

## Részletes jelentés

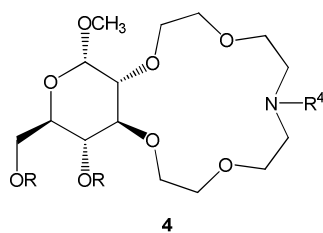
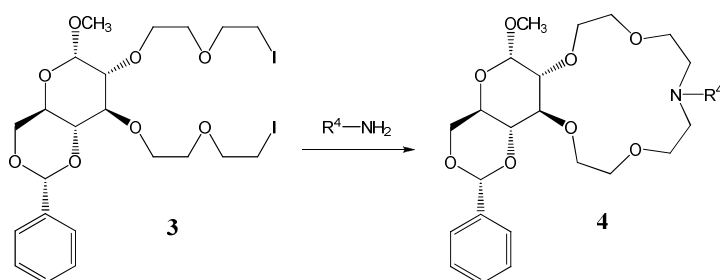
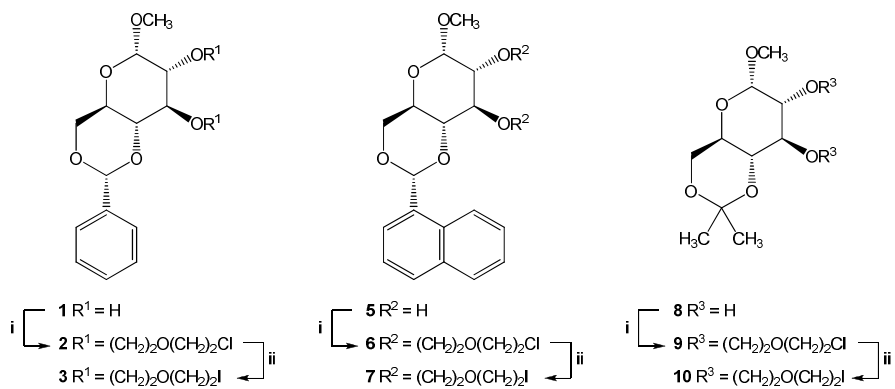
Ismert, hogy az enantiomer-tiszta vegyületek (biológiailag aktív anyagok, növényvédőszeres stb.) előállításának egyik legkorszerűbb és leggazdaságosabb módja az enantioszelektív szintézis királis segédanyagok ill. királis katalizátorok jelenlétében. Korábban kiderült, hogy a szénhidrátokból felépülő koronaéterek hatásos enantioszelektív fázistranszfer katalizátorok lehetnek bizonyos reakciókban. Az elmúlt időszakban végzett kutatómunkánk ebbe, a nemzetközileg is kiemelten kezelt kutatási áramlatba illeszkedik bele.

A munkatervben kitűzött célunk az volt, hogy különböző monoszacharidokból (D-glükóz, D-mannóz, D-altróz L-arabinóz) kiindulva királis koronavegyületeket szintetizáljunk, majd vizsgáljuk ezen új makrociklusok tulajdonságait és hasznosítási lehetőségeit. Ezután az új vegyületeket királis fázistranszfer katalizátorként alkalmaztuk olyan reakciókban, ahol enantiomerek keletkezésére van lehetőség és a reakciók mechanizmusában fontos szerepe van egy bázis fém kationjának. Különböző módszerekkel mértük a katalizátorok által kiváltott aszimmetrikus indukció mértékét (enantiomer felesleget).

A kutatómunkáról szóló jelentésünk két fő részre osztható: egyrészt az új királis koronaéterek szintézisét foglalja magában (nem szólunk a sokféle kalkon és kalkon analgonok, egyéb reagensek szintéziséről), másrészt a katalizátorok jelenlétében végrehajtott enantioszelektív szintézisek leírását, értékelését, néhol az abszolút konfiguráció meghatározását.

### 1. Királis koronaéterek szintézise

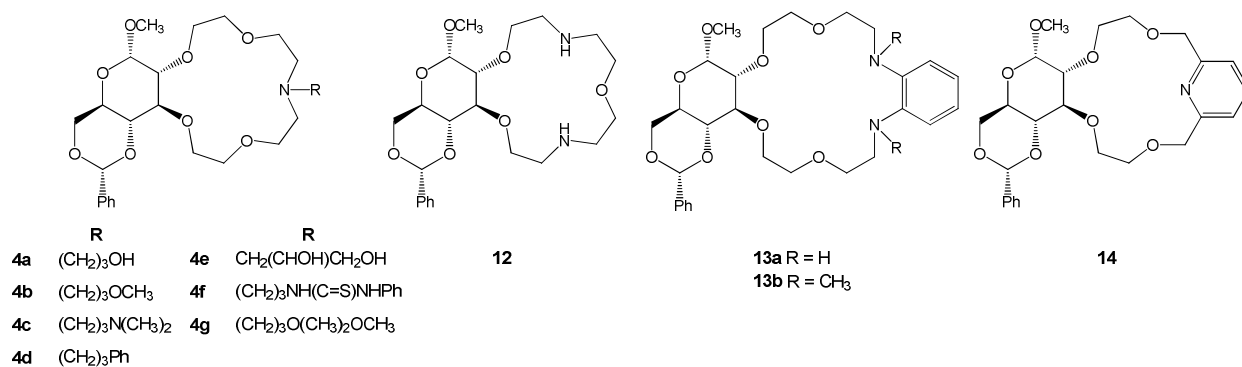
Korábban bizonyítottuk, hogy enantioszelektivitás szempontjából ideális a monoaza-15-korona-5 típusú szerkezet, ezért a legtöbb új molekulában is ez a közös elem található. Változtattuk a monoszacharid részt: *D*-glükózból, *D*-mannózból, *D*-altrózból, 2-deoxiribohexopiranozidból, *L*-arabinózból, *L*-treitolból felépülő makrociklusokat szintetizáltunk. Változtattuk a cukor-részen lévő szubsztituenseket, illetve jellegzetes cukorkémiai reakciókkal először két vicinális hidroxilcsoportot tartalmazó monoszacharid-származékot állítottunk elő, amelyen azután kialakítottuk a koronagyűrűt. Példaképpen mutatjuk a 4-es és 6-os helyzetben különböző acetál csoportokat tartalmazó  $\alpha$ -metilglükozid-alapú **1**, **5**, **8** kiinduló vegyületekből **4a-b**, **5a-b**, **8a-b**, **11a-b** koronaéterek szintézisét (1. ábra). Mivel korábban kiderült, hogy a nitrogén atomon függő  $R^4$  oldalkarnak (az ilyen oldalkaros koronaétereket lariat-étereknek is nevezzük) jelentős hatása van a komplexképzésre, és az aszimmetrikus indukcióra is, ezért változtattuk a koronagyűrűn lévő szubsztituenseket is.<sup>1</sup>



- 4a** R - R = CH-Ph,  $R^4 = (CH_2)_3OH$   
**4b** R - R = CH-Ph,  $R^4 = (CH_2)_3OCH_3$   
**5a** R - R = CH-(1)-Naph,  $R^4 = (CH_2)_3OH$   
**5b** R - R = CH-(1)-Naph,  $R^4 = (CH_2)_3OCH_3$   
**8a** R - R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $R^4 = (CH_2)_3OH$   
**8b** R - R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $R^4 = (CH_2)_3OCH_3$   
**11a** R = H,  $R^4 = (CH_2)_3OH$   
**11b** R = H,  $R^4 = (CH_2)_3OCH_3$

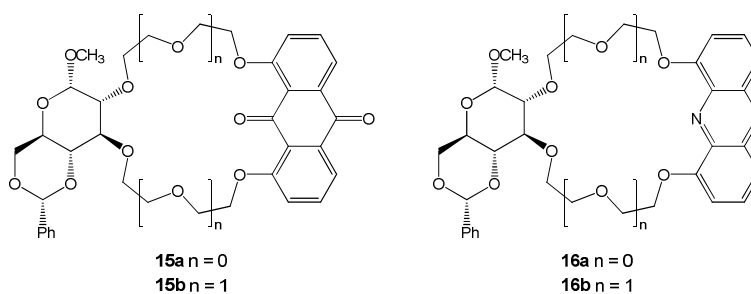
1. ábra

A 4,6-*O*-benzilidén- $\alpha$ -D-glükopiranozidból felépülő koronaéterek képletét a 2. ábrán foglaltuk össze. A monoaza-15-korona-5 típusú lariat éterek (**4**) a gyűrű nitrogén atomján eltérő tulajdonságú és lipofilitású szubsztituenseket tartalmaztak (**4a-g**). A 15- és 18-tagú diaza-koronaéterek (**12**, **13a-b**) gyűrűjében másod-, illetve harmadrendű nitrogénatomok vannak, várhatóan eltérő katalitikus tulajdonságokat kölcsönözve a molekuláknak. Megvalósítottuk továbbá a **14** piridin egységet tartalmazó makrociklus szintézisét is.<sup>3</sup>



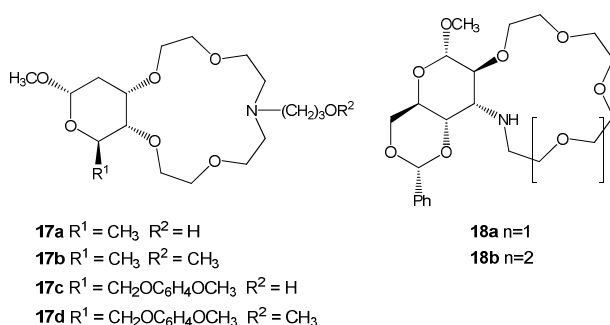
2. ábra

Különösen sok munkát jelentett azon glükóz alapú koronaéterek szintézise melyek makrogyűrűjében fluoreszcens csoport található (3. ábra). Ezek a 9,10-antrakinnon (**15a-b**), illetve akridin tartalmú (**16a-b**) vegyületek alkalmasak voltak a komplexképzés során megváltozó fluoreszcens viselkedés miatt királis ammóniumsók enantiomerjeinek spektroszkópiás megkülönböztetésére (közlésre beadva *J. Incl. Phenom.* folyóirathoz).



3. ábra

A D-glükózt szénhidrátkémiai reakciókkal hat lépésben 2-dezoxiribohexopiranoziddá alakítottuk, melyekből monoaza-15-korona-5 típusú lariat éterek készültek (4. ábra, **17a-d**).<sup>15</sup>

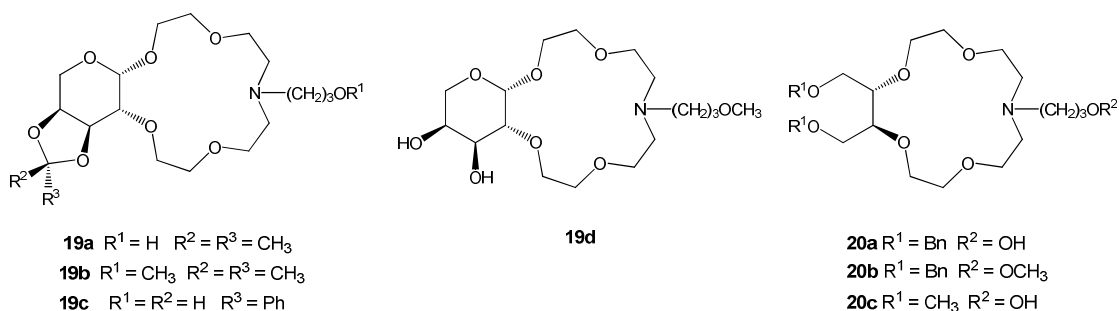


4. ábra

Szintén glükózból kiindulva olyan altróz alapú monoaza-makrociklusokat állítottunk elő, amelyekben a gyűrű nitrogénje közvetlenül kapcsolódik a cukor egységhez (4. ábra, **18a-b**). A szintézis kulcslépése egy anhidromannozid oxirángyűrűjének etanol-aminnal (mint

nukleofillel) való gyűrűnyitása volt, amelyet regio- és sztereoszelektíven sikerült megvalósítani.<sup>15</sup>

Az eddig felsorolt hat-szénatomos monoszacharidokon kívül használtunk öt szénatomos L-arabinózt is koronaéterek előállítására. Az arabinopiranozid 3-as és 4-es pozíciójában izopropilidén-csoporttal ellátott **19a-b** makrociklusok mellett szintetizáltuk a **19d** védőcsoportot nem tartalmazó vegyületet is. Mivel az L-arabinózból közvetlenül nem lehetett 3,4-*O*-benzilidén-acetált előállítani, ezért a **19c** koronaéter esetében az említett védőcsoport kialakítása más módon (egy intermedieren) történt (5. ábra)<sup>13</sup>



5. ábra

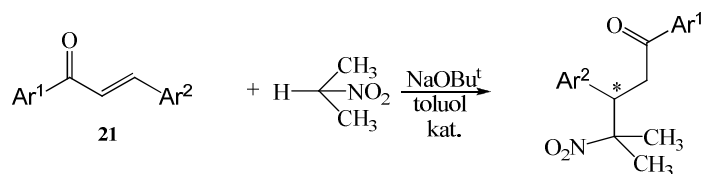
A dietil-tartarátból előállítható cukoralkoholt felhasználva szintetizáltuk a 1,4-di-*O*-benzil- és 1,4-di-*O*-metil-szubsztituált L-treitol alapú királis koronaétereket (**20a-c**), amelyek flexibilisebb szerkezetű molekulák, mint a korábban bemutatott acetál védőcsoporttal rendelkező vegyületek.

## 2.) Aszimmetrikus szintézisek

A korábban szintetizált és az új makrociklusokat (lariat étereket) királis fázistranszfer katalizátorként alkalmaztuk kétfázisú reakciókban. A feldolgozás mindig preparatív vrk-val történt, ez munkaigényes módszer, de előnye, hogy meghatározhatók a kipreparált vegyületek spektroszkópiái és fizikai állandói, alkalmanként egykristályból röntgen-diffrakciós analízissel az abszolút konfiguráció. Az enantiomer felesleget optikai forgatás alapján (ha ismert volt a tiszta enantiomer fajlagos forgatása ( $[\alpha]_D^{22}$ ), <sup>1</sup>H NMR spektroszkópiásan Eu(hfc)<sub>3</sub> királis shift reagens segítségével vagy királis HPLC-vel határoztuk meg. Az eddigi kutatások alapján a glükóz-alapú hidroxipropil oldalkaros **4a** vegyület tűnik leghatásosabb katalizátornak, ezért az alábbi példákban is ez a koronaéter szerepel.

### a.) A 2-nitropropán addíciója<sup>7,8</sup>

Korábban már leírtuk a 2-nitropropánnak kalkonra (Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>) történő Michael addícióját szénhidrát-alapú koronaéterek jelenlétében (1. reakcióegyenlet).



### 1. reakcióegyenlet

Ez egy szilárd-folyadék fázistransfer reakció, ahol a reaktánsok toluolban vannak oldva, és szilárd NaOBu<sup>t</sup> szerepel bázisként. Példaként mutatjuk azt a kísérletsorozatot amelyben a szubsztituált kalkonok (**21**) reakcióit vizsgáltuk a **4a** katalizátor jelenlétében, összefüggéseket kerestünk az aromás gyűrűn lévő szubsztituensek és a kémiai ill. optikai termelés között (1. Táblázat)<sup>7</sup>

1. Táblázat. A 2-nitropropán aszimmetrikus Michael addíciója szubsztituált kalkonokra glükóz-alapú **4a** lariat éter jelenlétében

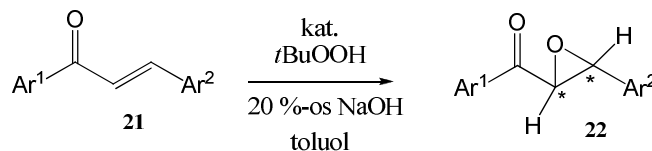
Sorsz.	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Idő (óra)	Term. (%) <sup>a</sup>	$[\alpha]_D^{22}$ <sup>b</sup>	E.e. % <sup>c</sup>
1	Ph	Ph	40	55	+ 70,3	85 ( <i>R</i> )
2	Ph	2-Cl-Ph	17	43	+ 66,8	43 ( <i>R</i> )
3	Ph	3-Cl-Ph	16	56	+ 60,0	56 ( <i>R</i> )
4	Ph	4-Cl-Ph	24	60	+ 15,0	14 ( <i>R</i> )
5	Ph	2-CH <sub>3</sub> -Ph	48	29	+ 24,8	31
6	Ph	3-CH <sub>3</sub> -Ph	23	41	+ 119,9	55
7	Ph	4-CH <sub>3</sub> -Ph	50	58	+ 54,4	49
8	Ph	2-NO <sub>2</sub> -Ph	20	30	+ 107,4	37 <sup>d</sup>
9	Ph	3-NO <sub>2</sub> -Ph	20	43	+ 67,6	50 <sup>d</sup>
10	Ph	3-CH <sub>3</sub> O-Ph	27	47	+ 53,4	58
11	Ph	4-CH <sub>3</sub> O-Ph	52	39	+ 39,1	34
12	Ph	2,4-di-Cl-Ph	24	48	+ 53,1	40
13	Ph	2-Cl-6-F-Ph	26	18	+ 14,8	23
14	2-Cl-Ph	Ph	21	66	+ 16,9	52 ( <i>R</i> )
15	3-Cl-Ph	Ph	19	64	+ 55,7	68 ( <i>R</i> )
16	4-Cl-Ph	Ph	22	60	+ 60,6	56 ( <i>R</i> )
17	2-CH <sub>3</sub> -Ph	Ph	24	35	+ 22,8	55
18	3-CH <sub>3</sub> -Ph	Ph	23	52	+ 59,8	59
19	2-CH <sub>3</sub> O-Ph	Ph	75	35	+ 31,4	58
20	3-CH <sub>3</sub> O-Ph	Ph	27	51	+ 54,4	51
21	2-NO <sub>2</sub> -Ph	Ph	13	41	+ 24,3	41 <sup>d</sup>
22	3-NO <sub>2</sub> -Ph	Ph	14	45	+ 38,7	58 <sup>d</sup>
23	4-NO <sub>2</sub> -Ph	Ph	13	52	+ 39,6	49 <sup>d</sup>
24	2-EtOCH <sub>2</sub> O-Ph	Ph	90	30	+ 45,4	49
25	2- <i>i</i> PrO-Ph	Ph	82	23	+ 54,7	53

<sup>a</sup> Termelés preparatív vrk alapján; <sup>b</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban, 22 °C-on; <sup>c</sup> Meghatározás <sup>1</sup>H NMR spektroszkópián; <sup>d</sup> Meghatározás királis HPLC-vel.

Aromás és heteroaromás kalkon analgonokkal is végeztük a reakciót: az általános képletben az  $Ar^1=Ph$ ,  $Ar^2=1$ -naftil-, piperonil-, furil-, tiofenil-, pirroil-, piridil-, és indolil csoportok voltak. Legjobb enantioszelektivitást a furil-csoportot tartalmazó kalkonszármazék esetében (80% ee, S antipód feleslege) és a piridin-gyűrűs vegyületnél (81% ee) tapasztaltunk. Egy másik kísérlet-sorozatban az  $Ar^1$  és  $Ar^2$  csoportok Ph, Me, *tert*-butil-, 1-naftil és 2-naftil voltak. A legnagyobb enantioszelektivitást **4a** katalizátorral a  $Ar^1=1$ -naftil  $Ar^2=Ph$  felépítésű vegyülettel értük el (77 % ee), de nem keletkezett termék, ha bármelyik oldalt ( $Ar^1$  vagy  $Ar^2$ ) *tert*-butil csoporttal helyettesítettük.<sup>7</sup>

### b.) Kalkonok aszimmetrikus epoxidációja<sup>2,6,8</sup>

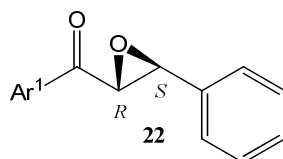
Az  $\alpha,\beta$ -enonok aszimmetrikus epoxidációjának nagy jelentősége van, mert a keletkezett királis epoxi-keetonok, epoxi-észterek biológiailag aktív vegyületek (pl diltiazem intermedierje). Ezzel magyarázható, hogy külföldi kutatók sokféle módszert dolgoztak ki az un „megszívott” telítetlen kötés epoxidációjára. A mi felismerésünk alapja az, hogy kalkonok és kalkon analgonok *tert*-butil-hidroperoxiddal enantioszelektíven oxidálhatók az általunk szintetizált királis koronaéter katalizátorok jelenlétében, folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben (2. reakcióegyenlet).



2. reakcióegyenlet

Előnyös volt, hogy mindig *transz*-epoxikeetonok (**22**) keletkeztek, tehát csak két enantiomer arányát kellett meghatározni. Ebben a reakcióban is a legjobb hatású katalizátor a glükopiranozid-egységet tartalmazó  $R=(CH_2)_3OH$  oldalkarral rendelkező **4a** vegyület volt, ezzel kalkon esetében ( $Ar^1=Ar^2=Ph$ ) 94 % enantiomer felesleget értünk el. Nagyszámú szubsztituált kalkonnal is elvégeztük az epoxidációs reakciót: 60-99 % ee értékeket kaptunk.<sup>6</sup> Példaként mutatjuk az egyik aromás gyűrű szubsztituenseinek hatását (2. Táblázat). Több esetben is az a törvényszerűség látszik, hogy mennél távolabb van a szubsztituens a reakció centrumától, annál nagyobb az enantioszelektivitás (pl a 2. táblázat adatai)

2. Táblázat. Szubsztituált kalkonok aszimmetrikus epoxidációja a glükóz-alapú **4a** koronaéter katalizátor jelenlétében 0-2 °C-on.



Sor	Termék	Ar <sup>1</sup>	R. idő (óra)	Term. (%) <sup>a</sup>	[α] <sub>D</sub> <sup>22 b</sup>	Ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>22a</b>	Ph	1	82	-196	94
2	<b>22b</b>	2-Cl-Ph	3	65	-121.2	69
3	<b>22c</b>	3-Cl-Ph	2	68	-168.1	79
4	<b>22d</b>	4-Cl-Ph	2	71	-182.4	97
5	<b>22e</b>	2-CH <sub>3</sub> -Ph	4	72	-167	71
6	<b>22f</b>	3-CH <sub>3</sub> -Ph	2	90	-188.1	87
7	<b>22g</b>	4-CH <sub>3</sub> -Ph	2	81	-203.3	92
8	<b>22h</b>	2-CH <sub>3</sub> O-Ph	8	69	-98.5	84
9	<b>22i</b>	3-CH <sub>3</sub> O-Ph	2	77	-199.4	88
10	<b>22j</b>	4-CH <sub>3</sub> O-Ph	3	58	-199.5	95
11	<b>22k</b>	2-NO <sub>2</sub> -Ph	1	66	-285	80
12	<b>22l</b>	3-NO <sub>2</sub> -Ph	1	55	-146.6	> 99
13	<b>22m</b>	4-NO <sub>2</sub> -Ph	2	63	-122.6	96

<sup>a</sup> Termelés prep. vrk alapján; <sup>b</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban, 22 °C-on; <sup>c</sup> meghatározás <sup>1</sup>H NMR spektroszkópiásan Eu(hfc)<sub>3</sub> shift reagens jelenlétében.

Érdekes megjegyezni, hogy általában a glükózból felépülő katalizátorok a (-)-2*R*,3*S* konfigurációjú epoxiketon keletkezését segítették elő, addig a mannózból felépülő koronaéterek a (+)-2*S*,3*R* antipód létrejöttét preferálták (maximális érték 82 % ee). Ezt elméleti számításokkal és modellezéssel magyaráztuk.<sup>2</sup>

A kalkonhoz hasonló α,β-enonok epoxidációs kísérleteit a 3. táblázat mutatja. A legjobb eredményt (**4a** katalizátorral) a Ar<sup>1</sup> = *tert*-butil, Ar<sup>2</sup> = 2-naftil felépítésű vegyülettel értünk el: 92 % ee.<sup>6</sup>

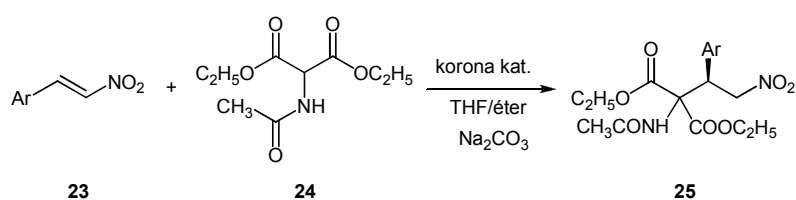
### 3. Táblázat. Kalkon analgonok aszimmetrikus epoxidációja

Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Reakcióidő (óra)	Termelés (%) <sup>a</sup>	$[\alpha]_D^{20}$ <sup>b</sup>	E.e. (%) <sup>c</sup>
Ph	Me	6	40	- 3,4	55
Me	Ph	20	-	-	-
2-naftil	Ph	3	10	-137,7	87
1-naftil	Ph	9,5	44	-188,4	67
Ph	2-naftil	5,5	13	-156,7	66
Bu'	1-naftil	11,5	40	- 47,8	85
Bu'	2-naftil	11,5	32	- 253,2	92
Ph	Bu'	17,5	33	+ 9,2	34
Bu'	Ph	26	66	- 239,3	90

<sup>a</sup> Termelés prep. vrk alapján; <sup>b</sup> Fajlagos forgatás CHCl<sub>3</sub>-ban; <sup>c</sup> Enantiomer felesleg meghatározás <sup>1</sup>H NMR spektroszkópiásan Eu(hfc)<sub>3</sub> shift reagens jelenlétében.

#### c.) Malonészterek addíciója $\beta$ -nitro-alkénekre<sup>9,18</sup>

Ez a reakció szilárd-folyadék rendszerben ment végbe, oldószer THF:dietiléter 1:4 arányú elegye volt, bázisként a vízmentes Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bizonyult alkalmasnak (3. reakcióegyenlet). Michael akceptorként *transz*- $\beta$ -nitrosztírol ill. annak szubsztituált változatai szerepeltek, C-H savas reagensek pedig 2-alkil-, 2-aralkil-szubsztituált dietilmalonatok voltak. Legnagyobb optikai tisztaságot a dietil-2-acetamidomalónát (**24**) *transz*- $\beta$ -nitrosztírolra (**23**, Ar=Ph) történő addíciójában érték el: 99% ee. Néhány kísérlet eredményét a 4. táblázat mutatja.<sup>9</sup>



3. reakcióegyenlet

A szubsztituált malonátok közül a dietil-2-metilmalonat *o*-nitro- $\beta$ -nitrosztírolal adta a Michael adduktot maximális 93%-os enantiomer felesleggel. Ebből a témából újabb közleményt nyújtottunk be a *Tetrahedron:Asymmetry* folyóirathoz.<sup>18</sup>



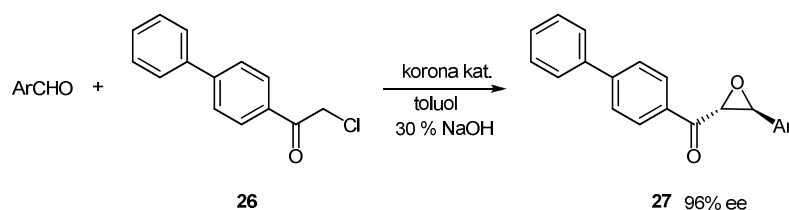
4. Táblázat. Diethyl-acetamidomalonát (**24**) Michael addíciója *transz*- $\beta$ -nitroalkénekre **4a** katalizátor jelenlétében.<sup>9</sup>

Sor	Ar	Idő (óra)	Term. (%) <sup>a</sup>	$[\alpha]_D^{22}$ <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	Ph	3	<b>25a</b> : 60	- 42.8	99
2	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3.5	<b>25b</b> : 76	- 11.1	67
3	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	<b>25c</b> : 51	- 25.3	60
4	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>25d</b> : 45	- 35.5	99
5	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6	<b>25e</b> : 78	- 11.1	97
6	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	<b>25f</b> : 39	- 6.4	34
7	piperonyl	7	<b>25g</b> : 52	- 32.5	72

<sup>a</sup> Termelés számítása a prep. vrk-val nyert anyag súlya alapján; <sup>b</sup> CHCl<sub>3</sub>, c=1; <sup>c</sup> Enantioszelektivitás meghatározása királis HPLC-vel történt

#### d.) Aszimmetrikus Darzens kondenzációk<sup>9-11, 14</sup>

Tovább foglalkoztunk a biológiailag aktív királis epoxiketonok szintézisével Darzens kondenzációban, mivel korábban kiderült, hogy ebben a reakcióban különösen hatásosak a monoszacharidból felépülő makrociklusok királis fázistranszfer katalizátorként. A 4-fenil-klóracetofenon (**26**) különböző aromás aldehidekkel végzett reakcióiban 52-96%-os enantioszelektivitást generáltak a glükózból felépülő makrociklusok, a mannóz-alapú vegyületek kisebb aszimmetrikus indukciót okoztak (31-54% ee), az altrózból felépülő koronavegyületek viszont hatástalanok voltak (4. reakcióegyenlet).



#### 4. reakcióegyenlet

Tanulmányoztuk a 4-fenil- $\alpha$ -klóracetofenon (**26**) és szubsztituált benzaldehidek Darzens-kondenzációit. Megállapítottuk, hogy a benzaldehyd aromás gyűrűjén elhelyezkedő szubsztituensek csökkentették az aszimmetrikus indukció mértékét a szubsztituálatlan aldehydhez képest (96% ee). A nagyobb térkitöltésű helyettesítők esetén bizonyos szabályszerűséget figyeltünk meg, ami a szterikus hatás jelentőségére utal. Két vegyületből (**27**) növesztett egykristály röntgen-diffrakciós vizsgálata alapján megállapítható, hogy a negatív forgatási irányú epoxiketonok abszolút konfigurációja (2*R*,3*S*).<sup>14</sup>

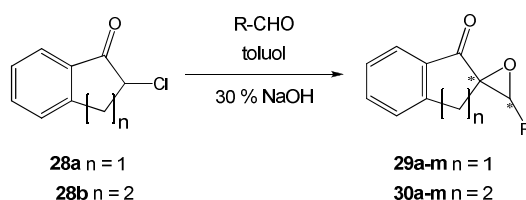
Példaként látható itt az 5. táblázat amely a benzaldehyden lévő szubsztituensek hatását mutatja.

5. Táblázat. A 4-fenil- $\alpha$ -klóracetofenon (**26**) Darzens kondenzációja különböző aromás aldehidekkel **4a** koronaéter katalizátor jelenlétében, 20 °C-on.

Entry	Ar	Termék, termelés (%) <sup>a</sup>	$[\alpha]_D^{22}$ <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	Ph	<b>27a</b> : 54	-173	96 (100)
2	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27b</b> : 71	-5	84 (90)
3	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27c</b> : 61	-110	60
4	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27d</b> : 68	-108	64 (68)
5	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27e</b> : 48	-81	55
6	2-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27f</b> : 76	-63	40 (43)
7	3-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27g</b> : 51	-63	45
8	4-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27h</b> : 65	-119	51
9	2-H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27i</b> : 59	-32	60 (66)
10	3-H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27j</b> : 55	-122	64
11	4-H <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>27k</b> : 54	-124	67 (71)
12	1-Naphthyl	<b>27l</b> : 59	+75	66 (72)
13	2-Naphthyl	<b>27m</b> : 46	-129	74 (86)

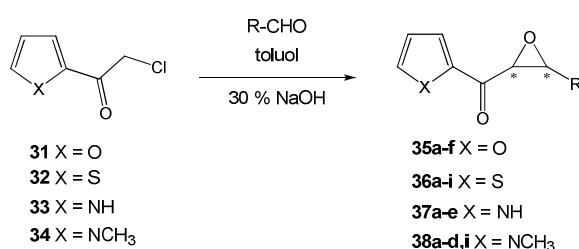
<sup>a</sup> Reakció idő: 1-2 óra; Termelés számítás a preparatív vrk alapján ; <sup>b</sup> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ban, c=1; <sup>c</sup> Dmeghatározás <sup>1</sup>H NMR spektroszkópián, a zárójelben megjelenő ee % adatok az etanosol átkristályosítás utáni eredmények.

Az 1-indanon és az 1-tetralon szelektív monoklórozásával előállítottuk a **28a-b** vegyületeket, majd ezek Darzens-kondenzációit vizsgáltuk. (A modellvegyületek **abc** alszámozását sokszor nem részletezzük, ezekből csak az elvégzett kísérletek mennyiségére lehet következtetni).



5. reakcióegyenlet

A 2-klór-1-indanonból (**28a**) képzett termékek (**29a-m**) esetén 0-85 % volt az enantioszelektivitás. Az aromás aldehid szubsztituensei (egy kivétellel) csökkentették az aszimmetrikus indukciót. Egészen eltérő eredményeket kaptunk a nagyobb gyűrűt tartalmazó 2-klór-1-tetralonnal (**28b**) végezve a Darzens-reakciókat, tehát az alifás gyűrű mérete hatással van a hozamokra és az enantiomerfeleslegekre egyaránt. A **30a-m** vegyületek változó optikai tisztasággal keletkeztek (32-75 % ee), ám továbbra is fennállt az a tendencia, hogy a benzaldehyd szubsztituensei csökkentették az aszimmetrikus indukciót. A **30d** (R=4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) és a **30m** (R=2-naftil) termékek (mindkettő fajlagos forgatása negatív irányú) kristályairól készült röntgendiffrakciós felvétel alapján (2*R*,3'*S*) abszolút konfigurációt állapítottunk meg.

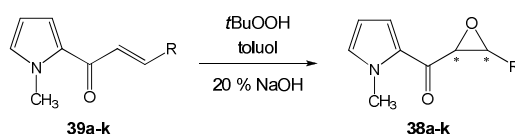


## 6. reakcióegyenlet

Előállítottuk furán, tiofén, pirrol és *N*-metilpirrol gyűrűt tartalmazó heteroaromás 2-(klóracetil)-származékokat (**31-34**), és vizsgáltuk Darzens-kondenzációikat különböző aromás aldehidekkel. A 2-(klóracetil)furán (**31**) reakcióiban 24-70 %-os optikai tisztasággal keletkeztek a **35a-f** epoxiketonok, amelyek közül a benzaldehyden szubsztituált származékok képződtek nagyobb enantiomerfelesleggel. Ellentétes tendencia érvényesült a 2-(klóracetil)-tiofénnel (**32**) végzett kísérletek során, amikor is a benzaldehyden szubsztituált termékek kisebb enantioszelektivitással keletkeztek (51-68 %). Kivétel, és különösen érdekes a piperonállal végzett kísérlet (**36i**, 86% ee), amely során a tiszta enantiomer egy része kivált a reakcióelegyből. A **36i** (R=piperonil) és **36f** (R=2-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) epoxiketonokról megállapítottuk, hogy abszolút konfigurációjuk (2*R*,3*S*).

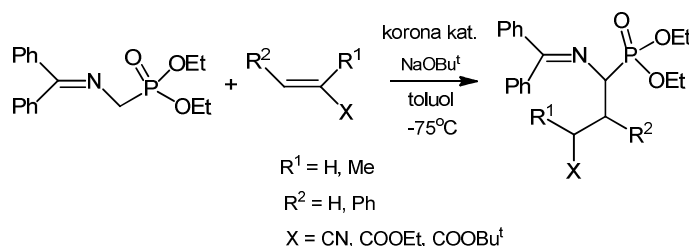
A heteroaromás gyűrűben a nitrogén megjelenése jelentős változásokkal járt, a 2-(klóracetil)pirrol (**33**) Darzens reakcióiban az epoxivegyületeket kis enantioszelektivitással nyertük (maximális, 51 % ee értéket a **37c** 1-naftil-származék mutatott, melynek szintén (2*R*,3*S*) volt az abszolút konfigurációja). A nitrogénen metilezett pirrol-származék reakcióiban az enantioszelektivitás még a 20 %-ot sem érte el. A pirrol-gyűrűt tartalmazó királis epoxiketonokat **38a-d** (más módszerrel) a megfelelő  $\alpha,\beta$ -telítetlen ketonok

epoxidációjával sikerült nagyobb optikai tisztasággal szintetizálni (51-88% ee) jó termeléssel, de hosszabb reakcióidőkkel (7. reakcióegyenlet).



7. reakcióegyenlet

Egyes általunk szintetizált királis makrociklusok hatásos enantioszelektív katalizátornak bizonyultak  $\alpha$ -amino- és  $\alpha$ -hidroxi-foszfónátok előállításában is (8. reakcióegyenlet). Foszfoglicinészter és különböző Michael akceptorok (*tert*-butil-akrilát, *tert*-butil-metakrilát, *transz*-cinnamát stb.) reakciójában, glükóz-alapú koronaéter katalizátorok jelenlétében 0-86% enantioszelektivitást mértünk királis HPLC-vel.<sup>5</sup>



8. reakcióegyenlet

**Összefoglalva:** Ez a kutatási periódus is bizonyította, hogy egy új, természetes-alapú (nem mérgező, lebontható) enantioszelektív katalizátor családot sikerült kifejleszteni, melynek egyes tagjai bizonyos reakciókban képesek jó-kitűnő enantiomer felesleget generálni. A viszonylag egyszerű fázistranszfer körülmények különösen figyelemre méltó előnynek bizonyultak más enantioszelektív katalitikus módszerekkel szemben.

A kutatómunkából 18 közlemény született (a 4. számú közleményen nincs OTKA szám ) 8 előadás (adatait nem részletezzük), 6 diplomamunka készült, és egy PhD disszertáció 2012-ben védelemmel zárult. (nincs pontos időbeni lefedés, pl. a 1-2. közleményen még az előző OTKA száma van feltüntetve, az újabban beadott közlemények csak később fognak megjelenni). A pályázatból nyert nettó összeg nem lett volna elég az 5 éves kutatómunka költségeire, de a pályázat vezetőjének lehetősége volt más forrásból is kiegészíteni az összeget.

### Az OTKA periódus alatt született közlemények (2008-2013)

1.

Attila Makó, Áron Szöllősy, György Keglevich, Dóra K. Menyhárd, Péter Bakó and László Tőke: Synthesis of methyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside-based azacrown ethers and their application in enantioselective reactions  
*Monatshefte für Chemie*, **2008**, *139*, 525-535

IF: 1,43

2.

Attila Makó, Dóra K. Menyhárd, Péter Bakó, György Keglevich, László Tőke: Theoretical study of the asymmetric phase-transfer mediated epoxidation of chalcone catalyzed by chiral crown ethers derived from monosaccharides

*Journal of Molecular Structure* **2008**, *892*, 336-342.

IF: 1,59

3.

Attila Makó, Péter Bakó, Áron Szöllősy, Tibor Bakó, Csaba Peltz, Péter Keglevich: Synthesis of chiral pyridino-15-crown-5 type ligands containing  $\alpha$ -D-hexapyranoside unit and their application in asymmetric synthesis

*AKIVOC* **2009**, 165-179

IF:1,25 (2008)

4.

Nagy H.J., Sallay P., Varga M.L., Rusznák I., Bakó P., Víg A.: Removal of Dyes from Industrial Wastewater by Cucurbiturils.

*Textil Research Journal*, **2009**, *79*, 1312.

IF: 1.01

5.

Jászay Zsuzsa, PhamTruong Son, Németh Gabriella, Bakó Péter, Petneházy Imre és Tőke László: Asymmetric Synthesis of Substituted  $\alpha$ -Amino Phosphonates with Chiral Crown Ethers as Catalysts,

*Synlett*, **2009**, (9) 1429-1432.

IF: 2,44 (2008)

6.

Attila Makó, Zsolt Rapi, György Keglevich, Áron Szöllősy, László Drahos, László Hegedűs, Péter Bakó: Asymmetric epoxidation of substituted chalcones and chalcone analogues catalyzed by  $\alpha$ -D-glucose- and  $\alpha$ -D-mannose-based crown ethers

*Tetrahedron:Asymmetry*, **2010**, *21*, 919-925.

IF: 2.5

7.

Attila Makó, Zsolt Rapi, László Drahos, Áron Szöllősy, György Keglevich, Péter Bakó: Enantioselective Michael Addition of 2-Nitropropane to Substituted Chalcone and Chalcone Analogues Catalyzed by Chiral Crown Ethers Incorporating an  $\alpha$ -D-Glucose or an  $\alpha$ -D-Mannose Unit

*Letters in Organic Chemistry*, **2010**, *7*, 919-925.

IF: 0.9

8.

Bakó Péter, Keglevich György és Rapi Zsolt: Asymmetric Phase Transfer Catalyzed by Chiral Crown Ethers Derived from Monosaccharides (review)

*Letters in Organic Chemistry*, **2010**, *7*, 645-656.

IF: 0.9

9.

Bakó Péter, Rapi Zsolt, Keglevich György, Szabó Tamás, Sóti Péter Lajos, Vigh Tamás, Grún Alajos és Holczbauer Tamás: Asymmetric C-C bond formation via Darzens condensation and Michael addition using monosaccharide-based chiral crown ethers

*Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 1473-1476.

IF: 2.62

10.

Rapi Zsolt, Szabó Tamás, Keglevich György, Szöllősy Áron, Drahos László és Bakó Péter: Enantioselective synthesis of heteroaromatic epoxyketones under phase-transfer catalysis using *D*-glucose- and *D*-mannose-based crown ethers

*Tetrahedron:Asymmetry*, **2011**, 22, 1189-1196.

IF: 2.5

11.

Rapi Zsolt, Bakó Péter : Monoszacharid-alapú királis koronaéterek szintézise és alkalmazása aszimmetrikus fázistranszfer reakciókban.

*Magyar Kémiai Folyóirat*, **2012**, 118, 26-31. IF:

12.

Bakó Péter, Keglevich György, Rapi Zsolt, Tőke László: The Enantiomeric Differentiation Ability of Chiral Crown Ethers Based on Carbohydrates

*Current Organic Chemistry*, **2012**, 16, 297-304.

IF: 2.92

13.

Szabó Tamás, Rapi Zsolt, Keglevich György, Szöllősy Áron, Drahos László, Bakó Péter: Synthesis of *L*-arabinose-based crown ethers and their application as enantioselective phase transfer catalyst.

*ARKIVOC*, **2012**, (viii), 36-48. IF: 1.1

14.

Rapi Zsolt, Bakó Péter, Keglevich György, Szöllősy Áron, Drahos László, Botyánszki Adrienn, Holczbauer Tamás: Asymmetric phase transfer Darzens reaction using *D*-glucose- and *D*-mannose-based chiral crown ethers as the catalyst

*Tetrahedron:Asymmetry*, **2012**, 23, 489-496.

IF: 2.6

15.

Zsolt Rapi, Péter Bakó, György Keglevich, Áron Szöllősy, László Drahos László Hegedűs: Synthesis of ribose and altrose based azacrown ethers and their application in an asymmetric Michael addition

*Carbohydrate Research* **2013**, 365, 61-68.

IF: 2.33

16.

Péter Bakó, Zsolt Rapi and György Keglevich: Catalytic Asymmetric Darzens Reactions (review)

*Current Organic Synthesis*, elfogadva, **2013**. szept. 10.-én

IF: 3.94

17

Zsolt Rapi, Péter Bakó, György Keglevich, Péter Baranyai, Miklós Kubinyi, Olívia Varg: Synthesis and optical characterization of  $\alpha$ -*D*-glucose-based fluorescent crown ethers incorporating an acridine unit.

*Journal of Inclusion Phenomena*, beküldve **2013**. aug.,. 2.-án

18.

Zsolt Rapi, Balázs Démuth, György Keglevich, Alajos Grün, László Drahos, Péter L. Sóti, Péter Bakó: Enantioselective Michael addition of malonates to aromatic nitroalkenes catalyzed by monosaccharide-based chiral crown ethers.

*Tetrahedron:Asymmetry*, beküldve **2013**, szept. 10.-én