B368

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

KIRÁLIS KORONAÉTEREKKEL KATALIZÁLT ENANTIOSZELEKTÍV SZINTÉZISEK

Bakó Péter

Készült a
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémiai Technológia Tanszékén
2000

Tartalomjegyzék

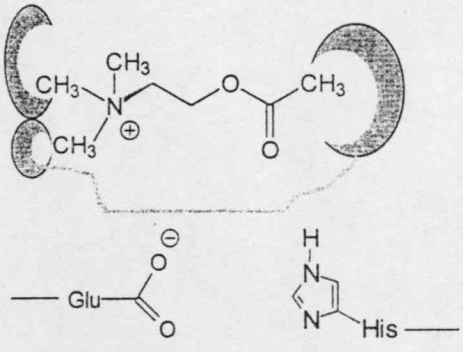
1. Bevezetés	1
2. Az eredmények bemutatása	4
2.1. Bevezetés, alkalmazott vizsgálati módszerek	4
2.2. Oxigéntartalmú koronaéterek	5
2.2.1. Biszglüko-18-korona-6 típusú vegyületek	5
2.2.2. Glükuronsav részeket tartalmazó makrociklusok	10
2.2.3 Glükofuranozidból felépülő 20-korona-6	14
2.3. Nitrogéntartalmú koronaéterek	15
2.3.1. Altróz-aminból felépülő makrociklusok	16
2.3.2. α-Metil-glükozid- és galaktozid-alapú monoaza-koronaéterek	19
2.3.3. β-Fenil-glükozidot tartalmazó monoaza-koronaéterek	25
2.3.4. 4,6-Diszubsztituált glükopiranozid-alapú makrociklusok	27
2.3.5. D-mannit egységet tartalmazó makrociklusok szintézise	30
2.3.6. α-Metil-glükozid-alapú kriptánsok szintézise	31
2.4. Királis koronaéterek alkalmazása enantioszelektív reakciókban	36
2.4.1. Előzmények, célkitűzés	36
2.4.2. Kísérleti munka eredményei és értékelése	42
2.4.2.1. A 2-nitropropán addíciója transz-kalkonra	43
2.4.2.2. Fenilecetsav-metilészter addíciója metil-akrilátra	49
2.4.2.3. Benzaldehid és fenacil-klorid Darzens kondenzációja	52
2.4.2.4. Fenacil-klorid önkondenzációja	56
2.4.2.5. Deracemizáció	58
2.5. Foszfortartalmú funkciós csoporttal rendelkező lariát-éterek	61
3. Összefoglalás	66
4. Irodalomjegyzék	68
5. A tézisek alapját képező közlemények jegyzéke	71

SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 13

Ez a dolgozat 22 közlemény anyagának tézisszerű összefoglalása. Két irodalomjegyzéket tartalmaz: az első lista az idézett nemzetközi szakirodalom és kutatócsoportunk korábbi munkáit sorakoztatja fel, mig a második lista [B1-B22] az értekezés anyagát képező (mellékletben szereplő) publikációkat jelöli.

1. Bevezetés

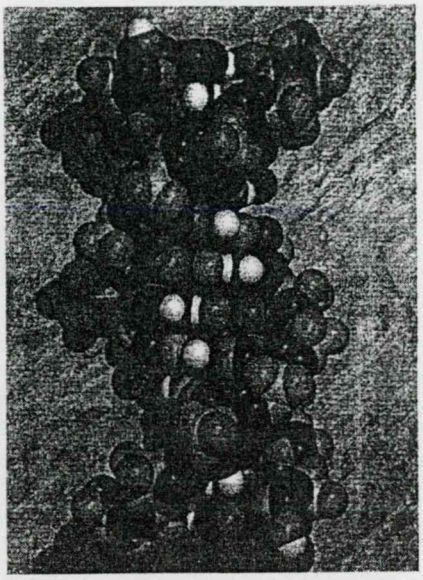
A szupramolekuláris kémia túlmutat a kovalens kötéses kémia területén és a másodlagos kölcsönhatások világával foglalkozik [1]. Tárgya a szupramolekula, olyan két vagy több stabilis kémiai részecskéből létrejött asszociátum, melyet nem kovalens, hanem ún. szekunder erők tartanak össze. Létrejöttükben a molekuláris felismerés és az ezzel csaknem szinonim fogalom, az önrendeződés játszik szerepet. A molekuláris felismerés az a jelenség, amikor két vagy több molekula az őket körülvevő molekulahalmazból kiválasztja egymást és rendezett szerkezetté áll össze. Ez egy általános és létfontosságú jelenség a természetben, amire sok példát lehet találni az élő szervezetek működésének molekuláris szintjén: az enzim aktív helye, vagy egyéb fehérjemolekula receptor helye "felismeri" és szelektíven köti meg szekunder erők révén a szubsztrátum-molekulát.

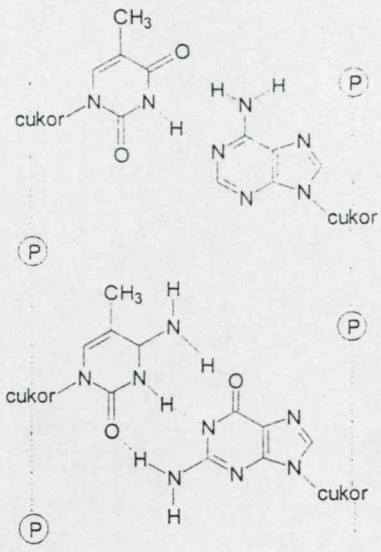


1. ábra

Az 1. ábra a "hírvivő" acetil-kolin kötődését mutatja a kolinerg rendszer nikotin típusú receptorán; a receptorhely hidrofób részéhez kötődik a két metilcsoport, az ammóniumionnal a receptor fehérje glutamát egysége tart ionviszonyt, hisztidin egysége pedig az észter-karbonilhoz kapcsolódik hidrogénhíd-kötéssel. Hasonlóképpen a citozin a guanint, az adenin pedig a timint "ismeri fel" és "köti meg" a DNS-duplexben a 2. ábrán szemléltetett módon.

A természetes ionoforok (ionhordozók) szelektív fémionmegkötő-képessége és szelektív fémion-transzportja a biomembránokon keresztül fontos szerepet játszik az élő sejt működésében. Szintén a molekuláris felismerésen alapszik az immunrendszer működésének alapját képező antitest–antigén kölcsönhatás és az azonos konfigurációjú aminosavak és cukrok beépülése a bioszintézis során.



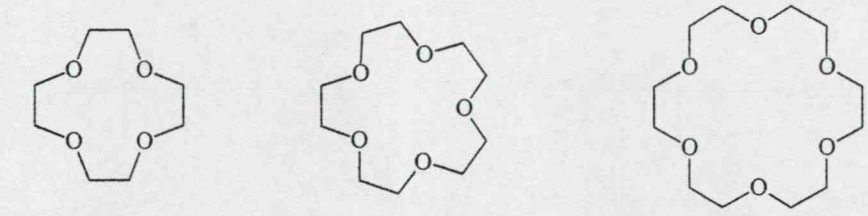


2. ábra

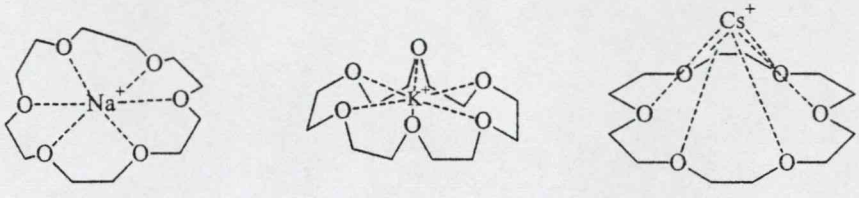
A felsorolt példák közös ismertetőjele, hogy a molekuláris felismerés révén létrejött szupramolekulákat, komplexeket nem kovalens kötések, hanem a sztereoelektromos szempontból komplementer csoportok közötti, rendszerint több ponton ható másodlagos vagy gyenge intermolekuláris kötőerők tartják össze. Ilyen másodlagos vagy gyenge kötőerő lehet például az elektrosztatikus vonzás, az ion-dipól kapcsolat, a hidrogénkötés, a π–π kölcsönhatás (π-elektronokban gazdag és π-elektronokban szegény rendszerek közötti vonzás) valamint 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 [2].

Néhány évtizeddel ezelőtt a molekuláris felismerést még biológiai jelenségnek tartották, mely kizárólag az élő szervezetek sajátossága. Napjainkra azonban a kémia fejlődése elérte, hogy képesek vagyunk – bizonyos mértékben – utánozni ezeket a jelenségeket. Ehhez az olcsó, viszonylag egyszerű, szintetikus modellek első képviselőit 1967-ben Pedersen felfedezése szolgáltatta a makrociklusos poliéterek, az ún. koronaéterek szintézisével [3]. Ezek a vegyületek üregeik méretétől függően igen eltérő stabilitású komplexeket képeznek kémiailag hasonló fémionokkal (3. ábra). Így a 12-tagú gyűrűben négy oxigénatomot tartalmazó 12-korona-4 (**1**) a Li^+ ionnal, a 15-tagú gyűrűben öt oxigénatomot tartalmazó 15-korona-5 (**2**) a Na^+ ionnal és a 18-korona-6 (**3**) pedig a K^+ ionnal képez igen erős komplexet [3]. Az összefoglaló nevet is Pedersen javasolta arra utalva, hogy a fémionokat belsejükbe fogadó, azokat ott ion-dipólus kapcsolatokkal rögzítő, mintegy "megkoronázó" ciklusoknak koronaalakjuk van. A 3. ábrából látható, hogy így

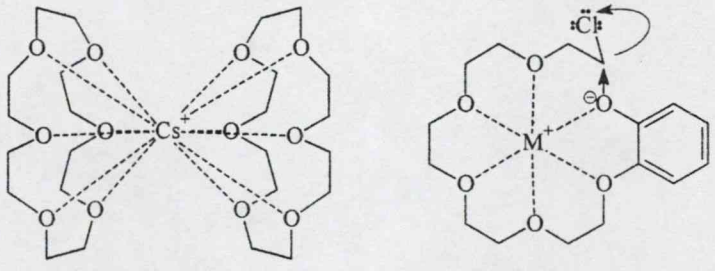
van ez pl. a 18-korona-6 kálium-komplexénél, a nártiumion komplexálásakor e koronaalak kissé torzul, (**3a**) a céziumion pedig bele sem fér a gyűrűbe (**3c**), noha a komplex itt is vitathatatlanul létrejön. Ha a koronaéterek belső átmérője lényegesen különbözik a komplexálandó ionétól, mint pl. az ábrán látható két példában, akkor változatos alakú és 1:1-től eltérő összetételű, ún. szendvics-komplexek képződhetnek (**3d**). Ionfelismerő képességük számszerű kifejezésére a komplexstabilitási állandók, ill. az ezek hányadosaként nyerhető ionszelektivitási állandók szolgálnak.



1: 12-korona-4 **2**: 15-korona-5 **3**: 18-korona-8



3a **3b** **3c**



3d A templáthatás szemléltetése

3. ábra

Előállításukban az elfogadható, sőt jó termelést az ún. templáthatás biztosítja; azaz a szubsztrátum és a reagens a kialakítandó gyűrű mérete szerint megválasztott fémion köré csavarodik a reakció folyamán, megnövelve így a kívánt irányú reakció valószínűségét a lineáris láncmolekulákat eredményező reakcióéhoz képest. A templáthatásnak központi szerepe van a szupramolekuláris kémiában és az életfolyamatokban is. Elég itt arra utalnom, hogy pl. a DNS replikációjában a DNS saját templátjaként funkcionál.

Manapság a koronaéterek szintézisének és vizsgálatának óriási irodalma van, számtalan közlemény és szabadalom foglalkozik gyakorlati felhasználásukkal is. Alkalmazhatók

fázistranszfer katalizátorként, ionszelektív elektródokban, adalékanyagként gumi-, olaj-, fotó- stb. iparban. E kutatási irány elismerését jelzi, hogy a felfedező Pedersen és a terület két másik úttörője Cram és Lehn professzorok Nobel-díjat kaptak 1987-ben.

A makrociklusos poliéterek egy különleges csoportja a királis koronavegyületek. Ezek a komplexképzésen túl, még egy érdekes tulajdonsággal rendelkeznek: királis felismerőképességet mutatnak enantiomerekkel szemben, s ez racém elegyek antipódjainak szétválasztására használható [4]. Továbbá enantiotóp oldalak közötti differenciáló képességüket hasznosítani lehet olyan reakciókban, ahol királis termékek (racém elegyek) keletkeznek. Az aszimmetrikus indukció eredményeként a reakciókban nem racém elegy keletkezik, hanem valamelyik enantiomert feleslegben (sőt néha tisztán) tartalmazó termék.

Manapság a modern vegyiparral szemben fontos követelmény, hogy a biológiailag aktív királis vegyületek (gyógyszerek, növényvédőszerek, illatszerek, stb.) enantiomer-tiszta formában kerüljenek felhasználásra. Ezek előállításának egyik legkorszerűbb (és leggazdaságosabb) módja az enantioszelektív szintézis királis segédanyagok ill. királis katalizátorok jelenlétében. Cram 1981-ben közölt először olyan sztereoszelektív reakciót, melynek katalizátora binaftil molekularészeket tartalmazó királis koronaéter volt [5]. Később Stoddart munkája nyomán jelentős figyelem fordult a cukrokból felépülő királis koronavegyületek felé is, feltételezve, hogy azok szintén alkalmasak lehetnek az előbb említett célokra [6], azonban alig találtak közöttük enantioszelektiv reakcióban hatásos molekulát [7]. A BME Szerves Kémiai Technológia Tanszékén (a Tőke László akadémikus vezetésével működő kutatócsoportban) több mint két évtizede foglalkozunk monoszacharidokból felépülő királis koronavegyületek szintézisével, komplexkémiai tulajdonságaik vizsgálatával, elsősorban azzal a céllal, hogy olyan molekulákat találjunk, melyek fázistranszfer katalizátorként alkalmazva képesek aszimmetrikus indukciót kiváltani. Dolgozatomban ezen munka utolsó tíz évének eredményeit foglalom össze.

2. Az eredmények bemutatása

2.1 Bevezetés, alkalmazott vizsgálati módszerek

A dolgozat két fő részből áll: az első rész tartalmazza az új, szénhidrátokból felépülő királis koronaéterek szintézisét és komplexkémiai tulajdonságaik vizsgálatát. A második rész ezen makrociklusok fázistranszfer katalizátorként való alkalmazásáról szól enantioszelektív szintézisekben.

A.) A szintetizált ill. vizsgált főbb vegyületcsoportok:

a) Két monoszacharidból felépülő, a koronagyűrűben oxigénatomokat tartalmazó 18-korona-6 típusú makrociklusok.

b) Egy monoszacharidból felépülő, a gyűrűben egy nitrogénatomot tartalmazó monoaza-15-korona -5 és két nitrogénatomos diaza-18-korona-6 tipusú vegyületek, ill. kriptánsok.

B.) Komplexképzési tulajdonságok vizsgálata

C.) Királis felismerőképesség és aszimmetrikus indukció viszgálata

A koronavegyületek felhasználása többé-kevésbé mindig összefügg komplexképzési tulajdonságaikkal, ezért a új vegyületeinket igyekeztünk vizsgálni és jellemezni ebből a szempontból. Egyes esetekben komplexstabilitási állandókat (K_a) mértünk kloroformban, litium-, nátrium-, kálium-, és ammónium-pikrátokkal, UV spektroszkópia segítségével, Cram módszerét alkalmazva [8, 11c, B36]. Ez egy (hosszadalmas) extrakciós módszer, amely a K_a értékek számításánál több tényezőt vesz figyelembe; a pikrátsó és a koronaéter megoszlását kloroform–víz rendszerben (külön meghatározandók), a fázisok térfogatarányait, stb. Más esetekben só-extrahálóképességet mértünk diklórmetán–víz rendszerben (szintén pikrátokkal) [9, B17]. Ez gyorsabb és egyszerűbb módszer, azt mutatja meg, hogy a ligandum mennyi pikrátot visz át a vizes oldatból a szerves fázsba (EK érték %-ban, UV spektroszkópiásan meghatározva). Ez jellemzi ugyan a ligandum koordináló képességét, de más tényezők is befolyásolják, mint például az oldékonyság (lipofilitás) stb., ezért ez a vizsgálat a vegyület egész fázistranszfer tulajdonságára jellemző.

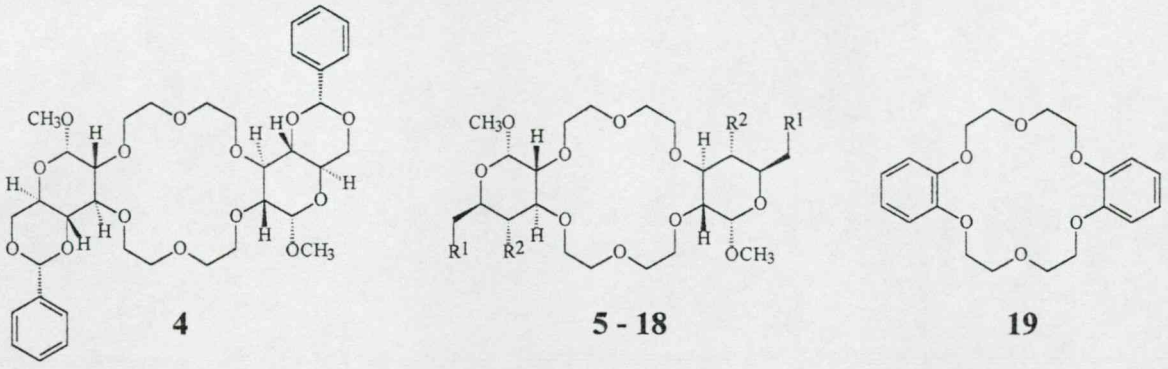
Királis felismerés vizsgálata folyadékmembrán cellában történt. Ebben modellezik a biomembránokon keresztül folyó ionofórokkal közvetített fémion-transzportot. A cellában az adó- és szedő-fázist üvegfal, ill. folyadéktömb-membrán választja el (pl. koronavegyület kloroformos oldata). Így a kationok az adó-fázisból a szedő-fázisba csak a folyadékmembránon keresztül juthatnak el a lipofil ionofor közvetitésével. Ha ez egy királis ligandum, akkor a racemát-só (vendég molekula) két enantiomerjét különböző sebességgel szállíthatja át egyik vizes fázisból a másikba a folyadékmembránon keresztül. Ha a vizsgálandó ligandum rendelkezik királis megkülönböztető képességgel is, akkor az egyik enantiomer nagyobb mennyiségben jelenik meg a fogadó fázisban, amit UV spektroszkópiásan ill. polarimetriásan lehet észlelni [10].

2.2. Oxigéntartalmú koronaéterek

2.2.1. Biszglüko-18-korona-6 típusú vegyületek [B3]

A 4. ábrán látható 18-korona-6 típusú koronaéterek két α-D-glükopiranozidból épülnek fel és C_2 szimmetriával rendelkeznek. A **4** molekulában a glükopiranozid részen védőcsoportok találhatók: a glükozidos hidroxilcsoport metil-éterként van jelen, a négyes és hatos hidroxilcsoportok benzilidén-acetál formában. Ez utóbbit ecetsavval eltávolítva a négy szabad hidroxilcsoportot tartalmazó **5** koronaéter (R^1=R^2=OH) keletkezik. Az acetálgyűrű más

reagensekkel történő felnyitása, valamint **5** vegyület szubsztitúciós reakciói révén számos származékot lehetett szintetizálni **(6–18),** melyeket korábbi közleményeink tartalmaznak [11].



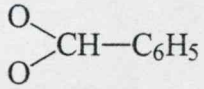
4 **5 - 18** **19**

4.ábra

Azt kívántuk vizsgálni, hogy a cukorrész szubsztituensei milyen hatással vannak a koronaéter komplexképzési tulajdonságaira. Általában a kedvező helyzetű oldalcsoportok kölcsönhatásba léphetnek a koronagyűrű által komplexált vendégmolekulával. Ezt a hatást laterális vagy oldalsó diszkriminációnak nevezzük. Ez több tényezőből tevődik össze; lehetnek sztérikus hatások, elektrosztatikus és töltésátvivő kölcsönhatások, hidrofil és hidrofób effektusok (a koronaéter a mérés során vízzel is érintkezik). Ezek a hatások együttesen jelentkeznek, erősítik vagy gyengítik egymást, ezért sok esetben nem lehet egyértelmű elméleti magyarázatot adni a szubsztituensek által előidézett változásokra a komplexképzésben.

Mértük a **4–19** vegyületek komplexképzési hajlamát lítium-, nátrium-, kálium- és ammónium-pikrátokkal. A log K_a asszociációs konstansokat (1:1-es összetételű komplexekre) az 1. táblázat tartalmazza. Mint látható a K_a értékek 10^3–10^6 nagyságrend között mozognak. A leggyengébb komplexeket a kettő ill. négy acetilcsoporttal rendelkező **6** (R^1=R^2=OAc) és **12** (R^1=OH, R^2=OAc), bróm- és benzoilcsoportokat tartalmazó **7** (R^1=Br, R^2=OBz) ill. **9** (R^1=Br, R^2=OH) vegyületek, valamint a permetilezett **16** (R^1=R^2=OMe) és perbenzilezett **18** (R^1=R^2=OBn) makrociklusok alkotják, míg a legnagyobb komplexáló képességet a kettő ill. négy tozilcsoportot tartalmazó **13** (R^1=OTs, R^2=OH) és **14** (R^1=R^2=OTs) ligandumok mutatják minden kationnal. Pl. a **14** tetratozil-származék két nagyságrenddel erősebb komplexet képez Li^+ és Na^+ ionokkal, mint a **4** acetálgyűrűs molekula.

1. Táblázat. A **4–19** vegyületek komplexstabilitási állandói (K_a) pikrátsókkal, kloroformban

Korona vegyület	R^1	R^2	log K_a			
			Li^+	Na^+	K^+	NH_4^+
4			4,14	4,05	5,04	4,12
5	OH	OH	4,04	4,50	4,85	4,01
6	OAc	OAc	3,57	3,20	4,46	3,58
7	Br	OBz	3,68	4,38	4,16	3,96
8	H	OH	4,75	5,05	4,78	4,56
9	Br	OH	3,57	3,95	4,40	3,53
10	OH	OBn	3,58	4,76	4,70	4,38
11	OTr	OAc	4,15	4,80	4,47	3,67
12	OH	OAc	3,75	3,62	4,37	3,59
13	OTs	OH	5,70	5,40	5,45	5,64
14	OTs	OTs	6,17	6,23	6,00	5,81
15	OMs	OH	4,47	4,16	4,65	4,33
16	OMe	OMe	3,18	4,21	4,35	3,91
17	OBu	OBu	4,25	4,33	4,38	3,82
18	OBn	OBn	3,56	4,01	4,09	3,72
19	dibenzo-18-korona-6		4,08	4,44	7,85	5,96

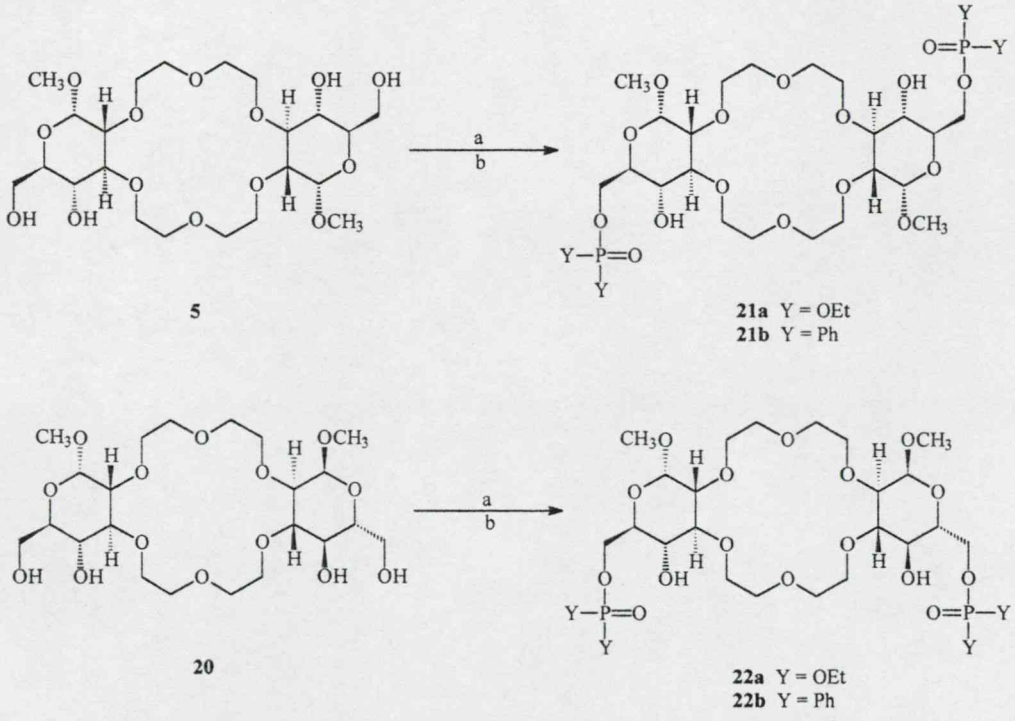
Ionátmérők Å-ben: Li^+ 1,2; Na^+ 1,9; K^+ 2,66; NH_4^+ 2,84; 18-korona-6 belső üreg nagysága: 2,6-3,2 Å

Mint a dibenzo-18-korona-6 (**19**) példáján is látható, a 18-tagú gyűrű nagyságának a $K^+ > Na^+ > Li^+$ szelektivitási sorrend felel meg az ionátmérők alapján. (A K^+ és NH_4^+ ionok nagysága ugyan hasonló, de másjellegű kötéssel vesznek részt a koordinációban). Ez a tendencia a legtöbb vegyületnél érvényesül, de egyes szubsztituensek megváltoztatják ezt a sorrendet: a **7** bróm-benzoil-, a szubsztituálatlan **8**, a **10** dibenzil-, a **11** acetil-tritil- és a pertozilezett **14** származékok (kis különbséggel más iont megelőzve) a Na^+ ionnal képezik a legstabilabb komplexeket. A **13** ditozil vegyület a Li^+ iont preferálja [B3].

A szabályos koronaéter esetében nehezen képzelhető el, hogy ezek a gyűrűtől távoleső szubsztituensek kölcsönhatásba kerüljenek a komplexált kationnal. Azonban, mint az

irodalomban számos példa bizonyítja, komplexképzésnél torzul a molekula, és olyan szerkezet alakulhat ki, amelyben a szubsztituens és a fémion közelebb kerülnek egymáshoz.

Az egész vegyületcsaláddal kapcsolatban megállapítható, hogy nem mutatnak jelentős ionmegkülönböztető képességet. A kisebb komplexképzésű vegyületek még 0,5–1 nagyságrend különbséggel preferálják valamelyik kationt (pl. **4**, **6**, **11**, **12**, stb.), de az erősebben komplexképző ligandumok esetében ezek a különbségek lecsökkennek. Pl. a tozilcsoportok jelenléte megnövelte a K_a értékeket, de lecsökkentette a kationokkal szemben mutatott szelektivitást (**13** K_a értékei 5,40–5,70 között, **14** esetében 5,81–6,23 között változnak). Különösen feltűnő ez az általános szelektivitás vesztés a dibenzo-18-korona-6 (**19**) vegyülettel összehasonlítva ($\log K_a$ értékek 4,08–7,85 között). Látható tehát, hogy ha a 18-korona-6 koronagyűrűhöz aromás szubsztituensek helyett glükopiranozid részeket anellálunk, jelentősen csökken a makrociklus fémionokkal szemben fellépő megkülönböztető képessége. Ennek egyik magyarázata lehet, hogy a 18-korona-6 (**3**) eredeti "all gauche" konformációját az anellált monoszacharid transz 2-C-O és 3-C-O kötései eltorzítják, ez csökkenést okoz a komplexképzésben, ami leginkább a méretének megfelelő K^+ (és NH_4^+) ionoknál jelentkezik, és így kiegyenlítődnek a különbségek a kisméretű és nagyobb ionok között [B3].

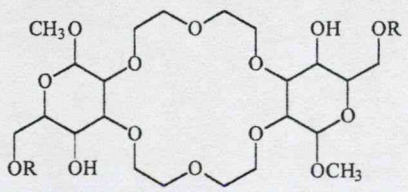


5.ábra. Reagensek és körülmények: (a) $(EtO)_2P(O)Cl$, absz. piridin, 20°C, 24 óra, termelés 81% **21a** és 84% **22a**; (b)$Ph_2P(O)Cl$, absz. piridin, 20°C, 24 óra, termelés 85% **21b** és 82% **22b**.

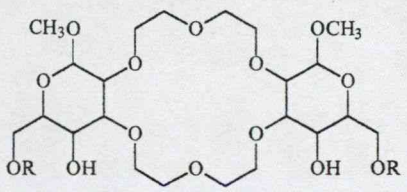
SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED

A szubsztituált származékok szintéziséből említésre érdemes az **5** "fej-láb" és a **20** "fej-fej" izomer tetrahidroxi-koronavegyületek reakciója dietil-foszforsav-kloriddal ill. difenil-foszfinsav-kloriddal (5. ábra) [B19]. Közismert az a tény, hogy egyes reagensek mint pl. p-toluolszulfonil-klorid vagy trifenilmetil-klorid képesek különbséget tenni a monoszacharidok különböző reakcióképességű hidroxilcsoportjai között, és hidegen csak az elsőrendűekkel lépnek reakcióba. Mi most ezt a szelektív viselkedést foszforsav-kloridra és foszfinsav-kloridra is igaznak találtuk. Az **5** ill. **20** ligandumokat dietil-foszforil-kloriddal ill. difenil-foszfinil-kloriddal kezelve piridinben, szobahőfokon 24 óra alatt 81-84 %-os termeléssel nyertük a **21a,b** és **22a,b** 6,6'-di-O-foszforil- ill. foszfinil-származékokat. Mértük ezen vegyületek vízből diklórmetánba történő pikrátsó extraháló képességét (EK %).

2. Táblázat. Szubsztituált bisz(glükopiranozido)-18-korona-6 vegyületek pikrátsó extraháló-képessége diklórmetán-víz rendszerben[a] [B19]



5, 21a, 21b, 13, 23



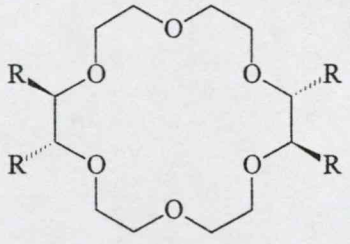
20, 22a, 22b

		Extrahált pikrátsó mennyisége (%) [b]			
Vegyület	R	Li^+	Na^+	K^+	NH_4^+
5[c]	H	7	14	7	13
20[c]	H	6	5	6	14
21a	$P(O)(OEt)_2$	73	88	88	79
21b	$P(O)Ph_2$	69	70	72	82
22a	$P(O)(OEt)_2$	73	85	88	80
22b	$P(O)Ph_2$	72	65	71	79
13[c]	$SO_2PhCH_3(p)$	7	2	15	21
23[c]	$COCH_3$	6	12	15	14
19	Dibenzo-18-korona-6	14	2	57	34

[a]Szobahőfok; vizes fázis (5ml); [pikrát]=$5*10^{-3}$M; szerves fázis (CH_2Cl_2, 5 ml); [koronaéter]=$1*10^{-2}$ M; [b]A vizes fázisból a szerves fázisba extrahált pikrátsó mennyisége az eredeti koncentráció százalékában, UV spektroszkópiásan meghatározva. Hiba: 2 %; [c]Irodalom:[B3]

A 2. táblázatban összehasonlításként feltüntettem a kiindulási **5** és **20**, a dibenzo-18-korona-6 (**19**), valamint másik két 6,6'-diszubsztituált származék (**13** és **23**) EK értékeit is. Mint látható, a foszfor-funkciós csoportok bevitele a molekulába drámai növekedést okozott az extraháló-képességben az összes vizsgált kationnal (65-88 %). Ezt tapasztaljuk, ha a szubsztituálatlan **5** és **20** koronaéterhez (EK=4-14 %), vagy a lipofilebb **13** ditozil- (EK=7-21 %) és **23** diacetil-származékhoz (EK=6-15 %) hasonlítjuk az értékeket, valamint a dibenzo-18-korona-6 (EK=2-57 %) vonatkozásában is. Ez csak részben magyarázható a lipofilitás növekedésével, a fő ok, hogy a polarizációra hajlamos P=O csoportok kapcsolatba kerülnek a vendég kationnal és másodlagos kölcsönhatások révén növelik a koronavegyület koordináló képességét. A $P(O)(OEt)_2$ csoportokat tartalmazó **21a** és **22a** valamivel erősebb komplexet képeznek minden kationnal (EK=73-88 %), mint a $P(O)Ph_2$ szubsztituált **21b** és **22b** (EK=65-82 %), ami az aromás gyűrűk térbeli akadályozásával magyarázható. A "fej-láb" és "fej-fej" izomerek nagyon közelálló EK értékeket mutatnak. A korábban tapasztalt tendencia itt is mutatkozik, a megnövekedett komplexképzés maga után vonja a szelektivitás romlását. (Az extrahálóképesség esetében ionszelektivitás alatt az EK% értékek különbségét értjük)[B19].

2.2.2. Glükuronsav részeket tartalmazó makrociklusok [B6]



25 R = $CONMe_2$

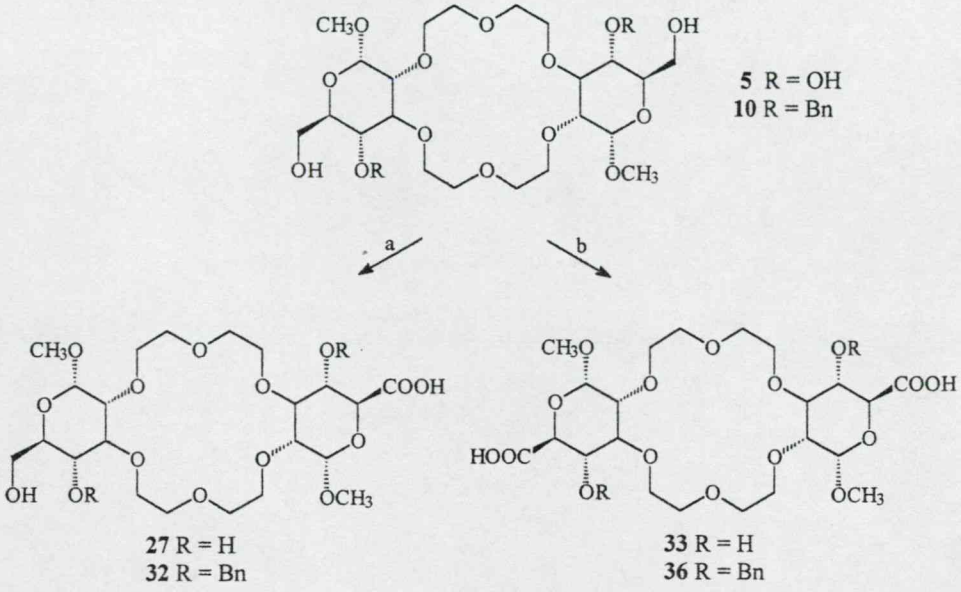
26 R = COOH

6. ábra

Korábban Lehn és munkatársai borkősav-amidból szintetizáltak 18-tagú koronaétert (**25**), melyből hidrolízissel nyerték a savszármazékot (**26**), és azt találták, hogy a karboxilcsoportok növelik a komplexképző hajlamot és megváltoztatják a koronaéter szelektivitását **25** vegyülethez képest (6. ábra) [12]. Részint ezeket a hatásokat kívántuk megfigyelni, méginkább azonban alkalmas vegyületeket szerettünk volna találni a királis felismerés tanulmányozására folyadékmembránon történő transzportfolyamat közben. Egyes szerzők szerint ugyanis a savas közegből lúgos oldat felé (pH ellenében) történő transzportfolyamat sokszor szelektívebb lehet, mint két savas fázis között [13].

Az **5** tetrahidroxi-koronaéter és a 4,4'-di-O-benzil származék (**10**) alkalmasnak tűnt arra, hogy elsőrendű hidroxilcsoportjaikat kálium-permanganátos oxidációval karboxilcsoportokká

alakítsuk. A kálium-permanganát előnye, hogy semleges és lúgos közegben, kíméletes körülmények között lehet vele oxidálni monoszacharidokat.

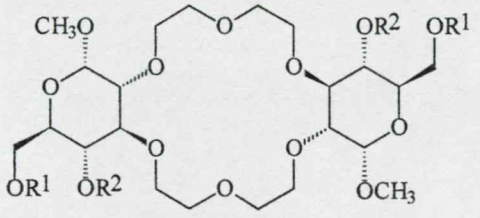


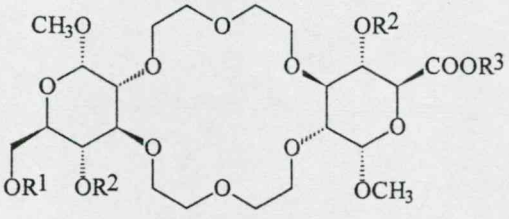
7. ábra Reagensek és körülmények: (a) Szubsztrátum-$KMnO_4$ mólarány 1:1,5, $CHCl_3$, 20°C, 22 óra, termelés 68% **27** (R=H) és 66% **32** (R=Bn); (b) Szubsztrátum-$KMnO_4$ mólarány 1:3,8, CH_3CN, 20°C, 18 óra, termelés 80% **33** (R=H) és 68% **36** (R=Bn).

A reakciót a 7. ábrán a **27** és **33** vegyületek szintézisének példáján láthatjuk. Az **5** vegyület oxidációja **27** monosavvá absz. kloroformban vagy diklórmetánban azért érdekes, mert csak a kiindulási koronavegyület (**5**) oldódik ezen oldószerekben, a kálium-permanganát nem, de a koronaéter hatására szolubilizálódik. A koronavegyület tehát ebben a reakcióban nemcsak szubsztrátum, hanem saját reakciójának fázistranszfer katalizátora is. Valószínű, hogy a híg oldatban először főleg a monosav káliumsója keletkezik, amely kloroformban rosszul oldódik (kiválik), és csak lassan oxidálódik tovább dikarbonsavvá. Ezért lehetett megtalálni azokat a reakciókörülményeket, amelyek között döntően monosav (**27**) keletkezett. A **33** dikarbonsavat vízben vagy acetonitrilben lehetett előállítani az oxidálószer feleslegével. A szerkezetigazoláshoz a glükuronsav-származékok metil-észterét is szintetizáltuk (**28** és **34**) diazo-metán segítségével.

A **27** monokarbonsav és a **33** dikarbonsav (és metil-észtereik) vízben is jól oldódtak, sőt a **33** vegyület szerves oldószerekben (kloroformban) nem is oldódott, ezért nem tudtuk mérni komplexképző tulajdonságait. A vizsgálatok szempontjából célszerűnek látszott a glükuronsav-koronaétereket lipofilebbé tenni, kloroformban oldódó származékaikat előállítani (8. ábra)[B6]. Acetátjaikat (**30** és **35**) a glükuronsavak káliumsójából (pl. **29**) nyertük ecetsavanhidriddel piridinben acetilezve (a szabad savakból nagyon rossz termeléssel keletkeztek a megfelelő acetátok). A **31** tributil-étert a **27** monokarbonsavból butil-bromiddal állítottuk elő THF–50%

NaOH rendszerben fázistranszfer körülmények között, ahol a katalizátor maga a koronaéter szubsztrátum volt. A 4,4'-di-O-benzil-származék (**10**) oxidációját hasonló módon valósítottuk meg, mint a szubsztituálatlan **5** reakcióját (7. ábra). Itt is elértük célunkat: lipofilebb tulajdonságú, szerves oldószerekben jól oldódó dibenzil-monokarbonsav- (**32**) és dibenzil-dikarbonsav-származékokat (**36**) kaptunk.





5 $R^1 = R^2 = H$

6 $R^1 = R^2 = Ac$

17 $R^1 = R^2 = Bu$

10 $R^1 = H,\ R^2 = Bn$

27 $R^1 = R^2 = R^3 = H$

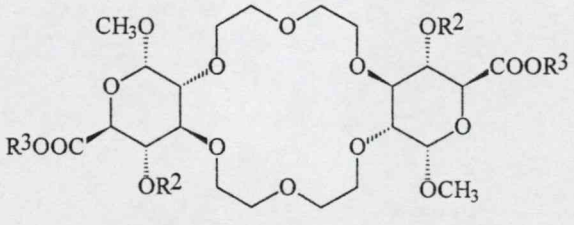
28 $R^1 = R^2 = H,\ R^3 = Me$

29 $R^1 = R^2 = H,\ R^3 = K$

30 $R^1 = R^2 = Ac,\ R^3 = H$

31 $R^1 = R^2 = Bu,\ R^3 = H$

32 $R^1 = H,\ R^2 = Bn,\ R^3 = H$



33 $R^2 = R^3 = H$

34 $R^2 = H,\ R^3 = Me$

35 $R^2 = Ac,\ R^3 = H$

36 $R^2 = Bn,\ R^3 = H$

8. ábra

A vegyületek komplexképzési állandóit (log K_a) a 3. táblázat tartalmazza. Összehasonlítási alapként a kiinduló vegyületek (**5** és **10**), valamint **6** tetraacetát és **17** tetrabutil-éter (8. ábra) is helyet kaptak a táblázatban. Az összehasonlításból látható, hogy ha a **6** tetraacetil-koronaéter egy CH_2OAc csoportját karboxilcsoport helyettesíti (**30**), jelentősen növekszik a komplexképzési

hajlam minden kationnal szemben, Na^+ ionnal közel két nagyságrenddel ($logK_a$ 3,20-ról 5,13-ra nő).

3. Táblázat Glükuronsav-koronaéterek komplexstabilitási állandói (K_a) kloroformban

Vegyület	log K_a			
	Li^+	Na^+	K^+	NH_4^+
5	4,04	4,50	4,85	4,01
6	3,57	3,20	4,46	3,58
17	4,25	4,33	4,38	3,82
10	3,57	4,20	4,70	4,34
27	4,39	5,50	5,37	5,19
30	4,11	5,13	4,83	4,54
31	4,30	4,57	4,48	4,00
32	5,25	5,97	5,62	5,44
34	4,15	5,15	4,97	4,87
35	4,23	4,74	4,60	4,26
36	5,04	5,45	5,17	4,89

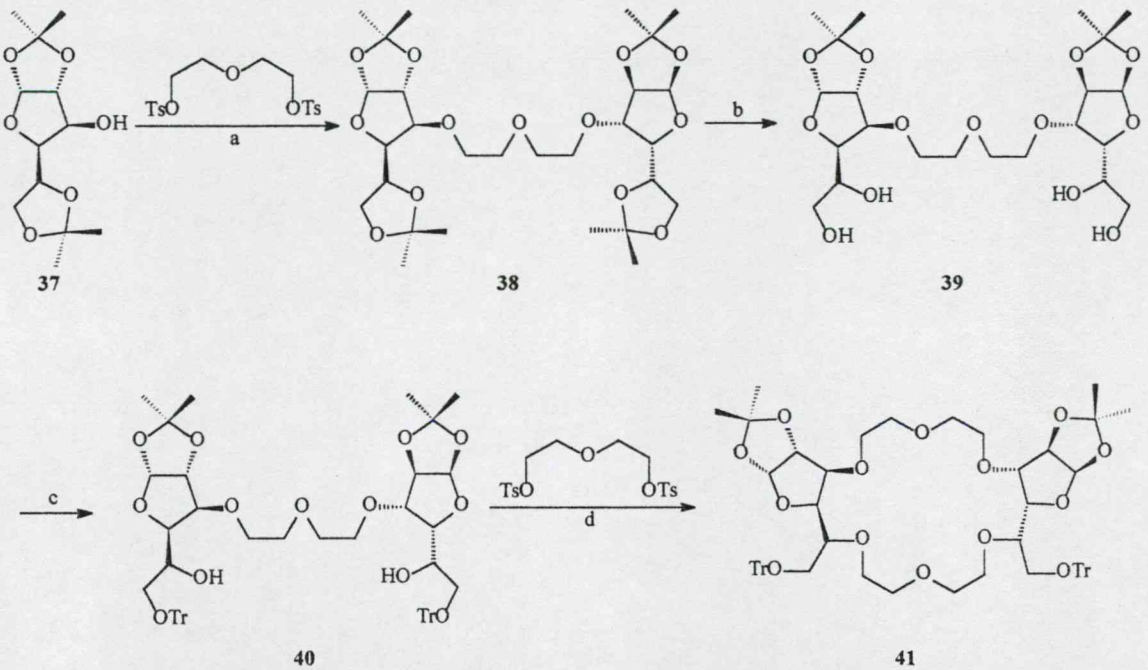
Mérsékeltebb a növekedés (**6**-hoz képest) két karboxilcsoport bevitelével (**35** $logK_a$ értéke 4,74). A kiindulási **10** dibenzil-vegyületnek 1-1,8 nagyságrenddel megnövekszik a stabilitási állandója egy karboxilcsoporttal (**32**), de csak szerényebb mértékben nő két karboxilcsoport (**36**) esetében. A butil-származékok (**17** és **31**) összehasonlításában viszont csak jelentéktelen növekedés tapasztalható.

Bebizonyosodott tehát, hogy a molekulák szénhidrát-részén kialakított karboxilcsoportok minden esetben növelik a koronaéter koordináló képességét. Ez azzal magyarázható, hogy a nagy dipólusmomentummal rendelkező karboxilcsoportok hozzájárulnak egy erős ion-dipol kölcsönhatás kialakulásához. Érdekes megfigyelni, hogy az oxidáció hatására megváltozott a szelektivitás sorrendje is: míg **5**, **6**, **10**, **17** K^+ ionnal létesítette a legerősebb komplexet, addig ezek savszármazékai a nátriumiont preferálják (pl.: **27**, **30**, **31**, **32**, stb.).

Mértük a racém β-feniletil-amin és fenilglicin-metilészter sósavas sóinak (ammónium kation komplexálása) transzportját a fenti koronaétereket tartalmazó kloroformos membránon keresztül. A vizsgált savszármazékok jól működtek savas küldő fázis és savas fogadó fázis alkalmazása esetén. A fenilglicin-sót jobb hatékonysággal szállították (22-28 %-os transzport 5 óra alatt), mint a feniletil-amin sóját, de enantiomer-megkülönböztető képességet nem mutattak: a fogadó fázisban a racém elegyet kaptuk vissza. A lúgos fogadó fázis esetében pedig nem lehetett a méréseket értékelni, mert a ligandumok is oldódtak benne [B6].

2.2.3. Glükofuranozidból felépülő 20-korona-6 [B4]

Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-α-D-glükofuranózból (**37**) kiindulva szintetizáltuk a két monoszacharid egységet tartalmazó 20 tagú koronaétert (**41**), mely "szabálytalan" gyűrűjével, flexibilisebb szerkezetével tért el az előzőekben bemutatott vegyületektől (**4-18**). Kihasználva a cukor hidroxilcsoportjainak eltérő reakcióképességét, megfelelő védőcsoportok bevitelével és eltávolításával manipuláltunk. A szintézis lépései a 9. ábrán láthatók [B4].



9. ábra. Reagensek és körülmények: (a) dietilénglikol-ditozilát, NaH, DMF, 60°C, 30 óra; (b) 96%-os CH_3COOH, dioxán, 65°C, 2 óra; (c) Trifenil-metil-klorid, CH_2Cl_2, 22°C, 5 óra; (d) dietilénglikol-ditozilát, NaH, THF, 60°C, 40 óra, oszlopkromatográfia.

Két molekula védett glükofuranozidot (**37**) egy dietilénoxid híddal kötöttünk össze a szabad (hármas helyzetű, kis reakcióképességű) hidroxilcsoportjain keresztül dietilénglikol-ditozilát segítségével, erősen bázikus közegben. A különböző oldószerek és bázisok közül a DMF és nátrium-hidrid kombinációjával kaptuk a legjobb (62%-os) termelést [B4]. Az így nyert **38** vegyület 5,6-O-izopropilidén védőcsoportjait ecetsavval szelektíven lehasítottuk, majd **39** vegyületben a (reakcióképesebb) primer hidroxilcsoportokat tritilcsoportokkal ismét megvédtük (**40**). Végül a **40** "félkorona-diol" 5,5' hidroxilcsoportjain keresztül gyűrűt zártunk dietilénglikol-ditozilát alkalmazásával (DMF, NaH). Ebben a lépésben kromatográfiás tisztítás után 4%-os termeléssel keletkezett a kívánt 20-korona-6 (**41**). A kedvezőtlen helyzetű láncvégek összekapcsolását a tritilcsoportok térbeli akadályozó hatása is nehezítette, valamint a Na^+ ion templát-

hatása csak részben érvényesülhetett (a podandban kevesebb a heteroatom). Így valószínűleg nagyrészt intermolekuláris mellétermékek keletkeztek. A **41** makrociklus fémpikrátokkal 1:1 arányú komplexet alkotott, $\log K_a$ értékei kloroformban a következők: Li^+ 3,85; Na^+ 4,46; K^+ 4,06; NH_4^+ 3,92. Érdekes megfigyelni, hogy a várakozással ellentétben ezek a komplexképzési állandók hasonló nagyságrendűek, mint a két glükopiranozidot tartalmazó 18-korona-6 típusú **4-18** vegyületeké ($\log K_a$ 4-5 körül). Ennek az lehet a magyarázata, hogy a molekula nagyon flexibilis, a komplexképzés folyamán erősen torzul, úgy veszi körül a fémiont, hogy heteroatomjai minél közelebb kerüljenek hozzá, mintegy "becsomagolják" azt. Ebből következik az is, hogy a **41** koronaéter nem mutat jelentős ionmegkülönböztető képességet. Legerősebb komplexet a Na^+-ionnal alkotja annak ellenére, hogy gyűrűmérete a nagyobb K^+ és NH_4^+ ionoknak felelne meg jobban. Ebben a tritilcsoportnak lehet szerepe, amelyről korábban már bebizonyosodott (lásd **11** vegyület), hogy képes a koronaéter tulajdonságát úgy módosítani, hogy az a Na^+ iont preferálja.

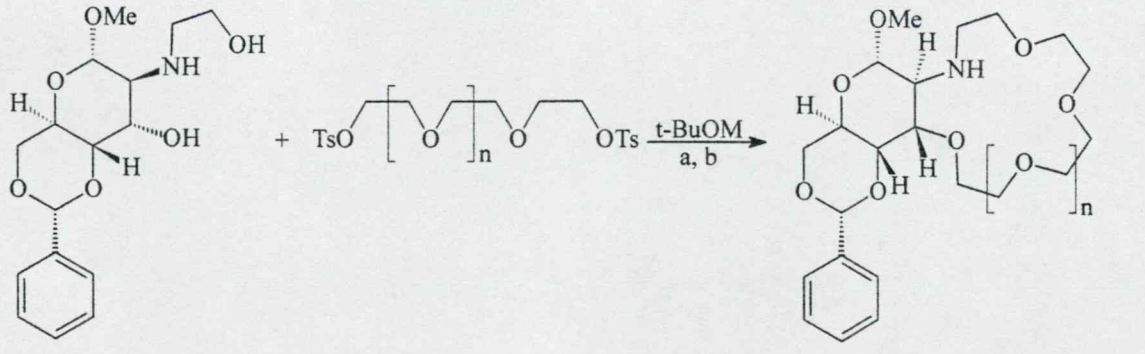
A **41** vegyület hatékonyan szállította a kloroform-membránon keresztül a β-feniletil-ammónium-kloridot és a fenilglicin-metilészter hidrokloridját (49% ill. 42% 3 óra után), de királis megkülönböztető képességet nem mutatott.

2.3. Nitrogéntartalmú koronaéterek

Az irodalomban leírt egy nitrogénatomot tartalmazó monoaza- és a két nitrogénatomos diaza-koronaéterek példája mutatja, hogy a "lágy" nitrogénatomok jelenléte a gyűrűben különleges komplexáló és transzportáló képességeket kölcsönöz a molekuláknak [14], valamint fontos szerepet játszanak elsőrendű és másodrendű ammónium kationok koordinálásában. Kimutatták, hogy a vendég ammónium kationok hidrogén kötéseken keresztül kapcsolódnak a diaza-koronaéter két nitrogén donoratomjához (NH···H kötés) és ehhez járulnak hozzá az elektrosztatikus kölcsönhatások az oxigénatomok részéről [14]. Ezzel magyarázzák, hogy például az alkil-ammónium-kationnal a triaza-trioxa makrociklus képezi a legstabilisabb komplexet [15]. A korona-aminok bizonyos esetekben kiemelkedően szelektívek másodrendű ammónium kationokkal szemben, ami nem figyelhető meg az oxigéntartalmú koronaétereknél [16]. Új lehetőségeket kínál az is, hogy az aza-koronaéterek nitrogénatomjára olyan szubsztituenseket lehet bevinni, melyek koordinációra hajlamos heteroatomokat tartalmaznak, és az így létrejött "oldalkaros" makrociklusok (az ún. lariát-éterek) különleges komplexálási tulajdonságokkal rendelkeznek [17]. Más esetben a gyűrűben lévő két nitrogént megfelelő lánccal köthetjük össze, amikor is biciklusos térbeli molekula keletkezik újfajta sajátosságokkal [18].

Királis monoaza-koronaéterek

2.3.1. Altróz-aminból felépülő makrociklusok [B1]



43

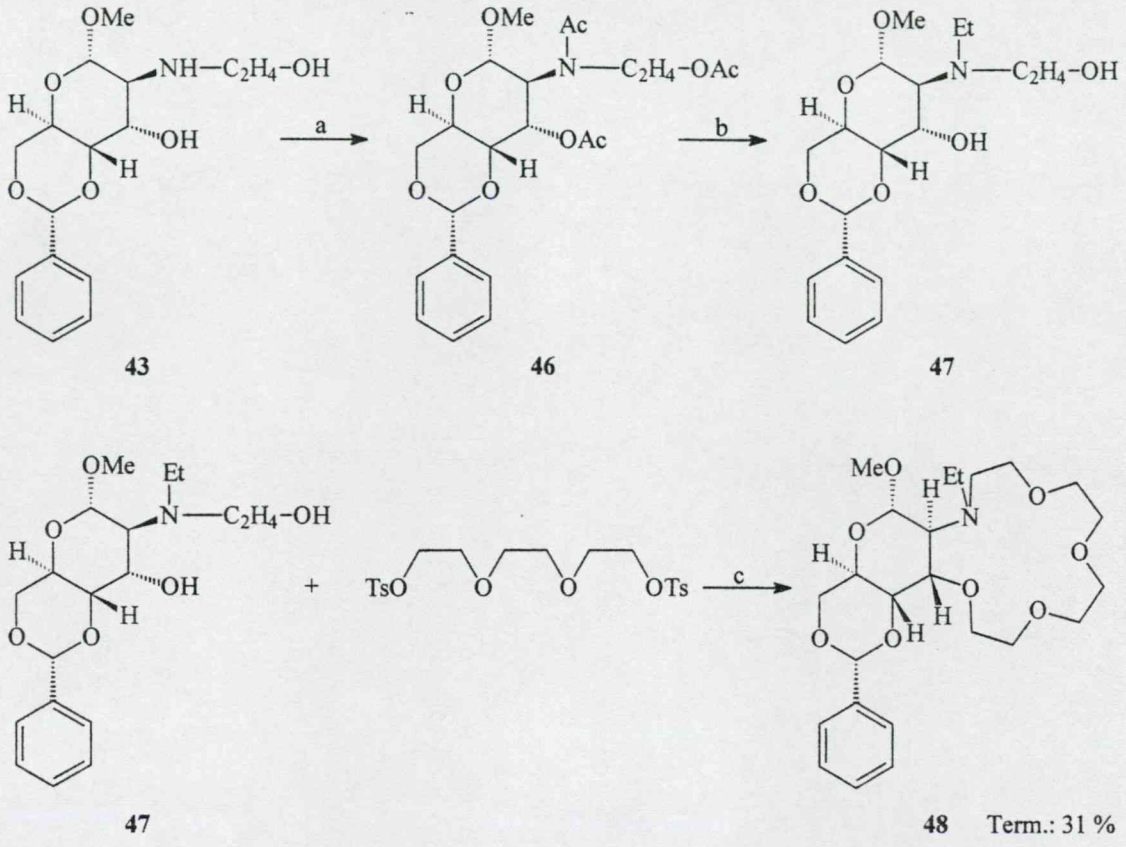
44 n = 1 M = Na Term.: 24 %

45 n = 2 M = K Term.: 25 %

10.ábra Reagensek és körülmények: (a) trietiénglikol-ditozilát, vizm. *t*-BuOH és dioxán elegyében, *t*-BuONa, 40°C, 4 óra, prep. VRK, termelés 24% **44**; (b) tetraetilénglikol-ditozilát, vizm. *t*-BuOH és dioxán elegyében, *t*-BuOK, 40°C, 4 óra, prep. VRK , termelés 25% **45**.

A szintézis kiindulási vegyülete a korábban leírt metil-2-dezoxi-2-hidroxietil-amino-4,6-O-benzilidén-α-D-altropiranozid (**43**) volt [19], amelynek hidroxilcsoportjain különböző lánchosszúságú etilénglikol-bisztozilátokkal koronagyűrűt alakítottunk ki a 10. ábrán látható módon. A nehézséget a két eltérő reakcióképességű hidroxilcsoport jelenléte és az amino-csoport alkilezhetősége jelentette. Ezzel magyarázható, hogy zömében nemkívánt termékek keletkeztek. A 15-tagú vegyület szintézisét trietilénglikol-ditoziláttal valósítottuk meg, *terc*-butanol és dioxán elegyében, nátrium-*terc*-butoxid bázis jelenlétében, kihasználva a Na^+ ion templát hatását [20]. Az intermolekuláris melléktermékek visszaszorítása érdekében híg oldatban (monoszacharidra 2,5%-os) dolgoztunk. A többkomponensű reakcióelegyből preparatív VRK-val nyertük ki a **44** koronaétert, 24%-os termeléssel. Hasonló módon **43** és tetraetilénglikol-ditozilát kondenzációjával állítottuk elő a 18-tagú **45** makrociklust, kálium-terc-butoxid jelenlétében, 25%-os termeléssel [B1].

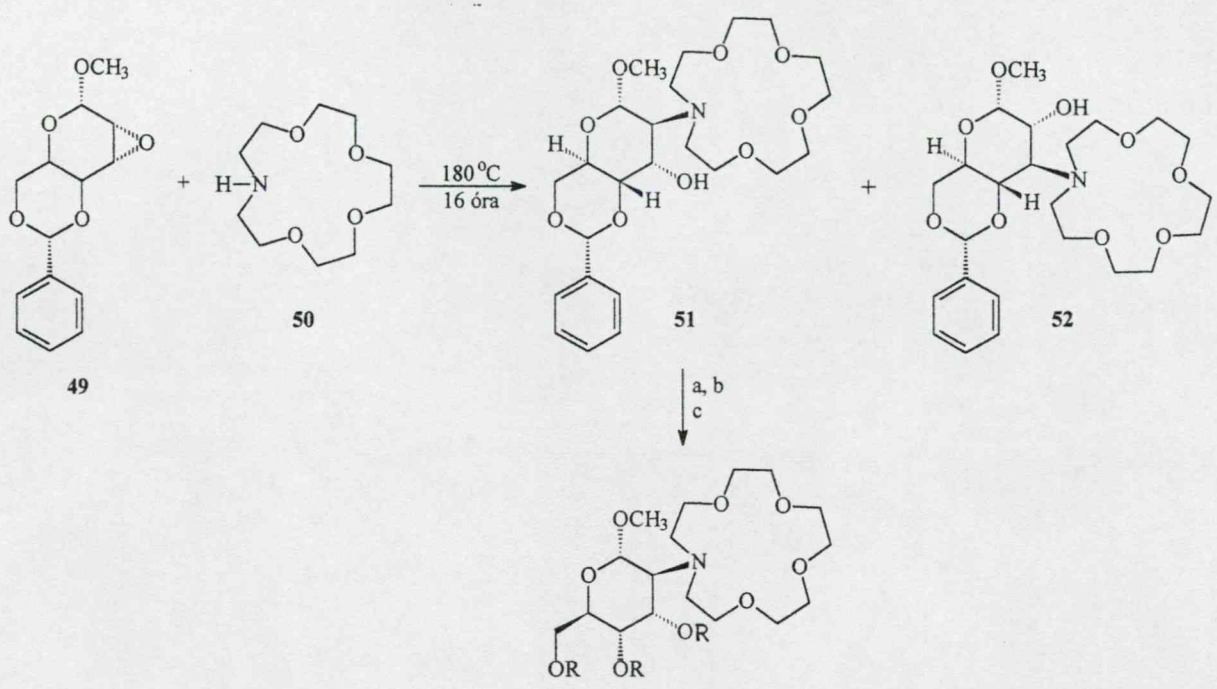
Felmerült a gondolat, csökkenne-e a melléktermékek mennyisége, ha a kiindulási vegyületben (**43**) az aminocsoportot harmadrendűvé alakítanánk? Ezt a 11. ábrán látható módon valósítottuk meg. A **43** altróz-amint acetileztük, a keletkezett **46** triacetátot $LiAlH_4$-del redukáltuk, amikor is a **47** N-etil származékot nyertük (összesített term. 49%). Ezen a molekulán trietilénglikol-ditozilát alkalmazásával 31%-os termeléssel tudtuk a gyűrűzárási lépést megvalósítani (**48**) [B1].



11.ábra Reagensek és körülmények: (a) ecetsavanhidrid, piridin, 24°C, 48 óra, termelés 72% **46**; (b) $LiAlH_4$, THF, reflux, 2 óra, termelés 64% **47**; (c) trietilénglikol-ditozilát, vízm. *t*-BuOH és dioxán elegye, 40°C, 4 óra, prep. VRK, termelés 31% **48**.

Egy másik fajta királis makrociklust korábban úgy szintetizáltunk, hogy a metil-2,3-anhidro-4,6-O-benzilidén-α-D-allopiranozid (**49**) epoxidgyűrűjére egy monoaza-15-korona-5 vegyületet (**50**) addícionáltattunk a 12. ábrán látható módon. Ekkor két termék, a 2-szubsztituált altropiranozid (**51**) és a 3-szubsztituált glükopiranozid származék (**52**) keletkezett [19]. Ebben az esetben nem voltak aszimmetrikus szénatomok a koronagyűrűben. Az **51** koronaéteren különböző módosításokat hajtottunk végre. Ecetsavval lehasítottuk a benzilidén védőcsoportot, az így nyert vegyületben (**53**) a hidroxilcsoportokat acilezve (**54**), ill. tozilcsoportokkal szubsztituálva (**55**) kloroformban jól oldódó, lipofilebb molekulákat kaptunk [B1].

Az altrozidból felépülő vegyületek komplexképzési állandóit a 4. táblázat tartalmazza. Látható, hogy a K_a értékek 4–6 nagyságrendűek. Azok a makrociklusok, amelyekben a monoszacharid beépült a gyűrűbe (**44**, **45** és **48**) általában gyengébb komplexeket képeznek minden kationnal, mint azok, ahol a cukormolekula a gyűrűn kívül helyezkedik el (**51**, **52**, **54**, **55**). Valószínűleg ez azzal függ össze, hogy a gyűrűt felépítő monoszacharid 2-C-N és 3-C-O kötései merevítik a molekulát, csökkentik annak flexibilitását.



49 50 51 52

53 R = H
54 R = Ac
55 R = Ts

12.ábra Reagensek és körülmények: (a) ecetsav, 100°C, 4 óra, termelés 92% **53**; (b) **53** + ecetsavanhidrid, piridin, 60°C, 10 óra, termelés 78% **54**; (c) **53** + TsCl, piridin, 40°C, 14 óra, termelés 68% **55**.

4.Táblázat. Altrozid-alapú koronaéterek komplexképzési állandói (K_a) kloroformban

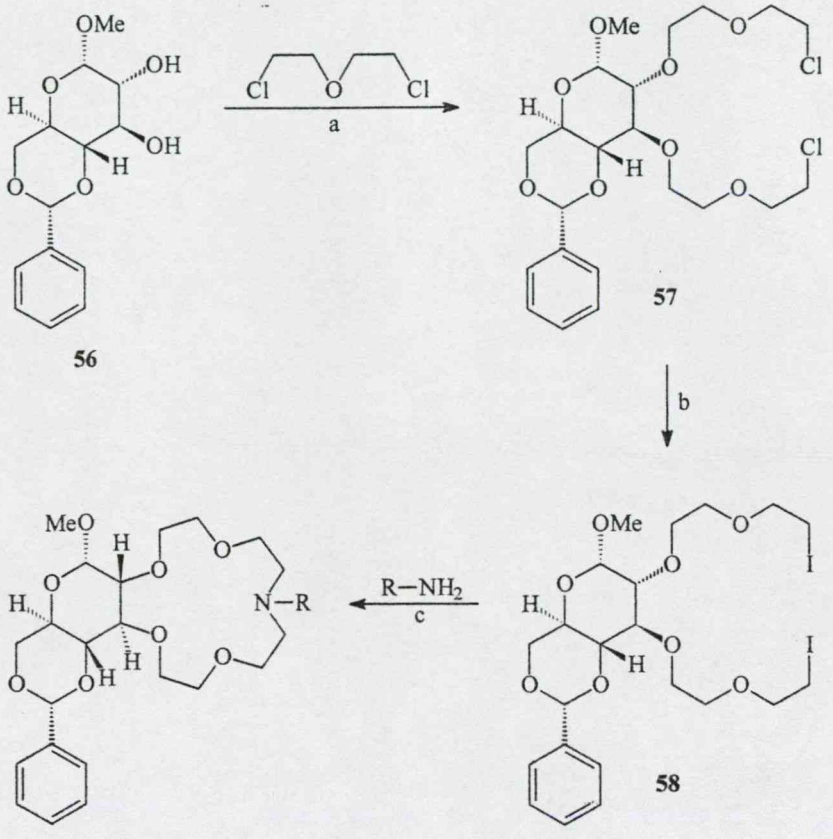
Koronaéter	log K_a		
	Na^+	K^+	NH_4^+
44	4,73	4,54	4,45
45	5,18	4,84	4,90
48	4,96	4,64	4,56
51	5,84	5,45	5,53
54	5,41	4,98	4,78
55	6,02	5,42	5,27
52	6,11	5,61	4,98
50	6,03	5,52	5,72

Az **50**, **51** és **52** vegyületek összevetéséből látható, hogy **50** korona-aminhoz kapcsolt altropiranozid kismértékben csökkenti a komplex erősségét minden kationnal, míg a

glükopiranozid szubsztituens csak ammónium kationnal szemben mutat gyengítő hatást. A szubsztituensek közül (**53–55**) kedvező a benzilidéncsoport (**51** $\log K_a$ 5,45–5,84) és tozilcsoportok (**55**, $\log K_a$ 5,27–6,02) jelenléte, hátrányosak az acetil-szubsztituensek ($\log K_a$ 4,78–5,41) a komplexstabilitás szempontjából. Az összes vegyület a Na^+ ionnal képezi a legstabilabb komplexet, de számottevő szelektivitást egyik sem mutat.

2.3.2. α-Metil-glükozid- és -galaktozid-alapú monoaza-koronaéterek [B5, B13, B14]

Az itt tárgyalt, egy monoszacharidból felépülő monoaza-15-korona-5 típusú makrociklusok hatásos katalizátornak bizonyultak egyes enantioszelektív reakciókban, ezért nagy teret szenteltünk ezek szintézisének és vizsgálatának. Az előállítás menetét a 13. ábrán, az α-metil-glükopiranozid egységet tartalmazó koronaéterek példáján mutatom be. A kiinduló metil-4,6-O-benzilidén-α-D-glükopiranozid (**56**) C–2 és C–3 vicinális hidroxilcsoportjait bisz(2-klóretil)-éterrel alkileztük kétfázisú rendszerben, tetrabutil-ammónium-hidrogénszulfát katalizátor jelenlétében, Gross módszerét alkalmazva [21]. A szerves fázis maga az alkilező reagens volt, vizes fázis 50%-os nátrium-hidroxid. A módszer hátránya, hogy a költséges fázistranszfer katalizátort sztöchiometrikus mennyiségben kell alkalmazni (ionpár extrakció), csökkentésére tett kísérleteink sikertelenek voltak. A terméket oszlopkromatográfiával, esetenként többszöri kristályosítással lehetett tisztítani (50–70%-os termelés). Az **57** "félkorona" vegyületben a klóratomokat jódra cseréltük nátrium-jodiddal, acetonban. Az **58** biszjód podand alkalmas volt arra, hogy különböző elsőrendű aminokat alkilezve, gyűrűt zárjunk. Könnyen belátható, hogy ebben a lépésben sokféle melléktermék keletkezésére van lehetőség (nyíltláncú alkil-aminok, polikondenzációs vegyületek stb). Az intermolekuláris reakciók visszaszorítása érdekében híg oldatokkal dolgoztunk (2–3% cukorra), általában acetonitrilben (ritkábban DMF-ban) vízmentes nátrium-karbonát feleslegét alkalmazva (24–36 órás keverés és reflux). Többszöri kromatográfiás tisztítás után 40–70%-os termeléssel nyertük a 15-tagú monoaza-koronaétereket, melyek nitrogénatomján – az alkalmazott amintól függően – különböző lánchosszúságú és lipofilitású alkil-, ciklohexil-, aril- aralkil- stb szubsztituensek voltak (**59–65**). Egyes szubsztituensek datívkötésre hajlamos heteroatomokat (oxigén, foszfor) tartalmaztak a lánc végén, hogy tanulmányozhassuk ezen lariát-éter típusú vegyületek tulajdonságait (**66–75**). (Királis lariát-éterek nem ismeretesek az irodalomban, akirális vegyületet sokfélét találni [17], de foszfortartalmú "oldalkarok" hatását alig vizsgálták [22]).



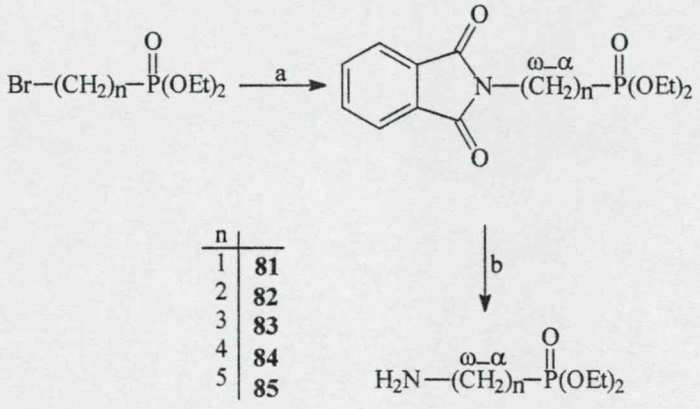
	R		R		R
59	$CH_3(CH_2)_3$	**65**	α-naftil	**71**	$(EtO)_2(O)PCH_2$
60	$CH_3(CH_2)_9$	**66**	$HO(CH_2)_2$	**72**	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_2$
61	C_6H_{11}	**67**	$HO(CH_2)_3$	**73**	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_3$
62	C_6H_5	**68**	$HO(CH_2)_4$	**74**	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_4$
63	$C_6H_5CH_2$	**69**	$CH_3O(CH_2)_2$	**75**	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_5$
64	$C_6H_5CH_2CH_2$	**70**	CH_3OOCCH_2		

13. ábra Reagensek és körülmények: (a) bisz(2-klóretil)éter, 50%-os NaOH, tetrabutil-ammónium-hidrogénszulfát katalizátor, 20 °C, 8 óra, oszlopkrom.; (b) NaI, aceton, reflux, 24 óra; (c) RNH_2 elsőrendű amin, CH_3CN, reflux, 24–36 óra, oszlopkrom..

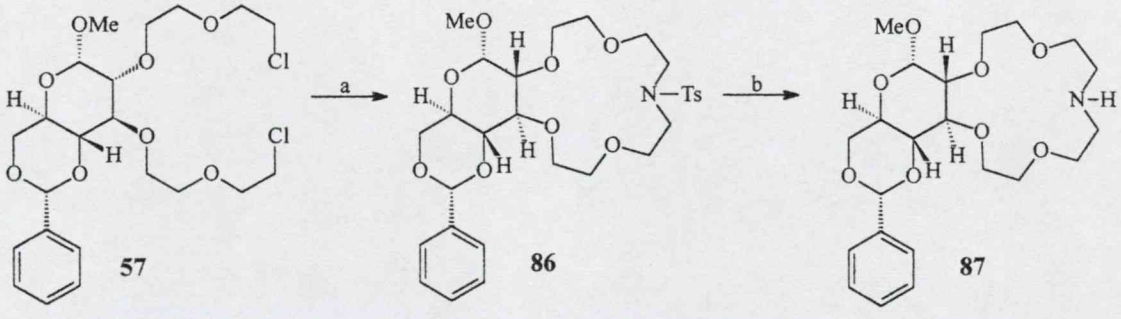
A foszfor-funkciós oldalkarral rendelkező lariát-éterek (**71–75**) előállításához szükséges ω-aminoalkil-foszfonátokat (**81–85**) a megfelelő brómalkil-foszfonátokból nyertük Gábriel szintézissel két lépésben, a 14. ábrán látható módon. Kivétel volt a **82** (n=2) aminoetil-foszfonát, melyet ammóniának dietil-vinil-foszfonátra történő addíciójával állítottunk elő [B13].

A nitrogénen szubsztituálatlan monoaza-koronavegyület (**87**) szintézisét más módszerrel valósítottuk meg (15. ábra) [B9, B18]. Az **57** biszklór-podandot egy molekvivalens p-toluol-

szulfonil-amiddal ($TsNH_2$) kezeltük forró DMF-ban, vízmentes kálium-karbonát jelenlétében. Kromatografálás után 42%-os termeléssel jutottunk a **86** ligandumhoz, melyben a tozilcsoportot 4%-os nátrium-amalgámmal sikerült lehasítani metanolban, bázisként nátrium-dihidrogén-foszfátot alkalmazva [23]. Érdekes megemlíteni, hogy az irodalomban gyakran használt $LiAlH_4$-del történő reduktív eltávolítás [24] nem vált be, megfigyelhető volt a makrociklusos gyűrű részbeni felnyitása.

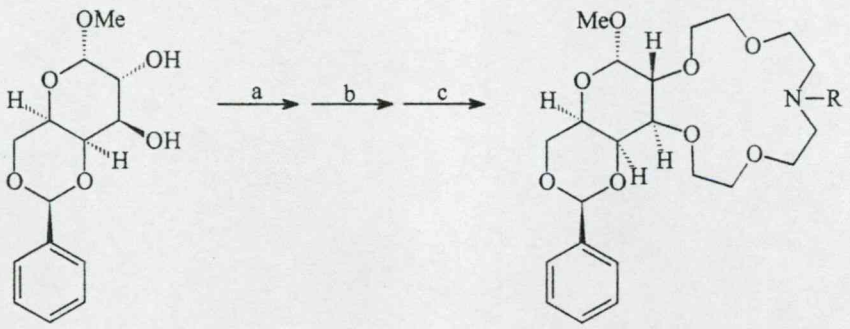


14. ábra. Reagensek és körülmények: (a) Ftálimid-kálium, DMF, 100°C, 8 óra;(b) $(H_2N)_2*H_2O$, EtOH, 78°C, 1 óra, majd HCl, 78°C, 30 perc.



15. ábra. Reagensek és körülmények: (a) $TsNH_2$, DMF, vízm. K_2CO_3, reflux, 32 óra, krom., termelés 52%; (b) 4% Na/Hg_x, Na_2HPO_4, MeOH, reflux, 20 óra, termelés 85%.

A glükózalapú makrociklusok szintézisével azonos módon történt a galaktózból felépülő vegyületek (**91-95**) előállítása metil-4,6-O-benzilidén-α-D-galaktopiranozidból (**90**) kiindulva három lépésben (16. ábra). A gyűrűzáró reagensek butil-, decil-, benzil-, 2-feniletil- és 2-metoxietil-aminok voltak. A termelési értékek (kromatográfia után) 38–41% között mozogtak [B5, B14].

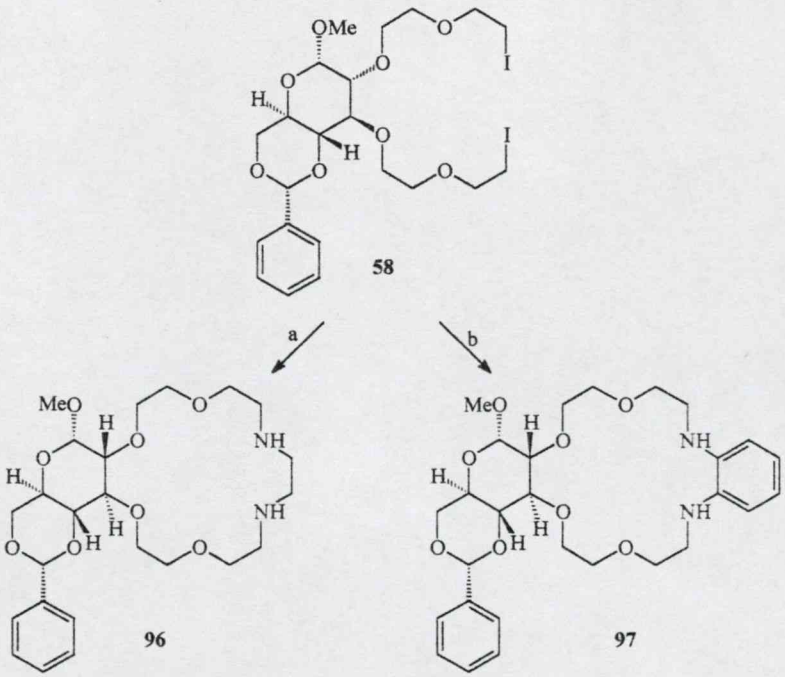


90

	R
91	$CH_3(CH_2)_3$
92	$CH_3(CH_2)_9$
93	$C_6H_5CH_2$
94	$C_6H_5CH_2CH_2$
95	$CH_3OCH_2CH_2$

16. ábra. Reagensek és körülmények: (a) bisz(2-klóretil)éter, 50%-os NaOH, tetrabutil-ammónium-hidrogénszulfát katalizátor, 20 °C, 8 óra, oszlopkrom.; (b) NaI, aceton, reflux, 24 óra; (c) RNH_2 elsőrendű amin, CH_3CN, reflux, 24–36 óra, oszlopkrom.

A bemutatott módszerrel nemcsak 15-, hanem 18-tagú makrociklusokat is lehetett szintetizálni, diaminokat alkalmazva gyűrűzáró komponensként (17. ábra) [B5].



17. ábra. Reagensek és körülmények: (a) Etilén-diamin, CH_3CN, vízm. Na_2CO_3, reflux, 33 óra, oszlopkrom., termelés 38% **96**; (b) o-Fenilén-diamin, CH_3CN, vízm. Na_2CO_3, reflux, 27 óra, termelés 58% **97**.

A glükózalapú biszjód-podandot (**58**) etilén-diaminnal reagáltatva a nitrogénen szubsztituálatlan **96**, o-fenilén-diaminnal pedig az aromás gyűrűt tartalmazó **97** diaza-18-korona-6 ligandumok keletkeztek 38% ill. 58%-os termeléssel [B5].

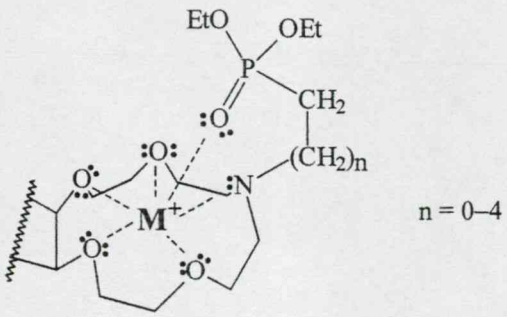
A felsorolt koronaéterek nagy részét jellemeztük pikrátsó extrahálóképesség (EK%) alapján, az értékeket az 5. táblázat tartalmazza [B5, B13].

5. Táblázat. Glükóz- (**59–76, 96, 97**) és galaktóz-alapú (**92–93**) koronaéterek pikrátsó extrahálóképessége vízből diklór-metánba

Vegyület	R	Extrahált só mennyisége (%)			
		Li^+	Na^+	K^+	NH_4^+
59	butil	29	58	27	56
60	decil	33	77	47	67
61	ciklohexil	29	59	40	60
62	fenil	6	14	7	1
63	benzil	7	44	15	14
65	α-naftil	6	22	9	1
66	2-hidroxietil	34	57	32	34
70	CH_3OOCCH_2	31	61	50	46
71	$(EtO)_2(O)PCH_2$	8	29	16	5
72	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_2$	35	30	17	29
73	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_3$	4	15	24	43
74	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_4$	46	47	54	63
75	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_5$	38	59	59	63
76	H	87	87	96	98
92	decil	65	90	77	80
93	benzil	17	50	22	24
96	diaza-18-korona-6	56	67	60	67
97	diaza-18-korona-6	16	23	20	6

A fő tendenciák a következők: a szubsztituálatlan **76** vegyület mutatja a legnagyobb extraháló- (komplexképző) képességet, de nem szelektív (EK értékek 87–98%). Ehhez képest a nitrogénatomon függő szubsztituensek kisebb–nagyobb mértékben rontják az EK értékeket, de ugyanakkor növekszik a szelektivitás. Az oldalkarok térbeli gátló hatása mellett a nitrogénatomra gyakorolt elektronikus hatásuk is befolyásolhatja a komplexképzést. Feltűnő, hogy az aromás szubsztituenssel rendelkező N-fenil **62** (EK=1–14%) és N-naftil **65** (EK=1–22%) vegyületek rendelkeznek a leggyengébb extrahálóképességgel. Ugyanakkor viszont a legnagyobb szelektivitást mutatják, pl. **62** tizennégyszer, **65** huszonkétszer több nátrium-pikrátot visz át a szerves fázisba, mint ammónium-pikrátot. Az N-benzil szubsztituensnél (**63**) már kissé javul az

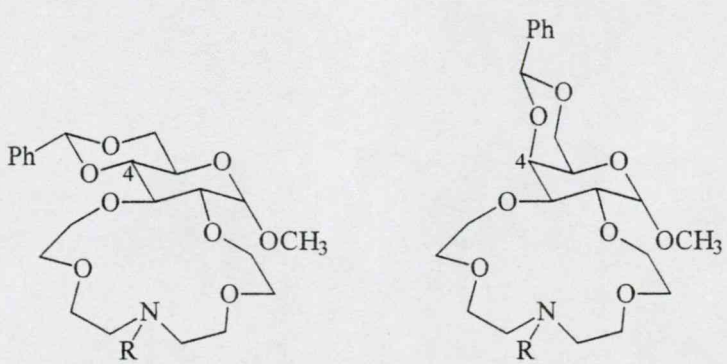
extrahálóképesség és romlik a szelektivitás. A legnagyobb EK értékeket az N-decil **60** (EK=33–77%), az oldalkaron metoxi-karbonil-metil-csoportot tartalmazó **70** (EK=31–61%) és a hosszú lánc végén $(EtO)_2(O)P$- csoportokat tartalmazó **74** és **75** vegyületek (EK=46–63%) mutatják. Az látható, hogy az oldalkar hosszúságának fontos szerepe van a komplexképzésben; a **71–75** vegyületek viszonylatában a négy–öt szénatomos lánchosszúság (**74**, **75**) tűnik kedvezőnek. Valószínűleg a visszahajló kar végén lévő donoratom képes kölcsönhatásba lépni a komplexált kationnal a 18. ábrán feltüntetett módon [B13].



18. ábra. Lariát-éter komplex lehetséges szerkezete

Az egyensúlyban létezik persze a komplexálatlan ligandum is, ahol az oldalkar sztérikusan (elektronikusan) akadályozza az asszociátum kialakulását. Jelenleg ez a hatás túlkompenzálja az előbbit. Ez magyarázza a szubsztituálatlan **76**-hoz képest gyengébb komplexképzést.

A különböző monoszacharidokból felépülő koronavegyületek összehasonlításából látható, hogy a galaktopiranozid-alapú makrociklusok (**92**, **93**) jóval nagyobb extrahálóképességet mutatnak, mint a glükopiranozid egységet tartalmazó **60**, **63**; pl. **92** EK értékei 65–90% között vannak, míg a megfelelő **60** értékei 33–77%. Ez egyértelműen a komplexképzésben mutatkozó különbségre vezethető vissza.



E **A**

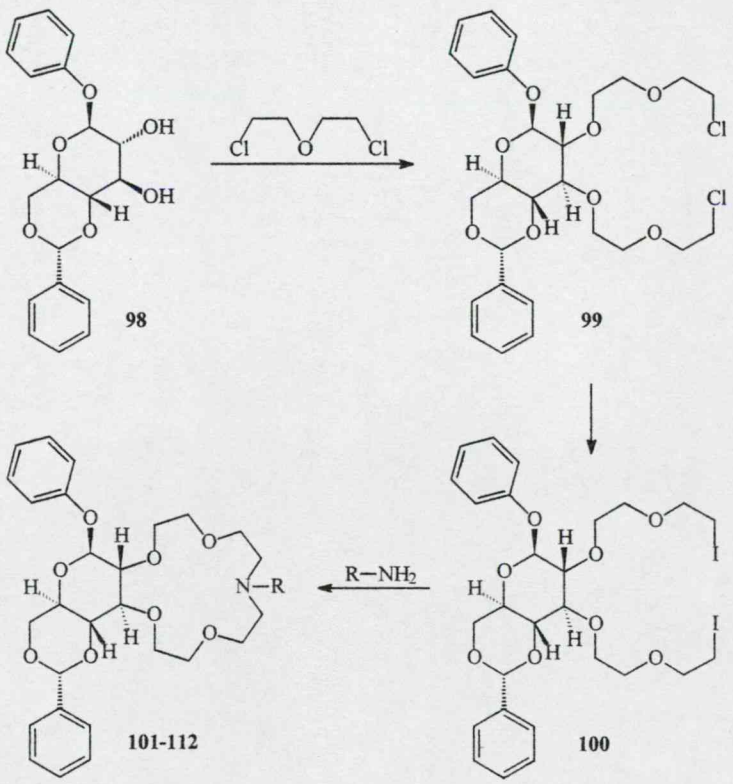
18A. ábra

A glükózban a 4–C–O kötés ekvatoriális, míg a galaktózban ez axiális állású (18A. ábrán **E** ill. **A** jelű képlet). Úgy tűnik, ez utóbbi kedvezőbb helyzetű, és képes "besegíteni" a koronagyűrű komplexálásába, mint ezt már korábbi tapasztalatok is mutatták [6a, 11a].

A két nitrogénatomot tartalmazó **96** és **97** összevetéséből látható, hogy a szubsztituálatlan **96** jóval erősebb komplexet képez az összes kationnal (EK=56–67%), mint az aromáshoz anellált **97** vegyület (EK=6–23%). Ez a példa is mutatja a tendenciát, hogy a gyűrű nitrogénatomján az aromás szubsztitúció csökkenti a nitrogén elektrondonáló képességét.

A következőkben bemutatandó királis makrociklusok esetében változtattuk a cukorrész glükozidos hidroxilján lévő helyettesítőt; az 1-C-α-OMe helyett 1-C-β-OPh szerepel a molekulában.

2.3.3. β-Fenil-glükozidot tartalmazó monoaza-koronaéterek [B11, B12]



19. ábra

A fenil-4,6-O-benzilidén-β-D-glükopiranozidból (**98**) kiinduló szintézis lépései hasonlóak az előzőekben bemutatott reakciókhoz (19. ábra). A **100** cukoralapú biszjód-prekurzor ciklizálását a következő aminokkal végeztük (zárójelben van feltüntetve a keletkező N-szubsztituált ligandum száma): n-butil-aminnal (**101**), n-hexil-aminnal (**102**), 2,4-dimetil-3-pentil-aminnal (**103**), ciklohexil-metil-aminnal (**104**), benzil-aminnal (**105**), 2-feniletil-aminnal

(**106**), 2-(2-metoxifenil)-etil-aminnal (**107**), 2-(4-metoxifenil)-etil-aminnal (**108**), 2-hidroxietil-aminnal (**109**), 2-metoxietil-aminnal (**110**), 3-hidroxipropil-aminnal (**111**) és 3-metoxipropil-aminnal (**112**). A **101-112** vegyületek pikrátsó extrahálóképességének értékeit a 6. táblázat tartalmazza. [B12]

6. Táblázat A β-D-fenil-glükozidból felépülő koronavegyületek extrahálóképessége[a]

Koronaéter	R	Extrahált pikrátsó mennyisége (%)[b]			
		Li^+	Na^+	K^+	NH_4^+
101	$CH_3(CH_2)_3$	60	63	59	76
102	$CH_3(CH_2)_5$	67	68	62	74
103	$(CH_3)_2(CH)_3(CH_3)_2$	15	47	49	56
104	$C_6H_{11}CH_2$	17	38	41	55
105	$C_6H_5CH_2$	13	24	24	33
106	$C_6H_5CH_2CH_2$	42	69	54	72
107	*o*-CH_3O-C_6H_4-CH_2CH_2	19	33	31	51
108	*p*-CH_3O-C_6H_4-CH_2CH_2	13	27	26	41
109	$HOCH_2CH_2$	14	41	39	47
110	$CH_3OCH_2CH_2$	44	72	71	76
111	$HOCH_2CH_2CH_2$	11	26	28	44
112	$CH_3OCH_2CH_2CH_2$	25	39	40	53

[a]Szobahőfok; vizes fázis (5 ml); [pikrát]=$5 \cdot 10^{-3}$ M; szerves fázis (CH_2Cl_2, 5ml); [koronaéter]=$1 \cdot 10^{-2}$ M. [b]A vizes fázisból a szerves fázisba átszállított pikrátsó mennyisége az eredeti koncentráció százalékában, UV spektroszkópiásan meghatározva. Hiba: ±1%

Eltérően az 1-C-α-OMe származékoktól (**59-66**), itt az összes ligandum NH_4^+ ionnal alkotja a legerősebb komplexet, valamint (**106** kivételével) a Na^+ és a K^+ ionokkal azonos vagy hasonló erősségű asszociátumok jönnek létre (pl. N-butil szubsztituált **59** és **101** összehasonlítása). Elképzelhető, hogy 1-C-O-Ph csoport π-π kölcsönhatásba kerül a vendégmolekulák pikrát-anionjával, és ez okozza a stabilabb komplexek keletkezését, ill. a szelektivitás-vesztést.

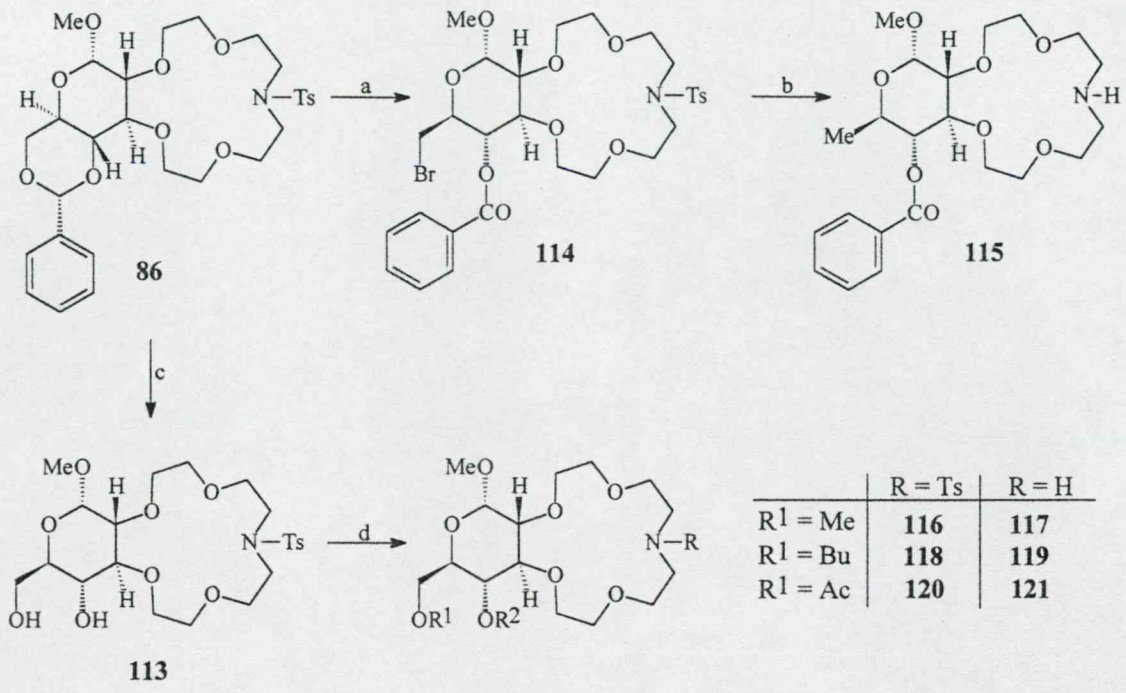
A **101-106** (nem lariát típusú) ionofórok közül az N-butil **101** és N-hexil **102** mutatják a legnagyobb extrahálóképességet (EK=59-76%, ill. 62-74%), feltehetően ehhez kedvező lipofilitásuk is hozzájárul. Leggyengébbnek az N-benzil **105** mutatkozik (EK=13-33%) ebből a

csoportból. Ha növekszik a nitrogénatom és az aromás gyűrű közötti lánchosszúság, kevésbé érződik a fenil csoport elektonikus és/vagy térbeli gátló hatása, és jelentős növekedés tapasztalható a komplexképzésben: az N-2-feniletil oldalkarral rendelkező **106** kétszer-háromszor annyi pikrátsót (EK=42-72%) extrahál át a szerves fázisba, mint az N-benzil **105.** Érdekes, hogy a fenilcsoporton *orto-* vagy *para*-helyzetű OCH_3 szubsztituensek csökkentik az EK értékeket **106**-hoz képest. A láncvégi hidroxilcsoporttal rendelkező **109** és **111** viszonylag szerény extrahálóképességet mutat (EK=14-47% ill. 11-44%), feltehetően vízmolekulákkal asszociálódva akadályozva vannak a másodrendű kölcsönhatások kialakításában. Valószínűsíti ezt az a tény, hogy a hidrofil (OH) csoportok metilezése jelentősen javítja a koordináló képességet: az N-2-metoxietil (**110**) 44-76%, az N-3-metoxipropil (**112**) 25-53% sót transzportál. Ez utóbbi két példa is rávilágit az oldalkar lánchosszúságának jelentőségére: jelen esetben optimális az, ha a nitrogén és oxigénatom között $-(CH_2)_2-$ lánc van. Az összes vegyület közül a legnagyobb komplexáló képességet a **110** lariát-éter ($R=CH_3OCH_2CH_2$) mutatja.

Mivel - ismereteink szerint - királis vagy cukoralapú lariát-étereket még nem közöltek az irodalomban, a Gokel által leírt vegyületek pedig erősen eltérő szerkezetűek [17], ezért nincsen összehasonlitási alapunk megfigyeléseinket illetően.

2.3.4. A 4,6-szubsztituált glükopiranozid-alapú származékok szintézise [B9, B18]

A cukorrészen lévő szubsztituensek aszimmetrikus indukcióra gyakorolt hatásának tanulmányozásához az alább bemutatott metil-α-D-glükopiranozid-alapú ligandumokat szintetizáltuk (20. ábra). Jellemzőjük, hogy a monoszacharid 4-es és 6-os szénatomjain különböző szubsztituensek (benzoil-, metil-, butil-, acetil-, stb csoportok) váltakoznak. A reakciók végrehajtása közben a gyűrű nitrogénatomjának átmeneti védelmét savamid formában biztosítottuk. A szintézisek menetét a 20. ábra mutatja. A **86** N-tozil szubsztituált makrociklusban [B9, B18] az acetálgyűrű felnyitását kétféle módon hajtottuk végre. A regioszelektív felnyitás Hanessian módszerével történt [25], N-brómszukcinimiddel, forró széntetrakloridban vízmentes bárium-karbonát és benzoil-peroxid jelenlétében (**114**). A reduktív detozilezés után 81%-os termeléssel jutottunk a 4-O-benzoil-6-dezoxi-származékhoz (**115**). Korábbi munkánkban a Hanessian bontásból keletkező 4-O-benzoil-6-bróm-6-dezoxi-származékokat $LiAlH_4$-del kezelve mindkét csoport reduktív hasítása végbement, és 4-hidroxi-6-dezoxi származékok keletkeztek [11d]. Ilyen tekintetben újdonság a nátrium-amalgámos redukció, amely változatlanul hagyja a 4-C-O-benzoil csoportot és csak a 6-CH_2-Br végződést alakítja CH_3-csoporttá. (**115** ^{1}H-NMR spektrumában a -$CHCH_3$ rész jellemzője δ=1,23 ppm-es dublett).



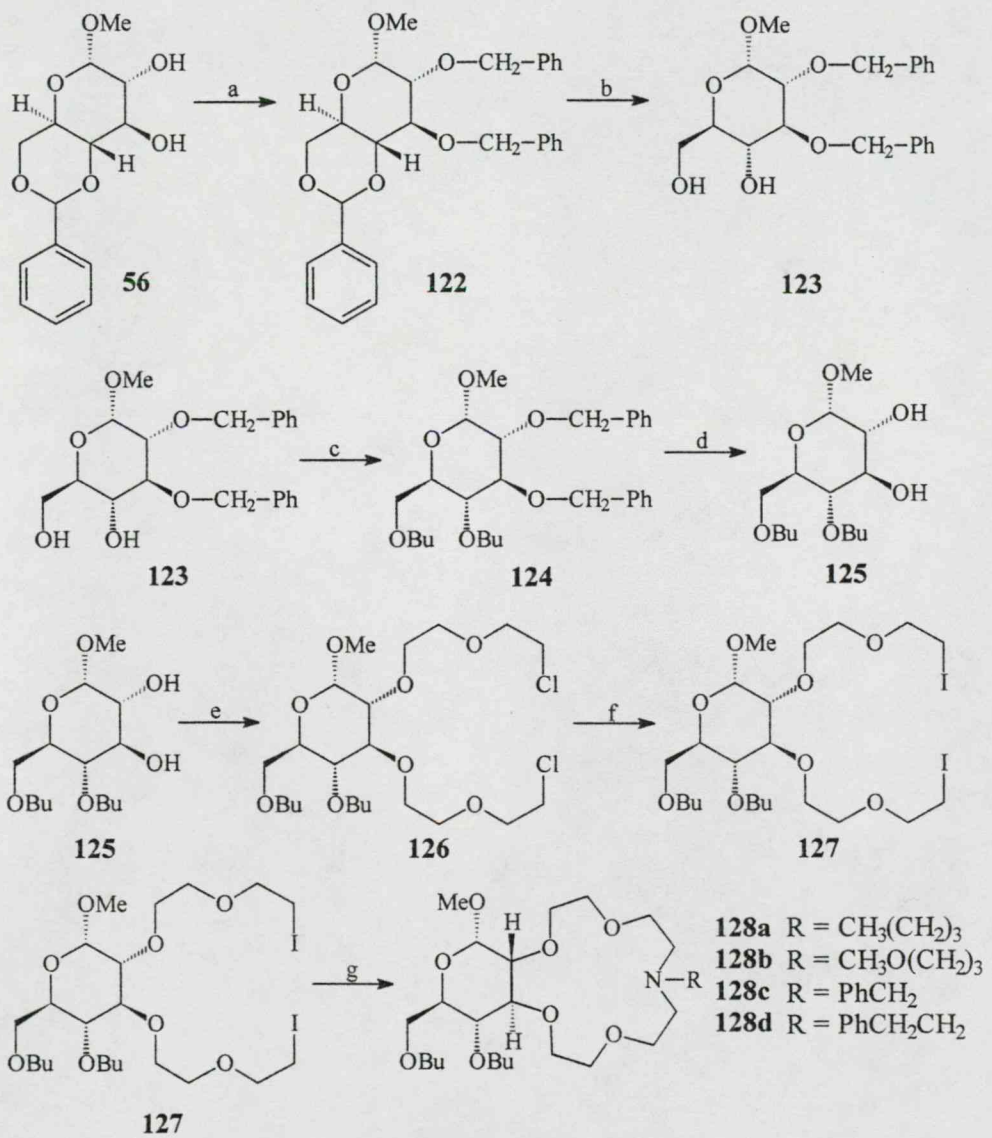
	R = Ts	R = H
R1 = Me	**116**	**117**
R1 = Bu	**118**	**119**
R1 = Ac	**120**	**121**

20. ábra. Reagensek és körülmények: (a) NBS, CCl_4, $BaCO_3$, $(PhO)_2O_2$, reflux, 3 óra; (b) Na/Hg_x, Na_2HPO_4, MeOH, reflux, 20 óra; (c) CH_3COOH, 100°C, 2 óra; (d) **113** + CH_3I, DMF, BaO, keletkezett **116**, redukálva (b) szerint 78% **117**; **113** + BuBr, NaH, DMF, 40°C, 40 óra, termék **118**, redukálva (b) szerint 58% **119**; **113** + ecetsavanhidrid, piridin, 20°C, 60 óra, termék **120**, redukálva (b) szerint 75% **121.**

A **86**-ot ecetsavval melegítve a benzilidén-csoport teljesen lehasadt, és szabaddá váltak a glükopiranozid 4-es és 6-os hidroxilcsoportjai (**113**). Ebből a vegyületből azután alkil- és acetilcsoportok bevitelével különböző szerkezetű és lipofilitású származékokat állitottunk elő, majd a tozilcsoportok eltávolításával "valódi" koronaétereket kaptunk. A **113** vegyület hidroxilcsoportjainak metilezése Kuhn módszerével történt [26] (**116**), butilezése butil-bromiddal (rossz hatásfokkal ment végbe, **118**), és acetilezése ecetsavanhidriddel (**120**). Végül a tozilcsoportok reduktív lehasítását 4%-os nátrium-amalgámmal végeztük, amikor is jó termelés-sel nyertük a **117**, **119** ill. **121** korona-aminokat (A **86** szintézisét is figyelembe véve azonban az összesített termelési értékek 10-14% körül vannak).

Ebből a vegyületcsoportból a **119** 4,6-di-O-butil-szubsztituált korona-amin kiemelkedő hatást mutatott enantioszelektiv reakcióban, ezért fordult a figyelmünk ezen vegyülettípus felé [B9]. A 21. ábrán látható a szintézis menete, melynek nyomán más módszerrel és jobb termeléssel jutottunk a vegyületcsalád egyes tagjaihoz [B18]. Kiinduló vegyületünk a metil-4,6-O-benzilidén-α-D-glükopiranozid (**56**) volt. A hidroxilcsoportok benzilezésére többféle módszer is ismert az irodalomban [27]. Mi a reakciót fázistranszfer körülmények között valósítottuk meg

benzil-kloriddal, 50%-os vizes nátrium-hidroxid és tetrabutil-ammónium-bromid katalizátor jelenlétében 85%-os termeléssel (**122**). (Ez nagyobb érték, mint az eddig közölt irodalmi adatok.) A benzilidén-csoport lehasítása után, **123**-t butil-bromiddal kezelve DMF-ban nátrium-hidrid jelenlétében, a 4-es és 6-os hidroxilcsoportokat butil-éterré alakítottuk. A nyersterméket kromatografálva 74%-os termeléssel jutottunk a **124** 2,3-di-O-benzil-4,6-di-O-butil-származékhoz, melyből a benzil-védőcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel (5%-os Pd/C, etanolban) távolítottuk el.



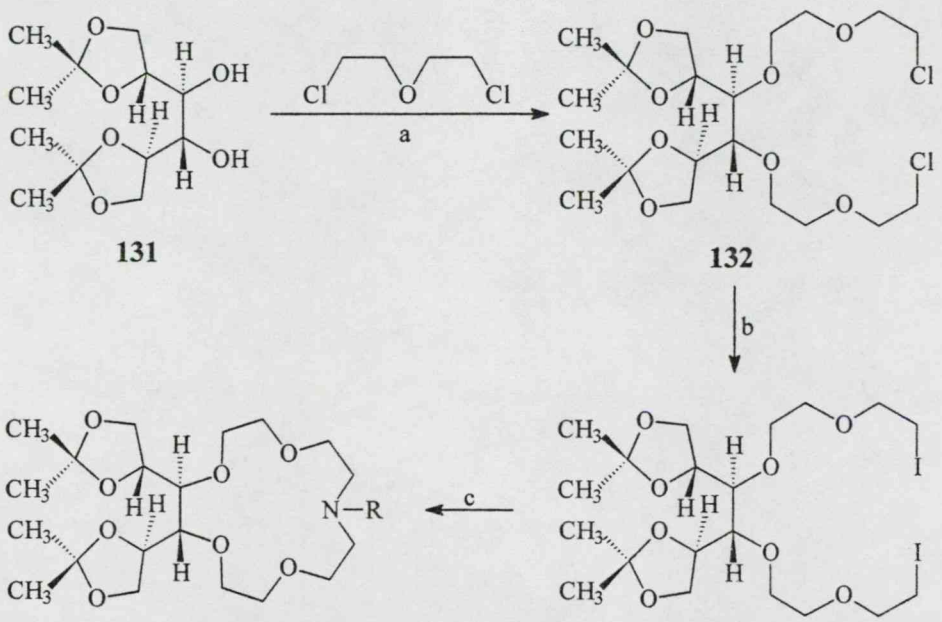
21.ábra. Reagensek és körülmények: (a) Benzil-klorid, 50% NaOH, Bu_4NBr, 22°C, 10 óra; (b) 96% ecetsav, 100°C, 2 óra; (c) BuBr, DMF, NaH, 24°C, 48 óra, oszlopkrom.; (d) 5% Pd/C, EtOH, 50°C, 12 óra; (e) $(ClC_2H_4)_2O$, 50% NaOH, Bu_4NBr, 22°C, 10 óra, oszlopkrom.; (f) vízm. NaI, aceton, reflux, 40 óra; (g) RNH_2, vízm. Na_2CO_3, CH_3CN, reflux, 32-40 óra, oszlopkrom.

A **125** molekula 2-es és 3-as hidroxilcsoportjain ugyanolyan módszerrel alakítottuk ki a 15-tagú koronagyűrűt, mint azt korábban bemutattuk. A **127** biszjód-podand gyűrűzárására négyféle

amint használtunk: n-butil-aminnal keletkezett **128a** (R=Bu), 3-metoxipropil-aminnal **128b** (R=$(CH_2)_3OCH_3$), benzil-aminnal **128c** (R=benzil) és 2-feniletil-aminnal pedig **128d** (R=CH_2CH_2Ph), kromatográfiás tisztítás után 40-46%-os termeléssel [B18].

2.3.5. D-mannit egységet tartalmazó makrociklusok szintézise [B22]

Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-D-mannitból (**131**) kiindulva az előzőekhez hasonló szintézislépésekkel állitottuk elő a **134a-h és 136** királis monoaza-15-korona-5 típusú vegyületeket a 22. ábrán látható módon [B22].

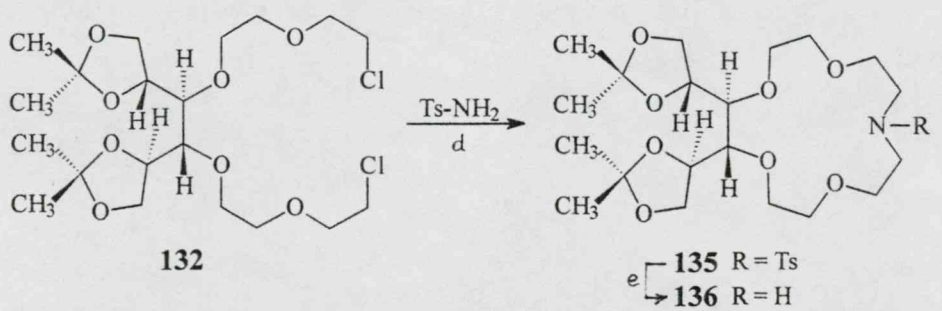


134a R = $CH_3(CH_2)_3$ **134e** R = $HO(CH_2)_3$

134b R = $C_6H_5CH_2$ **134f** R = $HO(CH_2)_4$

134c R = $C_6H_5(CH_2)_2$ **134g** R = $CH_3O(CH_2)_2$

134d R = C_6H_{11} **134h** R = $CH_3O(CH_2)_3$



22. ábra. Reagensek és körülmények: (a) bisz(2-klóretil)éter, NBu_4HSO_4 kat., 50%-os NaOH, 22°C, 8 óra, oszlopkrom., term. 85%; (b) NaI, aceton, reflux, 28 óra, term. 90%; (c) RNH_2, CH_3CN, vízm. Na_2CO_3, reflux, 60 óra, oszlopkrom.; (d) $TsNH_2$, DMF, vízm. K_2CO_3, reflux, 32 óra, krom.; (e) 4% Na/Hg_x, Na_2HPO_4, MeOH, reflux, 20 óra.

A mannit-alapú makrociklusok extrahálóképességének adatait a 6A. táblázat tartalmazza. A fő tendenciák hasonlóak azokhoz, amelyeket a glükopiranozidos **59-69** vegyületeknél tapasztaltunk. A legnagyobb extrahálóképssége a szubsztituálatlan **136** ligandumnak van. Ehhez képest a koronagyűrű nitrogénatomján lévő oldalkarok csökkentik a kationmegkötő-képességet, viszont javul az ionszelektivitás. A nitrogén és oxigénatom között $-(CH_2)_2-$ hosszúságú lánccal rendelkező **134g** mutatja a legnagyobb koordinációs hajlamot az N-szubsztituált koronaéterek között. A korábbi eredményeket figyelembevéve a szénhidrátok fajtája szerint rangsorolva a komplexek stabilitását, a galaktozid > glükozid > mannit sorrend állapítható meg [B22].

6A. Táblázat. D-mannit-egységet tartalmazó **134a-h** és **136** koronaéterek extrahálóképessége és aszimmetrikus indukciója Michael addícióban (5. reakció)

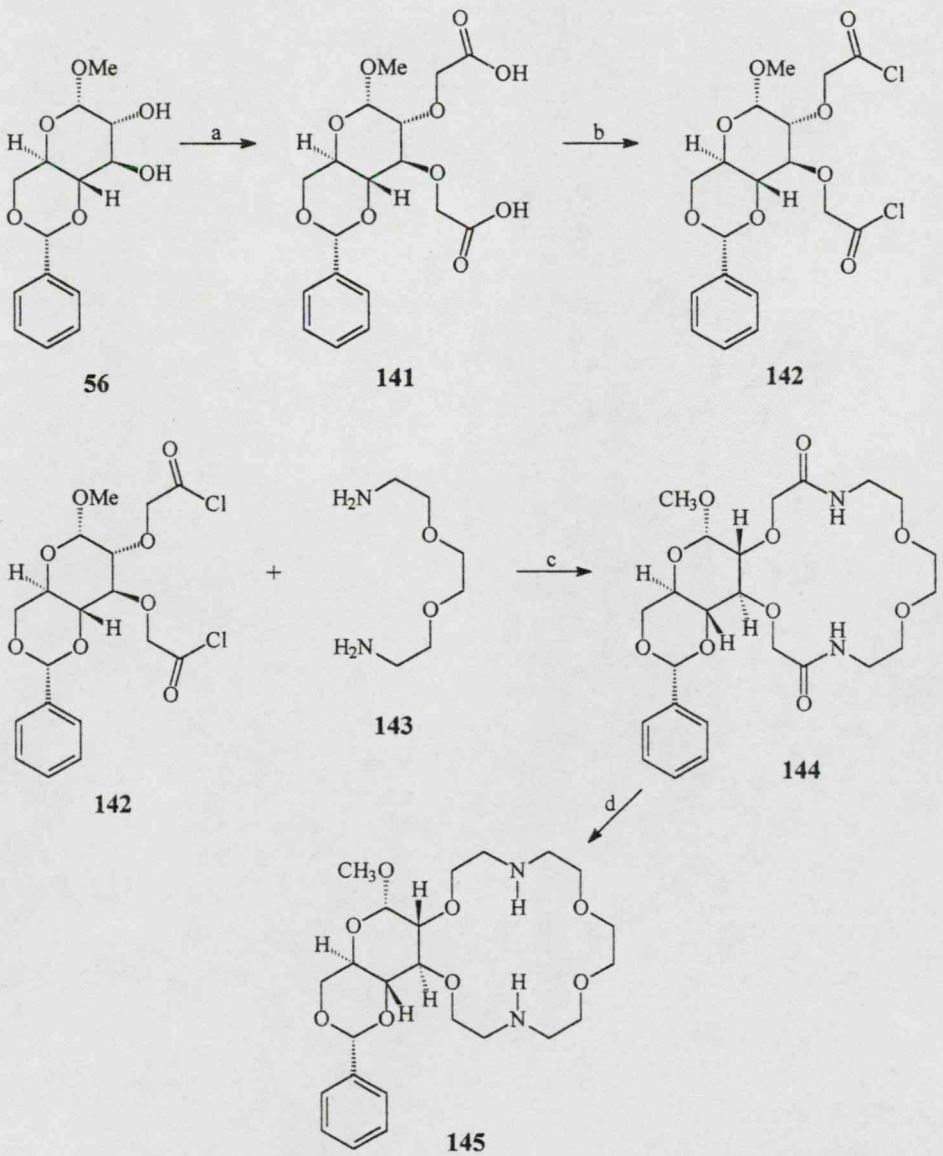
Koronaéter	R	Extrahált pikrát mennyisége (%)				Enantioszelektivitás	
		Li^+	Na^+	K^+	NH_4^+	Yield (%)	ee (%)
136	H	76	82	77	88	38	67
134a	$CH_3(CH_2)_3$	31	42	24	68	32	15
134d	C_6H_{11}	30	44	25	50	33	31
134b	$C_6H_5CH_2$	8	20	15	22	31	6
134c	$C_6H_5CH_2CH_2$	21	34	28	45	32	24
134e	$HO(CH_2)_3$	17	30	27	38	39	40
134f	$HO(CH_2)_4$	11	22	23	32	35	28
134g	$CH_3O(CH_2)_2$	36	69	67	72	34	16
134h	$CH_3O(CH_2)_3$	26	58	50	47	32	17

2.3.6. α-Metil-glükozid-alapú kriptánsok szintézise [B2]

A kriptánsok biciklusos, térbeli molekulák, üreget alkotnak, melyben a kationt vagy egyéb vendég molekulát kosárszerűen veszi körül a ligandum, és ezért sokkal erősebb komplexek keletkeznek, valamint szelektívebbek is lehetnek, mint a monociklusos koronavegyületek. Elsőként Lehn és munkatársai dolgozták ki az egyszerű kriptánsok szintézisét [18], majd módszerükkel más kutatók különböző gyűrűnagyságú helyettesített származékokat is készítettek és vizsgáltak [28, 29]. Felmerült a gondolat, hogy a különleges koplexképző kriptánst királis alkotórésszel kellene egyesíteni. Körülbelül egyidőben publikáltuk lengyel kutatókkal a

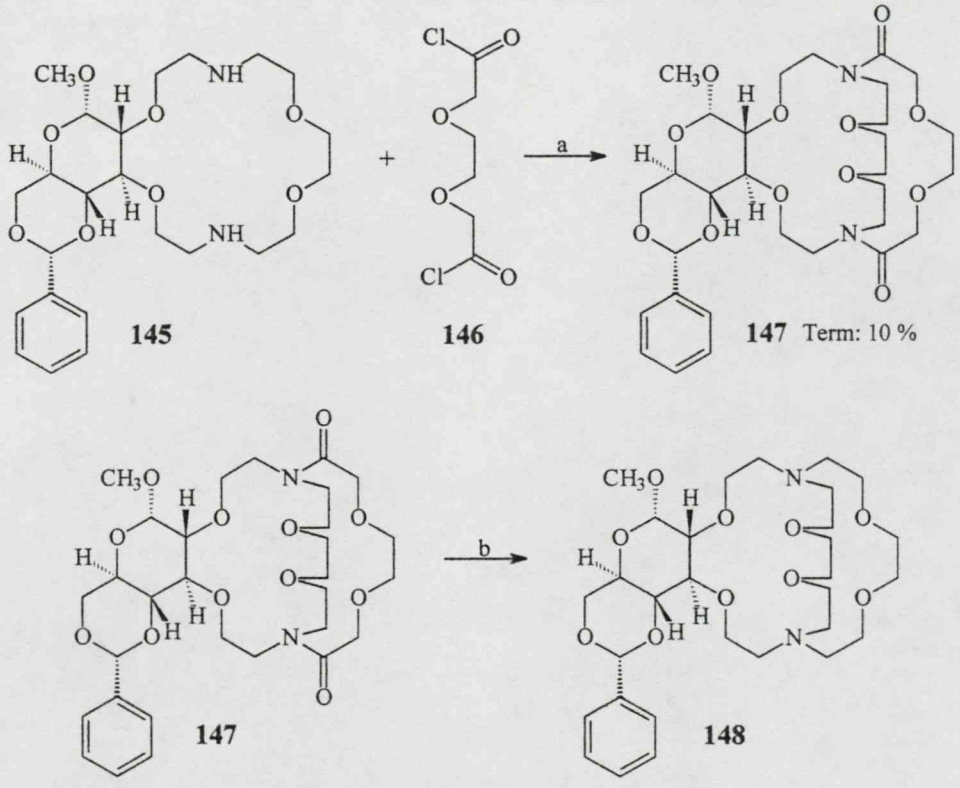
monoszacharidokból felépülő biciklusos koronandok szintézisét [30]. A Pietraszkiewiczék által leírt módszernek volt egy gyengéje: nagy nyomás (8000 bar) alkalmazását igényelte, és így is csak kis mennyiségeket tudtak előállítani, így azokból sem komplexképzési, sem egyéb vizsgálatot nem végeztek.

A kriptáns szintézisek problematikáját az jelenti, hogy a bifunkciós vegyületek egymással való reakciójában sok intermolekuláris melléktermék keletkezik. Ezek visszaszorítására különböző technikák használatosak az irodalomban [18, 28-30]. Az általunk megvalósított szintézis intermedierje a **145** α-metil-glükopiranozid-alapú korona-diamin volt, amit a 23. ábrán látható módon készítettünk.



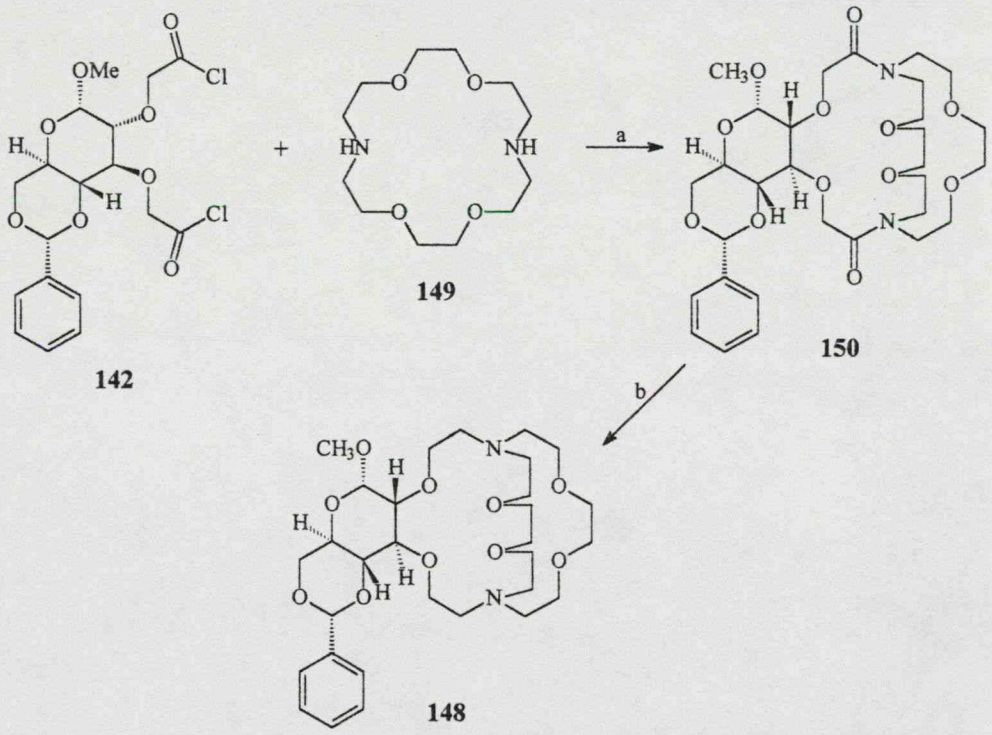
23. ábra. (a) $ClCH_2COOH$, *t*-BuOK, reflux, 24 óra, termelés 36%; (b) $(COCl)_2$, $CHCl_3$, piridin kat., 24°C, 40 óra; (c) 1,8-diamino-3,6-dioxaoktán, $PhCH_3$, $CHCl_3$, 22°C, 8 óra, oszlopkrom, termelés 28%; (d) $LiAlH_4$, THF, reflux, 3 óra, termelés 92%.

Az **56** glükopiranozid-származék 2-es és 3-as hidroxilcsoportjainak karboximetilezését többféle módszerrel próbáltuk megvalósítani (klórecetsav, brómecetsav ill. ezek észterei voltak a főbb alkilezőszerek, különböző körülmények között). Optimális megoldás az volt, ha **56** vegyületet monoklór-ecetsavval kezeltük *terc*-butanolban, kálium-*terc*-butoxid jelenlétében, és így 32 órás refluálás után (többszöri kristályositással) 36%-os termeléssel keletkezett a **141** királis disav (^{1}H-NMR spektrumában a savas protonok jelei δ 9,23 ppm-nél láthatóak). Ezt oxalil-kloriddal alakitottuk át **142** savkloriddá, amit a **143** 1,8-diamino-3,6-dioxaoktánnal kondenzáltattunk toluol - kloroform elegyben a Lehn-féle nagyhígitású technikát alkalmazva (hevesen kevert absz. oldószerbe szimultán csepegtetve a bifunkciós reaktánsok híg oldatát), a felszabaduló sósavat a feleslegben lévő diamin kötötte meg. Kromatográfiás tisztítás után 28 %-os termeléssel nyertük a **144** biszamidot, melyet $LiAlH_4$-del redukálva a **145** diaza-koronaéterhez jutottunk. A kriptánshoz vezető további szintézisutat úgy képzeltük el, hogy **145** molekulát 1,6-diklórkarbonil-2,5-dioxahexánnal (**146**) acilezve kialakítunk egy hidat a két nitrogénatom között a 24. ábrán látható módon.



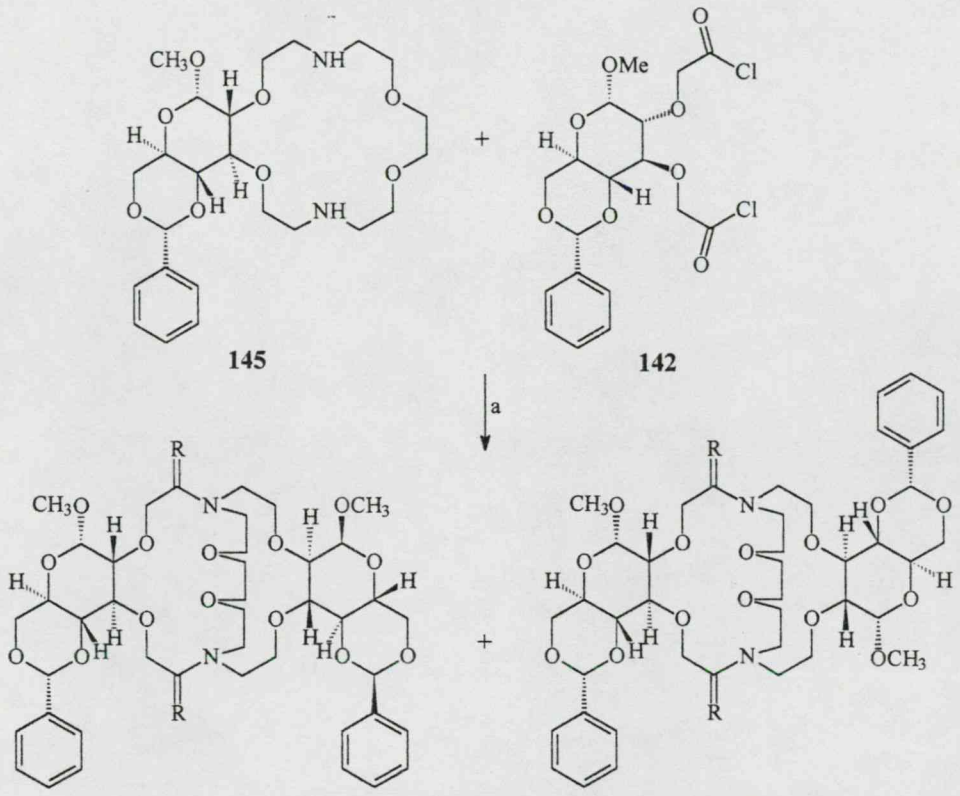
24. ábra. Reagensek és körülmények: (a) 1,6-diklórkarbonil-2,5-dioxahexán, Et_3N, vízm. $PhCH_3$, $CHCl_3$, 22°C, 22 óra, oszlopkrom., term. 10%; (b) $LiAlH_4$, THF, reflux, 2 óra, term. 84%.

A reakciót a fentemlitett nagyhígítású technikával valósítottuk meg trietil-amin jelenlétében, és így 10%-os termeléssel sikerült a **147** királis biszamidot kinyerni. Ezt szerettük volna javítani, amikor másik szintézisutat kerestünk. Valószínűsítettük, hogy a térbeli hozzáférés kedvezőbb lesz, ha a **142** glükozid-alapú disav-dikloridot a **149** korona-diaminnal [18] kondenzáltatjuk hasonló körülmények között (25. ábra)[B2]. Elképzelésünk beigazolódott, ezzel a módszerrel 21%-os termeléssel keletkezett a **150** biszamid-származék kromatográfiás tisztitás után. A $LiAlH_4$-es redukció mindkét vegyület (**147** és **150**) esetében ugyanazon **148** királis kriptánshoz vezetett jó kihozatallal.



25. ábra. Reagensek és körülmények: (a) Diaza-18-korona-6, Et_3N, vizm. $PhCH_3$, $CHCl_3$, 22°C, 20 óra, oszlopkrom., term. 21%; (b) $LiAlH_4$, THF, reflux, 2 óra, term. 86%.

Ez utóbbi módszerünk alkalmas volt két glükopiranozid egységet tartalmazó biciklusos koronaéter előállitására is (26. ábra). A **145** glükozidból felépülő korona-diamin nitrogénatomjait a **142** királis disav-dikloriddal reagáltatva hidaltuk át, nagyhígítású technikát alkalmazva. A "fej-fej" és "fej-láb" izomer elegy 9%-os termeléssel keletkezett (**150a**), de komponenseit nem tudtuk szétválasztani. A gyenge kihozatal valószinüleg azzal magyarázható, hogy a nagy térigényű királis korona-diamin és a bifunkciós acilezőszer kisebb valószinűséggel adják a kivánt intramolekuláris reakciót. Végül a **150a**-ból $LiAlH_4$-es redukcióval a két cukorból felépülő **150b** kriptáns izomer elegyéhez jutottunk [B2].



26. ábra

6B. Táblázat. Diaza-koronaéterek és kriptánsok komplexstabilitási állandói (K_a) kloroformban

	log K_a			
Makrociklus	Li^+	Na^+	K^+	NH_4^+
144	3,87	4,60	4,25	4,11
145	6,39	6,31	5,82	6,65
149	6,85	6,45	6,59	8,81
148	6,26	8,88	9,37	9,57
150b	5,57	6,34	6,26	6,35

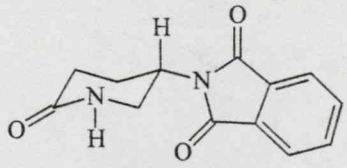
A 6B. táblázatból látható, hogy a **144** diamid mérsékelt komplexáló tulajdonságot mutat ($\log K_a$ értékek 3,87-4,60), míg annak redukciójával keletkező **145** 1,5-2,5 nagyságrenddel nagyobbat ($\log K_a$ = 5,82-6,65). Az amidban a nitrogénatomok elektrondonáló hatása erősen akadályozott. Megváltozott a szelektivitás is: **144** a nátriumot, **145** az ammóniumiont preferálja. A **149** és **145**

vegyületek értékeinek összevetéséből kitűnik, hogy a cukorrész beépülése rontotta a koordináló képességet, valószínűleg azért, mert csökkentette a **149** molekula flexibilitását. A szelektivitási sorrend hasonló: mindkét ligandum az ammóniumiont preferálja. Drámai változás észlelhető a **148** kriptand esetében; 2,5-3,5 nagyságrenddel nagyobbak az asszociációs konstansok (**145**-höz viszonyítva). Ez a térbeli, háromdimenziós szerkezet hatása, ami a méretének legjobban megfelelő fémiont (K^+ és NH_4^+) kosárszerűen befogadja és így nagy stabilitást biztosít. A **148** ionofor szelektivitása is a legnagyobb; $\log K_a$ értékei 9,57-6,26 között vannak. Érdekes, hogy a két monoszacharidból felépülő **150b** kriptáns minden kationnal sokkal gyengébb komplexet alkot, mint az egy cukorrészt tartalmazó **148.** A két szénhidrát nagyon lecsökkenti a molekula flexibilitását és nagyobb sztérikus gátló hatást fejt ki [B2].

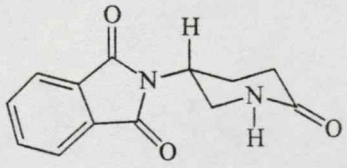
2.4. Királis koronaéterek alkalmazása enantioszelektív reakciókban.

2.4.1. Előzmények, célkitűzések

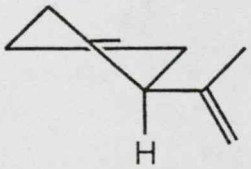
Manapság biológiai, környezetvédelmi és gazdasági szempontból egyaránt fontos követelmény, hogy a gyógyszerek és növényvédőszerek hatóanyagai, de még az illatszer-alapanyagok esetén is, racemátok helyett a kívánt enantiomer kerüljön előállításra és felhasználásra. A tiszta antipód alkalmazásának biológiai szempontból indokolt fontosságát a 27. ábra példái szemléltetik.



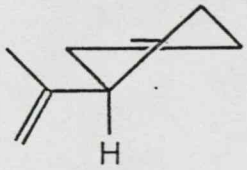
S-talidomid
(nyugtató, lepraellenes)



R-talidomid
(teratogén)



S-limonen
(narancsillatú)

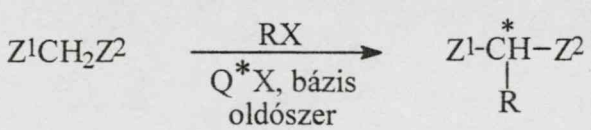


R-limonen
(citromillatú)

27. ábra.

Az R-limonen citromillatú, míg az S-antipód narancsillatú. Még drámaibb lehet a különbség a hatásban, pl. talidomid-antipódok esetén; az S-antipód nyugtató, ill. lepraellenes hatású, míg az R-antipódja teratogén hatású,és erre ezernyi tragikus sorsú csecsemő világrajötte után ébredtek rá.

Az enantiomerek tisztán történő előállításának egyik legfontosabb módja a királis segédanyag, ill. királis katalizátor jelenlétében végrehajtott enantioszelektív szintézis. A királis segédanyag szerepe az, hogy a két antipódhoz vezető átmeneti állapotokat diasztereomerekké tegye és ezáltal egyikük keletkezését preferálja. Ezen elmélet szerint két kompetitív reakcióút van jelen; egyik az R-antipódhoz vezet, míg a másik az S-antipódot adja. A valóságos helyzet ennél sokkal összetettebb; pl. mind a szubsztrátum, mind a reagens geometriai izomerek keverékeként létezhet, néhány konformáció jelentős százalékban egyidejűleg lehet jelen és mindezek különböző aggregációs és szolvatációs állapotban vannak. Összességében: mindegyik részecske saját reaktivitást mutat. A végeredmény a részecskék számától és reaktivitásától függő súlyozott átlag lesz, és alacsony sztereoszelektivitás várható. Viszont jelentősebb aszimmetriás indukciót kapunk, ha az oldatban jelenlévő reaktív részecske gyakorlatilag egyetlen izomerként létezik, ami kedvező konformációs egyensúlyi körülmények között lesz „befagyasztva" (pl. oxazolidin-származékok alkilezésénél), vagy az egyensúlyi konformációk azonos terméket eredményeznek. Ez a helyzet pl. a diszimmetriás vegyületeknél, amelyek csak rotációs szimmetria-elemeket mutatnak, azaz C_n vagy D_n szimmetria-csoportokba tartoznak. Pl. a C_2 szimmetriát mutató enamin alkilezésénél a konformációs homogenitás azáltal biztosított, hogy a β oldalról történő alkilezés a preferált a 180°-os fordulat után létrejött „új" konformációban is; vagyis azonos a helyzet az előzővel. Összegezve tehát: a C_2 szimmetriaelem „bevitelének" az a célja, hogy redukálja a reaktív, versenyző diasztereoizomer átmeneti állapotok számát. A reakciók sztereokémiai lefutásának magyarázatára eddig leggyakrabban (mint a fenti példában is) a királis segédanyag vagy katalizátor diszimmetriás környezetében lévő csoportok térbeliségét, térbeli orientációját vették figyelembe. Ezen térbeliségen alapuló modelleken kívül újabban a katalizátorok elektronikus tulajdonságainak változtatásával is kalkulálnak, mert néhány esetben jó enantioszelektivitást tapasztaltak C_2 szimmetriát nem mutató királis ligandumok használatával is. Ha a reakció kétfázisú (szilárd-folyadék vagy folyadék-folyadék), akkor királis fázistranszfer katalizátor alkalmazása vezethet eredményre. Több ilyen típusú reakciót sikerült már megvalósítani nagy optikai tisztasággal. Az alkilezési reakciók egyik fajtája az alábbi általános képlettel szemléltethető (1. reakció), ahol Q^*X királis fázistranszfer katalizátort jelent.

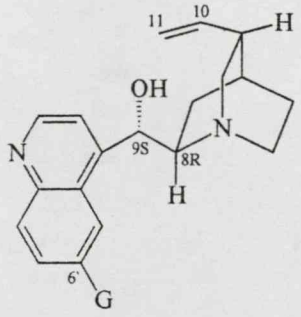


1. reakció

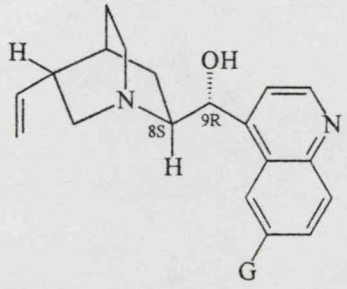
A fázistranszfer katalízis elméletét csak a koronaéterek vonatkozásában érintem, mivel munkánkban koronaétereket használtunk katalizátorként. Ezeket leginkább szilárd-folyadék, ritkábban folyadék-folyadék kétfázisú reakciókban alkalmazzák. A koronaéterek a kationokkal kifelé lipofil jellegű komplexet képeznek, melyek a hozzájuk tartozó anionokkal együtt szerves közegben oldódó ionpárokat alkotnak, és így a reagens anionok bejutnak a szerves fázisba.

A dolgozatban tárgyalt aszimmetrikus szintézisek karbanionok reakciói. Itt kétlépéses folyamat megy végbe: protonelvonás a CH acid vegyületből, és a karbanion reakciója az elektrofil reagenssel. A mi reakcióinkban a CH savas vegyület és a másik reagens is szerves fázisban van, szilárd bázis vagy vizes lúgoldat mellett. A koronaéter biztosítja, hogy a deprotonáláshoz szükséges bázis átjusson a szerves fázisba, és az egymással érintkező fázisok felületén, vagy a szilárd bázis felületén kialakulhasson a karbanion. Ha a koronavegyület optikailag aktív, úgy ez királis környezetet biztosít az ionpár és az alkilező reagens reakciójánál, és ennek hatására alakulhat ki az új királis centrummal rendelkező termék. Erről később még esik szó.

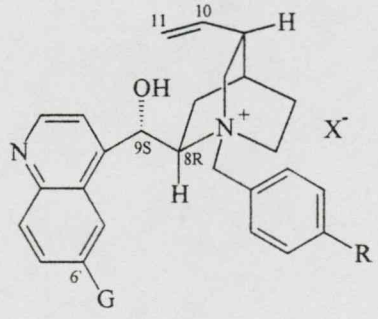
A legtöbbet alkalmazott és leghatásosabb királis fázistranszfer katalizátorok a cinkona alkaloidból származtatható cinkonin és kinidin, ill. cinkonidin és kinin, amiket főleg kvaternerezett formában használnak (28. ábra, **155** és **156**), valamint az efedrin származékok (28. ábra) [7b].



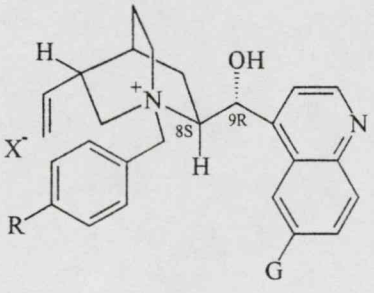
Cinkonin (G = H)
Kinidin (G = OMe)



Cinkonidin (G = H)
Kinin (G = OMe)



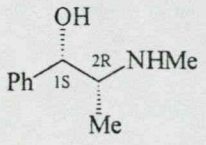
155



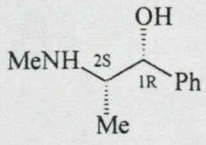
156

28. ábra

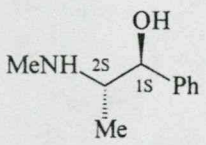
SZTE Egyetemi Könyvtár SZEGED 13.



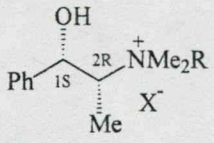
(+)-Efedrin



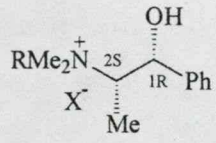
(-)-Efedrin



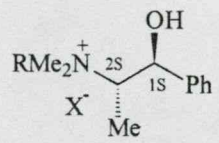
(+)-Pszeudoefedrin



157



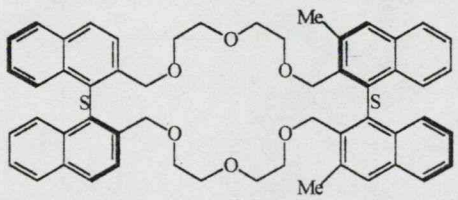
158



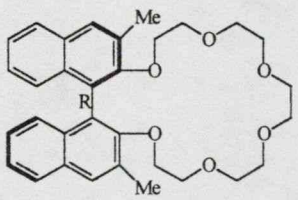
159

28.ábra folytatása

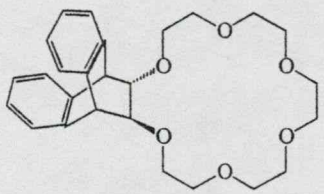
Egyre több szintetikus katalizátort is közölnek a kémiai irodalomban, de ezek nem ilyen univerzálisak, pl. polimerizált aminosavak (poli-(S)-alanin, poli-(L)-leucin) az α,β-telítetlen ketonok aszimmetrikus epoxidációjában magas optikai tisztaságot eredményeznek [31a]. Bizonyos reakciókban ciklodextrinek is alkalmazhatók [31b].



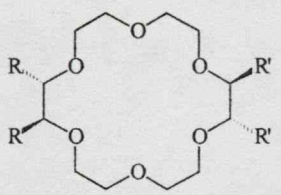
166



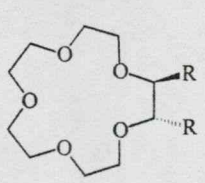
167



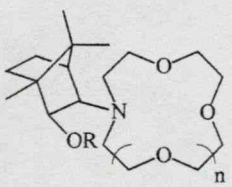
168



169



170

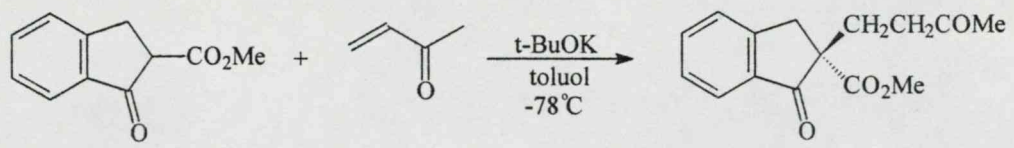


171

29. ábra

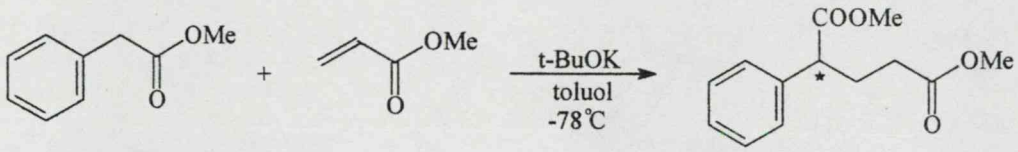
Cram és munkatársai 1981-ben számoltak be elsőként egy királis koronaéter, az (S,S)-bisz(dinaftil)-22-korona-6 (29. ábra, **166**) [32] fázistranszfer katalizátorként való alkalmazásáról

aszimmetrikus reakcióban [5]. A **160** ciklusos szubsztrátumnak metil-vinil-ketonra (**161**) történő Michael addícióját 99%-os enantiomer felesleggel (továbbiakban az angolból átvett % ee rövidítést használom) valósították meg 4 mol% **166** katalizátor jelenlétében (2. reakció) [5].



160 **161** **162**

2. reakció



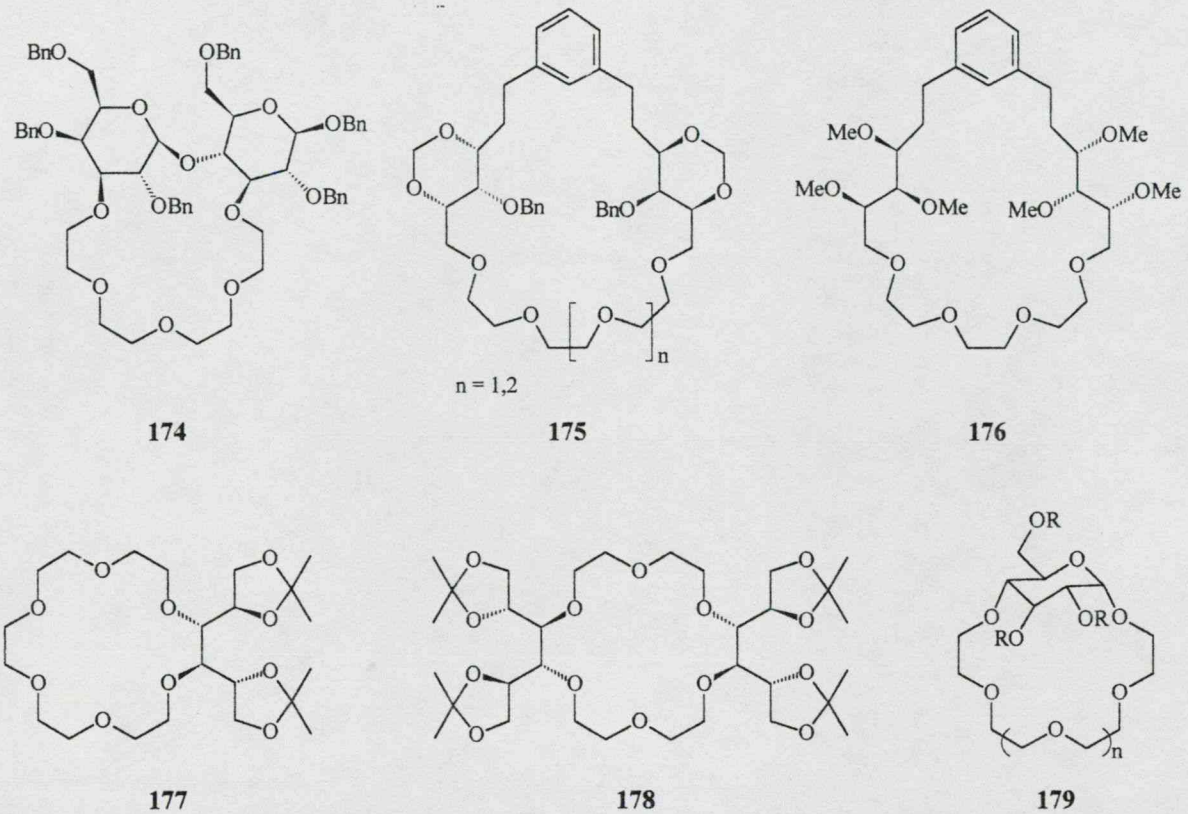
163 **164** **165**

3. reakció

Amennyiben az *R*-konfigurációjú **167** makrociklust alkalmazták, az ellentétes konfigurációjú addukt (**162**) keletkezett. A metil-fenilacetát metil-akrilátra történő addíciója (3. reakció) **167** jelenlétében 82%-os [5], a **171** (1*R*)-(+)-kámfor-alapú koronaéterrel pedig 83%-os enantiomer felesleggel ment végbe [33a]. Kisebb aszimmetrikus indukciót váltottak ki Michael típusú reakciókban a 29. ábrán látható királis koronaéterek: **168** (66% ee) [33b], **169** (79% ee) [7d] és **170** (17% ee) [33c].

Később merült fel az ötlet; a koronaétereket szénhidrátok bevitelével kellene királissá tenni. Stoddart és munkatársai monoszacharidokból építették fel a makrociklusokat és így nyertek optikailag aktív koronaétereket [6a, 34]. Ezeket azonban nem próbálták (vagy nem sikerült) enantioszelektív reakciókban alkalmazni.

Az irodalom áttekintése után megállapítható, hogy bár nagyon sok cukoralapú ligandumot szintetizáltak, alig akad közöttük néhány, amely hatásos katalizátor enantioszelektív reakciókban. Ezek képlete a 30. ábrán látható.

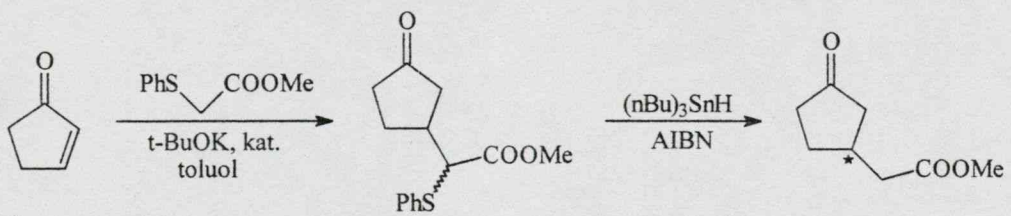


174 **175** **176**

177 **178** **179**

30. ábra

Alonso-Lopez és munkatársainak laktózból felépülő makrociklusai közül a **174** bisz-lakto-18-korona-6-típusú molekula a metil-fenilacetát és metil-akrilát reakciójában (3. reakció) 70% felesleggel preferálta az *S*-antipód keletkezését [7a, 35]. Ugyanebben a reakcióban az L-xilózból felépülő **175** 58% ee-t, és a D-xilóz egységet tartalmazó **176** pedig 53% ee-t eredményezett. [7c]. Az 1,2:5,6-izopropilidén-mannitból felépülő **177** és **178** ligandumokat alkalmazták katalizátorként a fenil-tioacetátnak a 2-ciklopenténre történő addíciójában (4. reakció), amikor is 36%, ill. 71%-os feleslegben kapták a **173** addukt S-antipódját [7d].



171 **172** **173**

4. reakció

Szintén a metil-fenilacetát és metil-akrilát reakciójában (3. reakció) fejtettek ki aszimmetrikus indukciót a **179** α-D-glükopiranozidot tartalmazó ciklusos polietilén-glikolok, melyek az n

gyűrűtagszám és R szubsztituensektől függően (optimális, ha R=Bn) 59-63% (*S*) antipód feleslegét indukálták [7e]. Látható tehát, hogy ez a néhány, monoszacharidból szintetizált királis makrociklus összesen két (Michael típusú addíciós) reakcióban eredményezett jelentősebb optikai termelést. Ebből eredt kutatómunkánk azon célkitűzése, hogy újtípusú molekulák szintézise mellett bővítsük a lehetséges felhasználás területét; új modellreakciókat is keressünk a szénhidrátalapú koronaéterek hatásának tanulmányozására.

2.4.2. A kísérleti munka eredményei és értékelése

A következő reakciókban vizgáltuk katalizátoraink hatását:

a.) Oxidációs reakciók: α,β-telítetlen ketonok (transz-kalkon, metil-naftokinon, stb.) oxidációja kálium-permanganáttal, hidrogén-peroxiddal, nátrium-hipoklorittal, stb.

b.) Redukciók: Prokirális ketonok (acetofenon, pivalofenon, stb.) és racém kámfor redukciója nátrium-[tetrahidrido-borát]-tal.

c.) Michael típusú addcíós reakciókban akceptorként használtunk: transz-kalkont, metil-akrilátot, akril-nitrilt, benzál-malonsav-dimetilésztert, stb; donor-vegyületként: nitrometánt, nitroetánt, 2-nitropropánt, metil-fenilacetátot, benzil-cianidot, stb.

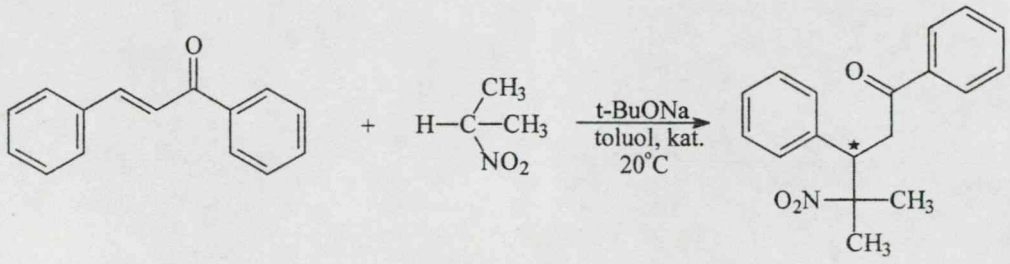
d.) Darzens kondenzációk: aromás aldehidek és α-halogén-észterek (klórecetsav-metilészter), α-klórketonok (fenacil-klorid), stb. között.

A reakciókat folyadék-folyadék és szilárd-folyadék kétfázisú rendszerekben hatottuk végre, különböző bázisokat alkalmazva, változó hőmérsékleten. Néhány reakcióban szerény eredményeket születtek, pl. egyes prokirális ketonok redukcióját 18-47% ee-vel tudtuk megvalósítani stb, ezek nem kerültek publikálásra.

A következőkben azt a négy legsikeresebb reakciót mutatom be, amelyekben 60% ee (antipódok aránya 80:20) feletti értékeket sikerült elérnünk. A felsorolásból kitűnik, hogy a legeredményesebb reakciókban valamilyen C-H savas vegyület szerepel egyik komponensként, amelyből a reakció során egy megfelelően választott pK_a-val rendelkező bázis reakcióképes aniont képez, a katalitikus mennyiségben alkalmazott királis koronavegyület jelenlétében. Ha a bázis sóját szilárd állapotban adjuk az apoláris oldószerben készült reakcióelegyhez, az csak olyan mértékben oldódik fel, amilyen mértékben a koronaéter vele komplexet képez és így azt oldatba viszi (szilárd-folyadék fázistranszfer folyamat). Ezt követően indulhat meg a C-H savas vegyület deprotonálása és reakciója a másik reaktánssal, de mindegyik folyamat a szolubilizálást végző korona jelenlétében, illetve királis környezetében mehet csak végbe. Ennek eredményeképpen léphet fel az aszimmetrikus indukció, amikor is racém elegy helyett valamelyik enantiomert kapjuk feleslegben.

2.4.2.1. 2-Nitropropán addíciója transz-kalkonra [B7-B9, B11-14].

Hosszas munka után sikerült egy új modellreakciót találnunk, amelyben egyes katalizátoraink jelentős aszimmetrikus indukciót váltottak ki, amely alkalmas volt arra, hogy a koronaéterek szerkezete és hatása közötti összefüggéseket tanulmányozhassuk. (5. reakció)



180

5. reakció

A 2-nitropropán transz-kalkonra történő Michael típusú addícióját szilárd-folyadék rendszerben sikerült megvalósítani, 5-7 mól % katalizátor jelenlétében. Oldószerek közül a toluol, a vizsgált bázisok sorából a *t*-BuONa és a -20 - +50°C hőmérséklet tartományon belül a 20°C hőmérséklet bizonyult optimálisnak [B8]. Kiderült, hogy az egy szénhidrátból felépülő monoaza-15-korona-5 típusú vegyületek hatásosak ebben a reakcióban. Azt találtuk, hogy a szénhidrát fajtája, a rajta lévő szubsztituensek és a koronagyűrű nitrogénatomján függő "oldalkar" határozza meg döntő mértékben a kémiai és optikai termelés mértékét.

Vegyületeink közül leghatásosabbak az α-metil-glükozidból felépülő **59-76** (max. 87% ee) [B13, B14], a β-fenil-glükozidot tartalmazó **101-112** (max. 82% ee) [B11, B12] és az α-metil-4,6-di-O-butil-glükoziddal anellált **119** (90% ee) [B9, B18]. Szerényebb aszimmetrikus indukciót váltottak ki a α-metil-galaktozidos **91-95** vegyületek (max. **95**, 52% ee) [B14]. Az eddig felsoroltak a (+)-(*S*)-enantiomer keletkezését segítik elő. Érdekes módon a mannit-egységet tartalmazó **134-136** koronaéterek jelenlétében (max. **136**, 67% ee) viszont az ellentétes (-)-(*R*)-antipód feleslege keletkezik [B22]. Legkisebb aszimmetrikus indukciót a két glükopiranozidból felépülő 18-korona-6 szerkezetű katalizátorok indukálnak (max 28% ee) szintén az (*R*)-antipód javára [B8].

A 7. táblázat a β-fenil-glükozidból, a 8. táblázat az α-metil-glükozidból szintetizált koronaéterek hatását mutatja. Ez utóbbiak jobb katalizátorok: nagyobbak a termelések és (egy kivételével) az ee értékek is. Ezt bizonyítja az azonos gyűrűszerkezetű vegyületek összehasonlítása: pl. az α-metil-glükozidos **59** (N-butil, 58% ee), **63** (N-benzil, 46% ee), **66** (N-

2-hidroxietil, 62% ee), **69** (N-2-metoxietil, 87% ee) értékei összevetve a megfelelő β-fenil-glükozid-tartalmú **101** (N-butil, 27% ee), **105** (N-benzil, 6% ee), **109** (N-2-hidroxietil, 45% ee), és **110** (N-2-metoxietil, 66% ee) értékeivel.

7. Táblázat Enantioszelektív reakciók β-fenil-glükozidból felépülő koronaéterek (**101-112**) jelenlétében [B11,B12]

Sorszám	Koronaéter	R	Michael addíció[a] Termelés (%)	ee (%)[b]	Darzens kondenzáció[e] Termelés (%)	ee (%)[b]
1	**101**	$CH_3(CH_2)_3$	19[c]	27	92	4
2	**102**	$CH_3(CH_2)_5$	6	23	94	5
3	**103**	$(CH_3)_2(CH)_3(CH_3)_2$	2[d]	2	40	2
4	**104**	$C_6H_{11}CH_2$	10	24	70	8
5	**105**	$C_6H_5CH_2$	16	6	88	12
6	**106**	$C_6H_5CH_2CH_2$	18	82(80[f])	72	30
7	**107**	o-CH_3O-C_6H_4-CH_2CH_2	61	15	65	13
8	**108**	p-CH_3O-C_6H_4-CH_2CH_2	50	25	67	33
9	**109**	$HOCH_2CH_2$	12[c]	45	87	53
10	**110**	$CH_3OCH_2CH_2$	15	66(61[f])	72	13
11	**111**	$HOCH_2CH_2CH_2$	12	46	68	74
12	**112**	$CH_3OCH_2CH_2CH_2$	18	48(46[f])	75	7

[a]Reakcióidő 45 óra; [b]Optikai forgatás alapján meghatározott értékek; [c]Reakcióidő 8 óra; [d]Reakcióidő 90 óra; [e] Reakcióidő 2 óra; [f] ^{1}H-NMR spektroszkópiásan meghatározott értékek

Kivétel az N-2-feniletil szubsztituált **106**, amely a β-fenil-glükozidos vegyületetcsalád legnagyobb optikai tisztaságát adja (82% ee) gyenge termelés mellett. Különös, hogy ha az aromás gyűrűn metoxi-szubsztituensek vannak, romlik az enantioszelektivitás; lásd **107** (15% ee) és **108** (25% ee) értékeit (7. táblázat). Ennek még keressük a magyarázatát.

Közismert e témában, hogy a diasztereomer komplexeket összetartó kölcsönhatások mellett taszító erők is fellépnek és a királis megkülönböztetés mértéke szempontjából a két diaszteromer komplexben ébredő sztérikus (és/vagy elektronikus) gátlások különbözősége az egyik legfontosabb faktor [4]. Mint a 7. és 8. táblázatból látható, a koronagyűrű nitrogén-atomján függő szubsztituenseknek jelentős befolyása van a termelés és enantioszelektivitás mértékére. Különösen érvényes ez azokra a katalizátorokra, melyekben az N-szubsztituensek

valamilyen elektrondonor heteroatomot (O, P) tartalmaznak, melyek az oldalkar visszahajlásával kölcsönhatásba kerülhetnek a vendégmolekulával, és így a komplexképzést képesek befolyásolni (segiteni vagy akadályozni). Az oldalkar hatásával kapcsolatban megfigyelt tendenciák hasonlóak a β-fenil- és α-metil-glükozidos katalizátorok esetében. Az utóbbiaknál mutatom be a fő jellegzetességeket (8. táblázat).

8.Táblázat. 2-Nitropropán addíciója kalkonra α-metil-glükozidból (**59-75, 87**) és galaktozidból (**91-95**) felépülő koronaéterek jelenlétében[a] [B7,B8,B13,B14]

Sorszám	Katalizátor	R	Idő(óra)	Termelés(%)[b]	ee(%)[c]
1	**59**	$CH_3(CH_2)_3$	4	41	58
2	**61**	C_6H_{11}	22	42	47
3	**62**	C_6H_5	30	21	10
4	**63**	$C_6H_5CH_2$	22	39	46
5	**64**	$C_6H_5CH_2CH_2$	36	44	61
6	**66**	$HOCH_2CH_2$	20	51	62(63[d])
7	**67**	$HO(CH_2)_3$	28	53	85
8	**68**	$HO(CH_2)_4$	48	52	85
9	**69**	$CH_3OCH_2CH_2$	40	45	87(88[d])
10	**71**	$(EtO)_2(O)PCH_2$	48	31	63
11	**72**	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_2$	48	42	61
12	**73**	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_3$	48	38	60
13	**74**	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_4$	48	39	82(83[d])
14	**75**	$(EtO)_2(O)P(CH_2)_5$	48	40	79
15	**87**	H	42	53	61
16	**91**	$CH_3(CH_2)_3$	41	34	47
17	**94**	$C_6H_5CH_2CH_2$	40	41	49
18	**95**	$CH_3OCH_2CH_2$	38	34	52

[a] (+)-(S)-enantiomer volt mindig feleslegben; [b]Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján;[c] Optikai forgatás alapján; [d] ^{1}H-NMR spektroszkópiásan meghatározott érték

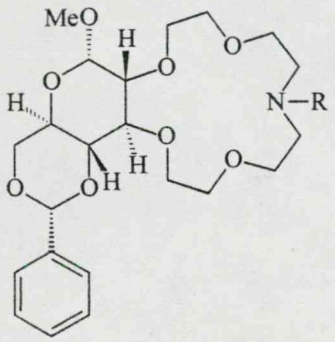
Az **59-69** vegyületek összehasonlításából látható, hogy a legrosszabb katalizátor az N-fenil szubsztituált **62** (21% kémiai termelés, 10% ee), kedvezőbb hatású az N-ciklohexil **61** (47% ee) és N-benziles **63** (46% ee). További növekedés figyelhető meg az optikai termelés vonatkozásában az N-butilos **59** (58% ee), a 2-feniletil-csoportot tartalmazó **64** (61% ee), valamint a szubsztituálatlan **87** (61% ee) és a 2-hidroxietil-csoporttal szubsztituált **66** (62% ee) alkalmazásával. Az ee értékek ugrásszerű növekedését eredményezik a 3-hidroxipropil oldalkarral rendelkező **67** (85% ee) és 2-metoxietil-csoportot tartalmazó **69** (87% ee) lariátéterek. A szubsztituensek lánchosszúságának döntő jelentősége van. Ez látható pl. az N-fenil szubsztituált **62** (10% ee), az N-benziles **63** (46% ee) és N-2-feniletiles **64** (61% ee) vegyületek összehasonlításából. Ennek talán az lehet a magyarázata, hogy a nitrogénatom koordináló képességét kedvezőtlenül befolyásolja a hozzákapcsolódó aromás gyűrű. Ezt egyrészt elektronikus hatás okozza (csökken a nitrogén elektrondonáló képessége a π szextettel létrejövő delokalizáció miatt) másrészt sztérikus oka van (a gyűrű flexibilitása csökken). Ezek a kedvezőtlen hatások annál kevésbé érvényesülnek, minél jobban távolodik a fenilcsoport a koronagyűrűtől. Ugyancsak a lánchosszúság hatása figyelhető meg a **66-68** koronaéterek hatásának összevetéséből is. A **66** (R=$[CH_2]_2OH$) 62%-os ee értéke 85%-ra növekszik az egy CH_2 csoporttal hosszabb láncú **67** (R=$[CH_2]_3OH$) katalizátor alkalmazásával, de a további láncnövelés már nem fokozza a hatást (**68**, R=$[CH_2]_4OH$, 85% ee). A hidroxil-láncvégű vegyületek hatása javul, ha hidrofil jellegüket csökkentjük: pl. míg a szabad hidroxilcsoportos **66** katalizátor 61% ee-t, addig metil-éter származéka **69** 87% ee-t indukál.

Az α-metil-galaktozidból felépülő koronaéterek (**91**, **94**, **95**) kisebb enantioszelektivitást mutatnak (47%, 49% és 52%), mint α-metil-glükozid-alapú analogonjaik. (**59**, **64** és **69**). Ezt az a különbség okozza, hogy a 4-C-O kötés a glükózban ekvatoriális, a galaktózban axiális. (ld. 18a. ábra). Ez utóbbinak térbeli helyzete (vagy erősebb komplexképző hajlama [B5]) nem kedvez a királis megkülönböztetésnek. Érdekes megjegyezni, hogy a glükozidot és galaktozidot tartalmazó koronaéterek ebben a reakcióban a (+)-(*S*)-enantiomer keletkezését segítik elő, a D-mannitból szintetizált ligandumok viszont az ellentétes (-)-(*R*)-antipód képződését preferálják. Ez valószinűleg összefügg a koronaéterben lévő monoszacharid relatív konfigurációjával, ami a D-glükózban és galaktózban 2*R*,3*S*, viszont a D-mannitban 2*S*,3*S*.

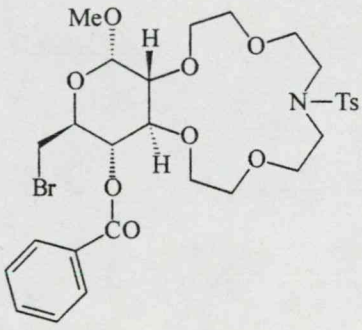
A foszfor-funkciós oldalkarral rendelkező **71-75** ligandumokkal jó enantioszelektivitást értünk el ebben a reakcióban. A gyűrű nitrogénatomját a foszforral összekötő lánc hosszúságának itt is jelentősége van. Az 1-3 szénatom hosszúságú karral rendelkező **71-73** vegyületek hasonló hatást mutatnak (60-63% ee), mint a szubsztituálatlan **87** (61% ee). Ugrásszerű növekedés

tapasztalható a $-(CH_2)_4-$ láncú **74** vegyületnél (82% ee), amely nem növekszik tovább a szénlánc növelésével: **75** vegyület 79% ee-t erdményez.

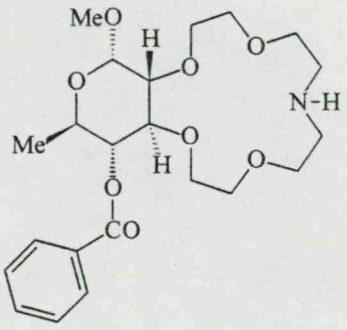
Milyen szerepe van azonban a cukorrészen lévő szubsztituenseknek? A 31. ábrán azon α-metil-glükozidot tartalmazó koronavegyületek enantioszelektív hatását tüntettem fel, amelyek 4-C és 6-C atomokon tartalmaznak változó szubsztituenseket (a 4,6-O-acetálgyűrű, és annak felnyitásával szintetizált vegyületek) [B9].



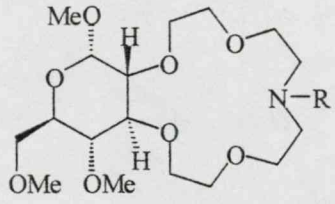
86 R = Ts, 2 % ee (S)
87 R = H, 61 % ee (S)



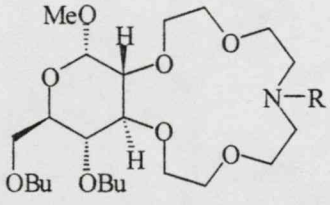
114 6 % ee (S)



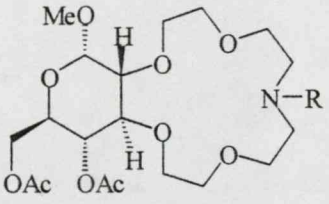
115 55 % ee (R)



116 R = Ts, 6 % ee (S)
117 R = H, 34 % ee (S)



118 R = Ts, 10 % ee (S)
119 R = H, 90 % ee (S)



120 R = Ts, 5 % ee (S)
121 R = H, 47 % ee (S)

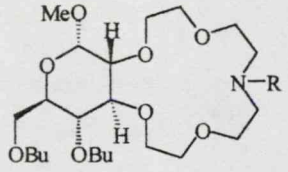
31. ábra

Az rögtön megállapítható, hogy az N-Ts ligandumok jelentéktelen (2-10% ee) enantiomer felesleget generálnak az 5. reakcióban. Ennek elsősorban elektronikus magyarázata lehet: a nitrogén savamid formában nem rendelkezik a donálásra hajlamos elektronpárral, a makrociklus nem viselkedik „valódi" koronaéterként. Ezen kívül a tozilcsoport sztérikus gátlása is szerepet játszhat. A reduktív detozilezés után nyert vegyületek viszont jelentős enantioszelektivitást mutatnak. A legkisebb értéket a 4,6-di-O-metil-szubsztituált **117** (34% ee), a legnagyobb értéket a butil-szubsztituenseket tartalmazó **119** (90% ee) eredményezi. Ha felbontjuk az acetálgyűrűt,

megszűnik a feszített kétgyűrűs rendszer, flexibilisebb molekula keletkezik, amiről azt gondolhatnánk, hogy nem kedvez a királis megkülönböztetésnek. Úgy tűnik viszont, hogy itt most nagyobb jelentősége van a cukor szubsztituensei által meghatározott lipofilitásnak. Ebben a tekintetben a butil-szubsztituensek a legkedvezőbbek, kiváló fázistranszfer tulajdonságokat biztosítanak a molekulának [B9, B18]. Érdekes megjegyezni, hogy amíg a feltüntetett katalizátorok a (+)-(*S*)-enantiomert preferálják, addig a **115** 4-O-benzoil-6-dezoxi származék az ellenkező (-)-(*R*)-antipódot [B9]. Ennek magyarázatára molekulamodell-számításokat tartunk célravezetőnek.

A **119** dibutil-származék kiugró hatása ösztönzött arra, hogy ilyen típusú molekulákat szintetizáljunk (21. ábra) [B18]. A 9. táblázat mutatja ezen vegyületek hatását a 2-nitropropán és kalkon Michael addíciójában (5. reakció).

9. Táblázat 2-Nitropropán addíciója kalkonra metil-4,6-di-O-butil-α-D-glükopiranozid egységet tartalmazó koronaéterek jelenlétében[a] [B18]



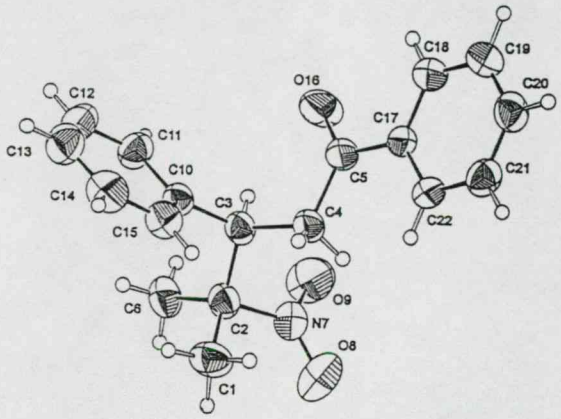
Sorszám	Katalizátor	R	Termelés (%)[b]	ee (%)[c]
1	**128a**	$CH_3(CH_2)_3$	49	45
2	**128b**	$CH_3O(CH_2)_3$	53	55 (54[d])
3	**128c**	$C_6H_5CH_2$	40	27
4	**128d**	$C_6H_5CH_2CH_2$	43	42
5	**118**	Ts	35	10
6	**119**	H	82	89 (90[d])

[a]Reakcióidő 24 óra, bázis *t*-BuONa (+)-(*S*)-antipód volt feleslegben; [b] Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; [c]Optikai forgatás alapján meghatározott enantiomer felesleg; [d] ^{1}H-NMR spektroszkópiásan meghatározott értékek.

Eltérően az acetálgyűrűs vegyületektől ebben a sorban a nitrogénen szubsztituálatlan (**119**) ligandum eredményezi a maximális ee értéket (90% ee), és az N-szubsztituensek különböző mértékben rontják ezt a hatást. Ezen belül azonban fellelhetők a korábban tapasztalt tendenciák: a nitrogénhez kapcsolódó aromás (benzil) csoporttal rossz hatású katalizátort kapunk (**128c**, 27% ee), a 2-feniletil-szubsztituenssel jobb eredményt (**128d**, 42% ee), és leghatásosabb az

N-szubsztituált molekulák közül a lariát-éter típusú **128b**($R=CH_3O[CH_2]_3$), amely 55% ee-t indukál [B18].

A 2-nitropropán és kalkon reakciójában elért nagy optikai tisztaságú termékek keletkezése lehetővé tette, hogy kristályosítással kinyerjük a Michael addukt tiszta enantiomerjét (egykristály), röntgendiffrakciós módszerrel felrajzoljuk molekulaszerkezetét és megállapítsuk abszolút konfigurációját. A 32. ábrán látható az addukt (+)-(*S*)-antipódjának molekulaképe.



32. ábra. A **165** Michael addukt (S)-enantiomerjének molekulaképe

2.4.2.2. Fenilecetsav-metilészter addíciója metil-akrilátra [B10]

Korábban már bemutattam ezt a reakciót (ld. 40. old. 3. reakció), amelyben néhány kutatónak sikerült jelentős aszimmetrikus indukciót elérnie királis fázistranszfer katalizátorok alkalmazásával [5, 33a, 7c, 35]. Az általunk szintetizált vegyületek közül a két α-metil-glükozid-egységet tartalmazó (C_2 szimmetriájú) 18-korona-6 típusú vegyületcsalád egyes tagjai [11] voltak hatásosak (10. táblázat) [B10]. Kiderült, ahogy korábban a komplexképző tulajdonságot [B3], úgy a katalizátor által indukált enantioszelektivitást is jelentősen befolyásolni lehet a monoszacharid 4-C és 6-C szubsztituenseinek változtatásával. A reakciót szilárd-folyadék (toluol) rendszerben, kálium-*terc*-butoxid bázis (34 mol%) és 6 mol% koronaéter katalizátor jelenlétében valósítottuk meg -78°C-on, általában 8 perces reakcióidővel. Minden esetben a **165** addukt (+)-(*S*)-antipódja keletkezett feleslegben.

A 10. táblázatból látható, hogy a hidroxil-, benzil-, tozil-, bróm-, benzoil-csoportokat tartalmazó katalizátorok (**5**, **10**, **13**, **9**, **7**, **14**) gyakorlatilag hatástalanok. A **6** tetraacetil- és **4** 4,6-O-benzilidéngyűrűs makrociklusok már mutatnak gyenge enantioszelektivitást (17,6%, ill. 17,5% ee), de csak a 4,6-di-O-alkil-éter származékok (**16**, **17**, **23**, **24**) eredményeznek jelentős optikai termelést. Ez függ az alkil-szubsztituensek hosszától; a metil-, butil-, hexil-, oktil-, sorban a butilcsoportokat tartalmazó **17** eredményezi a maximális értéket (8 perc után 80% ee, 1 perc után

84% ee, lásd. 10., ill. 14. kísérlet). Ebből látható, hogy nem elég a molekula lipofil jellegének biztosítása, hanem más, térbeli követelményeknek is teljesülnie kell a hatásos katalizátor kialakításához.

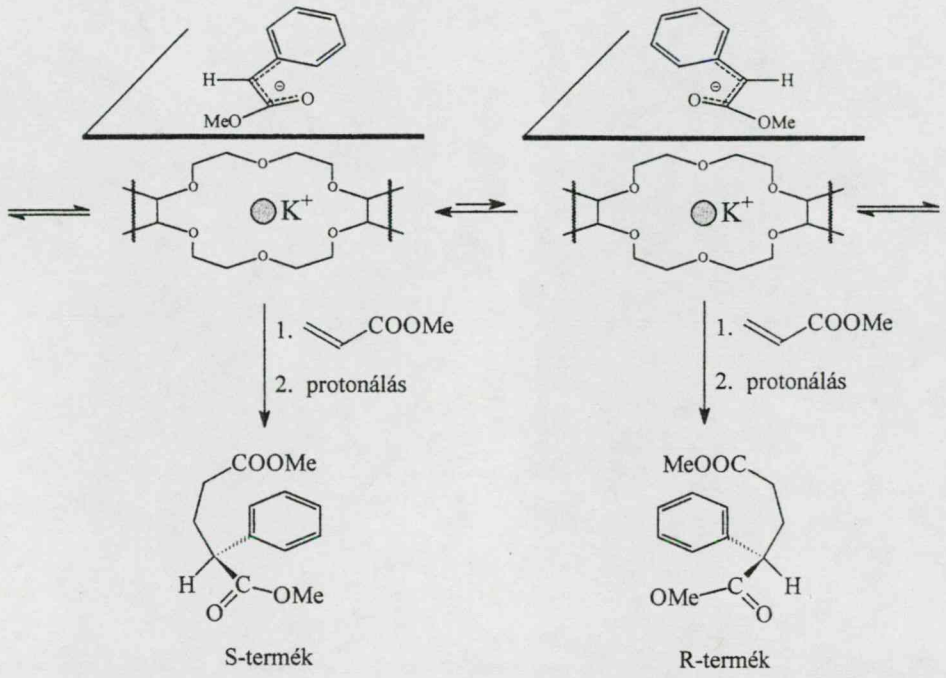
10. Táblázat Fenilecetsav-metilészter aszimmetrikus Michael addíciója metil-akrilátra bisz(glükopiranozido)-18-korona-6-típusú katalizátorok jelenlétében[a] [B10]

Sorszám	Katalizátor	R^1	R^2	Termelés(%)[b]	ee(%)[c]
1	**5**	OH	OH	44.0	7.5
2	**10**	OH	Bn	66.3	0.2
3	**13**	OTs	OH	67.5	0.4
4	**9**	Br	OH	37.1	1.2
5	7	Br	OBz	89.3	3.2
6	**14**	OTs	OTs	31.3	1.7
7	**6**	OAc	OAc	75.0	17.6
8	**4**	O-CH(Ph)-O		59.5	17.5
9	**16**	OMe	OMe	100.0	76.4
10	**17**	OBu	OBu	100.0	80.0(79[d])
11	**23**	O-hexil	O-hexil	69.3	46.3
12	**24**	O-octil	O-octil	69.2	29.2
13[e]	**17**	OBu	OBu	47.0	25.3
14[f]	**17**	OBu	OBu	82.3	84.4(84[d])
15[g]	**17**	OBu	OBu	100.0	76.4
16	**19**	Dibenzo-18-	korona-6	60.0	-
17	-	katalizátor	nélkül	43.5	-

[a] Toluol, t-BuOK, -78°C, 8 perc, feleslegben a (+)-(S)-antipód keletkezik; [b]Oszlopkromatográfiás tisztítással nyert termék tömege alapján; [c]Optikai forgatás alapján meghatározva; [d] ^{1}H-NMR spektroszkópiásan meghatározva; [e] Oldószer diklórmetán; [f] Reakcióidő 1 perc; [g] Reakcióidő 16 perc

Az aszimmetrikus Michael addíció lehetséges mechanizmusát ezen reakció példáján a 33. ábra szemlélteti. A katalitikus mennyiségben használt királis koronaéternek az a szerepe, hogy a reakcióban használt bázisokat (*t*-BuOK, *t*-BuONa, NaOH, stb.) lipofilizálja, őket a szilárd fázisból a toluolos fázisba vigye át, azaz fázistranszfer katalizátorként működjön. Feltételezzük, hogy ilyen módon toluolos oldatba csak olyan bázis kerül, illetve e bázis deprotonálásával csak olyan enolát-ion létezik, melynek minden molekulája királis környezetben van (a szóbanforgó

bázisok ezen a hőmérsékleten fázistranszfer katalizátor nélkül nem mennek át toluolos oldatba). Az enolát–fémion–koronaéter ionpár-komplexek egyensúlyban vannak egymással.

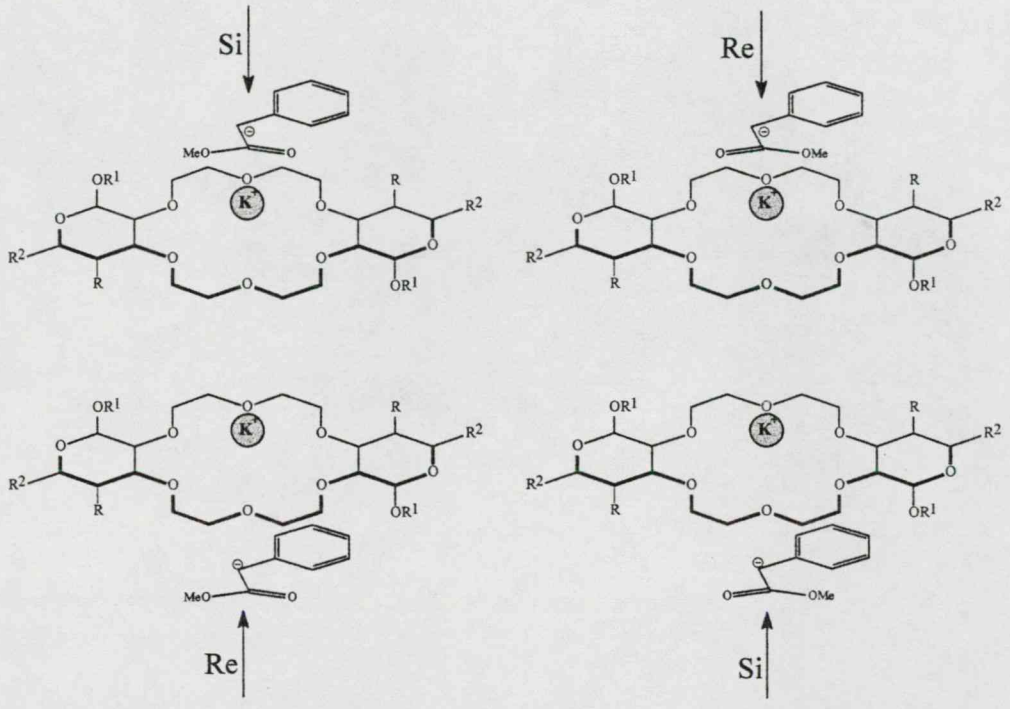


33. ábra

Elvileg négyféle diasztereomer ionpár-komplex létezhet egymás mellett, ha figyelembe vesszük a Z- és E-enolát pro-*R* és pro-*S* helyzetét. Korábban azonban kimutatták, hogy a metil-fenilacetát kálium enolátja csak Z konfigurációban létezik (IR spektroszkópia, számítások) [33a]. Ezért a 33. ábrán a Z-enolát pro-*R* és pro-*S* ionpár-komplexeit rajzoltam fel. Feltételezhetjük, hogy az enolát-fémion-koronaéter alkotta átmeneti komplexek relatív stabilitása (energiatartalma) fogja meghatározni a sztereokémiai végeredményt. Ebben az egyensúlyban a Z-enolát az ábrázolt módon történő jobb illeszkedése miatt (azaz amikor az enolát Si-oldala van „felül" és támadható akriláttal), ez az ionpár dominál, s az akriláttal történő gyors és irreverzibilis reakció ezt a helyzetét fagyasztja be Si-oldali támadással *S*-antipódot adva.

Az elképzelés helyességét valószínűsíti a számítás is [B10]. Ennek első lépése: a koronaéter (**16**) kálium-komplexének konformációanalízise elektrosztatikus kölcsönhatások alapján. A káliumion koronéterhez viszonyított helyzetét vizsgálva bebizonyosodott, hogy az nem a makrociklus síkjában, hanem fölötte helyezkedik el. Ennek következtében a fenilecetsav-észterből képződő anion a komplex két oldalát nem azonos valószínűséggel közelíti meg, az addukt képződése a kálium felöli oldalról kedvezményezett. Ezért a további számítások során csak ennek az oldalnak megfelelő két tükörképi pár konformációanalízisével kellett foglalkozni (33A. ábra felső két rajza). Második lépés: a pro-*R* és pro-*S* fenilacetát-anion–káliumion–

koronaéter komplexek relatív stabilitásának számítása volt. Az egyes globális minimumoknak megfelelő Si- és Re-oldali adduktok energiakülönbsége pedig a szelektivitást eredményezte.



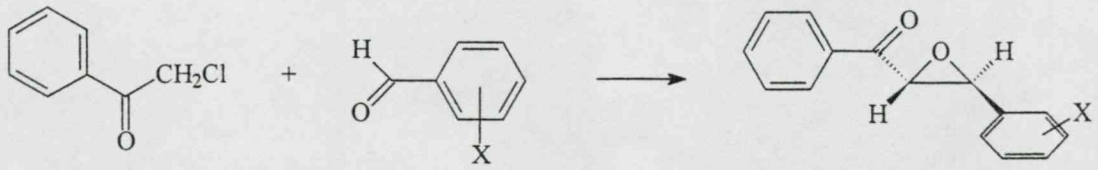
33A. ábra

Ezt a számítási folyamatot a **16** tetrametil-koronaéterre elvégezve az adódott, hogy legkisebb energiája a fent vázolt elrendezésnek van, míg a Z-enolát Re-oldali támadást és *R*-antipódot eredményező illeszkedése 5,2 kJ/mol-lal nagyobb energiájú képződmény. Mindebből számítható volt, hogy az *S*-antipód 78%-os feleslegben képződik, jó egyezésben a kísérletben talált 76,5%-os értékkel. Az eredményt azonban az ionpár-aggregáció és a szolvatáció különbözőségére visszavezethetően a katalizátor minősége, az oldószer és hőmérséklet jelentősen módosíthatja.

2.4.2.3. Benzaldehid és fenacil-klorid Darzens kondenzációja [B7, B11, B12, B14]

Érdekes megfigyeléseket tehettünk egy másik fontos aszimmetrikus szén-szén kötés kialakítását eredményező reakcióban, a Darzens kondenzációban. Ebben α-halogénezett oxo-vegyületeket hoznak össze aromás aldehidekkel bázis jelenlétében, amikor is egy epoxi-keton keletkezik általában jó termeléssel. A különös figyelmet az is indokolja, hogy ennek a reakciónak gyógyszeripari vonatkozásai is vannak: ilyen módon nyerhető a Ca-csatornát blokkoló diltiazem nevű szívgyógyszernek egyik fontos intermedierje. A benzaldehid és fenacil-klorid aszimmetrikus kondenzációját (6. reakció) már vizsgálták: benzil-kininium-

kloriddal 8%-os [36a], N-(4-trifluormetil-benzil)-kininium-bromid alkalmazásával pedig 42%-os enantiomer felesleget értek el [36b].



181 X = H
182 X = o-NO_2
183 X = p-NO_2
184 X = p-Cl
185 X = p-OMe

186 X = H
187 X = o-NO_2
188 X = p-NO_2
189 X = p-Cl
190 X = p-OMe

6. reakció

Ha a Michael reakcióhoz hasonló körülmények között szilárd-folyadék kétfázisú rendszerben alkalmaztuk királis koronaétereinket, szerény eredményeket (20°C-on 10-20% ee) kaptunk. Javult a helyzet, amikor fázist váltottunk. Folyadék-folyadék kétfázisú reakcióban (toluol-30%-os NaOH) az egy glükopiranozid-egységet tartalmazó monoaza-15-korona-5 típusú ligandumok egyes képviselői jó enantioszelektivitást eredményeztek. Minden esetben a *transz*-epoxi-keton (**186**) keletkezett és ennek negatív forgatású enantiomerje volt feleslegben, melynek abszolút konfigurációja az irodalom szerint 2*R*,3*S* [37a].

A β-fenil-glükozidból felépülő koronaéterek hatását a 7. táblázat, az α-metil-glükozidos makrociklusok eredményeit pedig a 11. táblázat tartalmazza. Látható, hogy a koronagyűrű nitrogénatomján függő szubsztituensek nagyon jelentős hatással vannak mind a kémiai, mind az optikai kihozatalra. A tendenciák hasonlóak a két vegyületcsaládnál, ezeket a 11. táblázat adatain keresztül mutatom be.

Az aszimmetrikus indukció szempontjából legrosszabb katalizátor a fenilcsoportot tartalmazó **62** (4% ee) és a benzil-szubsztituált **63** vegyület (13% ee), jobb a butilos **59** (21% ee) és 2-feniletil oldalkarral rendelkező **64** katalizátor (31% ee), de leghatásosabbak a hidroxilcsoport-végű vegyületek. Ez utóbbiaknál jól kimutatható az oldalkar lánchosszúságának jelentősége: az N-CH_2CH_2OH szubsztituált **66** koronaéter 42% ee-t, az egy CH_2-csoporttal hosszabb láncú **67** 62% ee értéket indukál. A további láncnövelés azonban már nem eredményes: a 4-hidroxibutil szubsztituenssel rendelkező **68** jelenlétében már csak 26% enantiomer felesleggel keletkezik az **186** epoxi-keton. Tehát ennél a reakciónál is mutatkozik egy optimális lánchosszúság a nitrogénen függő szubsztituensek tekintetében, ami három szénatomos hosszúság a heteroatomok között.

11. Táblázat Fenacil-klorid és benzaldehid aszimmetrikus Darzens kondenzációja α-metil-glükozid egységet tartalmzó monoaza-koronaéterek jelenlétében[a] [B14]

Sorszám	Katalizátor	R	Hőmérséklet (°C)	Idő (Óra)	Termelés[b] (%)	ee %[c]
1	**59**	$CH_3(CH_2)_3$	22	4	74	21
2	**62**	C_6H_5	22	1	43	4
3	**63**	$C_6H_5CH_2$	22	1	67	13
4	**64**	$C_6H_5CH_2CH_2$	22	6	54	31
5	**66**	$HOCH_2CH_2$	22	1	90	42(41[d])
6	**66**	$HOCH_2CH_2$	-5	2	88	59(59[d])
7	**66**	$HOCH_2CH_2$	-20	4	76	64(65[d])
8	**67**	$HO(CH_2)_3$	22	1	74	62
9	**67**	$HO(CH_2)_3$	-20	1	49	71(72[d])
10	**68**	$HO(CH_2)_4$	22	1	65	26
11	**69**	$CH_3OCH_2CH_2$	22	1	59	19
12[e]	**66**	$HOCH_2CH_2$	-20	3	44	39

[a]Toluol–30% NaOH kétfázisú rendszerben; (-)-(2*R*,3*S*)-enantiomer volt mindig feleslegben; [b]Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján; [c]Optikai forgatás alapján meghatározott érték; [d] ^{1}H-NMR spektroszkópiásan meghatározott érték; [e]Szilárd-folyadék rendszerben.

A hidrofil végcsoportnak fontos szerepe van a toluol-víz rendszerben; a szabad hidroxilcsoport blokkolásával romlik a katalitikus hatás: míg **66** (R=CH_2CH_2OH) 42%, addig annak metil-éter származéka **69** (R=$CH_2CH_2OCH_3$) már csak 19% ee értéket eredményez. A 11. táblázatból az is látható, (5-7 és 8-9 kísérletek) hogy a hőmérséklet csökkenése kedvezően befolyásolja az enantioszelektivitást: **66** koronaéter esetében a szobahőfokon elért 42% ee -20°C-on 64% ee értékre nő. A maximális 71%-os enantioszelektivitást a 3-hidroxipropil oldalkarral rendelkező **67** koronaéter produkálja -20°C-on. (Alacsonyabb hőfokot nem tudtunk alkalmazni, mert a reakcióelegy beszilárdult. A 11. táblázat utolsó kísérlete (12. sorszám) szilárd-folyadék rendszerben készült nátrium-*terc*-butoxid alkalmazásával, a **66** ligandum azonban csak 39% ee-t eredményezett.

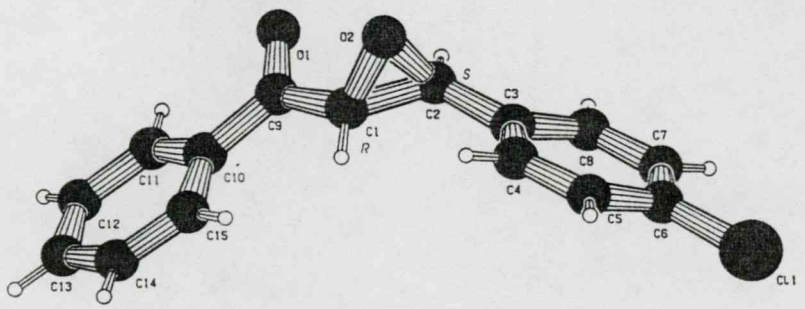
Vizsgáltuk továbbá a fenacil-klorid Darzens kondenzációját különböző szubsztituált benzaldehidekkel a fent leírt körülmények között. A **67** katalizátor jelenlétében szobahőfokon végzett reakciók eredményeit a 12. táblázat tartalmazza. (Hűtött reakciókat oldhatósági

problémák miatt nem lehetett végezni). A legjobb kémiai termelés (71%) mellett a legkisebb enantioszelektivitást (28% ee) mértük az o-nitro-benzaldehid reakciójában (1. kísérlet). Ez arra mutat, hogy a reakció centrumához közeli elektronszívó csoport előnyös a reakció lejátszódására nézve, de térbeli helyzete hátrányos az aszimmetrikus indukció szempontjából. A para-helyzetű nitro- és klór-szubsztituensek esetében közelítőleg ugyanolyan optikai tisztasággal keletkeztek a megfelelő epoxi-ketonok (p-NO_2 **188** 61% ee és p-Cl **189** 59% ee), mint a szubsztituálatlan benzaldehiddel (62% ee). A para-helyzetű metoxicsoport drámai csökkenést okozott mind a kémiai termelésben (31%), mind az enantioszelektivitásban (12% ee).

12. Táblázat. Szubsztituált benzaldehidek Darzens koncenzációja fenacil-kloriddal **67** koronaéter jelenlétében[a] [B14]

Sorszám	X	Termelés (%)[b]	$[\alpha]_D$[c]	ee (%)[d]
1	O-NO_2	71	- 48,7	29
2	p-NO_2	63	- 161	61
3	p-Cl	54	- 127	59
4	p-OMe	31	- 16	12
5[e]	p-NO_2	29	- 31	11

[a] Szobahőfok; [b] Preparatív VRK-val izolált termék tömege alapján;
[c] 22°C, c=1, CH_2Cl_2; [d] ^{1}H-NMR spektroszkópiásan meghatározva;
[e] Szilárd-folyadék kétfázisú rendszerben.

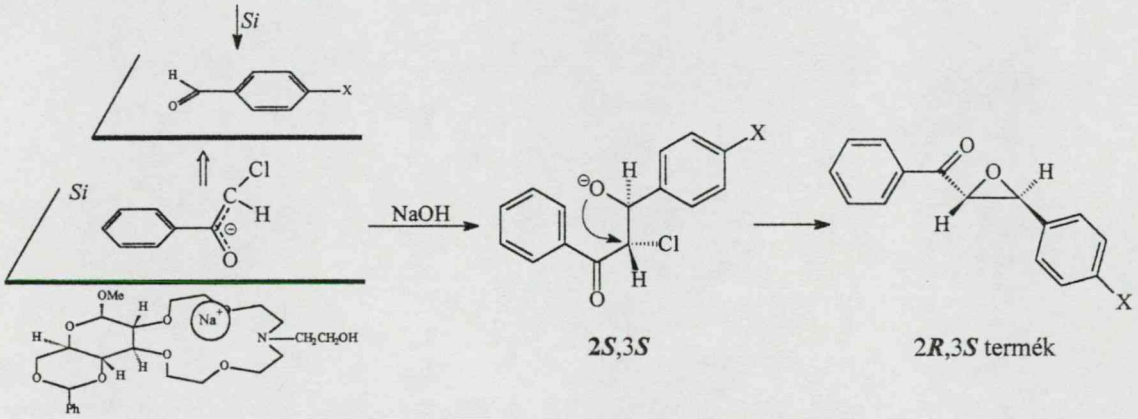


34. ábra. A **189** vegyület 2*R*,3*S* enantiomerjének röntgenképe

SZTE Gyógyszerészi Kar SZEGED 13.

Többszöri kristályosítással sikerült előállítani a transz p-NO_2 szubsztituált **188** és a transz p-Cl szubsztituált **189** epoxi-ketonok negatív forgatású tiszta enantiomerjét és meghatározni fajlagos forgatásukat. Abszolút konfigurációjukat még nem vizsgálták, csak feltételezték, hogy az 2*R*,3*S* [37b]. A **189** tiszta enantiomerjéből sikerült egykristályt készíteni és röntgen-diffrakcióval vizsgálni (34. ábra), ennek alapján bebizonyosodott a 2*R*,3*S* konfiguráció.

Hogyan alakulhat ki a fent jelzett szerkezet? A 35. ábra mutatja a reakció egyik lehetséges lefutását.

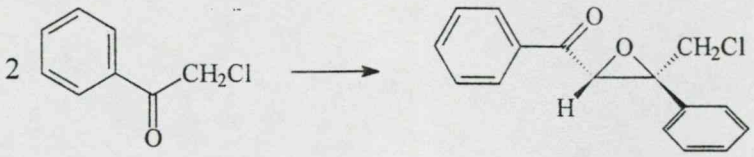


35. ábra.

A nátrium-hidroxid koronaéter hatására toluolban szolubilizálódik (oldódik), majd ennek hatására a fenacil-kloridból kialakul az enolát anion. A hozzátartozó fém-kationt a koronaéter körülveszi, kíséri és ez biztosítja a királis környezetet a következő lépésnél, amikor is az enolát Si-oldala támadja az aldehid Re-oldalát. A reakció sztereokémiája ebben az első, sebességmeghatározó lépésben dől el, s alakul ki a 2*S*,3*S* konfigurációjú intermedier, majd azt követően a 2-es szénatom konfigurációja az S^{i}_{N} folyamat által meghatározott, és 2*R*-re változik. Így kapjuk a 2*R*,3*S* terméket.

2.4.2.4. Fenacil-klorid önkondenzációja [B14]

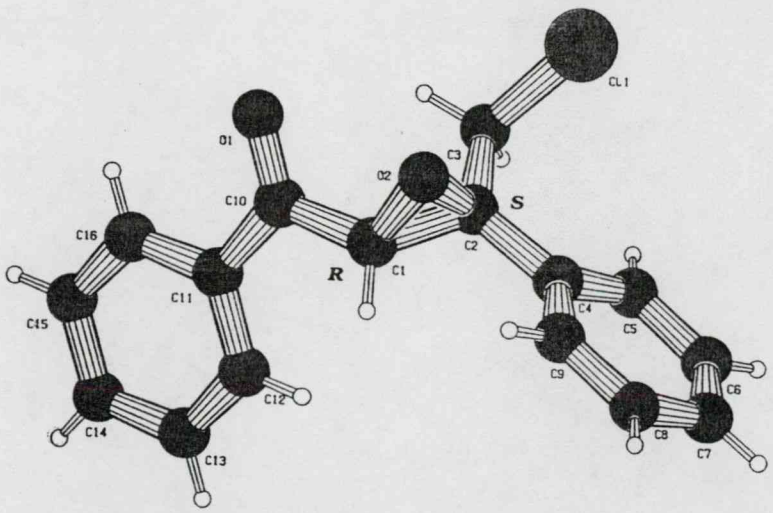
Az előzőekben bemutatott Darzens kondenzáció melléktermékeit vizsgálva felfedeztünk egy optikailag aktív melléktermékét, amelyről bebizonyosodott, hogy az a fenacil-klorid lúg hatására bekövetkező önkondenzációjának terméke: 4-klór-2,3-epoxi-1,3-difenil-butanon (A 7. reakcióegyenlet a **191** vegyület négy lehetséges izomerje közül az általunk nyert izomert mutatja).



191

7. reakcó

Ez a vegyület diasztereomer racemátok elegyeként már korábban ismert volt [38]. Vizsgáltuk a fenacil-klorid önkondenzációját az előzőekben leírt körülmények között (toluol-30% NaOH) a **67** koronaéter (R=HO[CH_2]$_3$-) katalizátor jelenlétében. ^{1}H-NMR spektroszkópiásan igazoltuk, hogy a keletkezett termékben a cisz-transz izomerek aránya 23:77 volt, ezeket kromatográfiásan elválasztottuk. Kiderült, hogy a transz izomerben a negatív forgatású enantiomer van feleslegben (64% ee.). Többszöri kristályosítással sikerült előállítani a tiszta antipódot és abból egykristályt készíteni. Így röntgendiffrakciós vizsgálattal bizonyítani tudtuk, hogy a negatív forgatású, transz-**191** epoxi-keton abszolút konfigurációja 2*R*,3*S* (36. ábra).

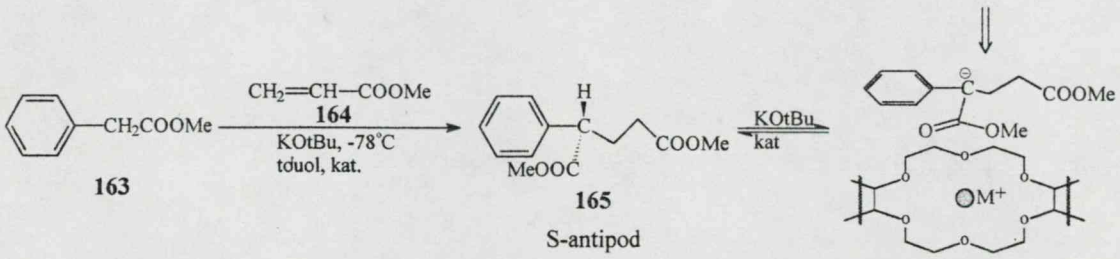


36. ábra. A **191** vegyület (-)-(2*R*,3*S*)-antipódjának röntgenképe

Folytatjuk kutatómunkánkat ezen a területen is: vizsgáljuk a többi királis katalizátor hatását ebben a reakcióban. A fázistranszfer folyamatok váltása szilárd-folyadékról folyadék-folyadékra egyébként egy új, még kiaknázandó fogásnak tűnik az aszimmetriás reakciók eredményének befolyásolására.

2.4.2.5. Deracemizáció [B10]

Végezetül néhány szót az aszimmetrikus CH-kötés kialakításáról enolátok enantioszelektív protonálásával, azaz a deracemizációról [39].



163 165

S-antipod

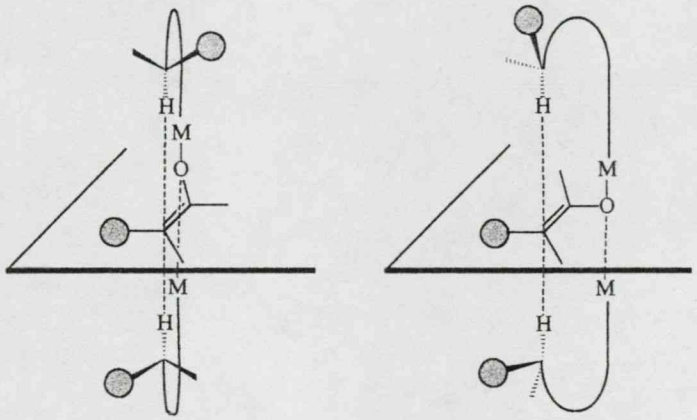
Idő (perc)	**164** jelenléte az elegyben	konverzió (%)	S-antipód-felesleg (%)
1	+	80	85
8	+	100	79
16	+	100	74
8	-	100	40,5
	Deracemizáció **165**-ből kiindulva		
8	-	-	39,9

37. ábra

Ezzel a területtel úgy kerültünk kapcsolatba, hogy észrevettük, a metil-fenilacetát metil-akrilát reakció termékének ee értéke időfüggő (37. ábra). A reakció egy perc alatt, -78°C-on már 80%-ban lejátszódik, s az így kapott termékben az S-antipód 85% feleslegben van. A reakció 8 perc után teljes ugyan, de az ee 79%-ra esik vissza, sőt újabb 8 perc után tovább csökken 74%-ra, mígnem végül a csökkenés 40% ee-nél csaknem megáll. Ebből a kísérletsorozatból az a következtetés vonható le, hogy az ee értékét a reakcióban két faktor alakítja; az aszimmetrikus C-C-képződés elsődleges eredményét egy újabb folyamat, a végtermék deprotonációja a komplex ionpár által és az így keletkező, de aszimmetrikus környezetben lévő anion újraprotonálása folyamatosan modifikálja.

Látható, hogy ez utóbbi reakció helyzete az alkalmazott körülmények között 40% ee az *S*-antipódra. Ebből az következik, s ezt a kísérlet igazolja is, hogy a termék racemátjából kiindulva, katalitikus mennyiségű királis korona és *t*-BuOK jelenlétében, -78°C-on *S*-antipódot készíthetünk. S valóban, 8 perc után az elegyből preparált termékben 40%-nyi mennyiségben megtalálható az *S*-antipód. Más szóval a racemátot részben deracemizáltuk.

A deracemizáció a szintetikus kémia igen értékes, fiatal területe. Arról van itt szó, hogy a királis C-atomról a hidrogént egy ekvivalens bázissal - lehetőség szerint irreverzibilis módon - eltávolítják, s az így keletkező, legtöbbször enolát típusú ambidens anionnak ismét protont kínálnak fel (38. ábrán az M az enoláthoz tartozó fémion, a satírozott kör pedig a királis protonforrás legnagyobb térigényű csoportja).

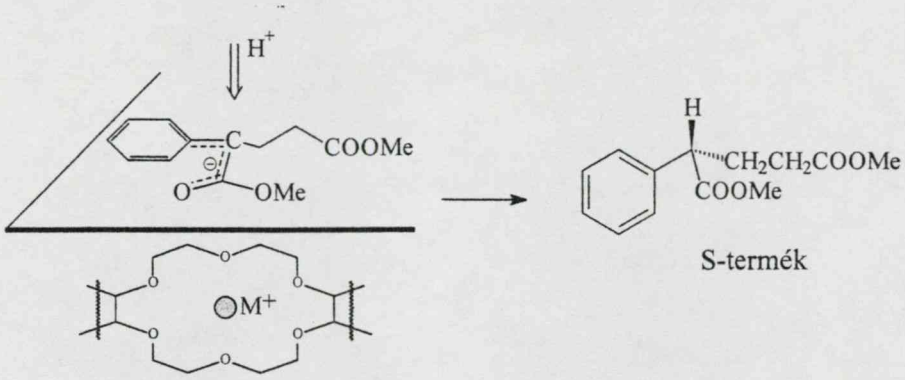


Z-enolát E-enolát

38. ábra. Lehetséges átmeneti állapotok enolátok protonálásában királis protonforrás jelenlétében

Ha ez a proton királis környezetben van (pl. királis fenol vagy királis amin a protonforrás), akkor a két antipód eltérő sebességgel képződik, s így az egyik, (a kívánt) antipód feleslegben lesz. Ennek mértéke néha elérheti a 99%-ot is, azaz a racemát gyakorlatilag egész mennyisége átalakul az egyik antipóddá, reszolválás nélkül, s így nem 50, hanem elvileg 100%-os termelést érhetünk el.

A folyamat egyébként a kísérleti feltételekre igen érzékeny, sokat kell általában a jó termelésért dolgozni, hiszen a protonálásnak egyfelől az ambidens ion szenén kell történnie, másfelől azt is el kell érni, hogy az enolát a protonálás előtt célszerűen csak egyik, a kedvező geometriai izomer formában „exisztáljon", mert a másik geometriai izomer, amint a 38. ábrából látható, másfajta *R*/*S* arányt ad.



39. ábra. C-H-kötés képződése, deracemizáció

A mi módszerünk elviekben is új; itt ugyanis nem ekvivalens, hanem csak katalitikus mennyiségű bázis, és katalitikus mennyiségű királis koronavegyület kell, továbbá nálunk nem a protonforrás, hanem az anion van királis környezetben (39. ábra).

A bemutatott eredményekből összefoglalóan az alábbi következtetések vonhatók le:
Az aszimmetrikus indukció kialakulásáért a koronagyűrűhöz "anellált" királis elemek, jelen esetben a szénhidrátok a felelősek. Azok konfigurációja szabja meg a kialakuló királis termék konfigurációját is. Az aszimmetrikus indukció mértékét azonban több tényező befolyásolja. Követelmény a koronaéterrel szemben, hogy legyen jó fázistranszfer katalizátor (megfelelő komplexképzési hajlam, lipofilitás), és emellett szerkezetével jól tudjon alkalmazkodni a katalizált reakcióhoz (térbeli hozzáférés), hogy biztosítani tudja a királis környezetet a reakció centrumában. Ezeket a feltételeket lehet megteremteni a cukorrész szubsztituenseinek variálásával, és/vagy a koronagyűrű oldalkarjának megfelelő szerkezetével (optimális hosszúság, heteroatom-tartalmú végcsoport). Nem véletlen, hogy több hatásos katalizátorban is szerepel a butilcsoport. Ez biztosítja a molekula kellő lipofilitását, de ugyanakkor térigénye még nem jelent számottevő akadályt. A hidroxilcsoport-végű oldalkar a víz-toluol (folyadék-folyadék) rendszer számára alkalmas fázistranszfer tulajdonságokat kölcsönöz a királis lariát-éternek. Az oldalkarok szerkezetének változtatásával a komplexképzést (szelektivitást), és ezen keresztül szintén a fázistranszfer tulajdonságot lehet az adott reakció számára alkalmassá tenni.

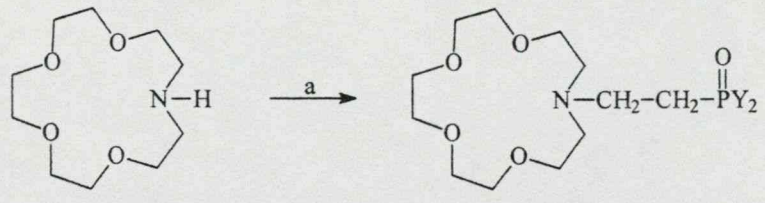
2.5. Foszfortartalmú funkciós csoporttal rendelkező lariát-éterek [B15-B17, B20-B21]

Egy nemrégiben indult kutatómunka kezdeti eredményeiből született öt közlemény anyagát foglalom össze az alábbiakban. A koronaéter kutatások egyik fő iránya (világviszonylatban) a ionszelektivitásra irányuló vizsgálatok. Nagy jelentősége van ennek az alkálifém-ionok, alkáli földfémek, de különösen a környezetszennyező nehézfémek vonatkozásában. Sok külföldi publikáció bizonyítja az újabb vegyülettipusok kutatásának létjogosultságát. Témaválasztásunkat az indokolja, hogy a megfelelő hosszúságú oldalláncon elhelyezett foszfortartalmú funkciós csoport szerepét és az oldalirányú diszkriminációban való részvételét még nem tanulmányozták.

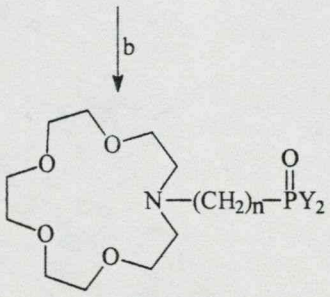
A szintézisek alapelve az volt, hogy különböző gyűrűméretű monoaza- és diaza-koronavegyületek nitrogénatomjára eltérő lánchosszúságú szubsztituenseket vittünk be, melyek végén $P(O)(OR)_2$, $P(O)Ph_2$ vagy PPh_2 végcsoportok voltak. A komplexképzési hajlam jellemzésére folyadék-folyadék rendszerben Li^+, Na^+, K^+ és NH_4^+ ionokra meghatároztuk ezen vegyületek pikrátsó extrahálóképességét. Az eddig végzett munka csak kezdeti tájékozódás volt, később más kationokkal (pl. alkáli földfémekkel, nehézfémekkel, stb.) is kívánunk vizsgálatokat végezni.

Szintézisek

A monoaza-15-korona-5 ligandum (**200**) N-szubsztitúcióját három, négy és öt szénatomszámú brómalkil-foszfonátokkal végeztük, kálium-karbonát jelenlétében, 90°C-os DMF-ban (40. ábra). Oszlopkromatográfiás tisztítás után 35-45%-os termeléssel keletkeztek a **203-206** lariát-éterek. Érdekes, hogy a dietil-2-brómetil-foszfonát a reakció körülményei között etilezőszerként viselkedett és nem a kívánt terméket eredményezte. Ezért a két szénatomos „híddal" rendelkező **201** vegyületet dietil-vinilfoszfonát addíciójával állítottuk elő. Az alkilező ω-brómalkil-foszfonátokat Arbuzov reakcióval szintetizáltuk a megfelelő dibróm-alkán és trietil-foszfit reakciójában [B15-B17]. A **200** vegyület N-alkilezését ω-brómalkil-difenilfoszfin-oxiddal végezve **207-209** lariát-étereket 47-53%-os termeléssel nyertük. A foszfonoetil-csoporttal szubsztituált **202** koronaétert **200** vegyület difenilvinil-foszfin-oxiddal történő alkilezésével nyertük.



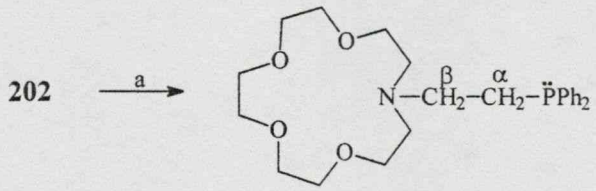
200 **201** Y = EtO
202 Y = Ph



	Y	n
203	EtO	3
204	EtO	4
205	EtO	5
206	MeO	3
207	Ph	3
208	Ph	4
209	Ph	5

40. ábra. Reagensek és körülmények: (a) CH_2=CHP(O)$(OY)_2$ (7,1 ekvivalens), C_6H_6, 80°C; (b) $Br(CH_2)_nP(O)Y_2$, K_2CO_3, DMF, 90°C;

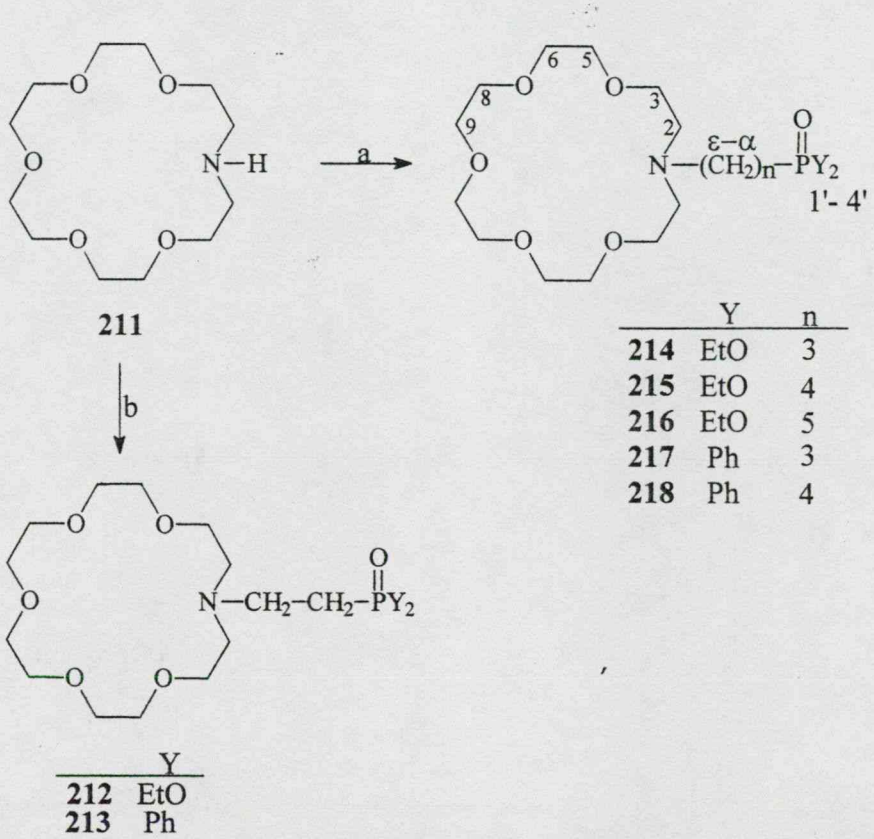
A difenilfoszfino-etil helyettesítőt tartalmazó **210** koronavegyületet **202** molekula fenil-szilánnal történő dezoxigénezésével állítottuk elő (41. ábra)[B20].



210

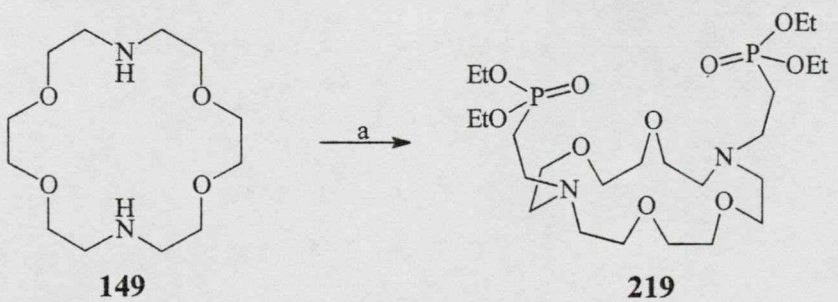
41. ábra. (a) Reagens és körülmények: $PhSiH_3$, PhMe, 110°C

A fentiekben ismertetett módszerekkel jutottunk a monoaza-18-korona-6 (**211**) megfelelő származékaihoz is (42. ábra) [B21].



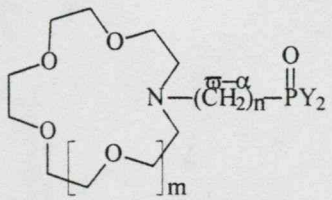
42. ábra. Reagensek és körülmények: (a) $Br(CH_2)_nP(O)Y_2$, K_2CO_3, acetonitril, 90°C; (b) CH_2=CHP(O)Y_2, CH_3COOH (katalizátor), MeOH, 64°C.

Folyamatban van a két oldalkarral rendelkező lariát-éterek szintézise is, melyektől fokozottabb koordináló-képességet várunk. A **219** bisz(foszfonoetil)-származékot a diaza-18-korona-6 (**149**) dietil-vinilfoszfonátra történő addíciójával állítottuk elő, kromatográfiás tisztítás után 20%-os termeléssel (43. ábra) [B15, B17].



43. ábra. Reagens és körülmény: (a) CH_2=CHP(O)$(OEt)_2$ (8,5 ekvivalens), C_6H_6, reflux

14.Táblázat. Foszfor-funkciós oldalkarral rendelkező lariát-éterek extrahálóképessége



		Y	m	n	Li^+	Na^+	K^+	NH_4^+
1	**200**	aza-15-korona-5	1	-	65	56	67	60
2	**201**	EtO	1	2	68	36	25	48
3	**203**	EtO	1	3	13	20	31	40
4	**204**	EtO	1	4	25	34	51	62
5	**205**	EtO	1	5	62	56	68	61
6	**206**	MeO	1	3	-	-	-	-
7	**202**	Ph	1	2	78	71	33	36
8	**207**	Ph	1	3	21	50	30	46
9	**208**	Ph	1	4	47	72	59	75
10	**209**	Ph	1	5	-	-	-	-
11	**210**	Ph-foszfin	1	2	20	63	47	48
12	**211**	diaza-18-k-6	2	-	86	88	93	93
13	**212**	EtO	2	2	35	66	82	82
14	**214**	EtO	2	3	69	74	89	91
15	**215**	EtO	2	4	84	85	94	94
16	**216**	EtO	2	5	76	78	87	95
17	**213**	Ph	2	2	42	75	94	85
18	**217**	Ph	2	3	88	91	95	90
19	**218**	Ph	2	4	86	89	97	92

A szintetizált P-funkciós lariát-éterek komplexképző hajlamát pikrátsó extrahálóképességgel jellemeztük (14. Táblázat). Megállapítható, hogy a kiinduló szubsztituálatlan **200** közepes (EK=56-65%) és a **211** jó (EK=86-93%) extrahálóképesség mellett nem mutatnak számottevő szelektivitást a vizsgált kationok viszonylatában. Egyes esetekben azonban a foszfonoalkil- ill. foszfin-oxid-csoportok bevitele a molekulába a só-extrahálóképesség csökkenését eredményezte,

miközben javult az ionszelektivitás, pl. **201** (EK=25-68%), **203** (EK=13-40%), **207** (EK=21-46%), **212** (EK=35-82%), stb. Általánosságban az is megállapítható, hogy a 15-tagú lariát-éterek esetében jelentősebb az oldalkar hatása a komplexképzésre (nagyobb az oldalcsoport általi diszkrimináció), mint a 18-tagú ligandumoknál. Ez érthető, ha meggondoljuk, hogy a kationok (a Li^+ kivételével) inkább a gyűrűn kívül helyezkednek el, és így a visszahajló oldalkar heteroatomjával könnyebben kerülhetnek kölcsönhatásba, mint a kationt teljesen magába foglaló nagyobb gyűrű esetében.

Az adatokból az is kiderül, hogy a nitrogén és foszforatomot összekötő lánc hosszúsága szintén befolyásolja a komplexképzést. A 15-tagú lariát-étereknél a három szénatomos lánchosszúságú **203**, **207**, a 18-tagú ligandumok között a kettő-három CH_2 lánchosszúságú **212**, **214**, **213** vegyületeknél figyelhető meg bizonyos - komplexképzés csökkenéssel járó - szelektivitás növekedés. Érdemes megjegyezni, hogy a **202** foszfin-oxid redukciójával keletkező **210** foszfin-származék egészen más tulajdonságokkal rendelkezik, pl. háromszor annyi Na^+ iont visz át a szerves fázisba, mint Li^+ iont, ellentétben a kiinduló vegyülettel. Egyes esetekben a foszfin-oxid csoport növeli az extrahálóképességet a szubsztituálatlan koronaéterhez képest, pl. **202** Li^+ és Na^+ ionokkal erősebb komplexet képez, mint **200**.

A kutatómunka eme kezdeti szakaszában a foszfortartalmú oldalkarral rendelkező lariát-éterek előállitási módszereinek kidolgozására esett a fő hangsúly. További kutatómunka, más kationokkal és más módszerekkel történő vizsgálatok után várható általános törvényszerűségek megállapítása, melyek esetleg a gyakorlati felhasználás felé mutatnak.

3. Összefoglalás

Kutatómunkánk célja az volt, hogy különböző koronaétereket monoszacharidok bevitelével királissá tegyünk, és így olyan fázistranszfer katalizátorokat nyerjünk, melyek képesek aszimmetrikus indukciót kifejteni bizony reakciókban.

1. Királis koronaéterek szintézise

   Különböző módszerekkel újtípusú molekulákat szintetizáltunk, melyek α-metil-glükozid (**4-18, 20-22, 59-76, 113-121**, stb.), -galaktozid (**91-95**), -altrozid (**44, 45, 48, 51-55**) egységeket, ill. β-fenil-glükozid (**101-112**), α-D-glükofuranozid (**41**) és D-mannit (**134-138**) részeket tartalmaztak a koronagyűrűben. Esetenként kémiai átalakításokat hajtottunk végre a cukorrészen, az oldhatóság, a lipofilitás vagy a térbeli szerkezet változtatása céljából: pl. **4** bisz-glüko-18-korona-6 oxidációjával glükuronsav származékokat, **86** makrociklus acetál-gyűrűjének különböző módszerekkel történő felnyitásával 4,6-szubsztituált ligandumokat (**116-121**) állítottunk elő. Módszereket dolgoztunk ki a háromdimenziós királis kriptánsok (**148, 150b**) szintézisére, melyek különleges ionofor sajátosságokat mutattak. Összefüggéseket állapítottunk meg egyes makrociklusok szerkezete és ionofor tulajdonságai (komplexképzési hajlam vagy extrahálóképesség) között.

2. Aszimmetrikus indukció

   Szintetizált vegyületeink között több olyan molekulát találtunk, melyek katalitikus mennyiségben alkalmazva aszimmetrikus indukciót fejtettek ki. Két olyan reakció ismert a szakirodalomban mostanáig, melyekben cukoralapú koronaéterek jelentős optikai tisztaságot eredményeztek. Dolgozatomban négy reakcióról számolok be, ahol 60% fölötti, esetenként 80-90%-os enantiomer felesleget sikerült elérnünk.

a.) A 2-nitropropánnak transz-kalkonra történő addíciójában az egy glükozid-egységet tartalmazó monoaza-15-korona-5 típusú vegyületek voltak hatásosak szilárd-folyadék rendszerben. Egyik fontos tényező a monoszacharid fajtája: legnagyobb optikai termelést a glükopiranozid-tartalmú ligandumokkal lehet elérni, (max. **69**, 87% ee), kisebb értéket a galaktopiranozidból felépülő vegyületekkel (max. **95**, 52% ee), és mindkét vegyületcsoport a (+)-(*S*)-enantiomer keletkezését preferálja. A D-mannitból szintetizált koronaéterek (max. **136** 67% ee) az ellentétes (-)-(*R*)-antipód keletkezését segitik elő. A szénhidrát fajtáján kívül a cukorrészen lévő szubsztituensek, valamint a koronagyűrű nitrogénatomján függő oldalkarok és azok lánchosszúsága is jelentős hatással vannak a kémiai és optikai termelésre. A cukorrész szubsztituensei közül a butilcsoportok jelenléte volt előnyös: **119** katalizátor 90% ee értéket indukált. A (+)-(*R*) Michael-addukt abszolút konfigurációját röntgendiffrakcióval igazoltuk.

b.) Metil-fenilacetátnak metil-akrilátra történő addíciójában a bisz-glüko-18-korona-6 típusú (**4-18**) vegyületek közül 4,6-di-O-butil-szubsztituált **17** eredményezett maximális 84% ee értéket, szilárd-folyadék rendszerben, -78°C-on. A reakció lefutásának lehetséges mechanizmusát molekulamodell-számítással támasztottuk alá.

c.) Benzaldehid és fenacil-klorid aszimmetrikus Darzens kondenzációját folyadék-folyadék rendszerben sikerült megvalósítani. Ebben a hidroxilcsoport-végű, három szénatom hosszúságú oldalkarral rendelkező lariát-éterek produkálják a legjobb eredményeket. (**67**: 72% ee; **107**: 74% ee). A benzaldehid szubsztituensei hatással voltak az optikai kihozatalra (max. p-NO_2 **188**: 61% ee; p-Cl **189**: 59% ee). Röntgendiffrakció segítségével igazoltuk **189** esetében a negatív forgatású enantiomer (2*R*,3*S*) konfigurációját. Felvázoltuk a reakció lefutásának lehetséges sztereokémiáját.

d.) Fenacil-klorid önkondenzációja szintén egy epoxi-ketont eredményezett. Folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben, **67** (R=3-hidroxipropil) ligandum jelenlétében 23:77 arányú cisz/transz izomerelegy keletkezett. Az elkülönített transz-termékben 64% a negatív forgatású enantiomer feleslege, melynek 2*R*,3*S* konfigurációját röntgendiffrakcióval igazoltuk.

e.) A deracemizáció új módszerét valósítottuk meg: a **165** Michael-addukt racém elegyéből katalitikus mennyiségű királis koronavegyület és katalitikus mennyiségű bázis (t-BuOK) jelenlétében (-78°C-on) 40% *S*-antipód feleslegét tartalmazó enantiomer-elegy keletkezett. Magyaráztuk az enolát enantioszelektív protonálását királis koronaéterrel.

3. Kutatómunkát kezdtünk egy új területen: foszfor-funkciós oldalkarral rendelkező lariát-étereket szintetizáltunk, és vizsgáltuk komplexképző tulajdonságaikat. A szubsztituensek variálásával, megfelelő hosszúságú oldalkar megválasztásával bizonyos növekedést értünk el az ionszelektivitásban

Jelen dolgozatomban a kandidátusi fokozat megszerzése óta született közleményeim közül 22 anyagát foglaltam össze. Azonban más témakörökkel kapcsolatban is végeztem kutatómunkát a koronaéterek felhasználási lehetőségeinek tanulmányozására. Egyes cukoralapú makrociklusokkal aszimmetrikus indukciót lehetett eléri az α-alkoxi-foszfonátok szintézisében [B35]. Szintetizált koronaétereinknél több esetben nem a királis tulajdonságot használtuk ki, hanem egyszerű fázistranszfer katalizátorként alkalmaztuk őket bizonyos reakciókban [B26, B28]. Hatásos segédanyagnak bizonyultak a textil-kikészítés és szinezés, valamint a gyapjú kémiai módositásának folyamatában is [B23,B25, B29-B34].

Irodalom

1. (a) Lehn J-M.: *Supramolecular Chemistry*, VCH: Weinheim, 1995; (b) Chapmen R.G., Sherman, I. C.: *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 15911.
2. Hamilton A.D.: Hidrogen Bonding in Biological and Artifical Molecular Recognition, in „*Advances in Supramolecular Chemistry*" J.A.I. Press, Greenwich, **1990**, *1*, 2-4 oldal.
3. (a) Pedersen, C.J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7017; (b) Pedersen C.J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 386; (c) Tőke L.: Természet világa, **1988**, *119*, 59.
4. (a) Izatt R.M., Zhu C.-Y., Huszthy P., Bradshaw J.S.: Enantiomeric Recognition in Macrocycle-Primary Ammonium Cation Systems, *in „Crown Compounds: Toward Future Applications"*. Ed. Cooper, S.R., VCH Press, New York, **1992**, 207; (b) Wang T.-M., Bradshaw J.S., Huszthy P., Kou X., Dalley N.K., Izatt R.M.: *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, *31*, 1. (c) Huszthy P., One M., Bradshaw J.S., Zhu C.-Y., Warg T.-M., Dalley N.K., Curtis J.C., Izatt R.M.: *J. Coordination Chem.*, **1992**, *27*, 105.
5. (a) Cram D.J., Sogah G.D.Y.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 625; (b) Cram D.J., Sogah G.D.Y.: *J. Amer Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8301.
6. (a) Stoddart J.F.: *Top. Stereochem.* **1987**, *17*, 207; (b) Bakó P.: *Cukoralapú koronaéterek;* kandidátusi disszertáció, 1988; (c) Coteron J.M., Vicent C., Bosso S., Penades S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10066.
7. (a) Alonso-López M., Martin-Lomas M., Pennadés S.: *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3551; (b) O'Donell M.I.: Asymmetric Phase Transfer Reactions; in *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed. Ojima I., VCH-Publishers, New York, **1993**, 389-411 oldal és az ott citáltak; (c) Van Maarschalkerwaart D.A.H., Willard N.P., Pandit U.K.: *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8825; (d) Aoki S., Sasaki S., Koga K.: *Heterocycles*, **1992**, *33*, 493; (e) Kanakamma P.P., Mani N.S., Maitra U., Nair V.: *J .Chem. Soc., Perkin Transz 1*, **1995**, 2339
8. (a) Moore S.S., Tarnowski T.L., Newcomb M., Cram D.J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6398.
9. Kimura K., Maeda T., Shono T.: *Talanta*, **1979**, *26*, 945
10. Newcomb M., Toner I.L., Helgeson R.C., Cram D.J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4941.
11. (a) Tőke L., Fenichel L., Bakó P., és Szejtli J.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **1978**, *98*, 357; (b) Bakó P., Fenichel L., Tőke L., Czugler M.: *Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, *7*, 1163; (c) Bakó P., Fenichel L., Tőke L.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **1982**, *111*, 297; (d) Bakó P., Fenichel L., Tőke L., Tóth G.: *Carbohydrate Res.*, **1986**, *147*, 31.
12. Behr J.P., Lehn J.M., Vierling P.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 621.

13. Newcomb M., Toner I.L., Helgeson R.C. és Cram D.J.: *J. Am Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4971.

14. Lehn, J.M., Vierling P.: *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1323.

15. Matsushima K., Kobayashi H., Nakatsuji Y., Okahara M.: *Chem. Lett.*, **1983**, 701

16. Tsukube H.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, *57*, 2685.

17. (a) Gokel G.W., Trafton J.E.: *Cation Binding by Macrocycles*; Mercel Dekker; New York, 1990, 253 ; (b) Bradshow J.S., Krakowiak K.E., Izatt R.M., *Aza-Crown Macrocycles*; John Woley and Sons: New York, 1993, 173; (c) Tsukube H.: *Crown Ethers and Analogous Compounds*; Elsevier: Amsterdam, 1992, 100; (d) Gokel G.W.: *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 39.

18. Dietrich B., Lehn J.M., Sauvage J.P., Blanzat J.: *Tetrahedron,* **1973**, *29*, 1629; ugyanitt **1973**, *29*, 1647.

19. Tóth G., Dietrich W., Bakó P., Fenichel L., Tőke L.: *Carbohydr. Res.*,**1987**, 168, 141

20. Hirokosu M., Yohji N.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 471.

21. Di Cesare P., Gross B.: *Synth. Commun.*, **1979**, 4581.

22. (a) Brunet E., Huelva M., Rodriguez-Ubis J.C.: *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8697; (b) Brunet E., Huelva M., Vazquez R., Juanes O., Rodriquez-Ubis J.C.: *Chem-Eur. J.*, **1996**, 2 ,1578.

23. (a) Vriesema B.K., Buter J., Kellog R.M.: *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 110. (b) Chavez F., Sherry A.D.: *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2990

24. (a) Pietraszkiewicz H., Jurczak J.: *Tetrahedron,* **1984**, *40*, 2967. (b) Lukyahenko N.G., Basok S.S., Filonova L.K.: *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.*, **1988**, 3141.

25. Hanessian S.: *Carbohydr. Res.*, **1966**, *2*, 86.

26. Kuhn R., Baer H.H., Seelinger A.: *Ann.*, **1958**, *611*, 236.

27. Brimacombe J.S. *Methods in Carbohydrate Chemistry* ed. Whistler R.L., Wolfram M.L., and Bemillar J.N.: Academic Press, New York, **1963**, 6, 376.

28. Gansow O.A., Kauser A.R. Triplett K.B.: *J. Heterocyclic Chem.*, **1981**, *18*, 297.

29. (a) Buhleier E., Wehner W., Vögtle F.: *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 546; (b) Landini D., Montaniri F., Rolla F.: *Synthesis*, **1978**, 223.

30. (a) Pietraszkiewicz M., Salanski J., Jurczak J.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1184; (b) Pietraszkiewicz M., Salanski J., Jurczek J.: *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2971; (d) Bakó P., Fenichel L., Tőke L.: *Acta Chim. Hung.*, **1984**, *116*, 323.

31. (a) Ebrahim S., Wills M.: *Tetrahedron: Asymmetry,* **1997**, 8, 3163; (b) Banfi S., Colonna S., Julia S.: *Synth. Commun.*, **1983**, *13*, 1049

32. Kyba E.P., Koga K., Sousa L.R., Siegel M.G., Cram D.J.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2692.

33. (a) Brunet E., Poveda A.M., Rabasco D., Oreja E., Font L.M., Batra M.S., Rodriguez-Ubis J.C: Tetrahedron: *Asymmetry,* **1994**, 5, 935. (b) Takasu M., Wakabayashi H., Furuta K., Yamamoto H.: *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6943; (c) Dehmlow E.V., Sauerbier C.: *Justus Liebigs Ann.*, **1989**, 181;

34. (a) Stoddart J.F.: *Chem. Soc. Rev.*, **1979**, *8*, 85; (b) Stoddart J.F., Izatt R., Christensen H. (Eds): *Synthetic Chiral Receptor Molecules from Natural Products, Progress in Macrocyclic Chemistry*, Wiley, New York, 1981, 2, 174-250.

35. Alonso-López M., Jimenez-Barbero J., Martin-Lomas M., Penadés S.: *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1535.

36. (a) Hummelen J.C., Wynberg H.: Tetrahedron Lett. **1978**, 1089 (b) Arai S., Shirai Y., Ishida T., Shiori T.: *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 6375.

37. (a) Marsman B., Wynberg H.: *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2312; (b) Juliá S., Guixer J., Masana J., Rocas J., Colonna S., Annuziata R.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.*, **1982**, 1317.

38. Stevens C.L., Church R.J., Traynelis V.J.: *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 522.

39. (a) Fehr C.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1996**, 35, 2566; (b) Krause N., Ebert S., Haubrich A.: *Liebigs Ann. Recueil*, **1997**, 2409.

A tézisek alapját képező közlemények [B1-B22]

B1.
Bakó P., Fenichel L., Tőke L., Davison B.E.:
Novel Azacrown Ethers Incorporating Sugars; Synthesis and Complex Formation.
J. Chem. Soc. Perkin Trans 1., **1990**, 1235-1238

B2.
Bakó P., Fenichel L., Tőke L.:
A Novel Diaza-Crown Ether and Cryptands from Glucopyranose and Their Complex-Forming Properties.
Liebigs Ann. Chem., **1990**, 1161-1164

B3.
Bakó P., Fenichel L., Tőke L.:
The Complexing Ability of Crown Ethers Incorporating Glucose
J. Incl. Phenom., **1993**, *16*, 17-23.

B4.
Bakó P., Fenichel L., Tőke L., Davison B.E., Patel A.:
Elaboration of a Chiral 20-Crown-6 from a Glucofuranose Derivative and Its Complex with Alkali Cations.
Heteroatom Chem., **1994**, *5*, 415-419.

B5.
Bakó P. and Tőke L.:
Novel Monoaza- and Diazacrown Ethers Incorporating Sugar Units and Their Extraction Ability towards Picrate Salts.
J. Incl. Phenom., **1995**, *23*, 195-201.

B6.
Bakó P., Fenichel L. and Tőke L.:
Synthesis and Complex-Forming Properties of Crown Ethers Incorporating Glucuronic Acid Moieties.
J. Incl. Phenom., **1996**, *26*, 321-330.

B7.
Bakó P., Szöllősy Á., Bombicz P. and Tőke L.:
Asymmetric C-C Bond Forming Reactions by Chiral Crown Catalysts; Darzens Condensation and Nitroalkane Addition to the Double Bond
Synlett, **1997**, 291-292.

B8.
Bakó P., Szöllősy Á., Bombicz P. and Tőke L.:
Asymmetric Michael Addition of 2-Nitropropane to Chalcone Catalyzed by Chiral Crown Ethers Incorporating D-glucose Unit.
Heteroatom Chem., **1997**, *8*, 333-337.

B9.
Bakó P., Kiss T., Tőke L.:
Chiral Azacrown Ethers Derived from D-glucose as Catalysts for Enantioselective Michael Addition.
Tetrahedron Lett., **1997**, *38*, 7259-7262.

B10.
Tőke L., Bakó P., Keserű M.Gy., Albert M. and Fenichel L.:
Asymmetric Michael Addition and Deracemization of Enolate by Chiral Crown Ether
Tetrahedron, **1998**, *54*, 213-222.

B11.
Bakó P., Vizvárdi K., Bajor Z., Tőke L.:
Synthesis and application in asymmetric synthesis of azacrown ethers derived from D-glucose
Chem. Comm., **1998**, 1193-94.

B12.
Bakó P., Vizvárdi K., Toppet S., Van der Eycken E., Hoornaert G. J., Tőke L.:
Synthesis, Extraction Ability and Application in Asymmetric Synthesis of Azacrown Ethers Derived from D-glucose
Tetrahedron, **1998**, *54*, 14975-14988.

B13.
Bakó P., Novák T., Ludányi K., Pete B., Tőke L. és Keglevich Gy.:
D-Glucose-based azacrown ethers with a phosphonoalkyl side chain: application as enantioselective phase transfer catalysts
Tetrahedron:Asymmetry, **1999**, *10*, 2373-2380.

B14.
Bakó P., Czinege E., Bakó T., Czugler M., Tőke L.:
Asymmetric C-C bond forming reactions by chiral crown catalysts derived from D-glucose and D-galactose
Tetrahedron:Asymmetry, **1999**, *10*, 4539-4551

.B15.
Novák T., Keglevich Gy., Imre T., Bakó P., Újszászy K., Ludányi K., Tőke L.:
Foszfonoalkil-oldalláncot tartalmazó azakoronák szintézise és komplexképzési tulajdonságainak vizsgálata.
Magyar Kémiai Folyóirat, **1999**, *1*, 16-21.

B16.
Keglevich Gy., Novák T., Bakó P., Újszászy K., Tőke L.:
Synthesis of Azacrown Ethers with P-Functionalized Side Chains
Phosphorus, Sulfur and Silicon, **1999**, *147*, 159.

B17.
Keglevich Gy., Novák T., Bakó P., Újszászy K., Ludányi K., Tóth K., Tőke L.:
New Type of Lariat Ethes: Syñthesis and Cation Binding Ability of Phosphonoalkyl-Azacrown Ethers.
J. Incl. Phenom., **1999**, *34*, 299-309.

B18.
Bakó P., Bajor Z., Tőke L.:
Synthesis of novel chiral crown ethers derived from D-glucose and their application to an enantioselective Michael reaction
J. Chem. Soc., Perkin Trans 1., **1999**, *24*, 3651-3655

B19.
Novák T., Bakó P., Dobó A., Ludányi K., Tőke L. és Keglevich Gy.:
Modification of D-glucose-based 18-crown-6 ethers by phosphorylation and phosphonylation
Heteroatom Chem., (elfogadva)

B20.
Keglevich Gy., Novák T., Imre T., Bakó P., Tőke L., Újszászy K., Ludányi K.:
Synthesis and Cation Binding Ability of Azacrown Ethers with Phosphine or Phosphine Oxide Side Chain.
Heteroatom Chem., **1999**, *10*, 573-576

B21.
Novák T., Bakó P., Imre T., Keglevich Gy., Dobó A., Tőke L.:
Synthesis and Cation Binding Ability of the Phosphonoalkyl- and Phosphonoyl-alkyl Derivatives of Monoaza-18-crown-6
J. Incl. Phenom., (elfogadva)

B22.
Bakó P., Bakó T., Szöllősy Á., Bisztray K., Nagy K., Tőke L.:
Chiral Azacrown Ethers Derived from D-Mannitol
J. Incl. Phenom., (beküldve)

A tézisekben fel nem használt közlemények

B23.
Trézl L., Horváth V., Rusznák I., Fenichel L., Bakó P.:
Wirkung der Maillard-Reaktion auf physikomechanische Eigenschaften und Färbbarkeit von Wollkeratin.
Melliand Textilberichte, **1993**, *74*, 775-778.

B24.
Bakó P., Sallay P.:
A szerves kémiai technológia laboratóriumi oktatása IV. Töltött oszlop használata reaktorként nitro-benzol előállítása példáján.
Magyar Kémikusok Lapja, **1994**, *49*, 123-124.

B25.
Trézl L., Horváth V., Lanczki M., Rusznák I., Bakó P., Tőke L.:
A gyapjú savas- és reaktív színezék-felvételének fokozása Maillard-reakció gyapjúkémiai alkalmazásával I. rész.
Magyar Textiltechnika, **1994,** *47,* 160-164.

B26.
Bakó P., Fenichel L., Tőke L., Szente L., Szejtli J.:
Methylation of Cyclodextrins by Phase-Transfer Catalysis.
J. Incl. Phenom., **1994,** *18,* 307-314.

B27.
Sallay P., Bakó P., Farkas L., Keglevich Gy. :
Laboratory Training in Organic Chemical Technology at the Department of Organic Chemical Technology of the Technical University of Budapest.
Selected Problems of Structural Mechanics, Machine Design, Production Engineering, Motor and Railway Vehicles, Organic Chemistry; Cooperation between Cracow University of Technology and Technical University of Budapest.
Kiadó: Wydawnictwo Naukowo Techniczne, WNT Warszawa-Krakow, **1995,** *3,* 83-95.

B28.
Pielichowski J., Bogdal D., Bakó P.:
Crown Ethers - New Catalysts for the Synthesis and Reactions of Dichloroacetylene.
Selected Problems of Structural Mechanics, Machine Design, Production Engineering, Motor and Railway Vehicles, Organic Chemistry; Cooperation between Cracow University of Technology and Technical University of Budapest,
Kiadó: Wydawnictwoo Naukowo-Techniczne, WNT Warsawa-Krakow, **1995,** *3,* 67-73

B29.
Trézl L., Horváth V., Lanczki M., Rusznák I., Bakó P. és Tőke L.:
A gyapju savas- és reaktiv szinezék-felvételének fokozása a Maillard-reakció gyapjukémiai alkalmazásával, II rész
Magyar Textiltechnika, **1995,** *48,* 39-43.

B30.
Trézl L., Horváth V., Lanczki M., Vida Cs., Rusznák I., Tőke L. and Bakó P.:
Increase in dye pick-up of wool caused by the Maillard reaction.
J. Soc. Dyers and Colourists., **1995,** *111,* 293-297.

B31.
Trézl L., Rusznák I., Vida Cs., Bakó P., Vizvárdi K., Petneházy I.:
The first application of Maillard, Strecker and modified Strecker reactions for wool modification.
Proceedings of the 9th International Wool Textile Research Conference; Biella, Italy, **1995,** vol. II. 375-386 (teljes szöveg)

B32.
Trézl L., Vida Cs., Petneházy I., Rusznák I., Bakó P. and Tőke L.:
Application of the Maillard, Strecker and modified Strecker (P-Mannich) reactions for the chemical modifications of wool.
J. Soc. Dyers and Colourist,. **1997**, *113*, 98-104.

B33.
Trézl L., Vízvárdi K., Jászay Zs., Petneházy I. and Bakó P.:
Wool-acid dye covalent bonding: effect of water-soluble carbodiimides.
J. Soc. Dyers and Colourist,. **1998**, *114*, 15-20.

B34.
Trézl L., Bakó P., Petneházy I., M. Jászay Zs., Vida Cs.:
The advantageous effect of the Maillard, Strecker and P-Mannich reactions in the Textile Raw Materials
Proceedings of the 7th International Conference on Textile Raw Materials.
Budapest, **1999**, 170-177 (teljes szöveg)

B35.
M. Jászay Zs., Petneházy I., Szabó Á., Bakó P., Clementis Gy., Tőke L.:
Enantioselective Synthesis of α-Alkoxy-Phosphonates by Chiral Phase Transfer Catalysis
Phosphorus, Sulfur and Silicon, **1999**, *147*, 963-64

B36.
Bakó P. és Tőke L.:
Monoszacharidokból felépülő királis koronaéterek I.
Magyar Kémiai Folyóirat , **1999**, *105*, 169-172

B37.
Tőke L. és Bakó P.:
Koronaéterek, szelektiv szintézisek
Magyar Kémikusok Lapja, **1999**, *9*, 456-457.

B38
Vizvárdi K., Toppet S., Hoornaert G. J., De Keukeleire D., Bakó P., Van der Eycken E.:
Intramolecular Ortho and Meta Photocycloadditions of 4-Phenoxybut-1-enes Substituted in the Arene Residue with Carbomethoxy, Carbomethoxymethyl, and 2-Carbomethoxyethl Groups
J. Photochem. Photobiol. A:Chem. (elfogadva)

Köszönetnyilvánítás

Legelőször szeretnék köszönetet mondani Tőke László akadémikusnak a téma feltárásáért és közel negyedszázados együttműködés során nyújtott sokirányú szakmai segitségéért.

Köszönettel tartozom a mindenkori tanszékvezetőknek, Dr Tőke László és Dr Fogassy Elemér egyetemi tanároknak, de különösen a jelenlegi tanszékvezetőnek Dr Keglevich György egyetemi tanárnak, aki nem csak támogatta ezen dolgozat megszületését, de tásszerzőként jelentős szakmai segítséget is nyújtott a közös kutatómunkában, és annak publikálásában.

Köszönöm Dr Fenichel László ny. egyetemi docens munkáját és segitségét, akivel hosszú ideig dolgoztunk együtt ezen a témán, amit neve is jelez a közös közleményekben.

Köszönettel emlitem Vízvárdi Kristóf és Novák Tibor doktoránsok nevét, akik szakmai tevékenysége jelentősen hozzájárult a közös kutatómunka sikeréhez.

Köszönetemet fejezem ki Dr Szöllősy Áron docensnek az NMR spektroszkópiás, Dr Czugler Mátyás és Dr Bombicz Petra kutatóknak a röntgendiffrakciós, Dr Parlagh Gyula docensnek és Újszászy Kálmánnak a tömegspektroszkópiás vizsgálatokért, Dr Keserű M. György osztályvezetőnek a molekulamodell-számitásokért.

Végezetül köszönetem szól a "névtelen kiskatonáknak", vagyis annak a húszonegynéhány egyetemi hallgatónak akik szakdolgozatukkal, TDK munkájukkal, diplomamunkájukkal kisebb-nagyobb mértékben hozzájárultak doktori értekezésem létrejöttéhez. Közülük csak azokat emlitem név szerint akik a legeredményesebb munkában közreműködtek vagy közlemények tásszerzői: Kiss Árpád, Lukács Gyula, Havas H. György, Kiss Tibor, Bajor Zoltán, Bakó Tibor és Czinege Erzsébet.

Köszönet Novák Tibor doktoránsnak a disszertáció kivitelezésében nyújtott segítségért.