

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Kémia Doktori Iskola

**Rezorcinarén-alapú kavítandók előállítása új és hagyományos
szintetikus módszerekkel**

PhD értekezés

Nagymihály Zoltán

Témavezető:

Prof. Dr. Kollár László

egyetemi tanár



Pécs

2020

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	3
BEVEZETÉS	4
1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ	6
1.1 Szupramolekuláris kölcsönhatások.....	6
1.2 Fontosabb szupramolekuláris vegyületesaládok.....	8
1.2.1 Ciklodextrinek.....	8
1.2.2 Kalixarének.....	10
1.2.3 Kukurbituril vegyületek.....	13
1.2.4 Rezorcinarén-alapú kavitandok.....	15
1.2.5 Átmenetifém-komplexeen alapuló szupramolekuláris rendszerek.....	22
1.3 A homogénkatalitikus reakciók szintetikus alkalmazása.....	24
1.3.1 A kereszt-kapcsolási reakciók és szintetikus alkalmazásuk.....	25
1.3.2 A karbonilezési reakciók és szintetikus alkalmazásuk.....	27
1.3.3 A karbonilatív kapcsolási reakciók és szintetikus alkalmazásuk.....	31
1.3.4 Azid-alkin [3+2] típusú cikloaddíciós reakciók.....	33
2. A kutatómunka eredményei	37
2.1 A kísérleti munka célja.....	37
2.2 Kavitand alapvegyületek kialakítása.....	38
2.2.1 Az alapváz szintézise.....	38
2.2.2 Tetrakisz[brommetil]kavitand és alkalmazása éterszintézisekben.....	40
2.2.3 Tetrakisz[4-etinil-fenoximetil]kavitand előállítása.....	41
2.3 Aminokarbonilezési reakciók tetrakisz[4-jód-fenoximetil]kavitand alapvázon.....	43

2.3.1	Pikolilaminok alkalmazása <i>N</i> -nukleofilként palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban.....	43
2.3.2	Aminoszteroidok alkalmazása <i>N</i> -nukleofilként palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban.....	48
2.3.3	A tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand alapvázon végrehajtott palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban megjelenő intramolekuláris önszerveződés.....	51
2.4	Azid-alkin [3+2] cikloaddíciós reakciók alkalmazása kavitandok triazol származékainak kialakítására.....	59
2.5	A felső peremen karboxilcsoportot és szulfonsavcsoportot tartalmazó vízoldható kavitandok előállítása.....	62
3.	Methodikai rész.....	67
3.1	A kísérleti munka során felhasznált anyagok előállítása, minősége.....	67
3.2	Az előállított vegyületek műszeres analitikai jellemzése.....	68
3.3	A termékek előállítása, jellemzése.....	68
3.3.1	Alapváz előállítása.....	68
3.3.2	Tetrakisz[brómmetil]kavitand alkalmazása éterszintézisekben.....	69
3.3.3	A tetrakisz[4-formil-fenoximetil]kavitand vázon végrehajtott kondenzációs reakciók.....	70
3.3.4	Aminokarbonilezés tetrakisz[jód-fenoximetil]kavitand alapvázon.....	70
3.3.5	Sonogashira-kapcsolás tetrakisz[jód-fenoximetil]kavitand alapvázon.....	71
3.3.6	Klikk-reakció tetrakisz[4-etinil-fenoximetil]kavitand vázon.....	72
3.4	Az előállított termékek analitikai jellemzése.....	72
4.	Összefoglalás.....	87
5.	Irodalomjegyzék.....	89
6.	Köszönetnyilvánítás.....	104

Rövidítések jegyzéke

acac	Acetil-acetonáto (ligandum)
ADP	Adenozin-difoszfát
AIBN	2,2'-azo-bisz(2-metil-propionitril)
AMP	Adenozin-monofoszfát
ATP	Adenozin-trifoszfát
CB[n]	Cucurbit[n]uril, ahol n a glikoluril egységek száma
CMPO	Karbamoil-metil-foszfín-oxid
Cp	Ciklopentadienil (ligandum)
CuAAC	Réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció
¹³ CAPT	¹³ C Csatolt Proton Teszt
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamid
DMSO	Dimetil-szulfoxid
dppf	1,1-bisz(difenilfoszfino)-ferrocén
dppp	1,3-bisz(difenilfoszfino)-propán
Et ₃ N	Trietil-amin
EtOH	Etanol
MEK	Bután-2-on
MeOH	Metanol
NBS	<i>N</i> -bróm-szukcinimid
n-BuLi	n-butil-lítium
OTf	Triflát (trifluor-metánszulfonát)
Pd(OAc) ₂	Palládium(II)-acetát
Pd ₂ (dba) ₃	Trisz-dibenzilidénaceton-dipalládium
PG	Protecting Group / Védőcsoport
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluol-szulfonsav
RT	Szobahőmérséklet
TBAF	Tetrabutyl-ammónium-fluorid
THF	Tetrahidrofurán

BEVEZETÉS

A szupramolekuláris rendszereket azt teszi értékessé többek között, hogy olyan előre programozott szelektivitással rendelkező tulajdonságokat rendelhetünk hozzájuk, amelyek rendkívül változatos felhasználási területeken alkalmazhatóak. Megfelelően megépítve a szupramolekuláris sajátságokat mutató molekulát, képes lesz több alternatív lehetőség közül szelektíven kiválasztani a számára legmegfelelőbb részecskét, molekulát, reakcióutat a tudatos szerkezeti tervezésből adódóan. Ez a szelektivitás az összetett és olykor meglehetősen bonyolult szupramolekuláris struktúrák megfelelő részeinek kommunikációjának eredményeként fogható fel. A részegységek közötti kommunikáció közös nyelvét a nemkovalens intramolekuláris kölcsönhatások jelentik.

Jean-Marie Lehn megfogalmazása szerint a szupramolekuláris kémia a molekulák között tervszerűen kialakított intermolekuláris kölcsönhatások kémiája [1-3], illetve ezen nemkovalens kötőerőkkel összetartott molekuláris asszociátumok keletkezésével, tulajdonságainak és alkalmazási lehetőségeinek vizsgálatával foglalkozó tudományág. A másodrendű kölcsönhatások energiája ($2 - 350 \text{ kJmol}^{-1}$) hasonlóan az elsőrendű kölcsönhatások energiájához ($100 - 1000 \text{ kJmol}^{-1}$) tág határok között változhat, de értékét tekintve többnyire egy nagyságrenddel kisebb. Ezek az intermolekuláris kötések gyengék, ezért sok kell belőlük, és a molekula megfelelő helyén kell kialakítani őket, hogy a várt hatást kapjuk.

A szupramolekuláris kémia abból a felismerésből fejlődött ki, hogy a molekulaegyüttesek új és olykor meglepő tulajdonságokra tesznek, tehetnek szert az őket felépítő molekulákhoz képest. Ha egy rendszer reverzibilissé válik - disszociálhat, újraegyesülhet -, esetleg olyan molekulaegyüttes jelenik meg, amely képes az alkalmazkodásra, a fejlődésre, az evolúcióra [4], akkor ez a jelenség változatos lehetőségeket kínál a tudomány és a hétköznapi élet számára. Gyakorlati alkalmazásai több tudományterületen jelenhetnek meg: nanoreaktorok - nanotechnológia, molekuláris szelektorok, gyógyszer szállító rendszerek, fehérje tervezés, királis termékeket eredményező szintézisek katalizátorai. A másik fontos és értékes jellemzője a kémia ezen területének, hogy a különböző tudományterületek (fizika, biológia, kémia, orvostudományok, anyagtudományok stb.) kutatásai a szupramolekuláris „világban” találkozhatnak, ezzel ösztönözve egymás kutatásait, elősegítve a világ komplexebb megértését. Valamint annak a modern tudományos szemléletmódnak is megfelel, amely már megköveteli a kooperációt a különböző tudományterületek között.

E terület elismerését jelzi, hogy a nagy szelektivitással rendelkező szerkezet-specifikus kölcsönhatások kialakítására képes molekulák kifejlesztéséért Charles J. Pedersennek, Donald J. Cramnek és Jean-Marie Lehnnek ítelték oda az 1987. évi kémiai Nobel-díjat. A 2016. évi kémiai Nobel-díjat Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart és Bernard L. Feringa kapta molekuláris gépek fejlesztéséért, amely azt mutatja, hogy a kémia e területe most is nagy érdeklődésre tart számot.

A szerves kémiai szempontból nézve a szupramolekuláris kémia fontosabb vegyületcsaládjai a következők:

- Ciklodextrinek - hat, hét vagy nyolc α -D-glükopiranoz-egységből (α -1,4 glikozidos kötéssel kapcsolódnak egymáshoz) álló makrociklusos, nem redukáló oligoszacharidok.
- Kalixarének - kosár alakú makrociklusos vegyületcsalád, amelyeket alkilcsoporttal *para*-helyzetben szubsztituált fenol származék és formaldehid kondenzációs reakciójával állíthatunk elő.
- Kukurbituril vegyületek - makrociklusos molekulák, amelyekben a glikouril monomer egységeket metilénhidak (-CH₂-) kapcsolják össze.
- Rezorcinarén alapú kavitandok - kehely alakú, aromás vegyületekből felépíthető gyűrűs szerkezetű molekulák (kalix[4]rezorcinarén származékok), amelyek rögzített geometriai paraméterekkel rendelkeznek, konformációs szempontból merevek.
- Porfinvázas vegyületek - makrociklusos rendszerek, amelyekben négy pirrolgyűrűt négy metincsoport (=CH-) kapcsol össze.
- Koronaéterek - makrociklusos vegyületek, amelyeknek gyűrűje ismétlődő éter (pl. -CH₂CH₂O-) csoportokat tartalmaz.
- Makrociklusos poliaminok – a koronaéterekhez hasonló struktúrájú vegyületek, annyi különbséggel, hogy az oxigénatomot kicseréljük nitrogénatomra.

1. IRODALMI ÖSSZEFOGLALÓ

1.1. Szupramolekuláris kölcsönhatások

A szupramolekuláris rendszereket a nemkovalens intermolekuláris kölcsönhatások tartják működésben, melyek az 1. ábrán láthatóak. Az elektrosztatikus hatásokon alapuló kölcsönhatások kialakulhatnak azonos töltésű részek között, és ellentétes töltésű részek között. A ható erő nagysága fordított arányban változik a közeg dielektromos állandójával. Ezért a hidrofób karakterű környezet kisebb dielektromos állandóval az elektrosztatikus kölcsönhatást felerősíti. Ha egy funkciós csoport egy töltéssel rendelkező és egy semleges állapot között van egyensúlyban, akkor ez utóbbi forma fog túlsúlyba kerülni a hidrofób közegben, ezzel gyengítve az elektrosztatikus járulékot a kölcsönhatásban. A dipól - dipól és a dipól - ion kölcsönhatások a semleges részek között lesznek a meghatározóak.

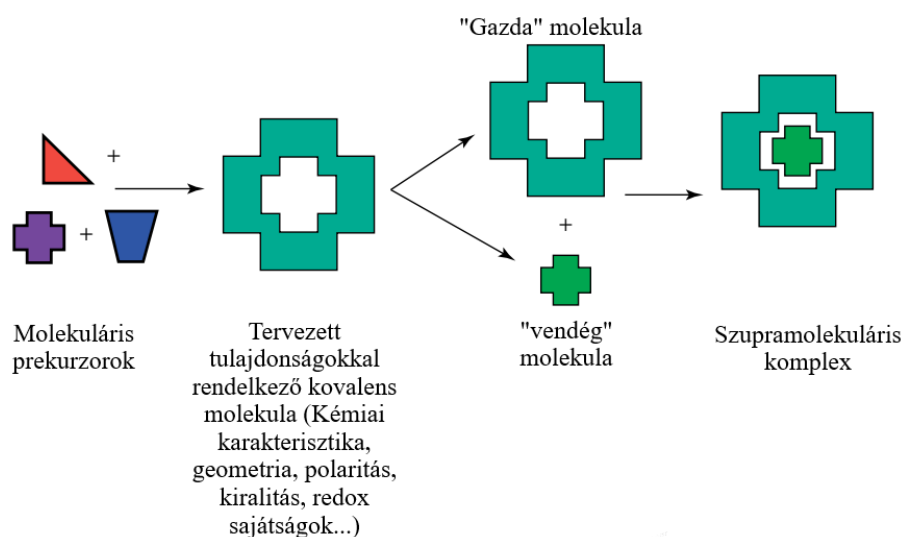
Szupramolekuláris kölcsönhatás	Irányítóhatás	Kötési energia (kJmol ⁻¹)	Példa
Ion - Ion	nincs	100 - 350	NaCl
van der Waals	nincs	< 5	Inklúziós vegyületek
Lezárt héj fém - fém	nincs	5 - 60	Argentophilic (Ag ···Ag)
Ion - dipól	gyenge	50 - 200	Na ⁺ koronaéter komplex
Dipól - dipól	gyenge	5 - 50	-C≡N csoport
Koordinációs kötés	erős	100 - 300	Fém - piridin
Hidrogénkötés	erős	4 - 120	Karbonsav dimer
Halogénkötés	erős	10 - 50	Kén - jód komplex
π - π kölcsönhatás	erős	2 - 50	Benzol - él / lap (edge to face)
Kation - π / anion - π kölcsönhatás	erős	5 - 80	⁺ N(CH ₃) ₄ - toluol

1. ábra. Általános szupramolekuláris kölcsönhatások [5]

Szupramolekuláris rendszerekben is kitüntetett szerepe van a hidrogénkötésnek [6], noha a kölcsönhatás gyengébb az elektrosztatikus hatásokénál. A hidrogénkötés csak az adott részek megfelelő orientáltságánál alakul ki, ez lesz a kulcs a molekuláris felismerés folyamatában. A hidrogénkötésen alapuló molekuláris felismerésnek talán az egyik legillusztrisabb példája a DNS szerkezetét meghatározó, egymással szemben elhelyezkedő bázispárok között kialakuló kölcsönhatás. A kisméretű pozitívan polarizált hidrogén a különböző funkciós csoportokban (hidroxilcsoport, aminocsoport) keresni fogja a nagy elektronsűrűségű molekularészeket (-

C=O, $-C\equiv N$). Az eredmény egy irányítottsággal rendelkező, viszonylag erős intermolekuláris kötés kialakulása a komplementer funkciós csoportok között.

A nemkovalens intermolekuláris kölcsönhatások közül a van der Waals típusúak a leggyengébbek és legkevésbé szelektívek. Ennek ellenére jelentős szereppel bírnak, mivel minden molekuláris kölcsönhatásnál megjelennek, függetlenül a résztvevő molekulák kémiai szerkezetétől. Az individuális hatásukat tekintve elhanyagolhatók, azonban nagyszámú kooperatív van der Waals kölcsönhatás már szignifikánsan hozzájárul a molekuláris felismeréshez. Amikor a kölcsönhatásban résztvevő egyik molekula megfelelő felülete találkozik a másik molekula komplementer szerkezeti részével, a van der Waals hatás effektívebben érvényesülhet (hasonlóan a „kulcs és zár” koncepcióhoz). Ez a hatás különösen fontos lesz, amikor a gazdamolekula felismeri a vendégmolekula alakját (2. ábra).



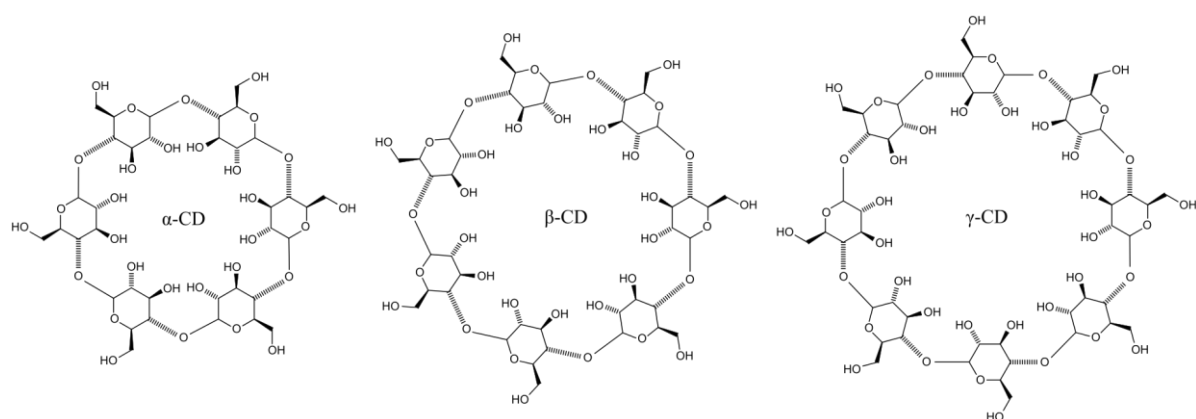
2. ábra. A gazda-vendég kölcsönhatás hagyományos ábrázolása [7].

A π -elektronok részvételével kialakuló kölcsönhatások [8] a biológiai rendszerek szerkezeti sajátságait nagymértékben befolyásolják. Erre jó példa a DNS helikális szerkezetét stabilizáló π - π kölcsönhatás a szomszédos bázispárok között. Hasonlóan az elektrosztatikus kölcsönhatásokhoz, a π -effektusok is az ellentétesen töltött részek között kialakuló elektrosztatikus vonzó erő működteti. Az elektronokban gazdag π -rendszer kölcsönhatást alakíthat ki például egy fémmel (legyen az semleges vagy töltéssel rendelkező formában), molekulával, egy másik π -rendszerrel. Az elméleti tanulmányozások szerint [9] a kölcsönhatásban résztvevő aromás gyűrűk egymáshoz képest „edge to edge” vagy „face to face”, illetve „edge to face” [10] irányultságot vehetnek fel.

1.2. FONTOSABB SZUPRAMOLEKULÁRIS VEGYÜLETCSALÁDOK

1.2.1 Ciklodextrinek

A ciklodextrinek azon ritka ipari nyersanyagok közé tartoznak, melyek függetlenek a petrolkémiaától. Forrásuk a növényi fotoszintézis következtében folyamatosan újratermelődő poliszacharid, a keményítő [11]. A részlegesen előhidrolizált keményítőt (aciklusos dextrinek keveréke) a ciklodextrin-glikozil-transzferáz enzim alakítja át ciklusos dextrinekké. Ezt az enzimet különböző mikroorganizmusok, pl. a *Bacillus macerans* képes termelni [12]. A ciklusos és az aciklusos dextrinek keverékét viszonylag könnyű előállítani, izolálni azonban a ciklodextrinet jó kitermeléssel már nem olyan egyszerű [13, 14]. Az ipari mennyiségben előállított ciklodextrineknek három fő típusa van: a hat (α -CD), hét (β -CD) vagy nyolc (γ -CD) glükopiranoz egységből álló makrociklusos molekulák, melyek egyszerűsített szerkezetét a 3. ábra mutatja.



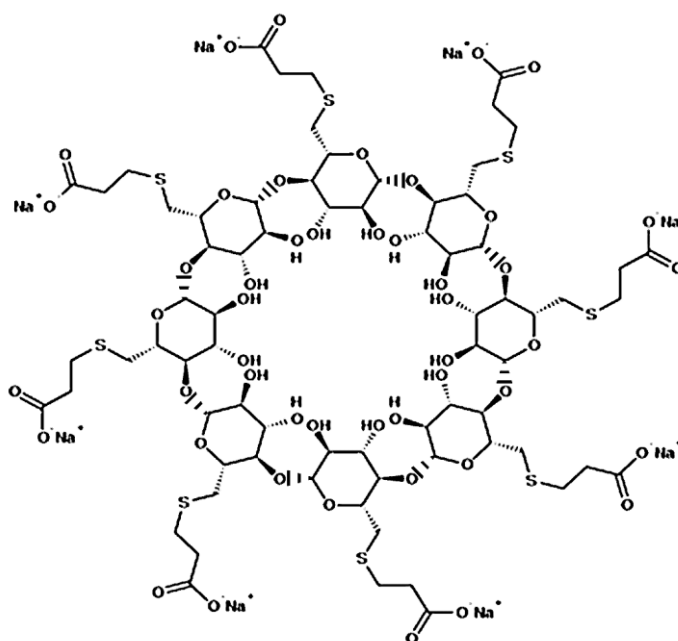
3. ábra. α -, β -, γ - ciklodextrinek általános szerkezeti felépítése.

A ciklodextrinek mint gazdamolekulák, képesek magukba zárni a víznél kevésbé poláris, geometriailag az adott üregnek megfelelő méretű vendégmolekulákat (a glükóz egységek számától függően 5 – 10 nm között változik a belső üreg átmérője). E molekuláris „vendégszeretet” eredménye a reverzibilis, nem-kovalens zárványkomplexek képződése. A belső üreg felületén található glikozidos oxigénatomok és vázhidrogének miatt a belső felület apoláris sajátosságú. A külső felületen található hidroxilcsoportok a molekula „külső polaritását” növelik, ezzel elősegítve a poláris közegben való oldhatóságot [15]. Molekuláris reaktorként is tekinthetünk a ciklodextrin belső üregére, ahol a ciklodextrinek hidroxilcsoportjai katalitikus hatást is kifejthetnek ezen csoportokra érzékeny reakcióknál. Jelentős katalitikus hatás figyelhető meg a terner komplexek esetében is, amikor fővendégmolekula mellett még egy kisméretű, reaktív második vendégmolekula is belép az üregbe. A szupramolekuláris

sajátságokat mutató ciklodextrinokban rejlő nagyfokú szelektivitást felhasználhatjuk különböző szintéziseknél: Reimer-Tiemann-formilezés és -karbonilezés [16, 17], regioszeletív halogénezés [18-21], Diels-Alder cikloaddíció [22], valamint eliminációs reakcióknál.

A ciklodextrin kutatás-fejlesztés 2000 körüli megújulása ahhoz köthető, hogy olyan biológiai jellegű eredmények kerültek publikálásra, melyek szerint egyes ciklodextrinok bizonyos koncentrációban és körülmények között önmaguk is mutatnak biológiai hatásokat. A szelektív komplexképzésen alapuló eljárás, melynek során egy üres ciklodextrint alkalmaztak sikerrel klinikai detoxikálásra, 1983 óta ismert [23, 24]. Pitha és Szente ismerték fel elsőként, hogy egy kémiaailag megfelelően módosított ciklodextrin önmagában képes a vérben keringő toxikus lipofil anyagok (pl. retinoidok) eltávolítására a szervezetből [11].

Az AKZO-Organon kutatói a műtéti altatásnál használt izomrelaxánsok (aminoszteroid szerkezetű rocuronium) eltávolítására terveztek meg és szintetizáltak a fenti hatóanyagot szelektíven és rendkívül erősen komplexáló ciklodextrin származékot [25], amelynek a szerkezeti képletét 4. ábra mutatja be.



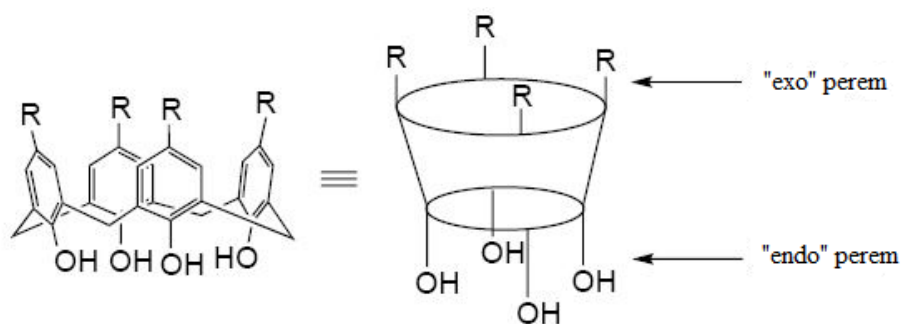
4. ábra. Sugammadex / Bridion® gyógyszer hatóanyaga.

A ciklodextrin kutatással kapcsolatban Szejtli József neve által fémjelzett kutatócsoportot kell megemlíteni. Ő hazai és nemzetközi szinten is elismert szaktekintélye a ciklodextrinnel kapcsolatos kutatásoknak.

1.2.2 Kalixarének

A XIX. század egyik kiemelkedő kémikusához, Adolf von Baeyerhez fűződik a fenol-formaldehid kémia megszületése. 1872-ben publikálta első megfigyeléseit az olyan reakciókról, amelyben aldehid származékot reagáltatott fenol származékkal erős sav jelenlétében [26, 27, 28], a kapott terméket „cementszerű anyag”ként jellemezte. 1907-ben Leo Hendrik Baekeland a Baeyer által leírt reakciót ismételte meg egy fontos módosítással: kis, kontrollált mennyiségben adott a reakcióelegyhez bázist, a kapott terméket bakelitnek nevezte el, ez lett a modern szintetikus műanyagkémia kezdőpontja [29].

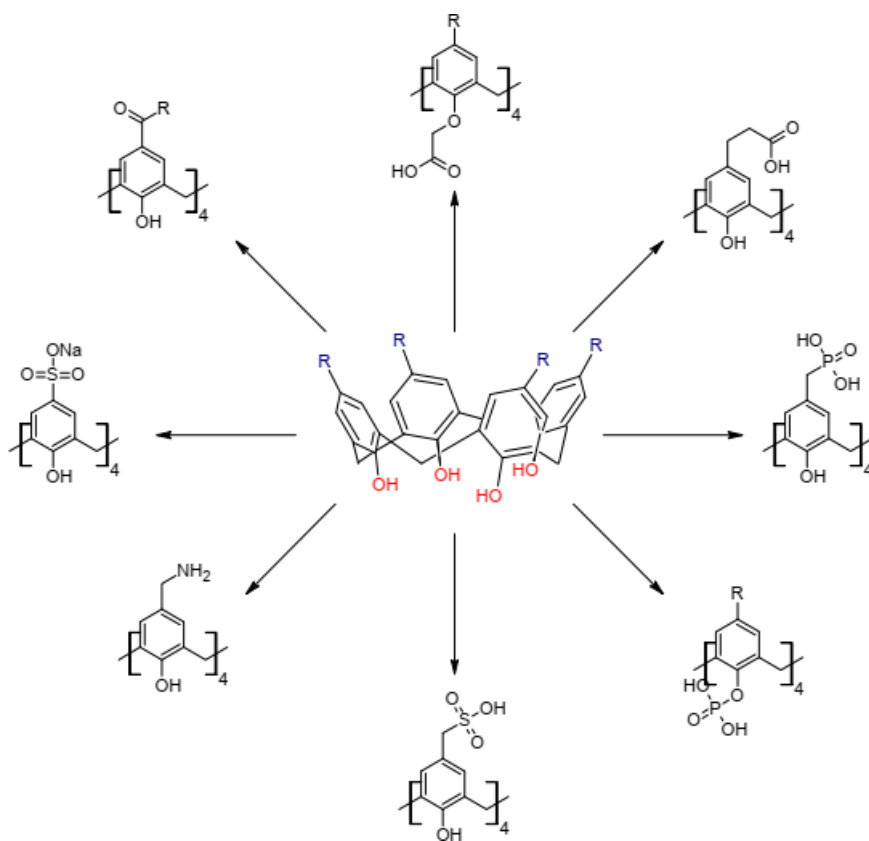
Az IUPAC definíciója szerint a kalixarének olyan makrociklusos vegyületcsalád, amelyek kosár (görög kálux szóból, jelentése: csésze, kehely) alakú konformációval rendelkeznek, és *para* helyzetben alkilcsoporttal szubsztituált fenol és egy (alkil, aril) aldehid származék kondenzációs reakciójával állíthatók elő [30]. A kalixarén elnevezés eredetileg a szubsztituált fenolból származtatható ciklusos tetramerre vonatkozott, olyan konformációban, ahol mind a négy kapcsolódó arilcsoport irányultsága megegyezik (5. ábra). Az elnevezést ki kellett terjeszteni a későbbi kutatások eredményeként előállított négyenél több arilcsoportot tartalmazó ciklusos oligomerekre is: a kalix és arén szavak közé illesztett, zárójelbe tett a gyűrűtagszámnak megfelelő számmal (pl. kalix[8]arén – a ciklusos oligomert felépítő arilcsoportok száma: 8). A fenolgyűrű *para* pozíciójában található szubsztituensre pedig a kalix[n]arén név elé illesztett szisztematikus névvel utalunk. Amennyiben a kiindulási fenol származék a *para-terc*-butilfenol, akkor a belőle származtatott négytagú makrociklus neve: *para-terc*-butilkalix[4]arén lesz.



5. ábra. Kalix[4]arén származékok általános ábrázolása.

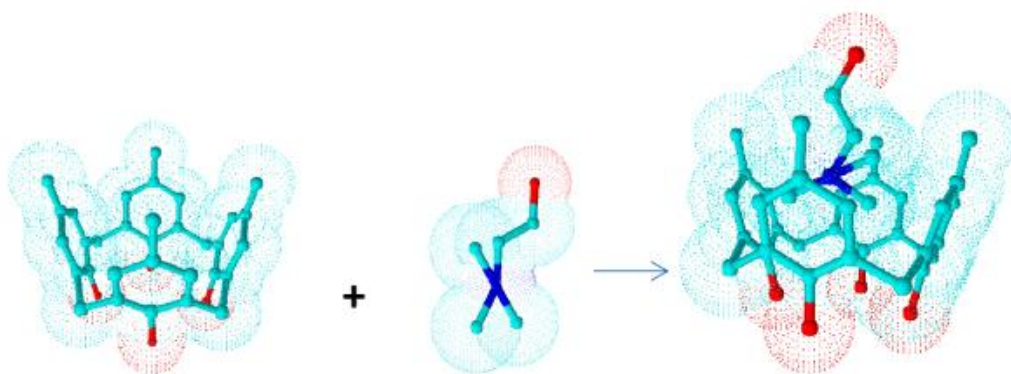
A kalix[n]arének változatosan funkcionálizálhatóak a felső (exo) és az alsó (endo) peremen, ennek a két stratégiaileg fontos molekularésznek a szerkezete fogja meghatározni a kalix[n]arén származék reaktivitását. A nagy hatékonyságú szintézisek során rutinszerűen

építhetőek be pl. amid-, imin-, szulfonát-, szulfanil-, azo-, szemikarbazon- és alkilcsoportok a kalix[n]arén vázba. A beépítendő funkciós csoport kiválasztásánál a célzott funkcionalitás (szelektív felismerés, oldhatóság, hidrofób jelleg) lesz a mérvadó [31]. Ez utóbbi különösen fontos, mivel a poláris csoportok kialakítása a kalix[n]arén vázon lehetőséget nyújt amfoter makrociklusok tervezésére hidrophil fejjel és hidrofób lábbal, amelyek önszerveződés révén micellákba, vezikulumokba, liposzómákba és más aggregátumokba rendeződnek, amit a gyógyszermolekulák transzportjánál alkalmazhatunk [32]. A poláris csoporttal funkcionalizált kalix[n]arének változatos struktúrákat eredményeznek [6. ábra] és lehetőséget nyújtanak a vizes közegben történő biomolekuláris reakciókban való felhasználásra.



6. ábra. Kalixarének poláris származékai.

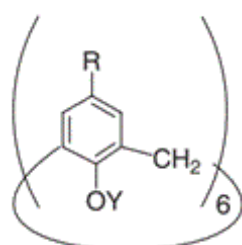
A kalix[n]arének üregmérete változtatható és elég nagy ahhoz, hogy anionokat, kationokat, semleges molekulákat befogadjanak. Ezeknek a tulajdonságoknak is köszönhetően ezek a származékok népszerűek a szupramolekuláris kémia körében, különösen a gazda-vendég kölcsönhatáson alapuló alkalmazási területen [7. ábra].



7. ábra. Kalix[4]arén „gazda-vendég” kölcsönhatásának 3D-s ábrázolása [33, 34].

A nukleáris hulladékban megtalálható radioaktív ^{132}Cs és a ^{90}Sr izotópok szelektív eltávolítása valósítható meg egy kalix[4]arén – koronaéter származékkal [35, 36]. A *p-tert*-butilkalix[4,6]arénekkel $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ csoportokkal az endo peremen, szelektív eltávolítás érhető el ^{125}Ac esetén [37], míg a CMPO-szubsztituált *para-tert*-butilkalix[6,8]arénekkel lantanoidák és aktinoidák szelektív elválasztása valósítható meg a nukleáris hulladékoknál [38]. A *p-tert*-butil-tiakalix[4]arén származékok Ra^{2+} extrakcióra alkalmasak [39]. Hosseini és munkatársai a magas toxicitású fémeknél is alkalmazták a merkaptokalix[4]arén származékokat a Hg^{2+} szelektív kivonására többkomponensű ionelegyből [40].

A kis (gáz) molekulák szelektív elválasztása is megvalósítható kalixarén származékokkal. Regen és munkatársai széles körben tanulmányozták a perforált monorétegeket, amelyeket vékony filmmembránokon koherens irányultsággal és szabályozható mikropórus mérettel rendelkező kalix[6]arén származékokból állítottak elő [41]. A d-jelzésű kalix[6]arén származékot poli(1-trimetilszilil)-prop-1-in tartalmú porózusos membránra dopolták. A kapott monorétegeken vizsgálták a biner gázelegyekben (He/N_2 és He/SbF_6) az egyik komponens szelektív megkötését [42].

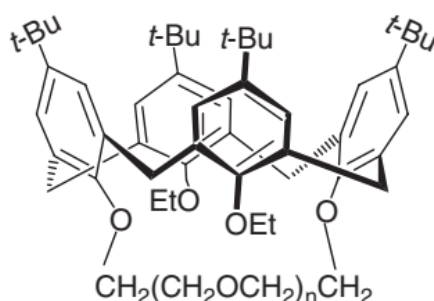


- a) $\text{R} = \text{HgO}_2\text{CCF}_3$; $\text{Y} = \text{C}_4\text{H}_9$ to $\text{C}_{16}\text{H}_{33}$
- b) $\text{R} = \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{SSCH}_3$; $\text{Y} = \text{C}_8\text{H}_{17}$
- c) $\text{R} = \begin{array}{c} \text{NOH} \\ \diagdown \\ \text{C} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{array}$; $\text{Y} = \text{C}_8\text{H}_{17}$
- d) $\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{B}(\text{OH})_2$; $\text{Y} = \text{C}_{16}\text{H}_{33}$
- e) $\text{R} = \text{CH}_2\text{SH}$; $\text{Y} = \text{C}_{16}\text{H}_{33}$

8. ábra. Perforált monorétegekben alkalmazott kalix[6]arén származékok.

A *p-terc*-butilkalix[4]arén kristály adszorpciós kapacitását vizsgálták Atwood és munkatársai [43] N₂, O₂, CO₂, H₂ gázelegyekben. A CO₂ / H₂ biner elegyet vizsgálva azt tapasztalták, hogy szelektív adszorpció figyelhető meg CO₂-ra nézve, ezt a nagy tisztaságú H₂ gáz előállításánál alkalmazhatjuk. A jövőbeli cél ezen a területen a H₂ gáz szelektív megkötése, ami a kalixarének energiahordozóként történő alkalmazását is lehetővé tenné.

McKervey és Diamond kutatócsoportja kifejlesztett egy ionszelektív elektródot Na⁺ ionra [44,45]. Az előállított kalix[4]korona származékkal [9. ábra] kiemelkedő szelektivitást értek el Na⁺/K⁺ ionpár esetén a Na⁺ ionra [46]. A *p-terc*-butilkalix[4,6]arén-korona-5 és kalix[4,6]arén-korona-6 származékok megfelelő módosításával K⁺, Cs⁺, Ca²⁺, Ag⁺, Cu²⁺, Pb²⁺, Ru²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺ ionszelektív elektródok készíthetők [47 - 52].

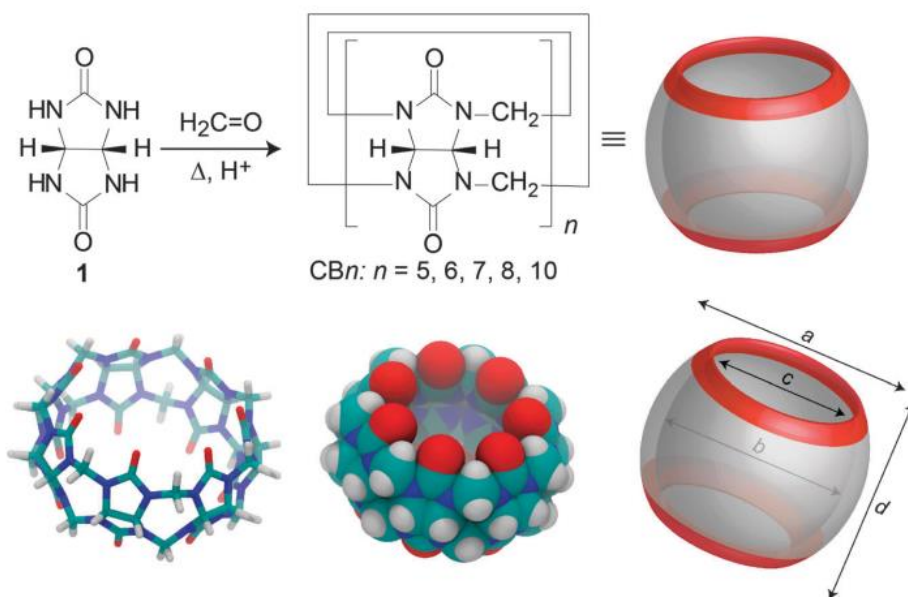


9. ábra. Na⁺ ionra szelektív kalix[4]arén-korona alapú elektród szerkezeti képlete.

A kalixarén származékokat felhasználhatjuk tranzisztorgyártásnál [53], fluoreszcens szenzorépítésnél [54], NLO (nemlineáris optika) területén [55], katalizátorként [56] - és még sok más területen is. A kalixarénváz változatos funkcionalizálhatóságának köszönhetően, a szupramolekuláris kémiára jellemző interdiszciplináris kalixarén kutatások népszerűek, és aktív kutatási területet jelentenek és valószínűleg jelenteni fognak a jövőben is.

1.2.3 Kukurbituril vegyületek

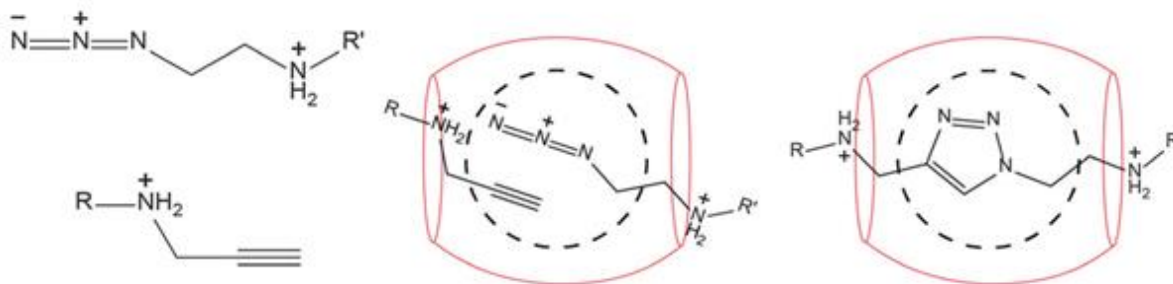
Kukurbituril egy olyan makrociklusos vegyületcsalád, amely n-számú glikoluril egységet tartalmaz. Szintézise glikoluril és formaldehid sav-katalizált kondenzációs reakciójával történik. Bár a vegyületcsalád első tagját - CB[6] - Behrend és munkatársai 1905-ben szintetizálták, analitikai jellemzésénél csak a C₁₀H₁₁N₇O₄ összegképletet adták meg [57]. Kémiai jellege és felépítése 1981-ig nem volt ismeretes, amikor is Mock és munkatársai beszámoltak a teljes szerkezeti jellemzésükről [58].



10. ábra. Kukurbituril származékok szintézise és szerkezeti felépítésük.

A $\text{CB}[n]$ család szerkezeti sajátossága az igen nagyfokú szimmetrikus struktúra. A peremeken található karbonilcsoportok oxigén atomjain az elektronsűrűség nagy, az üregben azonban sem funkciós csoportok, sem elektronpárok nem mutatnak a belső tér felé. Jelentős hidrofób jelleg alakul ki itt [59], a hidrogén-hidas kölcsönhatások kialakítására nem alkalmas a szerkezet (kation-receptor kölcsönhatás lesz a jellemző). Ezért $\text{CB}[n]$ vegülethez nagy affinitással kötődhetnek fémionok, szerves kationok [60, 61]. A gazda-vendég komplexálás során a vendégmolekula spektrális és kémiai tulajdonságaiban változás következik be, sztereoszelektív fotodimerizáció játszódhat le [64, 65], fotostabilitása növekedhet [62, 63].

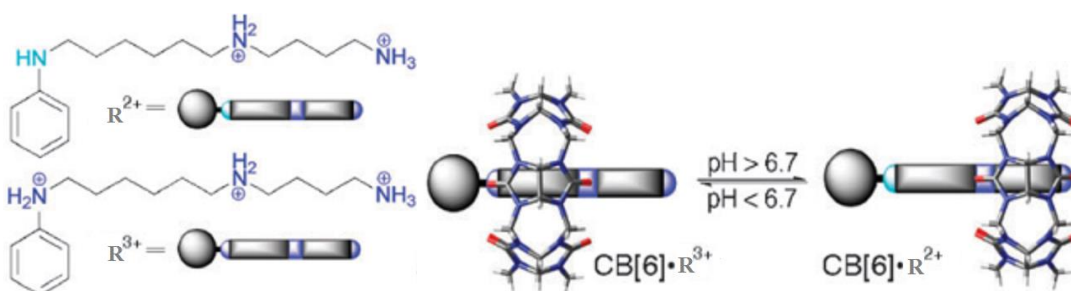
A $\text{CB}[n]$ belső ürege alkalmas katalitikus hatás kifejtésére. A jelenség alapja lehet komplexálás, fotoindukált elektrontranszfer [66], fotostabilizáció [67], komplexképzés által indukált pK_a változás [68, 69], a vendégmolekula oldhatóságának növelése [70]. A dipoláris [3+2] cikloaddíció az azidok és terminális acetilének között volt az első reakciótípus ahol beszámoltak a $\text{CB}[6]$ katalitikus hatásáról [71]. A katalitikus hatás 1,2,3-triazol heterociklus képződését gyorsította fel 6×10^4 értékkel, regiospecifikusan [11. ábra]. A jelenség magyarázata az erős ion-dipólus kölcsönhatás kialakulása az ammóniumion és a $\text{CB}[6]$ karbonil pereme között, amely stabilizálja a képződött komplexet [71].



11. ábra. CB[6] által katalizált klikk-reakció.

A CB[6] katalitikus hatását a klikk-reakcióra felhasználhatjuk rotaxánok, pszeudorotaxánok és polirotaxánok szintézisének [72, 73-78]. Katalitikus hatás figyelhető meg az aril és allil alkoholok 2-jód-oxi-benzoész (IBX) jelenlétében végrehajtott oxidációs reakciónál, ha a reakcióelegyhez CB[8]-at adtunk [79, 80]. A kitermelés 30-50%-al emelkedik.

1990-ben Mock és Pierpont a molekuláris hordozó, kapcsoló egy korai példáját írták le [81, 82]. Ezt a molekuláris transzportert CB[6]-ból és triammóniumionból (R^{3+}) építették fel [12. ábra].



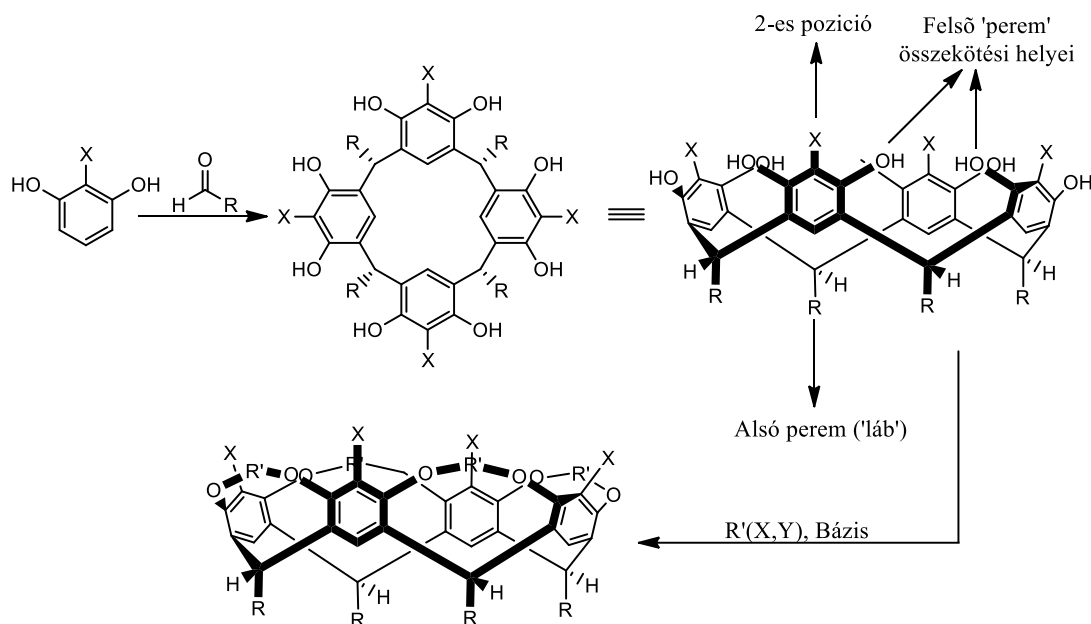
12. ábra. CB[6] alapú molekuláris kapcsoló.

Az R ionkomponens egyaránt tartalmazott hexán-diammóniumion és bután-diammóniumion kötőrészeket. Alacsony pH-n (<6.8) az R +3 töltési állapotban van, és a CB[6] hexán-diammóniumion kötési helyén tartózkodik, hogy maximalizálja a hidrofób kölcsönhatást. Amikor a pH emelkedik, az anilinium N -atomja deprotonálódik, ezzel egyidőben a CB[6] átvált bután-diammónium kötési helyre, maximalizálja az ion-dipólus kölcsönhatást, ezzel előidézve az R +2-es töltésű hurok mozgását.

1.2.4 Rezorcinarén-alapú kavitandok

A gazda-vendég szupramolekuláris komplex kialakulásának feltétele a gazda konkáv felületének és a vendég konvex felületének a komplementaritása [83]. A természet ezt a jelenséget például a biokémiában alkalmazza: az enzimek receptor kötőhelyei gyakran

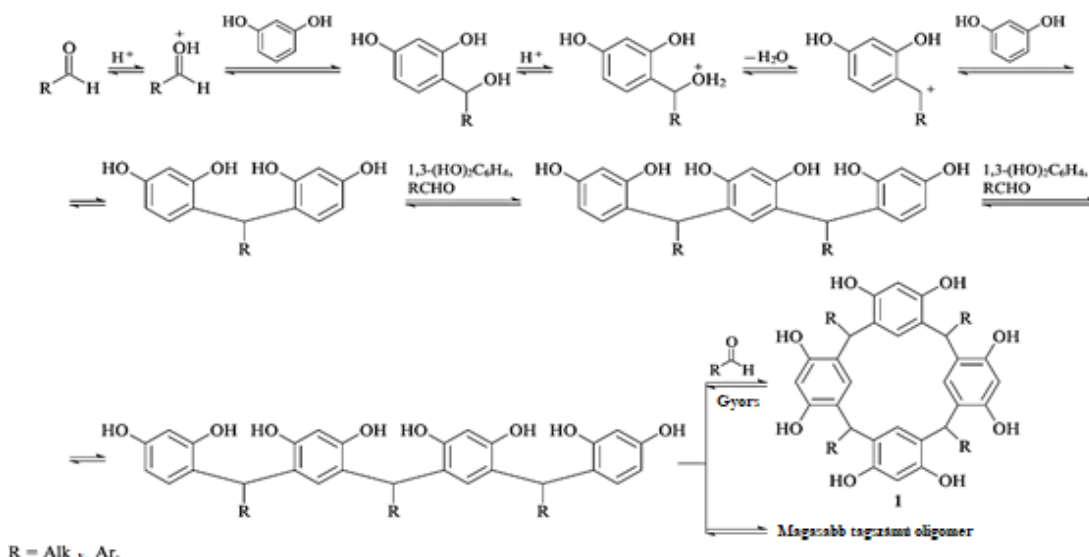
tartalmaznak rögzített geometriai paraméterekkel rendelkező üregeket, amelyeknek belső konkáv felülete komplementer a szubsztrát konvex felületével [84].



13. ábra. A kavitand származékok szintézise.

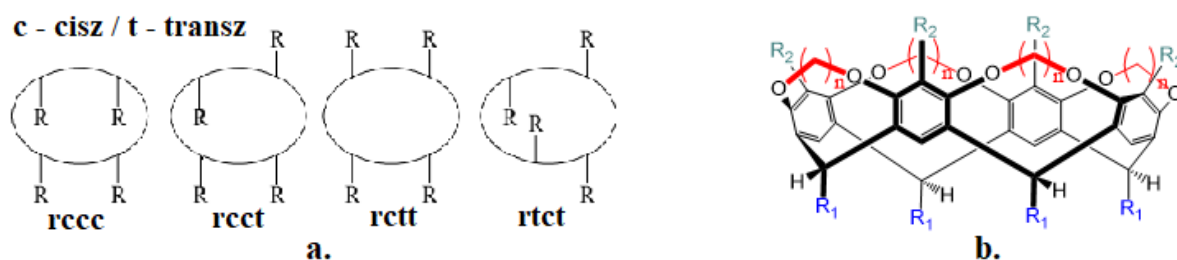
Az olyan szerves vegyületeket, amelyek rendelkeznek megfelelő méretű üreggel, amelybe egyszerű molekulák vagy ionok komplexálódhatnak, kavitandoknak nevezzük. A rezorcinarén-alapú kavitandok (későbbiekben csak kavitandok) a kalix[n]arén vegyületcsaládból származnak. Fontos különbség a kalix[n]arének és a kavitandok között az, hogy a kalix[n]arének konformációs szempontból jóval flexibilisebbek, oldatfázisban is több konformerjük létezhet, amelyeket kis energiagát választ csak el egymástól. Ezzel szemben a kavitand alapváz az alsó és felső peremen is rögzített, aminek eredménye egy merev struktúrájú ciklusos oligomer [13. ábra].

A rezorcin és az alifás vagy aromás aldehidek sav-katalizált kondenzációja [85-87] egy kationos intermedier aromás elektrofil szubsztitúciójának eredményeként értelmezhető [14. ábra]. A kinetikai és termodinamikai vizsgálatok szerint [88] a kalix[4]rezorcinarén gyűrűzáródása legalább olyan gyors folyamat, mint a láncbővülés. A ciklusos oligomerek a reakció termodinamikailag kontrollált termékei, a kialakuló „all cis” konformációjú tetramert stabilizálja a szomszédos -OH csoportok között kialakuló H-híd kölcsönhatás. A négy aril egységnél többet tartalmazó ciklusos oligomereknél a gyűrű felnyílással járó depolimerizációs, degradációs folyamat felgyorsul, ezzel is preferálva a ciklusos tetramer képződését.



14. ábra. Rezorcín[4]arén alapváz szintézisének mechanizmusa.

Azonban ha formaldehiddel (1,3,5-trioxán) végezzük el a reakciót, akkor kalix[4]- és kalix[6]rezorcinarén elegyet kapunk. Hasonlóképpen, a *para-terc*-butilfenol és trioxán savkatalizált reakciójánál sem a ciklusos tetramer lesz a főtermék, hanem nagyobb tagszámú kalix[n]arén származék, amely azt sugallja, hogy a lineáris oligomer láncterjedési sebessége gyorsabb, mint a ciklusos tetramer gyűrűzáródása ezekben az esetekben. Lewis-savak alkalmazása [89, 90] a H^+ katalízis helyett, lehetőséget teremt olyan rezorcín[4]arén származékok tervezésére és előállítására, amelyeknek fizikai-kémiai tulajdonságai a molekuláris felismerésben jelenthetnek értékes kiindulópontot, illetve a savra érzékeny aldehid származékok alkalmazását is lehetővé teszi a kondenzációs reakcióban [91]. A rezorcín[4]aréneknek többféle sztereoizomerje van [92, 93], de a kavitand kutatás - beleértve a saját kutatómunkámat is – az „all cis” konformációjú sztereoizomerre fókuszál [15. ábra].



15. ábra. **a.** Szubsztituensek relatív konfigurációja a kavitand alapvázon **b.** „all cis” konformációjú kavitand alapváz általános szerkezeti felépítése.

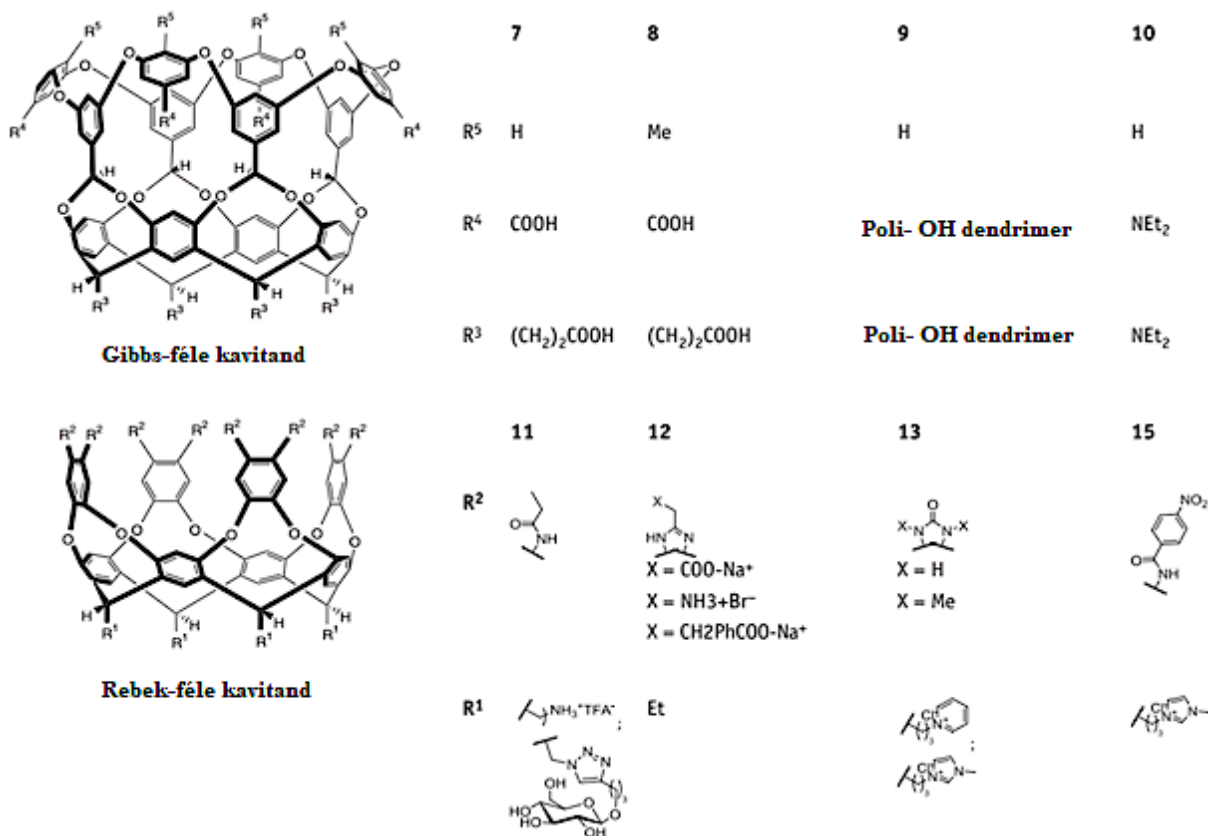
A kavitandok is rendelkeznek a kalix[n]arénekre jellemző értékes tulajdonsággal, miszerint rendkívül változatos módon funkcionizálhatóak, a célzott felhasználási területnek megfelelően.

Három stratégiaileg fontos szerkezeti része van az alapváznak [15. ábra], ahol a kívánt módosításokat végre lehet hajtani: **1.** láb (R_1) – a kondenzációs reakcióban alkalmazott alkil vagy aril aldehid származék megfelelő választásával, **2.** a kiindulási rezorcinvegyület 2-es pozíciójában elhelyezett halogénatom, illetve alkil- vagy hidroxilcsoport (R_2) a felső peremzárás előtt vagy után lehetőséget nyújtanak mind klasszikus, mind a modern kémiai szintézis stratégiák kivitelezéséhez, **3.** a felső perem zárásnál különféle bisz-elektrofilek felhasználásával a szomszédos fenolos -OH csoportokat köthetjük össze, ezzel szabályozva többek között a kialakuló belső üreg felső peremének átmérőjét, és a felső perembe építhetünk be korlátozott flexibilitást.

A kavitand származékok alkalmazhatóak a gazda-vendég kölcsönhatáson alapuló folyamatokban, transzporter molekulaként, katalizátorként és változatos fizikai-szerves kémiai folyamatokban, szerves közegben [94-98]. Az alkalmazhatóságot azonban korlátozza a kavitand alapváz hidrofób karaktere, amely vízben nagyon kis oldhatóságot biztosít a kavitand-típusú vegyületeknek. Így továbbra is a kutatások egyik fontos célkitűzése a vízoldható kavitand származékok előállításának. De miért is fontos a víz / vizes közeg? Víznek egyedülálló molekuláris tulajdonságai vannak, amelyek a biológiai rendszerekben érvényesülnek, továbbá az intermolekuláris kölcsönhatások is sokkal szélesebb skálán mozognak a szerves közeghez képest [99]. A szintetikus receptorok alkalmas jelöltek vizes oldatokban a fotokémiai reakciók promotálására, szabályozására, fázistranszfer katalízisre, továbbá stabilizálhatják a reakció átmeneti termékeit [100-106].

A kavitand vízoldhatóságának növelésére több stratégia is alkalmazható. Ezek a stratégiák a fent említett szerkezeti sajátosságokból adódnak. Alap koncepció az, hogy a láb-ra és / vagy a felső peremre polaritással rendelkező, hidrogén-híd kötés kialakítására képes funkcionális csoportokat építünk be. A fenolos hidroxil részeket összekötő híd pozícióban alakítunk ki alkalmas szerkezeti részeket, pl: metilén [107], dimetilén [108], trimetilén [108], benzál [109], xilil [110], piridál [111, 112], 2,3-diszubsztituált kinoxalin [113], 1,2-difluor-4,5-dinitrobenzol [114], dialkilszilán [115] és foszfonát [116-118]. A felső és az alsó peremen módosított vízoldható kavitandokra néhány példa, a teljesség igénye nélkül: Gibbs és Rebek és munkatársai számoltak be vízoldható mély kavitandok [16. ábra] szintéziséről [119-121]. A Gibbs-kavitandok merev, míg a Rebek-kavitandok dinamikus szerkezettel rendelkeznek. Hong és munkatársai olyan, felső peremen karboxilát funkcionális csoportokat tartalmazó vízoldható kavitandokat állítottak elő, amelyek szerves molekulákat, szerves kationokat képesek vendégmolekulaként megkötni 1:1 arányban [122, 123]. Sherman és munkatársai a hidroxil-

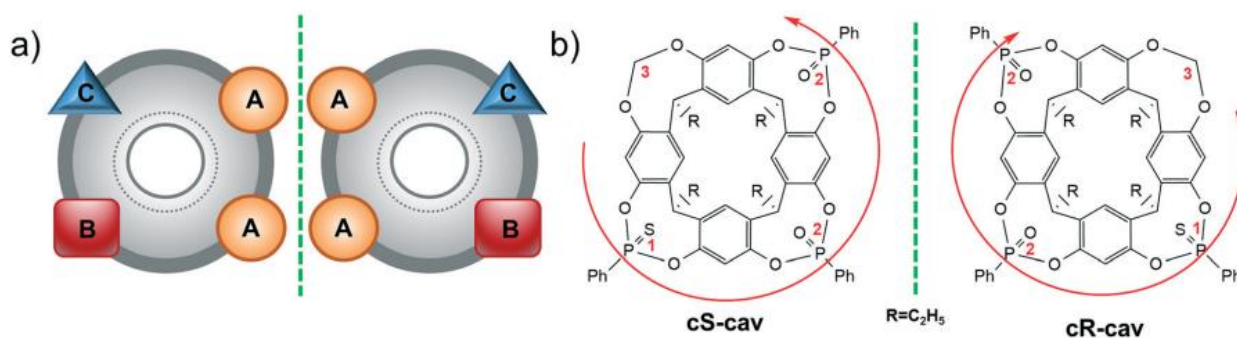
csoportokat láb részen tartalmazó kavitandokat alakították át foszfát származékká, amivel a vízdoldhatóságot növelték jelentősen és tanulmányozták a semleges szerves molekulák kötési affinitását a foszfát lábhoz [124, 125]. Diederich és munkatársai egy tetrakis(fenilimidamidinium)kavitand kötési affinitását vizsgálták AMP, ADP és ATP molekulákhoz vizes közegben [126]. Az első vízdoldható hemikarcerandot Cram és munkatársai állították elő és vizsgálták kötődési tulajdonságait szerves molekulákhoz [127].



16. ábra. Gibbs és Rebek kutatócsoportjai által előállított vízdoldható kavitand származékok.

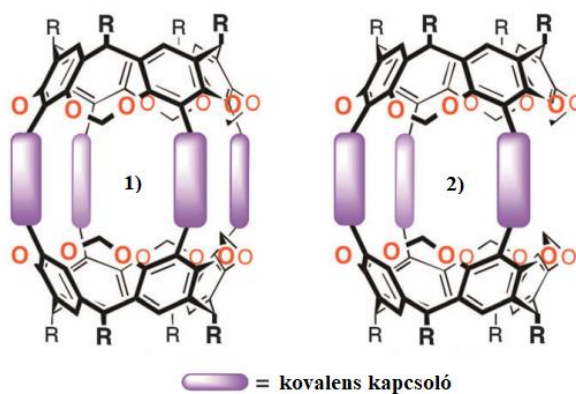
A legtöbb enzim rendelkezik a különböző enantiomerek megkülönböztetéséhez szükséges szerkezettel [128], ezt az értékes tulajdonságot beépíthetjük a kavitand alapvázba [129]. A királis származékok szintézise könnyen végrehajtható [130], azonban a fő nehézséget a szerkezetbe ágyazott kiralitás érvényesülése okozza a vendégmolekula irányába. Jelenleg is aktív kutatási terület a királis felismerésre alkalmas származékok szintézise, vizsgálata. A következőkben néhány gyakorlati példát tekintünk át. Diasztereoselektív fotokémiai reakciót vizsgáltak Sundaresan és munkatársai [131]. Purse és Rebek [132] vizsgálta egy királis kavitand származékon a *szek*-diazobután diasztereomerjeinek szelektív megkötését. Hooley és munkatársai [133] a királis hemiacetállal történő szelektív komplexképződést, Mann és Rebek

[134] a királtság jelenségét vizsgálta a vendégmolekula sztérikus tulajdonságai szempontjából. Maffei és munkatársai [135] királis foszfonát-kavitand receptorokat állítottak élő egyszeresen metilezett L-aminosavak komplexálásához. Li és munkatársai [136] királis aminosav funkció csoportokat a felső peremen tartalmazó kavitandokat állítottak elő királis aminok felismeréséhez. Brancatelli és munkatársai [137] a racém bután-2-ol enantiospecifikus felismerését vizsgálták szilárd fázisban királis tiofoszfonát-kavitand származékkal [17. ábra].



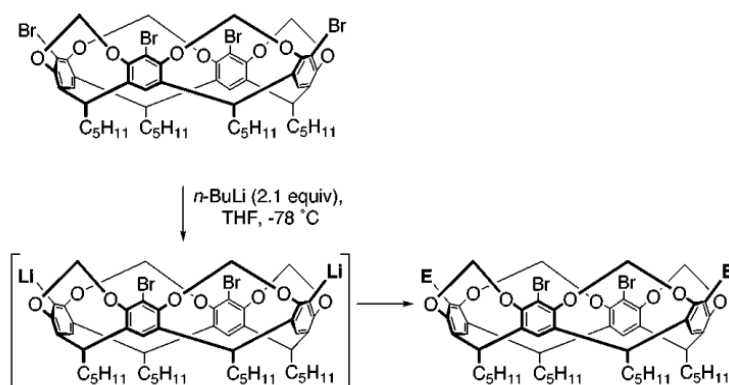
17. ábra. a) „ABC” típusú királis kavitand, b) a racém cS/cR-kavitandok enantiomerjei.

A felső peremen megfelelő szerkezeti egységeket tartalmazó kavitandok egymáshoz kapcsolása (elsődleges vagy másodlagos kötéssel) lehetőséget ad molekuláris kapszulák, tartályok szintézisére (felső perem átmérője ~ 1nm). Cram és munkatársai 1985-ben szintetizálták [138] a három vagy négy kovalens kötéssel összekötött kalix[4]rezorcinarén származékokat, melyeket hemikarcerandnak, illetvearcerandnak neveztek el (a latin carcer szóból, ami börtönt jelent) [18. ábra]. Ezen kovalensen kötött kavitand molekulák intenzív kutatások tárgyai lettek, mivel olyan értékes felhasználási területen alkalmazhatóak, mint például a reaktív intermedierek stabilizálása [139, 140], detektálása, gyógyszer szállító rendszerek kialakítása [141].



18. ábra. Kovalensen kötött kavitand kapszulák: 1)arcerand, 2) hemikarcerand.

1993-ban Rebek és munkatársai úttörő munkájuk eredményeként előállítottak egy hidrogénkötéssel összekapcsolt, a felső szerkezeti részen két bisz-glikouril egységet tartalmazó kavitand dimert [142]. Ezt követően változatos szerkezetű, egymással másodlagos kötőerővel összetartott kavitand alapú molekuláris kapszulát (hetero (AB) vagy homo (AA) dimer) állítottak elő, melyeknek közös jellemzői: 1. kvantitatív kapszulaképződés a vendég molekulával, termodinamikai kontroll alatt; 2. a vendégmolekula kapszulából való kijutásának időtartama az NMR vagy az emberi idő skálán mérhető; 3. a szerkezet megváltozása vagy interkonverziója szabályozható a gazda-vendég kölcsönhatáson keresztül [143-146]. A dimer kapszulákat összetartó funkciós csoportokat, a szerkezeti sajátságokból adódóan két részen építhetjük ki: a kavitand alapváz 2-es pozíciójában vagy a híd-pozíciókban. Sherburn és munkatársainak [147] sikerült C_{4v} szimmetria tulajdonsággal rendelkező alapvázat 1,3 pozícióban, C_{2v} szimmetriájú diszubsztituált származékká alakítani [19. ábra], majd ebből a származékból előállított bisz[4-piridil]kavitand platínával képzett komplexét vizsgálták [148].



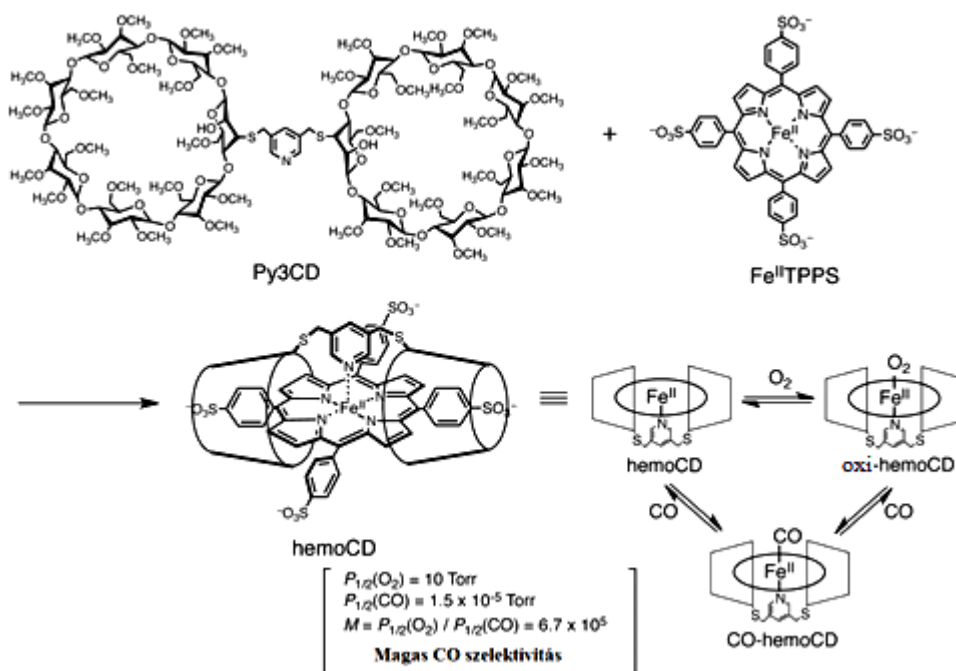
19. ábra. 1,3-Diszubsztituált kavitand származékok szintézise.

Sherman és munkatársai számoltak be egy tetrahydroxi-kavitand alapú dimer kapszuláról, amelybe pirazint zártak be DBU jelenlétében [149]. Váza alakú, ciklusos karbamidokat, tiokarbamidokat a híd pozícióban tartalmazó dimer kavitandok származékairól számolt be Rebek és Mendoza [150, 151]. Paek és munkatársai benzoilhidrazin- és *N*-hidantoinilamid csoportokat tartalmazó származékok szintéziséről számoltak be [152, 153]. Ezekbe a származékokba szerves molekulákat, szerves anionokat csomagoltak be, a dimert stabilan összetartó effektus a hidrogén-híd kölcsönhatás. Janaka és munkatársai olyan hetero dimereket állítottak elő [154], amelyekbe változatos aromás szerkezetű vendégmolekulákat zártak, az így előállított komplexek szerkezetét röntgendiffrakciós eljárással is sikerült meghatározni.

1.2.5 Átmenetifém-komplexeken alapuló szupramolekuláris rendszerek

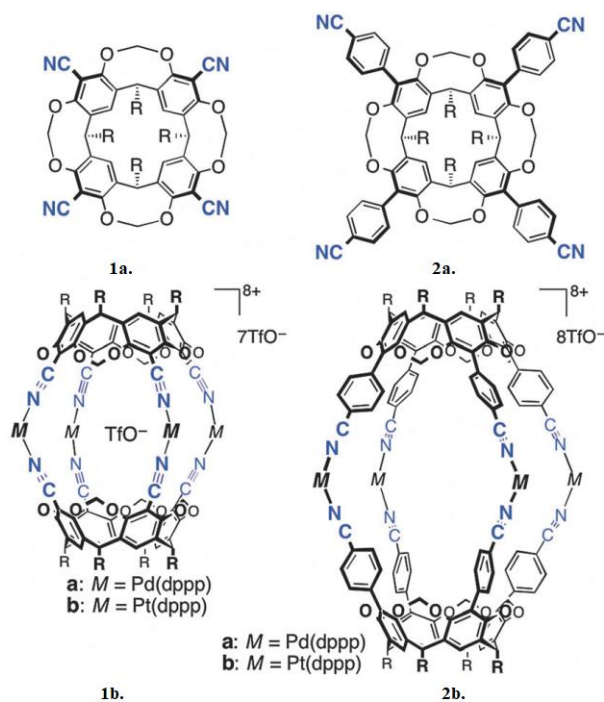
Az önszerveződésen alapuló szupramolekuláris komplexek működésére és fontosságára számos példát találunk a biológia területén. A természetes biológiai receptoroknál legtöbbször hidrogénkötés segítségével alakul ki a szupramolekuláris kölcsönhatás a nagy szelektivitású gazda-vendég folyamatokban. Az átmenetifémek alkalmazása az önszerveződésen alapuló folyamatokban lehetőséget ad szerkezetileg jól meghatározott, összetett rendszerek előállítására a koordinációs kötés segítségével. A koordinációs kötés erősebb a hidrogénkötésnél, ezért kevesebb átmenetifém atom is elegendő a stabil, szerkezetileg jól definiált szupramolekuláris komplex képződéséhez. A másik nagy előny az átmenetifémek széles választéka különböző koordinációs számokkal, melyek változatos méretű és alakú molekuláris egységek előállítását teszik lehetővé új szintézis stratégiák alkalmazásával: molekuláris állványok [155, 156], létrák [155, 157, 158], rácsok [155, 157, 159, 160], négyzetek [161, 162, 163], hengerek [157, 164], molekuláris dobozok [165], helikátok [165, 166, 167], rotaxánok [168], dentrimerek [157, 169] és kettős, hármas [170, 171] vagy köralakú [172, 173] helikátok állíthatók elő.

Kitagishi és Minegishi [174] egy vízoldható szupramolekuláris komplexet hozott létre *mezo*-tetrakis[4-szulfonátófenil]porfináto-vas(II)-ből és trimetoxi- β -ciklodextrinből, melyeket piridin kötőelemekkel kapcsolt össze. A szerkezeti egységekben kódolt funkcionalitás lehetővé teszi a kölcsönhatás kialakulását az anionos tetraarilporfirin és a per-*O*-metilezett β -ciklodextrin között. Ez a kölcsönhatás hozza létre a szupramolekuláris komplex specifikus tulajdonságát: véráramban keringő karbonil-hemoglobinból képes CO-ot nagy stabilitású komplex formájában megkötni [20. ábra].



20. ábra. A ciklodextrin dimerből (Py3CD) és Fe(II)TPPS- ből alkotott nagy stabilitású hemoCD komplex.

A kavitandok felső peremén ligandumként elhelyezett funkciós csoportok lehetőséget teremtenek az önszerveződő molekuláris kapszula (AA vagy AB) képződésére fémion jelenlétében. Dalcanale és munkatársai elsők között számoltak be [175] félgömb alakú tetraciano-kavitand ligandum szintéziséről. Két molekula kavitand ligandum és négy molekula *cisz*-koordinált, sík négyzetes Pd(dppp)(OTf)₂ önszerveződő kapszulát alkotott [176, 177]: {KavitanL₂[Pd(dppp)]₄}⁸⁺(TfO⁻)₈ [21. ábra]. A nyolc ellenion (triflát anion) közül az egyik a kapszulába lett zárva. A bezárt anionnak a spektrális tulajdonságai megváltoztak, így ¹⁹F-NMR méréssel és XRD analízissel teljes körű szerkezetmeghatározást lehetett végezni. Két molekula tetrakis[4-cianofenil]kavitand és Pt(dppp)(OTf)₂ hasonlóan viselkedett [178]. A trisz[4-cianofenil]-(4-piridiletinil)kavitand, Pd(dppp)(OTf)₂, és Pt(dppp)(OTf)₂ keverék 2:3:1 arányban termodinamikailag stabil heterodimert képez [179]. Dalcanale és munkatársai vizsgálták továbbá a szerkezeti sajátosságok önszervező dimer képződésére gyakorolt hatását [180, 181]. Abban az esetben, ha a kavitand alapváznak kismértékű flexibilitást adunk a felső perem -(CH₂)₂- csoporttal történő zárásával, a kapszula képződés nem figyelhető meg. Az alapváz felső peremén -(CH₂)₂- csoporttal történő zárásával egy merev struktúra alakul ki, és a dimer kapszula képződés lejár szűnik. A lábon módosított kavitand-ligandum származékokat Au(111) vagy Si(100) felülethez kötve, lehetővé válik akár egyetlen molekuláris kapszula detektálása is [182, 183].



21. ábra. (1a) tetraciano-kavitand és a (2a) tetrakis[4-cianofenil]kavitand, valamint fémmel alkotott dimer kapszulájuk (1b / 2b).

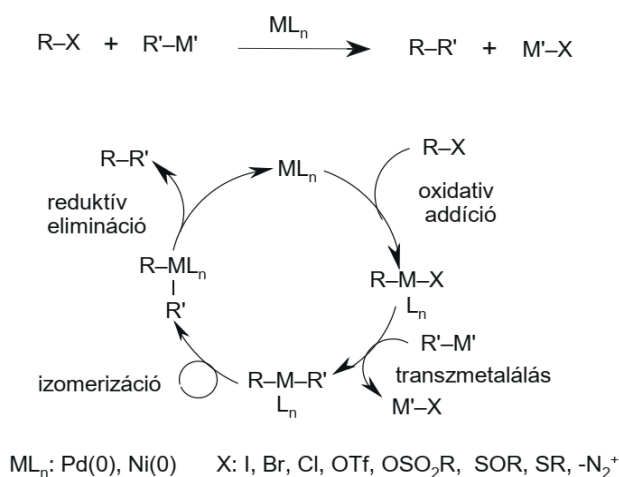
1.3 A homogénkatalitikus reakciók szintetikus alkalmazása

Az új szén-szén, illetve szén-heteroatom szigma kötés kialakítása az alapvető fontosságú műveletek közé tartoznak a szerves kémiában. A klasszikus fém-katalizált C-C kötést létrehozó reakciók (pl. Grignard-, Wurtz-reakció) mellett, az elmúlt évtizedeket meghatározó átmenetifém-katalizált átalakítások kerültek az érdeklődés középpontjába. A különböző átmenetifémek jelenlétében lejátszódó homogénkatalitikus reakciók új utat nyitottak a szintetikus alkalmazások felé, mivel a ligandum és a központi fématom tudatos megválasztásával kiemelkedő hozam és kemo-, regioszelektivitás érhető el. Az átmenetifém-katalízis fontosságát mutatja az a tény is, hogy több kémikus ezen a területen elvégzett munkájáért Nobel-díjat kapott: Knowles, Noyori, Sharpless (2001: enantioszelektív katalízis), Chauvin, Grubbs, Schrock (2005: metatézis reakciók), Heck, Negishi, Suzuki (2010: kereszt-kapcsolási reakciók). A homogénkatalitikus reakciókban katalizátorként többféle átmenetifém-komplexet alkalmazhatunk: Fe, Ir, Ni, Pt, Rh, Ru, azonban a legelterjedtebb a palládium és komplexei. A kitüntetett szerepét annak köszönheti, hogy kiválóan alkalmazható szén-szén szigma kötés kialakítására.

1.3.1 A kereszt-kapcsolási reakciók és szintetikus alkalmazásuk

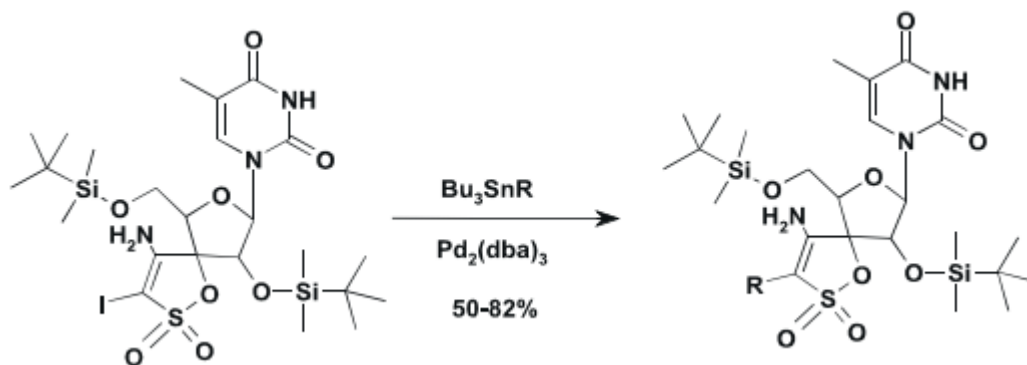
A szén-szén kötés kialakulásával járó kereszt-kapcsolási reakciók altípusainak mechanizmusa sok hasonlóságot mutat. Jelentős különbség a transzmetallálás során használt nukleofil karakterű fémorganikus (MR) reagens minőségében van: Stille kapcsolás [184] – M: ón, Suzuki-Miyaura reakció [185] – M: bór, Sonogashira kapcsolás [186] – M: réz, Hiyama kapcsolás [187] – M: szilícium, Kumada kapcsolás [188] – M: magnézium, Negishi kapcsolás [189] – M: cink. A kereszt-kapcsolási reakciók aktív katalizátorai többnyire alacsony oxidációs állapotú palládium- és nikkelvegyületek, melyekhez legtöbbször valamilyen ligandum is kapcsolódik, ezáltal stabilizálva a komplexet és lehetővé téve, hogy a reakció homogén fázisban játszódjon le. Számos esetben a katalitikusan aktív 0-oxidációs állapotú fémet *in situ* generálják a fémsóból (pl. Pd(OAc)₂, Ni(acac)₂). A kereszt-kapcsolási reakció katalitikus ciklusának általános sémáját a 22. ábra mutatja be. A folyamat nyitó lépése ebben az esetben az átmenetifém redukciója valamely jelenlévő redukálószer (foszfán, fémorganikus reagens, trietil-amin) hatására. A katalitikus folyamat első lépése egy szerves (halogén) vegyület oxidatív addíciója a 0 oxidációs állapotú átmenetifémre, melynek során fém-szén kötés alakul ki és az átmenetifém oxidációs állapota +2-re nő. Az aril-halogenid szempontjából ez a reakció felfogható egyfajta aromás nukleofil szubsztitúciónak is, ahol a távozócsoport (halogenid, tozilát, mezilát stb.) helyére az átmenetifém atom lép. Ennek megfelelően elektronszívó csoportok az aromás vegyületen gyorsíthatják az oxidatív addíciós reakciót. A reakció sebessége függ a távozócsoporttól, elektronküldő szubsztituensek a nukleofilen kedvezőek az átalakulás szempontjából, poláris oldószerekkel a reakciósebesség növelhető. Elektronban gazdag foszfán ligandumok a fém elektronsűrűségét is növelik, ezzel is elősegítve az oxidatív addíció végbemenetelét. A távozócsoport minősége szerint a reaktivitás a $I \geq OTf > Br \gg Cl$ sorrendben csökken. A kapcsolni kívánt másik szerves molekularészlet (RM) transzmetallálással kerül az átmenetifémre, ezzel kialakítva a két szerves ligandumot *transz*-helyzetben tartalmazó fém-komplexet. Ezt követően a *transz*-szerkezetű komplex *cisz* származékká izomerizálódik. Az izomerizáció poláris oldószerekben jóval gyorsabban játszódik le. Az izomerizáció eredményeképpen térbelileg lehetővé válik, hogy a redukatív eliminációs reakció végbemenjen, amely a végtermék képződéséhez, illetve az aktív katalizátor regenerálásához vezet. A redukatív elimináció gyakorlatilag az oxidatív addícióval ellentétes folyamat, amelyben a fém oxidációs száma csökken, miközben a termék új szén-szén kötés kialakulása közben távozik a katalizátorfém centrumáról. A redukatív eliminációs lépés sebessége szintén jelentős mértékben függ az átmenetifémhez kapcsolódó ligandum

szerkezetétől, szterikus és elektronikus sajátosságaitól. A körfolyamat részlepeiből adódóan, – ellentétben a Grignard-reakcióval – a melléktermékekhez vezető ún. homokapcsolási reakciók (R-R és R'-R' képződése) jelentős mértékben csökkennek, ugyanakkor az oxidatív addícióval keletkező komplex [R-Pd(II)-X], különösen a halogenidek esetében β-eliminációval már szobahőmérsékleten is bomlik, és ez a kereszt-kapcsolási reakció kitermelését számottevően csökkenti.



22. ábra. A kereszt-kapcsolási reakció katalitikus ciklusának az általános sémája [195].

A kereszt-kapcsolási reakciókat felfedezésük óta elterjedten használják a szerves kémiai szintézisek során. Kiemelkedő fontosságukat az is jelzi, hogy gyógyszeripari szintézisekben is alkalmazást nyertek, valamint, hogy ezek az átalakítások már napjaink modern szerves kémiai tankönyveiben is alapreakcióként szerepelnek. Néhány példán keresztül szemléltetném a teljesség igénye nélkül a kereszt-kapcsolási reakciók gyakorlati alkalmazását és egyben fontosságát a gyógyszeripari / szerves kémiai szintézisekben. A Hokko Chemical Industry kutatói fejlesztették ki a gyógyszeripari alapanyagának számító 4-fluor-4-*terc*-butoxibifenil 200 t/év volumenű szintézisét [190]. A Negishi-kapcsolást sikeresen alkalmazták a foszfordiészteráz enzim gátló hatású, PDE472 jelzésű Novartisnál fejlesztett vegyület szintézise során [191]. Az OSU 6162 jelzésű központi idegrendszerre ható optikailag aktív 3-arilpiperidin származék 200 kg-os szintézisénel a Pharmacia kutatói sikeresen alkalmazták a Suzuki-reakciót [192]. Az eniluracil egy hatékony dihidropirimidin dehidrogenáz enzim gátló, amely az enzim gátlásán keresztül nagymértékben fokozza az ismert tumorellenes 5-fluoruracil (5-Fu) hatását. A Pfizer kutatói sikeresen alkalmazták a Sonogashira-kapcsolást az eniluracil nagyméretű (>60 kg) előállítására [193].

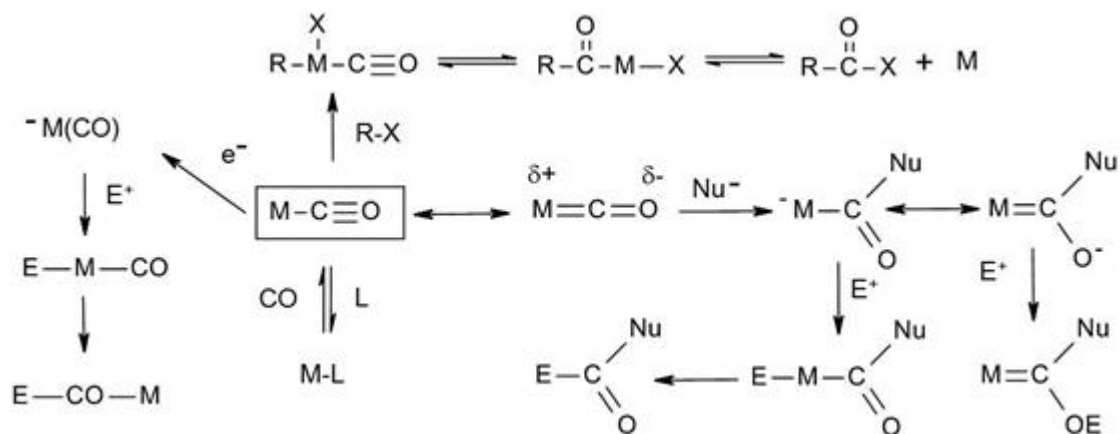


23. ábra. Az anti HIV-1 és HIV-2 hatású származék szintézise.

Az anti HIV-1 és HIV-2 hatású jódtimin származék funkcionálizálása során (23. ábra) spanyol kutatók azt találták [194], hogy kizárólag Stille-reakciót alkalmazva sikerült a kívánt származékokat előállítani, míg más (Heck, Sonogashira) körülmények között csak dehalogéneződés történt.

1.3.2 A karbonilezési reakciók és szintetikus alkalmazásuk

A szén-monoxid, mint molekuláris építőelem a szerves kémikus szemszögéből értékes, kedvező tulajdonságú molekula: szinte minden átmenetifémhez készségesen koordinálódik, az így kialakult karbonilkomplexek száma jelentős. Leginkább a negyedik periódus átmenetifémének homoleptikus (csak CO-ligandumot tartalmazó) karbonilkomplexeire jellemző, hogy a CO aktív résztvevőként van jelen, azaz részt vesz a kémiai átalakulásban is, ezen komplexeknek általános reaktivitását a 24. ábra mutatja be [195].



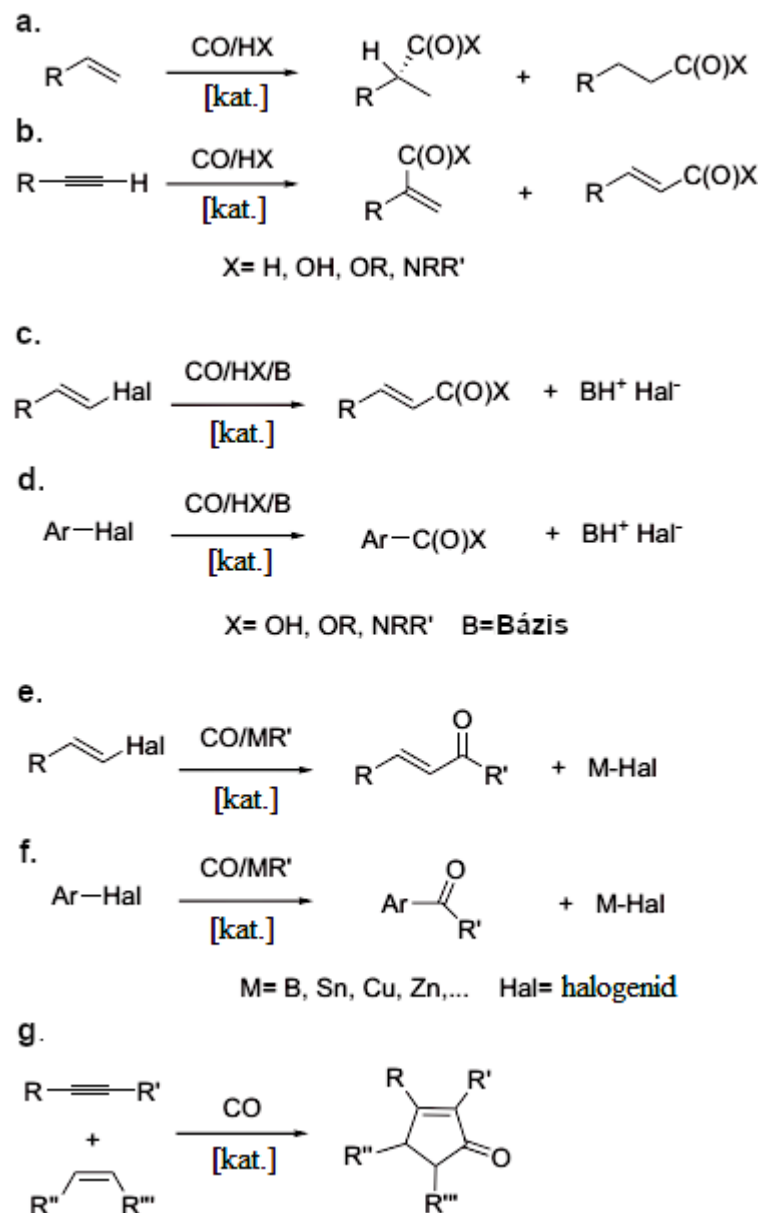
24. ábra. Karbonilkomplexek általános reaktivitása.

A szén-monoxid nagyon erős π -akceptor ligandum, így stabilizálja a központi fém nagy elektronsűrűségű, alacsony oxidációs állapotait, így a fém-karbonilok formálisan negatív

oxidációs állapotú fémet tartalmazó vegyületekké is redukálhatók, amelyek erős nukleofilekként viselkednek. Az alacsony oxidációs állapotú fémen készségesen lejátszódó oxidatív addíciós reakciókat követő szén-monoxid ligandum egyensúlyi beékelődése a fém-szén σ -kötésbe az alapja mind a karbonilezési, mind a dekarbonilezési reakcióknak. A karbonilligandum elektrofil szénatomja készségesen reagál erős nukleofilekkel, amely többek között a karbének előállításának is alapját képezi.

A szén-monoxid alapú karbonilezési reakciók csoportosítása a 25. ábrán feltüntetett módon is történhet:

1. Alkének és alkinek homogénkatalitikus karbonilezése valósítható meg HX reagens jelenlétében (25. ábra: **a**, **b**). Általánosan hidrokarbonilezésnek nevezzük ezeket a reakciókat, X – anyagi minőségétől függően megkülönböztetünk: hidroformilezést ($X = H$), hidroalkoxikarbonilezést [$X = OR$ (alkoxi)], hidroariloxikarbonilezést [$X = OR$ (ariloxi)], hidroaminokarbonilezést ($X = NRR$) és hidrokaboxilezést ($X = OH$).
2. Aril- vagy alkenilhalidok / szulfonátok (jellemzően jodidok, bromidok vagy triflátok) különböző nukleofilok (HX) jelenlétében karbonilezési reakciókba vihetők (25. ábra: **c**, **d**). Az 1-es pontban felsorolt reakciók analójaként ezeket a karbonilezéseket alkoxi-karbonilezési [$X = OR$ (alkoxi)], ariloxi-karbonilezési [$X = OR$ (ariloxi)], aminokarbonilezés ($X = NRR$) és karboxilezési ($X = OH$) reakcióknak nevezzük.
3. Az átmenetifém-katalizált szén-szén kötés kialakulásával járó reakciók többségében, amelyekben aril- vagy alkenil-halogenidek / szulfonátok és egy fémorganikus vegyület vesz részt, szén-monoxid beékelődés kíséretében az szén- és heteroatom közé (25. ábra: **e**, **f**). Ily módon karbonilatív keresztkötési reakciók (karbonilatív Suzuki-, Stille-, Sonogashira- és Negishi-reakciók) játszódnak le, amelyek változatos szerkezetű ketonok képződését eredményezik.



25. ábra. A legfontosabb szén-monoxid-alapú karbonilezési reakciók.

4. A szén-monoxid részt vehet az átmenetifém által katalizált cikloaddíciós reakciókban is, amely ciklikus ketonokat eredményez (25. ábra: g). Jellemző példaként megemlíthető a Pauson – Khand (2+2+1) (alkin – alkén – szén-monoxid) cikloaddíciós reakció.

Néhány ipari jelentőséggel rendelkező példa, melyben a karbonilezési reakció kulcsfontosságú szerepet tölt be (a teljesség igénye nélkül):

Alkének hidroalkoxikarbonilezése

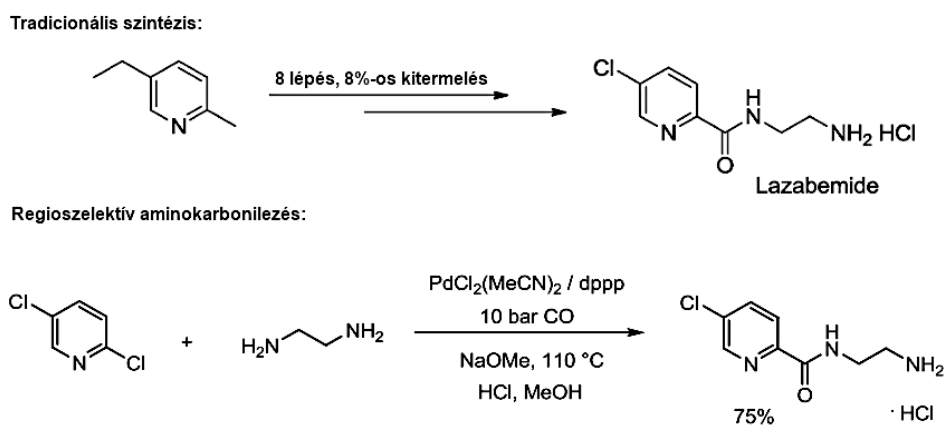
A 4-izobutil-sztirol és a 2-metoxi-6-vinilnaftalin palládium-katalizált aszimmetrikus hidroalkoxikarbonilezése elegáns lehetőséget ad a nem szteroid gyulladásgátlók csoportjába

tartozó (NSAI) 2-arilpropionsav származékok szintézisére (*S*)-2-diciklopentilfoszfino-20-metoxi-1,10-binaftil királis ligandumot alkalmazva [196]. A különböző alkének (norbornén, izobutén, vinil-aromások) hidroalkoxikarbonilezéséről [197] és a vinil-arének palládium-katalizált aszimmetrikus mono- és bisz-hidroalkoxikarbonilezésről Claver és munkatársai közöltek egy összefoglalót [198]. Tetrahidropirán származékok diasztereoselektív szintézise valósítható meg palládium(II)-katalizált intramolekuláris hidroxikarbonilezéssel. A palládium által végrehajtott ciklizálás / karbonilezés / hidroxilálása a 1-fenilhex-5-én-1,3-diolnak a kulcslépése a (+)-2-[(2*S*,6*S*)-(6-metiltetrahidro-2*H*-pirán-2-il)]-ecetsav totálszintézisének. Szerkezetileg hasonló Diospongin-A szintézise valósítható meg Pd-katalizált dominó reakcióval (ciklizáció – karbonilatív fenilezés) [199].

Aminokarbonilezési reakciók

A palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciók – melyek során nukleofil reagensként különböző primer és szekunder aminokat alkalmazunk – egyszerű és praktikus szintetikus lehetőséget jelentenek amidok homogén katalitikus előállítására. Az amid funkciós csoport kialakítása óriási jelentőséggel bír, hiszen számos biológiai és gyakorlati fontosságú vegyületben (gyógyszerek, növényvédő szerek, peptidek, polimerek) megtalálható [200]. Az első palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciót 1974-ben Heck és kutatócsoportja vizsgálta. Igazolta, hogy szekunder és terciér amidok könnyen előállíthatóak karbonilezési reakciókban. (Hetero)aril-bromidokat és vinil-jodidokat reagáltatott primer és szekunder aminokkal enyhe reakciókörülmények között ($p(\text{CO}) = 1 \text{ bar}$, $60\text{-}100 \text{ }^\circ\text{C}$) $\text{PdX}_2(\text{PPh}_3)_2$ katalizátor prekursor jelenlétében, előállítva így a megfelelő karbonsavamidokat. Megállapítást nyert továbbá, hogy a reakció sztöchiometrikus mennyiségű terciér-amin jelenlétét is megköveteli, melynek a keletkező sav semlegesítésében fontos szerepe van [201]. Az aril-halogenidek, illetve aril-triflátok palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciókban rejlő lehetőségeket igazolja, hogy számos gyakorlati és farmakológiai jelentőségű vegyület szelektív szintézise valósítható meg [202-205]. A heteroaromás kloridok – különösen a piridin származékok – karbonilezési reakciói ipari szempontból is nagy jelentőségűek. Ennek oka, hogy az így előállított termékek intermedierek lehetnek számos biológiai hatékonyságú vegyület (növényvédőszerek, gyógyszerek) esetében. Ezekben a szubsztrátumokban a jelenlévő heteroatom aktiválhatja a C-Cl kötést, így hatékony kiindulási vegyületek lehetnek aminokarbonilezési reakciókban [206, 207]. Kiemelkedő példa a heteroaromás kloridok felhasználására a Lazabemid (szelektív monoamin oxidáz B inhibitor) szintézise (26. ábra). 2,5-Diklór-piridin regioszelektív aminokarbonilezése során etilén-diamin nukleofil reagens

jelenlétében a Hoffman-La Roche eljárás szerint állítják elő $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ / dppp katalizátor rendszer jelenlétében [208].



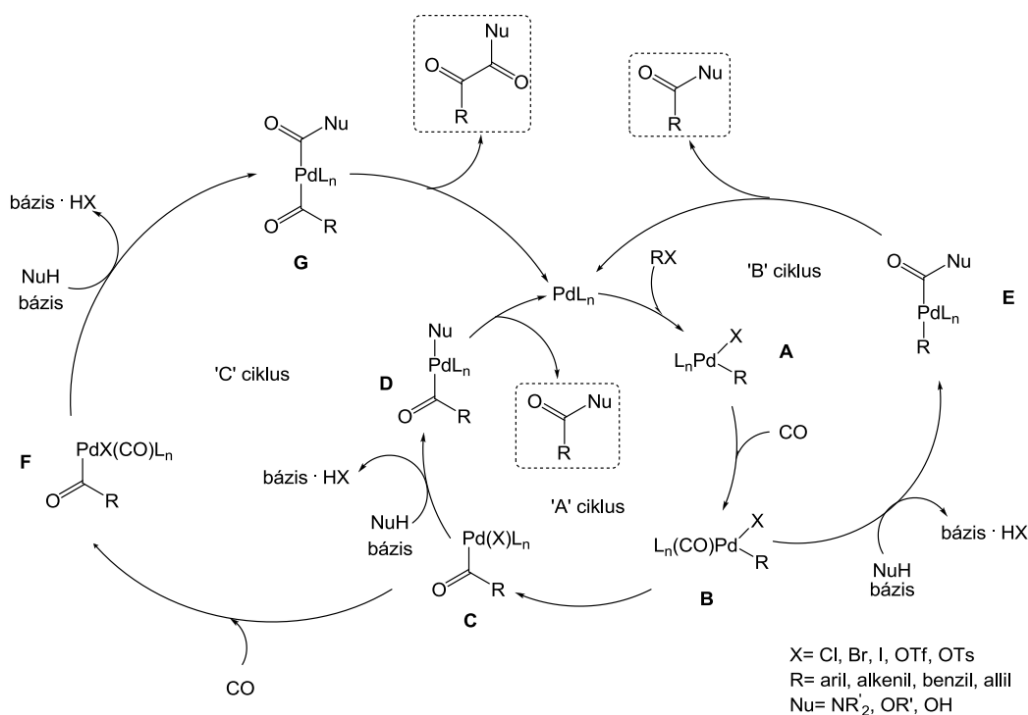
26. ábra. Lazabemid hagyományos és modern szintézise.

Az aminokarbonilezési reakciókkal kapcsolatban Prof. Dr. Kollár László neve által fémjelzett kutatócsoportot kell megemlíteni. Ő és kutatócsoportja, hazai és nemzetközi szinten is elismert szaktekintélye az aminokarbonilezés kapcsolatos kutatásoknak.

Mivel a doktori munkám jelentős része kapcsolódik a palládium-katalizált aminokarbonilezéshez, így szükségesnek tartom röviden tárgyalni a reakció mechanizmusát. A Pd(II) és a Pd(0) komplexek által katalizált karbonilezési reakciók mechanizmusát az aril-halogenidek karbonilezési reakciójának egyszerűsített katalitikus ciklusán keresztül mutatom be [27. ábra].

Az alkalmazott katalizátor-prekursorból ligandum disszociáció/szubsztitúció vagy redukció során kialakuló koordinatív telítetlen, katalitikusan aktív palládium(0) komplex a karbonilezési reakció katalitikus ciklusának indító komplexe (PdL_n). Az első lépés a halogén származék Pd(0) komplexre történő oxidatív addíciója, melynek során kialakul egy palládium(II)-aril komplex (A). Ezt követi a koordinációs szférában jelenlévő szén-monoxid terminális ligandumként való megkötése (B). A szén-monoxid ligandum Pd-R kötésbe történő beékelődése a megfelelő palládium(II)-acil komplexet (C) eredményezi. Az így kialakult benzoil-palládium(II) komplex a nukleofil ágens (NuH) palládiumon történő támadása – valamint a HX terciér amin hatására bekövetkező eliminációja – után amido-acilpalládium(II) intermedierré (D) alakul. A ciklus utolsó lépése a redukzív elimináció, ami a karbonsavamid terméket és a koordinatív telítetlen palládium(0) komplexet (PdL_n) adja (A ciklus). Yamamoto [238] egy alternatív útvonalat javasolt az amid képződésére (B ciklus).

Elképzelése szerint a nukleofil reagensként jelenlévő amin támadása a karbonil ligandumon játszódik le, így kialakítva egy aril-karbamoil-palládium(II) komplexet (E). Számos kutató támogatja ezt az elképzelést, azonban a szén-monoxid beékelődése a katalitikus ciklus során már szobahőmérsékleten is gyorsan végbemegy, ezért ez az útvonal kevésbé tűnik valószínűnek. Mindemellett, mivel az acilcsoport kialakulása lényegében irreverzibilisnek tekinthető, a szén-monoxid beékelődése tűnik meghatározónak az egyszeres karbonilezés során várt termékek képződéséért [239]. Ezzel egyidőben a kettős karbonilezés is végbemehet. Ebben az esetben szénmonoxid beékelődését és az acilkomplex kialakulását követően a felszabadult üres koordinációs helyre egy második CO molekula koordinálódik, acil-karbonil-palládium(II) katalitikus intermedier (F) keletkezése közben.



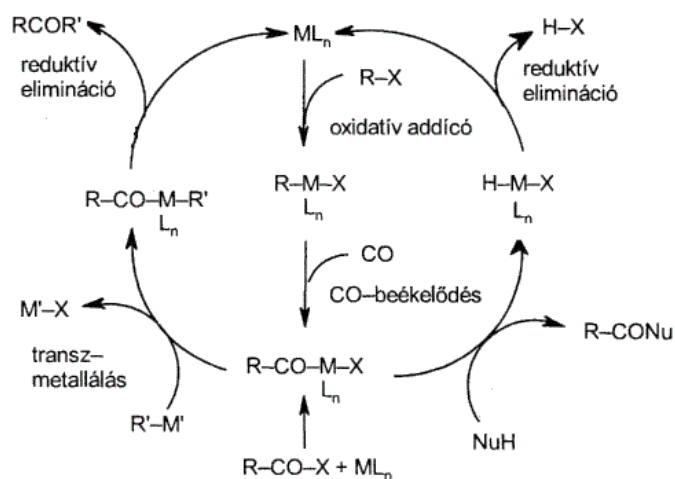
27. ábra. A palládium-katalizált karbonilezési reakciók leegyszerűsített katalitikus ciklusa

Ezután a nukleofil reagens támadása révén – attól függően, hogy amin, vagy alkoholt alkalmaztunk a reakció során – egy acil-karbamoilpalládium(II) vagy egy acil-alkoxikarbonil-palládium(II) komplex (G) alakul ki, majd reaktív eliminációval megkapjuk a megfelelő α -keto-karbonsav származékot (C ciklus). Ezt az ún. acil-karbamoil útvonalat javasolta Yamamoto és kutatócsoportja korábbi munkájuk során, ahol azt a következtetést vonták le, hogy a második szén-monoxid molekula

beékelődése nem Pd-C kötés közé történik meg, elvetve ezzel az ún. glioxil útvonalat a kettős karbonilezés során [240, 241].

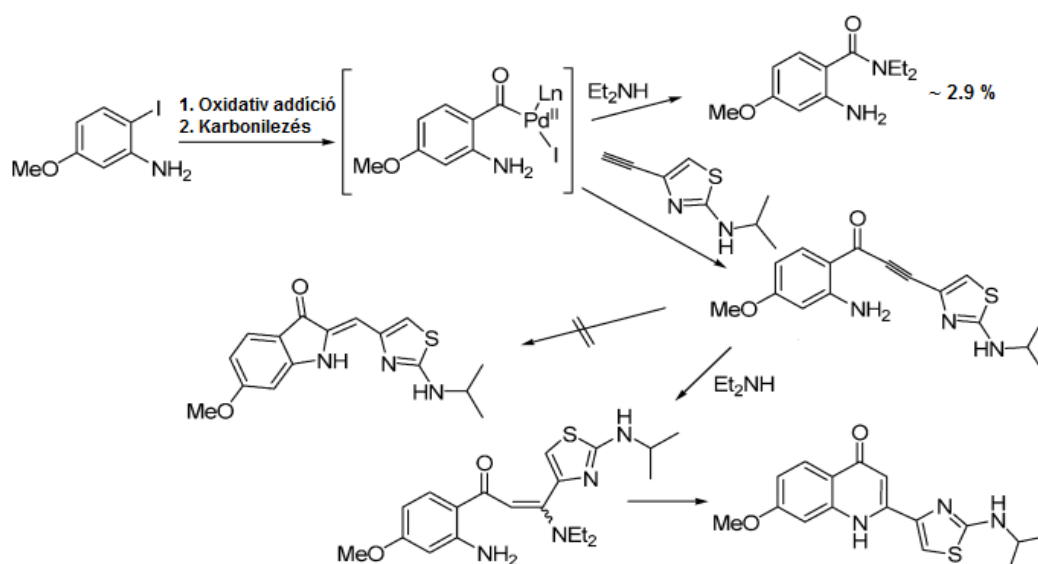
1.3.3 A karbonilatív kapcsolási reakciók és szintetikus alkalmazásuk

A szén-monoxid atmoszférában lejátszódó karbonilatív kapcsolási reakciókban, a kiindulási szerves halogenid származékot fém-organikus vegyületekkel reagáltatva, karbonil funkciós csoport építhető be a megfelelő pozíció(k)ba. A kiindulási halogenid és a reakciópartner szerkezetétől függően aszimmetrikus, optikailag aktív ketonokat, aldehideket, karbonsavakat, észtereket vagy amidokat állíthatunk elő [209-212]. Karbonilatív kereszt-kapcsolási reakció általános mechanizmusát a 28. ábra mutatja be. A katalitikus hatást a Pd(0)-komplex fejt ki, amelyet *in situ* preparálható a katalizátor megfelelő prekursor komplexéből. Ez az aktív forma alkalmas aril- és vinil-halogenidek, aril- és vinil-triflátok, allil-acetátok hatékony átalakítására. A prekursor komplexben a palládium már eleve 0 oxidációs állapotú is lehet (pl. Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂), azonban a nagyobb stabilitásuk miatt elterjedtebbek a +2 oxidációs fokú palládium vegyületek, mint pl. Pd(OAc)₂. A karbonilatív kapcsolási reakciók általános katalitikus ciklusa megfeleltethető a közvetlen kapcsolási reakciómechanizmussal, azzal a különbséggel, hogy az oxidatív addíció és a transzmetallálás lépések között történik meg a szén-monoxid beékelődés. Ennek során a jódkén (vagy jódaromás) szubsztrátum palládium(0) komplexre történő oxidatív addíciójával előálló palládium(II)-alkenil (vagy palládium(II)-aryl) komplexből olyan σ -kötést tartalmazó acil-palládium(II) komplexek keletkeznek, amelyek rendkívül reaktív acilezőszerek. Mivel a szén-monoxid beékelődési reakciója általában gyorsabb, mint a β -elimináció vagy a transzmetallálás, ezért a karbonilatív kapcsolási reakciók szelektíven játszódnak le.



28. ábra. Karbonilatív kereszt-kapcsolási reakció általános mechanizmusa [195].

Heck és munkatársai írták le elsőként az aril-jodidok és bromidok palládium-katalizált alkoxi-, hidroxi- és aminokarbonilezésével kapcsolatos úttörő munkájukat [213-215]. A karbonilatív Suzuki-kapcsolást és a palládium-katalizált hidroxikarbonilezési reakciót kombinálta Beller és munkatársai a nem szteroid gyulladásgátlók csoportjába tartozó (NSAI) suprofen és ketoprofen előállításánál [216]. A kétlépes egy-üst reakció katalizátora a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / CataCXium-A. Heterogén katalizátor rendszer, amelyet palládium nanorészecskékből (Pd-NP) állítanak elő szálal szerkezetű szilikán, hatékonyan használható (4-metoxifenol) (3,4,5-trimetoxi-fenol)-metanon szintézisé során [217], amely ismert citotoxikus vegyület, gátolja a tubulin polimerizációját és indukálja a sejt apoptózist. A Pd-NP nagy katalitikus aktivitása miatt a reakció során 0.1 m% katalizátor koncentráció alkalmazható, és 2 bar CO nyomáson 1335 TON (katalitikus ciklusszám) érhető el a 3,4,5-trimetoxi-jód-benzol átalakítása során. Terminális alkinek szerves halogenid származékkal történő karbonilatív Sonogashira-kapcsolási reakciója lehetőséget nyújt egy későbbi intramolekuláris addíciós lépést követően változatos szerkezetű heterociklusok előállítására. Ezt a lehetőséget használja ki a kinolon szerkezeti egységet tartalmazó, a hepatitis-C vírus (HCV) NS3 proteáz inhibitor, BILN 2061 jelzésű vegyület előállításakor Farina és munkatársai [218]. A kinolon származékot 70% -os izolált hozammal kapjuk, 2-jód-5-metoxianilinból és tiazolil-acetilénből kiindulva, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ katalizátor jelenlétében Et_2NH -ban 120 °C-on, 17 bar CO nyomás mellett. A reakció érdekessége, hogy ilyen körülmények között csak 2,9% amidképződést tapasztalunk annak ellenére, hogy a nukleofil dietil-amint oldószerként használjuk [29. ábra].

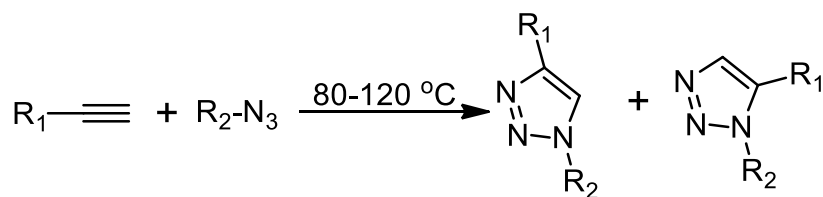


29. ábra. BILN-2061 jelzésű vegyület szintézise.

1.3.4 Azid-alkin [3+2] típusú cikloaddíciós reakciók

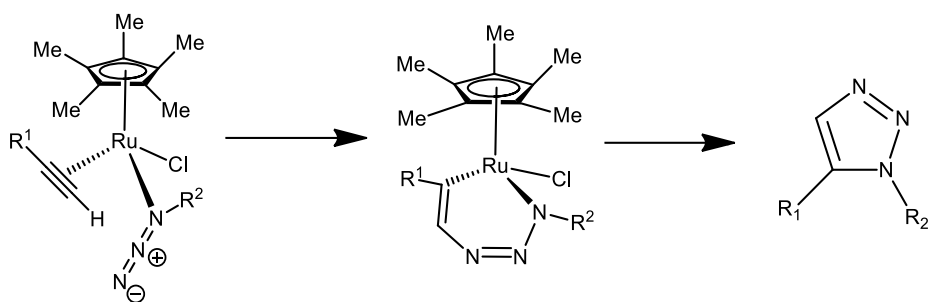
A triazolok előállításának legegyszerűbb módja az 1,3-dipoláris cikloaddíció. A reakcióban, jellegét tekintve egy dipolarofil és egy 1,3-dipólus jellegű molekula reagál egymással. A dipolarofilek általában szén-szén, szén-nitrogén, kettős vagy hármas kötéssel rendelkeznek, illetve karbonil származékok is lehetnek. Az 1,3-dipólusok preparatív kémiai tárháza pedig szinte kimeríthetetlen, szerkezetüket tekintve két csoportba oszthatók; az allil és a propargil-allenil típusúakra. Az 1,3-dipólusok előállítása *in situ* módon történik a reakció során. A triazolok előállítása szempontjából az azid-alkin [3+2] cikloaddíció a legfontosabb. A jelenség már régóta ismert az irodalomban [219].

A folyamat értelmezését *Huisgen* adta meg [220]. Az azid komponens a dipólus, mely a propargil-allenil típusba sorolható, a terminális vagy láncközi alkin pedig a dipolarofil. A reakció során két regioizomer, az 1,4- és az 1,5-diszubsztituált triazol keletkezik közel azonos mennyiségben [30. ábra].



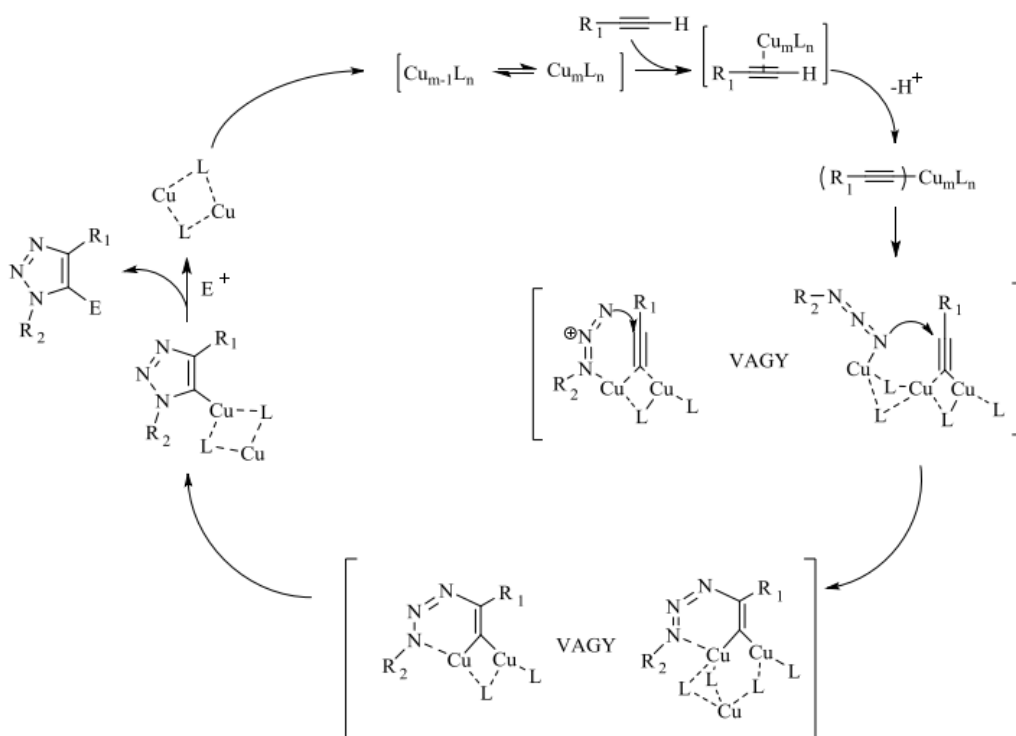
30. ábra. A Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció.

Réz(I) sók jelenlétében a cikloaddíció regio szelektívvé tehető, mivel az 1,4-izomer keletkezése 10⁷-szer gyorsabb a katalitikus körülmények között. Az azidok és acetilének réz(I)-sók által katalizált reakciójáról egymástól függetlenül számolt be Sharpless [221] és Meldal [222] kutatócsoportja. A reakcióhoz szükséges réz(I)-sót általában réz(II)-szulfát nátrium-aszkorbát [221] segítségével történő *in situ* redukciójával generálják. Ezen kívül természetesen számos más rézforrás is ismert, mint például különböző réz(I)-sók [222] és különböző ligandumokkal alkotott rézkomplexek [223, 224]. A közelmúltban Sharpless és munkatársai [225] számoltak be ruténium-komplexek (pl. CpRuCl(PPh₃)₂) által katalizált a Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddícióról, amely az 1,5-regioizomer keletkezéséhez vezetett. A ruténium-katalizált reakció mechanizmusára a szerző javaslatot is tett [31. ábra], mely szerint a reakció során hatta gú ruténiumot tartalmazó metallaciklus keletkezik, amely redukzív eliminációs lépésen keresztül szolgáltatja az 5-ös helyzetben szubsztituált triazol származékot.



31. ábra. Ruténium-komplex által katalizált Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció.

A triazol funkció jelenléte számos szempontból előnyös a molekula tulajdonságait tekintve. Elektronszerkezete hasonlít az aminocsoportéra, melyet a természetben is előforduló, erős biológiai hatással rendelkező vegyületek is gyakran hordoznak; oxidációval, redukcióval és hidrolízissel szemben viszonylag érzéketlen. A triazolgyűrű a meglehetősen nagy dipólusmomentuma miatt H-híd kötés kialakítására képes, mely elősegíti a receptorkötődést az élő szervezet vizes közegében [226], az N-2 és N-3 nitrogénatom akzeptorként, valamint a gyűrű egyetlen hidrogénje a C-5-ös atomon az amidcsoport protonjához hasonlóan donorként viselkedhet. Ugyanakkor bizonyított, hogy a katalitikus körfolyamat nem a periciklusos reakcióknál megszokott koncertikus mechanizmussal megy végbe, hanem többlépéses folyamattal magyarázható [227] [32. ábra].



32. ábra. A CuAAC feltételezett reakciómechanizmusa

A szubsztrátumok széles köre, hozzáférhetősége és az enyhe reakciókörülmények mind az anyagtudományi, mind a gyógyszerészeti kutatások körében elősegítették az azid-alkin kapcsolás elterjedését. Kisebb egységek „összeklikkelésével” oligopeptideket [228] oligoszacharidokat [229], dendrimereket [230] állítottak elő. Nemcsak polimervázak felépítésére, hanem szerves molekulák polimer hordozóhoz, illetve más, megfelelően funkcionizált felületekhez (pl. nanocsövek, sejtmembránok) való kötésére is megoldást jelenthet a reakció. A közelmúltban folyadékkristályokat [231] állítottak elő klikk-reakció segítségével. Új gyógyszerhatóanyagok fejlesztése nagyszámú vegyület szintézisét követeli meg. A moduláris elven építkező „klikk-kémia” jelentős hatást gyakorolt e területre is. Az 1,2,3-triazolok biológiai szempontból lényeges sajátossága, hogy a merev heterociklusos váz utánozza a peptidkötés atomjainak elrendeződését [232]. Bár a kapcsolódó csoportok közötti távolság valamivel nagyobb, mint a peptidkötés esetében, ugyanakkor a heterociklusos váz a hidrolitikus hasításnak ellenáll. Talán éppen a peptidkötéshez való hasonlóságnak köszönhetően, jónéhány biológiailag aktív triazol származékot sikerült azonosítani, így például találunk közöttük HIV-ellenes hatóanyagokat [233], antibakteriális szereket [234], enzim inhibitorokat [235] és más területeken aktív anyagokat. Mivel a CuAAC reakció vizes közegben, szobahőmérsékleten is megbízhatóan működik, és az élő szervezet más folyamataival nem mutat kölcsönhatást (bioortogonális reakció [236]), ezért élő sejtek jelölésére, például fluoreszcens festésére, is alkalmas. A szupramolekuláris sajátosságokat mutató komplex rendszerek szintézise során is kiválóan alkalmazható a „klikk-kémia”, Csók Zsolt és munkatársai különféle fémionokra szelektív szenzorokat állítottak elő rezorcinarén alapú kavitand alapvázon [237].

2. A KUTATÓMUNKA EREDMÉNYEI

2.1 A kísérleti munka célja

Munkám során új típusú rezorcinarén-alapú kavítandók szintézisét és az előállított vegyületek különböző spektroszkópai módszerekkel történő szerkezetvizsgálatát tűztem ki célul. Célkitűzéseim a következő pontokban foglalhatók össze:

1. Az alsó és / vagy felső peremen olyan funkciós csoportokat tartalmazó szerkezeti egységek kialakítása, amelyek lehetővé teszik az új típusú rezorcinarén-alapú kavítandók vizes, vizes-alkoholos közegben történő felhasználását.
2. A felső peremen olyan jelzőcsoportok kialakítása, amely egy adott „target” elem, vegyület szelektív megkötését biztosítja.
3. A kavítandvázon alkalmazott hagyományos homogénkatalitikus szintetikus reakcióutak mellett, új és nagyhatékonyságú szintetikus eljárások kidolgozása és optimalizálása, úgymint Sonogashira-kapcsolások, klikk-reakciók, illetve aminokarbonilezési reakciók vizsgálata megfelelő kiindulási anyagokon.
4. A reakciókörülmények és a különböző nukleofilek szelektivitásra gyakorolt hatásának vizsgálata.
5. A kavítandók szerkezetét alapvetően befolyásoló inter- és intramolekuláris kölcsönhatások vizsgálata aminokarbonilezési reakción keresztül.
6. Az előállított új vegyületek izolálása és jellemzése.

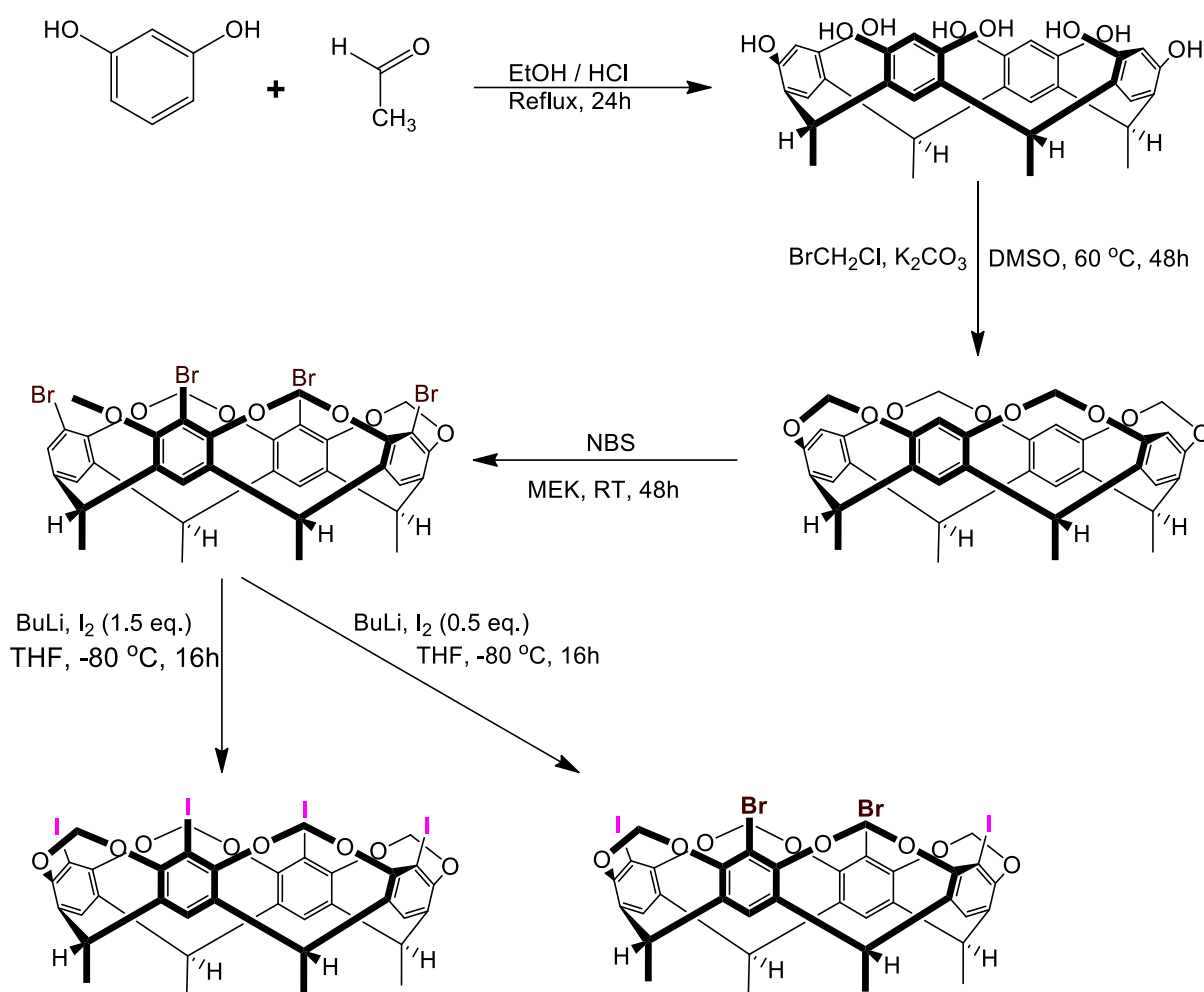
2.2 Kavítand alapvegyületek kialakítása

A rezorcinarén-alapú kavítandoknak három stratégiaileg fontos szerkezeti része van: alsó perem, felső perem, illetve a felső peremre épített szint, szintek (15. ábra). A többlépcsős szintézis során alulról felfelé építjük fel a kiindulási kavítand származékunkat (32. és 33. ábra). A kavítandok szintézisének (is) kulcsfontosságú az olyan optimális reakciókörülmények megtalálása, amelyekkel kikerülhető a hagyományos tisztítási eljárások (pl. oszlopkromatográfia, átkristályosítás) alkalmazása, mivel azok nagymértékű anyagvesztéssel járnának. Az alapváz apoláris jellege miatt a kavítand származékok nem kedvelik a poláris oldószereket, így az esetek többségében a reakcióelegy feldolgozása a szűrés - bepárlás - vizes mosás - bepárlás - poláris oldószerezrel (EtOH, MeOH, aceton) való mosás nagytisztaságú (>95% - ^1H NMR alapján) terméket eredményez. Azokban az esetekben, amikor nem működött a fent említett feldolgozási módszer, a szerkezettől függően alkalmazható az oszlopkromatográfias tisztítás, esetenként nagy hatékonysággal. A szintéziseknél bevett gyakorlat az adott reakciók monitorozása, azonban a kavítand származékok nagy mól tömegéből (M_r : 1500-3000) és szerkezetéből adódóan csak erősen korlátozott analitikai módszer jöhetett számításba: NMR és a MS-MALDI-TOF. A költséghatékonyságot és az adott műszer elérhetőségét szem előtt tartva, a reakciók során 24, illetve 48 órás mintavételezés történt. A mintákat ^1H -NMR méréssel vizsgáltam. A gyakorlati tapasztalatom szerint 48 óránál nagyobb idejű mintavételezésre nincs szükség, mivel termékképződés nem figyelhető meg valamennyi reakció esetén. Egyes esetekben az izolált vegyületek MS-MALDI-TOF módszerrel is vizsgálhatók voltak.

2.2.1 Az alapváz szintézise

Első lépésben a monomer építőelemek sav-katalizált kondenzációs reakciójával kapjuk a kalix[4]rezorcinarén származékot. A kiindulási rezorcinol származék **a**) 2-metilrezorcín, amennyiben a későbbiekben a felső peremre további szintet akarunk kapcsolni, **b**) rezorcinol, ha közvetlenül az alapvázat alkotó aromás gyűrűn akarunk reakciócentrumot kialakítani – ez a reakcióút alkalmas a C_{4v} szimmetriájú termékek helyett a C_{2v} szimmetriájú származékok előállítására [33. ábra]. A kondenzációs reakcióban alkalmazott aldehid származék **c**) acetaldehid, amennyiben az átmenetifém-katalizált szintézisekben alkalmazott kavítand vázra

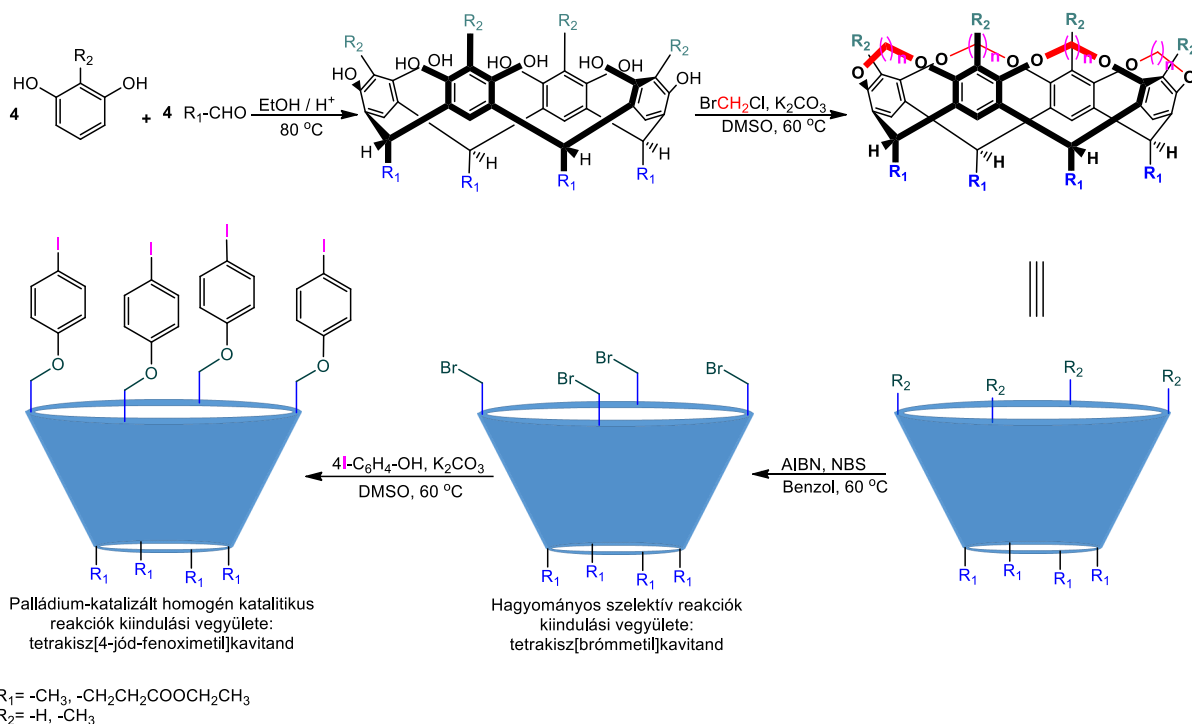
van szükség, **d**) metil-4-oxobutanoát, ha az alapvázba olyan poláris szerkezeti részeket kell beépíteni, amelyek lehetővé teszik később a vizes közegben történő gazda-vendég kölcsönhatás kialakítására képes származékok előállítását. A következő lépésben a képződött oktol származékot ciklizáljuk a felső peremen éterkötések kialakításával: az egymással szemközti fenolos hidroxilcsoportokat esetemben $-CH_2-$ csoport kapcsolja össze. A kiindulási kondenzációs reakció eredményeként kapott merev struktúrájú szerkezet a felső peremen maximálisan $-(CH_2)_3-$ egységet enged beépíteni a szemközti fenolos hidroxilcsoportok közé.



33. ábra. Rezorcín alapú kavitand származékok totálszintézise.

A felső perem zárásánál, amennyiben dioximetilén hidat akarunk kialakítani, tapasztalatom szerint csak olyan dihalogenid származék használható, amely különböző halogén atomokat tartalmaz. Így a $-CH_2-$ csoport $ClCH_2Br$ reagens alkalmazásával építhető be. A $-(CH_2)_2-$, illetve $-(CH_2)_3-$ esetében már pl. reaktívabb dítózilátokat kell alkalmazni. Habár az irodalomban fellelhető olyan szintézis leírat ahol a $-(CH_2)_2-$, illetve $-(CH_2)_3-$ csoportokat

$X_1X_2(CH_2)_2$, $X_1X_2(CH_2)_3$ ($X_1=X_2$ és $X_1 \neq X_2$) típusú reagensekkel építették be, ezeknek a leiratoknak a többszöri reprodukciós kísérletei nem hozták a várt eredményt. Tapasztalatom szerint a $ClCH_2Br$ -nal végrehajtott felső peremzárás és a kondenzációs reakció közel kvantitatív kitermeléssel végrehajtható.

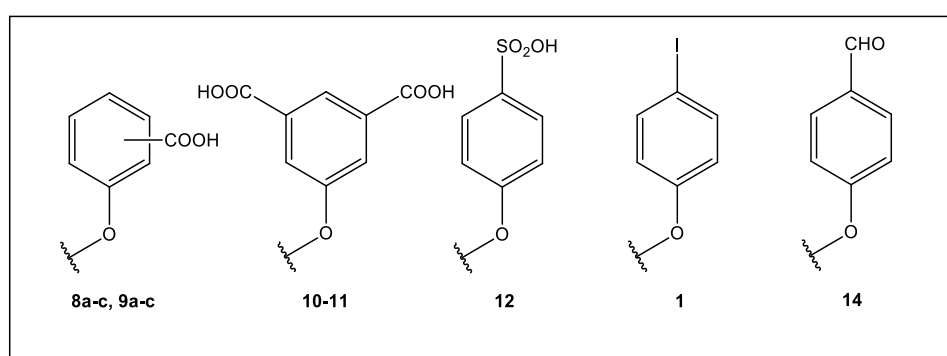


34. ábra. Rezorcín alapú kavitand származékok totálszintézise.

2.2.2 Tetrakis[brommetil]kavitand és alkalmazása éterszintézisekben

A felső peremzárás eredményeként kapott tetrakis[metil]kavitand funkcionálizálására kézenfekvő lehetőséget kínál a benzil helyzetű brómozás. A brómgyök forrása a *N*-brómszukcinimid (NBS), míg a gyök iniciátor az azo-bisz(izobutironitril) (AIBN) volt száraz benzol oldószerben. Habár a kiindulási kavitand és a termék is csak részlegesen oldódott az oldószerben, a reakció teljes mértékben lezajszódott. A szintézis optimalizálásával a gyökös reakciókra jellemző hektikusságot sikerült kiküszöbölni, és a kitermelést konzekvens magas értéken tartani. A gyökös brómozással kapott tetrakis[brommetil]kavitand kiváló kiindulási anyaga a hagyományos szelektív reakcióknak: a választott reakció az alapváz tovább építésére az alkoxid- / fenoxidion és primer alkil-halogenid S_N2 típusú reakcióján alapuló Williamson-féle éterszintézis. A klasszikus Williamson-éterszintézisek mellett léteznek (pl. átmenetifém-katalizált) számos egyéb reakciók is, amelyek lehetőséget kínálnak C-O kötés kialakítására aril-

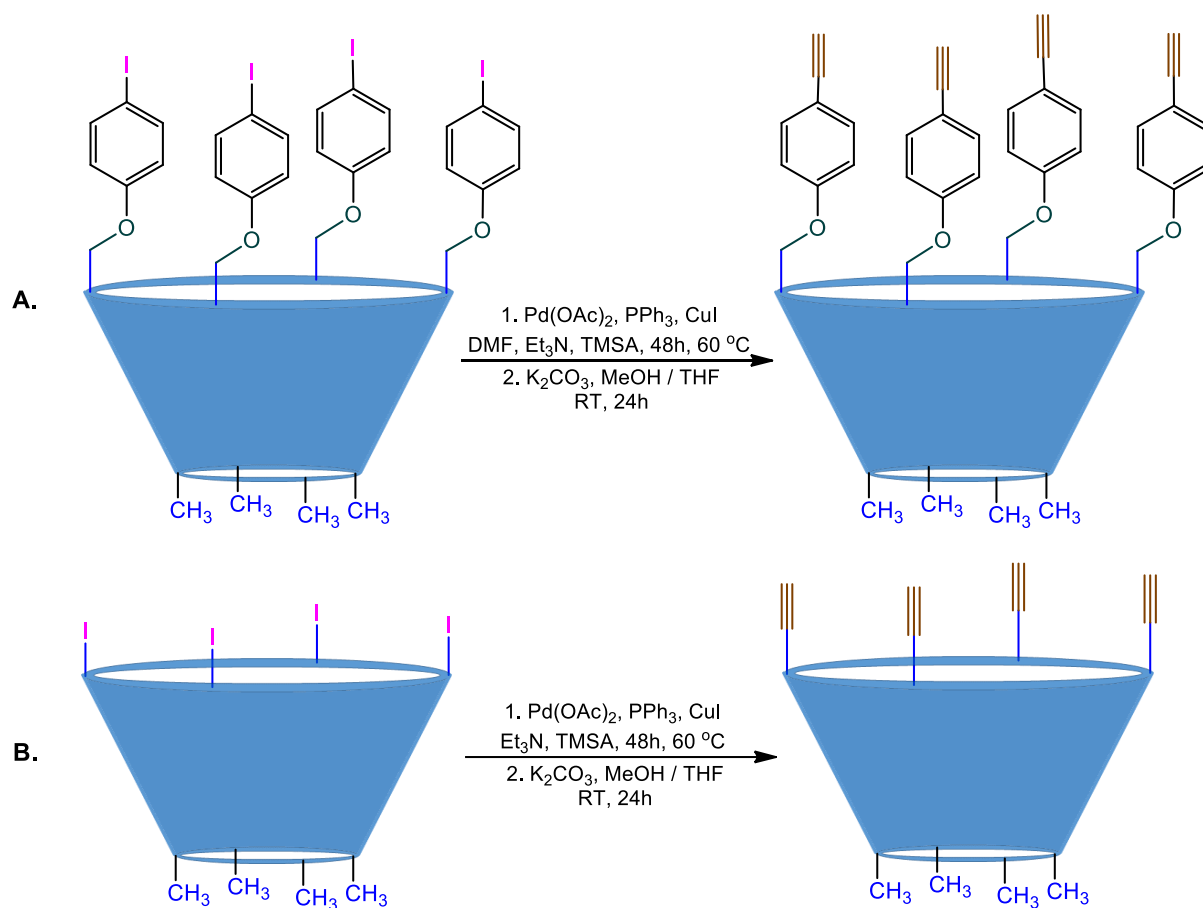
vagy benzil-halogenidekből és alkoholokból kiindulva. Azonban a DMSO / K_2CO_3 rendszer optimalizálásával egy nagyhatékonyságú, kevésbé toxikus, egyszerű feldolgozási módszert lehetővé tevő paraméterek miatt lett ideális választás a Williamson-féle éterszintézis. Az elérhető, rendkívül változatosan funkcionizált fenol származékok lehetőséget adnak a későbbi, célzott felhasználásnak megfelelő szerkezet kialakítására [35. ábra]: vizes, vizes-alkoholos közegben történő gazda-vendég kölcsönhatás vizsgálata (**8a-c**, **9a-c**, **10-12**), koordinációs kémiában gyakran használatos Schiff-bázis ligandumok előállítása (**15a-c**), az átmenetifém-katalizált homogénkatalitikus reakciók kiindulási alapvegyületül szolgáló tetrajód származék szintézise (**1**).



35. ábra. Williamson-féle éterszintézissel kialakított kavitand származékok.

2.2.3 Tetrakis[4-etinil-fenoximetil]kavitand előállítása

Amennyiben terminális acetilént akarunk előállítani Sonogashira reakcióval, úgy elvben acetilén molekulát kellene használnunk reagensként, amely gyakorlati szempontból, különösen laboratóriumi méretben, körülményes. Alternatív lehetőségként kínálkozik aril-halogenidek kapcsolása védőcsoportot tartalmazó acetilénnel, melyből a védőcsoport eltávolítása után a kívánt terminális acetilén származék keletkezik [36. ábra]. Védett acetilén származék a trimetilszilil-acetilén, míg a védőcsoport eltávolítása fluoridionok (TBAF) jelenlétében tetrahidrofuránban, vagy metanol-tetrahidrofurán elegyben K_2CO_3 jelenlétében 25°C-on történt. A tetra-n-butil-ammónium-fluoridot a későbbi reakciónál lecseréltem kálium-karbonátra, mivel tapasztalatom szerint a TBAF képes a kavitand-üregben a gazda-vendég kölcsönhatáson keresztül komplexálódni, és az onnan való eltávolítása nehézkes. A komplexálódásra az ¹H-NMR mérések alapján következtettem. A spektrumon a TBAF maradék jelei, a tisztítási metódust többször is elvégezve (magasabb hőmérsékleten is) megmaradtak. A K_2CO_3 hatékonysága közel ugyanakkora, mint a TBAF-é.



36. ábra. A tetrakis[4-etinil-fenoximetil]kavitand (A) és a tetrakis[etinil]kavitand (B) szintézise.

A Sonogashira-kapcsolás alkalmazása a kavitand alapvázon rávilágított a szupramolekuláris rendszerek egyik fontos jellemzőjére, miszerint a molekulaegyüttesek új és olykor meglepő tulajdonságokra tesznek, tehetnek szert az őket felépítő molekulákhoz képest: tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitandból kiindulva a szokásos oldószereket (THF, DMF) lehet alkalmazni, magas kitermelések mellett (80-92%). Ezzel szemben a tetrakis[jód]kavitand esetében Et₃N mint bázis és oldószer használatával érhető el a magas kitermelés. A többi hagyományos oldószer inhibítorként viselkedik a reakcióban ezen az alapvázon. A jelenség egyik magyarázata lehet a szterikus gátlás, amit az oldószer molekulák gazda-vendég kölcsönhatásának kialakulása okoz a belső üregben. Dimetil-formamid esetében ¹H-¹H NOESY NMR mérésekkel kimutattam a belső üregben lévő, két komplexált dimetil-formamid molekula, melyek csak oszlopkromatográfiás tisztítással sikerült eltávolítani az üregből. Mindkét alapvázból kiinduló szintézisnél különös figyelmet kell fordítani a kapcsolási reakcióban alkalmazott fém katalizátorok eltávolítására. A védőcsoport eltávolítását végző

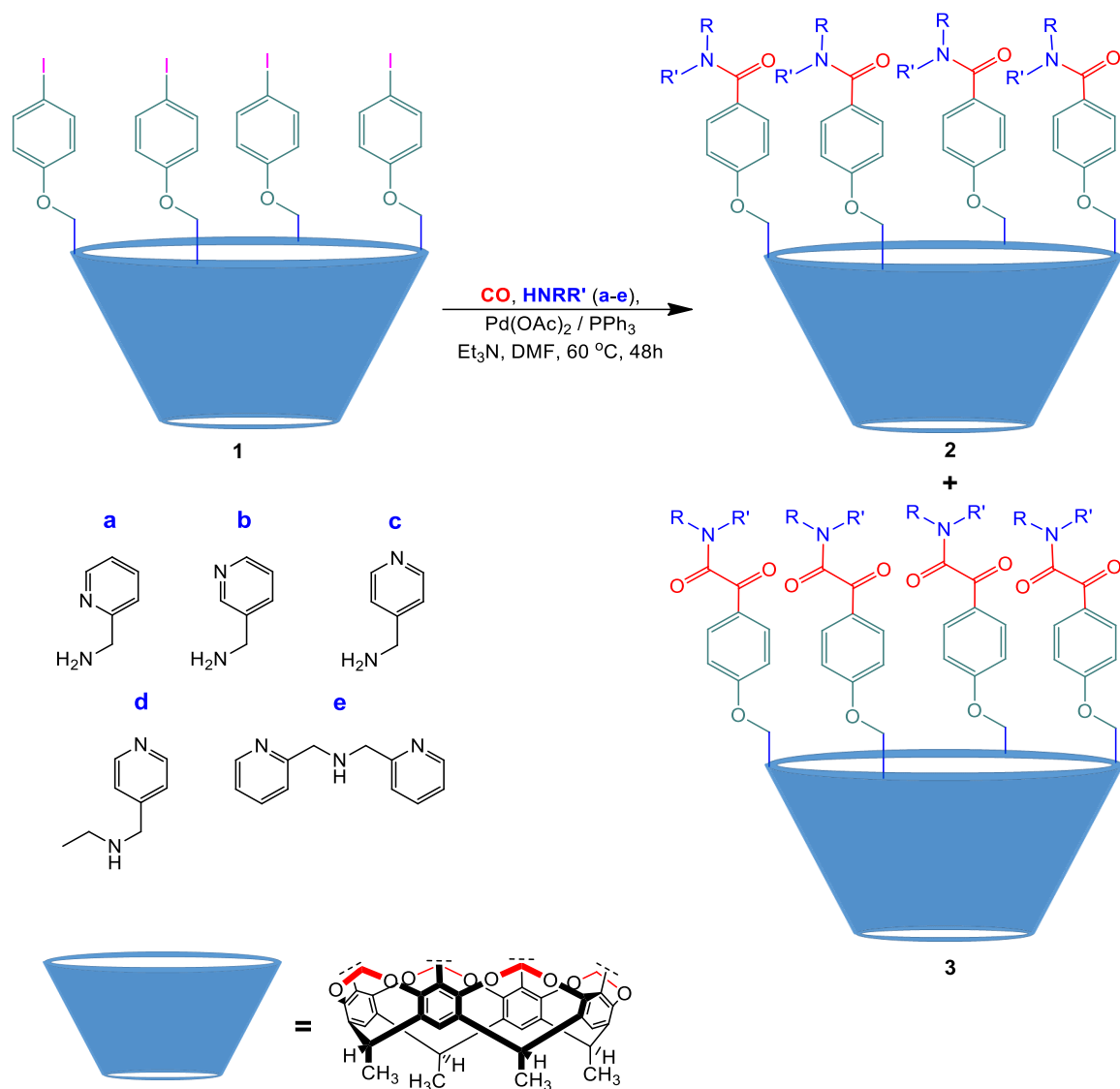
reakcióban jelenlévő Cu(I)-ion, már ppm-es koncentrációban is előtérbe helyezi (közel kvantitatíve, szoba hőmérsékleten, 2 óra után) a Glaser-féle kapcsolási reakciót, amelynek eredménye egy oldhatatlan dimerizált vagy polimerizált kavítand származék.

2.3 Aminokarbonilezési reakciók tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítand alapvázon

2.3.1 Pikolilaminok alkalmazása *N*-nukleofilként palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban

A kutatócsoportunkban népszerű és széleskörben tanulmányozott aminokarbonilezési reakciót kiterjesztve a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítand alapvázra, lehetőség nyílik a gazdavendég kölcsönhatás kialakítására képes szerkezeti részek kiépítésére az alapvázon. A pikolilamin származékoknak kedvező koordinációs kémiai és farmakológiai tulajdonságai ismertek, ezért *N*-nukleofilként való alkalmazásuk ideális választás az aminokarbonilezési reakciókban.

Tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítandot (**1**) reagáltattam szén-monoxid atmoszférában különböző primer- és szekunder- aminokkal (2-pikolilamin (**a**), 3-pikolilamin (**b**), 4-pikolilamin (**c**), *N*-etil-4-pikolilamin (**d**), di-2-(pikolil)amin (**e**)) in situ kialakított palládium (0) katalizátor jelenlétében [37. ábra]. A nagy reakciókészségű, koordinatív telítetlen palládium(0) katalizátor a prekuzorként használt palládium(II)-acetát trifenil-foszfinnal történő redukciója során képződik. Az elvégzett reakciók során, melyeknél közel teljes volt a konverzió (>99%), megfigyelhető volt minden esetben a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítand alapvázra jellemző tetra-szelektivitás, miszerint mind a négy reakciócentrumon lejátszódott a reakció, valamint teljes kemoszelektívással járt az átalakulás az egyes kavítand molekulára nézve.



37. ábra. Alkalmazott pikolilamin származékok a karbonilezési reakciókban.

Nem tapasztaltam karbonsavamid és 2-oxokarbonsavamid részegységeket tartalmazó vegyes kavitand molekula képződését. Atmoszférikus szén-monoxid nyomáson a várt karbonsavamid (**2a-2d**) mellett megfigyeltem kismennyiségben (< 2%, kivéve a **d**-jelzésű aminnél) a két CO beékelődésével keletkező 2-oxokarbonsavamid (**3a-3d**) típusú termék képződését (1. táblázat).

Ez utóbbi származék nagy hozamú szintéziséhez szükséges az optimális szén-monoxid nyomás beállítása. Nagy CO nyomáson (40, 60 és 90 bar) végzett kísérletek alapján, a 40 bar szén-monoxid nyomás az ideális a 2-oxokarbonsavamid származék előállítására. 40 bar felett a reakció alacsony konverzió értékkel jellemezhető, melynek oka a szén-monoxid koordinációjának előtérbe kerülése, amely gátolja a jód-aromás szubsztrátum oxidatív

addícióját. Atmoszférikus és 40 bar nyomáson végzett reakcióknál nagy reaktivitást tapasztaltam, a konverzió minden egyes esetben 99%-nál nagyobb volt, egy kivétellel: a di-2-(pikolil)aminnál (**e**) atmoszférikus körülmények között csak 5%-os konverzió mérhető. A lehetséges ok: di-2-(pikolil)amin atmoszférikus CO nyomáson két- vagy háromfogú ligandumként koordinálódik a palládiumhoz. Nagyobb CO nyomáson a di-2-(pikolil)amin koordinációja lecsökken. Érdekes megfigyelés, hogy a jód-benzolon végrehajtott analóg reakció di-2-(pikolil)amin, mint *N*-nukleofil alkalmazásával, azonos reakciókörülmények között szelektíven karbonsavamid származék képződésével jár.

A kavitand-platformon végrehajtott aminokarbonilezési reakciónál alkalmazott katalizátorrendszerrel többféle *P*-ligandum jöhet számításba. A *tert*-butilamin mint *N*-nukleofil és tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand mint szubsztrátum aminokarbonilezési modell-reakcióján keresztül hasonlítottam össze hatékonyságukat, atmoszférikus szén-monoxid nyomás mellett. Az alkalmazott *P*-ligandumok a következők voltak: PPh₃ (trifenilfoszfin), dppb (1,4-bisz(difenilfoszfino)-bután), Xantphos (4,5-bisz(difenilfoszfino)-9,9-dimetil-xantén), P(*t*Bu)₃ (tri-*tert*-butil-foszfin). Az eredmények alapján a foszfin-ligandum anyagi minősége nem volt hatással a termékképződésre, ezért a nagy mennyiségben rendelkezésre álló, olcsó PPh₃-t választottam *P*-ligandumnak a későbbi karbonilezési reakciókhoz.

1. táblázat. Tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand (**1**) aminokarbonilezése primer és szekunder aminok jelenlétében ^{a)}.

	Amin	n _{amin} [mol]	p [CO] [bar]	Konverzió ^{b)} (%)	Kemoszelektivitás ^{c)} (%)	Izolált hozam ^{d)} (%)
1	a	8	1	>99	2a (> 98), 3a (< 2)	55 (2a)
2	a	8	40	>99	2a (< 2), 3a (> 98)	69 (3a)
3	a	8	60	<5	n.i.	n.i.
4	b	8	1	>99	2b (> 98), 3b (< 2)	44 (2b)
5	b	8	40	>99	2b (< 2), 3b (> 98)	54 (3b)
6	b ^{e)}	2	40	46	2b (< 2), 3b (> 98)	44 (3b)
7	b	8	90	<2	n.i.	n.i.
8	c	8	1	>99	2c (> 98), 3c (< 2)	50 (2c)
9	c	8	40	>99	2c (< 2), 3c (> 98)	67 (3c)
10	c	8	90	<23	n.i.	n.i.
11	d	8	1	>99	2d (40), 3d (60)	24 (2d)
12	d	8	40	>99	2d (< 2), 3d (> 98)	27 (3d)
13	e	8	1	<5	n.i.	n.i.
14	e	8	40	>99	2e (< 2), 3e (> 98)	42 (3e)

- a) Reakciókörülmények: **1** / Pd(OAc)₂ / PPh₃ / Et₃N = 1 : 0.15 : 0.3 : 12, 48h., 60 °C.
- b) (Átalakult mólok száma x 4) / (Kezdeti mólok száma x 4) x 100.
- c) A nyers reakcióelegyen a következő módszerrel határozzuk meg: ¹H és ¹³C NMR.
- d) Izolált, analitikai tisztaságú termékek hozama.
- e) A megfigyelt szelektív tetraszubsztitúció esetén a legmagasabb konverzió, amelyet elérni lehetet: 50%.

*Összefoglalva elmondható, hogy a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand (**1**) aminokarbonilezése során az egyszerű jódaromás vegyületekhez hasonlóan nagy reaktivitást tapasztaltam. A 48 órás reakcióidő alatt a legtöbb kísérletben 98%-nál nagyobb konverziót sikerült elérnem. A tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand (**1**) aminokarbonilezése során a szén-monoxid nyomás kemoszelektivitásra gyakorolt hatása különösen látványos: atmoszférikus körülmények között a karbonsavamid típusú termék keletkezik nagy mennyiségben, míg nagy nyomáson a 2-oxokarbonsavamid képződése kedvezményezett. Továbbá megfigyelhető volt az alapvázra jellemző tetra-szelektivitás. Ennek egyik bizonyítéka a fél ekvimoláris mennyiségben adott 3-pikolil-aminnal végzett karbonilezési reakció, melynek során közel 50%-ban visszakaptam a kiindulási vegyületet (**1**), és emellett izoláltam 44%-ban a képződött 2-oxokarbonsavamid származékot (**3b**).*

2.3.2 Aminoszteroidok alkalmazása *N*-nukleofilként palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban

A felső peremen királis környezet kiépítése valósítható meg a palládium-katalizált aminokarbonilezéssel, amennyiben sztereogén centrummal rendelkező *N*-nukleofileket alkalmazunk [38. ábra]. A reakció során a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitandot (**1**) reagáltattam szén-monoxid atmoszférában különböző 3-aminoszteroidokkal (3 α -amino-5 α -pregnán-20-on (**f**), 3 α -amino-5 α -pregnán-20-ol (**g**), 3 α -amino-5 α -androsztán-17-on (**h**), 3 α -amino-5-androsztén-17-on (**i**)) *in situ* kialakított palládium(0) katalizátor jelenlétében.

A nagy reakciókészségű, koordinatívén telítetlen palládium(0) katalizátor a prekuzorként használt palládium(II)-acetát trifetil-foszfinnal történő redukciója során képződik. Az elvégzett reakciók során teljes volt a konverzió (>99%). Megfigyelhető volt minden esetben a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand alapvázra jellemző tetra-szelektivitás, miszerint mind a négy reakciócentrumon lejátszódott a reakció, valamint teljes kemoszelektívással járt az

átalakulás az egyes kavítand molekulára nézve. Nem tapasztaltam karbonsavamid és 2-oxokarbonsavamid részegységeket egyaránt tartalmazó vegyes kavítand molekula képződését.

A nagy mól tömegű (M_r : ~2000), négy karbonsavamid vagy 2-oxokarbonsavamid funkciós csoportot tartalmazó termékek izolálása a hagyományos elválasztásokhoz képest nagyobb kihívást jelent. Az általánosan alkalmazott tisztítási metódust (szűrés - bepárlás - vizes mosás - bepárlás - poláris oldószerrel - EtOH, MeOH, aceton - való mosás) elvégezve, a kapott terméken ^1H - és ^{13}C -NMR mérések alapján azt tapasztaltam, hogy az előállított tetrakarbonsavamid és a tetrakis[2-oxokarbonsavamid] származék a kiindulási 3-aminoszteroiddal gazda-vendég kölcsönhatásba lép. Az 1D és a 2D NMR mérések alapján egy kavítand molekula egy vendég szteroid molekulát fogad be a belső üregébe. A szintézisek során többször is megfigyeltem azt a jelenséget, mikor a képződött kavítand származék a szubsztátummal komplexet képez. Az ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumokon valamennyi esetben megfigyelhetőek voltak a szatellit csúcsok is. Együttal az ^1H -NMR spektrumokon, az proton integrál értékeken leszámolható volt a vendégmolekula protonjainak száma. Nagy szén-monoxid nyomáson a várt tetrakis[2-oxokarbonsavamid] (**3f-3g**) mellett megfigyeltem az egy CO beékelődésével keletkező tetrakarbonsavamid (**2f-2g**, ~ 8%) típusú termék képződését is. A két típusú amid termék és az üregben található szteroid szétválasztását oszlopkromatográfiás tisztítási eljárással végeztem. A vendégmolekulát sikeresen eltávolítottam a belső üregből, valamint az tetrakarbonsavamid és a tetrakis[2-oxokarbonsavamid] származékokat (**2f - 2g**, **3f - 3g**) tisztán izoláltam. A **2h - 3h**, **2i - 3i** termék elegyekben nem sikerült szétválasztanom a komponenseket oszlopkromatográfiás eljárással.

2. táblázat. Tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítand (**1**) aminokarbonilezése 3-aminoszteroidok jelenlétében ^{a)}.

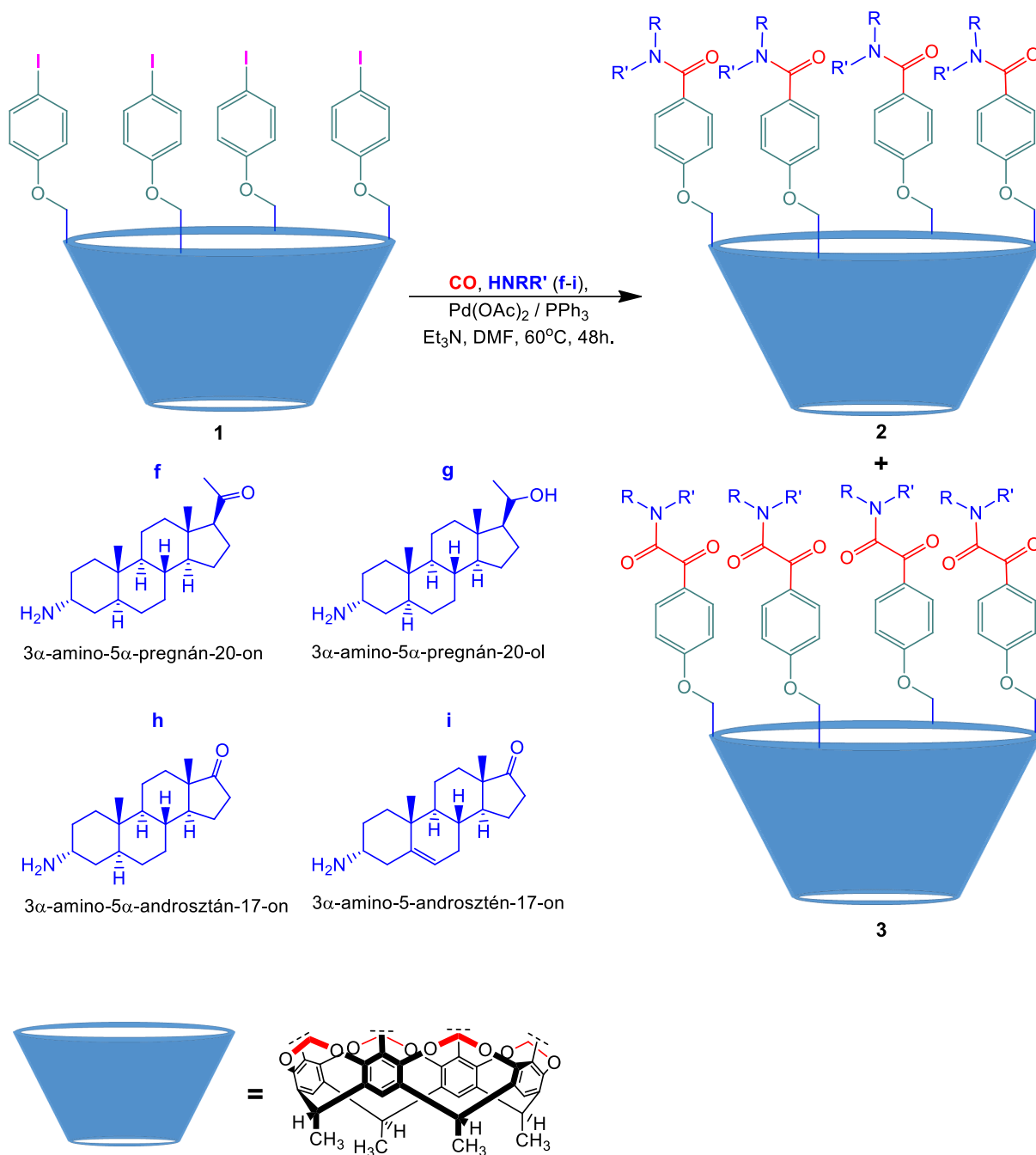
	Amin	n amin [mol]	p [CO] [bar]	Konverzió ^{b)} (%)	Kemoszelektivitás ^{c)} (%)	Izolált hozam ^{d)} (%)
1	f	8	1	>99	2f (> 95), 3f (< 5)	48 (2f)
2	f	8	40	>99	2f (8), 3f (92)	30 (3f)
3	g	8	1	>99	2g (> 95), 3g (< 5)	39 (2g)
4	g	8	40	>99	2g (7), 3g (93)	33 (3g)
5	h	8	1	>99	2h (> 95), 3h (< 5)	n.i.
6	h	8	40	>99	2h (7), 3h (93)	n.i.
7	i	8	1	>99	2i (> 95), 3i (< 5)	n.i.
8	i	8	40	>99	2i (9), 3i (91)	n.i.

a) Reakciókörmények: **1** / Pd(OAc)₂ / PPh₃ / Et₃N = 1 : 0.15 : 0.3 : 12, 48 h, 60 °C.

b) (Átalakult mólok száma x 4) / (Kezdeti mólok száma x 4) x 100.

c) A nyers reakcióelegyen a következő módszerrel határozzuk meg: ^1H - és ^{13}C -NMR.

d) Izolált, analitikai tisztaságú termékek hozama.

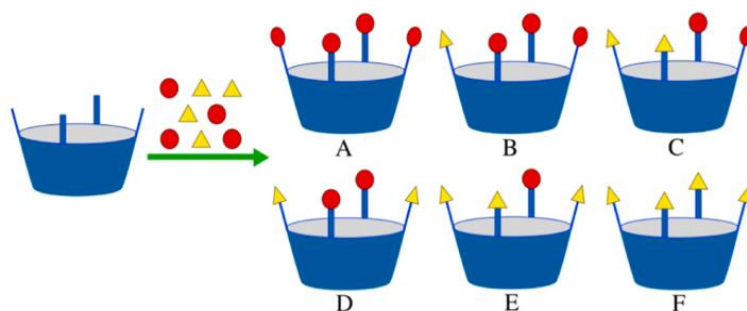


Összefoglalva elmondható, hogy a felső peremen jód-aromás funkcióscsoporttal rendelkező tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand (1) az egyszerű jódaromás vegyületekhez hasonlóan nagy reaktivitást mutat a palládium-katalizált aminokarbonilezési reakció során. N-nukleofilként kiralitáscentrummal rendelkező 3-aminoszteroidokat alkalmaztam. A kavitand alapvázhoz a királis szteroid egységet karbonsavamid és 2-oxokarbonsavamid

funkcióscsoporttal kapcsoltam. A tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand (**1**) aminokarbonilezése során a szén-monoxid nyomás kemoselektivitásra gyakorolt hatása különösen látványos: atmoszférikus körülmények között a karbonsavamid típusú termék keletkezik nagy mennyiségben, míg nagy nyomáson a 2-oxokarbonsavamid képződése kedvezményezett. A nagy térigényű 3-aminoszteroidok alkalmazása miatt a nagy nyomású karbonilezési reakciók során megnövekedett karbonsavamid képződést tapasztaltam. Megfigyelhető volt továbbá az alapvázra jellemző tetra-szelektivitás és a gazda-vendég kölcsönhatás kialakulása a képződött tetrakarbonsavamid és tetrakis[2-oxokarbonsavamid] származékoknál.

2.3.3 A tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand alapvázon végrehajtott palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban megjelenő intramolekuláris önszerveződés.

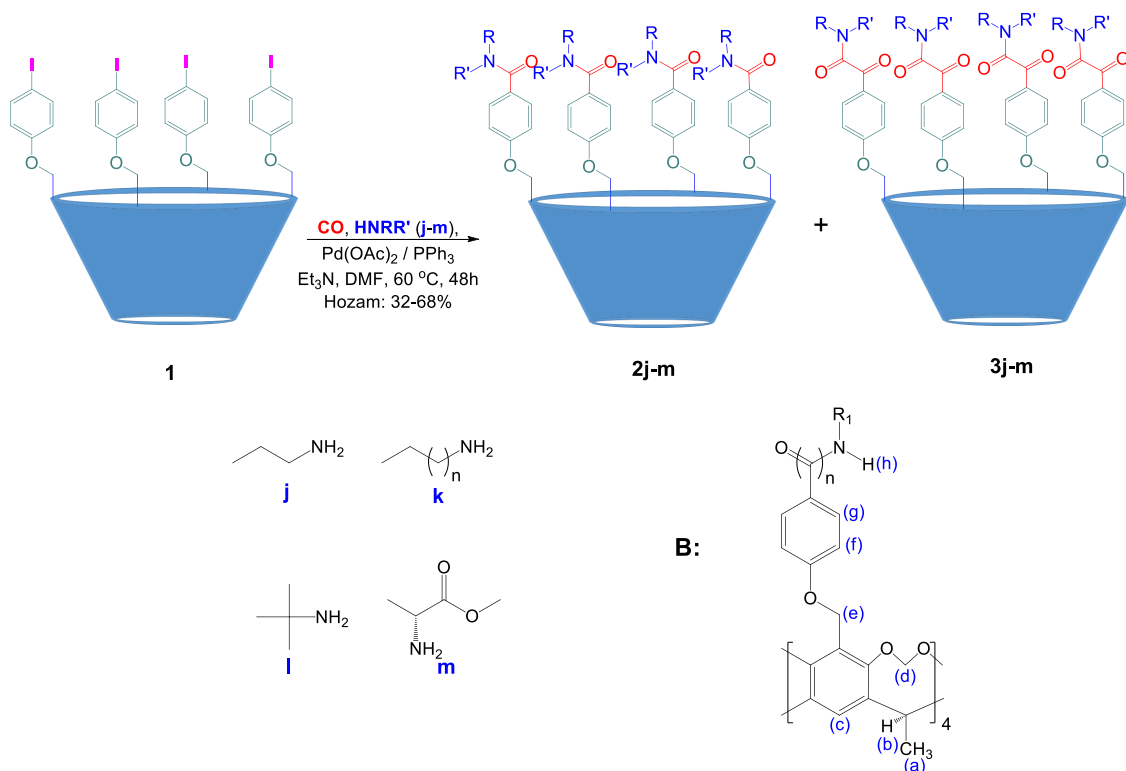
Az előző fejezetekben említett, a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand alapvázra jellemző tetra-szelektivitás részletesebb vizsgálatát tűztem ki célul. A kiindulási elképzelés a kavitand alapváz C_{4v} szimmetriájának átalakítását célozta meg. Az elképzelés szerint, ha palládium-katalizált karbonilezési reakcióban nem csak egyféle *N*-nukleofilt alkalmazunk, akkor az 1,2- (**C**) vagy a 1,3- (**D**) helyzetben azonos szerkezeti egységeket tartalmazó hibrid kavitandok állíthatók elő [39. ábra] – ezek a származékok értékes tulajdonságokkal rendelkezhetnek a gazda-vendég kölcsönhatás kialakítása során.



39. ábra. A differens aminokarbonilezés lehetséges termékei.

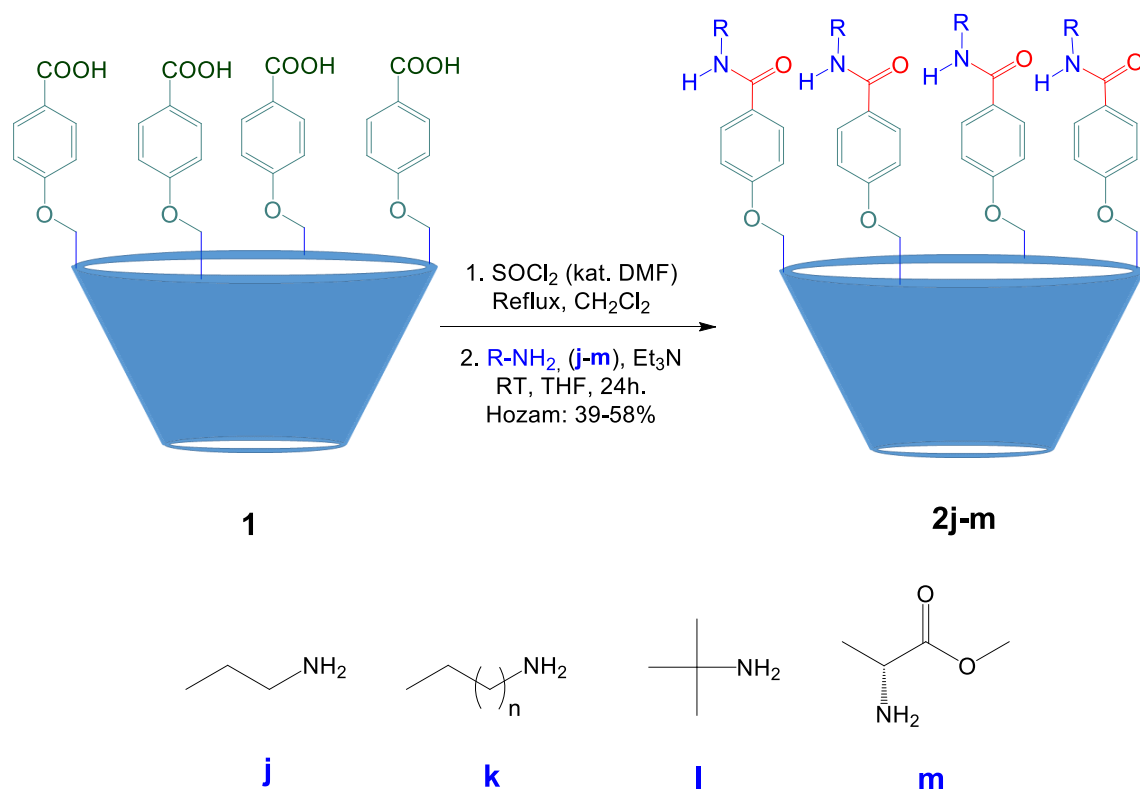
A hagyományos karbonilezési kísérleteket [40. ábra] végeztem el elsőnek: a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitandot (**1**) reagáltattam szén-monoxid atmoszférában különböző primer aminokkal (n-propil-amin (**j**), n-oktil-amin (**k**), *terc*-butilamin (**l**), D-alanin-metilészter-hidroklorid (**m**)) *in situ* kialakított palládium(0) katalizátor jelenlétében [40. ábra]. A nagy reakciókészségű, koordinatíve telítetlen palládium(0) katalizátor a prekuzorként használt

palládium(II)-acetát trifenil-foszfinnal történő redukciója során képződik. Bázisként trietil-aminot használtam, amely az aminokarbonilezés katalitikus ciklusában képződött hidrogén-jodidot köti meg. Korábbi tapasztalatoknak megfelelően a szén-monoxid nyomás kemoszelektivitásra gyakorolt hatása jelentős. Atmoszférikus körülmények között az egy szén-monoxid molekula beékelődésével képződött tetrakarbonsavamid (**2j-m**), míg nagy szén-monoxid nyomáson pedig a tetrakis[2-oxokarbonsavamid] típusú termék (**3j-m**) képződése a kedvezményezett. Meglepő függést mutatott a kemoszelektivitás a hozzáadott Et₃N mennyiségétől, kis feleslegben adva (4 ekvimoláris) atmoszférikus CO nyomáson a várt tetrakarbonsavamid (**2j-m**), míg ugyanezen nyomáson nagy feleslegben adva (20 ekvimoláris) a bázist már a tetrakis[2-oxokarbonsavamid] típusú termék (**3j-m**) képződése a kedvezményezett [3. táblázat, 1-12]. Ismét megfigyelhető volt minden esetben a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand alapvázra jellemző tetra-szelektivitás, miszerint mind a négy reakciócentrumon lejátszódott a reakció, valamint teljes kemoszelektívással járt az átalakulás az egyes kavitand molekulára nézve. Nem tapasztaltam karbonsavamid és 2-oxokarbonsavamid részegységeket tartalmazó vegyes kavitand molekula képződését.



40. ábra. Palládium-katalizált aminokarbonilezési reakcióban megjelenő intramolekuláris önszerveződés vizsgálata (B: a ¹H-NMR hozzárendeléshez szükséges jelölések).

A differens aminokarbonilezési reakcióban nagyszámú analóg szerkezetű termék képződhet, a pontos szerkezet hozzárendeléshez szükséges egy alternatív reakcióúton előállított nagy tisztaságú, pontosan ismert szerkezetű referencia vegyület. A **j-m** aminok alkalmazásával, klasszikus reakcióúton (karbonsav → savklorid → karbonsavamid) előállítottam a tetrakarbonsavamid (**2j-m**) származékokat [41. ábra].



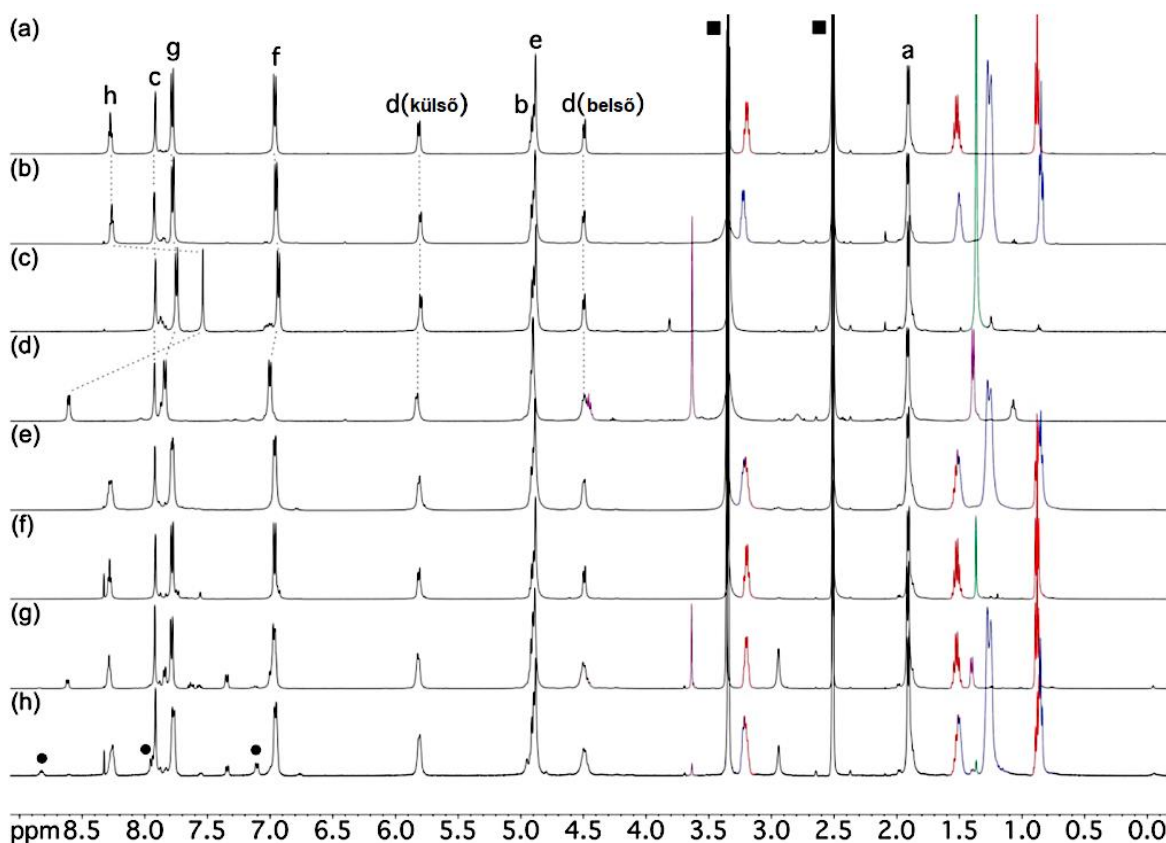
41. ábra. Referencia tetrakarbonsavamid származékok szintézise.

A palládium-katalizált differens aminokarbonilezési reakciókat atmoszférikus szén-monoxid nyomáson, DMF oldószerben, 2 ekvimoláris Et₃N bázis jelenlétében hajtottam végre. Az összes lehetséges biner amin kombinációval, illetve mind a négy amin (**j-m**) jelenlétében elvégeztem a reakciót [3. táblázat, 13-19]. Sztatisztikai szempontból a biner amin kombinációval végrehajtott aminokarbonilezési reakció hat különböző terméket eredményezhet [37. ábra]. Azonban ez a megállapítás csak a tetra-szelektívitás elfogadásával igaz, amely kizárja a vegyes kavítandók képződését. A termékek száma a tetra-szelektívitás nélkül nagyságrendileg több lehet.

A karbonilezési reakciók során kapott termékek ¹H- és ¹³CAPT-NMR spektrumait összehasonlítva az alternatív reakcióúton előállított referencia vegyületek spektrumaival [42.

ábra] megállapítható, hogy egyik esetben sem statisztikus termékeloszlást kaptam, hanem teljes kemoszelektivitás mellett a megfelelő tetrakarbonsavamid párokat. A **k-l** amin kettős keveréknél [3. táblázat, 16] a tetrakarbonsavamid pár mellett képződött még 32% tetrakis[2-oxokarbonsavamid] típusú termék (**3k**). Ebben az esetben is az önszerveződés jelentős, mivel teljes kemoszelektivitással járt az átalakulás a kavítand molekulára nézve. A kapott termékeloszlásokat vizsgálva lehetőség nyílik a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítand alapvázra vonatkoztatott, amin reaktivitási sorrend felállítására [3. táblázat, 13-18]. A **j-k** keveréknél közel azonos mennyiségben képződött a **2j-2k**. A **j-l** és a **j-m** biner keveréknél a domináns termék a **2j**. Hasonlóan a **k** amint összekeverve **l** vagy az **m** aminnal, a termék döntően **2k**, illetve **3k**. Végül a **l-m** keveréknél a domináns termék a **2m**. Ezek alapján egyértelműen adódik a reaktivitási sorrend: n-propil-amin (**j**) \approx n-oktil-amin (**k**) > D-alanin-metilészter (**m**) > *tert*-butilamin (**l**).

A négy amin (**j-m**) jelenlétében elvégzett aminokarbonilezési reakció [3. táblázat, 19] bizonyos szimmetria tulajdonságok megtartása mellett, összesen 49 különböző terméket eredményezhet. Ismét megfigyelhető volt a nagyfokú önszerveződés. A biner amin keverékeknél megállapított reaktivitási sorrend ebben az esetben is érvényesült: tetrakarbonsavamid származékok (**2j-m**) képződtek döntően (~90%), valamint minor komponensként képződött tetrakis[2-oxokarbonsavamid] (**3j**) termék. Fontos megjegyezni, hogy a termékeloszlások számszerű értékének megállapítása esetemben csak NMR mérésekkel lehetséges. A kísérletek során képződött termékek közül voltak olyanok, melyek nagyfokú szerkezeti analógiát mutatnak egymással, így ezekben az esetekben pontos termékeloszlás megállapításának van egy korlátja. Például a 3. táblázat, 19 sorában **2j** / **3j** = 15% eloszlás emiatt nem volt pontosabban megállapítható.



42. ábra. ^1H -NMR spektrum a referencia vegyületekről, illetve amin keveréssel elvégzett karbonilezési reakció termékeiről: (a) **2j**, (b) **2k**, (c) **2l**, (d) **2m**, (e) **j+k**, (f) **j+m**, (g) **k+m**, és (h) **j+k+l+m** (● 2-oxokarbonsavamid termék (**3j** és **3k**), ■ DMSO- d_6 és HDO-ból származó oldószer jelek).

Az oldószerhatást a palládium-katalizált differens aminokarbonilezési reakcióban vizsgálva megállapítható, hogy poláris közegben érvényesül hatékonyabban az önszerveződés. A 3. táblázat, 13-14 reakcióit megismételve THF-ban hasonló termék eloszlást eredményez. Míg apoláris toluol oldószerben végrehajtva már nagyobb mennyiségben (~20%) képződik valószínűleg keverék termék a megfelelő tetrakarbonsavamid származékok (**2j-m**) mellett.

3. táblázat. Tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand (1) aminokarbonilezése különböző aminok jelenlétében ^{a)}.

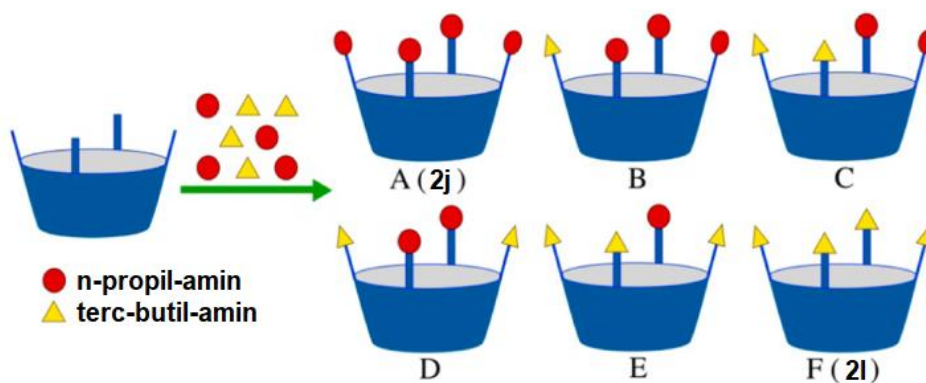
	Amin	Amin mennyiség [mol]	Bázis (Et ₃ N) mennyiség [mol]	p [CO] [bar]	Konverzió ^{b)} (%)	Kemoszelektivitás ^{c)} (%)
1	j	20	80	1	>99	2j (15), 3j (85)
2	j	20	8	1	>99	2j (80), 3j (20)
3	k	20	80	1	>99	2k (35), 3k (65)
4	k	20	8	1	>99	2k (85), 3k (15)
5	l	20	80	1	>99	2l (45), 3l (55)
6	l	20	8	1	>99	2l (65), 3l (35)
7	m	20	80	1	>99	2m (85), 3m (15)
8	m	20	8	1	>99	2m (>95)
9	j	80	80	60	>99	2j (15), 3j (85)
10	k	80	80	60	>99	3k (>95)
11	l	80	80	60	>99	3l (>95)
12	m	80	80	60	>99	3m (>95)
13	j + k	5 + 5	8	1	>99	2j (40), 2k (60)
14	j + l	5 + 5	8	1	>99	2j (92), 2l (8)
15	j + m	5 + 5	8	1	>99	2j (80), 2m (20)
16	k + l	5 + 5	8	1	>99	2k (60), 2l (8), 3k (32)
17	k + m	5 + 5	8	1	>99	2k (75), 2m (25)
18	l + m	5 + 5	8	1	>99	2l (35), 2m (65)
19	j + k + l + m	5 + 5 + 5 + 5	8	1	>99	2j (47), 2k (32), 2l (5), 2m (1), 3j (15)

a) Reakcióköörülmények: **1** / Pd(OAc)₂ / PPh₃ = 1 : 0.15 : 0.3, 48 h, 80 °C.

b) (Átalakult mólok száma x 4) / (Kezdeti mólok száma x 4) x 100.

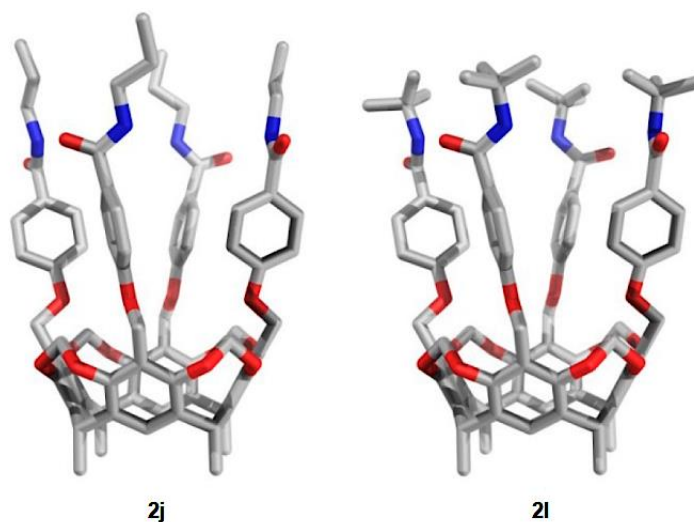
c) A nyers reakcióelegyen ¹H és ¹³C NMR segítségével határoztuk meg.

Az önszerveződés általánosságban termodinamikai vagy kinetikus kontroll mellett valósulhat meg. A termodinamikailag kontrollált önszerveződés esetén a termékek a képződési szabadentalpiájuknak megfelelő arányban keletkeznek. A stabilitásuknak megfelelő arányban (a stabilisabb termékből képződik több, a nagyobb képződési szabadentalpiával rendelkező termékből). Kinetikus kontroll esetén a termékek az aktiválási szabadentalpiájuknak megfelelő arányban keletkeznek, azaz képződési sebességüknek megfelelő arányban (a gyorsabban képződő termékből lesz több, gyorsabban pedig a kisebb aktiválási szabadentalpiával rendelkező reakció fut le).



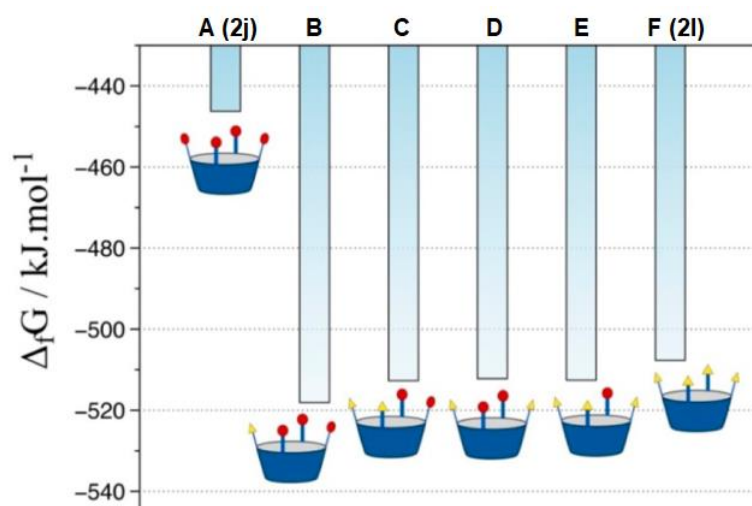
43. ábra. A differens aminokarbonilezés lehetséges termékeinek egyszerűsített szerkezete.

Rodrigo Queiroz de Albuquerque és munkatársai által végzett elméleti kémiai számítások segítettek megérteni az önszerveződés jelenségét. A következőkben ismertetném az elvégzett elméleti kémiai számítások alapjait és a belőlük kiolvasható releváns tartalmat: A molekuláris modellezéssel megkíséreltük meghatározni, a tetrakis[4-jód fenoximetil]kavitand alapvázon végrehajtott palládium-katalizált differens aminokarbonilezési reakció termékeloszlását meghatározó reakcióút jellegét. Azaz, kinetikus vagy termikus kontroll eredménye a tapasztalt nagyfokú szelektivitás. Meg kell azonban jegyezni, hogy a palládium-katalizált karbonilezési reakció kinetikájának számítása rendkívül nagy feladat lenne ezen a relatíve nagy kavitand platformon. Így a célkitűzés, a minél megbízhatóbb termodinamikai adatok számítása mind a tiszta, mind a kevert termékek képződéséről. A szemiempirikus számításokat PM6 szinten végezték vákuumban a tiszta tetrakarbonsavamid származékokra [43. ábra, A + F], valamint az összes lehetséges kevert termékekre [43. ábra, B – E]. A következő szemiempirikus számítási sorozatban az oldószerhatást a COSMO modell alkalmazásával vették figyelembe, amely implicit oldószerreteget használ, amelyet folyamatos dielektromos közeg képvisel. A geometriai optimalizálás mellett, az entalpia és entrópia értékeket is kiszámolták a fent említett összes szerkezetre [43. ábra, A – F] normálállapotra 298K-en, vákuumban és DMF oldószerben (COSMO modell). A szemiempirikus számítások eredményeként kapott **2j** (A) és **2l** (F) tetrakarbonsavamid származékok energiaminimalizált szerkezetét a 44. ábra mutatja be.



44. ábra. **2j** (A) és **2l** (F) tetrakarbonsavamid származékok számított szerkezete (hidrogéneket az átláthatóság kedvéért nem tüntettük fel).

A karbonilezési reakcióra (3. táblázat, 14 sor) vonatkoztatott szemiempirikus számítások eredményeit grafikus formában a 45. ábra mutatja be. Az ábráról kiolvasható, hogy a legnegatívabb Gibbs energia értékek mind a kevert termékekhez (B-E) rendelhetőek. A reakcióban (3. táblázat, 14 sor) major terméként tiszta tetrakarbonsavamid **2j** (92%) képződött, 8% **2l** mellett (kevert termék nem képződött). A kísérleti eredményekből megállapított amin reaktivitási sorrend (n-propil-amin (**j**) \approx n-oktil-amin (**k**) > D-alanin-metilészter (**m**) > *terc*-butilamin (**l**)) megfeleltethető, az amin funkciós csoporthoz közvetlenül kapcsolódó szénatom sztérikus állapotával: **j** \approx **k** - primer szénatom > **m** - szekunder szénatom > **l** - terciér szénatom. Közismert, hogy a sztérikus zsúfoltság a legtöbb kémiai reakció sebességét csökkenti, mivel növeli a reakció aktiválási energiáját. A tapasztalt amin reaktivitási sorrendből és a Gibbs energiák elemzéséből azt javasoljuk, hogy a palládium-katalizált differens aminokarbonilezési reakció termékeloszlását meghatározó reakcióút kinetikusan kontrollált.



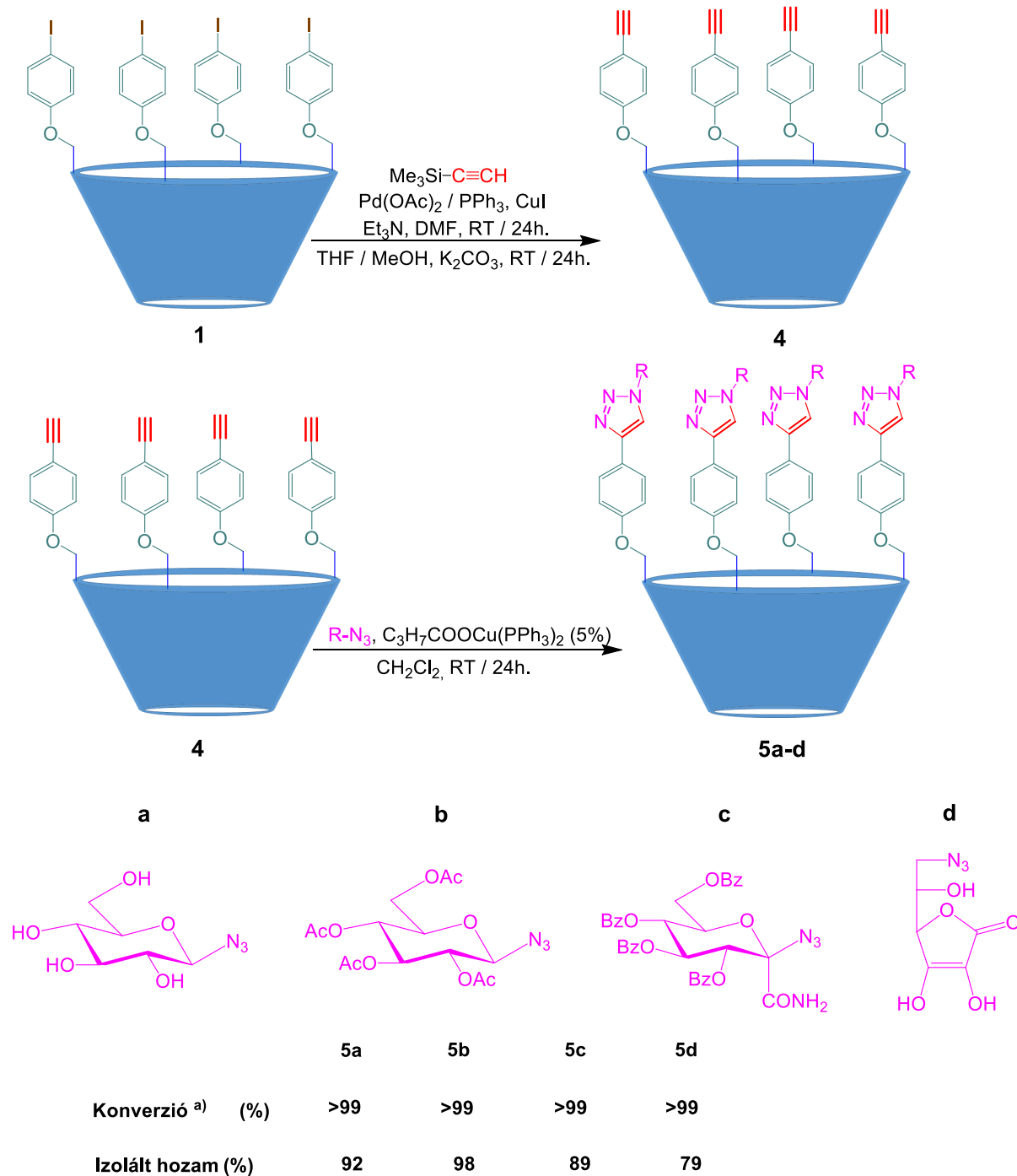
45. ábra. A szemiempirikus módszerrel számított Gibbs energia értékek a differens aminokarbonilezési reakció lehetséges termékeire.

Összefoglalva elmondható, hogy a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand alapvázon végrehajtott palládium-katalizált aminokarbonilezési reakció ideális lehetőséget nyújt a felső peremen 2-ketoamid vagy amidcsoportokat tartalmazó származékok előállítására. A tetrakis[4-(benzoil-klorid)-fenoximetil]kavitand aminálásával előállított tetrakarbonsavamid (2j-m) származékokat referencia vegyületként sikeresen alkalmaztam az egyértelmű szerkezet hozzárendeléshez, a későbbi differens aminokarbonilezési reakcióban képződött termékek azonosításához. A biner és a kvaterner amin elegyekkel végzett kompetitív palládium-katalizált karbonilezési reakciók eredményeként csak tiszta tetrakarbonsavamid származékok képződtek poláris közegben. ^1H - és ^{13}C APT NMR mérésekkel nem észleltem egyik esetben sem kevert termékek képződését. A nagyszámú lehetséges termékek közül, csak a magas szimmetria tulajdonságokkal rendelkező tetrakarbonsavamid származékok képződnek, ami egy új típusú szelektivitás megjelenését eredményezi a palládium-katalizált reakcióban. A megfigyelt szimmetria-vezérelt önválogatás kinetikusan kontrollált, amelyet alátámasztanak a PM6 szinten végzett szemiempirikus számításokból adódó termodinamikai adatok, illetve a reakciók során tapasztalt amin reaktivitási sorrend.

2.4 Azid-alkin [3+2] cikloaddíciós reakciók alkalmazása kavitandok triazol származékainak kialakítására.

Széles körben alkalmazható enantioszelektív szenzor- és szelektormolekulák fejleszthetők ki alkoholos-vizes közegre optimalizálva, ha a felső peremre polaritással rendelkező heterociklusos szerkezeti egységeket építünk be [46. ábra]. A célvegyületek szintézisére ideális választás a réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció, azaz a klikk-reakció. Első lépésben a felső peremen található aromás gyűrű alkin-részlettel való funkcionálizálását végeztem el Sonogashira-reakcióval. Az így kapott tetrakis[4-etinil-fenoximetil]kavitandot (**4**) reagáltattam diklórmetán oldószerben különböző azid származékokkal (β -D-glükopiranozil-azid (**a**); 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-azid (**b**); 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-karbonsavamid- β -D-glükopiranozil-azid (**c**); 6-azido-6-dezoxi-L-askorbinsav (**d**)) bisz(trifenilfoszfin)-réz(I)-butirát katalizátor jelenlétében. A katalizátor kiválasztásnál a fő szempont a stabilitás és a CH₂Cl₂-ban tapasztalható kiváló oldhatóság volt.

Az elvégzett reakciók során teljes volt a konverzió (>99%) nagy izolált hozamok mellett (79-98%). A nyers reakcióelegyen végzett NMR mérések alapján a tetrakis[4-etinil-fenoximetil]kavitand vázon is megfigyelhető volt minden esetben a tetra-szelektivitás. Mind a négy reakciócentrumon lejátszódott a reakció, valamint teljes kemoszelektívással járt az átalakulás az egyes kavitand molekulára nézve. A reakcióelegy feldolgozása a szűrés - vizes mosás - bepárlás - poláris oldószerrel (aceton) való mosás, nagytisztaságú (<95% - ¹H NMR alapján) terméket eredményez (**5a-b**). Szupramolekuláris sajátságokat mutató kavitand származékok új és meglepő tulajdonságok mellett olykor kellemetlen jelenségeket is mutatnak. Az **5c-d** származékok a - fent leírt - feldolgozás után oldhatatlan szilárd por formában maradtak vissza. Számos tiszta oldószerrel és oldószerkeleggyel sem sikerült újra oldatfázisba vinni a képződött terméket (**5c-d**). A reakciókörülmények (oldószer, mól arányok) és a katalizátor változtatása (CuSO₄ + Na-askorbát) is, hasonló eredményt hozott. Így a teljeskörű karakterizálásra csak az **5a-b** termékek esetén volt lehetőség.



Reakciókörülmények: **4** / **R-N₃** / katalizátor = 1 : 5 : 0.05, 24h., 25 °C.

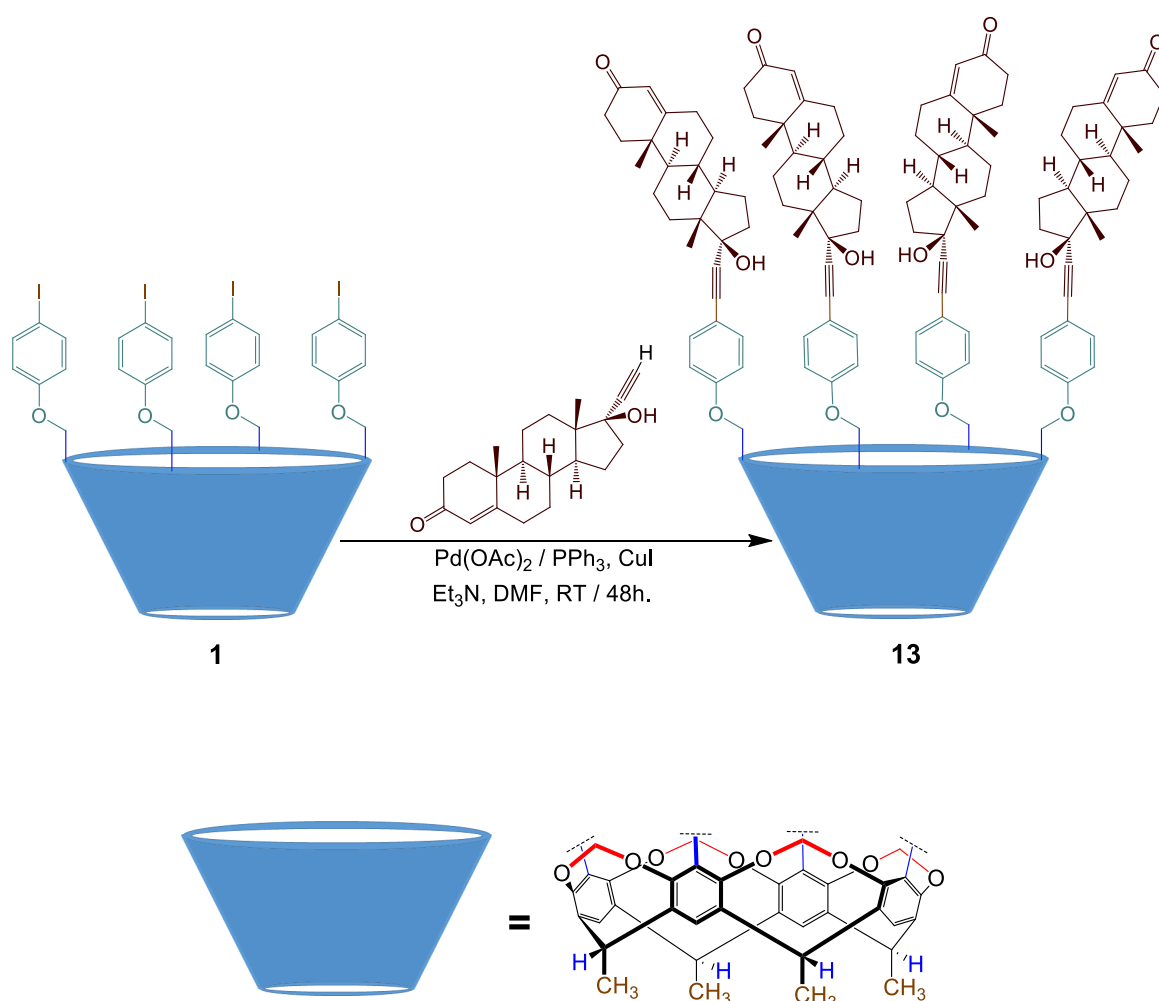
a) (Átalakult mólok száma x 4) / (Kezdeti mólok száma x 4) x 100.

46. ábra. A kavítandók triazol származékainak előállítás azid-alkin [3+2] cikloaddíciós reakció alkalmazásával.

Ha a reakciósor első lépésében, a Sonogashira-kapcsolásban a trimetilszilil-acetilén helyett kiralitáscentrummal rendelkező acetilén származékot (etiszteron) alkalmazunk, akkor a felső peremen királis környezet kiépítése valósítható meg [47. ábra]. A kapcsolási reakció teljes

konverzió mellett, kiváló kitermeléssel (91%) játszódtott le. A reakcióelegy feldolgozása után, a kapott terméken ^1H - és ^{13}C -APT NMR méréseket végezve megállapítható, hogy a tetrakis[4-(etiszteron-21-il)fenoximetil]kavitand a kiindulási etiszteronnal 1:1 arányú komplexet képez.

A kavitand belső üregében kötött etiszteron molekulát oszlopkromatográfiás tisztítással közel kvantitatív kitermeléssel eltávolíthatjuk. Valamennyi előállított kavitand származék közül a **13**-as vegyület kromatográfiás tisztítása a eredményezte a legkisebb anyagveszteséget. Feltételezésem szerint, ez a merevbb (hármaskötés által) szerkezeti struktúrából adódik. A **13**-as származékot együttműködő kollégáink sikeresen alkalmazták biológiailag fontos származékokkal történő, gazda-vendég kölcsönhatáson alapuló vizsgálatokban.



47. ábra. Felső peremen királis szerkezeti egységet tartalmazó kavitand-steroid konjugátum előállítása Sonogashira-kapcsolással.

Összefoglalva elmondható, hogy a tetrakis[4-etinil-fenoximetil]kavitand alapvázon végrehajtott réz(I)-katalizált azid-alkin [3+2] cikloaddíciós reakció enyhe reakciókörülmények

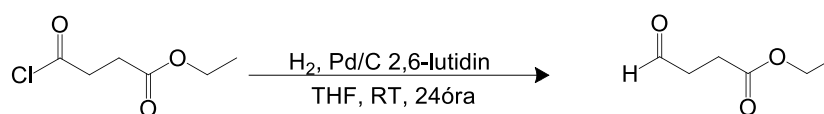
között magas hozamok mellett alkalmas a cukor-kavitand konjugátumok szintézisére. A β -D-glükopiranozil-aziddal (a) és a 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil-aziddal (b) végzett klick - reakció termékeinek oldhatósága több oldószerrel (MeOH, EtOH, THF) is jelentősen javult a kiindulási alapvázhhoz képest. Ez a tulajdonság kiváló lehetőséget nyújt gazda-vendég kölcsönhatás vizsgálatára többféle oldószerben. A 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-karbonsavamid- β -D-glükopiranozil-azid (c) és a 6-azido-6-dezoxi-L-aszkorbinsav (d) klick - reakciójának feldolgozás során a termék oldhatatlan szilárd formába került. A jelenség mögött dimerizációs vagy polimerizációs folyamatok állhatnak. A felső peremen királis környezettel rendelkező kavitand-szteroid konjugátum szintézise valósítható meg nagy hatékonysággal a tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavitand alapvázon végrehajtott Sonogashira-kapcsolással. Megfigyelhető volt minden esetben a kavitand alapvázra jellemző tetra-szelektivitás, miszerint mind a négy reakciócentrumon lejátszódott a reakció, valamint teljes kemoszelektívással járt az átalakulás az egyes kavitand molekulákra nézve.

2.5 A felső peremen karboxilcsoportot és szulfonsavcsoportot tartalmazó vízoldható kavitandok előállítása.

A gazda-vendég kölcsönhatások igen fontos szerepet játszanak élő szervezetekben lejátszódó biokémiai folyamatok irányának, sebességének, egyensúlyainak befolyásolásában. Ahhoz, hogy az alapvetően apoláris karakterű kavitandvázat a biológiai rendszerekkel kapcsolatos fizikai-kémiai vizsgálatokban alkalmazni lehessen, az alapvázhhoz nagy polaritású és megfelelő funkcionalitású szerkezeti részeket kell kapcsolni. Ennek érdekében célul tűztük ki a vízben, vagy vizes-alkoholos elegyben jól oldódó és gazda-vendég kölcsönhatás kialakítására képes kavitand származékok előállítását. Kézenfekvő választás az oldhatóság optimalizálására és a gazda-vendég kölcsönhatás kialakítására a karbonsav és szulfonsav funkciós csoport. A kavitand-alapvázra két helyre kapcsolhatjuk, a különböző karbonsav vagy szulfonsav részegységet tartalmazó új molekula részleteket: az alsó vagy a felső peremre.

Az alsó perem funkcionálisítását az ötlépéses szintézisút első lépésében végeztem el a megfelelő aldehid származék kiválasztásával (2.2.1 fejezet). A metil lábat az acetaldehid, míg a butanoát lábat etil-4-oxobutanoát felhasználásával alakítottam ki a sav-katalizált reakcióban 2-metilrezorcinnal. A későbbi reakciók miatt az utolsó lépésig a karbonsav funkciós csoportokat metil- vagy etil-észter védőcsoporttal láttuk el (PG = -CH₃, -CH₂CH₃). A védőcsoportokat Claisen-alkáli reagenssel távolítottam el THF oldószerben 70-90%-os

kitermeléssel. Az etil-4-oxobutanoát előállítása a megfelelő sav-kloridból történt Rosenmund-reakcióval [48. ábra].



48. ábra. Etil-4-oxobutanoát előállítása Rosenmund-reakcióval.

A felső perem funkcionizálására ideális lehetőséget kínál a klasszikus szintetikus kémia egyik fontos reakciója, a Williamson-féle éter szintézis [49. ábra]. A szintézisben alkalmazott fenol származékokat a 4. táblázat foglalja össze.

4. táblázat. Williamson-féle éter szintézissel nyerhető vízoldható, a felső peremen karboxil-, szulfonsav-, vagy formilcsoportot tartalmazó kavitandok előállítása ^{a)}.

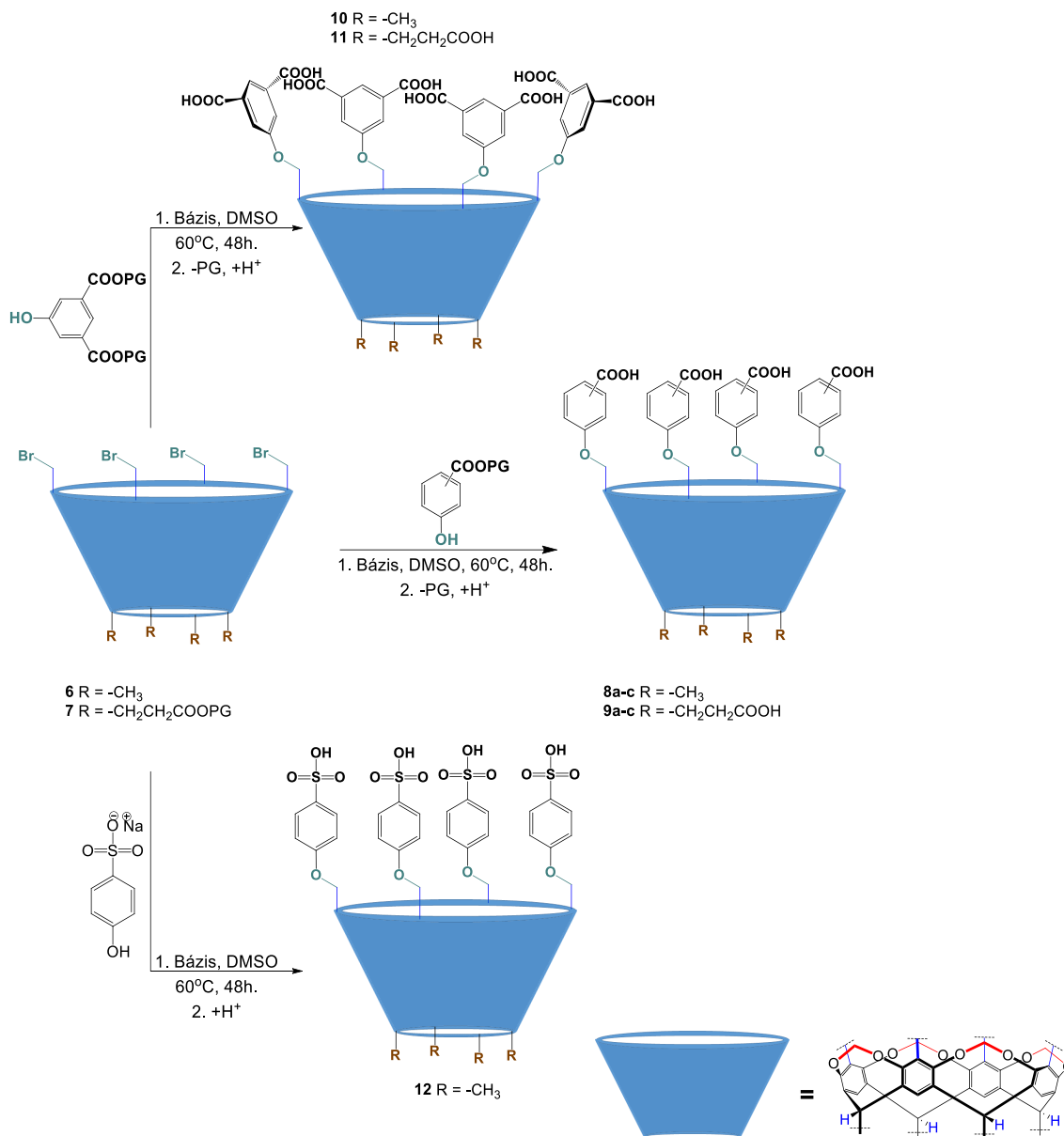
	Kiindulási kavitand	Fenol származék	Konverzió ^{b)} (%)	Izolált hozam (%)	Termék
1	6	2-hidroxibenzoesav	>98	73	8a
2	6	3-hidroxibenzoesav	>98	85	8b
3	6	4-hidroxibenzoesav	>98	92	8c
4	7	2-hidroxibenzoesav	>98	77	9a
5	7	3-hidroxibenzoesav	>98	82	9b
6	7	4-hidroxibenzoesav	>98	91	9c
7	6	Dimetil-5-hidroxi-izoftalát	>98	84	10
8	7	Dimetil-5-hidroxi-izoftalát	>98	90	11
9 ^{c)}	6	Nátrium-4-hidroxi-benzolszulfonát	>98	79	12
10	6	4-hidroxi-benzaldehyd	>98	93	14

a) Reakcióköörülmények: **6** vagy **7** / fenol származék / K₂CO₃ = 1 : 6 : 7, 48 h, 60 °C.

b) (Átalakult mólok száma x 4) / (Kezdeti mólok száma x 4) x 100.

c) A reakciónál a bázis NaH.

A kiindulási tetrakisz[brómmetil]kavitand (**6**, **7**) oldhatósága miatt korlátozott számú oldószer jöhetett csak számításba. A DMSO oldószer az optimális választás mind a kiindulási kavitand mind az alkalmazott bázis szempontjából. A THF, DMF közegben elvégzett reakciók rendre kisebb hozammal jártak. Valamennyi előállított termék esetén megfigyelhető volt az oldhatóság jelentős javulása számos oldószerben, míg a **9c**, **10**, **11**, **12**-es vegyületek esetében a vízoldhatóságot is sikerült elérni.



49. ábra. A vízben vagy vizes-alkoholos elegyben oldódó kavítandók előállítása Williamson-féle éter szintézissel.

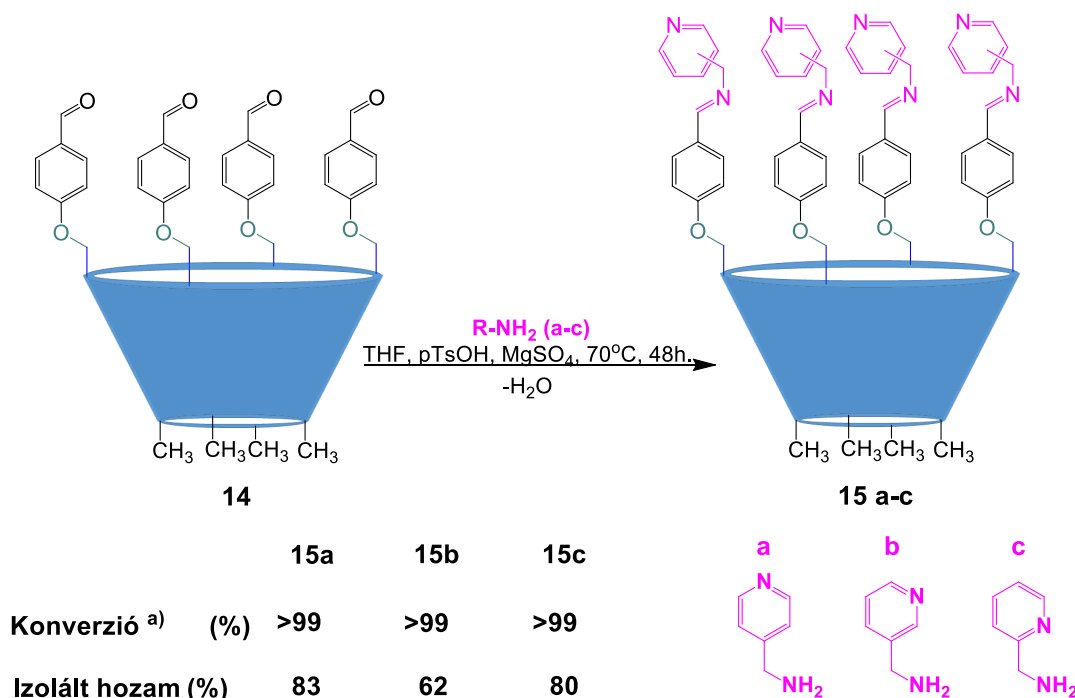
A fenilcsoporton különböző pozícióban található karboxilcsoportnak az izolált hozamra való hatása valamennyi esetben következetes volt: *para* > *orto* > *meta*. A differenciálódás a hozamokban a védőcsoportok eltávolítása után lett szembeutnő, az éterszintézis után közvetlenül néhány %-on belül volt az izolált hozam. A tapasztalt sorrend összefüggésben lehet a karboxilcsoportok között kialakuló intramolekuláris kölcsönhatással. A felső peremen *para* pozícióban karboxilcsoportot tartalmazó kavítandó származékoknál a legkisebb szomszédos

funkciós csoportok irányában kialakuló másodlagos intramolekuláris kölcsönhatás. Az *orto*- és a *meta*-pozíciónál ez a hatás nagyobb lehet.

Megfigyelhető volt minden esetben a tetrakis[brómmetil]kavitand alapvázra jellemző tetra-szelektivitás, miszerint mind a négy reakciócentrumon lejátszódott a reakció. Nem tapasztaltam vegyes részegységeket tartalmazó kavitand molekula képződését.

A **8c** származékot együttműködő kollégáink sikeresen alkalmazták biológiailag fontos származékokkal történő gazda-vendég kölcsönhatáson alapuló vizsgálatokban.

A teljesség kedvéért meg kell említenem, hogy az első próbálkozás a karbonsavszármazékok előállítására a Williamson-féle éter szintézissel előállított aldehid funkciós csoportot tartalmazó kavitand származékok (pl. **14**) oxidációján keresztül történt. Azonban az enyhétől a erőteljes reakciókörülményekig sokféle reakciókörülményt megvizsgálva sem sikerült 0-5% konverzió értékről elmozdulni. A kipróbált oxidálószer: KMnO_4 , H_2O_2 , Cr(VI), Oxone[®] voltak. A jelenség egyik magyarázata lehet a felső peremen található négy formilcsoport között kialakuló kooperatív másodlagos kötés által előidézett nagyfokú szerkezeti stabilitás.



Reakciókörülmények: **14** / R-NH_2 / katalizátor = 1 : 8 : 0.08, 48h., 70 °C.

a) (Átalakult mólok száma x 4) / (Kezdeti mólok száma x 4) x 100, ¹H-NMR mérés alapján

50. ábra. Kavitand alapú Schiff-bázisok előállítása pikolil-aminok felhasználásával.

A tetrakis[4-formil-fenoximetil]kavitand (**14**) származék inaktív az oxidációs reakciók szempontjából, azonban a felső peremen található négy formil csoport kiváló kiindulási alapot biztosít szupramolekuláris ligandumok szintéziséhez. A valószínűsíthetően négyfogú ligandumok (**15a-c**) fémionokkal képezhetnek komplexet. A felső peremen aldimin funkció csoportot tartalmazó kavitand származékok szintézise során, a tetrakis[4-formil-fenoximetil]kavitandot (**14**) reagáltattam különböző primer aminokkal (4-pikolil-amin (**a**), 3-pikolil-amin (**b**), 2-pikolil-amin (**c**)) vízmentes közegben (THF), *p*-toluolszulfonsav katalizátor és MgSO₄ jelenlétében [50. ábra]. A reakciók teljes konverzió mellett közepes vagy nagy kitermeléssel játszódtak le. A MgSO₄ vízmegkötő szerepe jelentős a reakció során, mivel hiányában mind a konverzió, mind a kitermelés lényegesen alacsonyabb.

*Összefoglalva elmondható, hogy a tetrakis[brómmetil]kavitand (6, 7) alapváz felső peremén végrehajtott Williamson-féle reakcióval sikeresen előállítottam enyhe reakciókörülmények között, jó hozamok mellett vizes vagy vizes-alkoholos közegben gazdavidég kölcsönhatás kialakítására képes kavitand származékokat. Valamennyi előállított vegyület esetén megfigyelhető volt az oldhatóság jelentős javulása többféle oldószerben, míg a **9c**, **10**, **11**, **12**-es vegyületek vízoldhatóak. Szerkezet-reaktivitás szempontjából megállapítható, hogy a három különböző (orto-, meta-, para-) monohidroxibenzoesav származék közül a para-hidroxibenzoesavnál a legnagyobb, míg orto-hidroxibenzoesavnál a legkisebb az izolált hozam. Az egyik lehetséges magyarázat a tapasztalt sorrendre, a felső peremen található karboxilcsoportok között kialakuló intramolekuláris kölcsönhatás. A felső peremen található négy formilcsoportot reagáltatva különböző primer aminokkal kondenzációs reakcióval sikeresen állítottam elő négyfogú szupramolekuláris ligandumokat közepes és magas hozamokkal. Az átmenetifém-katalizált reakciókhoz hasonlóan, a tetrakis[brómmetil]kavitand alapvázra is jellemző a tetra-szelektivitás.*

3. Metodikai rész

3.1 A kísérleti munka során felhasznált anyagok előállítása, minősége

A szintézisek során alkalmazott kiindulási anyagok és reagensek: 2-metilrezorcin, rezorcin, acetaldehid, etil-4-klór-4-oxobutanoát, bróm-klórmetán, *N*-brómszukcinimid, kálium-karbonát, trietil-amin, *n*-butil-lítium, különböző szubsztituált fenol származékok, trimetil-szilil-acetilén, tetra-*n*-butil-ammónium-fluorid, tionil-klorid a Sigma-Aldrich termékei. Az *N*-nukleofilként alkalmazott aminok (*terc*-butilamin, glicin-metilészter-hidroklorid, alanin-metilészter-hidroklorid, pikolil-amin származékok, *n*-propilamin, *n*-oktilamin). Oldószerek (etanol, metanol, dimetil-szulfoxid, *N,N*-dimetilformamid, metil-etil-keton, tetrahydrofuran, hexán, kloroform, diklórmetán, toluol, etil-acetát). A foszfin ligandumok (trifenilfoszfin, 1,4-bisz(difenilfoszfino)-bután, 4,5-bisz(difenilfoszfino)-9,9-dimetil-xantén, tri-*terc*-butil-foszfin), a palládium forrásként használt palládium(II)-acetát, réz(I)-jodid a Sigma-Aldrich és a VWR cég nagy tisztaságú termékei voltak, melyeket további tisztítás nélkül használtam.

A 3-aminoszteroid származékokat Prof. Dr. Wölfling János és Prof. Dr. Schneider Gyula kutatócsoportja szintetizálta a Szegedi Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékén. Az etiszteront a Richter Gedeon Nyrt. szteroidkémiai kutatócsoportja állította elő. A cukor-azid származékokat (β -D-glükopiranozil-azid, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-azid, 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-karbonsavamid- β -D-glükopiranozil-azid) illetve a 6-azido-6-dezoxi-L-aszkorbinsav származékot és a bisz(trifenilfoszfano)-réz(I)-butirát katalizátort Dr. Agócs Attila és Dr. Nagy Veronika állította elő PTE ÁOK Orvosi Kémiai Tanszékén.

A munkám során használt gázokat (argon, szén-monoxid, hidrogén) a Linde gáz Magyarország Zrt. forgalmazza. Az argon gázt inert munkák során általánosan alkalmazott vákuum/argon rendszerben használtam, kálium-hidroxiddal, szilikagélre rétegzett foszfor-pentoxiddal, kobalt(II)-kloriddal és Cu(I)-kloriddal töltött üvegcsőveken keresztülvezetve víz- és oxigénmentesítettem.

Az oszlopkromatográfiához Sigma-Aldrich által forgalmazott szilikagél oszlopot (Silica gel 60, 0,063-0,200 mm (70-230 mesh), 60, 1,5-2 mm (60-100 mesh), 90, 0,7-2,3 mm (70-230 mesh)) használtam.

A nagy szén-monoxid nyomáson végzett kísérleteket egy 100 ml térfogatú rozsdamentes acélból készült autoklávban végeztem. Az adott hőmérsékletet olajfürdővel biztosítottam. A kevertetést és a hőmérsékletszabályozást egy IKA fűthető mágneses keverő biztosította.

3.2 Az előállított vegyületek műszeres analitikai jellemzése

Az előállított termékek szerkezetének meghatározásához Bruker Avance III 500 NMR készüléket használtam, a minták oldószere CDCl_3 , illetve DMSO- d_6 volt. A molekulák jellemző funkciós csoportjainak azonosítását Nicolet 5700 FT-IR (Thermo) típusú infravörös spektrofotométerrel végeztem el, a mintakészítés során KBr pasztillákat alkalmaztam. Az elemanalízis mérések EA 1110 CHNS elemanalizátorral, a MALDI-TOF spektrumok Autoflex II TOF/TOF spektrométerrel (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) pozitív ion módban készültek, 337 nm pulzáló nitrogén lézer felhasználásával (feszültség: 20.0 kV, mátrix: DHB). A vegyületek olvadáspontjait Boetius olvadáspontmérő készülékkel határoztam meg. Az értékeket nem korrigáltam.

3.3 A termékek előállítása, jellemzése

3.3.1 Alapváz előállítása

Kalix[4]rezorcinarén származék előállítása: 16,1 mmol 2-metilrezorcint vagy rezorcint feloldunk 12 ml etanol és 3,6 ml 37%-os sósav elegyében egy 50 ml-es gömblombikban 0-5 °C jeges-vizes fürdőn. A lombik tartalmát mágneses keverővel kevertetjük. Előre behűtött zárható üvegbe bemérünk 16,12 mmol acetaldehidet vagy etil-4-oxobutanoátot. Az üveget és tartalmát ismét lehűtjük, majd részletekben adjuk az aldehid származékot a reakcióelegyhez. A reakcióelegyet 15 percen át kevertetjük gömblombikban 0-5 °C jeges-vizes fürdőn, ezt követően a lombikot visszafolyós hűtővel látjuk el és tartalmát egy éjszakán át 80 °C-on refluxoltatjuk. Ezután a lombik tartalmát jeges vízre öntjük és a kivált anyagot üvegszűrőn szűrjük és behűtött etanol víz 1:1 arányú elegyével semleges pH-ra mossuk. Kevés hexánnal mossuk, vákuum alatt szárítjuk 80 °C-on.

Felső peremzárás éterkötések kialakításával: 3,00 mmol kalix[4]rezorcinarén származékot és 24,00 mmol K_2CO_3 -ot argon áram alatt 100 ml-es oldalszáras gömblombikban

feloldunk 35 ml dimetil-szulfoxidban. Az elegyet mágneses keverővel látjuk el és egy órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezt követően 36.0 mmol ClCH_2Br -t adunk a reakcióelegyhez, visszafolyós hűtővel és argon labdával látjuk el a lombikot és $60\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertetjük egy éjszakán át argon atmoszféra alatt. Másnap a csapadékos oldatot szobahőmérsékletre hűtjük és 200 ml 4 %-os sósavoldatra öntjük. A kivált anyagot üvegszűrőn szűrjük és mossuk kis részlet metanollal, majd vákuum alatt szárítjuk $80\text{ }^\circ\text{C}$ -on.

Gyökös brómozás (2-metilrezorcín alapú kavitand származékknál): 3.00 mmol tetrakis[metil]kavitandot, 1.0 mmol 2,2-azo-bisz(izobutiro)-nitrilt (AIBN) és 30.0 mmol vízmentes *N*-brómszukcinimidet (NBS) 250 ml-es oldalszáras gömblombikban argonáram alatt feloldunk 80 ml benzolban. A lombikot visszafolyós hűtővel és argonlabdával látjuk el és a reakcióelegyet refluxoltatjuk 6 órán keresztül, majd hozzáadunk újabb 1.0 mmol 2,2-azoizobutiro-nitrilt (AIBN). Ezután egy éjszakán át refluxoltatjuk $80\text{ }^\circ\text{C}$ -on. Másnap a vörös színű reakcióelegyről a benzolt lepároljuk és a bepárlási maradékot acetonnal mossuk, a kivált csapadékot üvegszűrőn szűrjük, kevés acetonnal mossuk, vákuum alatt szárítjuk $80\text{ }^\circ\text{C}$ -on.

3.3.2 Tetrakis[brómmetil]kavitand alkalmazása éterszintézisekben

6.00 mmol szubsztituált fenol származékot és 12.0 mmol K_2CO_3 -ot argon áram alatt 100 ml-es oldalszáras gömblombikban feloldunk 30 ml dimetil-szulfoxidban. Az elegyet mágneses keverővel látjuk el és egy órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezt követően 1.00 mmol tetrakis[brómmetil]kavitandot 5.0 ml dimetil-szulfoxidban oldva adunk a reakcióelegyhez cseppenként, visszafolyós hűtővel és argon labdával látjuk el a lombikot és $60\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertetjük egy éjszakán át argon atmoszféra alatt. Másnap a csapadékos oldatot szobahőmérsékletre hűtjük és 100 ml 4 %-os sósavoldatra öntjük. A kivált anyagot üvegszűrőn szűrjük és mossuk több részlet metanollal (vagy acetonnal), majd vákuum alatt szárítjuk $80\text{ }^\circ\text{C}$ -on.

Az etil- vagy metil-észter formájában védett karbonsav származékknál a védőcsoport eltávolítását Claisen alkáli reagenssel végeztem: Mágneses keverővel, hűtővel felszerelt gömblombikba bémértem 0.2 mmol etil- vagy metil-észter formájában védett kavitand karbonsav származékot, majd feloldottam 20 ml tetrahydrofuranban. Ezután hozzáadtam az oldathoz 2 ml Claisen alkálit és a lombikot $76\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertettem egy éjszakán át. Másnap az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük és 1 M-os sósavoldattal savanyítjuk, cseppenként. A

savanyítás hatására kivált csapadékot üvegszűrőn szűrjük és semleges pH-ig mossuk, majd vákuum alatt szárítjuk 80 °C-on.

Claisen alkáli reagens készítése: 35 g kálium-hidroxidot oldunk 25 ml vízben jeges-vizes hűtés mellett, majd az oldatot 100 ml-re hígítjuk metanollal.

3.3.3 A tetrakis[4-formil-fenoximetil]kavitand vázon végrehajtott kondenzációs reakciók

Mágneses keverővel, hűtővel és argon labdával felszerelt háromnyakú gömblombikba bemértem 0.20 mmol kiindulási anyagot (**14**), 0.016 mmol *p*-toluolszulfonsavat és 500 mg MgSO₄-ot. Az argon-vákuum rendszerrel háromszor atmoszférát cseréltem, a komponenseket argon ellenáram alatt feloldottam 20 ml előzetesen oxigénmentesített, vízmentes THF-ban. Majd hozzáadtam a 1,2 mmol folyékony pikolil-amin származékot. A lombikot 70 °C-os olajfürdőbe helyeztem, majd 24 órán keresztül kevertettem argon atmoszféra alatt.

Feldolgozás: Másnap a lombik tartalmát szárazra pároltam rotációs vákuumbepárlón, a maradékot kétszer extraháltam CH₂Cl₂/H₂O (30 ml/20 ml) eleggyel, majd a szerves fázist leválasztottam és MgSO₄-on szárítottam. Az oldószert bepárlással eltávolítottam, majd a maradékot 5 ml metanolban felvettem, szűrtem és vákuum alatt szárítottam 80°C-on.

3.3.4 Aminokarbonilezés tetrakis[jód-fenoximetil]kavitand alapvázon

Atmoszférikus reakció: Mágneses keverővel, hűtővel és CO labdával felszerelt háromnyakú gömblombikba bemértem a kiindulási anyagot (**1**) (0.1 mmol), palládium-acetátot (0.01 mmol), trifenilfoszfint (0.02 mmol) és a megfelelő szilárd amin származékot (0.8 mmol), majd a vákuum - argon rendszerrel háromszor atmoszférát cseréltem. Argon ellenáram alatt feloldottam a komponenseket 10 ml DMF-ben és hozzáadtam 1.4 mmol trietil-amin bázist, illetve 0.8 mmol folyékony amin származékokat (*tert*-butilamin, *n*-propilamin, *n*-oktilamin) - amennyiben az alkalmazott *N*-nukleofil nem szilárd, hanem folyadék halmazállapotú. A labdát megtöltöttem szén-monoxiddal, a gömblombikot 60 °C-os olajfürdőbe helyezve 48 órát kevertettem.

Nagynyomású reakció: Rozsdamentes acél autoklávba bemértem a kiindulási anyagot (**1**) (0.1 mmol), palládium-acetátot (0.01 mmol), trifenilfoszfint (0.02 mmol) és a megfelelő szilárd amin származékot (0.8 mmol), majd a vákuum-argon rendszerrel háromszor atmoszférát cseréltem. Argon ellenáram alatt feloldottam a komponenseket 15 ml DMF-ben és hozzáadtam 1.4 mmol trietil-amin bázist, illetve 0.8 mmol folyékony amin származékokat (*terc*-butilamin, *n*-propilamin, *n*-oktilamin) - amennyiben az alkalmazott *N*-nukleofil nem szilárd, hanem folyadék halmazállapotú. Ezután az autoklávot lezártam. Fémkapilláris segítségével az autoklávot a CO palackhoz csatlakoztattam, és megtöltöttem 40 bar szén-monoxiddal. Ezt követően az autoklávot 60 °C-os olajfürdőbe helyeztem és 48 órán át kevertettem.

Feldolgozás: a reakcióelegyet üvegszűrőre helyezett Celite® 500 rétegen keresztül szűrtem, a DMF-et vákuumpumpa segítségével olajfürdőn szárazra pároltam. A maradékot 2 ml CH₂Cl₂-ban felvettem és a megfelelő oldószerrel (5-8ml) kicsaptam. A csapadékot szűrtem és pár ml oldószerrel átmostam majd szárítottam 80°C-on.

3.3.5 Sonogashira-kapcsolás tetrakisz[jód-fenoximetil]kavitand alapvázon

Mágneses keverővel, hűtővel és argon labdával felszerelt háromnyakú gömblombikba bemértem a kiindulási anyagot (**1**) 0.250 mmol, 0.025 mmol palládium-acetátot, 0.05 mmol trifenilfoszfint (etiszteronnál 0.025 mmol Xantphos-t), 2.00 mmol etiszteront. Az argon-vákuum rendszerrel háromszor atmoszférát cseréltem, a komponenseket argon ellenáram alatt feloldottam 25 ml előzetesen oxigénmentesített DMF-ben. Hozzáadtam 5 ml Et₃N bázist, és 2.00 mmol folyékony trimetil-szilil-acetilént. A lombik tartalmát 15 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettem, majd hozzáadtam 0.1 mmol Cu(I)-t. A lombikot 80 °C-os olajfürdőbe helyeztem, majd 48 órán keresztül kevertettem argon atmoszféra alatt.

Feldolgozás: a reakcióelegyet üvegszűrőre helyezett Celite® 500 rétegen keresztül szűrtem, a DMF-et vákuumpumpa segítségével olajfürdőn szárazra pároltam. A maradékot 2 ml CH₂Cl₂-ban felvettem és a megfelelő oldószerrel (5-8 ml) kicsaptam. A csapadékot szűrtem és pár ml oldószerrel átmostam, majd szárítottam 80°C-on. A trimetilszililcsoport eltávolításához 10 ml metanol és 20 ml tetrahidrofurán elegyben feloldottam 0.2 mmol védett acetilén származékot, majd hozzáadtam 3.0 mmol K₂CO₃-ot és az elegyet kevertettem egy éjszakán át szobahőmérsékleten. Másnap a lombik tartalmát szárazra pároltam rotációs

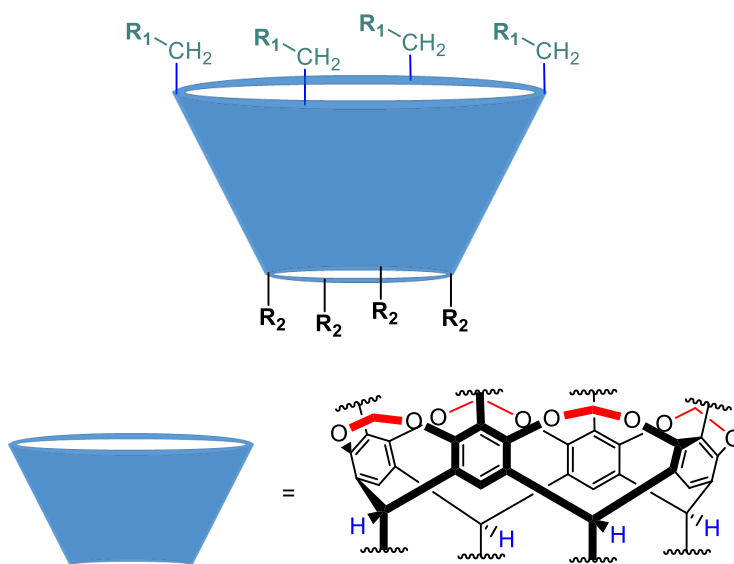
vákuumbepárlón, a maradékot kétszer extraháltam $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (30 ml/20 ml) eleggyel, majd a szerves fázist leválasztottam és MgSO_4 -on szárítottam. Az oldószert bepárlással eltávolítottam, majd a maradékot 5 ml metanolban felvettem, szűrtem és vákuum alatt szárítottam 80°C -on.

3.3.6 Klickréakció tetrakis[4-etinil-fenoximetil]kavitand vázon

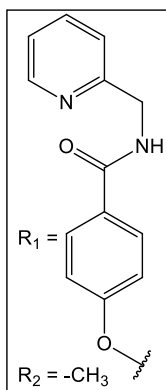
Mágneses keverővel, hűtővel és argon labdával felszerelt háromnyakú gömblombikba bemértem a 0.1 mmol kiindulási anyagot (**4**), 0.500 mmol azid származékot, 0.02 mmol bisz(trifenilfoszfin)-réz(I)-butirát katalizátort. Az argon-vákuum rendszerrel háromszor atmoszférát cseréltem, a komponenseket argon ellenáram alatt feloldottam 15 ml előzetesen oxigénmentesített és vízmentes CH_2Cl_2 -ban, majd 24 órán át kevertettem szobahőmérsékleten.

Feldolgozás: a reakcióelegyet üvegszűrőre helyezett Celite[®] 500 rétegen keresztül szűrtem, a maradékot kétszer extraháltam $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (30 ml/20 ml) eleggyel, majd a szerves fázist leválasztottam és MgSO_4 -on szárítottam. Az oldószert bepárlással eltávolítottam, majd a maradékot 5 ml acetonban felvettem, szűrtem és vákuum alatt szárítottam 80°C -on.

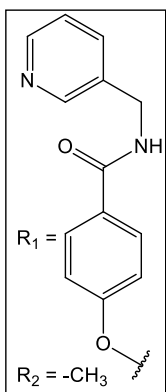
3.4 Az előállított termékek analitikai jellemzése



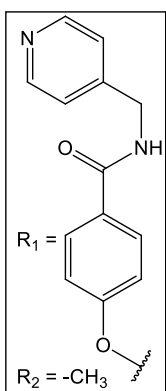
51. ábra. Az analitikai jellemzéshez tartozó kavitand-alapváz jelölései.



Kavítand 2a: Fehér por (112 mg, 55%). Olvadáspont: 195 °C. Elemanalízis: $C_{92}H_{80}N_8O_{16}$, mért: C, 71.11, H, 5.35, N, 7.06 %. IR (KBr, cm^{-1}): 3402, 1658, 1596. δH (500.1 MHz, $CDCl_3$): 1.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH_3CH), 4.61 (s, 8H, NCH_2Pyr), 4.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 5.02 (s, 8H, $ArCH_2O$), 5.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, $CHCH_3$), 5.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 7.15 (s, 4H, Ar), 7.20 (s, 4H, Ar), 7.31 (m, 4H, Ar átfedő jelek $CDCl_3$ jellel), 7.43 (s, 4H, Ar), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 8.37 (s, 4H, HN), 8.56 (br s, 4H, Ar). δC (125.1 MHz, $CDCl_3$): 16.1 (CH_3CH), 31.2 (CH_3CH), 44.4 (NCH_2Pyr), 60.8 ($ArCH_2O$), 100.1 (OCH_2O), 114.3, 121.0, 121.9, 122.5, 126.8, 129.3, 133.9, 136.8, 139.1, 149.3, 154.0, 155.9, 162.8, 163.5 (C=O).

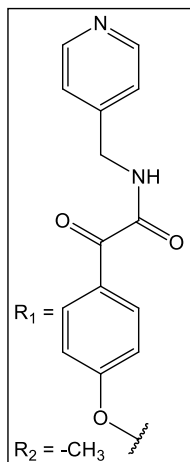


Kavítand 2b: Fehér por (120 mg, 44%). Olvadáspont: 184 °C. Elemanalízis: $C_{92}H_{80}N_8O_{16}$, számított: C, 71.12, H, 5.19, N, 7.21 %, mért: C, 70.98, H, 5.40, N, 7.02 %. IR (KBr, cm^{-1}): 3390, 1659, 1598. δH (500.1 MHz, $CDCl_3$): 1.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 12H, CH_3CH), 4.14 (q, $J = 6.5$ Hz, 8H, NCH_2Pyr), 4.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.92 (s, 8H, $ArCH_2O$), 5.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, $CHCH_3$), 5.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 8H, Ar), 7.26 - 7.30 (m, 4H, Ar átfedő jelek $CDCl_3$ jellel), 7.43 (s, 4H, Ar), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 8.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 8H, Ar), 8.41e8.65 (m, 12H). δC (125.1 MHz, $CDCl_3$): 16.2 (CH_3CH), 31.2 (CH_3CH), 41.3 (NCH_2Pyr), 60.8 ($ArCH_2O$), 100.2 (OCH_2O), 114.3, 121.0, 122.0, 123.7, 126.6, 133.2, 133.9, 135.1, 139.6, 149.0, 154.0, 162.6, 163.6 (C=O).

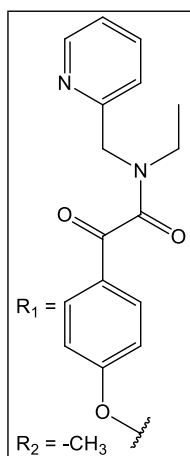


Kavítand 2c: Fehér por (102 mg, 50%). Olvadáspont: >300 °C. Elemanalízis: $C_{92}H_{80}N_8O_{16}$, számított: C, 71.12, H, 5.19, N, 7.21 %, mért: C, 71.23, H, 5.40, N, 7.07 %. IR (KBr, cm^{-1}): 3392, 1660, 1599. δH (500.1 MHz, $CDCl_3$): 1.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH_3CH), 4.56 (s, 8H, NCH_2Pyr), 4.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 5.04 (s, 8H, $ArCH_2O$), 5.01 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, $CHCH_3$), 5.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 7.23 (s, 8H, Ar), 7.44 (s, 4H, Ar), 7.87 (s, 4H, HN), 8.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 8.56 (s, 8H, Ar). δC (125.1 MHz, $CDCl_3$): 16.2 (CH_3CH), 31.2 (CH_3CH), 40.9 (NCH_2Pyr), (Ar CH_2O), 100.2 (OCH_2O), 114.3, 121.0, 122.0, 123.7, 126.6, 134.0, 139.0, 139.1, 146.3, 149.0, 154.0, 162.8, 163.6 (C=O).

(ArCH₂O), 100.1 (OCH₂O), 114.3, 121.1, 122.0, 123.7, 127.0, 134.0, 135.7, 139.1, 149.1, 149.4, 154.1, 159.6, 162.6, 163.6 (NC=O), 185.4 (ArC=O).

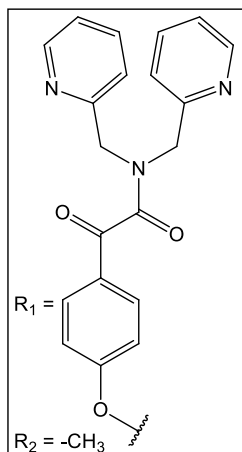


Kavítand 3c: Fehér por (145 mg, 67%). Olvadáspont: 295 °C. Elemanalízis: C₉₆H₈₀N₈O₂₀, számított: C, 69.22; H, 4.84; N, 6.73 %, mért: C, 69.10; H, 4.88; N, 6.57 %. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3384, 1669, 1599. δH (500.1 MHz, CDCl₃): 1.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 12H, CH₃CH), 4.56 (s, 8H, NCH₂Pyr), 4.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, belső OCH₂O), 5.01 (s, 8H, ArCH₂O), 5.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H, CHCH₃), 5.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, külső OCH₂O), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 8H, Ar), 7.23 (s, 8H, Ar), 7.44 (s, 4H, Ar), 7.87 (s, 4H, HN), 8.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 8H, Ar), 8.56 (s, 8H, Ar). δC (125.1 MHz, CDCl₃): 16.1 (CH₃CH), 31.3 (CH₃CH), 42.2 (NCH₂Pyr), 60.9 (ArCH₂O), 100.0 (OCH₂O), 114.4, 121.0, 121.9, 122.3, 126.6, 134.0, 139.0, 139.1, 146.3, 150.2, 154.0, 162.8, 163.7 (NC=O), 185.4 (ArC=O).



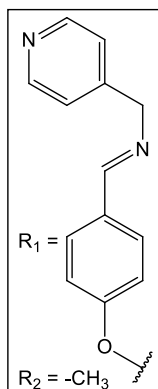
Kavítand 3d: Világos barna por (62 mg, 27%). Olvadáspont: 282 °C. Elemanalízis: C₁₀₄H₉₆N₈O₂₀, számított: C, 70.26; H, 5.44; N, 6.30 %, mért: C, 70.11; H, 5.50; N, 6.22 %. IR (KBr, (cm⁻¹)): 1669, 1633. δH (500.1 MHz, CDCl₃): 1.14 (m, 12H, NCH₂CH₃), 1.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 12H, CH₃CH), 3.45 (m, 8H, NCH₂Pyr), 4.67 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, belső OCH₂O), 4.95 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H, CHCH₃), 5.03 (s, 8H, ArCH₂O), 5.11 (s, 8H, NCH₂CH₃), 5.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, külső OCH₂O), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 8H, Ar), 7.29 (m, 4H, H-3(Pyr) átfedő jelek CDCl₃ jellel), 7.44 (s, 4H, Ar), 8.00 (m, 8H, Ar), 8.62 (s, 8H, H-4(Pyr)). δC (125.1 MHz, CDCl₃): 13.9 (NCH₂CH₃), 16.1 (CH₃CH), 31.3 (CH₃CH), 42.9 (NCH₂CH₃), 50.0 (NCH₂Pyr), 60.8 (ArCH₂O), 100.0 (OCH₂O), 114.4,

120.8, 122.3, 122.7, 128.6, 139.3, 147.1, 150.0, 159.8, 163.9 (C=O), 189.5 (ArC=O).

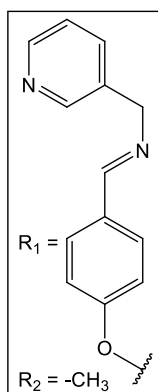


Kavítand 3e: Fehér por (112 mg, 42%). Olvadáspont: 282 °C. Elemanalízis: C₁₂₀H₁₀₀N₁₂O₂₀, számított: C, 70.99; H, 4.96; N, 8.28 %, mért: C, 70.80; H, 5.13; N, 8.02 %. IR (KBr, (cm⁻¹)): 1647, 1597. δH (500.1 MHz, CDCl₃): 1.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 12H, CH₃CH), 4.62 (m, 8H, NCH₂Pyr), 4.69 (m, 4H, belső OCH₂O), 4.83 (m, 8H, NCH₂Pyr), 5.02 (s, 8H, ArCH₂O), 5.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H, CHCH₃), 5.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H, külső OCH₂O), 7.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 8H, Ar), 7.13 (m, 4H, H-5(Pyr)), 7.19 (m, 4H, H-5(Pyr)), 7.33 (m, 4H, H-3(Pyr)), 7.34 (m, 4H, H-3(Pyr)), 7.45 (s, 4H, Ar), 7.60 (m, 4H, H-4(Pyr)), 7.65 (m, 4H, H-4(Pyr)), 8.12 (d, *J* =

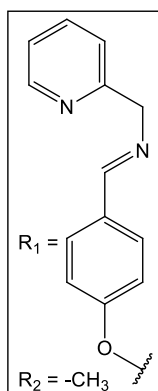
8.9 Hz, 8H, Ar), 8.42 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H, H-6(Pyr)), 8.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H, H-6(Pyr)). δC (125.1 MHz, $CDCl_3$): 16.1 (CH_3CH), 30.9 (CH_3CH), 49.4 (NCH_2Pyr), 53.1 (NCH_2Pyr), 61.0 ($ArCH_2O$), 100.0 (OCH_2O), 114.5, 121.1, 121.9, 122.3, 122.5, 122.6, 122.7, 132.9, 136.8, 136.8, 139.2, 149.3, 149.4, 154.0, 155.5, 155.9, 163.6, 168.2 ($C=O$), 189.7 ($ArC=O$).



Kavítand 15a: Világos sárga por (195 mg, 83%). Olvadáspont: >300 °C. Elemanalízis: $C_{92}H_{80}N_8O_{12}$, számított: C, 74.05; H, 5.50; N, 7.32 %, mért: C, 74.05; H, 5.41; N, 7.52 %. IR (KBr, cm^{-1}): 2968, 1642, 1603. δH (500.1 MHz, $CDCl_3$): 1.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH_3CH), 4.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.75 (s, 8H, NCH_2Pyr), 4.98 (s, 8H, $ArCH_2O$), 5.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, $CHCH_3$), 5.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 7.26 - 7.30 (m, 8H, Ar átfedő jelek $CDCl_3$ jellel), 7.43 (s, 4H, Ar), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H), 8.33 (s, 4H, HC] N), 8.56 (s, 8H, Ar). δC (125.1 MHz, $CDCl_3$): 16.2 (CH_3CH), 31.3 (CH_3CH), 60.8 ($ArCH_2O$), 63.3 (NCH_2Pyr), 100.1 (OCH_2O), 114.6, 120.8, 122.4, 122.7, 129.3, 130.0, 139.0, 148.8, 149.8, 154.0, 160.9, 162.2 ($C=N$).

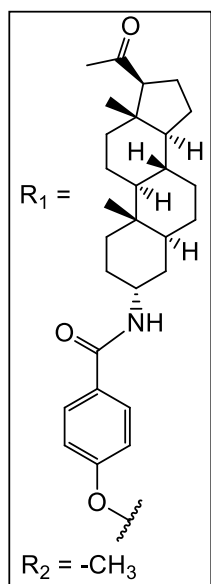


Kavítand 15b: Fehér por (150 mg, 62%). Olvadáspont: 154 °C. Elemanalízis: $C_{92}H_{80}N_8O_{12}$, számított: C, 74.18; H, 5.41; N, 7.52 %, mért: C, 73.96; H, 5.30; N, 7.33 %. IR (KBr, cm^{-1}): 2970, 1643, 1604. δH (500.1 MHz, $CDCl_3$): 1.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 12H, CH_3CH), 4.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.77 (s, 8H, NCH_2Pyr), 4.96 (s, 8H, $ArCH_2O$), 5.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, $CHCH_3$), 5.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 8H, Ar), 7.26 - 7.30 (m, 4H, Ar átfedő jelek $CDCl_3$ jellel), 7.42 (s, 4H, Ar), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 8H, Ar), 8.35 (s, 4H, Ar), 8.53 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H, Ar), 8.60 (s, 4H, HC=N). δC (125.1 MHz, $CDCl_3$): 16.2 (CH_3CH), 31.2 (CH_3CH), 60.6 ($ArCH_2O$), 62.1 (NCH_2Pyr), 100.1 (OCH_2O), 114.6, 122.4, 123.4, 129.3, 130.0, 135.1, 135.4, 139.0, 148.4, 149.4, 154.0, 160.9, 161.7 ($C=N$).



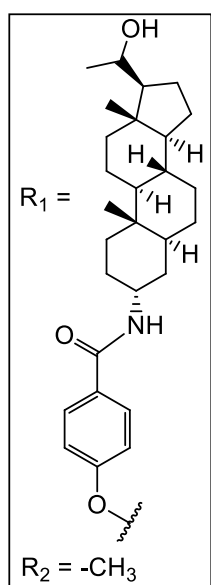
Kavítand 15c: Világos sárga por (193 mg, 80%). Olvadáspont: >300 °C. Elemanalízis: $C_{92}H_{80}N_8O_{12}$, számított: C, 74.18; H, 5.41; N, 7.52 %, mért: C, 74.05; H, 5.50; N, 7.32 %. IR (KBr, cm^{-1}): 2968, 1642, 1603. δH (500.1 MHz, $CDCl_3$): 1.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH_3CH), 4.67 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.75 (s, 8H, NCH_2Pyr), 4.98 (s, 8H, $ArCH_2O$), 5.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, $CHCH_3$), 5.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 7.26 - 7.30 (m, 8H, Ar átfedő jelek $CDCl_3$ jellel), 7.43 (s, 4H, Ar), 7.73 (d, $J =$

8.2 Hz, 8H), 8.33 (s, 4H, HC=N), 8.56 (s, 8H, Ar). δ C (125.1 MHz, CDCl₃): 16.2 (CH₃CH), 31.3 (CH₃CH), 60.8 (ArCH₂O), 63.3 (NCH₂Pyr), 100.1 (OCH₂O), 114.6, 120.8, 122.4, 122.7, 129.3, 130.0, 139.0, 148.8, 149.8, 154.0, 160.9, 162.2 (C=N).



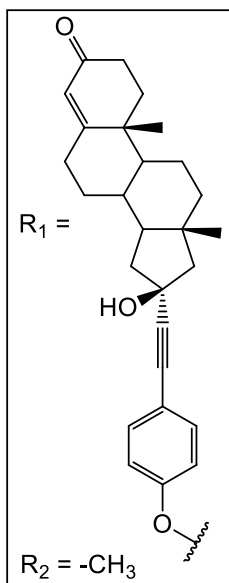
Kavitand 2f: Szürke por (187 mg, 48%). Olvadáspont: >280 °C. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3445, 2924, 2852, 1654. δ H (500.1 MHz, CDCl₃): 0.62 (s, 12H, 19-CH₃), 0.71 - 0.85 (m, 8H), 0.86 (s, 12H, 18-CH₃), 0.89 - 1.05 (m, 8H), 1.06 - 1.47 (m, 10H), 1.47-1.57 (m, 8H), 1.58 - 1.75 (m, 24H), 1.82 (d, J = 7.3 Hz, 12H, CH₃CH), 1.89 - 1.96 (m, 22H), 1.99 - 2.07 (m, 4H), 2.13 (s, 12H, 21-CH₃), 2.15 - 2.22 (m, 4H), 2.54 (m, 4H, C(17)-H), 3.91 (brs, 2H, C(3)-H), 4.21 (brs, 2H, C(3)-H), 4.31 (brs, 2H, NH), 4.63 (d, J = 7.3 Hz, 4H, belső OCH₂O), 4.97 (m, 8H, ArCH₂O), 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 4H, CHCH₃), 5.77 (d, J = 7.3 Hz, 4H, külső OCH₂O), 6.35 (brs, 2H, NH), 6.95 (m, 8H, Ar), 7.43 (s, 4H, Ar), 7.76 (brs, 8H, Ar). δ C (125.1 MHz, CDCl₃): 11.5 (19-CH₃), 13.5 (18-CH₃), 16.1 (CH₃CH), 20.8, 22.8, 24.3, 25.8, 28.4, 31.5 (21-CH₃), 31.9

(CH₃CH), 33.2, 33.5, 35.4, 36.1, 39.0, 41.2, 44.2, 45.0, 54.4, 56.7, 60.8 (ArCH₂O), 63.8, 100.0 (OCH₂O), 114.3, 120.9, 122.0, 128.1, 128.9, 139.1, 154.0, 161.0, 166.1 (ArC=ONH), 209.6 (C(20)=O).

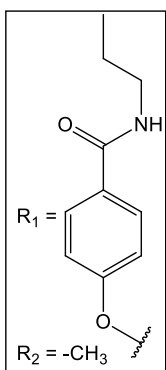


Kavitand 2g: Szürke por (155 mg, 39%). Olvadáspont: >280 °C. IR (KBr, (cm⁻¹)): 3429, 2927, 1654. δ H (500.1 MHz, CDCl₃): 0.67 (brs, 4H), 0.77 (s, 12H, 18-CH₃), 0.85 (s, 12H, 19-CH₃), 0.87 - 1.11 (m, 18H), 1.16 (s, 12H, 21-CH₃), 1.18 - 1.46 (m, 32H), 1.47 - 1.82 (m, 34H), 1.85 (d, J = 7.3 Hz, 12H, CH₃CH), 2.06 (m, 4H, C(17)-H), 3.73 (brs, 4H, C(20)-OH), 4.2 (brs, 2H, C(3)-H), 4.30 (brs, 2H, NH), 4.64 (m, 4H, belső OCH₂O), 4.98 (s, 8H, ArCH₂O), 5.10 (m, 4H, CHCH₃), 5.78 (d, J = 7.3 Hz, 4H, külső OCH₂O), 6.37 (brs, 2H, NH), 6.95 (m, 8H, Ar), 7.43 (s, 4H, Ar), 7.73 (m, 8H, Ar). δ C (125.1 MHz, CDCl₃): 11.5 (18-CH₃), 12.6 (19-CH₃), 16.1 (CH₃CH), 20.7, 23.6 (21-CH₃), 24.4, 25.6, 28.5, 31.3 (CH₃CH), 31.9, 32.6, 35.3, 40.0, 41.3, 42.5, 45.3, 54.6 (3-C), 56.0 (17-C), 58.6, 60.8 (ArCH₂O), 70.5 (C(20)-OH),

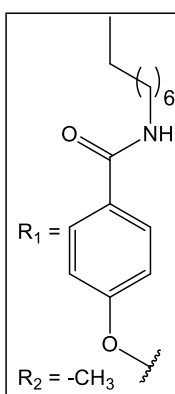
100.0 (OCH₂O), 114.3, 120.9, 122.1, 127.0, 128.5, 139.1, 154.0, 160.1, 166.0 (ArC=ONH).



Kavítand 13: Szürke por (1920 mg, 85%). Olvadáspont: >280 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 3404, 3261, 2937, 1656. δH (500.1 MHz, CDCl_3): 0.91 (s, 4H), 0.97 (s, 12H, 18- CH_3), 1.08 (m, 4H), 1.27 (s, 12H, 19- CH_3), 1.26 - 1.80 (m, 38H), 1.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH_3CH), 1.86 - 1.93 (m, 4H), 1.98 - 2.17 (m, 12H), 2.23 - 2.51 (m, 18H), 4.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.91 (s, 8H, ArCH_2O), 5.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CHCH_3), 5.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 5.77 (s, 4H, C_4H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 7.40 (s, 4H, Ar). δC (125.1 MHz, CDCl_3): 13.0 (18- CH_3), 16.2 (CH_3CH), 17.5 (19- CH_3), 20.9, 23.2, 31.2 (CH_3CH), 31.6, 32.8, 33.9, 35.7, 36.3, 38.7, 39.1, 47.2, 50.2, 53.6, 60.7 (ArCH_2O), 79.9 (C_{17}), 85.5 ($\text{C}_{20}=\text{C}_{21}$), 91.7 ($\text{C}_{20}=\text{C}_{21}$), 100.0 (OCH_2O), 114.5, 115.7, 120.8, 122.4, 123.8 ($\text{C}_4=\text{C}_5$), 133.2, 139.0, 154.0, 158.6, 171.4 ($\text{C}_4=\text{C}_5$), 199.6 ($\text{C}=\text{O}$).

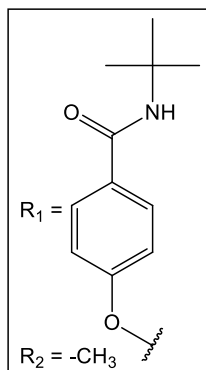


Kavítand 2J =: Fehér por (165 mg, 58%). Olvadáspont: 181-184 °C. Elemanalízis: $\text{C}_{80}\text{H}_{84}\text{N}_4\text{O}_{16}$, számított: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13 %, mért: C, 71.09; H, 6.26, N, 4.11 %. IR (KBr, cm^{-1}): 970, 1239, 1499, 1606, 1634, 2964. δH (500.1 MHz, DMSO-d_6): 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH_2CH_3), 1.51 (sext, $J = 7.3$ Hz, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 12H, CH_3CH), 3.19 (q, $J = 6.7$ Hz, 8H, $\text{NH-CH}_2\text{CH}_2$), 4.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.85-4.94 (br s, 12H, ArCH_2O átfedő jelek CH_3CH jellel), 5.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 8H, Ar), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 8H, Ar), 7.91 (s, 4H, Ar), 8.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H, N-H). δC (125.1 MHz, DMSO-d_6): 11.4, 16.0, 22.4, 31.2, 40.9, 60.4, 99.3, 113.9, 122.40, 122.43, 127.3, 128.9, 139.0, 153.0, 160.4, 165.5 ($\text{ArC}=\text{O}$). MALDITOF m/z : 1379.52 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1357.51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

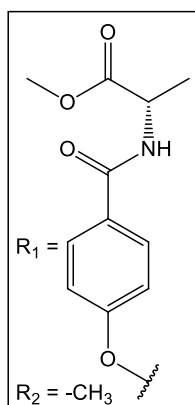


Kavítand 2k: Fehér por (190 mg, 55%). Olvadáspont: 218-220 °C. Elemanalízis: $\text{C}_{100}\text{H}_{124}\text{N}_4\text{O}_{16}$, számított: C, 73.32; H, 7.63; N, 3.42 %, mért: C, 73.59; H, 7.64; N, 3.40 %. IR (KBr, cm^{-1}): 968, 1250, 1505, 1608, 1635, 2926. δH (500.1 MHz, DMSO-d_6): 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H, CH_2CH_3), 1.19-1.32 (br m, 40H, $(\text{CH}_2)_5$), 1.50 (quint, $J = 7.0$ Hz, 8H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH_3CH), 3.22 (q, $J = 6.4$ Hz, 8H, $\text{NH-CH}_2\text{CH}_2$), 4.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.85-4.94 (br s, 12H, ArCH_2O átfedő jelek CH_3CH jellel), 5.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 8H, Ar), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 8H, Ar), 7.92 (s, 4H, Ar), 8.26 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H, N-H). δC (125.1 MHz, DMSO-d_6):

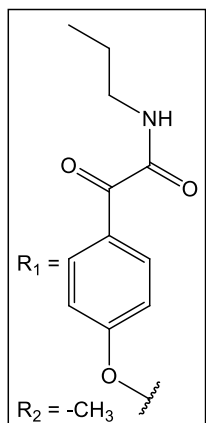
δ 13.8, 16.0, 22.0, 26.5, 28.6, 28.7, 29.1, 31.2, 31.3, 39.1, 60.4, 99.3, 113.9, 122.41, 122.44, 127.3, 128.9, 139.0, 153.1, 160.4, 165.4 (Ar=O). MALDI-TOF m/z: 1659.98 [M+Na]⁺, 1637.89 [M+H]⁺.



Kavítand 2l: Fehér por (155 mg, 52%). Olvadáspont: >195 °C. Elemanalízis: C₈₄H₉₂N₄O₁₆, számított: C, 71.37; H, 6.56; N, 3.96 %, mért: C, 71.58; H, 6.53, N, 3.98 %. IR (KBr, (cm⁻¹)): 970, 1240, 1500, 1606, 1655, 2970. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 1.36 (s, 36H, C(CH₃)₃), 1.90 (d, J = 7.3 Hz, 12H, CH₃CH), 4.49 (d, J = 7.4 Hz, 4H, belső OCH₂O), 4.83-4.93 (br s, 12H, ArCH₂O átfedő jelek CH₃CH jellel), 5.79 (d, J = 7.4 Hz, 4H, külső OCH₂O), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 8H, Ar), 7.53 (s, 4H, N-H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 8H, Ar), 7.91 (s, 4H, Ar). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 16.0, 28.6, 31.2, 50.6, 60.5, 99.3, 113.7, 122.4, 122.5, 128.4, 129.1, 139.0, 153.0, 160.3, 165.6 (ArC=O). MALDI-TOF m/z: 1435.49 [M+Na]⁺.

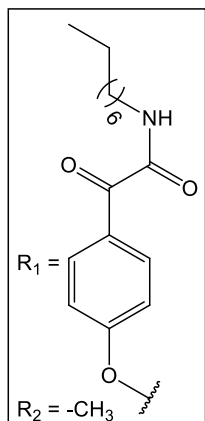


Kavítand 2m: Fehér por (124 mg, 39%). Olvadáspont: >188 °C. Elemanalízis: C₈₄H₈₄N₄O₂₄, számított: C, 65.79; H, 5.52; N, 3.65 %, mért C, 66.10; H, 5.52; N, 3.67 %. IR (KBr, (cm⁻¹)): 974, 1249, 1502, 1606, 1653, 1738, 2949. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 12H, CHCH₃COOMe), 1.90 (d, J = 7.2 Hz, 12H, CH₃CH), 3.62 (s, 12H, COOCH₃), 4.41-4.54 (m, 8H, belső OCH₂O átfedő jelek CHCH₃COOMe jellel), 4.85-4.95 (br s, 12H, ArCH₂O átfedő jelek CH₃CH jellel), 5.82 (d, J = 7.4 Hz, 4H, külső OCH₂O), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 8H, Ar), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 8H, Ar), 7.91 (s, 4H, Ar), 8.60 (d, J = 6.7 Hz, 4H, N-H). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 16.0, 16.7, 31.3, 48.1, 51.7, 60.5, 99.3, 114.0, 122.4, 122.5, 126.2, 129.3, 139.0, 153.1, 160.8, 165.6, 173.2. MALDI-TOF m/z: 1555.28 [M+Na]⁺.



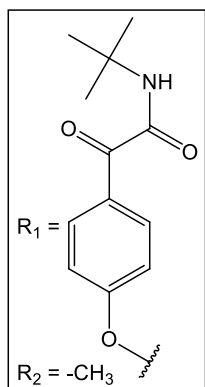
Kavítand 3J: Világos sárga por (157 mg, 65%). Olvadáspont: 172-177 °C. IR (KBr, (cm⁻¹)) 968, 1252, 1598, 1658, 2929. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 12H, CH₂CH₃), 1.51 (sext, J = 7.3 Hz, 8H, CH₂CH₂CH₃), 1.90 (d, J = 7.3 Hz, 12H, CH₃CH), 3.18 (q, J = 6.6 Hz, 8H, NH-CH₂CH₂), 4.47 (d, J = 7.4 Hz, 4H, belső OCH₂O), 4.85- 4.98 (br s, 12H, ArCH₂O átfedő jelek CH₃CH jellel), 5.82 (d, J = 7.4 Hz, 4H, külső OCH₂O), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 8H, Ar), 7.92 (s, 4H, Ar), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 8H, Ar), 8.80 (t, J = 5.9 Hz, 4H, N-H). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 11.3, 16.0, 22.0, 31.3, 40.1, 60.7,

99.4, 114.7, 122.0, 122.6, 126.0, 132.2, 139.0, 153.1, 163.2, 165.1, 188.8 (ArC=O).
MALDITOF m/z: 1491.44 [M+Na]⁺.



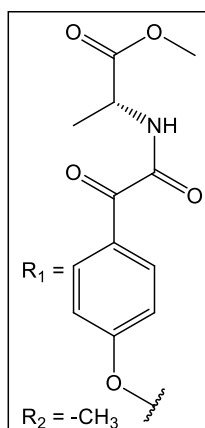
Kavítand 3k: Fehér por (163 mg, 57%). Olvadáspont: 191-196 °C.
Elemenálízis: C₁₀₄H₁₂₄N₄O₂₀, számított: C, 71.37; H, 7.14; N, 3.20 %, mért C, 71.62; H, 7.18; N, 3.22 %. IR (KBr, (cm⁻¹)) 969, 1169, 1252, 1598, 1658, 2927. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 0.84 (br t, $J = 7.0$ Hz, 12H, CH₂CH₃), 1.17-1.34 (br m, 40H, (CH₂)₅), 1.50 (br s, 8H, CH₂CH₂CH₂)₅, 1.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH₃CH), 3.20 (br q, $J = 6.4$ Hz, 8H, NH-CH₂CH₂), 4.47 (br d, $J = 7.4$ Hz, 4H, belső OCH₂O), 4.85-4.99 (br s, 12H, ArCH₂O átfedő jelek CH₃CH jellel), 5.81 (br d, $J = 7.4$ Hz, 4H, külső OCH₂O), 7.08 (br d, $J = 8.4$

Hz, 8H, Ar), 7.90-7.96 (br s, 12H, Ar), 8.78 (br s, 4H, N-H). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 13.9, 16.0, 22.0, 26.3, 28.56, 28.57, 28.7, 31.1, 31.3, 38.3, 60.7, 99.4, 114.6, 122.0, 122.7, 126.0, 132.2, 139.0, 153.1, 163.2, 165.0 (N(H)C=O), 188.7 (ArC=O). MALDI-TOF m/z: 1771.54 [M+Na]⁺.



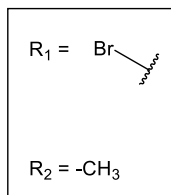
Kavítand 3l: Fehér por (166 mg, 56%). Olvadáspont: 273-277 °C.
Elemenálízis: C₈₈H₉₂N₄O₂₀, számított C, 69.28; H, 6.08; N, 3.67 %, mért: C, 69.42; H, 5.98; N, 3.38 %. IR (KBr, (cm⁻¹)): 1662. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 1.36 (36H, s, t-Bu), 1.90 (12H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃CH), 4.47 (4H, d, $J = 7.2$ Hz, belső OCH₂O), 4.90 (4H, q, $J = 7.2$ Hz, CHCH₃), 4.94 (8H, s, ArCH₂O), 5.82 (4H, d, $J = 7.2$ Hz, külső OCH₂O), 7.11 (8H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.86 (8H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.92 (4H, s, Ar), 8.40 (4H, s, NH). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 16.1 (CH₃CH), 28.3 ((CH₃)₃C), 31.3 (CH₃CH),

51.1 ((CH₃)₃C), 60.8 (ArCH₂O), 99.4 (OCH₂O), 114.8, 122.1, 122.7, 126.0, 132.0, 139.1, 153.2, 163.1, 165.7 (N(H)C=O), 188.9 (ArC=O). MALDI-TOF m/z: 1547.60 [M+Na]⁺.

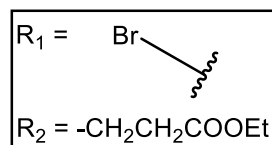


Kavítand 3m: Fehér por (180 mg, 68%). Olvadáspont: >255 °C. IR (KBr, (cm⁻¹)): 1661, 1774, 970, 1254. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 1.37 (12H, d, $J = 7.2$ Hz, COOCH₃), 1.90 (12H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃CH), 3.69 (12H, s, NCH(CH₃)), 4.40 - 4.54 (8H, m, belső OCH₂O átfedő jelek NCH(CH₃) jellel), 4.91 (4H, q, $J = 7.2$ Hz, CHCH₃), 4.96 (8H, s, ArCH₂O), 5.83 (4H, d, $J = 7.2$ Hz, külső OCH₂O), 7.12 (8H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar), 7.92 (4H, s, Ar), 7.96 (8H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 9.28 (4H, d, $J = 5.2$ Hz, NH). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 16.0 (CH₃CH), 16.5 (NC(H)CH₃), 31.3 (CH₃CH), 47.5

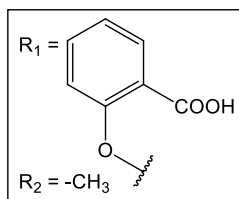
(NC(H)CH₃), 52.1 (COOCH₃), 60.8 (ArCH₂O), 99.4 (OCH₂O), 114.8, 122.7, 125.9, 132.2, 139.1, 153.1, 160.8, 163.4, 165.5 (N(H)C=O), 172.3 (COOCH₃), 188.6 (ArC=O); MALDI-TOF m/z: 1667.68 [M+Na]⁺.



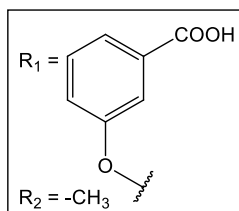
Kavítand 6: Világos barna por (165 mg, 91%). Olvadáspont: >300 °C. Elemanalízis: C₈₀H₈₄N₄O₁₆, számított: C, 49.82; H, 3.76; Br, 33.15 %, mért: C, 49.63; H, 3.77; Br, 33.09 %. δ H (500.1 MHz, CDCl₃): 1.78 (t, J = 7.3 Hz, 12H, CH₃), 4.45 (s, 8H, CH₂Br), 4.61 (d, J = 7.6 Hz, 4H, belső OCH₂O), 5.11 (q, J = 7.0 Hz, 4H, CHCH₃), 6.07 (d, J = 7.6 Hz, 4H, külső OCH₂O), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 8H, Ar), 7.27 - 7.30 (m, 4H, Ar átfedő jelek CDCl₃ jellel). δ C (125.1 MHz, CDCl₃): 16.0, 22.9, 31.2, 99.1, 120.5, 124.5, 139.0, 153.2.



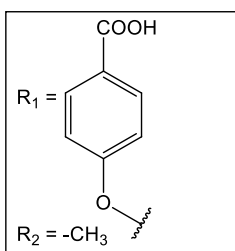
Kavítand 7: Világos barna por (220 mg, 84%). Olvadáspont: >300 °C. δ H (500.1 MHz, CDCl₃): 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 12H), 2.36 (t, J = 6.6 Hz, 8H), 2.60 (t, J = 6.6 Hz, 8H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 8H), 4.43 (s, 8H, Ar-CH₂), 4.60 (d, J = 7.6 Hz, 4H, belső OCH₂O), 4.86 (q, 4H, CH₂CH), 6.05 (d, J = 7.6 Hz, 4H, külső OCH₂O), 7.22 (s, 4H, Ar-H). δ C (125.1 MHz, CDCl₃): 14.2, 25.3, 32.5, 36.5, 60.6, 99.2, 120.1.1, 125.1, 126.4, 137.4, 153.8, 173.1.



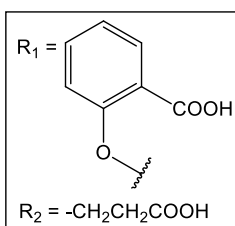
Kavítand 8a: Fehér por (159 mg, 73%). Olvadáspont: >300 °C. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 1.90 (d, J = 7.4 Hz, 12H, CH₃CH), 4.48 (d, J = 7.6 Hz, 4H, belső OCH₂O), 4.85-4.94 (m, 12H, ArCH₂O átfedő jelek CH₃CH jellel), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 4H, külső OCH₂O), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 4H, Ar-H), 7.28 (dd, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 4H, Ar-H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 4H, Ar-H), 7.59 (dd, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 4H, Ar-H), 7.89 (s, 4H, Ar-H), 12.51 (brs, 4H, COOH). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 14.2, 30.9, 61.4, 100.0, 112.78, 120.1, 120.9, 121.8, 125.5, 130.5, 133.6, 139.8, 154.1, 158.2, 167.5.



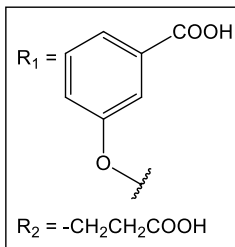
Kavítand 8b: Fehér por (165 mg, 85%). Olvadáspont: >300 °C. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 1.91 (d, J = 7.4 Hz, 12H, CH₃CH), 4.50 (d, J = 7.6 Hz, 4H, belső OCH₂O), 4.85-4.95 (m, 12H, ArCH₂O átfedő jelek CH₃CH jellel), 5.83 (d, J = 7.6 Hz, 4H, külső OCH₂O), 7.17 (dd, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 4H, Ar-H), 7.30 - 7.43 (m, 4H, Ar-H), 7.44 - 7.60 (m, 8H, Ar-H), 7.94 (s, 4H, Ar-H), 13.00 (brs, 4H, COOH). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 14.1, 31.0, 61.9, 99.9, 116.5, 120.1, 120.7, 121.8, 129.8, 131.1, 132.6, 139.3, 154.0, 158.6, 168.1.



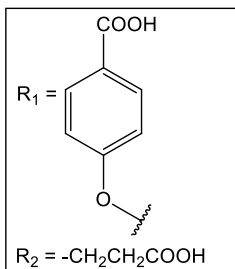
Kavítand 8c: Fehér por (488 mg, 92%). Olvadáspont: >220 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1687, 1608. δH (500.1 MHz, DMSO- d_6): 1.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH_3CH), 4.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.95 (s, 8H, ArCH_2O), 5.05 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CHCH_3), 5.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 7.92 (s, 4H, Ar), 12.61 (br.s, 4H, ArCOOH). δC (125.1 MHz, DMSO- d_6): 16.6 (CH_3CH), 31.6 (CH_3CH), 60.9 (ArCH_2O), 99.9 (OCH_2O), 114.6, 116.9, 122.9, 123.7, 131.3, 139.5, 153.6, 162.4, 167.0 (ArCOOH).



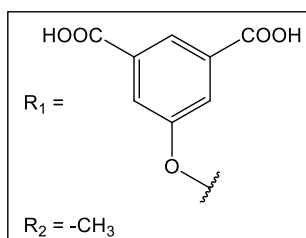
Kavítand 9a: Fehér por (159 mg, 77%). Olvadáspont: >260 °C. δH (500.1 MHz, DMSO- d_6): 2.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 8H), 2.73 (tt, $J = 6.6$ Hz, 8H), 4.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.85-4.94 (m, 12H, ArCH_2O átfedő jelek CH_3CH jellel), 5.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, Ar-H), 7.28 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz, 4H, Ar-H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, Ar-H), 7.59 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz, 4H, Ar-H), 7.89 (s, 4H, Ar-H), 10.62 (brs, 4H, COOH), 12.51 (brs, 4H, COOH). δC (125.1 MHz, DMSO- d_6): 30.6, 32.9, 36.5, 61.4, 100.0, 112.78, 120.1, 120.9, 121.8, 125.5, 130.5, 133.6, 139.8, 154.1, 158.2, 167.5, 179.0.



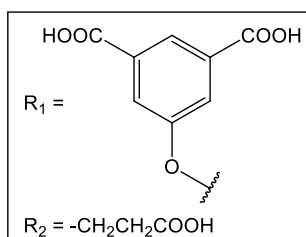
Kavítand 9b: Fehér por (165 mg, 82%). Olvadáspont: >245 °C. δH (500.1 MHz, DMSO- d_6): 2.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 8H), 2.72 (tt, $J = 6.6$ Hz, 8H), 4.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.85-4.95 (m, 12H, ArCH_2O átfedő jelek CH_3CH jellel), 5.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 7.17 (dd, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz, 4H, Ar-H), 7.30 – 7.43 (m, 4H, Ar-H), 7.44 – 7.60 (m, 8H, Ar-H), 7.94 (s, 4H, Ar-H), 10.44 (brs, 4H, COOH), 13.00 (brs, 4H, COOH). δC (125.1 MHz, DMSO- d_6): 29.9, 32.0, 35.4, 61.9, 99.9, 116.5, 120.1, 120.7, 121.8, 129.8, 131.1, 132.6, 139.3, 154.0, 158.6, 168.1, 179.6.



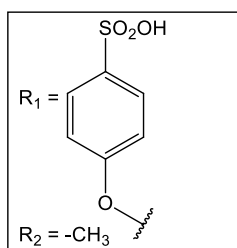
Kavítand 9c: Fehér por (488 mg, 91%). Olvadáspont: >220 °C. IR (KBr, cm^{-1}): 1687, 1608. δH (500.1 MHz, DMSO- d_6): 2.33 (t, $J = 6.6$ Hz, 8H), 2.76 (tt, $J = 6.6$ Hz, 8H), 4.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.92 (s, 8H, ArCH_2O), 5.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CHCH_3), 5.86 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 8H, Ar), 7.92 (s, 4H, Ar), 10.30 (bs, 4H, COOH), 12.61 (brs, 4H, ArCOOH). δC (125.1 MHz, DMSO- d_6): 30.8, 31.6 (CH_3CH), 33.2, 60.9 (ArCH_2O), 99.9 (OCH_2O), 114.6, 116.9, 122.9, 123.7, 131.3, 139.5, 153.6, 162.4, 167.0, 178.8.



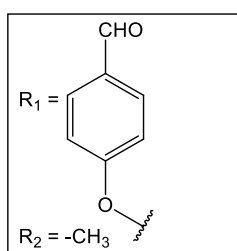
Kavítand 10: Fehér por (212 mg, 84%). Olvadáspont: >260 °C. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 1.89 (d, J = 7.4 Hz, 12H, CH₃CH), 4.48 (d, J = 7.6 Hz, 4H, belső OCH₂O), 4.85-4.94 (m, 12H, ArCH₂O átfedő jelek CH₃CH jellel), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 4H, külső OCH₂O), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 4H, Ar-H), 7.28 (dd, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 4H, Ar-H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 4H, Ar-H), 7.59 (dd, J = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 4H, Ar-H), 7.89 (s, 4H, Ar-H), 10.62 (brs, 4H, COOH), 12.51 (brs, 4H, COOH). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 16.4, 30.6, 61.4, 100.0, 119.8, 122.7, 123.0, 125.4, 133.1, 139.6, 153.7, 159.1, 167.3.



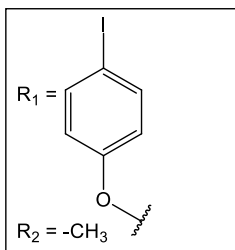
Kavítand 11: Fehér por (227 mg, 90%). Olvadáspont: >300 °C. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 2.32 (t, J = 6.6 Hz, 8H), 2.73 (tt, J = 6.6 Hz, 8H), 4.47 (d, J = 7.6 Hz, 4H, belső OCH₂O), 4.77 (q, 4H, CH₂CH), 4.92 (s, 8H, ArCH₂), 5.88 (d, J = 7.6 Hz, 4H, külső OCH₂O), 7.66 (s, 8H, Ar-H), 7.84 (s, 4H, Ar-H). 8.07 (s, 4H, Ar-H), 10.30 (bs, 4H, COOH), 13.25 (bs, 8H, COOH). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 30.9, 33.1, 36.9, 61.4, 100.0, 119.8, 122.7, 123.0, 125.4, 133.1, 139.6, 153.7, 159.1, 166.8, 178.9.



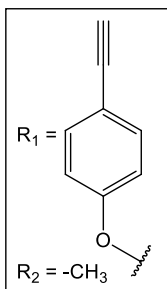
Kavítand 12: Világos barna por (158 mg, 79%). Olvadáspont: >280 °C. δ H (500.1 MHz, DMSO-d₆): 1.90 (d, J = 7.3 Hz, 12H, CH₃CH), 4.51 (d, J = 7.3 Hz, 4H, belső OCH₂O), 5.05 (s, 8H, ArCH₂O), 5.15 (q, J = 7.0 Hz, 4H, CHCH₃), 5.80 (d, J = 7.3 Hz, 4H, külső OCH₂O), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 8H, Ar), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 8H, Ar), 7.92 (s, 4H, Ar). δ C (125.1 MHz, DMSO-d₆): 16.1 (CH₃CH), 31.4 (CH₃CH), 61.0 (ArCH₂O), 100.0 (OCH₂O), 114.6, 120.1, 122.9, 127.7, 136.5, 139.5, 153.6, 158.4.



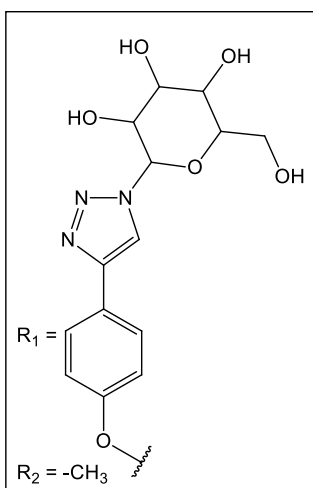
Kavítand 14: Fehér por (488 mg, 93%). Olvadáspont: >300 °C. δ H (500.1 MHz, CDCl₃): 1.85 (d, J = 7.3 Hz, 12H, CH₃CH), 4.64 (d, J = 7.3 Hz, 4H, belső OCH₂O), 5.02 (s, 8H, ArCH₂O), 5.11 (q, J = 7.0 Hz, 4H, CHCH₃), 5.78 (d, J = 7.3 Hz, 4H, külső OCH₂O), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 8H, Ar), 7.45 (s, 4H, Ar-H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 8H, Ar), 9.91 (s, 4H, ArCHO). δ C (125.1 MHz, CDCl₃): 16.4 (CH₃CH), 31.4 (CH₃CH), 60.8 (ArCH₂O), 99.9 (OCH₂O), 114.6, 116.9, 122.9, 123.7, 132.3, 139.5, 153.6, 159.4, 191.2 (ArCHO).



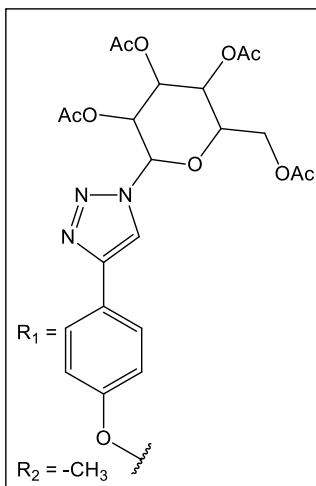
Kavítand 1: Sárgás fehér por (283 mg, 90%). Olvadáspont: >254 °C. δ H (500.1 MHz, CDCl_3): 1.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH_3CH), 4.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.86 (s, 8H, ArCH_2O), 5.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CHCH_3), 5.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 8H, Ar), 7.38 (s, 4H, Ar-H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 8H, Ar). δ C (125.1 MHz, CDCl_3): 16.1 (CH_3CH); 31.2 (CH_3CH); 60.6 (OCH_2); 83.3; 99.9 (OCH_2O); 116.8; 120.7; 122.3; 138.3; 138.9; 153.9; 158.4. MS: 1542.77 $[\text{M}+22]^+$.



Kavítand 4: Világos barna por (168 mg, 92%). Olvadáspont: >300 °C. δ H (500.1 MHz, CDCl_3): 1.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 12H, CH_3CH), 3.03 (s, 4H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 4.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.93 (s, 8H, ArCH_2O), 5.10 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CHCH_3), 5.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 8H, Ar), 7.38 (s, 4H, Ar-H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 8H, Ar). δ C (125.1 MHz, CDCl_3): 16.2 (CH_3CH); 31.2 (CH_3CH); 60.7 (OCH_2); 76.1 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 83.4 (Ar- $\text{C}\equiv\text{CH}$); 100.0 (OCH_2O); 114.5; 120.7; 122.4; 133.7; 139.0; 154.0; 158.9.



Kavítand 5a: Fehér por (160 mg, 92%). Olvadáspont: >290 °C. δ H (500.1 MHz, DMSO-d_6): 1.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 12H, CH_3CH), 3.16 (m, 4H), 3.31 (m, 8H), 3.73 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 4.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.69 (m, 4H), 4.87 (s, 8H, ArCH_2O), 5.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CHCH_3), 5.57 (m, 8H), 5.70 (m, 4H), 5.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 5.99 (m, 4H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 8H, Ar), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 8H, Ar), 7.97 (s, 4H, Ar-H), 8.68 (s, 4H, $\text{C}\equiv\text{CH}$). δ C (500.1 MHz, DMSO-d_6): 16.4 (CH_3CH), 31.2 (CH_3CH), 60.1 (ArCH_2O), 60.6, 69.1, 72.4, 76.1, 79.0, 87.6, 100.0 (OCH_2O), 114.8, 120.4, 121.5, 123.1, 124.1, 127.2, 139.8, 146.1, 152.7, 159.4.



Kavítand 5b: Fehér por (230 mg, 98%). Olvadáspont: >255 °C. δ H (500.1 MHz, CDCl_3): 1.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 12H, CH_3CH), 1.98 (s, 12H, OAc), 2.08 (s, 12H, OAc), 2.13 (s, 12H, OAc), 2.20 (s, 12H, OAc), 3.47 (m, 4H), 4.20 (m, 8H), 4.34 (m, 4H), 4.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, belső OCH_2O), 4.92 (s, 8H, ArCH_2O), 5.13 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CHCH_3), 5.49 (m, 8H), 5.70 (m, 4H), 5.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, külső OCH_2O), 6.15 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 8H, Ar), 7.44 (s, 4H, Ar-H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 8H, Ar), 8.32 (s, 4H, $\text{C}=\text{CH}$). δ C (500.1 MHz, CDCl_3): 16.1 (CH_3CH), 20.4, 20.7, 20.8, 20.9, 31.3 (CH_3CH), 60.5 (ArCH_2O), 61.8, 67.9, 70.6, 72.9, 75.3, 86.1, 99.9 (OCH_2O), 114.5, 120.0, 120.5, 123.5, 124.5, 139.0, 148.1, 153.2, 159.8, 169.3, 169.6, 170.2, 170.7.

4. Összefoglalás

Doktori értekezésemben az új típusú rezorciarén-alapú kavítandók előállításának lehetőségeit vizsgáltam hagyományos és átmenetifém-katalizált reakciókon keresztül. Az utobbi során a palládium-katalizált aminokarbonilezési reakciót terjesztettem ki a kavítand alapvázra. A kísérletek során a legegyszerűbb, legáltalánosabban alkalmazható, *in situ* előállított Pd(0)-PPh₃ katalizátorrendszert használtam. Különböző szubsztrátumok esetében tanulmányoztam a szerkezet-reaktivitás, valamint a szerkezet-szelektivitás (kemo- és regioszelektivitás) közötti összefüggéseket. Vizsgáltam továbbá a reakciókörülmények kemoszelektivitásra és a reaktivitásra gyakorolt hatását.

A nagyhatékonyságú hagyományos reakciókban, a tervszerű építkezéssel a gazda-vendég kölcsönhatás kialakítására képes modellvegyületeket állítottam elő, szem előtt tartva az alkalmazási területnek megfelelő közegben való oldhatóság növelését. A rezorciarén-alapú kavítand-alapváz alsó és felső peremét funkcionalizáltam, illetve vizsgáltam e vegyületcsaládra jellemző tetraszelektivitást.

Doktori munkám során elért eredményeim a következő pontokban foglalhatók össze:

- A tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítand aminokarbonilezése során megállapítottam, hogy pikolil-amin származékok, mint *N*-nukleofilek jelenlétében teljes konverzió érhető el. A kísérletek során a szén-monoxid kemoszelektivitásra gyakorolt hatása különösen látványos: atmoszférikus körülmények között a karbonsavamid típusú termék keletkezett nagyobb mennyiségben, míg nagy nyomáson a 2-oxokarbonsavamid képződése volt kedvezményezett. Az alapvázra jellemző tetraszelektivitást is megfigyeltem.
- Megállapítottam, hogy a felső peremen több kiralitás elemmel rendelkező szerkezeti részlet építhető ki aminokarbonilezési reakcióval, 3-aminoszteroid származékok felhasználásával.
- Úgy találtam, hogy a biner és a kvaterner amin elegyekkel végzett aminokarbonilezési reakció tetrakis[4-jód-fenoximetil]kavítand alapvázon nagyfokú szelektivitást mutat. A megfigyelt szimmetria-vezérelt önválogatás kinetikusan kontrollált.
- Megállapítottam, hogy a tetrakis[4-etinil-fenoximetil]kavítand alapvázon végrehajtott réz(I)-katalizált azid-alkin [3+2] cikloaddíciós reakción keresztül

nagy hozammal, enyhe reakciókörülmények között cukor-kavitand konjugátumok állíthatóak elő. A két szerkezeti részt egy 1,2,3-triazol gyűrű köti össze.

- Az alsó- és felső peremen nagy polaritású funkciós csoportotok építhetőek ki nagy hatékonysággal, a Williamson-féle éter-képzési reakció alkalmazásával. Ily módon sikeresen valósítottam meg vízoldható kavitandok szintézisét. Az így előállított karboxil funkciós csoportot tartalmazó kavitand származékok biológiailag fontos vegyületekkel gazda-vendég kölcsönhatás kialakítására alkalmasak.
- Megállapítottam, hogy a tetrakis[4-formil-fenoximetil]kavitand vázon végrehajtott kondenzációs reakcióval, a felső peremen aldimin funkciós csoportot tartalmazó többfajú szupramolekuláris ligandumok állíthatóak elő pikolil-amin származékok alkalmazásával. A reakciókat nagy szelektivitás és hozam jellemezte.

5. Irodalomjegyzék

- [1] J.-M. Lehn, *Pure and Applied Chemistry* 1978, 50, 871-892.
- [2] J.-M. Lehn, *Science* 1985, 227, 849-856.
- [3] J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 89-112.
- [4] J.-M. Lehn, *Természet világa*, 138. évf, Klnsz. 1. 2007.
- [5] J. W. Steed, J. L. Atwood, P. A. Gale, *Supramolecular Chemistry* 2012.
- [6] *Supramolecular Chemistry - Fundamentals and Applications*, Springer-Verlag, 2006.
- [7] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, 1st ed, Wiley 1995.
- [8] D. B. Varshey, J. R. G. Sander, T. Frišćić, L. R. MacGillivray, *Supramolecular Chemistry* 2012.
- [9] C. D. Sherrill, in *Reviews in Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., 2009, 1-38.
- [10] W. B. Jennings, B. M. Farrell, J. F. Malone, *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 885-894.
- [11] Szente L., *Magyar Kémiai Folyóirat*, 121 évfolyam, 1 szám 2015.
- [12] Szejtli J., *Magyar Kémikusok Lapja*, 45. évfolyam, 34. szám 1990.
- [13] Szejtli J., *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*. Akadémiai kiadó, Bp 1982.
- [14] J. Szejtli, *Cyclodextrin Technology*, Springer Netherlands, 1988.
- [15] J. Szejtli, *Chem. Rev.* 1998, 98, 1743-1754.
- [16] M. Komiyama, H. Hirai, *Makromol. Chem., Rapid Commun.* 1981, 2, 661-662.
- [17] Hirai H., Komiyama M., (Asahi Chemical Industry Co.) *PCT Int. Appl. WO 8203073*, 1982.
- [18] R. Breslow, P. Campbell, *Bioorganic Chemistry* 1971, 1, 140-156.
- [19] R. Breslow, H. Kohn, B. Siegel, *Tetrahedron Letters* 1976, 17, 1645-1646.
- [20] *Kuhera Chem. Ind. Co.: Jpn. Kokai 80, 85, 684, C. A. 93:194463*, 1980.

- [21] Osa T., Fujiyama M., Matsumae T., Senda, J. M. Yamamuchi, T.: Kuhera Chem. Ind. Co., Ger. Offen 2, 951, 503, C. A. 93:103846, 1980.
- [22] Atwood, Jerry L., J. Eric D. Davies, and David D. MacNicol, eds. *Inclusion compounds*. Vol. 3. Academic Press, 1984.
- [23] J. Pitha, L. Szente, Life Sciences 1983, 32, 719-723.
- [24] T. O. Carpenter, J. M. Pettifor, R. M. Russell, J. Pitha, S. Mobarhan, M. S. Ossip, S. Wainer, C. S. Anast, The Journal of Pediatrics 1987, 111, 507-512.
- [25] A. Bom, M. Bradley, K. Cameron, J. K. Clark, J. van Egmond, H. Feilden, E. J. MacLean, A. W. Muir, R. Palin, D. C. Rees, M.-Q. Zhang, Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 265.
- [26] Adolf B., Ber. 5, 25, 1872.
- [27] Adolf B., Ber. 5, 280, 1872.
- [28] Adolf B., Ber. 5, 1094, 1872.
- [29] Baekeland L. H., US Patent 942, 699, 1908.
- [30] G. P. Moss, P. A. S. Smith, D. Tavernier, Pure and Applied Chemistry 1995, 67, 1307-1375.
- [31] E. Da. Silva, D. Ficheux, A. W. Coleman, J Incl Phenom Macrocycl Chem 2005, 52, 201-206.
- [32] J. F. Ferreira, I. A. Bagatin, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 2018, 189, 44-50.
- [33] F. Cardona, G. Isoldi, F. Sansone, A. Casnati, A. Goti, J. Org. Chem. 2012, 77, 6980-6988.
- [34] Y. V. Shalaeva, J. E. Morozova, V. V. Syakaev, E. K. Kazakova, A. M. Ermakova, I. R. Nizameev, M. K. Kadirov, A. I. Konovalov, Supramolecular Chemistry 2016, 29, 278-289.
- [35] A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro, F. Ugozzoli, F. Arnaud, S. Fanni, M.-J. Schwing, R. J. M. Egberink, F. de Jong, D. N. Reinhoudt, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2767-2777.
- [36] G. Arena, A. Casnati, A. Contino, L. Mirone, D. Sciotto, R. Ungaro, Chem. Commun. 1996, 2277.
- [37] X. Chen, M. Ji, C. M. Wai, X. Chen, D. R. Fisher, Chem. Commun. 1998, 377-378.

- [38] F. Sansone, M. Fontanella, A. Casnati, R. Ungaro, V. Böhmer, M. Saadioui, K. Liger, J.-F. Dozol, *Tetrahedron* 2006, 62, 6749-6753; for a review H. H. Dam, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 367-377.
- [39] F. W. B. van Leeuwen, H. Beijleveld, A. H. Velders, J. Huskens, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 1993.
- [40] P. Rao, O. Enger, E. Graf, M. W. Hosseini, A. De Cian, J. Fischer, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2000, 2000, 1503-1508.
- [41] M. A. Markowitz, Roman. Bielski, S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 7545-7546.
- [42] R. A. Hendel, V. Janout, W. Lee, S. L. Regen, *Langmuir* 1996, 12, 5745-5746.
- [43] S. J. Dalgarno, P. K. Thallapally, L. J. Barbour, J. L. Atwood, *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 236.
- [44] D. Diamond, G. Svehla, E. M. Seward, M. A. McKervey, *Analytica Chimica Acta* 1988, 204, 223-231.
- [45] T. Grady, A. Cadogan, T. McKittrick, S. J. Harris, D. Diamond, M. A. McKervey, *Analytica Chimica Acta* 1996, 336, 1-12.
- [46] H. Yamamoto, S. Shinkai, *Chem. Lett.* 1994, 23, 1115-1118.
- [47] Z. Brzozka, B. Lammerink, D. N. Reinhoudt, E. Ghidini, R. Ungaro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1993, 1037.
- [48] A. Cadogan, D. Diamond, M. R. Smyth, G. Svehla, M. A. McKervey, E. M. Seward, S. J. Harris, *Analyst* 1990, 115, 1207.
- [49] T. McKittrick, D. Diamond, D. J. Marrs, P. O'Hagan, M. A. McKervey, *Talanta* 1996, 43, 1145-1148.
- [50] K. M. O'Connor, G. Svehla, S. J. Harris, M. A. McKervey, *Talanta* 1992, 39, 1549-1554; *idem*, *Anal. Proceedings* 1993, 30, 137.
- [51] E. Malinowska, Z. Brzózka, K. Kasiura, R. J. M. Egberink, D. N. Reinhoudt, *Analytica Chimica Acta* 1994, 298, 245-251.
- [52] W. Wroblewski, Z. Brzozka, R. G. Janssen, W. Verboom and D. N. Reinhoudt, *New J. Chem.* 1996, 20, 419.

- [53] R. J. W. Lugtenberg, Z. Brzozka, A. Casnati, R. Ungaro, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *Analytica Chimica Acta* 1995, 310, 263-267.
- [54] Y.-D. Cao, Q.-Y. Zheng, C.-F. Chen, Z.-T. Huang, *Tetrahedron Letters* 2003, 44, 4751-4755.
- [55] J. O. Morley, M. NaJi, *J. Phys. Chem. A* 1997, 101, 2681-2685.
- [56] (a) S. Shinkai, Y. Shirahama, T. Tsubaki and O. Manabe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 1859; (b) S. Shinkai, Y. Shirahama, T. Tsubaki, O. Manabe, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 5477-5478.
- [57] R. Behrend, E. Meyer, F. Rusche, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1905, 339, 1-37.
- [58] W. A. Freeman, W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 7367-7368.
- [59] J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim, *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 621-630
- [60] W. L. Mock, N. Y. Shih, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3618-3619.
- [61] P. Cintas, *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 1994, 17, 205-220.
- [62] J. Mohanty, H. Pal, A. K. Ray, S. Kumar, W. M. Nau, *ChemPhysChem* 2007, 8, 54-56.
- [63] J. Mohanty, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3750-3754.
- [64] R. Wang, L. Yuan, D. H. Macartney, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1237-1239.
- [65] M. Pattabiraman, L. S. Kaanumalle, A. NataraJan, V. Ramamurthy, *Langmuir* 2006, 22, 7605-7609.
- [66] S.-C. Cui, T. Tachikawa, M. FuJitsuka, T. MaJima, *J. Phys. Chem. C* 2011, 115, 1824-1830.
- [67] W. M. Nau, J. Mohanty, *International Journal of Photoenergy* 2005, 7, 133-141.
- [68] I. Ghosh, W. M. Nau, *Advanced Drug Delivery Reviews* 2012, 64, 764-783.
- [69] N. Saleh, A. L. Koner, W. M. Nau, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 5398-5401.
- [70] N. Dong, S.-F. Xue, Q.-J. Zhu, Z. Tao, Y. Zhao, L.-X. Yang, *Supramolecular Chemistry* 2008, 20, 663-671.

- [71] W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, T. L. Manimaran, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3619-3620.
- [72] D. Tuncel, Ö. Ünal, M. Artar, *Isr. J. Chem.* 2011, 51, 525-532.
- [73] D. Tuncel, M. Katterle, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 4110-4116.
- [74] D. Tuncel, Ö. Özsar, H. B. Tiftik, B. Salih, *Chem. Commun.* 2007, 1369-1371.
- [75] D. Tuncel, N. Cindir, Ü. Koldemir, *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 2006, 55, 373-380.
- [76] D. Tuncel, J. H. G. Steinke, *Chem. Commun.* 2002, 496.
- [77] D. Tuncel, J. H. G. Steinke, *Chem. Commun.* 1999, 1509-1510.
- [78] G. Celtek, M. Artar, O. A. Scherman, D. Tuncel, *Chem. Eur. J.* 2009, 15, 10360-10363.
- [79] Y.-H. Wang, H. Cong, F.-F. Zhao, S.-F. Xue, Z. Tao, Q.-J. Zhu, G. Wei, *Catalysis Communications* 2011, 12, 1127-1130.
- [80] C. Hang, Z. Fang-fang, Z. Jian-xin, Z. Xi, T. Zhu, X. Sai-feng, Z. Qian-Jiang, *Catalysis Communications* 2009, 11, 167-170.
- [81] W. L. Mock, J. Pierpont, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1990, 1509-1511.
- [82] W. L. Mock, T. A. Irra, J. P. Wepsiec, M. Adhya, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5302-5308.
- [83] (a) E. P. Kyba, R. C. Helgeson, K. Madan, G. W. Gokel, T. L. Tarnowski, S. S. Moore, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 2564-2571. (b) Cram, Donald J., and Kenneth N. Trueblood. "Concept, structure, and binding in complexation." *Host Guest Complex Chemistry I*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1981. 43-106. (c) Cram, D. J. *Science* (Washington, D.C.), in press
- [84] R. E. Dickerson; I. Geis, "The Structure and Action of Proteins"; Harper and Row: New York, 1969, 67-97.
- [85] W. Sliwa; C. Kozlowski; (Eds) *Calixarenes and Resorcinarenes. Synthesis, Properties and Applications*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2009.
- [86] B. Botta, M. Cassani, I. D'Acquarica, D. Misiti, D. Subissati, G. Monache, *COC* 2005, 9, 337-355.

- [87] B. Botta, M. Cassani, I. D'Acquarica, D. Subissati, G. Zappia, G. Monache, *COC* 2005, 9, 1167-1202.
- [88] F. Weinelt, H. J. Schneider, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5527-5535.
- [89] B. Botta, P. Iacomacci, C. Di Giovanni, G. Delle Monache, E. Gacs-Baitz, M. Botta, A. Tafi, F. Corelli, D. Misiti, *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3259-3261.
- [90] Pieroni, O. I.; Rodriguez, N. M.; Vuano, B. M.; Cabaleiro, M. C. *J. Chem. Res., Synop.* 1994, 188-189.
- [91] A. D. M. Curtis, *Tetrahedron Letters* 1997, 38, 4295-4296.
- [92] P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* 1996, 52, 2663-2704.
- [93] F. Weinelt, H. J. Schneider, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 5527-5535.
- [94] I. Pochorovski, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 51, 262-266.
- [95] I. Pochorovski, M.-O. Ebert, J.-P. Gisselbrecht, C. Boudon, W. B. Schweizer, F. Diederich, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 14702-14705.
- [96] T. Gottschalk, B. Jaun, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 260-264.
- [97] G. Gil-Ramírez, J. Benet-Buchholz, E. C. Escudero-Adán, P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 3820-3821.
- [98] R. Pinalli, E. Dalcanale, *Acc. Chem. Res.* 2012, 46, 399-411.
- [99] P. Ball, *Chem. Rev.* 2008, 108, 74-108.
- [100] L. S. Kaanumalle, C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, V. Ramamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 14366-14367.
- [101] A. K. Sundaresan, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* 2007, 9, 3575-3578.
- [102] A. K. Sundaresan, V. Ramamurthy, *Photochem. Photobiol. Sci.* 2008, 7, 1555.
- [103] P. Jagadesan, B. Mondal, A. Parthasarathy, V. J. Rao, V. Ramamurthy, *Org. Lett.* 2013, 15, 1326-1329.
- [104] R. J. Hooley, S. M. Biroš, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 3517-3519.

- [105] S. Liu, S. E. Whisenhunt-Ioup, C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, *Supramolecular Chemistry* 2011, 23, 480-485.
- [106] P. Restorp, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 11850-11851.
- [107] J. R. Moran, S. Karbach, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 5826-5828.
- [108] D. J. Cram, Stefan. Karbach, H. Eun. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2229-2237.
- [109] H. Xi, C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 9286-9288.
- [110] C. Naumann, B. O. Patrick, J. C. Sherman, *Tetrahedron* 2002, 58, 787-798.
- [111] J. O. Green, J.-H. Baird, B. C. Gibb, *Org. Lett.* 2000, 2, 3845-3848.
- [112] L. Pirondini, F. Bertolini, B. Cantadori, F. Ugozzoli, C. Massera, E. Dalcanale, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002, 99, 4911-4915.
- [113] J. R. Moran, J. L. Ericson, E. Dalcanale, J. A. Bryant, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 5707-5714.
- [114] D. J. Cram, H. J. Choi, J. A. Bryant, C. B. Knobler, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7748-7765.
- [115] B. C. Gibb, R. G. Chapman, J. C. Sherman, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 1505-1509.
- [116] E. Dalcanale; P. Jacopozi; F. Ugozzoli; G. Mann. *Supramol. Chem.* 1998, 9, 305-316.
- [117] P. Jacopozi, E. Dalcanale, S. Spera, L. A. J. Chrisstoffels, D. N. Reinhoudt, T. Lippmann, G. Mann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1998, 671-678.
- [118] E. Kalenius, D. Moiani, E. Dalcanale, P. Vainiotalo, *Chem. Commun.* 2007, 3865-3867.
- [119] S. Mosca, Y. Yu, J. V. Gavette, K.-D. Zhang, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 14582-14585.
- [120] S. M. Biro, J. Rebek, Jr., *Chem. Soc. Rev.* 2007, 36, 93-104.
- [121] J. H. Jordan, B. C. Gibb, *Chem. Soc. Rev.* 2015, 44, 547-585.
- [122] S. J. Park, J.-I. Hong, *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 8311-8315.
- [123] D. R. Ahn, T. W. Kim, J. I. Hong, *Tetrahedron Letters*, 1999, 40, 6045-6048.

- [124] A. R. Mezo, J. C. Sherman, *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6824-6829.
- [125] X. Gui, J. C. Sherman, *Chem. Commun.* 2001, 2680-2681.
- [126] L. Sebo, F. Diederich, V. Gramlich, *Helv. Chim. Acta* 2000, 83, 93-113.
- [127] J. Yoon, D. J. Cram, *Chem. Commun.* 1997, 497-498.
- [128] X. Zhang, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* 2005, 38, 379-385.
- [129] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* 1997, 389, 469-472.
- [130] E. Mann, J. Rebek Jr., *Tetrahedron* 2008, 64, 8484-8487.
- [131] A. K. Sundaresan, C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, V. Ramamurthy, *Tetrahedron* 2009, 65, 7277-7288.
- [132] B. W. Purse, J. Rebek, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005, 102, 10777-10782.
- [133] R. J. Hooley, P. Restorp, T. Iwasawa, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15639-15643.
- [134] E. Mann, J. Rebek Jr., *Tetrahedron* 2008, 64, 8484-8487.
- [135] F. Maffei, G. Brancatelli, T. Barboza, E. Dalcanale, S. Geremia, R. Pinalli, *Supramolecular Chemistry* 2017, 30, 600-609.
- [136] N. Li, F. Yang, H. A. Stock, D. V. Dearden, J. D. Lamb, R. G. Harrison, *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 7392.
- [137] G. Brancatelli, C. Nicosia, T. Barboza, L. Guy, J.-P. Dutasta, R. De Zorzi, N. Demitri, E. Dalcanale, S. Geremia, R. Pinalli, *CrystEngComm* 2017, 19, 3355-3361.
- [138] D. J. Cram, S. Karbach, Y. H. Kim, L. BaczynskyJ, G. W. Kallemeyn, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 2575-2576.
- [139] J. Sherman, *Chem. Commun.* 2003, 1617-1623.
- [140] D. J. Cram and J. M. Cram, *Container Molecules and Their Guests*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994.
- [141] F. Liu, R. C. Helgeson, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* 2014, 47, 2168-2176.
- [142] R. Wyler, J. de Mendoza, J. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1699-1701.

- [143] L. Avram, Y. Cohen, J. Rebek Jr., *Chem. Commun.* 2011, 47, 5368-5375.
- [144] M. Yamanaka and K. Kobayashi, *Asian J. Org. Chem.*, 2013, 2, 276-289.
- [145] N. M. Rue, J. Sun and R. Warmuth, *Isr. J. Chem.*, 2011, 51, 743-768.
- [146] B. Breiner, J. K. Clegg, J. R. Nitschke, *Chem. Sci.* 2011, 2, 51-56.
- [147] E. S. Barrett, J. L. Irwin, P. Turner and M. S. Sherburn, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 8227-8229.
- [148] H. Jude, D. J. Sinclair, N. Das, M. S. Sherburn, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 4155-4163.
- [149] R. G. Chapman and J. C. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 9081-9082.
- [150] M. H. K. Ebbing, M.-J. Villa, J.-M. Valpuesta, P. Prados, J. de Mendoza, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002, 99, 4962-4966.
- [151] A. Asadi, D. AJami, J. Rebek Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 10682-10684.
- [152] Y. S. Park and K. Paek, *Org. Lett.*, 2008, 10, 4867-4870.
- [153] Y. S. Park, S. Seo, E. Kim and K. Paek, *Org. Lett.*, 2011, 13, 5904-5907.
- [154] M. Yamanaka, K. Ishii, Y. Yamada and K. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 8800-8806.
- [155] D. Philp, S. F. Stoddart, *Angew. Chem.* 1996, 108, 1243; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1154.
- [156] H. Sleiman, P. Baxter, J.-M. Lehn, K. Rissanen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 715; G. S. Hanan, C. R. Arana, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1292-1302.
- [157] P. N. W. Baxter, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 9, 1st ed., Pergamon, Oxford, 1996, 165.
- [158] Paul. N. W. Baxter, G. S. Hanan, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* 1996, 2019-2020.
- [159] M.-T. Youinou, N. Rahmouni, J. Fischer, J. A. Osborn, *Angew. Chem.* 1992, 104, 771-773.; M.-T. Youinou, N. Rahmouni, J. Fischer, J. A. Osborn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, 31, 733-735.

- [160] G. S. Hanan, D. Volkmer, U. S. Schubert, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem.* 1997, 109, 1929-1931.; G. S. Hanan, D. Volkmer, U. S. Schubert, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1842-1844.; P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, J. Fischer, M.-T. Youinou, *Angew. Chem.* 1994, 106, 2432-2434.; P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, J. Fischer, M.-T. Youinou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 2284-2287.; P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, D. Fenske, *Angew. Chem.* 1997, 109, 2067-2070.; P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, D. Fenske, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1978-1981.; C. Duan, Z. Liu, X. You, F. Xue, T. C. W. Mak, *Chem. Commun.* 1997, 381-382.
- [161] P. J. Stang, B. Olenyuk, *Acc. Chem. Res.* 1997, 30, 502-518.; P. J. Stang, *Chem. Eur. J.* 1998, 4, 19-27.
- [162] R.-D. Schnebeck, L. Randaccio, E. Zangrando, B. Lippert, *Angewandte Chemie* 1998, 110, 128-130.; R.-D. Schnebeck, L. Randaccio, E. Zangrando, B. Lippert, *Angewandte Chemie International Edition* 1998, 37, 119-121.; J. R. Hall, S. J. Loeb, G. K. H. Shimizu, G. P. A. Yap, *Angewandte Chemie* 1998, 110, 130-133.; J. R. Hall, S. J. Loeb, G. K. H. Shimizu, G. P. A. Yap, *Angewandte Chemie International Edition* 1998, 37, 121-123.
- [163] M. Fujita, O. Sasaki, T. Mitsuhashi, T. Fujita, J. Yazaki, K. Yamaguchi, K. Ogura, *Chem. Commun.* 1996, 1535.; P. J. Stang, J. Fan, B. Olenyuk, *Chem. Commun.* 1997, 1453-1454.; H. Rauter, C. J. L. Lock, P. Amo-Ochoa, E. Freisinger, B. Lippert, L. Randaccio, E. Zangrando, E. Chiarparin, I. Mutikainen, M. Blomberg, *Angew. Chem.* 1997, 109, 1353-1357.; I. Mutikainen, C. J. L. Lock, L. Randaccio, E. Zangrando, E. Chiarparin, B. Lippert, H. Rauter, P. Amo-Ochoa, E. Freisinger, M. Blomberg, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1296-1301.
- [164] P. Baxter, J.-M. Lehn, A. Decian, J. Fischer, *Angew. Chem.* 1993, 105, 92-95.; P. Baxter, J.-M. Lehn, A. DeCian, J. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 69-72.
- [165] E. Leize, A. Van Dorsselaer, R. Krämer, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, 990-993.; M. Fujita, F. Ibukuro, K. Yamaguchi, K. Ogura, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 4175-4176.
- [165] C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.* 1997, 97, 2005-2062.
- [166] F. Vogtle, R. Hoss, M. Handel, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Vol. 2 (Eds.: B. Comils, W. Hermann) VCH, Weinheim, 1996, p. 801.
- [167] B. Mohr, J.-P. Sauvage, R. H. Grubbs, M. Weck, *Angew. Chem.* 1997, 109, 1365-1367.; B. Mohr, J.-P. Sauvage, R. H. Grubbs, M. Weck, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1308-

1310.; C. O. Dietrich-Buchecker, J. Pierre. Sauvage, Chem. Rev. 1987, 87, 795-810.; J. P. Sauvage, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 319-327.; M. Fujita, F. Ibukuro, H. Seki, O. Kamo, M. Imanari, K. Ogura, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 899-900.; M. Fujita, Coordination Chemistry Reviews 1996, 148, 249-264.

[168] P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, H. Sleiman, K. Rissanen, Angew. Chem. 1997, 109, 1350-1352.; P. N. W. Baxter, J.-M. Lehn, H. Sleiman, K. Rissanen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 1294-1296.

[169] G. R. Newkome, J. Groß, C. N. Moorefield, B. D. Woosley, Chem. Commun. 1997, 515-516; G. R. Newkome, F. Cardullo, E. C. Constable, C. N. Moorefield, A. M. W. C. Thompson, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 0, 925-927. ; E. C. Constable, P. Harverson, M. Oberholzer, Chem. Commun. 1996, 1821. H.-F. Chow, I. Y.-K. Chan, D. T. W. Chan, R. W. M. Kwok, Chem. Eur. J. 1996, 2, 1085-1091.

[170] E. C. Constable, Comprehensive Supramolecular Chemistry (Eds.: J. L. Atwood, S. E. D. Davies, D. D. Macnicol, F. Vogtle, J.-M. Lehn), Polynuclear Transition Metal Helicates, Vol. 9 (Eds.: J.-P. Sauvage, M. W. Hosseini), 1st ed., Pergamon, Oxford, 1996, p. 213; C. Constable, Tetrahedron 1992, 48, 10013-10059.

[171] C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, Chem. Rev. 1997, 97, 2005-2062.

[172] B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. Dupont-Gervais, A. Van Dorsselaer, B. Kneisel, D. Fenske, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10956-10962; B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, Angew. Chem. 1996, 108, 1987; B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 1838-1840.

[173] R. W. Saalfrank, S. Trummer, H. Krautscheid, V. Schünemann, A. X. Trautwein, S. Hien, C. Stadler, J. Daub, Angew. Chem. 1996, 108, 2350-2352.; R. W. Saalfrank, S. Trummer, H. Krautscheid, V. Schünemann, A. X. Trautwein, S. Hien, C. Stadler, J. Daub, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 2206-2208.

[174] H. Kitagashi, S. Minegishi. Chemical and Pharmaceutical Bulletin 2017, 65 (4), 336-340.

[175] P. Jacopozi, E. Dalcanale, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 613-615.

[176] F. Fochi, P. Jacopozi, E. Wegelius, K. Rissanen, P. Cozzini, E. Marastoni, E. Fiscaro, P. Manini, R. Fokkens and E. Dalcanale, J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7539-7552.

- [177] D. Zuccaccia, L. Pirondini, R. Pinalli, E. Dalcanale and A. Macchioni, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 7025-7032.
- [178] N. Cuminetti, M. H. K. Ebbing, P. Prados, J. de Mendoza and E. Dalcanale, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 527-530.
- [179] F. Gruppi, F. Boccini, L. Elviri and E. Dalcanale, *Tetrahedron*, 2009, 65, 7289-7295.
- [180] F. Fochi, P. Jacopozzi, E. Wegelius, K. Rissanen, P. Cozzini, E. Marastoni, E. Fisicaro, P. Manini, R. Fokkens, E. Dalcanale, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7539-7552.
- [181] P. Jacopozzi, E. Dalcanale, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 613-615.
- [182] E. Menozzi, R. Pinalli, E. A. Speets, B. J. Ravoo, E. Dalcanale and D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.*, 2004, 10, 2199-2206.
- [183] M. Busi, M. Laurenti, G. G. Condorelli, A. Motta, M. Favazza, I. L. Fragala, M. Montalti, L. Prodi and E. Dalcanale, *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 6891-6898.
- [184] D. Milstein; J. K. Stille; *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 4992.
- [185] M. Miyaura; A. Suzuki; *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457.
- [186] K. Sonogashira; Y. Tohda; N. Hagihara; *Tetrahedron Lett.* 1975, 4467.
- [187] Y. Hatanaka; T. J. Hiyama, *Org. Chem.*; 1988, 53, 918.
- [188] K. Tamao; K. Sumitani; M. Kumada; *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4374.
- [189] S. Baba; E.-I. Negishi; *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 6729.
- [190] T. Banno; Y. Hayakawa; M. Umeno; *J. Organomet. Chem.* 2002, 653, 288-291.
- [191] P. W. Manley; M. Acemoglu; W. Marterer; W. Pachinger. *Org. Proc. Res. Dev.* 2003, 7, 436-445.
- [192] M. F. Lipton, M. A. Mauragis, M. T. Maloney, M. F. Velez, D. W. VanderBor, J. J. Newby, R. B. Appell, E. D. Daus, *Org. Process Res. Dev.* 2003, 7, 385-392.
- [193] J. W. B. Cooke, R. Bright, M. J. Coleman, K. P. Jenkins, *Org. Process Res. Dev.* 2001, 5, 383-386.
- [194] E. Lobaton; F. B. Barrios; F. Gako; M. J. Perz; E. De Clercq; J. Balzarini; M. J. Camarasa; S. J. Velazquez. *Med. Chem.* 2002, 45, 3934-3445.

- [195] F. Faigl; L. Kollár; A. Kotschy; L. Szepes; Szerves fémvegyületek kémiája; 2002; p. 369.
- [196] G. P. Stahly and R. M. Starrett, Production methods for chiral nonsteroidal antiinflammatory Profen drugs, in Chirality in Industry II, ed. A. N. Collins, G. N. Sheldrake and J. Crosby, John Wiley and Sons, 1997.
- [197] Ph. Kalck and M. Urrutigoity, *Inorg. Chim. Acta*, 2015, 431, 110.
- [198] C. Godard, B. K. Munoz, A. Ruiz and C. Claver, *Dalton Trans.*, 2008, 853.
- [199] O. Karlubikova, M. Babjak and T. Gracza, *Tetrahedron*, 2011, 67, 4980.
- [200] V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature*, 2011, 480, 471.
- [201] A. Schoenberg, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3327.
- [202] J.M. Herbert, A.H. McNeill, *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2421.
- [203] T. F. Walsh, R. B. Toupence, J. R. Young, S. X. Huang, F. UJJainwalla, R. J. DeVita, M. T. Goulet, M. J. Wyvrat Jr., M. H. Fisher, J.-L. Lo, N. Ren, J. B. Yudkovitz, Y. T. Yang, K. Cheng, R. G. Smith, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2000, 10, 443-447.
- [204] I. P. Andrews, R. J. Atkins, N. F. Badham, R. K. Bellingham, G. F. Breen, J. S. Carey, S. K. Etridge, J. F. Hayes, N. Hussain, D. O. Morgan, A. C. Share, S. A. C. Smith, T. C. Walsgrove, A. S. Wells, *Tetrahedron Letters* 2001, 42, 4915-4917.
- [205] M. P. Wentland, R. L. Lou, Y. C. Ye, D. J. Cohen, G.P. Richardson, J. M. Bidlack, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 623-626.
- [206] A. El-ghayoury, R. Ziessel, *Tetrahedron Letters* 1998, 39, 4473-4476.
- [207] K. Kumar, D. Michalik, I. Garcia Castro, A. Tillack, A. Zapf, M. Arlt, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Beller, *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 746-757.
- [208] M. Scalone, P. Vogt, (Hoffman - La Roche) *Eur. Patent* 0385210, 1990.
- [209] E.-i. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, New York, 2002.
- [210] A. de Meijere and F. Diederich, *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., 2004.

- [211] M. Beller and C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed., 2004.
- [212] X. -F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann and M. Beller, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, 49, 9047.
- [213] A. Schoenberg, I. Bartoletti and R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3318.
- [214] A. Schoenberg and R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3327.
- [215] A. Schoenberg and R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 7761.
- [216] H. Neumann, A. Brennfuhrer and M. Beller, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, 350, 2437.
- [217] P. Gautam, M. Dhiman, V. Polshettiwar and B. M. Bhanage, *Green Chem.*, 2016, 18, 5890.
- [218] N. Haddad, J. Tan and V. Farina, *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 5031.
- [219] A. J. Michael, *Prakt. Chem.* 1893, 48, 94-95.
- [220] R. Huisgen, *Angew Chem. In. Ed. Engl.* 1963, 2, 565-632.
- [221] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596-2599.
- [222] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3057-3064.
- [223] F. Pérez-Balderas, M. Ortega-Muñoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernández-Mateo, F. G. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asín, J. Isac-García, F. Santoyo-González, *Org. Lett.* 2003, 5, 1951-1954.
- [224] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* 2004, 6, 2853-2855.
- [225] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15998-15999.
- [226] V. D. Bock; H. Hiemstra; van Maarseveen, *J. H. Eur. J. Org. Chem.* 2006, 51 - 68.
- [227] M. Meldal; C. W. Tornøe. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2952-3015.
- [228] V. D. Bock, D. SpeiJer, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 971.
- [229] L. Marmuse, S. A. Nepogodiev, R. A. Field, *Org. Biomol. Chem.* 2005, 3, 2225.

- [230] B. Helms, J. L. Mynar, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15020-15021.
- [231] H. Gallardo, F. Ely, A. J. Bortoluzzi, G. Conte, *Liquid Crystals* 2005, 32, 667-671.
- [232] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 2006, 51-68.
- [233] R. Alvarez, S. Velazquez, A. San-Felix, S. Aquaro, E. D. Clercq, C.-F. Perno, A. Karlsson, J. Balzarini, M. J. Camarasa, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 4185-4194.
- [234] M. J. Genin, D. A. Allwine, D. J. Anderson, M. R. Barbachyn, D. E. Emmert, S. A. Garmon, D. R. Graber, K. C. Grega, J. B. Hester, D. K. Hutchinson, J. Morris, R. J. Reischer, C. W. Ford, G. E. Zurenko, J. C. Hamel, R. D. Schaadt, D. Stapert, B. H. Yagi, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 953-970.
- [235] M. Tanaka; T. Yamazaki; M. Kajitani. *Eur. Pat.* 158494, 1985.
- [236] M. D. Best. *Biochemistry* 2009, 48, 6571.
- [237] Z. Csók, T. Kégl, Y. Li, R. Skoda-Földes, L. Kiss, S. Kunsági-Máté, M. H. Todd, L. Kollár, *Tetrahedron* 2013, 69, 8186-8190.
- [238] A. Yamamoto, F. Ozawa, K. Osakada, L. Huang, T. Ison, N. Kawasaski, M.K. Doh, *Pure. Appl. Chem.*, 1991, 63, 687.
- [239] C. F. J. Barnard, *Organometallics*, 2008, 27, 5402.
- [240] F. Ozawa, T. Sugimoto, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics*, 1984, 3, 692.
- [241] F. Ozawa, T. Sugimoto, Y. Yuasa, M. Santra, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* 1984, 3, 683-692.

6. Köszönetnyilvánítás

Egy hosszú út végéhez közeledve szeretnék köszönetet mondani elsősorban témavezetőmnek, Prof. Dr. Kollár Lászlónak akitől sokat tanulhattam, és biztosította a feltételeket az eredményes munkavégzéshez.

Továbbá szeretném megköszönni Gergely Máté kollégámnak a rengeteg értékes szakmai és egyéb diskurzust, amely hozzájárult a jó hangulathoz a kutatás mellett és akinek hála a Szentágothai Kutatóközpontban eltöltött évekre támogató szellemű kutatóműhelyként emlékezhetek.

Köszönöm Dr. Csók Zsoltnak a szakmai együttműködést és Dr. Takátsy Anikónak az MS-MALDI-TOF méréseket.

Végtelen hálával tartozom a testvéreimnek Erikának és Jánosnak. Megtiszteltetés testvérüknek lenni.

A dolgozatomat kedvesemnek - Gyöngyinek, és gyermekeimnek – Lénának és Daninak ajánlom a legnagyobb szeretettel.

A dolgozat alapjául szolgáló közlemények

1. Z. Nagymihály, L. Kollár: High-yielding synthesis of deepened cavitands bearing picolyl moieties on the upper rim. *Tetrahedron* 71 (2015) 2555-2560.
2. Zs. Czibulya, É. Horváth, Z. Nagymihály, L. Kollár, S. Kunsági-Máté: Competitive processes associated to the interaction of a cavitand derivative with caffeic acid. *Supramol. Chem.* 28 (2016) 582-588.
3. Z. Nagymihály, N. Caturello, A. Takátsy, L. Kollár, R. Q. Albuquerque, Zs. Csók: Palladium-Mediated Catalysis Leads to Intramolecular Narcissistic Self-Sorting on a Cavitand Platform. *J. Org. Chem.* 82 (2017) 390–396.
4. Z. Nagymihály, Zs. Csók, L. Kollár: Influence of base additives on the selectivity of palladium-catalysed aminocarbonylation: Highly selective functionalization of a cavitand scaffold. *Mol. Catal.* 444 (2018) 70-75.
5. Z. Nagymihály, L. Kollár, S. Kunsági-Máté: Solvent switched weak interaction of a 4-quinazolinone with a cavitand derivative. *Molecules.* 25 (2020) Article number 1915.
6. Z. Nagymihály; J. Wölfling; G. Schneider; L. Kollár. Synthesis of 2-Methylresorcinol-Based Deepened Cavitands with Chiral Inlet Bearing Steroidal Moieties on the Upper Rim. *ChemistrySelect.* 2020, 5 (23), 6933–6938.
7. Z. Preisz, Z. Nagymihály, B. Lemli, L. Kollár, S. Kunsági-Máté: Weak interaction of the antimetabolite drug methotrexate with a cavitand derivative. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020) 4345.