

Optikailag aktív koronaéterek szintézise, enantiomerfelismerő-képessége és alkalmazása

HUSZTHY Péter*

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék,
Budapest 1111, Szent Gellért tér 4.

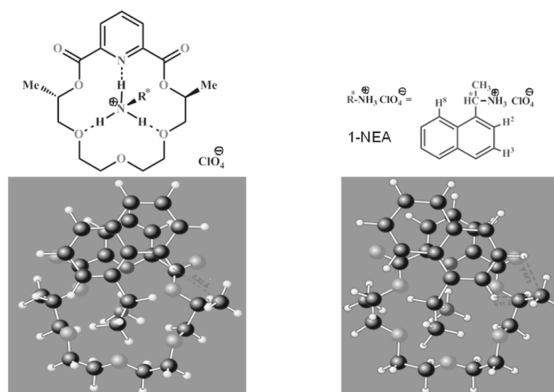
Az enantiomerfelismerő-képesség vagy rövidebben az enantiomerfelismerés a molekuláris felismerés egy különös esetének tekinthető, mely alatt azt értjük, amikor egy királis gazdamolekula egy királis vendégmolekula két enantiomerjével szemben eltérő komplexképzést mutat. Ideális esetben a királis gazdamolekula csak a vendégmolekula egyik enantiomerjével képez komplexet, de az esetek legnagyobb részében mindkét - egyébként egymással diasztereomer viszonyban álló - komplex képződik, melyek képződési vagy elbomlási sebességében, illetve stabilitásában lehet eltérés. Ezeket a gazda-vendégmolekula komplexeket nem kovalens kötések, hanem a sztereoelektronos szempontból komplementer csoportok közötti, több ponton ható másodlagos vagy gyenge intermolekuláris kötőerők tartják össze. Ilyen másodlagos kötőerő lehet a hidrogénkötés, a π -elektronrendszerek közötti vonzás az ún. π - π kölcsönhatás, az elektrosztatikus vonzás, az ion-dipól, a dipól-dipól kapcsolat, vagy a van der Waals-féle erők. Minél több ponton, minél több másodlagos vonzó kötőerő lép fel, annál stabilabb a komplex, a komplexképzés enantiomerszelektivitását illetően azonban, a taszító kölcsönhatásoknak is döntő szerepük lehet, ahogy ezt a későbbiekben példákkal is alátámasztom.

Az enantiomerfelismerés egy gyakran előforduló és létfontosságú jelenség a természetben. Működésére példaként említeném az egyféle konfigurációjú aminosavak és cukrok beépülését, illetve lebomlását a metabolizmus során. Néhány évtizeddel ezelőtt a tudósok még azt hitték, hogy az enantiomerfelismerés kizárólag az élő szervezetekben lévő bonyolult biomolekulák sajátja. Az utóbbi évtizedek kutatási eredményei azonban egyértelműen igazolták, hogy az enantiomerfelismerés kiváltható viszonylag egyszerű királis szintetikus gazdamolekulákkal is, mint amilyenek például az optikailag aktív koronaéterek. Az ilyen egyszerű királis szintetikus gazdamolekulákkal végzett enantiomerfelismerés tanulmányozása nem csak azért érdekes és fontos, mert ez által jobban megismerhetjük és megérthetjük ezt az élő szervezetben működő létfontosságú, ám bonyolult jelenséget, hanem azért is, mert ezen kutatások eredményeként új, hatékony, széles körben alkalmazható enantiomerszelektív szenzor- és szelektormolekulák fejleszthetők ki.

Bradshawnak és munkatársainak 1984-ben sikerült az 1. ábrán feltüntetett (*S,S*)-dimetilpiridino-diészter-koronaéter (DMPIO) és 1-(1-naftil)-etilammónium-perklorát (1-NEA) mindkét [(*S*), illetve (*R*)] enantiomerjével képzett diasztereomer komplexét kristályos formában előállítani és szerkezetüket röntgen diffrakcióval megvizsgálni.¹

Az amerikai kutatók kimutatták, hogy az ellentétes konfigurációjú gazdamolekula-vendégmolekula [(*S,S*)-

* A közlemény Huszthy Péter Az MTA levelező tagja 2013. szeptember 17-én tartott akadémiai székfoglaló előadásának szerkesztett változata



(*S,S*)-koronaéter (DMPIO) – (*R*)-1-NEA komplex (*S,S*)-koronaéter (DMPIO) – (*S*)-1-NEA komplex

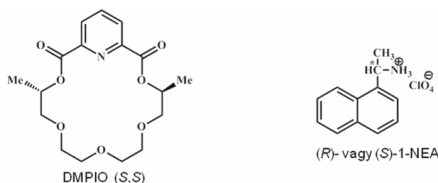
1. Ábra. Az (*S,S*)-dimetilpiridino-diészter-koronaéter (DMPIO) - (*R*)- vagy (*S*)-1-(1-naftil)etilammónium-perkloráttal (1-NEA) alkotott komplexek.

koronaéter (DMPIO) – (*R*)-1-NEA] alkotta ún. heterokirális komplex a stabilabb, mint a homokirális [(*S,S*)-koronaéter (DMPIO) – (*S*)-1-NEA] társa, mert előbbiben, az egyébként mindkét komplexben fellépő két vonzó kölcsönhatás mellett, kisebb mértékű taszító kölcsönhatás ébred, mint az utóbbiban. A két vonzó kölcsönhatás egyrészt a gazdamolekula (DMPIO) nitrogénatomja és két alternáló éteroxigénatomja, valamint a vendégmolekula (1-NEA) három ammónium protonja közötti hárompontos hidrogénkötés, másrészt a gazdamolekula (DMPIO) piridingyűrűje és a vendégmolekula (1-NEA) naftalinyűrűje közötti π - π kölcsönhatás. Ami valójában az enantiomerszelektivitást okozza, az a két diasztereomer komplexben fellépő taszító kölcsönhatások különbsége. Míg a stabilabb heterokirális komplexben csupán egy hidrogén, a vendégmolekula 8-as helyzetű naftalin hidrogénje kerül viszonylag közel a gazdamolekula kiralitáscentrumán lévő metilcsoporthoz, ez a távolság 3,33 Å, addig a kevésbé stabil homokirális komplexben nemcsak, hogy két hidrogén (a naftalinyűrű 2-es és 3-as helyzetű hidrogénje) kerül közel a gazdamolekula kiralitáscentrumán lévő metilcsoporthoz, hanem ez a távolság jóval kisebb: 3,11 Å és 3,29 Å, nagyobb mértékű taszító kölcsönhatást okozva, mely jelentős mértékben csökkenti az utóbbi komplex stabilitását (1. ábra).¹

Itt jegyzem meg, hogy ez a stabilitási sorrend, vagyis, hogy a heterokirális komplex stabilabb, mint homokirális társa, oldatban,^{2,6} sőt gázfázisban⁷ is megmarad, és igen általánosan megfigyelhető jelenség hasonló szerkezetű gazda- és vendégmolekulák esetén.^{2-6,8}

Az (*S,S*)-dimetilpiridino-diészter-koronaéter (DMPIO) 1-NEA enantiomerjével különböző oldószerekben és

oldószerkegyekben képzett komplexei stabilitási állandóinak logaritmusait ($\log K$ értékek) a 2. ábrán tüntettem fel.



Oldószer	MeOH	MeOH-CHCl ₃ 7:3	MeOH-CHCl ₃ 1:1	MeOH-CHCl ₃ 3:7	MeOH-CHCl ₃ 1:9	Me ₂ CO	MeCN
$\log K$ (heterokirális)	2,46	2,75	2,96	3,18	3,41	3,40	4,27
$\log K$ (homokirális)	2,06	2,29	2,43	2,70	2,98	2,98	3,80
$\Delta \log K$	0,40	0,46	0,53	0,48	0,43	0,42	0,47

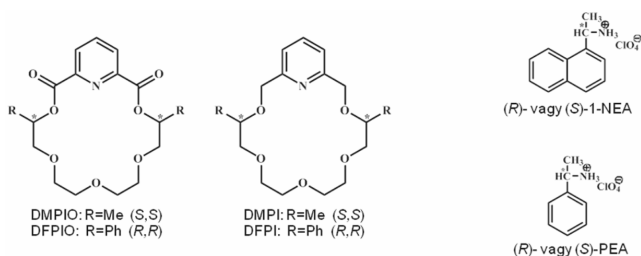
$$\Delta \log K = \log K (R,R,S) - \log K (R,R,R) \text{ vagy } \log K (S,S,R) - \log K (S,S,S)$$

2. Ábra. Az (S,S)-dimetilpiridino-diészter koronaéter (DMPIO) és az 1-(1-naftil)etilammónium-perklorát (1-NEA) enantiomerjeivel alkotott komplexek stabilitási állandóinak logaritmusai ($\log K$) különböző oldószerkegyekben.

Látható, hogy a kloroform-metanol elegyek esetén, az oldószer polaritásának csökkenésével növekednek az egyes $\log K$ értékek, az enantiomerszelektivitást híven tükröző $\Delta \log K$ értékek viszont egy maximumon haladnak keresztül, és ezt a maximumot az 1:1 aránynál érik el. A $\Delta \log K$ értéket úgy kapjuk, hogy a stabilabb (heterokirális) komplex stabilitási állandójának logaritmusából kivonjuk a kevésbé stabil (homokirális) komplex stabilitási állandójának logaritmusát.^{9,10} Összehasonlításuképpen ezeket az értékeket tiszta metanolban, acetonban és acetonitrilben is feltüntettem.⁶

A 3. ábrán a kiralitáscentrumokon metil-, illetve fenilcsoportot tartalmazó észter-típusú (DMPIO, DFPIO) és csak éteroxigénnel rendelkező (DMPI, DFPI) piridino-18-korona-6-éterek 1-NEA, illetve PEA (1-feniletilamin-hidrogénperklorát) enantiomerekkel szemben, metanolban mutatott enantiomerszelektivitását ($\Delta \log K$ értékeket) tüntettem fel.

A 3. ábrán lévő táblázatból látható, hogy mindkét primer ammóniumsó (1-NEA, PEA) esetén az észter-típusú koronaéterek nagyobb enantiomer-szelektivitást mutatnak.^{5,6}



Ligandum	Só	$\Delta \log K$	Só	$\Delta \log K$
DMPI	1-NEA	0,24	PEA	0,13
DMPIO	1-NEA	0,40	PEA	0,22
DFPI	1-NEA	0,18	PEA	0,14
DFPIO	1-NEA	0,85	PEA	0,56

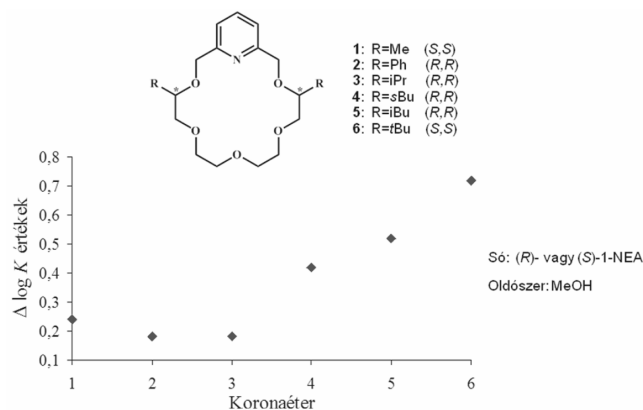
Oldószer: MeOH
Hőmérséklet: 25 °C

3. Ábra. A $\Delta \log K$ értékek függése a koronaéter és a primer ammóniumsó szerkezetétől.

A nagyobb enantiomerszelektivitást az észter-típusú koronaéterek kiterjedtebb π -elektronrendszerének, valamint merevebb konformációjának tulajdonítjuk. A kiterjedtebb π -elektronrendszernek az enantiomerszelektivitást növelő hatását úgy magyarázhatjuk, hogy a kiterjedtebb π -elektronrendszer erősebb π - π kölcsönhatást hoz létre, így a gazda- és vendégmolekula közelebb kerülnek egymáshoz, ami a szterikus különbségből adódó taszítóerőket megneveli. A merevebb konformációnak az enantiomerszelektivitást növelő hatását pedig úgy magyarázzuk, hogy a vendégmolekula egyik enantiomerjének befogadására „előrendezett” gazdamolekula, a vendégmolekula másik enantiomerjének befogadására is képes konformációját, merev konformáció esetén, csak nagy energiabefektetés árán tudja hozzáigazítani, és ez a befektetett energia nagymértékben csökkenti a komplex stabilitását.^{5,6}

Jóllehet az észter-típusú koronaéterek nagyobb enantiomerszelektivitást mutatnak, de ezek könnyen reagálnak nukleofilekkel, mint például a vízzel, az alkoholokkal, az aminokkal stb., ami határt szab ezek alkalmazásának. Mivel mi ezeket a koronaétereket megfelelő oldallánccal ellátva alkalmazni szeretnénk volna, nevezetesen királis állófázisok szelektormolekuláiként, ezért mi a továbbiakban a nukleofileknek ellenálló, a makrogyűrűben csak éteroxigént tartalmazó, megfelelő makrociklusok előállítására koncentráltuk erőnket.

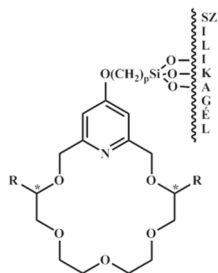
A 4. ábrán a nukleofileknek ellenálló, a makrogyűrűben csak éteroxigént tartalmazó piridino-18-korona-6-éterek 1-NEA enantiomerekkel metanolban képzett komplexek $\Delta \log K$ értékeit tüntettem fel a kiralitáscentrumokon lévő különböző tégigényű csoportok függvényében.



4. Ábra. A $\Delta \log K$ értékek függése a kiralitáscentrumokon lévő szubsztituensektől.

A 4. ábrából látható, hogy a kiralitáscentrumokon lévő szubsztituensek tégigényének növekedésével nő az enantiomerszelektivitás. A túl nagy tégigényű csoport viszont az egyes komplexek stabilitását olyan mértékben csökkentheti, ami szintén határt szabhat azok szelektormolekulaként való alkalmazásának. Ezért mi első közelítésben a legkönnyebben előállítható, a kiralitáscentrumokon metil-, illetve fenilcsoportot, valamint a legnagyobb enantiomerszelektivitást mutató, de legnehezebben előállítható, *tert*-butilcsoportot tartalmazó, megfelelő koronaéter származékokat szintetizáltunk, és ezeket rögzítettük kovalens kötésekkel a laboratóriumban

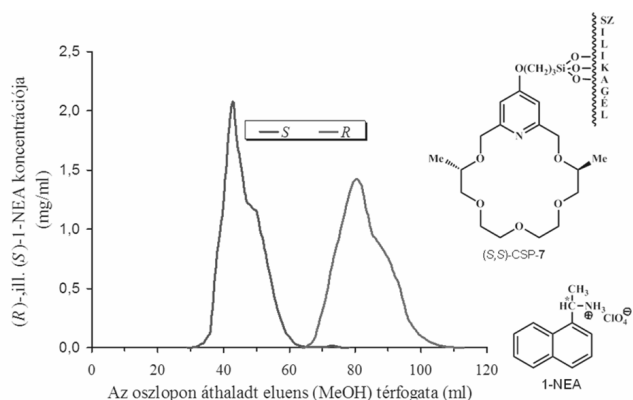
általánosan használt közönséges szilikagélhez, így az (S,S) -CSP-7– (R,R) -CSP-9 királis állófázisokhoz jutottunk (5. ábra).¹¹⁻¹³



(S,S) -CSP-7; R=Me; p=3
 (R,R) -CSP-8; R=Ph; p=11
 (R,R) -CSP-9; R=tBu; p=3

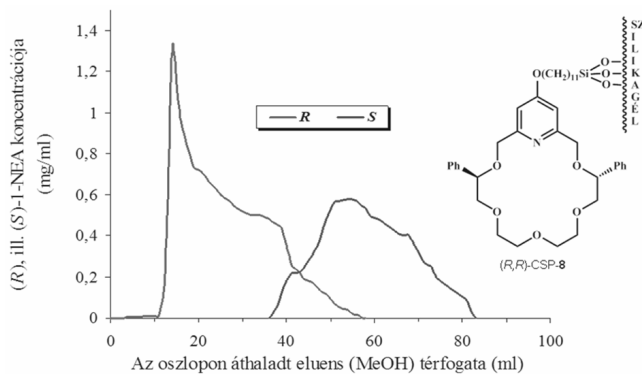
5. Ábra. Közönséges szilikagél hordozós királis állófázisok.

A kiralitáscentrumokon metils csoporttal rendelkező enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó (S,S) -CSP-7 királis állófázis igen nagy hatékonysággal választja el a racém 1-NEA enantiomerjeit metanol eluent alkalmazva (6. ábra).¹²



6. Ábra. Racém 1-NEA rezolválása közönséges szilikagélhez kötött (S,S) -dimetilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával.

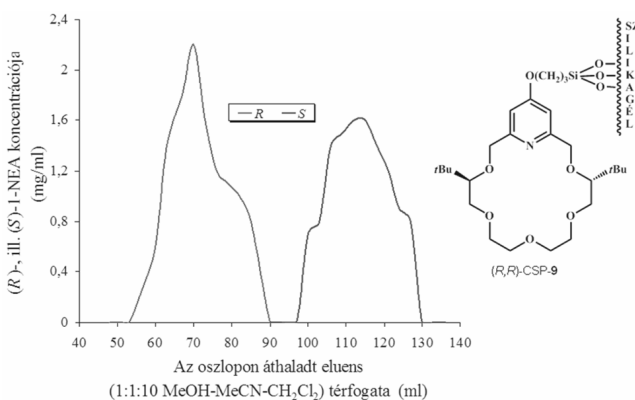
A kromatogramból azt is láthatjuk, hogy a királis szelektormolekula konfigurációjával azonos konfigurációjú, vagyis az azzal kevésbé stabil homokirális komplexet alkotó enantiomer [(S)-NEA] távozik először a kromatográfias oszlopról (6. ábra).



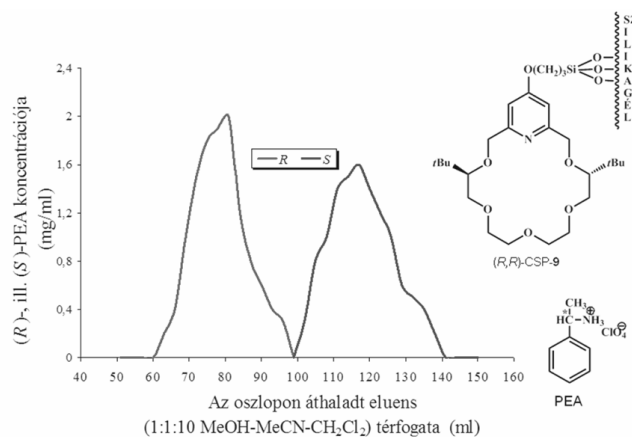
7. Ábra. Racém 1-NEA rezolválása közönséges szilikagélhez kötött (R,R) -difenilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával.

A 7. ábrán a kiralitáscentrumokon fenilcsoporttal rendelkező enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó (R,R) -CSP-8 királis állófázis enantiomerelválasztó-képességét láthatjuk. Itt a rezolválás hatékonysága kisebb, mint az (S,S) -CSP-7 esetén, és jól tükröződik az oldatban az alapvegyületek esetén megfigyelt $\Delta \log K$ értékekben megmutató eltérés (0,24, illetve 0,18, ld. 3. ábra). Itt is láthatjuk azonban, hogy a királis szelektormolekula konfigurációjával azonos konfigurációjú, vagyis az azzal kevésbé stabil homokirális komplexet alkotó (R) -NEA enantiomer távozik először a kromatográfias oszlopról.¹²

A következő négy ábra (8-11. ábra) segítségével a kiralitáscentrumokon *tert*-butilcsoportot hordozó enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó (R,R) -CSP-9 királis állófázis enantiomerelválasztó-képességét mutatom be.

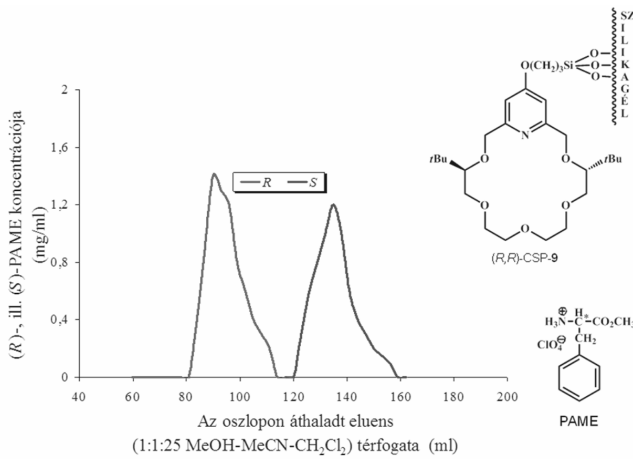


8. Ábra. Racém 1-NEA rezolválása közönséges szilikagélhez kötött (R,R) -di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával.

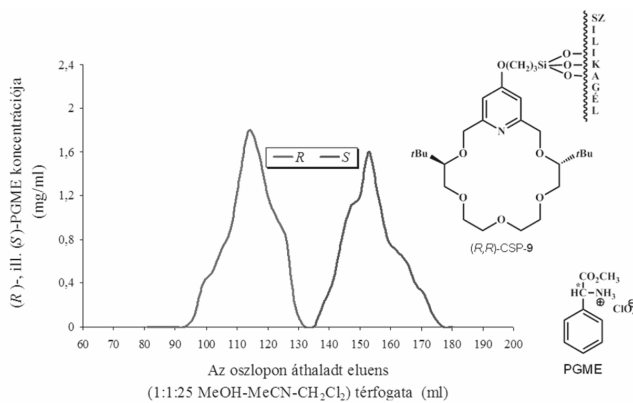


9. Ábra. Racém PEA rezolválása közönséges szilikagélhez kötött (R,R) -di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával.

A várakozásnak megfelelően ez a királis állófázis kitűnő hatékonysággal választja el a racém 1-NEA-t (8. ábra), a racém PEA-t (9. ábra), a racém fenilalanin-metilészter hidrogénperklorát sóját (PAME, 10. ábra) és a racém fenilglicin-metilészter hidrogénperklorát sóját (PGME, 11. ábra).

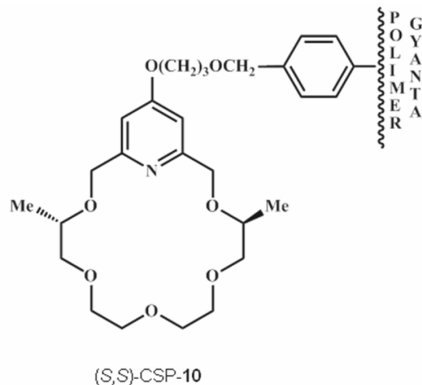


10. Ábra. Racém PAME rezolválása közönséges szilikagélhez kötött (R,R)-di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával.



11. Ábra. Racém PGME rezolválása közönséges szilikagélhez kötött (R,R)-di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával

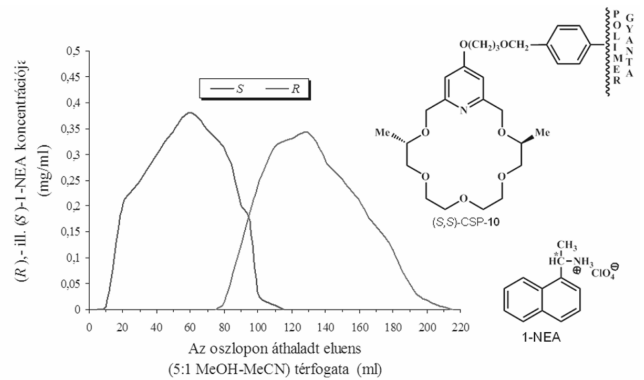
A szelektormolekula kiralitáscentrumán elhelyezkedő nagy térigényű *tert*-butilcsoportok miatt az ammóniumsókkal alkotott komplexek kisebb stabilitásúak voltak, mint az (S,S)-CSP-7 és (R,R)-CSP-8 királis állófázisok esetében, ezért kevésbé poláros eluentet kellett alkalmazni az alapvonal elválasztás érdekében. A várakozásnak megfelelően az (R,R)-CSP-9 királis állófázis esetében is mindig a királis szelektormolekula konfigurációjával azonos konfigurációjú enantiomer távozott először az oszlopról.^{13,14}



12. Ábra. Merrifield-féle polimer gyanta hordozós királis állófázis.

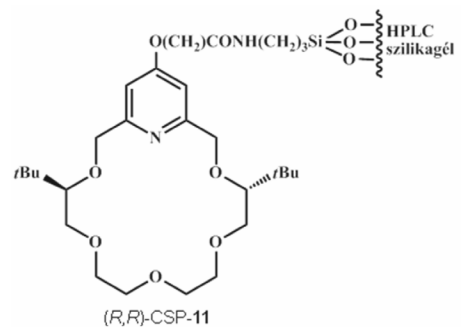
A kromatográfiai hatékonyság növelése érdekében, valamint ilyen irányú alkalmazást remélve, a legkönnyebben előállítható, vagyis a kiralitáscentrumokon metilcsoportokat hordozó, olyan piridino-18-korona-6-éter származékot is előállítottunk, amely Merrifield-féle polimer gyantához köthető. Ezen királis állófázis [(S,S)-CSP-10] a 12. ábrán látható.

Sajnos az (S,S)-CSP-10 polimer gyanta hordozós királis állófázis az 1-NEA (13. ábra) és más racém protonált primer aminok rezolválása esetén is sokkal kevésbé bizonyult hatékonynak, mint a szilikagél hordozós (S,S)-CSP-7 királis állófázis,¹⁵ ezért mi a továbbiakban csak a szilikagél hordozós királis állófázisok előállítására és vizsgálatára koncentráltunk.



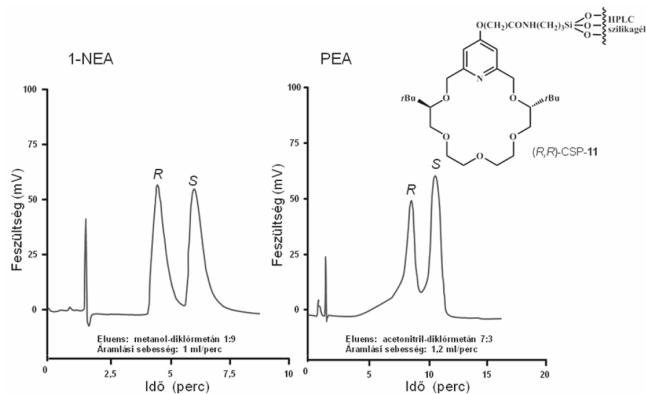
13. Ábra. Racém 1-NEA rezolválása polimer gyantához kötött (S,S)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával.

A kromatográfiai enantiomerelválasztás hatékonyságának növelése érdekében HPLC minőségű szilikagél hordozóhoz kötöttük hozzá kovalens kötésekkel a megfelelő optikailag aktív koronaéter származékokat, hogy az így kapott királis állófázisokat nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával (HPLC) tudjuk vizsgálni. A 14. ábrán a kiralitáscentrumokon *tert*-butilcsoportokat hordozó piridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alapú királis állófázis [(R,R)-CSP-11] látható.



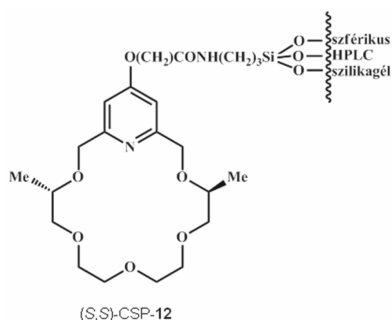
14. Ábra. HPLC minőségű szilikagél hordozós (R,R)-di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázis.

Az (R,R)-CSP-11 királis állófázis ugyan megfelelő hatékonysággal választotta el a racém 1-NEA és PEA enantiomereket HPLC körülmények között (15. ábra),¹⁶ de racém aminosavak és aminosavszármazékok rezolválása hosszas próbálkozásunk ellenére sem járt sikerrel ezen királis állófázis segítségével.

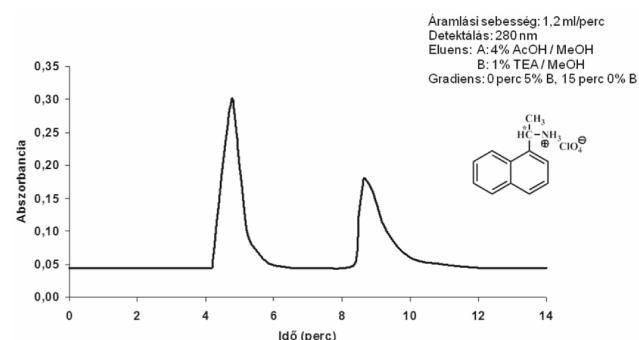


15. Ábra. Racém 1-NEA és PEA enantiomerjeinek elválasztása HPLC minőségű szilikagélhez kötött (*R,R*)-di-*tert*-butilpiridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekula alkalmazásával.

Mivel azt feltételeztük, hogy ezt a sikertelenséget a kiralitáscentrumokon lévő nagy térkitöltésű *tert*-butilsoporcok sztérikus feszültsége miatt jelentősen csökkent szelektor-analít komplex stabilitása okozza, visszatértünk a kiralitáscentrumokon kisebb térigényű metilsoporcot tartalmazó megfelelő piridino-18-korona-6-éter szelektormolekula előállításához és alkalmazásához, de a szilárd hordozó minőségét tovább javítva, szférikus HPLC minőségű szilikagélt használva. Ezen királis állófázis [(*S,S*)-CSP-12] a 16. ábrán látható.



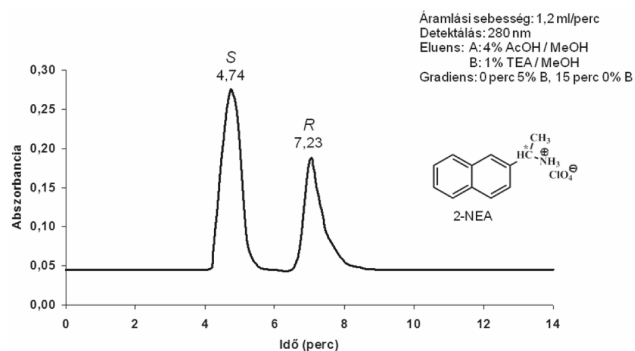
16. Ábra. Szférikus HPLC minőségű szilikagél hordozós (*S,S*)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázis.



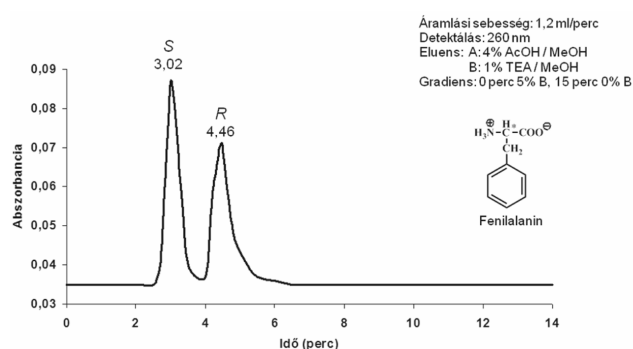
17. Ábra. Racém 1-NEA rezolválása HPLC minőségű szférikus szilikagél hordozós (*S,S*)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison.

Az (*S,S*)-CSP-12 királis állófázison kitűnő hatékonysággal rezolváltuk a racém 1-NEA-t (17. ábra), a racém 1-(2-naftil)-etilammónium-perklorátot (2-NEA-t) (18. ábra), valamint aromás gyűrűt tartalmazó racém aminosavakat, úgymint a

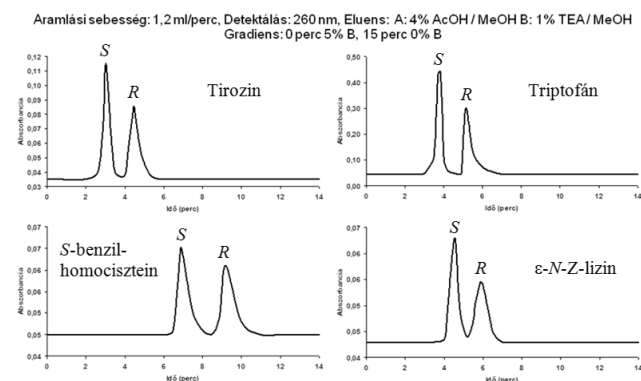
racém fenilalanint (19. ábra), a racém tirozint és a racém triptofánt (20. ábra).



18. Ábra. Racém 2-NEA rezolválása HPLC minőségű szférikus szilikagél hordozós (*S,S*)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison.



19. Ábra. Racém fenilalanin rezolválása HPLC minőségű szférikus szilikagél hordozós (*S,S*)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison.



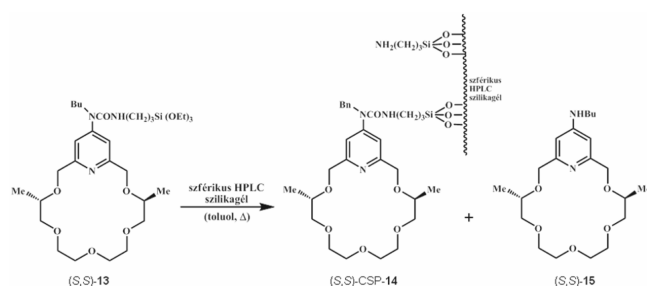
20. Ábra. További racém aminosavak és aminosavszármazékok rezolválása HPLC minőségű szférikus szilikagél hordozós (*S,S*)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázison.

Aminek különösen örültünk az az volt, hogy nemcsak az aromás gyűrűt tartalmazó aminosavak enantiomerjeit választottuk szét jó hatásfokkal ezen a királis állófázison, hanem olyan alifás aminosavakéit is, amelyek aromás egységgel rendelkező védőcsoportot tartalmaztak.

A 20. ábra alsó részén a racém *S*-benzil-homocisztein és az ϵ -*N*-benziloxikarbonil-lizin (ϵ -*N*-Z-lizin) oszlopkromatográfiás rezolválásának kromatogramja látható.¹⁷ A kromatogramokat tartalmazó 17-20. ábrákon a legfontosabb kromatográfiás paramétereket is feltüntettem.

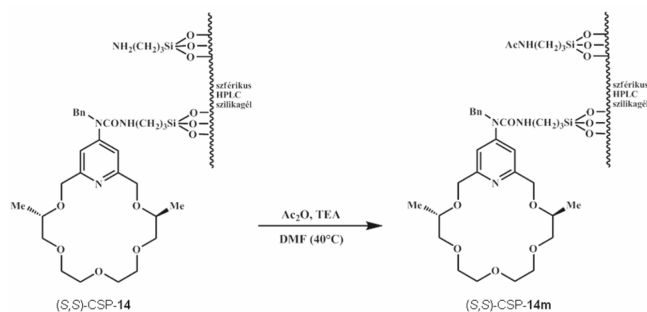
Az előzőekből láthatjuk, hogy az enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekulákat a piridingyűrű 4-es helyzetében oxigénatomot tartalmazó kapcsolókar segítségével rögzítettük a szilárd hordozóhoz. A kromatográfias enantiomerelválasztás hatékonyságának növelése, valamint az elválasztandó analitik körének kiterjesztése érdekében elhatároztuk, hogy a piridingyűrű 4-es helyzetében nitrogénatomot tartalmazó kapcsolókar segítségével is rögzítjük az enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter típusú szelektormolekulákat a szilárd hordozóhoz.

A többlépcsős szintézissel előállított, megfelelő szelektormolekula [(*S,S*)-13] szférikus HPLC szilikagélhez történő rögzítése a 21. ábrán bemutatott módon történt (21. ábra).¹⁹



21. Ábra. Szilikagélhez történő rögzítés.

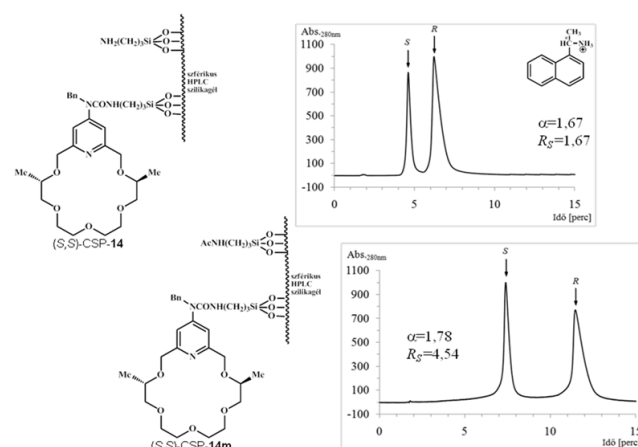
Sajnos ebben az esetben az (*S,S*)-CSP-14 királis állófázis szelektormolekulájának egy része a jelenlévő víznyomok miatt a karbamid egységnél hidrolizált, így a szilikagél felületén kovalens kötésekkel rögzített 3-aminopropil-csoportok jelentek meg, amelyek befolyásolhatják a kromatográfias enantiomerelválasztás hatékonyságát. A hidrolízis tényét az állófázisról kapott elemanalízis mellett az (*S,S*)-CSP-14 királis állófázisról távozó (*S,S*)-15 butilamino-csoportot tartalmazó koronaéter kimutatása is alátámasztotta. A primer aminocsoportok maszkírozása céljából az (*S,S*)-CSP-14 királis állófázissal végzett enantiomerelválasztás-vizsgálatok elvégzése után (ld. később), az azzal töltött oszlopon ecetsavanhidrid és trietil-amin elegyét pumpáltuk keresztül dimetilformamidban oldva, így a módosított (*S,S*)-CSP-14m királis állófázisoz jutottunk (22. ábra).¹⁹



22. Ábra. A királis állófázis módosítása.

A 23. ábrán a módosítatlan [(*S,S*)-CSP-14] és a módosított [(*S,S*)-CSP-14m] királis állófázisok kromatográfias enantiomerelválasztó-képességét hasonlítottam össze az 1-NEA enantiomerjeit alkalmazva. A 23. ábrán feltüntetett

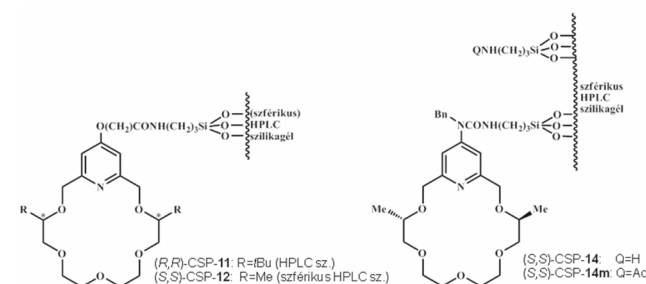
α szelektivitási tényező és R_S felbontás számszerűen is megadja a királis állófázisok enantiomerelválasztó-képességének mértékét.



23. Ábra. Az 1-NEA enantiomerjeinek elválasztása.

A 23. ábrából láthatjuk, hogy a módosított (*S,S*)-CSP-14m királis állófázis nagyobb hatékonysággal választja el az 1-NEA enantiomereket, mint a módosítatlan (*S,S*)-CSP-14 társa.¹⁹ Itt jegyzem meg, hogy ebben az esetben nem racém 1-NEA-t, hanem az (*R*)-1-NEA-(*S*)-1-NEA 2:1 arányú elegyét alkalmaztuk, azért, hogy az elválasztott enantiomerek sorrendjét könnyedén meg tudjuk állapítani.

A 24. ábrán az eddig bemutatott királis állófázisok közül a leghatékonyabbak α , illetve R_S értékeit tüntettem fel az 1-NEA enantiomerjeit alkalmazva.¹⁹ A 24. ábrán szereplő táblázatból látható, hogy a módosított (*S,S*)-CSP-14m királis állófázis választotta szét legjobban az 1-NEA enantiomerjeit.^{16,17,19}

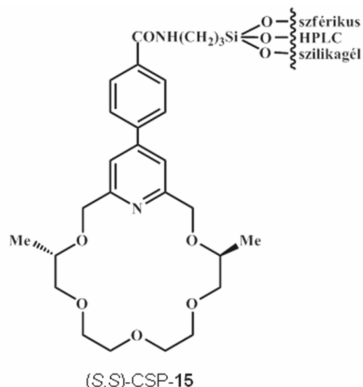


Királis állófázis	α	R_S
(<i>R,R</i>)-CSP-11	1,52	1,54
(<i>S,S</i>)-CSP-12	2,12	2,73
(<i>S,S</i>)-CSP-14	1,67	1,67
(<i>S,S</i>)-CSP-14m	1,78	4,54

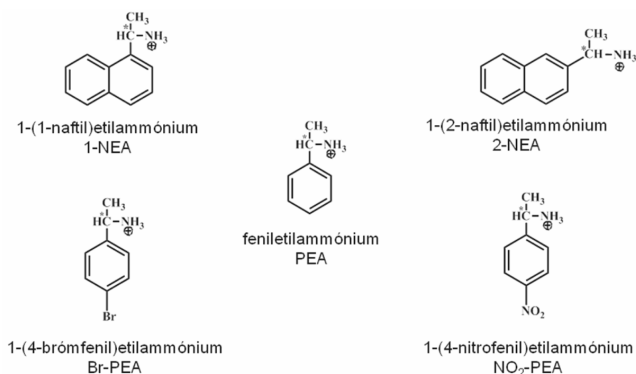
24. Ábra. Az 1-NEA enantiomerjeinek elválasztása az addig legjobbnak tartott négy királis állófázison.

A továbbiakban olyan enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó királis állófázis előállítását terveztük, és valósítottuk meg, ahol a piridingyűrű 4-es helyzetben szén-szén kötésű kapcsolókar segítségével rögzítettük a makrociklust a szilárd hordozóhoz. Ezt a királis állófázist a 25. ábrán láthatjuk.

Kiterjesztettük a királis protonált primer amin analitikus körét az 1-NEA-n, a 2-NEA-n és a PEA-n kívül az utóbbi 4-brom-, illetve 4-nitro-származékára (Br-PEA, illetve NO₂-PEA) is.

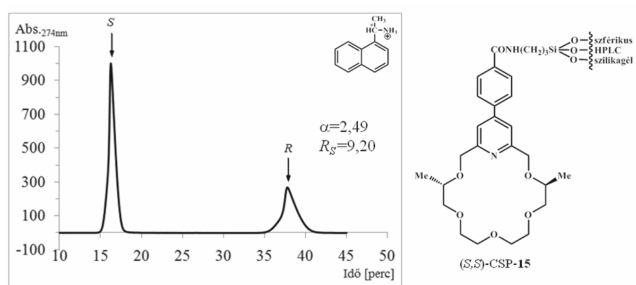


25. Ábra. A piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kötésű kapcsolókart tartalmazó szelektormolekula alapú királis állófázis.



26. Ábra. A vizsgált vendégmolekulák szerkezete.

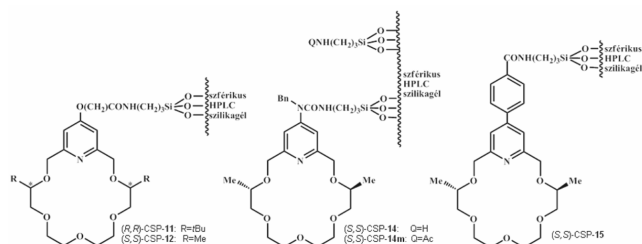
A 27. ábrán az 1-NEA enantiomereknek az (S,S)-CSP-15 királis állófázison végzett enantiomerelválasztása látható, mely egyértelműen mutatja, hogy ennek kimagasló a hatékonysága.



27. Ábra. Az 1-NEA enantiomerjeinek elválasztása a piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kapcsolókkal rendelkező szelektormolekula alapú királis állófázison.

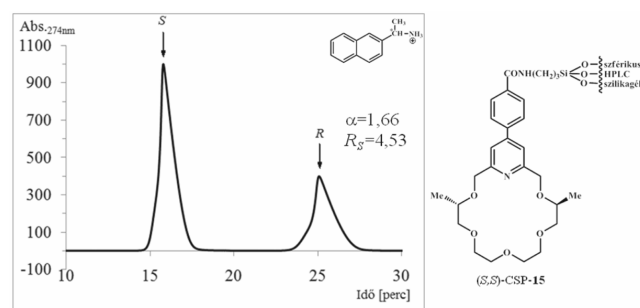
A 28. ábrán az eddig bemutatott leghatékonyabb királis állófázisok α , illetve R_S értékeit tüntettem fel. Látható, hogy az 1-NEA enantiomerek elválasztásában a (S,S)-CSP-15 királis állófázis kiemelkedik társai közül.^{16,17,19}

A 29. és 30. ábrán bemutatottak alapján ugyancsak megállapítható, hogy a 2-NEA enantiomerek elválasztása is sokkal nagyobb hatékonysággal végezhető el ezen a királis állófázison, mint a többiekben.

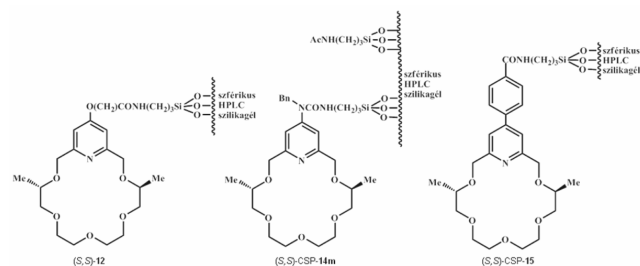


Királis állófázis	α	R_S
(R,R)-CSP-11	1,52	1,54
(S,S)-CSP-12	2,12	2,73
(S,S)-CSP-14	1,67	1,67
(S,S)-CSP-14m	1,78	4,54
(S,S)-CSP-15	2,49	9,20

28. Ábra. Az 1-NEA enantiomerjeinek elválasztása az addig legjobbnak tartott öt királis állófázison.



29. Ábra. A 2-NEA enantiomerjeinek elválasztása a piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kapcsolókkal rendelkező szelektormolekula alapú királis állófázison.

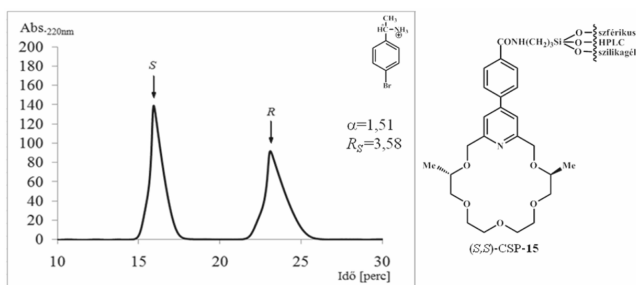


Királis állófázis	α	R_S
(S,S)-CSP-12	1,66	1,97
(S,S)-CSP-14m	1,42	1,60
(S,S)-CSP-15	1,66	4,53

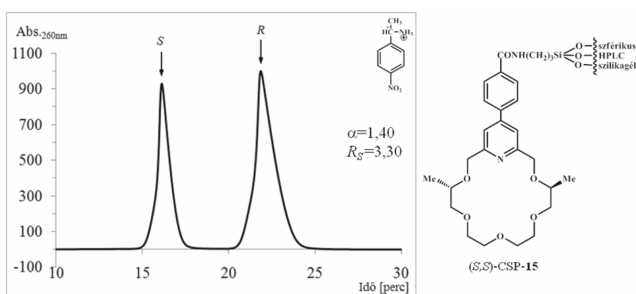
30. Ábra. A 2-NEA enantiomerjeinek elválasztása az addig legjobbnak tartott három királis állófázison.

A 31. ábrán a Br-PEA, a 32. ábrán pedig a 4-NO₂-PEA enantiomerjeinek az elválasztását láthatjuk. Mindkét esetben kiemelkedő hatékonyságot tapasztaltunk.¹⁹

Korábban már említettem (ld. 3. ábra és a hozzá fűzött magyarázat), hogy a kiterjedtebb π -elektronrendszer és a merevebb konformáció, különösen a kiralitáscentrumok közelében, jelentősen növeli az enantiomer-megkülönböztetés mértékét (az enantiomerszelektivitást) az észter típusú piridino-18-korona-6-éterek esetében, a csak éteroxigént tartalmazó analóg makrociklusokkal összevetve. Ott arra is rámutattam, hogy jóllehet az észter típusú koronaéterek nagyobb enantiomerszelektivitást mutatnak, de ezek könnyen reagálnak nukleofilekkel, ami határt szab azok alkalmazásának.

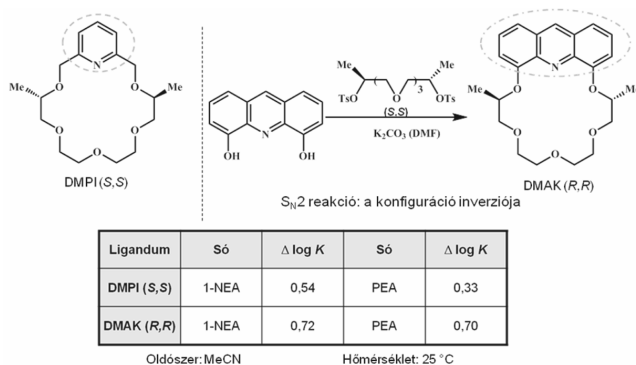


31. Ábra. A Br-PEA enantiomerjeinek elválasztása a piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kapcsolókkal rendelkező szelektormolekula alapú királis állófázison.



32. Ábra. A NO₂-PEA enantiomerjeinek elválasztása a piridingyűrű 4-es helyzetében C-C kapcsolókkal rendelkező szelektormolekula alapú királis állófázison

A fentieket szem előtt tartva elhatároztuk, hogy a kiterjedtebb π -elektronrendszerrel bíró és a merev konformációt biztosító, de a nukleofileknek ellenálló akridino-18-korona-6-éter típusú megfelelő szelektormolekulákat is előállítjuk és szférikus HPLC minőségű szilikagélhez kötjük kovalens kötésekkel, majd az így kapott királis állófázisokon protonált primer aminok enantiomerjeit elválasztjuk.^{20,21} Mielőtt azonban a szilárd hordozóhoz történő rögzítésre alkalmas oldallánccal ellátott akridino-18-korona-6-éter szelektormolekulákat előállítottuk volna, a legegyszerűbb alapvegyületet, a kiralitáscentrumokon metilcsoportot tartalmazó enantiomertiszta akridino-18-korona-6-étert [DMAK (R,R)] szintetizáltuk és megvizsgáltuk ennek enantiomerszelektív komplexképzését az 1-NEA és PEA enantiomerjeivel (33. ábra).^{22,23}

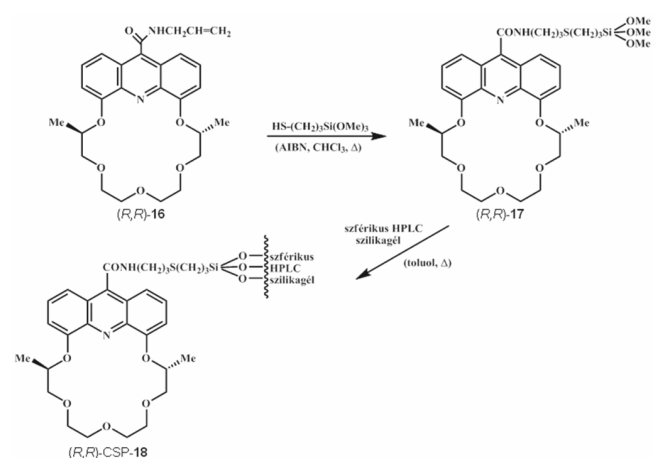


33. Ábra. Az (S,S)-dimetilpiridino-18-korona-6-éter [(DMPI (S,S))] és az (R,R)-dimetilakridino-18-korona-6-éter [(DMAK (R,R))] enantiomerszelektivitásának összehasonlítása.

Ebben az esetben a kiralitáscentrumoknak az akridingyűrűhöz viszonyított lehető legközelebbi elhelyezkedése, valamint

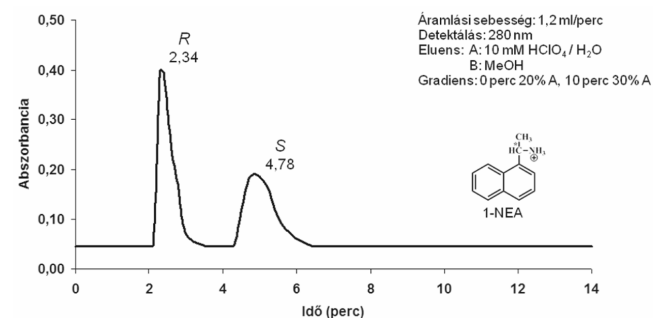
a gazdamolekula enantiomertisztaságának biztosítása érdekében a makrociklizációs reakciót tiszta S_N2 körülmények között kellett kivitelezni, hogy az (S,S)-konfigurációjú enantiomertiszta ditozilátból, ugyan ellenkező konfigurációjú, de szintén enantiomertiszta koronaéter képződjön. A tiszta S_N2 reakcióval járó teljes inverziót úgy biztosítottuk, hogy a makrociklizációt 50°C-on, dimetilformamidban, gyenge bázis (kálium-karbonát) jelenlétében végeztük (33. ábra).²² A 33. ábrán bemutatott táblázatból az is látható, hogy a várakozásunknak megfelelően a DMAK (R,R) gazdamolekula mind az 1-NEA, mind a PEA enantiomerjével szemben nagyobb enantiomerszelektivitást mutatott,^{23,24} mint a piridin egységet tartalmazó társa.⁶

A pozitív előrejelzés és a korábbi tapasztalatok birtokában először olyan akridino-18-korona-6-éter származékot szintetizáltunk [(R,R)-16], mely terminális kettőskötésű oldallánccal rendelkezett (34. ábra).²⁰



34. Ábra. Az (R,R)-dimetilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó, HPLC minőségű szférikus szilikagél hordozós királis állófázis előállítása.

Az (R,R)-16 azo-izobutironitril (AIBN) gyökinitiator jelenlétében a kereskedelemből könnyen beszerezhető 3-merkaptopropiltrimetoxi-szilánallal végzett gyökös addíciós reakciójával az (R,R)-17 trimetoxiszililvégcsoporttal rendelkező koronaéter származékhoz jutottunk, melyet szférikus HPLC minőségű szilikagéllal toluolban forralva alakítottuk ki a kovalens kapcsolatot a királis szelektormolekula és a hordozó között. Az így kapott (R,R)-CSP-18 királis állófázis sajnos nem váltotta be teljesen a reményeinket, ugyanis a jól bevált tesztanyagunk 1-NEA esetében is a jó enantiomerelválasztáshoz nagyon poláris



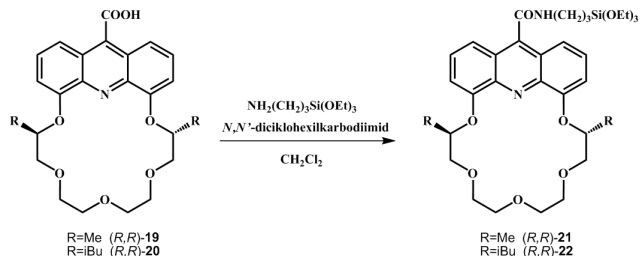
35. Ábra. Racém 1-NEA rezolválása az (R,R)-dimetilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekulát tartalmazó (R,R)-CSP-18 királis állófázison.

eluenst, metanolos-vizes perklórsavat kellett alkalmazni (35. ábra).²⁰

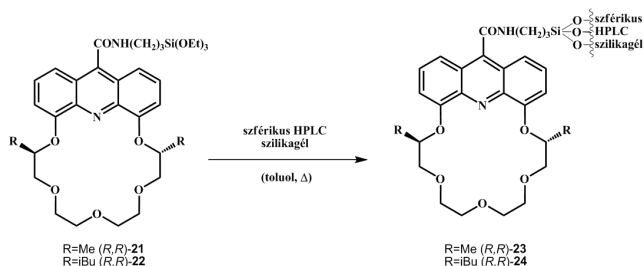
Ezt annak tulajdonítottuk, hogy az akridingyűrű igen kiterjedt π -elektronrendszere igen erős π - π kölcsönhatást hoz létre, amely nagyon stabil komplexet eredményez a vendégmolekulával, így annak megbontásához nagyon poláris eluens szükséges. Ezért elhatároztuk, hogy a komplexstabilitás csökkentése és az enantiomerszelektivitás növelése érdekében az akridino-18-korona-6-éter szelektormolekula kiralitáscentrumaira a viszonylag nagy térigényű izobutilsoportot teszünk.²¹

A szintetikus munka könnyítése és egyszerűsítése érdekében a kapcsolókart is szerettük volna megváltoztatni, így a jobb összehasonlíthatóság miatt az izobutilsoport mellett, a kiralitáscentrumokon metilsoportot tartalmazó analóg szelektormolekulát is terveztünk előállítani. Az új kapcsolókart tartalmazó, a kiralitáscentrumokon metil-, illetve izobutilsoportot hordozó szelektormolekula alapú királis állófázis előállításának utolsó lépéseit a 36. és a 37. ábra segítségével mutatom be.²¹

Az akridingyűrű 9-es helyzetében karboxilcsoporttal rendelkező (R,R) -**19** és (R,R) -**20** koronaéter származékokat először a kereskedelemből beszerezhető 3-aminopropiltriétoxiszilánal az (R,R) -**21** és az (R,R) -**22** triétoxiszilil-végcsoporttal rendelkező szelektormolekulává alakítottuk (36. ábra), majd utóbbiakat szférikus HPLC minőségű szilikagéllal toluolban forralva kaptuk az (R,R) -CSP-**23** és (R,R) -CSP-**24** királis állófázisokat (37. ábra).



36. Ábra. Triétoxiszilil-végcsoporttal rendelkező dialkil-szubsztituált akridino-18-korona-6-éter típusú királis szelektormolekulák előállítása.

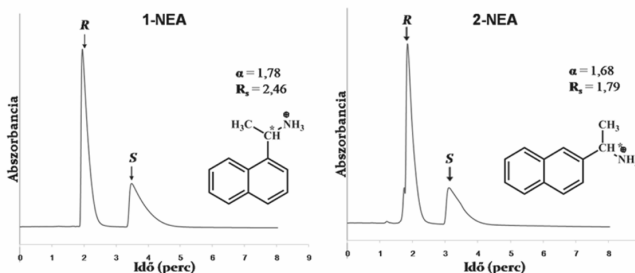


37. Ábra. Eltérő kapcsolóelemet tartalmazó dialkil-szubsztituált enantiomertiszta akridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alapú királis állófázisok.

A 38. és 39. ábrán az (R,R) -dimetilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alapú (R,R) -CSP-**23** királis állófázis enantiomerelválasztó-képességének a hatékonyságát mutatom be. Az ábrák felső részében a legfontosabb kromatográfiai paramétereket is feltüntettem. Az 38. ábrán az 1-NEA és 2-NEA enantiomerjeinek az elválasztása látható.

Eluens: metanol : acetonitril = 1 : 4 + 0,2 % hangyasav + 0,1 % TEA
Áramlási sebesség: 1 ml/perc
Hőmérséklet: 25 °C

(R) - és (S) -enantiomerek aránya = 2:1

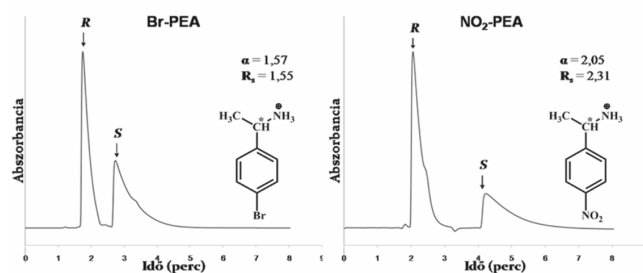


38. Ábra. Az 1-NEA és a 2-NEA enantiomerjeinek elválasztása az (R,R) -dimetilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alapú királis állófázison.

Mindkét protonált királis primer amin esetében kitűnő hatékonysággal valósul meg az enantiomerelválasztás. Az (R,R) -CSP-**23** királis állófázis ugyancsak kitűnő hatékonysággal választja el a Br-PEA és NO₂-PEA enantiomerjeit (39. ábra).²¹

Eluens: metanol : acetonitril = 1 : 4 + 0,2 % hangyasav + 0,1 % TEA
Áramlási sebesség: 1 ml/perc
Hőmérséklet: 25 °C

(R) - és (S) -enantiomerek aránya = 2:1

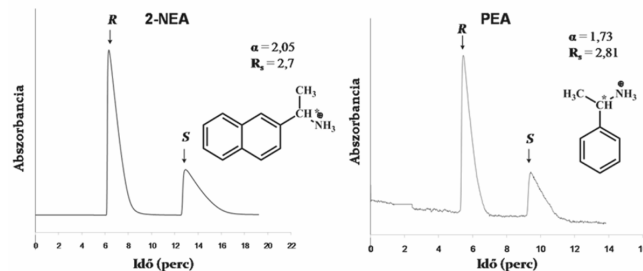


39. Ábra. A Br-PEA és a NO₂-PEA enantiomerjeinek elválasztása az (R,R) -dimetilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alapú királis állófázison.

A 40. és 41. ábrán az (R,R) -diizobutilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alapú (R,R) -CSP-**24** királis állófázis enantiomerelválasztó-képességének a hatékonyságát mutatom be. Az 40. ábrán a 2-NEA és a PEA enantiomerjeinek az elválasztását láthatjuk.

Eluens: metanol : acetonitril = 7 : 3 + 0,2 % hangyasav + 0,1 % TEA
Áramlási sebesség: 1 ml/perc
Hőmérséklet: 25 °C

(R) - és (S) -enantiomerek aránya = 2:1



40. Ábra. A 2-NEA és a PEA enantiomerjeinek elválasztása az (R,R) -diizobutilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alapú királis állófázison.

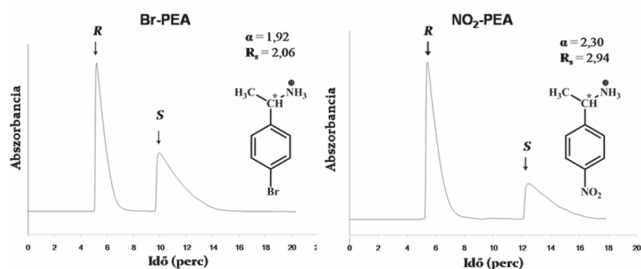
A 2-NEA estében látható, hogy az (*R,R*)-CSP-24 királis állófázis várakozásunknak megfelelően jobb enantiomerelválasztást mutat, mint az (*R,R*)-CSP-23. Ugyancsak jobb enantiomerelválasztást lehet elérni az előbbi királis állófázissal, mint az utóbbival a Br-PEA és a NO₂-PEA enantiomerjei esetében is (41. ábra).²¹

Eluens: metanol : acetonitril = 7 : 3 + 0,2 % hangyasav + 0,1 % TEA

Áramlási sebesség: 1 ml/perc

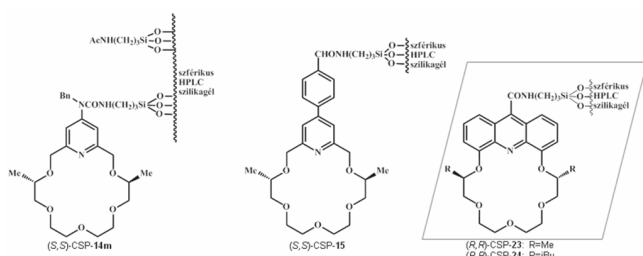
Hőmérséklet: 25 °C

(*R*)- és (*S*)-enantiomerek aránya = 2:1



41. Ábra. A Br-PEA és a NO₂-PEA enantiomerjeinek elválasztása az (*R,R*)-diizobutilakridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alapú királis állófázison.

Az 42. ábrán hasonlítom össze az eddig leghatékonyabbnak bizonyult piridin-, illetve akridin egységet tartalmazó királis állófázisokat. A táblázatban összefoglalt adatok alapján láthatjuk, hogy a 2-NEA, a Br-PEA és a NO₂-PEA esetében jobb enantiomerelválasztást értünk el az akridin egységet, mint a piridin egységet tartalmazó enantiomertiszta szelektormolekula alapú királis állófázisoknál, különösen igaz ez akkor, ha a kiralitáscentrumokon a nagyobb térigényű izobutilsoportok helyezkednek el.²¹



	(<i>S,S</i>)-CSP-14m	(<i>S,S</i>)-CSP-15	(<i>R,R</i>)-CSP-23	(<i>R,R</i>)-CSP-24
1-NEA	α : 1,78 R_s : 4,54	2,49 9,20	1,78 2,46	-
2-NEA	α : 1,42 R_s : 1,60	1,66 4,53	1,68 1,79	2,05 2,70
Br-PEA	α : 1,46 R_s : 1,00	1,51 3,58	1,57 1,55	1,92 2,06
NO ₂ -PEA	α : 1,35 R_s : 0,95	1,40 3,30	2,05 2,31	2,30 2,94

42. Ábra. Piridin-, illetve akridin egységet tartalmazó királis állófázisok enantiomerelválasztó-képességének összehasonlítása.

Köszönetnyilvánítás

Először szeretnék köszönetet mondani azoknak a professzor uraknak, akik a székfoglalóban bemutatott kutatómunkában ugyan nem vettek részt, de különösen pályám kezdetén tanácsaikkal, ismereteik és tapasztalataik átadásával jelentős mértékben hozzájárultak szakmai és emberi fejlődésemhez. Köszönet illeti ezért Kucsman Árpád, Kapovits István, Ruff Ferenc, Rábai József, Lempert Károly és Simig Gyula professzor urakat. A következőkben szeretném köszönetem

kifejezni azoknak a volt és jelenlegi doktoránsaimnak, akik a székfoglalóban vázolt kutatómunkában szintén nem vettek részt, de eredményeik hozzájárultak ahhoz, hogy most itt állhatok. Köszönettel tartozom Izsóné Gergác Gyöngyinek, Dr. Gerencsér Jánosnak, Dr. Móczár Ildikónak, Dr. Szilágyiné Dr. Kertész Júliának, Dr. Kormos Attilának és Szabó Tamásnak. A jelen székfoglaló előadásomban bemutatott szerves szintetikus kutatómunka elvégzésében nyújtott segítségükért fogadják köszönetemet a következők: J.S. Bradshaw professor, Nógrádi Mihály professor, Dr. Vermes Borbála, Dr. Vándorné Dr. Mezey Gabriella, Dr. Samu Erika, Dr. Horváth György, Dr. Köntös Zoltán, Dr. Tóth Tünde, Dr. Fetter József, Dr. Bertha Ferenc, Dr. Kupai József, Németh Tamás, Sas Balázné, Abonyi Attila és Senkei Ferencné. Itt szeretném külön megköszönni Dr. Tóth Tündének azt, hogy nemcsak a szintetikus munkában, hanem a jelen közlemény ábráinak, illetve szövegének elkészítésében is nagy segítségemre volt. A most bemutatott eredmények elérésében elvülhetetlen érdemeket szereztek azok a kollegák, akik a fizikai-kémiai és analitikai méréseket, a szerkezetmeghatározásokat, a HPLC oszlopok töltését, valamint a kromatográfiás elválasztásokat végezték. Az utóbbiakért szeretnék köszönetet mondani R.M. Izatt, Czugler Mátyás és Kubinyi Miklós professzoroknak, Dr. Szarvas Szilviának, Dr. Szókán Gyulának, Dr. Orosz Györgynek, Dr. Farkas Viktorak, Dr. Luca Prodinak, Dr. Kolonits Pálnak, Dr. Szöllősy Áronnak, Dr. Balogh György Tibornak, Lévai Sándornak, Varga Gábornak, Földi Tamásnak és Ófalvi Katalinnak. Köszönöm szüleim, rokonaim és barátaim biztatását és támogatását. Kiemelem feleségem Huszthyne Iványi Györgyi odaadó támogatását, aki lehetővé tette, hogy sokszor késő este, illetve munkaszüneti napokon is végezzem kutatómunkámat. Köszönöm az OTKA (T 25071, T 038393, K 62654, PD 71910 és K 81127), a Richter Gedeon Nyrt. és EGIS Gyógyszergyár Nyrt., valamint az Új Magyarország Fejlesztési Terv (TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002) anyagi támogatását.

Hivatkozások

- Davidson, R.B.; Bradshaw, J.S.; Jones, B.A.; Dalley, N.K.; Christensen, J.J; Izatt, R.M.; Morin, F.G.; Grant, D.M. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 353-357.
- Bradshaw, J.S.; Huszthy P.; McDaniel, C.W.; Zhu, C.-Y.; Dalley, N.K.; Izatt, R.M.; Lifson, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3129-3137.
- Huszthy P.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.-Y.; Izatt, R.M.; Lifson S. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3330-3336.
- Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; McDaniel, C.W.; Oue, M.; Zhu, C.-Y.; Izatt, R.M.; Lifson S. *J. Coordination Chem.*, **1992**, 27, 105-114.
- Izatt, R.M.; Zhu, C.-Y.; Huszthy, P.; Bradshaw J.S. Enantiomeric Recognition in Macrocyclic-Primary Ammonium Cation Systems, in *Crown Compounds: Toward Future Applications*, ed. S.R. Cooper, VCH Press, New York, **1992**, Chapter 12. pp. 207-233.
- Izatt, R.M.; Wang, T.-M.; Hathaway, J.K.; Zhang, X.-X.; Curtis, J.C.; Bradshaw, J.S.; Zhu, C.-Y.; Huszthy, P. *J. Incl. Phenom.*, **1994**, 17,157-175.
- Chu, I.-H.; Dearden, D.V.; Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Izatt, R.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4318-4320.
- Izatt, R.M.; Zhang, X.-X.; Huszthy, P.; Zhu, C.-Y.; Hathaway, J.K.; Wang, T.-M.; Bradshaw, J.S. *J. Incl. Phenom.*, **1994**, 18, 353-367.

9. Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Redd, J.T.; Zhang, X.-X.; Wang, T.-M.; Hathaway, J.K.; Young, J.J.; Izatt, R.M. *Pure and Appl. Chem.*, **1995**, 67, 691-695.
10. Redd, J.T.; Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Izatt, R.M. *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.*, **1997**, 29, 301-308 (1997).
11. Bradshaw, J.S.; Huszthy, P.; Wang, T.-M.; Zhu, C.-Y.; Nazarenko, A.Y.; Izatt, R.M. *Supramolecular Chem.*, **1993**, 1, 267-275.
12. Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Bordunov, A.V.; Izatt, R.M. *Acta Chim. Hung.-Models in Chemistry*, **1994**, 131, 445-454.
13. Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2087-2099.
14. Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M. *Enantiomer*, **2000**, 5, 561-566.
15. Horváth, Gy.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 4573-4583.
16. Horváth, Gy.; Huszthy, P.; Szarvas, Sz.; Szókán, Gy.; Redd, J.T.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2000**, 39, 3576-3581.
17. Farkas, V.; Tóth, T.; Orosz, Gy.; Huszthy, P.; Hollósi, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 1183-1889.
18. Kupai, J.; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.; Párkányi, L. *Arkivoc (ix)*, **2011**, 77-93.
19. Kupai, J.; Lévai, S.; Antal, K.; Balogh, G.T.; Tóth, T.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 415-427.
20. Lakatos, Sz.; Fetter, J.; Bertha, F.; Huszthy, P.; Tóth, T.; Farkas, V.; Orosz, Gy.; Hollósi, M. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 1012-1022.
21. Németh, T.; Lévai, S.; Kormos, A.; Kupai, J.; Tóth, T.; Balogh, G.T.; Huszthy, P. *Chirality* (folyóirathoz benyújtva).
22. Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B.; Mezey-Vándor, G.; Nógrádi, M.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1491-1504.
23. Prodi, L.; Bolletta, F.; Montalti, M.; Zaccheroni, N.; Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B. *New J. Chem.*, **2000**, 24, 781-785.
24. Kertész, J.; Móczár, I.; Kormos, A.; Baranyai, P.; Kubinyi, M.; Tóth, K.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 684-689.

Synthesis, enantiomeric recognition ability and applications of optically active crown ethers

Enantiomeric recognition as a special case of molecular recognition involves the discrimination of the enantiomers of a chiral guest molecule by a chiral host molecule by complex formation. In ideal case the chiral host molecule is able to pull out only one enantiomeric form of the guest molecule out of its racemic mixture, but in most of the cases both diastereomeric complexes form in different ratios. The complex formed by the action of enantiomeric recognition is held together by non-covalent or weak intermolecular forces such as hydrogen bonding, π - π interaction or π - π stacking, electrostatic forces, ion-dipole interaction and van der Waals forces. The increasing number and strength of attractive non-covalent intermolecular forces enhance complex stability, but in the case of selectivity the repulsive interactions can also play an important role, as we see examples for that in this paper. Enantiomeric recognition is a frequently occurring phenomenon in Nature. For its action I would like to mention only one example, namely the metabolism of the single enantiomeric forms of amino acids and sugars in biochemical pathways. Scientists believed even a few decades ago that enantiomeric recognition is a unique property of sophisticated biomolecules of living organisms. However, the recent successes in imitating enantiomeric recognition using relatively simple synthetic chiral host molecules have shown that this phenomenon and also biological behaviour can be engineered into the abiotic world as well. The studies of enantiomeric recognition using relatively simple synthetic chiral host molecules such as crown ethers are not only important, because by these we can understand and learn better this very complex phenomenon working in living organisms, but also because the research carried out in this field can lead to the development of new effective enantioselective sensors and selectors with wide applications.

In the following part I intend to summarize the main results achieved by our research group in this field of study, which is described in Hungarian in this paper.

Enantiopure pyridino-18-crown-6 ether type macrocycles were prepared by multistep synthesis starting from relatively cheap and commercially available materials, and the enantiomeric recognition of these host molecules with the enantiomers of protonated chiral organic primary amines as guest molecules were studied. The enantiopure crown ethers showing appreciable enantiomeric recognition were then tailored to obtain suitable derivatives, which were covalently attached to different solid supports such as ordinary silica gel, Merrifield-type polymer resin, HPLC quality silica gel and also spherical HPLC quality silica gel. Some of the chiral stationary phases (CSPs) so obtained separated the enantiomers of protonated chiral organic primary amines, amino acids and their derivatives efficiently.

It is well known that the enantiomers of chiral biogenic amines, amino acids and their derivatives have different biological activities. Therefore, efficient methods for their enantiomeric separation and determination of their enantiomeric compositions are essential especially in pharmaceutical, plant-protecting, food and perfume industries.

Our detailed studies showed that the rigid conformation and the extended π -system of the heterocyclic subunit of the crown ethers can increase the degree of enantiomeric recognition (enantioselectivity) with the above mentioned protonated chiral organic primary amines, amino acids and their derivatives, thus we planned and performed the synthesis of acridino-18-crown-6 ether type macrocycles as well. Selected acridino-18-crown-6 ethers were provided with suitable linkers, and these derivatives were attached covalently to spherical HPLC quality silica gel. Our experiments have shown that these acridino-18-crown ether-based chiral stationary phases separated the enantiomers of the chiral primary amino compounds better than their pyridino-18-crown ether-based counterparts.