



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM  
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR  
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

**PIRIDIN EGYSÉGET TARTALMAZÓ  
KIRÁLIS 18-KORONA-6-ÉTEREK  
SZINTÉZISE ÉS ALKALMAZÁSUK**

Tézisfüzet

Szerző:

**Kupai József**

Témavezető:

**Dr. Huszthy Péter**

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2012

---



## JELÖLÉSEK ÉS RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Ac <sub>2</sub> O:	ecetsavanhidrid
AcOH:	ecetsav
aq.:	vizes oldat
Bn:	benzilcsoport
Br-PEA:	1-(4-brómfenil)etilamin
CSP:	királis állófázis
DHP:	3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirán
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO:	dimetil-szulfoxid
Et <sub>2</sub> O:	dietil-éter
EtOH:	etanol
HPLC:	nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia
IRA-120:	proton formában lévő kationcserélő gyanta
MCPBA:	<i>m</i> -klórperbenzoesav
MeOH:	metanol
Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> :	dimetil-szulfát
1-NEA:	1-(1-naftil)etilamin
2-NEA:	1-(2-naftil)etil-amin
NO <sub>2</sub> -PEA:	1-(4-nitrofenil)etilamin
PAME:	fenilalanin-metilészter
PEA:	1-feniletilamin
PGME:	fenilglicin-metilészter
PPTS:	piridinium- <i>p</i> -toluolszulfonát
R <sub>s</sub> :	kromatográfias hatékonyság
TEA:	trietyl-amin
Tf:	trifluormetilszulfonil-csoport
Tf <sub>2</sub> O:	trifluormetilszulfonsav-anhidrid
THF:	tetrahidrofurán
THP:	tetrahidropiranyl-csoport
TMAH:	tetrametilammónium-hidroxid
Ts:	tozilcsoport ( <i>p</i> -toluolszulfonil-csoport)
TsCl:	<i>p</i> -toluolszulfonsav-klorid

## 1. BEVEZETÉS

Napjainkban széleskörű tudományos érdeklődés irányul a különböző királis vegyületek enantiomerjeinek szelektív felismerését biztosító szenzormolekulák, valamint az ezek elválasztását is lehetővé tevő szelektormolekulák kifejlesztésére. A szenzor- és szelektormolekulák szelektív komplexképző tulajdonságainak alapja a molekuláris felismerés jelensége, amely alatt azt értjük, amikor egy molekula az azt körülvevő halmazból képes szelektíven kiválasztani egy másik molekulát vagy iont, és azzal rendezett szerkezetet alkotni. Erre az élő szervezetek működésének molekuláris szintjén megvalósuló jelenségre példa az egyféle konfigurációjú aminosavak és cukrok beépülése és lebomlása a metabolizmus során, a szubsztrátum specifikus kapcsolódása az enzim aktív centrumához, az immunrendszer működésének alapját képező antigén–antitest kölcsönhatás, és a fémionok szelektív megkötődése és transzportja a membránokon keresztül természetes ionoforok segítségével. Egészen az 1970-es évek elejéig éltek olyan nézetek, hogy (hasonlóan a „*vis vitalis*” elmélethez) az enantiomer-felismerés képességét csak a biomolekulák hordozzák. Hamarosan kiderült azonban, hogy viszonylag egyszerű, kis méretű szintetikus molekulákba is beépíthető ez a tulajdonság.

Doktori munkám során új piridino-18-korona-6-éter alapú enantiomertiszta szenzor- és szelektormolekulákat, illetve ezek prekursorait állítottam elő. A három új piridino-koronaéter alapú királis állófázisból HPLC oszlopok készültek, melyeket analitikai oszlopokként használva megvalósítottuk négy különböző királis primer amin kromatográfiás rezolválását.

## 2. IRODALMI HÁTTÉR

A koronaéterek felfedezése *Pedersen* nevéhez fűződik, aki az első ilyen vegyületet melléktermékként izolálta. Felismerve különleges komplexképzési sajátosságait, hasonló szerkezetű vegyületek tudatos szintézisébe kezdett és nagyszámú oxigéntartalmú makrociklust állított elő.<sup>1</sup>

A kezdetben csak a fémionok komplexálását célzó makrociklusok előállítására és tanulmányozására irányuló kutatás hamarosan kiterjedt szerves kationokat, anionokat, valamint semleges molekulákat komplexáló makrociklusokra is.<sup>2</sup>

Az enantiomer-felismerő-képességet először *Cram és munkatársai* figyelték meg a bisz(binaftil)-22-korona-6-éter gazdamolekula és származékainak, valamint szerves ammóniumsók enantiomerjeinek a kölcsönhatását vizsgálva.<sup>3</sup> *Pedersen* és *Cram* úttörő munkássága óta számos akirális és enantiomertiszta koronaétert állítottak elő, és ezek fémion-, szerves ammóniumion- és/vagy enantiomer-felismerő-képességét különféle módszerekkel vizsgálták.

A primer aminok, aminosavak és származékaik nagy biológiai jelentőséggel bírnak. Az aminosavak a fehérjék építőelemei, a primer aminok az aminosavak bomlástermékei vagy akár neurotranszmitterként funkcionálhatnak. Éppen ezért az enantioszelektív felismerésükre szolgáló szintetikus receptorok fejlesztése is nagy jelentőségű.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Pedersen, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495–2496.; ugyanott 7017–7036.

<sup>2</sup> Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry* **2009**, Wiley, 2<sup>nd</sup> ed.

<sup>3</sup> Kyba, E. P.; Siegel, M. G.; Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2691–2692.

<sup>4</sup> Spáth, A.; König, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, Issue 32.

A számos különböző elválasztási módszer közül a királis állófázis segítségével működő folyadékkromatográfia bizonyítottan a legprecízebb és leghatékonyabb enantiomer-elválasztási és enantiomerkeverék meghatározási módszer.<sup>5</sup>

A molekuláris felismerésre képes enantiomertiszta koronaéterek szilárd hordozóhoz (pl. szilikagél, *Merrifield*-féle polimer gyanta) történő rögzítése folyadékkromatográfias királis állófázisok előállításához vezet. Ez a módszer egyesíti a szilárd fázis könnyű visszanyerhetőségét és a makrociklus szelektivitását. A koronaéterek előállítása drága és hosszadalmas, valamint ezek a makrociklusok biológiai rendszerekben toxikusak is lehetnek. A szilárd hordozóhoz történő rögzítéssel a koronaéterek fenti hátrányos tulajdonságai kiküszöbölhetőek. A szilárd hordozóhoz kötött makrociklusok szelektormolekulaként alkalmasak enantiomerek elválasztására.<sup>6</sup>

*Izatt és munkatársai* megállapították, hogy a piridin egységet tartalmazó koronaéterek az aromás gyűrűnek és a nitrogénatomnak köszönhetően kivételes komplexálási képességet mutatnak nehézfémionokkal és protonált primer aminokkal szemben.<sup>7</sup> A különböző módszerekkel kapott eredmények alapján azt állapították meg, hogy az optikailag aktív piridino-koronaéterek és a királis protonált primer aminok közötti kölcsönhatásban az alábbi három tényező a legfontosabb: i.) a hárompontos hidrogénkötés a makrogyűrű heteroatomjai és az ammóniumsó protonjai között, ii.) az elektronhiányos piridingyűrű és a vendégmolekula elektrondús aromás részének  $\pi$ - $\pi$  kölcsönhatása, valamint iii.) a sztérikus gátlás a ligandum aszimmetriacentrumain található szubsztituensek és az ammóniumsó szénatomjaihoz kapcsolódó hidrogének között. A piridin egység nitrogénje, az előzetes várakozásoknak megfelelően mindig részt vesz a hárompontos hidrogénkötés kialakításában, ezzel a vendégmolekulát egy olyan helyzetben rögzítve, melyben a sztérikus hatások a legjobban érvényesülhetnek. További általános elv, hogy a  $\pi$ - $\pi$  kölcsönhatás kialakítása során a két aromás gyűrű az elektronrendszerek maximális átlapolásának érdekében minél inkább párhuzamos elhelyezkedésre törekszik. Az enantioszelektivitást, mely egy adott ligandumnak egy kiválasztott ammóniumsó enantiomerjeivel való eltérő komplexképzési hajlamára vezethető vissza, alapvetően a sztérikus gátlás különbsége határozza meg. A gazdamolekula aszimmetriacentrumain így minél nagyobb térkitöltésű és minél inkább gömbszimmetrikus csoportok jelenléte a kívánatos. Ez összhangban van a korábban *Pirkle és Pochapsky* által megállapított általános szabállyal, hogy enantioszelektivitás csak akkor léphet fel számottevő mértékben, ha a két partner között legalább három eltérő kölcsönhatás érvényesül.<sup>8</sup> A piridin egységet tartalmazó 18-korona-6-éter típusú molekulák primer ammóniumsókkal képzett komplexeinek nagyfokú stabilitása és a tapasztalt, több esetben figyelemre méltó enantioszelektivitás az ilyen ligandumok alaposabb vizsgálatát ösztönözte.

Az első olyan királis állófázist [(*S,S*)-CSP-25], amelynél királis szelektorként optikailag aktív piridino-18-korona-6-étert alkalmaztak *Bradshaw és munkatársai* állították elő

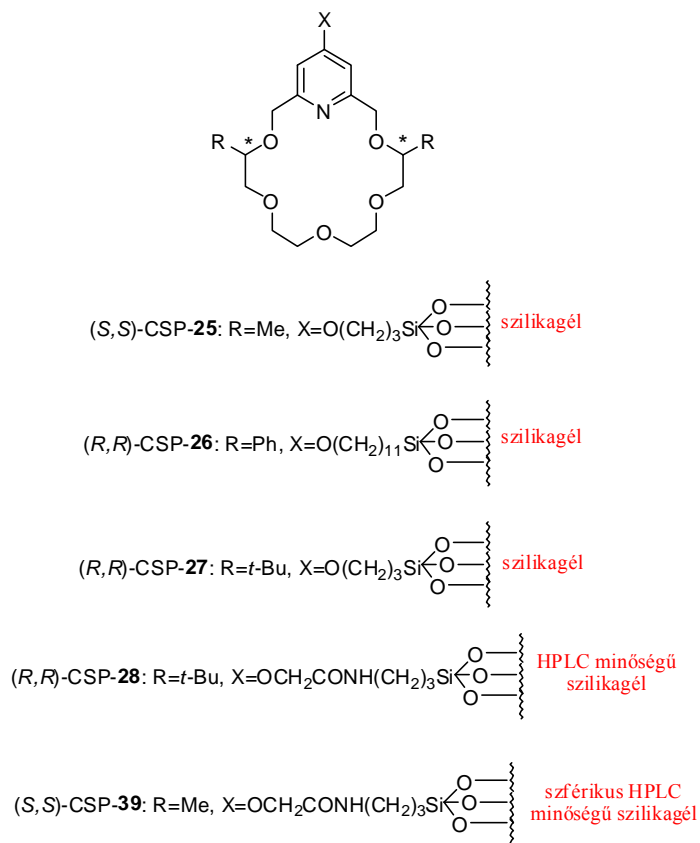
<sup>5</sup> a. Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach*, 3<sup>rd</sup> ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.; b. Aboul-Enein, H. Y.; Wainer I. W. *The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use*; Wiley-VCH: New York, NY, USA, 1997.; c. Ali, I.; Aboul-Enein, H. Y. *Chiral Pollutants: Distribution, Toxicity and Analysis by Chromatography and Capillary Electrophoresis*; Wiley-VCH: Chichester, West Sussex, United Kingdom, 2004.

<sup>6</sup> Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Acc. Chem. Res.* 1997, 30, 338–345.

<sup>7</sup> Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Chem. Rev.* 1997, 97, 3313–3361.

<sup>8</sup> Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C. *Chem. Rev.* 1989, 89, 347–362.

(**1. ábra**),<sup>9</sup> majd később ezzel a királis állófázissal eluensként metanolt használva légköri nyomáson majdnem alapvonal elválást értek el az 1-(1-naftiletil)amin (1-NEA) enantiomerjeire nézve. Ugyanez a kutatócsoport előállította az aszimmetriacentrumokon fenilcsoporttal szubsztituált, a piridingyűrű 4-es helyzetében hosszabb oldalkart tartalmazó piridino-18-korona-6-étert is, és azt szilikagélhez rögzítve királis állófázist [(*R,R*)-CSP-**26**, ld. **1. ábra**], de utóbbi esetében sokkal kisebb hatékonyságot tudtak csak elérni.<sup>10</sup>



**1. ábra** Piridino-koronaéter alapú királis állófázisok

*Köntös és munkatársai* nagy térkitöltésű *tert*-butilcsoporttal szubsztituált piridino-koronaéter alapú királis állófázist [(*R,R*)-CSP-**27**, ld. **1. ábra**] állítottak elő, amely sikeresen választotta szét a racém 1-NEA, 1-feniletilamin (PEA), fenilglicin-metilészter (PGME) és fenilalanin-metilészter (PAME) enantiomerjeit.<sup>11</sup> Ugyancsak a makrogyűrűben a kiralitáscentrumokon *tert*-butilcsoporttal szubsztituált piridino-koronaétert rögzítettek szilárd hordozóhoz [(*R,R*)-CSP-**28**, ld. **1. ábra**] *Horváth és munkatársai* annyi különbséggel, hogy a szelektormolekulát az eddig használt nagy szemcse- és pórusméretű szilikagél helyett HPLC minőségű szilikagélhez kötötték, illetve a piridingyűrű 4-es helyzetében kapcsolódó oldalkar savamid egységet is tartalmazott. Az így nyert királis állófázis hatékonyan választotta szét az 1-NE és a PEA enantiomerjeit nagy nyomáson, de az aromás egységet tartalmazó aminosav-

<sup>9</sup> Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Wang, T. M.; Zhu, C. Y.; Nazarenko, A. Y.; Izatt, R. M. *Supramol. Chem.* **1993**, *1*, 267–275.

<sup>10</sup> Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Bodurov, A. V.; Izatt, R. M. *ACH-Models Chem.* **1994**, *131*, 445–454.

<sup>11</sup> a. Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2087–2099.; b. Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Enantiomer* **2000**, *5*, 561–566.

származékoknál csak kis hatékonysággal működött.<sup>12</sup> *Farkas és munkatársai* az aminszármazékok enantiomerjeivel stabilabb komplexet képező metilcsoporttal szubsztituált piridino-koronaétert rögzítettek szférikus HPLC minőségű szilikagélhez. Az így nyert királis állófázis [(*S,S*)-CSP-39, ld. **I. ábra**] nagy hatékonysággal tudta szétválasztani az 1-NEA, a 2-NEA, a PEA és az aromás oldalláncú aminosav-származékok enantiomerjeit is nagy nyomáson.<sup>13</sup>

A fent felsorolt irodalmi példákból is kiderült, hogy eddig csak a piridingyűrű 4-es helyzetében oxigénatomon át kapcsolódó oldalkarral kötöttek piridino-koronaétert szilikagélhez.<sup>9-13</sup> Célunk volt olyan új királis állófázisok előállítása és vizsgálata, ahol az enantiomertiszta piridino-koronaéter szelektormolekulákat nem oxigénatomon, hanem nitrogén-, ill. szénatomon keresztül kapcsolódó karral kötjük a legjobban bevált szférikus HPLC minőségű szilikagélhez.

### 3. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az anyagok tisztítására oszlopkromatográfiát, preparatív vékonyréteg-kromatográfiát, átkristályosítást, illetve vákuumdesztillációt alkalmaztunk. Az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát, olvadáspontmérést, illetve optikai forgatóképesség-mérést használtunk. Az előállított vegyületek szerkezetét IR, <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C NMR, tömegspektroszkópiái, valamint elemi analízis módszerekkel igazoltuk. A szintézis egyik lépéséhez kapcsolódó kristályszerkezet-meghatározás röntgendiffrakciós méréssel történt, amelyet *Dr. Párkányi László* végzett.

A királis koronaéter szelektort tartalmazó HPLC oszlopokat egy Haskell típusú pumpával készítettük el. Az oszlopteszteléseket és vizsgálatokat Hitachi típusú HPLC rendszerben végeztük.

### 4. EREDMÉNYEK

Doktori munkám célja volt a piridingyűrű 4-es helyzetében nitrogén-, illetve szénatomon át kapcsolódó oldalkar beépítésével várhatóan az irodalminál nagyobb enantiomer-eltávolító-képességű új piridino-koronaéter alapú királis állófázisok előállítása, illetve azok alkalmazása protonált primer aralkilaminok enantiomerjeinek elválasztására. Dolgozatomban huszonhat új vegyület szerepel, köztük huszonnégy enantiomertiszta és négy akirális. Ezenkívül kilenc ismert vegyület új eljárással történő előállítását is leírtam. [1–4]

A piridingyűrű 4-es helyzetében nitrogén-, illetve szénatomon át kapcsolódó trialkoxiszilil-végcsoportú oldalkar beépítéséhez a piridingyűrű 4-es helyzetében szintetikusán könnyen átalakítható funkció csoporttal, mint például halogénatommal, trifluormetilszulfoniloxi-, ciano-, hidroximetil-, formil-, alkoxicsoporttal szubsztituált piridino-koronaétereket szintetizáltunk. [1–4]

A ligandumok szintézisének kétféle stratégiát követtünk:

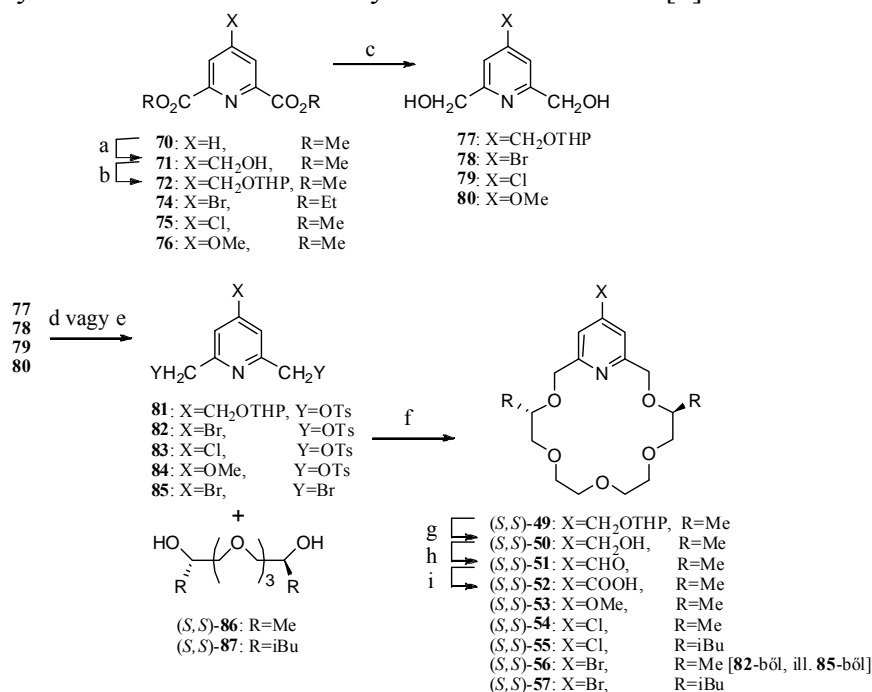
1) A piridingyűrű 4-es helyzetében még a makrociklizációs lépés előtt kialakítottuk a megfelelő könnyen átalakítható szubsztituenst, és a kapott a piridingyűrű 4-es helyzetében

<sup>12</sup> Horváth, G.; Huszthy, P.; Szarvas, S.; Szókán, G.; Redd, J. T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3576–3581.

<sup>13</sup> Farkas, V.; Tóth, T.; Orosz, G.; Huszthy, P.; Hollósi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1883–1889.

szubsztituált piridin-2,6-dimetanol-ditozilát, illetve a megfelelő dialkil-szubsztituált tetraetilénglikol makrociklizációs reakciójában nyertük a megfelelő piridino-koronaéter-származékokat.

A kereskedelemből könnyen beszerezhető, viszonylag olcsó alapanyagokból (aceton, dietil-oxalát, fém nátrium, etanol) kiindulva az irodalminál egyszerűbb vagy környezetkímélőbb eljárásokat alkalmazva jutottunk a piridingyűrű 4-es helyzetében hidroximetil-csoporttal (**71**), halogénatommal- (**74**, **75**), illetve metoxicsoporttal (**76**) szubsztituált piridin-2,6-diészterekhez. [2, 3] A hidroximetil-csoportnak a piridingyűrű 4-es helyzetébe történő bevitelénél alkalmazott *Fenton* típusú reakciónál a 30%-os kénsavat 70%-os perklórsavra, illetve a vas-szulfátot vas-perklorátra cserélve az irodalmi módszerhez képest jelentős termelésjavulást értünk el. A hidroximetil-csoportot tetrahidropiranyl-csoporttal (THP) láttuk el (**72**), mert ez volt a legalkalmasabb a további erős bázikus körülményeket igénylő lépéseknél. [3] A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált piridin-2,6-diésztereket nátrium-tetrahidrido-boráttal **77–80** diolokká redukáltuk, majd az irodalmi módszertől<sup>14</sup> eltérve izoláltuk. A **79** klór-diól és a **80** metoxi-diól tisztításánál az irodalomban alkalmazott időigényes folyamatos extrakciót átkristályosítással váltottuk ki. [2]



**1. ábra** Az enantiomertiszta piridino-koronaéterek előállítása makrociklizációval

(a: Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeOH, HClO<sub>4</sub>; b: DHP, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c: NaBH<sub>4</sub>, EtOH; d: TsCl, 40% aq. KOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e: PBr<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O; f: NaH, THF; g: IRA-120 (H<sup>+</sup>), MeOH; h: (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, TEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; i: HCOOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

A **77–80** diolokat a piridingyűrű 2-es és 6-os helyzetében lévő metilencsoportokon jó kilépőcsoportokkal rendelkező származékokká alakítottuk. Így jutottunk a **81–84** ditozilátokhoz, illetve a **85** biszbrómmetil-származékhoz, melyeknek az (*S,S*)-**86**, illetve az (*S,S*)-**87** dialkil-szubsztituált tetraetilénglikolokból erős bázissal képzett biszalkoxidokkal történő gyűrűzárási reakciójából az (*S,S*)-**49** THP-védett hidroximetil-csoporttal, az (*S,S*)-**53** metoxicsoporttal, illetve az (*S,S*)-**54–(S,S)-57** halogénatommal szubsztituált piridino-koronaétereket nyertük. A piridingyűrű 4-es helyzetében brómatomot, a kiralitáscentrumokon

<sup>14</sup> Horváth, G.; Rusa, C.; Köntös, Z.; Gerencsér, J.; Huszthy, P. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3719–3731.

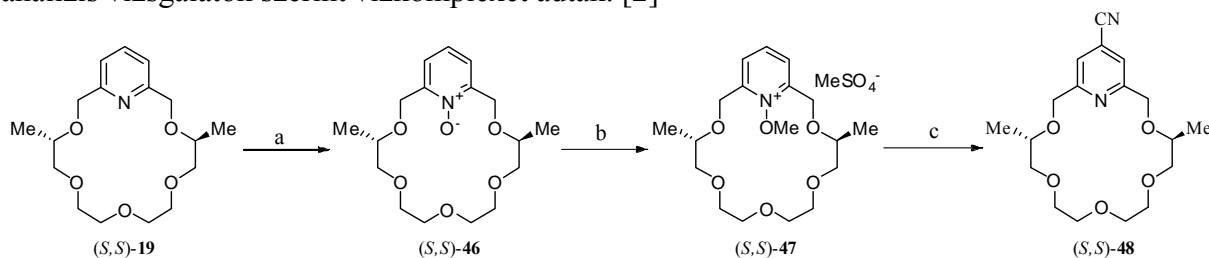


metilcsoportot tartalmazó *(S,S)*-**56** piridino-koronaétert egyrészt a **82** bróm-ditozilátból, másrészt a **85** tribrómszármazékból is előállítottuk. Mivel a tozilátból kiindulva jobb termelést értünk el, mint a tribrómszármazék esetén, ezért érdemes a diolokat ditozilátokká alakítani. A makrociklizációs reakcióban minden esetben a dialkil-szubsztituált tetraetilénglikolok kiralitáscentrumain lévő izobutilcsoport esetén tudunk jobb termelést elérni (**1. ábra**). [2, 3]

Az *(S,S)*-**49** makrociklus tetrahidropiranyl-csoportjának eltávolításával az *(S,S)*-**50** hidroximetil-csoporttal szubsztituált származékhoz jutottunk. Utóbbi *Swern*-oxidációjával az *(S,S)*-**51** aldehidet, majd további oxidációval az *(S,S)*-**52** karbonsavat kaptuk. Az *(S,S)*-**52** karboxilcsoporttal szubsztituált piridino-koronaéter egy királis állófázis fontos prekurzora. [3]

2) Másik szintézisstratégiánk szerint az irodalomban ismert, a makrogyűrűben a kiralitáscentrumokon dimetil-szubsztituált *(S,S)*-**19** piridino-koronaétert, illetve az *(S,S)*-**88** dimetil-szubsztituált, és az *(S,S)*-**89** diizobutil-szubsztituált piridono-koronaétereket állítottuk elő, majd ezután ezekből állítottuk elő a piridingyűrű 4-es helyzetében a könnyen átalakítható funkciós csoportokat hordozó makrociklusokat (**2., 3. ábra**). Ezzel a szintézisstratégiával a piridingyűrű 4-es helyzetében halogénatommal szubsztituált piridino-koronaéterek szintézisét jobb össztermeléssel végeztük, mint amikor a halogénatomot a piridingyűrű 4-es helyzetébe a gyűrűzárás előtt vittük be. [2, 4]

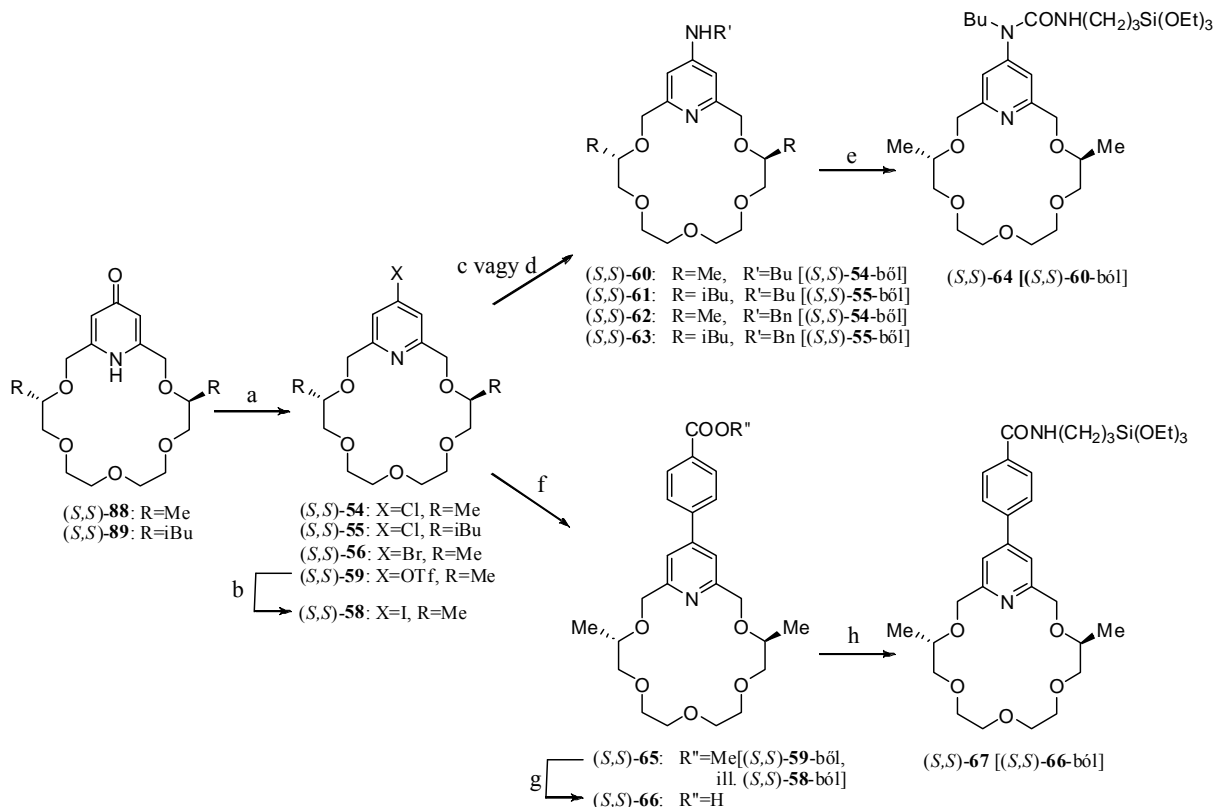
Az *(S,S)*-**54** klórpíridino-koronaéterből többszöri átkristályosítás után sikerült egykristályt növesztenünk. A röntgendiffrakciós analízis alapján egyértelműen kiderült, hogy az *(S,S)*-**54** makrociklus kristályos formában nem komplexált vizet annak ellenére, hogy néhány hasonló piridino-koronaéter-származék, amelyet az *(S,S)*-**54** koronéterből állítottak elő, az elemi analízis vizsgálatok szerint vízkomplexet adtak. [2]



**2. ábra** A piridingyűrű 4-es helyzetében cianocsoporttal szubsztituált piridino-koronaéter előállítása  
(a: MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b: Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; c: NaCN, MeOH/H<sub>2</sub>O)

Az *(S,S)*-**19** piridino-koronaétert az *(S,S)*-**46** *N*-oxidá oxidáltuk, majd az *(S,S)*-**47** *N*-metoxi-származékká alakítottuk, hogy a piridingyűrű 4-es helyzetében nukleofil szubsztitúcióra képes piridino-koronaétert kapjunk. Utóbbit nátrium-cianiddal reagáltatva *(S,S)*-**48** cianidhoz jutottunk (**2. ábra**). [1]

Az *(S,S)*-**54**–*(S,S)*-**56** halogénatommal szubsztituált piridino-koronaétereket az *(S,S)*-**88** dimetil-szubsztituált, és az *(S,S)*-**89** diizobutil-szubsztituált piridono-koronaéterekből állítottuk elő. Az *(S,S)*-**54** és *(S,S)*-**55** klórszármazékokat butil-aminnal, illetve benzil-aminnal bombacsőben reagáltatva butilamino-csoporttal- [*(S,S)*-**60**, *(S,S)*-**61**], illetve benzilamino-csoporttal [*(S,S)*-**62**, *(S,S)*-**63**] szubsztituált makrociklusokat szintetizáltunk. Az *(S,S)*-**60**–*(S,S)*-**63** szekunder aminok új piridino-koronaéter alapú királis állófázisok prekurzorai. Közülük a legjobb össztermeléssel előállítható *(S,S)*-**60** butilamino-származékot 3-(trietoxiszilil)propil-izocianáttal reagáltatva a trietoxiszilil-végcsoportú *(S,S)*-**64** szelektormolekulához jutottunk (**3. ábra**). [4]



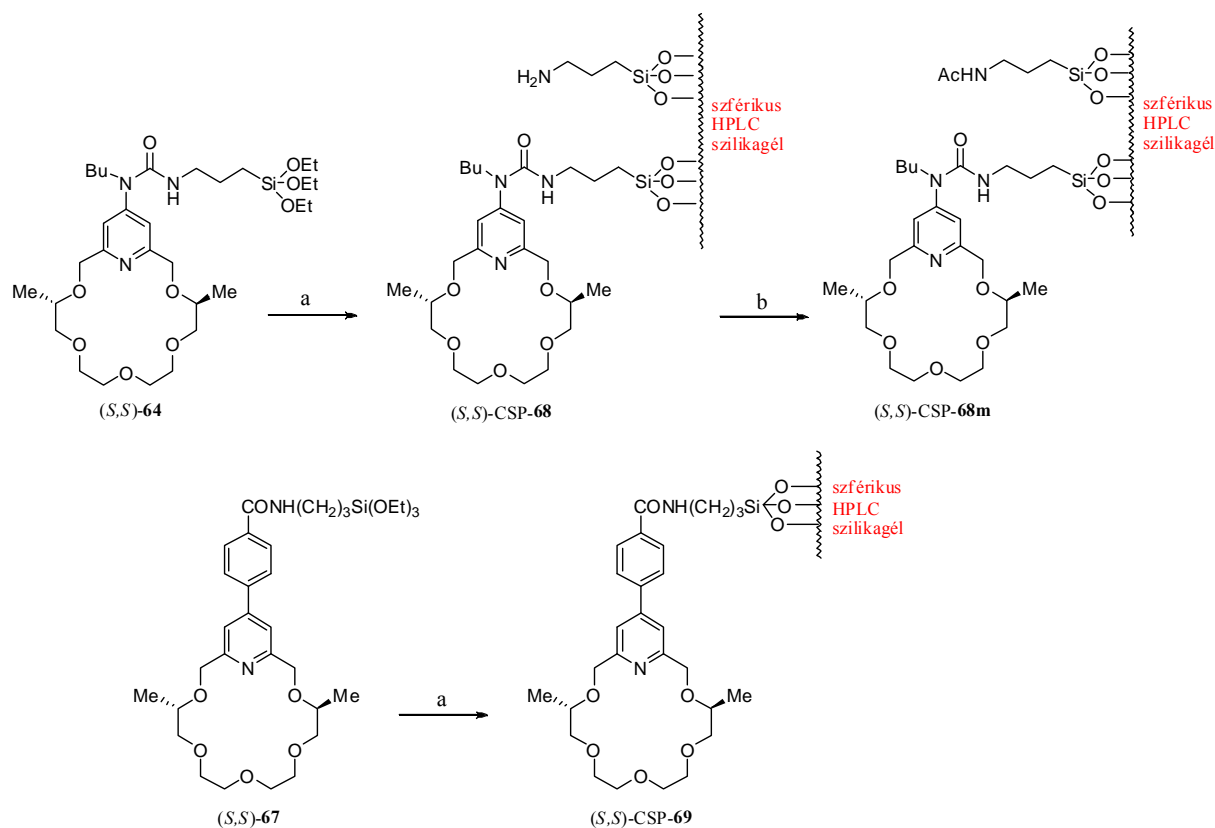
### 3. ábra A trietoxiszilil-végcsoportú makrociklusok szintézise

(a:  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , kat. DMF; b: NaI, 30% aq. HCl,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; c:  $\text{BuNH}_2$ ; d:  $\text{BnNH}_2$ ; e:  $(\text{EtO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NCO}$ ; f:  $\text{MeOOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , KBr, dioxán; g: 25% aq. TMAH, MeOH, majd AcOH; h:  $\text{SOCl}_2$ , majd  $(\text{EtO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ , TEA, THF)

A piridino-koronaéter piridingyűrűjének 4-es helyzetében szénatomon keresztül kapcsolódó oldalkar kialakításához szén–szén kapcsolási reakciót kellett végeznünk. Ezért az  $(S,S)$ -88 piridono-koronaétert az  $(S,S)$ -59 triflátá alakítottuk. Utóbbi triflát és a belőle előállított  $(S,S)$ -58 jodid alkalmas elektrofilnek bizonyult a megfelelő *Suzuki*-reakcióhoz. Az  $(S,S)$ -65 észtert az  $(S,S)$ -58 jodidból jobb termeléssel lehet szintetizálni, mint az  $(S,S)$ -59 triflátból kiindulva, de az össztermelés jobb volt az utóbbi esetben. Az  $(S,S)$ -65 észter funkciójának hidrolízisével kapott  $(S,S)$ -66 karbonsav tionil-kloriddal történő savkloriddá alakítása után utóbbit 3-(trietoxiszilil)propil-aminnal reagáltatva a trietoxiszilil-végcsoportot tartalmazó  $(S,S)$ -67 amidot kaptuk (3. ábra).

Az  $(S,S)$ -64, illetve az  $(S,S)$ -67 trietoxiszilil-végcsoportú piridino-koronaétereket szférikus HPLC minőségű szilikagélhez kovalens kötással rögzítve az  $(S,S)$ -CSP-68, illetve az  $(S,S)$ -CSP-69 piridino-koronaéter alapú királis állófázisokhoz jutottunk (4. ábra).

Az  $(S,S)$ -64 szelektormolekula szilikagélhez történő rögzítésekor alkalmazott erélyes körülmények miatt a karbamid egységek egy része elhidrolizált, így a szilikagél felületén szabad aminopropil-csoportokat is tartalmazó királis állófázist [( $S,S$ )-CSP-68] kaptunk. Az aminopropil-csoportokat a HPLC oszlopon átengedett ecetsav-anhidriddel acetileztük, így  $(S,S)$ -CSP-68m módosított királis állófázishoz jutottunk (4. ábra). [4]



**4. ábra** Az új piridino-koronaéter alapú királis állófázisok előállítása  
(a: szférikus HPLC szilikagél, toluol; b: Ac<sub>2</sub>O; TEA, DMF)

A doktori munkám során előállított királis állófázisokat [(*S,S*)-CSP-68, (*S,S*)-CSP-68m, (*S,S*)-CSP-69] négy különböző vendégmolekula (1-NEA, 2-NEA, Br-PEA, NO<sub>2</sub>-PEA) enantiomerjeinek elválasztására alkalmaztuk. Minden esetben az (*S*)-enantiomernek volt kisebb a retenciós ideje, mint az antipódjának. Tehát mindhárom királis állófázis heterokirális preferenciát mutatott. Az enantiomer-elválasztás minden esetben az 1-NEA vendégmolekulára volt a legsikeresebb (**1. táblázat, 5. ábra**).

Az (*S,S*)-CSP-68 királis állófázissal egyedül az 1-NEA enantiomerjeit tudtuk szétválasztani az elvárható ( $R_s > 1,5$ ) felbontással, a többi analit esetén a szilikagél felületén lévő szabad aminopropil-csoportok csúcsszélesedést okoztak (**5.a, 7.a, 8.a ábra**).

Az (*S,S*)-CSP-68m módosított királis állófázissal a vizsgált analitoknál (1-NEA, a Br-PEA és a NO<sub>2</sub>-PEA) sokkal hatékonyabb elválasztást sikerült elérnünk, mint (*S,S*)-CSP-68 alkalmazásával. Az (*S,S*)-CSP-68m királis állófázissal az 1-NEA enantiomerjeinél jobb felbontást tudtuk elérni, mint az irodalomban eddig ismert piridino-koronaéter alapú királis HPLC állófázisok [(*R,R*)-CSP-28; (*S,S*)-CSP-39] esetén (**1. táblázat, 5.b ábra**). A 2-NEA enantiomerjeinek elválasztásánál az (*S,S*)-CSP-68m királis állófázissal alapvonal-elválást sikerült elérnünk, de az irodalmi [(*S,S*)-CSP-39] elválasztási hatékonyságot nem sikerült megközelítenünk. (**6.a ábra**)

Az (*S,S*)-CSP-69 királis állófázissal mind az eddig közölt piridino-koronaéter alapú királis állófázisokhoz, mind az (*S,S*)-CSP-68-hoz, és az (*S,S*)-CSP-68m-hez viszonyítva hatékonyabb enantiomer-elválasztást értünk el (**1. táblázat, 5.c, 6.b, 7.c, 8.c ábra**). Ez valószínűleg a gazdamolekula aril-piridin egysége és a vendégmolekulák aromás gyűrűi között megnövekedett  $\pi$ - $\pi$  vonzó kölcsönhatásnak köszönhető. [4]

**1. táblázat** Az irodalmi (*R,R*)-CSP-28 és (*S,S*)-CSP-39, illetve az új (*S,S*)-CSP-68, (*S,S*)-CSP-68m és (*S,S*)-CSP-69 királis állófázisok enantiomer-elválasztó-képességének összehasonlítása.

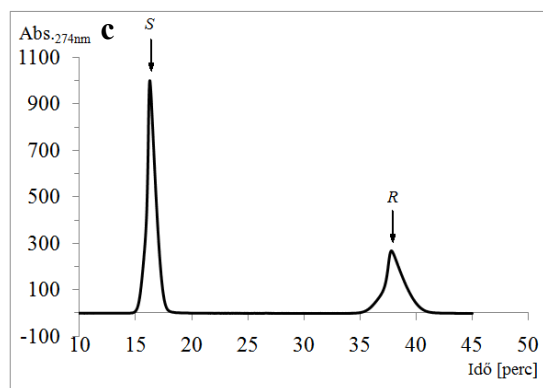
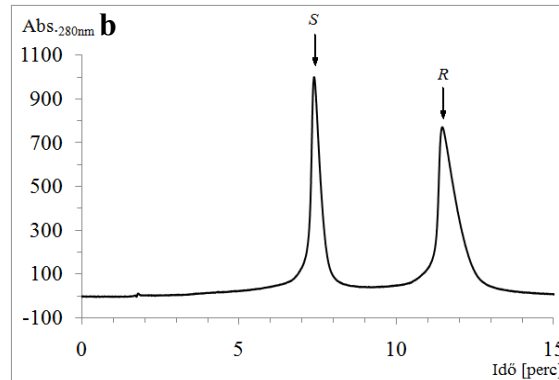
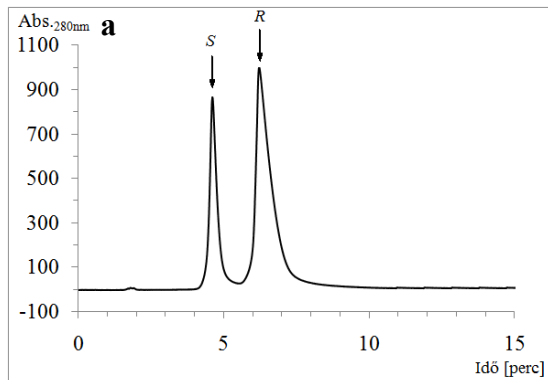
Királis állófázis	Analit	$t(S)$ [perc]	$t(R)$ [perc]	$\alpha$	$R_S$	eluens
( <i>R,R</i> )-CSP-28	1-NEA	4,48	6,02	1,52	1,54	A
( <i>S,S</i> )-CSP-39	1-NEA	4,77	8,65	2,12	2,73	B
( <i>S,S</i> )-CSP-68	1-NEA	4,61	6,22	1,67	1,67	C
( <i>S,S</i> )-CSP-68m	1-NEA	7,40	11,47	1,78	4,54	C
( <i>S,S</i> )-CSP-69	1-NEA	16,22	37,79	2,49	9,20	D
( <i>S,S</i> )-CSP-39	2-NEA	4,74	7,00	1,66	1,97	B
( <i>S,S</i> )-CSP-68m	2-NEA	8,35	10,92	1,42	1,60	C
( <i>S,S</i> )-CSP-69	2-NEA	15,79	25,07	1,66	4,53	D
( <i>S,S</i> )-CSP-68	Br-PEA	3,61	4,23	1,44	0,85	C
( <i>S,S</i> )-CSP-68m	Br-PEA	4,97	6,23	1,46	1,00	C
( <i>S,S</i> )-CSP-69	Br-PEA	15,91	23,09	1,51	3,58	D
( <i>S,S</i> )-CSP-68	NO <sub>2</sub> -PEA	2,70	2,91	1,40	0,61	C
( <i>S,S</i> )-CSP-68m	NO <sub>2</sub> -PEA	3,02	3,30	1,35	0,95	C
( <i>S,S</i> )-CSP-69	NO <sub>2</sub> -PEA	16,12	21,86	1,40	3,30	D

A: Izokratikus elúció: diklórmetán–metanol 9:1 arányú keverékével (áramlási sebesség: 1,0 ml/perc).

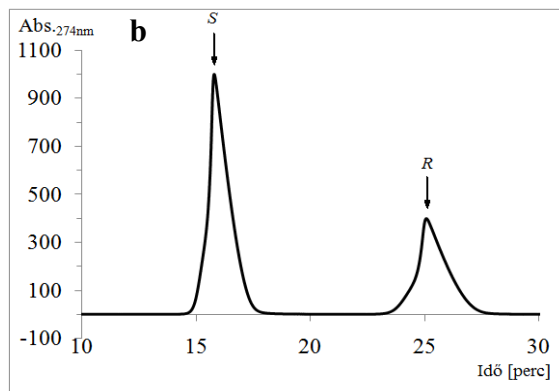
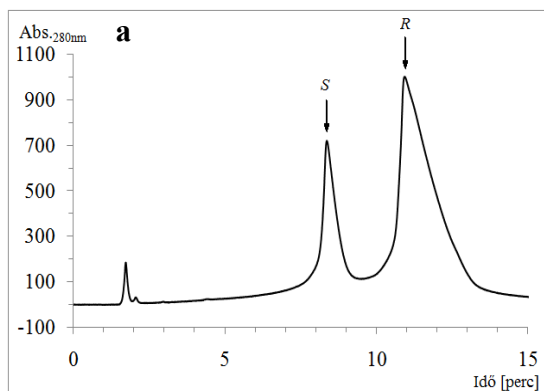
B: Gradiens elúció: 5–0% metanol + 1% trietil-amin eluenssel (1,2 ml/perc).

C: Izokratikus elúció: acetonitril–metanol 7:3 + 0,05% hangyasav és 0,2% trietil-amin (1,0 ml/perc).

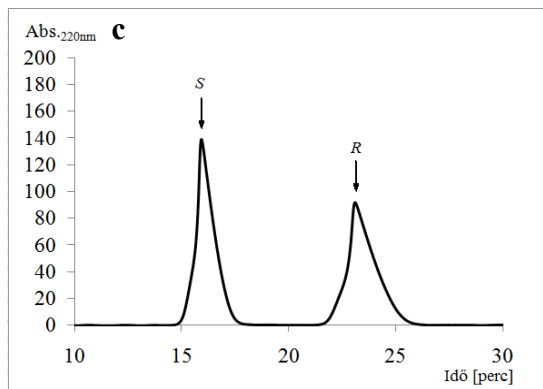
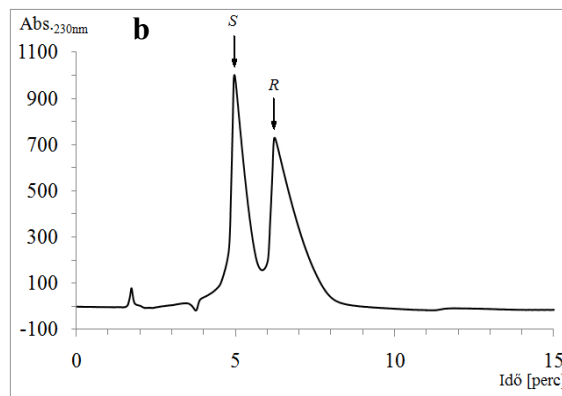
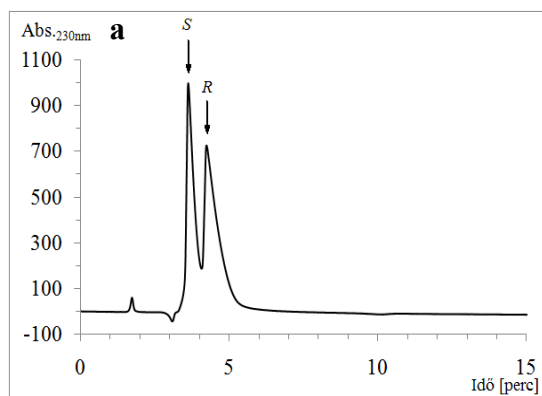
D: Izokratikus elúció: acetonitril–metanol 1:4 + 0,2% hangyasav és 0,1% trietil-amin (1,0 ml/perc).



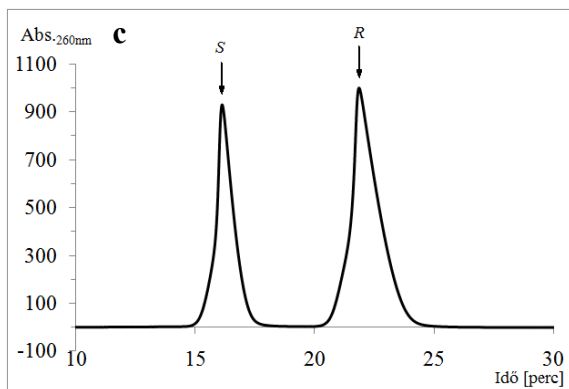
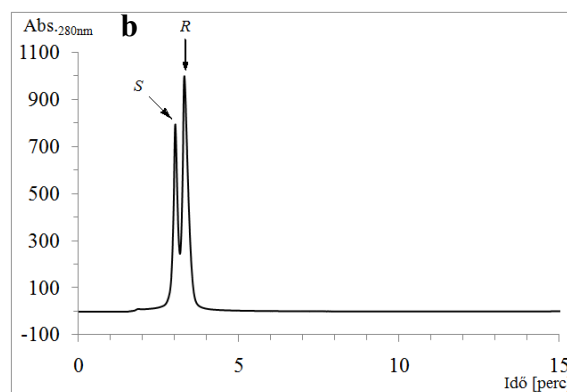
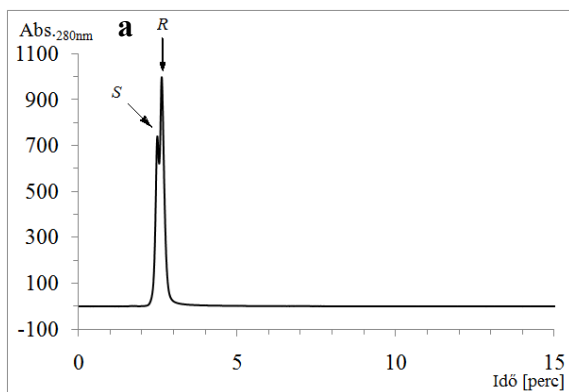
**5. ábra** Az 1-NEA enantiomerjeinek elválasztása a) az (*S,S*)-CSP-68, b) az (*S,S*)-CSP-68m és c) az (*S,S*)-CSP-69 alkalmazásával. Az a) és b) esetben C eluents, a c) esetben D eluents alkalmaztunk.



6. ábra A 2-NEA enantiomerjeinek elválasztása a) az (*S,S*)-CSP-68m és b) az (*S,S*)-CSP-69 alkalmazásával. Az a) esetben C eluent, a b) esetben D eluent alkalmaztunk.



7. ábra A Br-PEA enantiomerjeinek elválasztása a) az (*S,S*)-CSP-68, b) az (*S,S*)-CSP-68m és c) az (*S,S*)-CSP-69 alkalmazásával. Az a) és b) esetben C eluent, a c) esetben D eluent alkalmaztunk.



8. ábra A NO<sub>2</sub>-PEA enantiomerjeinek elválasztása a) az (*S,S*)-CSP-68, b) az (*S,S*)-CSP-68m és c) az (*S,S*)-CSP-69 alkalmazásával. Az a) és b) esetben C eluent, a c) esetben D eluent alkalmaztunk.

A kromatográfiai vizsgálatokat összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a három új királis állófázis [(*S,S*)-CSP-68, (*S,S*)-CSP-68m, (*S,S*)-CSP-69] alkalmas protonált primer aminok enantiomerjeinek elválasztására. Az (*S,S*)-CSP-68m és az (*S,S*)-CSP-69 királis állófázisok az eddig közölt piridino-koronaéter alapú királis állófázisoknál nagyobb hatékonyságot mutattak. [4]

## 5. TÉZISEK

1. Előállítottunk huszonkét új piridin egységet tartalmazó 18-korona-6-étert, valamint ezek, eddig az irodalomban nem közölt, négy új prekursorát. [1–4]
2. Kidolgoztunk egy közel kvantitatív termeléssel lejátszódó butilamino-, illetve benzilamino-csoport bevitelére alkalmas módszert a piridingyűrű 4-es helyzetében klóratommal szubsztituált piridino-koronaétereknél. [4]
3. A piridingyűrű 4-es helyzetében nitrogénatomon keresztül kapcsolódó kart tartalmazó piridino-koronaéter alapú királis állófázist állítottunk elő, amely alkalmasnak bizonyult protonált primer aralkilaminok enantiomerjeinek elválasztására, és bebizonyítottuk, hogy a királis állófázis heterokirális preferenciát mutat. [4]
4. Bebizonyítottuk, hogy a trialkoxiszilil-végcsoportú piridino-koronaéter szilikagélhez érélyes körülmények között történő rögzítésénél a karbamid egységek egy részének hidrolízise után a szilikagél felszínén létrejövő szabad aminopropil-csoportok a HPLC oszlopon ecetsav-anhidrid átengedésével acetilezhetőek, azok csúcshézagító hatása megszüntethető, így hatékonyabb enantiomer-elválasztó-képességű királis állófázist kapunk. [4]
5. A piridingyűrű 4-es helyzetében arilcsoporton keresztül kapcsolódó kart tartalmazó piridino-koronaéter alapú királis állófázist állítottunk elő, amely az irodalomban ismert piridino-koronaéter alapú királis állófázisoknál sokkal hatékonyabbnak bizonyult protonált primer aralkilaminok enantiomerjeinek elválasztására, és igazoltuk az utóbbi királis állófázis heterokirális preferenciáját. [4]
6. Sikeresen szintetizáltuk a piridingyűrű 4-es helyzetében cianocsoporttal, illetve karboxilcsoporttal szubsztituált piridino-koronaétereket, amelyek új piridino-koronaéter alapú királis állófázisok prekursorai lehetnek. [1, 3]
7. Igazoltuk, hogy a piridingyűrű 4-es helyzetében halogénatommal szubsztituált piridino-koronaéterek szintézisének jobb össztermelést érhetünk el, ha a makrociklizációs reakció után visszük be a piridingyűrű 4-es helyzetébe a halogénatomot, mint ha előtte végeznénk azt. [2]
8. Megállapítottuk, hogy a piridino-koronaéterek gyűrűzárasi reakcióiban a makrociklizáció magasabb termeléssel megy végbe, ha a dialkil-szubsztituált tetraetilénlikolok a kiralitáscentrumokon izobutilcsoportokat tartalmaznak, illetve a piridin egységet tartalmazó tozilát prekursor a biszbrómmetil prekuzornál magasabb kihozatalú makrociklizációs reakciót szolgáltat. [2]
9. Bebizonyítottuk, hogy a piridingyűrű 4-es helyzetébe hidroximetil-csoport bevitelére alkalmas *Fenton* típusú reakciónál a tömény perklórsavas–vas-perklórátos közegben sokkal jobb termelést lehet elérni, mint a szakirodalomban közölt 30%-os kénsavas–vas-szulfátos közegben. [3]

## 6. ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉG

A három új királis állófázis [(*S,S*)-CSP-68, (*S,S*)-CSP-68m, (*S,S*)-CSP-69] alkalmas protonált primer aminok enantiomerjeinek kromatográfias elválasztására.

A piridingyűrű 4-es helyzetében cianocsoporttal [(*S,S*)-48], karboxilcsoporttal [(*S,S*)-52], butilamino- [(*S,S*)-61] és benzilaminocsoporttal [(*S,S*)-62, (*S,S*)-63] szubsztituált piridino-koronaéterek ígéretes prekursorai lehetnek további piridino-koronaéter alapú királis állófázisoknak.

Az (*S,S*)-**52** és az (*S,S*)-**66** karbonsavak alkalmas királis szelektorok lehetnek ciklodextrin alapú kapilláris elektroforézis készülékkel az 1-(1-aminoarilmetil)-2-naftol és a 2-(1-aminoarilmetil)-1-naftol-származékok és egyes protonált primer aminok enantiomerjeinek elválasztására.

## 7. KÖZLEMÉNYEK

### 7.1. Az értekezés alapját képező közlemények

1. Tóth, T.; Huszthy, P.; **Kupai, J.**; Nyitrai, J.: Synthesis of new enantiopure dimethyl-substituted pyridino-18-crown-6 ether type macrocycles containing different substituents at position 4 of the pyridine ring for enantiomeric recognition studies, *Arkivoc* **2008**, *iii*, 66–79. (IF:1,377)
2. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.; Párkányi, L.: Synthesis of new enantiopure dimethyl- and diisobutyl-substituted pyridino-18-crown-6 ethers containing a halogen atom or a methoxy group at position 4 of the pyridine ring for enantiomeric recognition studies, *Arkivoc* **2011**, *ix*, 77–93. [IF(2010): 1,096]
3. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Katz, M.; Tóth, T.: Synthesis of new enantiopure dimethyl-substituted pyridino-18-crown-6 ethers containing a hydroxymethyl, a formyl, or a carboxyl group at position 4 of the pyridine ring for enantiomeric recognition studies, *Arkivoc* **2012**, *v*, 134–145. [IF(2010): 1,096]
4. **Kupai, J.**; Lévai, S.; Antal, K.; Balogh, G. T.; Tóth, T.; Huszthy, P.: Preparation of pyridino-crown ether-based new chiral stationary phases and preliminary studies on their enantiomer separating ability for chiral protonated primary aralkylamines, *Tetrahedron:Asymmetry* **2012**, *23*, 415–427. [IF(2010): 2,484]

### 7.2. Az értekezés témájához kapcsolódó konferenciakiadvány

5. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.: A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált új enantiomertiszta piridino-18-korona-6 éterek szintézise. In: *XIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia*, Ed Majdik, K., ISSN 1843-6293, p. 77–80. (2008) (IF: 0)

### 7.3. Egyéb közlemények

6. Ilisz, I.; Iványi, R.; Pataj, Z.; **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Szatmári, I.; Fülöp, F.; Péter, A.: CE Enantioseparation of Betti Bases with Cyclodextrins and Crown Ether as Chiral Selectors, *Chromatographia* **2010**, *71*, S115–S119. (IF: 1,075; független idézet: 2)
7. Székely, G.; Csordás, B.; Farkas, V.; **Kupai, J.**; Pogány, P.; Sánta, Z.; Szakács, Z.; Tóth, T.; Hollósi, M.; Nyitrai, J.; Huszthy, P.: Synthesis and Preliminary Structural and Binding Characterization of New Enantiopure Crown Ethers Containing an Alkyl



#### 7.4. Saját előadások, poszterek

1. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.: A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált új enantiomertiszta piridino-18-korona-6 éterek szintézise, Oláh György Doktori Iskola V. Doktoráns Konferenciája, Budapest, 2008. február 8., poszter
2. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.: A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált új enantiomertiszta piridino-18-korona-6 éterek szintézise, MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Előadónál, Balatonszemes, 2008. május 21–23.
3. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.: A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált új enantiomertiszta piridino-18-korona-6 éterek szintézise, XIV. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2008. november 13–15.
4. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.: A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált új enantiomertiszta piridino-18-korona-6 éterek szintézise, Oláh György Doktori Iskola VI. Doktoráns Konferenciája, Budapest, 2009. február 4., poszter
5. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.: A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált új enantiomertiszta piridino-18-korona-6 éterek szintézise, MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Előadónál, Balatonszemes, 2009. május 20–22.
6. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.: A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált új enantiomertiszta piridino-18-korona-6 éterek szintézise, XV. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Marosvásárhely, 2009. november 12–15. Konferenciadíj.
7. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.: A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált új enantiomertiszta piridino-18-korona-6 éterek szintézise enantiomer-felismerés tanulmányozása céljából, Oláh György Doktori Iskola VII. Doktoráns Konferenciája, Budapest, 2010. február 4. Konferenciadíj.
8. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.; Ilisz, I.; Iványi, R.; Pataj, Z.; Szatmári, I.; Fülöp, F.; Péter, A.; Hollósi, M.; Farkas, V.; Csordás, B.: Piridino-18-korona-6 éter alapú szenzor- és szelektormolekulák előállítására és vizsgálata, MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsági Előadónál, Balatonszemes, 2010. május 19–21.
9. **J. Kupai**; P. Huszthy; K. Székely; T. Tóth: Synthesis of new enantiopure pyridino-18-crown-6 ethers containing different substituents at position 4 of the pyridine ring for enantiomeric recognition studies, 12<sup>th</sup> Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSSXII), Namur, Belgium, 2010. július 11–16., poszter

10. **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.; Katz, M.: A piridingyűrű 4-es helyzetében hidroximetil-, formil- és karboxilcsoporttal szubsztituált új enantiomertiszta piridino-18-korona-6 éterek szintézise, XVI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2010. november 11–14.
11. **J. Kupai**; K. Székely; P. Huszthy; S. Lévai; Gy. T. Balogh; T. Tóth; G. Varga: Enantioseparation of protonated primary aralkylamines and amino acid derivatives containing an aromatic moiety on a pyridino-crown ether based new chiral stationary phase, 4<sup>th</sup> European Conference on Chemistry for Life Sciences , (4ECCLS), Eötvös Loránd University, Budapest, 2011. augusztus 31–szeptember 3., poszter
12. **Kupai, J.** A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált új enantiomertista piridino-18-korona-6-éterek szintézise enantiomer-felismerés tanulmányozása céljából, I. BME Doktorandusz Konferencia, Budapest, 2011. november 25.

#### 7.5. Társszerzőséggel tartott előadások, poszterek

Ilisz, I.; **Kupai, J.**; Huszthy, P.; Iványi, R.; Pataj, Z.; Szatmári, I.; Fülöp, F.; Péter, A.: Capillary Electrophoretic Enantioseparation of Betti Bases with Cyclodextrins and a Crown Ether as Chiral Selectors, 8<sup>th</sup> Balaton Symposium on High-Performance Separation Methods, Siófok, 2009. szeptember 2–4., poszter

**J. Kupai**; P. Huszthy; K. Székely; T. Tóth: Synthesis of new enantiopure pyridino-18-crown-6 ether derivatives, 5<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic & Supramolecular Chemistry (ISCMSC), Nara, Japán, 2010. június 6–10., poszter