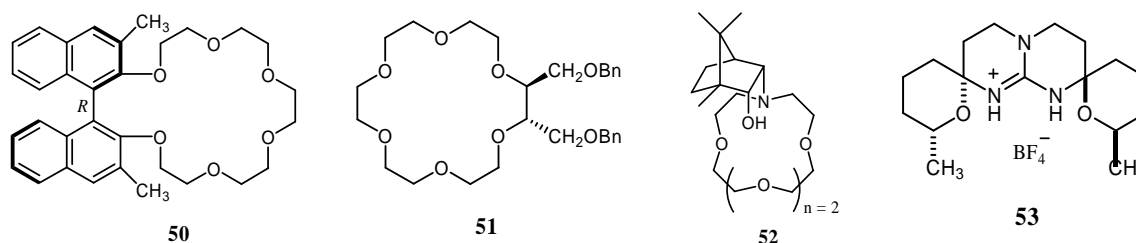
Elsőként *Cram* és munkatársai 1981-ben írták le egy királis koronaéter, ((*S,S*)-bisz(bi-naftil)-22-korona-6 éter (4) alkalmazását egy aszimmetrikus Michael addícióban [3, 62, 63]. Használatával KOBu' bázis jelenlétében a 47 gyűrűs szubsztrátum metil-vinil-ketonra (48) tör-

ténő addíciójában, 120 óra után közepes termeléssel (48 %), viszont teljes sztereoselektivitással kapták az (*R*)-**49** adduktot. (23. ábra) [62].



23. ábra

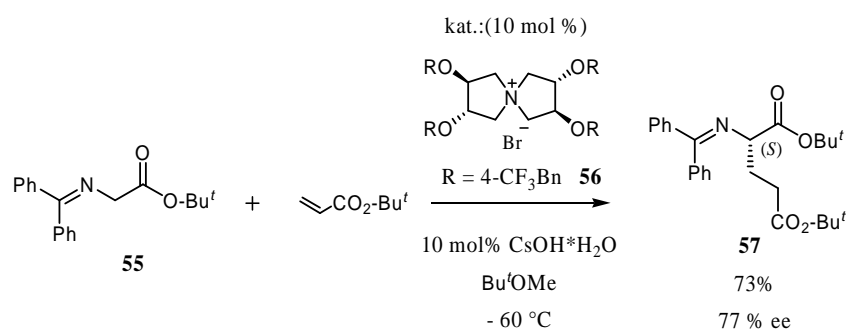
A metil-fenilacetát (**29**) metil-akrilátra (**30**) történő addíciójának vizsgálatával sokan foglalkoztak (14. ábra, lásd. 11. o.). Az **50** makrociklus alkalmazása 90 %-os termelés mellett 62 %-os optikai tisztaságot eredményezett [62]. Szintén az *S*-antipód javára ugyanez a reakció az **51** koronaéter katalizátorral 71 %-os [64], az **52** (+)-(1*R*)-kámforból készített koronaéterrel NaOBu^t bázist alkalmazva 83 %-os enantiomer felesleggel ment végbe jó hozamokkal (70, ill. 65 %) [65].



24. ábra

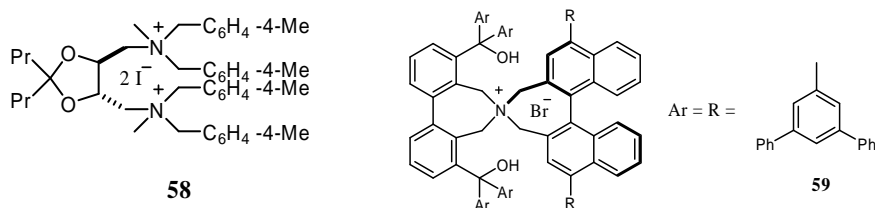
A 19. ábrán (lásd 13. o.) látható reakcióban, azonban más körülmények között (KOtBu bázis, THF, szobahőfok, 24 óra) *Murphy* és munkatársai **53** spirociklusos guanidinszármazék molekulájukkal 97 %-os termeléssel 86 %-os enantiomer felesleget értek el [66].

Arai munkacsoportja **56** spiro-ammóniumsóval 77 %-os ee értékkel valósította meg a glicin Schiff-bázisra (**55**) történő *tert*-butil-akrilát addícióját (25. ábra) [67].



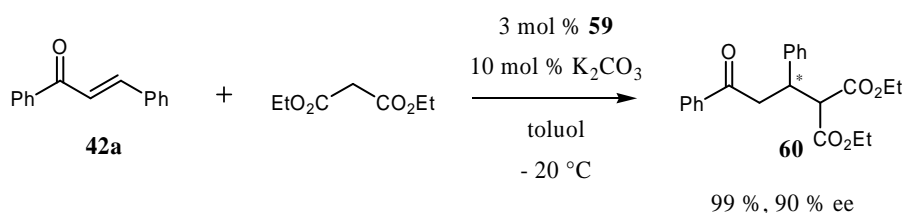
25. ábra

A 25. ábrán látható reakcióban *tert*-butil-akrilát helyett etil-akrilátot használva, a királis (*S,S*)-bisz-ammónium só katalizátorokkal (**58**) *Shibasaki* és kutatócsoportja $-30\text{ }^\circ\text{C}$ -on, Cs_2CO_3 bázis jelenlétében, klórbenzolban 82 %-os optikai tisztaságot (88 %-os hozam) ért el [68].



26. ábra

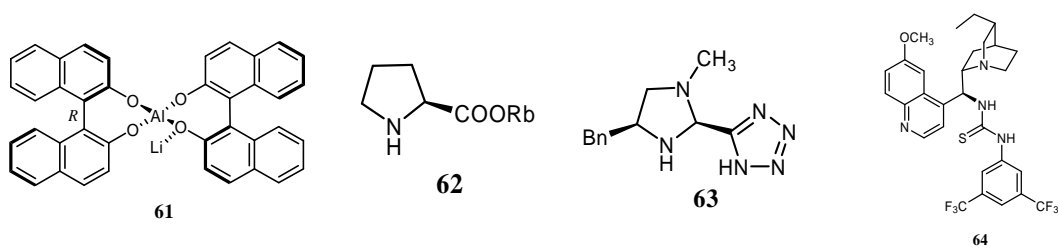
Az **59** *N*-spiroammónium-sóval *Maruoka* és munkatársai dietil-malonátot addíciónáltattak kalkonra (**42**) klórbenzolban, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, K_2CO_3 bázis alkalmazásával (27. ábra). Az eredmény kvantitatív termeléssel, 90 % ee volt az *R*-antipód javára [69].



27. ábra

A teljesség igénye nélkül szeretnék néhány példával szolgálni a nem fázisátvitel aszimmetrikus Michael addíciók köréből, melyek átmenetifém és hetero-bimetál katalizált ill. organokatalitikusan végrehajtott reakciók (mi is vizsgáltuk azokat koronaéterekkel).

Az előbbi terület meghatározó alakja *Shibasaki*, aki kutatócsoportjával sok egyéb példa mellett ciklikus enonokra malonésztereket addíciónáltatott kimagaslóan jó (egyes esetekben 99 % ee) eredménnyel **61** ALB alumínium-komplex katalizátor segítségével [70].



28. ábra

Yamaguchi és munkatársai nitroalkánokat addíciónáltattak gyűrűs és nyíltláncú enonokra 29-86 %-os enantiomer felesleg értékeket produkálva **62** L-prolin Rb-sójával [71]. *Jørgensen*ék új, imidazolidin-2-il tetrazol alapvázsal rendelkező katalizátort (**63**) fejlesztettek ki, valamint nitroalkánok α,β -telítetlen enonokra történő addíciójában 68-92 %-os aszimmetrikus indukciót sikerült megvalósítaniuk [72]. *Soós Tibor* és csapata cinkona alkaloid-alapú, bifunkciós tiokarbamid katalizátorral (**64**) ért el a legtöbb esetben ≥ 95 %-os enantiomer felesleg kalkon-származékok és nitrometán Michael addíciójában [73]. A katalizátor magas terme-

lést (>75 %) és kiváló szelektivitási adatokat (~ 90 % ee) tett lehetővé egész sor aktivált metilén enonokra történő addíció esetében [74].

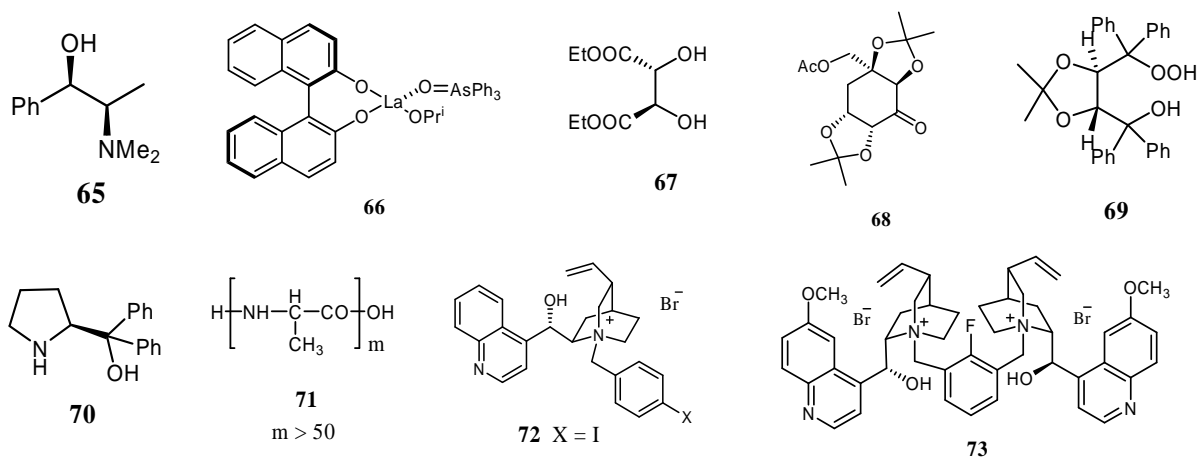
2. 7. Epoxidáció

Napjainkban az elektronhiányos olefinek, azon belül is az α,β -telítetlen-enonok aszimmetrikus epoxidációja kap kitüntetett figyelmet. A teljesség igénye nélkül szeretném bemutatni a legjelentősebb eredményeket és az általános eljárásokat.

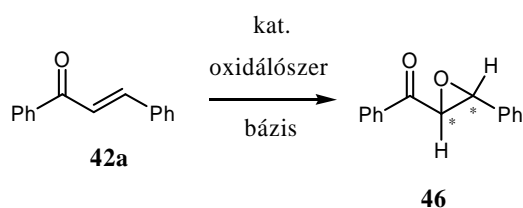
A reakcióban leggyakrabban használt oxidálószer a különböző aromás persavak, de körülményektől függően az alkil-, aromás hidrogén-peroxidok és maga a hidrogén-peroxid és hipoklorit is szóba jöhet.

Az első ilyen kutatásról 1965-ben *Henbest* számolt be [75], de az igazi áttörést *Katsuki* és *Sharpless* kutatásai jelentették. Közülük utóbbi munkássága járult hozzá alapvetően a téma terület nagymértékű sikereihez, mivel hatékony módszerével előre megjósolható módon ((2*R*,3*R*)-dietil-borkősav (DET) - Ti(OiPr)₄ - *terc*-butil-hidroperoxid (TBHP) rendszerben) jutott enan-tiomertiszta epoxidokhoz [76]. Ez az alapvető felfedezés kiterjesztette a szintézis határait, a fejlődés iránya a minél szélesebb körben való alkalmazásra irányult. [27]. A tématerület iránti nagy figyelem nem véletlen, hiszen a királis epoxidok nagyon értékes, ún. „building block”-ok (építőelemek), azaz kitűnő forrásai az enantiomertiszta molekuláknak, ill. több szerves prep-aratív kémiában használatos vegyületnek [77]. Előnyük, hogy viszonylag könnyen előállíthatók és szelektív nukleofil szubsztitúcióba vihetők [78]. Az epoxidok Lewis-savval egy átrendeződési folyamatban aldehiddé és ketonná is alakíthatók [79], ezenkívül redukcióval egyértékű alkoholokhoz jutunk [80]. Királis epoxidok előállítására számos lehetőség kínálkozik [24, 28, 77a, 81]. Használhatunk királis katalizátort, vagy maga az epoxidálószer biztosítja a királis környezet.

A kalkon epoxidációjának (30. ábra) példáján mutatnám be az irodalom fontosabb módszereit és eredményeit (1. táblázat). *Enders* és munkatársai (*E*)- α,β -telítetlen ketonokat – köztük kalkont – aszimmetrikusan epoxidáltak, dietil-cink és (1*R*,2*R*)-*N*-metil-pseudoefedrin (**65**) jelenlétében (1. sor). [82]. *Shibasaki* és kollégái ekvimoláris mennyiségű (*R*)-BINOL ((*R*)-1,1'-bi-2-naftol), La(OPrⁱ)₃ és AsOPh₃ elegyéből keletkező királis katalizátort (**66**) alkalmaztak sikeresen kalkon epoxidációjában (2. sor) [83]. Mint királis ligandot, (+)-dietil- borkősavat (**67**) használt ugyanebben a reakcióban *Jackson*, amikor az oxidálószer a katalizátorból, dibutil-magnéziumból és TBHP-ből in situ keletkező peroxid volt (3. sor) [84]. *Shi* és *Wang* ketonokból Oxone (kálium-peroximonoszulfát) hatására keletkező dioxiránokat használt oxigén transzferként kalkon aszimmetrikus epoxidálására jó enantioszelektivitással (4. sor) [85].



29. ábra



30. ábra

1. Táblázat: Kalkon epoxidációk

Sor	Kat.	Ox. Reagens	Bázis	Oldószer	Hőfok (°C)	Idő (óra)	Termelés (%)	ee (%)	Irod.
1	65	+ diEtZn és O ₂	-	Toluol	0	16	94	61	[82]
2	66	TBHP	-	THF	25	0,25	99	96	[83]
3	67	TBHP	Bu ₂ Mg	Toluol	25	24	61	94	[84]
4	68	+ Oxone	K ₂ CO ₃	DME	0	6	80	94	[85]
5	69		BuLi	THF	- 78	120	80	97	[86]
6	-	FEHP	KOH	CH ₃ CN	- 40	0,25	99	51	[87]
7	70	TBHP	-	Hexán	25	102	80	75*	[88]
8	71	H ₂ O ₂	NaOH	Toluol	25	48	92	96*	[89]
9	71	karbamid/H ₂ O ₂	DBU	<i>i</i> -PrOAc	25	90	100	84	[90]
10	72	H ₂ O ₂	LiOH	<i>n</i> -Bu ₂ O	4	37	97	8	[91]
11	10	NaOCl	-	Toluol	25	12-24	98	86	[92]
12	10	KOCl	-	Toluol	- 40	12	96	93	[93]
13	53	NaOCl	-	Toluol	0-25	16	99	93*	[66]
14	59	NaOCl	-	Toluol	0	24	99	96	[94]
15	73	H ₂ O ₂	KOH	<i>i</i> -Pr ₂ O	10	3-4	95	99	[95]

Minden esetben a (2*S*,3*R*) enantiomer keletkezett felslegben, kivétel a *-gos sorok, mert ott a (2*R*,3*S*) antipód (TBHP: *tert*-butil-hidroperoxid, FEHP: (*S*)-(1-feniletil)hidroperoxid, DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én)

Seebach és munkatársai a „TADDOL” márkanévű királis vegyületből képzett hidroperoxidot („TADDOOH”, **69**) alkalmazták sikeresen (5. sor) [86]. *Adam* és kutatócsoportja királis (*S*)-(1-feniletil)hidroperoxiddal (FEHB) végzett aszimmetrikus epoxidációt (6. sor), majd a fémkomplexben ébredő szterikus gátlások jelenlétével elméletileg magyarázta eredményeit [87]. *Lattenzi* a **70** amino-alkohol bifunkciós katalizátor jelenlétében TBHP oxidálószerrel oxidálta a kalkont (7. sor) [88].

A *Juliáék* által az 1980-as évek elején publikált munka kiterjesztette a poliaminosavak (poli-L-leucin és alanin (PLL és PLA)) heterogén katalizátorként való használatát [89]. Háromfázisú reakcióikban az egyik fázist a szilárd katalizátor, a másikat a NaOH és H₂O₂ vizes oldata, a harmadikat a kalkon szerves oldószerben lévő elegye képezte (8. sor). Az eljárás előnye, hogy a reakció végén a katalizátor kiszűrhető, újra felhasználható, széles körben alkalmazható és nagy mennyiségben gyártható. Kevésbé reaktív enonok esetében *Roberts* módosított a körülményeken [90], kétfázisúvá tette a rendszert, melyben a PLL-t polisztirolhoz kötötte, karbamid-H₂O₂ oxidálószerrel és DBU bázist használt, az oldószer pedig izopropil-acetát volt. (9. sor).

Arai és kutatócsoportja szintén ugyanezt a reakciót *N*-(*p*-jód-benzil)cinkoninium-bromiddal (**72**) katalizálta, oxidálószerként 30 % -os H₂O₂-ot alkalmazott sikeresen (10. sor) [91]. Megfigyelték, hogy az enantioszelektivitás a katalizátor fenil-csoportjának *para* helyzetben lévő szubsztituensétől nagymértékben függ. *Lygo* és munkatársai továbbfejlesztették az előző módszert és azt találták, hogy a vizes H₂O₂-nál nagyobb szelektivitást tesz lehetővé a NaOCl. A **10** katalizátoruk, mely ugyanúgy cinkona alkaloid alapú, 86 %-ot produkált (11. sor) [92]. A kísérletsorozatot mintegy megismételve *Corey és Zhang* a **10** katalizátorral KOCl-ot alkalmazva epoxidált (12. sor) [93]. Ezenkívül egy feltételezett hipotézissel is előálltak, egy lehetséges átmeneti állapot rajzoltak fel.

Murphy és munkatársai 2003-ban számoltak be az **53** tetraciklusos guanidinium-sóval (lásd. 15. o.) katalizált kalkon epoxidációról (13. sor) [66]. *Maruoka* és társai **59** *N*-spiroammonium-só (lásd. 15. o.) katalizátor alkalmazásával még jobb eredményt értek el (14. sor), és vizsgálták a reakcióban az Ar és R csoportok szterikus és elektronikus hatásait [94].

A közelmúltban *Jew* és munkatársai dimer típusú cinkona alkaloid katalizátorokat szintetizáltak, melyeket sikeresen próbálták ki fázistranszfer katalizátorként. Minden esetben rendkívül jó optikai tisztasággal nyerték a termékeket (15. sor) [95].

3. Saját vizsgálatok

Kutatómunkám alapvetően három fő részre osztható. Elsőként különböző monoszacharidokból felépülő királis koronaétereket szintetizáltam több lépésben részint az irodalom, részint a kutatócsoportban kidolgozott módszerek alapján. Dolgozatom második részében beszámolok a fent említett molekulák királis fázistranszfer katalizátorként való alkalmazásáról kalkonok és CH-savas vegyületek (2-nitropropán, szubsztituált és szubsztituálatlan malonészterek) aszimmetrikus Michael addíciójában, valamint kalkon és kalkonszármazékok enantioszelektív epoxidációjában. Dolgozatom utolsó részében molekulamodellezési számításokat ismertetek, melyek alapján kísérleti eredményeim elméleti alátámasztást nyertek.

3. 1. Királis koronaéterek szintézise

Először hasonló szerkezetű, de különböző monoszacharid-alapú monoaza-15-korona-5 típusú vegyületek szintézisét mutatom be. A hasonló szerkezet alatt azt értem, hogy mindegyik vegyületben a cukorrész glikozidos hidroxilcsoportja metil glükózid, 4-es és 6-os hidroxilcsoportjai pedig benzilidén-acetál formájában védettek. Három monoszacharidból kiindulva glükopiranozid, mannopiranozid és altropiranozid egységet tartalmazó koronavegyületeket szintetizáltam.

Egyes vegyületeknél változtattam a makrociklus nitrogén atomján függő szubsztituenseket annak érdekében, hogy később ezen „oldalkarok” hatását is vizsgálhassam.

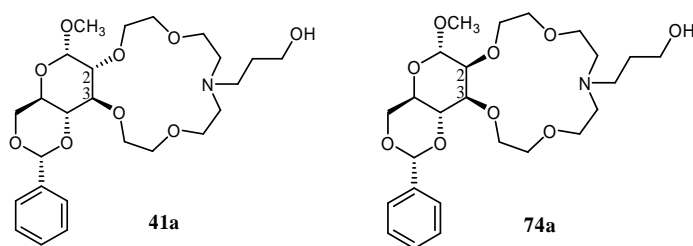
A következő fejezetben a glükopiranozid-alapú koronaéter esetében a 4,6-*O*-védőcsoportokat változtattam, így 4,6-*O*-benzilidén-acetál mellett 4,6-*O*-(1-naftilmetilén)- és 4,6-*O*-izopropilidén, ill. védőcsoport nélküli származékokat állítottam elő.

Végül piridingyűrűt tartalmazó glükopiranozid és mannopiranozid részeket tartalmazó koronaéterek szintézisét mutatom be.

3. 1. 1. Benzilidén védőcsoporttal ellátott monoaza-15-korona-5 vegyületek szintézise

3. 1. 1. 1. Glükóz-, illetve mannóz-alapú koronaéterek szintézise

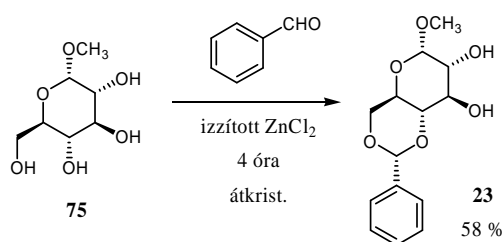
Feladatomban volt a glükopiranozid-alapú, nitrogénen hidroxipropil-csoportot tartalmazó monoaza-15-korona-5 makrociklus (**41a**) előállításának reprodukciója (31. ábra) [51]. Mivel a kutatócsoportban mindezt eddig ez volt az egyik leghatásosabb királis fázistranszfer katalizátor, ezért további kísérleteimhez is ezt használtam.



31. ábra

Ugyanakkor célul tűztem ki a hasonló szerkezetű **74a** mannopiranozid-alapú koronaéter szintézisét is, hogy tulajdonságaikat összehasonlíthassam (31. ábra). A mannóz-alapú koronaéterek szerkezete csak a C-2 szénatom konfigurációjában tér el a glükóz-alapú vegyületekétől. Amíg a glükóz-alapú makrociklusban a cukorrész 2-es és 3-as szénatom konfigurációja (2*R*) és (3*S*) (*transz* anellációjú), addig a mannóz esetében ugyanez (2*S*) és (3*S*) (*cisz* anellációjú). Azt kívántam vizsgálni, hogy ez a különbség milyen hatással lesz a katalizátor által generált aszimmetrikus indukcióra. Mivel csak a 2-es szénatom térállásában van eltérés a két koronaéter között, ezért együtt tárgyalom az előállításukat.

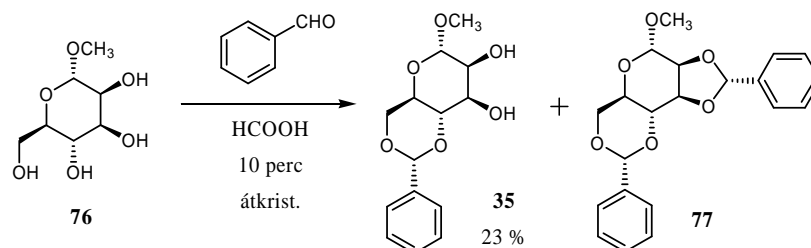
A szintézisek kiinduló anyagai a megfelelő 1-*O*-metil- α -D-hexopiranozidok, melyeknek jellegzetes reakciója aldehidekkel és ketonokkal Lewis-sav katalizátor jelenlétében a négyes-hatos helyzetben történő acetálképzés. Ezek a gyűrűs acetálok lúggal szemben ellenállóak – ez a következő lépések szempontjából fontos tulajdonság –, viszont savas melegítéssel elbonthatók. A **41a** és **74a** makrociklusok esetében a 4-es és 6-os hidroxilcsoportok védeése eltérően történik. Az α -metil-glükózidnak (**75**) benzilidén acetállá történő átalakítása könnyen elvégezhető benzaldehiddel ZnCl₂ jelenlétében [96]. Így közepes termeléssel (58 %) metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-glükopiranozidot (**23**) kaptam (32. ábra).



32. ábra

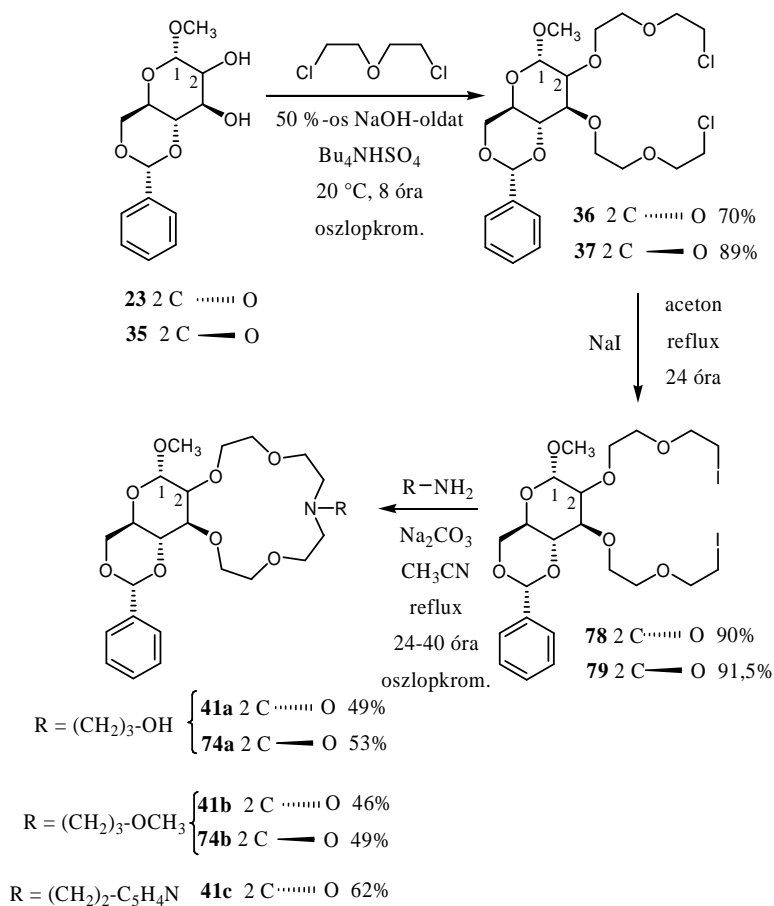
Ezzel a módszerrel azonban a metil- α -mannopiranozidból (**76**) a kívánt termék (**35**) kinyerése – a **77** melléktermék képződése miatt – nagyon gyenge termeléssel valósítható meg [97]. Ennek oka, hogy a 2-es és 3-as hidroxilcsoportok is acetált képeznek [98]. *Buchanan* szerint a metil- α -D-mannopiranozidot (**76**) benzaldehiddel rövid ideig (10 perc) reagáltatva 98%-os hangyasav jelenlétében elérhető (33. ábra), hogy döntően a **35** monobenzálozott termék kelet-

kezzen [99]. Habár a rövid reakcióidő nem kedvez a termelésnek, átkristályosítás után 23 %-kal nyertem a **35** metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-mannopiranozidot.



33. ábra

Ezután a védett glükopiranozid- (**23**) és mannopiranozid (**35**) szabad vicinális hidroxilcsoportjainak *O*-alkilezése következett kétfázisú rendszerben bisz(2-klóretil)-éterrel, mely nemcsak alkilezőszer, hanem oldószer is egyben (34. ábra).



34. ábra

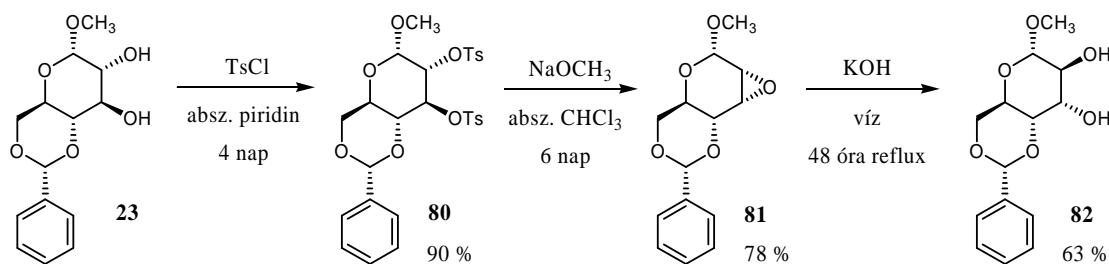
A *Gross* által kidolgozott fázistranszfer reakció szobahőmérsékleten, 50 %-os vizes NaOH bázis és közel sztöchiometrikus mennyiségű tetrabutilammónium-hidrogénszulfát (Bu_4NHSO_4) katalizátor jelenlétében történt (ionpár extrakció) [48]. A nyersterméket oszlopkromatografálva 70, ill. 89 %-os hozammal keletkezett a **36** és **37** biszklór-vegyület. Ezután a klóratomot - jobb kilépő csoportra - jódra kellett cserélni. A halogéncserét vízmentes nátrium-

jodiddal száraz acetonban végeztem 90 % körüli termelésekkel [50]. Az így nyert **78** és **79** biszjód-származékok alkalmasak arra, hogy elsőrendű aminokkal gyűrűt zárjunk *Gokel* módszerét alkalmazva [100]. A reakciót absz. acetonitrilben vízm. Na_2CO_3 bázis jelenlétében hajtottam végre több órás refluxáltatással. A polikondenzációs és intermolekuláris termékek keletkezésének visszaszorítása, valamint az intramolekuláris reakció elősegítése céljából, nagy hígításban (cukorra nézve 2-3 %) dolgoztam. Ezenkívül a Na_2CO_3 -ból keletkező NaI templát hatását is kihasználtam. A gyűrűzáró aminok a 3-amino-1-propanol, 3-metoxi-propilamin és a 2-(2-piridil)etil-amin voltak, mert a hidroxil- és metoxi-végű oldalkarok mellett a piridin-végcsoport (**41c**) hatását is vizsgálni kívántam extrakciós kísérletekben. Ilyen módon ötféle makrociklust állítottam elő. Az oszlopkromatográfiás tisztítások után 46-62 %-os hozamokat sikerült elérnem (34. ábra).

3. 1. 1. 2. Altróz-alapú koronaéterek szintézise

Folytatva a koronagyűrű felépítő cukorrész változtatását, a glükózból kétszeres inverzióval levezethető sztereoizomer altrózt választottam következő szintézisem kiinduló vegyületének. A cukorrész anellációja a glükózhoz képest itt is *transz*, de konfigurációját tekintve (*2S,3R*).

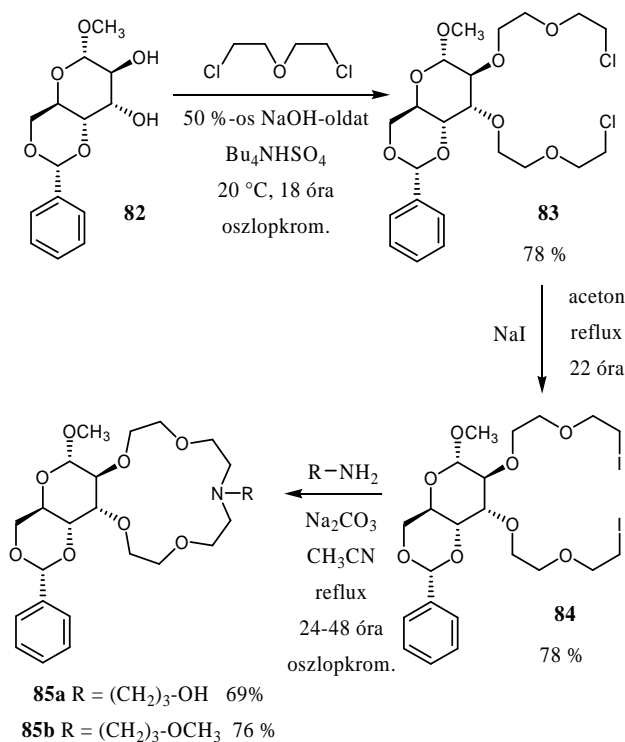
A szintézis kiinduló anyaga a metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-glükopiranozid (**23**) volt. Az irodalomban ismert módon [97] három lépésben sikerült a kiindulási glükóz C-2 és C-3 konfigurációit felcserélve a metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-altropiranozidhoz jutnom (**82**) (35. ábra).



35. ábra

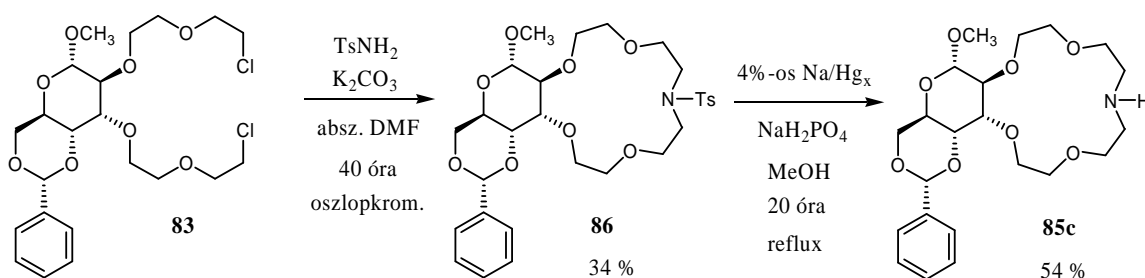
Először a szabad hidroxilcsoportokat tozil-kloriddal (TsCl) észteresítettem absz. piridinben szobahőmérsékleten. A piridin – oldószer funkcióján kívül – savmegkötő és katalikus tulajdonságokkal is rendelkezik. Átkristályosítás után jó termeléssel (90 %) nyertem a **80** ditozilvegyületet. Ebben a két tozilcsoport vicinális *transz* helyzeténél fogva lúgos közegben lehasítható, illetve epoxigyűrűvé záródik. Metanolos oldatban nátrium-metilát hatására, szobahőfokon 6 nap alatt **81** α -D-allopiranozid-származék keletkezett. Az epoxicukrok feszült gyűrűje különböző nukleofilekkel – így vízzel is – könnyen nyitható. A lúgos hidrolízist 48 órás refluxálással hajtottam végre, majd átkristályosítás után 63 %-os termeléssel keletkezett a me-

til-4,6-*O*-benzilidén- α -D-altropiranozid (**82**). A vegyületből a már előbb ismertetett módon (szabad hidroxilcsoportok bisz(2-klóretil)éterrel történő alkilezése, halogéncseré, különböző aminokkal történő gyűrűzárás) jutottam a nitrogénen különböző szubsztituensekkel ellátott koronaéterekhez (**85a** és **85b**). Az egyes előállítási és tisztítási lépéseket a 36. ábra mutatja be részletesen.



36. ábra

A nitrogénen szubsztituátlan altropiranozid alapú koronaéter (**85c**) előállítása is célom volt, melyet két lépésben valósítottam meg (37. ábra).



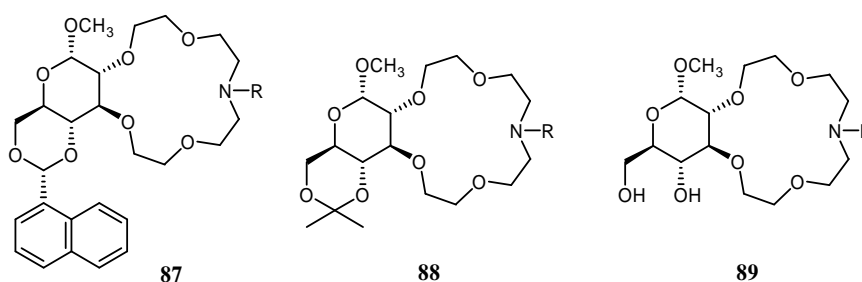
37. ábra

Először irodalmi analógia alapján a **83** altróz-alapú diklór-származékot egy ekvivalens *para*-toluol-szulfonamid (TsNH₂) reagáltattam híg DMF-os oldatban, vízzel. K_2CO_3 jelenlétében [101]. Oszlopkromatográfia után 34 %-os termeléssel nyertem a kristályos **86** makrociklust. (Ez – úgy, mint savamid-származék – nem tekinthető komplexálásra alkalmas koronaéternek, ugyanis a nitrogénatom nem rendelkezik donálásra hajlamos elektrópárral.) A tozilcsoport eltávolítása 4 %-os nátrium-amalgámmal történt [102] absz. metanolban, nátrium-

dihidrogén-foszfát jelenlétében, 54 %-os hozammal. Ezzel a módszerrel a cukorrész változása elkerülhető volt.

3. 1. 2. A glükopiranozid 4,6-*O*-védőcsoportjának változtatása

A kutatócsoportban sok értékes információt nyertek a monoszacharid-alapú monoaza-15-korona-5 éterek körében szerkezet-hatás összefüggések terén. Közülük a 4,6-*O*-benzilidén- α -D-glükopiranozid-alapú koronaéterekkel értek el jó eredményeket. Céлом volt vizsgálni a 4-es és 6-os hidroxilcsoporton lévő védőcsoport szerepét. Változtatva vagy elhagyva a benzilidén védőcsoportot, tanulmányozni kívántam a molekulák katalitikus tulajdonságait. Ezért néhány más védőcsoporttal szubsztituált, új koronaétert (**87-89**) állítottam elő (38. ábra).



38. ábra

3. 1. 2. 1. Naftilmetilén védőcsoporttal ellátott glükóz-alapú koronaéterek (**87**) szintézise

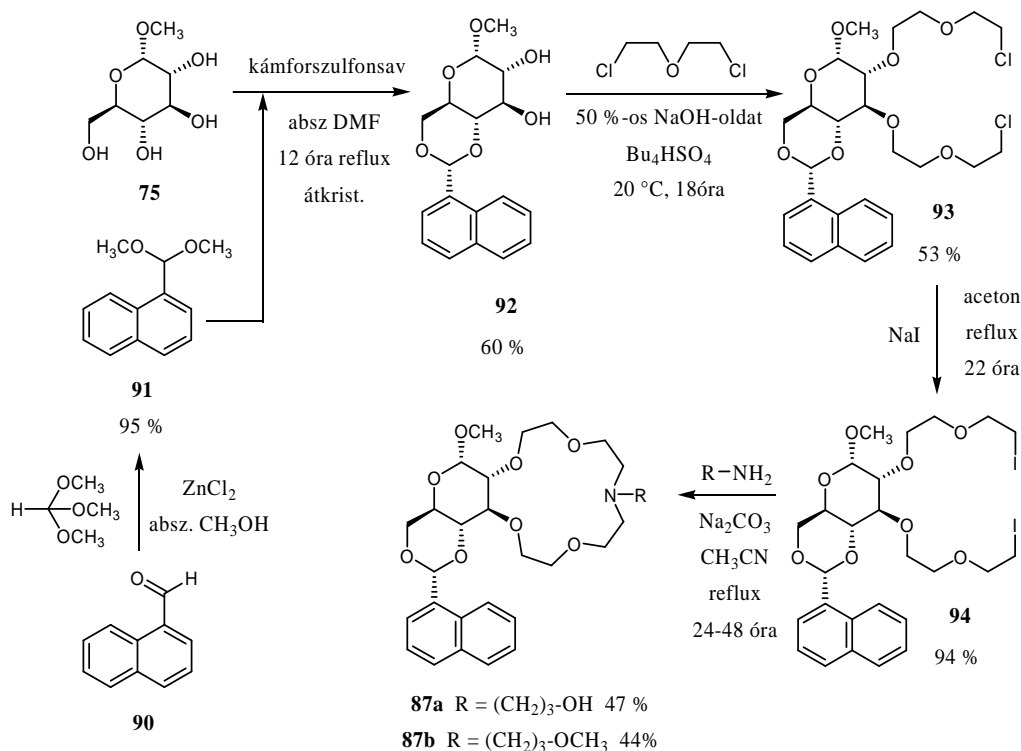
Mivel a naftilmetilén nagyobb térkitöltésű csoport, mint a benzilidén, feltételezhető volt, hogy főleg szterikus, kisebb mértékben elektronikus hatások befolyásolhatják a koronaéter katalizátorok enantiomer megkülönböztető képességét.

Az irodalomban a 2-naftilmetilén védőcsoporttal szintetizált metil-4,6-*O*-(2-naftilmetilén)- α -D-glükopiranozid előállítása le volt írva [103], így ennek analógiájára kezdtem el kísérleteimet, hogy 1-naftilmetil-származékhoz (**92**) jussak (39. ábra).

Az α -metil-glükozid (**75**) acetálozását 1-naftaldehid-dimetilacetállal (**91**) végeztem (átaacetálozási reakció), mely reakcióképesebb az aromás aldehideknél [104]. Ezért először a **91** dimetil-acetál vegyületet állítottam elő az 1-naftaldehidből (**90**) trimetil-ortoformiáttal vízmentes ZnCl_2 jelenlétében. A következő lépésben az α -metil-glükozidot (**75**) reagáltattam az 1-naftaldehid-dimetilacetállal (**91**) absz. DMF-ban, kámforszulfonsav katalizátor jelenlétében. Ennek eredményeképpen 60 %-os termeléssel a **92** 4,6-*O*-(1-naftilmetilén)-származékot kaptam, amely ezidáig nem volt ismert az irodalomban (39. ábra).

A szabadon maradt 2-es és 3-as hidroxilcsoportokon a már korábban ismertett módszerrel alakítottam ki a makrociklusos gyűrűt. A **92** vegyületet bisz(2-klóretil)éterrel alkileztem (**93**).

Oszlopkromatográfiás tisztítás után a klóratomokat jódra cseréltem (**94**), végül a **94** biszjód podandot kétféle propanolaminnal (3-amino-1-propanollal és 1-amino-3-metoxipropánnal) ciklizáltam. Kromatográfiás tisztítás után a **87a** és **87b** makrociklusokat 47 % és 44 %-os hozamokkal kaptam (39. ábra).



39. ábra

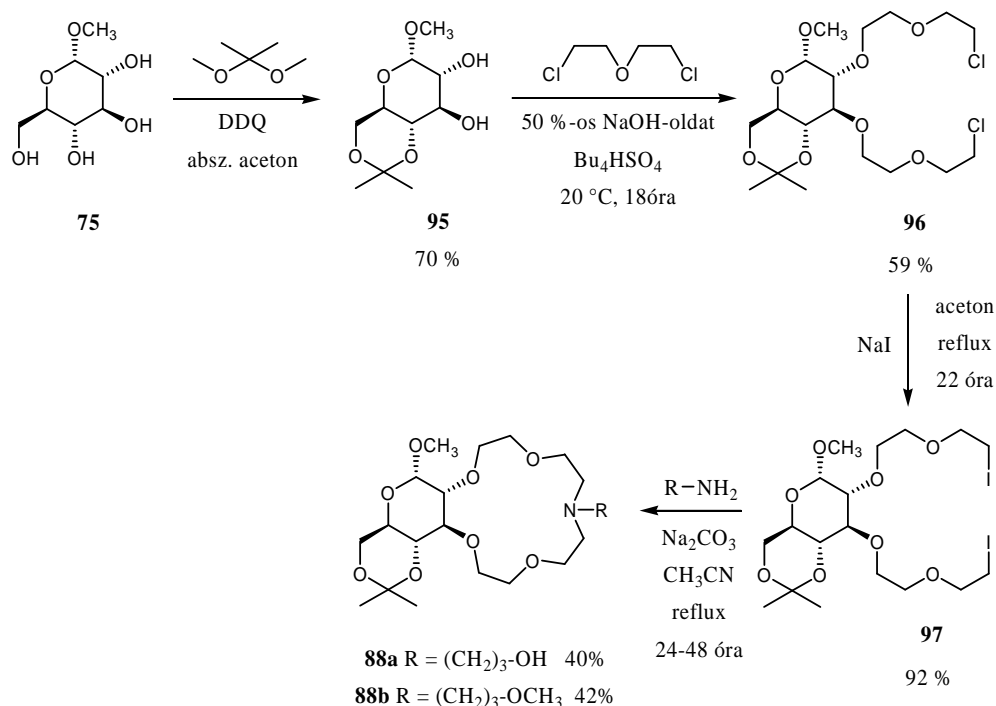
3. 1. 2. 2. Izopropilidén védőcsoporttal ellátott glükóz-alapú koronaéterek (**88**) szintézise

Foglalkoztam glükóz-alapú, izopropilidén védőcsoportot tartalmazó makrociklus előállításával is.

Az irodalomban több módszer található az α -metil-glükozid (**75**) izopropilidén védőcsoporttal történő védeésre. Az egyik módszer szerint a reakciót absz. acetoneban (reaktáns és oldószer), frissen izzított ZnCl₂ Lewis-sav katalizátor jelenlétében hajtják végre [105]. Mivel a reakciót többszöri ismétlés után sem tudtam reprodukálni megfelelő termeléssel (átlagosan 18 %-os hozam), ezért egy másik acetáلكépzési reakciót valósítottam meg (40. ábra). Szobahőmérsékleten a metil- α -D-glükopiranozid (**75**) 2,2-dimetoxi-propánnal, 2,3-diklór-5,6-dicián-*p*-benzokinon (DDQ) katalizátor jelenlétében, absz. acetoneban jó termeléssel (70 %) adta a metil-4,6-*O*-izopropilidén- α -D-glükopiranozidot (**95**) [106].

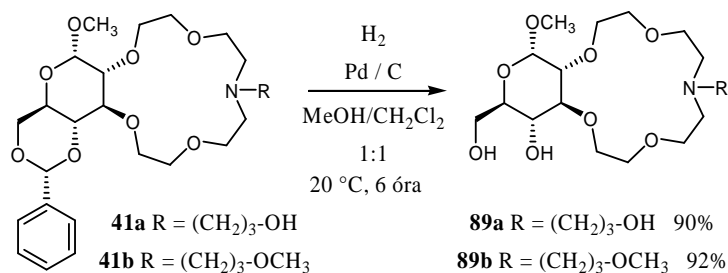
A koronagyűrű kiépítése a már ismertetett módon történt (40. ábra). A **95** védett monoszacharid szabad hidroxilcsoportjait bisz(2-klóretil)-éterrel alkileztem fázistranszfer körülmények között. Problémát jelentett, hogy a **96** biszklór vegyület oszlopkromatográfiás tisztítása során megjelent a négyes és hatos helyzetben védőcsoportot nem tartalmazó származék is

(FAB-MS és $^1\text{H-NMR}$ alapján). Amennyiben a kromatografálást Al_2O_3 -tölteten végeztem, így sikerült FAB-MS és $^1\text{H-NMR}$ spektrum alapján tisztán megkapnom a **96** terméket 59 % hozammal. A **96** vegyületben a klóratomokat jódra cseréltem, majd elsőrendű aminokkal gyűrűzáró reakciókat végeztem. Kromatográfia után a **88a** hidroxipropil oldalkarral rendelkező lariatért 40 %-os, a **88b** metoxipropil szusztituenst tartalmazó származékot pedig 42 % termeléssel nyertem.



3. 1. 2. 3. A 4,6-*O*-védőcsoportot nem tartalmazó glükóz-alapú koronaéterek (**89**) szintézise

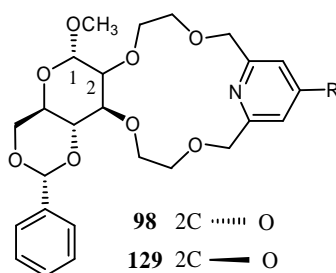
A már korábban előállított **41a** és **41b** makrociklusok benzilidén védőcsoportja katalitikus hidrogénezéssel könnyen eltávolítható (41. ábra). A hidrogénezést csontszenes palládium katalizátor alkalmazásával metanol és CH_2Cl_2 1:1 arányú elegyében, atmoszféra nyomáson és szobahőmérsékleten végrehajtva jutottam a **89a** és **89b** védőcsoport nélküli koronaéterekhez. A szirup konzisztenciájú, vízdoldható termékeket jó termeléssel (~ 90 %) kaptam.



3. 1. 3. Piridin egységet tartalmazó monoaza-15-korona-5 típusú vegyületek szintézise

A kutatócsoportomban korábban kimutatták, hogy a makrociklusok koronagyűrűjének nitrogénatomján a különböző szubsztituensek (oldalkarok) jelentősen befolyásolják a komplexképzést, sőt az egyes reakciókban kiváltott aszimmetrikus indukció mértékét is [50, 107]. Felmerült a gondolat, hogy érdemes lenne módosítani a 15-korona-5 típusú molekulát piridingyűrű beépítésével (az irodalomban sokféle piridintartalmú makrociklus ismeretes).

A **98** és **129** új típusú koronaéterektől azt vártam (42. ábra), hogy a piridingyűrű beépítése – megtartva a komplexképzésben résztvevő nitrogén atomot – hatással lesz az enantiomer megkülönböztető képességre. Feltételeztem, hogy a piridingyűrű merevebbé teszi a molekula szerkezetét. Másfelől az aromás jelleg miatt π - π kölcsönhatás kialakítására is képes. Ezekon kívül vonzó volt az a tény is, hogy egyes királis piridintartalmú koronaéterek képesek a királis ammóniumsók enantiomerjeit megkülönböztetni, ezért racemátok rezolválására használhatók [30].



42. ábra

A szintéziseket a piridines származékok esetében nagyrészt az irodalmi leírások alapján végeztem (egyes eljárásokat módosítottam), a cukorszármazékok előállítását és az összekapcsolási reakciókat saját módszerek, ill. irodalmi analógiák alapján valósítottam meg.

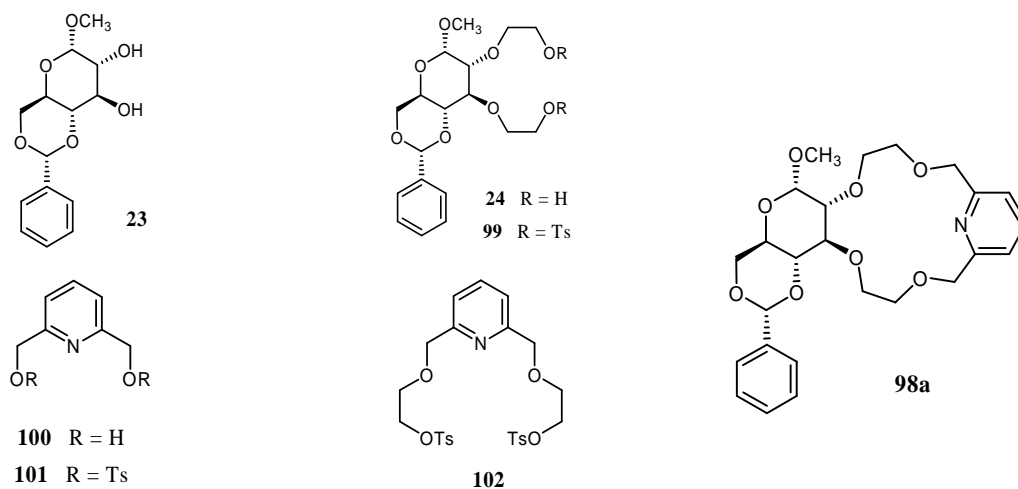
3. 1. 3. 1. Glükopiranozid-alapú piridingyűrűt tartalmazó koronaéter (98a) szintézise

A következőkben vázolt soklépéses szintézisek kulcsintermedierjei a 43. ábrán látható királis **23** részlegesen védett glükopiranozid, a **24** „félkorona diol”, a **99** ditorzilszármazék, illetve a piridintartalmú gyűrűzáró egységek (**100**, **101** és **102**), melyek kondenzációjával a **98a** makrociklust kívántam előállítani.

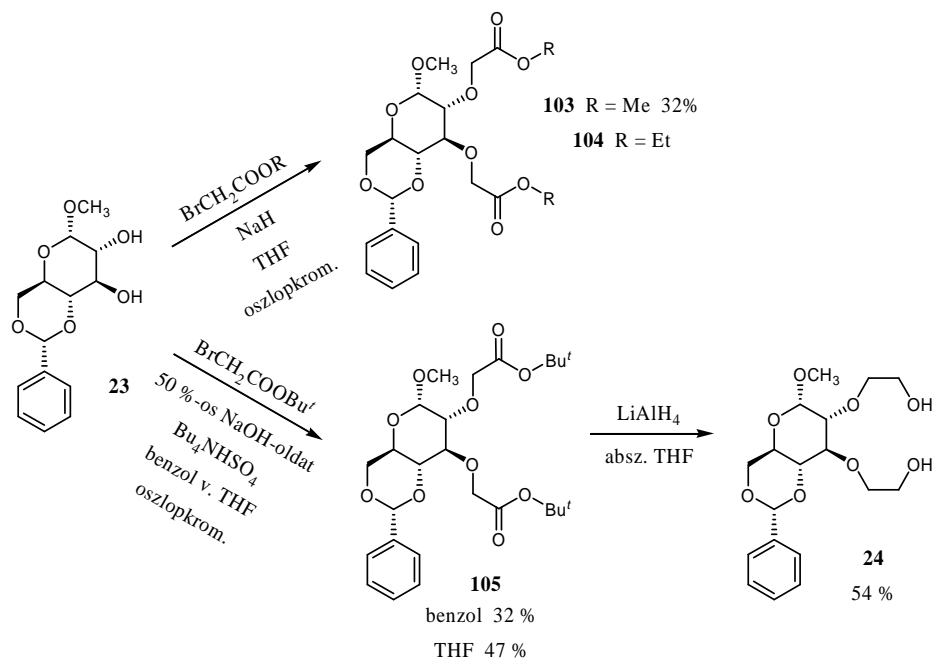
3. 1. 3. 1. 1. Metil-4,6-*O*-benzilidén-2,3-*O*-bisz(2-hidroxietyl)- α -D-glükopiranozid (**24**) előállítása

A szintézis kiinduló vegyülete minden esetben a metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-glükopiranozid (**23**) volt. Ezen vegyület 2-es és 3-mas hidroxilcsoportjain kívántam kialakítani

a primer alkohol funkcióval rendelkező „félkorona diolt”. Az előállítás során többféle szintézist is kipróbáltam (44. ábra).



43. ábra



44. ábra

Stoddart és munkatársai a **24** vegyületet korábban úgy állították elő, hogy a **23** cukorvegyületet allil-bromiddal alkilezték, a kapott diallil származékot ózonolízissel oxidálták, majd NaBH_4 -del redukálták [38]. Ózonizátor hiányában azonban más módszert kellett választanunk.

Először analógiák alapján brómcetsav-észterekkel próbáltam a hidroxilcsoportokat alkilezni [108]. A benzálcukrot (**23**) NaH bázis jelenlétében reagáltattam brómcetsav-metilészterrel absz. THF-ban (14. ábra). A reakció hosszas refluxáltatás (10-12 óra) és oszlopkromatográfia után sem eredményezett megfelelő tisztaságú és mennyiségű kívánt **103**

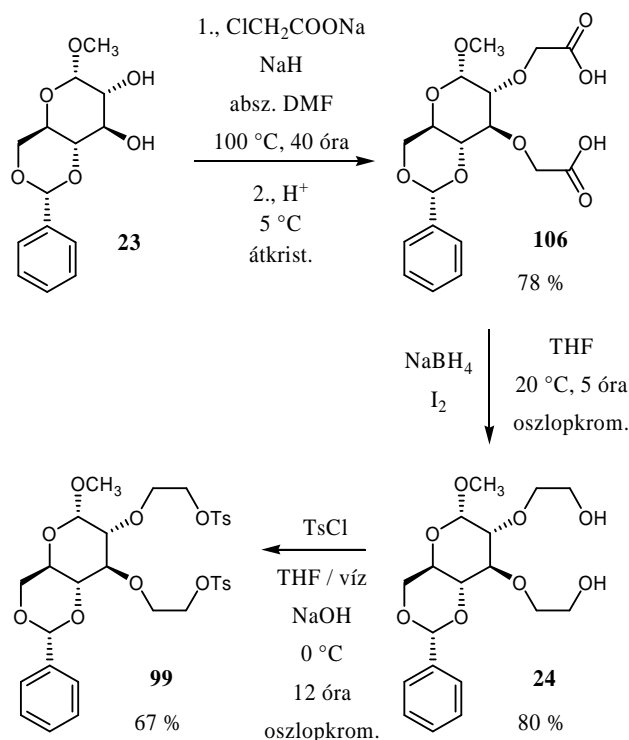
dimetilésztert. Hasonló volt a helyzet **104** dietilészter esetében is. A vegyület – FAB-MS mérés alapján is – sok melléktermék képződése közben keletkezett, melyet így nem preparáltam ki. Mivel az előző kísérletek nem vezettek eredményre, – egy másik irodalmi analógiát felhasználva [109] – a további reakciókat brómcetsav-*terc*-butilészterrel végeztem (44. ábra). A *terc*-butilészterek előnye, hogy fázistranszfer reakcióban is alkalmazhatók, mert a vizes-lúgos közegben is sokáig stabilak maradnak. A **23** glükóz-származékot folyadék-folyadék (benzol és 50 %-os vizes NaOH-oldat) fázistranszfer reakcióban, félekvivalens mennyiségű Bu_4NHSO_4 katalizátor jelenlétében reagáltattam a halogén-észterrel, 10 °C-on 40 percen keresztül. Rövid szilikagél oszlopon történt hexános eluálás után szerény hozammal (32 %) kaptam a kívánt *terc*-butilészter származékot (**105**), melynek tömegspektrumában az 510 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ molekulasúcs erős intenzitással jelentkezett, de a $^1\text{H-NMR}$ spektrum alapján még szennyezett volt. Változtatva az oldószert, benzol helyett THF-t használtam, így oszlopkromatográfiás tisztítás után immár közepes termeléssel (47%) meglehetősen tisztán ($^1\text{H-NMR}$ és FAB-MS alapján) sikerült előállítanom a **105** cukordiésztert. A termelés növekedésének az lehetett az oka, hogy a THF jobban oldja a vizes lúgot. A kezdetben szirupszerű anyag (**105**) az oszlopkromatográfiás tisztítás optimálása (tisztá CH_2Cl_2 eluens) után kristályosodott.

A **105** diészter redukciója LiAlH_4 -del történt absz. THF-ban, 24 órás refluxáltatással. (44. ábra). A feldolgozáskor keletkező csapadék megnehezítette az anyag kinyerését. Amennyiben etanollal hígítottam a reakcióelegyet, majd celit rétegen szűrtem, akkor – kis mennyiséggel végezve a reakciót – elfogadható hozammal (54 %), kicsit szennyezetten kaptam a **24** diolt. Azonban többszöri ismétlés után bebizonyosodott, hogy a módszer nem reprodukálható, ezért más szintézisutat kerestem.

Korábban a tanszék kutatói a metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-glükopiranozidot (**23**) monoklór-ecetsavval *O*-alkilezve állították elő a **106** disav-származékot [110]. A reakcióban frissen készített KOBU^{I} -ot alkalmazták. A terméket feldolgozás és átkristályosítás után 36%-os termeléssel sikerült tisztán kinyerni. Elkerülve a fém káliummal történő munkavégzést, valamint a KOBU^{I} hosszas elkészítését, a reakciót absz. DMF-ban NaH bázis jelenlétében hajtottam végre a klórecetsav nátrium sójával (45. ábra). Feldolgozás után a disavat (**106**) nátrium-sójából erős hűtés mellett szabadítottam fel, ügyelvén arra, hogy a cukron található védőcsoportok ne hasadjanak le a sósavas kezelés során. Így 78 %-os hozamot sikerült elérnem. Az anyag titrálással, fajlagos forgatásméréssel, FAB-MS spektroszkópiával és ^1H -, ill. ^{13}C -NMR spektroszkópiával is tisztának bizonyult.

A **24** cukor-diolhoz vezető utolsó lépés a **106** disavszármazék redukciója volt. Az irodalomban némely esetekben LiAlH_4 -et alkalmaznak, azonban ezt el akartam kerülni. Ezért egy

irodalmi analógia alapján **106** dikarbonsavat $\text{NaBH}_4 + \text{I}_2$ eleggyel redukáltam [111]. A módszer rendkívül egyszerű, ugyanis THF oldószerben, szobahőfokon, 5 órás reakcióban keletkezett a „félkorona diol” (**24**) oszlopkromatográfiás tisztítás után 80 %-os termeléssel, melyet FAB-MS-, ^1H - és ^{13}C -NMR spektroszkópiával azonosítottam. Az anyag FAB-MS spektrumában a $[\text{M} + \text{Na}]^+$ is megmutatkozott.



45. ábra

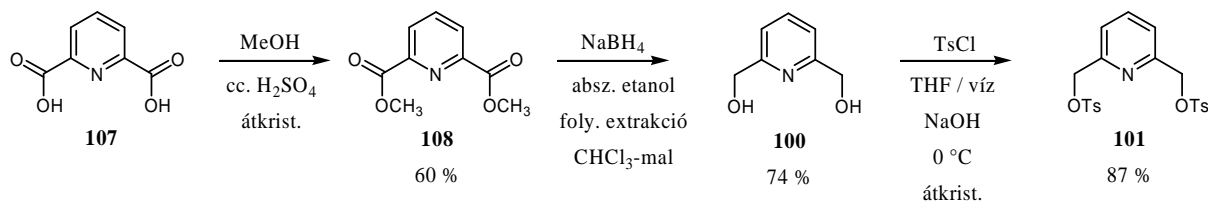
3. 1. 3. 1. 2. Metil-4,6-*O*-benzilidén-2,3-*O*-bis(*p*-toluolszulfoniloxietil)- α -*D*-glükopiranozid (**99**) előállítása

A kapcsolásra alkalmas királis komponenst (**99**) az előbb bemutatott **24** diol tozilezésével kaptam (45. ábra), a hidroxilcsoportot ezáltal reaktív észterré (jó távozó csoporttá) alakítottam, ezáltal elősegítve a gyűrűzáró lépésben a nukleofil szubsztitúciót. A **24** cukordiolot THF és 40 % vizes NaOH elegyében, alacsony hőmérsékleten tozil-kloriddal reagáltatva [112], oszlopkromatográfia után 67 %-os hozammal nyertem a **99** ditozil-származékot.

3. 1. 3. 1. 3. A piridingyűrűt tartalmazó vegyületek szintézise

Ebben a fejezetben csak röviden ismertetem a vegyületek előállítását, mivel azok az irodalomban leírtak alapján történtek (esetenként módosított formában). A szintézissorzat kulcsintermedierje a 2,6-bisz(hidroximetil)-piridin (**100**), melyből kiindulva két különböző módszerrel haladtam tovább a szintézissorban. Az egyik esetben tozileztem azt (46. ábra), míg

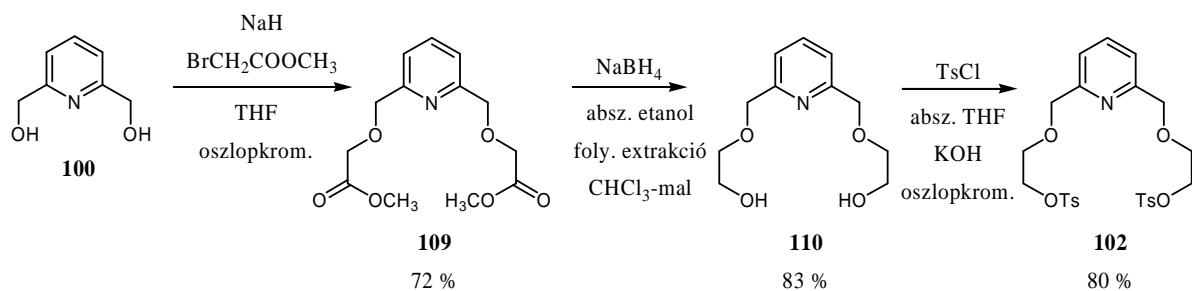
a másik esetben egy lánchosszabbító lépést végeztem, és a terméken alakítottam ki a szükséges funkciós csoportot (47. ábra).



46. ábra

A 2,6-dipikolinsavat (**107**) metanollal (reagens és oldószer) észteresítettem kénsavas közegben [113]. A **108** diésztert átkristályosítás után 60 %-os termeléssel nyertem, melyet NaBH_4 -del a megfelelő diollá redukáltam [108a]. A **100** diolt kloroformmal folyamatos extrakcióval ún. perforátorban 74 %-os termeléssel kaptam. Végül a **100** diol tozilezésével **101** ditozil származékhoz jutottam. Az irodalom több lehetséges megoldást is kínál a diol tozilezésére: az egyik módszer szerint absz. THF-ban szilárd KOH jelenlétében reagáltatva [114], a másik szerint CH_2Cl_2 -40%-os KOH-oldat kétfázisú rendszerben végrehajtva [26]. Az általam alkalmazott módszer némileg eltért ezektől [112]. Az észteresítést tozil-kloriddal vizes NaOH-oldat és THF elegyében végeztem 0 °C-on (ezen a hőfokon kisebb a TsCl hidrolízisének sebessége, mint reakciósebessége a diollal). Átkristályosítást követően 87 %-os kihozattal keletkezett a **101** vegyület, mely alkalmas volt gyűrűzárásra a megfelelő cukorszármazékokkal (46. ábra).

A lánchosszabbító lépést úgy valósítottam meg, hogy a **100** diolt hat ekvivalens bróm-

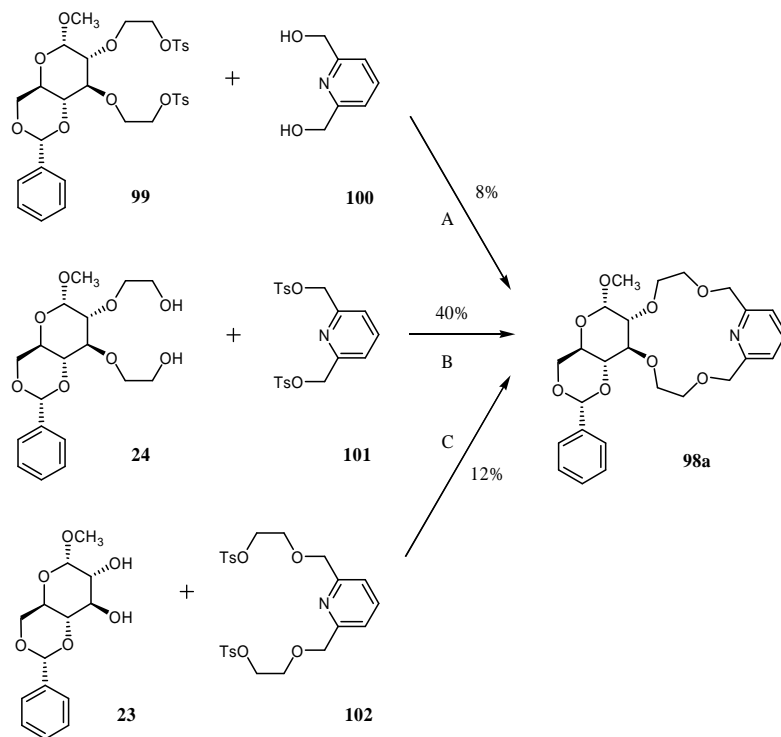


47. ábra

ecetsav-metilészterrel *O*-alkileztem NaH jelenlétében absz. THF-ban, reflux hőmérsékleten (47. ábra) [108b]. Figyelmem kívül hagyva az irodalomban részletezett bonyolult feldolgozási folyamatot, szilikagél oszlopon kromatografálva kaptam a **109** dimetilészter származékot (72 % termelés), melyet szobahőfokon NaBH_4 -del absz. etanolban redukáltam **110** diollá [108b]. A terméket CH_2Cl_2 -nal történt folyamatos extrakcióval nyertem ki 83 %-os hozammal. Ezután következett a **102** ditozil-származék szintézise, ami azonban THF-40%-os NaOH-oldat rendszerben nem sikerült, így másik megoldást választottam. A **110** diolt absz. THF-ban reagáltattam TsCl-dal porított KOH jelenlétében [114]. Oszlopkromatográfiás tisztítást követően 80 %-

os termeléssel kaptam a **102** gyűrűzáró komponenst. Ez a vegyület megfigyelésem szerint instabilnak mutatkozott.

3. 1. 3. 1. 4. A **98a** glükóz-alapú piridingyűrűt tartalmazó koronaéter szintézise



48. ábra

NaH, absz. DMF, Ar, 60 °C, 60 óra A, B és C eljárások

A **98a** piridingyűrűt tartalmazó vegyületet háromféleképpen szintetizáltam (A, B és C eljárás). A polikondenzációs termékek csökkentése céljából a makrociklusok szintézisét híg oldatokban végeztem, elősegítve ezzel az intramolekuláris gyűrűzáródás lehetőségét az intermolekuláris reakciókkal szemben. A 15 tagú gyűrű keletkezését a nátrium kation templáthatása is segítette. A gyűrűzárásokat absz. DMF-ban (ez kísérleteim alapján jobbnak bizonyult, mint a THF) NaH jelenlétében hajtottam végre 60 °C-on, 60 órás kevertetéssel. A gyűrűzárásokat már a nyerstermékben egyértelműen igazolta a tömegspektrumokban megjelenő nátriummal komplexált $[M+Na]^+$ csúcs. A tiszta **98a** piridingyűrűt tartalmazó koronaéterhez Al_2O_3 oszlopon történt kromatográfiával jutottam, miután az oszlopon nem csak a tisztítás, hanem a komplexbontás is megtörtént (48. ábra).

A 2,6-bisz(hidroxi)metil-piridin (**100**) és a cukoralapú **99** ditozilát reakciója (A módszer) csak 8 %-kal adta a **98a** makrociklust. A másik verzióban (B módszer) a 2,6-piridindimetil-ditozilát (**101**) a **24** glükóz-diollal 40 %-kal eredményezte a **98a** koronaétert. A **102** ditozilát és **23** cukorvegyület gyűrűformáló reakciójában (C módszer) mindössze 12 %-os termelést siker-

rült megvalósítanom. Kísérletet tettem az A, B és C módszerek termelésbeli különbségeinek magyarázatára, mely eltérés mögött az intramolekuláris gyűrűzárás közben fellépő templát effektus hatékonysága állhat. Azt valószínűsítettem, hogy akkor a legkedvezőbb a kívánt koronagyűrű kialakulása, ha mindkét reakciópartner idomulni képes a Na^+ kation hatására. Ezt a templát hatást megpróbáltam jellemezni a reagensek komplexáló képességével, melyet FAB-MS spektroszkópia segítségével Na^+ kationnal vizsgáltam (1. táblázat). Összehasonlítottam a komplexált és nem komplexált csúcsok relatív intenzitását (PI), ahol $\text{PI} = [\text{reagens} + \text{Na}]^+ / [\text{reagens} + \text{H}]^+ \times 100$, miközben feltételeztem, hogy a molekulák 1:1 komplexet alkotnak.

1. táblázat: A gyűrűzáró egységek relatív csúcsintenzitásai

Vegyület	Gyűrűzáró reagensek				
	100	101	102	24	99
$\text{PI} = [\text{M} + 23]^+ / [\text{M} + \text{H}]^+ \times 100$	2,8	44	1450	410	900

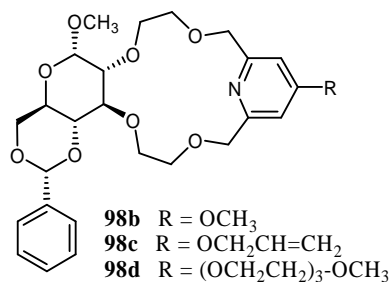
A **99** dítózilcukor viszonylag erős komplexképző ($\text{PI}_{99} = 900$), de a **100** piridin-dimetanol ($\text{PI}_{100} = 2,8$) rendkívül kis hajlama alacsony termelést tesz csak lehetővé a gyűrűzárási lépésben. Ugyanakkor viszont B módszer esetében mindkét reagens hajlamos a templát hatásra; **101** dítózilát ($\text{PI}_{101} = 44$) és a **24** „félkorona diol” ($\text{PI}_{24} = 410$) jelentős komplexképzést mutat, ennek lehet következménye a relatíve jó, 40 %-os termelés. A C módszer esetében a **102** dítózil kiváló értéke ($\text{PI}_{102} = 1450$) nem elegendő, mivel a **23** cukorszármazék másodrendű hidroxilcsoportjai alacsony reaktivitásúak. Emiatt van alacsony termelés (12 %). Érdekes megfigyelni, hogy a diolok tozilezésével megnő a komplexáló képességük, így $\text{PI}_{24} = 410$ érték $\text{PI}_{99} = 900$ -ra növekszik. Ennek a hatásnak különös fontossága van a piridin-dimetanol (**100**) esetén, mivel tozilezésével 15-szörösére nő ez az érték (2,8-ról 44-re). Hasonló jelenséget már korábban is megfigyeltek a koronaétereknél [42].

Érdemes megjegyezni, hogy a templát hatáson kívül, más tényezők is szerepet játszhatnak a gyűrűzárási reakció termelésének alakulásában. Nem tanulmányoztam, de feltételezhető a különböző tozilátok eliminációja is. Ebben az esetben is a B módszer lesz a kedvezményezett, mivel a **101** vegyület csak szubsztitúciós reakciót ad, míg a **99** és **102** vegyületek eliminációra is hajlamosak [115].

3. 1. 3. 2. Szubsztituált piridingyűrűs koronaéterek (98b-d) szintézise

A **98a** makrociklusban lévő piridingyűrűre szubsztituensek bevitele (49. ábra) többféle célból történhet. Az alliloxi csoport (**98c**) például lehetővé tenné a szilikagélhez való kötést,

mellyel királis ammóniumsók racém elegyének elválasztását lehetne tanulmányozni, míg a metoxicsoport (**98b**) a molekula lipofilitását változtatná meg.

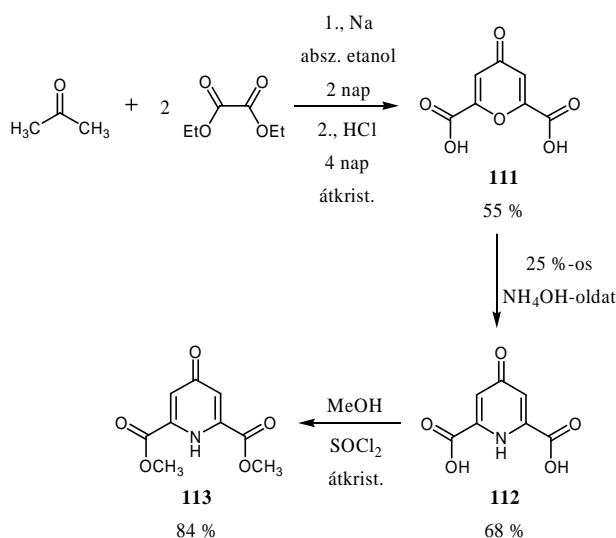


49. ábra

A **98d** lariat éter esetében a visszahajló hosszú kar hatással lehetne a **98a** makrociklus komplexképzésére, valamint ezen keresztül esetleg az enantiomer megkülönböztető képességére. Molekulamodellzéssel számítottam (lásd. 68. o.), hogy a visszahajló oldalkarban nyolc atom távolságra lévő heteroatom esetén a molekula már lariat éterként viselkedne.

3. 1. 3. 2. 1. A szubsztituált piridinvegyületek szintézise

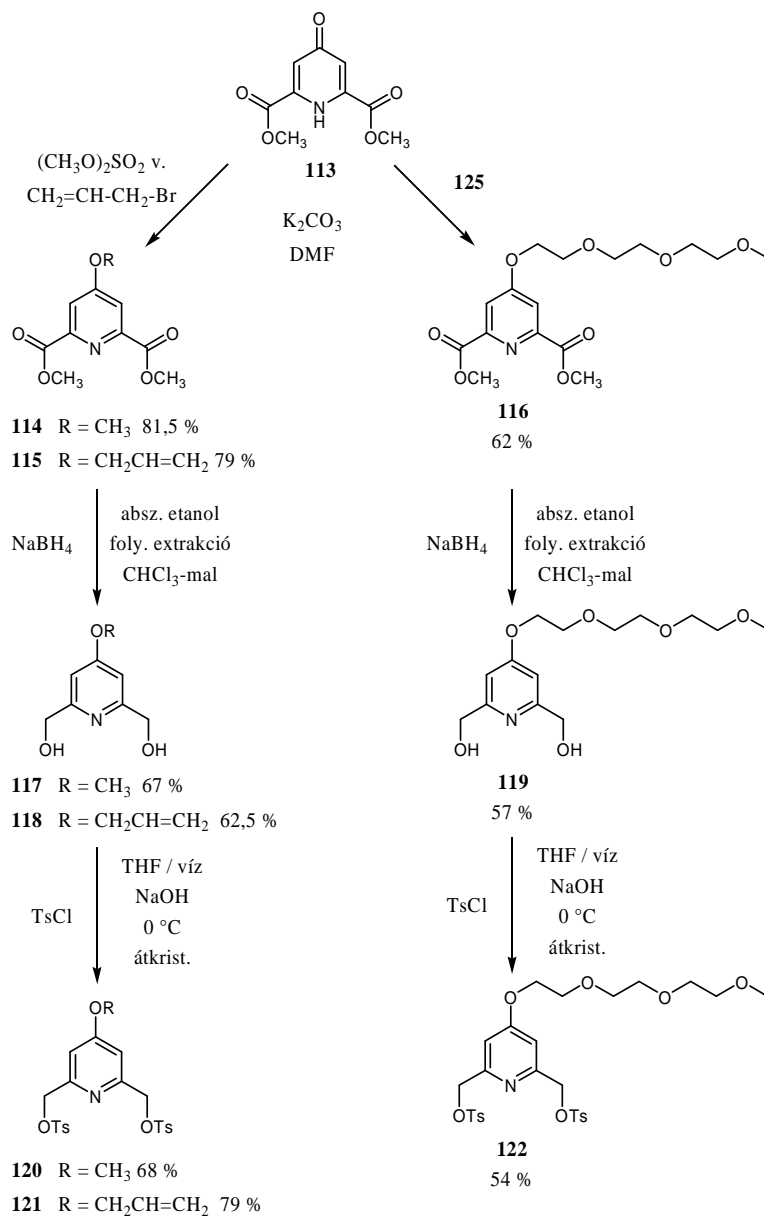
A szubsztituált ditiozilvegyületekhez (**120**, **121** és **122**) egy kivételtől eltekintve irodalmi leírás vagy irodalmi analógia alapján jutottam. Ezen kapcsolókomponensek közös kiinduló vegyülete a dimetil-kelidamát (**113**), melynek előállítása után a szintézissor háromfelé ágazik [116].



50. ábra

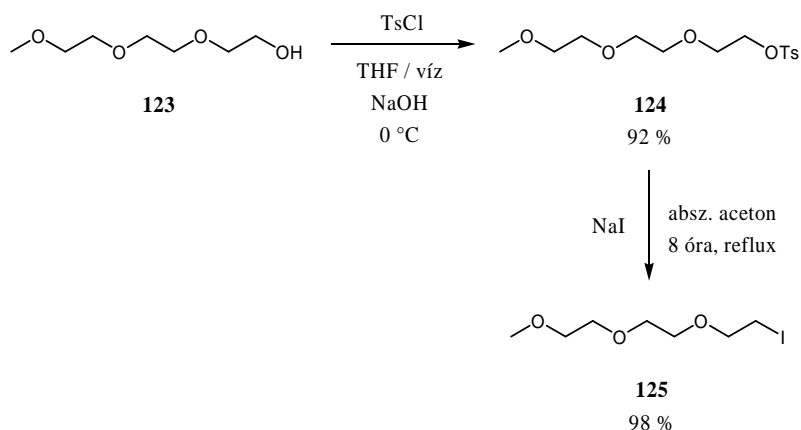
Huszthy és munkatársai részletes leírásait döntő részben sikerült reprodukálnom (50. ábra) [116]. Legelőször a kelidonsavat (**111**) állítottam elő vegyes Claisen-kondenzációval, amikor is az acetontól nátrium-etilát hatására keletkező konjugált bázis reagál a dietiloxaláttal, majd sósavas kezelés hatására kialakul a hattagú gyűrű. [116]. A következő lépésben

az oxigén-nitrogén cserét 25 %-os ammónia-oldattal végeztem, majd a keletkező kelidámsavat (**112**) metanolban tionil-klorid segítségével észterésítettem (50. ábra). Ezután a dimetil-kelidamát (**113**) fenolos hidroxil-csoportját a megfelelő alkil-halogeniddal K_2CO_3 bázis jelenlétében alkileztem (51. ábra). Az alkilező ágensek a dimetil-szulfát, allil-bromid és 1-jód-10-metil-1,4,7,10-tetraoxadekán (**125**) voltak.



51. ábra

A **125** jód származékot két lépésben állítottam elő a kereskedelemben kapható **123** monometil-éter származék tozilezése [117], és a tozil-csoport jodiddá történő cseréje után [118] jó hozamokkal (92 ill. 98 %) (52. ábra).

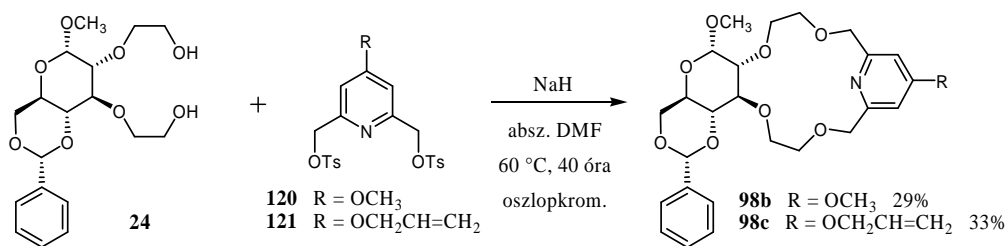


52. ábra

Az így kapott 4-szubsztituált-2,6-piridindikarboxilátokat (**114**, **115** és **116**) NaBH_4 -del redukáltam **117**, **118** és **119** diolokká. Ezekből TsCl-dal THF-vizes NaOH rendszerben alacsony hőmérsékleten reagáltatva nyertem az **120**, **121** és **122** ditozil-származékokat [112]. A kapott vegyületeket halmazállapotuk szerint vagy átkristályosítottam, vagy oszlopkromatográfián tisztítottam (51. ábra).

3. 1. 3. 2. 2. A szubsztituált piridintartalmú koronaéterek (**98b-d**) gyűrűzárási lépése

A metoxi- és alliloxi-csoporttal szubsztituált piridintartalmú koronaéterek a legjobban bevált B eljárás szerint készültek. A **24** királis diol **120** és **121** ditozilát származékokkal (NaH , absz DMF, 60 °C) való reakciója szolgáltatta a **98b** és **98c** új koronavegyületeket kromatográfia után viszonylag szerény termelésekkel (**98b** 29 %, **98c** 33 %). A koronaéterek szintézisét a 53. ábrán foglaltam össze. A **98d** lariatét a disszertáció elkészültéig nem sikerült megtisztítanom.



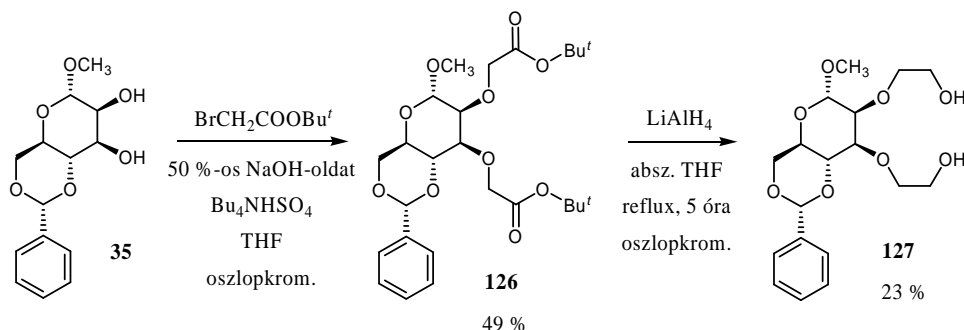
53. ábra

3. 1. 3. 3. Egy piridintartalmú mannóz-alapú koronaéter (**129**) szintézise

Az előző fejezetben bemutatott glükóz-alapú **98a** koronaéter szintézise mellett tulajdonságaik összehasonlítása végett célul tűztem ki a hasonló szerkezetű mannóz-alapú makrociklus előállítását is.

3. 1. 3. 3. 1. A metil-4,6-*O*-benzilidén-2,3-*O*-bisz(2-hidroxietyl)- α -D-mannopiranozid (**127**) előállítása

Pietraszkiewicz leírása alapján hajtottam végre a **127** mannóz-alapú cukordiól kétlépéses szintézisét metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-mannopiranozidból (**35**) kiindulva (54. ábra) [109].

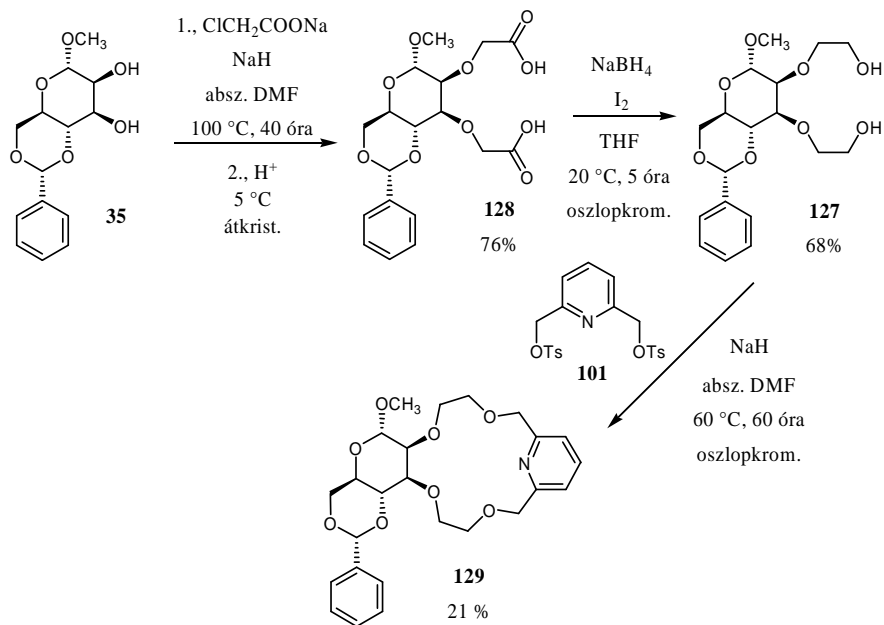


Az első lépést – brómeccsav-*tert*-butilészterrel történő fázistranszfer alkilezést – sikerült reprodukálnom. Javítottam a tisztítási módszert és optikai forgatóképességgel is jellemeztem a **126** vegyületet (ez adat az irodalmi leírásban nem szerepelt). Ezután **126** 2,3-di-*O-tert*-butilésztert LiAlH₄-del redukáltam, de többszöri kísérlet után is csak alacsony hozammal (23 %) sikerült megismételnem az irodalomban leírtakat (90 %).

Ezért a **24** glükóz-alapú analógnál már bevált eljárást alkalmaztam a mannóz-alapú diol (**127**) előállítására. Metil-4,6-*O*-benzilidén- α -D-mannopiranozidból (**35**) nátrium-klóracéttal nyertem a disav terméket (**128**), melynek NaBH₄+I₂ eleggyel végzett redukciója vezetett a **127** bisz-glikolhoz megfelelő termelésekkel (76 % ill. 68 %) (55. ábra).

3. 1. 3. 3. 2. A gyűrűzáró lépés

A glükóz-alapú koronaéternél optimálisnak bizonyult módszerrel végeztem a gyűrűzáró lépést. A **127** „félkorona diol” és **101** ditozil-származék reakciója 21 %-os termeléssel adta kívánt **129** makrociklust (55. ábra). Érdeemes megjegyezni, hogy a C-2 konfigurációban való eltérés a glükóz és mannóz között kihatással volt a szintetizált koronaéterek komplexképzésére is. Míg a nyerstermékben a glükóz-alapú makrociklus esetén a molekula több mint fele komplexált formában keletkezett, addig a mannóz-alapú vegyületnél csak kb. 20 % volt komplexált forma FAB-MS mérések alapján. A tiszta **129** vegyület kinyerése Al₂O₃-os kromatográfiával történt 21 %-os termeléssel.

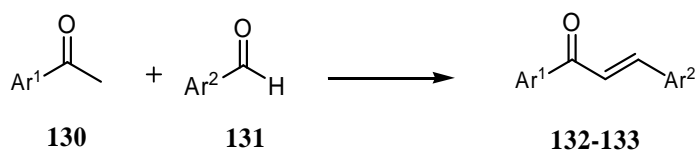


55. ábra

3. 2. Enantioszelektív szintézisekben felhasználható szubsztrátok előállításása

A munkacsoportban már korábban, valamint az általam már korábban szintetizált királis koronaétereket is enantioszelektív katalizátorként kívántam alkalmazni. Ezen modellreakciók kiinduló anyagai α,β -telítetlen *transz*-ketonok voltak.

Annak érdekében, hogy az általunk végzett Michael addíciós ill. epoxidációs modellreakciók sztérikus és elektronikus viszonyait (aszimmetrikus indukciót befolyásoló tényezőket) behatóan tanulmányozhassam, klórral, metil-, metoxi- és nitro-csoporttal szubsztituált kalkonokat állítottam elő (56. ábra, 2. táblázat). Nagy részük az irodalomban ismert vegyület, de vannak köztük még le nem írt származékok is.



56. ábra

A kémiai irodalom sokféle példával szolgál a kalkonok előállítására. Én is számos módszert alkalmaztam. A megfelelő benzaldehid és acetofenon aldol kondenzációját legtöbbször etanolban valósítottam meg, NaOH bázis jelenlétében (A1 módszer) [119]. Ennek az előállításnak van olyan speciális esete, amikor a reakciót nagyon híg etanolos vagy metanolos oldatban kell végrehajtani ahhoz, hogy a kívánt származékhoz jussunk (A2 módszer) [120].

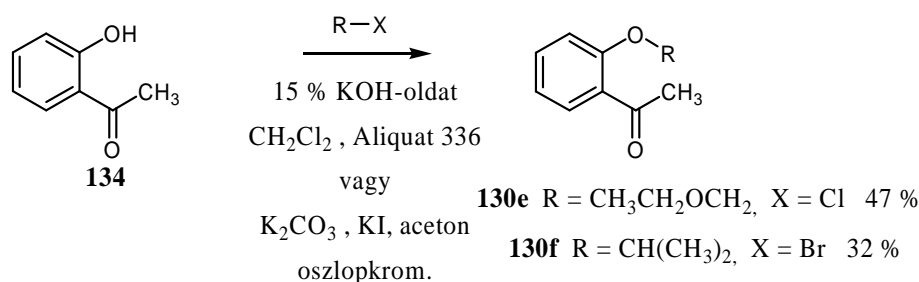
A 2. táblázat 5. és 6. soraiban látható kalkonszármazékok a kalkon-epoxid aromás gyűrűjén *orto* pozícióban lévő szubsztituens CD spektrumra gyakorolt hatásának tanulmányozása

miatt készültek. Ehhez először *orto*-szubsztituált acetofenon származékokat szintetizáltam (57. ábra).

2. táblázat: Szubsztituált kalkonok előállítása

Sor	Szám	Ar ¹	Ar ²	Idő (óra)	Termelés (%)	Eljárás
1	132a	<i>o</i> -Cl-Ph	Ph	22	64	A1
2	132b	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	Ph	36	90	A1
3	132c	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	4,5	68	A1
4	132d	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	Ph	4	61	A2
5	132e	<i>o</i> -EtOCH ₂ O-Ph	Ph	15	67	A1
6	132f	<i>o</i> -iPrO-Ph	Ph	16	59	A1
7	132g	<i>m</i> -Cl-Ph	Ph	0,5	89	A1
8	132h	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	Ph	2,5	85	A1
9	132i	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	20,5	63	A1
10	132j	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	Ph	3	67	B
11	132k	<i>p</i> -Cl-Ph	Ph	0,5	95	A1
12	132n	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Ph	3	75	B
13	132o	Ph	<i>o</i> -Cl-Ph	17	63	A1
14	132p	Ph	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	10	65	A1
15	132q	Ph	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	16	62	A1
16	132r	Ph	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	3	61	B
17	132s	Ph	<i>m</i> -Cl-Ph	3	94	A1
18	132t	Ph	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	5,5	89,5	A1
19	132u	Ph	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	17,5	82	A1
20	132v	Ph	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	5	78	B
21	132w	Ph	<i>p</i> -Cl-Ph	1	96	A1
22	132y	Ph	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	7,5	76	A1
23	133a	Ph	2,4-diCl-Ph	6	88	A1
24	133b	Ph	2,6-diCl-Ph	6,5	71	A1
25	133c	Ph	2Cl-6F-Ph	17	68	A1

Az irodalomban nem ismert **130e** és **130f** acetofenonokat *o*-hidroxi-acetofenon (**134**) *O*-alkilezésével állítottam elő. Amenyiben klórmetil-etil-éterrel reagáltattam a **134** vegyületet vizes KOH-CH₂Cl₂ rendszerben, trikaprilmetilammónium-klorid (Aliquat 336) fázistranszfer katalizátor jelenlétében (irodalmi analógia alapján [121]), akkor a **130e** vegyületet kaptam 47 %-os hozammal. Az izopropil-bromiddal történő alkilezéssel, acetonban KI jelenlétében, K₂CO₃ alkalmazásával a **130f** vegyületet nyertem 32 %-os termeléssel [122].

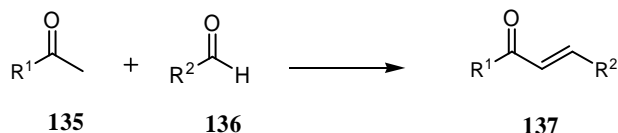


57. ábra

A nitro-kalkonok szintézise speciális esetet képez, ezeknél az A módszer nem eredményezi a kívánt kalkont. Ebben az esetben a megfelelően szubsztituált acetofenon és benzaldehid aldol kondenzációját savas közegben valósítjuk meg ecetsavban forralva (B módszer). Az eljárás előnye könnyű feldolgozhatóságában rejlik, mivel a keletkezett kalkonszármazék kiválik a reakcióelegyből [123].

A 2. táblázat alapján általában azon kalkonszármazékok termelési értékei bizonyultak jobbnak, melyek előállításuk során spontán kiváltak a reakcióelegyből. A reakcióidőkből megállapítható volt, hogy az elektronszívó csoportok (Cl, NO_2) növelték a reakciósebességet az elektronküldőkhöz viszonyítva.

Szintén vegyes aldol kondenzációval (A1 módszer) állítottam elő (58. ábra) a 3. táblázatban szereplő fenilcsoport helyett *tert*-butil- és naftil-csoportokat tartalmazó kalkon analógokat [124]. Rövidebb reakcióidőt a naftil-kalkonok, jobb termelést a szilárd halmazállapotú vegyületek esetében tapasztaltam.

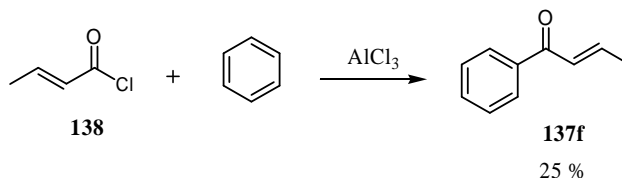


58. ábra

3. táblázat: Kalkon analógok előállítása

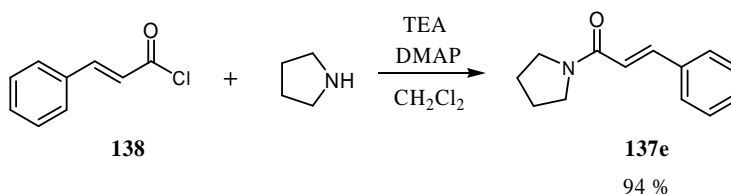
Sor	Szám	R ¹	R ²	Idő (óra)	Termelés (%)
1	137b	Bu ^t	Ph	42	36
2	137c	1-naftil	Ph	5,5	89
3	137d	2-naftil	Ph	5	90
4	137g	Ph	Bu ^t	48	43
5	137i	Ph	2-naftil	10	99
6	137k	Bu ^t	1-naftil	7	89
7	137l	Bu ^t	2-naftil	7	93

A harmadik típusú eljárás olyan Friedel-Crafts acilezés (S_{EAr} reakció), amikor aromás gyűrűt telítetlen savklorid származékkal acilezünk (C módszer, 59. ábra) [125]. Példaként említtem, amikor az 1-fenilbut-2-en-1-on szintézisének a benzolt *transz*-krotonsavból előzetesen előállított *transz*-krotonil-kloriddal (**138**) [126] reagáltattam $AlCl_3$ jelenlétében.



59. ábra

A negyedik eljárástípus – mely kalkonhoz hasonló vegyületet eredményez – (D módszer, 60. ábra) is egyfajta acilezés: a gyűrűs heterociklus *N*-atomját savkloriddal acilezzük Et_3N bázis, savmegkötő és dimetil-amino-piridin (DMAP) jelenlétében [127].

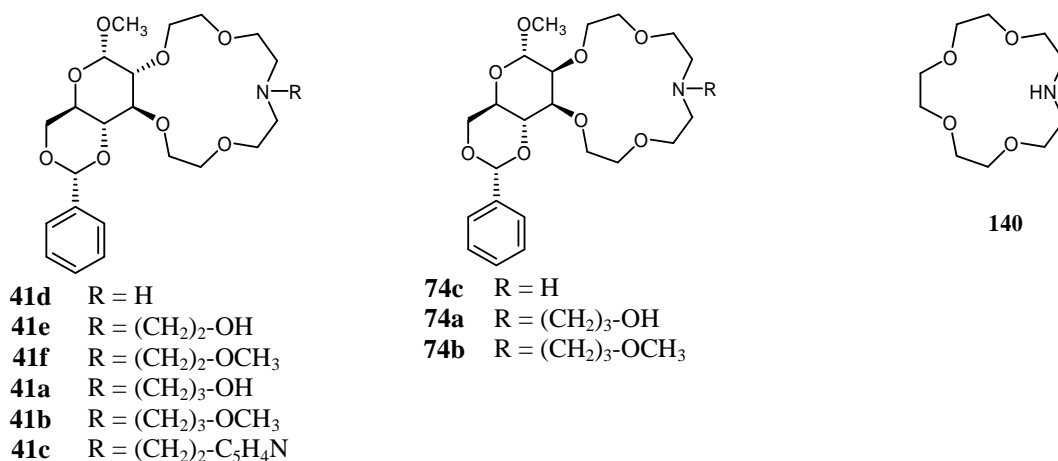


60. ábra

3. 3. Komplexképzési vizsgálatok

3. 3. 1. Extrakciós mérések

A koronaéterek fázistranszfer katalizátorként való alkalmazhatóságának egyik jellemzője az extrahálóképesség, mely jól jellemzi a vegyületek só-transzportáló képességét folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben [128]. *Kimura* és munkatársai által leírt módszert követve [129] egyes glükóz- és mannóz-alapú koronaéterek (61. ábra) alkálifém (lítium, nátrium, kálium, rubídium és cézium) és ammónium-pikrát extrakcióját vizsgáltam CH_2Cl_2 -víz rendszerben. A vízben lévő pikrát-só koncentrációkat UV-spektroszkópiával határoztam meg [50]. Az extrahálóképesség azt mutatja meg, hogy a vízben oldott pikrátsó hány %-a ment át a szerves fázisba a koronaéter hatására (4. táblázat). A különböző pikrát-sókra kapott adatokat összehasonlítva a szelektivitást értékelhetjük. Ezen értékek azonban nemcsak a koronaéter szerkezetétől (üregméret, heteroatomok típusa és száma) függenek, hanem azok oldhatóságától, ill. lipofilitásától is. Az említett jellemzők együttesen határozzák meg a pikrát anion víz és szerves fázis közti megoszlását. A makrociklusok lipofilitását szoftver segítségével számítottuk [130].



61. ábra

4. táblázat A 61. ábrán látható koronaéterek extrahálóképessége

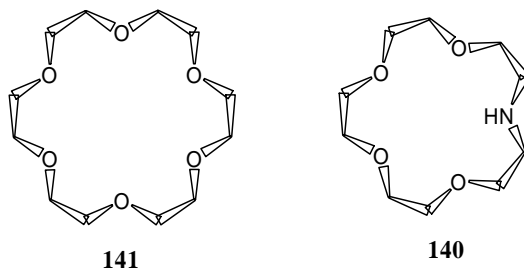
Sor	Vegyület	Extrahált pikrát mennyisége (%) ^b						Lipofiltás log P
		Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺	NH ₄ ⁺	
1	140	24,8	26,2	15,4	13,4	20,8	48,8	-0,82
2	41d [101b]	97,8	99,9	99,1	97,2	98,8	98,9	0,23
4	41e [50]	34,2	55,1	32,4	24,6	25,3	34,1	-0,17
5	41f * [51]	50,2	61,0	46,4	40,1	36,8	53,1	0,13
6	41a	40,2	64,6	38,3	38,7	32,3	40,0	0,12
7	41b	52,1	66,4	50,8	47,2	44,8	56,6	0,44
8	41c	34,3	71,8	38,2	34,4	36,3	54,5	0,54
9	74c [131]	44,2	47,6	45,2	39,2	45,8	70,3	0,23
10	74a	22,2	34,4	24,3	22,0	27,2	44,5	0,12
11	74b	26,5	45,5	29,2	30,0	26,1	48,0	0,44

* kapott katalizátorból saját mérés; a szürke sorok a mások által mért értékek;
logP: számított lipofilitások n-oktanol-víz rendszerben

Részletes ismertetés nélkül szeretnék néhány jellemző tendenciára rámutatni. A vízzoldható, cukorrész nélküli monoaza-15-korona-5 (**140**) gyenge extraháló képességet mutat minden kationnal. A cukorrész beépülésével (**41d**, **74c**) ez jelentősen növekszik. Nagyon érdekes, hogy a nitrogénen szubsztituátlan **41d** koronaéter szinte teljes mennyiségben a szerves fázisba viszi a kationokat, ugyanakkor nem tesz különbséget köztük, nincs szelektivitás. Ha oldalkarok jelennek meg a gyűrű nitrogénjén (**41a-c**, **41e-f**), csökken az extraháló képesség (**41d**-hez képest), de növekszik a szelektivitás az oldalkarok minőségétől függően. Ezáltal az oldalkarok lánc hosszúságának is szerepe lehet. Például a (CH₂)₃OH csoportot tartalmazó **41a** vegyület nagyobb transzportáló képességet mutat minden kationnal, mint a (CH₂)₂OH

szubsztituenssel rendelkező **41e** lariat éter. A metil-végű szubsztituensekkel bíró vegyületek (pl. **41f**, **41b**) nagyobb E % értékeket mutatnak, mint hidroxilcsoportos megfelelőik (**41e**, **41a**). Hangsúlyozni szeretném, hogy ezen mérések alapján a molekulaszervezet és koordináló képesség között nem lehet egyértelmű szervezet-hatás összefüggéseket felállítani, mert a szerkezettel együtt változik a lipofilitás is (a vegyület vízdékonysága). Egy esetet leszámítva egyértelműen megállapítható, hogy a glükóz-alapú koronaéterek (**41d**, **41a**, **41b**) nemcsak nagyobb extraháló képességgel, de nagyobb komplexképző tulajdonsággal is rendelkeznek, mint a megfelelő szerkezetű mannopiranozid-alapú makrociklusok (**74c**, **74a**, **74b**) (logP értékek egyezőek). A kationok szempontjából vizsgálva a méréseket, nem volt meglepő, hogy a fém kationok közül az összes koronaéter a Na⁺ kationt preferálta (a Na⁺ ion átmérője felel meg leginkább a 15-tagú gyűrű méretének). A glükóz-alapú koronaétereknél a fémkation sorrend a következőképpen alakul: Na⁺ > Li⁺ > K⁺ > Rb⁺ > Cs⁺. A Na-pikrát extrakcióban a **41c** (2-piridilettil-oldalkar) makrociklust (logP = 0,54) találtam a leghatékonyabbnak (71,8 %), ezenkívül szelektivitása kétszer akkora bizonyult nátrium kationra, mint a többi fémmionra.

Elméleti magyarázatot keresve a glükóz-alapú lariat éterek jobb komplexképző tulajdonságára, valószínűsíthető, hogy koronagyűrűjük megfelelőbb konformációjú. *Stoddart* és munkatársai bizonyították, hogy a „teljes gauche” konformációban lévő 18-korona-6 (**141**, 62. ábra) képezi a legerősebb komplexet a különböző kationokkal. Bármely változás, amely ezen ideális konformáció ellen hat, kisebb-nagyobb mértékben csökkent koordinációs képességhez vezet [132]. Ugyanez igaz a monoaza-15-korona-5-re (**140**) is. A monoszacharid kapcsolódás a 15-korona-5 gyűrűhöz módosítja a konformációt. Összehasonlítva például a szubsztituálatlan **41d** glükóz és **74c** mannóz makrociklusokat, megállapíthatjuk, hogy a glükopiranozid-alapú koronaéterben a 2,3-*transz* anelláció jobban megfelel az ideális „teljes gauche” konformációnak, míg a mannopiranozid-alapú koronavegyületben a 2,3-*cisz* anelláció torzítja azt, lerontva ezzel a komplexképző hajlamot. A magyarázat összhangban van a kísérletben tapasztalt eredményekkel. Az oldalkarral történő szubsztituáció sem változtatja meg ezt a tendenciát, bár módosítja a komplexképzést, de legfőképp a szelektivitást.



62. ábra

3. 3. 2. Tömegspektroszkópiás vizsgálatok

A koronaéterek komplexei tömegspektroszkópiával oldatban [133] és gázfázisban [134] egyaránt tanulmányozhatók. A különböző kationok szelektivitási sorrendje adott koronaéterrel képzett komplex esetén nagyban függ az eljárástól, amelyet használunk [135].

A makrociklusok alkáli-pikrátókkal képzett komplexeinek erősségét és szelektivitását FAB-MS mérésekkel is tanulmányoztam NOBA mátrixban [133] (5. táblázat).

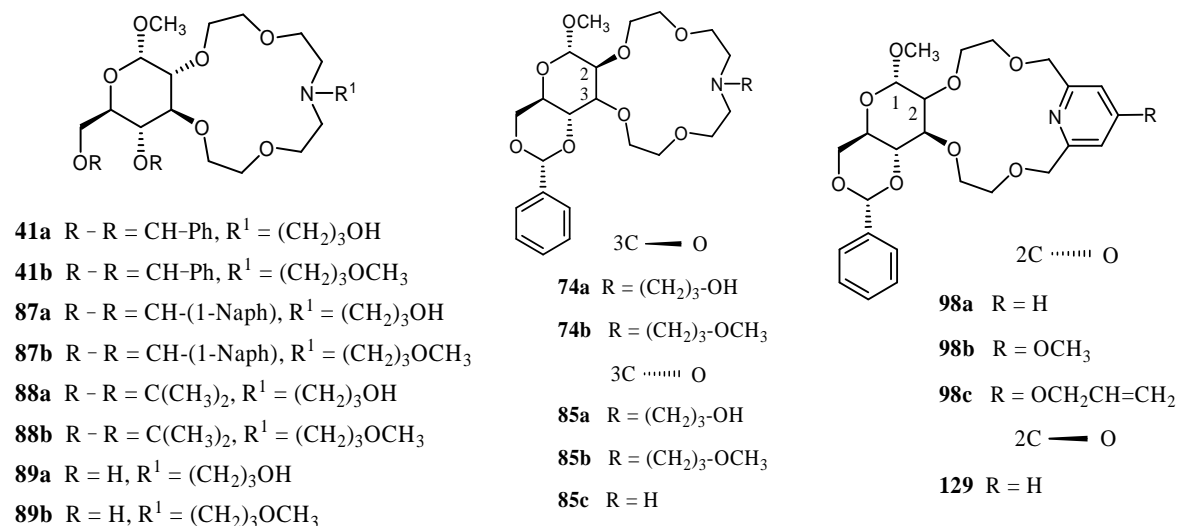
5. táblázat: FAB-MS méréssel történő szelektivitási vizsgálatok eredményei

Sor	Szám	Relatív csúcs intenzitás			
		Korona + Na ⁺	Korona + K ⁺	Korona + Rb ⁺	Korona + Cs ⁺
1	41d	35	19	7	0
2	41a	97	14	6	0
3	41b	55	7	2	0
4	41c	60	17	13	10
5	74c	19	13	5	2
6	74a	39	6	4	0
7	74b	30	5	2	0

Az 5. táblázatban relatív csúcsintenzitásokat (PI, peak intensity) tüntettem fel. Ez nem más, mint a [koronaéter+fém]⁺ csúcs aránya a nemkomplexált [koronaéter+1]⁺ csúcshoz viszonyítva. Feltételezve, hogy hasonló 1:1 arányú komplexek keletkeznek minden esetben [136], a kísérleti értékek várhatóan a kationszelektivitásra adnak durva becslést. Minden koronaéter esetében a szelektivitás Na⁺ > K⁺ > Rb⁺ > Cs⁺ irányban csökkent. A **41d** glükóz-alapú szubsztituálatlan koronaéter alacsony szelektivitás mellett (35-0) közepes komplexképzésről tett tanúbizonyságot. Amint a nitrogénen megjelenik a hidroxipropil lariat oldalkar (**41a**), megnő a Na⁺ kationnal a komplexképzés (PI = 97) a többi alkálifémion hátrányára (PI = 14-0). Ugyanakkor az oldalkar metilezésével a (**41b**) és a 2-(2-piridil)etil szubsztituens esetén (**41c**) csökkennek a csúcsintenzitások (3. és 4. sor összevetése a 2. sorral), miközben a szelektivitás nem, vagy csak minimálisan csökken. A mannóz analógoknál (**74c**, **74a**, **74b**) csökkent komplexképzést tapasztaltam a glükózos megfelelőikkel (**41a**, **41b**) összehasonlítva, emellett kisebb szelektivitást mutattak. Ez is alátámasztja azon elképzelésünket, hogy a koronagyűrű konformációja és komplexképzése hogyan módosul a cukormolekula kapcsolódása által.

3. 4. Enantioszelektív szintézisek

Munkám során legeredményesebben két reakciótípusban használtam a 63. ábrán látható, szénhidrát egységet tartalmazó korona katalizátorokat: Michael addícióban és epoxidációban.



63. ábra

Az enantioszelektív szintézisekben használt koronaéter katalizátorok

A 2-nitropropánt és a különbözően szubsztituált malonésztereket α,β -telítetlen karbonilvegyületekre addicionáltattam, míg az epoxidációk kizárólag kalkonszármazékok lazított kettős kötésére történtek. Kísérleteimben korábban kipróbáltam a 2-nitropropánon kívül más Michael akceptorokat (nitrometánt, nitroetánt) is, de minden esetben alacsony enantioszelektivitást (max. 20 % ee) vagy az aszimmetrikus indukció hiányát tapasztaltam.

A kutatócsoportban már korábban megállapítást nyert, hogy nemcsak a koronaéter alapját képező monszacharidnak, hanem a nitrogénen lévő oldalkar hosszának és minőségének is jelentős befolyása van a termelésre, valamint az enantioszelektivitás mértékére [51, 107, 53]. Az oldalkar tekintetében a (CH₂)₃ lánchosszúság bizonyult optimálisnak [51, 107, 53]. Kísérleteimben a cukorész és a cukorrészen található védőcsoportok változtatásának hatását kívántam tanulmányozni. Ezen kívül a modellreakciók szterikus és elektronikus viszonyait is szerettem volna feltérképezni, ezért különböző kalkonszármazékokkal végeztem reakciókat.

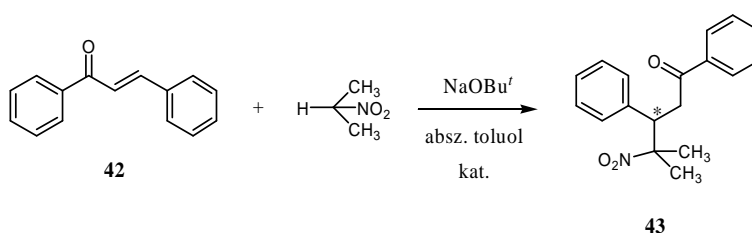
A kalkonok reaktivitását a karbonilcsoporthoz kapcsolódó szubsztituensek elektronikus hatásai szabják meg. Minden olyan hatás, amely növeli a parciális pozitív töltést a karbonil szénatomon, az egyben növeli annak affinitását is. Ennek megfelelően az elektronszívó csoportok ösztönzik a reaktivitását. Legkevésbé az aromás savamidok reakcióképesek.

3. 4. 1. Michael addíciók 2-nitropropánnal

3. 4. 1. 1. Kalkon és 2-nitropropán Michael addíciójának vizsgálata

A reakciókörülmények megválasztásánál a munkacsoport korábbi tapasztalataira támaszkodtam. A szilárd-folyadék fázistranszfer reakció absz. toluolban 7 mol % királis katalizátor és szilárd NaOBu^t jelenlétében megy végbe szobahőmérsékleten (64. ábra).

A termékeket preparatív VRK-val tisztítottam, az enantiomer felesleg meghatározása Eu(hfc)₃ királis shift-reagens jelenlétében ¹H-NMR spektroszkópiával történt. Az abszolút konfigurációt optikai forgatás alapján állapítottam meg (ez a többi modellreakcióra is érvényes lesz). A kapott eredményeket a 6. táblázatban foglaltam össze.



64. ábra

6. táblázat: Kalkon és 2-nitropropán Michael addíciója

Sor	Katalizátor	Idő (óra)	Termelés (%) ^a	ee % ^b
1	41a	28	53	85 (<i>R</i>)
2	41b	40	48	87 (<i>R</i>)
3	87a	24	49	90 (<i>R</i>)
4	87b	24	16	68 (<i>R</i>)
5	88a	20	34	80 (<i>R</i>)
6	88b	18	17	55 (<i>R</i>)
7	89a	72	35	24 (<i>R</i>)
8	89b	72	30	16 (<i>R</i>)
9	74a	52	37	92 (<i>S</i>)
10	74b	50	37	77 (<i>S</i>)
11	85a	50	46	12 (<i>S</i>)
12	85b	49	41	8 (<i>S</i>)
13	85c	51	40	0
14	98a	24	48	72 (<i>S</i>)
15	98b	30	47	76 (<i>S</i>)
16	98c	30	51	67 (<i>S</i>)
18	129	25	50	80 (<i>R</i>)

^aPreparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték

A táblázat a jobb összehasonlíthatóság érdekében a kutatócsoportban, mások által elvégzett kísérletek eredményét is tartalmazza (szürke sáv) [51, 131].

Párosával csoportosítottam az oldalkar végén hidroxilcsoportot tartalmazó lariat étereiket a metilezett származékaikkal. Jól látható, hogy a láncvégi hidroxilcsoportok metilezése kisebb enantioszelektivitást eredményezett (pl. **87a** és **87b** esetében 90 %, ill 68 % ee).

Bebizonyosodott, hogy az enantioszelektivitást nagymértékben befolyásolja a monoszacharid 4-es és 6-os szénatomján lévő szubsztituens (védőcsoport) is. Ebben a reakcióban a naftilmetilén-csoportot tartalmazó koronaéterek (**87**) jó enantioszelektivitást generáltak, például **87a** 90 % ee értéket, ami picit meg is haladja a kutatócsoport által korábban **41a** benzilidén védőcsoportos koronaéterrel katalizált reakciót (85 % ee). Az izopropilidén védőcsoportot tartalmazó korona-aminok esetében csökkenő eredményeket tapasztaltam; **88a** 80 %, a 3-metoxipropil oldalkarral rendelkező **88b** katalizátor pedig 55 % enantiomer felesleget indukált. Végül **89a** és **89b** védőcsoport nélküli származékoknál drámai mértékben csökkent az optikai termelés (24 % ill. 16 % ee). Ennek magyarázata az lehet, hogy a védőcsoporttal rendelkező katalizátorokban a glükóz-részen található anellált gyűrűrendszer bizonyos merevséget kölcsönöz a molekulának, ami kedvez az enantiomer megkülönböztetésnek. Ennek hiányában a koronavegyület flexibilisebbé válik, ami negatívan befolyásolja az aszimmetrikus indukciót. (Flexibilis vegyületek ugyanis könnyebben tudnak illeszkedni mindkét enantiomerhez, ezért néha egyáltalán nem rendelkeznek enantiomer felismerő képességgel). A fázistranszfer katalitikus hatást a termelési adatok tükrében vizsgálva az állapítható meg, hogy a védőcsoport megváltozása, illetve hiánya nagymértékben módosítja a lipofilitást, így a korona-amin oldhatósági tulajdonságait is, ami a termelés változását okozza.

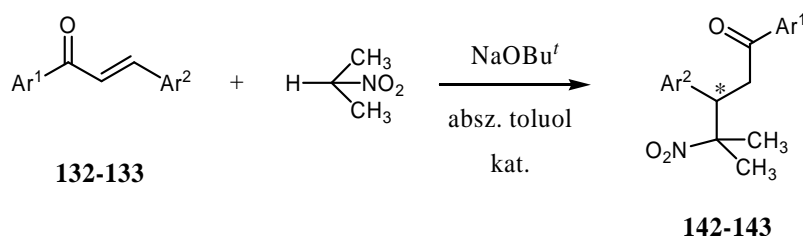
Érdekes tény, hogy ebben a Michael addícióban a glükóz-alapú koronaéterek mindig a pozitív forgatású (R) antipód keletkezését preferálták [137], míg a **74a** és **74b** mannóz- és **85a-c** altróz-alapú koronaéterek az ellentétes, (S) antipódot részesítették előnyben, amelyek közül a **74a** makrociklus eredményezte a legnagyobb enantioszelektivitást (92 %). Ugyanakkor az altróz alapú **85a** és **85b** katalizátorok minimális, mindössze 8-12 %-os enantiomer felesleget produkáltak, a **85c** katalizátor alkalmazásakor pedig racém elegy keletkezett.

Kíváncsi voltam, vajon az általam szintetizált, glükóz-alapú, piridin egységet tartalmazó **98a-c** és **129** makrociklusok eredményeznek-e aszimmetrikus indukciót a kalkon és 2-nitropropán reakciójában. Jól látható, hogy a **98a** szubsztituátlan piridintartalmú koronaéter az ismertetett körülmények között 48 %-os hozammal 72 %-os feleslegben szolgáltatva a (S) enantiomert. Az is megállapítható, hogy piridingyűrűn lévő metoxi- (**98b**) és alliloxi-csoportok (**98c**) csak igen csekély mértékben befolyásolták az enantioszelektivitást (76 és 67 % ee). Ér-

dekes megfigyelni, hogy amíg a glükóz-alapú makrociklusok a (*S*) enantiomert, addig a mannóz-alapú koronaéterek a (*R*) enantiomert eredményezik maximális esetben 80%-os feleslegben. Tehát a **98** és **129** piridintartalmú koronaéterek is jelentős aszimmetrikus indukciót okoznak, de nem közelítik meg a lariat éterek hatását.

3. 4. 1. 2. Szubsztituált kalkon és 2-nitropropán Michael addíciójának vizsgálata 41a koronaéter katalizátor jelenlétében

Különböző szubsztituensekkel ellátott kalkonszármazékokkal is elvégeztem az addíciós reakciót **41a** koronaéter jelenlétében, hogy a szterikus és elektronikus hatásokat tanulmányozhassam. A NO₂-csoporttal rendelkező Michael adduktokat nem lehetett királis shift reagenssel vizsgálni, ezért királis HPLC módszert használtam.



65. ábra

A 7. táblázatban összefoglalt eredményekből megállapítható, hogy a termelés és az enantioszelektivitás nagyon is függ az aromás gyűrű szubsztituenseitől. Minden esetben a normál kalkonhoz képest lényegesen gyengébb eredményeket kaptam.

Az α -fenilgyűrűn szubsztituált Michael adduktok (1-15 sor) 27-58 % optikai termeléssel keletkeztek. Maximális eredmény a *m*-Cl-Ph csoport (10. sor, 58 % ee), minimális az *o*-NO₂-Ph (27 % ee) és a *p*-NO₂-Ph (35 % ee) csoport esetében mutatkozott (5. és 15. sorok). Úgy tűnik, hogy ezen oldalon a szubsztituensek szterikus tulajdonságainak nincs döntő hatása az enantioszelektivitásra; pl. az *o*-*i*-PrO-Ph csoport esetében 43 %, az *o*-CH₃-Ph származéknál 45 % ee értéket kaptam (7. és 3. sor). A többi Michael addukt is általában 40 % körüli enantiomer felesleggel keletkezett, függetlenül a szubsztituens tulajdonságától és helyzetétől.

A β -fenilgyűrűn lévő szubsztituensek esetében (16-30 sor) nagyobb különbségek mutatkoznak (0-48 % ee értékek) feltehetően azért, mert közelebb vannak az aszimmetriacentrumhoz. Maximális értékeket a *m*-CH₃-Ph (45 % ee), *m*-Cl-Ph (46 % ee) és *m*-CH₃O-Ph (48 % ee) származékok reakciójában értem el (21., 20. és 22. sor), a legkisebb aszimmetrikus indukciót pedig a *p*-Cl-, *o*-CH₃O-Ph (0-0 % ee), *o*-CH₃-Ph (21 % ee) és *p*-CH₃O-Ph (24 % ee) csoportok esetében (24., 18., 17. és 26. sor) tapasztaltam.

7. táblázat: Szubsztituált kalkonok és 2-nitropropán Michael addíciója **41a** koronaéter alkalmazásával

Sor	Szám	Ar ¹	Ar ²	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a	$[\alpha]_D^{20}$ ^b	ee (%) ^c
1	43	Ph	Ph	28	53	+68,7	85 (R) ^d
2	142a	<i>o</i> -Cl-Ph	Ph	21	66	+13,7	42
3	142b	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	Ph	23,5	25	+18,9	45,5
4	142c	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	75	25	+23,8	44
5	142d	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	Ph	13	31	+16,1	27 ^e
6	142e	<i>o</i> -EtOCH ₂ O-Ph	Ph	99	20	+36,1	39
7	142f	<i>o</i> -iPrO-Ph	Ph	99	13	+44,4	43
8	142g	<i>m</i> -Cl-Ph	Ph	19	54	+47,5	58
9	142h	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	Ph	23	42	+49,7	49
10	142i	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	26,5	51	+39,5	37
11	142j	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	Ph	13	35	+29,4	44 ^e
12	142k	<i>p</i> -Cl-Ph	Ph	22	50	+49,8	46 (R) ^d
13	142l	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	Ph	30	44	+41,3	40
14	142m	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	28	38	+46,2	45 (R) ^d
15	142n	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Ph	13	42	+28,3	35 ^e
16	142o	Ph	<i>o</i> -Cl-Ph	16,5	33	+51,3	33
17	142p	Ph	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	48	19	+16,8	21
18	142q	Ph	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	96	15	0	0
19	142r	Ph	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	20	20	+78,4	27 ^e
20	142s	Ph	<i>m</i> -Cl-Ph	16,5	46	+49,3	46
21	142t	Ph	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	23	31	+98,1	45
22	142u	Ph	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	26,5	37	+44,2	48
23	142v	Ph	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	20	33	+54,1	40 ^e
24	142w	Ph	<i>p</i> -Cl-Ph	23,5	80	0	0
25	142x	Ph	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	50	58	+43,3	39
26	142y	Ph	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	51,5	29	+27,6	24
27	142z	Ph	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	20	25	+77,3	29 ^e
28	143a	Ph	2,4-diCl-Ph	24	38	+39,8	30
29	143b	Ph	2,6-diCl-Ph	24	-	-	-
30	143c	Ph	2Cl-6F-Ph	24	8	+8,4	13

^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH₂Cl₂);

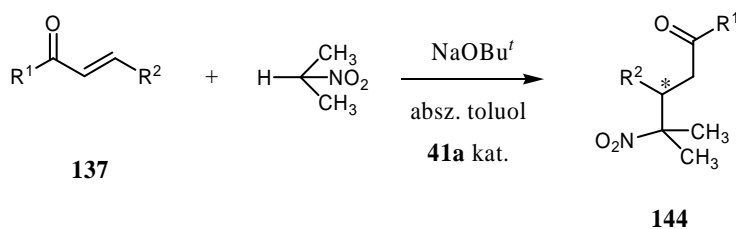
^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték; ^d Konfiguráció meghatározása optikai forgatás alapján [138];

^e Királis HPLC-vel történt meghatározás

A diszubsztituált kalkonok esetében (28-30 sorok) lényegesen csökkent az enantioszelektivitás (30 és 13 % ee). A 2,6-diklór-kalkon esetében például nem is játszódott le a reakció. Az adatokból úgy tűnik, hogy lényeges törvényszerűségek nem állapíthatók meg.

Ennek oka valószínűleg az, hogy egy szubsztituens cseréje esetén a szterikus és az elektronikus hatások egyszerre változnak.

3. 4. 1. 3. Kalkon analógok 41a koronaéterrel katalizált Michael addíciója



66. ábra

8. táblázat: Kalkon analógok Michael addíciója **41a** lariat éter jelenlétében

Sor	Szám	R ¹	R ²	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a	[α] _D ²⁰ b	ee (%) ^c
1	43	Ph	Ph	28	53	+68,7	85
2	144aa	Me	Ph	93	24	+ 5,4	15
3	144b	Bu ^t	Ph	60	-	-	-
4	144c	1-naftil	Ph	26,5	25	- 7,5	77*
5	144d	2-naftil	Ph	76	22	+ 58,2	28
6	144e	pirrolidin	Ph	60	-	-	-
7	144f	Ph	Me	118	69	-24,2	66
8	144g	Ph	Bu ^t	60	-	-	-
9	144h	Ph	1-naftil	89	51	+84,1	32
10	144i	Ph	2-naftil	40,5	9	+ 65,6	41
11	144k	Bu ^t	1-naftil	60	-	-	-
12	144l	Bu ^t	2-naftil	60	-	-	-

^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH₂Cl₂); ^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték; * Királis HPLC-vel történt meghatározás; Szürkített sor [139] irod.

A kalkon fenilgyűrűt szisztematikusan naftil- és alkil-csoportokra cserélve is vizsgáltam a Michael addíció lejátszódását (66. ábra). A 8. táblázatból látható, hogy nagyon változó eredményeket értem el a helyettesítő csoportoktól függően. Maximális optikai termeléssel keletkezett a Michael addukt, ha a karbonilcsoport melletti aromás rész 1-naftil-csoport volt (77 % ee). Ha az 1-naftil helyett 2-naftil-csoport volt jelen ugyanott, akkor – érdekes módon – nemcsak az enantioszelektivitás csökkent (28 % ee), hanem az ellentétes (pozitív optikai forgatású)

enantiomer keletkezett. Metilcsoport esetében szerény optikai termelést tapasztaltam (15 % ee), Bu^t- és pirrolidin-származékokkal pedig végbe sem ment a reakció. Valószínűleg a karbonilcsoport elektronszívó hatása nem érvényesült megfelelően ez utóbbi két esetben.

Ha a kalcion másik oldalát (R²) cseréltük 1-, ill. 2-naftil csoportokra, akkor 32 %, ill. 41 % enantiomer felesleggel ment végbe a reakció. Metilcsoport esetében pedig 66 % ee értékekkel nyertem a negatív forgatású enantiomert. A Bu^t-csoport jelenléte (8. táblázat 8 sor) szintén nem tette lehetővé a reakció lejátszódását (elektronküldő hatása és/vagy nagy térkitöltése miatt).

3. 4. 1. 4. Michael addíció vizsgálata a mannóz-alapú **74a** koronaéter katalizátor jelenlétében

A 65. ábrán látható Michael addíciót a mannóz-alapú **74a** koronaéter jelenlétében is vizsgáltam néhány szubsztituált kalcion, naftil-kalcion és piridin-kalcionszármazék esetében. Jól látható, hogy bármelyik fenilgyűrűn történő szubsztitúció hatására az enantioszelektivitási értékek csökkentek a szubsztituálatlan változathoz képest (9. táblázat).

9. táblázat: Szubsztituált kalcionok Michael addíciója mannóz-alapú **74a** koronaéter alkalmazásával

Sor	Szám	Ar ¹	Ar ²	Idő (óra)	Termelés ^a (%)	[α] _D ^{20 b}	ee ^c (%)
1	43	Ph	Ph	52	37	- 74.8	92 (S) ^d
2	142k	<i>p</i> -Cl-Ph	Ph	40	42	-51.7	48 (S) ^d
3	142l	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	Ph	70	42	-48.2	44
4	142m	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	160	27	-46.3	49
5	142x	Ph	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	58	38	-33.1	30
6	142z	Ph	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	51	28	-8.5	21
7	143d	<i>p</i> -Cl-Ph	<i>p</i> -Cl-Ph	67	54	-51.6	40 (S) ^d
8	144h	Ph	1-naftil	167	28	-67.5	20
9	144j	Ph	2-piridil	20	72	-84.8	57

^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH₂Cl₂);

^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték; ^d Konfiguráció meghatározása optikai forgatás alapján [138]

Szubsztituálva a karbonilcsoport melletti gyűrűt (Ar¹) 44–49 % volt az aszimmetrikus indukció mértéke.

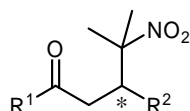
A reakció különösen érzékeny a β-fenilgyűrű (Ar²) helyettesítésére, ekkor ugyanis nagymértékben csökkennek az enantiomer felesleg adatok (21 és 30 % ee). A fenilgyűrűt naftilgyűrűre cserélve drámaian csökken az enantioszelektivitás (20 % ee) a nagy térkitöltésű gyűrűnek köszönhetően. A piridintartalmú Michael addukt keletkezett a legjobb

enantioszelektivitással (57 % ee). Nagyon érdekes, hogy amíg a **41a** glükóz-alapú koronaéterek a pozitív forgatású *R*-enantiomerek keletkezését preferálták, addig a mannóz-alapú **74a** makrociklusok alkalmazásával az ellentétes (*S*) enantiomer keletkezett feleslegben.

3. 4. 1. 5. Michael addíció vizsgálata glükóz-alapú, naftilmetilén védőcsoporttal rendelkező **87a** koronaéter katalizátor jelenlétében

A **87a** makrociklus alkalmazásával azt kívántam vizsgálni, hogy milyen hatással van a glükózzal szemben függő naftilgyűrű az enantioszelektivitásra. A kísérleti eredmények a 10. táblázatban láthatók (összehasonlításképpen az utolsó oszlop a benzilidén védőcsoporttal rendelkező **41a** koronaéterrel elért ee % értékeket mutatja).

10. táblázat: Kalkon analógok Michael addíciója glükóz-alapú **87a** koronaéter alkalmazásával



Sor	Szám	R ¹	R ²	Idő	Termelés (%) ^a	$[\alpha]_D^{20}$ ^b	ee (%) ^c	ee (%) ^d
1	43	Ph	Ph	24	49	+72,7	90	85 ^e
2	144f	Ph	Me	96	65	- 23.5	64	66
3	144h	Ph	1-naftil	84	47	+ 92.1	35	32 ^e
4	144i	Ph	2-naftil	41	12	+ 68.8	43	41
5	144j	Ph	2-piridil	25	81	+ 118.2	79	81 ^e

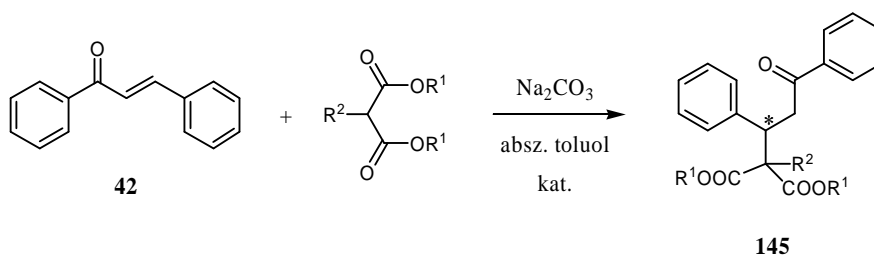
^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH₂Cl₂);

^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték; ^d **41a** koronaéter jelenlétében elért eredmények; ^e [139] irod.

Jól látható, hogy mindenkét makrociklus (**87a** és **41a**) hasonló aszimmetrikus indukciót generált a kalkon és kalkon analógok esetében. (10. táblázat utolsó két oszlopának összevetése). Megfigyelhető az is, hogy a kalkon R² = Ph gyűrűjét (90 % ee) 1-naftil, 2-naftil és metilcsoportokra cserélve csökkentek az enantioszelektivitási értékek (35-64 % ee). A legnagyobb ee % értéket a piridin-kalkon adta (79 % ee). A naftilcsoport nagy térigényű és sztérikusan befolyásolja az enantioszelektivitást. A 2-naftil-csoporttal rendelkező kalkon Michael adduktja valamivel nagyobb enantiomer felesleggel keletkezett (43 % ee), mint az 1-naftil-származék (35 % ee). Érdemes megemlíteni, hogy a metilcsoport esetén a negatív forgatású antipód a kedvezményezett. Megállapítható tehát, hogy a glükopiranozid-rész benzilidén-csoportjának naftilmetilén-csoporttal való helyettesítése nem okozott lényeges változást a katalitikus hatás szempontjából.

3. 4. 2. Kalkon és különböző malonészterek Michael addíciójának vizsgálata

Kalkonra különbözőképpen szubsztituált dialkil-malonátokat, mint CH-savas vegyületeket addicionáltattam - az eddig leghatásosabbnak bizonyult - glükóz-alapú **41a** katalizátor alkalmazása mellett (67. ábra). A reakció optimalizálása a kalkon (**42**) és dietil-malonát ($R^1 = Et$, $R^2 = H$) Michael addíciójában történt meg (11. táblázat). A vizsgált bázisok közül a Na_2CO_3 tűnt a legalkalmasabbnak az aszimmetrikus indukció szempontjából. A szilárd-folyadék, kétfázisú rendszerben végrehajtott reakciók eredményeiről megállapítható, hogy közepes konverzióval közepes enantioselektivitásokat sikerült elérnem.



67. ábra

11. táblázat: A bázisok összehasonlítása dietil-malonát kalkonra történő Michael addíciójában

Bázis	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a	$[\alpha]_D^{20}$ ^b	ee (%) ^c
NaOBu ^f	24	50	0	-
Na_2CO_3	48	33	+10,4	40
Cs_2CO_3	18	55	+8,8	33

^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH_2Cl_2);

^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték

A **41a** és **41b** koronaéter közül a hidroxipropil-oldalkart tartalmazó **41a** makrociklus bizonyult hatásosabbnak (12. táblázat). Az oldalkar lipofilabbá tétele (metoxi-végű **41b**) csökkentette az aszimmetrikus indukciót (29 % ee), viszont jelentősen növelte a hozamot.

12. táblázat: Koronaéter katalizátorok összehasonlítása dietil-malonát kalkonra történő Michael addíciójában

Kat.	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a	$[\alpha]_D^{20}$ ^b	ee (%) ^c
41a	48	33	+ 10,4	40
41b	50	80	+ 6,7	29

^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH_2Cl_2);

^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték

Ezt követően különböző malonátokkal valósítottam meg az addíciós reakciót. A 13. táblázatból látható, hogy maximum 40 - 44 %-os enantiomer felesleg értékeket sikerült elér-

nem. A hőmérséklet csökkentése (0-5 °C) nem növelte, hanem csökkentette az enantioszelektivitás mértékét (13. táblázat 2. sor). A szubsztituátlan malonátok észtercsoportjait változtatva, metil- és etilcsoport esetében nem tapasztaltunk változást (1. és 3. sor 40 % ee), míg a *tert*-butil-malonát estében felére csökkent az optikai tisztaság (23 % ee). Szubsztituált malonészterekkel végezve a reakciót megállapítható, hogy egy eset kivételével hasonlóképpen csökkentek ezek az értékek. Ugyanis a dietil-metil-malonáttal a maximális 44 %-os enantiomer felesleget értem el. Egyértelműen látszik, hogy a C-H szubsztituensek sztérikus gátként is funkcionáltak, mivel a termelési értékek is csökkentek. A dietil-etil-malonát esetében a reakció csak NaOBu^f bázissal játszódott le, és racém elegy keletkezett.

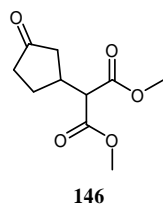
13. táblázat: Különböző malonészterek Michael addíciója kalkanra **41a** koronaéter jelenlétében

Sor	Szám	R ¹	R ²	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a	$[\alpha]_D^{20}$ ^b	ee (%) ^c
1	145a	Me	H	48	37	+ 12,7	40
2 ^d	145a	Me	H	48	28	+ 9,9	32
3	145b	Et	H	48	33	+ 10,4	40
4	145c	Bu ^f	H	65	25	- 77,9	23
5	145d	Me	Me	48	29	- 30,7	8
6	145e	Et	Me	110	41	+ 26,8	44
7 ^e	145f	Et	Et	31	30	0	0

^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH₂Cl₂);

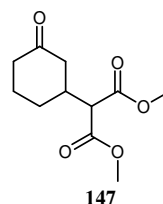
^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték; ^d 0-5 °C-on; ^e NaOBu^f bázissal

Végezetül más Michael akceptorokat is alkalmaztam, így ciklopentenonnal és 3-ciklohexenonnal is reagáltattam a dimetil-malonátot (68. ábra) hasonló körülmények között. A **41a** glükóz-alapú koronaéter a reakciókban 24 %, ill. 21 % enantiomer felesleg értéket generált.



kémiai termelés: 36 %

optikai termelés: 24 % ee (+)-(R) [140]



kémiai termelés: 61 %

optikai termelés: 21 % ee (+)-(R) [141]

68. ábra

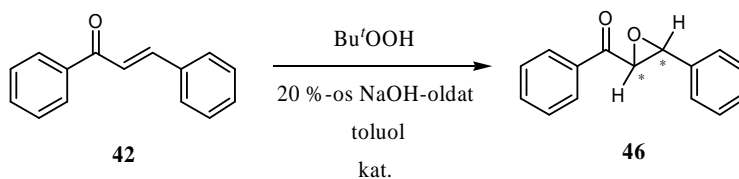
3. 4. 3. Aszimmetrikus epoxidáció

A szintetizált királis monoaza 15-korona-5 típusú lariat étereket fázistranszfer katalizátorként alkalmaztam kalcion TBHP-dal történő epoxidációjában (69. ábra). Mivel korábban a nitrogénen hidroxipropil oldalkart tartalmazó glükóz-alapú makrociklus bizonyult a leghatásosabbnak, ezért ennek segítségével folytattam az epoxidáció szterikus és elektronikus viszonyainak felderítését, de kísérleteket végeztem a hasonló szerkezetű mannóz-alapú **74a** és az 1-naftilmetilén védőcsoportos **87a** lariat éterekkel is. Feladatomból volt továbbá két új kalkonszármazék előállítás és epoxidálása CD-spektroszkópiás vizsgálatok céljából.

Kísérleteimben – a korábban optimált reakciókörülmények között [53] – a kalkont két ekvivalens TBHP-dal (5,5 M dekános-oldat) oxidáltam 2-5 °C hőmérsékleten, 7 mol% koronaéter jelenlétében. A reakciókat folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben, toluolban és 20%-os NaOH-oldatban (bázis, 3,5 ekv) valósítottam meg. A termékeket minden esetben preparatív VRK-val tisztítottam, ¹H-NMR spektroszkópiával azonosítottam, majd olvadásponttal, és fajlagos forgatóképességgel jellemeztem. Az enantiomer felesleg ¹H-NMR spektroszkópián, királis shift reagens segítségével került meghatározásra. Minden esetben csak a két *transz* állású enantiomer keletkezett, melyek az abszolút konfigurációjukat tekintve a negatív optikai forgatású (2*R*,3*S*) [142] és a pozitív forgatású (2*S*,3*R*) antipódok voltak.

3. 4. 3. 1. Kalcion epoxidációja a különböző koronaéter katalizátorok jelenlétében

A kalcion epoxidációjában (69. ábra) elért eredményeket a 14. táblázatban foglaltam össze.



69. ábra

A munkacsoportomban korábban kimutatták, hogy a koronagyűrű nitrogénatomján lévő szubsztituensek minősége jelentősen befolyásolja az aszimmetrikus indukció mértékét. Bizonyították, hogy a láncvégi szabad hidroxil-csoportot tartalmazó koronaéterek jobb hatásúak (pl.: **41a**, **74a**), mint a metoxi-csoportot tartalmazó lariat éterek (pl.: **41b**, **74b**) (14. táblázat 1. és 2. sor, 9. és 10. sor összevetése). Tehát a hidrofílebb karakterű katalizátor kedvez az enantio szelektivitásnak. Elképzelhető, hogy az oldalkar végén lévő hidroxil szubsztituensnek stabilizáló szerepe van az átmeneti termékek keletkezésénél (lásd. később). Ezen láncvégi funkció me tiltésével az enantioszelektivitás drámaian lecsökken (1-12 sor páratlan és páros sorok össze-

vetése). Érdekes jelenség, hogy míg általában glükóz-alapú makrociklusokkal a negatív optikai forgatású (*2S,3R*) enantiomerek keletkeznek, addig a 3-metoxipropil oldalkarral rendelkező koronaéterek egy része (**87b** és **88b**) pozitív forgatású (*2S,3R*) izomert eredményez.

Összehasonlítva a glükopiranozid-részen különböző 4,6-*O*-védőcsoportokat tartalmazó katalizátorok hatását azt tapasztaltam, hogy mind a kémiai, mind az optikai termelések jelentős mértékben függenek a szénhidrát-rész szubsztituensétől és bizonyos tendencia mutatkozik.

14. táblázat: Kalkon epoxidációja a szintetizált makrociklusok jelenlétében, 0-5 °C-on

	Katalizátor	Idő (óra)	Termelés (%) ^a	ee % ^b
1	41a	1	82	94 (<i>2R,3S</i>)
2	41b	2	61	23 (<i>2R,3S</i>)
3	87a	3	46	89 (<i>2R,3S</i>)
4	87b	3	43	38 (<i>2S,3R</i>)
5	88a	5,5	59	67 (<i>2R,3S</i>)
6	88b	5,5	39	19 (<i>2S,3R</i>)
7	89a	4	21	18 (<i>2R,3S</i>)
8	89b	4	26	9 (<i>2R,3S</i>)
9	74a	3	67	82 (<i>2S,3R</i>)
10	74b	6	70	31 (<i>2S,3R</i>)
11	85a	4	51	3 (<i>2R,3S</i>)
12	85b	6	41	0
13	85c	10	44	0
14	98a	9,5	38	54 (<i>2R,3S</i>)
15	98b	8	36	25 (<i>2R,3S</i>)
16	98c	8	40	26 (<i>2R,3S</i>)
17	129	4,5	39	47 (<i>2S,3R</i>)

^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték (Az abszolút konfiguráció az irodalomban leírt optikai forgatás előjele alapján került meghatározásra); A kutatócsoportban korábban elért eredményeket szürke sávban tüntetem fel.

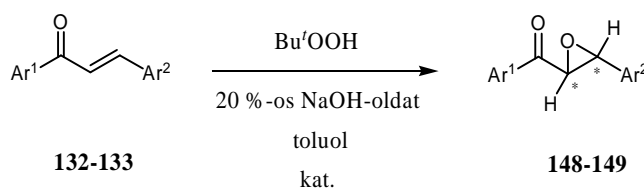
A maximális értéket a **41a** glükóz-alapú, benzilidén védőcsoportot tartalmazó koronaéter szolgáltatja (94 % ee). A védőcsoportot 1-naftilmetilén-acetátra cserélve (**87a**) közelítőleg azonos (89 %) ee-t kaptam. Az izopropilidén védőcsoport esetében (**88a**) azonban már jelentős csökkenést (67 % ee) tapasztaltam, míg a **89a** védőcsoport nélküli makrociklusnál már alig figyelhető meg enantioszelektivitás (18 % ee). Valószínű, hogy a cukorrészen lévő védőcsoportnak jelentős szerepe van abban, hogy a koronaéternek megfelelő rigiditást kölcsönözzön. A merevbb szerkezetű molekulák alkalmasabbak az enantiomerek megkülönböztetésére, mint flexibi-

lisebb származékaik. A kettős gyűrűrendszer megszűnése növeli a flexibilitást. Az is látszik, hogy fontos az aromás rész jelenléte is (benzilidén, naftilmetilén csoport), mely π - π kölcsönhatás kialakulására alkalmas. Mindazonáltal a sztérikus gátak is szerepet játszhatnak a megfelelő királis környezet kialakításában.

Változtatva a cukor fajtáját feltűnő, hogy a **74a** és **74b** mannóz alapú koronaéterek (a glükóz-alapú vegyületekkel ellentétben) a (2*S*,3*R*) izomer keletkezését preferálják 82 %-os feleslegben 14. táblázat). A jelenség magyarázata a cukorrész anellációban lévő két aszimmetrikus szénatom relatív konfigurációjának eltéréseben keresendő, amely a glükózban (2*R*,3*S*), a mannózban pedig (2*S*,3*S*). Ezek a monoszacharidban jelentkező sztérikus eltérések, megváltoztatják az egész makrociklus konformációját, ami jelentős hatással van az aszimmetrikus indukcióra. (Később bizonyítottuk, hogy ez a szerkezeti különbség az átmeneti állapotok energiájában jelentős eltérést okozhat, ezáltal keletkeznek az ellentétes antipódok.) Vizsgálatainkból az következik, hogy egy jól megválasztott cukorrésszel elérhető, hogy a számunkra kívánatos enantiomer keletkezzen a reakcióban. Az altróz-alapú koronaéterekben a glükózzal pont ellentétes (2*S*,3*R*) a szénatomok konfigurációja. Meglepő módon az altróz-alapú makrociklusokkal nem volt számottevő aszimmetrikus indukció, jelentéktelen mennyiségű (2*R*,3*S*)-epoxi-keton keletkezett feleslegben (3 % ee). Ez a megfigyelés figyelemre méltó annak tudatában, hogy a hasonló glükóz és mannóz-alapú vegyületek 92 % és 82 % ee értéket produkáltak.

Végül, de nem utolsó sorban megállapítható, hogy az általam szintetizált piridingyűrűt tartalmazó koronavegyület (**98a**) jó fázistranszfer katalizátor, de ebben a reakcióban a **41a** és **74a** makrociklusoknál szerényebb eredményeket produkált és csak közepes enantioszelektív hatással rendelkezik (54 % ee), miközben a (2*R*,3*S*) izomer keletkezését preferálja. Még gyengébb enantioszelektivitást mutatnak (25 %, ill. 26 % ee) a metoxi- és alliloxi-csoporttal szubsztituált **98b** és **98c** piridintartalmú koronaéterek. A **129** szubsztituátlan mannóz analóg a (2*S*,3*R*) izomer képződését preferálja (47 % ee).

3. 4. 3. 2. Szubsztituált kalkonok epoxidációjának vizsgálata **41a** koronaéter katalizátor jelenlétében



70. ábra

15. táblázat: Szubsztituált kalkonok epoxidációja a glükóz-alapú **41a** koronaéter jelenlétében
0-5 °C-on

Sor	Szám	Ar ¹	Ar ²	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a	$[\alpha]_D^{22}$ ^b	Ee (%) ^c
1	46	Ph	Ph	1	82	-196	94
2	148a	<i>o</i> -Cl-Ph	Ph	3	45	-121,2	69
3	148b	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	Ph	4	52	-166,9	71
4	148c	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	8	49	-98,5	83
5	148d	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	Ph	1	46	-285	80
6	148e	<i>o</i> -EtOCH ₂ O-Ph	Ph	8	46	-102,3	70
7	148f	<i>o</i> -iPrO-Ph	Ph	12	53	-131	79
10	148g	<i>m</i> -Cl-Ph	Ph	2	48	-168,1	79
8	148h	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	Ph	2	74	-188,1	87
9	148i	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	2	57	-199,4	88
11	148j	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	Ph	1	35	-146,6	100
14	148k	<i>p</i> -Cl-Ph	Ph	2	51	-182,4	97
12	148l	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	Ph	2	59,5	-194,5	88
13	148m	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	3	38	-191,4	93
15	148n	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Ph	2	43	-117,5	92
16	148o	Ph	<i>o</i> -Cl-Ph	2	54	-7,4	75
17	148p	Ph	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	4	55	-75,7	76
18	148q	Ph	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	4	29	-63,4	62
19	148r	Ph	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	2	35	-30,8	14
22	148s	Ph	<i>m</i> -Cl-Ph	2	68	-196,4	82
20	148t	Ph	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	2	59	-201,1	85
21	148u	Ph	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	3	58	-203,8	83
23	148v	Ph	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	1	39	-68	21
26	148w	Ph	<i>p</i> -Cl-Ph	2	58,5	-209,5	83
24	148x	Ph	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	2	68	-183,9	86
25	148y	Ph	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	2	59	-175,1	85
27	148z	Ph	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	1	32	-93,8	63
28	149a	Ph	2,4-diCl-Ph	2	30	-47,1	99
29	149b	Ph	2,6-diCl-Ph	2	40	+48,3	70
30	149c	Ph	2Cl-6F-Ph	2	34	-20,0	24

^aPreparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH₂Cl₂);

^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték

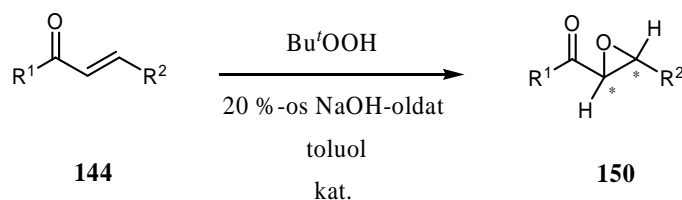
Mivel a **41a** makrociklus bizonyult a leghatásosabb enantioszelektív katalizátornak, ezért ezt használtam a kalkon epoxidáció (70. ábra) sztérikus és elektronikus viszonyainak felderítésére.

A kalkon aromás gyűrűit elektronküldő és elektronszívó csoportokkal szisztematikusan ellátva többnyire nem figyelhető meg határozott összefüggés a termelési és az enantioszelektivitási értékek tekintetében (15. táblázat). A normál kalkonnál jobb és rosszabb enantiomer feleslegeket is sikerült kapnom. Az Ar^1 csoporton lévő szubsztituenseket vizsgálva (1-15. sor) megállapíthatjuk, hogy általában a *para* helyzetben lévő szubsztituensek esetén kaptam a legjobb eredményeket (88-97 % ee). *Orto*-pozícióba helyezvén ugyanezen csoportokat jelentős csökkenés tapasztalható (pl. 2. és 14. sor vagy 3. és 12. sor összevetése). A *meta* helyzet pedig 79-100 % ee értékeket mutatott (8-11. sor). Így inkább sztérikus befolyásoltság állapítható meg.

Nem úgy az Ar^2 csoport szubsztituensei esetében (16-30 sor), ahol az elektronikus a domináns hatás. Ugyanis az erősen elektronszívó NO_2 -csoport bevitelekor drámai (19. sor 14. és 23. sor 21 % ee), vagy jelentős (27. sor 63 % ee) csökkenést tapasztalunk az aszimmetrikus indukció mértékében. Igaz a reakcióidők is megfelelődték ekkor. A többszörösen szubsztituált fenilgyűrűn is hasonló jelenséget tapasztalhatunk, például amikor a klóratomot fluorra cseréljük drámai csökkenést figyelhetünk meg (70 % ee-ről 24 % ee).

3. 4. 3. 3. Kalkon analógok epoxidációinak vizsgálata 41a koronaéter katalizátor jelenlétében

Kalkon analógokkal kivitelezve a reakciót (71. ábra) a 16. táblázatban jól látható, hogy a szubsztituálatlan kalkon adta a legjobb ee értéket (94 % ee), de hasonlóan kiváló eredményeket értem el a legtöbb kalkon analóg esetében is (66 - 92 % ee).



71. ábra

Ha a karbonilcsoport melletti aromás gyűrűt pirrolidin gyűrűre cseréljük ($R^1 = \text{Pir}$, $R^2 = \text{Ph}$) akkor az epoxidáció egyáltalán nem megy végbe, mivel a karbonilcsoport elektronszívó hatása legyengül. Benzálaceton ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{Ph}$) esetében hasonló okból csökken a reakciókészség, a hosszú reakcióidő alatt viszont többkomponensű termékelegy keletkezett; feltehetően bomlott az anyag. Nagyon érdekes, hogy $R^1 = 2$ -naftil származék esetében (5. sor) 87

%-os enantioszelektivitással játszódik le a reakció, míg $R^1 = 1$ -naftil vegyületnél csak 67 %-ot mértünk (4 sor). A sztérikus hatás kerülhet előtérbe annál a vegyületnél, ahol $R^1 = Ph$ helyett Bu^t -csoport szerepel a molekulában (3. sor), amellyel 90 %-os enantiomer felesleget értünk el.

16. táblázat: Kalkon analógok epoxidációja glükóz-alapú **41a** koronaéter jelenlétében

Sorszám	Szám	R^1	R^2	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a	$[\alpha]_D^{22}$ ^b	ee (%) ^c
1	46	Ph	Ph	1	82	-196	94
2	150a	Me	Ph	20	-	-	-
3	150b	Bu^t	Ph	26	66	- 239,3	90
4	150c	1-naftil	Ph	9,5	44	-188,4	67
5	150d	2-naftil	Ph	3	10	-137,7	87
6	150e	pirrolidin	Ph	20	-	-	-
7	150f	Ph	Me	6	40	- 3,4	55
8	150g	Ph	Bu^t	17,5	33	+ 9,2	34
9	150i	Ph	2-naftil	5,5	13	-156,7	66
10	150k	Bu^t	1-naftil	11,5	40	- 47,8	85
11	150l	Bu^t	2-naftil	11,5	32	- 253,2	92

^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH₂Cl₂);
^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték

Más tendenciát tapasztaltunk a kettőskötés melletti csoportok (R^2) változtatásával ($R^1 = Ph$). Az $R^2 = CH_3$ származék epoxidációja (7. sor) 55 %, $R^2 = 2$ -naftil-kalkon reakciója pedig 66 % enantioszelektivitással ment végbe, és a Bu^t -csoport jelenléte ($R^2 = Bu^t$) is csak 34 % ee értéket eredményezett (pedig ez közelebb van a reakció centrumához).

Maximális optikai termelést (92 % ee) akkor értem el, ha mindkét oldali csoportot változtattam, és az $R^1 = Bu^t$ és $R^2 = 2$ -naftil csoportok voltak. Ebben a reakcióban is az 1-naftil származék adott gyengébb eredményt (85 % ee) (10 .sor).

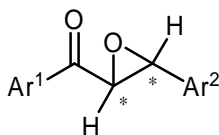
3. 4. 3. 4. Szubsztituált kalkonok és kalkon analógok epoxidációja mannóz-alapú **74a** koronaéter jelenlétében

Kísérleteket végeztem kalkon és néhány szubsztituált kalkon (fenilgyűrűn metil-, metoxi-, klór- és nitro szubsztituensek) epoxidációjában a mannóz-alapú **74a** katalizátor hatásának vizsgálatára. Két reakcióban 1-naftil-, ill. 2-piridil-származékot használtam, és néhány reakcióban változtattam a hőmérsékletet is (17. táblázat).

A 17. táblázat adataiból látható, hogy a **74a** mannóz részt tartalmazó makrociklus minden esetben kisebb aszimmetrikus indukciót generált, mint az azonos szerkezetű **41a** glükóz-alapú vegyület. Érdekes, hogy az 1-naftil-kalkon származék epoxidációjában az **74a** katalizátor (az eddigiektől eltérően) a negatív optikai forgatású terméket eredményezte feleslegben (8. sor). Valószínűleg más kölcsönhatás alakul ki a koronavegyület és a naftil-kalkon között, amely a naftil-csoport sztérikus gátlásának vagy elektronszegénységének tudható be.

Az is bebizonyosodott, hogy a 0-4 °C-os hőmérséklet optimális az enantioszelektivitás szempontjából. (Egyes kalkonok rossz oldhatósága nem tette lehetővé az alacsonyabb hőmérsékletet.) Kalkon esetében a maximális enantiomer felesleg 82 % volt. A szubsztituált kalkonoknál ennél kisebb eredményeket tapasztaltunk (50-64 % ee). Amennyiben $Ar^2 = 1$ -naftil csoport volt, akkor a megfelelő epoxi-ke-ton 42 %-os, ha $Ar^2 = 2$ -piridil gyűrű volt, akkor 32 %-os optikai termeléssel keletkezett ($Ar^1 = Ph$). Ennél a katalizátornál sem tudtam határozott összefüggést találni a szubsztituensek sztérikus és/vagy elektronikus hatását illetően.

17. táblázat: Szubsztituált kalkonok és kalkon analógok epoxidációja mannóz-alapú **2** koronaéter jelenlétében



Sor	Szám	Ar^1	Ar^2	Hőmérséklet °C	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) ^a	$[\alpha]_D^{22}$ ^b	ee (%) ^c
1	46	Ph	Ph	24	5	70	+ 128	60
2	46	Ph	Ph	0-4	8	47	+171,4	82
3	148l	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	Ph	0-4	7	40	+ 120,4	61
4	148m	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	24	3	37	+ 142,9	54
5	148x	Ph	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	0-4	7	37	+ 81,6	55
6	149d	<i>p</i> -Cl-Ph	<i>p</i> -Cl-Ph	0-4	4	38	+ 124,8	64
7	149e	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	24	5	40	+ 122,8	50
8	150h	Ph	1-naftil	0-4	11	49	- 46,5	42
9	150j	Ph	2-piridil	24	6	55	+ 81	32

^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH₂Cl₂);

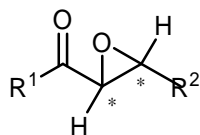
^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték

3. 4. 3. 5. Kalkon analógok epoxidációja naftil-védőcsoportos **87a** koronaéter jelenlétében

A **87a** koronavegyület hatását is szerettem volna vizsgálni kalkon analógok epoxidációjában (18. táblázat). Mindegyik esetben kisebb enantiomer felesleget sikerült elér-

nem a normál kalkonhoz viszonyítva (89 % ee). A legjobb eredményt a 2-naftil-kalkon produktálta (64 %), mely meghaladja az 1-naftil-kalkon esetén kapott értékeket (56 %), ahol az ellentétes, (pozitív optikai forgatású) enantiomer volt feleslegben.

18. táblázat: Kalkon analógok epoxidációja glükóz-alapú **87a** koronaéter jelenlétében



Sor	Szám	R ¹	R ²	Idő	Termelés (%) ^a	[α] _D ²⁰ b	ee (%) ^c
1	46	Ph	Ph	1	46	+190	89
2	150f	Ph	Me	5,5	42	- 3.2	51
3	150h	Ph	1-naftil	6	51	+ 63.0	56
4	150i	Ph	2-naftil	6	15	- 153.2	64
5	150j	Ph	2-piridil	5	58	- 113.7	45

^a Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b 22 °C-on, (c = 1, CH₂Cl₂);

^c ¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték.

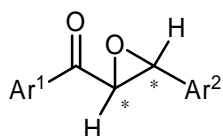
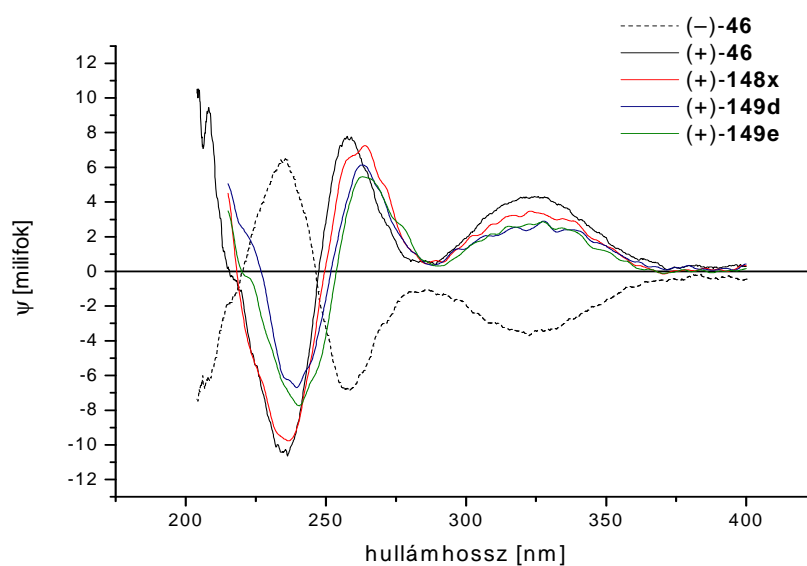
3. 5. Abszolút konfiguráció meghatározása CD spektroszkópia segítségével

Sok esetben nem lehet (vagy nem elég) az aszimmetrikus reakciókban keletkezett termékek abszolút konfigurációját optikai forgatás alapján meghatározni. A BME Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék munkatársai CD spektroszkópiás módszert dolgoztak ki, az általunk előállított királis epoxi-keetonok abszolút konfigurációjának megállapítására. Általánosságban elmondható ugyanis, hogy a CD spektrumban lévő görbe lefutása nagyon érzékeny a konfigurációra [143].

Vizsgálták a szubsztituált kalkonok karbonilcsoport melletti gyűrűn lévő *orto* szubsztituensek CD spektrumra gyakorolt hatását is. Ehhez kellett szintetizálnunk a **148b-c**, **148e-f** és **148p** vegyületeket (15. táblázat) [144]. A *transz*-kalkon-epoxidok abszolút konfigurációjának megállapítása korábban a CD spektrumban a karbonilcsoport n- π^* átmenetéhez tartozó sávhoz volt kötve. Miután a CD spektrum tulajdonságai azonosításra kerültek (kvantumkémiai számítások által) [144], ez a jövőben a fenil vagy benzoil-csoportok π - π^* (260 és 240 nm-nél) átmeneteihez társítható sávok által is lehetővé válik, mely a hasonló molekulák abszolút konfigurációját ugyanúgy jeleznék.

Minden esetben a szubsztituátlan epoxi-keetonok tiszta enantiomerjeinek CD spektrumával történt az összehasonlítás (72. ábra). Itt látható, hogy a (+)- és (-)-enantiomereket amint várható egymásnak tükörképet mutató spektrumok jellemzik ((-)-**46** és (+)-**46**). Majd ezután a **41a** és

a **74a** makrociklus alkalmazásával keletkező különböző kalkon-epoxidok CD spektrumait mérték (pl. 72 ábra (+)-**148x**, **149d** és **149e**).



Szám	Ar ¹	Ar ²
46	Ph	Ph
148x	Ph	<i>p</i> -CH ₃ -Ph
149d	<i>p</i> -Cl-Ph	<i>p</i> -Cl-Ph
149e	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	<i>p</i> -CH ₃ -Ph

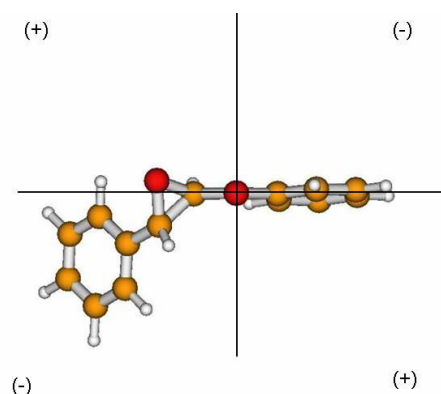
72. ábra

A szubsztituátlan *transz*-kalkon-epoxid (**46**) (–)- és (+)-enantiomerjeinek, valamint a pozitív optikai forgatású **148x**, **149d**, és **149e** CD spektruma (etanol oldószer, $c=5 \cdot 10^{-5}$ M).

Röviden írnék a szubsztituátlan kalkon-epoxid CD-spetrumból történő abszolút konfiguráció meghatározásának azon menetéről, amikor a hozzárendelés a karbonilcsoporthoz $n \rightarrow \pi^*$ átmenetéhez tartozó sávhoz (320 nm körül) történik. Azáltal, hogy az epoxigyűrű nem kromofór egység, a kalkon-epoxidok CD spektrumában lévő Cotton-effektus a vegyületben lévő szimmetrikus kromofóroktól (karbonilcsoporthoz és a fenilgyűrűktől) ered, amelyek aszimmetrikusan perturbálják ezeket a sztereocentrumokat. Az abszolút konfiguráció meghatározása a CD-görbe jeleinek segítségével történik az ún. oktáns szabály alkalmazásával [145].

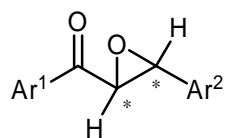
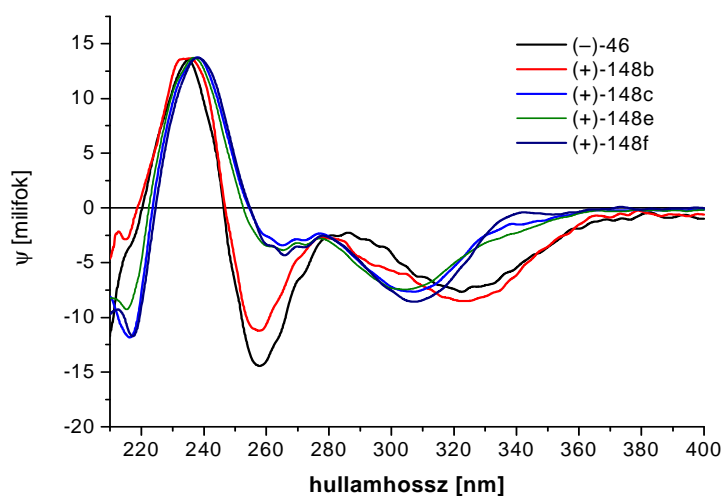
A meghatározás menete a következő volt. Először a kalkon-epoxid (2*R*,3*S*) enantiomerjére egy egyensúlyi szerkezetet számoltak (feltételezve, hogy oldatban is hasonló konformációban van jelen a vegyület) és azt oktáns projekt diagramba helyezték el, melyből jól látszik, hogy az ne-

gativ Cotton-effektust j6sol, mivel a molekula atomjainak többsége - melyek hozzájárulnak a karbonilcsoport királis zavarásához - a bal alsó negyedben van (73. 6bra). J6l l6that6, hogy a CD spektrumban a karbonilcsoportnak megfelel6 s6vban (320 nm-en) negativ Cotton-effektus mutatkozik, mely 6sszhangban van az okt6ns szab6llyal.



73. 6bra

A (-)-**46** *transz*-kalkon-epoxid legalacsonyabb enenrgi6j6 konformere az okt6ns project diagramban



Sz6m	Ar ¹	Ar ²
46	Ph	Ph
148b	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	Ph
148c	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	Ph
148e	<i>o</i> -EtOCH ₂ OCH ₃ -Ph	Ph
148f	<i>o</i> -CH(CH ₃) ₂ OCH ₃ -Ph	Ph

74. 6bra

A (-)-**46** epoxi-keon 6s **148b**, **148c**, **148e** 6s **148f** szubsztitu6lt sz6rmaz6kainak CD spektruma

Ezután a helyzetünk meglehetősen leegyszerűsödik, mivel a szubsztituált epoxi-keetonok CD spektrumait csak össze kell vetnünk a szubsztituálatlan változatokkal. Megegyező előjelű Cotton-effektus esetén a konfiguráció azonos, ellentétes esetben ellenkező. Vizsgálva a 72. ábrán lévő CD spektrumokat elmondható, hogy a görbék lefutása minden szubsztituens esetében közel azonos (+)-**46** spektrumával. A görbék pozitív előjele az $n \rightarrow \pi^*$ átmeneti tartományban világosan mutatja a (2*S*,3*R*) izomer feleslegét ezekben a termékekben.

Azonkívül, hogy az abszolút konfigurációk meghatározása megtörtént, az aromás gyűrűjében *orto*-pozícióban metil-, metoxi-, etoximetoxi- és *i*-propoxi-szubsztituált változatainak CD spektrumai is meghatározásra kerültek annak érdekében (74. ábra), hogy kiderítsük vajon az egyre nagyobb térkitöltésű csoport befolyással van-e a CD spektrumban lévő görbe lefutására. Itt is jól látszik, hogy a (-)-**46** (2*R*,3*S*) konfigurációjú szubsztituálatlan epoxi-keetonhoz hasonló a többi görbe lefutása (320 nm körül minden esetben negatív előjelű a görbe), így azon származékok valamennyien (2*R*,3*S*) konfigurációval rendelkeznek.

3. 6. Molekulamodellezési számítások

A kémiai molekulamodellezés, a molekulák szerkezetének feltérképezése és a reakciók lefolyásának megértése egyre szükségszerűbbé válik a szerves kémiában is. A számítógépes technika és az ahhoz kapcsolódó háttérelméletek (modellek) gyors fejlődésének köszönhetően - a valóságot egészen jól megközelítő korszerű molekulatervezés alkalmazásával - adhatunk választ egyes problémákra. Mára a számítógépes molekulamodellezés szinte elengedhetetlen alkalmazássá nőtte ki magát a gyógyszertervezés területén [146].

A kvantumkémiai számítások nagyobb molekulák, ill. molekularendszerek esetében már kívül esnek a megvalósíthatóság határán. Ilyen esetekben a klasszikus mechanikán alapuló molekulamechanikát hívják segítségül.

A konformációs analízis - mint molekulamodellezési módszer - célja egy molekula számtalan konformációja közül a stabilak feltérképezése. A potenciális energiafelületen (PEF) meg kell találnunk a számunkra fontos, mélyen fekvő minimumokat (kis energiájú helyek a molekula stabil konformációi) és nyeregpontokat (a szobahőmérsékleten végbemenő konformációs átalakulások átmeneti állapotait). A PEF-et egy potenciális energia függvény határozza meg, mely minden esetben közelítéseken alapul. A konformációs analízis molekulamechanikai alapú energia függvényeket használ, amelyeket erőtereknek nevezünk. Mindenkor meg kell adnunk az erőteret, mert a különböző erőterek eltérő eredményhez vezetnek. Az általános erőterek pontatlanabbak, mint a specifikusak, míg a specifikus erőtereknek az alkalmazási területei korlátozottabbak.

A megfelelően választott (adott rendszerre leginkább illő) erőterrel nyert PEF útján jutunk el a molekula relatíve stabil konformációihoz. Ez a PEF tartalmazza az összes legkisebb energiájú lokális minimumot, melyek közül csak néhány a valóban értékes szerkezet. Gondoljunk csak a nagy molekula komplexeknél keletkező rengeteg kis energiájú konformációra, melyeket fel kell dolgozni. Az adatfeldolgozás során a geometriai hasonlóság alapján célszerű csoportbontást végezni (bizonyos atomtávolságok és torziós szögeknek való megfeleltetés), és a kialakult csoportokból csak a legjobb szerkezeteket megtartani.

A konformációs keresés során megfelelő próbaszerkezetet állítunk elő, melyet csoportosítva, majd aztán energiaminimalizálást követően jutunk az összes kis energiájú konformációhoz [147]. A sebességmeghatározó lépés a geometriai optimalálás, mivel azt a molekula összes szabadsági fokára végrehajtjuk ($n > 2$ atomos molekula esetén $3n-6$). A próbaszerkezetekhez azonban csak a flexibilis szabadsági fokok (torziós szögek) változtatásaival jutunk. A konformációs teret a különböző konformációs kereső eljárások próbálják a próbaszerkezetekkel lefedni úgy, hogy ezt követően az energiaminimalizálás során minél több minimumot lehessen előállítani. Két alapvető keresési eljárás, a szisztematikus (rácskeresés, melyben a konformációs teret egy ráccsal fedjük le) és a sztochasztikus (Monte Carlo) keresés közül utóbbit kívánom bemutatni, mivel a MacroModel [148] programban MCMC keresést használtuk számításaink során [149].

A Monte Carlo módszer akkor kerül előtérbe, amikor nagy molekulák esetében rengeteg rácpontot kapunk a szisztematikus keresésben. Lényege, hogy az új próbaszerkezeteket a kiindulási szerkezetekből véletlenszerűen nyerjük, a torziós szögek véletlenszerű megváltoztatásával. Az új szerkezetet egy algoritmus vagy elfogadja, vagy elutasítja a megadott energia kritérium alapján. Amennyiben nem duplikátum szerkezetéről van szó, a ciklus megismétlődik (Monte Carlo lépés). Hátránya, hogy az eljárás nem mindig találja meg az összes kis energiájú konformációt. A módszer során a kezdeti keresés rendkívül hatékony lehet, amely azonban az idő előrehaladtával lelassul (új szerkezetekhez nem jutunk, viszont a meglévőket többször is megtaláljuk).

A kalkulációkat MMFF [150], ill. OPLSAA [151] erőtereket használva végeztük, az atomi töltések vagy AMBER erőteréből [152] származnak, vagy ESP módszerrel [153] számítottuk. A makromolekulák modellezése minden esetben az oldószerkörnyezet figyelembevételével történt, GB/SA algoritmust [151] használva. (A részletesebb leírásokat lásd mellékelt irodalmakban [130, 154]).

A molekulamodellizési számításokat az Analitikai Tanszéken Karancsiné Dr. Menyhárd Dóra segítségével végeztem. Kiszámítottuk a **98** piridintartalmú koronéternél az

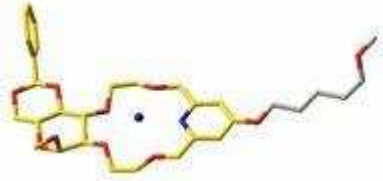
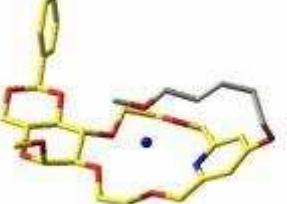
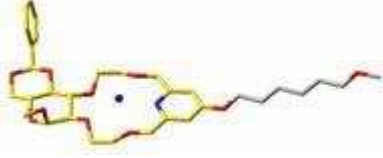


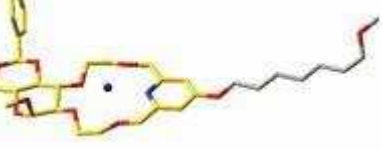
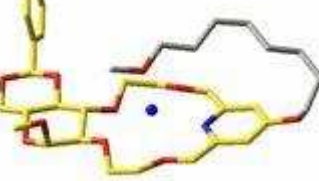
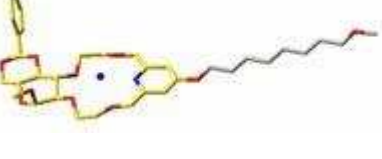
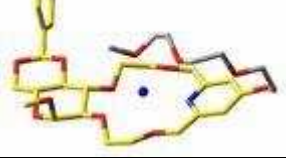

ideális lariat karhosszúságot (**98d**), magyarázatot találtunk a **41a** és **41b** glükóz, ill. **74a** és **74b** mannóz-alapú makrociklusok komplexképzési tulajdonságában lévő különbségekre, valamint az epoxidációs modellreakció mechanizmusára vonatkozó számításokkal sikerült elméletileg is alátámasztani kísérleti eredményeinket. Ezekről szólnék a következő fejezetekben, hangsúlyozván azt, hogy nem igazán szakterületem a számítógépes modellezés.

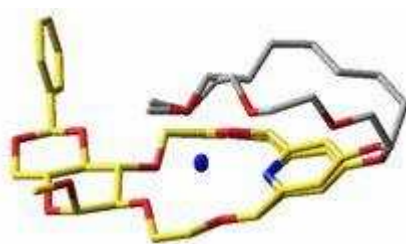
3. 6. 1. Megfelelő lánchosszúságú piridintartalmú koronaéter (**98d**) kiválasztása

Célul tűztük ki, egy olyan piridintartalmú lariat éter szintézisét, melyben megvalósulhat, hogy az oldalkar végén elhelyezkedő heteroatom is részt vegyen a Na^+ kation koordinációjában. Ezért molekulamodell számításokat végeztünk MCMM módszerrel (MMFF erőterben, AMBER töltéseket alkalmazva) a piridin 4-es pozíciójában lévő ideális karhossz kiválasztására (**98** vegyület). A különböző hosszúságú (5-8 CH_2 -csoport) szénláncok végére heteroatommal rendelkező funkciót, metoxicsoportot helyeztünk el. Megjegyezném, hogy minden esetben a „nyitott” és „csukott” formánál a legalacsonyabb energiával rendelkező szerkezeteket tüntettem fel (19. táblázat).

Először öt szénatomnyi távolság esetén ($\text{O}-(\text{CH}_2)_5\text{-O}$) számítottuk ki, hogy szinte teljesen „nyitott” formában létezik a lariat funkcióval rendelkező koronaéter, mivel az energetikailag sokkal kedvezőbb szerkezet (1. sor). Egy szénatommal növelve a lánchosszúságot már kedvezőbb a helyzet, mivel a „nyitott” és „becsukódott” forma valószínűsége hasonló, valamint energetikailag is közel vannak egymáshoz (2. sor). Egy CH_2 -vel tovább növelve a piridin és OCH_3 -csoport közötti távolságot már a visszahajló forma bizonyult kedvezőbbnek (3. sor). Viszont ez még nem jelenti azt, hogy megbízhatóan be is csukódna. Ezért megnéztük mi történik nyolc szénatomnyi távolság esetén. Azt tapasztaltuk, hogy még nagyobb %-ban a „becsukódott” szerkezet van jelen (4. sor). Választásunk tehát a nyolc szénatom távolságra esett. Mivel szintetikusán nehéz előállítani ezen oldalkart, a kereskedelemben olcsón kapható trietilén-glikol funkcióval is elvégeztük az optimalást és az előző nyolc szénatomnyi távolsághoz hasonlóan, jó eredményeket kaptunk (5. sor). Ezt alátámasztja az egymásra illesztett két szerkezet nagyfokú azonossága (75. ábra). Így a trietilén-glikol monometil-éter funkció került beépítésre a molekulámba. Sajnos a **98d** vegyület tisztítására és katalizátorként való kipróbálására már nem került sor.

19. táblázat: Az optimális távolság kiválasztására irányuló modellezés eredménye

Sor	Távolság (CH ₂ -csoport)	Globális minimum szerkezete	Legalacsonyabb energiával rendelkező másik forma szerkezete	Energia-különbség (kJ/mol)
1	5			+ 14,4
2	6			+ 0,1
3	7			+ 9,6
4	8			+ 21
5	8			+ 11,6

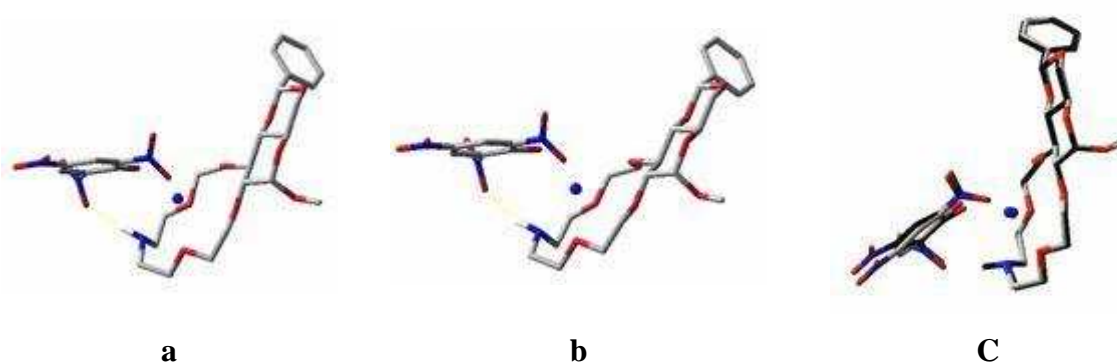
**75. ábra**

3. 6. 2. Az extrakcióban lévő különbségek tanulmányozása

MCMM módszerrel tanulmányozni kívántuk a szubsztituátlan **41d** glükóz-, és **74c** mannóz-alapú koronaétereink extrakciós képességeiben mutatott nagyfokú eltérés okát. Ezen

modellezési kísérletek másik célja az volt, hogy egy olyan rendszert fejlesszünk ki, amely alkalmas a koronaéterek komplexképzésének értékelésére még jóval az előállításuk előtt.

Az irodalomban talált hasonló monoaza-15-korona-5 lariat éter komplexek röntgenszerkezetei (CCDC ConQuest version 1.7. 2005 január CCDC Cambridge Crystallographic Database Centre CSD version 5. 2004 november 26) zömében az 1:1 arányú komplexképzést bizonyították [136], ezért a kalkulációinknál mi is ezt vettük alapul. Számításaink alapján a szubsztituátlan **41d** koronaéter szerkezete vízben és CHCl_3 -ban közel azonos, mivel a makrociklus NH-csoportja erős H-hidat alakít ki a pikrát-anion egyik NO_2 -csoportjával. Emellett természetesen a Na^+ ion kapcsolatban van a fenolos oxigénnel is, így a komplex konformációs változatossága limitált (76. ábra).



76. ábra

A **41d** azakorona terner (koronaéter, Na^+ , pikrát anion) komplexek MCMG globális minimum szerkezetei (a) CHCl_3 -ban (b) vízben és (c) egymásra téve (vízben: világos szekezet, CHCl_3 -ban: a szén- és hidrogénatomok feketék)

Irodalmi mérések azt mutatták, hogy kapcsolat van az extrakciós értékek és a kation kötési energiái között [128], ezért úgy véltük, hogy a glükóz és mannóz-alapú koronaétereknek a különböző extrakciós képessége megbízhatóan modellezhető a megfelelő komplexálási energiák számolásával.

Azt találtuk, hogy az azonos szerkezetű glükopiranozid és mannopiranozid-alapú makrociklusok kation komplexálási energiáinak különbsége arányos az extrahálóképességükkel. A szubsztituátlan glükopiranozid-alapú koronaéternek (**41d**) másfélszer jobb az extrahálóképessége a mannóz analóghoz (**74c**) képest. Ez energiában is megmutatkozik, ugyanis előbbi 3,82 kJ/mol-lal kedvezőbb kationkötő képességgel rendelkezik. A metoxi és hidroxipropopil oldalakkal rendelkező glükóz/mannóz koronaéter pároknál (**41b** és **41a**, ill. **74b** és **74a**) ezek az értékek sorrendben a következőképpen alakultak: 1,9-szeres és 2,1-szeres extrahálóképesség energiában kifejezve 6,5, ill. 7,21 kJ/mol különbségeket jelent.

Az általunk alkalmazott módszer segítségével végzett számítások jó közelítéssel bizonyítják a kísérleti eredményeket, így alkalmas arra, hogy azonos lipofilitású koronaéterek extrahálóképességét „jósolni” lehessen.

3. 6. 3. Az epoxidációs modellreakció tanulmányozása

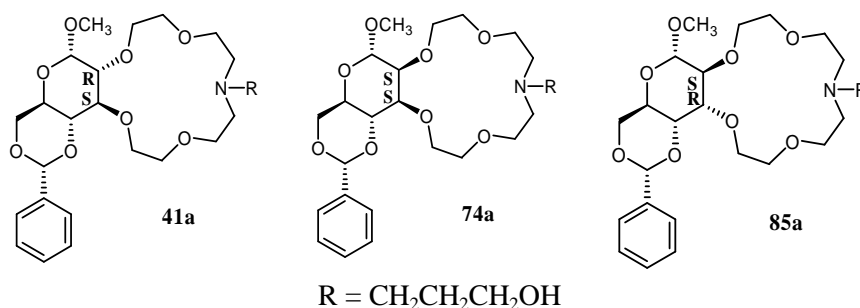
Mint korábban bemutattam, az α -D-glükopiranozid-, α -D-mannopiranozid-, illetve α -D-altropiranozid-alapú királis koronaéter katalizátorok a *transz*-kalkon TBHP-dal (fázisátvitel körülmények között) végrehajtott epoxidációjában jelentősen eltérő aszimmetrikus indukciót generáltak (20. táblázat).

20. táblázat

Korona katalizátor	Termelés (%) ^a	$[\alpha]_D^{20}$ ^b	ee (%) ^c
41a	82	- 196	94 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
74a	67	+ 171	82 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
85a	51	- 5.0	3 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)

^aPreparatív VRK-val izolálva; ^bCH₂Cl₂-ban mérve; ^c¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték

Érdeemes megemlíteni, hogy a tárgyalt koronaéterek hasonló szerkezetűek, csak a cukorrész C-2 és C-3 szénatomjainak konfigurációja eltérő: az α -D-glükopiranozid, az α -D-mannopiranozid és α -D-altropiranozid egységekben az említett szénatomok sorrendben (2*R*,3*S*), (2*S*,3*S*) és (2*S*,3*R*) konfigurációban vannak (77. ábra).



77. ábra

Jól látható tehát, hogy a monoszacharid koronagyűrűben lévő két szénatomjának abszolút konfigurációja van nagy hatással az enantioszelektivitásra. Ugyanakkor a **41a** glükóz- és **74a** mannóz-alapú katalizátor a megfelelő epoxi-keton két ellentétes antipódját részesíti előnyben. Ugyanakkor a **85a** altróz-alapú koronaéter királis katalizátorként alkalmazva nem idéz elő enantioszelektivitást.

A jelenség magyarázatát kutatva arra jutottunk, hogy érdemes tanulmányozni az epoxidációban alkalmazott lariát éterek szerepét. Először egy elméleti hipotézist dolgoztunk ki, azután molekulamodell, majd DFT (kvantumkémiai) számításokat végeztünk.

A királis katalízis szerkezeti magyarázatának jobb megértéséhez számításokat végeztünk mindegyik koronaéter rendszerre, modellezvén a kalkon TBHP-dal végzett epoxidációs reakcióját. A rendszerben a makrociklus a nátriummal és az azzal ionviszonyban lévő anionnal komplexált formában van jelen. Az enantioszelektivitás az epoxidáció első feltételezett lépésében keletkező átmeneti termék relatív stabilitásával közelíthető, amely úgy jön létre, hogy a Bu^tOO⁻ anion a koronaéter királis környezetében az elektronhiányos alkén C-3 szénatomját támadja. A koronaéterrel komplexált királis termékek prekursor szerkezeteinek átfogó konformációs analízis után nyert energiaminimumait hasonlítottuk össze. Minden esetben szem előtt tartottuk, hogy az antipódok termodinamikai stabilitása mellett néhány más faktor is befolyásolja az enantioszelektivitást. Ezeket a jellemzőket a 21. táblázatban foglaltam össze. A 78. ábrán látható a három koronaéter-Na⁺ kationnal-királis anionnal kialakult átmeneti komplexeknek számított energiaminimumok alapján felrajzolt szerkezete.

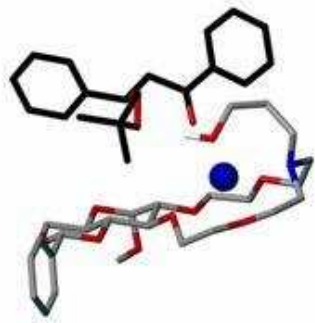
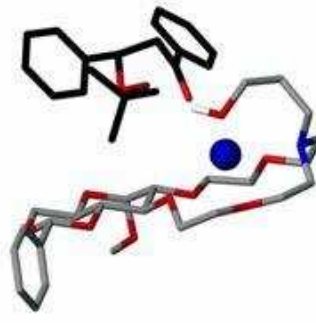
21. táblázat: Az enantioszelektivitást befolyásoló tényezők

Komplex	Relatív energia (kJ/mol)	Távolságok (Å)					ee (%)
		Átlagos korona heteroatom - Na ⁺	Lariát -éter - Na ⁺	Kalkon karbonil oxigén - Na ⁺	O _{lariát} ...O _{peroxo}		
					O1 ^a	O2 ^b	
Glükóz - 3 <i>R</i>	0	2,51	2,31	2,62	3,36	2,84	94 (<i>R</i>)
Glükóz - 3 <i>S</i>	12,5	2,55	2,39	2,45	3,65	2,85	
Mannóz - 3 <i>R</i>	19,0	2,59	2,35	2,45	3,46	2,80	82 (<i>S</i>)
Mannóz - 3 <i>S</i>	14,6	2,55	2,33	2,73	3,32	2,85	
Altróz - 3 <i>R</i>	44,5	3,59	2,31	2,25	3,28	2,86	3 (<i>R</i>)
Altróz - 3 <i>S</i>	45,0	2,68	2,33	2,42	3,36	2,85	

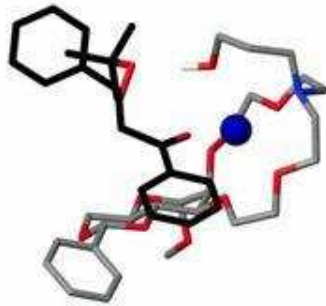
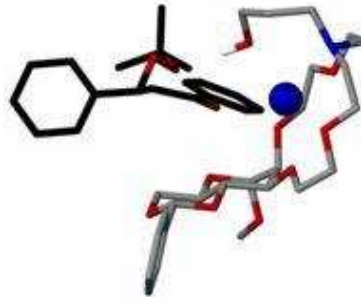
^a O a kalkonhoz közelebb

^b O a Bu^t-csoporthoz kapcsolódva

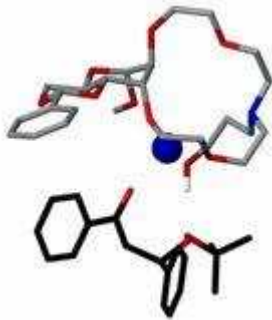
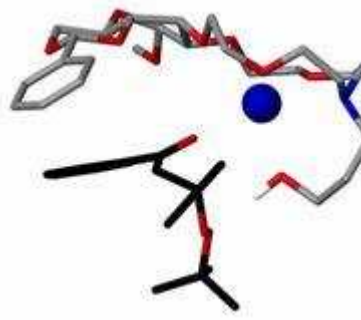
A glükopiranozid makrociklus esetében a nátriummal képzett komplex egy kiterített szerkezetet ad, amelyben a cukorrész és a koronagyűrű majdnem egy síkban fekszik, mialatt a lariát oldalkar az *O*-metil-csoporttal ellentétes oldalon (a másik konformációban megegyező oldalon van, de 1,3 kJ/mol energiafeleslegben) a koronagyűrű fölé hajol és erős kapcsolatot kialakítva részt vesz a Na⁺ komplexálásában. Erre szolgál bizonyítékul, hogy a Na⁺...O_{lariát} 2,3 Å, a koronagyűrű heteroatomjai a Na⁺-kationtól átlagosan 2,5 Å távolságra vannak (átlagos korona-heteroatom... Na⁺ távolság) és a Na⁺ kation a koronagyűrű síkjától 1 Å távolságra mozdul el.

**a****b**

A glükóz-alapú monoaza koronaéter - Na⁺ komplex (3*R*) anionnal (**a**) és (3*S*) anionnal (**b**) számolt átmeneti állapot szerkezetei

**c****d**

A mannóz-alapú monoaza koronaéter - Na⁺ komplex (3*R*) anionnal (**c**) és (3*S*) anionnal (**d**) számolt átmeneti állapot szerkezetei

**e****f**

Az altróz-alapú monoaza koronaéter - Na⁺ komplex (3*R*) anionnal (**e**) és (3*S*) anionnal (**f**) számolt átmeneti állapot szerkezetei

Hat különböző azakorona-kation-3-(Bu^tOO)-kalkon komplex alacsony energiájú konformációi azonos beállításban

78. ábra

A mannóz-alapú komplex esetében egy hajlított szerkezetről beszélhetünk, melyben a mannózyűrű a koronagyűrű síkjával közelítően 60 °-os szöget zár be, és a lariat kar az *O*-metil-csoporttal ellentétes irányban helyezkedik el. Másrészt elmondhatjuk, hogy a komplexképzésben nagymértékű hasonlóságot mutat a glükopiranozid rendszerhez.

Ezzel ellentétben az altropiranozid-alapú koronaéter nátriummal történt komplexképzése során két alacsony energiátartalmú konformer keletkezik. Ez esetben az előbbi rendsze-

rekhez képest merőben más, két különböző elrendezés jön létre. Az egyik konformerben a $\text{Na}^+ \dots \text{O}_{\text{lariát}}$ és az átlagos korona-heteroatom... Na^+ távolság 2,5 Å adódik, azonban az altropiranozid gyűrű csavart kád konformációbn van. Ez az elrendeződés egyáltalán nem váratlan, mivel az altropiranozid mind szilárd fázisban [155], mind oldatban [156], vagy makrociklus tagjaként [157] könnyen átalakul ilyen formába. A másik alacsony energiájú konformert (ahol szék konformációban van a cukorrész) vizsgálva megállapítható, hogy a cukorrész *O*-metil-csoportja és a lariát kar komplexálják a nátrium kationt (sorrendben 2,4 Å és 2,5 Å távolság) eltávolítva azt a koronagyűrű heteroatomjaitól. A koordinációban immár csak két heteroatom vesz részt, az átlagos korona-heteroatom... Na^+ távolság 3,7 Å.

Mivel célunk az enantioszelektivitás modellezése volt, egybeépítettük a koronaétert, mint gazdamolekulát, a kationt és a kalkonból TBHP-dal keletkező mindkét lehetséges királis köztterméket (prekeuzor szerkezetet). Ezekben a terner komplexekben (gazda, Na^+ kation és peroxidált anion) – a koronaéteren kívül - annak lariát karján lévő heteroatom és a karbonilcsoport oxigénje is komplexálja a nátrium kationt (78. ábra).

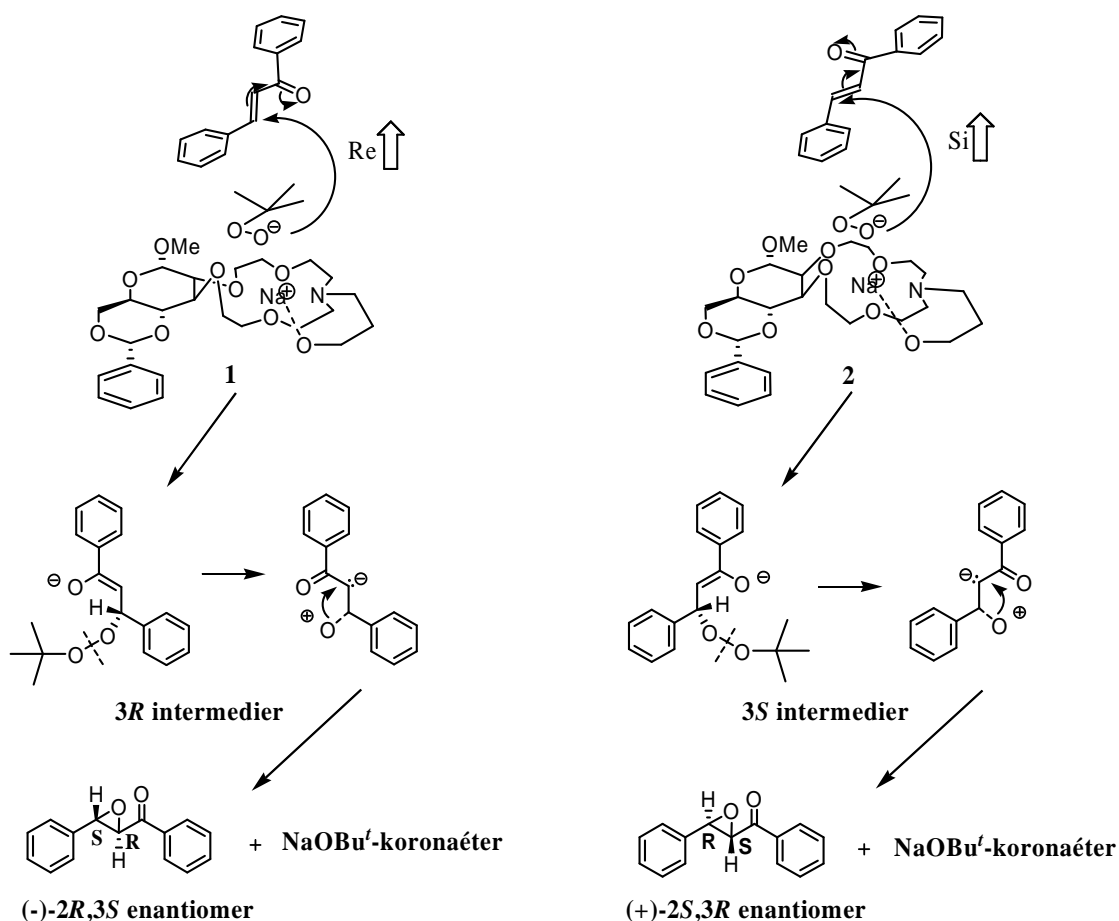
A glükopiranozid-alapú komplex rendszerben az első közttermék – mint vártuk – a tágabb térben az *O*-metil-csoporttal ellentétes oldalon található. A (3*R*)-(terc-butilperoxi)-kalkont ((3*R*) komplex **a** ábra) tartalmazó rendszer teljes energiája, mely prekurzora a (2*R*,3*S*)-epoxi-ketonnak, 12,5 kJ-lal kedvezőbb, mint a (3*S*)-(terc-butilperoxi)-kalkoné (3*S* komplex **b** ábra). Mindkét szerkezetben a lariát kar oxigénatomja erős és jellegzetes H-kötést alakít ki a peroxo rész távolabbi oxigénjével. A koronagyűrű szerkezete közel azonos mindkét szerkezetben, az energiakülönbség a kation komplexálásában, a H-híd kialakításában mutatkozik meg. Fontos hangsúlyozni, hogy ez az energiakülönbség a katalizátor hatékonyságának mérőszáma is egyben. Amíg a (3*S*) komplexben a kalkon karbonil oxigénje közelebb van a kationhoz (2,45 Å, míg (3*R*) esetén 2,62 Å), addig minden más kölcsönhatásban alulmarad a (3*R*) komplexszel szemben. A (3*R*) komplexben az átlagos korona-heteroatom... Na^+ és a $\text{Na}^+ \dots \text{O}_{\text{lariát}}$ távolság is kedvezőbb (2,51 Å ill. 2,31 Å, ugyanez 2,55 Å ill. 2,39 Å a 3*S* komplexben). A két szerkezet közti leginkább feltűnő különbség az, hogy míg (3*R*) komplexben mindkét oxigén elég közel van a lariát kar oxigénjéhez (2,84 Å és 3,36 Å) – ez biztosítja, hogy létrejöjjön H-híd –, addig a (3*S*) komplexben csak egy ilyen kölcsönhatás alakulhat ki (2,85 Å és 3,65 Å).

A mannopiranozid esetében meglehetősen hasonló a helyzet, csak jelentősen kisebb energiaértékkel, itt a második szerkezet (3*S* komplex) javára kedvezőbb az energiakülönbség. A két rendszerben itt is majdnem megegyezik a két koronaéter szerkezet, mialatt a (3*S*) komplex (a (2*S*,3*R*)-epoxi-keton prekurzora) bizonyult 4,4 kJ/mol-lal stabilabbnak. A komplexek kevésbé kötött stuktúrát, de hasonló tendenciát mutatnak, mint a glükóz-alapú társaik. A (3*S*)

komplexben az átlagos korona heteroatom... Na^+ távolság és az oldalkar oxigén koordinációs távolsága is rövidebb, mint a (3*R*) komplexben, mialatt a kalkonszármazék karbonilcsoportja közelebb van a (3*R*) komplexben. A peroxo-oxigének és a lariat oxigén közötti kapcsolatban erős H-kötés alakul ki mindkét szerkezetben, amíg a (3*S*) komplexben a H-kötés távolságon belül van a másik peroxo-oxigén (3,32 Å), addig (3*R*) komplexben ez nem teljesül (3,46 Å).

Az altropiranozid-alapú koronarendszerekben a két különböző forma energetikailag nem tér el egymástól. A (3*S*) komplexben az altropiranozid rész csavart kádban van, mind az öt koronagyűrűben lévő heteroatommal kapcsolatban van a Na^+ (átlagos távolság 2,68 Å), mialatt a $\text{Na}^+ \dots \text{O}_{\text{lariat}}$ távolság 2,33 Å és $\text{Na}^+ \dots \text{kalkon karbonil oxigén}$ távolság 2,42 Å. Másrészt a (3*R*) komplexben az altropiranozid gyűrű szék konformációban található, mely azt eredményezi, hogy a makrociklus bölcsőszerűen közrefogja a kationt. Mindössze két, a koronagyűrűben lévő oxigén vesz részt a Na^+ koordinációjában így meglehetősen nagy értékeket kapunk az átlagos korona-heteroatom... Na^+ távolságra (3,59 Å). Ennek ellenére a *O*-metil-csoport és a lariat kar oxigénje szorosan fogja a Na^+ iont (2,38 Å és 2,31 Å). A Bu^f -csoport melletti peroxo-oxigének távolsága a lariat éter oxigénjétől 2,85 Å és 2,86 Å a (3*S*), ill. a (3*R*) komplexekben. Ez erős H-kötést eredményez, mialatt a másik peroxo-oxigén esetében a távolságok (3,36 Å a (3*S*) komplexben és 3,28 Å a (3*R*) komplexben) kívül helyezkednek el a H-híd kialakulásához szükséges távolságon. Nagyon érdekes, hogy a két szerkezetben jelentkező óriási különbség ellenére energetikailag nem tapasztalunk nagy különbséget, a (3*S*) komplex csak 0,5 kJ/mol-lal kedvezőbb, mint a (3*R*). A relatív energiák a három koronaéter között a várakozásnak megfelelően alakultak. A glükopiranozid egységet tartalmazó (3*R*) komplex 14,6 kJ/mol-lal kedvezőbb a mannóz (3*S*) komplexénél és igen jelentősen, 44,5 kJ/mol-lal az altróz (3*R*) komplexénél.

A kalkon katalitikus aszimmetrikus epoxidációjának feltételezett mechanizmusa a 79. ábrán látható, mely magában foglalja a koronaéter NaOOBu^f komplexet is. Az első lépésben a lariat éter komplexálja a Na^+ kationt (és a vele ionviszonyban lévő hidroxid aniont) átviszi a szerves fázisba, ahol a TBHP deprotonálása után kialakul a koronaéter- NaOOBu^f komplex, amely optikailag aktív oxidálószer is egyben. Ezután a Bu^fOO^- anion konjugált nukleofil addíciója következik az elektronban szegény kalkon kettős kötésére, amikor is az alternáló polaritás következtében β -helyzetben királis enolat intermedier keletkezik. A reakció sztereokémiája ebben az első sebesség-meghatározó lépésben dől el, és alakul ki a (3*R*) vagy (3*S*) intermedier. Az intermedierben a peroxo-kötés felbomlása után Bu^fO^- anion keletkezik és végbemegy a ciklizáció (intramolekuláris stabilizáló lépés) epoxi-ketont eredményezve (konfigurációváltás). A hangsúlyosabb (domináns) út vezet az egyik antipód feleslegéhez. Azt feltételeztük, hogy az



79. ábra

α -D-glükopiranozid-alapú koronaéter NaOBU^t komplexe a (3R) intermediert adja a kalkont Re oldalról támadva. A (2R,3S) antipód a gyűrűzárás eredményeképpen alakul ki. Ha Si oldalról történik a támadás, akkor pedig (3S) intermediert és (2S,3R) gyűrűzárt terméket kapjuk. Hasonló gondolatmenettel az α -D-mannopiranozid-alapú koronaétert tartalmazó rendszer a kalkont Si oldalról támadva a (3S) intermediert eredményezi, melyből később a (2S,3R) antipód jön létre a gyűrűzárás után. Bizonyítottuk, hogy a glükóz-alapú katalizátorokat használva a (3R) intermediert a stabilabb, míg a mannóz-alapú katalizátort alkalmazva a (3S) közti termék a preferáltabb. Ezenkívül választ kaptunk arra is, hogy az altropiranozidból előállított koronaéter miért képtelen jelentős aszimmetrikus indukciót kifejteni az általunk tanulmányozott modellreakciókban.

Az utóbbi években kimutatták, hogy a koronaéter rendszerek spektrális és geometriai (szerkezeti) tulajdonságai – különös tekintettel a kation- és enantioszelektivitásra – jól leírhatók B3LYP sűrűségfüggvény módszerrel [158, 159]. Egyértelmű sikerként könyvelhető el, hogy kísérleti eredményeinket reprodukálni tudtuk, melyek összhangban vannak a tényekkel, hogy kalkon TBHP-os epoxidációjában a glükopiranozid-alapú koronával érhető el a legjobb enantioszelektivitás, ahol túlsúlyban a (2R,3S)-epoxi-keletkezik. A mannóz alapú

koronaéter kevésbé hatékony, miközben a (2*S*,3*R*) antipód keletkezését segíti elő, ugyanakkor a altropiranozid-alapú koronaéter nem generál aszimmetrikus indukciót. Ezzel sikerült bizonyítani, hogy a koronagyűrűhöz kapcsolódó cukor konfigurációja alapvető jelentőségű az enantioszelektivitás tekintetében. Azt is kimutattuk, hogy a három különböző azakoronaéter nagyon flexibilis, habár felveszik a jellemző gazda konformációt, amikor a kationt komplexálják. A kalkon molekulát a rendszerhez hozzáadva nem tapasztaltunk lényegi átrendeződést a komplexált szerkezet vonatkozásában. Azt találtuk, hogy ezekben a rendszerekben a másik konformációt meghatározó tényező a lariat éter oldalkarja, mivel minden alacsony energiataartalmú szerkezetben jelen volt az általa kialakított hidrogénhid. A javasolt reakcióúthoz ez jól illeszkedik, hiszen a H-kötés a lariat éter és a Bu^t-csoport mellett lévő oxigén között megkönnyíti a kalkon ligand peroxo kötésének felhasadását, és a távozó Bu^tO-csoportot is stabilizálni képes.

4. Kísérletek részletes leírása

Alkalmazott analitikai módszerek és készülékek:

- 1 A kereskedelemben kapható vegyszerek a Mercktől és a Sigma-Aldrich-től származnak.
- 2 Az absz. oldószer a megfelelő szárítószeréről lettek desztillálva, ezenkívül minden oldószerarány v/v %-ban van megadva.
- 3 Reakciókövetésre szinte kivétel nélkül vékonyréteg kromatográfiát: SIL G-200 UV 254 és Alumínium-oxid 60 F 254 neutral (Typ E) réteget használtam. A kromatogramok előhívása UV fényel, jódgőzben és a cukrok esetében 10 % kénsavas etanollal történt.
- 4 Az oszlopkromatográfiás töltet Merck Kieselgel 60 (0,063-0,2 mm), valamint alumínium-oxid (Brockman II semleges) volt.
- 5 Preparatív kromatográfiás lapon Kieselgel 60 PF₂₅₄ (Merck) gipsztartalmú réteg volt.
- 6 Olvadáspont meghatározást Büchi 510 készülékkel végeztem.
- 7 Fajlagos forgatást Perkin Elmer 241 polariméterrel a nátrium D-vonalán mértem.
- 8 Az infravörös spektrumok filmként (nátrium-klorid réteg között), vagy szilárd anyag esetén kálium-bromidban lettek felvéve Bruker Tensor 37 FT-IR Spektrometer-en.
- 9 Az MS spektrumok többsége Varion MAT 312 készüléken, a minták más része Perkin Elmer Sciex API 2000 típusú tömegspektrométeren készült (APCI atmoszférikus nyomású kémiai ionizációs, vagy Turbo Spray electrospray ionizációs módszerrel, de mindkét esetben pozitív módban).
- 10 A HPLC-MS felvételek az alábbi készülékekkel és módszerekkel történtek: HPLC: HP-1090, MS: Thermo Finnigan LCQ Advantage; HPLC módszer: víz/CH₃CN grad., 10-95% / 6min, + 2 min 95%, pH kb. 4 hangysavval beállítva, MS: pozitív electrospray mód, 150-1500 tömegtartományban (+ MS/MS a legintenzívebb ionról).
- 11 A ¹H-NMR, ¹³C-NMR és ³¹P-NMR spektrumokat Bruker DRX-500 és 300 ill. Varian Inova 500 készülékeken vették fel. A felvételek a már eredetileg tetrametil-szilánt (TMS-t) tartalmazó CDCl₃ és deuterált DMSO oldószerekben történtek. Egyes vegyületek hidrogén és szén atomjait NOESY, COSY, HSQC és HMQC mérési technikákkal azonosítottuk.
- 12 Az enantioszelektivitás mértékének megállapítása ¹H-NMR spektroszkópiával történt [Eu(hfc)₃] királis shift-reagens jelenlétében.
- 13 Ahol ez nem volt sikeres, ott királis HPLC módszert alkalmaztam. A HPLC rendszer leírása: JASCO UV-1575 UV/Vis Detector és JASCO PU-1580 HPLC Pump, Chiralpack

AD-H, ill. Chiralcel OD-H kolonnák, BORWIN Chromatography Software Ver. 1.5. JASCO-BORWIN (kiértékelő program). A Jasco kromatográf mérési körülményei: áramlási sebesség 0,8 ml/perc, nyomás 30 bar, injektált minta 20 μ l. A kolonna termosztáttal volt temperálva 20 °C-on.

- 14 Az oldószeres lepárlását általában vákuumban végeztem, a szerves fázisok szárítása Na_2SO_4 -on történt.

Benzilidén védőcsoporttal ellátott monoaza-15-korona-5 vegyületek szintézise

Glükóz-alapú koronaéterek:

A **41c** vegyület szintézise és szerkezetazonosítása irodalomban található [130].

Metil-4,6-O-benzilidén- α -D-glükopiranozid (23) előállítása [160]:

Egy kétnyakú, 500 ml-es motoros keverővel ellátott gömblombikban 310 ml benzaldehydhez intenzív keverés közben 90 g frissen porított ZnCl_2 -ot, fél óra múltán 90 g (0,46 mól) α -metilglükozidot (**75**) adtam hozzá. Az így kapott reakcióelegyet 4 órán át kevertettem szobahőfokon, majd 400 ml jeges víz és 400 ml petroléter elegyére öntöttem. Az erős kevertetés mellett a néhány perc után kivált, fehéres kristályokat szűrtem, és felváltva mostam 4×100 ml vízzel és 100 ml petroléterrel. Ezután a nyersterméket 75 ml 2-propanol és 225 ml víz elegyből kristályosítottam (késhegynyi NaHCO_3 jelenlétében), így 75,1 g (58 %) fehér, pelyhes termékhez jutottam (irod. term.: 80 % [160]). Op.: 164 °C, (irod. op.: 166-167 °C [160]); $[\alpha]_D^{20} = +107,6$ (c=1, CHCl_3), (irod. $[\alpha]_D^{20} = +108$ [160]).

Metil-4,6-O-benzilidén- α -D-mannopiranozid (35) előállítása [99]:

50 g (0,258 mól) metil- α -D-mannopiranozidot (**76**) gyorsan feloldottam 250 ml 98-100 %-os hangyasavban, rögtön hozzáadtam 250 ml (2,48 mól) benzaldehydet, majd 10 percig szobahőfokon kevertettem. Ezután erős keverés mellett 2000 ml petroléter, 2000 ml víz és 687 g K_2CO_3 elegyéhez öntöttem. A kivált csapadékot szűrtem, majd felváltva mostam 500 ml vízzel és 500 ml hexánnal. A nyersterméket CHCl_3 : toluol 1: 1 elegyből kristályosítottam. (VRK: toluol:MeOH 10:2). Termelés: 16,73 g (23 %), irod. 33 % [99]). Op.: 140-142 °C, (irod. op.: 140-143 °C [99]); $[\alpha]_D^{20} = +61,7$ (c=1, CHCl_3), (irod. $[\alpha]_D^{20} = +63,2$ [99]).

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-[(klóretoxi)-etil]- α -D-glükopiranozid (36) előállítása [48]:

Motoros keverővel ellátott gömblombikban feloldottam 30 g (106 mmól) benzálcukrot (**23**) 200 ml bisz(2-klóretil)-éterben. Hozzáadtam 200 ml 50%-os NaOH-oldatot és 27 g (94 mmól) NBu_4HSO_4 fázistranszfer katalizátort, majd az elegyet 8 órán át szobahőfokon kevertettem. Ezután a reakcióelegyet 600 ml CH_2Cl_2 és 600 ml víz elegyére öntöttem. A vizes fázist 4x150 ml CH_2Cl_2 , a szerves fázist 4x200 ml vízzel mostam. Az egyesített szerves fázist szárítottam. A CH_2Cl_2 lepárlása után a bisz(2-klóretil)-étert vákuumdesztilláltam, a maradék szirupos nyers-terméket oszlopkromatográfiával ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 100:1 \rightarrow 100:10) tisztítottam. A terméket etanol-hexán elegyből kristályosítva 37 g (70 %) fehér, szilárd anyagot kaptam. Op.: 62-63 °C, (irod. op.: 62-63 °C [48]); $[\alpha]_D^{20} = +42$ (c=1, CHCl_3), (irod. $[\alpha]_D^{20} = +42,9$ [48]).

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-bisz-O-[(jódetoxi)-etil]- α -D-glükopiranozid (78) előállítása [50]:

Visszafolyó hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 37 g (74,7 mmól) **36** biszklór-származékot, 45 g (300 mmól) vízmentes NaI-ot és 800 ml absz. acetont, majd 20 órás refluxáltatás után a hideg reakcióelegyből kiszűrtem a keletkező csapadékot. Ezt követően az acetonos oldatot bepároltam. A maradékot 400 ml CH_2Cl_2 -ban oldottam, 3x100 ml vízzel mostam, szárítottam, majd bepároltam, végül vákuum-exszikkátorban szárítottam. Termelés: 49 g (90 %) be-dermedt, szilárd anyag. $[\alpha]_D^{20} = +27$ (c=1, CHCl_3), (irod. $[\alpha]_D^{20} = +27$ [50]).

A 41a és 41b koronaéterek általános előállítása:

Visszafolyó hűtővel ellátott gömblombikba bemértem 15,7 g (23 mmól) **78** biszjód-vegyületet, és 495 ml absz. acetonitrilben feloldottam. Hozzáadtam 16 g (151 mmól) vízmentes (150 °C-on kiizzított) Na_2CO_3 -ot és a megfelelő amint (25 mmól 3-hidroxi-propil-amin v. 3-metoxi-propilamin). A reakcióelegyet erős kevertetés mellett 40 órán át refluxáltattam nitrogén atmoszférában. (VRK: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 10:3). Lehűlés után a kivált csapadékot szűrtem, acetonitrillel mostam, majd az egyesített szűrleteket bepároltam. A kapott anyagot 80 ml kloroformban és 80 ml vízben oldottam. A vizes fázist 3x50 ml CHCl_3 -mal extraháltam, az egyesített szerves fázist 50 ml vízzel mostam, szárítottam. Az oldat bepárlása után az anyagot oszlopkromatográfiával (eluens: $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 100:1 \rightarrow 100:7) tisztítottam.

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido-[2,3h]-N-(3-hidroxi)-propil-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (41a) [51]:

Termelés: 5,6 g (49 %) enyhén sárgás színű, szilárd anyag. Op.: 57-58 °C, (irod. op.: 58-60 °C

[51]); $[\alpha]_D^{20} = +52$ (c=1, CHCl₃), (irod. $[\alpha]_D^{20} = +52,4$ [5]). FAB-MS: m/z: 498 [M+H]⁺; 520 [M+Na]⁺.

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-glükopiranozido-[2,3h]-N-(3-metoxi)-propil-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (41b):

Termelés: 5,41 g (46 %) sárgás színű, szilárd anyag. Op.: 32 °C; $[\alpha]_D^{20} = +31,9$ (c=1, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,75 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂), 2,54-2,93 (m, 6H, 3×NCH₂), 3,24 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3,39 (t, 2H, CH₂OCH₃), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,50-4,20 (m, 18H, H-2, H-3, H-4, H-5, 2×H-6, 6×OCH₂), 4,78 (s, 1H, H-1), 5,46 (s, 1H, CH-Ph), 7,36 (t, 2H, PhH-3,5), 7,44 (t, 1H, PhH-4), 7,45 (d, 2H, PhH-2,6). FAB-MS: m/z: 512 [M+H]⁺; 534 [M+Na]⁺.

Mannóz-alapú koronaéterek:

A **37**, **74a-b**, és **79** vegyületek szintézise és szerkezetazonosítása irodalomban található [131].

Altróz-alapú koronaéterek:

A **83**, **84** és **85a** vegyületek szintézise és szerkezetazonosítása irodalomban található [154].

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-O-ditozil- α -D-glükopiranozid (80) előállítása [96]:

Egy Erlenmeyer lombikban 65 g (0,23 mól) benzálcukor (**23**) 420 ml absz. piridinben készült oldatához 130 g (0,68 mól) tozil-kloridot adtam, majd az elegyet 4 napig szobahőmérsékleten állni hagytam. A reakcióelegyet jeges vízre öntöttem, a kivált csapadékot szűrtem, a szűrletet 3x150 ml CH₂Cl₂-nal extraháltam. Az egyesített szerves fázishoz tört jeget adtam, majd 3x100 ml 6 N HCl-oldattal piridinmentesre mostam. A semlegesítést 3x100 ml vizes és 100 ml 10 %-os NaHCO₃ oldatos mosással végeztem. Csontszenes derítés után a szűrletet bepároltam. Átkristályosítva 121 g (90 %) fehér, porszerű terméket kaptam. Op.: 147-148 °C (EtOH), (irod. op.: 147-148 (CHCl₃:éter) [96]); $[\alpha]_D^{20} = +12,4$ (c=1, CHCl₃), (irod. $[\alpha]_D^{20} = +12$ (c=6) [96]). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2,25 (s, 3H, CH₃), 2,44 (s, 3H, CH₃), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 3,51 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-4), 3,66 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H, H-6), 3,85 (td, *J* = 4,9, 9,9 Hz, 1H, H-5), 4,25 (dd, *J* = 4,9, 10,5 Hz, 1H, H-6), 4,43 (dd, *J* = 3,6, 9,6 Hz, 1H, H-2), 5,03 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H, H-1), 5,10 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H, H-4), 5,28 (s, 1H, CH-Ph), 6,92 (d, 2H, PhH), 7,26 (d, 2H, PhH), 7,31-7,38 (m, 5H, PhH), 7,62 (d, 2H, PhH), 7,81 (d, 2H, PhH).

Metil-4, 6-O-benzilidén-2,3-epoxi- α -D-allopiranozid (81) előállítása [96]:

121 g (0,21 mól) **80** ditozil-vegyületet 1500 ml absz. CHCl_3 -ban oldottam, majd jeges hűtés mellett hozzáadagoltam 420 ml absz. metanolból és 24 g (1,04 mól) fém nátriumból frissen készített nátrium-metilátot. Az elegyet négy napig hűtőszekrényben, majd két napig szobahőmérsékleten tartottam. A reakció lejátszódása után (VRK: toluol:MeOH 20:1) a reakcióelegyet 1000 ml vízzel hígítottam. A vizes fázist 3x150 ml CHCl_3 -mal, az egyesített szerves fázist pedig 3x100 ml vízzel mostam, majd CaCl_2 -on szárítottam. A szűrletet végül félig bepároltam, melynek eredményeképpen a termék kristályosodott. Ezt szűrtem, éterrel mostam. Átkristályosítva 42,2 g (78 %) fehér, kristályos terméket kaptam. Op.: 198 °C (EtOH), (irod. op.: 200 °C (CHCl_3 :éter) [96]); $[\alpha]_D^{20} = +136$ (c=1, CHCl_3), (irod. $[\alpha]_D^{20} = +140$ (c=2) [96]). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3,47 (s, 3H, OCH_3), 3,47-3,53 (m, 2H, H-2, H-3), 3,69 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H, H-6), 3,95 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, H-4), 4,08 (td, $J = 5,1, 9,7$ Hz, 1H, H-5), 4,24 (dd, $J = 5,1, 10,2$ Hz, 1H, H-6), 4,88 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, H-1), 5,57 (s, 1H, CH-Ph), 7,36 (d, 2H, PhH-3,5), 7,38 (t, 1H, PhH-4), 7,50 (d, 2H, PhH-2,6).

Metil-4, 6-O-benzilidén- α -D-altropiranozid (82) előállítása [96]:

A **81** epoxi-vegyület 41 g-ját (0,155 mól) 48 órán át refluxáltattam 54 g (0,96 mól) KOH 1400 ml vízzel készült oldatában. A hideg reakcióelegyet szűrtem, majd 15 ml 6 N H_2SO_4 -oldattal semlegesítettem. Mivel a termék jól oldódik vízben, ezért harminc lépésben, egyenként 25 ml CHCl_3 -mal extraháltam. Az egyesített extraktumokat CaCl_2 -on szárítottam, bepároltam. Kevés éter hozzáadásával 27,6 g (63%) fehér kristály vált ki. Op.: 168-169 °C (MeOH), (irod. op.: 169-170 °C [96]); $[\alpha]_D^{20} = +114,5$ (c=1, CHCl_3), (irod. $[\alpha]_D^{20} = +115$ (c=2) [96]). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2,78 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, OH), 3,03 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H, OH), 3,41 (s 3H, OCH_3), 3,81 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H, H-6), 3,93 (m, 1H, H-4), 3,94 (dd, $J = 3,0, 9,6$ Hz, 1H, H-2), 4,04 (m, H-3), 4,17 (~td, $J = 5,1, 10,2$ Hz, 1H, H-5), 4,32 (dd, $J = 5,1, 10,3$ Hz, 1H, H-6), 4,61 (s, 1H, H-1), 5,60 (s, 1H, CH-Ph), 7,35 (t, 2H, PhH-3,5), 7,36 (t, 1H, PhH-4), 7,49 (d, 2H, PhH-2,6). $^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55,61 (OCH_3), 58,35 (C-5), 69,10 (C-6), 69,20 (C-3), 70,03 (C-2), 76,23 (C-4), 101,75 (C-1), 102,26 (CH-Ph), 126,23 (2 \times PhC-2,6), 128,25 (2 \times PhC-3,5), 129,14 (PhC-4), 137,18 (PhC-1).

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-altropiranozido-[2,3h]-N-(3-metoxi)-propil-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (85b) előállítása:

Visszafolyó hűtővel ellátott gömblombikban 10 g (14,8 mmól) **84** biszjód-vegyületet feloldottam 200 ml absz. acetonitrilben. Hozzáadtam 10,35 g (97 mmól) vízm. Na_2CO_3 -ot és 1,5 ml

(1,35 g, 14,8 mmól) 3-metoxi-propilamint. A reakcióelegyet erős kevertetés mellett 40 órán át refluxáltattam. A csapadékot szűrtem, acetonitrillel mostam, a szűrletet bepároltam. A maradékot 100 ml CHCl_3 -ban oldottam, 4 x 60 ml vízzel mostam, szárítottam, bepároltam. A barna, szirupos nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: CHCl_3 :MeOH 100:1 \rightarrow 100:10). Termelés: 5,7 g, (76 %) sárga szirup. $[\alpha]_D^{20} = +33,8$ ($c = 1$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,72 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,59-2,86 (m, 6H, $3\times\text{NCH}_2$), 3,30 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3,39 (t, 2H, CH_2OCH_3), 3,41 (s, 3H, OCH_3), 3,56-4,32 (m, 18H, H-2, H-3, H-4, H-5, $2\times\text{H-6}$, $6\times\text{OCH}_2$), 4,62 (s, 1H, H-1), 5,55 (s, 1H, CH-Ph), 7,34 (t, 2H, PhH-3,5), 7,35 (t, 1H, PhH-4), 7,48 (d, 2H, PhH-2,6); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 26,76 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 51,96, 53,90, 53,91 ($3\times\text{NCH}_2$), 55,50 (OCH_3), 57,85 (C-5), 58,35 (CH_2OCH_3), 69,11, 69,15, 69,33 (OCH_2), 69,70 (C-6), 70,63, 70,91, 72,45 (OCH_2), 71,00 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 75,06 (C-3), 77,35 (C-4), 78,69 (C-2), 99,79 (C-1), 101,76 (CH-Ph), 125,96 ($2\times\text{PhC-2,6}$), 127,95 ($2\times\text{C-3,5}$), 128,64 (PhC-4), 137,74 (PhC-1). FAB-MS: m/z : 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 534 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-altropiranozido-[2,3h]-N-(tozil)-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (86) előállítás:

Visszafolyó hűtővel és mágneses keverővel felszerelt gömblombikban összemértem 600 ml absz. DMF-ot, 13 g (26,2 mmól) **83** biszklór-származékot, 4,55 g (26,5 mmól) tozil-amidot, és 18,2 g (134,7 mmól) vízmentes K_2CO_3 -ot. A reakcióelegyet 40 órás refluxátatás után üvegszűrőn szűrtem. A csapadékot 2×150 ml CH_2Cl_2 -nal mostam, majd az egyesített szerves fázist bepároltam. A visszamaradt sárga olajat 250 ml CHCl_3 -ban feloldottam, ezután 3×125 ml vízzel mostam, szárítottam, a szűrletet szárazra pároltam. A visszamaradó szirupot oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: CHCl_3 :MeOH 100:1). Termelés: 5,8 g (34 %) amorf, sárgásfehér anyag. $[\alpha]_D^{20} = +30,6$ ($c=1$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2,41 (s, 3H, PhCH_3), 3,43-3,52 (m, 4H, 2NCH_2), 3,40 (s, 3H, OCH_3), 3,55-4,25 (m, 17H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, $6\times\text{OCH}_2$), 4,28 (dd, $J = 5,4, 10,1$ Hz, 1H, H-6), 4,60 (s, 1H, H-1), 5,54 (s, 1H, CH-Ph), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, $2\times\text{PhH-3,5}$), 7,34 (t, 2H, PhH-3,5), 7,35 (t, 1H, PhH-4), 7,46 (d, 2H, PhH-2,6), 7,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, $2\times\text{PhH-2,6}$). FAB-MS: m/z : 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 616 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-dideoxi- α -D-altropiranozido-[2,3h]-1,4,7,10-tetraoxa-13-azaciklopentadekán (85c) előállítás:

Visszafolyó hűtővel és mágneses keverővel felszerelt gömblombikba bemértem 5,6 g (9,4 mmól) **86** vegyületet, 47 g (81,8 mmól) 4%-os Na-amalgámot, 5 g (35,2 mmól) Na₂HPO₄-ot és 50 ml száraz metanolt. Az elegyet 20 órán át refluxáltattam állandó keverés mellett. (VRK: toluol:MeOH 10:1). A hideg reakcióelegyet 150 ml vízben szuszpendáltam, dekantálva szűrtem, majd 4 x 60 ml CHCl₃-mal extraháltam. Az extraktumot szárítottam, bepároltam. Termelés: 2,22 g (54 %) sárga szirup. $[\alpha]_D^{20} = +37,6$ (c=1, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2,73-2,83 (m, 4H, 2 NCH₂), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,53-4,29 (m, 18H, H-2, H-3, H-4, H-5, 2×H-6, 6×OCH₂), 4,65 (s, 1H, H-1), 5,54 (s, 1H, CH-Ph), 7,35 (t, 2H, PhH-3,5), 7,36 (t, 1H, PhH-4), 7,47 (d, 2H, PhH-2,6). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 48,81 (2 NCH₂), 55,59 (OCH₃), 57,93 (C-5), 69,07, 69,13, 69,52 (OCH₂), 69,53 (C-6), 70,99, 71,10, 72,43 (OCH₂), 75,80 (C-3), 77,55 (C-4), 78,97 (C-2), 98,74 (C-1), 101,81 (CH-Ph), 125,97 (2 PhC-2,6), 128,01 (2 PhC-3,5), 128,69 (PhC-4), 137,75 (PhC-1). FAB-MS: m/z: 440 [M+H]⁺; 462 [M+Na]⁺

A 4,6-O-(1-naftilmetilén) védőcsoportos, glükóz-alapú koronaéterek előállítása:

A **87a-b** és **91-94** vegyületek szintézise és szerkezetazonosítása irodalomban található [161].

Izopropilidén védőcsoporttal ellátott koronaéterek előállítása:

A **88a-b**, **96** és **97** vegyületek szintézise és szerkezetazonosítása irodalomban található [161].

Metil-4,6-O-izopropilidén- α -D-glükopiranozid (95) előállítása [106]:

A 6,3 g (32,4 mmól) metil- α -D-glükopiranozid (**75**) 200 ml absz. acetonban készült oldatához 0,72 g (3,2 mmól) DDQ-t és 10,2 g (12 ml, 96,8 mmól) 2,2-dimetoxi-propánt adtam. Az oldatot 500 ml-es gömblombikban 40 órán át szobahőfokon kevertettem, majd a szilárd szennyezők kiszűrése után bepároltam. Átkristályosítás után homokszínű kristályokhoz jutottam, amelyeket petroléterrel szuszpendáltam, szűrtem. Termelés: 5,2 g (70%). Op.: 83-85 °C (aceton-éter-petroléter) (irod. Op.: 84-86 °C [105]) $[\alpha]_D^{20} = +91$ (c=5, H₂O) (irod. $[\alpha]_D^{20} = +94$ [105]).

A 4-es és 6-os pozícióban védőcsoportot nem tartalmazó glükóz-alapú koronaéterek előállítása:

A **89a-b** vegyületek szintézise és szerkezetazonosítása irodalomban található [161].

Piridintartalmú koronaéterek előállítása

A **24**, **98a-c**, **99**, **106**, **127-129** vegyületek szintézise és szerkezetazonosítása irodalomban található [162]. Több az irodalomban jól leírt vegyület előállítását sem részletezném. A **100** [108a], a **101** [112], a **102** [114], a **108** [113], a **109** és **110** [108b], a **111** és **112** [116], a **113** [163], a **114** és **115** [116], a **117** [164], a **118** [165], a **120** [116], a **121** [163], a **124** [117], a **125** vegyület pedig [118] irodalom alapján lett azonosítva. Az előállítások irodalmait a középső kísérleti rész tartalmazza.

A 2,3-O-di-*terc*-butilészter cukrok (105, ill. 126) általános előállítása [109]

Egy háromnyakú, visszafolyó hűtővel és csepegtető tölcserrel felszerelt gömblombikban 6,13 g (21,7 mmól) **23** vagy **35** benzálcukrot és a 3,67 g (10,8 mmól) Bu₄NHSO₄ fázistranszfer katalizátort 61 ml THF-ban oldottam keverés közben. Ezután 55 ml 50%-os vizes NaOH-oldatot adtam az elegyhez. Erős kevertetés mellett 10 °C-ra hűtöttem a reakcióelegyet jeges-vizes fürdővel, majd hozzácsepegtettem 10 ml (13,25 g, 68 mmól) *terc*-butil-brómacetátot. (VRK: toluol:MeOH 10:1). A 40 perces reakció után 61 ml vizet és 122 ml hexánt adtam a reakcióelegyhez, és a keverést még 10 percig folytattam. A szerves fázist szárítottam, majd bepároltam. A kapott viszkózus olajat oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: CHCl₃).

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-O-bisz[*terc*-butiloxi-karbonilmetil]- α -D-glükopiranozid (105)

Termelés: 5,2 g (47 %) színtelen szirup, mely idővel beszilárdult. $[\alpha]_D^{20} = 0$ (c=1, CHCl₃). IR (KBr): 3069 ($\nu_{\text{CH Ar}}$), 2818-2985 (ν_{CH}), 1741 és 1753 ($\nu_{\text{C=O COOR}}$), 1499 és 1631 ($\nu_{\text{CC Ar}}$), 1411 és 1454 (δ_{CCH} , δ_{OCH}), 1370-1396 ($\delta_{\text{s CH Bu}^t}$), 1247-1333 (ν_{CO} , δ_{CCH} , δ_{COH}), 928-1176 (ν_{CO} , ν_{CC}), 700 és 752, 862 (γ_{CC} , γ_{CH}) cm⁻¹. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,39 (s, 9H, Bu^t), 1,47 (s, 9H, Bu^t), 3,46 (s, 3H, OCH₃), 3,57-3,95 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 4,19 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, CH₂COOBu^t), 4,27 (dd, $J = 4,5, 9,9$ Hz, 1H, H-6), 4,28-4,50 (m, 3H, CH₂COOBu^t), 5,08 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-1), 5,50 (s, 1H, CH-Ph), 7,36 (t, 2H, PhH-3,5), 7,37 (t, 1H, PhH-4), 7,46 (d, 2H, PhH-2,6). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 28,01$ (3×CH₃), 28,15 (3×CH₃), 55,34 (OCH₃), 61,97 (C-5), 69,10, 70,05 (2×CH₂COOBu^t), 70,61 (C-6), 79,22 (C-3), 80,50 (C-2), 81,36 (C(CH₃)₃), 81,47 (C(CH₃)₃), 82,19 (C-4), 98,72 (C-1), 101,27 (CH-Ph), 126,09 (2×PhC-2,6), 128,19 (2×PhC-3,5), 128,94 (PhC-4), 137,29 (PhC-1), 169,28 és 170,26 (2×COOBu^t). FAB-MS: m/z: 533 [M+Na]⁺.

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-O-bisz(*terc*-butiloxi-karbonilmetil)- α -D-mannopiranozid (126)

Termelés: 8,75 g (49 %, irod. 95 % [9]). $[\alpha]_D^{20} = +81,9$ (c=1, CHCl₃). IR (film): 2933-2979

(ν_{CH}), 1722 és 1745 ($\nu_{\text{C=O COOR}}$), 1643 ($\nu_{\text{CC Ar}}$), 1456 (δ_{CCH} , δ_{OCH}), 1369 és 1392 ($\delta_{\text{s CH Bu}}$), 1256-1308 (ν_{CO} , δ_{CCH} , δ_{COH}), 919-1143 (ν_{CO} , ν_{CC}), 701 és 754, 848 (γ_{CC} , γ_{CH}) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,45 (s, 9H, Bu^t), 1,48 (s, 9H, Bu^t), 3,39 (s, 3H, OCH_3), 3,76-4,21 (m 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6, $\text{CH}_2\text{COOBu}^t$), 4,26 (dd, $J = 4,7, 10,2$ Hz, 1H, H-6), 4,29-4,46 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{COOBu}^t$), 5,05 (s, 1H, H-1), 5,59 (s, 1H, CH-Ph), 7,35 (t, 2H, PhH-3,5), 7,37 (t, 1H, PhH-4), 7,47 (d, 2H, PhH-2,6). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 27,97 ($3\times\text{CH}_3$), 28,10 ($3\times\text{CH}_3$), 54,84 (OCH_3), 63,51 (C-5), 68,48, 70,06 ($2\times\text{CH}_2\text{COOBu}^t$), 68,89 (C-6), 77,69 (C-3), 79,06 (C-2), 79,73 (C-4), 81,43 és 81,53 ($2\times\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 98,82 (C-1), 101,49 (CH-Ph), 126,01 ($2\times\text{PhC-2,6}$), 128,18 ($2\times\text{PhC-3,5}$), 128,84 (PhC-4), 137,56 (PhC-1), 169,86 és 170,26 ($2\times\text{COOBu}^t$). FAB-MS: m/z : 533 [M+Na] $^+$.

Metil-4,6-*O*-benzilidén-2,3-*O*-bisz[hidroxietil]- α -D-glükopiranozid (24) (A módszer):

Egy kétnyakú, visszafolyó hűtővel, mágneses keverővel felszerelt 100 ml-es lombikba 0,91 g (24 mmól) LiAlH_4 -et szuszpendáltam 10 ml absz. THF-ban. Keverés közben az oldathoz hozzáadtam 5,18 g (10 mmól) **105** diészter 15 ml absz. THF-os oldatát, és az elegyet 24 órán keresztül refluxáltattam (VRK: toluol:MeOH 10:2). Ezután kb. 2 ml vízzel bontottam el a megmaradt LiAlH_4 -et. A keletkezett csapadékot 2-3 ujjnyi vastag celitrétegen szűrtem, etanollal mostam. Az egyesített szerves oldatokat bepárolva az eredmény 1,46 g (54 %) sárga, kristályos anyag lett. Op.: 109 °C, $[\alpha]_D^{20} = +24,9$ ($c=1$, CHCl_3), (irod. $[\alpha]_D^{20} = +12,1$ ($c=0,13$ CHCl_3) [38]). FAB-MS: m/z : 371 [M+H] $^+$, 393 [M+Na] $^+$.

Dimetil 4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2,6-piridindikarboxilát (116) előállítás:

15 g (71,1 mmól) **113** vegyületet feloldottam 150 ml DMF-ban. Hozzáadtam az elegyhez 16,5 g (120 mmól) K_2CO_3 -ot, majd hozzámértem 21,54 g (78,6 mmól) **125** jód-származékot és szobahőmérsékleten kevertettem 24 órán át. (VRK: toluol:MeOH 10:4). A reakció végén az elegyet bepároltam. A maradékot 750 ml víz és 750 ml CH_2Cl_2 között osztottam meg. A vizes fázist 3×75 ml CH_2Cl_2 -nal extraháltam. Az egyesített szerves fázist szárítottam, bepároltam. A nyerstermékeket oszlopkromatográfiával tisztítottam (eluens: CHCl_3). Termelés: 15,76 g (62 %) sárga olaj. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3,38 (s, 3H, OCH_3), 3,55-3,92 (m, 10H, OCH_2), 4,01 (s, 6H, $2\times\text{COOCH}_3$), 4,32 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H, PyOCH_2), 7,84 (s, 2H, PyH-3,5). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 53,02 ($2\times\text{COOCH}_3$), 58,83 (OCH_3), 68,22, 68,93, 70,41, 70,46, 70,79, 71,73 (6 OCH_2), 114,43 (PyC-3,5), 149,57 (PyC-2,6), 164,89 ($2\times\text{COOCH}_3$), 166,72 (PyC-4). FAB-MS: m/z : 358 [M+H] $^+$, 380 [M+Na] $^+$.

4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2,6-piridindimetanol (119) előállítása:

Egy kétnyakú, refluxhűtővel ellátott literes gömblombikban 130 ml absz. etanol és 16,07 g (0,045 mól) **116** vegyület oldatát keverés közben jeges vízzel lehűtöttem 0 °C-ra. Ezt követően 7,81 g (0,211 mól) NaBH₄-et adagoltam hozzá 15 percen keresztül, majd 1 óra hosszát 0 °C-on, 3 órán át 25 °C-on, ezután 10 órán át az etanol forrponjtján kevertetem a reakciót (VRK: CH₂Cl₂:acetone 9:1). Az oldószer lehajtása után 165 ml acetoneban oldottam a maradékot, és 1 órán át refluxáltattam azt. A szerves oldatot ismételtelen bepároltam, a maradékot 125 ml telített K₂CO₃-oldattal kevertetem 1 órán át annak forrponjtján, majd a vizet ledesztilláltam. Az így nyert szilárd anyagot 100 ml telített NaCl-oldatban feloldottam, s folyamatosan extraháltam ún. perforátorban kloroformmal. Az extraktumokat egyesítettem, és vákuumban szárazra pároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Termelés: 7,72 g (57 %) enyhén sárgás olaj. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO): δ[ppm] = 3,24 (s, 3H, OCH₃), 3,41-3,43 (m, 2H, CH₂OCH₃), 3,51-3,54 (m, 4H, 2 OCH₂), 3,58-3,60 (m, 2H, CH₂CH₂OCH₃), 3,76 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H, PyOCH₂CH₂), 4,18 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H, PyOCH₂), 4,47 (s, 4H, PyCH₂O), 5,35 (bs, 2H, 2×OH), 6,86 (s, 2H, PyH-3,5). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO): δ[ppm] = 57,95 (OCH₃), 63,92 (2×PyCH₂), 67,00, 68,53, 69,53, 69,70, 69,89, 71,18 (6 OCH₂), 104,31 (PyC-3,5), 162,86 (PyC-2,6), 165,74 (PyC-4). FAB-MS: *m/z*: 302 [M+H]⁺, 324 [M+Na]⁺.

4-(2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etoxi)-2,6-piridindimetil-ditozilát (122) előállítása:

Egy kétnyakú, csepegtető tölsérral ellátott 250 ml-es gömblombikban 7,22 g (24 mmól) **119** piridin-diolt feloldottam 12 ml THF és 12 ml víz elegyében, majd keverés közben hozzámérem 2,88 g (72 mmól) NaOH-ot. Ezt az elegyet 0 °C-ra hűtöttem, és keverés közben hozzácsepegtetem 9,15 g (48 mmól) TsCl 22 ml-es THF-os oldatát úgy, hogy közben a hófok ne emelkedjen 0 °C fölé (kivétel: **53** vegyület esetében 0-5 °C között, mivel sója rosszul oldódik). A reakciót 0 °C-on 12 órán át kevertetem. Ezután 40 ml vizet adtam az elegyhez, majd 3×40 ml CH₂Cl₂-nal extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat 3×40 ml vízzel mostam, szárítottam, bepároltam. Oszlopkromatográfiás tisztítás után (CHCl₃:MeOH 100:0 →100:3) 8,33 g (57 %) színtelen szirup keletkezett. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ[ppm] = 2,44 (s, 6H, 2×PhCH₃), 3,38 (s, 3H, OCH₃), 3,55-3,57 (m, 2H, CH₂OCH₃), 3,64-3,75 (m, 6H, 3×OCH₂), 3,85 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H, PyOCH₂CH₂), 4,14 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H, PyOCH₂), 4,97 (s, 4H, PyCH₂O), 6,84 (s, 2H, PyH-3,5), 7,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H, 2×PhH-3,5), 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 4H, 2×PhH-2,6). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ[ppm] = 21,63 (2×CH₃), 59,03 (OCH₃), 67,82, 69,16, 70,60, 70,66, 70,93, 71,94 (6 OCH₂), 71,16 (2×PyCH₂), 107,74 (PyC-3,5), 128,05 (2 × PhC-2,6), 129,91 (2 × PhC-3,5), 132,73 (PhC-4), 145,11 (PhC-1), 155,17 (PyC-2,6), 166,58 (PyC-4). FAB-MS:

m/z: 610 [M+H]⁺, 632 [M+Na]⁺.

Komplexképzési vizsgálatok

Az extrakcióképesség mérésének, a lipofilitás számításának és a FAB-MS kötőképességi kísérletek részletes leírása közleményben található [130].

Modellreakciókhoz előállított vegyületek

A **130e**, **132e** és **132f** vegyületek szintézise és szerkezetazonosítása a [144] irodalomban található.

A 130f acetofenon-származék előállítása [122]:

Egy 250 ml-es gömblombikban 4,8 ml (5,44 g 40 mmól) 2'-hidroxi-acetofenont 80 ml acetonban feloldottam, majd hozzáadtam 12 g (80 mmól) K₂CO₃-ot, 6,6 g (40 mmól) KI-ot és 7 ml (9,84 g 80 mmól) izopropil-bromidot. A reakcióelegyet 12 órán keresztül refluxáltattam (VRK: hexán:EtOAc 10:1). Lehűlés után a szilárd anyagot szűrtem, acetonnal mostam, majd a szűrletet bepároltam. Oszlopkromatográfiás tisztítás után 2,28 g (32 %) színtelen olajat kaptam. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ[ppm] = 1,40 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H, 2×CH₃), 2,62 (s, 3H, CH₃), 4,69 (m, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH), 6,91-6,99 (m, 2H, PhH-3,5), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, PhH-4), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, PhH-6).

Kalkonok előállítása:

A1 módszer [119]:

Egy 50 ml-es gömblombikba bemértem 2,1 g (52,5 mmól) NaOH 12 ml etanol és 20 ml vízzel készült oldatát, majd a megfelelő acetofenon származékot (41 mmól). 15 percnyi intenzív kevertetés (KPG-keverő) után hozzáadtam a szubsztituált benzaldehydet (43 mmól), majd szobahőmérsékleten addig folytattam a keverést, amíg az acetofenon teljesen elreagált (VRK: hexán:EtOAc 10:1). A reakcióelegy feldolgozása kétféleképpen történt. Abban az esetben, ha a termék a reakcióelegyből kivált, leszűrtem, vízzel semlegesre mostam (pH = 7), végül hideg etanolos mosás után jutottam a nyers termékhez. Ha a kalkon nem vált ki csapadék formájában, akkor a reakcióelegyet 50 ml CHCl₃ és 50 ml 10 %-os HCl-oldattal összeráztam, a szerves fázist 3×25 ml vízzel semlegesre mostam, szárítottam, bepároltam. A nyers termékek tisztítása a halmazállapot függvényében történt: szilárd anyag esetében etanolból történt átkristályosítással, olaj esetében oszlopkromatográfiás tisztítással (Kieselgel, hexán:EtOAc 100:1) jutottam a kívánt kalkon-származékokhoz.

Naftil-kalkonok általános előállítása [124]:

Egy keverővel ellátott gömblombikban összemértem az acetofenon-származékot (40 mmól), a benzaldehydet (45 mmól) és 15 ml etanolt, majd 20 °C-on hozzáadtam 2,25 g (56 mmól) NaOH 21 ml vízből készült oldatát. Intenzíven kevertettem a reakcióelegyet 5-48 órán keresztül (VRK: hexán:EtOAc 10:1). A reakcióelegy feldolgozása kétféleképpen történt. Abban az esetben, ha a termék a reakcióelegyből kivált, szűrtem, vízzel semlegesre mostam, majd hűtött etanollal mosva jutottam a nyers termékhez. A többi vegyület esetében azt 50 ml CHCl₃-ban oldottam, 4×50 ml vízzel semlegesre mostam, szárítottam, bepároltam. A nyers termékek további tisztítása a halmazállapot függvényében történik: szilárd anyag esetében etanolból történt átkristályosítással, olaj esetében oszlopkromatográfiás tisztítással (hexán:EtOAc 100:1) jutottam a kívánt kalkon-származékokhoz.

A2 módszer [120]:

Egy gömblombikban 3,3 ml 2'-nitro-acetofenont (4,13 g 25 mmól) és 2,5 ml benzaldehydet (2,65 g, 25 mmól) oldottam 37,5 ml metanolban. Az így készült elegyhez 2,5 ml vízből és 1 g NaOH-ból (25 mmól) készült oldatot adtam, majd szobahőmérsékleten 6 órán keresztül kevertettem. A kivált csapadékot szűrtem, hideg vízzel majd hideg etanollal mostam. A maradékot etanolból kristályosítottam, így 3,86 g (61 %) fehér kristályos terméket kaptam.

B módszer [123]:

A megfelelő acetofenon (35 mmól), a benzaldehyd-származék (40 mmól), 2 g (30 mmól) ammónium-acetát és 20 ml ecetsav elegyét 3 órán keresztül reflux hőmérsékleten kevertettem nitrogén atmoszféra alatt. Szobahőmérsékletre hűtve a kristályokat szűrtem, hideg vízzel mostam, ezt követően etanolból kristályosítottam. (VRK: hexán:EtOAc 10:1)

Az előállított kalkonok Op. értékeit és irodalmi hivatkozásait ill, a ¹H-NMR spektrumokat lásd. a függelékben.

A krotonil-kloridot (**138**) és az 1-fenilbut-2-en-1-on (**137f**) vegyületet **C módszerrel** [126], az 1-[(2E)-3-fenilprop-2-enil]pirrolidint (**137e**) a **D módszerrel** [127] állítottam elő.

Modellreakciók

A 2-nitropropán kalkonra történő Michael addíciójának és a kalkon epoxidációjának általános leírása irodalomban található [131]. A Michael adduktok és epoxidok fizikai állandóit, irodal-

mát és a $^1\text{H-NMR}$ spektrumokat a függelék tartalmazza. A **144f**, **144h**, **144j**, **150f**, **150h** és **150j** vegyületek szintézise és szerkezetazonosítása irodalomban található [161].

Michael addíció malonészterek esetében (általános recept):

Egy 25 ml-es gömblombikba bemértem 3 ml absz. toluolt, 1,44 mmól Michael akceptor vegyületet, 3,36 mmól CH-savas vegyületet, 0,05 g koronaéter katalizátort és 0,05 g (0,5 mmól) NaOBu^t bázist. A reakcióelegyet 48-110 órán át kevertettem (VRK: hexán: EtOAc 10:1). A reakciók feldolgozása során az elegyhez 3 ml vizet és 7 ml toluolt adtam, ezt követően további 10 percen keresztül kevertettem. A fázisokat elválasztva a szerves fázisból a katalizátort 3x10 ml 10%-os sósavoldattal kiextraháltam. A savnyomokat Na_2CO_3 -tal, a víznyomokat Na_2SO_4 -tal távolítottam el. A terméket preparatív vékonyréteg kromatográfiával izoláltam (eluens: hexán: EtOAc 10:1).

(+)-(R)-3-[Bis(metoxikarbonil)metil]ciklopentanon (146):

Termelés: 0,11 g (36 %) színtelen olaj. $[\alpha]_D^{20} = +21,8$ (c=1, CH_2Cl_2); 24 % ee. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,65-2,94 (m, 7H, $3\times\text{CH}_2$, CH), 3,39 (d, $J = 9,4$, 1H, $\text{CH}(\text{COOCH}_3)_2$), 3,75 (s, 3H, CH_3), 3,77 (s, 3H, CH_3).

(+)-(R)-3-[Bis(metoxikarbonil)metil]ciklohexanon (147):

Termelés: 0,2 g (61 %) színtelen olaj. $[\alpha]_D^{20} = +15,3$ (c=1, CH_2Cl_2); 21 % ee. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,50-2,57 (m, 9H, $4\times\text{CH}_2$, CH), 3,35 (d, $J = 8,0$, 1H, $\text{CH}(\text{COOCH}_3)_2$), 3,75 (s, 3H, CH_3), 3,76 (s, 3H, CH_3).

Molekulamodellézési számítások

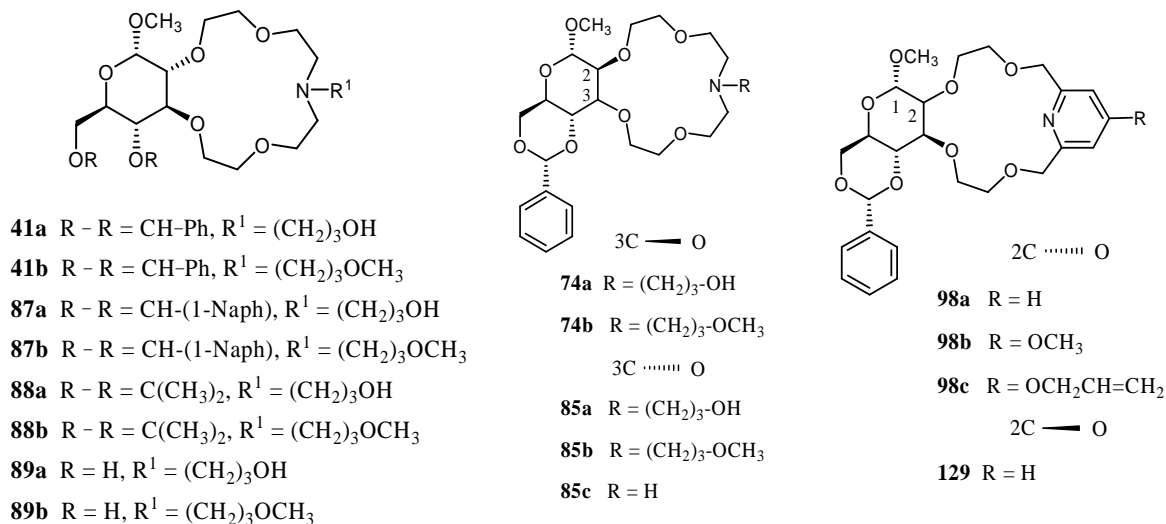
A molekulamodellézési számítások kivitelezése kétféleképpen történt. A karhosszúság optimalizálásakor és az extrakcióképesség magyarázatakor a [130], az epoxidációs reakció modellezésekor a [154] irodalom szerint jártunk el.

5. Összefoglalás

Doktori munkám célja volt új, monoszacharid-alapú koronaéterek szintézise, és királis fázistranszfer katalizátorként való alkalmazása enantioszelektív reakciókban. A kísérletek eredményeiből szerkezet-hatás összefüggéseket állapítottam meg, valamint molekulamodelllezési számításokkal a kalkon epoxidációjánál elméleti magyarázatot is adtam.

Munkám három fő részre osztható.

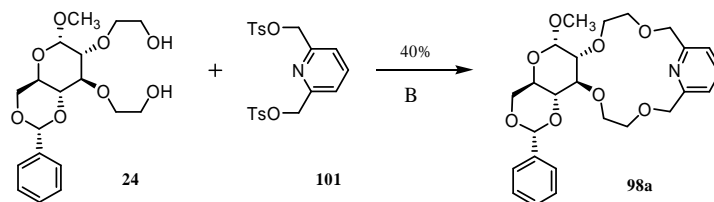
1., Különböző monoszacharidokból (glükóz, mannóz, ill. altróz) kiindulva monoaza-15-korona-5 típusú lariat étereket szintetizáltam, melyek a gyűrű nitrogén atomján változó lipofilitású oldalkarral rendelkeznek. Habár a glükóz-, ill. mannóz-alapú koronaétereket a kutatócsoportban korábban már előállították, ezeket ismételtelen szintetizálnom kellett, hogy hatásukat modellreakciókban vizsgálhassam és összehasonlíthassam az új koronaéterekkel. A glükóz egységet tartalmazó makrociklus esetében változtattam a szénhidrát 4-es és 6-os hidroxilcsoport-ján lévő védőcsoportokat (benzilidén-, naftilmetilén-, izopropilidén-csoport). Ezenkívül olyan makrociklusokat állítottam elő, ahol piridin ill. szubsztituált piridingyűrű került beépítésre, amitől merevebb szerkezetű molekulákat vártuk. A makrociklusokat (1. ábra) 5-10 lépéses (egyes esetekben 8-11 lépéses) szintézisekkel állítottam elő, részint irodalmi analógiák felhasználásával, részint új ötletek segítségével. A vegyületeket IR-, NMR- és MS-spektroszkópiával azonosítottam.



1. ábra

A **98a** vegyület szintézisekor három különböző módszerrel valósítottam meg gyűrűzárási reakciókat, melyek közül a B eljárás volt előnyösebb (2. ábra). A termelésbeli különbségekre az intramolekuláris gyűrűzáras közben fellépő templát effektus (FAB-MS spektroszkópiás mérés) és az egyes komponensek eliminációra való hajlama ad magyarázatot. A **24** „félkorona”-diol

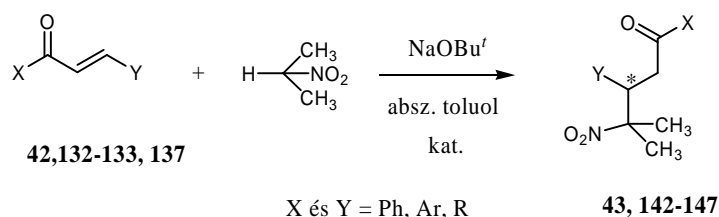
előállításánál új eljárással, cukordisav redukciójával kaptunk megbízható és reprodukálható eredményt.



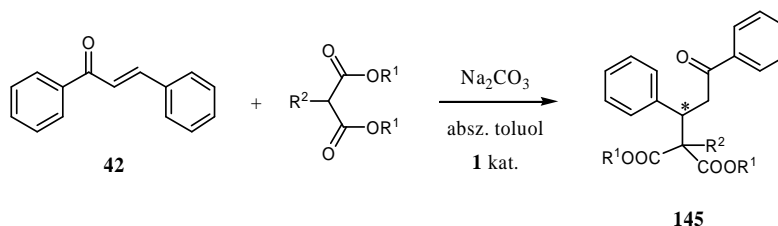
2. ábra

Mértem és összehasonlítottam néhány szénhidrát-alapú koronaéter extraháló képességét alkáli-pikrát sókkal, víz-CH₂Cl₂ rendszerben, ami a fázistranszfer képességet jellemzi. Megállapítottam, hogy a nitrogéneken függő szubsztituensek erősen befolyásolják az extraháló képességet és a szelektivitást. A méréseket tömegspektroszkópiás vizsgálatokkal kiegészítve bizonyítható volt, hogy a glükóz-alapú koronaéterek – a monoszacharid konfigurációja miatt – erősebb komplexképző tulajdonsággal rendelkeznek, mint azonos szerkezetű mannózanalógjai.

2., A szintetizált új vegyületeket (valamint a kutatócsoportban korábban előállított hasonló vegyületeket) királis fázistranszfer katalizátorként alkalmaztam több aszimmetrikus, két-fázisú reakcióban, amelyekből két modellreakcióban különösen jó eredményeket értem el. A Michael addíciós reakciók közül egyes α,β -enonok (kalkonok, kalkon-analógok stb.) CH-savas vegyületekkel (2-nitropropán, különböző malonészterek) (3. és 4. ábra) történő reakcióját, valamint a kalkonok és rokonszármazékai *tert*-butil-hidroperoxiddal végzett epoxidációját (5. ábra) sikerült jelentős enantiomer felesleg értékkel megvalósítani, ezért ezekkel foglalkoztam részletesebben. Az aszimmetrikus indukció megállapítása NMR-spektroszkópiásan történt királis shift reagens jelenlétében, míg az abszolút konfigurációt egyes esetekben CD-spektroszkópiával igazoltuk.

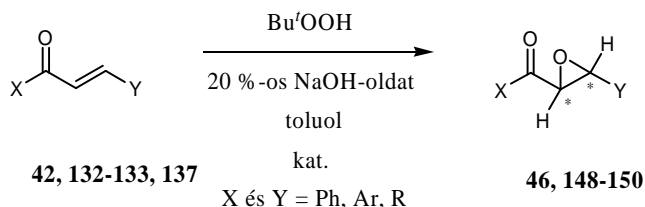


3. ábra



4. ábra

A vizsgálatokból bizonyos szerkezet-hatás összefüggéseket állapítottunk meg. A koronaéterek esetében a monoszacharid fajtája (1., 3. és 5. sor összevetése), védőcsoportja (1., 7. 9. ill. 11. sor összevetése) és oldalkarja (1-12 páros és páratlan sorok összevetése) alapvetően befolyásolja az enantioszelektivitást (példaként látható 1. táblázat).



5. ábra

1. táblázat: A koronaéterek hatása kalkon (X, Y = Ph) Michael addíciójában és epoxidációjában

Sor	Kat.	Michael addukt (43)		Kalkon-epoxid (46)	
		Term. (%) ^b	ee (%) (<i>R</i>)	Term. (%) ^b	ee (%)
1	41a	53	85	50	94 (2<i>R</i>,3<i>S</i>)
2	42b	48	87	61	23 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
3	74a	37	92 (<i>S</i>)	67	82 (2<i>S</i>,3<i>R</i>)
4	74b	37	77 (<i>S</i>)	70	31 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
5	85a	46	12 (<i>S</i>)	51	3 (2<i>R</i>,3<i>S</i>)
6	85b	41	8 (<i>S</i>)	42	0
7	87a	49	90	46	89 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
8	87b	16	68	43	38 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
9	88a	34	80	59	67 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
10	88b	17	55	39	19 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
11	89a	35	24	21	18 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
12	89b	30	16	26	9 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
13	98a	48	72 (<i>S</i>)	38	54 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
14	98b	47	76 (<i>S</i>)	36	25 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
15	98c	51	67 (<i>S</i>)	40	26 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
16	129	50	80	39	47 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

^aPreparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; ^b¹H-NMR spektroszkópiával meghatározott érték

A szürke sorok a kutatócsoportban mások által elért eredményeket jelölik

Michael addícióban és epoxidációban a leghatásosabb katalizátorok a glükóz-alapú makrociklusok voltak, a 4,6-*O*-védőcsoportok közül a benzilidén és 1-naftilmetilén csoportok, oldalkar tekintetében a (CH₂)₃OH végű szubsztituens bizonyult optimálisnak. A védőcsoport bizonyos merevséget kölcsönöz a molekulának, hiánya az enantioszelektivitás csökkenéséhez vezet. Érdekes, hogy a mannóz-alapú koronaéterek (kevés kivételtől eltekintve) mindig az ellentétes enantiomer keletkezését preferálták, mint a glükóz-alapú analógjai. Például amíg a glükóz-alapú katalizátorok jelenlétében általában (kivételem **98a-c** és **129**) a (*S*) Michael adduktok, epoxidációban a (2*R*,3*S*)-epoxi-kezonok keletkeztek, addig a mannóz-alapú koronaéterek a (*R*),

ill. (2*S*,3*R*) enantiomer feleslegét eredményezték. A piridintartalmú koronaéterek közepes hatású katalizátornak bizonyultak. A láncvégi hidroxilcsoportok metoxi-csoporttal történő módosítása (lipofilabbá tétele) többnyire csökkent aszimmetrikus indukciót eredményezett. Mivel a glükopiranozidos makrociklusok a leghatásosabbak, így **41a** koronaéterrel végeztem a további kísérleteket.

A Michael addícióknál a termelés és az enantioszelektivitás erősen függ az X és Y csoportok milyenségétől. Szubsztituált kalkonok és kalkon analógok esetben gyengébb eredményeket (0- 77 % ee) kaptam a szubsztituálatlan kalkonhoz (85 % ee) képest.

A malonészterekkel kalkonra történő addícióban maximum 44 %-os enantioszelektivitást sikerült elérnem dietil-metil-malonát esetében Na₂CO₃ bázis jelenlétében, szilárd/folyadék kétfázisú rendszerben.

Az epoxidációs reakciókban a kalkonnál (94 % ee) jobb és rosszabb optikai termeléseket is kaptam az aromás gyűrűk szubsztitúciójával (14-99 %), de a kalkon analógoknál is megközelítettem azt (92 % ee). Úgy tapasztaltam, hogy az elektronikus hatás a domináns a szubsztituált kalkonok Y csoportjánál.

3., Molekulamodellezési számításokat végeztünk a Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszéken a kalkon epoxidáció reakciómechanizmusának felderítésére. A kalkon epoxidációs reakciójánál bizonyítottuk, hogy a katalizátorokban a koronagyűrűhöz kapcsolódó hexopiranozid konfigurációja alapvető fontosságú az enantioszelektivitás tekintetében. A számítások eredményei alapján igazoltuk, hogy ez a hatás a lariat éter szubsztituensei által válnak dominánssá, melyek H-kötés kialakításával az energetikailag megfelelő királis átmeneti állapotot választják ki. Ezenkívül azt találtuk, hogy a tanulmányozott rendszerekben az azakoronaéter gazdamolekula konformációját a központi kation jelenléte vagy hiánya határozza meg inkább, mint a reakciópartner közeledése. Elmondhatjuk, hogy kísérleti eredményeinket (1. táblázat 1., 3. és 5. sor epoxidáció) sikerült molekulamechanikai számításokkal alátámasztani, és igazolni, hogy például mi az oka a glükopiranozid-alapú koronaéterek kiemelkedő aszimmetrikus indukciójának (és az altropiranozid részt tartalmazó vegyület hatástalanságának), valamint hogyan alakul ki az epoxi-ke-ton termékek konfigurációja a különböző koronaéterek esetében.

6. Irodalomjegyzék

- [1] Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495.
- [2] Totani, K.; Takao, K.; Tadano K. *Synlett* **2004**, (12), 2066.
- [3] Kyba, E. B.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2692.
- [4] Curtis, W. D.; Laidler, D. A.; Stoddart, J. F., nes, G. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, (20), 833.
- [5] (a) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach*; Pergamon Press, Oxford, **1983**. (b) Hanessian, S. *Aldrichim. Acta* **1989**, 22, 3. (c) Fraser-Reid, B.; Tsang, R. In *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, Vol 2; Lindberg, T., Ed.; Academic Press, San Diego, **1989**, 123.
- [6] Whistler, R. L.; Wolfrom, M. L. *Methods in Carbohydrate Chemistry* Vol. I. Academic Press, New York and London **1962**.
- [7] Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683.
- [8] Jarosz, S., Listkowski, A. *Curr.t Org. Chem.* **2006**, 10, 643.
- [9] Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017.
- [10] Gokel, G. W.; Leevy, W. M., Weber, M. E. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2723.
- [11] Arnaud-Neu, F.; Delgado, R.; Chaves, S. *Pure and Appl. Chem.* **2003**, 75, 71.
- [12] Wang, T.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Izatt, R. M. *Supramol. Chem.* **1996**, 6, 251.
- [13] Elwahy, A. H. M. *J. Het. Chem.* **2003**, 40, 1.
- [14] Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R. L. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2529.
- [15] Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 386.
- [16] Gokel G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, 21, 39.
- [17] Cheng, K.-W.; Lai, C.-C.; Chiang P.-T.; Chiu, S.-H. *Chem. Commun.* **2006**, (27), 2854.
- [18] Shinkai, S.; Inuzuka, K.; Miyazaki, O.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3950.
- [19] (a) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515. (b) de Silva, A. P., Eilers, J., Zlokarnik, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 8336.
- [20] Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry* John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, England **2000**.
- [21] Hiraoka. M. In *Studies in Organic Chemistry 12, Crown compounds their characteristics and applications* Kodansha Ltd., Tokyo, Japan **1982**.

- [22] Petrusevska, K.; Kuznetsov, M. A.; Gedicke, K.; Meshko, V.; Staroverov, S. M.; Seidel-Morgenstern, A. *J. Sep. Sci.* **2006**, *29*, 1447.
- [23] Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4621.
- [24] O'Donnell, M. I. *Asymmetric Phase Transfer Reactions* in Ojima, I. (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **2000**, 727.
- [25] Bradshaw, J. S.; Colter, M. L.; Nakatsuji, Y.; Spencer, N. O.; Brown, M. F.; Izatt, R. M.; Arena, G.; Tse, P. K.; Wilson, B. E.; Lamb, J. D.; Dallay, N. K.; Morin, F. G.; Grant, D. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4865.
- [26] Huszthy, P. *Doktori értekezés* **1994**, Budapest.
- [27] Xia, Q.-H.; Ge, H.-Q.; Ye, C.-P.; Liu, Z.-M.; Su, K.-X. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603.
- [28] Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, New York, **1999**, 241.
- [29] Cram, D. J.; Cram, J. M. *Science* **1974**, *183*, 803.
- [30] (a) Samu, E.; Huszthy, P.; Horváth, Gy.; Szöllösy, Á; Neszmélyi, A. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 3615. (b) Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw J. S.; Izatt, R. M. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 2087.
- [31] O'Donnell, J. M.; Wu, S., Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507.
- [32] Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 8.
- [33] Mohr, J. T.; Krout M. R.; Stoltz, B. M. *Nature* **2008**, *455*, 323.
- [34] Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257.
- [35] Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.
- [36] Adger, B. M.; Barkley, J. V.; Bergeron, S.; Cappi, M. W.; Flowerdew, B. E.; Mark P. Jackson, M. P.; McCague, R.; Nugent, T. C.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1997**, 3501.
- [37] Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.
- [38] Laider, D. A.; Stoddart, J. F. *Carbohydr. Res.* **1977**, *55*, C1,
- [39] Laider, D. A.; Stoddart J. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 481
- [40] Pettman, R. B.; Stoddart, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 457
- [41] Hain, W.; Lehnert, R.; Röttele, H.; Schröder, G. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 625.
- [42] Bakó, P.; Fenichel, L.; Tőke, L.; Czugler, M.: *Lieb. Ann. Chem.* **1981**, (7), 1163.
- [43] Tőke, L.; Bakó, P.; Keserű, M. Gy.; Albert, M.; Fenichel, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 213.
- [44] Alonso-López, M.; Martín-Lomas, M.; Penedés, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3551.

- [45] Van Maarschalkewaart, D. A. H.; Willard, N. P.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8825.
- [46] Kanakamma, P. P.; Mani, N. S.; Maitra, U.; Nair, V. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 2339.
- [47] Joly, J.-P.; Nazhaoui, M.; Dumont, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 369.
- [48] Di Cesare, P.; Gross, B. *Synthesis* **1979**, (6), 458.
- [49] Joly, J.-P.; Gross, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4231.
- [50] Bakó, P.; Tőke, L. *J. Incl. Phenom.* **1995**, *23*, 195.
- [51] Bakó, P.; Czinege, E.; Bakó, T.; Czugler, M.; Tőke, L. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 4539.
- [52] Novák, T.; Tatai, J.; Bakó, P.; Czugler, M.; Keglevich, Gy.; Tőke, L. *Synlett* **2001**, *3*, 424.
- [53] Bakó, P.; Bakó, T.; Mészáros, A.; Keglevich, Gy.; Szöllősy, Á.; Bodor, S.; Makó, A.; Tőke, L. *Synlett* **2004**, *4*, 643.
- [54] Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 299.
- [55] Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933.
- [56] Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S; Pal, U.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13167.
- [57] Rosini, G. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon: Oxford, **1996**, Vol. 2., 321.
- [58] Barrett, A. G. M.; Graboski, G. G. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751.
- [59] Ono, N.; Miyake, H.; Tamura, R.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1705.
- [60] Noland, W. E. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 137.
- [61] (a) Breslow, R. *Science* **1982**, *218*, 532. (b) Kirby, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 707.
- [62] Cram, D. J.; Sogah, G. D. Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 625.
- [63] Cram, D. J.; Sogah, G. D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8301.
- [64] Dehmlow, E. V.; Knufinke, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 283.
- [65] Brunet, E.; Poveda, A. M.; Rabasco, D.; Oreja, E.; Font, L. M.; Batra, M. S.; Rodriguez-Ubis, J. C. *Tetrahedron: Asym.* **1994**, *5*, 935.
- [66] Allingham, M. T.; Howard-Jones, A.; Murphy, P. J.; Thomas, D. A.; Caulkett, P. W. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8677.
- [67] Arai, S.; Tsuji, R.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9535.
- [68] Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539.

- [69] Ooi, T.; Ohara, D.; Fukumoto, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3195.
- [70] (a) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.-I.; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.* **1996**, *35*, 104. (b) Arai, T., Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368.
- [71] Yamaguchi, M.; Igarashi, Y.; Reddy, R. S.; Shiraishi, T.; Hiramata, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11223.
- [72] Prieto, A., Halland, N.; Jørgensen K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3897.
- [73] Vakulya, B.; Varga, Sz.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.
- [74] Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Xie, H.; Duan, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12652.
- [75] Henbest, H. B.; McKervey, M. A. *J. Chem. Soc. Commun.* **1967**, 1085.
- [76] Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [77] (a) Porter, M. J.; Skidmore, J. *Chem. Commun.* **2000**, 1215. (b) Lauret, C., *Tetrahedron: Asym.* **2001**, *12*, 2359. (c) Lauret, C.; Roberts, S.M. *Aldrichim. Acta* **2002**, *35*, 47. (d) Ooi, T.; Maruoka, K. *Aldrichim. Acta*, **2007**, *40*, 77.
- [78] RajanBabu', T. V. ; Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.
- [79] Bhatia, K. A.; Eash, K. J.; Leonard, N. M.; Oswald M. C.; Moha, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8129.
- [80] Dhar, D. N. *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds* Wiley-Interscience John Wiley & Sons Inc., Toronto Kanada **1981**.
- [81] Noyori, R. *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1994**, 241.
- [82] Enders, D.; Zhu, J.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1725.
- [83] Nemoto, T.; Ohshima, T; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725.
- [84] Elston, C. L.; Jackson, R. F. W.; MacDonald S. J. F.; Murray, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 410.
- [85] Wang, Z. X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8622.
- [86] Aoki, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 187.
- [87] (a) Adam, W.; Rao, P. B.; Degen, H.-G.; Saha-Möller, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* 5654. (b) Adam, W.; Rao, P. B.; Degen, H.-G.; Saha-Möller, C. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 630.
- [88] Lattanzi, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2579.

- [89] (a) Julia, S.; Masana, J.; Vega, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1980**, *19*, 929. (b) Julia, S.; Guixer, J.; Masana, J.; Rocas, J.; Colonna, S.; Annuziata, R.; Molinari, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1982**, 1317. (c) Colonna, S.; Molinari, H.; Banfi, S.; Julia, S.; Masana, J.; Alvarez, A. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1635. (d) Banfi, S.; Colonna, S.; Molinari, H.; Julia, S.; Guixer, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 5207.
- [90] Bentley, P. A.; Bickley, J. F.; Roberts, S. M.; Steiner, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3741.
- [91] Arai, S.; Tsuge, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7563.
- [92] Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1343.
- [93] Corey, E. J.; Zhang F.-Y. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1287.
- [94] Ooi, T.; Ohara, D.; Tamura, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6844.
- [95] Jew, S.-S.; Lee, J.-H.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Kim, M.-J.; Lee, Y.-J.; Lee, J.; Choi, S.-H.; Lee, K.; Lah, M. S.; Park, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1383.
- [96] Richtmeyer, N. K.: *Methods in Carbohydrate Chemistry* **1962**, Vol I., 107.
- [97] Patroni, J. J.; Stick, V. R.; Skelton, W. B.; White H. A. *Aust. J. Chem.* **1988**, *1*, 41.
- [98] Kenji, Y.; Yoshiyuki, O.; Kanami, Y.; Tettsuyuki, A.; Hideyuki S. *Chem. Commun.* **1998**, *8*, 907.
- [99] Buchanan, J. G.; Schwarz, J. C. P. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4770.
- [100] Gatto, V. J.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8240.
- [101] (a) Krakowiak, K. E.; Bradshaw, J. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7070. (b) Bakó, P.; Kiss, T.; Tóke, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7259. (c) Bakó, P.; Bajor, Z.; Tóke, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1999**, *24*, 3651.
- [102] Siebert, J. W.; Sessler, J. L.: *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8727.
- [103] Borbás, A.; Szabó, Z. B.; Szilágyi, L.; Bényei, A.; Lipták, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5723.
- [104] Zhang, R.; Kang, K.-D.; Shana, G.; Hammock, B. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4331.
- [105] Jones, J. K. N.; Merler, E. *Can. J. Chem.* **1956**, *34*, 840.
- [106] Kjølborg, O.; Neumann, K. *Acta. Chem. Scand.* **1993**, 843.
- [107] Bakó, T.; Bakó, P.; Keglevich, Gy.; Bombicz, P.; Kubinyi, M.; Pál, K.; Bodor, S.; Markó, A.; Tóke, L. *Tetrahedron: Asym.* **2004**, *15*, 1589.
- [108] (a) Newcomb, M.; Timko, J. M.; Walba, D. M.; Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6392. (b) Bell, T. W.; Cheng, P. G.; Newcomb, M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5185. (c) Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F. *Synthesis* **1978**, 223.
- [109] Pietraszkiwicz, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2967.

- [110] Bakó, P.; Fenichel, L.; Tőke, L. *Lieb. Ann. Chem.* **1990**, 1161.
- [111] Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5964.
- [112] Cabezon, B.; Cao, J.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2262.
- [113] Chrystal, E. J. T.; Couper, L.; Robins, D. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10241.
- [114] Marchand, A. P.; Chong, H.-S.; Takhi, M.; Power, T. D. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3121.
- [115] (a) Bartsch, R. A.; Read, R. A.; Larsen, D. T.; Roberts, D. K.; Scott, K. J.; Cho, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1176. (b) Doddi, G.; Ercolani, G.; Pegna, P. L.; Mencarelli, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1239.
- [116] Horváth, Gy.; Rusa, K.; Köntös, Z.; Gerencsér, J.; Huszthy, P. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3719.
- [117] Snow, A. W.; Foos, E. E. *Synthesis* **2003**, (4), 509.
- [118] Marquis, D.; Desvergne, J.-P.; Bouas-Laurent, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7984.
- [119] (a) Hine, J.; Skoglund, M. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4758. (b) Batt, D. G.; Goodman, R.; Jones, D. G.; Kerr, J. S.; Mantegna L. R.; McAllister C.; Newton R. C.; Nurnberg S., Welch, P. K.; Covington, M. B. *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 1432.
- [120] Kamath, H. V.; Kulkarni S. N. *Synthesis* **1978**, (12), 931.
- [121] Augustyn, J. A. N., Bezuidenhoud, B. C. B.; Ferreira D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2651.
- [122] Cheung, W.-H.; Zheng, S.-L.; Yu, W.-Y.; Zhou, G.-C.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2535.
- [123] Augustine, R. L.; Gustavsen, A. J.; Wanat, S. F.; Pattison, I. C.; Houghton, K. S.; Koletar, G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3004.
- [124] Debenneville, P. L.; Clagett, D. D.; Connor, R. *J. Org. Chem.* **1941**, *16*, 558.
- [125] Pitts, M. R.; Harrison, J. R.; Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2001**, (9), 955.
- [126] Chandler, I. M.; McIntyre, C. R.; Simpson, T. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1992**, (18), 2271.
- [127] Ishihara H., Hori K., Sugihara H., Ito Y. N.; Katsuki T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4272.
- [128] (a) Marchand, A. P.; McKim, A. S.; Kumar, K. A.: *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13421. (b) Kumar, S.; Kaur, N.; Singh, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13483. (c) Elshani, S.; Kobzar, E.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3291. (d) Marchand A. P.; Chong, H.-S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9697.
- [129] Kimura, K.; Maeda, T.; Shono, T.: *Talanta* **1979**, *26*, 945.

- [130] Bakó, P.; Makó, A.; Keglevich, Gy.; Menyhárd, D. K.; Sefcsik, T.; Fekete, J. *J. Incl. Phenom.* **2006**, *55*, 295.
- [131] Bakó, P.; Makó, A.; Keglevich, Gy.; Kubinyi, M.; Pál, K. *Tetrahedron: Asym.* **2005**, *16*, 1861.
- [132] Stoddart, J. F. *Chiral Crown Ethers* In *Topics in Stereochemistry*, Vol. 17, Ed. Eliel, E. L.; Wielen, S. H., Wiley, **1988**, 207.
- [133] (a) Johnstone, R. A. W.; Lewis, I. A. S.; Rose, M. E. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1597. (b) Stibor, I.; Holy, P.; Závada, J.; Koudelka, J.; Novák, J.; Zajíček, J.; Belohradsky, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1581. (c) Tsukube, H.; Inoue, T.; Hori, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8047.
- [134] (a) Brodbelt, J. S.; Dearden, D. V. *Mass Spectrometry*. In *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; MacNicol, D. D.; Vögtle, F.; Lehn, J.-M. (Ed), Pergamon Press, Oxford, **1996**, Vol. 8., 567. (b) Dearden, D. V. *Host-guest Molecular Recognition without Solvents*, In *Physical Supramolecular Chemistry*; Echegoyen, L.; Kaiser, A.E. (Ed), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1996**, 229. (c) Armentrout, P. B. *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, *193*, 227.
- [135] Schalley, C. A. *Mass Spectrom. Rev.* **2001**, *20*, 253.
- [136] (a) Fronczek, F. R.; Gatto, V. J.; Minganti, C.; Schultz, R. A.; Gandour, R. D.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7244. (b) Goubitz, K.; Reiss, C. A.; Heijdenrijk, D. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1990**, *46*, 1087. (c) Hu, J. Barbour, L. J.; Ferdani, R.; Gokel, G. W. *Chem. Commun.* **2002**, 1810. (d) Weber, G.; Sheldrick, G. M.; Dix, J. P.; Vögtle, F. *Cryst. Struct. Commun.* **1980**, *9*, 1157.
- [137] (a) Bakó, P.; Szöllösy, Á.; Bombicz, P.; Tőke, L.: *Synlett* **1997**, 291. (b) Bakó, P.; Szöllösy, Á.; Bombicz, P.; Tőke, L.: *Heteroatom Chem.* **1997**, *8*, 333. (c) Bakó, P.; Vízvárdi, K.; Toppet, S.; Van der Eycken, E.; Hoornaert, G. J.; Tőke, L.: *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14975.
- [138] Bakó, T.; Bakó, P.; Szöllösy, Á.; Czugler, M.; Keglevich, Gy.; Tőke, L. *Tetrahedron: Asym.* **2002**, *13*, 203.
- [139] Bakó, T.; Bakó, P.; Keglevich, Gy.; Báthori, N.; Czugler, M.; Tatai, J.; Novák, T.; Parlagh, Gy.; Tőke, L. *Tetrahedron: Asym.* **2003**, *14*, 1917.
- [140] Kumaraswamy, G.; Sastry, M. N. V.; Jena, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8515.
- [141] Xu, Y.; Ohori, K.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2585.
- [142] Marsman, B.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2312.

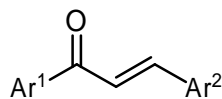
- [143] Berova, N.; Nakanishi, K.. In *Circular Dichroism, Principles and Applications*; Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W., Eds.; Wiley: New York, **2000**, 337.
- [144] Pál, K.; Kállay, M.; Kubinyi, M.; Bakó, P.; Makó, A. *Tetrahedron: Asym.* **2007**, *18*, 1521.
- [145] Hollósi, M.; Laczkó, I.; Majer, Zs.; A sztereokémia és kiroptikai spektroszkópia alapjai, Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, **2004**.
- [146] Keserű, Gy. M., Kolossváry, I, *Bevezetés a számítógépes gyógyszertervezésbe* Csákvári Béla Ed. A kémia legújabb eredményei Akadémia Kiadó Budapest, **2006** 96. kötet
- [147] Leach, A. R.: A Survey of Methods for Searching the Conformational Space of Small and Medium-Size Molecules. Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B. *Reviews of Computational Chemistry 2*, VCH, New York, **1991**.
- [148] Mohamedi, F.; Richards, N. G. J.; Guida, W. C.; Liskamp, R.; Lipton, M.; Caufield, C.; Chang, G.; Hendrikson, T.; Still, W. C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 440.
- [149] Chang, G.; Guida, W. C.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4379.
- [150] Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490. Halgren, T. A. *J. Comput Chem.* **1999**, *20*, 720.
- [151] Still, W. C.; Tempczyk, A.; Hawley, R. C.; Hendrickson, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6127.
- [152] Weiner, S. J.; Kollman, P. A.; Case, D. A.; Singh, U. C.; Ghio, C.; Alagona, G.; Profeta, S.; Weiner, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 765.
- [153] Woods, R. J.; Khalil, M.; Pell, W.; Moffat, S. H.; Smith Jr., V. H. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 297.
- [154] Makó, A.; Menyhárd, D. K.; Bakó, P.; Keglevich, Gy.; Tőke, L. *J. Mol. Struct.* **2008**, *892*, 336.
- [155] Nogami, Y.; Nasu, K.; Koga, T.; Ohta, K.; Fujita, K.; Immel, S.; Lindner, H. J., chmitt, G.E.; Lichtenthaler, F. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1997**, *36*, 1899.
- [156] Lichtenthaler, F. W.; Mondel, S. *Carbohydr. Res.* **1997**, *303*, 293.
- [157] Immel, S.; Fujita, K.; Lichtenthaler, F. W. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3185.
- [158] (a) Platas-Iglesias, C.; Vaiana, L.; Esteban-Gomez, D.; Avecilla, F.; Real, J. A.; de Blas, A.; Rodriguez-Blas, T. *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 9704. (b) Okanoa, K.; Tsukubeb, H.; Hori, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12006. (c) Sargent, A. L.; Mosley, B. J.; Sibert, J. W. *J. Phys. Chem. A.*, **2006**, *110*, 3826. (d) Ragusa, A.; Hayes, J. M.; Light, M. E.; Kilburn, J. D. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3545. (e) Shishkina, S.V.; Shishkin, O.V.; Grygorash, R.Y.; Mazepa, A.V.; Rakipov, I.M.; Yakshin, V.V.; Kotlyar S.A.; Kamalov,

- G.L. *J. Mol. Struct.* **2007**, 832, 199. (f) Lu, L.-H; Su, C.-C; Hsieh, T.-J. *J. Mol. Struct.* **2007**, 831,151.
- [159] Freidzon, A. Y.; Vladimirovaa, K. G.; Bagatur'yantsa, A. A.; Gromova S. P.; Alfimov, M. V. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2007**, 809, 61.
- [160] Hall, D. M.: *Carbohydr. Res.* **1980**, 86, 158
- [161] Makó, A.; Szöllősy, Á.; Keglevich, Gy.; Menyhárd, D. K.; Bakó, P.; Tőke, L. *Monatsh. Chem.* **2008**, 139, 525.
- [162] Makó, A.; Bakó, P.; Szöllősy, Á.; Bakó, T.; Peltz, Cs.; Keglevich, P. *Arkivoc* **2009**, (vii), 165.
- [163] Bradshaw, J. S.; Huszthy P.; Wang, T.-M.; Zhu, C.-Y.; Nazarenko, A.Z.; Izatt, R. M. *Supramol. Chem.* **1993**, 1, 267-275
- [164] Voegtle, F.; Brodesser, G.; Nieger, M.; Rissanen, K.; *Rec. Trav. Chim.* **1993**, 112, 325.
- [165] Bradshaw, J. S.; Nakatsuji Y.; Huszthy, P.; Wilson, B. E.; Dalley N. K.; Izatt R. M. *J. Het. Chem.* **1986**, 23, 353.
- [166] Silver, N. L.; Boykin, D. W. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 759.
- [167] Szmant, H. H.; Basso, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4397.
- [168] Stahl, I.; Schomburg, S.; Kalinowski, H. O. *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 2247.
- [169] Dimmock, J. R.; Zello, G. A.; Oloo, E. O.; Quail, J. W.; Kraatz, H.-B.; Perjési, P.; Aradi, F.; Takács-Novák, K.; Allen, Cheryl, T. M.; Santos, L.; Balzarini, J.; Clercq, E. D.; Stables, J. P. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3103.
- [170] Bowden, K.; Pozzo, A. D.; Duah, C. K. *J. Chem. Res. Miniprint* **1990**, 2801.
- [171] Lyle, R. E.; Paradis, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6667.
- [172] Yoshida, H.; Mimura, Y.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Chem. Commun.* **2007**, (23), 2405.
- [173] Hill, G. A.; Spear, C. S.; Lachowicz, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, 45, 1557.
- [174] Peach, P.; Cross, D. J.; Kenny, J. A.; Mann, I., Houson, I.; Campbell, L.; Walsgrove, T.; Wills, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1864.
- [175] Robinson, T. P.; Hubbard, R. B.; Ehlers, T. J.; Arbiser, J. L.; Goldsmith, D. J.; Bowen, J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4007.
- [176] Breit, B.; Winde, R.; Mackewitz, T.; Paciello, R.; Harms, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3106.
- [177] Wiberg, K. B.; Rowland, B. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1159.
- [178] Lvee, K.; Gallagher, W. P.; Toskey, E. A.; Chong, W.; Maleczka, R. E. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1462.
- [179] Ross, D. R., Waight, E. S. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6710.

- [180] López, S. N.; Castelli, M. V.; Zacchino, S. A.; Domínguez, J. N.; Lobo, G.; Charris-Charris, J.; Cortés, J. C. G.; Ribas, J. C.; Devia, C.; Rodríguez, A. M.; Enriz, R. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1999.
- [181] Iyoda, M.; Morigaki, M.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 817.
- [182] Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E.; García-Fortanet, J.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2039.
- [183] Bapat, J. B. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2483.
- [184] (a) Kroutil, W.; Lasterra-Sánchez, M. E.; Maddrell, S. J.; Mayon, P.; Morgan, P.; Roberts, S. M.; Thornton, S. R.; Todd, C. J.; Tüter, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1996**, (23), 2837. (b) Lasterra-Sánchez, M. E.; Felfer, U.; Mayon, P.; Roberts, S. M.; Thornton, S. R.; Todd, C. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1996**, (4), 343.
- [185] Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6289.
- [186] Hallet, P.; Muzart, J.; Pete, J. P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4275.
- [187] Taniguchi, M.; Fujii, H.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 679.
- [188] Eistert, M. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1415.
- [189] Yoshihiro, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1994**, (19), 2703.
- [190] Bapat, J. B. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 1591.
- [191] Seter (Strumza), J.; *Isr. J. Chem.* **1966**, *4*, 1.
- [192] End, N.; Macko, L.; Zehnder, M.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 818.
- [193] Bram, G.; Sansoulet, J.; Galons, H.; Miocque, M. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 367.
- [194] Colonna, S.; Re, A.; Wynberg, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1981**, (2), 547.
- [195] Barnes, R. P.; Graham, J. H.; Qureshi, M. A. S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2890.
- [196] Kroehnke, *Chem. Ber.* **1939**, *72*, 2000.
- [197] Sharifi, A.; Salimi, R.; Mirzaei, M.; Abaee, M. S. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1825
- [198] Meth-Cohn, O.; Chen, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6069.
- [199] Neubauer, R.; *Justus Lieb. Ann. Chem.* **1975**, 1538.
- [200] Lv, J.; Wang, X.; Liu, J.; Zhang, L.; Wang, Y. *Tetrahedron: Asym.* **2006**, *17*, 330.
- [201] Bubel, O. N.; Tishchenko, I. G.; Grinkevich, O. A.; Stasevich, G. Z.; Shavnya, A. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1984**, *20*, 1076.

7. Fűggelék

I., Szubsztituált kalkonszármazékok szintézise

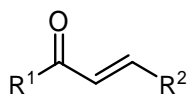


132-133

Szám	Ar ¹	Ar ²	Op (°C)	Irodalomi Op (°C)	Új-e?
132a	o-Cl-Ph	Ph	olaj	olaj [172]	-
132b	o-CH ₃ -Ph	Ph	olaj	olaj [168]	-
132c*	o-OCH ₃ -Ph	Ph	olaj	olaj [119b]	-
132d	o-NO ₂ -Ph	Ph	125	125-126 [119b]	-
132g	m-Cl-Ph	Ph	90-91	93-94 [171]	-
132h	m-CH ₃ -Ph	Ph	57-58	56-57 [166]	-
132i	m-OCH ₃ -Ph	Ph	44	43-45 [166]	-
132j	m-NO ₂ -Ph	Ph	128-129	129-130 [171]	-
132k	p-Cl-Ph	Ph	98	98-100 [166]	-
132n	p-NO ₂ -Ph	Ph	145-146	145-147 [119b]	-
132o	Ph	o-Cl-Ph	50-51	49-51 [166]	-
132p	Ph	o-CH ₃ -Ph	olaj	olaj [166]	-
132q	Ph	o-OCH ₃ -Ph	58	58-59 [166]	-
132r	Ph	o-NO ₂ -Ph	117-118	117-119 [123]	-
132s	Ph	m-Cl-Ph	72-73	73-74 [166]	-
132t*	Ph	m-CH ₃ -Ph	65	64-65 [166]	-
132u	Ph	m-OCH ₃ -Ph	62	59-61 [166]	-
132v	Ph	m-NO ₂ -Ph	136-137	141-143 [169]	-
132w	Ph	p-Cl-Ph	113	112-113 [166]	-
132y	Ph	p-OCH ₃ -Ph	75	73-74 [166]	-
133a	Ph	2,4-diCl-Ph	70-71	75-76 [167]	-
133b*	Ph	2,6-diCl-Ph	81-82	84-85 [170]	-
133c*	Ph	2Cl-6F-Ph	63	-	+

* NMR új

II., Kalkon analógok előállítása

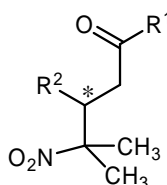


137

Szám	Ar ¹	Ar ²	Op (°C)	Irodalomi Op (°C)	Irodalmi NMR	Új-e?
137b	Bu ^t	Ph	41	43 [173]	[174]	-
137c	1-naftil	Ph	olaj	olaj [124]	[175]	-
137d	2-naftil	Ph	101-102	103 [176]	[176]	-
137g	Ph	Bu ^t	olaj ^a	olaj [177]	[178]	-
137i	Ph	2-naftil	149-150	154-155 [179]	[180]	-
137k	Bu ^t	1-naftil	101-102	-	-	+
137l	Bu ^t	2-naftil	114-115	114-115 [181]	-	-

^a Fp.: 160 °C [20 Hgmm]

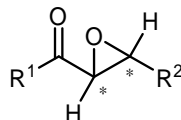
III., Kalkon analógok Michael adduktjai



144

Szám	Ar ¹	Ar ²	Op (°C)	Irodalomi Op (°C)	Új-e?
144a	Me	Ph	54	51-52 [182]	-
144c	1-naftil	Ph	szirup	-	+
144d	2-naftil	Ph	133-134	-	+
144f	Ph	Me	olaj	olaj [183]	opt. aktív form. +
144i	Ph	2-naftil	143-144	-	+

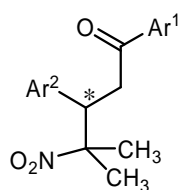
IV., Kalkon analógok epoxi-származékai



150

Szám	Ar ¹	Ar ²	Op (°C)	Irodalomi Op (°C)	Új-e?
150b	Bu ^t	Ph	66-67	68-70 [184]	-
150c	1-naftil	Ph	olaj	[185]	-
150d	2-naftil	Ph	101-103	124 [186]	-
150f	Ph	Me	szirup	61-62 [187]	-
150g	Ph	Bu ^t	olaj	[184]	-
150i	Ph	2-naftil	101	-	-
150j	Ph	2-piridil	93-94	94 [188]	-
150k	Bu ^t	1-naftil	57-59	[189]	-
150l	Bu ^t	2-naftil	100-101	-	+

V., Szubsztituált kalkon Michael adduktjai

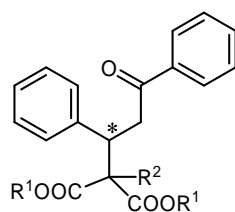


142-143

Szám	Ar ¹	Ar ²	Op (°C)	Irodalmi Op (°C)	Új-e
142a	o-Cl-Ph	Ph	olaj	-	+
142b	o-CH ₃ -Ph	Ph	olaj	-	+
142c	o-OCH ₃ -Ph	Ph	olaj	78 [190]	opt. akt. form. +
142d	o-NO ₂ -Ph	Ph	88-89	-	+
142e	o-EtOCH ₂ O-Ph	Ph	olaj	-	+
142f	o-iPrO-Ph	Ph	olaj	-	+
142g	m-Cl-Ph	Ph	93-94	-	+
142h	m-CH ₃ -Ph	Ph	72	-	+
142i	m-OCH ₃ -Ph	Ph	74-75	-	+
142j	m-NO ₂ -Ph	Ph	amorf	150 [191]	opt. akt. form. +*
142m	p-OCH ₃ -Ph	Ph	94-95	92 [190]	-
142n	p-NO ₂ -Ph	Ph	120-121	128-129 [191]	opt. akt. form. +*
142o	Ph	o-Cl-Ph	szirup	-	+
142p	Ph	o-CH ₃ -Ph	olaj	-	+
142q	Ph	o-OCH ₃ -Ph	olaj	-	+
142r	Ph	o-NO ₂ -Ph	szirup	-	+
142s	Ph	m-Cl-Ph	98	-	+
142t	Ph	m-CH ₃ -Ph	69-70	-	+
142u	Ph	m-OCH ₃ -Ph	105-106	-	+
142v	Ph	m-NO ₂ -Ph	szirup	107-108 [191]	opt. akt. form. +*
142w	Ph	p-Cl-Ph	120-122	-	+
142y	Ph	p-OCH ₃ -Ph	130	-	opt. akt. form. +*
142z	Ph	p-NO ₂ -Ph	92-96	95-97 [138]	-
143a	Ph	2,4-diCl-Ph	amorf	-	+
143c	Ph	2Cl-6F-Ph	szirup	-	+

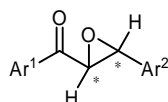
* NMR is új

VI., Kalkon és különböző malonészterek Michael adduktjai



Szám	R ¹	R ²	Op (°C)	Irodalomi Op (°C)
145a	Me	H	95-96	95-96 [180]
145b	Et	H	67	68-70 [180]
145c	Bu ^f	H	112	117-118 [192]
145d	Me	Me	120-121	121-122 [193]
145e	Et	Me	82	88-89 [180]
145f	Et	Et	olaj	olaj [194]

VII., Szubsztituált kalkon-epoxidok

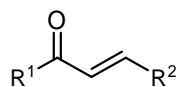


148-149

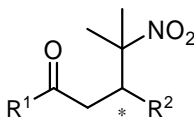
Szám	Ar ¹	Ar ²	Op (°C)	Irodalmi Op (°C)	Új-e
148a	<i>o</i> -Cl-Ph	Ph	olaj	-	-
148b	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	Ph	olaj	-	-
148c	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	olaj	105-108 [89b]	-
148d	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	Ph	74-75	79-80 [195]	-
148e	<i>o</i> -EtOCH ₂ O-Ph	Ph	81-82	-	+
148f	<i>o</i> -iPrO-Ph	Ph	116-118	-	+
148g	<i>m</i> -Cl-Ph	Ph	86	-	-
148h	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	Ph	olaj	olaj [91b]	-
148i	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	szirup	-	-
148j*	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	Ph	olaj	199 [196]	opt. akt. form. +
148k	<i>p</i> -Cl-Ph	Ph	114-115	116 [107]	-
148l	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	Ph	59-60	59-60 [107]	-
148m	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	Ph	68-69	69-70 [107]	-
148n	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	Ph	143	142-144 [107]	-
148o	Ph	<i>o</i> -Cl-Ph	73-74	72-73 [197]	-
148p	Ph	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	olaj	olaj [91b]	-
148q	Ph	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	89-90	90-91 [198]	-
148r	Ph	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	70	69-70 [51]	-
148s	Ph	<i>m</i> -Cl-Ph	olaj	64-65 [199]	-
148t	Ph	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	szirup	36-37 [91b]	-
148u	Ph	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	80	79-80 [197]	-
148v	Ph	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	98-99	115-116 [200]	-
148w	Ph	<i>p</i> -Cl-Ph	64-65	64-66 [51]	-
148x	Ph	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	76	78 [107]	-
148y	Ph	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	58-59	58-60 [51]	-
148z	Ph	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	139	138-140 [51]	-
149a	Ph	2,4-diCl-Ph	106	103-104 [201]	-
149b	Ph	2,6-diCl-Ph	84	-	+
149c	Ph	2Cl-6F-Ph	77-79	-	+

* NMR nincs

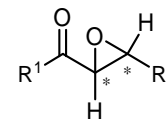
Kalkon analógok és származékaik ¹H-NMR spektrumai 1/3



Kalkon (A)



Michael addukt (B)



Epoxi-keton (C)

A

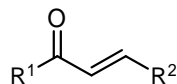
Szám	R ¹	R ²	MHz	Alkilsop.	COCH	CHPh	PhH-2,6	PhH-3,5	PhH-4
137b	Bu ^t	Ph	300	1,23 (s, Bu ^t)	7,13 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	7,68 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	7,56-7,59 (m, 2H)	7,38-7,40 (m)	
137f	Ph	CH ₃	300	2,01 (dd, <i>J</i> = 1,7, 6,9 Hz)	7,09 (dq, <i>J</i> = 6,9, 15,4 Hz)	6,92 (dq, <i>J</i> = 1,7, 15,4 Hz)	7,93 (d, 2H)	7,46 (t, 2H)	7,55 (t)
137g	Ph	Bu ^t	300	1,16 (s, Bu ^t)	7,06 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	6,78 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,92 (d, 2H)	7,47 (t, 2H)	7,55 (t)

B

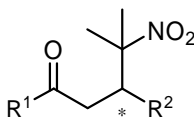
Szám	R ¹	R ²	MHz	Szubszt.	CH ₃ csop. (s)	CH ₂	CH ₂	CH	PhH-2,6	PhH-3,5	PhH-4
144a	CH ₃	Ph	500	2,02 (s, CH ₃)	1,48 és 1,55	2,71 (dd, <i>J</i> = 3,5, 17,0 Hz)	3,09 (dd, <i>J</i> = 10,6, 17,0 Hz)	3,93 (dd, <i>J</i> = 3,5, 10,6 Hz)	7,19 (d, 2H)	7,30 (t, 2H)	7,27 (t)

C

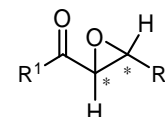
Szám	R ¹	R ²	MHz	Szubsztituens	COCH	CHPh	PhH-2,6	PhH-3, 5	PhH-4
150b	Bu ^t	Ph	500	1,23 (s, Bu ^t)	3,85 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz)	3,87 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	7,31 (d, 2H)	7,34-7,38 (m)	
150f	Ph	CH ₃	500	1,52 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, CH ₃)	3,99 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz)	3,22 (dq, <i>J</i> = 4,9, 1,8 Hz)	8,01 (d, 2H)	7,50 (t, 2H)	7,62 (t)
150g	Ph	Bu ^t	300	1,04 (s, Bu ^t)	4,12 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz)	2,96 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz)	8,01 (d, 2H)	7,50 (t, 2H)	7,62 (t)

Kalkon analógok és származékaik ¹H-NMR spektrumai 2/3

Kalkon (A)



Michael addukt (B)



Epoxi-keton (C)

A

Szám	R ¹	R ²	MHz	COCH	CHPh	PhH-2,6	PhH-3,5	PhH-4	NaphtH-1-8
137c	1-naftil	Ph	300	7,30 (d, <i>J</i> = 16,0 Hz)	7,61 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz)	7,51-7,59 (m)	7,39-7,42 (m)		7,51-7,59 (m, H-3,6,7); 7,77-7,93 (m, H-4,5); 8,00 (d, H-2); 8,31-8,34 (m, H-8)
137d	2-naftil	Ph	300	7,70 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,89 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz)	7,69-7,72 (m)	7,42-7,47 (m)		7,55-7,65 (m, H-6,7); 7,90-8,01 (m, H-4,5,8); 8,11 (m, H-3); 8,55 (s, H-1)
137i	Ph	2-naftil	300	7,65 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,98 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	8,07 (d)	7,50-7,53 (m)	7,61 (t)	7,50-7,53 (m, H-6,7); 7,80 (m, H-3); 7,84-7,91 (H-4,5,8); 8,05 (s, H-1)

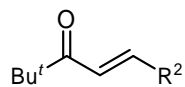
B

Szám	R ¹	R ²	MHz	CH ₃ csop. (s)	CH ₂	CH ₂	CH	PhH-2,6	PhH-3,5	PhH-4	NaphtH-1-8
144c	1-naftil	Ph	500	1,51 és 1,62	3,35 (dd, <i>J</i> = 3,7, 16,5 Hz)	3,66 (dd, <i>J</i> = 10,8, 16,5 Hz)	4,15 (dd, <i>J</i> = 3,6, 10,8 Hz)		7,17-7,24 (m)		7,36-7,45 (m, H-3,6,7); 7,69-7,92 (m, H-2,4,5,8)
144d	2-naftil	Ph	500	1,55 és 1,65	3,39 (dd, <i>J</i> = 3,3, 17,0 Hz)	3,80 (dd, <i>J</i> = 10,4, 17,0 Hz)	4,22 (dd, <i>J</i> = 3,3, 10,4 Hz)		7,20-7,26 (m)		7,51-7,55 (m, H-6,7); 7,79-7,92 (m, H-3,4,5,8); 8,38 (s, H-1)
144i	Ph	2-naftil	500	1,58 és 1,68	3,36 (dd, <i>J</i> = 3,2, 17,3 Hz)	3,80 (dd, <i>J</i> = 10,4, 17,3 Hz)	4,33 (dd, <i>J</i> = 3,1, 10,4 Hz)	7,86 (d)	7,42 (t)	7,53 (t)	7,38-7,46 (m, H-3,6,7); 7,68 (s, H-1); 7,76-7,79 (m, H-4,5,8)

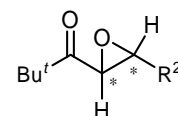
C

Szám	R ¹	R ²	MHz	COCH	CHPh	PhH-2,6	PhH-3,5	PhH-4	NaphtH-1-8
150c	1-naftil	Ph	500	4,25 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,14 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz)	7,37-7,42 (m)			7,50 (m, H-3); 7,56-7,63 (m, H-6,7); 7,88-7,97 (m, H-4,5); 8,04 (d, H-2); 8,67 (d, H-8)
150d	2-naftil	Ph	500	4,30 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,16 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz)	7,39-7,44 (m)			7,56-7,64 (m, H-6,7); 7,87-7,95 (m, H-4,5,8); 8,05 (m, H-3); 8,56 (s, H-1)
150i	Ph	2-naftil	500	4,40 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,25 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz)	8,03 (d)	7,49 (t)	7,62 (t)	7,42 (m, H-3); 7,49-7,54 (m, H-6,7); 7,84-7,90 (H-1,4,5,8)

Kalkon analógok és származékaik ¹H-NMR spektrumai 3/3



Kalkon (A)



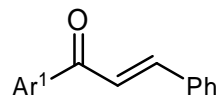
Epoxi-keton (B)

A

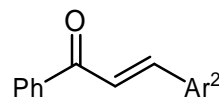
Szám	R ²	MHz	COCH	CHPh	Bu ^t	NaphtH-1-8
137k	1-naftil	300	7,21 (d, <i>J</i> = 15,4 Hz)	8,53 (d, <i>J</i> = 15,4 Hz)	1,28 (s)	7,49-7,61 (m, H-3,6,7); 7,79-7,90 (m, H-2,4,5); 8,22 (d, H-8)
137l	2-naftil	300	7,24 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz)	7,85 (d, <i>J</i> = 15,0 Hz)	1,27 (s)	7,50-7,53 (m, H-6,7); 7,72 (m, H-3); 7,82-7,88 (m, H-4,5,8); 7,98 (s, H-1)

B

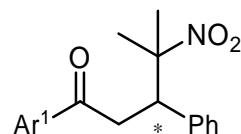
Szám	R ²	MHz	COCH	CHPh	Bu ^t	NaphtH-1-8
150k	1-naftil	500	4,55 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz)	3,86 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz)	1,29 (s)	7,48 (m, H-3); 7,52-7,56 (m, H-2,6,7); 7,85-8,00 (m, H-4,5,8)
150l	2-naftil	500	4,02 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	3,96 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	1,25 (s)	7,35 (m, H-3); 7,50-7,52 (m, H-6,7); 7,82-7,87 (m, H-1,4,5,8)

Szubsztituált kalkon ¹H-NMR spektrumai 1/2

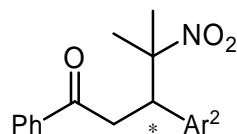
Szám	Ar ¹	MHz	Szubsz.	COCH	CHPh	PhH-2'	PhH-3'	PhH-4'	PhH-5'	PhH-6'	PhH-2,6	PhH-3,4,5
132a	<i>o</i> -Cl-Ph	500	-	7,13 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz)	7,46 (d, <i>J</i> = 16,2 Hz)	-	7,46 (d)	7,42 (t)	7,36 (t)	7,46 (d)	7,56-7,57 (m)	7,39-7,41 (m)
132b	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	500	2,44 (s)	7,30 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz)	7,46 (d, <i>J</i> = 16,5 Hz)	-	7,27 (d)	7,35-7,39 (m)	7,26 (t)	7,48 (d)	7,53-7,55 (m)	7,35-7,39 (m)
132c	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,86 (s)	7,37 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz)	7,62 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz)	-	6,97 (d)	7,44 (t)	7,01 (t)	7,61 (d)	7,55-7,57 (m)	7,35-7,37 (m)
132d	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	500	-	7,01 (d, <i>J</i> = 16,3 Hz)	7,25 (d, <i>J</i> = 16,4 Hz)	-	8,19 (d)	7,66 (t)	7,77 (t)	7,49-7,52 (m)		7,37-7,41 (m)
132g	<i>m</i> -Cl-Ph	500	-	7,47 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,83 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,99 (s)	-	7,56 (d)	7,45 (t)	7,89 (d)	7,65-7,67 (m)	7,43-7,45 (m)
132h	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	300	2,45 (s)	7,53 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,81 (d, <i>J</i> = 15,5 Hz)	7,83 (s)	-	7,39-7,43 (m)		7,81 (d)	7,64-7,67 (m)	7,39-7,43 (m)
132i	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,89 (s)	7,51 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,82 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,55 (s)	-	7,14 (d)	7,39-7,44 (m)	7,61 (d)	7,63-7,66 (m)	7,39-7,44 (m)
132j	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	500	-	7,54 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	7,90 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	8,84 (s)	-	8,45 (d)	7,73 (t)	8,36 (d)	7,68-7,70 (m)	7,46-7,47 (m)
132k	<i>p</i> -Cl-Ph	500	-	7,49 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	7,82 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,97 (d)	7,48 (d)	-	7,48 (d)	7,97 (d)	7,64-7,66 (m)	7,42-7,44 (m)
132n	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	300	-	7,49 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,85 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	8,15 (d)	8,36 (d)	-	8,36 (d)	8,15 (d)	7,65-7,68 (m)	7,43-7,47 (m)

Szubsztituált kalkon ¹H-NMR spektrumai 2/2

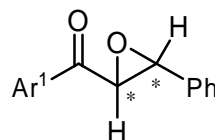
Szám	Ar ²	MHz	Szubsz.	COCH	CHPh	PhH-2',6'	PhH-3',5'	PhH-4'	PhH-2	PhH-3	PhH-4	PhH-5	PhH-6
132o	<i>o</i> -Cl-Ph	300	-	7,49 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	8,18 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz)	8,02 (d)	7,51 (t)	7,60 (t)	-	7,44-7,46 (m)	7,31-7,35 (m)	7,74-7,77 (m)	
132p	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	500	2,46 (s)	7,45 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	8,12 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	8,02 (d)	7,49 (t)	7,57 (t)	-	7,21 (d)	7,29 (t)	7,23 (t)	7,69 (d)
132q	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	500	3,92 (s)	7,62 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz)	8,12 (d, <i>J</i> = 15,9 Hz)	8,02 (d)	7,50 (t)	7,58 (t)	-	6,95 (d)	7,38 (t)	7,00 (t)	7,63-7,65 (m)
132r	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	300	-	7,32 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	8,14 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	8,02 (d)	7,52 (t)	7,61 (t)	-	8,08 (d)	7,59 (t)	7,69 (t)	7,75 (d)
132s	<i>m</i> -Cl-Ph	300	-	7,53 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz)	7,74 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	8,02 (d)	7,52 (t)	7,61 (t)	7,63-7,64 (m)	-	7,33-7,41 (m)	7,51 (d)	
132t	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	500	2,40 (s)	7,52 (d, <i>J</i> = 15,2 Hz)	7,79 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	8,02 (d)	7,51 (t)	7,59 (t)	7,46 (s)	-	7,24 (t)	7,31 (t)	7,45 (d)
132u	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	500	3,86 (s)	7,51 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,77 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	8,02 (d)	7,51 (t)	7,59 (t)	7,16 (s)	-	6,96-6,99 (m)	7,40 (t)	7,25 (d)
132v	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	300	-	7,65 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,84 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz)	8,04 (d)	7,53 (t)	7,59-7,65 (m)	8,51 (s)	-	8,26 (d)	7,59-7,65 (m)	7,92 (d)
132w	<i>p</i> -Cl-Ph	300	-	7,51 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	7,76 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	8,02 (d)	7,51 (t)	7,59 (t)	7,58 (d)	7,40 (d)	-	7,40 (d)	7,58 (d)
132y	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,86 (s)	7,42 (d, <i>J</i> = 15,6 Hz)	7,79 (d, <i>J</i> = 15,7 Hz)	8,01 (d)	7,50 (t)	7,58 (t)	7,61 (d)	6,94 (d)	-	6,94 (d)	7,61 (d)
133a	2,4-diCl-Ph	500	-	7,47 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz)	8,11 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz)	8,01 (d)	7,52 (t)	7,60 (t)	-	7,47 (s)	-	7,31 (d)	7,69 (d)
133b	2,6-diCl-Ph	500	-	7,70 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz)	7,86 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz)	8,03 (d)	7,51 (t)	7,60 (t)	-	7,39 (d)	7,21 (t)	7,39 (d)	-
133c	2Cl,6F-Ph	500	-	7,82 (d, <i>J</i> = 16,1 Hz)	8,01 (d, <i>J</i> = 16,5 Hz)	8,04 (d)	7,51 (t)	7,60 (t)	-	7,27-7,29 (m)	7,07-7,11 (m)	7,27-7,29 (m)	-

Szubsztituált kalkon Michael adduktjai ¹H-NMR spektrumai 1/2

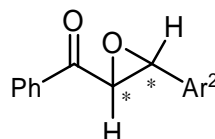
Szám	Ar ¹	MHz	Szubsz.	CH ₃ csop. (s)	CH ₂	CH ₂	CH	PhH-2'	PhH-3'	PhH-4'	PhH-5'	PhH-6'	PhH-2-6
142a	<i>o</i> -Cl-Ph	300	-	1,51 és 1,61	3,30 (dd, <i>J</i> = 3,6, 17,0 Hz)	3,60 (dd, <i>J</i> = 11,0, 17,0 Hz)	4,02 (dd, <i>J</i> = 3,6, 11,0 Hz)	-	7,02 (d)	7,33 (t)	7,19 (t)	7,34 (d)	7,14-7,28 (m)
142b	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	500	2,04 (s)	1,57 és 1,61	3,35 (dd, <i>J</i> = 3,7, 16,4 Hz)	3,50 (dd, <i>J</i> = 11,0, 16,4 Hz)	4,04 (dd, <i>J</i> = 3,7, 11,0 Hz)	-	7,22-7,25 (m)	7,33 (t)	7,15 (t)	7,48 (d)	7,15-7,25 (m)
142c	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,90 (s)	1,49 és 1,61	3,35 (dd, <i>J</i> = 3,8, 16,9 Hz)	3,59 (dd, <i>J</i> = 10,7, 17,0 Hz)	4,02 (dd, <i>J</i> = 3,8, 10,7 Hz)	-	6,93 (d)	6,87 (t)	7,27 (t)	7,41 (d)	7,13-7,26 (m)
142d	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	500	-	1,54 és 1,59	3,26 (dd, <i>J</i> = 3,0, 17,1 Hz)	3,43 (dd, <i>J</i> = 10,8, 17,1 Hz)	4,00 (dd, <i>J</i> = 3,0, 10,8 Hz)	-	8,07 (d)	6,84 (m)	7,55 (t)	7,54 (d)	7,16-7,30 (m)
142e	<i>o</i> -Etom-Ph	500	1,25 (t), 3,75 (q), 5,31 (d)	1,50 és 1,59	3,37 (dd, <i>J</i> = 3,7, 17,2 Hz)	3,64 (dd, <i>J</i> = 10,6, 17,2 Hz)	4,04 (dd, <i>J</i> = 3,6, 10,6 Hz)	-	7,15-7,26 (m)	7,38 (t)	6,92 (t)		7,15-7,26 (m)
142f	<i>o</i> - <i>i</i> -Pr-Ph	500	1,44 (dd), 4,71 (m)	1,52 és 1,59	3,38 (dd, <i>J</i> = 3,5, 17,9 Hz)	3,75 (dd, <i>J</i> = 10,7, 17,9 Hz)	4,08 (dd, <i>J</i> = 3,4, 10,7 Hz)	-	6,92 (d)	7,37 (t)	6,84 (t)	7,35 (d)	7,18-7,28 (m)
142g	<i>m</i> -Cl-Ph	500	-	1,54 és 1,63	3,24 (dd, <i>J</i> = 3,3, 17,3 Hz)	3,64 (dd, <i>J</i> = 10,3, 17,3 Hz)	4,13 (dd, <i>J</i> = 3,3, 10,3 Hz)	7,81 (s)	-	7,51 (d)	7,38 (t)	7,74 (d)	7,22-7,30 (m)
142h	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	500	2,38 (s)	1,54 és 1,63	3,26 (dd, <i>J</i> = 3,3, 17,2 Hz)	3,65 (dd, <i>J</i> = 10,3, 17,2 Hz)	4,15 (dd, <i>J</i> = 3,3, 10,3 Hz)	7,65 (s)	-	7,32 (d)	7,34 (t)	7,66 (d)	7,22-7,30 (m)
142i	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,79 (s)	1,53 és 1,62	3,25 (dd, <i>J</i> = 3,3, 17,2 Hz)	3,66 (dd, <i>J</i> = 10,4, 17,2 Hz)	4,14 (dd, <i>J</i> = 3,3, 10,4 Hz)	7,33 (s)	-	7,07 (d)	7,34-7,36 (m)	7,46 (d)	7,22-7,31 (m)
142j	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	500	-	1,55 és 1,66	3,31 (dd, <i>J</i> = 3,1, 17,3 Hz)	3,73 (dd, <i>J</i> = 10,3, 17,3 Hz)	4,16 (dd, <i>J</i> = 3,0, 10,3 Hz)	8,67 (s)	-	8,39 (d)	7,64 (t)	8,18 (d)	7,24-7,32 (m)
142n	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	300	-	1,55 és 1,64	3,31 (dd, <i>J</i> = 3,1, 17,3 Hz)	3,73 (dd, <i>J</i> = 10,3, 17,3 Hz)	4,12 (dd, <i>J</i> = 3,3, 10,3 Hz)	7,99 (d)	8,28 (d)	-	8,28 (d)	7,99 (d)	7,20-7,30 (m)

Szubsztituált kalkon Michael adduktjai ¹H-NMR spektrumai 1/2

Szám	Ar ²	MHz	Szubsz.	CH ₃ csop. (s)	CH ₂	CH ₂	CH	PhH-2',6'	PhH-3',5'	PhH-4'	PhH-2	PhH-3	PhH-4	PhH-5	PhH-6
142o	<i>o</i> -Cl-Ph	500	-	1,63 és 1,65	3,45 (dd, <i>J</i> = 3,2, 17,4 Hz)	3,62 (dd, <i>J</i> = 10,5, 17,3 Hz)	4,83 (dd, <i>J</i> = 3,2, 10,4 Hz)	7,84 (d)	7,43 (t)	7,54 (t)	-	7,42 (d)	7,13-7,19 (m)		
142p	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	500	2,53 (s)	1,54 és 1,66	3,28 (dd, <i>J</i> = 2,9, 17,2 Hz)	3,67 (dd, <i>J</i> = 10,6, 17,2 Hz)	4,51 (dd, <i>J</i> = 2,9, 10,6 Hz)	7,84 (d)	7,41 (t)	7,52 (t)	-	7,09-7,11 (m)	7,51 (t)	7,09-7,11 (m)	7,16 (d)
142q	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,82 (s)	1,56 és 1,59	3,35 (dd, <i>J</i> = 3,7, 11,5 Hz)	3,75 (dd, <i>J</i> = 5,4, 11,4 Hz)	4,47 (dd, <i>J</i> = 3,7, 5,4 Hz)	7,85 (d)	7,43 (t)	7,52 (t)	-	6,87 (d)	7,33 (t)	7,20 (t)	7,32 (d)
142r	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	300	-	1,64 és 1,74	3,61 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz)	3,61 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz)	4,81 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz)	7,85 (d)	7,40 (t)	7,53 (t)	-	8,02 (d)	7,51 (t)	7,81-7,84 (m)	7,40 (d)
142s	<i>m</i> -Cl-Ph	500	-	1,55 és 1,63	3,29 (dd, <i>J</i> = 3,2, 17,4 Hz)	3,62 (dd, <i>J</i> = 10,4, 17,4 Hz)	4,13 (dd, <i>J</i> = 3,2, 10,4 Hz)	7,87 (d)	7,44 (t)	7,56 (t)	7,22-7,23 (m)	-	7,22-7,23 (m)	7,12-7,14 (m)	7,22-7,23 (m)
142t	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	500	2,30 (s)	1,54 és 1,62	3,26 (dd, <i>J</i> = 3,3, 17,2 Hz)	3,65 (dd, <i>J</i> = 10,2, 17,2 Hz)	4,11 (dd, <i>J</i> = 3,3, 10,2 Hz)	7,87 (d)	7,43 (t)	7,54 (t)	7,01-7,05 (m)	-	7,01-7,05 (m)	7,17 (t)	7,01-7,05 (m)
142u	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	500	3,76 (s)	1,55 és 1,64	3,24 (dd, <i>J</i> = 3,2, 17,2 Hz)	3,66 (dd, <i>J</i> = 10,3, 17,2 Hz)	4,13 (dd, <i>J</i> = 3,2, 10,3 Hz)	7,86 (d)	7,42 (t)	7,54 (t)	6,76 (s)	-	6,77 (d)	7,19 (t)	6,82 (d)
142v	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	300	-	1,59 és 1,67	3,39 (dd, <i>J</i> = 3,1, 17,7 Hz)	3,75 (dd, <i>J</i> = 10,6, 17,7 Hz)	4,29 (dd, <i>J</i> = 3,1, 10,6 Hz)	7,88 (d)	7,43 (t)	7,55 (t)	8,13 (s)	-	8,01 (d)	7,48 (t)	7,63 (d)
142y	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	500	3,74 (s)	1,53 és 1,61	3,23 (dd, <i>J</i> = 3,2, 17,0 Hz)	3,62 (dd, <i>J</i> = 10,5, 17,0 Hz)	4,09 (dd, <i>J</i> = 3,2, 10,5 Hz)	7,85 (d)	7,42 (t)	7,53 (t)	7,14 (d)	6,80 (d)	-	6,80 (d)	7,14 (d)
142z	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	300	-	1,60 és 1,65	3,39 (dd, <i>J</i> = 3,2, 17,6 Hz)	3,70 (dd, <i>J</i> = 10,6, 17,6 Hz)	4,25 (dd, <i>J</i> = 3,2, 10,6 Hz)	7,84 (d)	7,44 (t)	7,58 (t)	7,46 (d)	8,19 (d)	-	8,19 (d)	7,46 (d)
143a	2,4-diCl-Ph	300	-	1,61 és 1,63	3,45 (dd, <i>J</i> = 3,6, 17,5 Hz)	3,59 (dd, <i>J</i> = 10,3, 17,5 Hz)	4,74 (dd, <i>J</i> = 3,6, 10,2 Hz)	7,87 (d)	7,44 (t)	7,56 (t)	-	7,45 (s)	-	7,17 (d)	7,06 (d)
143c	2Cl,6F-Ph	500	-	1,66 és 1,69	3,43 (dd, <i>J</i> = 3,5, 18,0 Hz)	3,92 (dd, <i>J</i> = 9,8, 17,9 Hz)	4,94 (dd, <i>J</i> = 3,5, 9,7 Hz)	7,90 (d)	7,44 (t)	7,55 (t)	-	6,90-7,28 (m)			-

Szubsztituált kalkon-epoxidok ¹H-NMR spektrumai 1/2

Szám	Ar ¹	MHz	Szubsz.	COCH	CHPh	PhH-2'	PhH-3'	PhH-4'	PhH-5'	PhH-6'	PhH-2-6
148a	<i>o</i> -Cl-Ph	500	-	4,15 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz)	4,09 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz)	-	7,42 (d)	7,45 (t)	7,37 (t)	7,62 (d)	7,33-7,36 (m)
148b	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	500	2,55 (s)	4,10 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,04 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz)	-	7,28 (d)	7,42 (t)	7,27 (t)	7,68 (d)	7,35-7,41 (m)
148c	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	500	3,61 (s)	4,31 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,01 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	-	6,93 (d)	7,52 (t)	7,05 (t)	7,83 (d)	7,36-7,41 (m)
148d	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	300	-	3,87 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	3,72 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz)	-	8,18 (d)	7,68 (t)	7,79 (t)	7,53 (d)	7,22-7,35 (m)
148g	<i>m</i> -Cl-Ph	500	-	4,23 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz)	4,08 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz)	8,00 (s)	-	7,59 (d)	7,44 (t)	7,89 (d)	7,36-7,42 (m)
148h	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	500	2,41 (s)	4,29 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz)	4,07 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz)	7,82 (s)	-	7,35-7,41 (m)	7,42 (t)	7,80 (d)	7,35-7,41 (m)
148i	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,85 (s)	4,27 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,07 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	7,52 (s)	-	7,15 (d)	7,35-7,41 (m)	7,58 (d)	7,35-7,41 (m)
148j	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	300	-	4,28 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,12 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz)	8,86 (s)	-	8,36 (d)	7,72 (t)	8,46 (d)	7,35-7,43 (m)
148k	<i>p</i> -Cl-Ph	500	-	4,23 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,08 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz)	7,97 (d)	7,47 (d)	-	7,47 (d)	7,97 (d)	7,35-7,42 (m)
148l	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	500	2,42 (s)	4,27 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,07 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz)	7,93 (d)	7,28 (d)	-	7,28 (d)	7,93 (d)	7,36-7,42 (m)
148m	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,88 (s)	4,25 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,07 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz)	8,02 (d)	6,96 (d)	-	6,96 (d)	8,02 (d)	7,35-7,41 (m)
148n	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	300	-	4,25 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz)	4,11 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz)	8,19 (d)	8,34 (d)	-	8,34 (d)	8,19 (d)	7,35-7,44 (m)

Szubsztituált kalkon-epoxidok $^1\text{H-NMR}$ spektrumai 2/2

Szám	Ar ²	MHz	Szubsz.	COCH	CHPh	PhH-2',6'	PhH-3',5'	PhH-4'	PhH-2	PhH-3	PhH-4	PhH-5	PhH-6
148o	<i>o</i> -Cl-Ph	300	-	4,41 (d, $J = 1,8$ Hz)	4,17 (d, $J = 1,9$ Hz)	8,06 (d)	7,51 (t)	7,63 (t)	-	7,39-7,42 (m)	7,31-7,35 (m)	7,39-7,42 (m)	7,31-7,35 (m)
148p	<i>o</i> -CH ₃ -Ph	500	2,37 (s)	4,23 (d, $J = 1,6$ Hz)	4,21 (d, $J = 1,8$ Hz)	8,05 (d)	7,51 (t)	7,64 (t)	-	7,19-7,20 (m)	7,34 (m)	7,24-7,29 (m)	
148q	<i>o</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,84 (s)	4,39 (d, $J = 1,8$ Hz)	4,19 (d, $J = 1,9$ Hz)	8,00 (d)	7,49 (t)	7,62 (t)	-	6,92 (d)	7,00-7,31 (m)		
148r	<i>o</i> -NO ₂ -Ph	300	-	4,65 (d, $J = 2,0$ Hz)	4,22 (d, $J = 2,0$ Hz)	8,03 (d)	7,50 (t)	7,63 (t)	-	8,23 (d)	7,55-7,61 (m)	7,75-7,78 (m)	
148s	<i>m</i> -Cl-Ph	300		4,26 (d, $J = 1,8$ Hz)	4,06 (d, $J = 1,6$ Hz)	8,01 (d)	7,50 (t)	7,64 (t)	7,34 (s)	-	7,34-7,37 (m)	7,30 (d)	
148t	<i>m</i> -CH ₃ -Ph	300	2,38 (s)	4,29 (d, $J = 1,9$ Hz)	4,04 (d, $J = 1,8$ Hz)	8,01 (d)	7,49 (t)	7,62 (t)	7,17-7,20 (m)	-	7,17-7,20 (m)	7,27 (t)	7,17-7,20 (m)
148u	<i>m</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,83 (s)	4,27 (d, $J = 1,8$ Hz)	4,06 (d, $J = 1,7$ Hz)	8,01 (d)	7,49 (t)	7,62 (t)	6,90-6,94 (m)	-	6,90-6,94 (m)	7,32 (t)	6,97 (d)
148v	<i>m</i> -NO ₂ -Ph	300	-	4,31 (d, $J = 1,8$ Hz)	4,22 (d, $J = 1,6$ Hz)	8,02 (d)	7,52 (t)	7,58-7,68 (m)	8,22-8,25 (m)	-	8,22-8,25 (m)	7,58-7,68 (m)	7,72 (d)
148w	<i>p</i> -Cl-Ph	300	-	4,24 (d, $J = 1,8$ Hz)	4,05 (d, $J = 1,7$ Hz)	7,99 (d)	7,49 (t)	7,62 (t)	7,30 (d)	7,38 (d)	-	7,38 (d)	7,30 (d)
148x	<i>p</i> -CH ₃ -Ph	300	2,37 (s)	4,28 (d, $J = 1,7$ Hz)	4,03 (d, $J = 1,6$ Hz)	8,00 (d)	7,47 (t)	7,61 (t)	7,26 (d)	7,21 (d)	-	7,21 (d)	7,26 (d)
148y	<i>p</i> -OCH ₃ -Ph	300	3,80 (s)	4,28 (d, $J = 1,9$ Hz)	4,00 (d, $J = 1,9$ Hz)	7,99 (d)	7,49 (t)	7,60 (t)	7,27 (d)	6,91 (d)	-	6,91 (d)	7,27 (d)
148z	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	500	-	4,27 (d, $J = 1,8$ Hz)	4,21 (d, $J = 1,4$ Hz)	8,01 (d)	7,52 (t)	7,65 (t)	7,56 (d)	8,28 (d)	-	8,28 (d)	7,56 (d)
149a	2,4-diCl-Ph	500	-	4,37 (d, $J = 1,4$ Hz)	4,14 (d, $J = 1,8$ Hz)	8,04 (d)	7,51 (t)	7,64 (t)	-	7,41 (s)	-	7,34 (d)	7,31 (d)
149b	2,6-diCl-Ph	300	-	4,53 (d, $J = 2,0$ Hz)	4,30 (d, $J = 1,9$ Hz)	8,18 (d)	7,55 (t)	7,67 (t)	-	7,35 (d)	7,27 (t)	7,35 (d)	-
149c	2Cl,6F-Ph	300	-	4,69 (d, $J = 1,9$ Hz)	4,27 (d, $J = 1,7$ Hz)	8,14 (d)	7,53 (t)	7,65 (t)	-	7,22-7,34 (m)	7,05 (t)	7,22-7,34 (m)	-