

## Zárójelentés az OTKA PD-71910 számú pályázatról

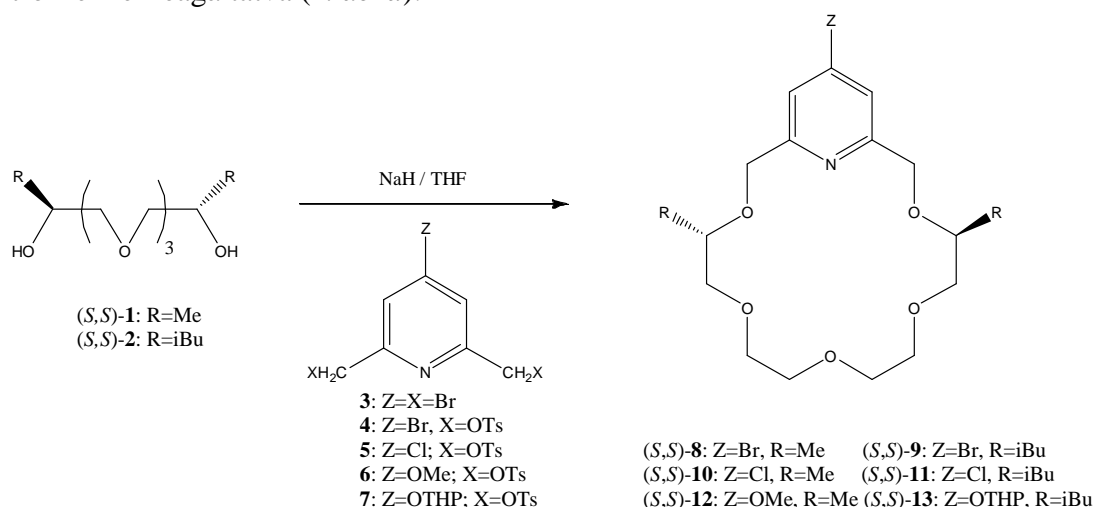
Az élő szervezetekben lejátszódó molekuláris felismerés jelensége jól modellezhető viszonylag egyszerű, szintetikusan előállított molekulákkal is, mint amilyenek például a koronaéterek. Elméleti jelentőségük mellett különösen fontos gyakorlati alkalmazási területnek tekinthető a gyógyszer- növényvédőszer-, élelmiszer- és illatszeripar.

Több mint 30 éve folynak kutatások koronaéterek szintézisére és kovalens kötésekkel szilárd hordozóhoz kötésére [1], mert az így előállított királis állófázisokkal, folyadékkromatográfia módszerével hatékonyan rezolválnak protonált primer aminokat, aminosavakat és azok származékait. Az eltelt időszakban számos koronaéter alapú királis állófázist hoztak létre. Huszthy Péter kutatócsoportjában különböző heteroatomot tartalmazó makrociklusok szintézisére irányuló kutatásokba kapcsolódtam be, ezen belül a heterociklus egységet tartalmazó koronaéterek szintézisével és alkalmazási lehetőségeivel foglalkoztam.

A PD-71910 számú OTKA pályázatban a piridino-18-korona-6-éter és akridino-18-korona-6-éter alapú királis állófázisok előállítását és enantiomer-felismerő-képességének vizsgálatát tűztem ki célul.

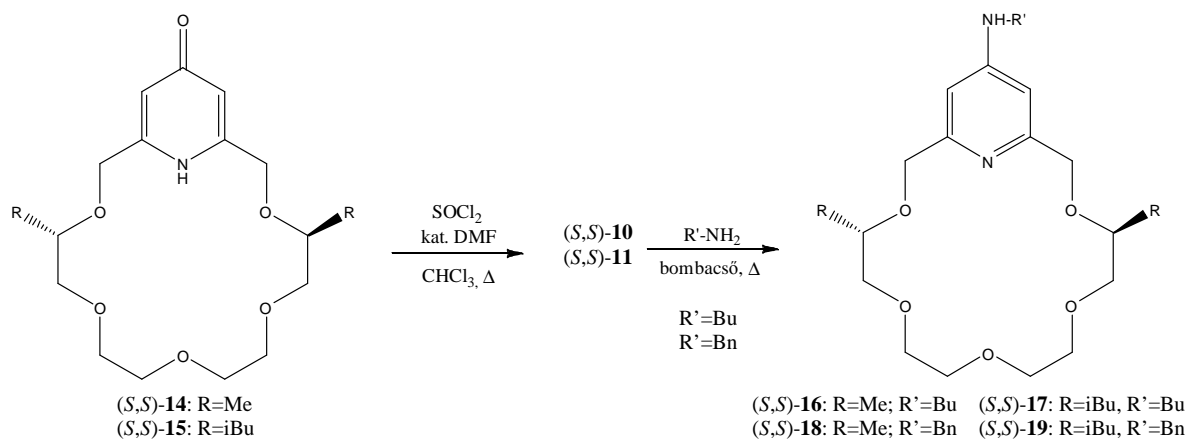
### I. Piridino-18-korona-6-éter alapú királis állófázis előállítása és vizsgálata

A piridingyűrű 4-es helyzetében szubsztituált, a kiralitáscentrumokon metil- illetve izobutilcsoportot tartalmazó enantiomertiszta piridino-koronaéterek szintézisét sikeresen valósítottuk meg [2] a korábban már publikált [3] enantiomertiszta tetraetilenglikolokból a megfelelő alkoxidokat képezve és az általunk kidolgozott új szintézismódszerekkel előállított [2,4] elektrofilekkel reagáltatva (1. ábra).



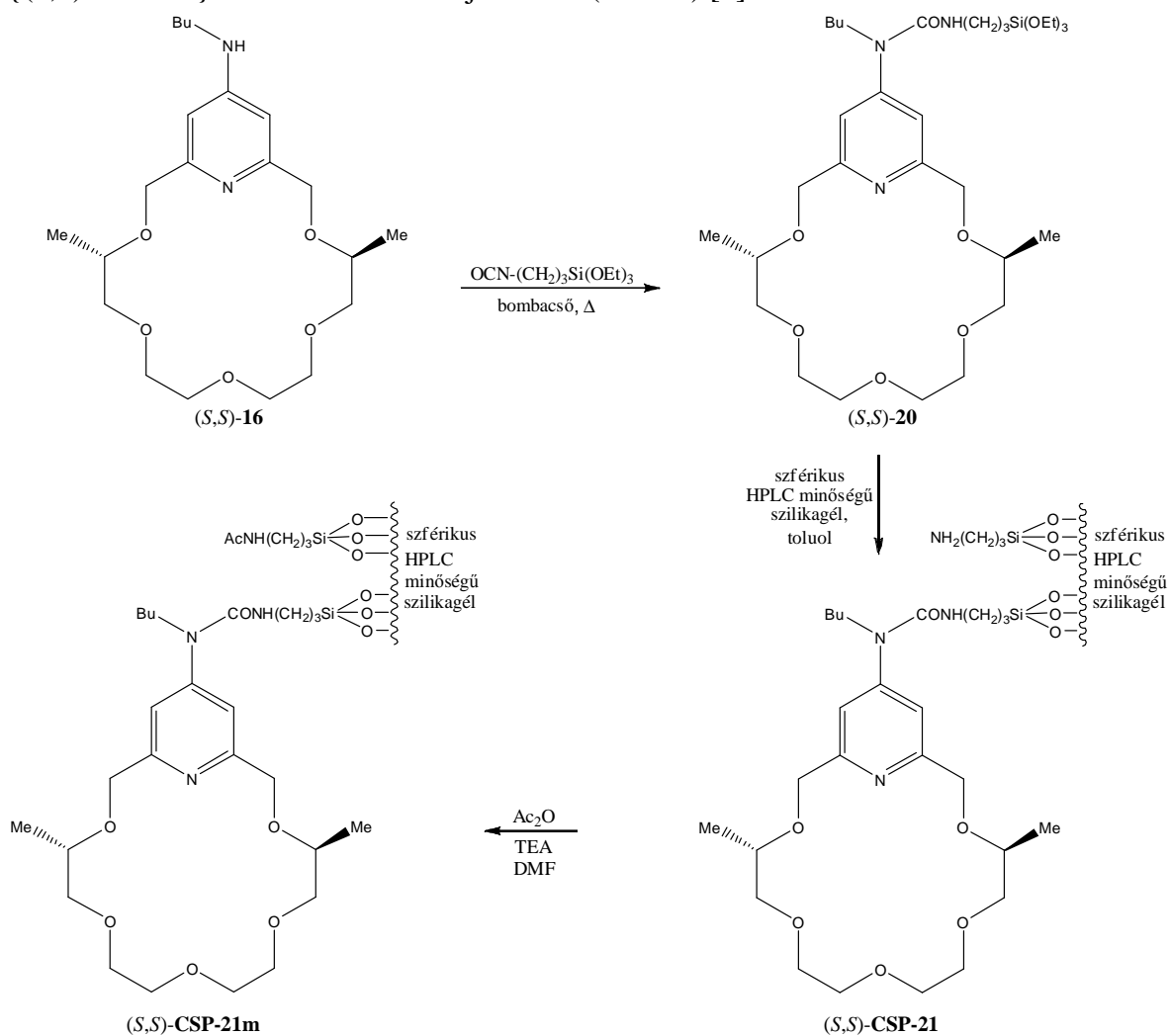
#### 1. ábra

Az (S,S)-10 és (S,S)-11 klórpíridin-koronaétereket az előzőekben már közölt [5] piridono-koronaéterekből {(S,S)-14, illetve (S,S)-15} kiindulva is előállítottuk (2. ábra), a reakció körülményeit a kiralitáscentrumokon metilcsoportot tartalmazó makrociklus esetén optimalizáltuk [6]. A piridingyűrű 4-es helyzetében klóratommal szubsztituált koronaétereket butil-, illetve benzil-aminnal bombacsőben alakítottuk az (S,S)-16–(S,S)-19 aminszármazékokká (2. ábra) [6,7].



2. ábra

A királis állófázis létrehozásához az  $(S,S)\text{-16}$  makrociklust választottuk ki, figyelembe véve az alapanyagokból kiinduló többlépéses szintézisek során számolt össztermeléseket. Először trietoxiszilil-végcsoportú karbamid egységet tartalmazó piridino-18-korona-6-étert  $\{(S,S)\text{-20}\}$  állítottunk elő, melyet kovalens kötéssel szférikus HPLC minőségű szilikagélhez rögzítve az  $\{(S,S)\text{-CSP-21}\}$  királis állófázishoz jutottunk (3. ábra) [6].



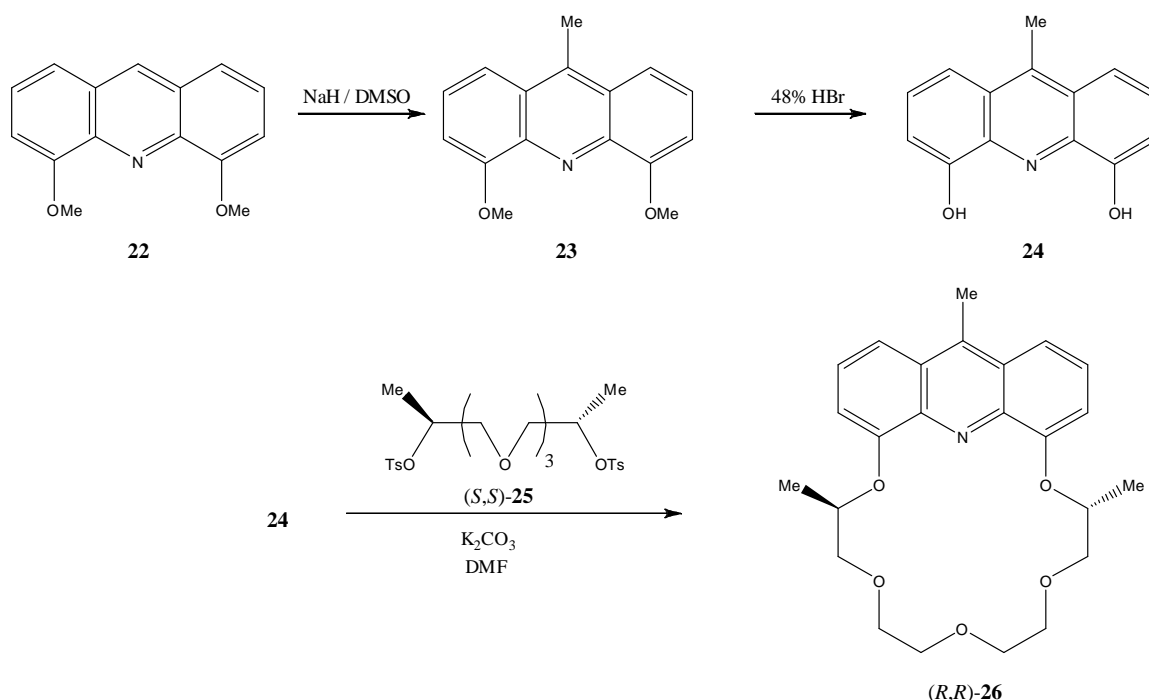
3. ábra

Az elemi analízis vizsgálatok eredményei és a királis állófázisról lemosott reakciótermék tanulmányozása után arra a következtetésre jutottunk, hogy a királis állófázis szilikagélhez kötött szabad aminopropil-csoportokat is tartalmazott, így a protonált primer aralkilaminok enantiomerjeinek királis HPLC-vel történő elválasztásának hatékonysága csökkent. Ecetsavanhidriddel létrehoztunk egy módosított királis állófázist  $\{(S,S)\text{-CSP-21m}\}$  (3. ábra), mellyel sikeresen választottunk el protonált primer aminok {az 1-(1-naftil)etilammónium (1-NEA), az 1-(2-naftil)etilammónium (2-NEA), az 1-(4-brómfenil)etilammónium (Bróm-PEA) valamint az 1-(4-nitrofenil)etilammónium (Nitro-PEA)} enantiomerjeit [6].

## II. Akridino-18-korona-6-éter alapú királis állófázis előállítása és vizsgálata

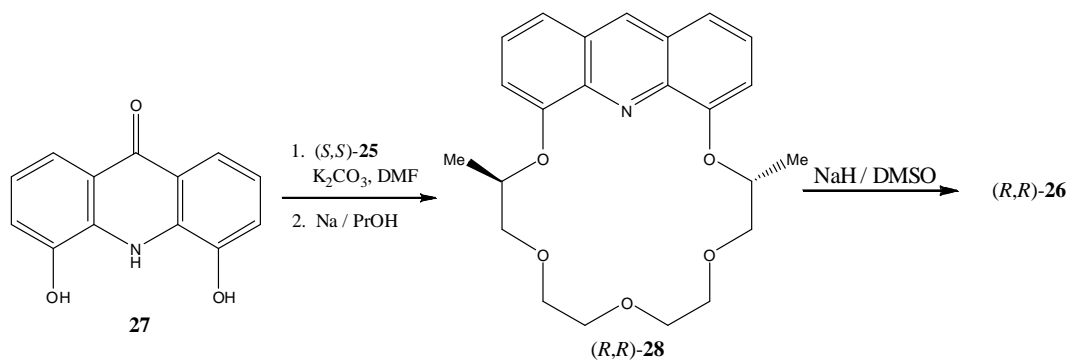
Korábbi tapasztalataink szerint az akridingyűrű 9-es helyzetében kialakított funkciócsoportok (metil-, formil-, karboxilcsoport) alkalmasak lehetnek 18-korona-6-éterek származékaiként trietoxiszilil-végcsoportot tartalmazó makrociklusok kialakítására, melyeket szilikagélhez kötve királis állófázisokat kapunk.

A 9-metilakridin-4,5-diol előállítására tervezett Grignard-reakciót 4,5-dimetoxiakridin-9(10*H*)-onból kiindulva sajnos nem tudtuk megvalósítani, ezért más szintézisutat dolgoztunk ki. Irodalmi módszerek alapján előállított 4,5-dimetoxiakridint a gyűrű 9-es helyzetében metileztük, majd előállítottuk a 9-metilakridin-4,5-diólt (4. ábra). Ezt a kulcsintermediert reagáltatva enantiomertiszta tetraetilénglikol-ditoziláttal hoztuk létre a makrociklust. A metilcsoportokat tartalmazó tetraetilénglikol-ditozilátot olcsó, könnyen hozzáférhető alapanyagokból több lépésben [3], nagyobb mennyiségben állítottunk elő, így lehetőség nyílt más heteroatomot tartalmazó optikailag aktív koronaéterek szintézisére is [8,9].



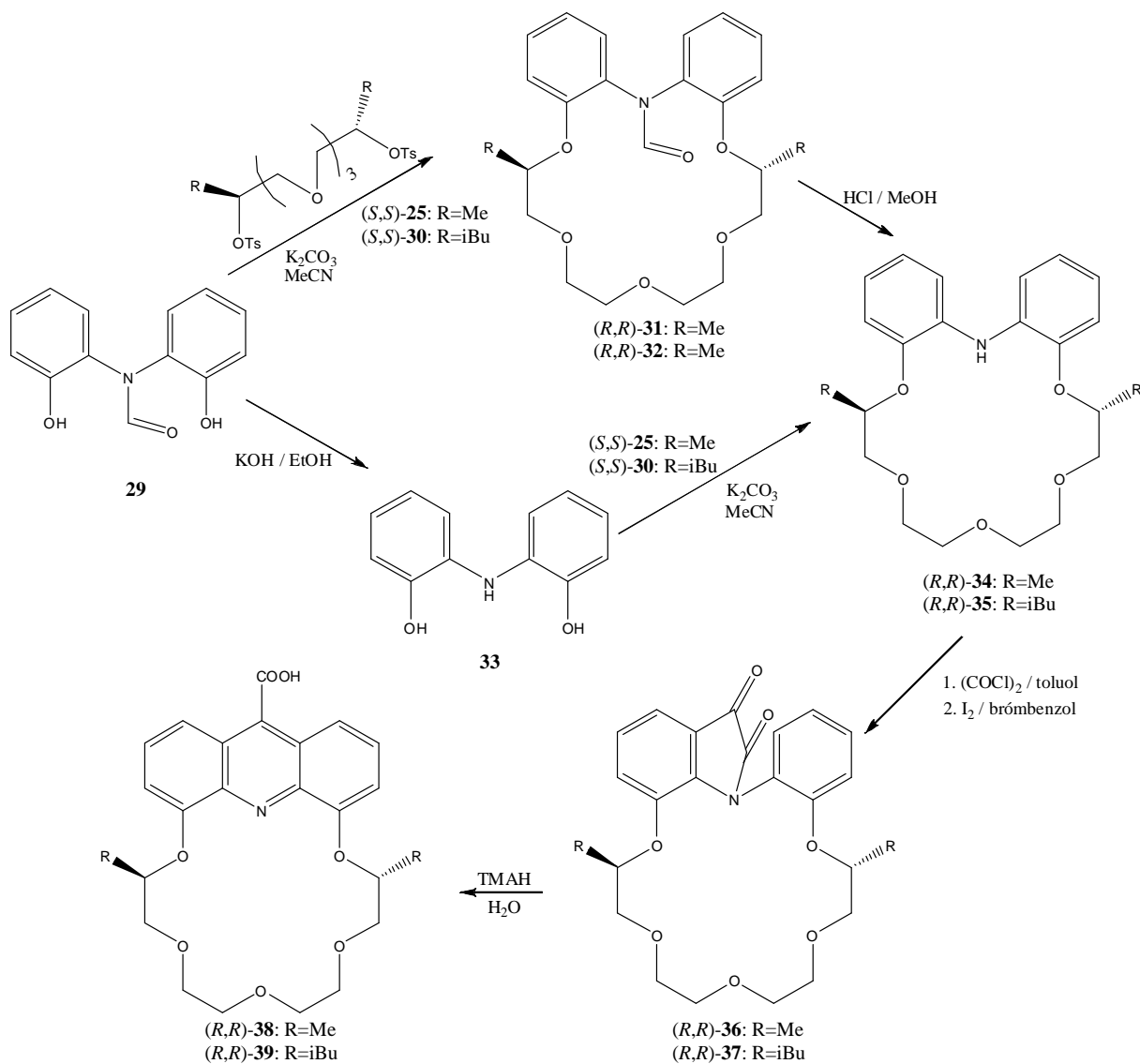
4. ábra

Kísérleteket végeztünk a makrociklus előállítását követően kialakítani az akridingyűrű 9-es helyzetében a metilcsoportot (5. ábra), azonban mindkét módszer esetén szerény termeléssel kaptuk az (R,R)-26 koronaéter-származékot.



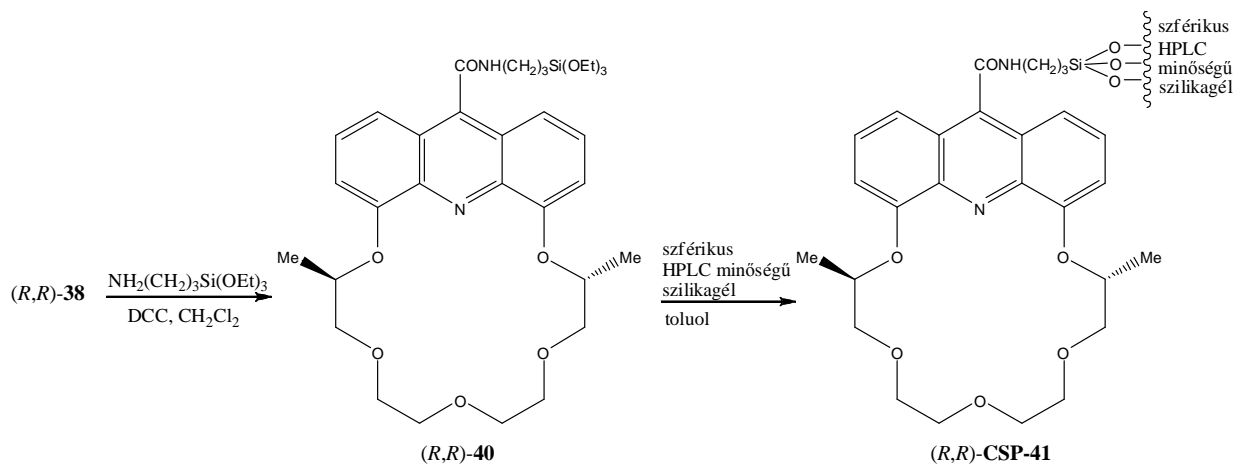
5. ábra

Korábban már folytak kutatások enantiomertiszta, a királiscentrumokon metilcsoportot tartalmazó akridino-koronaéterek szintézisére [10]. Ezeket az eredményeket felhasználva, egyes lépéseket módosítva és a kísérleteket a királis szénatomokon izobutilcsoportot tartalmazó molekulákkal is elvégezve, az akridingyűrű 9-es helyzetében karboxilcsoporttal rendelkező akridino-18-korona-6-étereket állítottunk elő (6. ábra).



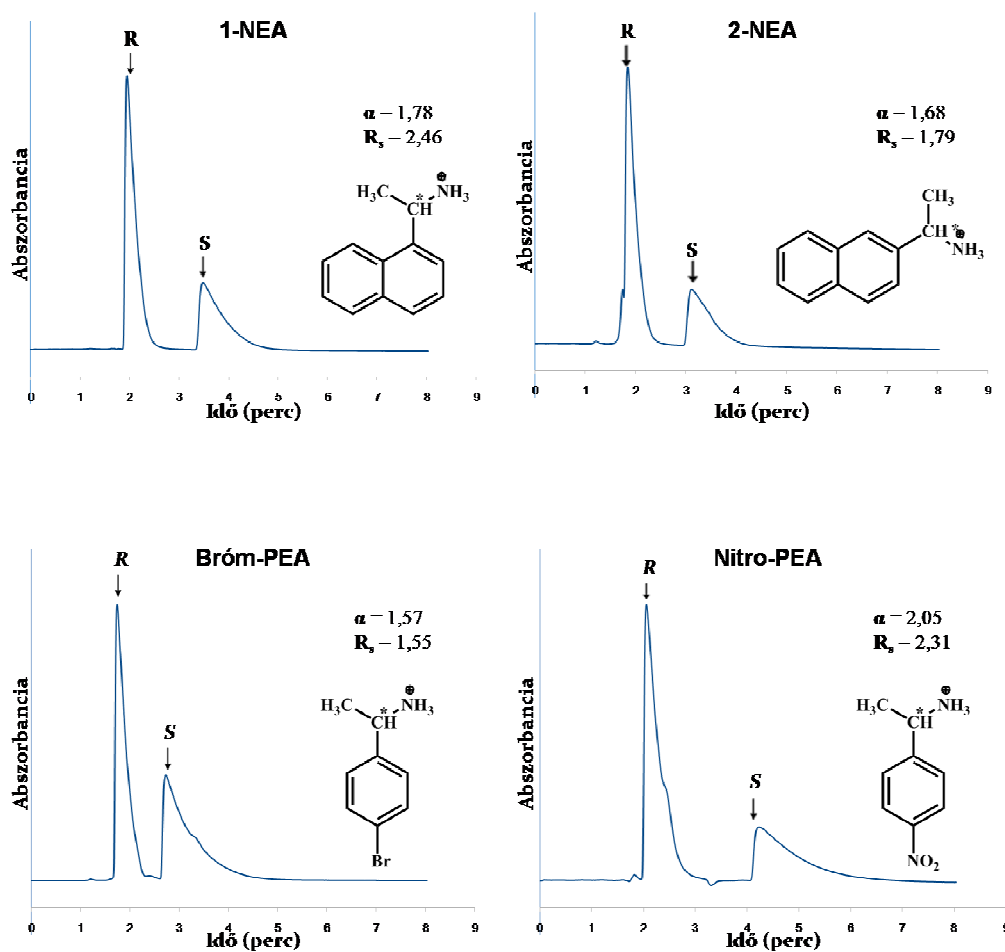
6. ábra

Az *(R,R)*-**38** kulcsintermedierből trietoxiszilil-végcsoportot tartalmazó koronaéter-származékot állítottunk elő, melyet kovalens kötéssel szférikus HPLC minőségű szilikagélhez rögzítve hoztuk létre a királis állófázist *(R,R)*-**CSP-41** (7. ábra).



7. ábra

*(R,R)*-**CSP-41** királis állófázis segítségével kiváló hatékonysággal és nagy szelektivitással választhatók el protonált primer aminok (1-NEA, 2-NEA, Bróm-PEA, Nitro-PEA) enantiomerjei (8. ábra).



8. ábra

Az akridino-18-korona-6-éter alapú királis állófázisok szintéziséről és alkalmazásáról több konferencián előadás és poszter formájában számoltunk be [11-15] és egy folyóiratcikk jelenleg előkészületben van [16].

A királis állófázisok vizsgálatát az ELTE Kémiai Intézetének kutatóival és a Richter Gedeon Nyrt. munkatársaival együttműködve végeztük.

### *Irodalomjegyzék*

- [1] Sousa L. R., Sogah G. D. Y., Hoffmann D. H., Cram D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4569-4576.
- [2] Kupai J., Huszthy P., Székely K., Tóth T., Párkányi L.: *Arkivoc* (ix), **2011**, 77-93.
- [3] Samu E., Huszthy P., Somogyi L., Hollósi M.: *Tetrahedron:Asymmetry*, **1999**, *10*, 2775-2795.
- [4] Kupai J., Huszthy P., Katz M., Tóth T.: *Arkivoc*, **2012** (v), 134-145.
- [5] Horváth Gy., Huszthy P.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4573-4583.
- [6] Kupai J., Lévai S., Antal K., Balogh G. T., Tóth T., Huszthy P.: *Tetrahedron:Asymmetry*, **2012**, *23*, 415-427.
- [7] Tóth T., Huszthy P., Kupai J., Nyitrai J.: *Arkivoc*, **2008** (vii), 66-79.
- [8] Huszthy P., Farkas V., Tóth T., Székely Gy., Hollósi M.: *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10107-10115.
- [9] Székely Gy., Farkas V., Párkányi L., Tóth T., Hollósi M., Huszthy P.: *Struct. Chem.*, **2010**, *21*, 277-282.
- [10] Lakatos Sz., Fetter J., Bertha F., Huszthy P., Tóth T., Farkas V., Orosz Gy., Hollósi M.: *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1012-1022.
- [11] Tóth T., Huszthy P., Kertész J., Kormos A.: „Synthesis of new acridino-18-crown-6 ether containing a methyl group at position 9 of the acridine ring” 5<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, Nara, Japan, 6-10 June, 2010. (poszter)
- [12] Tóth T., Huszthy P., Kertész J., Kormos A.: „Synthesis of new acridino-18-crown-6 ethers containing formyl and carboxyl groups at position 9 of the acridine” Women Chemists and Innovation in the Visegrad Countries, Keszthely, Hungary, 20-22 October, 2010. (poszter)

- [13] Németh T., Tóth T., Huszthy P.: „Akridin egységet tartalmazó enantiomertiszta királis koronaéterek szintézise” XXXIV. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2011. november 2-4. (előadás)
- [14] Németh T., Tóth T., Huszthy P.: „Synthesis of new enantiopure acridino-18-crown-6 ethers” 7<sup>th</sup> International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, Dunedin, New Zealand, 29 January - 2 February, 2012. (poszter)
- [15] Németh T., Tóth T., Huszthy P.: „Akridin egységet tartalmazó enantiomertiszta koronaéterek szintézise enantiomer-felismerés tanulmányozása céljából” MTA Heterociklusos és Elemorganikus Kémiai Munkabizottsági Ülés, Balatonszemes, 2012. június 6-8. (előadás)
- [16] Tóth T., Németh T., Lévai S., Lakatos Sz., Fetter J., Huszthy P.: Enantioseparation of aralkylamines by new dimethyl- and diisobutyl-substituted acridino-18-crown-6 ether based chiral stationary phases (folyóiratcikk, előkészületben)