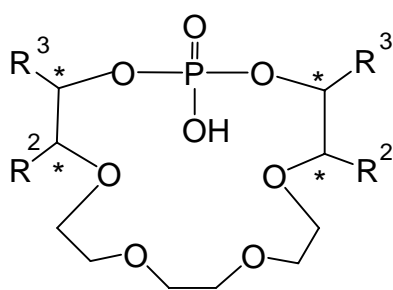


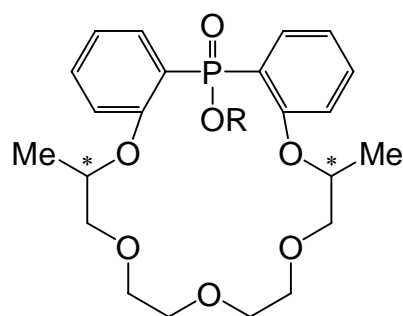
Szakmai beszámoló

A pályázat kutatási tervében kiroptikai-spektroszkópai mérések illetve kromatográfias vizsgálatok, ezen belül királis HPLC-oszloptöltet fejlesztése szerepel. Ebben a beszámolóban szereplő ábrákat még nem publikáltuk.

A spektroszkópai méréseket két, teljesen új vegyületcsalád esetén kezdtük el (1. ábra), céljaink között nemcsak a komplexképzés felderítése, hanem a rezgési cirkuláris spektroszkópia (VCD) alkalmazási lehetőségeinek felderítése volt. Egy dialkil-hidrogén-foszfát- illetve egy diaril-foszfinsav-csoportot tartalmazó királis 18-korona-6 alapvázú makrociklussal kezdtük el a méréseket. Az első eredmények között szerepel királis primer ammóniumsók [1-(1-naftil)etilamin hidrogénperklorát (1-NEA) illetve α -feniletíl-amin (PEA)] és néhány fém-kation kötődésének vizsgálata.



- (*S,S*)-**1**: R₁=R₃=H, R₂= Me
 (*S,S*)-**2**: R₁=R₂=H, R₃= Me
 (*S,S*)-**3**: R₁=R₃=H, R₂= iBu
 (*S,S*)-**4**: R₁=R₂=H, R₃= iBu
 (*S,S*)-**5**: R₁=R₃=H, R₂= C₈H₁₇



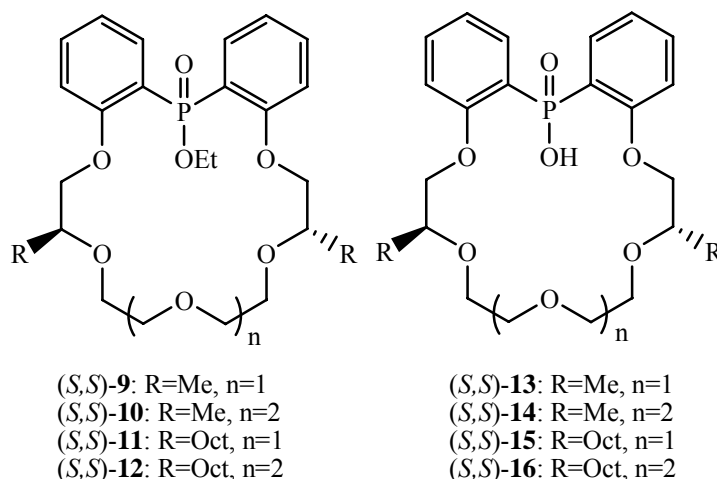
- (*R,R*)-**6**: R=H
 (*R,R*)-**7**: R=Me
 (*R,R*)-**8**: R=Et

1. ábra

Az (*S,S*)-**1** – **5** koronaéterek komplexképzési tulajdonságait intenzív UV-aktív kromofór hiánya miatt a kiroptikai méréseket az infravörös tartományban végeztem (VCD). A gazdamolekulák spektrumában alacsony intenzitású, nehezen azonosítható sávokat kaptam. Ez várható probléma volt mivel a VCD-technikának ez az egyik hátránya. Másik nehézséget az alkalmazott oldószer jelentette. A korábbi tapasztalataink alapján a koronaétereket acetonitril oldószerben vizsgáltuk. A VCD-spektroszkópiában ennek a deuterált változatát kell használni. Ebben az esetben viszont az értékelhető spektrum tartomány leszűkül 1800 cm⁻¹ - 1200 cm⁻¹ közé. Ilyen mérési körülmények között nem kaptunk könnyen kiértékelhető spektrumokat.

Elvégeztük a diaril-foszfinsav csoportot tartalmazó királis koronaéterek ECD-spektroszkópai méréseit. Az ECD-spektrumok oldószerfüggését is megvizsgáltuk, ennek eredményeképp érdekes adatokat kaptunk a foszfinsav-csoporttal rendelkező koronaéter esetén. A molekula különböző

spektrumokat adott poláris és apoláris közegben. Vízben és metanolban a spektrum lefutása nagymértékben hasonlított a foszfinsav-metilészter csoporttal rendelkező koronaéter esetén mért görbére mind a 190-250 nm, mind a 260-330 nm tartományban (1B_b , 1L_a valamint 1L_b sávok). Az apoláris közegben azonban (acetonitril és diklór-metán) teljesen más spektrumot kaptunk. Elméleti kémiai számítások segítségével (Gaussian 03 szoftvercsomag) sikerült az ECD-spektrumokat kiszámolni, és ezek alapján az apoláris közegben fellépő dimerizációt feltételeztük. Ez a kölcsönhatás két foszfinsav-csoport (-POOH) között létrejövő H-hidas szerkezetre vezethető vissza. Később együttműködő partnerrel (Dr. Párkányi László, MTA KKK, Szerkezeti Kémiai Intézet) végzet röntgenkristallográfiai mérések részben igazolták ezt a feltevést. A makromolekulák (diaril-foszfinsav- illetve diarilfoszfinát-csoporttal rendelkezők) enantiomer-felismerési tulajdonságainak vizsgálatában nem adtak ígéretes eredményt. Komplexek képzésre alkalmasak, azonban az ECD vizsgálatok alapján nem képesek megkülönböztetni ugyanazon királis molekula két enantiomerjét. Az utóbbi vizsgálatokat PEA illetve 1-NEA vendégmolekulákkal végeztük. A sikertelen enantiomer-felismerési kísérletek miatt az együttműködő partnerrel (Huszthy Péter, BME) változtatásokat alkalmaztunk a molekula szerkezetén (2. ábra).

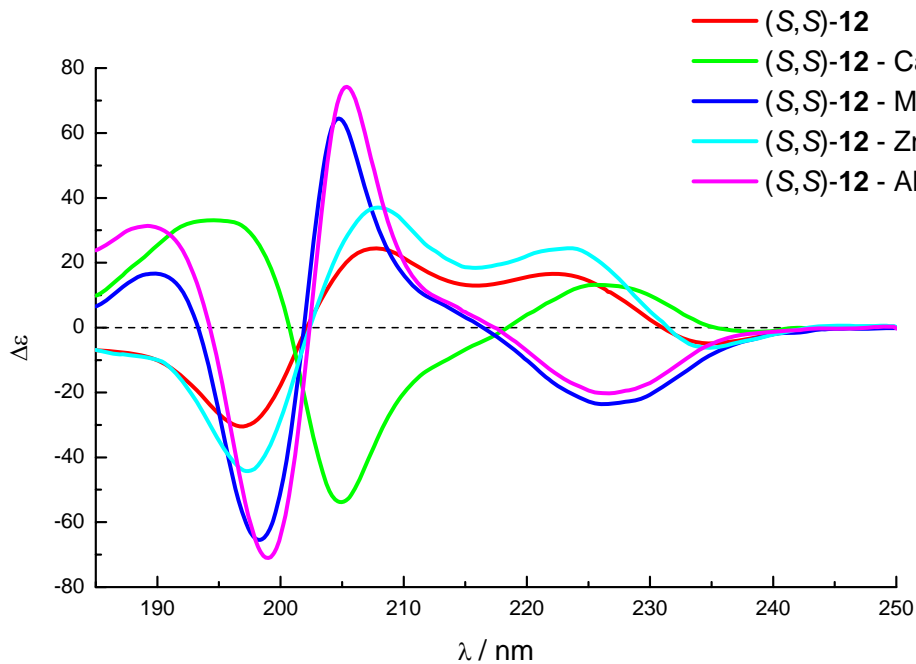
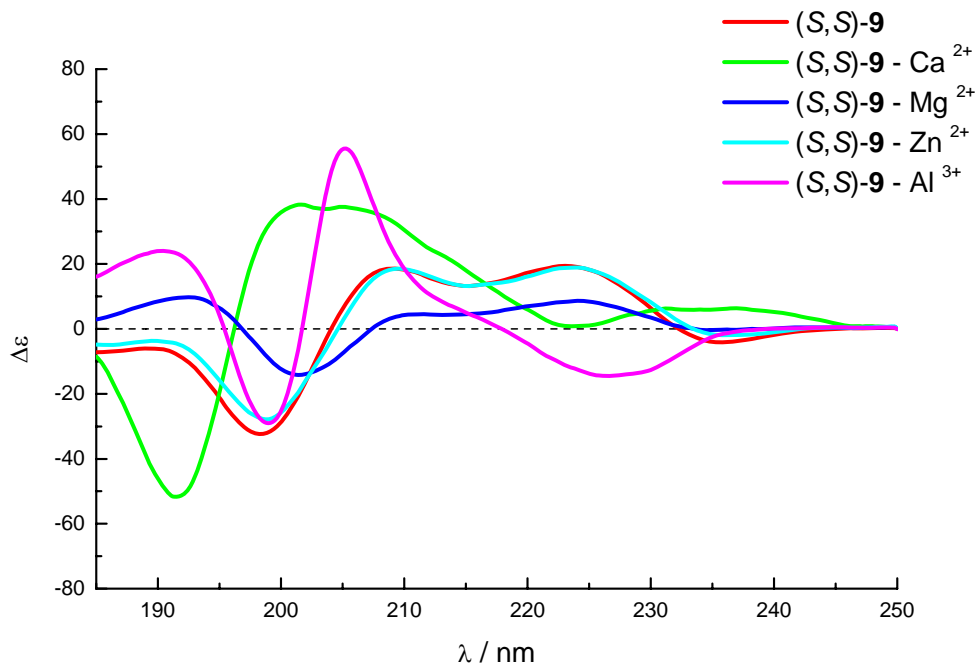


2. ábra

A módosított királis koronaéterek vizsgálata és enantioszelektív komplexképzésének vizsgálata megtörtént. A módosítás jó hatással volt a hatékonyságra, jelentős enantioszelektivitást sikerült elérnünk az ECD-spektroszkópiai vizsgálatok alapján. A méréseket kiterjesztettem az 1-NEA mellett a 2-NEA-ra [1-(2-naftil)-etilamin] is, tapasztalataink azt mutatják, hogy a két amin komplexének spektruma között is van különbség, ez szterikus okokra vezethető vissza.

A koronaéterek ECD-spektrumának fémionok hatására történő változását is vizsgáltuk. Az (R,R)-**6** és (R,R)-**8** esetén a felhasznált fémionok (Li^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} -perklorátok) hatására hasonló ECD-spektrumot kaptunk mindkét típusú gazdamolekulával, ami hasonló kötődésre utal. A második

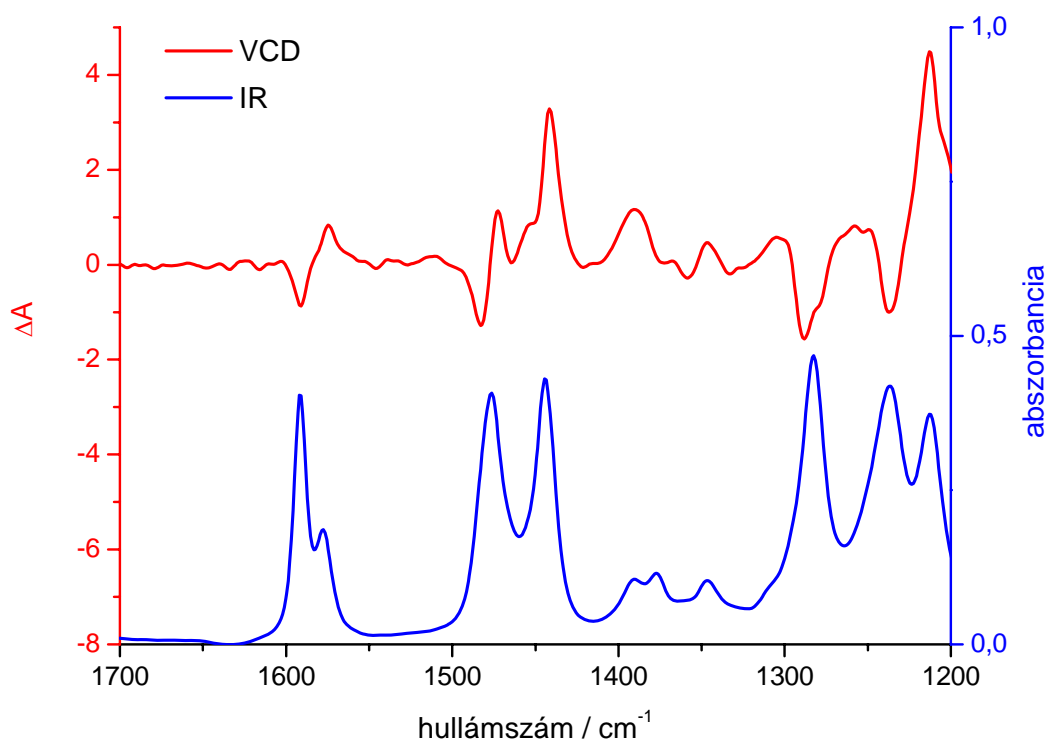
generációs gazdamolekulák vizsgálatokor változatos spektrális változást kaptunk. A 3. ábrán az (S,S)-**9** és az (S,S)-**12** koronaéter 1:1 sztöchiometriájú spektrumai láthatók, acetonitrilben.



3. ábra

A legszembetűnőbb változást a Ca-perklorát okozza. Míg a cinknek nincs hatása a spektrumok lefutására addig a magnézium- és az alumínium-ionok kisebb-nagyobb változást okoznak. Az *(S,S)*-**12** esetén a kalcium-ionok hatására ellentétes sávok alakulnak ki, amelyek nagy konformációs változásra utalhatnak. Ezeknek a spektrumoknak a kiértékelése elméleti kémiai számolások segítségével történik. Keressük az egyes spektrumoknak megfelelő konformációs állapotokat. Ezek az eredmények még nem kerültek publikálásra, ha a számításokkal megfelelő eredményeket érünk el akkor lehet ezeket a kiroptikai-vizsgálatokat egy közleményben összefoglalni. A kutatómunka során a megnövekedett számítási kapacitás kielégítésére igénybe vettük a Szegedi Tudományegyetemen korábban létrehozott HPC csoport számítógépeit, ez a lehetőség azóta megszűnt. Ennek pótlásáig csak a saját gépeinket használjuk számolásra.

VCD-spektroszkópiai méréseket is végeztünk. A felvett VCD-spektrumok sok sáv jelenlétét mutatják. Ennek oka az aromás vázrezgések jelenléte. Elméleti kémiai számításokkal rendeltük hozzá a sávokat a molekula egyes szerkezeti részleteihez. Ezáltal következtetünk a komplexképzés helyére. A 4. ábrán az *(S,S)*-**9** korona VCD és IR spektruma látható.

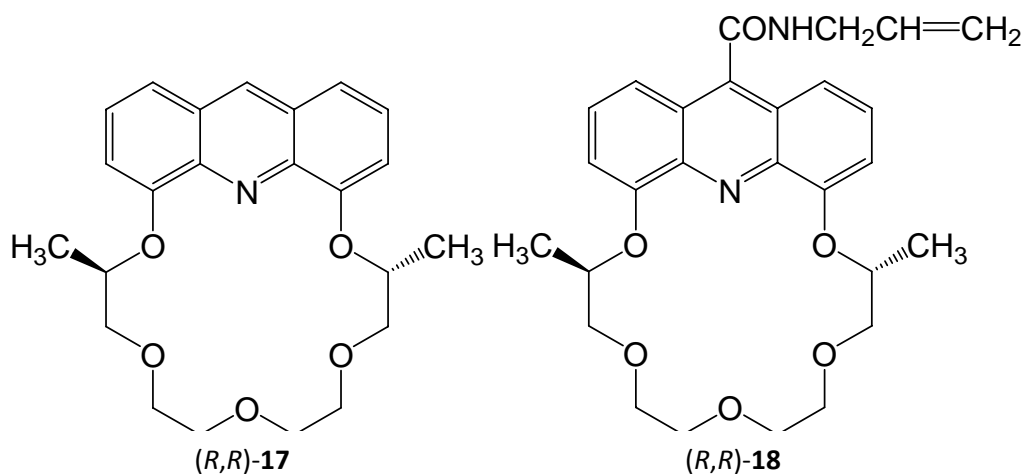


4. ábra

A VCD-technika alkalmazásánál gondot okozott, hogy a mérések nagy anyagigényűek. Általában az értékelhető jel/zaj arányú spektrumok felvételéhez 25mg/ml koncentrációjú oldatra van szükség. 150 μ l oldatot készítettünk, ehhez 3-4 mg anyagot használtunk. A foszfinsavat és foszfinát-csoportot tartalmazó makrociklusokból nem állt rendelkezésre kellő mennyiség a szisztematikus

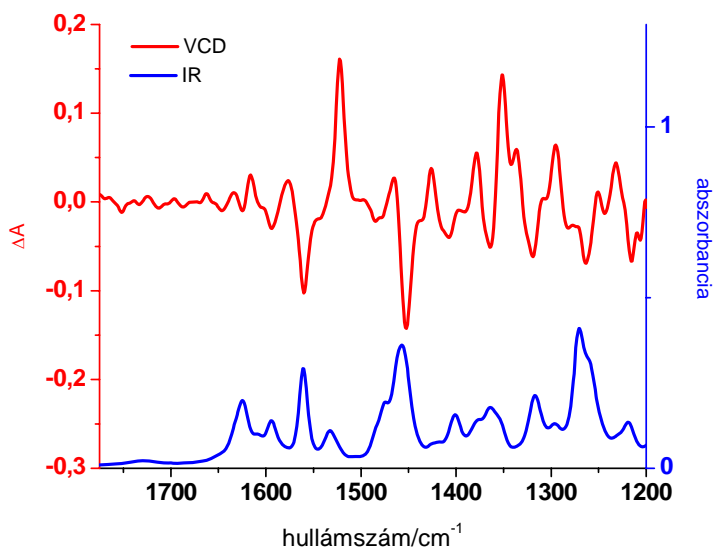
vizsgálatokhoz, mivel ezeknek a vegyületeknek az előállítása hosszú és költséges, némely esetben alacsony hozammal adják a tiszta végterméket. Így a kutatásnak ebben a szakaszában arra jutottunk, hogy a királis koronaéterek enantiomer-felismerési vizsgálataihoz leggyorsabb és legkevesebb anyagigénnyel járó vizsgálata az ECD-spektroszkópia.

Igyekeztünk azonban arra, hogy a rezgési tartományban is felmérjük a módszer lehetőségeit, ezért méréseket végeztünk akridino- és fenazino-18-korona-6 típusú vegyületek 1-NEA-perkloráttal képzett 1:1 arányú komplexeivel. Ezeknek a vegyületeknek már korábban közölték az ECD-spektroszkópiai eredményeit a VCD-t viszont nem. A királis állófázis fejlesztésben van szerepük, az általunk is vizsgált HPLC-oszlop tölteteként (5. ábra).



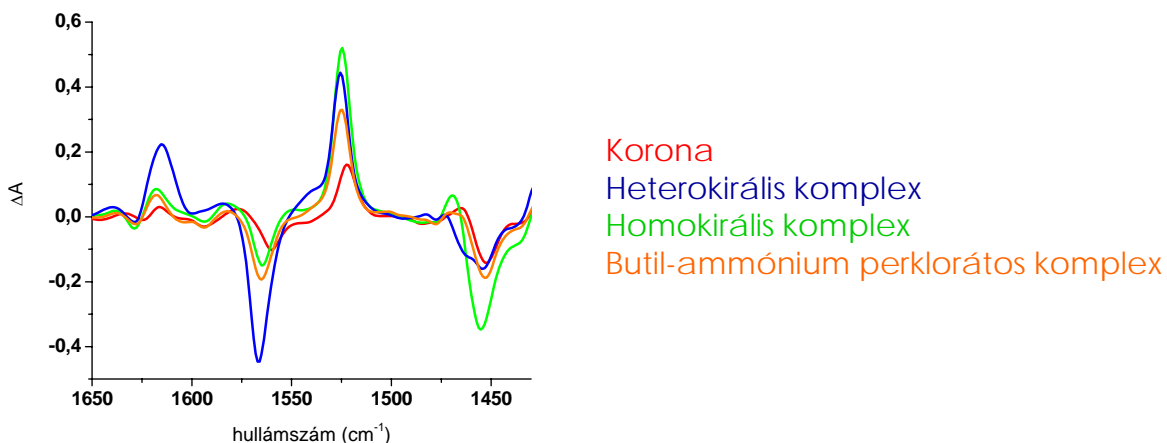
5. ábra

Természetesen a spektrumokban az aromás vázrezgések jelentősek, a 6. ábrán az (R,R)-17 korona VCD-spektruma látható. A sávok azonosításában a spektrum-számolások segítettek. A komplexképzési kísérletet 1-NEA-val végeztük el. Ebben az esetben a ligandum a spektrumra gyakorolt hatását illetve az egyes sávok intenzitásában történt változásokat a gazdamolekula számolt spektrumában azonosított sávokkal igyekeztünk magyarázni. Erre azért volt szükség, mert a komplexek optimált szerkezetének kiszámolása nagyobb számolási kapacitást igényel.



6. ábra

Az (*R,R*)-**17** korona esetén jól azonosítható változásokat láttunk. Az is megfigyelhető, hogy némelyik sáv csak az egyik enantiomerrel képzett komplexre jellemző (pl.: 1460 cm⁻¹), míg más sávok csak a másik komplexre jellemző (pl.: 1570 cm⁻¹, 1615cm⁻¹) változást mutatnak (7. ábra).

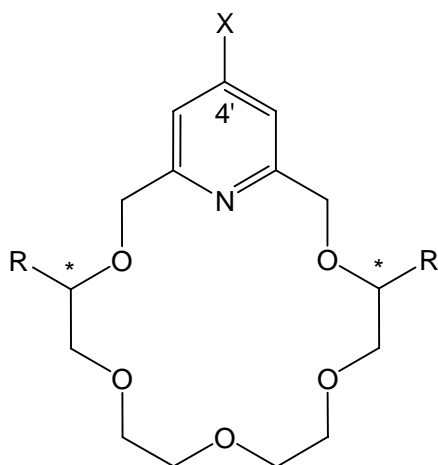


7. ábra

Eddigi eredményeink alapján a VCD-spektroszkópia alkalmas módszer a különböző komplexek szerkezetének felderítésében.

A másik típusú királis koronaéter tartalmazó HPLC-oszlop, a piridino-csoportot tartalmazó királis HPLC töltet esetén a piridin 4-es helyzetében kötjük a koronaétert a szilikagélhez. Az előzőekben bemutatott molekulákhoz hasonlóan lehetőség adódott arra, hogy olyan, 4-es helyzetben módosított királis koronaétereket vizsgáljunk kiroptikai-spektroszkópiával, amelyek választ adhatnak

arra, hogy milyen hatással lehet a heterociklusos gyűrű módosítása a komplexképzésre. Ez az elválasztás hatékonyságát befolyásoló tényezők hatásának vizsgálata miatt érdekes. Ebben a témában vizsgált koronaéter-származékok MeO-, Cl-, Br-, I-, és CN-csoportot tartalmaznak.



R=Me, X=Br: (*S,S*)-**19**

R=Me, X=Cl: (*S,S*)-**20**

R=Me, X=I: (*S,S*)-**21**

R=Me, X=CN: (*S,S*)-**22**

R=*i*-Bu, X=Cl: (*S,S*)-**23**

R=*i*-Bu, X=Br: (*S,S*)-**24**

R=Me, X=OMe: (*S,S*)-**25**

Az eredmények azt mutatták, hogy az erősen elektronszívó-csoport (CN) jelentősen megváltoztathatja az aromás csoporttal rendelkező vendégmolekula és a gazdamolekula között létrejövő aromás-aromás kölcsönhatás tulajdonságait, ezzel befolyásolva a komplexképzés hatékonyságát. Az elektronküldő-csoport nem okoz különösebb változást. A halogén-sorban a Br- és a I- szubsztituens okozza a nagyobb ECD-sávot, ezáltal nagyobb kölcsönhatást feltételezünk.

Az akridino-, és piridono-18-korona-6-ot tartalmazó királis állófázisok tesztelését is elkezdtük. A méréseket aminosavak benzil-észtereinek alkalmazásával végeztük. A különböző eluensek hatását vizsgáltuk. Retenciót sikerült megnövelni, azonban az enantiomer elválasztást még nem felel meg a királis elválasztással szemben támasztott követelményeknek. A HPLC oszlopok teljesítőképessége romlott, a teszt molekulaként alkalmazott racém 1-NEA elválasztása nem megfelelő. Időszerűvé válhat az oszlop regenerálása, újratöltése. A töltet elválasztásának hatékonyságának növelése miatt tervezzük, hogy apoláris szénláncú vegyülettel blokkoljuk az el nem reagált szilanol-csoportokat.

Az eredményeinket két megjelent és egy beküldött közleményben foglaltuk össze:

A foszfinsavas témában:

P. Huszthy, V. Farkas, T. Tóth, Gy. Székely, M. Hollósi *Tetrahedron* 64: 10107–10115, 2008

Székely Gy., Farkas V., Párkányi L., Tóth T., Hollósi M., Huszthy P. *Structural Chemistry* 21: 277-282, 2010

Gy. Székely, B. Csordás, V. Farkas, J. Kupai, T. Tóth, M. Hollósi, Zs. Sánta, J. Nyitrai, P. Huszthy *European Journal of Organic Chemistry* (közlésre elküldve)

A VCD-mérésekből illetve a piridono-koronaéterek ECD-méréseiből szeretnék közleményt megjelentetni. Ezek előkészítése jelenleg is tart.

Ezeken kívül 2 BSc, egy MSc és egy házi-TDK/OTDK dolgozatban szerepelnek kapott eredmények:

Csordás Barbara: *Koronaéter gazdamolekulák komplexképzésének spektroszkópiai vizsgálata* (BSc)

Héder János Levente: *Nitrogéntartalmú koronaéterek kiroptikai spektroszkópiai vizsgálata* (BSc)

Csordás Barbara: *Királis koronaéterek enantiomerfelismerésének vizsgálata kiroptikai módszerrel* (TDK)

Csordás Barbara: *Szintetikus receptorok vizsgálata és alkalmazása* (MSc)

Egyéb publikációk (a bemutatott eredmények egy részét a megjelent cikkek tartalmazzák):

Farkas V., Huszthy P., Hollósi M.: Vendégek a királyi udvarban: királis koronaéterek kiroptikai spektroszkópiája *Bruckner-termi előadás* Budapest, 2008

V. Farkas, P. Huszthy, T. Tóth, Gy. Székely, E. Vass, M. Hollósi: Conformational variability around tetrahedral phosphorous centre: ECD studies on new chiral crown ether compounds *20th International Symposium on Chirality* Geneva, Switzerland, July 6-9, 2008

V. Farkas, P. Huszthy, T. Tóth, Gy. Székely, L. Párkányi, M. Czugler, M. Hollósi: New type of chiral crown ethers: investigation of solvent dependent conformational properties and metal ion interaction, abs_id 12147, *2nd European Chemistry Congress Proceedings DVD-ROM*, 2008

Csordás B., Farkas V. Foszfatomot tartalmazó királis koronaéterek spektroszkópiai vizsgálata, előadás *Vegyészkonferencia* Hajdúszoboszló, 2010

Megjegyzés: A pályázat vezetőjeként 2009-ben lejáró pályázati pénz miatt, amiből a fizetésemet kaptam, munkahelyet változtattam. Jelenleg az MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoportban dolgozom. Szerencsére ez nem jelentett helyileg lényeges változást, hiszen most is az ELTE Kémiai Intézetében dolgozom így a pályázatot tudtam folytatni. Időben viszont más kutatási tématerületbe is be kellett kapcsolódnom.