

Monoszacharid alapú királis koronaéterek szintézise és alkalmazása aszimmetrikus fázistranszfer reakciókban

RAPI Zsolt és BAKÓ Péter*

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Budafoki út 8.

1. Bevezetés

Közismert, hogy manapság a királis biológiailag aktív anyagok (gyógyszerek, növényvédőszer, kozmetikumok, stb.) felhasználásánál arra kell törekedni, hogy csak az egyik - a megfelelő hatású - enantiomer vegyület kerüljön kiszerezésre. Az enantiomer tiszta anyagok kinyerésének egyik módja a racém elegyek rezolválása (ipari méretekben még nagyrészt ezt a módszert alkalmazzák), a korszerűbb, gazdaságosabb módszer viszont a katalitikus aszimmetrikus szintézisek megvalósítása. Organokatalízis esetében általában egy királis szerves vegyületet használnak katalizátorként. Legismertebb képviselőik az L-prolin, a cinkona alkaloidok, a BINOL (1,1'-binaftil-2,2'-diol) származékai, valamint a borkősavból származtatható TADDOL és származékai. A téma jelentőségét mutatja, hogy a királis, átmeneti fémeket tartalmazó komplex katalizátorok kifejlesztését 2001-ben Nobel-díjjal jutalmazták. Ezek a gyakorlatban elterjedt szintetikus katalizátorok, de persze a teljesség kedvéért nem szabad megfeledkezni az enzimek széleskörű alkalmazásáról sem.

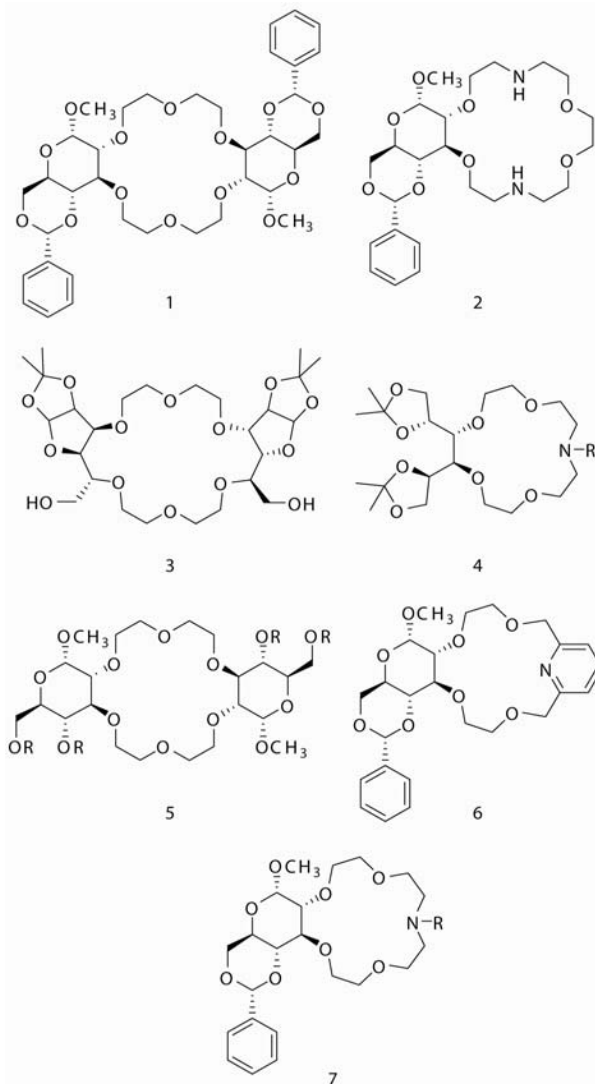
Az aszimmetrikus katalízisek egyik válfaja a fázistranszfer körülmények között végrehajtott reakciók köre. A fázistranszfer (FT) reakcióknak (kétfázisú rendszerben FT katalizátor hatására lejátszódó reakciók) több előnyük lehet a szerves szintézisek végrehajtásában. Egyszerűbben és enyhe reakciókörülmények között (nyomás nélkül, alacsony hőmérsékleten), környezetbarát módon (pl. víz az oldószer) lehet azokat megvalósítani. További előnyt jelent, ha a fázistranszfer katalizátor királis és a reakció folyamán aszimmetrikus indukciót képes generálni, aminek eredményeképpen az egyik enantiomer tisztán vagy nagy feleslegben keletkezik. A legjelentősebb királis fázistranszfer katalizátorok a cinkona alkaloidok különböző származékai (cinkonin, kinidin, cinkonidin, kinin, stb.).

A BME SzKT Tanszékén több mint három évtizede foglalkoznak monoszacharid alapú királis koronavegyületek szintézisével és vizsgálatával. Jó ideje kiderült, hogy ezek a cukor alapú makrociklusok - fázistranszfer katalizátorként alkalmazva - képesek bizonyos reakciókban aszimmetrikus indukciót kiváltani. Természetesen olyan reakciókról lehet szó, ahol királis termékek keletkezésére van lehetőség, és a reakció mechanizmusában szerepe van valamilyen fém kationnak

is. (A koronaéterek működése ebben különbözik a többi fázistranszfer katalizátortól, pl. a negyedrendű ammónium vegyületektől, hogy fém vagy ammónium kationnal való komplexképzéssel szállítják át a reagenst a szerves fázisba). Előnyös, hogy a kiindulási monoszacharidok általában

olcsók, sok sztereogén centrumot tartalmaznak és a belőlük nyert koronaéterek nem, vagy alig mérgezőek. Az említett előnyök indokolják a téma kutatását.

A munkacsoportban korábban többféle szénhidrátból (D-glükóz, D-galaktóz, D-mannóz stb.), cukoralkoholból (mannit), különböző gyűrűnagyságú (15-, 18-, 22-tagú) és különböző heteroatomokat (O, N, S, P) tartalmazó makrociklusokat szintetizáltak.¹⁻⁸ Néhány vegyülettípus az 1. ábrán látható.



1. Ábra. Szénhidrát alapú királis koronaéterek.

Bizonyították, hogy nem csak a szénhidrát fajtája, hanem a cukoregységen lévő, valamint a makrogyűrű nitrogénatomján

* email: pbako@mail.bme.hu

elhelyezkedő szubsztituensek (ún. oldalkarok) is jelentősen befolyásolják a koronaéter katalitikus tulajdonságait.

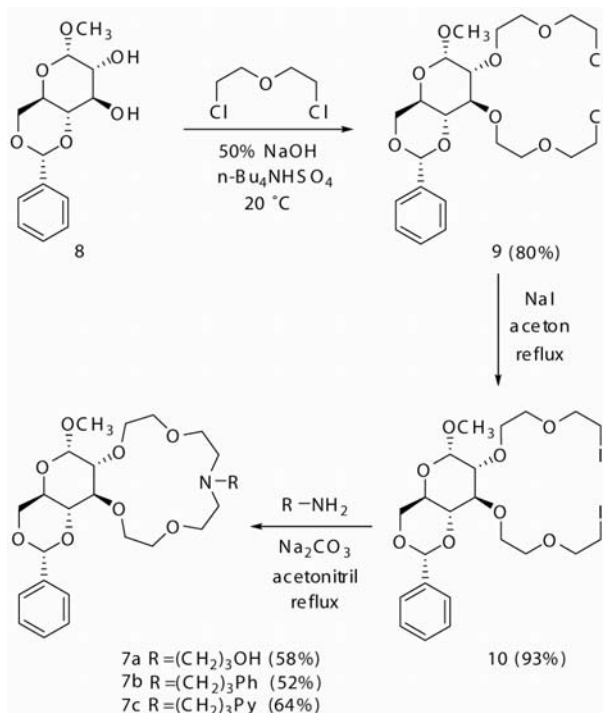
A vegyületek közül a monoaza-15-korona-5 típusú makrociklusok voltak a legjobb enantioszelektív katalizátorok, néhányuk jelentős aszimmetrikus indukciót generált egyes Michael-addíciós reakciókban⁵⁻¹⁰, Darzens-kondenzációkban^{5,8}, és α,β -enonok (telítetlen ketonok) epoxidációjában.¹¹⁻¹³ A munkacsoport eredményeiről egy összefoglaló közleményben számoltunk be.¹⁴

A témából eredően a bemutatott doktori munka is két részre osztható; egyrészt új, királis koronaétereket, ill. lariat étereket szintetizáltunk (utóbbi elnevezést használjuk, ha a koronagyűrű oldalkarja heteroatomot tartalmaz), másrészt ezeket, és a korábban előállított makrociklusokat enantioszelektív katalizátorként alkalmaztuk különféle fázistranszfer reakciókban, és kerestük az optimális szerkezeteket és reakciókörülményeket.¹⁵⁻¹⁷

2. Monoszacharid alapú koronaéterek szintézise

Jelen közleményben csak néhány jellemző szintézist mutatunk be a sokrétű doktori munkából.

Az α -D-glükopiranozid alapú lariat éter (**7**) nitrogénen függő szubsztituense (R) jelentősen befolyásolja a katalitikus tulajdonságot (korábban különböző alkil- és aralkilcsoportokat vizsgáltunk). Ezen oldalkarok módosítása a korábban kidolgozott (2. ábrán látható) reakcióképlet szerint történt.⁴

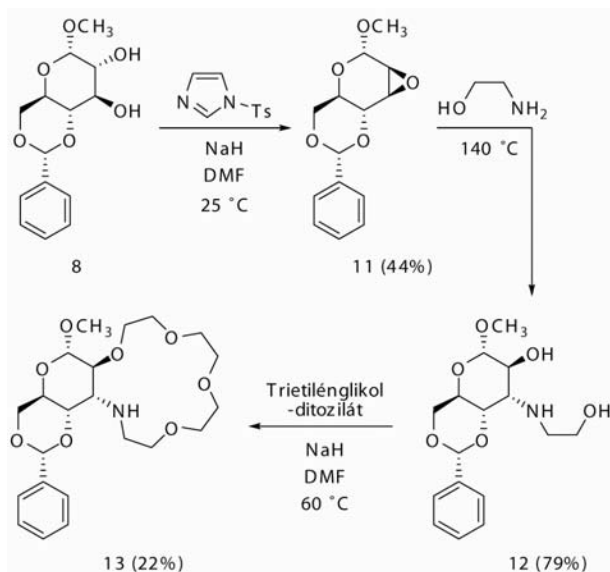


2. Ábra. Különböző oldalkarral szubsztituált α -D-glükopiranozid alapú lariat éterek szintézise.

A metil-4,6-O-benzilidén- α -D-glükopiranozidot (**8**) bisz(2-klóretil)éterrel reagáltatva (fázistranszfer katalitikus reakcióban) a **9** podandot, majd a klóratomokat jódra cserélve a **10** bisjódd származékot kaptuk. Ez a vegyület

alkalmas volt arra, hogy különböző elsőrendű aminokkal gyűrűt zárva, a megfelelő oldalkarral rendelkező D-glükóz alapú lariat éterek keletkezzenek. Korábbi vizsgálatok szerint a makrogyűrű nitrogénatomján három szénatomos oldalkar kialakítása kívánatos.⁸ Így 3-aminopropanollal a **7a**, 1-fenil-3-propilamminnal a **7b** és 2-(3-aminopropil)-piridinnel pedig a **7c** makrociklusokat állítottuk elő, oszlopkromatográfias tisztítás után, megfelelő termeléssel (52-64%).

Az eddig szintetizált **7** típusú molekulákban a nitrogénatom a cukoregységtől távol helyezkedik el. A makrociklus olyan változatát kívántuk előállítani, ahol a nitrogénatom az aszimmetrikus szénatom mellett található. Stratégiánk az volt, hogy valamilyen 2,3-anhidro-cukrot egy megfelelő aminnal (mint nukleofil reagens) reagáltatva regioselektíven nyissuk fel az epoxigyűrűt, és az így keletkezett vegyületet alakítsuk makrociklussá (3. ábra).



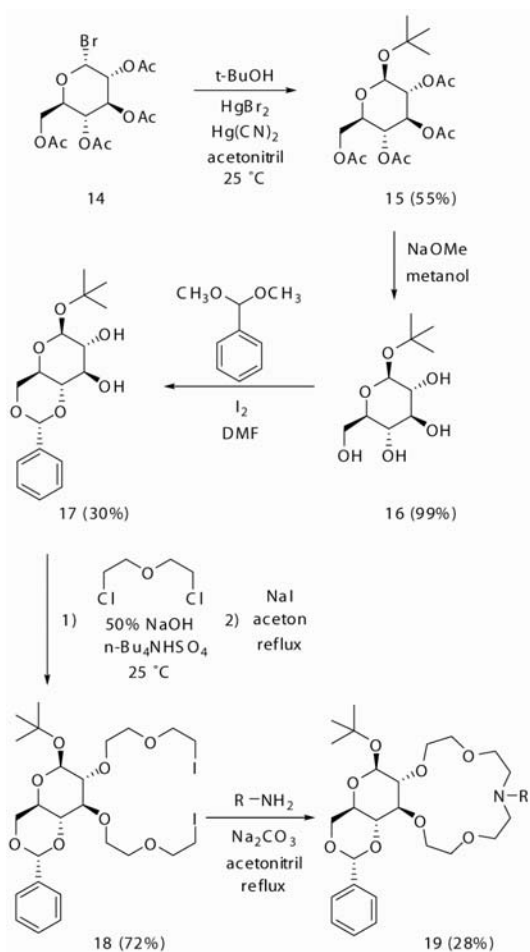
3. Ábra. α -D-Altropiranozid alapú koronaéter szintézise.

A **8** védett glükopiranozidot NaH és N -tozil-imidazol segítségével 2,3-anhidro-mannopiranoziddá (**11**) alakítottuk. Az etanol-amin addíciója a **11** anhidro-származékra - szerencsés módon - regio- és sztereoselektíven játszódtott le, és a **12** altróz-amin származék keletkezett jó termeléssel. Szerkezetét ^1H és ^{13}C NMR, valamint DEPT-135, COSY, HMQC, HMBC, H2BC spektroszkópiával bizonyítottuk. Ebből a vegyületből trietilnglikol-ditosiláttal, NaH jelenlétében egy altropiranozid egységet tartalmazó monoaza-15-korona-5 típusú makrociklust (**13**) állítottunk elő 22 %-os termeléssel.

Megfigyelhető, hogy az eddig bemutatott koronaéterekben a monoszacharid rész glikozidos hidroxilcsoportja metiléterként volt szubsztituálva (egyszerű előállítás). Vizsgálni kívántuk, hogy ez a védőcsoport mennyire befolyásolja a katalitikus tulajdonságot. A metiléter helyett *tert*-butiléter csoportot kívántunk a **7** vegyületben kialakítani (4. ábra).

α -Acetobrom-glükózból indultunk ki, melyet HgBr_2 és $\text{Hg}(\text{CN})_2$ katalizátor jelenlétében *tert*-butanollal reagáltattunk.¹⁸ A keletkezett β -*tert*-butil-glükozidot dezacetileztük, majd a **16** β -glükopiranozid 4-es és 6-

os hidroxilcsoportját benzilidén-acetáltként védjük.¹⁹ Az ilyen módon védett **17** hexapiranozid 2-es és 3-as hidroxilcsoportján a fent leírt módon alakítottuk ki a koronaéter gyűrűjét (**19**, R = (CH₂)₃OH).



4. Ábra. 1-O- β -*tert*-Butil-glükopiranozid egységet tartalmazó koronaéter szintézise.

3. Alkalmazás enantioszelektív katalizátorként

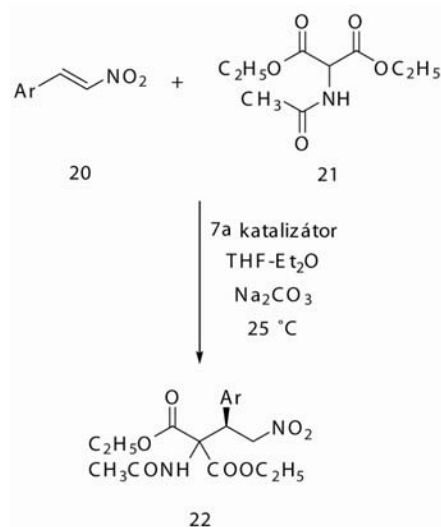
Az eddigi vizsgálatok alapján az α -D-glükopiranozid alapú, hidroxipropil oldalkarral bíró lariat éter (**7a**, R = (CH₂)₃OH) bizonyult a leghatásosabb enantioszelektív katalizátornak, ezért ennek alkalmazásával mutatunk be néhány aszimmetrikus reakciót.

3.1. Michael-addíciós reakciók

Michael-típusú reakciók közül korábban a 2-nitropropán kalcionra történő addícióját tanulmányoztuk részletesen monoszacharid alapú koronaéterek jelenlétében.¹⁵

Újabbán kiderült, hogy a **7a** vegyület hatásos katalizátor (15 mol %) a dietil-acetamidomalonát β -nitrosztirolra (illetve szubsztituált származékaira) történő addíciójában is (5. ábra).¹⁶ Ez egy szilárd-folyadék fázisú reakció, érdekessége, hogy vízmentes Na₂CO₃ a bázis, feltehetően ennek felületén játszódik le a reakció. A fellépő aszimmetrikus indukció erősen függ az oldószertől, a THF-dietil-éter 1:4 arányú elegye bizonyult optimálisnak. A **22a-g** Michael-adduktokat kromatográfiásan tisztítottuk, az enantiomerek arányát

királis HPLC segítségével határoztuk meg. Néhány kísérlet eredményét az 1. táblázat mutatja.



5. Ábra. Dietil-acetamidomalonát (**21**) addíciója *transz*- β -nitroalkénekre **7a** katalizátor jelenlétében.

1. Táblázat. Dietil-acetamidomalonát addíciója *transz*- β -nitroalkénekre, **7a** katalizátor jelenlétében.

Kísérlet	Ar csoport	Idő, h	Term,% ^a	ee, % ^b
1	Ph	3	22a : 60	99
2	2-Cl-C ₆ H ₄	3.5	22b : 76	67
3	3-H ₃ CO-C ₆ H ₄	2	22c : 51	60
4	4-Cl-C ₆ H ₄	4	22d : 45	99
5	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	6	22e : 78	97
6	4-H ₃ CO-C ₆ H ₄	4	22f : 39	34
7	piperonil	7	22g : 52	72

^a Termelés preparatív VRK alapján;

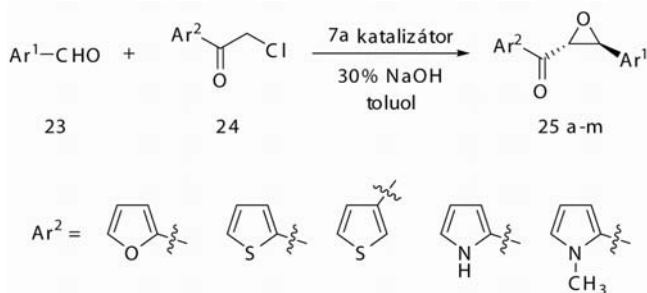
^b Az enantiomerfelesleg meghatározása királis HPLC-vel, a megfelelő racém vegyületek spektrumának összehasonlításával történt. Az összes vegyület negatív irányú fajlagos forgatást mutat.

Látható, hogy a szubsztituálatlan β -nitrosztirolral 99% enantiomerfelesleget értünk el (1. kísérlet). Ez az érték csökkent *orto*- és *meta*-szubsztituált származékok esetén (2-3 kísérlet), de a *para* helyzetű elektronszívó szubsztituensekkel ismét 97-99%-os enantioszelektivitással kaptuk a Michael-adduktokat (4-5 kísérlet). Ha azonban *para* helyzetben elektronküldő metoxi-szubsztituens található, akkor csak 34% ee értéket kaptunk. Úgy tűnik, hogy az aromás gyűrűn elhelyezkedő szubsztituensek szterikusan és elektronikusan is befolyásolják az aszimmetrikus indukció mértékét. A negatív irányú optikai forgatású **22a** vegyület *S* konfigurációjú (ismert az irodalomban).

3.2. Darzens-kondenzációk

Az aromás epoxiketonok biológiailag aktív vegyületek, gyógyszerek, növényvédőszeresek fontos alkotórészei. Mivel ezek általában diasztereomerek, négy királis izomer lehetséges. Számos katalitikus módszert fejlesztettek ki az enantiomer tiszta epoxiketon származékok előállítására.

A legegyszerűbb (egylépéses) módszer a Darzens-kondenzáció, amikor is egy α -halogénezett oxovegyületet reagáltatnak (aromás) aldehidekkel. Ezt a reakciót korábban már vizsgáltuk α -klóracetofenon és különböző aromás aldehidek esetében.^{5,8} Most heteroaromás gyűrűt (2-furil-, 2-tienil-, 3-tienil-, 2-pirrolil-, 2-*N*-metil-pirrolil) tartalmazó epoxivegyületeket állítottunk elő folyadék-folyadék (toluol/vizes NaOH) rendszerben, a glükóz-alapú **7a** katalizátor jelenlétében (6. ábra).^{16,20} Ezzel a katalizátorral minden esetben diasztereoselektíven mentek végbe a reakciók, és csak *transz* epoxiketonok keletkeztek (két enantiomer).



6. Ábra. Heteroaromás α -klór-ke-tonok aszimmetrikus Darzens-reakciói aromás aldehidekkel.

A kísérletsorozatokból csak néhány példát mutatunk be összehasonlítás végett (2. táblázat).

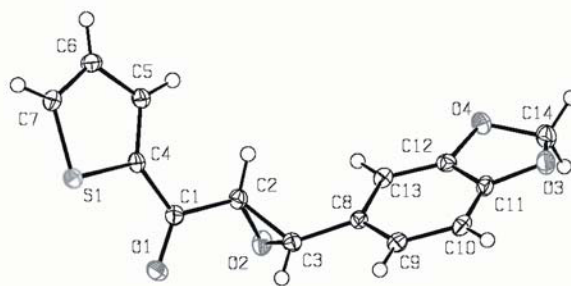
A 2-klóracetil-furán benzaldehiddel 54%, 2-metil-benzaldehiddel 57%, piperonállal 64% enantiomerfelesleggel eredményezte a megfelelő epoxiketonokat. Nagyobb enantioszelektivitást értünk el a 2-klóracetil-tiofén reakcióiban (4-6. kísérlet), maximális eredményt a piperonállal tapasztaltunk (**25f**, 86% ee). Röntgendiffrakciós vizsgálat alapján a **25f** vegyület abszolút konfigurációja 2*R*,3*S* (7. ábra).¹⁶

2. Táblázat. Heteroaromás α -klóracetil-ke-tonok aszimmetrikus Darzens-kondenzációja aromás aldehidekkel **7a** katalizátor jelenlétében, -5 °C hőmérsékleten.

Kísérlet	Ar ²	Ar ¹	Idő, h	Term, % ^a	ee, % ^b
1	2-furil	Ph	8	25a : 55	54 d
2	2-furil	2-H ₃ C-C ₆ H ₄	12	25b : 64	57 (84)
3	2-furil	piperonil	3	25c : 45	64
4	2-tienil	Ph	5	25d : 63	71 (84)
5	2-tienil	2-H ₃ C-C ₆ H ₄	3	25e : 79	68 (85)
6	2-tienil	piperonil	5	25f : 57	86 (100)
7	3-tienil	Ph	4	25g : 53	52 (66)
8	3-tienil	2-H ₃ C-C ₆ H ₄	3	25h : 51	52 (85)
9	2-pirrolil	Ph	0.8	25i : 33	36
10	2-pirrolil	2-H ₃ C-C ₆ H ₄	0.5	25j : 28	20
11	2-pirrolil	1-naftil	0.8	25k : 22	51(64)
12	<i>N</i> -metil-2-pirrolil	Ph	5	25l : 72	16
13	<i>N</i> -metil-2-pirrolil	2-Cl-C ₆ H ₄	4.5	25m : 59	19

^a Termelési adatok preparatív VRK alapján;

^b Enantiomer arányok meghatározása ¹H NMR spektroszkópián Eu(hfc)₃ királis shift reagens segítségével. Zárójelben az EtOH-ból átkristályosított termék optikai tisztasága látható.

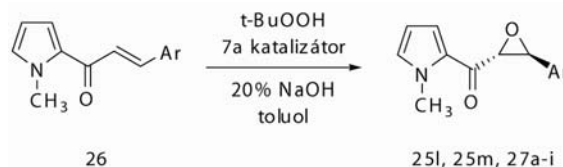


7. Ábra. A **25f** epoxiketon röntgendiffrakciós szerkezete.

A 3-klóracetil-tiofén reakcióiban kisebb ee értékeket mértünk (7-8 kísérlet) és még gyengébb eredményeket a pirrol- és *N*-metil-pirrol gyűrűt tartalmazó vegyületek esetében (9-11. illetve 12-13 kísérlet). Ez utóbbi vegyületeket epoxidálással jóval nagyobb enantio-szelektivitással tudtuk előállítani.

3.3. Epoxidálás

Korábban a kalkon és kalkon analogonok aszimmetrikus epoxidációjában hatásos katalizátornak bizonyultak az α -D-glükopiranozid alapú koronaéterek. Vizsgáltuk, hogy a kalkon aromás gyűrűin lévő szubsztituensek hogyan befolyásolják az aszimmetrikus indukció mértékét.¹⁷ Most bemutatjuk az *N*-metil-pirrol egységet tartalmazó epoxiketonok aszimmetrikus szintézisét folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben. Ez kétlépéses módszer; először elkészítettük *N*-metil-2-acetilpirrolból és a különböző aromás aldehidekből a megfelelő α,β -telítetlen ke-tonokat (**26**) majd ezeket oxidáltuk *tert*-butilhidroperoxiddal lúgos közegben, **7a** lariat éter jelenlétében (8. ábra).²⁰ Az eredményeket az 3. táblázatban foglaltuk össze.



8.Ábra. *N*-metil-pirrol egységet tartalmazó epoxiketonok előállítása.

A **25l** (Ar = Ph) epoxiketon jó termeléssel és 79%-os enantioszelektivitással keletkezett. A fenil csoporton *ortho* helyzetű klór szubsztituensnél csökkent (51% ee), *meta*- és *para* helyzetű klór szubsztituens (**27a** és **27b**) esetében ismét magas enantioszelektivitást tapasztaltunk (79%, ill. 81% ee). Ugyanez a tendencia figyelhető meg az *ortho*-, *meta*- ill. *para* helyzetű metil-szubsztituált vegyületek esetében is (**27c-e**, 65%, 70%, 79% ee). Úgy tűnik, ha a szubsztituens közel van a reakció centrumához, akkor kisebb enantioszelektivitással keletkezik a termék, mint ha távol esik a reakció centrumától. Ez sztérikus hatásra enged következtetni. Maximális optikai tisztaságot a **27h** és **27i** nitro-származékoknál tapasztaltunk (88% ill. 83% ee).

A bemutatott eredmények azt bizonyítják, hogy érdemes természetes anyagokból, nevezetesen cukrokból királis koronaétereket készíteni, mert segítségükkel néhány reakcióban jó enantioszelektivitás érhető el. További vizsgálatok bővíthetik a felhasználás területeit.

3. Táblázat. *N*-metil-pirrol egységet tartalmazó α,β -telítettlen ketonok (26) aszimmetrikus epoxidációja **7a** katalizátor jelenlétében, 22 °C-on.

Kísérlet	Ar	Idő, h	Term, % ^a	ee, % ^b
1	Ph	46	25l : 80	79
2	2-Cl-C ₆ H ₄	100	25m : 73	51
3	3-Cl-C ₆ H ₄	122	27a : 88	79
4	4-Cl-C ₆ H ₄	240	27b : 92	81
5	2-H ₃ C-C ₆ H ₄	160	27c : 65	65
6	3-H ₃ C-C ₆ H ₄	68	27d : 79	70
7	4-H ₃ C-C ₆ H ₄	48	27e : 83	79
8	1-naftil	168	27f : 72	70
9	2-naftil	52	27g : 69	77
10	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	19	27h : 48	88
11	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	48	27i : 52	83

^a Termelési adatok preparatív VRK alapján;

^b Enantiomer arányok meghatározása ¹H NMR spektroszkópiásan Eu(hfc)₃ királis shift reagens segítségével történtek. A vegyületek 27f kivételével negatív irányú fajlagos forgatást mutattak.

Köszönetnyilvánítás

Ez a közlemény Rapi Zsolt PhD disszertációja alapján készült (védés: 2012 szept. 18). A munka szakmai tartalma kapcsolódik a „Minőség-orientált, összehangolt oktatási és K+F+I stratégia, valamint működési modell kidolgozása a Műegyetemen” c. projekt szakmai célkitűzéseinek megvalósításához. A projekt megvalósítását az Új Széchenyi Terv TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 programja valamint az OTKA K 75098 támogatja. A szerző (R. Zs.) szintén köszönettel tartozik a Richter Gedeon Nyrt. kutatási ösztöndíjért.

Hivatkozások

- Bakó, P.; Tőke, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **1999**, *105*, 169-172.
- Novák, T.; Bakó, P.; Keglevich, G.; Ludányi, K.; Tőke L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2000**, *106*, 171-176
- Huszthy, P.; Bakó, P.; Makó, A.; Tőke L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2005**, *111*, 55-64.
- Bakó, P.; Tőke L. *J. Incl. Phenom.* **1995**, *23*, 195-201.
- Bakó, P.; Szöllősy, Á.; Bombicz, P.; Tőke L. *Synlett* **1997**, 291-92.
- Bakó, P.; Kiss, T.; Tőke, L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7259-7262.
- Bakó, P.; Vizvardi, K.; Bajor, Z.; Tőke L. *Chem. Comm.* **1998**, 1193-94.
- Bakó, P.; Czinege, E.; Bakó, T.; Czugler, M.; Tőke, L. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, *10*, 4539-4551.
- Bakó, P.; Bajor, Z.; Tőke L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1999**, 3651-3656.
- Bakó, T.; Bakó, P.; Szöllősy, Á.; Czugler, M.; Keglevich, G.; Tőke, L. *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, *13*, 203-209.
- Bakó, T.; Bakó, P.; Keglevich, G.; Bombicz, P.; Kubinyi, M.; Pál, K.; Bodor, S.; Makó, A.; Tőke, L. *Tetrahedron:Asymmetry* **2004**, *15*, 1589-1595.
- Bakó, P.; Makó, A.; Keglevich, G.; Kubinyi, M.; Pál, K. *Tetrahedron:Asymmetry* **2005**, *16*, 1861-1871.
- Makó, A.; Menyhárt, K. D.; Bakó, P.; Keglevich, Gy.; Tőke, L. *J. Mol. Struct.* **2008**, *892*, 336-342.
- Bakó, P.; Keglevich, G.; Rapi, Z. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 645-656.

- Makó, A.; Rapi, Z.; Drahos, L.; Szöllősy, Á.; Keglevich, G.; Bakó, P. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 424-431.
- Bakó, P.; Rapi, Z.; Keglevich, G.; Szabó, T.; Solti, P. L.; Vigh, T.; Grün, A.; Holczbauer, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1473-1476.
- Makó, A.; Rapi, Z.; Keglevich, G.; Szöllősy, Á.; Drahos, L.; Hegedűs, L.; Bakó, P. *Tetrahedron:Asymmetry* **2010**, *21*, 919-925.
- Cocker D., Jukes E. L., Sinnott M. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973**, 190-194.
- Panchadhajee R., Misra A. K. *J. Carb. Chem.* **2008**, *27*, 148-155.
- Rapi, Z.; Szabó, T.; Keglevich, G.; Szöllősy, Á.; Drahos, L.; Bakó, P. *Tetrahedron:Asymmetry* **2011**, *22*, 1189-1196.

Synthesis of monosaccharide-based chiral crown ethers and their application in asymmetric phase-transfer reactions

The monosaccharide-based crown ethers and lariat ethers are useful as chiral phase transfer catalysts in various enantioselective reactions. Several representatives of these crown ethers showed significant asymmetric induction as catalyst, among them the monoaza-15-crown-5 type lariat ethers synthesized from D-glucose and D-mannose proved to be the most efficient ones on the basis of the earlier investigations. It was demonstrated that the magnitude of the asymmetric induction of these monosaccharidebased chiral crown ethers depend significantly not only on the type of sugar units, but also on the substituents attached to the macrocycle frameworks.

The PhD work is consisting of two main parts: synthesis of new monosaccharid-based crown ethers and their application as phase transfer catalyst in various enantioselective reactions.

We show a typical synthetic route for the synthesis of few glucopyranoside-based 15-membered monoazacrown ethers having different pendant arms (**7a**, R=(CH₂)₃OH; **7b**, R=(CH₂)₃Ph; **7c**, R=(CH₂)₃Py) on the nitrogen atom of the macrocycle.

Reaction of a protected 2,3-anhydro-mannopyranoside (**11**) with ethanolamine resulted an altropyranoside-amine derivative (**12**) during regioselective and stereoselective ring-opening. The structure of compound **12** was proven by ¹H and ¹³C NMR and on the basis of DEPT-135, COSY, HMQC, HMBC and H2BC spectra. The altrose-based monoaza-15-crown-5 macrocycle (**13**) was obtained from compound **12** by cyclisation with triethyleneglycol ditosylate.

A β-D-glucose-based crown ether was synthesized (in five steps), in which the glycosidic hydroxyl group of the carbohydrate was protected by *tert*-butyl group (**19**).

Chiral crown ethers were tested in an asymmetric Michael addition, a few Darzens condensations and in an epoxidation reaction.

The addition of diethyl acetamidomalonnate (**21**) to nitrostyrene derivatives (**20**) was carried out in a solid-liquid two phase system employing 15 mol% of α-D-glucopyranoside-based crown ether **7a**. After reaction times of 2-7 h, ee values ranging from 34% to 99% were obtained. The enantioselectivity depended strongly on the substitution pattern of the β-nitrostyrene. The best results were obtained with β-nitrostyrene and *p*-chloro-β-nitrostyrene leading to an ee of 99% in both cases. The absolute configuration of Michael adducts with negative optical rotation was (S).

The Darzens condensation of heteroaromatic α-chloroacetyl derivatives **24** with aromatic aldehydes was studied in a liquidliquid two phase system in toluene, employing 30% aq. NaOH as the base

and 7 mol% of catalyst **7a** at a temperature of -5°C . The *trans*-epoxyketones were obtained in all experiments in a diastereomeric excess (de) of $>98\%$. The asymmetric induction expressed in the terms of the enantiomeric excess (ee) was determined by ^1H NMR analysis. The chiral catalyst **7a** afforded moderate to good enantioselectivities in the reaction of 2-chloroacetyl furan (up to 64% ee), 2-chloroacetylthiophene (up to 86% ee), 3-chloroacetylthiophene (up to 52% ee).

The epoxyketones containing pyrrole and *N*-methylpyrrole moiety (**25i-k** and **25l-m**) were obtained in poor yields and low

enantioselectivities (up to 51% and 19% ee, respectively) in Darzens condensation, but the epoxidation of the corresponding α,β -enones gave the products (**25l-m** and **27a-i**) in much better yields and ee values (51-88% ee). Certain trend is observed, for example: the 2-chloro-, 3-chloro- and 4-chlorophenyl epoxyketones were obtained in 51%, 79% and 81% ee values, respectively.

The absolute configurations of several of the epoxyketones were determined by single crystal X-ray analysis. The glucose-based catalyst **7a** promoted mostly the formation of the *2R,3S* enantiomer with negative specific rotation (except the 1-naphthyl derivatives formed in positive optical rotation).