



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésmérnöki és Biomérnöki Kar

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

***Országos Tudományos Diákköri Dolgozat***

**Enantiomertiszta akridino-18-korona-6-éter szelektort  
tartalmazó királis állófázisok előállítása és vizsgálata**

Készítette:

**Németh Tamás**

Gyógyszervegyész-mérnök MSc I. évfolyam

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Vegyésmérnöki és Biomérnöki Kar

Témavezető:

**Dr. Huszthy Péter**

egyetemi tanár

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

**Dr. Tóth Tünde**

egyetemi adjunktus

Szerves Kémia és Technológia Tanszék

2012

A dolgozat bemutatását a TÁMOP - 4.2.2.B-10/1--2010-0009  
"Új tehetséggondozó programok és kutatások a Műegyetem tudományos  
műhelyeiben" című program támogatta.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőimnek, **Dr. Huszthy Péternek** és **Dr. Tóth Tündének**, akik értékes tapasztalataikat átadva lelkiismeretesen irányították munkámat. Köszönöm a belém vetett bizalmukat, és hogy emberileg is sokat tanulhattam Tőlük.

Köszönöm **Dr. Kupai Józsefnek** és **Sas Baláznénak**, akik az első pillanattól kezdve hasznos tanácsokkal láttak el, és mindig segítettek, ha problémám akadt a munka során. Köszönettel tartozom **Hallók Editnek** a preparatív munkában nyújtott segítségéért.

Köszönöm **Attilának**, **Julcsinak**, **Ildinek**, **Mariannak**, **Barbinak**, **Dittynek** és **Baláznak**, hogy kollégáimnak tudhatom őket. Hálával tartozom a kísérleti munkában nyújtott messzemenő segítségükért, a sok nevetésért, és hogy olyan légkörben dolgozhattunk a laborban, ahová mindig jó volt belépni.

Köszönöm **Dr. Kolonits Pálnak**, **Dr. Szöllősy Áronnak**, **Dr. Simon Andrásnak** és **Kiss Erzsébetnek** az NMR felvételeket, **Ófalvi Katának**, **Timkó Gyulánének** és **Szabó Évának** az IR spektrumok felvételét.

Köszönöm **Varga Gábornak**, a Chiroquest Kft. munkatársának a HPLC oszlopok megtöltését.

Köszönöm **Dr. Balogh György Tibornak** és **Lévai Sándornak** a Richter Gedeon Nyrt-ben végzett HPLC vizsgálatokat.

## Tartalomjegyzék

|                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Bevezetés .....                                                                                      | 5  |
| 2. Irodalmi összefoglaló .....                                                                          | 7  |
| 2.1. Királis koronaéterek .....                                                                         | 7  |
| 2.2. Heterociklusos egységet tartalmazó koronaéterek .....                                              | 11 |
| 2.3. Akridin és akridon egységet tartalmazó makrociklusok .....                                         | 13 |
| 2.4. Irodalomból ismert akridon egységet tartalmazó makrociklusok .....                                 | 14 |
| 2.5. Szilárd fázishoz kötött makrociklusok .....                                                        | 14 |
| 2.5.1. Koronaéter alapú királis állófázisok .....                                                       | 15 |
| 2.5.2. <i>N</i> -Heterociklus egységet tartalmazó koronaéterek szilárd hordozóhoz<br>rögzítése.....     | 17 |
| 2.6. Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC) .....                                                | 20 |
| 2.6.1. A királis kromatográfia jelentősége, felosztása .....                                            | 20 |
| 2.6.2. Királis nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia.....                                              | 21 |
| 3. Célkitűzések .....                                                                                   | 22 |
| 4. Rövidítések jegyzéke .....                                                                           | 24 |
| 5. Elméleti rész .....                                                                                  | 25 |
| 5.1. Az <i>(R,R)</i> - <b>19</b> és <i>(R,R)</i> - <b>20</b> kulcsintermedierek szintézise .....        | 25 |
| 5.1.1. A szintézisút .....                                                                              | 25 |
| 5.1.2. B szintézisút (előkísérlet) .....                                                                | 30 |
| 5.2. Az <i>(R,R)</i> -CSP- <b>23</b> és <i>(R,R)</i> -CSP- <b>24</b> állófázisok szintézise.....        | 34 |
| 5.3. Az <i>(S,S)</i> - <b>29</b> és <i>(S,S)</i> - <b>30</b> ditozilátok előállítása .....              | 35 |
| 5.4. A királis állófázisok alkalmazása protonált primer aminok enantiomerjeinek<br>elválasztására ..... | 36 |
| 5.4.1. Az <i>(S,S)</i> -CSP- <b>23</b> királis állófázis alkalmazása enantiomerek elválasztására .....  | 37 |
| 5.4.2. Az <i>(S,S)</i> -CSP- <b>24</b> királis állófázis alkalmazása enantiomerek elválasztására .....  | 39 |

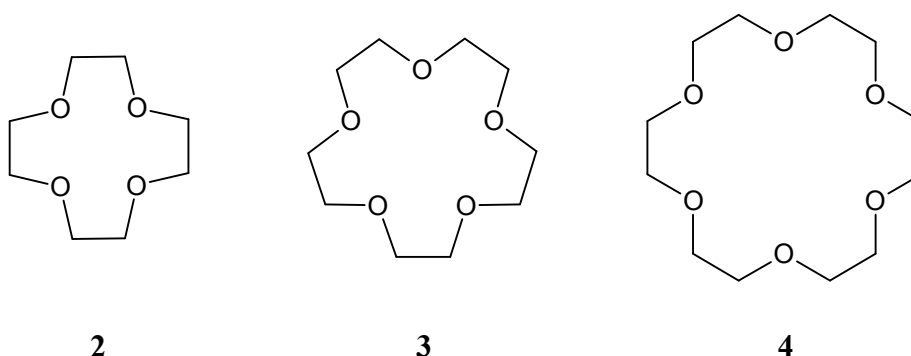
|                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6. Kísérleti rész .....                                                                                                                                                                                                                   | 41 |
| 6.1. Alkalmazott anyagok és vizsgálati módszerek .....                                                                                                                                                                                    | 41 |
| 6.2. A királis állófázisok HPLC körülmények között történő alkalmazása.....                                                                                                                                                               | 42 |
| 6.3. Szintézisek .....                                                                                                                                                                                                                    | 43 |
| 6.3.1. <i>N</i> -(2-Metoxifenil)-formamid ( <b>25</b> ) .....                                                                                                                                                                             | 43 |
| 6.3.2. <i>N,N</i> -Bisz(2-metoxifenil)-formamid ( <b>26</b> ) .....                                                                                                                                                                       | 43 |
| 6.3.3. <i>N,N</i> -Bisz(2-hidroxifenil)-formamid ( <b>27</b> ) .....                                                                                                                                                                      | 44 |
| 6.3.4. 2-[(2-Hidroxifenil)amino]fenol ( <b>28</b> ) .....                                                                                                                                                                                 | 45 |
| 6.3.5. (6 <i>R</i> ,16 <i>R</i> )-6,16-Dimetil-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -<br>dibenzo[ <i>n,q</i> ][1,4,7,10,13,16] pentaoszazaciklooktadecin-22-karbaldehid [( <i>R,R</i> )- <b>31</b> ] ..                             | 46 |
| 6.3.6. (6 <i>R</i> ,16 <i>R</i> )-6,16-Diizobutil-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -<br>dibenzo[ <i>n,q</i> ][1,4,7,10,13, 16] pentaoszazaciklooktadecin-22-karbaldehid [( <i>R,R</i> )- <b>32</b> ] .                          | 46 |
| 6.3.7. (6 <i>R</i> ,16 <i>R</i> )-6,16-Dimetil-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -dibenzo[ <i>n,q</i> ]<br>[1,4,7,10,13,16]pentaoszazaciklooktadecin [( <i>R,R</i> )- <b>35</b> ] .....                                          | 48 |
| 6.3.8. (6 <i>R</i> ,16 <i>R</i> )-6,16-Diizobutil-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -dibenzo[ <i>n,q</i> ]<br>[1,4,7,10,13,16]pentaoszazaciklooktadecin [( <i>R,R</i> )- <b>36</b> ] .....                                       | 48 |
| 6.3.9. (9 <i>R</i> ,19 <i>R</i> )-9,19-Dimetil-9,10,12,13,15,16,18,19-oktahidroindolo[7,1- <i>no</i> ]<br>[1,4,7,10,13,16]benzopentaoszazaciklooktadecin-1,2-dion [( <i>R,R</i> )- <b>39</b> ] .....                                      | 49 |
| 6.3.10. (9 <i>R</i> ,19 <i>R</i> )-9,19-Diizobutil-9,10,12,13,15,16,18,19-oktahidroindolo[7,1- <i>no</i> ]<br>[1,4,7,10,13,16]benzopentaoszazaciklooktadecin-1,2-dion [( <i>R,R</i> )- <b>40</b> ] .....                                  | 50 |
| 6.3.11. (7 <i>R</i> ,17 <i>R</i> )-7,17-Dimetil-6,9,12,15,18-pentaosza-25-azoniatetraciklo<br>[21.3.1.0 <sup>5,26</sup> .0 <sup>19,24</sup> ]heptakoz-1(27),2,4,19,21,23,25-heptaén-27-karboxilát<br>[( <i>R,R</i> )- <b>19</b> ] .....   | 51 |
| 6.3.12. (3 <i>R</i> ,13 <i>R</i> )-3,13-Diizobutil-2,5,8,11,14-pentaosza-26-azatetraciklo<br>[13.9.3.0 <sup>19,27</sup> .0 <sup>21,25</sup> ]heptakoz-1(25),15,17,19,21,23,26-heptaén-20-karboxilát<br>[( <i>R,R</i> )- <b>20</b> ] ..... | 52 |
| 6.3.13. 3-Metoxibenzoészav ( <b>41</b> ) .....                                                                                                                                                                                            | 53 |
| 6.3.14. 3-Metoxi-2-nitrobenzoészav ( <b>42</b> ).....                                                                                                                                                                                     | 53 |
| 6.3.15. 2-Amino-3-metoxibenzoészav ( <b>43</b> ) .....                                                                                                                                                                                    | 54 |
| 6.3.16. <i>N</i> -(2-metoxifenil)-3-metoxiantranilészav ( <b>44</b> ) .....                                                                                                                                                               | 54 |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.3.17. 4,5-Dimetoxiakridin-9(10 <i>H</i> )-on <b>(45)</b> .....                                                                                                                                                                                 | 55 |
| 6.3.18. 4,5-Dihidroxiakridin-9(10 <i>H</i> )-on <b>(46)</b> .....                                                                                                                                                                                | 55 |
| 6.3.19. (3 <i>R</i> ,13 <i>R</i> )-3,13-Dimetil-2,5,8,11,14-pentaoxa-26-azatetraciklo<br>[13.9.3.0. <sup>19,27</sup> .0 <sup>21,25</sup> ]heptakoz-1(24),15,17,19(27),21(25),22-hexaén-20(26 <i>H</i> )-on<br>[( <i>R,R</i> )- <b>47</b> ] ..... | 56 |
| 6.3.20. ( <i>R,R</i> )-CSP- <b>23</b> .....                                                                                                                                                                                                      | 58 |
| 6.3.21. ( <i>R,R</i> )-CSP- <b>24</b> .....                                                                                                                                                                                                      | 59 |
| 6.3.22. (4 <i>S</i> ,14 <i>S</i> )-(-)-2,16-Dimetil-6,9,12-trioxaheptadekán-4,14-diol-di- <i>p</i> -tozilát<br>[( <i>S,S</i> )- <b>30</b> ] .....                                                                                                | 59 |
| 6.3.23. (2 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-(-)-4,7,10-Trioxadekán-2,12-diol-di- <i>p</i> -tozilát [( <i>S,S</i> )- <b>29</b> ].....                                                                                                                      | 60 |
| 7. Összefoglalás .....                                                                                                                                                                                                                           | 61 |
| 8. Irodalomjegyzék .....                                                                                                                                                                                                                         | 62 |



*Pedersen* kimutatta, hogy ezek a vegyületek üregméretüktől függően eltérő stabilitású komplexeket képeznek kémiaiag hasonló fémionokkal [2]. Így a 12 tagú gyűrűben négy oxigénatomot tartalmazó 12-korona-4-éter (**2**) a  $\text{Li}^+$  ionnal, a 15 tagú gyűrűben öt oxigénatomot tartalmazó 15-korona-5-éter (**3**) a  $\text{Na}^+$  ionnal és a 18-korona-6-éter (**4**) pedig a  $\text{K}^+$  ionnal képez nagy szelektivitással stabil komplexet (2. ábra).

A kezdetben csak a fémionok komplexálását célzó makrociklusok előállítására és tanulmányozására irányuló kutatás később kiterjedt a szerves kationok, anionok, illetve semleges molekulák komplexálására alkalmas makrociklusok szintézisére is, ezt a kutatási területet ma szupramolekuláris kémiának hívják.



2. ábra

E kutatási terület elismerését jelzi, hogy a makrociklusok kutatásában végzett úttörő munkásságukért *Pedersennek, Cramnek és Lehnnek* ítelték oda az 1987. évi kémiai Nobel-díjat.

Az 1970-es évektől kezdve a koronaéterek egyik kutatási központja *Bradshaw, Izatt, Lamb és Christensen* professzorok munkássága nyomán a Brigham Young egyetem lett. Itt dolgozott egyik témavezetőm, *Huszthy Péter* is 1985 és 1993 között, majd hazatérve Magyarországon is ebben a témában folytatta kutatásait, amelyekhez másik témavezetőm, *Tóth Tünde* támogatása révén csatlakozhattam.

## 2. Irodalmi összefoglaló

### 2.1. Királis koronaéterek

A közelmúltban jelentőssé vált a királis vegyületek enantiomertiszta formában való előállítása vagy elválasztása az iparban (gyógyszer- és növényvédőszer-gyártás, élelmiszer- és kozmetikaiparban), ennek köszönhetően a királis koronaéter típusú vegyületek jelentősége az utóbbi években folyamatosan növekszik, mert enantioszelektív komplexképzésük következtében kiválóan alkalmasak racématok rezolválására.

A molekuláris felismerés egyik speciális fajtája az enantiomer felismerés, ennek során a királis gazdamolekula eltérő kölcsönhatásba lép a vendégmolekula enantiomerjeivel. Ez a jelenség igen gyakran előfordul a természetben, jó példa rá az egyféle konfigurációjú cukrok és aminosavak beépülése és lebomlása a metabolizmus során. A királis gazdamolekula eltérő stabilitású komplexeket képez a vendégmolekula enantiomerjeivel (termodinamikai kontroll), a komplexképzés sebessége is eltérhet (kinetikai kontroll), valamint a kialakult (egymással diasztereomer viszonyban lévő molekulakomplexek) disszociációjának sebessége is különböző lehet. Utóbbi a komplex kinetikai stabilitására jellemző [3, 4, 5].

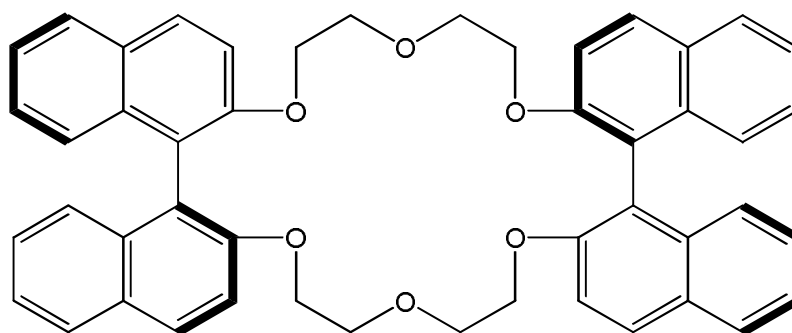
A ligandum–vendégmolekula komplexek stabilitása a komplex stabilitási állandó ( $K$ ) logaritmusának nagyságával jellemezhető ( $\log K$ ).

A gazda- és a vendégmolekula között kialakult kölcsönhatásban az alábbi három tényező a legfontosabb:

- hárompontos hidrogénkötés a makrogyűrű alternáló heteroatomjai és az ammóniumsó protonja között,
- a gazdamolekula elektronban szegény aromás gyűrűjének és a vendégmolekula elektronban gazdag aromás gyűrűjének  $\pi$ – $\pi$  kölcsönhatása,
- sztérikus gátlás a ligandum kiralitáscentrumain található szubsztituensek és az ammóniumsó szénatomjaihoz kapcsolódó hidrogénjei között [6, 7, 8, 9].

Az elektronrendszerek maximális átlapolásának érdekében a  $\pi$ – $\pi$  kölcsönhatás kialakítása során a két aromás gyűrű a minél inkább párhuzamos elhelyezkedésre törekszik. Az enantiomer szelektivitást alapvetően a szterikus gátlás különbsége határozza meg. A gazdamolekula kiralitáscentrumain így minél nagyobb térkitöltésű és minél inkább gömbszimmetrikus csoportok jelenléte kívánatos [7]. Az enantioszelektivitás mértékét az enantiomertiszta gazdamolekula és a vendégmolekula enantiomerek alkotta diasztereomer komplexek  $\log K$  értékeinek különbségével adhatjuk meg ( $\Delta \log K$ ), amelyek kalorimetrikusan [3, 8, 10, 11, 12],  $^1\text{H}$  NMR-rel [8, 13] és Fourier-transzformációs ionciklotron rezonancia tömegspektroszkópiával (FTICR/MS) [14] határozhatók meg.

*Stoddart és munkatársai* állították elő az első enantiomertiszta koronaétert [15], de enantiomerszelektív komplexképzését nem vizsgálták. Koronaéterek enantiomerfelismerő-képességének vizsgálatát *Cram és munkatársai* közölték elsőként az optikailag aktív (*S,S*)-5 bisz(binaftil)-22-korona-6-éter (3. ábra) gazdamolekula és származékainak, valamint protonált szerves primer aminok enantiomerjeinek a kölcsönhatását vizsgálva [16, 17].



(*S,S*)-5

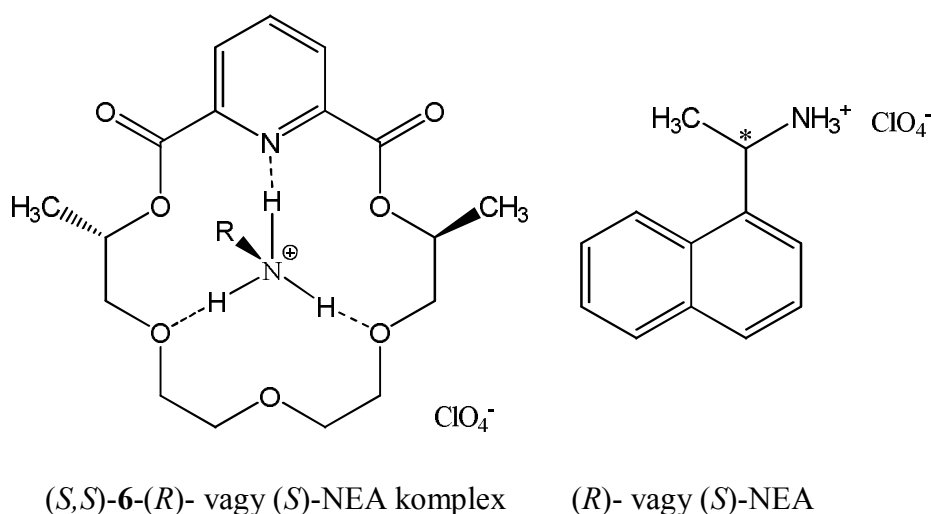
3. ábra

Az enantiomertiszta királis koronaéterek jól hasznosíthatók királis ammóniumsók elválasztására extrakciós módszerrel [18, 19], folyadékmembránon keresztül történő transzport révén [20], valamint kromatográfiás úton [21, 22]. Elektrodba való beépítésükkel [23] enantiomerkoncentráció- és arány mérésére is alkalmassá váltak [24, 25], ezek mellett aszimmetrikus szintéziseknél katalizátorként is alkalmazhatók [26].

Az  $(S,S)$ -**5** optikailag aktív makrociklus előállítása óta számos koronaétert szintetizáltak [26], ezek az alábbi csoportokba sorolhatók:

- aminosavakból, aminokból és származékaikból levezethető koronaéterek,
- binaftil egységet tartalmazó koronaéterek,
- borkősavból és származékaiból levezethető koronaéterek,
- fenolszármazékokat tartalmazó koronaéterek,
- heterociklusos egységet tartalmazó koronaéterek,
- szénhidrát alapú koronaéterek.

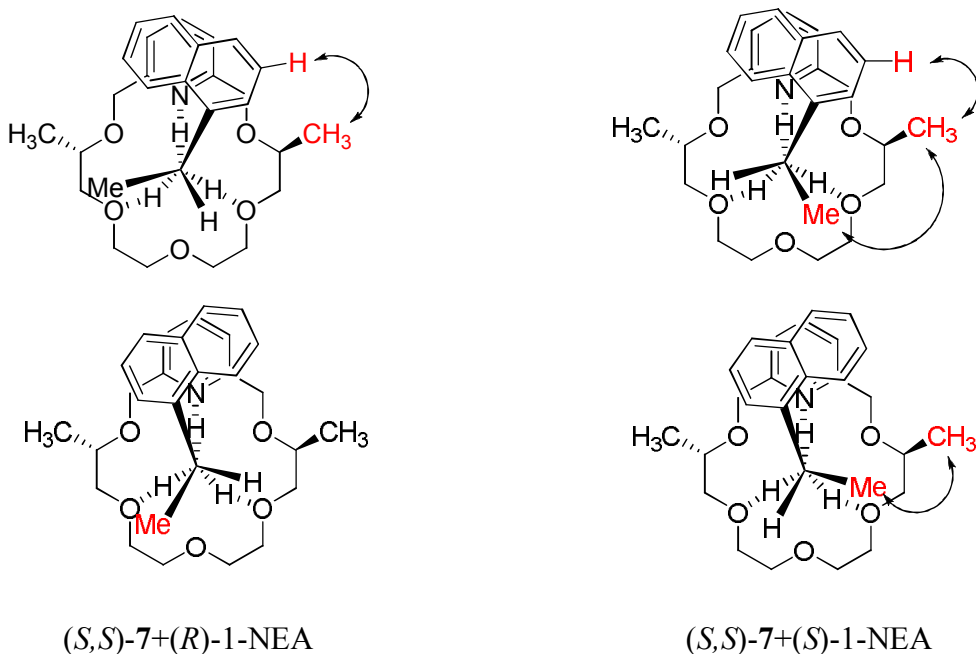
*Bradshaw és munkatársai* előállították az  $(S,S)$ -**6** piridino-diészter-18-korona-6-éter  $(R)$ - és  $(S)$ -[1-( $\alpha$ -naftil)etil]ammónium-perkloráttal (1-NEA) képzett mindkét diasztereomer komplexét (4. ábra) röntgenkristallográfiás vizsgálatokra alkalmas kristályok formájában [3, 27]. Ezen vizsgálatok kimutatták, hogy kristályos formában a heterokirális  $[(S,S)\text{-6-(}R\text{)-NEA}]$  komplex a stabilabb, mert ebben a hárompontos hidrogénkötést és az aromás gyűrűk közti  $\pi$ - $\pi$  vonzó kölcsönhatást a sztérikus gátlás nem gyengíti olyan mértékben, mint a homokirális  $[(S,S)\text{-6-(}S\text{)-NEA}]$  komplex esetében.



4. ábra

Általánosan megfigyelt jelenség, hogy a heterokirális komplex  $[(R,R)\text{-koronaéter-(}S\text{)-aralkilammónium}$  só vagy  $(S,S)\text{-koronaéter-(}R\text{)-aralkilammónium}$  só] a stabilabb mint a homokirális komplex  $[(S,S)\text{-koronaéter-(}S\text{)-aralkilammónium}$  só vagy  $(R,R)\text{-koronaéter-(}R\text{)-aralkilammónium}$  só] [8, 28].

Ez a jelenség azzal magyarázható, hogy a homokirális komplex esetében erősebb szterikus taszítás lép fel a gazdamolekula kiralitáscentrumain lévő alkilcsoportok és a vendégmolekula naftalingyűrűjének bizonyos atomjai, illetve csoportjai között (5. ábra).



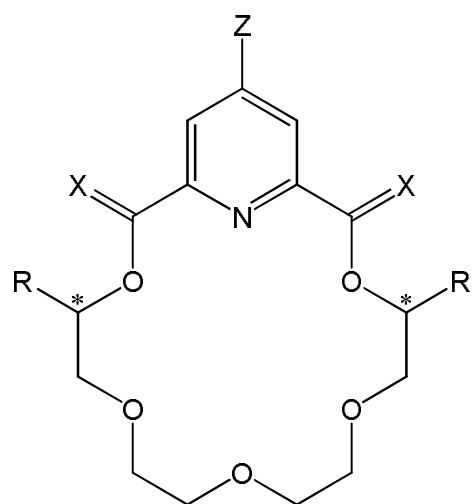
5. ábra

A két komplex stabilitásbeli különbözősége okozza a racém vendégmolekula enantiomerjeinek sikeres elválasztását [6, 29].

*Still és munkatársai* megállapították, hogy az enantiomer szelektivitás egyik meghatározó tényezője a makrociklus korlátozott konformációs flexibilitása [30]. A gazdamolekula–vendégmolekula komplex konformációjának hatékony rögzítése lehetővé teszi, hogy a királis gazdamolekula a kiralitáscentrumain lévő szubsztituensek taszító kölcsönhatását maximálisan fel tudja használni az enantiomerek megkülönböztetésében. A komplex merevségét a makrociklus merevsége, valamint a többpontos kölcsönhatások számának növekedése fokozza.

## 2.2. Heterociklusos egységet tartalmazó koronaéterek

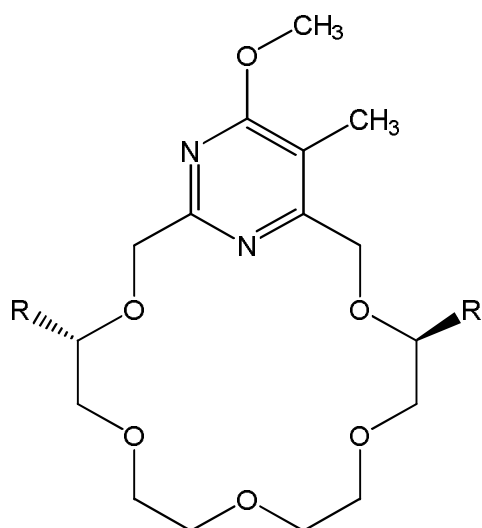
A  $\pi$ -elektronrendszer kiterjedésének növelésével az enantiomer szelektivitásra előnyösen ható  $\pi$ - $\pi$  vonzó kölcsönhatás erősíthető, így fordult a figyelem a kiterjedt aromás rendszerek felé. Az irodalomból többféle, nitrogéntartalmú heterociklus egységet tartalmazó koronaéter ismert, eddig beszámoltak piridin [25, 27, 31], pirimidin [32], fenantrolin [33], akridin [34, 35] és fenazin [34, 36] egységet tartalmazó koronaéterek (6-9. ábra) szintéziséről.



|                  |                                       |                               |
|------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| X=H <sub>2</sub> | Z=H                                   | R=Me ( <i>S,S</i> )           |
| X=H <sub>2</sub> | Z=H                                   | R= <i>i</i> Pr ( <i>R,R</i> ) |
| X=H <sub>2</sub> | Z=H                                   | R= <i>i</i> Bu ( <i>R,R</i> ) |
| X=H <sub>2</sub> | Z=H                                   | R= <i>s</i> Bu ( <i>R,R</i> ) |
| X=H <sub>2</sub> | Z=H                                   | R= <i>t</i> Bu ( <i>S,S</i> ) |
| X=O              | Z=H                                   | R=Me ( <i>R,R</i> )           |
| X=H <sub>2</sub> | Z=OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> | R=Me ( <i>S,S</i> )           |

Piridin egységet tartalmazó koronaéterek

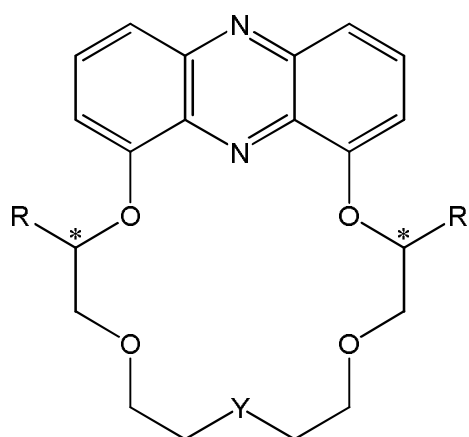
6. ábra



R=H, Me

Pirimidin egységet tartalmazó koronaéterek

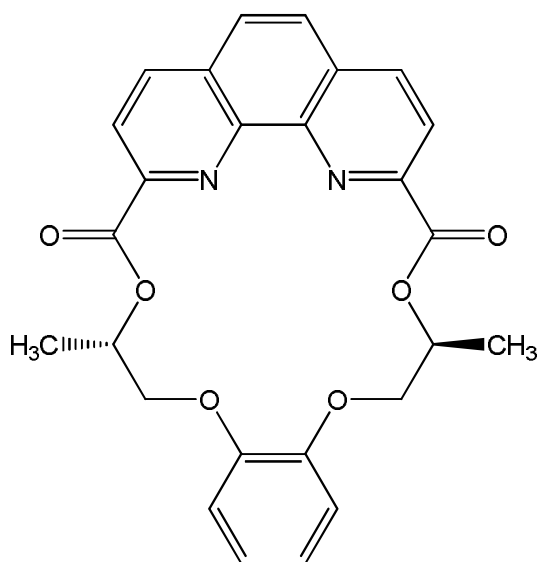
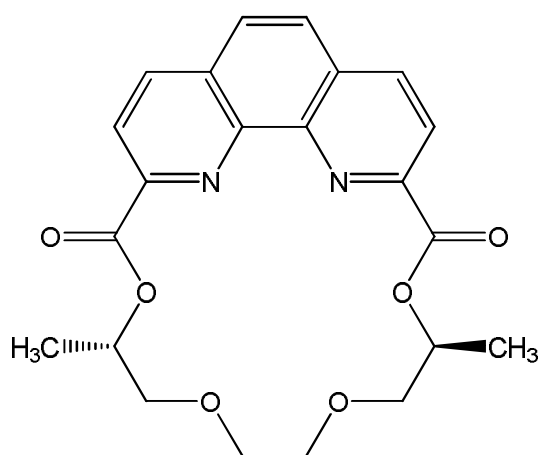
7. ábra



|                                                       |                                               |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Y=O                                                   | R=H                                           |
| Y=O                                                   | R=Me ( <i>R,R</i> ), ( <i>S,S</i> )           |
| Y=O                                                   | R= <i>i</i> Bu ( <i>R,R</i> )                 |
| Y=O                                                   | R= <i>s</i> Bu ( <i>S,S</i> )                 |
| Y=CHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                | R=Me ( <i>R,R</i> )                           |
| Y=C(CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | R=Me ( <i>R,R</i> )                           |
| Y=CHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                | R= <i>i</i> Bu ( <i>R,R</i> ), ( <i>S,S</i> ) |
| Y=C(CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | R= <i>i</i> Bu ( <i>S,S</i> )                 |

Fenazin egységet tartalmazó koronaéterek

8. ábra

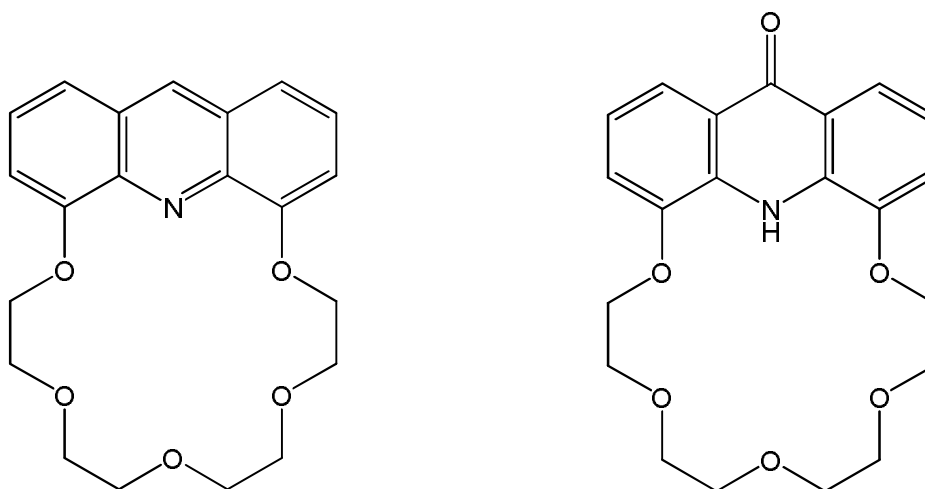


Fenantrolin egységet tartalmazó koronaéterek

9. ábra

### 2.3. Akridin és akridon egységet tartalmazó makrociklusok

Az akridin és akridon egységet tartalmazó makrociklusok (10. ábra) számos előnnyel rendelkeznek. Fluoro- és kromogének, így komplexképzésük az igen érzékeny fotofizikai módszerekkel is vizsgálható, emellett az akridin egység kiterjedt  $\pi$ -elektronrendszere által erős  $\pi$ - $\pi$  kölcsönhatást hoz létre aromás gyűrűt tartalmazó ammóniumsókkal. Az akridin egység triciklusos heteroaromás gyűrűrendszere merevebbé teszi a koronaéter konformációját, különösen az enantiomer szelektivitást meghatározó részek közelében, ahol a kiralitás-centrumok is elhelyezkednek. A királis koronaéter konformációjának merevsége növeli az enantiomer szelektivitást, mert a merev konformáció esetében az egyik ammóniumsó enantiomer komplexálásához kedvező szerkezetű koronaéter csak nagy energia-befektetés árán tudja a konformációját a másik ammóniumsó enantiomer komplexálására is megfelelővé alakítani. Ez utóbbihoz befektetett energia csökkenti ezen diasztereomer komplex stabilitását. Mindezek alapján az akridin egységet tartalmazó koronaéterek esetében nagyobb mértékű enantiomer szelektivitás várható, mint a kutatócsoportunkban eddig vizsgált, piridin egységet tartalmazó analóg molekuláknál. Ezt a várakozást a kísérleti adatok is igazolták [37].

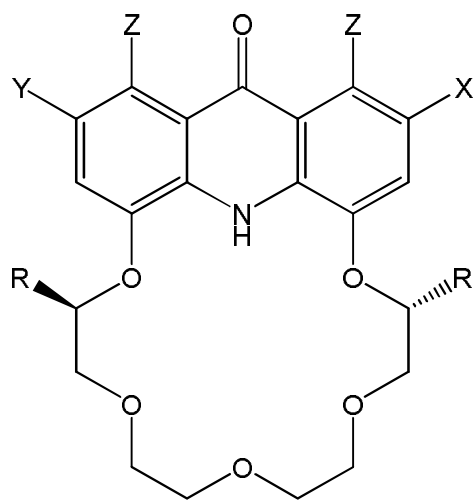


Akridin és akridon egységet tartalmazó koronaéterek

10. ábra

## 2.4. Irodalomból ismert akridon egységet tartalmazó makrociklusok

Az irodalomból számos akridon egységet tartalmazó koronaéter ismert (11. ábra), az előállított vegyületek szerkezetét röntgendiffrakcióval [38], komplexképzését pedig cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópiával tanulmányozták [39].

|  | X               | Y               | Z               | R           | Irodalom |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|----------|
|                                                                                    | H               | H               | H               | H           | [38]     |
|                                                                                    | NO <sub>2</sub> | H               | H               | H           | [38]     |
|                                                                                    | Br              | NO <sub>2</sub> | H               | H           | [38]     |
|                                                                                    | Br              | Br              | NO <sub>2</sub> | H           | [38]     |
|                                                                                    | Cl              | Cl              | H               | H           | [38]     |
|                                                                                    | Cl              | Cl              | NO <sub>2</sub> | H           | [38]     |
|                                                                                    | H               | H               | H               | Me          | [39]     |
|                                                                                    | H               | H               | H               | <i>i</i> Bu | [39]     |

11. ábra

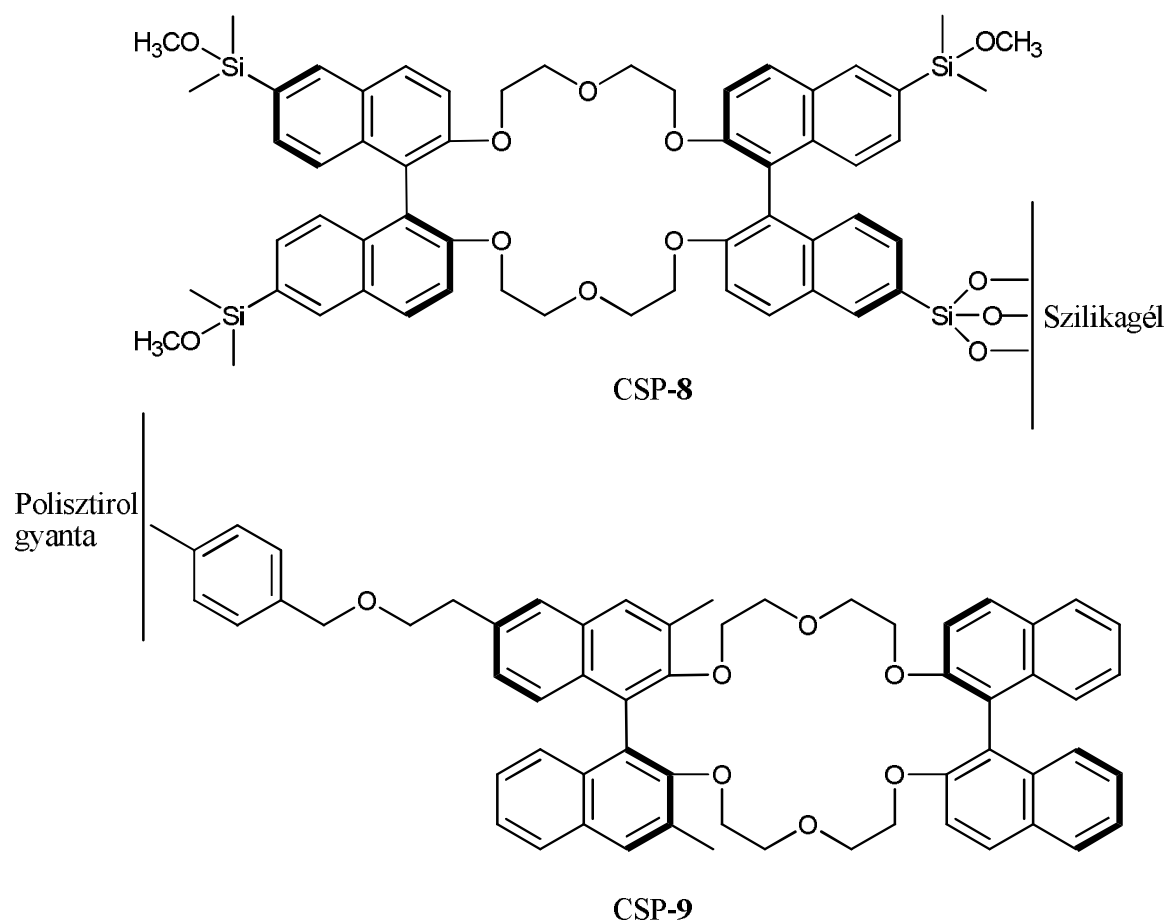
## 2.5. Szilárd fázishoz kötött makrociklusok

A koronaéterek szilárd fázishoz való rögzítése, királis állófázis kialakulása révén, biztosítja a makrociklus szelektivitását a komplexképzésben, valamint az immobilizálás csökkenti a koronaéterek toxicitását is. Immobilizálva a makrociklusok használhatók szenzormolekulaként, így alkalmasak fémionok meghatározására vizes oldatokból potenciometriás [40, 41] és optikai módszerekkel [42, 43, 44], illetve enantiomerkoncentráció-mérésre [24, 25]. Szelektormolekulaként alkalmasak fémionok elválasztására [45, 46], fémionok koncentrálására híg vizes oldatból [47], továbbá optikailag aktív származékaik szilárd hordozóhoz kötve használhatók racém protonált primer aralkil aminok enantiomerjeinek elválasztására is [48, 49].

### 2.5.1. Koronaéter alapú királis állófázisok

A koronaéter alapú királis állófázisok mind analitikai, mind preparatív méretben alkalmazhatók primer aminok, aminosavak és származékaik enantiomerjeinek elválasztására [49, 50].

A koronaéterek immobilizálásának három fő módszere a kopolimerizáció, a koronaéter-monomerek addíciós homopolimerizációja, illetve a megfelelő funkciós csoportot tartalmazó makrociklus szilárd fázishoz kötése, például a terminális trialkoxiszilil csoportot tartalmazó vegyületek szilikagélhez köthetők [46, 48].



12. ábra

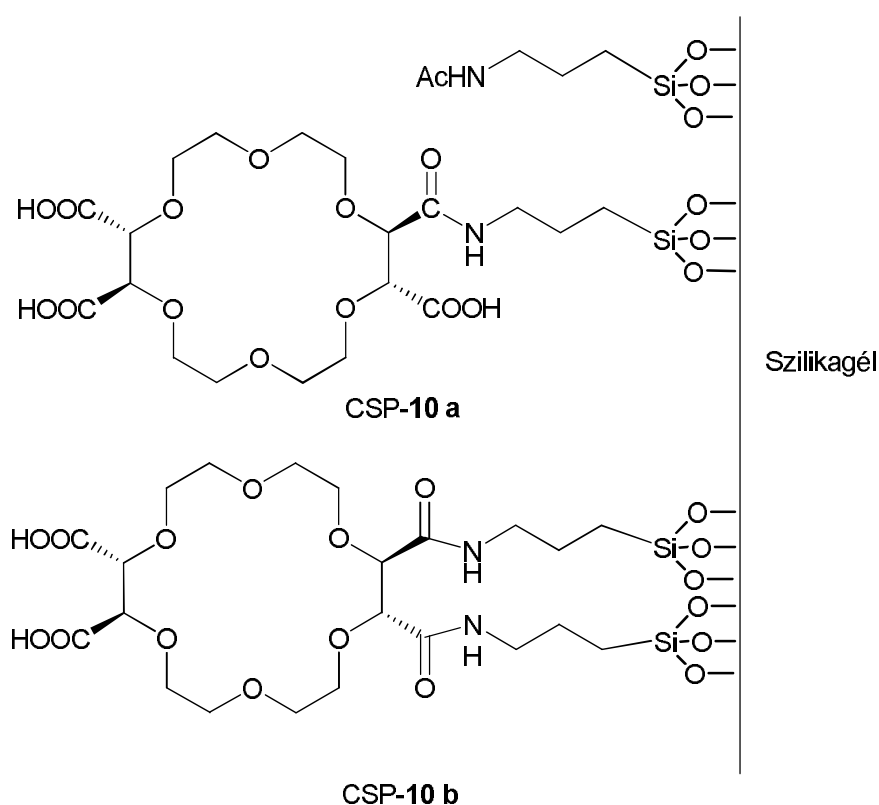
Cram és munkatársai az *(S,S)*-**5** bisz(binaftil)-22-korona-6-étert (3. ábra) szilikagélhez rögzítve előállították a CSP-8 királis állófázist (12. ábra), és vizsgálták primer ammóniumsó racémátok elválasztásában [51].

Az *(S,S)*-**5** bisz(binaftil)-22-korona-6-étert polisztirol-gyantához kötve állították elő a CSP-9 állófázist (12. ábra), mely szintén alkalmas volt primer ammóniumsó racémátok rezolválására [52, 53].

1974-ben *Sousa és munkatársai* alkalmaztak először királis koronaétert a mozgófázis adalékaként racém aminoszármazékok enantiomerjeinek szétválasztására [54]. Az alkalmazott módszer hátránya, hogy csak vízmentes mozgófázist lehetett alkalmazni, valamint a toxikus koronaétert is tartalmazó mozgófázist különös figyelemmel kellett kezelni. Napjainkban éppen ezen hátrányok miatt használnak enantiomerek elválasztására inkább királis állófázisokat.

*Lingenfelter és munkatársai* (3,3'-diszubsztituált-1,10-binaftil)-20-korona-6-étereket állítottak elő, és tanulmányozták enantioszelektív komplexképzésüket aminosavak és aminosav-észterek enantiomerjeivel [55].

*Machida és Hyun* a borkósavból levezethető, (+)-(18-korona-6)-2,3,11,12-tetrakarbonsavat használták a CSP-10 a és CSP-10 b királis állófázisok szelektoraként (13. ábra) [56, 57].



13. ábra

*Hirose és munkatársai* pseudo-18-korona-6-éter alapú királis állófázissal hatékonyan elválasztották racém aminok, aminoalkoholok, aminosavak és aminosav-észterek enantiomerjeit [58, 59, 60, 61].

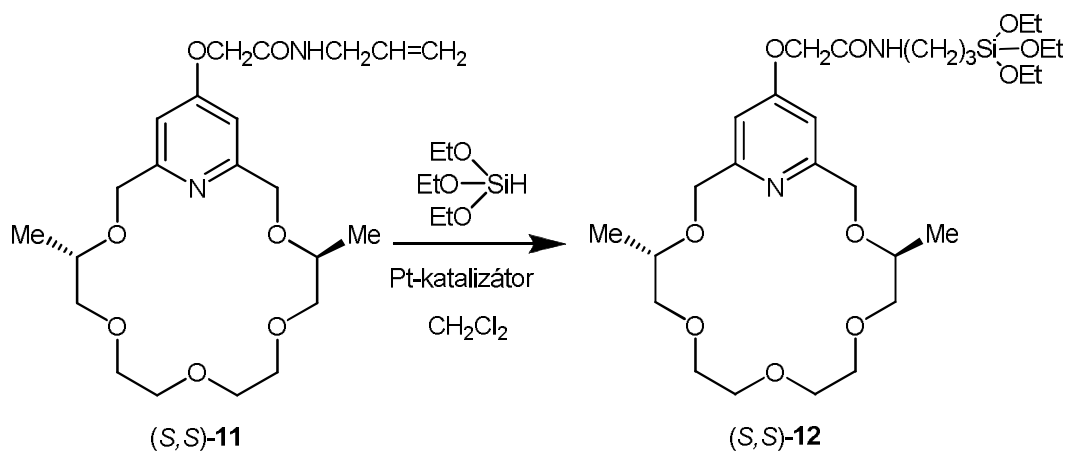
### 2.5.2. N-Heterociklus egységet tartalmazó koronaéterek szilárd hordozóhoz rögzítése

A szilárd hordozók alapján az alábbi királis állófázisokat különböztethetjük meg:

- polisztirol gyantához rögzített [21],
- normál szilikagélhez rögzített (75–500  $\mu\text{m}$  szemcseátmérőjű, 15 nm pórusátmérőjű szilikagél) [48, 63],
- HPLC minőségű szilikagélhez rögzített (5  $\mu\text{m}$  szemcseátmérőjű, 15 nm pórusátmérőjű szilikagél) [62],
- szférikus HPLC minőségű szilikagélhez rögzített (4  $\mu\text{m}$  szemcseátmérőjű, 6 nm pórusátmérőjű szilikagél) [64],
- módosított HPLC minőségű szilikagélhez rögzített (merkaptopropilezett 4  $\mu\text{m}$  szemcseátmérőjű, 6 nm pórusátmérőjű szilikagél) [35].

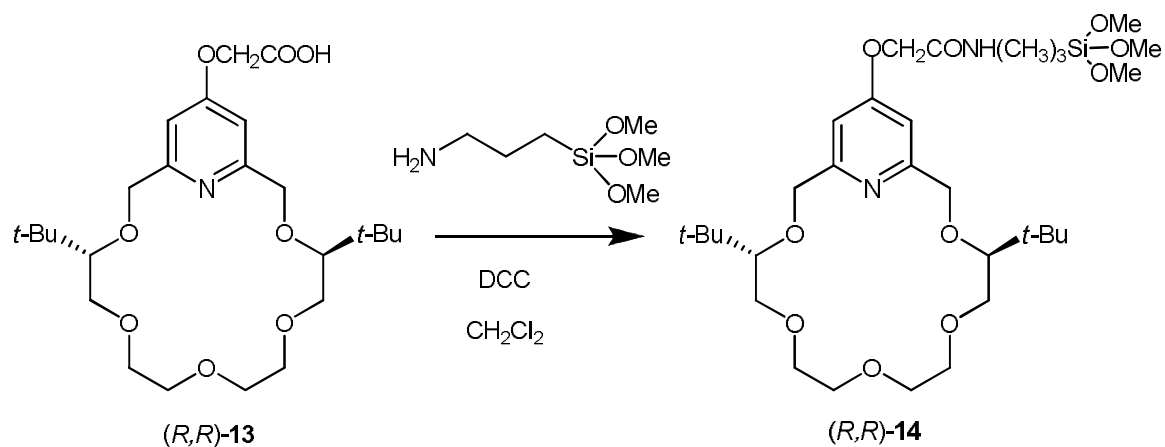
Amennyiben szilikagélhez tervezünk koronaétert rögzíteni, a koronaéteren trialkoxiszilil-végcsoporthoz érdemes kialakítani, erre eddig az irodalomból három módszer ismert.

A legelterjedtebb módszer, hogy terminális kettőskötést tartalmazó oldalláncsal látják el a makrociklust, majd trialkoxiszilánnal regioszelektív hidroszililezési reakciót végeznek [48, 63, 64]. *Farkas és munkatársai* az (*S,S*)-**11** terminális olefinkötést tartalmazó piridino-koronaétert trietoxiszilánnal platina katalizátor jelenlétében reagáltatva (*S,S*)-**12** trietoxiszilil-végcsoporthoz tartalmazó koronaétert alakítottak ki (14. ábra) [64].



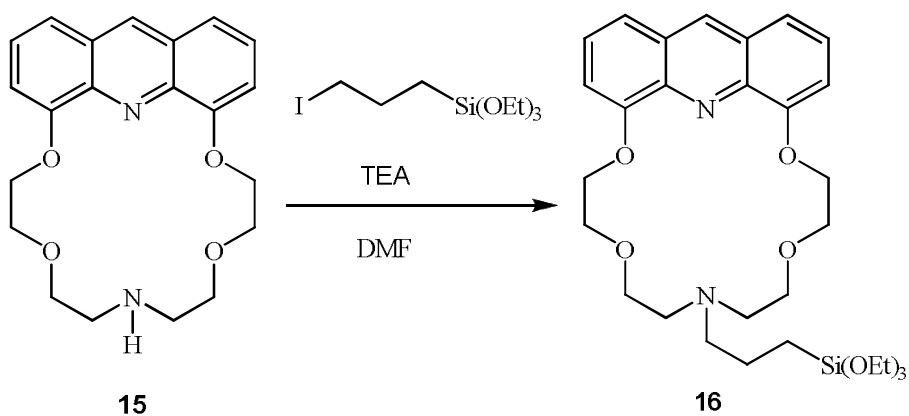
14. ábra

Horváth és munkatársai karboxilcsoportot tartalmazó piridino-koronaétert 3-(trimetoxiszilil)propil-ammal reagáltatva [(*R,R*)-**13**] trimetoxiszilil-végcsopottú savamidot hoztak létre [(*R,R*)-**14**] (15. ábra) [63].



15. ábra

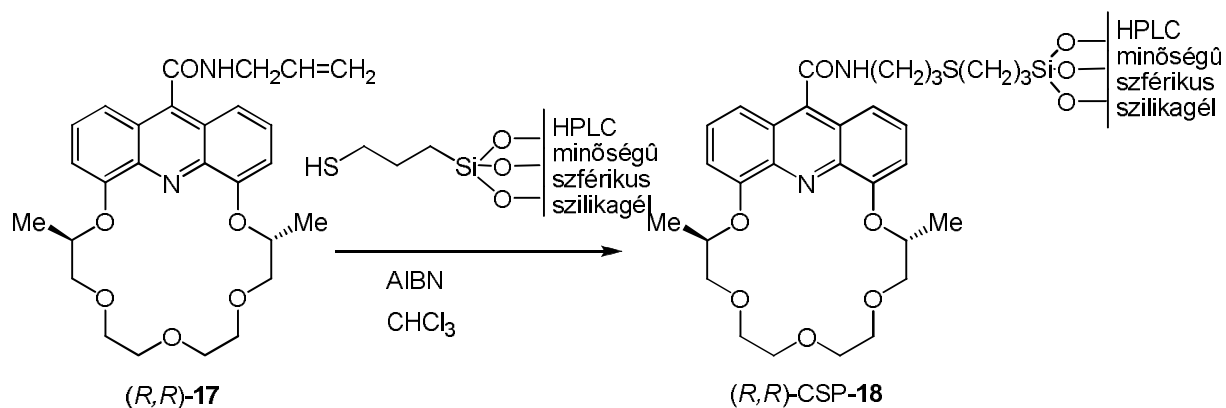
Kertész és munkatársai a makrogyűrűben szekunder amino-csoporttal rendelkező akirális akridino-koronaétert (**15**) 3-(triethoxiszilil)propil-jodiddal reagáltatták trietil-amin jelenlétében, így triethoxiszilil-végcsopottú makrociklushoz (**16**) jutottak (16. ábra) [65].



16. ábra

A három módszer valamelyikével előállított trialkoxiszilil-végcsopottú makrociklust, szilikagéllel toluolban forralva lehetővé vált a királis állófázis kialakítása [48, 62, 63, 64].

A szilikagél módosításával is lehetséges a terminális kettőskötésű vegyületek hordozóhoz való kapcsolása. *Lakatos és munkatársai* gyökös reakcióban merkaptopropil-csoporttal módosított szilikagélhez rögzítettek egy terminális olefin végcsoporttal rendelkező akridin egységet tartalmazó koronaétert [(*R,R*)-**17**], így akridino-koronaéter alapú állófázishoz [(*R,R*)-CSP-**18**] jutottak (17. ábra) [35].



17. ábra

Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) oszlop kialakításához a fenti módszerekkel előállított királis állófázist üres rozsdamentes acéloszlopba kell betölteni.

Oszloptöltésre két módszer ismert az irodalomban. Az egyik módszer a *száraz töltés*. A száraz töltést nagy szemcseméretű (25–50  $\mu\text{m}$ ), elsősorban preparatív kromatográfiás célokra alkalmaznak, mert 10  $\mu\text{m}$ -nél kisebb szemcseátmérőjű adszorbens töltésénél rossz töltési hatékonyságot, illetve instabil (nem reprodukálható) oszlopokat értek el. A kis szemcseméret töltésére alkalmas *zagyöltés*nél az üres oszlopba az adszorbens valamilyen oldószerben képzett zagyát töltik be nagy nyomás alatt [66, 67, 68].

## 2.6. Nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia (HPLC)

### 2.6.1. A királis kromatográfia jelentősége, felosztása

A kromatográfia napjaink egyik legfontosabb és leggyakrabban használt analitikai elválasztási módszere. A kromatográfiás technikák alkalmazásával hasonló fizikai-kémiai tulajdonságú vegyületek elválasztását tudjuk megoldani. Az egyes komponensek elkülönülése azáltal jön létre, hogy a vegyületek mozgási sebessége (vándorlása) adott feltételek mellett különböző [69]. A gyógyszeriparban a hatóanyagtartalom, a szennyezők és a bomlástermékek vizsgálatára [70], az élelmiszeriparban az élelmiszeradalékok (pl. tartósítószer), szénhidrátok, aminosavak, toxinok meghatározására, a környezetanalitikában peszticidek, poliaromás szénhidrogének meghatározására, a bűnügyi analitikában kábítószer, doppingerek (szteroidok) és robbanószer maradékok kimutatására alkalmazzák.

A királis kromatográfia alkalmas módszer az enantiomerek hatékony elválasztására. Magas enantiomerfelesleg ( $ee > 99,8\%$ ) esetén is pontos eredményt szolgáltat. A vizsgálat gyorsaságát segíti, hogy egy analízis alatt több enantiomerpár is meghatározható. Az elválasztások túlnyomó része a hárompontos kölcsönhatásokra vezethető vissza, és a taszító kölcsönhatásoknak nagy szerepe van az enantiomerek megkülönböztetésében. Elsősorban a kiralitáscentrumokhoz közeli funkciós csoportok segítik az elválasztást.

A királis kromatográfiát a mozgófázis szerint feloszthatjuk:

- gázkromatográfiára (GC),
- folyadékkromatográfiára (LC),  
    például: nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiára (HPLC),
- szuperkritikus oldószeres kromatográfiára (SFC),
- elektrokinetikus kromatográfiára (EKC).

A folyadék- és gázkromatográfiás elválasztás alapja az, hogy a különböző fizikai-kémiai tulajdonságú komponensek megoszlása eltérő a mozgó- és állófázisok között.

Az alkalmazott oszlop szerint megkülönböztethetünk:

- töltetes oszlopkromatográfiát,
- kapilláris (üres cső) oszlopkromatográfiát,
- chip kromatográfiát,

- vékonyréteg-kromatográfiát (VRK).

Az enantiomerek elválasztásakor a szelektor molekula és a vizsgálandó anyagok enantiomerjei ideiglenes diasztereomer asszociátumokat képeznek, amelyek fizikai-kémiai tulajdonságai különböznek, így lehetővé válik az elválasztásuk [6, 9].

A királis kromatográfiát a szelektor helye szerint is feloszthatjuk királis állófázis [chiral stationary phase (CSP)], illetve a mozgófázisba adalékolt királis módosító ágens [chiral modifying agent (CMA)] alkalmazására.

### **2.6.2. Királis nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia**

A számos különböző elválasztási módszer közül a királis állófázis segítségével működő folyadékkromatográfia bizonyítottan a legprecízebb és leghatékonyabb enantiomer-elválasztási és enantiomerkeverék meghatározási eljárás [71, 72, 73]. A nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás (HPLC) módszerek besorolása az álló- és mozgófázis jellemző tulajdonsága alapján történhet.

Normál fázisú folyadékkromatográfiáról (NP-HPLC) akkor beszélünk, ha az állófázis polárisabb, mint a mozgófázis (általában alkoholok, kloroform, hexán, heptán). Az NP-HPLC lipofil anyagok, mint például lipidek, olajok, zsírok elválasztására alkalmas.

A fordított fázisú kromatográfiánál (RP-HPLC) az állófázis mindig apolárisabb jellegű (pl. oktadecil-csoportokkal módosított szilikagél), mint a mozgófázis (vizes pufferek, acetonitril, metanol). Az RP-HPLC fehérjék, peptidek, aminosavak, aminok és nukleinsavak elválasztására is alkalmas.

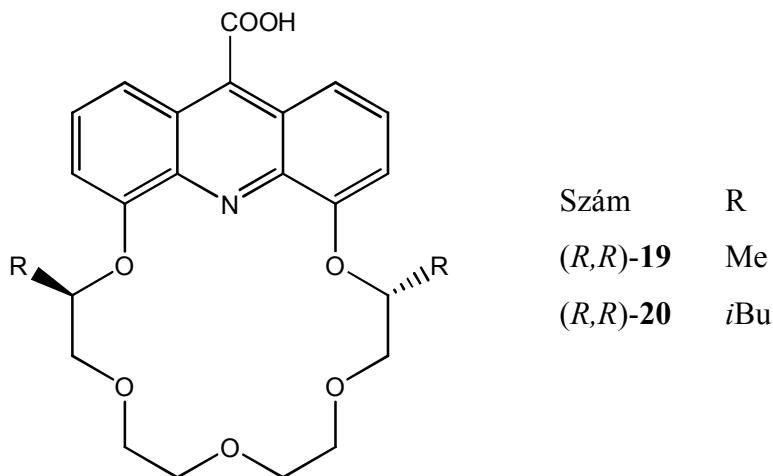
A legtöbb királis analízist HPLC-n végzik, mivel nemcsak analitikai, hanem preparatív célokra is alkalmas ez a technika. A mozgófázis változtathatósága miatt magas szelektivitás értékek érhetők el.

### 3. Célkitűzések

A királis biogén aminok, aminosavak és származékaik enantiomerjeinek jelentősen eltérő fiziológiai hatása lehet, ezért különösen a gyógyszer-, növényvédőszer-, élelmiszer- és kozmetikaiparban nagy jelentőségű ezen élettani szempontból fontos vegyületek enantiomerjeinek elválasztása, ill. az enantiomerek arányának pontos meghatározása. Az erre alkalmas módszerek közül a koronaéter alapú királis állófázisokon végzett folyadékkromatográfia bizonyult eddig a leghatékonyabbnak és legpontosabbnak.

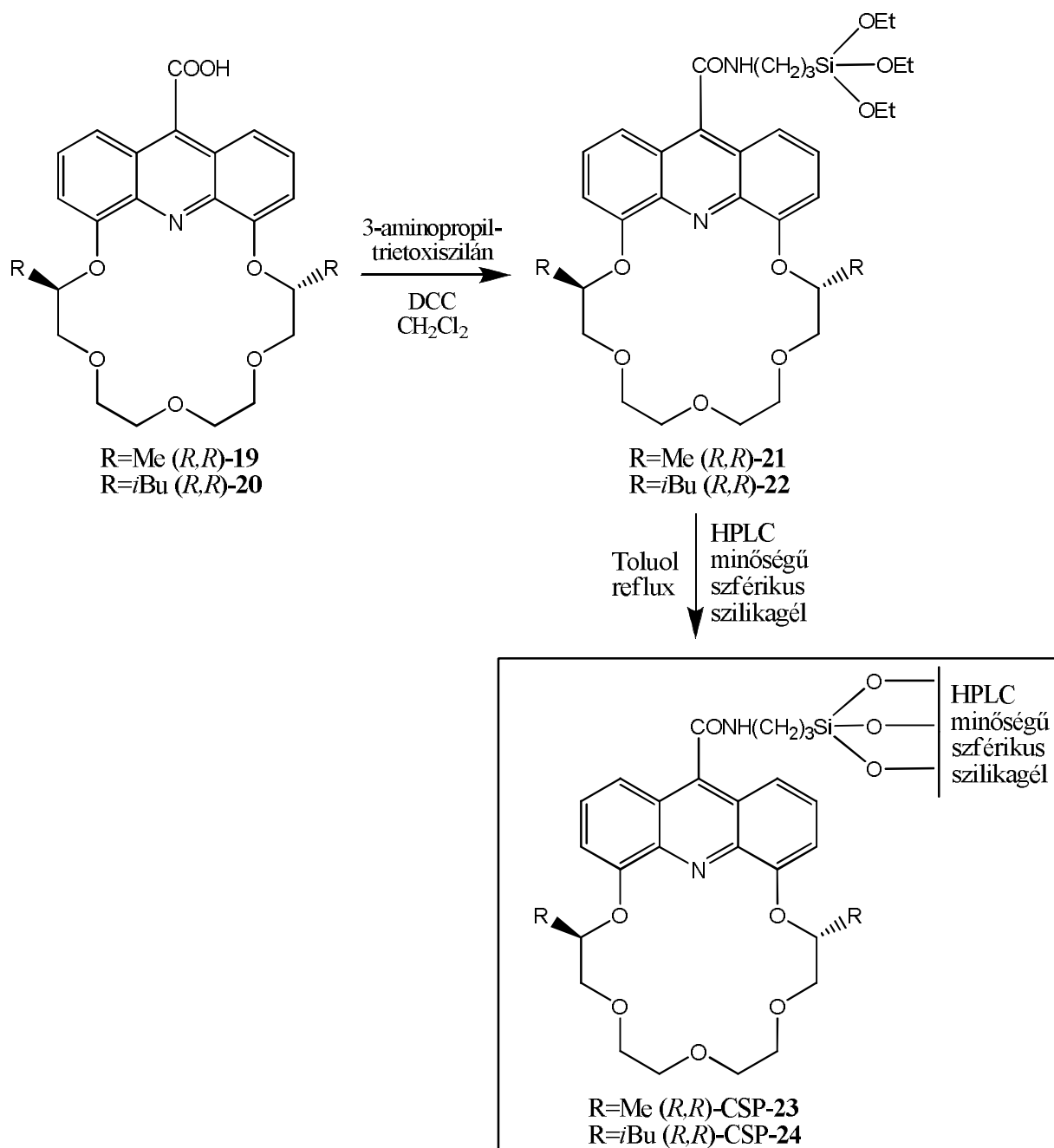
TDK munkám célja a kereskedelemről könnyen beszerezhető és viszonylag olcsó alapanyagokból kiindulva, többlépéses szintézisben új, akridin egységet tartalmazó enantiomertiszta (a királis centrumain metil-, illetve izobutilcsoportot tartalmazó) koronaéter szelektormolekula alapú királis állófázisok előállítása és enantiomerfelismerő-képességük vizsgálata.

A 2.3. fejezetben leírtakat figyelembe véve az alábbi királis koronaéterek (18. ábra) előállítását tűztem ki célul, melyeknél a karboxilcsoport továbbalakítása által válik lehetővé a koronaéter szelektormolekulaként való kapcsolása valamely szilárd hordozóhoz.



18. ábra

Az irodalomban a piridin egységet tartalmazó koronaéterekre leírt eljárást követve [63] a karboxilcsoporttal rendelkező [(*R,R*)-**19**, (*R,R*)-**20**] makrociklusokat 3-aminopropiltriethoxiszilánnal kondenzáltattam, majd a triethoxiszilil végcsoportot tartalmazó koronaéter-származékokat szférikus HPLC minőségű szilikagéllel reagáltatva királis állófázisokat állítottam elő [(*R,R*)-CSP-**23** és (*R,R*)-CSP-**24**] (19. ábra).



19. ábra

Az előállított (*R,R*)-CSP-23 és (*R,R*)-CSP-24 királis állófázisok enantiomerfelismerő-képességét racém protonált primer aminok, aminosavak és azok származékainak rezolválásán keresztül vizsgáltuk nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiával.

#### 4. Rövidítések jegyzéke

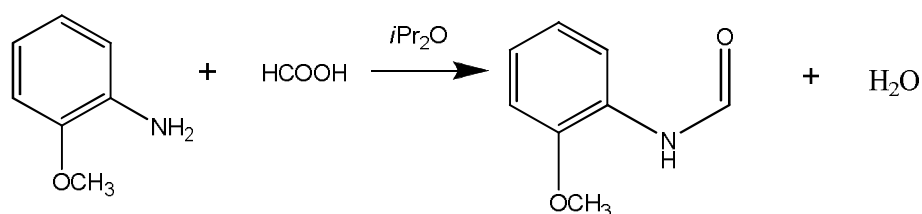
|                   |                                                  |
|-------------------|--------------------------------------------------|
| Absz.             | abszolútizált                                    |
| AIBN              | $\alpha,\alpha'$ -azoizobutironitril             |
| c                 | koncentráció (g/100 ml)                          |
| CSP               | chiral stationary phase (királis állófázis)      |
| $\delta$          | kémiai eltolódás                                 |
| DCC               | <i>N,N'</i> -diciklohexilkarbodiimid             |
| DIAD              | diizopropil-azodikarboxilát                      |
| DMF               | <i>N,N</i> -dimetilformamid                      |
| DMSO              | dimetil-szulfoxid                                |
| Et <sub>3</sub> N | trietyl-amin                                     |
| IR                | infravörös spektrum                              |
| <i>J</i>          | csatolási állandó                                |
| NMR               | mágneses magrezonancia                           |
| Ph <sub>3</sub> P | trifenil-foszfin                                 |
| PPA               | polifoszforsav                                   |
| Py                | piridin                                          |
| R <sub>f</sub>    | vékonyréteg-kromatográfiás retenciósfaktor       |
| THF               | tetrahidrofurán                                  |
| TMAH              | tetrametil-ammónium-hidroxid                     |
| Ts                | <i>p</i> -toluolszulfonil-csoport (tozilcsoport) |
| VRK               | vékonyréteg-kromatográfia                        |

## 5. Elméleti rész

### 5.1. Az (R,R)-19 és (R,R)-20 kulcsintermedierek szintézise

#### 5.1.1. „A” szintézisút

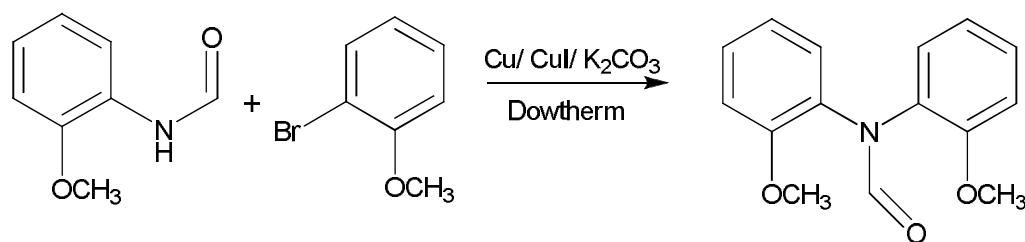
Ezen koronaéterek előállítását két szintézisúton keresztül kíséreltem meg. Az első út során *o*-anizidinból indultam ki irodalmi eljárás [35] alapján. Hangyasav segítségével végbement az *N*-formilezés, a keletkező vizet diizopropil-éterrel történő azeotróp desztillációval távolítottam el (20. ábra).



**25** (70%)

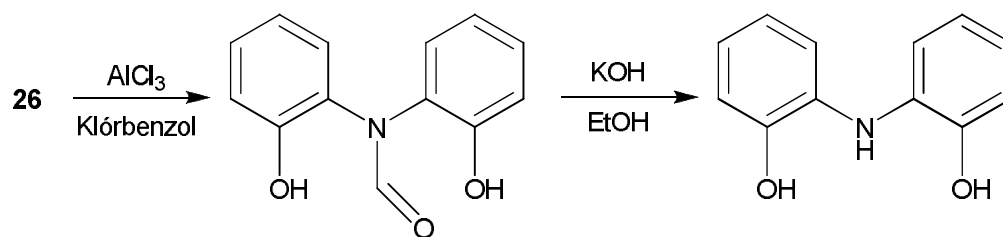
20. ábra

A **25** formamidot 2-brómanizollal kapcsoltam Ullmann-reakcióban, az így keletkezett **26** származékot klórbenzolban  $\text{AlCl}_3$ -dal dezalkileztem (21. ábra) [35].



**25**

**26** (79%)

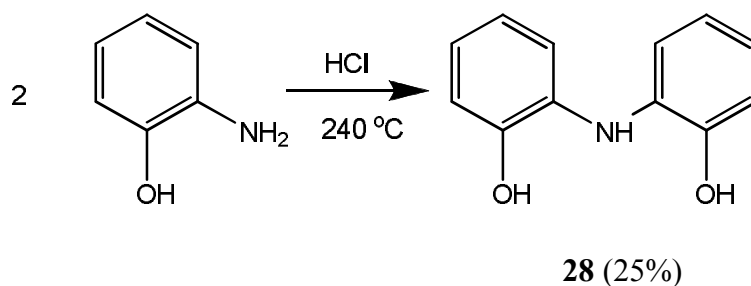


**27** (74%)

**28** (70%)

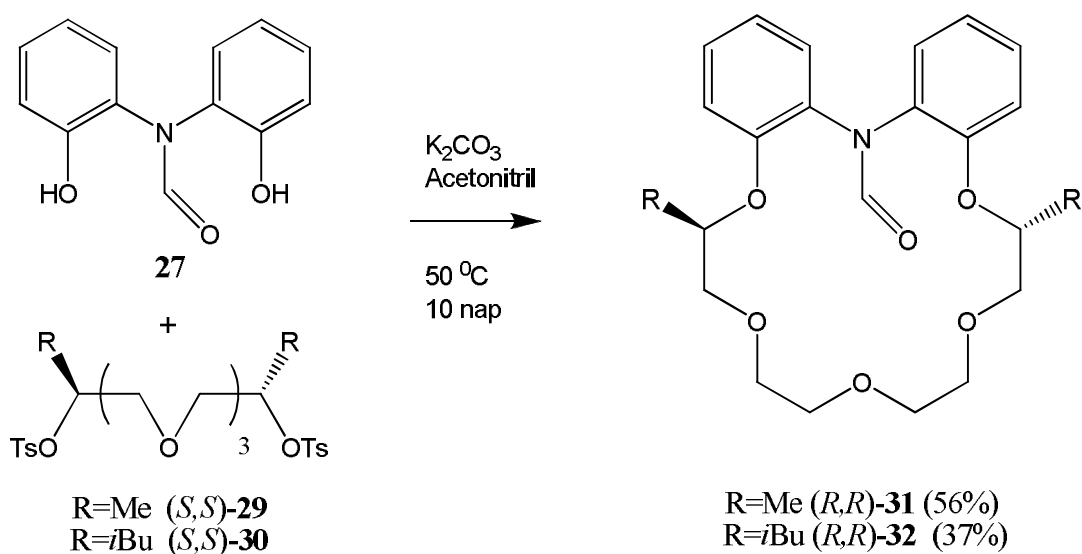
21. ábra

A **27** származékot etanolban KOH-dal forralva deformileztem (21. ábra), az így előállított **28** diolt 2-aminofenol sósavas ömlesztésével is elkészítettem (22. ábra).



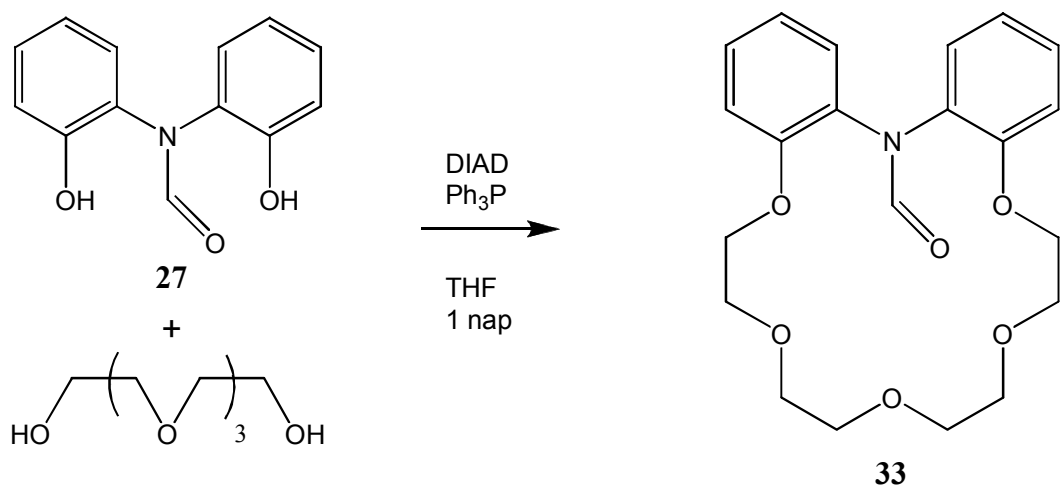
22. ábra

A gyűrűzárás során a **27** diolt és a kiralitáscentrumain metil-egységet illetve izobutylcsoportot tartalmazó tetraetilénglikol-di-*p*-toluolszulfonát származékokat [(*S,S*)-**29**], illetve (*S,S*)-**30**] kapcsoltam össze acetonitrilben K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázis alkalmazásával, így jutottam az (*R,R*)-**31** és (*R,R*)-**32** makrociklushoz (23. ábra).



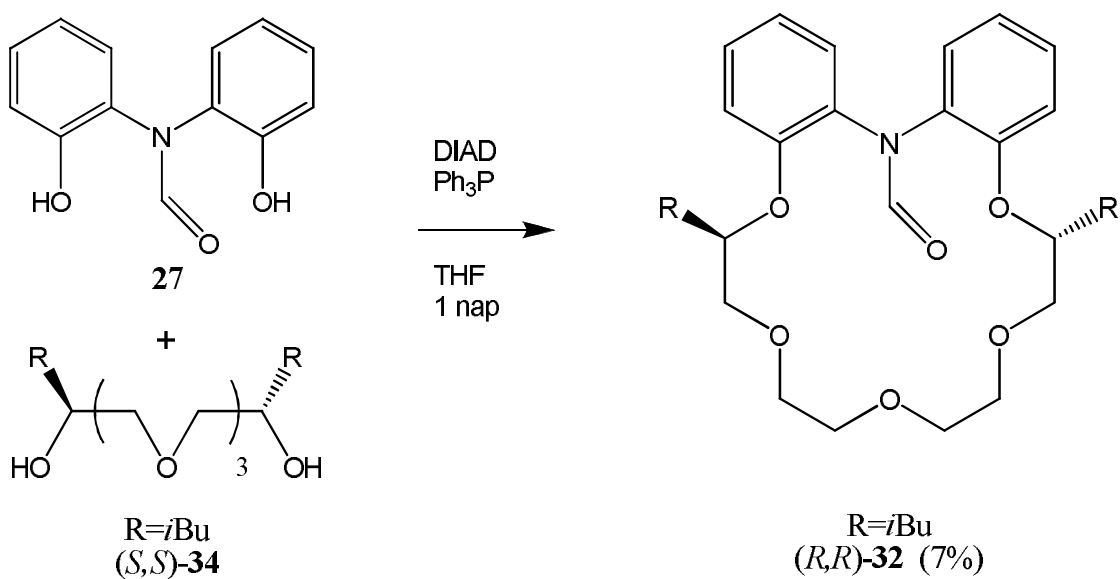
23. ábra

Az irodalom hasonló típusú makrocilusok Mitsunobu-reakcióval történő makrociklizációját ismerteti [74], ezért először az akirális származék előállítását kíséreltem meg a **27** diol és tetraetilénglikol gyűrűzárásával (24. ábra).



24. ábra

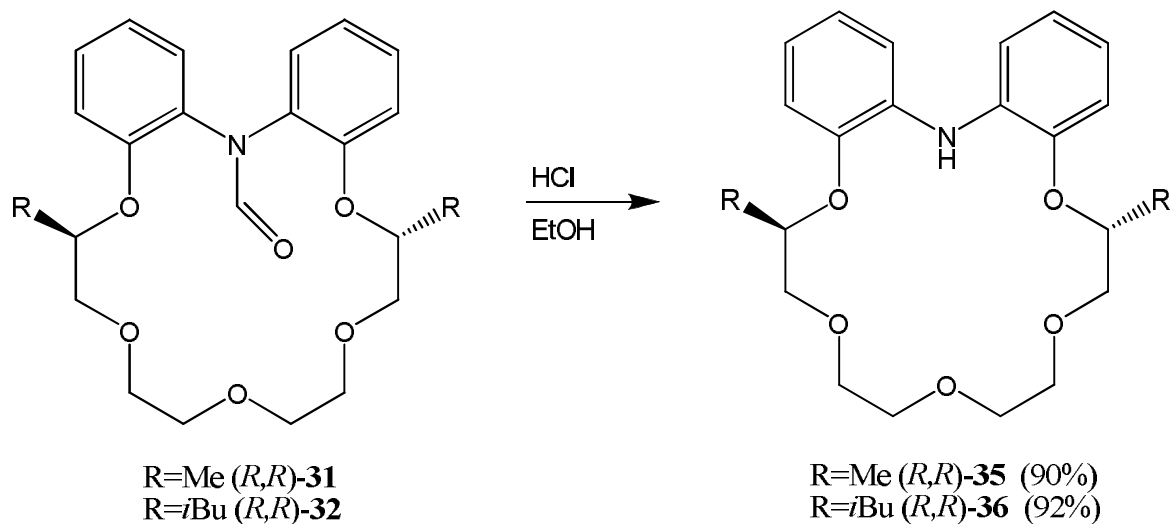
A reakció végbemenetelét VRK-analízissel követtem, eszerint az akirális koronaéter kialakulása jó termeléssel ment végbe, ezért a reakciót az analitikai jelentőséggel rendelkező királis (*S,S*)-**34** tetraetilénglikol-származék és a **27** diol ciklizációjával is megvalósítottam (25. ábra).



25. ábra

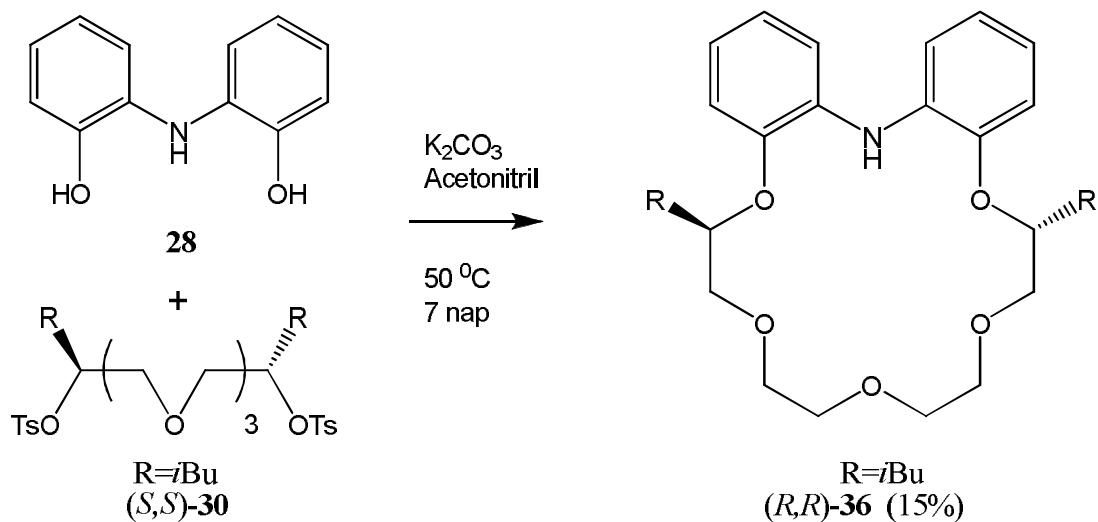
Sajnálatos, hogy a reakciókörülmények (szubsztrát mennyisége, reakcióidő) változtatásával sem sikerült elérni nagyobb termelést a makrociklizáció során.

A kapott *(R,R)*-**31** és *(R,R)*-**32** koronaétereket etanolban HCl-al forralva deformileztem, így jutottam jó termeléssel az *(R,R)*-**35** és *(R,R)*-**36** intermedierekhez (26. ábra).



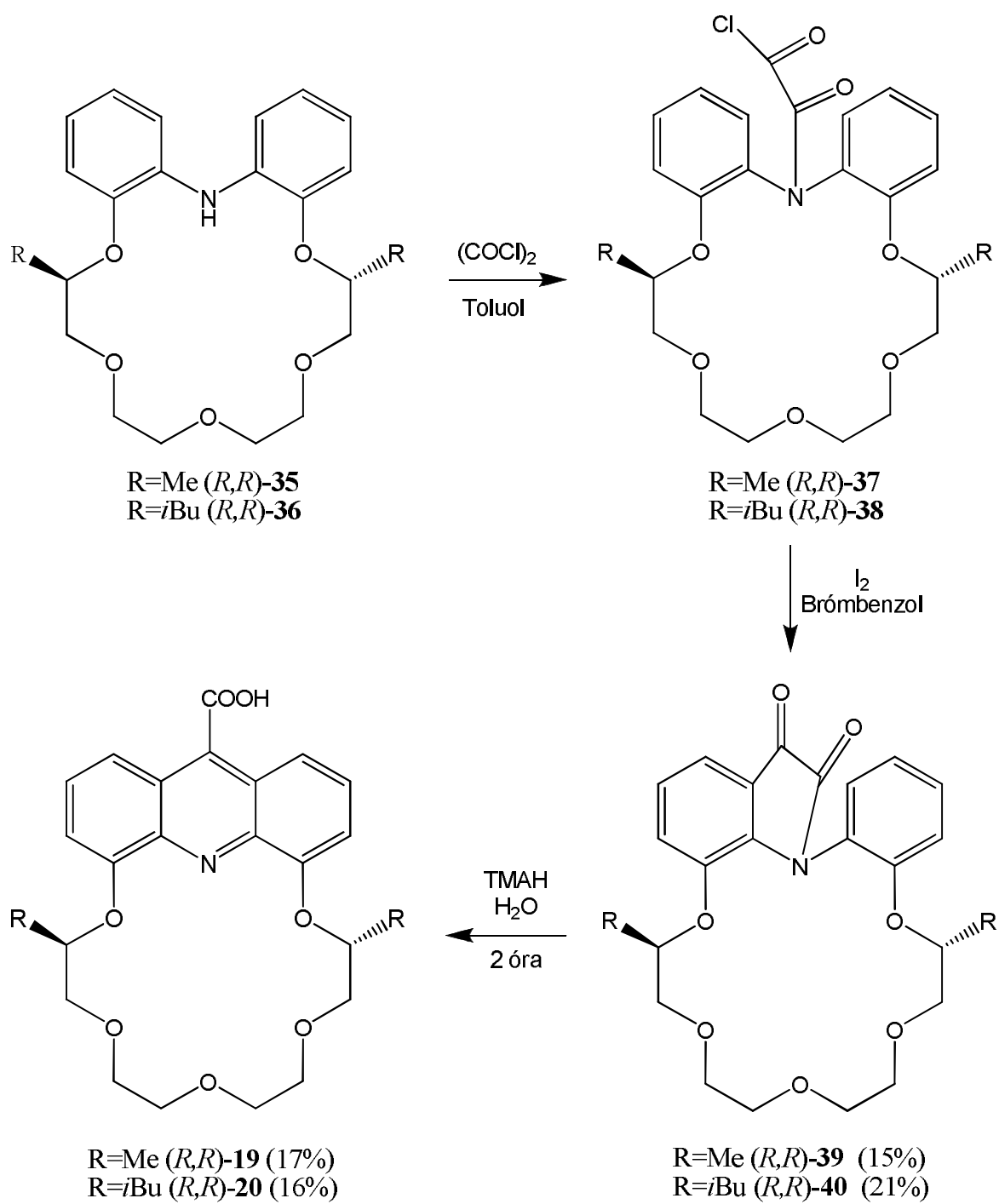
26. ábra

Az *(R,R)*-**36** makrociklust egy másik reakcióúton a **28** diol és *(S,S)*-**30** tetraetilénglikol-di-*p*-toluolszulfonát származék kapcsolásával is előállítottam (27. ábra).



27. ábra

Az *(R,R)*-**35** és *(R,R)*-**36** makrociklusokat toluolban oxalil-kloriddal reagáltattam, majd az *(R,R)*-**37** és *(R,R)*-**38** savkloridokat tisztítás nélkül további reakcióban, brómbenzolban  $\text{I}_2$  jelenlétében *(R,R)*-**39** és *(R,R)*-**40** izatin-származékokká alakítottam, melyek TMAH vizes oldatával forralva *(R,R)*-**19** és *(R,R)*-**20** karbonsavakká rendeződtek át (28. ábra).

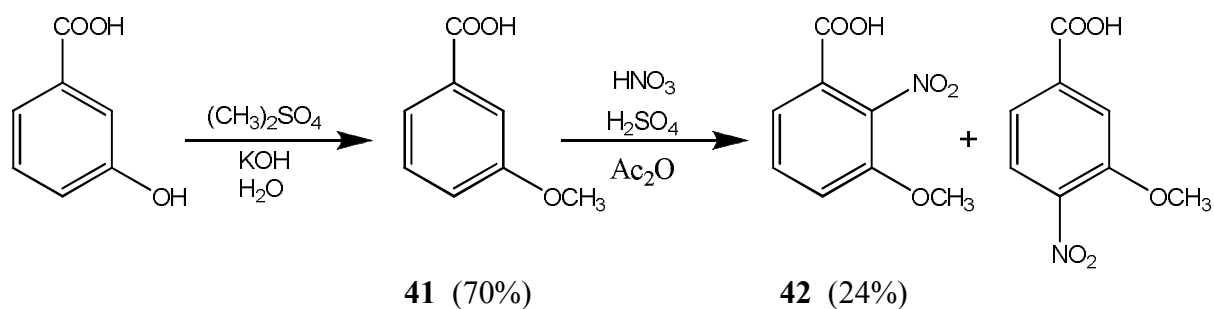


28. ábra

### 5.1.2. „B” szintézisút (előkísérlet)

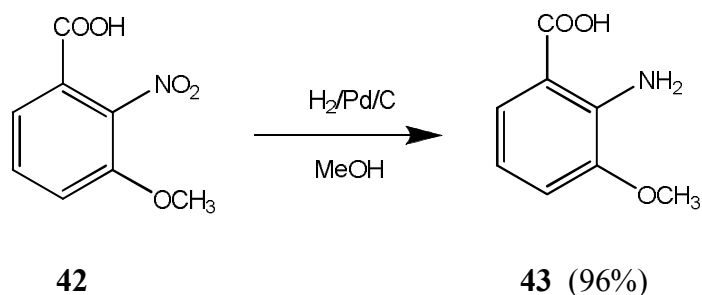
Az *(R,R)*-**19** akridono-18-korona-6-éter akridin-gyűrűjének 9-es helyzetében a karboxilcsoport kialakítására előkísérleteket végeztem. Az eljárás során több lépésben (31-35. ábra) kialakítottam az *(R,R)*-**47** akridono-18-korona-6-éter kulcsintermediert [39].

2-Hidroxi-benzoetsavat lúgos közegben dimetil-szulfáttal a fenolos hidroxilcsoportjain metileztem, a köztitermék káliumsóból a terméket sósavas savanyítással szabadítottam fel. A keletkezett **41** karbonsavat 100 %-os HNO<sub>3</sub> és cc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> elegyével nitráltam a karboxilcsoporthoz képest *orto* és *para* helyzetben. A két származékot etanolból történő átkristályosítással választottam szét, a *para*-származék az anyalúgban maradt, a további lépések során felhasznált **42** *orto*-származék pedig kikristályosodott (29. ábra).



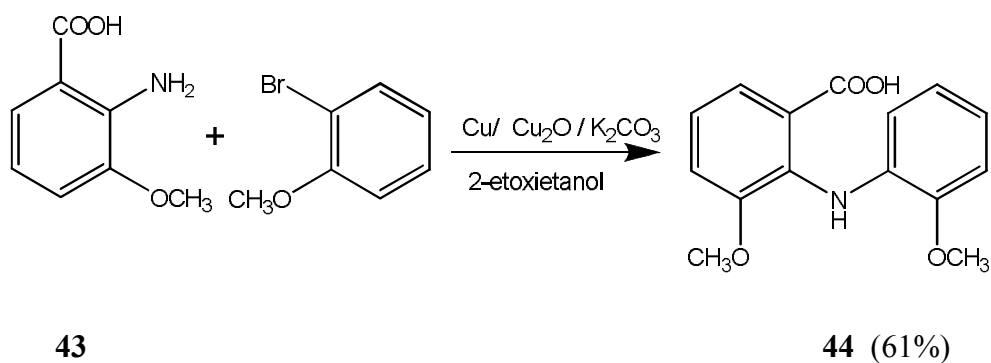
29. ábra

A **42** karbonsav nitrocsoportját Pd/C katalizátoron H<sub>2</sub> gázzal redukáltam (30. ábra).



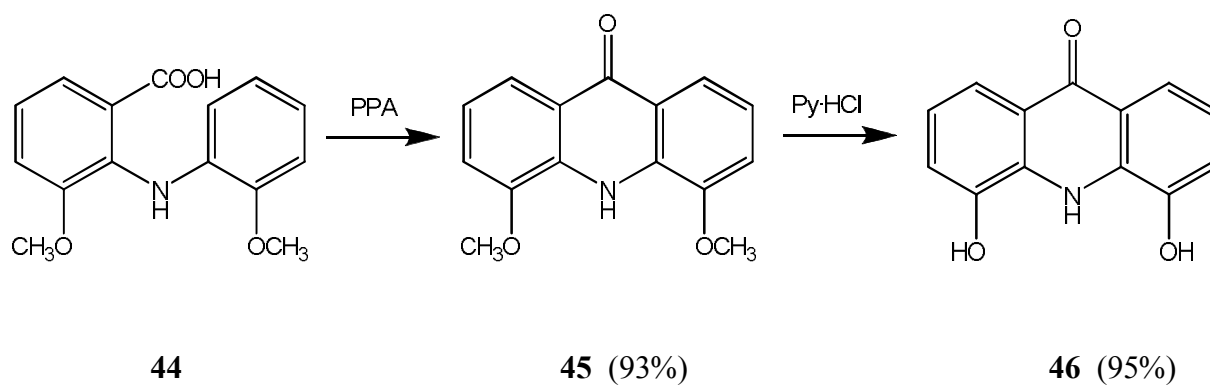
30. ábra

A katalitikus hidrogénezés során nyert **43** amint 2-brómanizollal Ullmann-reakcióban kapcsoltam, a 31. ábrán látható módon.



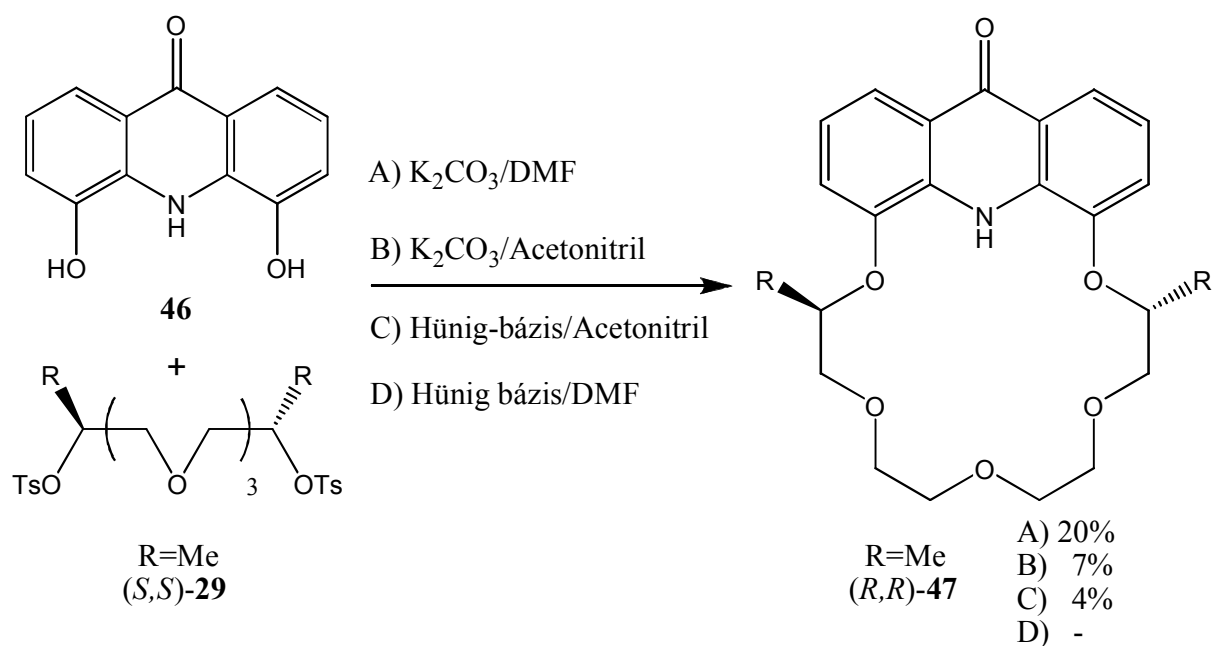
31. ábra

A keletkezett **44** *N*-aril-antranilsav-származékot polifoszforsav segítségével akridon-gyűrűvé zártam, majd a kapott **45** dimetoxiakridont piridínium-kloriddal demetileztem **46** dihidroxiakridont nyerve (32. ábra).



32. ábra

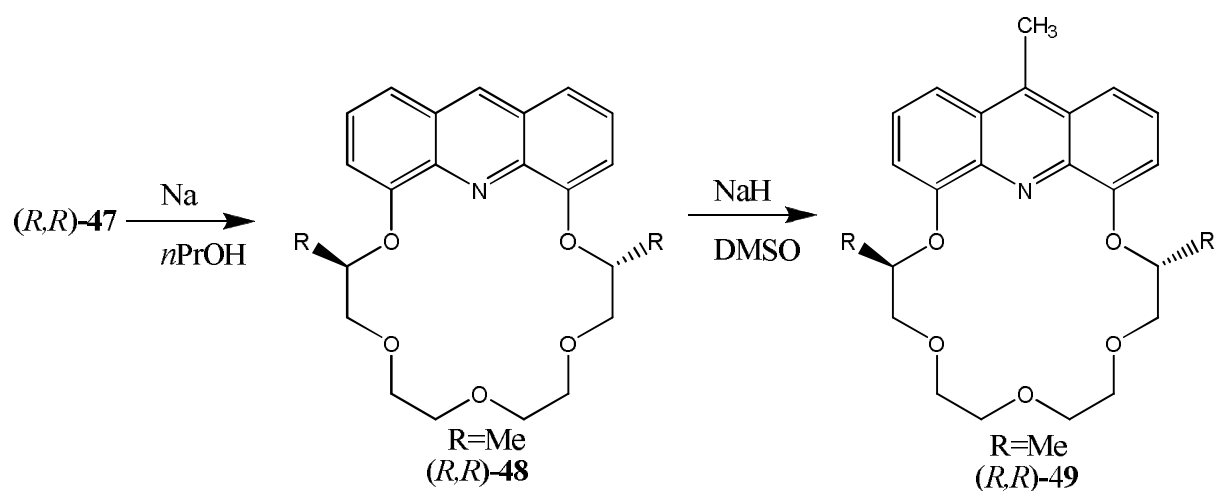
A **46** dihidroxiakridont a gyűrűzárás reakciókörülményeinek optimalizálása céljából négyféleképpen reagáltattam a kiralitáscentrumain metilcsoportokat tartalmazó (*S,S*)-**29** tetraetilénglikol-di-*p*-toluolszulfonáttal (33. ábra).



### 33. ábra

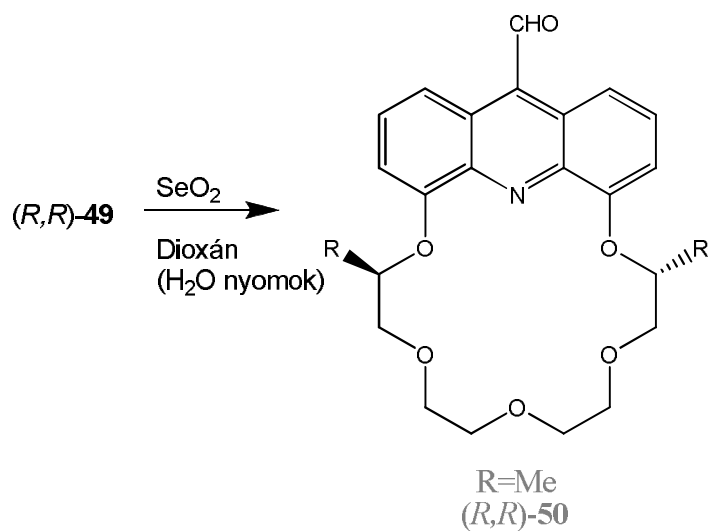
Az (R,R)-47 akridono-18-korona-6-éter [39] termelése a makrociklizáció reakciókörülményeitől jelentősen függött. Az első esetben  $\text{K}_2\text{CO}_3$  bázis jelenlétében, DMF oldószerrel használva a gyűrűzárást 20%-os termeléssel sikerült megvalósítani [39], az oldószerrel acetonitrilre cserélve a termelés 7%-ra csökkent. A  $\text{K}_2\text{CO}_3$  helyett Hünig-bázist (diizopropiletil-amin), oldószerként pedig acetonitrilt alkalmazva a termelés 4%-ra változott, az utóbbi reakciót DMF-ban végezve a makrociklizáció nem ment végbe.

Az (R,R)-47 akridono-18-korona-6-étert propil-alkoholban nátriummal akridin egységet tartalmazó (R,R)-48 koronaéterre redukáltam [75], majd a nyersterméket NaH-del DMSO-ban az akridingyűrű 9-es helyzetében szelektíven metileztem és így jutottam az (R,R)-49 metilszármazékhoz (34. ábra).



34. ábra

Az  $(R,R)\text{-49}$  metilszármazékot  $\text{SeO}_2$ -dal dioxánban  $(R,R)\text{-50}$  aldehyddé oxidáltam. Az  $(R,R)\text{-50}$  aldehyd jelenléte a 2,4-dinitro-fenilhidrazinnal végzett VRK-analízis alapján valószínűsíthető, ám a kis mennyiség miatt nem sikerült izolálnom, így a következő lépésként tervezett oxidációt  $(R,R)\text{-19}$  származékká még nem sikerült megvalósítani (35. ábra).

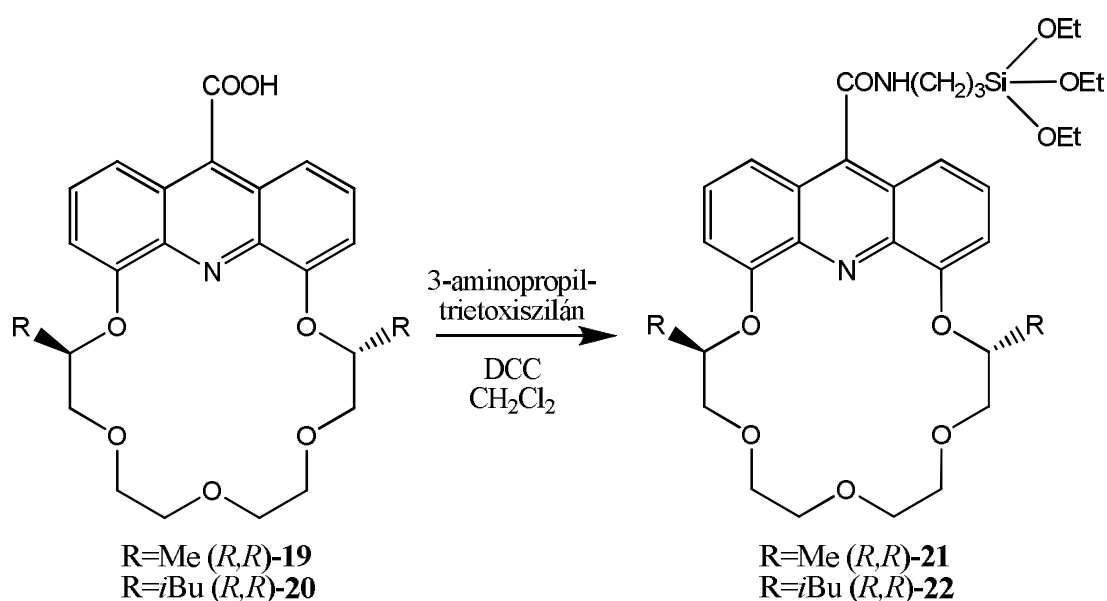


35. ábra

## 5.2. Az *(R,R)*-CSP-23 és *(R,R)*-CSP-24 állófázisok szintézise

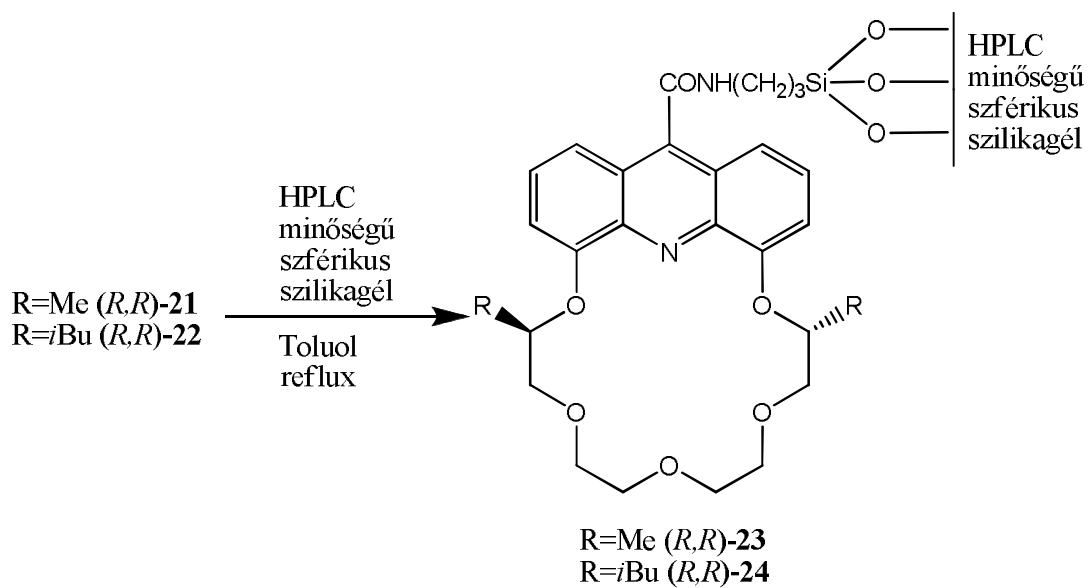
Végső célom volt az *(R,R)*-19 és *(R,R)*-20 makrociklusok, trietoxiszilil végcsoportot tartalmazó intermediereken keresztül, kovalens kötésekkel szilikagélhez történő rögzítése, így lehetővé vált a kapott királis állófázisok enantiomer szelektivitásának vizsgálata különböző királis vendégmolekulák enantiomerjeivel szemben.

Az irodalomban a piridin egységet tartalmazó koronaéterekre leírt eljárást követve [63] a karboxilcsoporttal rendelkező [*(R,R)*-19 és *(R,R)*-20] makrociklusokat 3-aminopropil-trietoxiszilánnal kondenzáltattam (36. ábra).



36. ábra

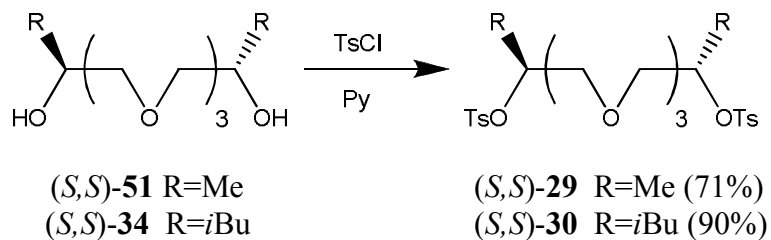
A rögzítésre alkalmas trietoxiszilil végcsoportot tartalmazó *(R,R)*-21 és *(R,R)*-22 koronaéter-származékokat szférikus HPLC minőségű szilikagéllal reagáltatva királis állófázisokat [*(R,R)*-CSP-23 és *(R,R)*-CSP-24] állítottam elő (37. ábra). Utóbbiak enantiomerfelismerő-képességét racém protonált primer aminok, aminosavak és azok származékainak rezolválásán keresztül vizsgáltuk folyadékkromatográfiával.



37. ábra

### 5.3. Az (S,S)-29 és (S,S)-30 ditozilátok előállítása

A kiralitáscentrumokon metil-, illetve izobutilcsoportot tartalmazó tetraetilénglikol származékokat piridinben TsCl-dal tozileztem, így jutottam a gyűrűzárásokhoz felhasznált (S,S)-29, illetve (S,S)-30 ditozilátokhoz (38. ábra) [34, 36].



38. ábra

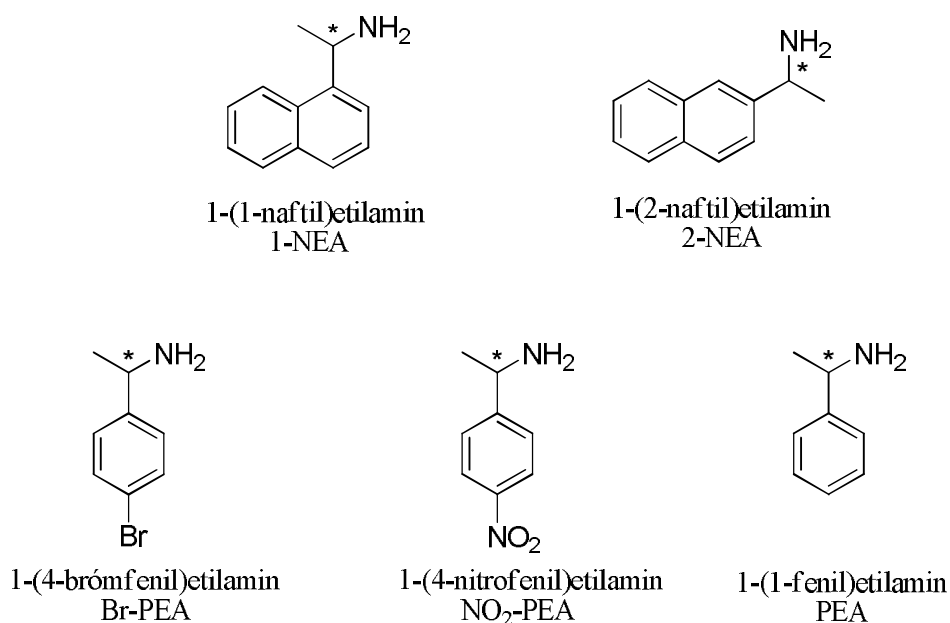
#### 5.4. A királis állófázisok alkalmazása protonált primer aminok enantiomerjeinek elválasztására

Az előállított királis állófázisokat *zagytöltés* módszerével üres acéloszlopba töltötték a Chiroquest Kft-ben.

A királis állófázisok enantiomerelválasztó-képességének vizsgálatára olyan vendégmolekulákat kellett választani, amelyekkel a szilárd hordozóhoz rögzített makrociklus három független kölcsönhatást tud kialakítani:

- A hárompontos hidrogénkötés kialakulásához a vendégmolekulának primer aminocsoportot kellett tartalmaznia.
- A  $\pi$ - $\pi$  kölcsönhatás kialakulásához a vendégmolekulának aromás gyűrűvel kellett rendelkeznie.
- A primer aminocsoportnak és az aromás gyűrűnek viszonylag közel kellett lennie egymáshoz (két-három szénatomnyi távolságra), hogy a sztérikus hatások érvényesülni tudjanak.

A Richter Gedeon Nyrt. Szintézistámogató Laboratóriumában a fenti kritériumoknak megfelelő 1-NEA a 2-NEA, a Br-PEA, a NO<sub>2</sub>-PEA és a PEA enantiomerjeivel (39. ábra) vizsgálták az új akridino-koronaéter alapú királis állófázisokat, a vendégmolekulákat a kutatócsoportunkban korábban előállították. A méréseket és a kiértékeléseket *Lévai Sándor* végezte.



39. ábra

#### 5.4.1. Az (*R,R*)-CSP-23 királis állófázis alkalmazása enantiomerek elválasztására

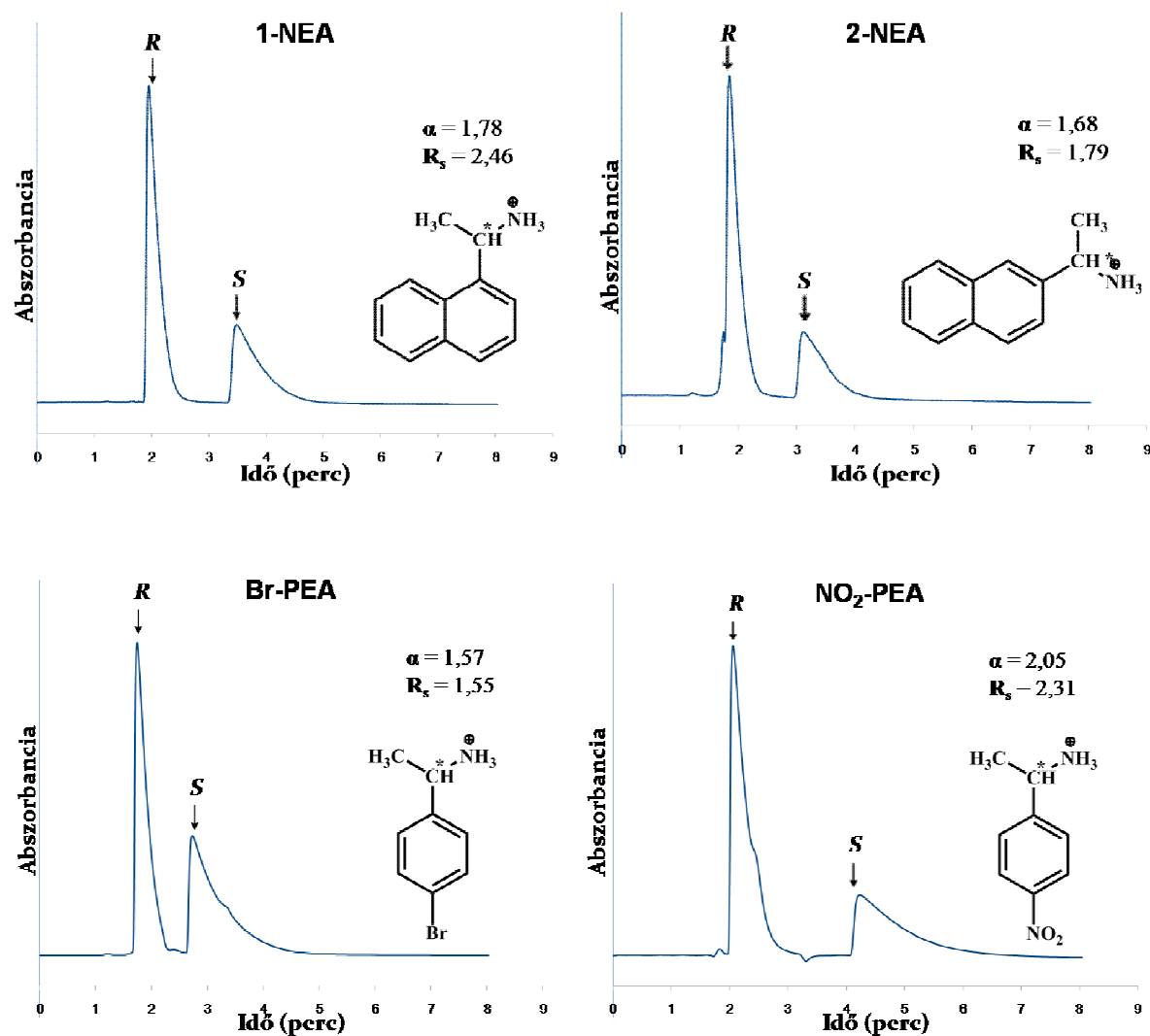
Az enantiomerfelismerő-képesség vizsgálata során állandó eluens összetételű elúciót (izokratikus körülmények) alkalmaztak 0,2% (V/V) hangyasav savas és 0,1% (V/V) trietil-amin bázikus módosítót tartalmazó metanol-acetonitril 1:4 arányú oldószerkeleggyel. A fenti eluens alkalmazásával optimális retenciós időket és hatékony elválasztást értek el 1 ml/perc áramlási sebesség alkalmazásával 25 °C-on. A savas módosítóra (hangyasav) a mozgófázisban az analitok primer aminoscsoportjának protonálása miatt volt szükség [50]. A bázikus módosítót pedig a szabad szilanolcsoportok dezaktiválására használták [76].

Mindegyik vizsgált vegyület esetében az (*R*)- és az (*S*)-enantiomerek 2:1 arányú keverékét használták, így meg tudták határozni az enantiomerek elúciós sorrendjét.

Valamennyi vizsgálat esetében alapvonal elválás figyelhető meg. Megállapítható, hogy minden esetben az (*R*)-enantiomer rendelkezett kisebb retenciós idővel, mint az antipódja (heterokirális preferencia). Ez az elúciós sorrend összhangban van a *Merrifield*-féle polimer gyantához [21] kovalens kötéssel rögzített királis állófázisok esetén tapasztaltakkal. A tapasztalt elúciós sorrend a heterokirális komplexek [úgy mint (*R,R*)-koronaéter-(*S*)-aralkilammónium só vagy (*S,S*)-koronaéter-(*R*)-aralkilammónium só] homokirális komplexekhez [úgy mint (*S,S*)-koronaéter-(*S*)-aralkilammónium só vagy (*R,R*)-koronaéter-(*R*)-aralkilammónium só] viszonyított nagyobb stabilitásával magyarázható [8, 10].

A legjobb szelektivitással (legnagyobb  $\alpha$  érték) elválasztott vendégmolekula a NO<sub>2</sub>-PEA volt, magasabb enantiomer szelektivitás érhető el, mint a Br-PEA vagy az 1-NEA, illetve 2-NEA esetében (40. ábra). Ez a tapasztalat feltehetőleg annak köszönhető, hogy a PEA-származékok kevésbé kiterjedt aromás rendszerrel rendelkeznek, mint a NEA-származékok, így a királis állófázis akridingyűrűjével erősebb  $\pi$ - $\pi$  vonzó kölcsönhatás tud kialakulni. Az erősebb vonzó kölcsönhatás következtében megnő a retenciós idő, és a kiralitáscentrumokon lévő alkilcsoportok enantiomer-megkülönböztető hatása jobban tud érvényesülni. A brómatom és a nitrocsoport eltérő induktív és a mezomer effektusának figyelembevételével megállapíthatjuk, hogy a Br-PEA aromás egysége elektronban gazdagabb, mint a NO<sub>2</sub>-PEA-é. Az elektronban gazdagabb aromás egység gyengébb  $\pi$ - $\pi$  vonzó kölcsönhatást tud kialakítani a királis állófázis elektronban gazdag akridingyűrűjével, ezáltal a NO<sub>2</sub>-PEA esetén nagyobb enantiomerszelektivitást lehet elérni.

Az *(R,R)*-CSP-23 állófázissal a leghatékonyabban (legnagyobb  $R_s$  érték) a 1-NEA enantiomerjeit sikerült elválasztani (40. ábra).



40. ábra

#### 5.4.2. Az (*R,R*)-CSP-24 királis állófázis alkalmazása enantiomerek elválasztására

Az enantiomerfelismerő-képesség vizsgálata során állandó eluens összetételű elúciót (izokratikus körülmények) alkalmaztak 0,2% (V/V) hangyasav savas és 0,1% (V/V) trietil-amin bázikus módosítót tartalmazó acetonitril-metanol 3:7 arányú oldószerkeleggyel. A fenti eluens alkalmazásával optimális retenciós időket és hatékony elválasztást értek el 1 ml/perc áramlási sebesség alkalmazásával 25 °C-on. Mindegyik vizsgált vegyület esetében az (*R*)- és az (*S*)-enantiomerek 2:1 arányú keverékét használták, így meg tudták határozni az enantiomerek elúciós sorrendjét.

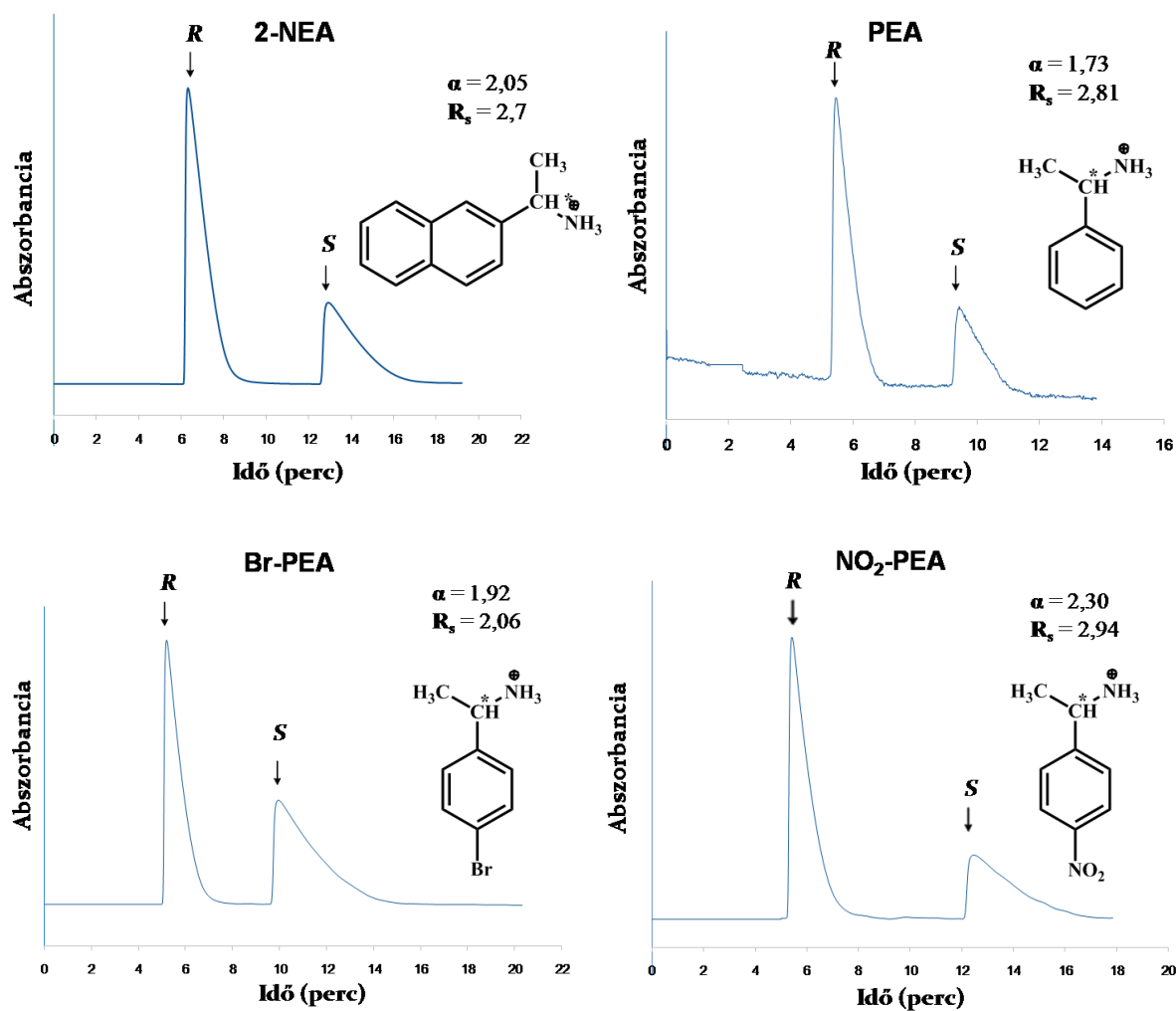
Valamennyi vizsgálat esetében alapvonal elválás figyelhető meg. Megállapítható, hogy minden esetben az (*R*)-enantiomer rendelkezett kisebb retenciós idővel, mint az antipódja (heterokirális preferencia).

A legjobb szelektivitással (legnagyobb  $\alpha$  érték) elválasztott vendégmolekula a NO<sub>2</sub>-PEA volt, magasabb enantiomer szelektivitást értek el, mint a Br-PEA vagy a PEA, illetve 2-NEA esetében (40. ábra), ez a jelenség az (*R,R*)-CSP-23 királis állófázisnál tapasztaltakkal magyarázható.

Az (*R,R*)-CSP-24 állófázissal a leghatékonyabban (legnagyobb  $R_s$  érték) a NO<sub>2</sub>-PEA enantiomerjeit sikerült elválasztani (41. ábra).

A 2.1. fejezetben leírtaknak megfelelően az enantiomer szelektivitást alapvetően a szterikus gátlás különbsége határozza meg, vagyis a gazdamolekula királításcentrumain minél nagyobb térkitöltésű és minél inkább gömbszimmetrikus csoportok jelenléte előnyösen hat az enantiomer szelektivitásra [6, 7, 8, 9].

Összevetve az (*R,R*)-CSP-23 és az (*R,R*)-CSP-24 királis állófázisokat megállapítható, hogy valamennyi vizsgált vegyületre a királításcentrumain izobutilcsoportot tartalmazó (*R,R*)-CSP-24 királis állófázis esetében szelektívebb és hatékonyabb elválasztás figyelhető meg (41. ábra és 42. ábra), vagyis a metilcsoportokhoz képest nagyobb térkitöltésű izobutilcsoportok az elválasztás szelektivitását és hatékonyságát javítják.



41. ábra

| Vizsgált vegyület    |          | (R,R)-CSP-23 | (R,R)-CSP-24 |
|----------------------|----------|--------------|--------------|
| 1-NEA                | $\alpha$ | 1,78         | -            |
|                      | $R_s$    | 2,46         | -            |
| 2-NEA                | $\alpha$ | 1,68         | <b>2,05</b>  |
|                      | $R_s$    | 1,79         | 2,7          |
| Br-PEA               | $\alpha$ | 1,57         | <b>1,92</b>  |
|                      | $R_s$    | 1,55         | 2,06         |
| NO <sub>2</sub> -PEA | $\alpha$ | 2,05         | <b>2,3</b>   |
|                      | $R_s$    | 2,31         | 2,94         |
| PEA                  | $\alpha$ | -            | 1,73         |
|                      | $R_s$    | -            | 2,81         |

42. ábra

## 6. Kísérleti rész

### 6.1. Alkalmazott anyagok és vizsgálati módszerek

Munkám alapját preparatív szerves kémiai munka képezi. A kiindulási anyagokat a Sigma-Aldrich Kft.-től szereztük be. A bepárlásokat csökkentett nyomáson rotációs vákuumbepárlóban végeztem.

A vegyületek előállítása során a reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) ellenőriztem. A kísérleti részben szereplő  $R_f$  értékek minden esetben Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) szilikagél, ill. Alumínium-oxid 60 F<sub>254</sub> neutrális E (Merck) lapra vonatkoznak.

Az előállított anyagok tisztítását és a termékelegyek szétválasztását normál-, ill. csökkentett nyomáson végzett frakcionált desztillációval, átkristályosítással, valamint oszlop- és rétegkromatográfiával végeztem. Az oszlopkromatográfiákhoz neutrális, aktivált Brockman I Alumínium-oxid, illetve Szilikagél 60 (70-200 mesh, Merck) adszorbenseket használtam. A preparatív vastagréteg-kromatográfiát szilikagél, Merck 60F<sub>254</sub>, 0,5 mm és 2 mm rétegvastagságú lapon (art száma: 1.05744, illetve 5717), illetve alumínium-oxid, Merck 150F<sub>254</sub>, 0,25 mm rétegvastagságú lapon (art száma: 1.05727) végeztem.

Az új vegyületeket fizikai állandóikkal (olvadás-, ill. forráspont, optikai forgatóképesség,  $R_f$ ) és spektroszkópiai adataikkal (IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR) jellemeztem. Az olvadáspontokat Boetius mikro olvadáspontmérő készüléken mértem (korrigálatlan értékek). Az optikai forgatóképesség meghatározását Perkin-Elmer 241 polariméterrel végeztem. Az infravörös spektrumok felvételét Bruker Alpha-T FT-IR típusú spektrométeren készítették. Az NMR spektrumokat Bruker DRX-500 Avance (<sup>1</sup>H-NMR: 500 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 125 MHz), illetve Bruker Avance 300 (<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 75 MHz) készülékeken deuterokloroformban vették fel.

## 6.2. A királis állófázisok HPLC körülmények között történő alkalmazása

Az oszlopok töltését a ChiroQuest Kft. munkatársa, *Varga Gábor* végezte el 500 bar nyomáson, Haskel pumpával zagytöltés módszerrel. A szilárd hordozó Superspher® (Si 60, Cat. No. 119609, Merck) a normál fázisú oszlopkromatográfiában használt gömb alakú HPLC szilikagél szorbens, melynek geometriai paraméterei: 4 µm-es részecskeméret, és 60 Å pórusátmérő. Az oszlop hossza 150 mm, átmérője 4 mm, anyaga rozsdamentes acél.

A nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiás vizsgálatokat a Richter Gedeon Nyrt. munkatársa, *Lévai Sándor* végezte el, az alkalmazott HPLC berendezés típusa: VWR HITACHI ELITE LaChrom Pump L-2310, Autosampler L2200, Column Oven L-2300, Diode Array Detector L-2450, Organizer. A vizsgálatok EZChrom ELITE vezérlő és kiértékelő szoftverrel történtek.

A kromatográfiás vizsgálatokhoz az oldódási és az UV-elnyelési tulajdonságoktól függően a vendégmolekulákból 1–5 mg/ml-es koncentrációjú metanolos oldatokat készítettek. A felhasznált vendégmolekulák (1-NEA, 2-NEA, PEA, Br-PEA és NO<sub>2</sub>-PEA) rendelkezésre álltak enantiomertiszta formában is.

A vendégmolekulákból az (*R,R*)-CSP-23 és (*S,S*)-CSP-24 királis állófázisok vizsgálata esetén *R:S* 2:1 arányú keverékeket készítettek, és az intenzitás-arányokból állapították meg az enantiomerek elúciós sorrendjét.

Az (*R,R*)-CSP-23 királis állófázis vizsgálata során izokratikus elúciót alkalmaztak metanol-acetonitril 1 : 4 arányú keverékével 0,2% hangyasav, illetve 0,1% trietil-amin módosítók jelenlétében. Az 1-NEA, 2-NEA és a NO<sub>2</sub>-PEA detektálásánál 280 nm hullámhosszon vizsgáltak, a Br-PEA esetében pedig 230 nm hullámhosszon.

Az (*R,R*)-CSP-24 királis állófázis esetében is izokratikus elúciót alkalmaztak acetonitril–metanol 3 : 7 arányú keverékével 0,2% hangyasav, illetve 0,1% trietil-amin módosítók jelenlétében. A 2-NEA, NO<sub>2</sub>-PEA és a Br-PEA detektálásánál 220 nm hullámhosszon vizsgáltak, a PEA esetén pedig 250 nm hullámhosszon.

Minden esetben 25 °C-os kolonnahőmérsékletet, és 1 ml/perc áramlási sebességet alkalmaztak. Az injektálási térfogat 2 µl volt.

### 6.3. Szintézisek

#### 6.3.1. *N*-(2-Metoxifenil)-formamid (25) előállítása (20. ábra)

Vízelvlasztó feltétellel ellátott 250 ml-es egynyakú gömblombikba bemértem 20,3 g (0,17 mol) *o*-anizidint, 20 ml hangyasavat és 100 ml diizopropil-étert. Vízelvlasztó feltétellel elválasztottam a keletkező vizet, eközben a melegítő olajfürdő hőmérsékletét 110 °C-on tartottam. A reakció lejátszódása után a lehűlt elegyről csökkentett nyomáson lepároltam a diizopropil-étert és a hangyasav feleslegét. A bepárolt anyagot 15 ml etanolból átkristályosítottam, majd levegőn szárítottam. A termék rózsaszínű kristályos anyag.

Termelés: 17,2 g (70%)

Olvadáspont: nyers termék: 73–83 °C (irodalmi op.: 72–75 °C [35])

átkristályosított termék: 84 °C (irodalmi op.: 83–86 °C [35])

VRK (SiO<sub>2</sub>): Aceton : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 20; R<sub>f</sub> = 0,3

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban leírtakkal [35].

#### 6.3.2. *N,N*-Bisz(2-metoxifenil)-formamid (26) előállítása (21. ábra)

CaCl<sub>2</sub>-os csővel és refluxhűtővel ellátott egynyakú 300 ml-es gömblombikba bemértem 17,5 g (0,115 mol) **25** formamidot, 16 ml (0,127 mol) 2-brómanizolt, 46 g (0,434 mol) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot, 0,59 g (9,3 mmol) rézport, 1,4 g (7,4 mmol) CuI-t és 80 ml Dowtherm oldószert.

A melegítő fürdő hőmérsékletét 230 °C-on tartottam 5 órán keresztül, ezután vékonyréteg kromatográfiás úton ellenőriztem a reakció előrehaladtát, amennyiben az még nem játszódott le (többször végeztem el a reakciót), további 0,5 g (8,7 mmol) rézport, 0,64 g (3,4 mmol) CuI-t tettem a reakcióelegybe, majd kevertettem további 4 órán át.

Az elegyet hagytam szobahőmérsékletre hűlni majd üvegszűrőn leszűrtem, a fel nem oldódó részeket 100 ml etil-acetáttal mostam, az etil-acetátot csökkentett nyomáson lepároltam, a Dowtherm oldószert pedig nagyvákuumon 70 °C-os olajfürdő alkalmazásával távolítottam el. A bepárlási maradékot 400 ml etil-acetátban és 400 ml vízben feloldottam, a fázisokat rázótölcsérben elválasztottam. A vizes fázist további 3×50 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázist 100 ml 10 %-os NaHSO<sub>3</sub> oldattal, 200 ml telített NaCl oldattal és 200 ml desztillált vízzel kiráztam. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrtem, csökkentett nyomáson bepároltam. A bepárlási maradékot üvegszűrőn éterrel mostam, levegőn szárítottam. A termék fehér, porszerű anyag.

Termelés: 23, 5 g (79%)

Olvadáspont: 106–107 °C (irodalmi op.: 107 °C [35])

VRK (SiO<sub>2</sub>): Aceton : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 20; R<sub>f</sub> = 0,47

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [35] leírtakkal.

### 6.3.3. *N,N*-Bisz(2-hidroxfenil)-formamid (27) előállítása (21. ábra)

Háromnyakú, argonatmoszféra alá helyezett gömblombikban 10,7 g (0,08 mol) AlCl<sub>3</sub>-ból és 500 ml klórbenzolból szuszpenziót készítettem, a szuszpenzióhoz 5,15 g (0,02 mol) **26** dimetoxi-származékot adagoltam. A melegítő olajfürdő hőmérsékletét 4 órán át 70 °C-on tartottam, végül a még meleg reakcióelegyet 6 ml 37%-os HCl és 0,5 l jeges víz elegyéhez öntöttem, a kiváló kristályokat szűrtem és 50 ml vízzel mostam. A levegőn szárított homokszínű kristályokat etilacetát-hexán elegyből átkristályosítottam.

Termelés: 3,4 g (74%)

Olvadáspont: 160 °C (irodalmi op.: 152–153 °C [35])

VRK (SiO<sub>2</sub>): Aceton : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 10; R<sub>f</sub> = 0,36

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [35] leírtakkal.

#### 6.3.4. 2-[(2-Hidroxifenil)amino]fenol (28) előállítása

##### A) módszer (21. ábra)

250 ml-es gömblobbikban 2,29 g (10 mmol) **27** formamid 120 ml etanollal képzett oldatához, argonatmoszféra alatt, 3,4 g (52 mmol) KOH 13,5 ml desztillált vízzel készített oldatát adtam. Az elegyet 2 órán keresztül forrásponton refluxáltattam. A reakció lejátszódását vékonyréteg kromatográfiás úton követtem. A lehűtött reakcióelegyet vákuumban bepároltam. A bepárlási maradékot 200 ml víz és 200 ml dietil-éter elegyében feloldottam, rázótolcsérben elválasztottam a fázisokat. A vizes fázist további 2×200 ml dietil-éterrel extraháltam, az egyesített szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrtem végül csökkentett nyomáson bepároltam. A termék szürke színű olajos anyag.

Termelés: 1,4 g (70%)

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 20; R<sub>f</sub> = 0,5

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [77] leírtakkal.

##### B) módszer (22. ábra)

100 ml-es gömblobbikba bemértem 10,9 g (100 mmol) *o*-amino-fenolt és 50 ml 1 M-os sósavat. A sósavas szuszpenziót szárazra pároltam, majd a hőmérsékletet 40 percig 240 °C-on tartottam. A lehűlt reakcióelegyet 50 ml etil-acetátban oldottam és választótölcsérbe öntöttem. 15-15 ml vízzel, majd telített Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-oldattal, végül telített NaCl-oldattal mostam. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrtem, csökkentett nyomáson bepároltam. A kapott nyersterméket flash-kromatográfiával tisztítottam.

Termelés: 5,1 g (25%)

Flash-kromatográfia (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 20

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [77] leírtakkal.

**6.3.5. (6*R*,16*R*)-6,16-Dimetil-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22*H*-  
dibenzo[*n,q*][1,4,7,10,13,16] pentaoxazaciklooktadecin-22-karbaldehid  
[(*R,R*)-31] előállítása (23. ábra)**

250 ml-es, háromnyakú, argonatmoszféra alá helyezett gömblombikba 1,5 g (6,54 mmol) **27** formamidot és 3,8 g (7,2 mmol) (*S,S*)-**29** dimetil-szubsztituált tetraetilénglikol-di-*p*-toluolszulfonátot, 5,1 g (37 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot és 70 ml acetonitrilt tettem. A reakcióelegyet 7 napig 50 °C-on kevertettem. A lehűlt reakcióelegyről eltávolítottam az oldószert, a bepárlási maradékot 200 ml víz és 200 ml diklórmetán elegyében feloldottam, a fázisokat rázótolcsérben alaposan összeráztam, elválasztottam. A szerves fázist 100 ml telített NaCl-oldattal mostam, MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem majd bepároltam. A nyersterméket flash-kromatográfiás úton tisztítottam. A termék vörösbarna színű olajos anyag.

Termelés: 1,49 g (56%)

Flash-kromatográfia (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Toluol = 1 : 2, majd 1 : 1

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Toluol = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,2

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [35] leírtakkal.

**6.3.6. (6*R*,16*R*)-6,16-Diizobutil-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22*H*-  
dibenzo[*n,q*][1,4,7,10,13, 16] pentaoxazaciklooktadecin-22-karbaldehid  
[(*R,R*)-32] előállítása**

**A) módszer (23. ábra)**

250 ml-es, háromnyakú, argonatmoszféra alá helyezett gömblombikba 1 g (4,4 mmol) **27** formamidot és 3 g (4,84 mmol) (*S,S*)-**30** diizobutil-szubsztituált tetraetilénglikol-di-*p*-toluolszulfonátot, 5,1 g (37 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot és 70 ml acetonitrilt tettem. A reakcióelegyet 7 napig 50 °C-on kevertettem. A lehűlt reakcióelegyről eltávolítottam az oldószert, a bepárlási maradékot 200 ml víz és 200 ml diklórmetán elegyében feloldottam, a fázisokat rázótolcsérben alaposan összeráztam, elválasztottam. A szerves fázist 100 ml telített NaCl-oldattal mostam, MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem majd bepároltam. A nyersterméket flash-kromatográfiás úton tisztítottam. A termék vörös színű olajos anyag.

Termelés: 810 mg (37%)

Flash-kromatográfia (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Toluol = 1 : 2, majd 1 : 1

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Toluol = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,64

$[\alpha]_D^{25} = -27,8^\circ$  (c = 0,54; CHCl<sub>3</sub>)

IR(film)  $\nu_{\max} = 1692, 1596, 1496, 1456, 1328, 1276, 1244, 1120 \text{ cm}^{-1}$

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta = 0,82\text{--}0,92$  (m, 12H, Me); 1,25–1,71 (m, 6H, CH és CH<sub>2</sub> (iBu)); 3,06–3,35 (m, 12H, O-CH<sub>2</sub>); 4,48–4,55 (m, 2H, CH); 6,91–7,48 (m, 8H, Ar-H); 8,51 (s, 1H, CH=O)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta = 22,37; 23,08; 23,39; 24,16; 24,42; 24,65; 40,83; 40,95; 70,83; 70,92; 71,00; 71,12; 73,54; 73,67; 74,67; 74,86; 113,673; 113,78; 119,68; 119,79; 128,01; 128,20; 129,55; 129,76; 130,75; 131,39; 153,51; 153,83; 163,68$

## B) módszer (25. ábra)

200 ml-es, Argon alá helyezett gömblobbikban 1 g (4,4 mmol) **27** formamidot, 3,43 g (13,09 mmol) PPh<sub>3</sub>-t, 2 g (6,54 mmol) (*S,S*)-**34** diizobutil-szubsztituált tetraetilenglikolt kevertettem 60 ml THF-ben szobahőmérsékleten, majd Pasteur-pipettával 2,65 g (13,09 mmol) DIAD és 10 ml THF elegyét csepegtettem hozzá. A kezdetben mézszínű elegy a becsepegtetés hatására fehér lett, majd 30 perc múlva újra felvette eredeti színét. A reakcióelegy kevertetését 1 napig folytattam, majd az oldószert lepároltam. A nyersterméket szilikagélen végzett flash-kromatográfiával tisztítottam.

Termelés: 158 mg (7%)

Flash-kromatográfia (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Toluol = 1 : 2, majd 1 : 1

Az anyag spektroszkópai adatai megegyeznek az A) módszerrel készült termékével.

**6.3.7. (6*R*,16*R*)-6,16-Dimetil-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22*H*-dibenzo[*n,q*]  
[1,4,7,10,13,16]pentaoxazaciklooktadecin [(*R,R*)-35] előállítása (26. ábra)**

50 ml-es, argon alá helyezett gömblombikba bemértem 1,49 g (3,61 mmol) (*R,R*)-31 *N*-formilszármazékot és 30 ml metanolt. Az oldathoz 5 ml cc. HCl-ot csepegtettem. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten, majd 20 órán át 50 °C-on kevertettem. A lehűlt elegyhez 10 ml vizet adtam, majd 10%-os KOH-oldattal a kémhatást pH=7-re állítottam. Az elegyet 100 ml, majd 2×50 ml etil-acetáttal extraháltam, a szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem majd bepároltam. A termék barna színű olaj.

Termelés: 1,25 g (90%)

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Toluol = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,4

Az anyag spektroszkópai adatai megegyeznek az irodalomban [35] leírtakkal.

**6.3.8. (6*R*,16*R*)-6,16-Diizobutil-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22*H*-dibenzo[*n,q*]  
[1,4,7,10,13,16]pentaoxazaciklooktadecin [(*R,R*)-36] előállítása**

**A) módszer (26. ábra)**

50 ml-es, argon alá helyezett gömblombikba bemértem 810 mg (1,62 mmol) (*R,R*)-32 *N*-formilszármazékot és 25 ml metanolt. Az oldathoz 3 ml cc. HCl-ot csepegtettem. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten, majd 24 órán át 50 °C-on kevertettem. A lehűlt elegyhez 10 ml vizet adtam, majd 10%-os KOH-oldattal a kémhatást pH=7-re állítottam. Az elegyet 100 ml, majd 2×50 ml etil-acetáttal extraháltam, a szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem majd bepároltam. A termék vörösbarna színű olaj.

Termelés: 707 mg (92%)

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Toluol = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,9

IR(film)  $\nu_{\max}$  = 1596, 1524, 1496, 1464, 1332, 1240, 1120 cm<sup>-1</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = -15 ° (c = 0,266; CHCl<sub>3</sub>)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  = 0,82–0,92 (m, 12H, Me); 1,57–1,72 (m, 6H, CH és  $\text{CH}_2(i\text{Bu})$ ); 3,6–3,83 (m, 12H, O- $\text{CH}_2$ ). 4,48–4,53 (3H, CH és NH); 6,82–7,31 (m, 8H, Ar-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  = 22,06; 22,85; 23,22; 23,41; 24,29; 25,04; 39,45; 40,71; 70,67; 71,14; 71,88; 72,73; 114,38; 117,04; 120,27; 121,19; 128,04; 129,81; 134,45; 134,74; 144,62; 147,73

### B) módszer (27. ábra)

250 ml-es, háromnyakú, argonatmoszféra alá helyezett gömblombikba 1 g (5 mmol) **28** diolt és 2,92 g (5,5 mmol) (*S,S*)-**30** diizobutil-szubsztituált tetraetilenglikol-di-*p*-toluolszulfonátot, 6,91 g (50 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -at és 70 ml acetonitrilt mértem. A reakcióelegyet 10 napig 50 °C-on kevertettem. A lehűlt reakcióelegyről eltávolítottam az oldószert, a bepárlási maradékot 200 ml víz és 200 ml diklórmetán elegyében feloldottam. A fázisokat választótölcsérben alaposan összeráztam, majd elválasztottam. A szerves fázist 100 ml telített NaCl-oldattal mostam,  $\text{MgSO}_4$ -on szárítottam, szűrtem majd bepároltam. A nyersteget szilikagélen végzett flash-kromatográfiás úton tisztítottam etil-acetát : toluol = 1 : 2 eluens alkalmazásával.

Termelés: 0,35 g (15%)

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az A) módszerrel készült termékével.

### 6.3.9. (*9R,19R*)-9,19-Dimetil-9,10,12,13,15,16,18,19-oktahidroindolo[7,1-*no*] [1,4,7,10,13,16]benzopentaoxazaciklooktadecin-1,2-dion [(*R,R*)-**39**] előállítása (28. ábra)

#### (*R,R*)-**37** köztitermék előállítása

50 ml-es, argon alá helyezett gömblombikba 620 mg (1,61 mmol) (*R,R*)-**35** difenilamin egységet tartalmazó makrociklust és 25 ml toluolt tettem. Az oldathoz szobahőmérsékleten 0,3 ml (3,08 mmol) oxalil-kloridot csepegtettem. A gázfejlődés megszűnéséig, körülbelül 1 órán át 70 °C-on kevertettem az elegyet, majd lehűlés után az illékony komponenseket lepároltam.

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc, R<sub>f</sub> = 0,45

(R,R)-39 termék előállítása

Az (R,R)-37 nyers savkloridot feloldottam 15 ml brómbenzolban és 50 mg jódkristályt mértem hozzá. Az így kapott reakcióelegyet 1 órán át forraltam. Az oldószert lepároltam. A nyerterméket szilikagélen végzett flash-kromatográfiás úton tisztítottam etil-acetát eluens alkalmazásával. A termék vörös színű olaj.

Termelés: 100 mg (15%)

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc, R<sub>f</sub> = 0,36

Az anyag spektroszkópai adatai megegyeznek az irodalomban [35] leírtakkal.

**6.3.10. (9R,19R)-9,19-Diizobutil-9,10,12,13,15,16,18,19-oktahidroindolo[7,1-*no*]**

**[1,4,7,10,13,16]benzopentaoxazaciklooktadecin-1,2-dion [(R,R)-40] előállítása (28. ábra)**

(R,R)-38 köztitermék előállítása

50 ml-es, argon alá helyezett gömblombikba 1,45 g (3,08 mmol) (R,R)-36 difenilamin egységet tartalmazó makrociklust és 30 ml toluolt tettem. Az oldathoz szobahőmérsékleten 0,6 ml (6,16 mmol) oxalil-kloridot csepegtettem. A gázfejlődés megszűnéséig, körülbelül 2 órán át 70 °C-on kevertettem az elegyet, majd lehűlés után az illékony komponenseket lepároltam.

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Toluol = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,7

(R,R)-40 termék előállítása

Az (R,R)-38 nyers savkloridot feloldottam 25 ml brómbenzolban és 75 mg jódkristályt mértem hozzá. Az így kapott reakcióelegyet 2 órán át forraltam. Az oldószert lepároltam. A nyerterméket szilikagélen végzett flash-kromatográfiás úton tisztítottam etil-acetát : toluol = 1 : 2 eluens alkalmazásával. A termék vörös színű olaj.

Termelés: 340 mg (21%)

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Toluol = 1 : 1, R<sub>f</sub> = 0,8

IR(film)  $\nu_{\max}$  = 1740, 1608, 1496, 1364, 1280, 1124  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +55,4^{\circ}$  ( $c = 1,01$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  = 0,75–0,86 (m, 12H, Me); 1,32–1,58 (m, 6H, CH és  $\text{CH}_2$  (iBu)); 3,23–3,63 (m, 12H, O- $\text{CH}_2$ ); 4,26–4,29 (m, 1H, CH); 4,47–4,49 (m, 1H, CH); 6,96–7,38 (m 7H, Ar-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 22,96; 23,12; 23,18; 24,42; 24,85; 40,80; 40,86; 71,19; 71,28; 71,44; 71,60; 73,37; 74,09; 76,39; 76,64; 112,84; 117,13; 120,04; 121,36; 124,23; 124,34; 126,11; 129,82; 130,07; 141,50; 145,84; 154,33; 159,02; 183,84

#### 6.3.11. (7*R*,17*R*)-7,17-Dimetil-6,9,12,15,18-pentaoxa-25-azoniatetraciko

[21.3.1.0<sup>5,26</sup>.0<sup>19,24</sup>]heptakoz-1(27),2,4,19,21,23,25-heptaén-27-karboxilát

[(*R,R*)-19] előállítása (28. ábra)

50 ml-es gömblombikban 100 mg (0,23 mmol) (*R,R*)-**39** izatin-származékot, 1 ml 25%-os TMAH-ot és 15 ml desztillált vizet tettem, majd az így kapott elegyet 2 órán át refluxáltattam. A lehűlt elegyet 3×50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -nal extraháltam. Az egyesített szerves fázist  $\text{MgSO}_4$ -on szárítottam, szűrtem végül bepárooltam.

A nyersterméket szilikagélen végzett flash-kromatográfiás úton tisztítottam metanol : diklórmetán = 1 : 10 eluens alkalmazásával. A termék világosbarna olaj.

Termelés: 17 mg (17%)

VRK: Metanol :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 1 : 10;  $R_f$  = 0,3

IR(film)  $\nu_{\max}$  = 1600, 1472, 1384, 1340, 1272, 1096  $\text{cm}^{-1}$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22,4^{\circ}$  ( $c = 0,71$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  = 1,57 (br s, 6H, Me); 3,57–4,19 (m, 12H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,57 (br s, 2H, CH); 6,43 (d, 2H, Ar-H); 6,94 (t, 2H, Ar-H); 7,68 (d, 2H, Ar-H)

**6.3.12. (3*R*,13*R*)-3,13-Diizobutil-2,5,8,11,14-pentaoxa-26-azatetraciko  
[13.9.3.0<sup>19,27</sup>.0<sup>21,25</sup>]heptakoz-1(25),15,17,19,21,23,26-heptaén-20-karboxilát  
[(*R,R*)-20] előállítása (28. ábra)**

50 ml-es gömblombikban 370 mg (0,7 mmol) (*R,R*)-**40** izatin-származékot, 3 ml 25%-os TMAH-ot és 25 ml desztillált vizet tettem, majd az így kapott elegyet 4 órán át forraltam. A lehűlt elegyet 3×75 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal extraháltam. Az egyesített szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem végül bepároltam.

A nyersterméket szilikagélen végzett flash-kromatográfiás úton tisztítottam metanol : diklórmétán = 1 : 10 eluens alkalmazásával. A termék világosbarna olaj.

Termelés: 59 mg (16%)

VRK: Metanol : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 10; R<sub>f</sub> = 0,5

IR(film)  $\nu_{\max}$  = 1664, 1598, 1496, 1467, 1260, 1090, 1030, 854, 800, 746, 637 cm<sup>-1</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22,2^{\circ}$  (c = 0,54; CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  = 1,38–1,91 (m, 18H, iBu); 3,45–4,06 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>); 4,41 (br s, 2H, CH); 6,38 (br s, 2H, Ar-H); 6,88 (br s, 2H, Ar-H); 7,65 (br s, 2H, Ar-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  = 22,53; 23,39; 25,43; 37,64, 69,65; 71,05; 72,23; 73,36; 107,99; 120,35; 122,31; 124,25; 139,75; 151,03; 151,07; 165,99

### 6.3.13. 3-Metoxibenzoésav (41) előállítása (29. ábra)

Négynyakú, 1 literes, argon alá helyezett gömblombikban 27,62 g (0,2 mol) 3-hidroxi-benzoésavat 31,8 g KOH és 318 ml víz előre elkészített oldatában feloldottam. Külső vízhűtés alkalmazása mellett, oldalszáras csepegtetőtölcséren keresztül, az erőteljesen kevert oldathoz 23,7 ml (0,25 mol) dimetil-szulfátot csepegtettem. Eközben figyeltem arra, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 40 °C fölé. A becsepegtetés után a reakcióelegyet 30 percig forrásban lévő vízfürdőn melegítettem a reakció teljessé tétele és az át nem alakult dimetil-szulfát elbontása érdekében. A kémhatást pH-papírral ellenőriztem, ha nem volt elég lúgos az oldat akkor szilárd KOH-ot tettem hozzá. A reakcióelegyet lehűlés után 1×300 ml, majd 3×150 ml éterrel kiráztam. A vizes fázist 37%-os HCl oldattal pH=1-ig savanyítottam, a csapadékos oldatot hűtőszekrénybe tettem. Másnap a fehér kristályokat kiszűrtem, infralámpa alatt szárítottam.

Termelés: 21,3 g (70%)

Olvadáspont: 106 °C (irodalmi op.: 106–108 °C [78])

### 6.3.14. 3-Metoxi-2-nitrobenzoésav (42) előállítása (29. ábra)

Háromnyakú gömblombikba bemértem 20 g (0,131 mol) **41** karbonsavat és 160 ml frissen desztillált ecetsavanhidridet. Az elegyet a **41** feloldódásáig szobahőmérsékleten kevertettem, majd szárazjég-aceton hűtőkeverékkel -15 °C-ra hűtöttem. Oldalszáras csepegtetőtölcséren keresztül, 3 óra alatt, 7,3 ml cc.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> és 7,3 ml 100%-os HNO<sub>3</sub> alkotta nitráló elegyet csepegtettem be. Eközben a hőmérsékletet végig -10 °C alatt tartottam. A reakcióelegyet 800 g jég és 200 ml desztillált víz elegyére több részletben ráöntöttem, a kiváló kristályokat üvegszűrőn szűrtem, desztillált vízzel mostam, majd infralámpa alatt szárítottam. A nyersterméket 300 ml etanolból csontszén hozzáadásával átkristályosítottam. Az átlátszó kristályokat levegőn szárítottam.

Termelés: 6,2 g (24%)

Olvadáspont: 260 °C (irodalmi op.: 260 °C [79])

### 6.3.15. 2-Amino-3-metoxibenzoésav (43) előállítása (30. ábra)

150 ml-es gömblombikba bemértem 4,9 g (0,025 mol) **42** nitrobenzoésavat, 0,59 g palládium-szén katalizátort, argon alá helyeztem a rendszert, 50 ml metanolt becsepegtettem, végül hidrogénnel többször átöblítettem. Megindítottam a mágneses keverést, a reakció lejátszódása után argonnal átöblítettem a rendszert és vékonyréteg kromatográfiás úton ellenőriztem a reakció végbemenetelét. A reakcióelegyet szűrőpapíron szűrtem, kevés metanollal mostam, végül a szűrletet csökkentett nyomáson bepároltam. A termék világosbarna szilárd anyag.

Termelés: 4,1 g (96%)

Olvadáspont: 169 °C (irodalmi op.: 169–170 °C [80])

VRK: Ecetsav : Toluol = 1 : 3;  $R_f = 0,7$

Az anyag spektroszkópai adatai megegyeznek az irodalomban [80] leírtakkal.

### 6.3.16. *N*-(2-Metoxifenil)-3-metoxiantranilsav (44) előállítása (31. ábra)

Háromnyakú 250 ml-es gömblombikba bemértem 4,6 g (27,5 mmol) **43** karbonsavat, 5,66 g (30,4 mmol) 2-brómanizolt, 3,68 g (26,6 mmol) finoman elporított  $K_2CO_3$ -ot, 40 mg rézport, 40 mg réz-(I)-oxidot és 16 ml 2-etoxietanolt. A reakcióelegyet argon atmoszféra alatt, 140 °C-os olajfürdőn 1 hétig kevertettem. A lehűlt elegyről lepároltam az oldószert, a párlási maradékot 200 ml etil-acetát, 200 ml desztillált víz és 10 ml ecetsav elegyében feloldottam. Választótölcsérben elválasztottam a szerves és a vizes fázist, a vizes fázist további 3×100 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázist 2×100 ml telített NaCl-oldattal extraháltam,  $MgSO_4$ -on szárítottam, szűrtem, majd bepároltam. A nyersterméket 30 ml/l g toluolból csontszén hozzáadása mellett átkristályosítottam. A termék aranysárga színű kristályos anyag.

Termelés: 4,5 g (61%)

Olvadáspont: 176–177 °C (irodalmi op.: 176–177 °C [81])

VRK ( $SiO_2$ ): EtOAc : Hexán = 1 : 2;  $R_f = 0,17$

Az anyag spektroszkópai adatai megegyeznek az irodalomban [81] leírtakkal.

#### 6.3.17. 4,5-Dimetoxiakridin-9(10*H*)-on (45) előállítása (32. ábra)

Reflux hűtővel ellátott egynyakú gömblombikba bemértem 3,5 g (0,013 mol) **44** antranilsav-származékot és 52,2 g polifoszforsavat, a keveréket erős kevertetés mellett, olajfürdőn 130 °C-ra melegítettem. 4 óra elteltével az elegyet 80 °C-ra hagytam hűlni, majd erős kevertetés mellett 1 l meleg vízre öntöttem. A kiváló világosbarna kristályokat 1 órán át kevertettem, majd üvegszűrőn szűrtem, 3×50 ml vízzel átmostam, végül infralámpa alatt szárítottam.

Termelés: 3,03 g (93%)

Olvadáspont: 273–276 °C (irodalmi op.: 277–278 °C (AcOH) [81])

VRK (SiO<sub>2</sub>): Metanol : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 20; R<sub>f</sub> = 0,7

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [81] leírtakkal.

#### 6.3.18. 4,5-Dihidroxiakridin-9(10*H*)-on (46) előállítása (32. ábra)

Refluxhűtővel ellátott 250 ml-es egynyakú gömblombikba 39,2 g piridínium-kloridot tettem. Erőteljes kevertetés mellett a hőmérsékletet 180 °C-ra növeltem, ekkor portölcséren keresztül 2,8 g (0,011 mol) **45** dimetoxiakridont adagoltam be és a refluxhűtőt üres CaCl<sub>2</sub>-os csőre cseréltem mely alá Erlenmeyer lombikot tettem a lecsepegő piridin felfogásához. 2 órán át a hőmérsékletet 210 °C-on tartottam, a reakcióelegy lehűlése után a lombik tartalmát 600 ml meleg vízre öntöttem, a kiváló sötétzöld kristályokat egy éjszakán át kevertettem. Másnap üvegszűrőn szűrtem, 2×50 ml desztillált vízzel mostam. Levegőn, majd exsikkátorban (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> töltet) szárítottam.

Termelés: 2,38 g (95%)

Olvadáspont: >360 °C (irodalmi op.: >360 °C [81])

VRK (SiO<sub>2</sub>): Metanol : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1 : 10; R<sub>f</sub> = 0,5

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [81] leírtakkal.

### 6.3.19. (3*R*,13*R*)-3,13-Dimetil-2,5,8,11,14-pentaoxa-26-azatetraciklo

[13.9.3.0.<sup>19;27</sup>.0<sup>21;25</sup>]heptakoz-1(24),15,17,19(27),21(25),22-hexaén-20(26*H*)-on  
[(*R,R*)-47] előállítása (33. ábra)

#### A) módszer

Refluxhűtővel ellátott, argon alá helyezett, 250 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértem 1 g (4,4 mmol) **46** diolt, 2,57 g (4,84 mmol) (*S,S*)-**29** dimetil-szubsztituált tetraetilénglikol-di-*p*-toluolszulfonátot, 6,08 g (44 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot és 150 ml DMF-ot. A szuszpenziót 1 hétig 50 °C-on kevertettem. A lehűlt elegyről 35 °C-on, csökkentett nyomáson lepároltam a DMF-ot. A bepárolt anyagot 400 ml etil-acetát és 400 ml desztillált víz elegyében feloldottam, a két fázist rázótolcsérben elválasztottam. A vizes fázist további 3×100 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, bepároltam. A nyersterméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiás úton tisztítottam, etil-acetát : hexán = 4:1 eluens alkalmazásával. A termék halványsárga kristályos anyag.

Termelés: 330 mg (20%)

Olvadáspont: 207 °C (irodalmi op.: 203–205 °C (EtOH) [39])

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Hexán = 4 : 1; R<sub>f</sub> = 0,3

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [39] leírtakkal.

#### B) módszer

A) módszerrel azonos módon állítottam elő az (*R,R*)-**47** makrociklust, azonban DMF helyett acetonitrilt használtam oldószerként.

Refluxhűtővel ellátott, argon alá helyezett, 250 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértem 1 g (4,4 mmol) **46** diolt, 2,57 g (4,84 mmol) (*S,S*)-**29** dimetil-szubsztituált tetraetilénglikol-di-*p*-toluolszulfonátot, 6,08 g (44 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot és 150 ml acetonitrilt. A szuszpenziót 1,5 hétig 50 °C-on kevertettem. A lehűlt elegyről csökkentett nyomáson lepároltam az acetonitrilt. A bepárolt anyagot 400 ml etil-acetát és 400 ml desztillált víz elegyében feloldottam, a két fázist rázótolcsérben elválasztottam. A vizes fázist további 3×100 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázist MgSO<sub>4</sub>-tal szárítottam, bepároltam. A nyersterméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiás úton tisztítottam, etil-acetát : hexán = 4:1 eluens alkalmazásával. A termék világosbarna kristályos anyag.

Termelés: 115 mg (7%)

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [39] leírtakkal.

### C) módszer

A) módszerrel azonos módon állítottam elő az *(R,R)*-**47** makrociklust, azonban bázisként  $K_2CO_3$  helyett Hünig-bázist, oldószerként DMF helyett acetonitrilt használtam. Refluxhűtővel ellátott, argon alá helyezett, 100 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértem 0,5 g (2,2 mmol) **46** diolt, 1,29 g (2,42 mmol) *(S,S)*-**29** dimetil-szubsztituált tetraetilénglikoldi-*p*-toluolszulfonátot, 4 ml (22 mmol) Hünig-bázist és 50 ml acetonitrilt. A szuszpenziót 2 hétig 50 °C-on kevertettem. A lehűlt elegyről lepároltam az acetonitrilt. A bepárolt anyagot 200 ml etil-acetát és 200 ml desztillált víz elegyében feloldottam, a két fázist rázótolcsérben elválasztottam. A vizes fázist további 3×50 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázist  $MgSO_4$ -tal szárítottam, csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiás úton tisztítottam, etil-acetát : hexán = 4:1 eluens alkalmazásával. A termék világosbarna kristályos anyag.

Termelés: 32 mg (4%)

Az anyag spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban [39] leírtakkal.

### D) módszer

A) módszerrel azonos módon állítottam elő *(R,R)*-**47** makrociklust, azonban  $K_2CO_3$  helyett Hünig-bázist használtam. Refluxhűtővel ellátott, argon alá helyezett, 100 ml-es háromnyakú gömblombikba bemértem 0,5 g (2,2 mmol) **46** diolt, 1,29 g (2,42 mmol) *(S,S)*-**29** dimetil-szubsztituált tetraetilénglikoldi-*p*-toluolszulfonátot, 4 ml (22 mmol) Hünig-bázist és 50 ml DMF-et. A szuszpenziót 2 hétig 50 °C-on kevertettem. A lehűlt elegyről csökkentett nyomáson lepároltam a DMF-et. A bepárolt anyagot 200 ml etil-acetát és 200 ml desztillált víz elegyében feloldottam, a két fázist rázótolcsérben elválasztottam. A vizes fázist további 3×50 ml etil-acetáttal extraháltam. Az egyesített szerves fázist  $MgSO_4$ -tal szárítottam, bepároltam. A nyersterméket VRK-s analízise nem mutatta ki a várt termék keletkezését.

### 6.3.20. (*R,R*)-CSP-23 előállítása

#### (*R,R*)-21 köztitermék előállítása (36. ábra)

Argon alatt kihevített, szeptummal ellátott 50 ml-es három nyakú gömblombikban 250 mg (*R,R*)-**19** karbonsav (0,55 mmol) és 20 ml absz. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> elegyét kevertettem szobahőmérsékleten, hozzámértem 130 mg (0,62 mmol) DCC-t. További 10 perc keverés után a szeptumon keresztül 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> és 53 mg 3-aminopropil-trietoxiszilán (0,25 mmol) elegyét adagoltam be. A reakcióelegyet 16 órán át kevertettem szobahőmérsékleten, végül feldolgoztam. A reakcióelegyet szűrőpapíron szűrtem, 2×10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-al mostam, MgSO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrtem, végül a barnás olajos nyersterméket, bomlékonysága miatt, további feldolgozás nélkül használtam a következő reakciónál.

#### (*R,R*)-CSP-23 előállítása (37. ábra)

Argon alatt kihevített háromnyakú, 100 ml-es gömblombikban (*R,R*)-**21** trietoxiszililvégcsoportú nyerstermék koronaétert (380 mg) vízmentes toluolban (40 ml) forraltam argon atmoszférában 20 órán keresztül mechanikusan kevertetve HPLC minőségű szférikus szilikagéllal (Superspher<sup>®</sup> Si 60, Cat. No. 119609, Merck; átlagos szemcseátmérő: 4 µm) (1,6195 g). A szilikagélt kiszűrtem, majd mostam 1:1 arányú EtOH–toluol eleggyel (3×13 ml), EtOH-lal (13 ml), 1:1 arányú MeOH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eleggyel (2×13 ml) és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal (3×13 ml). A rögzített koronaétert tartalmazó szilikagélt szárítószekrényben 80 °C-on 16 órán keresztül szárítottam. Így jutottam az (*R,R*)-CSP-23 királis állófázishoz (1,495 g). Egy kis mintát vettem a HPLC minőségű szférikus szilikagélből, és ugyanolyan körülmények között kezeltem, mint az előbbi királis állófázist. Az utóbbiból felvett elemanalízis vizsgálatok a következő eredményt adták: C, 0,53; H, 1,38; N, 0,00. Az (*R,R*)-CSP-23 elemanalízis vizsgálatai pedig a következő eredményt adták: C, 4,19; H, 1,57; N, 0,57. Ez alapján megállapíthatjuk, hogy az (*R,R*)-CSP-23 grammonként 0,113 mmol királis koronaétert tartalmazott.

### 6.3.21. (*R,R*)-CSP-24 előállítása

#### (*R,R*)-22 köztitermék előállítása (36. ábra)

Argon alatt kihevített, szeptummal ellátott 25 ml-es három nyakú gömblombikban 50 mg (*R,R*)-20 karbonsav (0,1 mmol) és 8 ml absz. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> elegyét kevertetem szobahőmérsékleten, hozzámértem 23 mg (0,11 mmol) DCC-t. További 10 perc keverés után a szeptumon keresztül 7 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> és 9 mg 3-aminopropil-trietoxiszilán (0,05 mmol) elegyét adagoltam be. A reakcióelegyet 16 órán át kevertetem szobahőmérsékleten, végül feldolgoztam. A reakcióelegyet szűrőpapíron szűrtem, 2×5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-al mostam, MgSO<sub>4</sub>-tal szárítottam, szűrtem, végül a barnás olajos nyersterméket, bomlékonysága miatt, további feldolgozás nélkül használtam a következő reakciónál.

#### (*R,R*)-CSP-24 előállítása (37. ábra)

Argon alatt kihevített háromnyakú, 50 ml-es gömblombikban (*R,R*)-21 trietoxiszilil-végcsoportú nyerstermék koronaétert (100 mg) vízmentes toluolban (20 ml) forraltam argon atmoszférában 28 órán keresztül mechanikusan kevertetve HPLC minőségű szférikus szilikagéllal (Superspher<sup>®</sup> Si 60, Cat. No. 119609, Merck; átlagos szemcseátmérő: 4 µm) (1,210 g). A szilikagélt kiszűrtem, majd mostam 1:1 arányú EtOH-toluol eleggyel (3×10 ml), EtOH-lal (10 ml), 1:1 arányú MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eleggyel (2×10 ml) és CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-nal (3×10 ml). A rögzített koronaétert tartalmazó szilikagélt szárítószekrényben 80 °C-on 16 órán keresztül szárítottam. Így jutottam az (*R,R*)-CSP-23 királis állófázishoz (1,114 g). Egy kis mintát vettem a HPLC minőségű szférikus szilikagélből, és ugyanolyan körülmények között kezeltem, mint az előbbi királis állófázist. Az utóbbiból felvett elemanalízis vizsgálatok a következő eredményt adták: C, 0,29; H, 2,04; N, 0,00. Az (*R,R*)-CSP-23 elemanalízis vizsgálatai pedig a következő eredményt adták: C, 4,42; H, 2,08; N, 0,34. Ez alapján megállapíthatjuk, hogy az (*R,R*)-CSP-24 grammonként 0,074 mmol királis koronaétert tartalmazott.

### 6.3.22. (4*S*,14*S*)-(-)-2,16-Dimetil-6,9,12-trioxaheptadekán-4,14-diol-di-*p*-toluolszulfonát [(*S,S*)-30] előállítása (38. ábra)

Háromnyakú, 500 ml-es gömblombikba bemértem 22,2 g (72,5 mmol) (*S,S*)-34 diizobutil-szubsztituált tetraetilénglikolt és 75 ml absz. piridint. A szuszpenziót a tetraetilénglikol feloldódásáig szobahőmérsékleten kevertetem, majd az elegyhez 0 °C-ra

hűtés után, oldalszáras csepegtetőtölcséren keresztül, 30,2 g (158,4 mmol) *para*-toluol-szulfonsavklorid 150 ml piridinnel képzett oldatát csepegtettem. 10 percig 0 °C-on, majd 3 napig szobahőmérsékleten kevertetem az elegyet, végül 1,5 l jég-víz keverékre öntöttem. Állandó kevertetés mellett az oldat kémhatását 37%-os HCl-oldattal pH=3-ra állítottam. A vizes oldatot 1×1000 ml és 3×500 ml éterrel extraháltam, az egyesített szerves fázist 500 ml 3%-os HCl-oldattal, 1000 ml desztillált vízzel, végül 2×400 ml telített NaCl-oldattal kiráztam. Az éteres fázist MgSO<sub>4</sub>-en szárítottam, szűrtem, végül csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket szilikagélen végzett flashkromatográfiás úton tisztítottam, etil-acetát : toluol = 1 : 10 eluens alkalmazásával. A termék színtelen olaj.

Termelés: 40 g (90%)

VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Toluol = 1 : 5; R<sub>f</sub> = 0,2

Az anyag spektroszkópai adatai megegyeznek az irodalomban [36] leírtakkal.

#### **6.3.23. (2*S*,12*S*)-(-)-4,7,10-Trioxatridekán-2,12-diol-di-*p*-toluolszulfonát**

**[(*S,S*)-29] előállítása (38. ábra)**

Háromnyakú, 150 ml-es gömblombikba bemértem 3,5 g (15,7 mmol) (*S,S*)-**51** dimetil-szubsztituált tetraetilénglikolt és 15 ml absz. piridint. A szuszpenziót a tetraetilénglikol feloldódásáig szobahőmérsékleten kevertetem, majd az elegyhez 0 °C-ra hűtés után, oldalszáras csepegtetőtölcséren keresztül, 6,6 g (34,6 mmol) *para*-toluol-szulfonsavklorid 25 ml piridinnel készült oldatát csöpögtettem. 10 percig 0 °C-on, majd 2 napig szobahőmérsékleten kevertetem az elegyet, végül 230 ml jég-víz keverékre öntöttem. Állandó kevertetés mellett az oldat kémhatását 37%-os HCl-oldattal pH=3-ra állítottam. A vizes oldatot 1×630 ml és 3×315 ml éterrel extraháltam, az egyesített szerves fázist 230 ml 3%-os HCl-oldattal, 500 ml desztillált vízzel, végül 2×400 ml telített NaCl-oldattal kiráztam. Az éteres fázist MgSO<sub>4</sub>-on szárítottam, szűrtem, végül bepároltam. A nyersterméket szilikagélen végzett oszlopkromatográfiás úton tisztítottam, etil-acetát: hexán = 1 : 3 eluens alkalmazásával. A termék színtelen olaj.

Termelés: 5,94 g (71%)

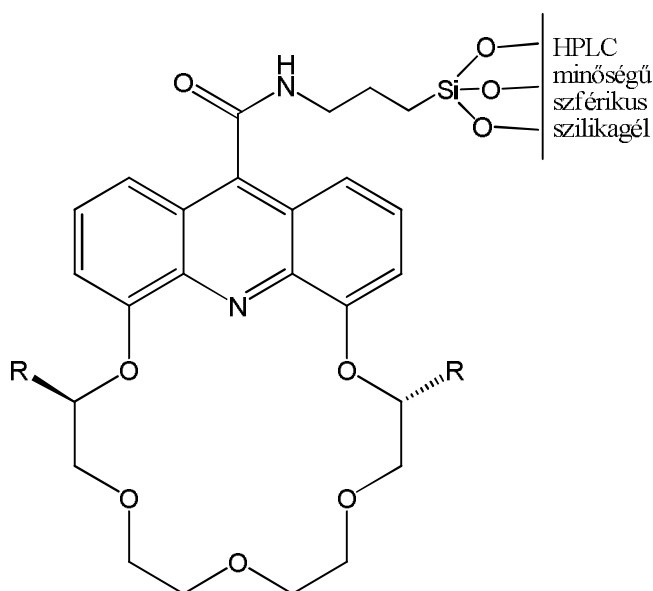
VRK (SiO<sub>2</sub>): EtOAc : Hexán = 1 : 3; R<sub>f</sub> = 0,3

Az anyag spektroszkópai adatai megegyeznek az irodalomban [34] leírtakkal.

## 7. Összefoglalás

A koronaéter alapú királis állófázisok sikeresnek bizonyultak protonált primer aminok, aminosavak és származékaik mind analitikai, mind preparatív méretű elválasztására. Feladatom a kereskedelemből könnyen beszerezhető és viszonylag olcsó alapanyagokból kiindulva akridin egységet tartalmazó, enantiomertiszta (a királis centrumain metil-, illetve izobutylcsoportot tartalmazó) királis koronaéterek szintézise és felhasználásuk vizsgálata.

TDK munkám során 2 új, akridin egységet tartalmazó enantiomertiszta koronaéter szelektormolekula alapú királis állófázist [(*R,R*)-CSP-**23** és (*R,R*)-CSP-**24**] (43. ábra), valamint ezek szintézise közben több új enantiomertiszta koronaétert állítottam elő.



| Szám                           | R           |
|--------------------------------|-------------|
| ( <i>R,R</i> )- CSP- <b>23</b> | Me          |
| ( <i>R,R</i> )- CSP- <b>24</b> | <i>i</i> Bu |

43. ábra

Az (*R,R*)-CSP-**23** és (*R,R*)-CSP-**24** királis állófázisokkal jó szelektivitással és hatékonyan választottuk el a különböző királis vendégmolekulák (aminok és származékaik) enantiomerjeit.

A szintézisek kidolgozása során az akridin egységet tartalmazó prekursorok előállításának egyes lépéseiben módosításokat hajtottam végre a termelés javítása céljából, illetve a környezetet kevésbé terhelő, olcsóbb reagenseket használtam.

---

## 8. Irodalomjegyzék

- [1] Hamilton, A. D.: *Advances in Supramolecular Chemistry*, **1990**, 1, 2.
- [2] Pedersen, C. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2495, 7017.
- [3] Davidson, R. B.; Bradshaw, J. S.; Jones, B. A.; Dalley, N. K.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M.: *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 353.
- [4] Bradshaw, J. S.; Thomson, P. K.; Izatt, R. M.; Morin, F. G.; Grant, D. M.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1984**, 21, 892.
- [5] Bradshaw, J. S.; Colter, M. L.; Nakatsuyi, Y.; Spencer, N. O.; Brown, M. F.; Izatt, R. M.; Arena, G.; Tse, P. K.; Wilson, B. E.; Lamb, J. D.; Dally, N. K.; Morin, F. G.; Grant, D. M.: *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4865.
- [6] Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C.: *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 347.
- [7] Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.: *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 3313.
- [8] 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. Mol. Recognit. Chem.*, **1994**, 17, 157.
- [9] Berthod, A.: *Anal. Chem.*, **2006**, 78, 2093.
- [10] Izatt, R. M.; Zhu, C. Y.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.: Enantiomeric Recognition in Macrocycle–Primary Ammonium Cation Systems, *Crown Compounds: Toward Future Applications*; Cooper, S. R., Ed.; VCH: New York, NY, USA, **1992**, Chapter 12.
- [11] Huszthy, P.; Oue, M.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y.; Wang, T. M.; Dalley, N. K.; Curtis, J. C.; Izatt, R. M.: *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5383.

- 
- [12] Izatt, R. M.; Zhang, X. X.; Huszthy, P.; Zhu, C. Y.; Hathaway, J. K.; Wang, T. M.; Bradshaw, J. S.: *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1994**, *18*, 353.
- [13] Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y.; Izatt, R. M.; Lifson, S.: *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3330.
- [14] Chu, I.-H.; Dearden, D. V.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Izatt, R. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4318.
- [15] Stoddart, J. F.; Szarek, W. A.: *Canad. J. Chem.*, **1968**, *46*, 3061.
- [16] Kyba, E. P.; Siegel, M. G.; Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2691.
- [17] Kyba, E. P.; Timko, J. M.; Kaplan, L. J.; Jong, F.; Gokel, G. W.; Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2692.
- [18] Peacock, S. C.; Domeier, L. A.; Gaeta, F. C. A.; Helgeson, R. C.; Timko, J. M.; Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 8190.
- [19] Peacock, S. C.; Walba, D. M.; Gaeta, F. C. A.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2043.
- [20] Newcomb, M.; Toner, J. L.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4941.
- [21] Horváth, G.; Huszthy, P.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4573.
- [22] Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y.; Hoffmann, D. H.; Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4569.
- [23] Horváth, V.; Takács, T.; Horvai, G.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.: *Analytical Lett.*, **1997**, *30*, 1591.

- 
- [24] Thoma, A. P.; Viviani-Nauer, A; Schellenberg, K. H.; Bedekovic, D.; Pretsch, E.; Prelog, V.; Simon, W.: *Helv. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 2303.
- [25] Yasaka, Y.; Yamamoto, T.; Kimura, K.; Sono, T.: *Chemistry Lett.*, **1980**, 769.
- [26] Huszthy, P.; Bakó, P.; Makó, A.; Tőke, L.: *Magyar Kémiai Folyóirat – Összefoglaló közlemények*, **2005**, *111*, 55.
- [27] Davidson, R. B.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Campana, C. F.: *Isr. J. Chem.*, **1985**, *25*, 33.
- [28] Farkas, V.; Szalay, L.; Vass, E.; Hollósi, M.; Horváth, G.; Huszthy, P.: *Chirality*, **2003**, *15*, S65.
- [29] Han, S. M.; Armstrong, D. W. *Chiral Separations by HPLC, application to pharmaceutical compounds*; Krstulovic, A. M., Ed.; Ellis Horwood Limited: Chichester, West Sussex, United Kingdom, **1989**, Chapter 10.
- [30] Still, W. C.; Kilburn, J. D.; Sanderson, P. E. J.; Liu, R.; Wiley, M. R.; Hollinger, F. P.; Hawley, R. C.; Nakajima, M.; Bernardi, A.; Hong, J.-I.; Namgoong, S. K.: *Isr. J. Chem.*, **1992**, *32*, 41.
- [31] 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.
- [32] Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Redd, J. T.; Zhang, X. X.; Wang, T.; Hatahway, J. K.; Young, J.; Izatt, R. M.: *Pure & Appl. Chem.*, **1995**, *67*, 691.
- [33] Wang, T. M.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Kou, X. L.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.: *J. Het. Chem.*, **1994**, *31*, 1.
- [34] Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B.; Mezey-Vándor, G.; Nógrádi, M.; Bradshaw, J.S.; Izatt, R.M.: *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 1491.

- 
- [35] Lakatos, Sz.; Fetter, J.; Bertha, F.; Huszthy, P.; Tóth, T.; Farkas, V.; Orosz, Gy.; Hollósi, M.: *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1012.
- [36] Samu, E.; Huszthy, P.; Somogyi, L.; Hollósi, M.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2775.
- [37] Prodi, L.; Bolletta, F.; Montalti, M.; Zaccheroni, N.; Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B.: *New J. Chem.*, **2000**, *24*, 781.
- [38] Huszthy, P.; Vermes, B.; Báthori, N.; Czugler, M.: *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9371.
- [39] Szalay, L.; Farkas, V.; Vass, E.; Hollósi, M.; Móczár, I.; Pintér, Á.; Huszthy, P.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1487.
- [40] Seki, A.; Motoya, K.; Watanabe, S.; Kubo, I.: *Anal. Chim. Acta*, **1999**, *382*, 131.
- [41] Bereczki, R.; Gyurcsányi, R. E.; Ágai, B.; Tóth, K.: *Analyst*, **2005**, *130*, 63.
- [42] Reese, C. E.; Asher, S. A.: *Anal. Chem.*, **2003**, *75*, 3915.
- [43] Nath, S.; Maitra, U.: *Org. Letters*, **2006**, *8*, 3239.
- [44] Zaitsev, S. Y.; Varlamova, E. A.; Tsarkova, M. S.; Staroverova, I. N.; Gogasov, K. A.; Gromov, S. P.; Alfimov, M. V.; Turshatov, A. A.; Möbius, D.: *Mendeleev Commun.*, **2006**, *16*, 300.
- [45] Yagi, K.; Sanchez, M. C.: *Macromol. Chem., Rapid. Commun.*, **1981**, *2*, 311.
- [46] Nakajima, M.; Kimura, K.; Shono, T.: *Anal. Chem.*, **1983**, *55*, 463.
- [47] Hankins, M. G.; Hayashita, T.; Kasprzyk, S. P.; Bartsch, R. A.: *Anal. Chem.*, **1996**, *68*, 2811.

- 
- [48] Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2087.
- [49] Hyun, M. H.: *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2005**, 26, 1153.
- [50] Hyun, M. H.: *J. Sep. Sci.*, **2003**, 26, 242.
- [51] Dotsevi, G.; Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1259.
- [52] Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3038.
- [53] Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3035.
- [54] Sousa, L. R.; Hoffman, D. H.; Kaplan, L.; Cram, D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7100.
- [55] Lingenfelter, D. S.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J.: *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 393.
- [56] Machida, Y.; Nishi, H.; Nakamura, K.; Nakai, H.; Sato, T.: *J. Chromatogr. A.*, **1998**, 805, 85.
- [57] Hyun, M. H.; Jin, J. S.; Lee, W. J.: *J. Chromatogr. A.*, **1998**, 822, 155.
- [58] Hirose, K.; Nakamura, T.; Nishioka, R.; Ueshige, T.; Tobe, Y.: *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1549.
- [59] Hirose, K.; Jin, Y. Z.; Nakamura, T.; Nishioka, R.; Ueshige, T.; Tobe, Y.: *J. Chromatogr. A.*, **2005**, 1078, 35.
- [60] Hirose, K.; Jin, Y. Z.; Nakamura, T.; Nishioka, R.; Ueshige, T.; Tobe, Y.: *Chirality*, **2005**, 17, 142.

- 
- [61] Jin, Y. Z.; Hirose, K.; Nakamura, T.; Nishioka, R.; Ueshige, T.; Tobe, Y.: *J. Chromatogr. A.*, **2006**, *1129*, 201.
- [62] Horváth, G.; Huszthy, P.; Szarvas, S.; Szókán, G.; Redd, J. T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.: *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2000**, *39*, 3576.
- [63] Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Wang, T. M.; Zhu, C. Y.; Nazarenko, A. Y.; Izatt, R. M.: *Supramol. Chem.*, **1993**, *1*, 267.
- [64] Farkas, V.; Tóth, T.; Orosz, G.; Huszthy, P.; Hollósi, M.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1883.
- [65] Kertész, J.; Huszthy, P.; Kormos, A.; Bezúr, L.: *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 5206.
- [66] Snyder, L. R.; Kirkland, J. J.; Dolan, J. W.: *Introduction to modern liquid chromatography*, 3<sup>rd</sup> ed.; Wiley-VCH: New York, NY, USA, **2010**.
- [67] Kirkland, J. J.; De Stefano, J. J.: *J. Chromatogr. A.*, **2006**, *1126*, 50.
- [68] Unger, K. K.; Skudas, R.; Schulte, M. M.: *J. Chromatogr. A.*, **2008**, *1184*, 393.
- [69] Fekete, J.: *Folyadékkromatográfia elmélete és gyakorlata*; Edison House Kft., **2006**.
- [70] Cancelliere, G.; D'Acquarica, I.; Gasparri, F.; Misiti, D.; Villani, C.: *Pharm. Sci. Technol. Today*, **1999**, *2*, 484.
- [71] Subramanian, G.: *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach*, 3<sup>rd</sup> ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**.
- [72] Aboul-Enin, H. Y.; Wainer, I. W.: *The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use*; Wiley-VCH: New York, NY, USA, **1997**.

- 
- [73] 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**.
- [74] Grün, A.; Kőszegi, É.; Bitter, I.: *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5041.
- [75] Kertész, J.; Kormos, A.; Móczár, I.; Baranyai, P.; Kubinyi, M.; Tóth K.; Huszthy, P.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 684.
- [76] Reta, M.; Carr, P. W.: *J. Chromatogr. A.*, **1999**, 855, 121.
- [77] Yaming, L.; Huifeng, W.; Linlin, J.; Fangfang, S.; Xinmei, F.; Chunying, D.: *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 36, 6967.
- [78] Cohen, D.: *J. Chem. Soc.*, **1910**, 97, 1747.
- [79] Froelicher, C.: *J. Chem. Soc.*, **1921**, 119, 1431.
- [80] Ife, R. J.; Brown, T. H.; Blurton, P.; Keeling, D. J.; Leach, C. A.; Meeson, M. L.; Parsons, M. E.; Theobald, C. J.: *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2763.
- [81] Huszthy, P.; Köntös, Z.; Vermes, B.; Pintér, Á.: *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4967.