

Oxigéntartalmú makrociklusos vegyületek szintézise

PhD értekezés

Készítette:

Gerencsér János

okleveles vegyészmérnök

Témavezető:

Dr. Nógrádi Mihály

c. egyetemi tanár, a kémiai tudomány doktora

Konzulens:

Dr. Huszthy Péter

egyetemi tanár, a kémiai tudomány doktora

Készült

a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Szerves Kémia Tanszékén

2004.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Dr. Novák Lajos egyetemi tanárnak, volt tanszékvezetőnek, hogy lehetővé tette doktori munkám elvégzését a BMGE Szerves Kémia Tanszéken.

Ezúton szeretném hálámat és köszönetemet kifejezni témavezetőmnek, Dr. Nógrádi Mihály c. egyetemi tanárnak, hogy munkámat mindvégig a legnagyobb odafigyeléssel és türelemmel felügyelte. Szeretném megköszönni azt a rengeteg szakmai és élettapasztalatot, amit átadott; büszke vagyok rá, hogy vele dolgozhattam.

Köszönöm konzulensemnek, Dr. Huszthy Péter tanszékvezető egyetemi tanárnak, a megalkuvást nem ismerő, precíz munkát követelő hozzáállását, az átadott szakmai ismereteket és munkámra való odafigyelését.

Köszönöm az értekezés alapjául szolgáló közlemények társszerzőinek segítségét és hozzájárulását, hogy az eredményeket értekezésemben felhasználhattam.

Szeretném megköszönni Dr. Peredy Józsefnének, Dr. Szöllősy Áronnak és Dr. Simon Andrásnak az ^1H NMR (500 MHz) és a ^{13}C NMR (125 MHz) vizsgálatokat, Ófalvi Katalinnak az IR és NMR (80 MHz) méréseket, Dr. Czugler Mátyásnak és Báthori Nikolettának a röntgendiffrakciós méréseket, Dr. Vékey Károlynak a HRMS-, Karancsi Tamásnak az MS-méréseket, és Dr. Medzihradzky Kálmánnának az elemanalízisek elvégzését.

Köszönöm Dr. Darvas Ferencnek, a ComGenex elnökének, Dr. Üрге Lászlónak, a ComGenex vezérigazgatójának, Dr. Kálmán Ferenc termelési igazgatónak és Dr. Nagy Tamásnak, hogy megadtak minden segítséget, hogy munkám mellett elkészülhessen a doktori értekezésem.

És végül szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak, hogy mindvégig mellettem álltak és biztattak ezen dolgozat megírására.

Tartalomjegyzék

	Rövidítések	4
	Első rész:	5
	Az isoplagiochin A szintézise	
1	Bevezetés	6
2	Eredmények	9
2.1	A “keleti” fél szintézise	10
2.2	A “nyugati” fél szintézise	12
2.3	A “keleti” és “nyugati” fél kapcsolása és további átalakítások	15
3	Kísérleti rész	22
4	Irodalomjegyzék	36
	Második rész:	38
	Új lipofil, optikailag aktív, négy kiralitáscentrumot tartalmazó, piridin/piridon-, ill. bisz-piridin/bisz-piridon-18-korona-6 éter típusú makrociklusok szintézise	
1	Célkitűzések	39
2	Bevezetés	40
2.1	A koronaétekről általában	40
2.2	A molekuláris felismerés	41
2.3	Királis koronaéterek	42
2.3.1	Bevezetés	42
2.3.2	Piridin, ill. piridon egységet tartalmazó optikailag aktív koronaéterek	43
2.3.2.1	Két kiralitáscentrumot tartalmazó optikailag aktív piridino-, ill. piridono-18-korona-6 éter típusú ligandumok	43
2.3.2.2	Négy kiralitáscentrumot tartalmazó optikailag aktív piridino-, ill. piridono-18-korona-6 éter típusú ligandumok	46

2.3.2.3	Optikailag aktív bisz-piridino- és bisz-piridono-18-korona-6 éter típusú ligandumok	49
2.3.3	Deprotonálható koronaéterek	50
2.3.4	A folyadékmembrán transzport elmélete, módszere	54
2.3.5	Királis koronaéterek felhasználása	56
3	Eredmények	58
3.1	Koronaéterek szintézise	58
3.1.1	Piridino- és bisz-piridino-18-korona-6 éter típusú ligandumok szintézise	58
3.1.1.1	Piridino-18-korona-6 ligandumok előállítása	58
3.1.1.2	Bisz-piridino-18-korona-6 ligandumok előállítása	59
3.1.2	Az <i>(S,S,S,S)</i> -tetrabutoximetil-18-korona-6 éter [<i>(S,S,S,S)</i> -53] előállítása	60
3.1.3	Piridono- és bisz-piridono-18-korona-6 ligandumok szintézise	60
3.1.4	Kísérletek tiopiridono-18-korona-6 makrociklusok szintézisére	61
3.2	A koronaéterek előállításához szükséges prekursorok szintézise	62
3.2.1	A piridin-egység beviteléhez szükséges prekursorok szintézise	62
3.2.1.1	A 2,6-bisz(toziloximetil)-piridin (16) előállítása	62
3.2.1.2	A 4-benziloxi-2,6-bisz(toziloximetil)-piridin (45) előállítása	63
3.2.2	Az optikailag aktív etilénглиkol és tetraetilénглиkol prekursorok előállítása	64
3.2.2.1	Az <i>(R,R)</i> - 46 és az <i>(R,R,R,R)</i> - 43 előállítása	64
3.2.2.2	A butoximetil csoportokkal szubsztituált optikailag aktív <i>(S,S)</i> - 48 etilénглиkol, ill. <i>(S,S,S,S)</i> - 44 tetraetilénглиkol szintézise	65
3.2.2.3	A <i>(6S,7S)</i> -dodekán-6,7-diol [<i>(S,S)</i> - 49] előállítása	67
4	Kísérleti rész	70
5	Irodalomjegyzék	88
	Összefoglalás	93
	Summary	97

Rövidítések

Az alábbi rövidítések használata az egész PhD értekezésre kiterjed.

Ar : aril

Bn : benzil

Bu : butil

DIBALH : diizobutil-alumíniumhidrid

DKM : diklórmétán

DME : 1,2-dimetoxietán

MEK : metil-etil-keton

NEA : [1-(1-naftil)etil]amin hidrogénperklorát sója

PCC : piridínium klórkromát

PDC : piridínium dikromát

PEA : 1-feniletíl-amin hidrogénperklorát sója

PTS : *p*-toluolszulfonsav

THP : tetrahydro-piránil

Ts : tozil, (*p*-toluolszulfonil)

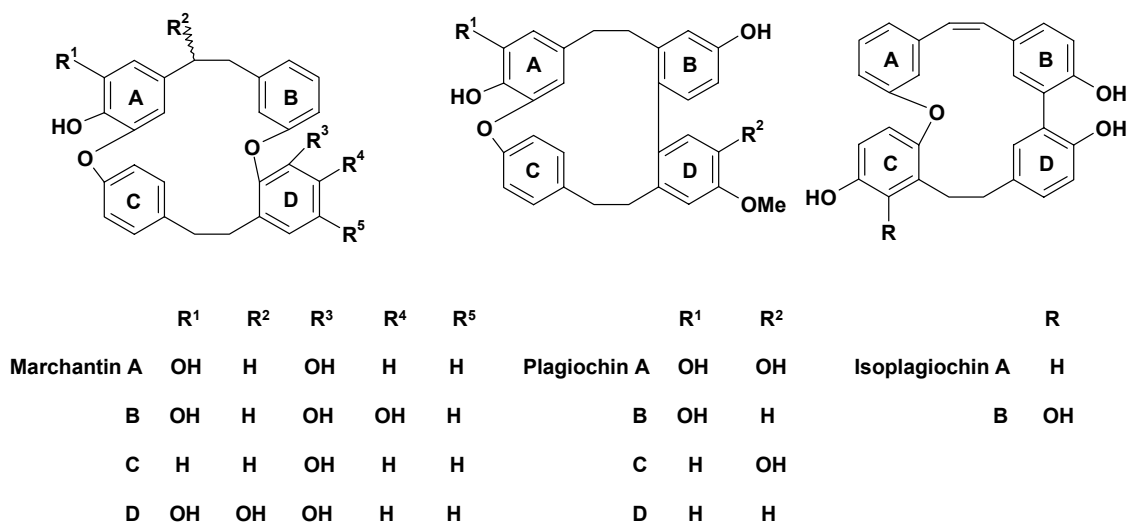
Első rész

Az isoplagiochin A szintézise

1 Bevezetés

A távolkeleti népi gyógyászat előszeretettel használja – ellentétben az európai orvoslással – a különféle alacsonyabbrendű növényekből, mohákból, zuzmókból készült kivonatokat, főzeteket. A japán népi gyógyászat egyik szívesen alkalmazott növénycsoportja a májmohák. A májmohákból kinyerhető természetes hatóanyagok antiallergiás, baktericid és diuretikus hatással bírnak. Asakawa és munkatársai már hosszabb ideje vizsgálják ezen anyagokat, főként a kizárólag a májmohákból kinyerhető makrociklusos bisz(bibenzil)eket, amelyeknek a fenti biológiai hatásokat tulajdonítják. A legtöbb ilyen makrociklus izolálását és szerkezetazonosítását Asakawa professzor és munkatársai végezték el,¹ míg szerkezetazonosító szintézisüket főként a BMGE Szerves Kémiai Tanszékén a Dr. Nógrádi Mihály által vezetett kutatócsoport oldotta meg.²⁻⁴

A makrociklusos bisz(bibenzil)ek két nagy csoportra oszthatók. Az első csoportba tartozó molekulákban két diariléter kötés, míg a másikkban egy diariléter és egy bifenil kötés található. A két diariléter kötést tartalmazó bisz(bibenzil)ekhez tartozó ismert vegyületek száma lényegesen nagyobb, legfontosabb képviselőik a marchantinok¹ (1. ábra).



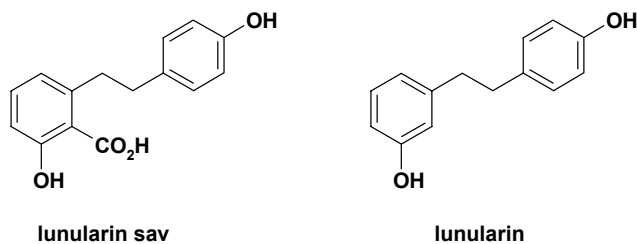
1. ábra

Az 1980-as években Asakawa és munkatársai a *Plagiochila acantophylla japonica* nevű májmohából vonták ki a plagiocinoknak elnevezett vegyületeket⁵ (1. ábra), amelyek a második csoport képviselői, tehát egy diariléter, és egy bifenil kötéssel rendelkeznek. Asakawa és munkatársai a *Plagiochila fruticosa* májmoha extraktumából 1993-ban izolálták az isoplagiocinoknak keresztelt makrociklusos bisz(bibenil)eket⁶ (1. ábra).

A nagy mennyiségű (1,64 kg) összegyűjtött *Plagiochila fruticosa* májmohából metanolos extrakcióval, majd a nyers extraktum oszlopkromatográfiás tisztításával 365 mg isoplagiocin A-t és 194 mg isoplagiocin B-t kaptak.⁷ E két természetes anyag szerkezetét NMR és röntgendiffrakciós mérésekkel határozták meg.

A plagiocinok és az isoplagiocinok között a közös növénycsalád ellenére lényeges szerkezeti különbségek vannak. (i) Ami a makrociklusos bisz(bibenil)ek körében egyedülálló, az egyik kétszénatomos híd telítetlen. (ii) A molekula alsó és felső fele (A-B és C-D) mindkét oldalon máshogy kapcsolódik össze, mint a plagiocinokban, és (iii) az isoplagiocinokban – a vegyületcsalád összes többi képviselőjétől eltérően – a C gyűrűben az etilénhíd és az ariléter szerkezeti rész nem 1,4-helyzetű.

Az isoplagiocinok biológiai aktivitásáról egyelőre még nincs adat. A bisz(bibenil)ek bioszintézisére Asakawa állított fel elméletet.⁸ Először a *Lunularia cruciatiá*-ból nyerték ki a lunularin savat,⁹ majd a dekarboxilezett lunularint is izolálták¹⁰ (2. ábra). Később kiderült, hogy a májmohák mindkét vegyületet tartalmazzák¹¹ mint a bisz(bibenil)ek bioszintézisének előanyagait.

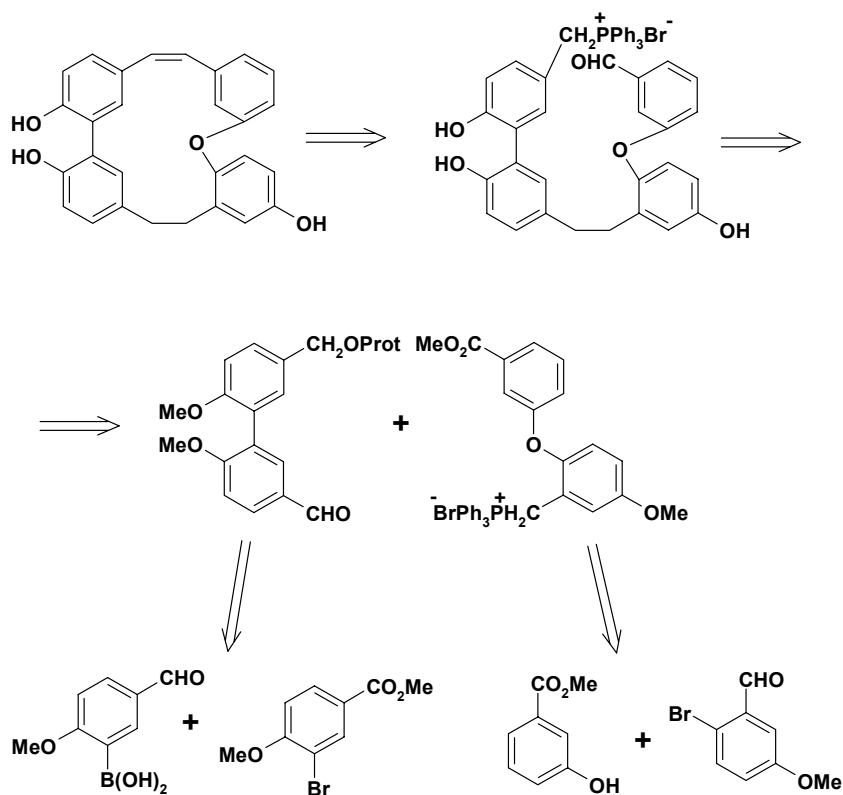


2. ábra

A BME Szerves Kémiai Tanszékén a Dr. Nógrádi Mihály által vezetett kutatócsoportban több éve foglalkoznak természetes bisz(bibenzil)ek szintézisével. A marchantinok több képviselőjének,² valamint a plagiochin A, B³ és C, D⁴ totálszintézisét sikerrel oldották meg. Én a kutatócsoport munkájába való bekapcsolódásomkor a két új isoplagiochin közül az isoplagiochin A szerkezetazonosító szintézisét kaptam feladatul.

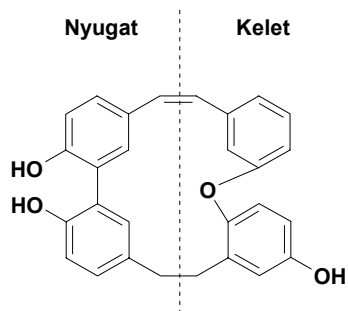
2 Eredmények

Az isoplagiochin A szintézisére a 3. ábrán látható tervet dolgoztuk ki.



3. ábra

A szintézistervezés során a marchantinok és plagiochinok szintézisének bevált módszert követtük. A molekulát gondolatban két részre oszthatjuk, “nyugati” és “keleti” oldalra (4. ábra).



4. ábra

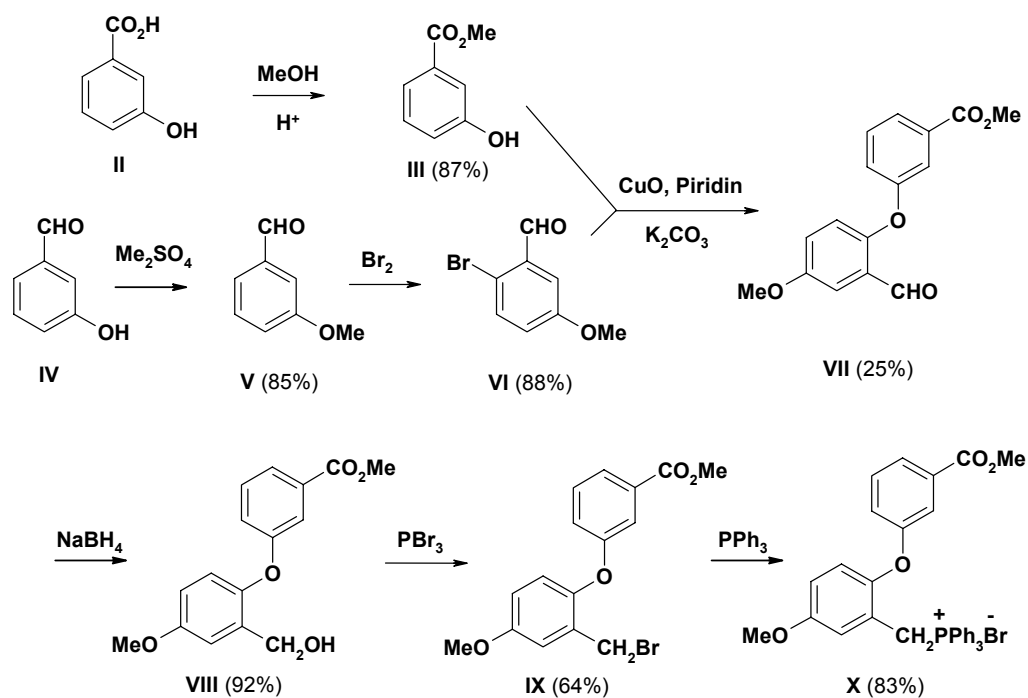
A 3. ábrán feltüntetett szintézisterv előnyösebbnek tűnt a lineáris szintézisstratégiánál, mivel így néhány alacsonyabb kitermelésű reakciót a szintézis elején végezhettem el.

A “keleti” fél diariléter kötését a jól ismert Ulmann reakcióval alakítottam ki, míg a “nyugati” fél bifenil részletét Suzuki reakcióban állítottam elő. A plagiocinok szintézisében használt módon a két fél kapcsolását Wittig reakcióval hajtottam végre. A makrociklus bezárását az esetünkben célszerűbbnek látszó intramolekuláris Wittig reakcióval végeztem el. Ez a módszer – a plagiocinok és marchantinok szintézisében általában alkalmazott Wurtz reakcióval ellentétben – azonnal a számunkra kívántos telítetlen etilén hidat adta.

2.1 A “keleti” fél szintézise

A “keleti” fél szintézisét 3-hidroxi-benzoésav (II) észteresítésével kezdtem. A kapott III metilésztert¹² 2-bróm-5-metoxi-benzaldehiddel¹⁴ (VI) Ullmann reakcióban kapcsoltam össze. A termék (VII) aldehid funkcióján végzett átalakításokkal (VII→VIII→IX→X) végül eljutottam a kívánt X foszfóniumsóig (5. ábra).

Az észteresítés a vártak megfelelően, jó termeléssel ment, azonban a 3-hidroxi-benzaldehid (IV) acetonban végzett metilezése során csak kis mennyiségben sikerült a kívánt V 3-metoxi-benzaldehidet¹³ kinyerni. Ennek az volt a magyarázata, hogy a metilezés során az aldehid kondenzált az acetonnal, amit az NMR spektrum igazolt. Az oldószert benzolra cserélve, a 3-metoxi-benzaldehidet (V) jó termeléssel kaptam, melynek brómozását irodalmi eljárás alapján végeztem el.¹⁴



5. ábra

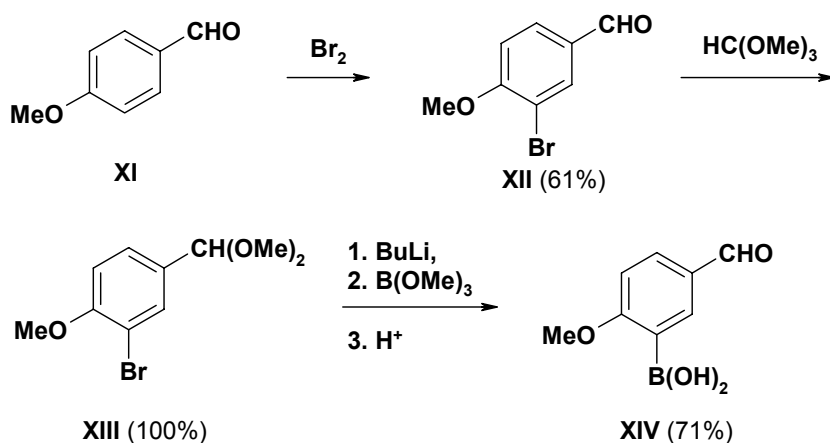
Az Ullmann reakció kihozatala igen gyenge volt, többszöri próbálkozással is csak legfeljebb 25%-os termelést sikerült elérni. Bár az ipari eljárások során 70% körüli termelésekkel valósítanak meg egyes Ullmann reakciókat, esetemben ilyen jó kihozatalokat nem sikerült elérnem. Ennek a magyarázata abban rejlik, hogy az ipari eljárások során aktivált arilhalogenidekkel kapcsolnak, ami esetemben nem volt igaz. Sajnos jobb módszer a diariléter kötés kialakítására mind a mai napig nem áll rendelkezésre. Az ezután elvégzett átalakítások során szerencsére nem lépett fel hasonlóan gyenge kihozatalú reakciólépés.

Többszöri próbálkozás eredményeképpen rájöttem, hogy **VII** Ullmann-terméket – a kátrányos melléktermékek rövid szilikagél oszlopon való eltávolítása után, – célszerű csak a NaBH_4 -es redukció után oszlopkromatográfiával tisztítani, mivel így kedvezőbb elválasztást lehetett elérni. A kapott **VIII** hidroximetil származékot először foszfortribromiddal a megfelelő **IX** brómvegyületté alakítottam, melyből **X** foszfóniumsót trifenilfoszfin segítségével állítottam elő. Mindkét reakciót jó kihozattal sikerült megvalósítanom.

2.2 A “nyugati” fél szintézise

A “nyugati” fél előállítása során első lépésként a 4-metoxi-benzaldehydet (ánizsaldehyd, **XI**) brómoztam 3-as helyzetben.^{15a} A kitermelések többszöri ismétlés után is a vártnál alacsonyabbak voltak, annak ellenére, hogy mindkét funkciós csoport a kívánt helyzetbe irányít (6. ábra).

A **XII** brómaldehyd tisztítását kb. 1 Hgmm-en végzett frakcionált desztillációval végeztem el. Ekkor a reagálatlan ánizsaldehyd előpárlatként ledesztillál, főpárlatként tiszta állapotban a 3-bróm-ánizsaldehyd (**XII**) kapjuk, míg a kátrányos szennyezések visszamaradnak.



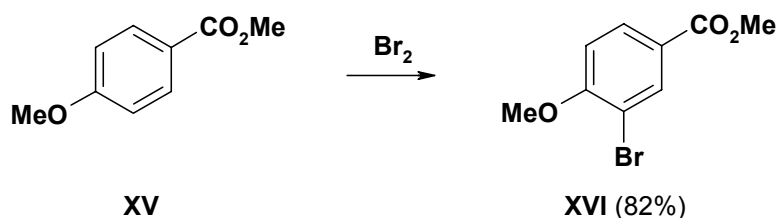
6. ábra

A következő lépésben az aldehyd funkciót dimetil-acetálként (**XIII**) maszkíroztam (6. ábra).^{15b} Erre a boronsavképzés miatt van szükség, ahol butillítiumot használunk, ami a szabad aldehyd csoportra addicionálna.

Az 6. ábrán látható reakcióban a butillítium mint erős bázis reagál a **XIII** brómozott vegyülettel, és a 3-as helyzetű brómot lítiumra cseréli. Az így képződött erős nukleofil organolítium vegyület lép reakcióba a trimetil-boráttal. A reakció primer termékeként képződő boronsav-észtert savval hidrolizáltam, ennek során az acetál védőcsoport is

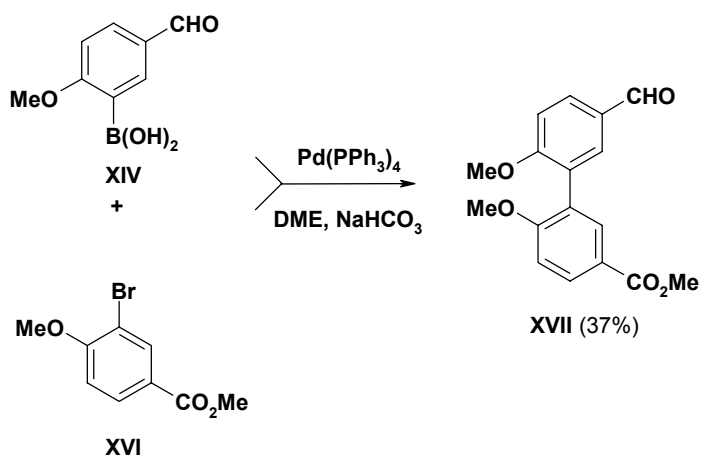
elhidrolizált. A lúgos extrakciós feldolgozás során a képződött **XIV** boronsav só formájában a vizes fázisba ment át, és az elegyet ásványi savval megsavanyítva a szabad **XIV** boronsavat jó termeléssel kaptam meg.⁴

A “nyugati” fél másik komponensét, a 3-bróm-4-metoxi-benzoészter¹⁶ (**XVI**) ánizssav-metilészter (**XV**) brómozásával állítottam elő (7. ábra). Ellentétben az ánizsaldehid brómozásával, ez a reakció jó termeléssel ment. A 3-as helyzetben érvényesült a metoxi-csoport orto-, és a karbometoxi-csoport meta irányító hatása. A **XVI** észter nem alkalmas boronsav készítésére, mivel a butillítium a karbometoxi-csoporttal nemkívánatos addíciós reakcióba lépne.



7. ábra

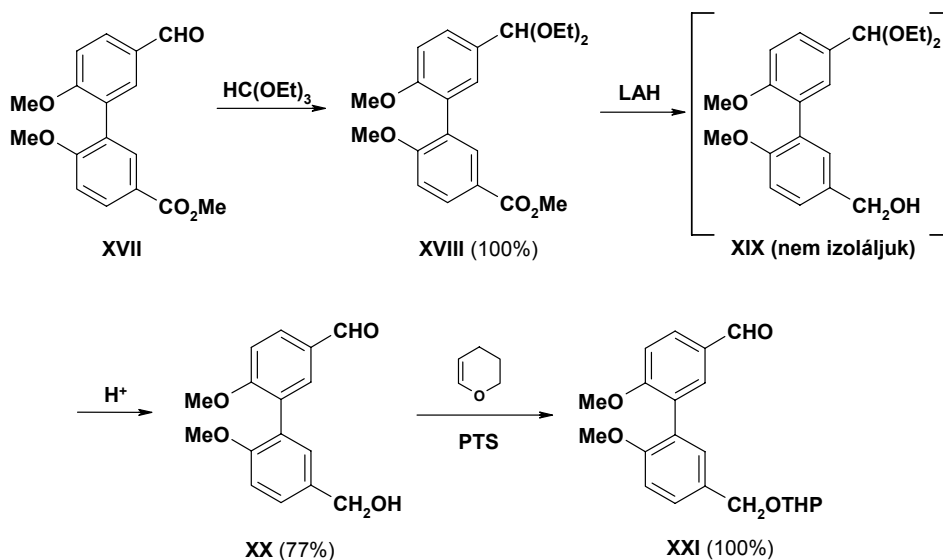
A **XIV** boronsav és a **XVI** brómozott ánizssav-metilészter kapcsolását $\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_4$ katalizátor segítségével végeztem el DME oldószerben, vizes NaHCO_3 oldat jelenlétében a Suzuki reakció továbbfejlesztett változatával¹⁷⁻²⁰ (8. ábra).



8. ábra

A reakció kitermelése ebben az esetben gyenge volt. Az irodalomban sokat foglalkoznak a Suzuki reakció különféle módosításaival; így például palládium-acetáttal közel kvantitatív kitermelést sikerült elérni halogénezett benzolszármazékokkal és boronsavakkal. Sajnos az általam palládium-acetát katalízissel elvégzett reakció egyáltalán nem ment végbe. Próbálkoztam más palládiumtartalmú katalizátorokkal is (előhidrogénezett és nem előhidrogénezett csontszenes palládium; trifenilfoszfínnal, és anélkül), – melyekkel a VRK-s ellenőrzés során szintén nem tapasztaltam a várt termék képződését – és más bázisokkal is (NaHCO_3 , Na_2CO_3 , Et_3N), de a reakció konverziója az eredeti módszerhez viszonyítva egyik esetben sem javult.

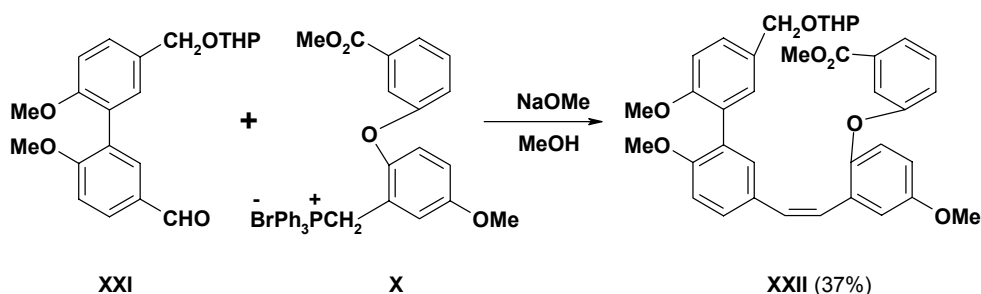
Mivel **XVII** bifenil származék észter funkcióját a továbbiakban alkohollá kívántam alakítani, ezért az aldehid csoportot ismét acetál formájában védeni kellett. Meglepő módon a korábban leírt módszerrel többszöri próbálkozás után sem sikerült a dimetil-acetál képzése. Trietil-ortoformiáttal és NH_4NO_3 katalizátorral viszont, EtOH jelenlétében sikeresen állítottam elő **XVIII** dietilacetált (9. ábra). Ezután LiAlH_4 -del az észtercsoportot alkohollá redukáltam, majd – **XIX** izolálása nélkül – a savas feldolgozás során az acetál védőcsoport hasítása mellett megkaptam a **XX**, aldehid és hidroximetil funkciót tartalmazó vegyületet.



9. ábra

2.3 A “keleti” és “nyugati” fél kapcsolása és további átalakítások

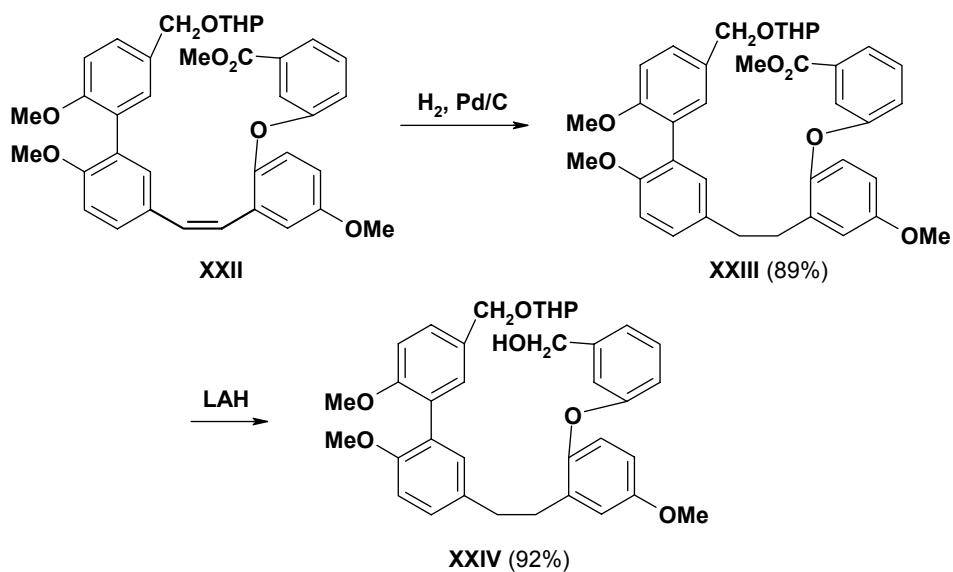
A **XX** benzaldehyd-benzilalkohol származékot **X** foszfóniumsóval Wittig reakcióban először a hidroxi-csoport védelme nélkül reagáltattam. A kívánt olefin ugyan képződött, de a kitermelés nagyon alacsony volt. Ellenben, ha a benzilalkoholt tetrahidro-piranyl csoporttal maszkíroztam, a kitermelés elfogadható lett. Ezért **XX** benzilalkoholt először dihidropiránnal reagáltattam (9. ábra), majd a keletkező **XXI** aldehidet a **X** foszfóniumsóval kapcsoltam (10. ábra). A Wittig reakciót absz. MeOH-os közegben, NaOMe bázist használva hajtottam végre.



10. ábra

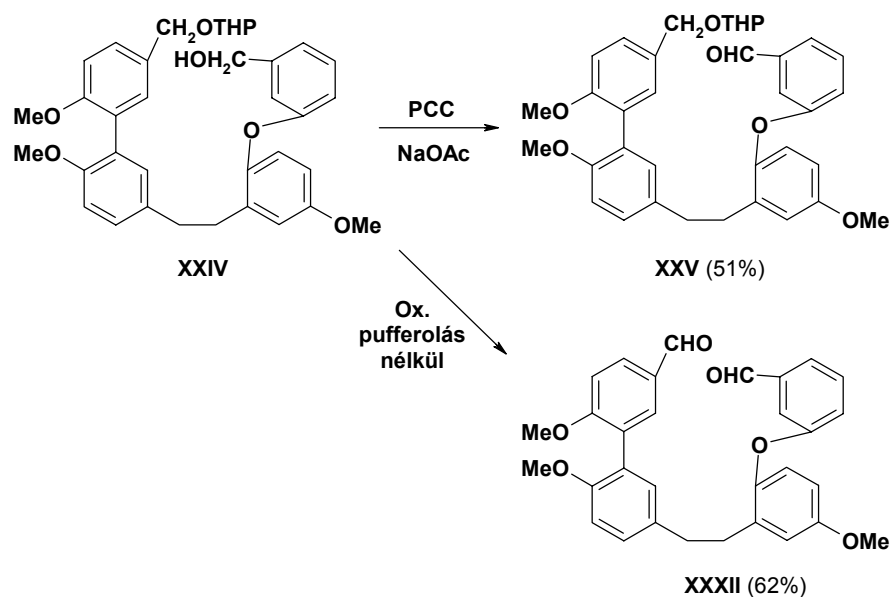
Az NMR spektrum alapján a reakcióban túlnyomóan a *Z* izomer keletkezik. Az olefin-protonok csatolási állandójának az értéke esetünkben 12 Hz-nek adódott.

A következő lépésben **XXII** etilénszármazék hidrogénezésével **XXIII** etánszármazékot kaptam (11. ábra). A hidrogénezést óvatosan kell végezni, mert bár a kettőskötés telítésénél lassabban, de a benziléterekhez hasonlóan viselkedő tetrahidro-piranyl csoporttal védett benzilalkohol funkció is hidrogenolízist szenvedhet és ilyenkor a megfelelő toluolszármazék keletkezik. A **XXIII** metilésztert LAH-del redukálva a **XXIV** benzilalkoholt kaptam (11. ábra).



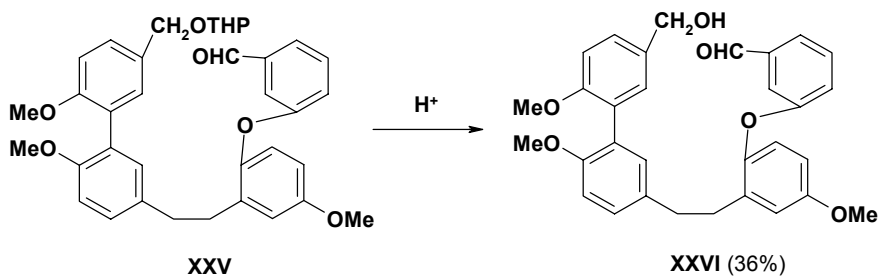
11. ábra

Ezután a **XXIV** alkoholsoportját aldehiddé kellett oxidálni. Bár korábbi tapasztalatok alapján erre a célra az aktív mangándioxid alkalmasnak tűnt, ezúttal egyáltalán nem sikerült ezzel a módszerrel a kívánt termék előállítása, ezért más oxidálószerhez kellett folyamodom. Mivel a piridínium klórkromát (PCC) és a piridínium dikromát (PDC) savas karakterű, féltő volt, hogy oxidáció közben a THP védőcsoport lehasad. Ezért tetrahidropiránil csoporttal védett *p*-benziloxi-benzilalkohol modellvegyülettel vizsgáltam ezen oxidálószereket, azt figyelve, hogy vajon az oxidáció tervezett körülményei között leszakítják-e a védőcsoportot. Vékonyréteg kromatográfiával vizsgálva az elegyet, a modellvegyület több óra alatt sem hidrolizált el. Ezek után egy újabb modellkísérletet végeztem el, *p*-benziloxi-benzilalkoholt oxidáltam PCC-vel, ill. PDC-vel. A reakciók során a PCC bizonyult megfelelőbbnek, a PDC nem volt elég aktív. E két modellreakció után **XXIV**-gyel is elvégeztem az oxidációt, azonban a várt **XXV** mellett nagy mennyiségben keletkezett a **XXXII** dialdehyd is. A **XXXII** dialdehyd többféle futtatószerben is **XXV**-höz igen közeli R_f értékkel rendelkezett, így a kromatográfias tisztítást el kellett vetnem. A mellékreakció elkerülése végett ezután a reakcióelegyet NaOAc-tal pufferoltam. Ezzel a módszerrel valóban sikerült a THP csoport lehasadását elkerülni (12. ábra).



12. ábra

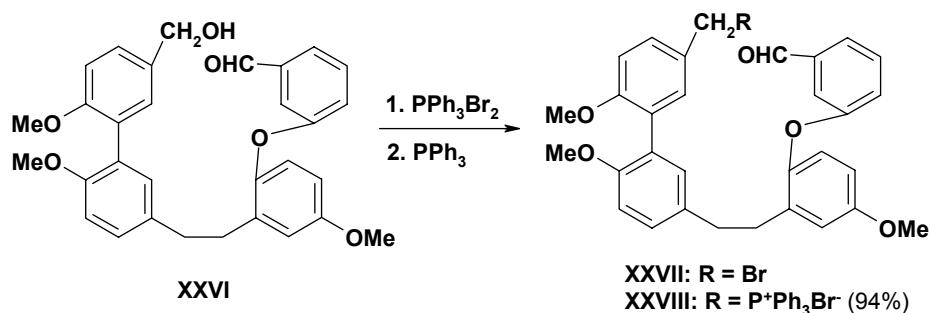
A védőcsoport eltávolítását erősen savas ioncserélő gyanta jelenlétében etanolban forralva végeztem el. Metanolban a reakció nagyon lassú volt, ezért alkalmaztam a magasabb forrponú etanolt. Az ioncserélő gyanta a feldolgozást egyszerűsíti, ugyanis egyszerű szűréssel eltávolítható (13. ábra).



13. ábra

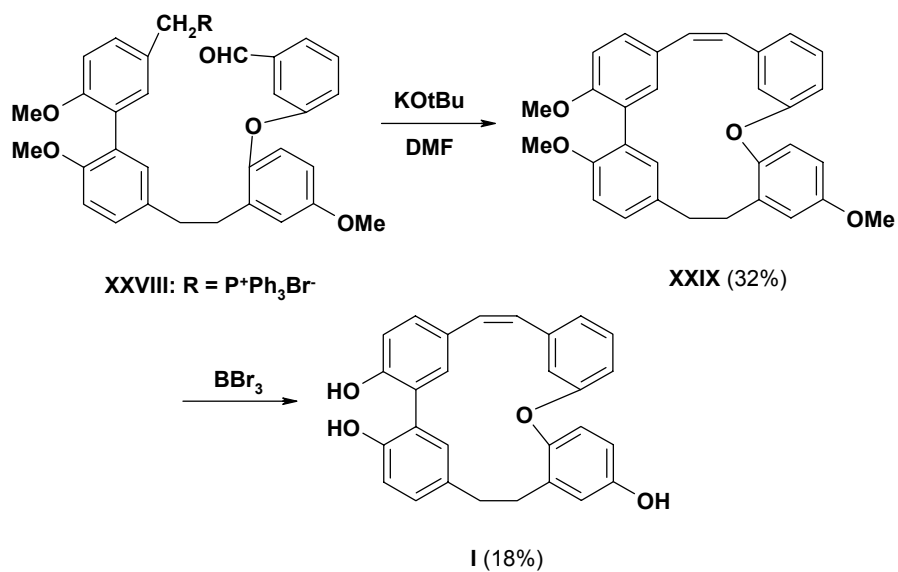
A kapott **XXVI** benzilalkohol származékot ezután megpróbáltam **VIII**-hoz hasonlóan foszfortribromiddal átalakítani a megfelelő benzilbromiddá, azonban a reakció során a vékonyrétegekromatográfiai vizsgálatok során erős bomlás volt tapasztalható. Áttérve ezután a jóval kevésbé agresszív trifenilfoszfin-dibromidra, a reakció gyakorlatilag bomlás nélkül lezajszódott. A próbareakciónál a terméket vékonyréteg kromatográfiával tisztítottam. A

szilikagélről történő eluálás során azonban a **XXVII** brómvegyület egy része visszaalakult **XXVI** kiindulási benzil-alkohollá, ezért ezek után a brómozás termékét tisztítás nélkül vittem a következő reakcióba, a foszfóniumsó-képzésbe. Így meglepően jó, **XXVI** kiindulási benzilalkoholra nézve 94%-os termeléssel sikerült **XVIII** foszfóniumsót előállítani (14. ábra).



14. ábra

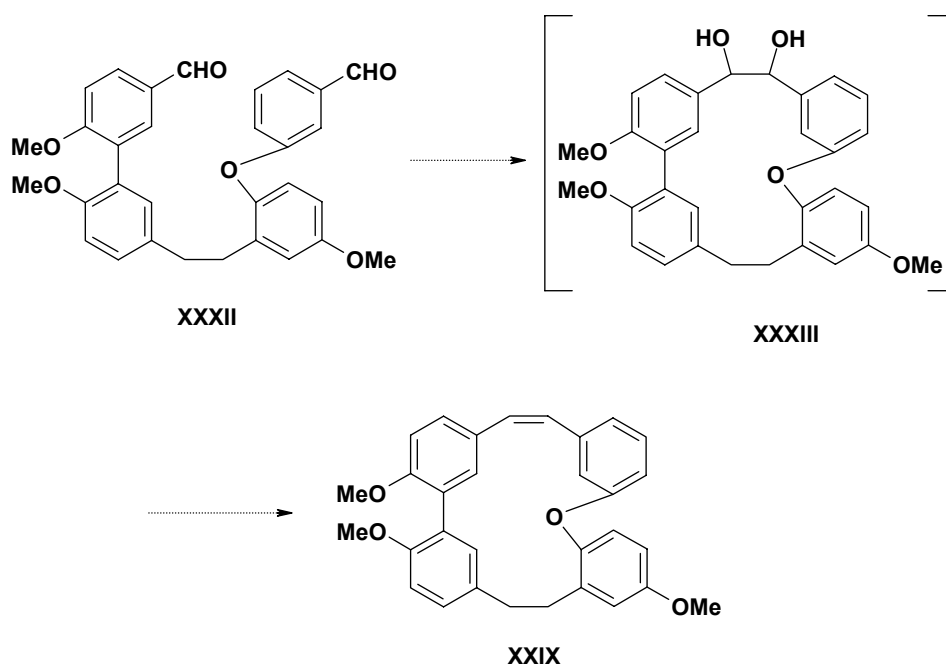
A következő lépésben a bifunkciós **XXVIII** vegyülettel a garugamblin-2 nevű természetes diarilheptanoid szintézisének sikeres alkalmazott intramolekuláris Wittig-reakciót szándékoztam végrehajtani.²¹ A **XXII** előállításához hasonló körülményeket (NaOMe, absz. MeOH) nagy hígításban ($2,4 \cdot 10^{-3}$ M) alkalmazva a reakció nem ment végbe, a kiindulási **XXVIII**-t kaptam vissza. Az erősebben bázikus KOtBu-t használva, és száraz DMF-ben végrehajtva a reakciót, 32%-os termeléssel nyertem a **XXIX** makrociklusos olefint (15. ábra). A reakciót igen nagy hígításban ($2,4 \cdot 10^{-3}$ M) végeztem el, ami az intermolekuláris reakciók elkerülése miatt szükséges.²¹ A metilcsoportok eltávolítását bórtribromiddal DKM-os közegben hajtottam végre.



15. ábra

A **XXIX** makrociklus ¹H és ¹³C NMR spektrumának értékelésekor azonban nem az irodalomban közölt kémiai eltolódásokat észleltük. Az eredeti közleményben⁶ sajnos mindössze négy NMR adat szerepel, így Asakawa szerint az isoplagiochin A olefin-protonjainak kémiai eltolódása δ = 6,59 és 6,63 ppm (d, J = 9.1 Hz), a CH₂CH₂ híd szeneié pedig δ = 35,2 és 37,6 ppm. Szintetikus termékünk esetében ezt δ = 6,54 és 6,59-nek, illetőleg δ = 34,6 és 36,7-nek találtuk. Ami pedig még meglepőbb volt, hogy a dubletek csatolási állandóját 12 Hz-nek mértük. Az irodalom² szerint hasonló olefinek protonjainak csatolási állandója Z konfiguráció esetén 6-14 Hz, E konfiguráció esetén pedig 12-18 Hz. Mivel az esetünkben tapasztalt 12 Hz éppen az átfedési tartományba esik, a csatolási állandó értékéből nem lehetett minden további nélkül eldönteni vegyületünk konfigurációját. A Z konfiguráció mellett szólt azonban az, hogy a plagiochin származékok szintézise során teljesen analóg reakcióban négy esetben is E/Z elegy keletkezett (kb. 1:2 arányban) és a megfelelő csatolási állandók értéke 16 és 12 Hz volt². A részletes ¹H NMR (COSY és TOCSY módszerek), ¹³C NMR (HMQC és HMBC módszerek) és NOE vizsgálatok is az általunk felírt és várt Z szerkezetet igazolták. Ezen kívül molekulamechanikai számítások szerint az E izomernek 79 kJ/mollal magasabb az energiája mint a Z-é, ami főként a nagyobb torziós energiatabból adódik. Igen valószínűtlen volt tehát, hogy esetünkben a kizárólagosan

keletkezett olefin éppen az energetikailag igen kedvezőtlen *E* izomer lett volna. A reakcióelegyből izoláltam ugyan egy mellékterméket, amelynek szerkezetét részleteiben nem tisztáztuk, de NMR spektrumából egyértelműen következett, hogy nem-ciklizált vegyületről van szó. A demetilézés során kapott **I** termék spektruma a **XXIX** trimetiléterével teljesen analóg volt. Mindkét termék szerkezetét 2D NMR mérések is alátámasztották. Így a fenti eredmények alapján azt kellett gondolnunk, hogy az isoplagiochin A szerkezete nem felel meg az Asakawa és munkatársai által közöltnek.



16. ábra

Termékünk szerkezetét bizonyítandó megpróbáltam vegyületünket egy másik módon is előállítani, mégpedig a PCC-s oxidáció során melléktermékként képződött **XXXII** dialdehid segítségével. Az irodalomból ismert gyűrűzárási reakciót, az ún. McMurry reakciót^{22,23} próbáltam meg végrehajtani vele. McMurryék $\text{TiCl}_3(\text{DME})_2$ és Cu-Zn komplex katalizátor alkalmazásával több dialdehidet zártak 6-14 tagszámú gyűrűbe. Ez a redukív gyűrűzárás a megfelelő **XXXIII** vicinális diolszármazékon keresztül megy végbe, amit a körülmények helyes megválasztásával a kettőskötést tartalmazó makrociklusos gyűrűvé alakíthatunk (16.

ábra). A reakció azonban az én esetemben nem ment végbe. A nagy mennyiségű kiindulási anyag mellett csak kis mennyiségben keletkeztek termékek, melyek VRK-s vizsgálata során nem találtam olyan anyagot, aminek R_f értéke megegyezett, esetleg kis mértékben eltért volna a másik úton előállított **XXIX**-ével.

Asakawa professzor végül is ismételt kérésünknek eleget téve elküldte a természetes vegyület ^1H és ^{13}C NMR spektrumait, és egy 10 mg-os mintát. Az általa küldött NMR spektrumokat áttanulmányozva azonnal feltűnt, hogy azok a mi általunk készített spektrumokkal közel azonosak, a kis különbségek az oldószerhatásoknak köszönhetőek. Míg az általam előállított **XXIX** és **I** makrociklusok olajok voltak és duterokloroformban oldódtak, addig a természetes anyag amorf szilárd volta miatt csak deuterokloroform-deuterometanol elegyben oldódott fel, ennek voltak köszönhetőek az kémiai eltolódásokban tapasztalt kis különbségek. A természetes anyag spektrumát felvéve, és a kapott spektrumokat újra összehasonlítva az általunk készített szintetikus anyag spektrumaival, az egyezés egyértelmű volt, és ami a legfontosabb, a természetes anyag olefinprotonjainak a csatolási állandója 12,1 Hz volt, nem az irodalomban közölt 9,1 Hz. Az irodalomban közölt kémiai eltolódások és csatolási állandók tehát hibásak, azok a mi általunk mérteknek felelnek meg. Az isoplagiochin A szerkezete ezzel bizonyítottan megfelel az irodalomban közöltnek.

Fenti eredményeinket egy közlemény formájában publikáltuk.²⁴

3 Kísérleti rész

3.1 Általános megjegyzések

Az ^1H és ^{13}C NMR spektrumok Varian XL 400, AW-80 és Bruker DRX-500 Avance spektrométeren készültek. Az elemanalíziseket az Eötvös Loránd Tudományegyetem Szerves Kémia Tanszékén mérték meg. A tömegspektrumokat, ill. moltömegeket VG-2AB-2 SEQ reverz geometriájú tömegspektrométerrel határoztuk meg. Az olvadáspontokat Boetius mikro olvadáspont mérő készüléken mértük meg és az értékeket nem korrigáltuk. A kiindulási anyagokat a Sigma-Aldrich Kft.-től szereztük be (az ettől eltérő eseteket külön jelölöm). A vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatokhoz szilikagél 60 F₂₅₄-t (Merck) használtam, míg az oszlopkromatográfiához szilikagél 60-t (70-230 mesh, Merck). A szárított oldószereket a jól bevált módszerek szerint tisztítottam, ill. abszolútizáltam.²⁵ A bepárlásokat vákuumban, rotációs bepárló készülékkel végeztem.

3.2 Metil-3-hidroxibenzoát (III)¹²

3-Hidroxibenzoésavat (II) (25,0 g; 0,18 mol) MeOH-ban (250 ml) refluxáltatunk néhány csepp cc. kénsav jelenlétében, amíg a kiindulási anyag el nem tűnik. Az oldatot bepároljuk, majd vizet adunk hozzá, és DKM-nal extraháljuk. A szerves fázist CaCl₂ felett szárítjuk. Az oldószert lepárolva barackszínű kristályokat kapunk.

Kitermelés: 24,0 g; 87%; o.p: 63-65 °C (irod.¹²: 72-74 °C).

3.3 3-Metoxibenzaldehyd (*m*-ánizsaldehyd, V)¹³

3-Hidroxibenzaldehyd (IV) (18,3 g; 0,15 mol) és K₂CO₃ (31,0 g; 224 mmol) benzollal (200 ml) készült elegyéhez Me₂SO₄-t (23,2 g; 0,18 mol; 17 ml) csepegtetünk erős kevertetés mellett. 3 óra reflux után VRK-val ellenőrizzük a kiindulási anyag eltűnését (benzol-MEK 20:1). A K₂CO₃ leszűrése után a reakcióelegyről a benzolt lepároljuk, majd DKM-t adunk hozzá és vízzel mossuk. A szerves fázist CaCl₂ felett szárítjuk, majd a DKM-os oldatot bepárolva a maradékot csökkentett nyomáson végzett frakcionált desztillációval tisztítjuk.

Kitermelés: 17,36 g; 85%; f.p: 68 °C/5-6 Hgmm (irod.¹³: 143 °C/50 Hgmm).

3.4 2-Bróm-5-metoxibenzaldehid (VI)¹⁴

3-Metoxibenzaldehidet (V) (9,4 g; 0,09 mol) DKM-ban (100 ml) oldunk. Szobahőfokon kevertetve hozzácepegtetjük a bróm (14,3 g; 0,11 mol; 4,6 ml) DKM-nal (50 ml) készített oldatát. Fél óra múlva a reakcióelegyet vízzel kétszer mossuk, MgSO₄-tal szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot hexánból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 13,1 g; 88%; o.p: 76 °C (irod.¹⁴: 75-76 °C).

3.5 Metil-3-(2-formil-4-metoxifenoxi)-benzoát (VII)

2-Bróm-4-metoxi-benzaldehid (VI) (7,3 g; 34 mmol), 3-hidroxi-benzoésav metilészter (III) (6,7 g; 44 mmol), CuO (0,9 g) és K₂CO₃ (8 g) elegyét piridinben (80 ml) 48 órát refluxáltatjuk. Ezután a reakcióelegyet 10%-os HCl-ra (200 ml) öntjük, DKM-nal (200 ml) extraháljuk, majd a szerves fázist MgSO₄-tal szárítjuk. Az oldószert bepároljuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (hexán-aceton 5:1).

Kitermelés: 2,5g; 25%.

Megjegyzés: a reakció nagyobb sarzsban való ismétléseikor a kromatográfia során csak a kátrányos melléktermékeket távolítottam el, a terméket a hozzá hasonló *R_f* értékekkel rendelkező melléktermékekkel együtt vittem a következő, redukciós lépésbe.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3,87 (s, CO₂Me), 3,90 (s, OMe), (6H), 6,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, 6'-H), 7,15 (dd, *J* = 3,3 és 9,1 Hz, 1H, 5'-H), 7,21 (ddd, *J* = 8,2, 2,7 és 1,2 Hz, 1H, 4-H), 7,42 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, 3'-H), 7,43 (dd, *J* = 8,2 és 7,8 Hz, 1H, 5-H), 7,62 (dd, *J* = 2,5 és 1,5 Hz, 1H, 2-H), 7,80 (ddd, *J* = 7,8, 1,5 és 1,2 Hz, 1H, 6-H), 9,83 (s, 1H, CHO)*; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 52,35 (CO₂Me), 55,86 (4'-OMe), 110,09 (C-3'), 122,47 (C-4), 123,81 (C-5'), 124,59 (C-6), 128,08 (C-2'), 130,04 (C-5), 132,11 (C-1), 152,68 (C-1'), 156,24 (C-4'), 158,03 (C-3), 166,26 (CO₂Me)†; a C₁₆H₁₄O₅ összegképletre számított elemi analízis: C, 67,13; H, 4,93; mért elemi összetétel: C, 66,97; H, 5,01.

* A hozzárendelések NOE mérésekkel lettek igazolva a 6'-H és CHO, 2'-H és 5'-H rendszereken az 2-H, ill. a 4'-OMe besugárzásával.

† A protonált szeneket 1D HETCOR segítségével, a kvaterner szeneket pedig "1D long range" korrelációval (INEPTL) azonosítottuk.

3.6 Metil-3-(2-hidroximetil-4-metoxifenoxi)-benzoát (VIII)

A VII aldehidet (2,50 g; 8,7 mmol) feloldjuk EtOH-ban (60 ml), hozzáadunk NaBH₄-et (450 mg; 11,9 mmol) és szobahőfokon egy órát kevertetjük. A kiindulási anyag eltűnését VRK-val ellenőrizzük (hexán-aceton 5:1). Cseppenként ecetsavat adunk hozzá a pezsgés megszűntéig. Az oldószer bepárlása után DKM-t adunk hozzá, és az oldatot vízzel mossuk. A szerves fázist kevés CaCl₂-dal szárítjuk, majd bepároljuk.

Kitermelés 2,33 g; 92%.

Megjegyzés: a reakció nagyobb sarzsban való ismétléseikor az előző lépésben kapott keveréket használtam fel, ekkor a feldolgozás során keletkező nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam (hexán-aceton 5:1).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 3,84 és 3,89 (2xs, 6H, OMe), 4,67 (s, 2H, CH₂), 6,83 (dd, *J* = 8,8 és 3 Hz, 1H, 5'-H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, 6'-H), 7,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, 3'-H), 7,12 (ddd, *J* = 8,1, 2,5 és 1 Hz, 1H, 4-H), 7,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, 5-H), 7,54 (dd, *J* = 2,5 és 1,5 Hz, 1H, 2-H), 7,47 (ddd, *J* = 7,5, 1,5 és 1 Hz, 1H, 6-H); a C₁₆H₁₆O₅ összegképletre számított elemi analízis: C, 66,66; H, 5,59; mért elemi összetétel: C, 66,73; H, 5,52.

3.7 Metil-3-(2-brómmetil-4-metoxifenoxi)-benzoát (IX)

A VIII hidroxivegyületet (160 mg; 0,55 mmol) feloldjuk néhány ml DME-ban, majd PBr₃/DME-t (2,75 ml 0,2 M) adunk hozzá. A reakcióelegyet pár csepp piridin jelenlétében a kiindulási anyag eltűnéséig kevertetjük. (VRK hexán-aceton 5:1). Étert adunk hozzá, és az oldatot vízzel savmentesre mossuk. A szerves fázist MgSO₄-tal szárítjuk, majd bepároljuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk.

Kitermelés: 124 mg; 64%.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3,82 és 3,89 (2xs, 6H, OMe), 4,48 (s, 2H, CH₂), 6,85 (m, 2H, 5'-, 6'-H), 6,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, 3'-H), 7,14 (ddd, *J* = 8,0, 2,5 és 1 Hz, 1H, 4-H), 7,38 (t, *J* = 8 Hz, 1H, 5-H), 7,60 (dd, *J* = 2,5 és 1,5 Hz, 1H, 2-H), 7,74 (ddd, *J* = 7,5, 1,5 és 1 Hz, 1H, 6-H); a C₁₆H₁₅BrO₄ összegképletre számított elemi analízis: C, 54,72; H, 4,31; mért elemi összetétel: C, 54,64; H, 4,40.

3.8 3-Karbmtoxifenoxi-4-metoxifenil(2-foszfóniómetil-4-metoxifenoxi)-benzoát (X)

A IX brómvegyületet (1,44 g; 4,1 mmol) acetonitrilben (50 ml) oldjuk, hozzáadunk trifenilfoszfint (1,18 g; 4,5 mmol), majd az elegyet 2 órát refluxáltatjuk. Az oldószer bepárlása után a maradékot hexánnal digerálta **X** foszfóniumsó kiválik.

Kitermelés: 2,1 g; 83%; o.p: 152-154 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 3,60 és 3,91 (2xs, 6H, OMe), 5,35 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H, CH₂), 6,53 (dd, *J* = 9 és 1 Hz, 1H, 6'-H), 6,75 (dd, *J* = 9 és 2,8 Hz, 1H, 5'-H), 6,75 (ddd, *J* = 8,0, 2,5 és 1 Hz, 1H, 4-H), 7,08 (dd, *J* = 2,5 és 1,5 Hz, 1H, 2-H), 7,23 (dd, *J* = 3,0 és 2,5 Hz, 1H, 3'-H), 7,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H, 5-H), 7,61-7,68 (m, 2H, Ar-H), 7,72 (ddd, *J* = 7,5, 1,5 és 1 Hz, 1H, 6-H), 7,73-7,82 (m, 10H, Ar-H); a C₃₄H₃₀BrO₄P összegképletre számított elemi analízis: C, 66,57; H, 4,93; mért elemi összetétel: C, 66,40; H, 4,88.

3.9 3-Bróm-4-metoxibenzaldehyd (XII)^{15a}

4-Metoxibenzaldehydet (*p*-ánizsaldehyd, XI) (7,4 g; 40 mmol; 4,9 ml) számított mennyiségű brómmal (6,4 g, 2,1 ml) jégecetben forralunk kevés jódkristály jelenlétében, amíg a hidrogénbromid gáz fejlődése be nem fejeződik. Ekkor az oldatot vízre öntjük. DKM-t adunk hozzá, majd elválasztjuk a szerves fázist, amit 2 M-os NaOH-dal mosunk és K₂CO₃-tal szárítunk. Az oldatot bepároljuk. Az anyag 0,7 Hgmm-en, 120 °C-on ledesztillálható, de eközben egy része savvá oxidálódik. A savnyomokat többszöri vizes kirázással lehet eltávolítani.

Kitermelés: 3,3 g; 61 %; o.p. 51-52 °C (irod.¹⁵: 51-54 °C).

¹H-NMR (80 MHz, CCl₄): δ=3,95 (s, 3 H, OMe), 6,90 (d, *J*= 8,5 Hz, 1 H, 5-H), 7,70 (dd, *J*= 8,5 és 2,5 Hz, 1 H, 6-H), 7,95 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H, 2-H), 9,72 (s, 1 H, CHO).

3.10 2-Bróm-4-dimetoximetil-1-metoxibenzol (XIII)^{15b}

A XIII dimetilacetált az irodalmi^{15b} módszertől eltérő módon állítottam elő, helyette a plagiochin C és D szintézisének használt módszert alkalmaztam,⁴ trietil-ortoformiát helyett trimetil-ortoformiát reagenssel.

3-Bróm-4-metoxibenzaldehyd (**XII**) (5,0 g; 23,0 mmol), trimetil-ortoformiáttal (20 ml) 24 órán át kevertetünk, katalizátorként NH_4NO_3 -t (200 mg; 2,5 mmol) használunk. Feldolgozás előtt néhány csepp trietilamint adunk az elegyhez, majd a felesleges ortoformiátot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot felvesszük DKM-ban és hideg vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO_4 felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk.

A kitermelés közel kvantitatív. (F.p.: $110\text{ }^\circ\text{C}/0,8\text{ Hgmm}^{15a}$)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CCl_4): $\delta = 3,18$ (s, 6 H, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), $3,82$ (s, 3 H, ArOMe), $5,24$ (s, 1 H, $\text{CH}(\text{OMe})_2$), $6,75$ (d, $J=8,5$ Hz, 1 H, 5-H), $7,22$ (dd, $J=8,5$ és $2,5$ Hz, 1 H, 6-H), $7,52$ (d, $J=2,5$ Hz, 1 H, 2-H).

3.11 3-Borono-4-metoxibenzaldehyd (**XIV**)^{4,26}

A **XIII** acetált (5,6 g; 21,6 mmol) absz. éterben (136 ml) oldva $-70\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük le MeOH-os szárazjéggel. Négynyakú lombikban dolgozunk és argon védőgázt alkalmazunk. Ezután butillítiumot (17 ml; 2,5 M hexános oldat) csepegtetünk be lassan, vigyázva arra, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen $-60\text{ }^\circ\text{C}$ fölé. 30 perces kevertetés után trimetilborátot (4,26 g; 41 mmol; 4,6 ml) adagolunk be, majd hagyjuk az oldatot szobahőmérsékletre felmelegedni. Ezt követően 5 %-os HCl-oldatot (17 ml) adunk hozzá, majd 30 percig forraljuk az oldatot. 10 %-os NaOH-dal háromszor kirázzuk az étert, ezt követően – jeges hűtés mellett – cc. H_2SO_4 -val megsavanyítjuk a vizes fázist. Sárga kristályos anyag válik ki, amit leszűrünk és infralámpa alatt szárítunk.

Kitermelés: 3,95 g; 71 %; o.p: $148\text{-}150\text{ }^\circ\text{C}$ (irod.⁴: $158\text{-}160\text{ }^\circ\text{C}$, irod.²⁶: $160\text{ }^\circ\text{C}$). A fenti módon előállított **XIV** boronsav minden spektroszkópai adata megegyezik az irodalomban⁴ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

3.12 Metil-3-bróm-4-metoxibenzoát (**XVI**)¹⁶

Az irodalomban szereplő recepten változtattunk. A **XV** áizssav metilésztert (20,0 g; 120 mmol) ecetsavban (200 ml) feloldjuk. Ecetsavval hígított ekvivalens mennyiségű brómot (19,28 g, 6,2 ml) csepegtetünk hozzá. KI-os keményítővel ellenőrizzük, hogy elfogyott-e a

brom. Ha igen, akkor vizet (50 ml) adunk hozzá. Másnapra fehér kristályok válnak ki. Leszűrjük és szárítjuk a kristályokat. Ha szükséges, MeOH-ból átkristályosíthatjuk.

Kitermelés: 1,37 g; 82 %; o.p: 94 °C, (irod.¹⁶: 94 °C).

A fenti módon előállított **XVI** bromvegyület minden spektroszkópai adata megegyezik az irodalomban¹⁶ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

3.13 Metil-3-(2-metoxi-5-formilfenil)-4-metoxibenzoát (XVII)

A **XVI** bromésztert (1,9 g; 7,85 mmol) DME-ban (40 ml) oldjuk és Pd(PPh₃)₄-t²⁷ (275 mg; 0,24 mmol) adunk hozzá. 20 perc kevertetés után elkezdjük forralni az oldatot és kis részletekben 1 N NaHCO₃-oldatot (18 ml) és **XIV** boronsavat (1,4 g; 7,85 mmol) adunk hozzá. Tovább forraljuk az elegyet, közben VRK-val (hexán-aceton 5:1) vizsgáljuk a kiindulási anyag eltűnését. A reakcióelegyet bepároljuk, DKM-ban oldjuk, szűrjük, majd ismét bepároljuk az oldatot. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (hexán-aceton 5:1).

Kitermelés: 0,7 g; 37 %; o.p: 144 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,81 (s, 4-OMe), 3,84 (s, 2'-OMe), 3,87 (s, CO₂Me), (9H), 7,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, 5-H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, 3'-H), 7,78 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, 6'-H), 7,89 (dd, *J* = 8,5 Hz és 2,3 Hz, 1H, 4'-H), 7,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, 2-H), 8,07 (dd, *J* = 8,6 és 2,3 Hz, 1H, 6-H), 9,90 (s, 1 H, CHO)*; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 51,72 (CO₂Me), 55,66 (4-OMe), 55,81 (2'-OMe), 110,25 (C-5), 110,74 (C-3'), 122,12 (C-1), 126,14 (C-3), 127,41 (C-1'), 129,35 (C-5'), 131,25 (C-6), 131,65 (C-4'), 132,84 (C-6'), 160,56 (C-4), 161,91 (C-2'), 166,54 (COOMe), 190,68 (CHO)†; a C₁₇H₁₆O₅ összegképletre számított elemi analízis: C, 67,99; H, 5,37; mért elemi összetétel: C, 67,83; H, 5,42.

3.14 Metil-3-[5-(diétoximetil)-2-metoxifenil]-4-metoxibenzoát (XVIII)

A **XVII** aldehyd-észtert (100 mg; 0,33 mmol), NH₄NO₃-ot (9,5 mg; 0,12 mmol), EtOH-t (1 ml) és HC(OEt)₃-ot (5 ml) kevertetünk két napon keresztül. A felesleges ortoformiátot

* A hozzárendelések NOE mérésekkel lettek igazolva a 6-H és 4-OMe, 2-H és CHO, és 4'-H és 6'-H rendszereken az 5-H, 6'-H, ill. a CHO besugárzásával.

† A protonált szenekeket HETCOR segítségével, a kvaterner szenekeket pedig "long range" korrelációval (FLOCK) azonosítottuk.

csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot felvesszük DKM-ban és hideg vízzel mossuk. A szerves fázist MgSO_4 felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk.

A kitermelés közel kvantitatív.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,36$ (t, $J = 7,4$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,18 (q, $J = 7$ Hz, 4H, $2 \times \text{OCH}_2$), 3,73, 3,83 és 3,85 (3xs, 9H, 3xOMe), 5,42 (s, 1H, CH), 6,78 és 6,90 (2xd, $J = 8,5$ Hz, 2H, 3'- és 5-H), 7,1 (mc, 2H, 4'- és 6'-H), 7,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, 2-H), 8,08 (dd, $J = 9,0$ és 2,0 Hz, 1H, 6-H); a $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6$ összegképletre számított elemi analízis: C, 67,35; H, 7,00; mért elemi összetétel: C, 67,47; H, 6,95.

3.15 3-(5-Hidroximetil-2-metoxifenil)-4-metoxibenzaldehid (XX)

A XVIII acetált (2,06 g; 5,6 mmol) absz. THF-ban (30 ml) oldjuk és LAH-et (520 mg; 13,7 mmol) adunk hozzá. A lombikot CaCl_2 -os csővel lezárva 1 órán át kevertetjük az elegyet. Néhány cseppet kivesszünk és 2 ml absz. étert és 1 ml 20 %-os kénsav oldatot öntünk hozzá. Jól elkeverjük, s ha már nem pezseg, akkor VRK-val ellenőrizzük a kiindulási anyag eltűnését (hexán-aceton 5:1). Absz. étert (100 ml) adunk hozzá, majd az elegyet 0°C -ra hűtve 20 %-os kénsavat csepegtetünk bele, amíg a csapadék össze nem áll. Dekantálva leöntjük a felső, éteres fázist, amit telített NaCl oldattal mosunk, MgSO_4 -tal szárítunk. Az étert a termékről bepárolva sűrű olajat kapunk.

Kitermelés: 1,17 g; 77 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3,79$ és 3,88 (2xs, 6H, 2xOMe), 4,69 (s, 2H, CH_2), 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, 5-H), 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, 3'-H), 7,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, 2-H), 7,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, 6'-H), 7,91 (dd, $J = 8,5$ és 2,0 Hz, 1H, 4'-H), 9,29 (s, 1H, CHO); a $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$ összegképletre számított elemi analízis: C, 70,57; H, 5,92; mért elemi összetétel: C, 70,44; H, 6,01.

3.16 4-Metoxi-3-[2-metoxi-4-(tetrahidropirán-2-il-oximetil)-fenil]-benzaldehyd (XXI)

A XX aldehyd-alkoholt (1,16 g; 4,3 mmol) szárított DKM-ban (30 ml) oldjuk, hozzáadunk dihidropiránt (1,2 g; 14,2 mmol; 1,3 ml) és katalizátorként PTS-at (37 mg; 0,22 mmol). Az elegyet 24 órát kevertetjük szobahőmérsékleten. VRK-val vizsgáljuk a kiindulási anyag

eltűnését (benzol-EtOAc 8:1). Az oldatot 5% vizes NaHCO₃ oldattal kirázzuk, MgSO₄ felett szárítjuk, majd bepároljuk.

Kitermelés: 1,52 g; 100%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ=1,5-1,9 (m, 6H, -(CH₂)₃-), 3,50-3,55 (m, 1H, OCH_ACH_B), 3,85 és 3,87 (2xs, 6H, 2xOMe), 3,93 (mc, 1H, OCH_ACH_B), 4,72 (mc, 2H, 1-CH₂), 4,74 (mc, 1H, OCHO), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, 5-H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, 4'-H), 7,24 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, 2-H), 7,37 (dd, *J* = 8,5 és 2,1 Hz, 1H, 6-H), 7,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, 6'-H), 7,88 (dd, *J* = 8,5 és 2,1 Hz, 1H, 3'-H), 9,91 (s, 1H, CHO); a C₂₁H₂₄O₅ összegképletre számított elemi analízis: C, 70,77; H, 6,79; mért elemi összetétel: C, 70,52; H, 6,61.

3.17 1-[5-Metoxi-2-(3-metoxikarbonilfenoxi)-fenil]-2-[4-metoxi-3-(2-metoxi-5-(tetrahidropirán-2-il-oximetil)-fenil)-fenil]-etén (XXII)

A **X** foszfóniumsót (495 mg; 0,87 mmol) absz. MeOH-ban (5 ml) oldjuk, hozzáadunk NaOMe-ot (1,5 ml; 1 M metanolos oldat). Argon védőgáz alatt dolgozunk. 1 óra kevertetés után hozzáadjuk a **XXI** aldehidet (240 mg; 0,67 mmol) absz. MeOH-ban (5 ml) oldva. 1 óra múlva VRK-val (benzol-EtOAc 8:1) ellenőrzést végzünk. Az elegyet bepároljuk, majd oszlopkromatográfiával tisztítjuk (benzol-EtOAc 20:1). Az oszlopmaradék trifenilfoszfin-oxid (ezt IR és NMR is igazolta). Nem egységes a termék, de túlnyomóan a *Z* izomer keletkezik.

Kitermelés: 152 mg; 37 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,5-1,9 (m, 6H, -(CH₂)₃-), 3,55 (mc, 1H, OCH_ACH_B), 3,9 (mc, 1H, OCH_ACH_B), 3,62, 3,72, 3,73, 3,74, 3,75, 3,76, 3,83, 3,85 és 3,86 (8xs, 12H, 4x(*Z*)-OMe, 4x(*E*)-OMe), 4,4-4,5 (m) és 4,7-4,8 (m) (3H, ArCH_ACH_BO, OCHO), 6,40 és 6,53 (2xd, *J* = 12 Hz, (*Z*)-CH=CH-), 6,75-7,7 (m, Ar-H); a C₃₇H₃₈O₈ összegképletre számított elemi analízis: C, 72,77; H, 6,27; mért elemi összetétel: C, 72,65; H, 6,33.

3.18 1-[5-Metoxi-2-(3-metoxikarbonilfenoxi)-fenil]-2-[4-metoxi-3-(2-metoxi-5-tetrahidropirán-2-il-oximetil)-fenil]-fenil]-etán (XXIII)

A szilárd csontszenes palládium katalizátor előhidrálását EtOH-ban végezzük el, majd **XXII** telítetlen vegyületet (280 mg; 0,46 mmol) EtOH-ban oldva hozzáadjuk a hidráló elegyhez. Az elméleti H₂ fogyás elérése után leszűrjük az oldatot, majd bepároljuk. (VRK, benzol-EtOAc 20:1). Az anyag egységes, és bár az *R_f* értéke nem tér el a kiindulási anyagétól, CeSO₄-tal előhívva a termék foltja világosabb színű.

Kitermelés: 250 mg; 89%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=1,5-1,9 (m, 6H, -(CH₂)₃-), 2,84 (s, 4H, Ar-(CH₂)₂-Ar), 3,55 (mc, 1H, OCH_ACH_B), 3,73, 3,74, 3,78 és 3,87 (4xs, 12H, 4xOMe), 4,45 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, ArCH_ACH_BO), 4,72 (mc, 1H, OCHO), 4,74 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H, ArCH_ACH_BO), 6,75 (dd, *J* = 8,6 és 3 Hz, 1H, 4''-H), 6,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, 6''-H), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, 3''-H), 6,88 (d, *J* = 8 Hz, 1H, 3'''-H), 6,93 (d, *J* = 8 Hz, 1H, 5'-H), 7,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, 6''-H), 7,03 (dd, *J* = 8,3 és 2,4 Hz, 1H, 4''-H), 7,06 (ddd, *J* = 8, 2,5 és 1,0 Hz, 1H, 6'''-H), 7,17 (d, *J* = 2 Hz, 1H, 2'-H), 7,32 (dd, *J* = 8,4 és 2,2 Hz, 1H, 6'-H), 7,32 (t, *J* = 8 Hz, 1H, 5'''-H), 7,51 (dd, *J* = 2,5 és 1,5 Hz, 1H, 2'''-H), 7,67 (ddd, *J* = 7,5, 1,5, és 1 Hz, 1H, 4'''-H); a C₃₇H₄₀O₈ összegképletre számított elemi analízis: C, 72,53; H, 6,58; mért elemi összetétel: C, 72,41; H, 6,48.

3.19 1-[5-Metoxi-2-(3-hidroximetilfenoxi)-fenil]-2-[4-metoxi-3-(2-metoxi-(5-tetrahidropirán-2-il-oximetil)-fenil)-fenil]-etán (XXIV)

A **XXIII** észtert (250 mg; 0,41 mmol) absz. éterben (30 ml) oldjuk és LAH-et (62 mg; 1,64 mmol) teszünk hozzá, majd CaCl₂-os csővel lezárt lombikban kevertetjük szobahőmérsékleten 1 órán át. Néhány cseppet kiveszünk, 2 ml absz. étert és 1 ml telített Seignette-só oldatot adunk hozzá. A pezsgés megszűnte után VRK-val vizsgáljuk a kiindulási anyag eltűnését (benzol-EtOAc 8:1, vagy benzol-EtOH 9:1). Ha a kiindulási anyag eltűnt, akkor Seignette-sóval megbontjuk a komplexet, a szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, majd bepároljuk.

Kitermelés: 220 mg; 92%.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta=1,5-1,9$ (m, 6H, $-(\text{CH}_2)_3-$), 2,83 (s, 4H, $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-\text{Ar}$), 3,55 (mc, 1H, OCH_ACH_B), 3,72, 3,73 és 3,78 (3xs, 9H, 3xOMe), 3,93 (mc, 1H, OCH_ACH_B), 4,45 (d, $J=11,5$ Hz, 1H, $5''-\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$), 4,55 (s, 2H, $3'''-\text{CH}_2$), 4,73 (mc, 1H, OCHO), 4,74 (d, $J=11,5$ Hz, 1H, $5''-\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$), 6,73 (dd, $J=9$ és 3 Hz, 1H, $4''''-\text{H}$), 6,735 (ddd, $J=9, 3$ és <1 Hz, 1H, $6''''-\text{H}$), 6,78 (d, $J=3,0$ Hz, 1H, $6'''-\text{H}$), 6,83 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, $3''-\text{H}$), 6,85 (t, $J=2,5$ Hz, 1H, $2''''-\text{H}$), 6,90 (d, $J=9$ Hz, 1H, $3'''-\text{H}$), 6,92 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, $5'-\text{H}$), 6,94 (d, $J=2,5$ Hz, 1H, $6''-\text{H}$), 6,96 (ddd, $J=8,5, \sim 2$ és <1 Hz, 1H, $4''''-\text{H}$), 7,04 (dd, $J=8,5$ és 2,5 Hz, 1H, $4''-\text{H}$), 7,12 (d, $J=2,0$ Hz, 1H, $2'-\text{H}$), 7,21 (t, $J=8$ Hz, 1H, $5''''-\text{H}$), 7,32 (dd, $J=8,5$ és 2,5 Hz, 1H, $6'-\text{H}$); a $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_7$ összegképletre számított elemi analízis: C, 73,95; H, 6,90; mért elemi összetétel: C, 74,02; H, 6,95.

3.20 1-[5-Metoxi-2-(3-karboxilfenoxi)-fenil]-2-[4-metoxi-3-(2-metoxi-5-(tetrahidropirán-2-il-oximetil)-fenil)-fenil]-etán (XXV)

PCC-t (360 mg; 1,7 mmol) és NaOAc-t (50 mg; 0,6 mmol) feloldunk szárított DKM-ban (20 ml), majd hozzáadjuk a **XXIV** hidroxivi-vegyület (640 mg; 1,1 mmol) szárított DKM-os oldatát. Az elegyet a kiindulási anyag eltűnéséig (VRK benzol-EtOAc 8:1) szobahőfokon kevertetjük. Az oldószert bepárolva a nyersterméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítjuk (benzol-EtOAc 8:1).

Kitermelés: 330 mg; 51%.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1,5-1,9$ (m, 6H, $-(\text{CH}_2)_3-$), 2,84 (s, 4H, $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-\text{Ar}$), 3,50-3,65 (m, 1H, OCH_ACH_B), 3,74, 3,76 és 3,83 (3xs, 9H, 3xOMe), 3,93 (mc, 1H, OCH_ACH_B), 4,46 (d, $J=11,5$ Hz, 1H, $5''-\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$), 4,74 (mc, 1H, OCHO), 4,77 (d, $J=11,5$ Hz, 1H, $5''-\text{CH}_A\text{CH}_B\text{O}$), 6,77 (dd, $J=8,7$ és 3,0 Hz, 1H, H_x^b), 6,82 (d, $J=2,9$ Hz, 1H, H_x^c), 6,83 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, H_y^a), 6,95 (d, $J=8,7$ Hz, 1H, H_x^a), 6,93 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, H_z^a), 6,99 (d, $J=2,1$ Hz, 1H, H_z^c), 7,03 (dd, $J=8,3$ és 2,1 Hz, 1H, H_z^b), 7,15 (d, $J=1,7$ Hz, 1H, H_y^c), 7,16 (dd, $J=9,1$ és 2,1 Hz, 1H, H_y^b), 7,27 (br. s, 1H, $2''''-\text{H}$), 7,31 (dd, $J=8,4$ és 2,0 Hz, 1H, $6''''-\text{H}$), 7,43 (t, $J=7,8$ Hz, 1H, $5''''-\text{H}$), 7,51 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, $4''''-\text{H}$), 9,91 (s, 1 H, CHO); a $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_7$ összegképletre számított elemi analízis: C, 74,21; H, 6,57; mért elemi összetétel: C, 74,15; H, 6,39.

Megjegyzés: NaOAc-os pufferolás nélkül a THP csoport lehasadt, ekkor főtermékként 62%-os termeléssel **XXXII** dialdehid keletkezett más, azonosítatlan bomlástermékek mellett.

XXXII: ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 2,83$ (s, 4H, Ar-(CH₂)₂-Ar), 3,72, 3,77 és 3,81 (3xs, 9H, 3xOMe), 6,77 (dd, $J = 8,6$ és 3,1 Hz, 1H, H_x^b), 6,79 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H, H_x^c), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_y^a), 6,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, H_x^a), 6,93 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H_z^a), 6,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H_z^c), 7,15 (dd, $J = 8,3$ és 2,1 Hz, 1H, H_z^b), 7,28 (br. s, 1H, 2^{''''}-H), 7,42 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, 5^{''''}-H), 7,49 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, 4^{''''}-H), 7,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H_y^c), 7,87 (dd, $J = 8,4$ és 2,0 Hz, 1H, 6^{''''}-H), 8,13 (brs, 1H, H_y^b), 9,88 (s, 1 H, CHO), 9,89 (s, 1 H, CHO).

3.21 1-[5-Metoxi-2-(3-karbonilfenoxi)-fenil]-2-[4-metoxi-3-(5-hidroximetil-2-metoxifenil)-fenil]-etán (XXVI)

A **XXV** védett hidroxi-vegyületet (230 mg; 0,4 mmol) EtOH-ban oldjuk, és hozzáadunk egy kevés EtOH-ban kifőzött Amberlite IR 120 erősen savas ioncserélő gyantát. Egy órát refluxáltatjuk az elegyet. VRK-val vizsgáljuk a reakció lefutását (benzol-EtOAc 8:1). Az EtOH-t bepárolva, a nyers terméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítjuk (benzol-EtOAc 8:1).

Kitermelés: 70 mg; 36%.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 2,83$ (s, 4H, Ar-(CH₂)₂-Ar) 3,74, 3,76 és 3,81 (3xs, 9H, 3xOMe), 4,65 (s, 2H, CH₂O), 6,78 (dd, $J = 8,5$ és 3,0 Hz, 1H, H_x^b), 6,81 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H_x^c), 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_y^a), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_x^a), 6,93 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H_y^c), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_z^a), 7,04 (dd, $J = 8,5$ és 2,5 Hz, 1H, H_y^b), 7,14 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H_z^c), 7,15 (dd, $J = 8,1$ és 2,5 Hz, 1H, 6^{''''}-H), 7,32 (br. s, 1H, 2^{''''}-H), 7,34 (dd, $J = 8,5$ és 2,5 Hz, 1H, H_z^b), 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, 5^{''''}-H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, 4^{''''}-H), 9,88 (s, 1H, CHO); a C₃₁H₃₀O₆ összegképletre számított elemi analízis: C, 74,68; H, 6,06; mért elemi összetétel: C, 74,45; H, 5,97.

3.22 1-[5-Metoxi-2-(3-karbonilfenoxi)-fenil]-2-[4-metoxi-3-(5-brómmetil-2-metoxifenil)-fenil]-etán (XXVII)

A **XXVI** hidroxivi-vegyületet (70 mg; 0,14 mmol) feloldjuk benzolban (10 ml), és Ph_3PBr_2 -ot²⁸ (100 mg; 0,24 mmol) adunk hozzá. 1 napot állni hagyjuk. A kivált trifenilfoszfín-oxidot kiszűrjük, majd az oldatot bepároljuk. Kromatográfiával nem tisztítható a termék, mert szilikagélen visszaalakul a kiindulási (**XXVI**) hidroxivi-vegyületté.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 2,75$ (s, 4H, Ar-(CH_2)₂-Ar), 3,64 3,66 és 3,71 (3xs, 9H, OMe), 4,45 (s, 2H, CH_2Br), 6,6-7,5 (13H, Ar-H), 9,82 (s, 1H, CHO); a $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{BrO}_5$ összegképletre számított elemi analízis: C, 66,41; H, 5,22; mért elemi összetétel: C, 66,50; H, 5,39.

3.23 1-[5-Metoxi-2-(3-karbonil-fenoxi)-fenil]-2-[4-metoxi-3-(5-foszfóniometil-2-metoxifenil)-fenil]-etán (XXVIII)

A brómozás során keletkezett **XXVII** tisztítatlan nyers terméket acetonitrilben (5 ml) oldjuk és trifenilfoszfint (50 mg; 0,19 mmol) adunk hozzá. Az elegyet 2 órát refluxáltatjuk. Az oldatot megsűrjük, majd az acetonitril bepárlása után a nyers terméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítjuk (benzol-EtOH 9:2).

Kitermelés 109 mg; 94% (**XXVI**-ra számítva).

^1H NMR (DMSO-d_6 , 500 MHz): $\delta = 2,74$ (s, 4H, Ar-(CH_2)₂-Ar), 3,53, 3,62 és 3,76 (3xs, 9H, OMe), 5,55 (d, $J = 14,9$ Hz, 2H, P^+CH_2), 6,8-7,9 (m, 28H, Ar-H), 9,91 (s, 1H, CHO); a $\text{C}_{49}\text{H}_{44}\text{BrO}_5\text{P}$ összegképletre számított elemi analízis: C, 71,45; H, 5,38; mért elemi összetétel: C, 71,65; H, 5,11.

3.24 (Z)-19,20-Dihidro-12,15,22-trimetoxi-2,6:9,13:14,18-trimeteno-6H-1-benzoxaciklodokozin (XXIX)²¹

A **XXVIII** foszfóniumsót (95 mg; 0,12 mmol) absz. DMF-ben (50 ml) oldjuk és KOtBu-t (10 mg; 0,1 mmol) adunk hozzá. Argon védőgáz alatt 1 órát kevertetjük az elegyet. A kivált trifenilfoszfín-oxidot kiszűrjük, a DMF-t csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A nyers terméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítjuk (benzol-EtOAc 20:1).

Kitermelés: 17 mg; 32%.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 2,62\text{-}2,71$ (m, 2H, CH_2), 2,75-2,88 (m, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, 15-OMe), 3,83 (s, 3H, 12-OMe), 3,85 (s, 3H, 22-OMe), 6,28 (dd, $J = 8,3$ és 2,6 Hz, 1H, 3-H), 6,52 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, 7-H), 6,57 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H, 8-H), 6,73 (br. d, $J = 7,6$ Hz, 1H, 5-H), 6,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, 16-H), 6,84 (dd, $J = 8,7$ és 3,1 Hz, 1H, 23-H), 6,92 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H, 21-H), 6,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, 11-H), 6,96 (br. s, 1H, 27-H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, 24-H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, 4-H), 7,11 (dd, $J = 8,1$ és 2,5 Hz, 1H, 17-H), 7,24 (dd, $J = 8,4$ és 2,3 Hz, 1H, 10-H), 7,54 (br. s, 2H, 25,26-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 34,56$ (C-20), 36,74 (C-19), 55,6, 55,7, és 55,9 (OMe), 110,44 (C-16), 110,65 (C-11), 111,17 (C-3), 112,65 (C-23), 115,63 (C-21), 115,91 (C-25), 123,18 (C-5), 123,75 (C-24), 127,38 (C-17), 127,96 (C-7), 128,04* (C-13), 128,90* (C-14), 128,96 (C-9), 129,54 (C-4), 130,01 (C-8), 130,42 (C-10), 132,09 (C-26), 134,04 (C-27), 135,28* (C-18), 137,56* (C-20a), 140,19* (C-6), 145,53* (C-24a), 155,49* (C-15), 156,57* (C-12), 157,02* (C-22), 159,30* (C-2); MS m/z (%) 466(7) ($\text{M}^+ + 2$), 465(40) ($\text{M}^+ + 1$), 464(100) (M^+), 450(11), 433(11), 417(6), 236(3), 211(3); a $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{O}_4$ összegképletre számított elemi analízis: C, 80,15; H, 6,08; mért elemi összetétel: C, 80,03; H, 6,14.

3.25 (Z)-19,20-Dihidro-12,15,22-trihidroxi-2,6:9,13:14,18-trimeteno-6H-1-benzoxaciklodokozin (I)

A XXIX trimetiléter (42 mg; 0,09 mmol) absz. DKM-nal (5 ml) készült oldatához 5 csepp bórtribromidot adunk -78 °C-on. 1 óra múlva engedjük felmelegedni a reakcióelegyet szobahőmérsékletre. Jéggel elbontjuk a reagálatlan bórtribromidot. A szerves fázist szárítjuk, majd bepároljuk. A nyersterméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítjuk (benzol-EtOH 9:2).

Kitermelés: 7 mg 18%.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 2,71$ (s, 4H, CH_2CH_2), 6,37 (dd, $J = 8,3$ és 2,0 Hz, 1H, 3-H), 6,58 (d, $J = 12,1$ Hz, 1 H, 8-CH=), 6,64 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H, 7-CH=), 6,68 (br s, 1H, 27-H), 6,74 (M, 1H, 5-H), 6,75 (dd, $J = 8,5$ és 2,9 Hz, 1H, 23-H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, 16-H), 6,85 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H, 21-H), 6,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, 11-H), 7,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, 23-H), 7,05 (dd, $J = 8,0$ és 1,9 Hz, 1H, 17-H), 7,11 (dd, $J = 8,0$ Hz, 1H, 4-H), 7,18 (dd, $J = 8,3$ és 1,9

Hz, 1H, 10-H), 7,43 (br s, 1H, 25-H), 7,46 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, 26-H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta =$ 34,08 (C-20), 36,42 (C-19), 111,09 (C-3), 114,40 (C-23), 116,13 (C-16 és -25)[†], 116,97 (C-11), 117,02 (C-21), 122,78 (C-5), 124,00 (C-24), 125,30 (C-13), 126,17 (C-14), 128,45 (C-17), 128,80 (C-7), 129,75 (C-4), 129,76 (C-9), 130,06 (C-8), 130,97 (C-10), 132,95 (C-26), 133,95 (C-27), 136,24 (C-18), 137,19 (C-20a), 140,77 (C-6), 145,49 (C-24a), 150,09 (C-15), 151,84 (C-12), 153,01 (C-22), 159,74 (C-2); MS m/z (%) 422(4) (M^+), 330(2), 298(5), 238(2), 210(4), 167(28), 157(100), 135(20); a $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_4$ összegképletre számított elemi analízis: C, 79,60; H, 5,25; mért elemi összetétel: C, 79,43; H, 5,09.

* A jelzett csúcsok a DEPT-spektrumban kioltódnak.

† Ez a jel felhasad CD_3OD hozzáadására.

4 Irodalomjegyzék

- ¹ G.M. Keserű, M. Nógrádi, *Natural Product Reports*, **1995**, *12*, 69.
- ² (a) Á. Gottsegen, M. Nógrádi, B. Vermes, M. Kajtár-Peredy, E. Bihátsi-Karsai: *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 315., (b) G. Mezey-Vándor, M. Nógrádi, V.P. Novikov, A. Wiszt, M. Kajtár-Peredy: *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 401. (c) Z. Dienes, M. Nógrádi, B. Vermes, M. Kajtár-Peredy: *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 1141. (d) M. Nógrádi, B. Vermes, M. Kajtár-Peredy, V.P. Novikov: *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 299. (e) N.T. Thu Ha, M. Nógrádi, J. Brlik, M. Kajtár-Peredy, A. Wolfner: *J. Chem. Res.*, **1990**, (M) 1240.
- ³ L. Kametler, G.M. Keserű, G. Mezei-Vándor, M. Nógrádi, B. Vermes, M. Kajtár-Peredy: *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 1239.
- ⁴ G.M. Keserű, G. Mezei-Vándor, M. Nógrádi, B. Vermes, M. Kajtár-Peredy: *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 913.
- ⁵ T. Hashimoto, M. Tori, Y. Asakawa, Y. Fukuzawa, *Tetrahedron Letters*, **1987**, *28*, 6295.
- ⁶ (a) T. Hashimoto, T. Yoshida, S. Kanayama, S. Takaoka, Y. Kan, M. Tori, Y. Asakawa: *Tennen Yuki*, **1993**, 353., *Chem. Abstr.*, **1994**, *121*, 297125. (b) T. Hashimoto, S. Kanayama, M. Tori, Y. Asakawa: *Chem. Lett.*, **1996**, 741.
- ⁷ T. Hashimoto, S. Kanayama, Y. Fukuyama, S. Takaoka, M. Tori, Y. Asakawa: *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 911.
- ⁸ Y. Asakawa, R. Matsuda: *Phytochemistry*, **1982**, *21*, 2143.
- ⁹ I.F. Valio, R.S. Burden, W.W. Schwabe: *Nature (London)*, **1969**, *223*, 1176.
- ¹⁰ R.J. Pryce: *Phytochemistry*, **1972**, *11*, 1759.
- ¹¹ J. Groham: *Phytochemistry*, **1977**, *16*, 249.
- ¹² Aldrich 25,279-4
- ¹³ Aldrich 12,965-8
- ¹⁴ P. Pschorr: *Liebigs Ann. Chem.*, **1912**, *391*, 23.
- ¹⁵ (a) O.L. Brady, L.B. Manjunath: *J. Chem. Soc.*, **1924**, *125*, 1060. (Aldrich 41,201-5) (b) G. Johnson, M.F. Rafferty: WO8904297, **1989**.
- ¹⁶ S J. Branch, B. Jones: *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2921.
- ¹⁷ S. Gronowitz, K. Lawitz: *Chem. Scripta*, **1984**, *24*, 5.
- ¹⁸ N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki: *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 513.
- ¹⁹ T.I. Wallow, B.M. Novák: *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5034.
- ²⁰ S.P. Maddaford, B.A. Keay: *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6501.

- ²¹ G.M. Keserű, M. Nógrádi, M. Kajtár-Peredy: *Liebigs Ann. Chem.*, **1994**, 361.
- ²² J.E. McMurry, M.P. Fleming, K.L. Kees, L.R. Krepski: *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3255.
- ²³ J.E. McMurry, J.G. Rico: *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 1169.
- ²⁴ J. Gerencsér, G.M. Keserű, I. Macsári, M. Nógrádi, M. Kajtár-Peredy, Á. Szöllősy: *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3666.
- ²⁵ J.A. Riddick, W.B. Bunger in *Techniques of Organic Chemistry*, 3rd ed.; A. Weissberger Ed. Organic Solvents; Wiley-Interscience; New York, **1970**, Vol. II.
- ²⁶ T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher: *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 877.
- ²⁷ Buborékszámológéppel, gázbevezetővel és szeptummal ellátott 100 ml-es háromnyakú lombikba bemérünk 0,443 g PdCl₂-ot és 60 ml DMSO-t. Nitrogén áramot vezetünk el fölötte. Miután a PdCl₂ beoldódott, hozzáadunk 3,27 g trifenilfoszfint. Az elegyet 140 °C-ra melegítjük, és hozzáadunk 0,6 ml hidrazin-hidrátot. A reakció N₂ fejlődés közben gyorsan lejátszódik. Az oldatot hűtjük. 125 °C-nál megkezdődik a kristályok kiválása, ekkor abbahagyjuk a hűtést. Gyorsan szűrjük, kevés EtOH-lal és kétszer kevés éterrel mossuk. Exsikkátorban KOH fölött kb. egy órát szárítjuk. Sötét helyen tároljuk.
- ²⁸ Feloldunk 6,6 g trifenilfoszfint 20 ml benzolban. Argon alatt becsepegtetjük 1,2 ml bróm 5 ml benzollal készített oldatát. Elszíntelenedés után állni hagyjuk 2 órát, majd a kivált csapadékot gyorsan szűrjük és vákuumexsikkátorban szárítjuk.

Második rész

**Új lipofil, optikailag aktív, négy kiralitáscentrumot tartalmazó,
piridin/piridon-, ill. bisz-piridin/bisz-piridon-18-korona-6 éter
típusú makrociklusok szintézise**

1 Célkitűzések

Témavezetőm, Dr. Huszthy Péter a nyolcvanas évek közepétől több évet töltött a Brigham Young Egyetemen, majd onnan hazatérve hazánkban folytatta a nitrogéntartalmú heterociklusos egységet tartalmazó könnyen deprotonálható, ill. enantiomertiszta királis 18-korona-6 típusú makrociklusok szintézisét, enantioszelektív komplexképzésének tanulmányozását és alkalmazását racémátok rezolválására. Ebbe a kutatómunkába kapcsolódtam be 1996-ban.

Munkám során célul tűztük ki olyan lipofil piridin/piridon- és bisz-piridin/bisz-piridon-18-korona-6 típusú négy kiralitáscentrumot tartalmazó optikailag aktív ligandumok szintézisét, amelyek királis szerves ammóniumsókkal szemben a komplexképzés során nagy enantioszelektivitást mutathatnak, ill. fémionok szelektív transzportjára alkalmasak vizes adófázis/lipofil szerves membrán/vizes szedőfázis rendszerekben.

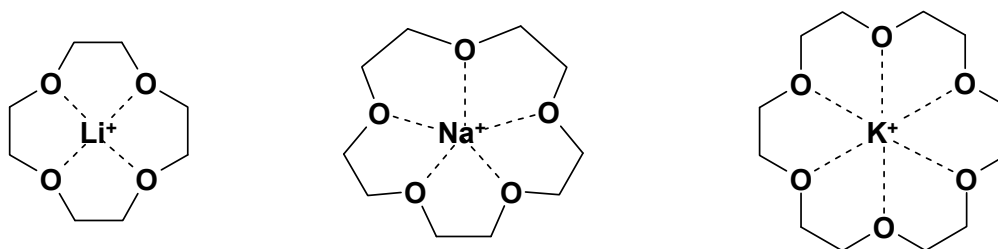
Az előállítani kívánt piridon- és bisz-piridon-18-korona-6 ligandumokat a megfelelő tiopiridon- és bisz-tiopiridon származékokká terveztük átalakítani, hogy az ily módon megnövelt savasságukat kihasználva szélesebb pH tartományban vizsgálhassuk enantiomerfelismerő képességüket, ill. szelektív fémion transzportjukat.

A továbbiakban – az irodalmi bevezetés után – az ebben a témában elért eredményeimmet szeretném bemutatni.

2 Bevezetés

2.1 A koronaétekről általában

Az első koronaéterek előállításáról Pedersen publikációiban olvashatunk¹. Pedersen nagyszámú poliéter típusú makrociklust szintetizált és a legalább négy éteroxigént tartalmazó makrociklusokat koronétereknek nevezte el. Felismerte, hogy ezek a koronaéterek üregméretüktől függően igen eltérő stabilitású komplexet képeznek kémiaiailag hasonló fémionokkal. Így a tizenkéttagú gyűrűben négy oxigénatomot tartalmazó 12-korona-4 a Li^+ ionnal, a 15-tagú gyűrűben öt oxigénatomot tartalmazó 15-korona-5 a Na^+ ionnal, míg a 18-korona-6 pedig a K^+ ionnal képez igen stabil komplexet¹ (1. ábra).



1: 12-korona-4 Li^+ -komplex 2: 15-korona-5 Na^+ -komplex 3: 18-korona-6 K^+ -komplex

1. ábra

A kezdetben csak a fémionok komplexálását célzó makrociklusok előállítására és tanulmányozására irányuló kutatás később kiterjedt a szerves kationok és anionok, valamint a semleges molekulákat komplexáló makrociklusokra is. Ez a szupramolekuláris kémiának² nevezett terület speciális nomenklatúrával rendelkezik: a bioreceptor szintetikus megfelelőjét gazdamolekulának (host)³, míg a szubsztrátumot vendégmolekulának (guest)³ nevezik. Innen a „host-guest chemistry”³ elnevezés is. E kutatási irány elismerését jelzi, hogy Pedersennek⁴ és a terület két másik úttörőjének Cramnek⁵ és Lehnnek⁶ ítelték oda az 1987 évi kémiai Nobel-díjat.

2.2 A molekuláris felismerés

Molekulák kölcsönös felismerése, vagyis amikor két vagy több molekula az azokat körülvevő molekulahalmazból egymást szelektív módon kiválasztja és egy rendezett szerkezetté áll össze, általános és létfontosságú jelenség a természetben. Erre az élő szervezetek működésénél megvalósuló jelenségre példa a DNS kettős spiráljának kialakulása, az antitest-antigén kölcsönhatás, a szubsztrátum specifikus kapcsolódása az enzim aktív centrumához, a természetes ionoforok (ionhordozók) szelektív fémionmegkötő képessége és szelektív fémiontranszportja a biomembránon keresztül, vagy a csak egyféle konfigurációjú aminosavak és cukrok beépülése a szervezetbe a bioszintézis során. A molekuláris felismerés révén létrejött társulásokat, komplexeket nem kovalens kötések, hanem rendszerint több ponton ható másodlagos vagy gyenge intermolekuláris kötőerők tartják össze. Ilyen másodlagos vagy gyenge kötőerő lehet (i) az elektrosztatikus vonzás, (ii) az ion-dípól kapcsolat, (iii) a hidrogénkötés, (iv) a π - π kölcsönhatás (π elektronokban gazdag és π elektronokban szegény rendszerek közötti vonzás), valamint (v) a van der Waals féle kölcsönhatás. A molekuláris felismerés szelektivitását fokozza és a kapcsolat erősségét növeli, ha minél több ponton minél nagyobb számú másodlagos vagy gyenge vonzó kölcsönhatás alakul ki taszító hatások nélkül, vagy az utóbbiak minimális fellépésével.⁷

A '70-es évek elejéig tartotta magát egyes körökben az az elképzelés, hogy – a már régen megdőlt „vis vitalis” elmélethez hasonlóan – a molekuláris felismerés képességét csak biomolekulák hordozhatják. Az utóbbi évtizedek eredményei azonban egyértelműen igazolták, hogy ez a jelenség kiterjeszhető az élettelen természetire is és jól kiváltható szintetikus előállított, viszonylag egyszerű molekulákkal, mint amilyenek pl. a koronaéterek.

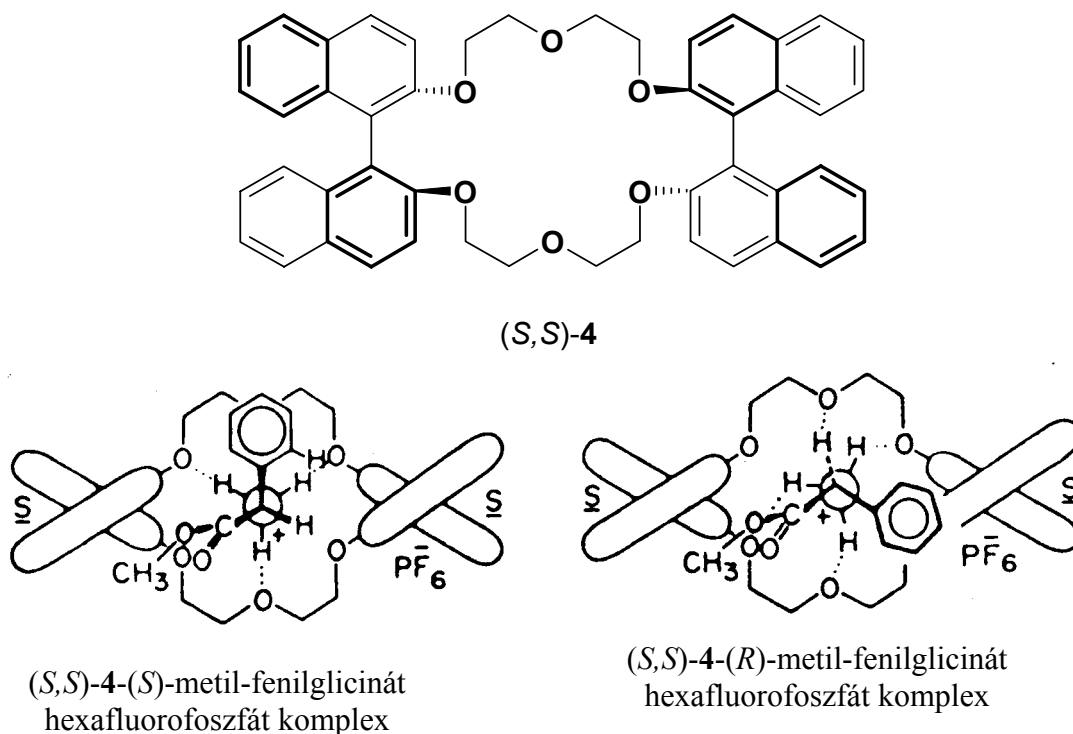
A molekuláris felismerés minden bizonnyal egyik legérdekesebb fajtája az enantiomer felismerés, mely optikailag aktív királis koronaéterekkel is megvalósítható. Az enantiomer felismerés során egy királis molekula eltérő kölcsönhatásba lép egy másik királis molekula két enantiomerjével. Ez az eltérés megnyilvánulhat a gazdamolekula és a vendégmolekula között létrejött komplexek stabilitásában (termodinamikai kontroll), a komplexek képződésének

sebességében (kinetikai kontroll), vagy a már kialakult komplexek disszociációjának sebességében. Ezt az utóbbit a komplexek „kinetikai stabilitásával” hozzák összefüggésbe.⁸⁻¹¹

2.3 Királis koronaéterek

2.3.1 Bevezetés

Az első királis koronaéterek előállítását Cram és munkatársai közölték¹² [pl. (*S,S*)-4, 2. ábra]. Ugyancsak Cram és munkatársai használtak először királis koronaétereket primer ammóniumsók enantiomerjei komplexképzésének vizsgálatára.¹³ Az utóbbi amerikai kutatók azt találták, hogy a bisz-binaftil-22-korona-6 ligandum [(*S,S*)-4] aminosav észterek hexafluorofoszfát sói közül a metil-fenilglicináttal szemben mutatta a legnagyobb, míg az alanin metilészter hexafluorofoszfát sójával szemben a legkisebb enantioszelektivitást.¹³ A 2. ábrán az (*S,S*)-4 makrociklus (*R*)-, ill. (*S*)-metil-fenilglicinát hexafluorofoszfáttal képzett komplexét mutatom be. Ezen úttörő jelentőségű publikációk megjelenése óta számos új, királis koronaétert állítottak elő, és vizsgálták enantiomerfelismerő képességüket.^{2c,3,14-23}



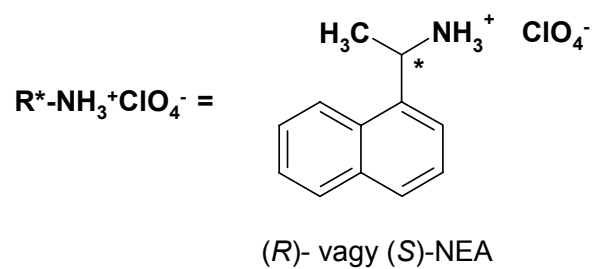
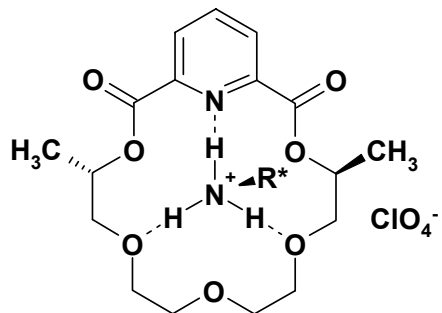
2. ábra

2.3.2. Piridin, ill. piridon egységet tartalmazó optikailag aktív koronaéterek

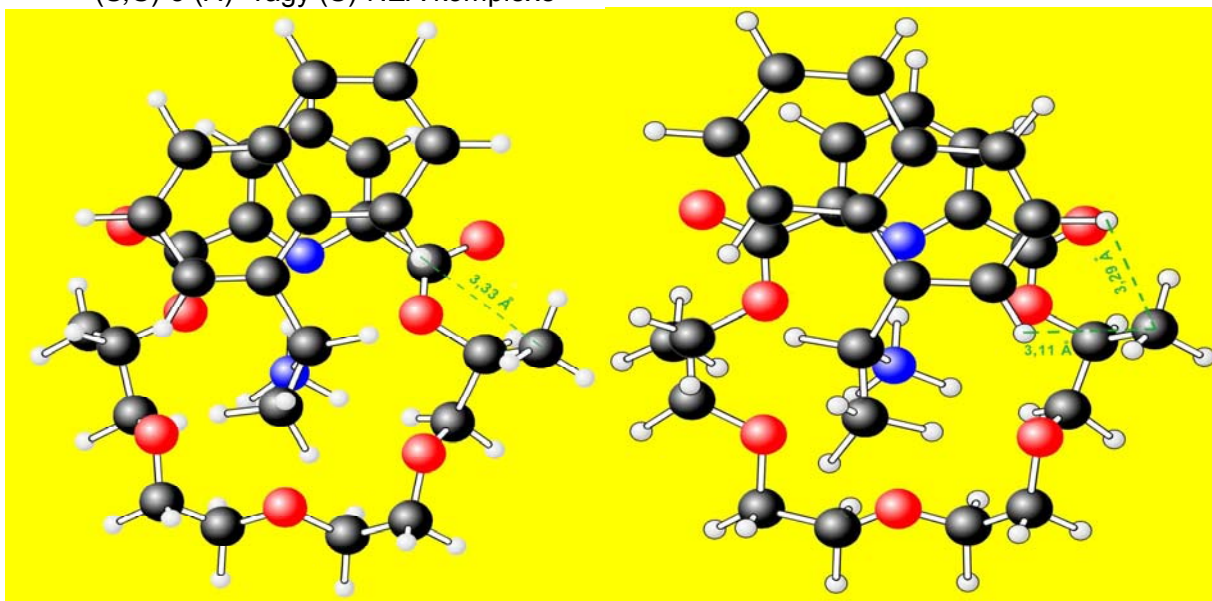
2.3.2.1 Két kiralitáscentrumot tartalmazó optikailag aktív piridino-, ill. piridono-18-korona-6 éter típusú ligandumok

Az 1970-es évektől kezdve Izatt, Bradshaw, Lamb és Christensen professzorok munkássága nyomán a koronaéter kutatások egyik központjává vált az amerikai Utah állambeli Brigham Young Egyetem. A nyolcvanas évek elején a fenti kutatóknak sikerült előállítani az *(S,S)*-5 diészter-típusú piridino-18-korona-6 makrociklust.²⁴ Ugyanők kristályos formában előállították az *(S,S)*-5 (*R*)-, ill. (*S*)-[1-(1-naftil)etil]ammónium-perkloráttal (NEA) képzett mindkét diasztereomer komplexét (3. ábra). A komplexek szerkezetét röntgendiffrakcióval határozták meg.^{9,10} Látható, hogy a heterokirális komplexben az (*R*)-NEA naftalingyűrűjének 8-as hidrogénatomja közel kerül a makrociklus királis szénatomjának metilcsoportjához, ami Van der Waals taszítást okoz. Ekkor a két csoport távolsága 3.33 Å. A homokirális komplexben viszont az (*S*)-NEA naftalingyűrűjének 2-es és 3-as hidrogénatomja kerül túl közel a metilcsoporthoz, – közelebb, mint az előző esetben, – ekkor a távolságok 3.29, ill. 3.11 Å. Ez két erősebb taszítást eredményez, mint a heterokirális komplex esetében, így az utóbbi komplex kevésbé stabilis.

A komplexet összetartó vonzó kölcsönhatások a hárompontos H-kötés a makrociklus nitrogénje valamint az alternáló oxigének és az ammóniumsó protonjai között, továbbá az elektronszegény piridingyűrű és az elektrondús naftalingyűrű közötti π - π kölcsönhatás. Ez a π - π kölcsönhatás hasonló esetekben gyakran – de nem feltétlenül – fordul elő.²⁰

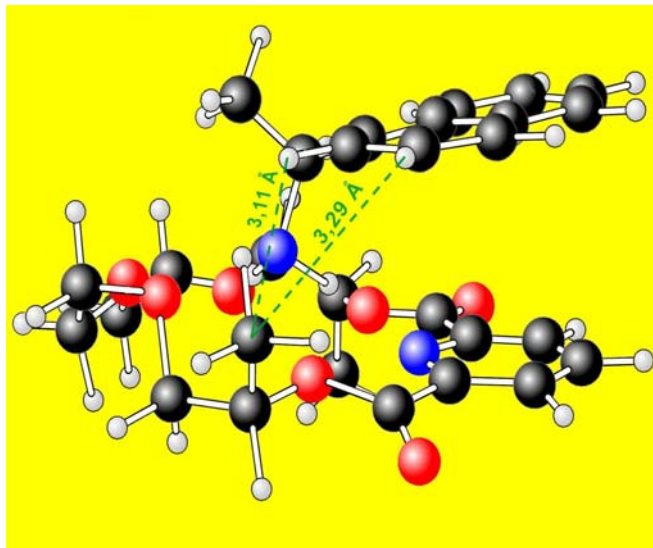


(S,S)-5 (R)- vagy (S)-NEA komplexe



(S,S)-5-(R)-NEA-komplex

(S,S)-5-(S)-NEA-komplex

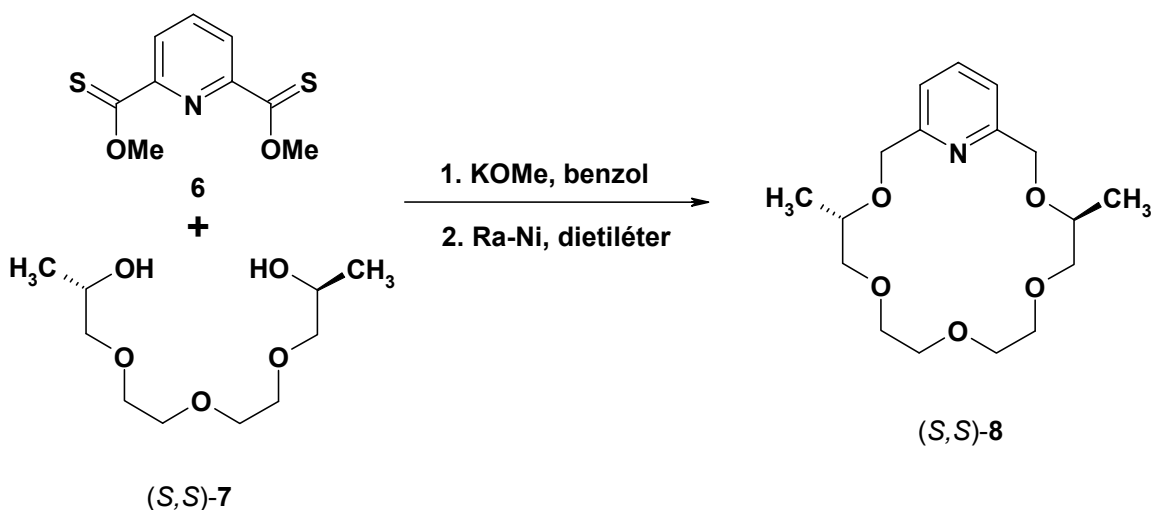


(S,S)-5-(S)-NEA-komplex

3. ábra

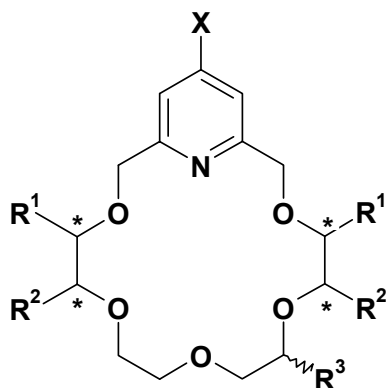
További kutatások kimutatták, hogy a fenti stabilitási sorrend oldatban²⁰ és gázfázisban²⁵ is megmarad. Ez általában igaz a hasonló szerkezetű királis koronaéterek és szerves ammóniumsók enantiomerjei között képződő komplexekre.^{17,18,20,22,23,26,27}

Az első optikailag aktív piridino-18-korona-6 származékot [(*S,S*)-**8**, 4. ábra] is Bradshaw és munkatársai állították elő több, mint húsz évvel ezelőtt²⁸ *O,O'*-dimetil-2,6-piridinditiokarboxilát (**6**) és (*2S,12S*)-4,7,10-trioxa-tridekán-2,12-diol [(*S,S*)-**7**] reakciójával kálium-metoxid jelenlétében, majd az így kapott ditioldiészter-piridino-18-korona-6 éter származékot Raney-nikkel segítségével redukálva deszulfurálták (4. ábra).



4. ábra

Azóta számos hasonló, optikailag aktív makrociklust állítottak elő és behatóan vizsgálták királis primer aralkil-ammóniumsókkal szemben mutatott enantiomerfelismerő képességüket^{15,17,18,20,22,23,29-31} (5. ábra).

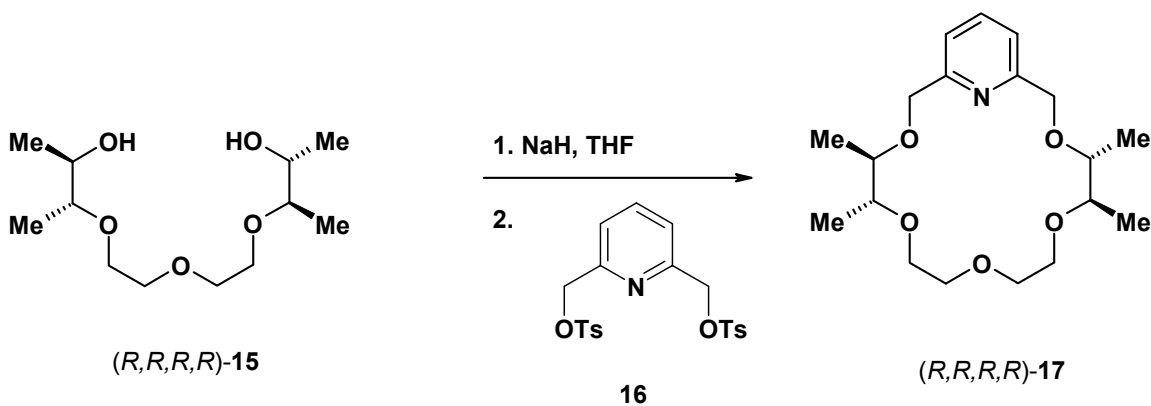


- (*S,S*)-**8**: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = X = \text{H}$
(*R,R*)-**9**: $R^1 = \text{iBu}$, $R^2 = R^3 = X = \text{H}$
(*S,S*)-**10**: $R^1 = \text{tBu}$, $R^2 = R^3 = X = \text{H}$
(\pm)-**11**: $R^1 = R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{oktil}$, $X = \text{OTHP}$
(*S,S*)-**12**: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $X = \text{OTHP}$
(*S,S*)-**13**: $R^1 = \text{iBu}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $X = \text{OTHP}$
(*R,R*)-**14**: $R^1 = \text{tBu}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$, $X = \text{OTHP}$

5. ábra

2.3.2.2 Négy kiralitáscentrumot tartalmazó optikailag aktív piridino-, ill. piridono-18-korona-6 éter típusú ligandumok

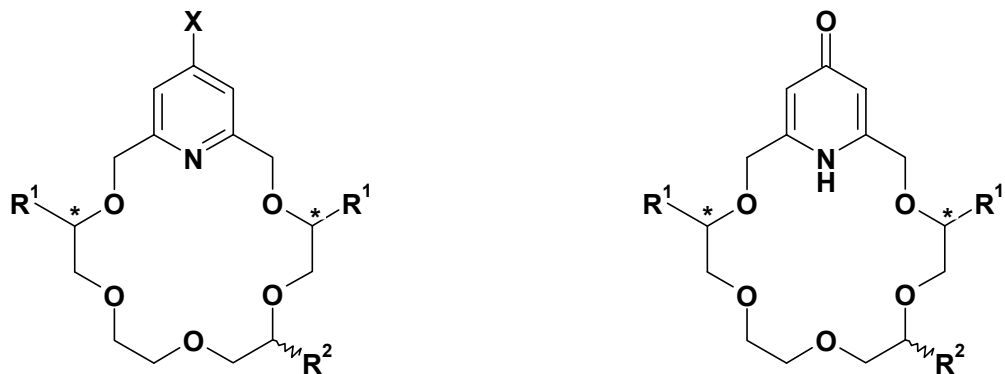
Annak ellenére, hogy az ismert, optikailag aktív, két kiralitáscentrumot tartalmazó piridino-18-korona-6 típusú vegyületek (néhány példa az 5. ábrán látható) száma nagy,^{15,17,18,20,22,23,31} és ezeket alaposan vizsgálták is, legjobb tudásunk szerint eddig csak egyetlen optikailag aktív, négy kiralitáscentrumot tartalmazó analogont [(*R,R,R,R*)-**17**] állították elő.^{31a} Az (*R,R,R,R*)-**17** makrociklust 2,6-bisz(toziloximetil)-piridin (**16**) és (*2R,3R,11R,12R*)-4,7,10-trioxatridekán-2,12-diol [(*R,R,R,R*)-**15**] THF-ban nátriumhidrid bázis jelenlétében végrehajtott reakciójával állították elő 47%-os termeléssel^{31a} (6. ábra).



6. ábra

Az (R,R,R,R) -17 ligandum nagy enantioszelektivitást mutatott a NEA, és főleg a PEA enantiomerjeivel szemben.^{31a} Az enantioszelektivitást a diasztereomer komplexek disszociációjának aktiválási szabadenergia különbségeivel lehet kifejezni ($\Delta\Delta G_c^\ddagger$). Az (R,R,R,R) -17-(*S*)-NEA és (R,R,R,R) -17-(*R*)-NEA komplexek esetében ez az érték 0.9 kcal/mol-nak adódott, míg az (R,R,R,R) -17-(*S*)-PEA és (R,R,R,R) -17-(*R*)-PEA komplexpárok esetében 2.2 kcal/mol-nak. Ezen értékeket hőmérsékletfüggő ^1H NMR mérésekből kapták.^{31a} Az (R,R,R,R) -17 makrociklus azonban alacsony lipofilitása miatt nem alkalmas királis primer ammóniumsók enantioszelektív transzportjának vagy fémionok szelektív transzportjának vizsgálatára vizes adófázis/szerves membrán/vizes szedőfázis rendszerben,³² ill. elektród membránba építve potenciometriás vizsgálatra.^{29,33-35}

Olyan lipofil piridino-18-korona-6 származékokat is előállítottak, melyek a piridingyűrű 4-es pozíciójában (pl. **18**³⁶) vagy a makrogyűrűben (pl. (\pm) -**11**³⁶, (S,S) -**12**³⁷, (S,S) -**13**³⁸ és (R,R) -**14**³⁸) tartalmazott szubsztituenst (7. ábra). Sajnos azonban ezen makrociklusok is alkalmatlanok voltak a fent említett vizsgálatokra, mivel rendkívül érzékenyek voltak savakkal szemben, és átalakultak a megfelelő piridon egységet tartalmazó 18-korona-6 ligandummá (**19**³⁶, (\pm) -**20**³⁶, (S,S) -**21**³⁷, (S,S) -**22**³⁸ és (R,R) -**23**³⁸) (7. ábra).



(±)-**11**: $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = \text{oktil}$, $X = \text{OTHP}$
 (S,S)-**12**: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = R^3 = H$, $X = \text{OTHP}$
 (S,S)-**13**: $R^1 = \text{iBu}$, $R^2 = R^3 = H$, $X = \text{OTHP}$
 (R,R)-**14**: $R^1 = \text{tBu}$, $R^2 = R^3 = H$, $X = \text{OTHP}$
18: $R^1 = R^2 = H$, $X = \text{OTHP}$

19: $R^1 = R^2 = H$
 (±)-**20**: $R^1 = H$, $R^2 = \text{oktil}$
 (S,S)-**21**: $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = H$
 (S,S)-**22**: $R^1 = \text{iBu}$, $R^2 = H$
 (R,R)-**23**: $R^1 = \text{tBu}$, $R^2 = H$

7. ábra

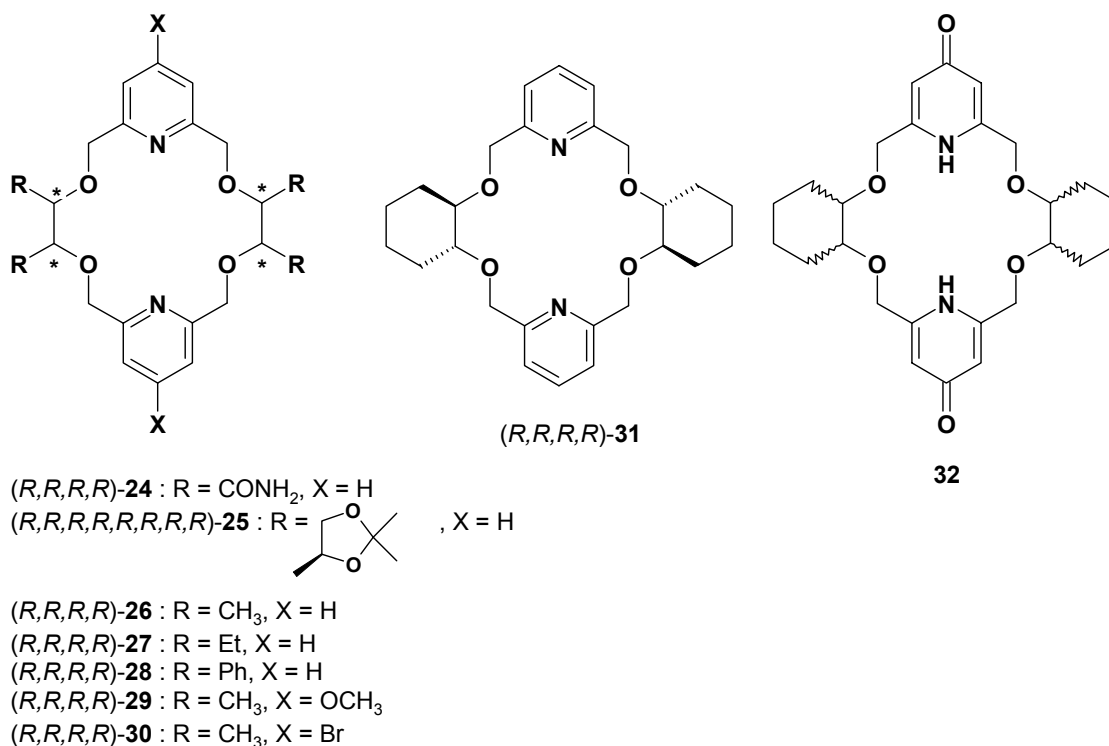
A piridon egységet tartalmazó makrociklusok közül a leglipofilebb (±)-**20** ligandumot alaposan vizsgálták. A vizsgálatok során fény derült arra, hogy ezen ligandum jól transzportálja az Ag^+ és Pb^{2+} ionokat. Némi szelektivitást is mutatott az Pb^{2+} -ra nézve, amennyiben az adó fázis semleges volt.³⁹ Amikor az adó fázis pH-ja magasabb volt 12-nél, abban az esetben a makrociklus a K^+ ionokat szállította magas szelektivitással más alkáli fémionok mellől víz-DKM-víz folyadékmembrán rendszerben.^{39,40}

Az (S,S)-**21**, (S,S)-**22** és (R,R)-**23** ligandumok enantioszelektivitását királis primer ammóniumsókkal szemben nem vizsgálták, ezen vegyületeket olyan szubsztituált piridino-18-korona-6 származékok szintézisének prekur-zoraiként használták fel, melyeket kovalens kötéssel különféle szilárd hordozókhoz (szilikagél, Merrifield-féle polimergyanta) kötöttek, és ezeken a királis állófázisokon racém primer ammóniumsókat reszolváltak kromatográfias úton.^{37,38} Tudomásunk szerint a mai napig nem állítottak elő és nem vizsgáltak egyetlen olyan optikailag aktív piridono-18-korona-6 típusú makrociklust, mely négy kiralitáscentrummal rendelkezik. Mint az kiderült (ld. később) az ilyen típusú makrociklusok is alkalmasak lehetnek királis primer ammóniumsók enantiomerjeinek elválasztására, ill. szelektív fémiontranszportra membránokon

keresztül. Fontos megemlíteni, hogy a természetes ionofórok, mint például a valinomycin, a lazalocid, a monenzin, stb., szintén rendelkeznek kiralitáscentrumokkal, és ezen kiralitáscentrumoknak fontos szerepe van a fémionok szelektív transzportjában a biomembránon keresztül.^{41,42} Ezen molekulák sztereokémiájának megváltoztatása drasztikus hatással van a fémion-transzport szelektivitására.⁴²⁻⁴⁵

2.3.2.3 Optikailag aktív bisz-piridino- és bisz-piridono-18-korona-6 éter típusú ligandumok

Eleddig csak néhány optikailag aktív, négy kiralitáscentrumot tartalmazó bisz-piridino-18-korona-6 típusú koronaéterről számoltak be, mint például az (R,R,R,R) -**24**⁴⁶, az (R,R,R,R,R,R,R,R) -**25**⁴⁷, az (R,R,R,R) -**26**^{31a,48} és az (R,R,R,R) -**27**- (R,R,R,R) -**31**⁴⁸ makrociklusokról (8. ábra). Ezek közül az (R,R,R,R) -**26** tetrametil származékot vizsgálták a legalaposabban. Ezen makrociklus jóllehet csak kis enantioszelektivitást mutatott királis primer ammóniumsók enantiomerjeivel szemben,^{17,20,31a,49} azonban meglepően magas enantio-, ill. disztereoselektivitást indukált vizes közegben végzett ritka földfém katalizálta aszimmetrikus aldol reakciókban.^{48,50-52}



8. ábra

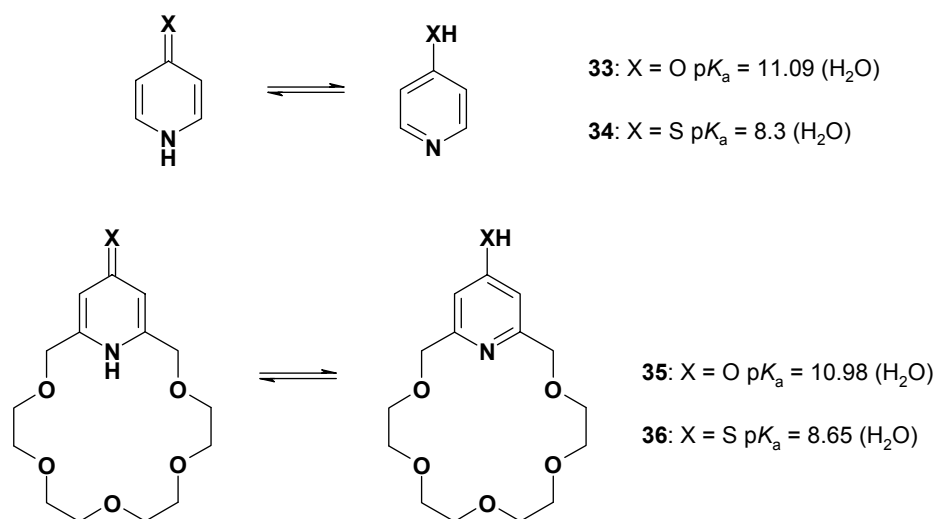
Az (R,R,R,R) -**26** makrociklus előállítását kétféle módon oldották meg. Bradshaw és munkatársai^{31a} egy lépésben állították elő $(2R,3R)$ -bután-2,3-diol és 2,6-bisz(toziloximetil)-piridin (**16**) reakciójával ún. „kettő a kettőhöz” („two-to-two”) típusú, a nátrium ion templáthatását kihasználó ciklizációval 15%-os termeléssel. Kobayashi és munkatársai⁴⁸ ezzel szemben ugyanezekből a kiindulási anyagokból ötlépéses szintézissel kapták a fenti makrociklust, alig valamivel jobb, 18%-os kitermeléssel. Kobayashi és munkatársai az általuk kidolgozott eljárással előállították még az (R,R,R,R) -**27**- (R,R,R,R) -**31** makrociklusokat is, 6, 1, 20, ill. 19%-os kitermelésekkel.⁴⁸

Optikailag aktív bisz-piridono-18-korona-6 típusú makrociklusról még nem számoltak be az irodalomban, tudomásunk szerint csak a racém és *mezo* izomerek keverékeként előállított **32** bisz-piridono-bisz-ciklohexano-18-korona-6 ligandum (8. ábra) ismert.⁵³ Ezen származékot szintén a nátrium ion templáthatásának segítségével „kettő a kettőhöz” ciklizációs reakcióban állították elő racém *transz*-ciklohexán-1,2-diol és 4-(tetrahydro-2-pirani-oxi)-2,6-bisz(toziloximetil)-piridin reakciójával THF-ban nátriumhidrid jelenlétében. A tetrahidropiraniil védőcsoportot sav segítségével eltávolítva kapták meg 8%-os össztermeléssel a **32** *mezo* és racém makrociklusok keverékét. Az ilyen bisz-piridono-18-korona-6 típusú makrociklusok hasonlóan a piridono-18-korona-6 típusú ligandumokhoz szintén alkalmasak lehetnek enantiomerfelismerésre és szelektív fémiontranszportra.

2.3.3 Deprotonálható koronaéterek

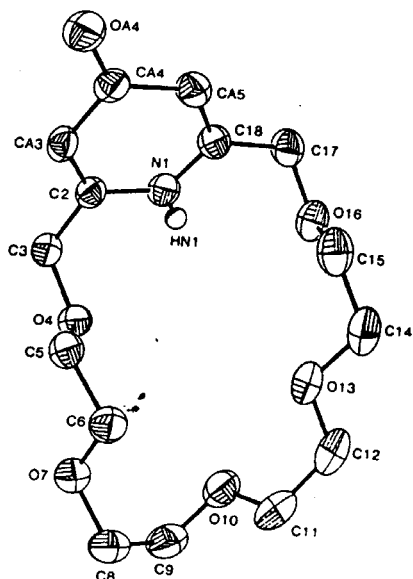
A deprotonálható koronaéter típusú ligandumok⁵⁴ pK_a értéküktől és a közeg pH-jától függően különböző mechanizmusú fémionkomplex képződésre és fémiontranszportra képesek. A deprotonálható koronaéterek pK_a értéküknél alacsonyabb pH-jú közegben a nem ionizálható koronaéterekhez hasonlóan fémionokkal pozitív töltésű komplexet képeznek. Ezért komplexáláskor a fém ellenionjával társulva az aniont is deszolvatálniuk kell, ill. a fémiontranszport esetén magukkal kell vinniük, ami energiabefektetéssel jár. A deprotonálható ligandumokból viszont pK_a értéküknél magasabb pH-jú közegben ligandumanionok (L^-) képződnek, amelyek fémionkomplexei szükségtelenné teszik az anionnal való társulást, így az

utóbbiak deszolvatációját, ill. hurcolását a fémiontranszport során. Az "anion nélküli" komplexképződés és transzport szelektivitása is nagyobb mint az "anionnal társulté", mert az előbbinél az ion-dipól kapcsolathoz ion-ion kölcsönhatás is járul. A 9. ábrán a makrociklusokba beépített egyszerű egységek, azaz a 4-piridon (**33**)⁵⁵, ill. a 4-tiopiridon (**34**)⁵⁶ pK_a értékét tüntettem fel.

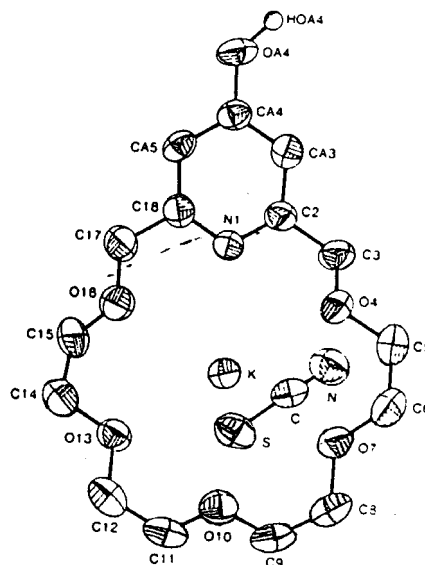


9. ábra

Összevetve **35**^{36,57} és **33**⁵⁵, ill. **36**⁵⁸ és **34**⁵⁶ pK_a értékét, jó egyezést tapasztalunk. A szakirodalom szerint az etanolban 4-piridon (**33**), ill. 4-tiopiridon (**34**) formában levő vegyületek gázfázisban 4-hidroxipiridin, ill. 4-merkaptopiridin tautomerjük alakjában léteznek.⁵⁹ Azt tapasztalták, hogy kristályos állapotban a szabad **35** ligandum piridon formájában van jelen,³⁶ míg **35** kálium-tiocianáttal képzett komplexében hidroxipiridin tautomer alakjában létezik³⁶ (10. ábra).



35
(piridon tautomer)

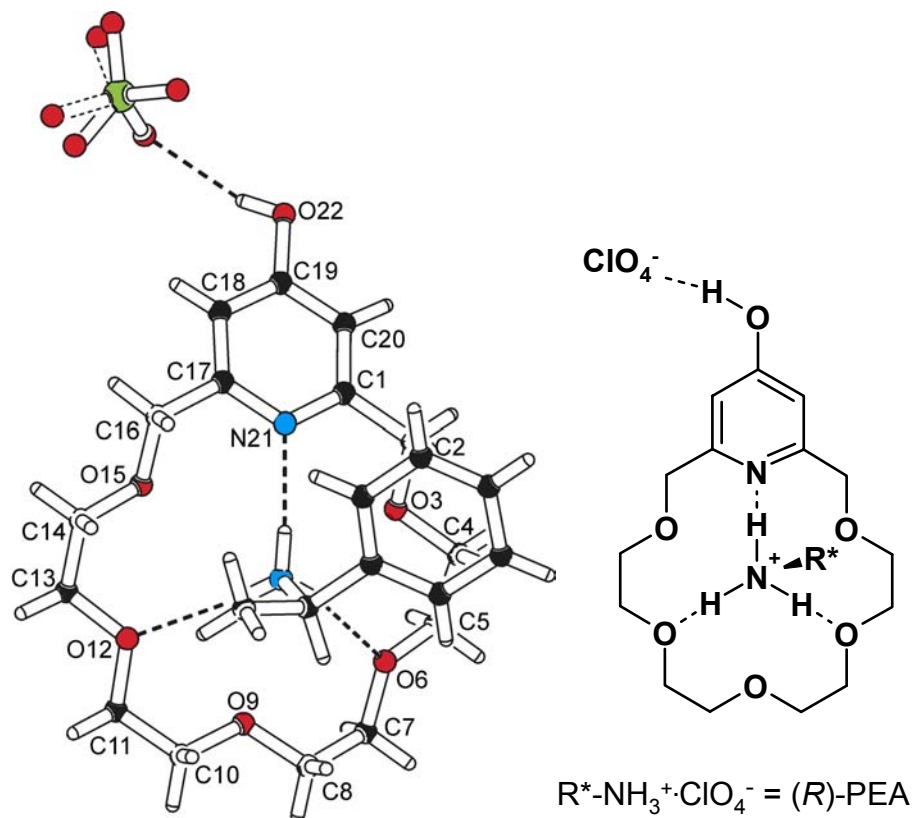


35-KSCN-komplex
(hidroxipiridin tautomer)

10. ábra

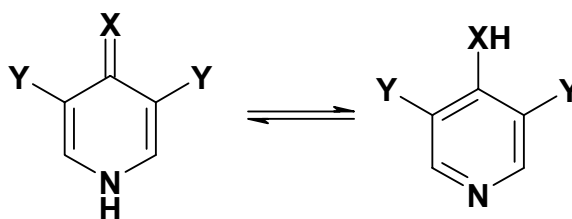
Az utóbbiak is alátámaszják azt, hogy a tautomer egyensúlyok kialakulásában a környezetnek jelentős hatása van.⁶⁰

A legújabb eredmények szerint a fenti tautomer egyensúly eltolódása nem csak a piridono-18-korona-6 ligandumok fémionkomplexei esetén lép fel, hanem a megfelelő primer ammóniumsó [(*R*)-PEA, BA] komplexek esetében is.⁶¹ A 11. ábrán a **35**-(*R*)-PEA komplex röntgen-diffrakcióval meghatározott kristályszerkezete⁶¹ látható.



11. ábra

A piridon egységet tartalmazó koronaétereknél alacsonyabb pK_a értékkel rendelkező makrociklusokat állíthatunk elő tehát a megfelelő tiopiridon származék kialakításával (pl. Lawesson-reagens segítségével⁵⁸), vagy a piridon gyűrűbe elektronvonzó szubsztituensek (pl. halogénatom, nitrocsoport) bevitelével.⁶² Az 1. táblázatban a különféle piridonszármazékok kísérletileg meghatározott és számított pK_a értékeit tüntettem fel. Látszik, hogy a dinitro-származékok esetében az NH-proton már igen erősen savas, így ezt az egységet koronaéterbe beépítve egy igen széles pH tartományban használható deprotonálható koronaétert lehetne nyerni.



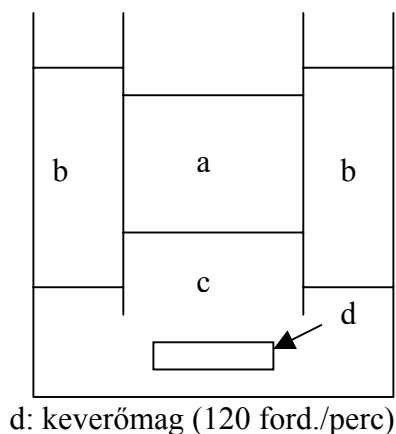
Vegy.	X	Y	pK _a (mért)	pK _a (szám.)*
33	O	H	11,09 ^{36,55}	11,12
34	S	H	8,30 ^{56,58}	8,65
37	O	Br	7,73 ⁶²	7,78
38	O	NO ₂	4,56 ⁶²	4,79

1. táblázat

2.3.4 A folyadékmembrán transzport elmélete, módszere

Az 1980-as évek elején a Brigham Young Egyetem kutatói egy egyszerű ún. folyadéktömb-membrán cellát fejlesztettek ki, amely jól modellezte a biomembránokon keresztül folyó ionoforokkal közvetített fémiontranszportot (ld. 12. ábra).⁶³ Ebben az összeállításban a biomembránt a folyadéktömb-membrán, a biomembránon kívüli vizes fázist az adófázis, a biomembránon belüli vizes fázist pedig a szedőfázis modellezi. A cellában az adó-, ill. a szedőfázist üvegfal, ill. a folyadéktömb-membrán választja el. Így a fémionok az adófázisból a szedőfázisba csak a folyadékmembránon keresztül juthatnak el valamilyen lipofil ionofor közvetítésével.^{39,64-66}

* Pallas 4.0 programmal számítva, CompuDrug Chemistry Ltd.

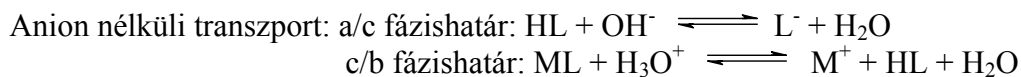


- a : adófázis (0,8 ml H₂O, M⁺)
 b: szedőfázis (5 ml H₂O vagy 1M-os vizes HNO₃ oldat)
 c: folyadéktömb membrán (3 ml DKM)

12. ábra

Előzőleg már említettem, hogy a deprotonálható ligandumok pK_a értékük és a közeg pH-jától függően ún. „anionnal társult”, ill. az energetikailag kedvezőbb és szelektívebb ún. „anion nélküli” fémion-komplekxképződésre-és transzportra képesek. A 12. ábrán bemutatott folyadéktömb-membrán cellában vizsgált fémiontranszportok e két mechanizmusát a 13. ábra segítségével röviden ismertetem³⁹. A cellában az adó-fázis kezdeti sókoncentrációja 1 mól/liter, a lipofil ligandum (ionofor) koncentrációja 0,001 mól/liter és a szedő-fázis desztillált víz vagy 1,5 pH-jú salétromsav oldat.

Transzport típus	MECHANIZMUS			Hajtóerő
	Adófázis (a) (H ₂ O)	Membrán (c) (DKM)	Szedőfázis (b) (H ₂ O)	
Anionnal (NO ₃ ⁻) társult	M ⁺ NO ₃ ⁻ M ⁺ (1 mol/l)	$\xrightarrow{\text{MHLNO}_3}$ $\xleftarrow{\text{HL}}$ HL (0,001 mol/l)	pH = 7	$[\text{M}^+]_a[\text{NO}_3^-]_a -$ $[\text{M}^+]_b[\text{NO}_3^-]_b$
Anion nélküli	M ⁺ NO ₃ ⁻ M ⁺ (1 mol/l)	$\xrightarrow{\text{ML}}$ $\xleftarrow{\text{HL}}$ HL (0,001 mol/l)	pH = 7 vagy pH = 1,5 (H ₃ O ⁺ NO ₃ ⁻)	$[\text{M}^+]_a/[\text{H}^+]_a -$ $[\text{M}^+]_b/[\text{H}^+]_b$



13. ábra

Az „anionnal társult” transzport esetén, amikor is az adófázis/membrán határfelület környezetében uralkodó pH alacsonyabb, mint a ligandum helyi pK_a értéke, a semleges HL ligandum az adó/membrán fázishatáron a fémiont komplexálja. Az így kialakult pozitív töltésű komplexhez a deszolvatált anion társulva egy $M^+HLNO_3^-$ összetételű lipofil asszociátum keletkezik. Ez utóbbi a membránon keresztülhaladva a membrán/szedőfázis határfelülethez jut, ahol disszociálva a só ($M^+NO_3^-$) a szedőfázisba, míg a felszabadult HL ligandum a folyadékmembránba kerül. A lipofil HL ligandum visszajutva a membrán/adófázis határfelülethez kész a következő fémion komplexálására, és a fenti ciklus ismétlésére mindaddig, amíg az adó- és szedőfázis között a sókoncentráció azonos nem lesz. A folyamat hajtóereje tehát az adó-, ill. a szedőfázis közötti sókoncentráció gradiens. A deprotonálható ligandumok „anion nélküli” transzportja esetén, – amikor is az adófázis/membrán határfelület környezetében uralkodó pH magasabb, mint a ligandum helyi pK_a értéke, – az első lépés a ligandum deprotonálódása. A lipofil ligandum anionja (L^-) ezután megköti a fémiont (M^+), és az így kialakult semleges komplex (ML) a membránon keresztül eljut a membrán/szedőfázis határfelülethez. Itt a pH alacsonyabb lévén a ligandum pK_a értékénél a komplex fémionja protonra cserélődik. A szabad HL ligandum a membránon keresztül visszajutva az adófázis/membrán határfelülethez ott deprotonálódik és kész a következő fémion komplexálására és szállítására. A folyamat hajtóereje az adó-, ill. a szedőfázisban lévő fémion- és protonkoncentráció arányának különbsége. Ez utóbbi fémiontranszportot gyakran „anion nélküli visszafelé protonnal társultnak”,³⁹ vagy „proton által hajtottnak”⁶⁴⁻⁶⁶ is nevezzük.

2.3.5 Királis koronaéterek felhasználása

Egy királis molekulának az egyik enantiomerjét előállíthatjuk enantioszelektív szintézissel, esetleg valamely biokémiai módszerrel, ill. a racém vegyület rezolválásával. Bár az előbbi módszerek igen sokat fejlődtek az utóbbi években, ez nem csökkentette az igényt a gyors és hatékony rezolválási technikák iránt.

Cram és munkatársai például enantiomertiszta királis bisz(binaftil)-22-korona-6 típusú ligandumokat ún. távtartó láncon (spaceren) keresztül kovalens éterkötéssel szilikagélhez, ill.

polisztirol gyantához kötve, a kapott adszorbensekkel racém szerves primer ammóniumsók reszolválását végezték el kromatográfiás úton.²⁷

A jó enantioszelektivitással rendelkező koronaéterek tehát alkalmasak lehetnek reszolválásokra, de felhasználhatóak a királis primer ammóniumsók analitikájában is. Elektrodba építve³³⁻³⁵ enantiomer koncentráció és arány mérésére,^{33,67} extrakciós módszerekkel⁶⁸ pedig enantiomerek elválasztására használhatjuk fel őket. Enantiomerek elválasztása megoldható a már említett folyadékmembránon keresztül történő transzporttal⁶⁹, ill. a fent említett kromatográfiás módszerekkel is,^{23,26,27,37,38} de a királis koronaéterek aszimmetrikus szintézisekben katalizátor-ként való felhasználásáról is jelent már meg jó néhány közlemény.^{48,50-52,70}

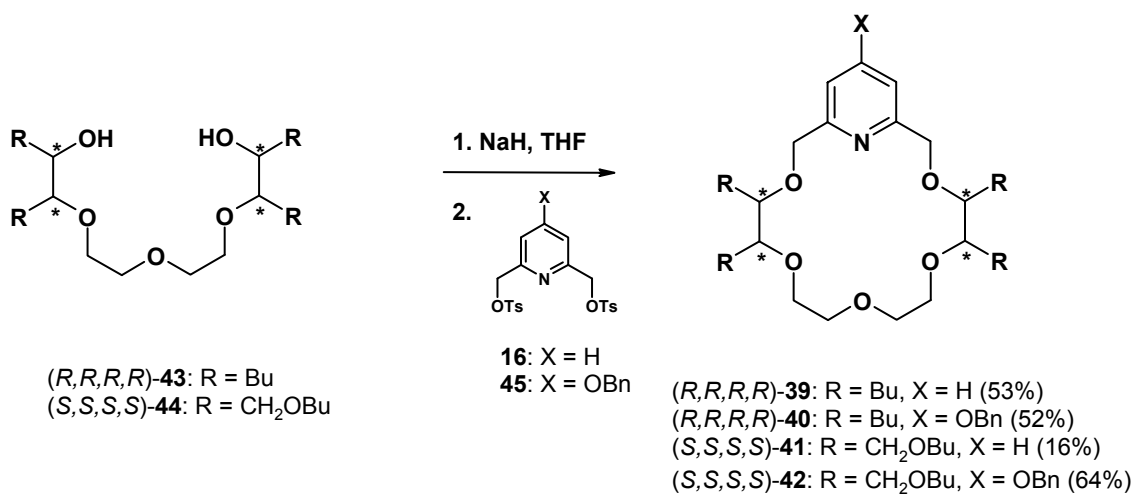
3. Eredmények

3.1 Koronaéterek szintézise

3.1.1 Piridino- és bisz-piridino-18-korona-6 éter típusú ligandumok szintézise

3.1.1.1 Piridino-18-korona-6 ligandumok előállítása

Az (R,R,R,R) -**39**- (S,S,S,S) -**42** piridino-18-korona-6 típusú makrociklusokat a megfelelő optikailag aktív tetraetilénglikol származék [(R,R,R,R) -**43**⁶¹, ill. (S,S,S,S) -**44**⁶¹] és a megfelelő 2,6-bisz(toziloximetil)-piridin (**16**, ill. **45**)⁷¹ reakciójával állítottam elő⁶¹ (14. ábra). A reakciókat tetrahidrofuránban végeztem el. A nátriumhidrid tetrahidrofurános szuszpenziójába adagolva a tetraetilénglikol származékot, az első lépésben a tetraetilénglikolból dinátrium-só képződött, majd az így nukleofilebbé tett dialkoxid anion reagált az elektrofil tulajdonságú 2,6-bisz(toziloximetil)-piridin származékkal. Itt, és a későbbiek során is minden esetben a vegyületek jelölése utáni kerek zárójelben az izolált termeléseket tüntettem fel. A reakciók hozama általában 50% körüli volt. Melléktermékként nyílt láncú és polimerizált termékek keletkeztek. Az, hogy a kívánt makrociklus viszonylag jó hozammal állítható elő a nátriumion templáthatásának és a reagáló partnerek viszonylag alacsony koncentrációjának köszönhető.

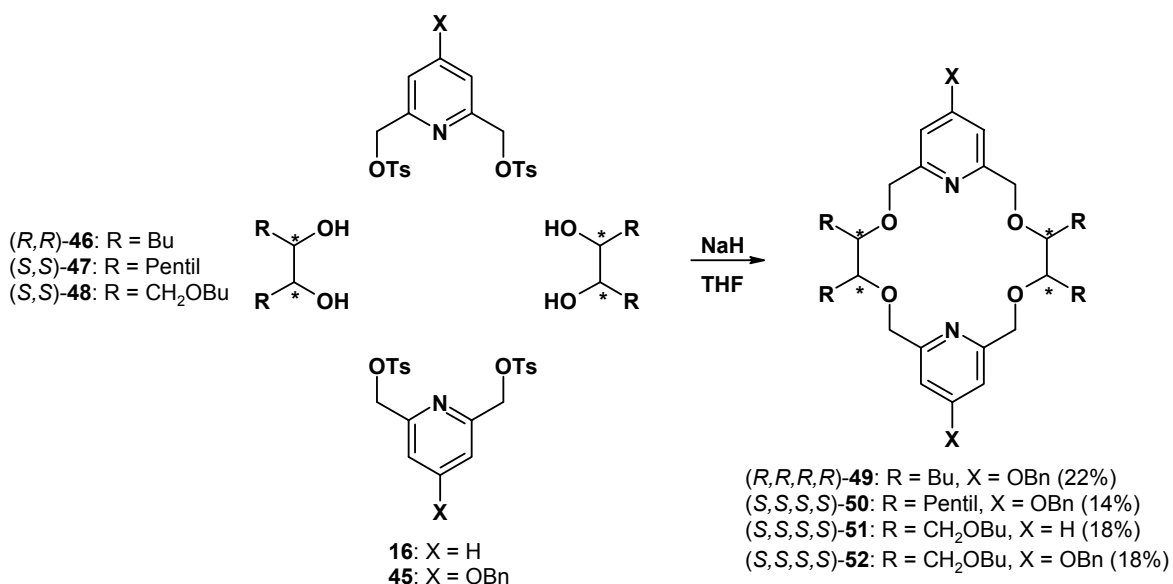


14. ábra

A reakciók során keletkező nyerstermékeket minden esetben először neutrális alumínium-oxidon kellett kromatografálni, mivel vegyületeim a nátrium-hidrid bázisból származó nátrium iont komplexálták. Az alumínium-oxidos első tisztítás után (mely során a dekomplexálás is megtörtént) a vegyületeket szilikagélen kromatografáltam, így jutva a tiszta makrociklusokhoz.

3.1.1.2 Bisz-piridino-18-korona-6 ligandumok előállítása

Az (R,R,R,R) -**49- (S,S,S,S) -**52**⁷² bisz-piridino-18-korona-6 makrociklusokat az előzőleg már említett „kettő a kettőhöz” típusú ciklizációs reakciókban állítottam elő (R,R) -**46**- (S,S) -**48** optikailag aktív etilén-glikol és a megfelelő 2,6-bisz(toziloximetil)-piridin (**16**, ill. **45**) származékok reakciójával (15. ábra). A reakciókat itt is tetrahidrofuránban végeztem, bázisként ezekben az esetekben is nátrium-hidridet alkalmazva. Ezekben a reakciókban is először a nátrium-hidrid tetrahidrofurános szuszpenziójához adagoltam az optikailag aktív etilén-glikol származékot, majd az így kapott dinátrium-sóhoz a megfelelő piridin egységet tartalmazó ditozilátot adva állítottam elő a bisz-piridino-18-korona-6 makrociklusokat. A nyerstermékek dekomplexálását és bizonyos mértékű tisztítását ezekben az esetekben is először neutrális alumínium-oxid oszlopon átengedve végeztem el, majd a további tisztítást szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával oldottam meg.**

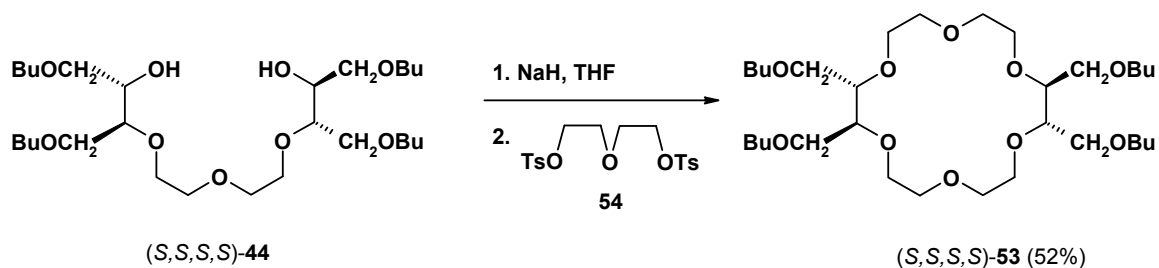


15. ábra

A 15. ábrán feltüntetett adatokból látható, hogy a bisz-piridino-18-korona-6 származékokat az egy piridin egységet tartalmazókhöz képest sokkal gyengébb, 14-22% körüli termelésekkel kaptam meg. Ez az alacsony kitermelés a hasonló típusú – „kettő a kettőhöz” („two-to-two”) – ciklizációs reakciónál általánosnak mondható^{31a,53}.

3.1.2 Az *(S,S,S,S)*-tetrabutoximetil-18-korona-6 éter [*(S,S,S,S)*-53] előállítása

Az *(S,S,S,S)*-53⁷² makrociklust *(S,S,S,S)*-44⁶¹ tetraetilénglikol származék és dietilénglikol-ditozilát (**56**) reakciójával állítottam elő az egy piridin egységet tartalmazó koronaéterekhez hasonlóan, „egy az egyhez” ciklizációs reakcióval (16. ábra).

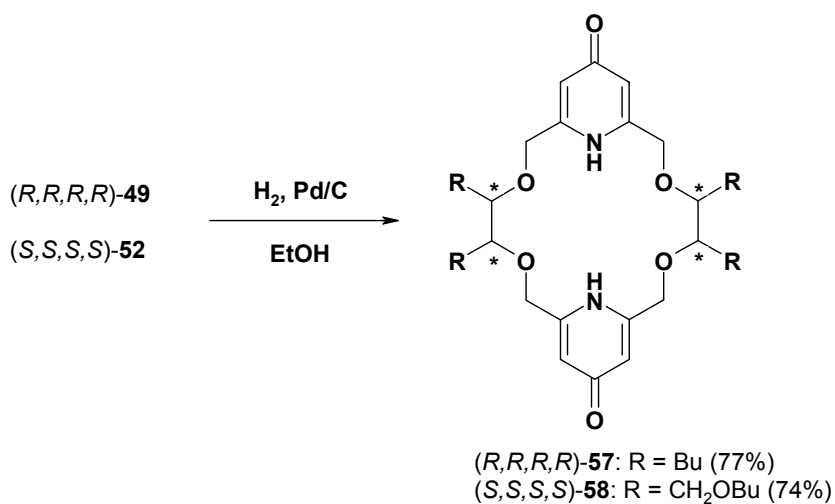
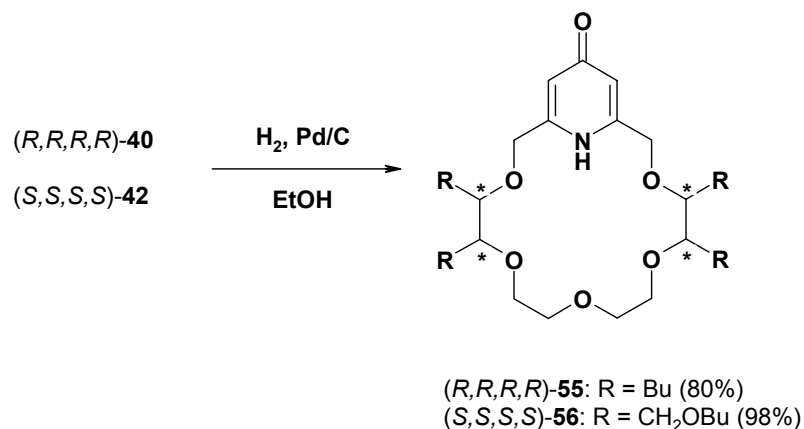


16. ábra

Ezt a piridin gyűrűt nem tartalmazó *(S,S,S,S)*-53 18-korona-6 éter típusú makrociklust abból a célból állítottam elő, hogy tulajdonságait össze lehessen hasonlítani a megfelelő piridin-, benziloxipiridin- és piridon-származékok komplexképző tulajdonságaival. Megjegyezném, hogy bár én a jobb termelést adó „egy az egyhez” („one-to-one”) típusú ciklizációs reakcióval állítottam elő ezen makrociklust [*(S,S,S,S)*-53], de utóbbi ugyanúgy előállítható „kettő a kettőhöz” („two-to-two”) ciklizációs reakcióval is, a megfelelő 2,3-bisz(butoximetil)-etilénglikol [*(S,S)*-48] és dietilénglikol-ditozilát (**54**) reakciójával.

3.1.3 Piridono- és bisz-piridono-18-korona-6 ligandumok szintézise

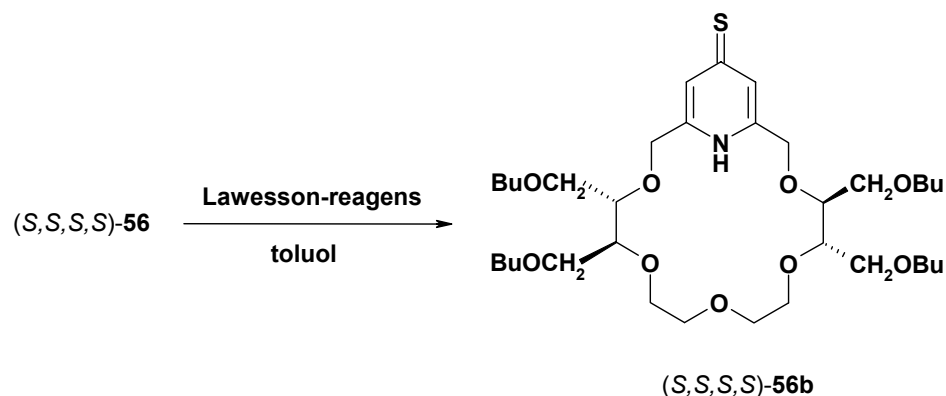
Az *(R,R,R,R)*-55-*(S,S,S,S)*-58 piridono- és bisz-piridono-18-korona-6 makrociklusokat a megfelelő *(R,R,R,R)*-40, *(S,S,S,S)*-42, *(R,R,R,R)*-49 és *(S,S,S,S)*-52 benziloxi-piridino-, ill. bisz-benziloxi-bisz-piridino koronaéterek katalitikus debenzilezésével állítottam elő (17. ábra).



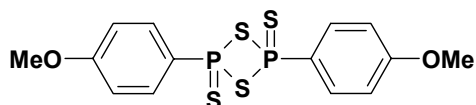
17. ábra

3.1.4 Kísérletek tiopiridono-18-korona-6 makrociklusok szintézisére

Az (S,S,S,S) -56 tetrabutoximetil ligandumot irodalmi analógia alapján⁵⁸ Lawesson-reagens segítségével próbáltam meg átalakítani a megfelelő tiopiridon származékká [(S,S) -56b, 18. ábra]. A reakcióelegy VRK-s ellenőrzése során a feltételezett (S,S,S,S) -56b termék foltja mellett különböző melléktermékek is jelentős mennyiségben mutatkoztak. A feldolgozást követő többszöri kromatográfiás tisztítás után sem sikerült a várt terméket kinyerni, az ugyanis a szilikagélen elbomlott.



Lawesson-reagens:



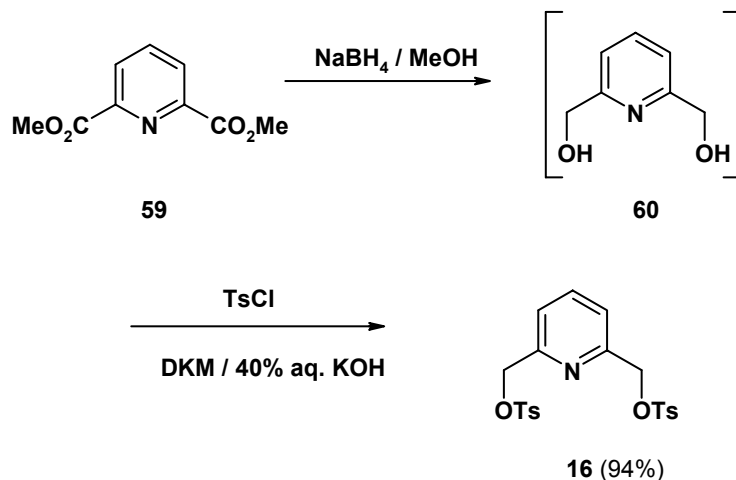
18. ábra

3.2 A koronaéterek előállításához szükséges prekursorok szintézise

3.2.1 A piridin-egység beviteléhez szükséges prekursorok szintézise

3.2.1.1 A 2,6-bisz(toziloximetil)-piridin (16) előállítása

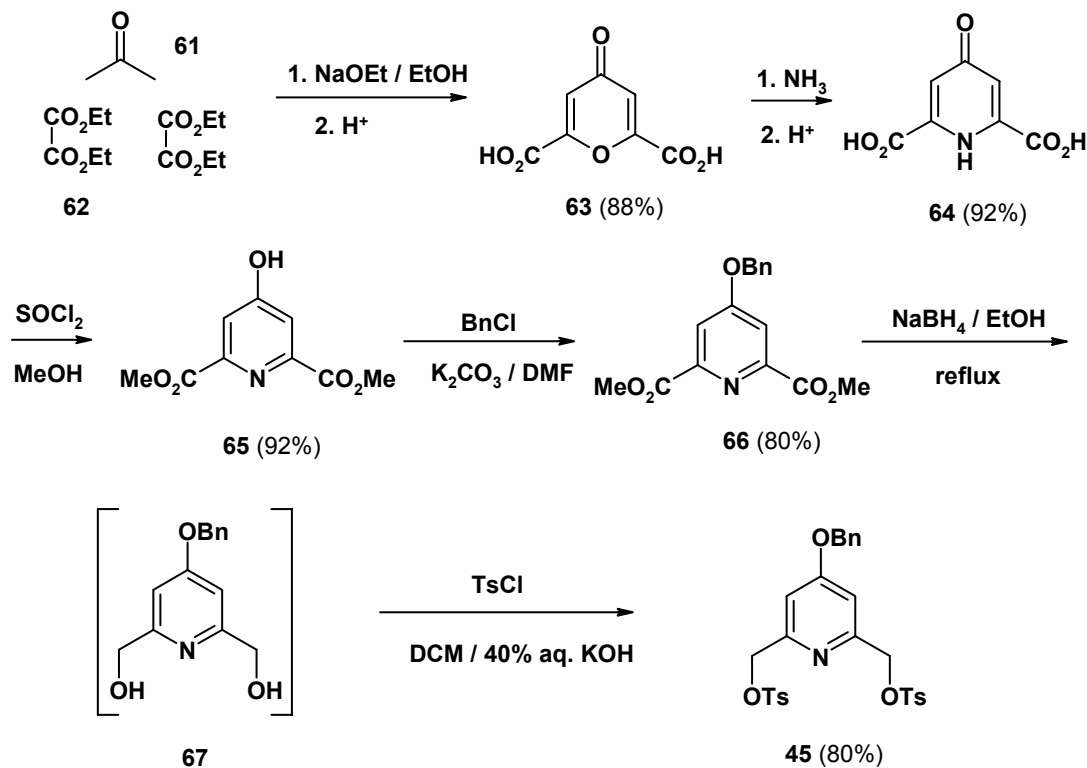
A 4-es pozícióban szubsztituenst nem tartalmazó **16** ditozilát származékot a kereskedelmi forgalomban kapható **59** dimetil-piridin-2,6-dikarboxilátból kiindulva állítottam elő⁷¹ (19. ábra). Első lépésben az észtercsoportokat nátrium-tetrahidrido-boráttal alkohollá redukáltam, majd az így kapott **60** diolt izolálás nélkül vittem tovább a tozilezési reakcióba. Az izolálást azért célszerű elkerülni ebben az esetben, mivel a termék igen jól oldódik vízben, és emiatt csak igen gyenge kihozatalt lehetne elérni az extrakciós feldolgozás után⁷¹. A tozilezést kétfázisú (40% vizes KOH és DKM) rendszerben, végeztem el, a végén a két lépésre nézve jó kitermeléssel kapva a vízben gyakorlatilag oldhatatlan, DKM-ban viszont kitűnően oldódó **16** ditozilátot⁷¹ (19. ábra).



19. ábra

3.2.1.2 A 4-benziloxi-2,6-bisz(toziloximetil)-piridin (45) előállítása

A 45 ditozilátot acetontól (61) és dietil-oxaláttól (62) kiindulva hat lépésben szintetizáltam⁷¹ (20. ábra).



20. ábra

Az első lépésben nátrium-etilát bázis segítségével az acetont két dietil-oxalát molekulával vegyes Claisen-kondenzációnak vettem alá, majd a közeget megsavanyítva, hidrolízis és vízkilépés révén ciklizáltam a közbenső terméket, s így jó termeléssel kaptam meg a kelidonsavat (**63**).

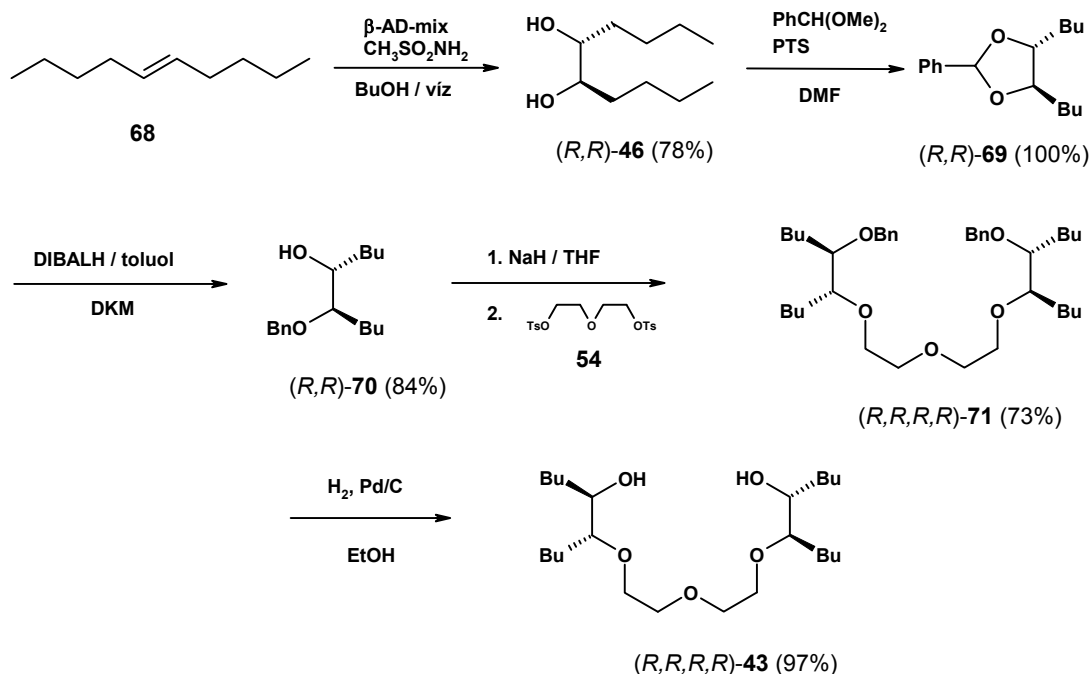
A kelidonsavból tömény vizes ammónia oldat segítségével állítottam elő a kelidámsavat (**64**), amit tionil-klorid/metanol rendszerben észteresítettem, megkapva a dimetil-kelidamátot (**65**). A dimetil-kelidamátot regio-szelektíven benzileztem az oxigénen, dimetil-4-benziloxipiridin-2,6-dikarboxilátot kapva (**66**). A redukciót és tozilezést a **16** ditozilát előállításához hasonló módon végeztem el, ebben az esetben sem izolálva a **67** diolt, így jó termeléssel sikerült kinyerni **45** ditozilátot.⁷¹

3.2.2 Az optikailag aktív etilénlikol és tetraetilénlikol prekursorok előállítása

3.2.2.1 Az (*R,R*)-**46** és az (*R,R,R,R*)-**43** előállítása

Az (*5R,6R*)-dekán-5,6-diolt [(*R,R*)-**46**] Sharpless aszimmetrikus dihidroxilálási módszerével β -AD-mix királis katalizátor jelenlétében *transz*-dec-5-énből (**68**) állítottam elő⁷³ (21. ábra). Az így kapott (*R,R*)-**46** diolt használtam fel (*R,R,R,R*)-**49** bisz-piridino-18-korona-6 makrociklus szintéziséhez (ld. 15. ábra).

Az (*R,R,R,R*)-**43** tetraetilénlikol származék előállításához (*R,R*)-**46** diolból elkészítettem annak benzilidén acetálját [(*R,R*)-**69**], majd azt a cukorkémiából is ismert monobenziléterhez vezető hasításnak vettem alá⁷⁴. A reakciót DIBALH-del végeztem el DKM-ban. Az így kapott (*R,R*)-**70** monobenzilétert dietilénlikol-ditoziláttal (**54**) 2:1 mólarányban reagáltatva jó termeléssel kaptam az (*R,R,R,R*)-**71** tetraetilénlikol-dibenzil-étert. A benzilcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel eltávolítva állítottam elő az (*R,R,R,R*)-**43** kulcsintermediert, az egy piridinegységet tartalmazó koronaéterek közvetlen prekursorát (21. ábra).



21. ábra

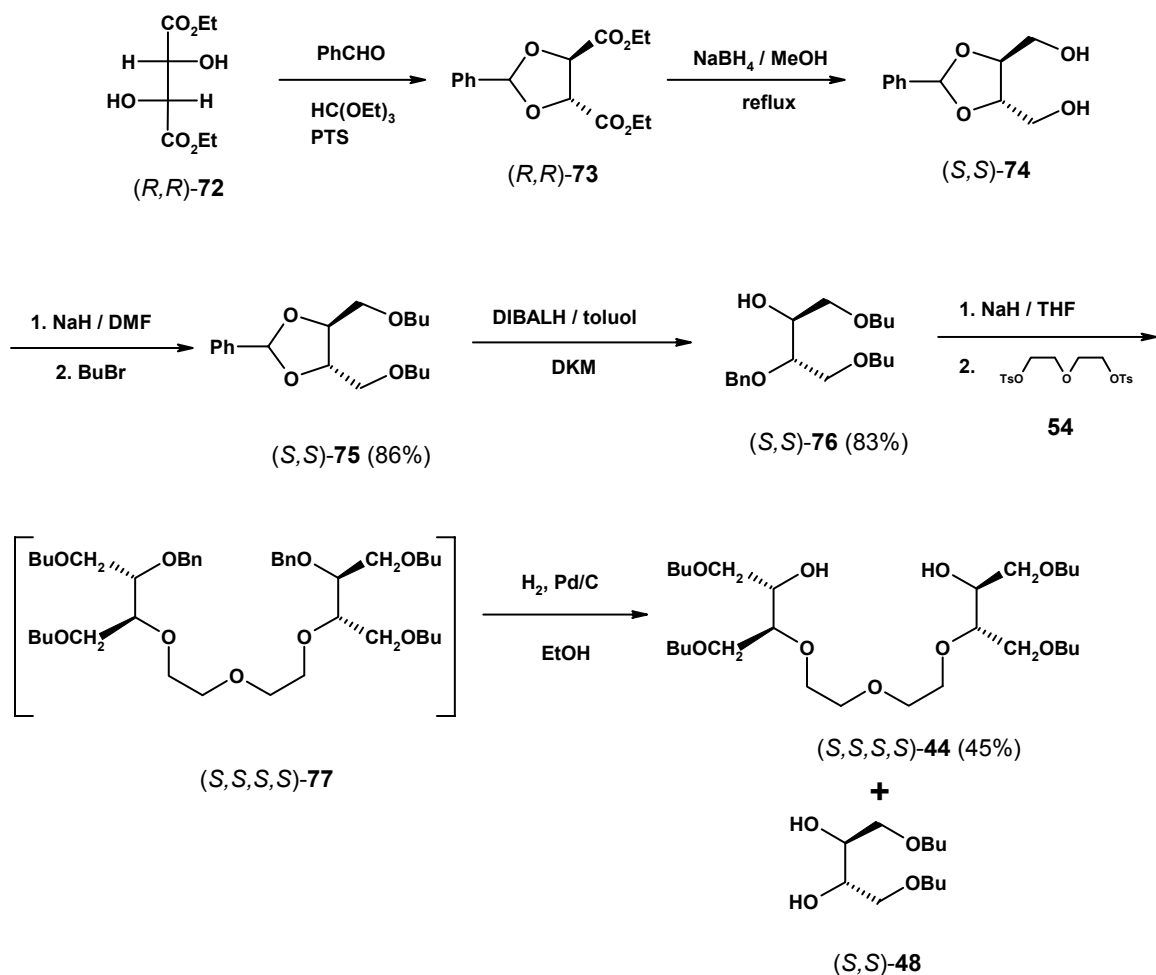
3.2.2.2 A butoximetil csoportokkal szubsztituált optikailag aktív (*S,S*)-48⁷⁵ etilénlikol, ill. (*S,S,S,S*)-44 tetraetilénlikol szintézise

Az optikailag aktív (*S,S*)-48 és (*S,S,S,S*)-44 szintéziséhez a természetes borkősavból, ill. dietilészteréből indultam ki (22., ill. 23. ábra). Az (*R,R*)-borkősav [(*R,R*)-78] és az (*R,R*)-dietiltartarát [(*R,R*)-72] jó kiindulási anyagoknak bizonyultak a szintézisekhez, hiszen már önmagukban hordozták a két kiralitáscentrumot, és nem mellékesen igen olcsók.

A kulcsintermedierek szintézisét két, egymáshoz hasonló úton is megoldottam.

Az első módszernél (22. ábra) az (*R,R*)-dietiltartarát [(*R,R*)-72] két hidroxicsoportját benzilidén acetálként⁷⁶ maszkíroztam. A kapott (*R,R*)-73 benzilidén acetál két észtercsoportját ezután nátrium-tetrahidrido-boráttal redukáltam, majd a keletkező (*S,S*)-74⁷⁷ diolt erősen bázikus közegben butil-bromiddal reagáltatva kaptam az (*S,S*)-75 származékot⁷⁵, ami (*S,S*)-48 benzilidén acetálként maszkírozott változata. A következő lépésben (*R,R*)-69 előállításához hasonlóan (*S,S*)-

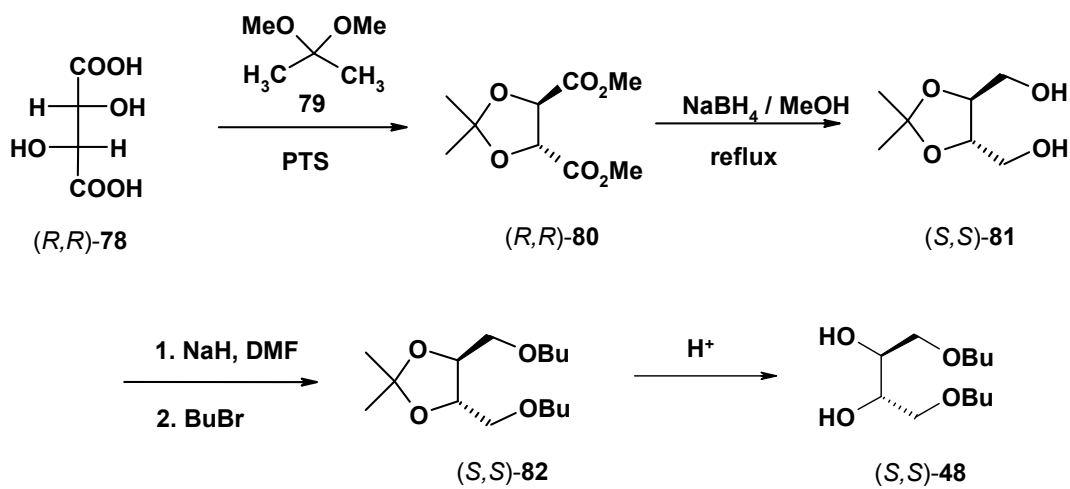
75-öt is DIBALH-del kezeltem⁷⁴. A várt (*S,S*)-76 monobenziléter mellett melléktermékként (*S,S*)-48 diol is keletkezett.



22. ábra

Ezután (*S,S*)-76 monobenzilétert a már fent leírt módon reagáltattam dietilén-glikol-ditoziláttal (54). A keletkező (*S,S,S,S*)-77 dibenzilétert nem sikerült a kiindulási anyagoktól és a melléktermékektől megtisztítani, ezért ezt a vegyületkeveréket katalitikus hidrogénezéssel debenzileztem a korábban az (*R,R,R,R*)-43 tetraetilén-glikol előállításakor már említett körülmények között. A hidrogénezés utáni vegyületkeverékből kromatográfias úton a két lépésre nézve 45%-os termeléssel sikerült (*S,S,S,S*)-44 kulcsintermediert kinyernem. Melléktermékként itt is jelentős mennyiségben az (*S,S*)-48 diolt izoláltam.

A másik módszernél (23. ábra) a természetes (*R,R*)-borkősavból [(*R,R*)-**78**] indultam ki, melyből aceton-dimetilacetál (**79**) segítségével egy lépésben készítettem el a dimetil-tartarát acetamidját, (*R,R*)-**80**-at⁷⁸. Az észtercsoportokat nátrium-tetrahidrido-boráttal redukáltam, majd a kapott (*S,S*)-**81** diolból⁷⁹ nátrium-hidrid bázis jelenlétében butil-bromiddal készítettem el az 1,4-*O,O'*-dibutiltreitol acetamidját [(*S,S*)-**82**-t]. Az (*S,S*)-**82** acetamidot savas körülmények között hasítva kaptam meg az 1,4-*O,O'*-dibutiltreitol [(*S,S*)-**48**] kulcsintermediert (23. ábra).



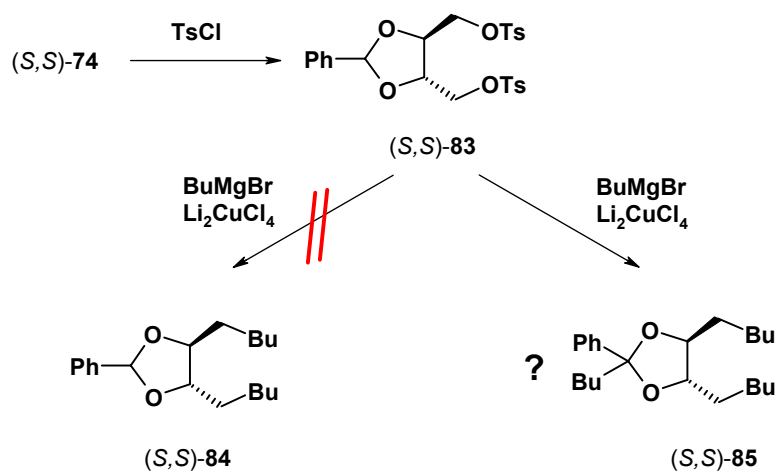
23. ábra

A fentiek szerint kapott (*S,S*)-**48** diolból az (*R,R*)-**69** előállításánál leírtakhoz hasonlóan készítettem el az (*S,S*)-**75** benzilidén acetált, amit a fent már részletezett módon továbbalakítva kaptam meg az (*S,S,S,S*)-**44** tetraetilenglikol származékot.

3.2.2.3 A (*6S,7S*)-dodekán-6,7-diol [(*S,S*)-**47**] előállítása

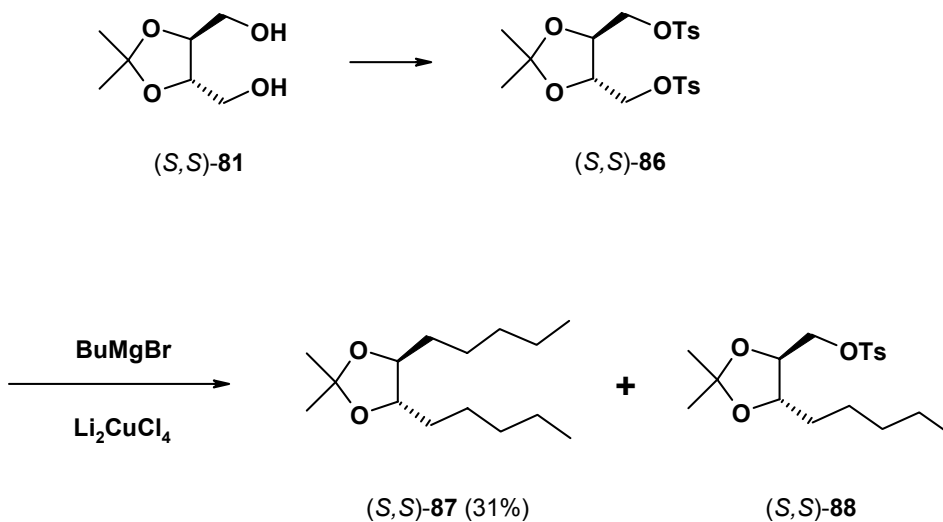
A szintézist először az (*S,S*)-**74**⁷⁷ diolból kiindulva kíséreltem meg (24. ábra). Első lépésben az (*S,S*)-**74** diolt tozil-kloriddal reagáltatva elkészítettem az (*S,S*)-**83** ditozilátot, majd irodalmi analógia^{31a} alapján megpróbáltam butil-magnézium-bromiddal reagáltatni lítium-tetraklorkuprát katalizátor jelenlétében, azonban a feldolgozás után az analízis során derült ki, hogy nem a várt (*S,S*)-**84** vegyületet sikerült kipreparálni, hanem valószínűleg egy további butil-csoport beépülésével keletkezett (*S,S*)-**85**-öt (24. ábra). Ezen származék savas körülmények között

végzett hidrolízise több napos melegítés hatására sem játszódott le, ezért más megoldást kerestünk.



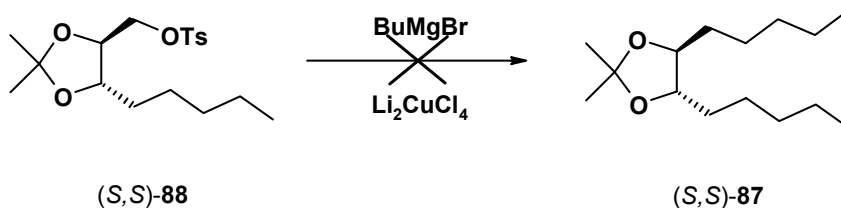
24. ábra

Ezután a C-C kapcsolásnál zavaró benzilidén védőcsoportot acetonidra cserélve, az előzőleg bemutatott (S,S)-81 diolból indultam ki, elkészítve annak (S,S)-86 ditozilát⁸⁰ származékát. Utóbbi vegyületet litium-tetraklórkuprát katalizátor jelenlétében nagy feleslegben vett butil-magnézium-bromiddal reagáltatva^{31a} alacsony termeléssel sikerült (S,S)-87 acetonid-származékot kinyernem (25. ábra). Melléktermékként az egyik oldalon reagálatlan (S,S)-88 monotozilát keletkezett.



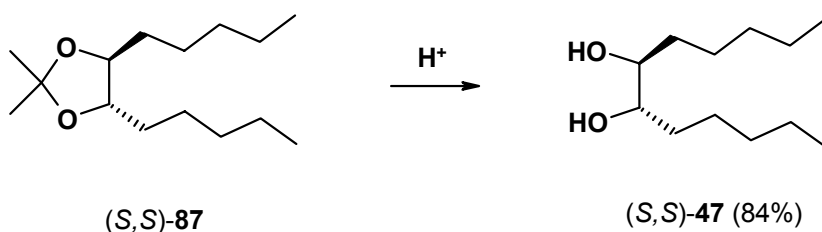
25. ábra

Az *(S,S)*-**88** monotozilátot litium-tetraklórkuprát katalizátor jelenlétében nagy feleslegben vett butil-magnézium-bromiddal reagáltatva hasonló körülmények között azonban a reakció el sem indult (26. ábra). Az *(S,S)*-**88** monotozilát e furcsa viselkedésére nem sikerült elfogadható magyarázatot találnunk.



26. ábra

Az acetonid védőcsoportot savas körülmények között végzett hidrolízissel eltávolítva kaptam meg az *(S,S)*-**47** diolt, az *(S,S,S,S)*-**50** makrociklus szintéziséhez szükséges kulcsintermediert (27. ábra).



27. ábra

Az általam előállított koronaéterek enantiomerfelismerő képességének vizsgálata NMR titrálós módszerrel elkezdődött, de csak részben fejeződött be. A kapott részeredmények kiértékelését még nem végeztük el.

4 Kísérleti rész

4.1 Általános megjegyzések

Az infravörös spektrumok Zeiss Specord IR 75 spektrométeren készültek. Az optikai forgatásokat Perkin-Elmer 241 típusú polariméteren mértük, melyet a mentol mindkét enantiomerjének optikai forgatásának mérésével kalibráltunk. Az ^1H (500 MHz) és ^{13}C (125 MHz) NMR spektrumokat Bruker DRX-500 Avance, az ^1H (80 MHz) spektrumokat Varian AW-80 spektrométeren rögzítettük. Az elemanalíziseket az Eötvös Loránd Tudományegyetem Szerves Kémia Tanszékén végezték el. A tömegspektrumokat, ill. moltömegeket VG-2AB-2 SEQ reverz geometriájú tömegspektrométerrel határoztuk meg. Az olvadáspontokat Boetius mikro-olvadáspont mérő készüléken mértük meg és az értékeket nem korrigáltuk. A kiindulási anyagokat a Sigma-Aldrich Kft.-től szereztük be (az ettől eltérő eseteket külön jelölöm). A vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatokhoz szilikagél 60 F₂₅₄-t (Merck) és neutrális alumínium oxid 60 F₂₅₄-t (Merck) használtam, míg az oszlopkromatográfiához szilikagél 60-t (70-230 mesh, Merck) és neutrális, aktivált Brockman I típusú alumínium oxidot. Az oldószereket a jól bevált módszerek szerint tisztítottam, ill. abszolútizáltam⁸¹. A bepárlásokat csökkentett nyomáson, rotációs bepárló készülékkel végeztem.

4.2 2,6-Bisz(toziloximetil)-piridin (16)^{31a,71}

Az **59** diészter (10,0 mmol; 1,95 g) etanollal (25 ml) készült oldatához argon alatt, 0 °C-on kis részletekben NaBH₄-et (1,4 g, 37 mmol) adagolunk. Az adagolás befejezése után az elegyet 30 percig 0 °C-on kevertetjük, majd addig refluxáltatjuk, míg a reakció végbe nem megy (VRK toluol-MeOH 4:1). Ekkor az oldószert lepároljuk és a maradékot vákuumekszikátorban, KOH felett megszáritjuk. A kapott nyers **60** diolt DKM-40%-os vizes KOH oldat erőteljesen kevert kétfázisú rendszerben oldjuk, 0°C-ra hűtjük és tozil-kloridot (4,3 g, 22,6 mmol) adunk hozzá. A hűtést 30 perc elteltével megszüntetjük és a kevertetést szobahőmérsékleten folytatjuk míg a reakció végbe nem megy (VRK toluol-MeOH 4:1). Az elegyet rázótlcsérbe mossuk víz-DKM eleggyel (100-100 ml) és a fázisok elválasztása után a vizes fázist diklórmetánnal extraháljuk (3x100 ml). Az egyesített szerves extraktumot vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot metanollal eldörzsölve **16** ditozilátot fehér kristályként kapjuk meg (4,2 g; 94%).

O.p.: 119-120 °C (irod.^{31a}: 121-122 °C). Az így kapott **16** ditozilát minden egyéb fizikai és spektroszkópiai adata megegyezik az irodalomban^{31a} közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.3 (4*R*,5*R*,13*R*,14*R*)-4,5,13,14-Tetrabutyl-3,6,9,12,15-pentaoxa-21-azabiciklo[15.3.1]heneikoza-1(21),17,19-trién [(*R,R,R,R*)-39]

Nátriumhidrid (0,30 g; 7,5 mmol; 60% ásványolajos diszperzió) THF-nal (5 ml) készült szuszpenziójához 0 °C-on argon atmoszféra alatt becsepegtetjük (*R,R,R,R*)-**43** (736 mg; 1,76 mmol) THF-os (12 ml) oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, és 15 percet kevertetjük szobahőmérsékleten, majd további egy órát 50 °C-on. Ezután a reakcióelegyet metanolos szárazjéggel -78 °C-ra hűtjük, majd becsepegtetjük **16** ditozilát (787 mg; 1,76 mmol) THF-nal (15 ml) készült oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre és másnapig kevertetjük ezen a hőfokon. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot felvesszük DKM-ban és vízzel extraháljuk. A vizes fázist ezután még háromszor kirázzuk DKM-nal, majd az egyesített szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, bepároljuk. A maradékot először alumínium oxidon (toluol-EtOH 100:1), majd szilikagélen (toluol-EtOH 9:1) végzett oszlopkromatográfiával tisztítva kapjuk meg (*R,R,R,R*)-**39** ligandumot (482 mg; 53%).

$[\alpha]_D^{23} = +8,9^\circ$ (*c* 0,62, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,89$ (mc, 12H), 1,31 (mc, 16 H), 1,45 (mc, 8H), 3,35 (mc, 2H), 3,43 (mc, 2H), 3,47 (mc, 4H), 3,59 (mc, 2H), 3,71 (mc, 2H), 4,70 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 4,88 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,72 (s, 1H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,1, 22,8, 22,9, 28,0, 28,1, 30,1, 30,2, 70,4, 70,9, 73,5, 80,1, 82,1, 121,0, 137,1, 158,3$ ppm; MS (FAB): Szám.: C₃₁H₅₆NO₅ 522,4146. Mért: 522,4159 (M+H); IR (film): $\nu = 2928, 2888, 2864, 1592, 1460, 1376, 1352, 1268, 1244, 1108, 992, 816, 760$ cm⁻¹.

4.4 (4*R*,5*R*,13*R*,14*R*)-19-Benziloxi-4,5,13,14-tetrabutyl-3,6,9,12,15-pentaoxa-21-azabiciklo[15.3.1]heneikoza-1(21),17,19-trién [(*R,R,R,R*)-40]

Az (*R,R,R,R*)-**43** diolból (500 mg; 0,84 mmol) és a **45** ditozilátból az (*R,R,R,R*)-**39** előállításához alkalmazott módszerrel kapjuk (*R,R,R,R*)-**40** makrociklust (272 mg; 52%).

$[\alpha]_D^{25} = +35,1^\circ$ (*c* 0,52, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,99$ (mc, 12H), 1,32 (mc, 12H), 1,49 (mc, 12H), 3,36 (mc, 2H), 3,47 (mc, 6H), 3,58 (mc, 2H), 4,66 (d, *J* = 13 Hz, 2H) 4,81 (d, *J* = 13 Hz, 2H) 5,14 (s, 2H), 6,99 (s, 2H), 7,39 (mc, 5H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,3, 22,9, 23,1,$

28,2, 28,4, 30,2, 30,3, 70,0, 70,6, 71,1, 73,4, 80,1, 82,2, 107,7, 127,8, 128,5, 128,9, 136,1, 160,4, 166,4 ppm; MS (FAB): Szám.: C₃₈H₆₂NO₆ 628,4577. Mért: 628,4563 (M+H); IR (film): $\nu = 2936, 2872, 1600, 1576, 1456, 1324, 1108, 864, 736, 696 \text{ cm}^{-1}$.

4.5 (4*S*,5*S*,13*S*,14*S*)-4,5,13,14-Tetrabutoximetil-3,6,9,12,15-pentaoxa-21-azabicyklo[15.3.1]heneikoza-1(21),17,19-trién [(*S,S,S,S*)-41]

Az (*S,S,S,S*)-**44** diolból (515 mg; 0,96 mmol) és a **16** ditozilátból (428 mg; 0,96 mmol) az (*R,R,R,R*)-**39** előállításához alkalmazott módszerrel kapjuk (*R,R,R,R*)-**41** makrociklust (101 mg; 16%).

$[\alpha]_D^{25} = +7,3^\circ$ (*c* 0,45, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,92$ (mc, 12H), 1,38 (mc, 8H), 1,55 (mc, 8H), 3,39-3,95 (m, 28H), 4,83 (d, *J* = 13 Hz, 2H) 4,89 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (t, 1H, *J* = 8 Hz) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,1, 14,2, 19,5, 19,6, 32,0, 70,6, 70,8, 71,0, 71,4, 71,5, 73,8, 78,6, 80,2, 121,3, 137,2, 158,4$ ppm; MS (FAB): Szám.: C₃₅H₆₄NO₉ 642,4586. Mért: 642,4581 (M+H); IR (film): $\nu = 2960, 2928, 2838, 2856, 1592, 1460, 1376, 1264, 1112, 872, 812, 760 \text{ cm}^{-1}$.

4.6 (4*S*,5*S*,13*S*,14*S*)-19-Benziloxi-4,5,13,14-tetrabutoximetil-3,6,9,12,15-pentaoxa-21-azabicyklo[15.3.1]heneikoza-1(21),17,19-trién [(*S,S,S,S*)-42]

Az (*S,S,S,S*)-**44** diolból (1,17 g; 2,18 mmol) és a **45** ditozilátból (1,20 g; 2,18 mmol) az (*R,R,R,R*)-**39** előállításához alkalmazott módszerrel kapjuk (*S,S,S,S*)-**42** makrociklust (1,04 g; 64%).

$[\alpha]_D^{23} = +20,5^\circ$ (*c* 1,9, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,91$ (mc, 12H), 1,37 (mc, 8H), 1,56 (mc, 8H), 3,40-3,67 (m, 24H), 3,79 (mc, 4H), 4,65-4,81 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 6,96-7,05 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 5H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,2, 19,6, 32,0, 70,0, 70,5, 70,8, 71,5, 71,5, 71,6, 73,5, 78,5, 79,4, 107,9, 127,9, 128,5, 128,9, 136,1, 160,2, 166,3$ ppm; MS (FAB): Szám.: C₄₂H₇₀NO₁₀ 748,5000. Mért: 748,5011 (M+H); IR (film): $\nu = 2960, 2928, 2888, 1600, 1456, 1372, 1112, 736, 696 \text{ cm}^{-1}$.

4.7 (5*R*,6*R*,14*R*,15*R*)-6,14-Dibutil-7,10,13-trioxanonadekán-5,15-diol [(*R,R,R,R*)-43]

Az (*R,R,R,R*)-71 dibenzilétert (600 mg; 1,0 mmol) 10% csontszenes palládium katalizátor segítségével EtOH-ban (10 ml) debenzileztem. A katalizátor kiszűrése, majd a szűrlet bepárlása után kapott nyersterméket szilikagélen kromatografálva (hexán-aceton 10:1) kaptam meg (*R,R,R,R*)-43 diolt (402 mg; 97%).

$[\alpha]_D^{25} = +11,0^\circ$ (*c* 0,36, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,91$ (t, *J* = 7,0 Hz, 12H), 1,31-1,53 (m, 24H), 3,10 (mc, 2H), 3,42 (bs, 2H), 3,47 (mc, 2H), 3,60 (mc, 2H), 3,68 (quint, *J* = 7 Hz, 4H), 3,80 (mc, 2H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,3, 23,0, 23,2, 27,9, 28,0, 31,2, 33,1, 70,4, 70,9, 73,7, 84,9$ ppm; IR (film): $\nu = 3456, 2928, 2872, 1464, 1424, 1348, 1328, 1272, 1100, 732$ cm⁻¹.

4.8 (7*S*,8*S*,16*S*,17*S*)-8,16-Bisz(butoximetil)-5,9,12,15,19-pentaoxatrikozán-7,17-diol [(*S,S,S,S*)-44]

Nátriumhidrid (2,7 g; 90 mmol; 80% ásvanyi olajos szuszpenzió) THF-nal (20 ml) készült szuszpenziójához 0 °C-on argon atmoszféra alatt becsepegtetjük (*S,S*)-76 (10,7 g; 33,0 mmol) THF-os (20 ml) oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, és 15 percet kevertetjük szobahőmérsékleten, majd további egy órát 50 °C-on. Ezután a reakcióelegyet 0 °C-ra hűtjük, majd becsepegtetjük 54 dítózilát (4,3 g; 10 mmol) THF-nal (15 ml) készült oldatát. A reakcióelegyet 60 °C-on 2 órát, majd szobahőmérsékleten másnapig kevertetjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot felvesszük DKM-ban és vízzel extraháljuk. A vizes fázist ezután még háromszor kirázzuk DKM-nal, majd az egyesített szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. A kapott nyers (*S,S,S,S*)-77-et az (*R,R,R,R*)-43-hoz hasonlóan debenzilezzük. A szokásos feldolgozás után a maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítva (DKM-aceton 9:1) kapjuk meg (*S,S,S,S*)-44-et (2,5 g; 45 %), és a melléktermék (*S,S*)-1,4-*O,O'*-dibutiltreitolt [(*S,S*)-48; 1,8 g].

$[\alpha]_D^{23} = +22,2^\circ$ (*c* 1,0, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,92$ (t, *J* = 7,3 Hz, 12H), 1,36 (mc, 8H), 1,55 (mc, 8H), 3,17 (bs, 2H), 3,43-3,67 (m, 24H), 3,79 (mc, 2H), 3,92 (mc, 2H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,1, 19,5, 32,0, 70,6, 70,8, 71,1, 71,3, 71,5, 71,6, 80,2$ ppm; IR (film): $\nu = 3448, 2928, 2896, 2872, 1728, 1464, 1376, 1268, 1120, 768$ cm⁻¹.

4.9 4-Benziloxi-2,6-bisz(toziloximetil)-piridin (45)⁷¹

A **66** diészter (10,0 mmol; 2,9 g) etanollal (25 ml) készült oldatához argon alatt, 0°C-on kis részletekben NaBH₄-et (1,4 g, 37 mmol) adagolunk. Az adagolás befejezése után az elegyet 30 percig 0°C-on kevertetjük, majd addig refluxáltatjuk, míg a reakció végbe nem megy (VRK toluol-MeOH 4:1). Ekkor az oldószert lepároljuk és a maradékot vákuumekszikátorban, KOH felett megszáritjuk. A kapott nyers **67** diolt DKM-40%-os vizes KOH oldat erőteljesen kevert kétfázisú rendszerben oldjuk, 0°C-ra hűtjük és tozil-kloridot (4,3 g, 22,6 mmol) adunk hozzá. A hűtést 30 perc elteltével megszüntetjük és a kevertetést szobahőmérsékleten folytatjuk míg a reakció végbe nem megy (VRK toluol-MeOH 4:1). Az elegyet rázótolcsérbe mossuk víz-DKM eleggyel (100-100 ml) és a fázisok elválasztása után a vizes fázist diklórmétánnal extraháljuk (3x100 ml). Az egyesített szerves extraktumot vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot metanollal eldörzsölve **45** ditozilátot fehér kristályként kapjuk meg (4,43 g; 80%).

O.p.: 116-117 °C, ¹H NMR (CDCl₃): δ = 2,4 (s, 6H), 4,9 (s, 4H), 5,0 (s, 2H), 6,9 (s, 2H), 7,3-7,5 (m, 9H), 7,8 (d, *J* = 8 Hz, 4H) ppm; IR (KBr), ν = 3050, 3000, 2900, 2150, 1600, 1570, 1450, 1370, 1350, 1320, 1110, 1040, 1030, 980, 960, 880, 850, 810, 730, 700, 690, 670, 550 cm⁻¹; a C₂₈H₂₇NO₇S₂ összegképletre számított elemi analízis: C, 60,74; H, 4,91; N, 2,53%; mért elemi összetétel: C, 60,45; H, 4,86; N, 2,60%.

4.10 (5*R*,6*R*)-Dekán-5,6-diol [(*R,R*)-**46**]⁷³

Víz (5 ml) és ^tBuOH (5 ml) elegyéhez β-AD-mixet (1,4 g) adunk. Szobahőmérsékleten kevertetve két tiszta fázis keletkezik, az alsó vizes fázis halványsárga. Metánszulfonsavamidot (95 mg; 1 mmol) adunk hozzá, majd az elegyet 0 °C-ra hűtjük, ekkor a sók egy része kiválik. Ezután a reakcióelegybe mérjük **68** olefint (140 mg; 1,0 mmol) és a reakcióelegyet egy napon át ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Nátriumszulfitot (1,5 g) adunk hozzá, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és egy órát kevertetjük. DKM-nal (10 ml) extraháljuk, majd a vizes fázist még háromszor kirázzuk DKM-nal (3x5 ml). Az egyesített szerves fázist 2N KOH oldattal mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk, bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon átengedve (hexán-EtOAc 4:1) kapjuk (*R,R*)-**46** diolt (136 mg; 78%).

O.p.: 51 °C; $[\alpha]_D^{23} = +38,1^\circ$ (*c* 0,95, EtOH) [irod.⁷³: $[\alpha]_D^{20} = +38,6^\circ$ (*c* 0,995, EtOH)]. A fenti módon előállított (*R,R*)-**46** diol minden egyéb fizikai és spektroszkópai adata megegyezik az irodalomban⁷³ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.11 (6*S*,7*S*)-Dodekán-6,7-diol [(*S,S*)-**47**]

Az (*S,S*)-**87** acetonidot (570 mg; 2,36 mmol) felvesszük MeOH-ban (10 ml), néhány csepp cc HCl-at adunk hozzá és az elegyet a kiindulási anyag eltűnéséig (toluol-EtOAc 20:1) kevertetjük szobahőmérsékleten. Az oldószert lehajtva, majd a maradékot hexánból átkristályosítva kapjuk (*S,S*)-**47** diolt (398 mg; 84%).

O.p.: 48-49 °C; $[\alpha]_D^{23} = -29,7^\circ$ (*c* 0,508, DKM); ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,90$ (t, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,26-1,51 (m, 16H), 2,10 (s, 2H), 3,41 (d, *J* = 6,85 Hz) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,25$, 22,83, 25,56, 32,10, 33,81, 74,76 ppm; IR (film): $\nu = 3384, 2928, 1464, 1372, 1352, 1144, 1080, 1000, 920, 856, 720$ cm⁻¹.

4.12 (2*S*,3*S*)-1,4-Dibutoxibután-2,3-diol [(*S,S*)-**48**]⁷⁵

Az irodalmi eljárást módosítva állítottam elő (*S,S*)-**48** diolt.

Az (*S,S*)-**82** acetonidot (7,40 g; 27 mmol) felvesszük MeOH-ban (100 ml), cc HCl-at (1 ml) adunk hozzá és a reakcióelegyet a kiindulási anyag eltűnéséig (hexán-aceton 2:1) kevertetjük szobahőmérsékleten. Az oldószert lehajtva és a maradékot vákuumban desztillálva kapjuk (*S,S*)-**48** diolt (4,93 g; 78%).

F.p.: 118 °C/0.1 Hgmm (irod.⁷⁵: 84 °C/0,01 Hgmm); $[\alpha]_D^{23} = +6,95^\circ$ (*c* 5,1, benzol) {irod.⁷⁵: $[\alpha]_D = +7,14^\circ$ (*c* 5, benzol)}. A fenti módon előállított (*S,S*)-**48** diol minden spektroszkópai adata megegyezik az irodalomban⁷⁵ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.13 (4*R*,5*R*,15*R*,16*R*)-10,21-Dibenziloxi-4,5,15,16-tetrabutil-3,6,14,17-tetraoxa-23,24-diazatriciklo[17.3.1.1^{8,12}]tetrakoza-1(23),8,10,12(24),19, 21-hexaén [(*R,R,R,R*)-**49**]

Az (5*R*,6*R*)-dekán-5,6-diolból [(*R,R*)-**46**; 0,86 g; 4,94 mmol] és a **45** ditionálból⁷¹ (2,72 g; 4,94 mmol) az (*R,R,R,R*)-**39** előállításához alkalmazott módszerrel kapjuk (*R,R,R,R*)-**49** makrociklust (420 mg, 22%).

O.p.: 82-83 °C (EtOH). $[\alpha]_D^{23} = +3,8^\circ$ (*c* 0,42, CH₂Cl₂), ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,88$ (t, *J* = 7,0 Hz, 12H), 1,26-1,27 (m, 12H), 1,37-1,54 (m, 12H), 3,47-3,49 (m, 4H), 4,58 (d, *J* = 13,0 Hz, 4H), 4,66 (d, *J* = 13,0 Hz, 4H), 5,06 (s, 4H), 6,88, (s, 4H), 7,34-7,36 (m, 10H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,1, 22,7, 28,3, 29,5, 69,5, 72,7, 79,3, 106,6, 127,2, 127,6, 127,9, 128,3, 159,3$ ppm; IR (film): $\nu = 3080, 3030, 2952, 2872, 1600, 1584, 1576, 1496, 1456, 1360, 1344, 1328, 1156, 1136, 1104, 1052, 1020$ cm⁻¹; a C₄₈H₆₆N₂O₆ összegképletre számított elemi analízis: C, 75,16; H, 8,67; N, 3,65. Mért elemi összetétel: C, 75,23; H, 8,51; N, 3,42.

4.14 (4*S*,5*S*,15*S*,16*S*)-10,21-Dibenziloxi-4,5,15,16-tetrapentil-3,6,14,17-tetraoxa-23,24-diazatriciklo[17.3.1.1^{8,12}]tetrakoza-1(23),8,10,12(24),19, 21-hexaén [(*S,S,S,S*)-50]

Az (*S,S*)-**47** diolból (0,749 g; 3,7 mmol) és a **45** ditozilátból⁷¹ (2,04 g; 3,70 mmol) az (*R,R,R,R*)-**39** előállításához alkalmazott módszerrel kapjuk (*S,S,S,S*)-**50** makrociklust (217 mg, 14%).

$[\alpha]_D^{23} = -26,5^\circ$ (*c* 0,562, DKM); ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,87$ (t, *J* = 7 Hz, 12H), 1,26-1,32 (m, 24H), 1,37-1,48 (m, 8H), 3,54-3,56 (m, 4H), 4,68 (d, *J* = 13 Hz, 4H), 4,78 (d, *J* = 13 Hz, 4H), 5,12 (s, 4H), 6,87 (s, 4H), 7,34-7,36 (m, 10H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,2, 22,8, 26,2, 30,1, 32,1, 68,9, 73,1, 79,9, 107,1, 127,8, 128,1, 128,5, 128,9, 163,1$ ppm.

4.15 (4*S*,5*S*,15*S*,16*S*)-4,5,15,16-Tetrabutoximetil-3,6,14,17-tetraoxa-23,24-diazatriciklo[17.3.1.1^{8,12}]tetrakoza-1(23),8,10,12(24),19,21-hexaén [(*S,S,S,S*)-51]

Az (*S,S*)-1,4-*O,O'*-dibutiltreitolból [(*S,S*)-**48**⁷⁵; 1,50 g; 6,4 mmol] és a **16**⁷¹ ditozilátból (2,86 g, 6,4 mmol) az (*R,R,R,R*)-**39** előállításához alkalmazott módszerrel kapjuk (*S,S,S,S*)-**51** makrociklust (413 mg; 18%).

$[\alpha]_D^{23} = +13,4^\circ$ (*c* 0,372, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,94$ (t, *J* = 7,1 Hz, 12H), 1,33-1,41 (m, 8H), 1,53-1,60 (m, 8H), 3,4-3,6 (m, 12H), 3,66-3,87 (m, 8H), 4,69 (d, *J* = 13,2 Hz, 4H), 4,90 (d, *J* = 13,2 Hz, 4H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 4H), 7,66 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,1, 19,6, 32,0, 70,7, 71,5, 73,4, 78,6, 120,6, 137,1, 157,9$ ppm; IR (film): $\nu = 3064, 3040, 2928, 2888, 2872, 1592, 1540, 1460, 1376, 1312, 1264, 1104, 1004, 992, 856, 804, 760$ cm⁻¹; MS (FAB): a C₃₈H₆₃N₂O₈ összegképletre számított molsúly: 675,4584. Mért: 675,4567 (M+H).

4.16 (4*S*,5*S*,15*S*,16*S*)-10,21-Dibenziloxi-4,5,15,16-tetrabutoximetil-3,6,14,17-tetraoxa-23,24-diazatriciklo[17.3.1.1^{8,12}]tetrakoza-1(23),8,10, 12(24),19,21-hexaén [(*S,S,S,S*)-52]

Az (*S,S*)-**48** diolból⁷⁵ (702 mg; 3 mmol) és a **45**⁷¹ ditozilátból (1,66 g; 3 mmol) az (*R,R,R,R*)-**39** előállításához alkalmazott módszerrel kapjuk (*S,S,S,S*)-**52** makrociklust (210 mg; 18%).

$[\alpha]_D^{23} = +6,5^\circ$ (*c* 0,34, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,89$ (t, *J* = 7,2 Hz, 12H), 1,36-1,41 (m, 8H), 1,53-1,61 (m, 8H), 3,42-3,54 (m, 12H), 3,68 (d, *J* = 10,2 Hz, 4H), 3,83 (d, *J* = 6,2 Hz, 4H), 4,63 (s, 8H), 5,08 (s, 4H), 7,00 (s, 4H), 7,30-7,42 (m, 10H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,1, 19,6, 32,0, 70,0, 70,7, 71,6, 73,1, 78,5, 107,2, 127,9, 128,5, 128,8, 136,1, 160,4, 166,4$ ppm; IR (film): $\nu = 3080, 3062, 3030, 2958, 2890, 2872, 1602, 1582, 1573, 1498, 1458, 1364, 1328, 1155, 1136, 1102, 1052, 1020$ cm⁻¹; a C₅₂H₇₄N₂O₁₀ összegképletre számított elemi analízis: C, 70,40; H, 8,41; N, 3,16. Mért elemi összetétel: C, 70,32; H, 8,48; N, 3,24.

4.17 (2*S*,3*S*,11*S*,12*S*)-2,3,11,12-Tetrabutoximetil-18-korona-6 éter [(*S,S,S,S*)-53]

Az (*S,S,S,S*)-**44** diolból (538 mg, 1,00 mmol) és az **54** ditozilátból (414 mg, 1,00 mmol) az (*R,R,R,R*)-**39** előállításához alkalmazott módszerrel kapjuk (*S,S,S,S*)-**53** makrociklust (318 mg, 52 %).

$[\alpha]_D^{25} = +13,8^\circ$ (*c* 0,76, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,91$ (t, *J* = 7,2 Hz, 12H), 1,33-1,40 (m, 8H), 1,52-1,57 (m, 8H), 3,37-3,46 (m, 12H), 3,57-3,64 (m, 20H), 3,79-3,85 (m, 4H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,4, 19,6, 32,0, 70,9, 71,3, 71,6, 71,7, 80,1$ ppm; IR (film) $\nu_{\max} = 2928, 2896, 2864, 1464, 1376, 1320, 1296, 1248, 1120, 844$ cm⁻¹; MS (FAB) a C₃₂H₆₄O₁₀Na összegképletre számított molsúly: 631,4901. Mért: 631,4923 (M+Na).

4.18 (4*R*,5*R*,13*R*,14*R*)-4,5,13,14-Tetrabutil-3,6,9,12,15-pentaoxa-21-azabiciklo[15.3.1]heneikoza-17,20-dién-19(21*H*)-on [(*R,R,R,R*)-55]

Az (*R,R,R,R*)-**40** makrociklust (410 mg, 0,6 mmol) az (*R,R,R,R*)-**43** előállításához alkalmazott módszerrel debenzilezve, majd szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítva (benzol-EtOH-25% aq. NH₄OH, 9:2:0,2) kapjuk (*R,R,R,R*)-**55** koronaétert (278 mg, 80%).

$[\alpha]_D^{25} = +1,61^\circ$ (*c* 5,6, CH₂Cl₂); ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,92$ (t, *J* = 7,0 Hz, 12H), 1,32-1,50 (m, 24H), 3,28 (mc, 4H), 3,63 (mc, 4H), 3,78 (mc, 2H), 3,90 (mc, 2H), 4,47 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 4,58 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 6,44 (s, 2H), 10,41 (br s, 1H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,3, 23,2,$

27,4, 31,0, 31,3, 69,3, 71,0, 81,8, 82,5, 104,2, 148,0, 180,6 ppm; IR (film): $\nu =$ 3302, 2928, 2838, 2856, 1636, 1536, 1450, 1376, 1130, 868 cm^{-1} ; MS (FAB): a $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{NO}_6$ összegképletre számított molsúly: 538,4108. Mért: 538,4129 (M+H).

4.19 (4*S*,5*S*,13*S*,14*S*)-4,5,13,14-Tetrabutoximetil-3,6,9,12,15-pentoxa-21-azabiciklo[15.3.1]heneikoza-17,20-dién-19(21*H*)-on [(*S*,*S*,*S*,*S*)-56]

Az (*S*,*S*,*S*,*S*)-42 makrociklust (934 mg, 1,25 mM) az (*R*,*R*,*R*,*R*)-43 hasonlóan előállításához alkalmazott módszerrel debenzilezve kapjuk (*S*,*S*,*S*,*S*)-56 koronaétert (800 mg, 98%).

$[\alpha]_D^{25} = +18,3^\circ$ (*c* 1,58, CH_2Cl_2). ^1H NMR (CDCl_3): $\delta =$ 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 12H), 1,33 (q, $J = 7,0$ Hz, 8H), 1,51 (quint, $J = 7,0$ Hz, 8H), 3,41 (quint, $J = 7,0$ Hz, 8H), 3,52-3,65 (m, 16H), 3,88 (mc, 4H), 4,53 (d, $J = 13$ Hz, 2H) 4,63 (d, $J = 13$ Hz, 2H) 6,16 (s, 2H), 10,88 (bs, 1H) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta =$ 14,1, 19,5, 31,9, 69,5, 70,2, 70,5, 70,5, 70,7, 71,6, 71,6, 78,8, 78,9, 114,4, 147,7, 180,3 ppm; IR (film): $\nu =$ 3304, 2936, 2888, 2872, 1960, 1632, 1464, 1376, 1116 cm^{-1} ; MS (FAB): a $\text{C}_{35}\text{H}_{64}\text{NO}_{10}$ összegképletre számított molsúly: 658,4530, Mért: 658,4564 (M+H).

4.20 (4*R*,5*R*,15*R*,16*R*)-4,5,15,16-Tetrabutyl-3,6,14,17-tetraoxa-23,24-diazatriciklo[17.3.1.1^{8,12}]tetraKOza-1(22),8,11,19-tetraén-10,21(23*H*, 24*H*)-dion [(*R*,*R*,*R*,*R*)-57]

Az (*R*,*R*,*R*,*R*)-49 makrociklust (160 mg, 0,21 mmol) az (*R*,*R*,*R*,*R*)-43 előállításához alkalmazott módszerrel debenzilezve, majd a maradékot forró acetonban elvakargatva kapjuk (*R*,*R*,*R*,*R*)-57 koronaétert (100 mg, 77%).

O.p.: 241-243 °C. $[\alpha]_D^{23} = -5,7^\circ$ (*c* 0,52, DKM). ^1H NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\delta =$ 0,86-0,91 (m, 12H), 1,26-1,34 (m, 24H), 3,62 (m, 4H), 4,79 (d, $J = 15,0$ Hz, 4H), 4,98 (d, $J = 15,0$ Hz, 4H), 7,07 (s, 4H), 11,67 (s, 2H) ppm, ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): $\delta =$ 13,7, 22,6, 27,5, 30,5, 67,4, 83,0, 109,9, 152,1, 171,6 ppm; IR (KBr): $\nu =$ 3432, 3224, 2950, 2886, 2872, 1636, 1558, 1524, 1452, 1432, 1408, 1350, 1100, 952, 858 cm^{-1} ; MS (FAB): a $\text{C}_{34}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_6$ összegképletre számított molsúly: 587,4060. Mért: 587,4062 (M+H).

4.21 (4*S*,5*S*,15*S*,16*S*)-4,5,15,16-Tetrabutoximetil-3,6,14,17-tetraoxa-23,24-diazatriciklo[17.3.1.1^{8,12}]tetrakoza-1(22),8,10,11,18-tetraén-10(23H),21(24H)-dion [(*S,S,S,S*)-58]

Az (*S,S,S,S*)-**52** makrociklust (93 mg, 0,105 mmol) az (*R,R,R,R*)-**43** előállításához alkalmazott módszerrel debenzilezve, majd a maradékot preparatív VRK-val (toluol-EtOH 9:1) tisztítva kapjuk (*S,S,S,S*)-**58** koronaétert (55 mg, 74%).

$[\alpha]_D^{23} = +26,6^\circ$ (*c* 1,08, DKM); ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,89$ (t, *J* = 7,2 Hz, 12H), 1,30-1,33 (m, 8H), 1,48-1,54 (m, 8H), 3,36-3,43 (m, 8H), 3,37-3,41 (m, 4H), 3,59-3,61 (m, 4H), 4,59 (d, *J* = 14,0 Hz, 4H), 4,73 (d, *J* = 14,0 Hz, 4H), 6,32 (s, 4H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 13,8, 19,3, 31,5, 68,5, 69,7, 71,6, 78,8, 113,6, 147,9, 169,0$ ppm; IR (film): $\nu = 3432, 3128, 2960, 2928, 2870, 1640, 1488, 1424, 1384, 1204, 1116$ cm⁻¹; MS (FAB): a C₃₈H₆₃N₂O₁₀ összegképletre számított molsúly: 707,4483. Mért: 707,4486 (M+H).

4.22 4-Oxo-4*H*-pirán-2,6-dikarbonsav (kelidonsav; 63)^{71,82}

Argon atmoszféra alá helyezünk absz. EtOH-t (360 ml), majd fém nátriumot adunk hozzá (23,0 g; 1,0 mol). A teljes feloldódás érdekében 50 °C-ra melegítjük a reakcióelegyet, és a nátrium teljes feloldódása után kapott tiszta oldathoz absz. acetont (**61**; 38 ml; 29,0 g; 0,50 mol) és frissen desztillált dietil-oxalát (**62**; 144 ml; 155,0 g; 1,06 mol) előre elkészített elegyét adjuk hozzá gyorsan csepegtetve. A beadagolás után sárga csapadék válik ki. A reakcióelegyet ezután hatvan percig 60 °C-on tartjuk, majd lassan csepegtetve 10 %-os vizes sósavat (300 ml) adunk hozzá és a keverést 1 napig folytatjuk ezen a hőfokon. A reakcióidő eltelté után az oldatot a felére pároljuk be, majd lassan csepegtetve 10 %-os vizes sósavat (300 ml) adunk hozzá. A beadagolás után a reakcióelegyet 3 napig szobahőmérsékleten kevertetjük, desztillált vizet (150 ml) adunk hozzá és 10 percnyi forralás után egy éjszakán át hűtőszekrényben tároljuk. A kivált kristályokat kiszűrjük, desztillált vízzel mossuk, és levegőn szárítjuk. A száraz nyersterméket csontszénes derítés mellett forró vízből átkristályosítva kapjuk a kelidonsavat (**63**; 81,0 g; 88 %).

O.p.: 271-272 °C [irod.⁸²: (bomláspon): 257 °C]. A fenti módon előállított **63** dikarbonsav minden spektroszkópai adata megegyezik az irodalomban⁸² közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.23 1,4-Dihidro-4-oxo-2,6-piridindikarbonsav (kelidámsav; 64)^{71,83}

Ammónium-hidroxid oldatba (500 ml; 25%) 0°C-on részletekben beadagolunk kelidonsavat (**63**; 50,0 g; 248 mmol), majd a kapott szuszpenziót szobahőfokon kevertetjük 2 napig. Egy napi kevertetés után az oldat kitisztul. A felesleges ammónium-hidroxid oldatot csökkentett nyomáson lepároljuk, a nedves nyerstermékhez desztillált vizet (500 ml) adunk, majd az oldatot csontszén (10 g) hozzáadásával 5 percig forraljuk, majd szűrjük. A víztiszta oldatot jeges-vizes fürdőben lehűtjük és a pH-ját cc. HCl-val 1-re állítjuk. A kivált csapadékot szűrjük, jeges vízzel mossuk, majd levegőn szárítva kapjuk meg a kelidámsavat (**64**; 50,0 g; 92 %).

O.p.: 265 °C [irod.⁸³: (bomláspon) 248 °C].

A fenti módon előállított **64** dikarbonsav minden spektroszkópai adata megegyezik az irodalomban⁸³ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.24 Dimetil-1,4-dihidro-4-oxo-2,6-piridindikarboxilát (dimetil-keli-damát; 65)⁸³

Kelidámsavat (**64**; 36,0 g; 178 mmol) MeOH-ban (360 ml) szuszpendálunk, majd sós-jeges hűtés közben lassan tionilkloridot (121 g; 1,0 mol; 74,5 ml) csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet két napig kevertetjük, miközben fokozatosan felmelegszik szobahőmérsékletre. Ezután az elegyet szárazra pároljuk, a maradékot 8%-os vizes ammónium-acetát oldattal (380 ml) eldörzsöljük. A szuszpenziót jeges hűtés mellett kapargatjuk, a nagyobb darabokat szétnyomkodjuk. A szuszpenziót szűrjük és legalább háromszor jéghideg desztillált vízzel felszuszpendálva mossuk. A nyersterméket MeOH-ból átkristályosítva kapjuk **65** dimetilésztert (34,6 g; 92%).

O.p.: 171-172 °C (irod.⁸³: 170-171 °C).

A fenti módon előállított **65** diészter minden spektroszkópai adata megegyezik az irodalomban⁸³ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.25 Dimetil-4-benziloxi-2,6-piridindikarboxilát (66)⁸

A **65** dimetil-kelidamátot (2 g, 9,5 mmol) benzilkloriddal (5 mmol; 1,33 g) DMF-ban (20 ml) K₂CO₃ (2,2 g, 15,8 mmol) jelenlétében 90 °C-on kevertetjük 3 órát. A reakciót VRK-val követjük (toluol-MeOH 4:1). A reakció befejeződése után az oldószert lepároljuk és a maradékot víz és DKM (100-100 ml) elegyében felvesszük. A fázisok elválasztása után a vizes fázist DKM-nal extraháljuk (3x50 ml), majd az egyesített szerves fázist vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk,

szűrjük és bepároljuk. A nyersterméket toluolból átkristályosítva kapjuk meg a kívánt **66** vegyületet (2,29 g; 80%).

O.p.: 110-111 °C (irod.⁸: 112-113 °C). A fenti módon előállított **66** benziléter minden spektroszkópiai adata megegyezik az irodalomban⁸ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.26 (*R,R*)-2-Fenil-4,5-dibutil-1,3-dioxolán [(*R,R*)-**69**]

Benzaldehyd dimetilacetál (4,9 g; 32 mmol) és (*R,R*)-**46**⁷³ (4,7 g; 27 mmol) DMF-os (20 ml) oldatához PTS-t (260 mg; 1,4 mmol) adunk. A reakcióelegyet 60 °C-on kevertetjük a reakció lejátszódásáig, majd jéghideg vizes NaHCO₃ (3 m/m % ; 150 ml) oldatra öntjük. A keletkező szuszpenziót éterrel extraháljuk (3x100 ml), majd az egyesített szerves fázist vízzel (70 ml) mosva, MgSO₄ felett szárítva és bepárolva kapjuk (*R,R*)-**69** dioxolánt (6,6 g; 100%).

$[\alpha]_D^{23} = +16,7^\circ$ (CHCl₃, *c* 1,14). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,94$ (2t, *J* = 7,0, 6H), 1,41 (mc, 6H), 1,55 (mc, 3H), 1,67 (mc, 3H), 3,79 (mc, 2H), 5,89 (s, 1H), 7,36-7,40 (m, 3H), 7,51 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,2, 22,9, 23,0, 28,4, 28,5, 32,9, 33,0, 81,8, 83,1, 102,8, 126,9, 128,5, 129,3, 138,7$ ppm; IR (film): $\nu = 2960, 2936, 2864, 1460, 1408, 1380, 1220, 1092, 1076, 1004, 760, 696$ cm⁻¹.

4.27 (*R,R*)-6-Benziloxi-dekán-5-ol [(*R,R*)-**70**]

Az előző lépésben kapott (*R,R*)-**69** dioxolánt (6,6 g; 26,8 mmol) feloldjuk DKM-ban (200 ml), 0 °C-ra hűtjük és DIBALH-t (90 ml; 1,5 M toluolos oldat) csepegtetünk hozzá. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni és egy napot kevertetjük. Ezután 0 °C-ra hűtjük és óvatosan metanolt (12 ml), majd telített ammónium-klorid oldatot (30 ml) csepegtetünk bele. Az így megbontott elegyhez 5% HCl-at (50 ml) adunk, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával (hexán-aceton 9:1) tisztítva kapjuk (*R,R*)-**70** monobenzilétert (5,6 g; 84%).

$[\alpha]_D^{25} = +22,3^\circ$ (*c* 0,87, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,93$ (mc, 6H), 1,33-1,67 (m, 12H), 2,21 (bs, 1H), 3,29 (q, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,51 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,5, 23,2, 23,5, 27,8, 28,4, 30,5, 33,7,$

72,9, 73,1, 82,9, 128,2, 128,3, 128,9, 139,0 ppm; IR (film): $\nu = 3550, 3510, 3440, 3405, 3030, 3000, 2935, 2910, 1495, 1466, 1450, 1380, 1215, 1100, 1075, 1020, 745, 705 \text{ cm}^{-1}$.

4.28 (5*R*,6*R*,14*R*,15*R*)-5,15-Dibenziloxi-6,14-dibutil-7,10,13-trioxanonadekán [(*R,R*)-71]

Nátrium hidrid (260 mg; 6,5 mmol; 60%-os ásványolajos diszperzió) THF-os (10 ml) szuszpenziójához 0 °C-on argon atmoszféra alatt becepegtetjük az (*R,R*)-70 monobenziléter (1,2 g, 4,55 mM) THF-nal (10 ml) készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 percet és 50 °C-on egy órát kevertetjük, majd visszahűtjük 0 °C-ra és beadagoljuk az 54 ditozilát (0,624 g; 1,51 mmol) THF-nal (5 ml) készült oldatát. A reakcióelegyet ezután két órát kevertetjük 60 °C-on, majd egy napot szobahőmérsékleten. Az oldószert lepároljuk, a maradékhoz vizet adunk (20 ml) és DKM-nal (3x50 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítva (hexán-EtOAc 3:2) kapjuk (*R,R*)-71 teraetilénglikolt (0,658 g; 73 %).

$[\alpha]_D^{23} = +27,4^\circ$ (*c* 0,54, DKM). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,89$ (t, *J* = 7 Hz, 6H), 0,90 (t, *J* = 7 Hz, 6H), 1,30 (mc, 12H), 1,44 (mc, 8H), 1,56 (mc, 4H), 3,33 (mc, 2H), 3,41 (mc, 2H), 3,59 (mc, 4H), 3,63 (mc, 2H), 3,70 (mc, 2H), 4,55 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H) 4,63 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H) 7,26-7,36 (m, 10H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): $\delta = 14,5, 14,6, 23,3, 28,6, 30,1, 30,3, 70,5, 71,3, 73,1, 80,8, 82,1, 127,9, 128,4, 128,7, 139,5$ ppm; IR (film): $\nu = 3088, 3064, 3048, 3032, 2952, 1496, 1456, 1376, 1248, 1208, 1096, 736, 696 \text{ cm}^{-1}$.

4.29 Dietil-(4*R*,5*R*)-2-fenil-1,3-dioxolán-4,5-dikarboxilát [(*R,R*)-73]⁷⁶.

(*R,R*)-Dietil-tartarát [(*R,R*)-72; 19,1 g; 93 mmol], trietil-ortoformiát (14,5 g; 98 mmol) és benzaldehid (10,4 g; 98 mmol) elegyéhez PTS-t (10 mg; 0,05 mmol) adunk. Néhány perc alatt a hőmérséklet 40 °C-ra emelkedik, amit hűtőfürdő segítségével addig ezen a hőfokon tartunk, amíg az exoterm reakció le nem játszódik. Ezután az elegyet 100-120 °C-on tartjuk négy órán keresztül, miközben a keletkező alkoholt kidesztilláljuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, DKM-t (100 ml) adunk hozzá és telített nátrium-bikarbonát oldattal (20 ml) kirázzuk. A vizes fázist DKM-nal extraháljuk (50 ml), majd az egyesített szerves fázist Na₂SO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot csökkentett nyomáson ledesztillálva, majd a terméket éter-petroléter 5:1 elegyből kristályosítva kapjuk (*R,R*)-73 dioxolánt (18,5 g; 68%).

O.p.: 45-47 °C (irod.⁷⁶: 44-46 °C); f.p.: 150 °C/0,2 Hgmm (irod.⁷⁶: 146 °C/0,2 Hgmm); $[\alpha]_D^{23} = -32,9^\circ$ (*c* 1,76, CHCl₃) {irod.⁷⁶: $[\alpha]_D^{20} = -33,1^\circ$ (*c* 1,3, CHCl₃)}. A fenti módon előállított (*R,R*)-**73** dioxolán minden spektroszkópai adata megegyezik az irodalomban⁷⁶ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.30 (4*S*,5*S*)-(5-Hidroximetil-2-fenil-1,3-dioxolán-4-il)-metanol [(*S,S*)-74]⁷⁴

Az (*R,R*)-**73** diészter (6,0 g; 20,4 mmol) EtOH-lal (40 ml) készült oldatát 0 °C-on becsepegtetjük nátrium-tetrahidrido-borát (1,2 g; 30 mmol) EtOH-lal (30 ml) készült szuszpenziójához. A reakcióelegyet két-három órát kevertetjük 0 °C-on, majd az oldószert lehajtjuk. A maradékot felvesszük EtOAc-ban (50 ml) és telített só oldattal háromszor mossuk (3x10 ml), MgSO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. Az így kapott nyersterméket csökkentett nyomáson desztillálva kapjuk meg (*S,S*)-**74** diolt (3,53 g; 82%).

F.p.: 150-155 °C/0,05 Hgmm (irod.⁷⁴: 135 °C/0,02 Hgmm); $[\alpha]_D^{23} = +10,0^\circ$ (*c* 1,175, CHCl₃) {irod.⁷⁴: $[\alpha]_D^{23} = +10,1^\circ$ (*c* 1,2, CHCl₃)}. A fenti módon előállított (*S,S*)-**74** diol minden spektroszkópai adata megegyezik az irodalomban⁷⁴ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.31 (4*S*,5*S*)-2-Fenil-4,5-bisz(butoximetil)-1,3-dioxolán [(*S,S*)-75]

Nátrium hidrid (2,12 g; 70,7 mmol; 80 %-os ásványolajos diszperzió) DMF-os (10 ml) szuszpenziójához 0 °C-on argon atmoszféra alatt becsepegtetjük (*S,S*)-**74**⁷⁴ diol (5,3 g; 25,2 mmol) DMF-os (10 ml) oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 percet és 50 °C-on egy órát kevertetjük, majd visszahűtjük 0 °C-ra és beadagoljuk a butilbromid (9,8 g; 70 mmol) DMF-os (10 ml) oldatát. A reakcióelegyet négy órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd az oldószert lepároljuk, a maradékot felvesszük vízbe (50 ml) és DKM-nal (3x150 ml) extraháljuk. Az egyesített szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával (hexán-aceton 30:1) tisztítva kapjuk (*S,S*)-**75** dioxolánt (7,0 g; 86 %).

$[\alpha]_D^{25} = +0,67^\circ$ (*c* 2,40, CH₂Cl₂), $[\alpha]_{Hg365}^{25} = +21,04^\circ$ (*c* 2,40, CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃): $\delta = 0,92$ (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,38 (mc, 4H), 1,58 (mc, 4H), 3,51 (mc, 4H), 3,64 (mc, 4H), 4,12 (mc, 1H), 4,21 (mc, 1H), 5,95 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,49 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR

(CDCl₃): δ = 14,1, 19,5, 31,9, 71,3, 71,5, 71,8, 78,2, 78,6, 104,3, 127,0, 128,4, 129,5, 137,9 ppm;
IR (film): ν = 2944, 2928, 2896, 1460, 1376, 1280, 1220, 1112, 984, 744, 672 cm⁻¹.

4.32 (*S,S*)-1,4-*O,O'*-Dibutil-2-*O*-benziltreitol [(*S,S*)-76]

Az (*S,S*)-76 monobenzilétert az irodalomban⁷⁴ leírt eljárással analóg módon állítottam elő.

Az (*S,S*)-75 dioxolán (4,8 g; 14,9 mmol) DKM-nal (150 ml) készült oldatához 0 °C-on DIBALH-t (65 ml; 1,2 M toluolos oldat) csepegtetünk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy napot kevertetjük, majd 0 °C-ra hűtve óvatosan először metanolt (10 ml), majd telített vizes ammónium-klorid oldatot (20 ml), végül 5%-os vizes HCl-at (50 ml) adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával (hexán-aceton 5:1) tisztítva kapjuk (*S,S*)-76 monobenzilétert (4,0 g; 83 %).

$[\alpha]_D^{25} = +12,5^\circ$ (*c* 1,59, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃): δ = 0,91 (mc, 6 H), 1,35 (mc, 4H), 1,56 (mc, 4H), 2,65 (bs, 1H), 3,41-3,49 (m, 6H), 3,61 (m, 1H), 3,66 (mc, 2H), 3,87 (mc, 1H), 4,60 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,35 (mc, 5H) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 14,4, 19,8, 32,2, 32,2, 71,3, 71,4, 71,7, 71,9, 72,0, 73,4, 78,0, 128,2, 128,4, 128,8, 138,9 ppm; IR (film): ν = 3464, 3032, 3016, 2960, 2944, 2888, 1456, 1376, 1120, 736, 684 cm⁻¹.

4.33 Dimetil-(4*R,5R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4,5-dikarboxilát [(*R,R*)-80]⁷⁸

Porított természetes borkősavat [(*R,R*)-78, 101 g; 0,673 mol], aceton-dimetilacetált (79, 160 g; 1,54 mol; 188 ml) és száraz MeOH-t (40 ml) PTS (0,4 g) jelenlétében másfél órát melegítünk 100 °C-on. A sötétvörös homogén oldathoz hozzáadunk még aceton-dimetilacetált (79; 80 g; 0,77 mol; 95 ml) és ciklohexánt (450 ml). A kapott kétfázisú elegyet Raschig-gyűrűs kolonnával desztilláljuk, amíg az aceton-ciklohexán (f.p.: 53 °C) és a metanol-ciklohexán (f.p.: 54,5 °C) azeotróp elegy le nem desztillál. Ezután a reakcióelegybe kálium-karbonátot (1 g) teszünk, majd az oldószert és az elreagálatlan aceton-dimetilacetált ledesztilláljuk. A maradékot csökkentett nyomáson desztillálva kapjuk (*R,R*)-80 acetonidot (123,9 g; 84%).

F.p.: 100-110 °C/1 Hgmm (irod.⁷⁸: 81-84 °C/0,12 Hgmm); $[\alpha]_D^{23} = -48,8^\circ$ (1 dm, neat). {irod.⁷⁸: $[\alpha]_D^{20} = -54,5^\circ$ (1 dm, neat)}. A fenti módon előállított (*R,R*)-80 acetonid minden spektroszkópiai adata megegyezik az irodalomban⁷⁸ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.34 (4*S*,5*S*)-(5-Hidroximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-metanol [(*S,S*)-**81**]⁷⁹

Az (*R,R*)-**80** diészter (20 g; 91,7 mmol) MeOH-lal (360 ml) készült oldatához 0 °C-on kis részletekben nátrium-tetrahidrido-borátot (7,8 g; 206 mmol) adagolunk. A keletkező szuszpenziót két órát kevertetjük szobahőmérsékleten, majd bepároljuk. A maradékot felvesszük vízben és EtOAc-tal háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot csökkentett nyomáson desztillálva kapjuk (*S,S*)-**81** diolt (10,1 g; 68%).

F.p.: 106 °C/0,4 Hgmm (irod.⁷⁹: 106-108 °C/0,4-0,5 Hgmm); $[\alpha]_D^{23} = +3,9^\circ$ (*c* 5,04, CHCl₃) [irod.⁷⁹: $[\alpha]_D^{23} = +4,1^\circ$ (*c* 5, CHCl₃)]. A fenti módon előállított (*S,S*)-**81** diol minden spektroszkópiai adata megegyezik az irodalomban⁷⁹ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.35 (4*S*,5*S*)-4,5-Bisz(butoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolán [(*S,S*)-**82**]⁷⁵

Az (*S,S*)-**82** acetonidet az irodalomban⁷⁵ leírt eljárás módosításával állítottam elő.

Nátrium-hidrid (6,0 g; 150 mmol; 60%-os ásványolajos diszperzió) DMF-os (25 ml) szuszpenziójához 0 °C-on argon alatt becsepegtetjük (*S,S*)-**81** diol (8,1 g; 50 mmol) DMF-dal (25 ml) készült oldatát. A reakcióelegyet 15 percet szobahőmérsékleten, majd egy órát 50 °C-on kevertetjük. Visszahűtve 0 °C-ra hozzácsepegtetjük a butil-bromid (20,5 g; 150 mmol; 16,2 ml) DMF-os (25 ml) oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és két-három órát kevertetjük, amíg a kiindulási diol teljesen eltűnik (VRK: toluol-EtOAc 20:1). Az oldószert lehajtjuk, a maradékot felvesszük vízben és DKM-nal extraháljuk. A szerves fázist MgSO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítva (toluol-EtOAc 20:1) kapjuk (*S,S*)-**82** acetonidet (11,88 g; 87%).

$[\alpha]_D^{23} = -0,98^\circ$ (neat) {irod.⁷⁵: $[\alpha]_D = -1,06^\circ$ (neat)}. Az így előállított (*S,S*)-**84** acetonid minden spektroszkópiai adata megegyezik az irodalomban⁷⁵ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.36 (4*S*,5*S*)-(5-Hidroximetil-2-fenil-1,3-dioxolán-4-il)-metanol ditozilát [(*S,S*)-**83**]⁸⁴

Az (*S,S*)-**83** ditozilátot az általunk kifejlesztett kétfázisú tozilezési módszerrel⁷¹ állítottam elő.

Az (*S,S*)-**74** diolt (4,2 g; 20,0 mmol) feloldjuk DKM-ban (160 ml), 40% vizes KOH oldatot (100 ml), majd erős kevertetés mellett 0 °C-on tozilkloridot (8,4 g; 44 mmol) adunk hozzá. A hűtést 30 perc elteltével megszüntetjük és a kevertetést szobahőmérsékleten folytatjuk míg a reakció

végbe nem megy (VRK toluol-MeOH 4:1). Az elegyet rázótlécsérbe visszük víz-DKM eleggyel (200-200 ml) és a fázisok elválasztása után a vizes fázist diklórometánnal extraháljuk (3x100 ml). Az egyesített szerves extraktumot vízmentes Na₂SO₄ felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot éterrel eldörzsölve (*S,S*)-**83** ditozilátot fehér kristályos anyagként kapjuk meg (9,8 g; 94%).

O.p.: 135 °C; $[\alpha]_D^{25} = -26,3^\circ$ (*c* 1,91, CHCl₃) A fenti módon előállított (*S,S*)-**83** ditozilát minden spektroszkópiai adata megegyezik az irodalomban⁸⁴ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.37 (4*S*,5*S*)-(5-Hidroximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-metanol-ditozilát

[(*S,S*)-**86**]⁸⁰

Az (*S,S*)-**86** ditozilátot az irodalmi előirat helyett az általunk kifejlesztett kétfázisú tozilezési módszerrel⁷¹ (*S,S*)-**83**-hoz hasonlóan (*S,S*)-**81** diolból (4,7 g; 29,0 mmol) kiindulva állítottam elő (Termelés: 11,8 g; 87%).

O.p.: 76-78 °C (irod.⁸⁰: o.p.: 91-92 °C); $[\alpha]_D^{23} = -10,8^\circ$ (*c* 4,9, CHCl₃) [irod.⁸⁰: $[\alpha]_D^{26,5} = -12,4^\circ$ (*c* 5, CHCl₃)]. A fenti módon előállított (*S,S*)-**86** ditozilát minden spektroszkópiai adata megegyezik az irodalomban⁸⁰ közölt eljárás szerint kapott vegyületével.

4.38 (4*S*,5*S*)-2,2-Dimetil-4,5-dipentil-1,3-dioxolán [(*S,S*)-**87**]

Fém magnéziumból (3,45 g; 142 mmol) és butil-bromidból (12,96 g; 94,7 mmol) éterben (120 ml) Grignard-reagenst készítünk. Az így készült butil-magnézium-bromid oldatot a felesleges fém magnéziumról leszivatva -78 °C-on argon alatt beadagoljuk az (*S,S*)-**86** ditozilát (2,225 g; 4,7 mmol) THF-os (50 ml) oldatához. A reakcióelegyhez 0 °C-on hozzáadjuk a lítium-tetraklórkuprát katalizátort (0,15 mmol; 1,5 ml; 0,1 M-os THF-os oldat), hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, majd két napig kevertetjük ezen a hőfokon. A reakcióelegyhez telített vizes ammónium-klorid oldatot (100 ml) adunk. A szerves fázist elválasztjuk, telített só oldattal mossuk, MgSO₄ felett szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával (hexán-aceton 30:1) tisztítva kapjuk (*S,S*)-**87** acetont (353 mg; 31%) és melléktermékként (*S,S*)-**88** monotozilátot (335 mg; 20%).

(*S,S*)-**87**: $[\alpha]_D^{23} = -29,6^\circ$ (*c* 0,463, DKM); $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.0$ (t, $J = 7$ Hz, 6H), 1,4 (s, 6H), 1,3-1,6 (m, 16H), 3,5 (m, 2H) ppm; IR (film): $\nu = 2980, 2935, 1481, 1363, 1222, 1188, 1120, 1008 \text{ cm}^{-1}$.

(*S,S*)-**88**: $^1\text{H NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.0$ (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,4 (s, 6H), 1,3-1,7 (m, 8H), 2,4 (s, 3H), 3,4-3,6 (m, 2H), 7,4 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,8 (d, $J = 8$ Hz, 2H) ppm.

5 Irodalomjegyzék

- ¹ C.J. Pedersen: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2495., ibid 7017.
- ² (a) J.-M. Lehn: *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 871. (b) F. Vögtle: *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, **1991**. (c) J.-M. Lehn: *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**. (d) J.W. Steed, J.K. Atwood: *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, **2000**.
- ³ (a) D. J. Cram, J. M. Cram: *Science*, **1974**, *183*, 803. (b) F. Vögtle, E. Weber: *Host-Guest Complex Chemistry of Macrocycles*, Springer Verlag, Berlin, **1985**.
- ⁴ C.J. Pedersen: *Angew. Chem.*, **1988**, *100*, 1053.
- ⁵ D.J. Cram: *Angew. Chem.*, **1988**, *100*, 1041.
- ⁶ J.-M. Lehn: *Angew. Chem.*, **1988**, *100*, 91.
- ⁷ A.D. Hamilton: „Hydrogen Bonding in Biological and Artificial Molecular Recognition, in „*Advances in Supramolecular Chemistry*”, J. A. I. Press, Greenwich, **1990**, *1*, pp 2-4.
- ⁸ J.S. Bradshaw, M.L. Colter, Y. Nakatsuji, N.O. Spencer, M.F. Brown, R.M. Izatt, G. Arena, P.-K. Tse, B.E. Wilson, J.D. Lamb, N.K. Dalley, F.G. Morin, D.M. Grant: *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4865.
- ⁹ R.B. Davidson, J.S. Bradshaw, B.A. Jones, N.K. Dalley, J.J. Christensen, R.M. Izatt: *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 353.
- ¹⁰ R.B. Davidson, N.K. Dalley, R.M. Izatt, J.S. Bradshaw, C.F. Campana: *Isr. J. Chem.*, **1985**, *25*, 33.
- ¹¹ J.S. Bradshaw, P.K. Thompson, R.M. Izatt, F.G. Morin, D.M. Grant: *J. Heterocyclic Chem.*, **1984**, *95*, 892.
- ¹² E.P. Kyba, K. Koga, L.R. Sousa, M.G. Siegel, D.J. Cram: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2692.
- ¹³ E.P. Kyba, J.M. Timko, L.J. Kaplan, F. de Jong, G.W. Gokel, D.J. Cram: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4555.
- ¹⁴ P.G. Potvin, J.-M. Lehn: Design of Cation and Anion Receptors, Catalysts and Carriers in „*Synthesis of Macrocycles: The Design of Selective Complexing Agents*” R.M. Izatt, J.J. Christensen, eds., Wiley-Interscience, New York, **1987**, 167.

- ¹⁵ J.F. Stoddart: Chiral Crown Ethers in „*Topics in Stereochemistry*” E.L. Eliel, S.H. Wilen, eds., Wiley-Interscience, New York, **1988**, 17, 207.
- ¹⁶ J. March: *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1992**, 122.
- ¹⁷ R.M. Izatt, C.-Y. Zhu, P. Huszthy, J.S. Bradshaw: Enantiomeric Recognition in Macrocyclic-Primary Ammonium Cation Systems, in „*Crown Compounds: Toward Future Applications.*” ed. S.R. Cooper, VCH Press, New York, **1992**, 207.
- ¹⁸ X.X. Zhang, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt: *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 3313.
- ¹⁹ V. Farkas, L. Szalay, E. Vass, M. Hollósi, G. Horváth, P. Huszthy: *Chirality*, **2003**, 15, S65.
- ²⁰ R.M. Izatt, T.M. Wang, J.K. Hathaway, X.X. Zhang, J.C. Curtis, J.S. Bradshaw, C.-Y. Zhu, P. Huszthy: *J. Incl. Phenom.*, **1994**, 17, 157.
- ²¹ (a) P. Huszthy, E. Samu, B. Vermes, G. Mezey-Vándor, M. Nógrádi, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt: *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1491. (b) T. Gérczei, Z. Böcskei, G.M. Keserű, E. Samu, P. Huszthy: *Tetrahedron Asymm.*, **1999**, 10, 1995.
- ²² E. Samu, P. Huszthy, G. Horváth, Á. Szöllősy, A. Neszmélyi: *Tetrahedron Asymm.*, **1999**, 10, 3615.
- ²³ Z. Köntös, P. Huszthy, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt: *Tetrahedron Asymm.*, **1999**, 2087.
- ²⁴ B.A. Jones, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt: *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 19, 551.
- ²⁵ I.-H. Chu, D.V. Dearden, J.S. Bradshaw, P. Huszthy, R.M. Izatt: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4318.
- ²⁶ P. Huszthy, J.S. Bradshaw, A.V. Bordunov, R.M. Izatt: *ACH-Models in Chemistry*, **1994**, 131, 445.
- ²⁷ (a) L.R. Sousa, G.D.Y. Sogah, D.H. Hoffmann, D.J. Cram: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4569. (b) G.D.Y. Sogah, D.J. Cram: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3035.
- ²⁸ B.A. Jones, J.S. Bradshaw, R.R. Brown, J.J. Christensen, R.M. Izatt: *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2635.
- ²⁹ R.M. Izatt, K. Pawlak, J.S. Bradshaw, R.L. Bruening: *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1721.
- ³⁰ R.M. Izatt, K. Pawlak, J.S. Bradshaw, R.L. Bruening: *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2529.
- ³¹ (a) J.S. Bradshaw, P. Huszthy, C.W. McDaniel, C.-Y. Zhu, N.K. Dalley, R.M. Izatt, S. Lifson: *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3129. (b) P. Huszthy, J.S. Bradshaw, C.-Y. Zhu, R.M. Izatt, S. Lifson: *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3330.
- ³² M. Newcomb, J.T. Toner, R.C. Helgeson, D.J. Cram: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 4941.

- ³³ W. Bussmann, J.-M. Lehn, P. Oesch, P. Plumere, W. Simon: *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 657.
- ³⁴ T. Shinbo, T. Yamagushi, K. Nishimura, M. Kikkawa, M. Sugiura: *Anal. Chim. Acta*, **1987**, *193*, 367.
- ³⁵ V. Horváth, T. Takács, G. Horvai, P. Huszthy, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt: *Anal. Lett.* **1997**, *30*, 1591-1609.
- ³⁶ J.S. Bradshaw, Y. Nakatsuji, P. Huszthy, B.E. Wilson, N.K. Dalley, R.M. Izatt: *J. Heterocyclic Chem.*; **1986**, *23*, 353.
- ³⁷ G. Horváth, P. Huszthy: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4573.
- ³⁸ G. Horváth, P. Huszthy, S. Szarvas, G. Szókán, J.T. Redd, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt: *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3576.
- ³⁹ R.M. Izatt, G.C. LindH, R.L. Bruening, P. Huszthy, C.W. McDaniel, J.S. Bradshaw, J.J. Christensen: *Anal Chem.*, **1988**, *60*, 1694.
- ⁴⁰ R.M. Izatt, G.C. LindH, G.A. Clark, Y. Nakatsuji, J.S. Bradshaw, J.D. Lamb, J.J. Christensen: *J. Membrane Sci.* **1987**, *31*, 1.
- ⁴¹ W.G. Gokel, A. Nakano: In *Crown Comppounds: Toward Future Applications*, S.R. Cooper Ed. VCH Publishers Inc. New York, **1992**, Chapter 1.
- ⁴² H. Tsukube, T. Yamada, S. Shinoda: *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2000**, *39*, 3412.
- ⁴³ S.D. Erickson, W.C. Still: *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4243.
- ⁴⁴ S. Sasaki, H. Naito, K. Maruta, E. Kawahara, M. Maeda: *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3337.
- ⁴⁵ Y. Shibutani, S. Mino, S.S. Long, T. Moriuchi-Kawakami, K. Yakabe, T. Shono: *Chem. Lett.*, **1997**, 49.
- ⁴⁶ J.M. Girodeau, J.-M. Lehn, J.P. Sauvage: *Angew. Chem.*, **1975**, *87*, 813.
- ⁴⁷ D.A. Laidler, J.F. Stoddart: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 979.
- ⁴⁸ T. Hamada, K. Manabe, S. Ishikawa, S. Nagayama, M. Shiro, S. Kobayashi: *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2989.
- ⁴⁹ X.X. Zhang, R.M. Izatt, J.S. Bradshaw, P. Huszthy: *Anales de Quiimica Int. Ed.*, **1996**, *92*, 64.
- ⁵⁰ S. Kobayashi, T. Hamada, S. Nagayama, K. Manabe: *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 165.
- ⁵¹ S. Kobayashi, T. Hamada, S. Nagayama, K. Manabe: *J. Brazilian Chem. Soc.*, **2001**, *12*, 627.
- ⁵² S. Kobayashi, K. Manabe: *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 209.
- ⁵³ J.S. Bradshaw, K.E. Krakowiak, P. Huszthy, R.M. Izatt: *J. Heterocyclic Chem.*, **1991**, *28*, 773.
- ⁵⁴ C. W. McDaniel, J. S. Bradshaw, R.M. Izatt: *Heterocycles*, **1990**, *30*, 665.

- ⁵⁵ J.J. Christensen, L.D. Hansen, R.M. Izatt: *Handbook of Proton Ionization, Heats and Related Thermodynamic Quantities*, Wiley-Interscience, New York, **1976**.
- ⁵⁶ A. Albert, G.B. Barlin: *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2384.
- ⁵⁷ Y. Nakatsuji, J.S. Bradshaw, P.-K. Tse, G. Arena, B.E. Wilson, N.K. Dalley, R.M. Izatt: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 749.
- ⁵⁸ J.S. Bradshaw, P. Huszthy, H. Koyama, S.G. Wood, S.A. Strobel, R.B. Davidson, R.M. Izatt, N.K. Dalley, J.D. Lamb, J.S. Christensen: *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, *23*, 1837.
- ⁵⁹ P. Beak, F.S. Fry, J. Lee, F. Steele: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 171.
- ⁶⁰ J. March: *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1992**, p.69.
- ⁶¹ J. Gerencsér, N. Báthori, M. Czugler, P. Huszthy, M. Nógrádi: *Tetrahedron: Asymm.*, **2003**, *14*, 2803.
- ⁶² P. Huszthy, J. Kertész, J.S. Bradshaw, R.M. Izatt, J.T. Redd: *J. Heterocyclic Chem.*, **2001**, *38*, 1259.
- ⁶³ (a) J.D. Lamb, J.J. Christensen, S.R. Izatt, K. Bedke, M.S. Astin, R.M. Izatt: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3399. (b) J.D. Lamb, R.M. Izatt, D.G. Garrich, J.S. Bradshaw, J.J. Christensen: *J. Membrane Sci.*, **1981**, *9*, 83.
- ⁶⁴ J.S. Bradshaw, R.M. Izatt, P. Huszthy, Y. Nakatsuji, J.F. Biernat, H. Koyama, C.W. McDaniel, S.G. Wood, R.B. Nielsen, G.C. LindH, R.L. Bruening, J.D. Lamb, J.J. Christensen: *Studies in Organic Chemistry*, **1986**, *31*, 553.
- ⁶⁵ R.M. Izatt, G.C. LindH, R.L. Bruening, P. Huszthy, J.D. Lamb, J.S. Bradshaw, J.J. Christensen: *J. Incl. Phenom.*, **1987**, 739.
- ⁶⁶ R.M. Izatt, G.C. LindH, P. Huszthy, G. A. Clark, J.S. Bradshaw, J.J. Christensen: *J. Incl. Phenom.*, **1989**, *7*, 501.
- ⁶⁷ (a) A.P. Thoma, A. Viviani-Nauer, K.H. Schellenberg, D. Bedekovic, E. Pretsch, V. Prelog, W. Simon: *Helv. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 2303. (b) Y. Yasaka, T. Yamamoto, K. Kimura, T. Sono: *Chemistry Lett.*, **1980**, 769.
- ⁶⁸ (a) S.C. Peacock, L.A. Domeier, F.C.A. Gaeta, R.C. Helgeson, J.M. Timko, D.J. Cram: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 8190. (b) S.C. Peacock, D.M. Walba, F.C.A. Gaeta, R.C. Helgeson, D.J. Cram: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2043.
- ⁶⁹ M. Newcomb, J.L. Toner, R.C. Helgeson, D.J. Cram: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4941.

- ⁷⁰ (a) D.J. Cram, G.D.Y. Sogah: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 13, 625. (b) D.J. Cram, G.D.Y. Sogah: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 8301. (c) S. Aoki, S. Sasaki, K. Koga: *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7229. (d) L. Töke, P. Bakó, G.M. Keserű, M. Albert, L. Fenichel: *Tetrahedron*, **1998**, 54, 213. (e) P. Bakó, K. Vízvárdi, S. Toppet, E. Van der Eycken, G.J. Hoornaert, L. Töke: *Tetrahedron*, **1998**, 54, 14795. (f) P. Bakó, T. Novák, K. Ludányi, B. Pete, L. Töke, G. Keglevich: *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, 10, 2373. (g) P. Bakó, Z. Bajor, L. Töke: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.*, **1999**, 24, 3651.
- ⁷¹ G. Horváth, C. Rusa, Z. Köntös, J. Gerencsér, P. Huszthy: *Synth. Commun.*, **1999**, 29, 3719.
- ⁷² J. Gerencsér, P. Huszthy, M. Nógrádi: *Arkivoc*, **2004**, VII, 7.
- ⁷³ K.B. Sharpless, W. Amberg, M. Beller, H. Chen, J. Hartung, Y. Kawanami, D. Lübber, E. Manoury, Y. Ogino, T. Shibata, T. Ukita: *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4585.
- ⁷⁴ S. Takano, A. Kurotaki, Y. Sekiguchi, S. Satoh, M. Hirama, K. Ogasawara: *Synthesis*, **1986**, 10, 811.
- ⁷⁵ D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N.P. DuPreez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmidt: *Helv.Chim.Acta* **1977**, 60, 301.
- ⁷⁶ R.M. Wenger: *Helv.Chim.Acta*, **1983**, 66(7), 2308.
- ⁷⁷ S. Valverde, B. Herradon, R.M. Rabanal, M. Mertin-Lomas: *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 332.
- ⁷⁸ M. Carmack, C.J. Kelly: *J.Org.Chem.*, **1968**, 33(5), 2171.
- ⁷⁹ (a) P.W. Feit: *J.Med.Chem.*, **1964**, 7, 14. (b) A.S. Batsanov, M.J. Bagley, R.J. Fletcher, J.A. Murphy, M.S. Sherburn: *J.Chem.Soc. Perkin Trans. I*, **1995**, 1281.
- ⁸⁰ L.J. Rubin, H.A. Lardy, H.O.L. Fischer: *J.Amer.Chem.Soc.*, **1952**, 74, 425.
- ⁸¹ J.A. Riddick, W.B. Bunger in *Techniques of Organic Chemistry*, 3rd ed.; A. Weissberg Ed. Organic Solvents; Wiley-Interscience; New York, **1970**, Vol. II.
- ⁸² E.R. Riegel, F. Zwiigelmeyer: *Organic Synthesis*, **1943**, 2, 126.
- ⁸³ J.S. Bradshaw, P. Huszthy, T.M. Wang, C.-Y. Zhu, A.Y. Nazarenko, R.M. Izatt: *Supramolecular Chemistry*, **1993**, 1, 267.
- ⁸⁴ (a) F. Barriere, J.-C. Barriere, D.H.R. Barton, J. Cleophax, A. Gateau-Olesker, S.D. Géro, F. Tadj: *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26(26), 3121. (b) P. Kocienski, S.D.A. Street: *Synth. Commun.*, **1984**, 14(12), 1087.

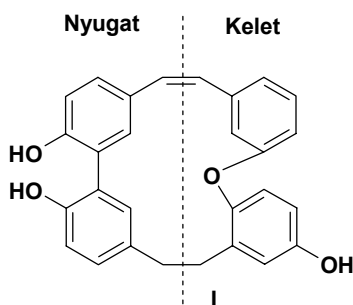
Összefoglalás

A főbb új tudományos eredményeket az értekezés felépítéséhez igazodva a két téma köré csoportosítva foglalom össze. Az összefoglalásban szereplő vegyületek számozása megegyezik az értekezésben használtakkal.

Első rész:

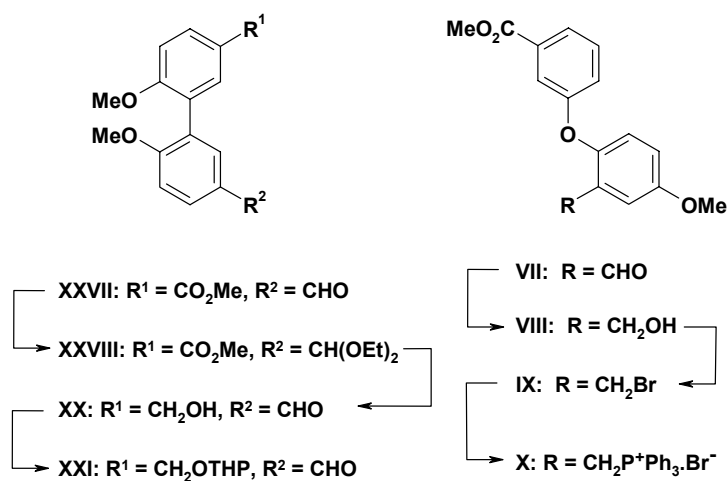
Az isoplagiochin A szintézise

A már korábban izolált plagiochinokhoz képest érdekes szerkezeti eltéréseket mutató isoplagiochin A-t (I-et) Asakawa és munkatársai a *Plagiochila fruticosa* nevű májmohából vonták ki (1. ábra).



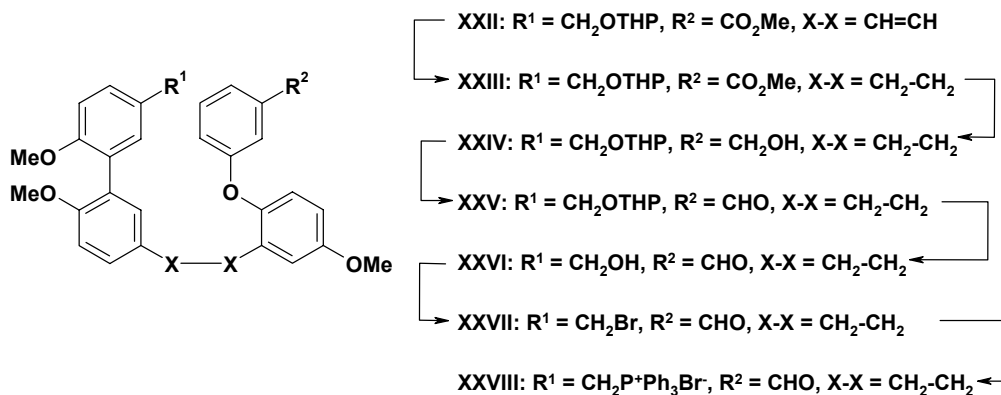
1. ábra

Az isoplagiochin A szintézisét a keleti és a nyugati fél szintézisével kezdtem (2. ábra).



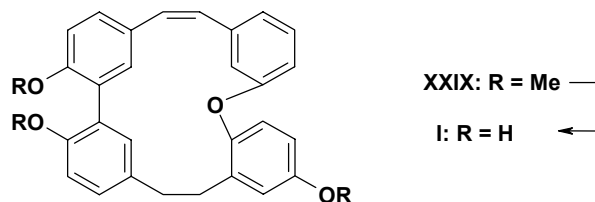
2. ábra

A többlépéses szintézissel előállított két kulcsintermediert (**X**-et és **XXI**-et) Wittig-reakcióval kapcsoltam, majd további átalakítások elvégzésével jutottam el a **XXVIII** nyíltláncú intermedierhez (3. ábra).



3. ábra

A makrociklusos **XXIX** isoplagiochin A trimetilétert **XXVIII**-ből intramolekuláris Wittig-reakcióval kaptam. A metilcsoportok bór-tribromidos hasításával állítottam elő az isoplagiochin A-t (**I**-et) (4. ábra).



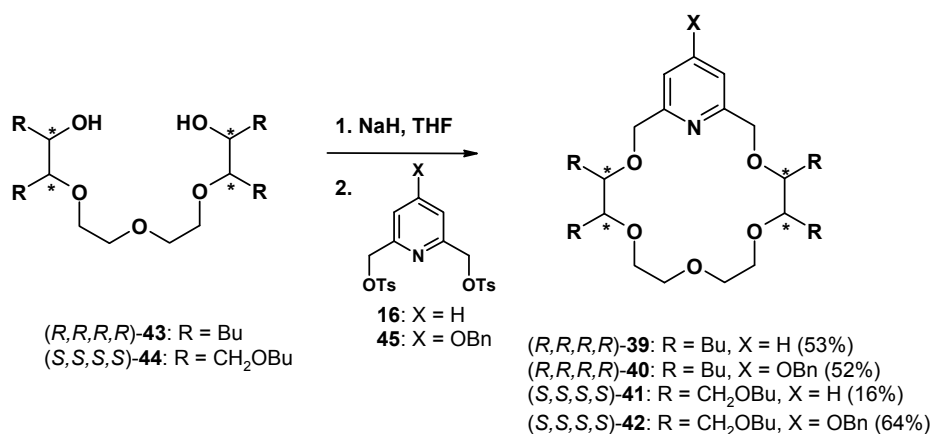
4. ábra

A **XXIX** és az **I** makrociklus ^1H és ^{13}C NMR spektrumának értékelésekor azonban nem az irodalomban a természetes anyagra közölt kémiai eltolódásokat és csatolási állandókat észleltük, ezért termékeink szerkezetének tisztázására fejlettebb NMR technikákat és molekulamechanikai számításokat is igénybe vettünk. Ezek, és vegyületeink spektrumainak a Prof. Asakawa által küldött természetes anyag spektrumaival való egyezősége egybehangzóan vegyületeink általunk feltételezett és az Asakawa által felírt szerkezetet igazolták. A fentiek alapján tehát az isoplagiochin A szerkezetét minden kétséget kizáróan bizonyítottuk, és megmutattuk, hogy az eredeti közleményben szereplő NMR adatok hibásak.

Második rész:

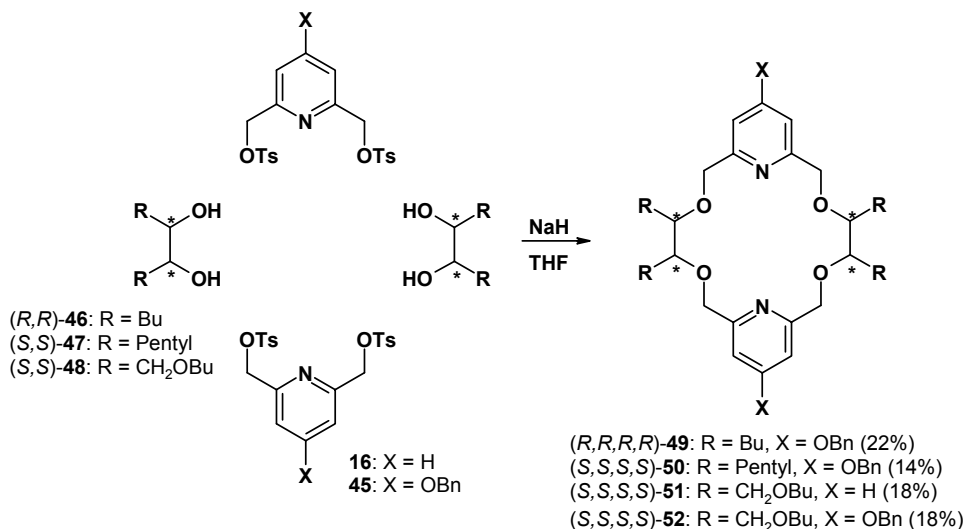
Új lipofil, optikailag aktív, négy kiralitáscentrumot tartalmazó, piridin/piridon-, ill. bisz-piridin/bisz-piridon-18-korona-6 éter típusú makrociklusok szintézise

Munkám során négy új, optikailag aktív, négy kiralitáscentrumot tartalmazó piridino-18-korona-6 éter típusú makrociklust [(*R,R,R,R*)-**39**-(*S,S,S,S*)-**42**] állítottam elő a **16** és **45** 2,6-bisz(toziloximetil)-piridin-származék, ill. a megfelelő optikailag aktív (*R,R,R,R*)-**43** és (*S,S,S,S*)-**44** tetraetilén-glikolok erős bázis jelenlétében végzett „egy az egyhez” típusú ciklizációs reakciójával (5. ábra).



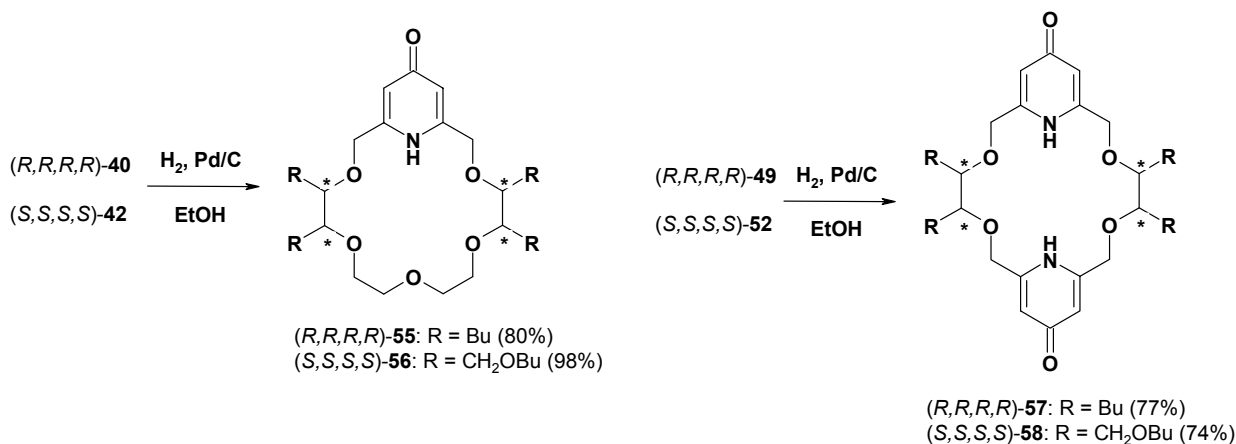
5. ábra

Négy új, optikailag aktív, négy kiralitáscentrumot tartalmazó bisz-piridino-18-korona-6 ligandumot [(*R,R,R,R*)-**49**-(*S,S,S,S*)-**52**] állítottam elő a fenti ditzilátok (**16** és **45**) és az optikailag aktív (*R,R*)-**46**-(*S,S*)-**48** etilén-glikol-származékok reakciójával, ún. „kettő a kettőhöz” ciklizációs reakcióval (6. ábra).



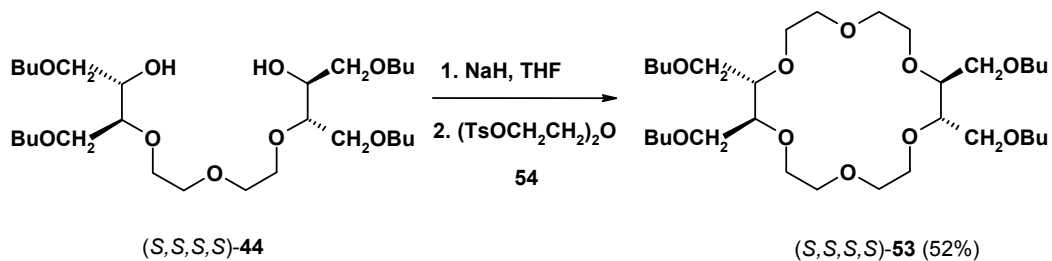
6. ábra

A benziloxi-csoportokat tartalmazó piridino-, ill. bisz-piridino-18-korona-6 éter típusú makrociklusokból [(*R,R,R,R*)-**40**, (*S,S,S,S*)-**42**, (*R,R,R,R*)-**49** és (*S,S,S,S*)-**52**] katalitikus debenzilezéssel nyertem a megfelelő piridono-, ill. bisz-piridono-18-korona-6 éter ligandumokat [(*R,R,R,R*)-**55**-(*S,S,S,S*)-**58**] (7. ábra).



7. ábra

A fenti makrociklusokon kívül összehasonlítás céljaira előállítottam a piridin egységet nem tartalmazó tetrakisz(butoximetil)-18-korona-6 étert [(*S,S,S,S*)-**53**-at] is (8. ábra).



8. ábra

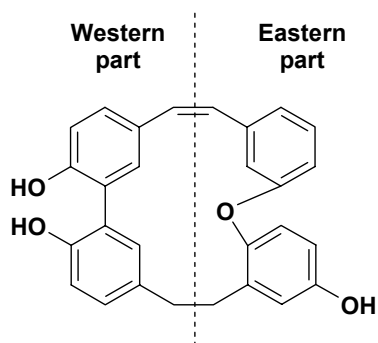
Summary

My new scientific results will be detailed below in two parts, following by the division of the Ph.D. dissertation. The numbering of the compounds is identical to that used in the dissertation.

First part:

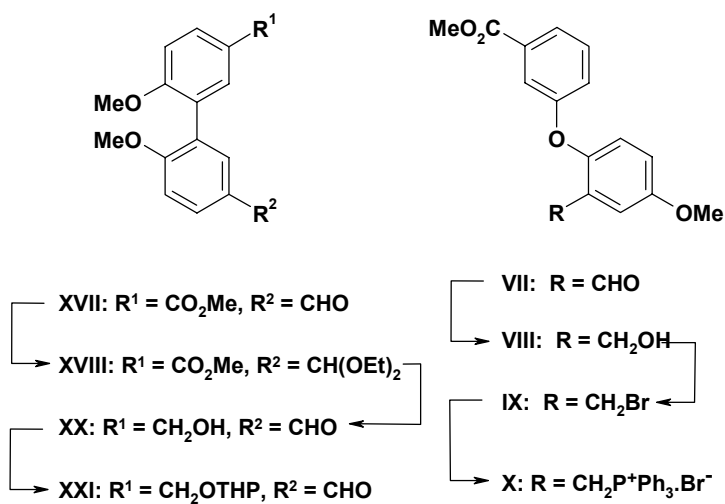
Synthesis of Isoplagiochin A

Asakawa and his co-workers isolated from *Plagiochila fruticosa* a new bis(bibenzyl)-type macrocycle, called isoplagiochin A (*Scheme 1*). The structure of the molecule showed several unusual features as compared to previously isolated plagiochins.



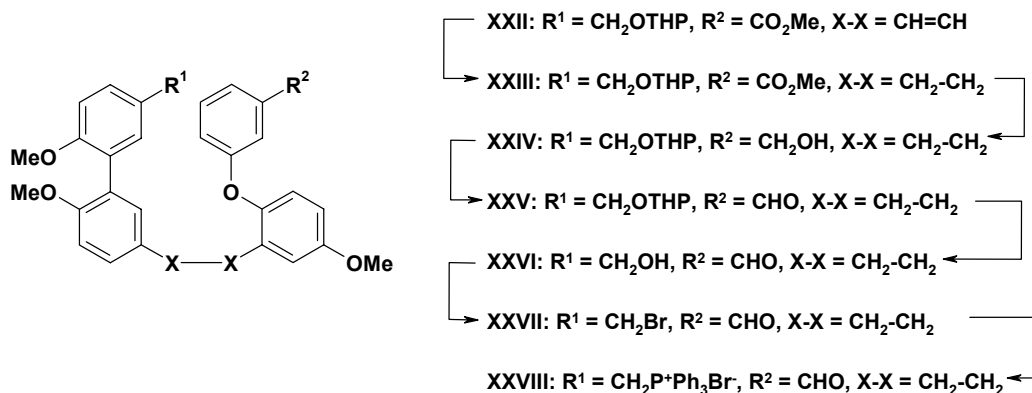
Scheme 1.

Our synthesis started with the separate preparation of the Eastern and Western parts of the molecule (*Scheme 2*).



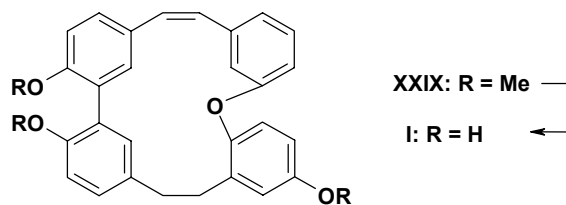
Scheme 2.

The key intermediates (**X** and **XXI**) were coupled by the Wittig reaction, followed by a series of functional group transformations to obtain the open-chain intermediate **XXVIII** (Scheme 3).



Scheme 3.

The formation of the macrocycle was performed by an intramolecular Wittig-reaction giving the trimethylether **XXIX** (Scheme 4). This was demethylated with boron-tribromide providing the triphenol **I**.



Scheme 4.

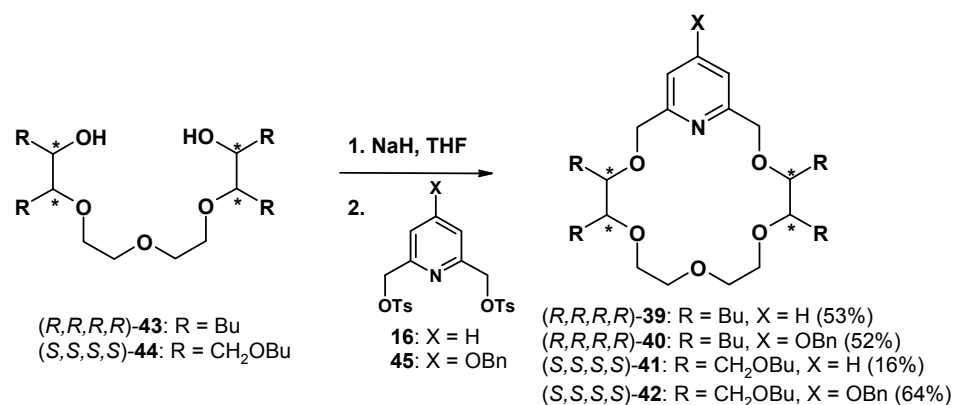
The ^1H and ^{13}C NMR spectra of macrocycles **XXIX** and **I** showed significant deviations regarding chemical shifts and coupling constants published by Asakawa. More sophisticated NMR techniques (COSY, TOCSY, HMQC, HMBC, NOESY) and molecular mechanic calculations confirmed beyond doubt the postulated structures of **XXIX** and **I**, respectively. Finally, on our second request Professor Asakawa kindly sent us the original NMR spectra and a 10-mg sample of the natural isoplagiochin A. Recording the spectra revealed that the spectra of the natural product and **I** were identical.

Based on the above results the structure of isoplagiochin A was unambiguously verified and we also showed that some NMR data in the original publication were incorrect.

Second part:

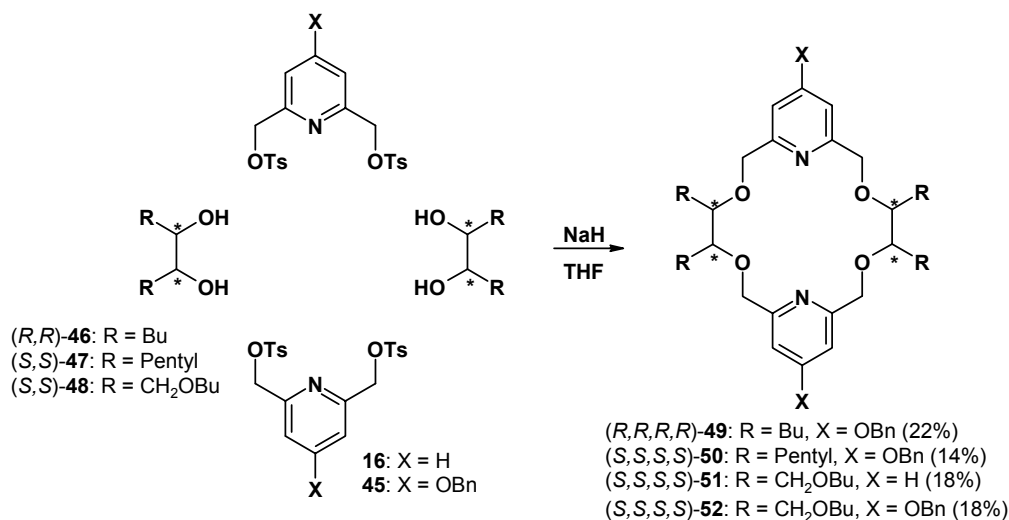
Synthesis of new optically active pyridino/pyridono and bis-pyridino-/bis pyridono-18-crown-6 type ligands containing four chiral centers

In my Ph.D. dissertation I report the synthesis of four new optically active pyridino-18-crown-6 type ligands containing four chiral centers [(*R,R,R,R*)-**39**-(*S,S,S,S*)-**42**] using the „one-to-one” cyclization reaction of the 2,6-bis(tosyloxymethyl)-pyridines **16** and **45** and the optically active tetraethylene glycol derivatives (*R,R,R,R*)-**43** and (*S,S,S,S*)-**44** in the presence of a strong base (*Scheme 5*).



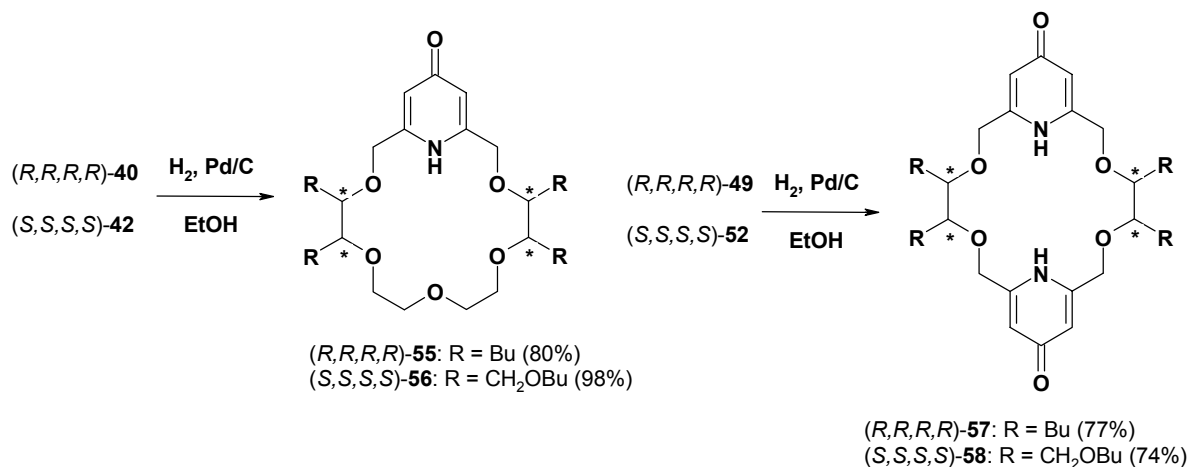
Scheme 5.

Using the same conditions I prepared four new optically active bis-pyridino-18-crown-6 type ligands containing four chiral centers [(*R,R,R,R*)-**49**-(*S,S,S,S*)-**52**] using a „two-to-two” cyclization starting from the 2,6-bis(tosyloxymethyl)-pyridines **16** and **45** and from the optically active ethylene glycol derivatives (*R,R*)-**46**-(*S,S*)-**48** (*Scheme 6*).



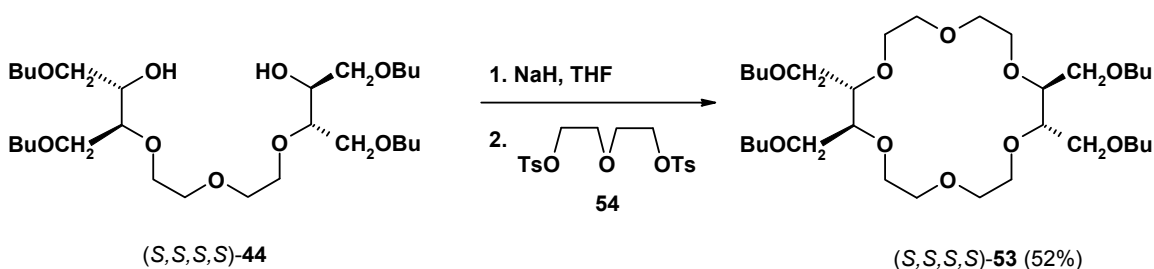
Scheme 6.

The pyridono- and bis-pyridono-18-crown-6 type ligands (*R,R,R,R*)-**55**–(*S,S,S,S*)-**58** were prepared by catalytic debenzoylation of the appropriate benzyloxy derivatives (*R,R,R,R*)-**40**, (*S,S,S,S*)-**42**, (*R,R,R,R*)-**49** and (*S,S,S,S*)-**52**, respectively (*Scheme 7*).



Scheme 7.

In my thesis I also describe the synthesis of the new tetrabutoxymethyl-substituted-18-crown-6 ether (*S,S,S,S*)-**53** which was performed by the usual “one-to-one” method (*Scheme 8*). This ligand could be used in studies comparing them with ligands containing pyridine, *p*-benzyloxy pyridine and pyridone subcyclic units.



Scheme 8.