

Királis koronaéterek

HUSZTHY Péter^{a*}, BAKÓ Péter^b, MAKÓ Attila^b és TŐKE László^b

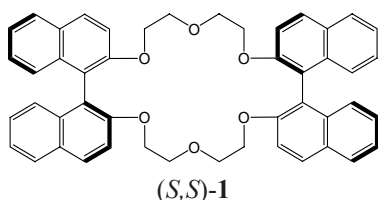
^a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia Tanszék, Szt. Gellért tér 4, 1111 Budapest

^b Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémiai Technológia Tanszék, Műegyetem rkp. 3, H-1521 Pf. 91, Budapest.

1. Bevezetés

A molekuláris felismerés minden bizonnyal egyik legérdekesebb fajtája az enantiomer-felismerés, mely gyakran előforduló jelenség az élő természetben. Példaként említhetjük az egyféle konfigurációjú aminosavak és cukrok beépülését és lebomlását a metabolizmus során. Enantiomer-felismerésre azonban nemcsak az élő természet makromolekulái képesek, hanem ez a jelenség viszonylag egyszerű szintetikus királis receptorokkal is kiváltható. Ezek közül a legfontosabbak közé tartoznak a királis koronaéterek. Ennek igen nagy gyakorlati jelentősége van, hiszen lehetőséget teremt bizonyos racém vegyületek antipódjainak szétválasztására (rezolválás). Másrészt a királis koronaéterek egyes reakciókban enantioszelektív fázistranszfer katalizátorként működve aszimmetrikus indukciót generálhatnak, és ilyenkor a reakcióban már eleve nem racém elegy keletkezik, hanem valamelyik enantiomer feleslegben, esetleg tisztán. Az enantiomertiszta termékek (gyógyszerek, növényvédőszer, élelmiszerek, vitaminok, illatszerek stb.) előállításának legkorszerűbb és leggazdaságosabb formája az enantioszelektív katalízis, ezért van nagy jelentősége ezeknek a kutatásoknak.

Az enantiomer-megkülönböztető képesség (enantioszelektivitás) azon alapszik, hogy egy királis molekula eltérő kölcsönhatásba lép egy másik királis molekula két enantiomerjével. Ez az eltérés megnyilvánulhat a gazdamolekula és a vendégmolekula között létrejött komplexek stabilitásában (termodinamikai kontroll), a komplexképződés sebességében, ill. a már kialakult komplexek disszociációjának sebességében (kinetikus kontroll). Cram és munkatársai több mint harminc évvel ezelőtt számoltak be az első szintetikus királis makrociklus, az (*S,S*)-bisz(binaftil)-22-korona-6 éter [(*S,S*)-**1**, ld. 1. ábra] előállításáról¹.



1. Ábra. Az (*S,S*)-bisz(binaftil)-22-korona-6 éter szerkezete

Néhány évvel később az (*S,S*)-**1** ligandum (*R*)-, ill. (*S*)-fenilglicin-metilészter hidrogén-hexafluoro-foszfáttal képzett diasztereomer komplexeinek stabilitási viszonyait is megvizsgálták. Az amerikai kutatók megállapították, hogy az (*S,S*)-**1** ligandum – (*S*)-ammóniumsó diasztereomer

komplex (az ún. homokirális komplex) a stabilisabb, mert azt a ligandum alternáló oxigénatomjai és a só ammóniumprotonjai között kialakult hárompontos hidrogénkötés mellett az észterkarbonil csoport és a naftalingyűrű közötti intermolekuláris π - π kölcsönhatás is stabilizálja. Ugyanakkor ennél a stabilisabb, homokirális komplexnél nem lép fel a naftalin- és a benzolgyűrűk között szterikus feszültség, ami a kevésbé stabilis heterokirális komplex esetében fennáll².

Cramnak és munkatársainak 1973-ban megjelent úttörő jelentőségű publikációja¹ óta nagyszámú királis koronaétert állítottak elő és intenzíven tanulmányozták azok enantioszelektív komplexképzését protonált primer aminok enantiomerjeivel szemben. Az 1997-ig végzett ezirányú kutatásokat egy kiváló mű foglalja össze³.

Az azóta megjelent publikációkat elemezve megállapíthatjuk, hogy a következő szerkezeti egységeket tartalmazó királis koronaéterek terén értek el figyelemreméltó eredményeket:

- binaftil egységet tartalmazó koronaéterek
- borkősavból és származékaiából levezethető koronaéterek
- aminosavakból, aminokból és származékaiából levezethető koronaéterek
- szénhidrát alapú koronaéterek
- fenolszármazékokat tartalmazó koronaéterek
- heterociklus egységet hordozó koronaéterek.

A nagy enantioszelektivitással rendelkező makrociklusokat igyekeznek immobilizálni (szilárd fázishoz kötni). Többféle módszert dolgoztak ki a szilikagélhez történő kapcsolásra, melyet azután királis állófázisként lehet alkalmazni oszlopkromatográfiában, HPLC vizsgálatban, különböző szerves, protonált, racém primer és szekunder aminok enantio-merjeinek elválasztására⁴.

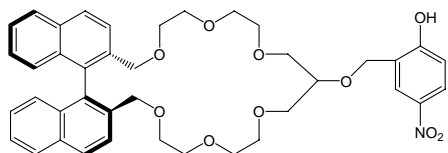
Ilyen módon például sikeresen reszolváltak különböző aminosavszármazékokat, α -(1-naftil)etil-amint, ill. α -feniletal-amint (hidrogén-perklorát sóik formájában)⁵.

A királis koronaéterek másik felhasználási területe az enantioszelektív szintézisekben valósul meg. A vegyületeket királis fázistranszfer katalizátorként alkalmazzák olyan reakciókban, ahol optikailag aktív termékek keletkezhetnek. Ha a királis koronaéter katalizátor képes aszimmetrikus indukciót kifejteni, akkor a reakcióban nem racém elegy keletkezik, hanem valamelyik enantiomer feleslegben vagy tisztán. Szénhidrátokból felépülő makrociklusokkal több reakciót sikerült megvalósítani jó enantioszelektivitással (80-95 % enantiomer felesleg)^{6,7}.

* Telefon: 463-1071; fax: 463-3297; e-mail: huszthy@mail.bme.hu

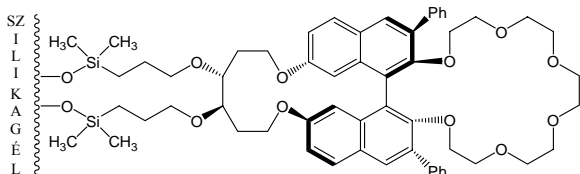
2. Binaftil egységet tartalmazó koronaéterek

Tsubaki és munkatársai a kereskedelemből is könnyen beszerezhető (*S*)-binaftolból kiindulva állították elő az (*S*)-**2** enantiomertiszta királis koronaétert (ld. 2. ábra), amely a spektrofotometriás (UV-látható) titrálások mérések alapján figyelemreméltó enantioszelektivitást mutatott fenilglicinol és fenilalaninol enantiomerjeivel szemben⁸.



2. Ábra. Az (*S*)-**2** lariát éter típusú kromogén ligandum szerkezete

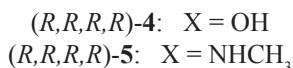
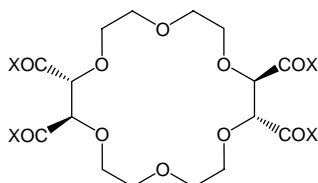
Hyun és munkatársai két fenilcsoporttal szubsztituált (*R*)-binaftol egységet tartalmazó koronaétert rögzítettek kovalens kötésekkel HPLC minőségű szilikagélhez és az így kapott nagy enantiomertisztaságú királis állófázison [(*R*)-CSP-**3**, ld. 3. ábra] nagyszámú racém protonált primer aminor, aminoalkoholt és α -amino-oxovegyületet rezolváltak. Az utóbbi kutatók azt is kimutatták, hogy az (*R*)-CSP-**3** hatékonyságát jelentősen befolyásolja a vizes mozgófázisban lévő szerves anyag, sav és kation minősége, ill. mennyisége, valamint az oszlop hőmérséklete⁹.



3. Ábra. Az (*R*)-CSP-**3** szerkezete

3. Borkósavból és származékaiból levezethető koronaéterek

A borkósavból előállítható (2*R*,3*R*,11*R*,12*R*)-(+)-1,4,7,10,13,16-hexaoxaciklooktadecán-2,3,11,12-tetrakarbonsav [(*R,R,R,R*)-**4** (ld. 4. ábra)] és származékai már korábban is jelentős szerepet kaptak a királis primer aminok enantiomer-felismerését illetően³.

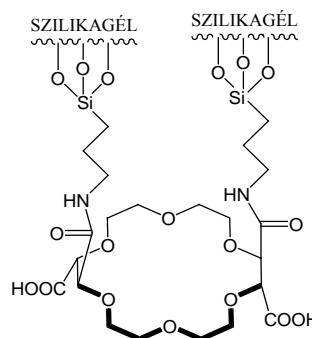


4. Ábra. Az (*R,R,R,R*)-**4** és (*R,R,R,R*)-**5** szerkezete

Kuhn egy 1999-ben megjelent összefoglaló művében arról számolt be, hogy az (*R,R,R,R*)-**4** ligandum kitűnő szelektor racém primer aminok enantiomerjeinek elválasztására kapilláris elektroforetikus körülmények között¹⁰. *Wenzel*

és munkatársai egy tavaly megjelent közleményükben kimutatták, hogy mind az (*R,R,R,R*)-**4** tetrakarbonsav, mind annak tetra-*N*-metil-amidja [(*R,R,R,R*)-**5**, ld. 4. ábra] igen hasznos és hatékony királis „shift”-reagensek, amelyekkel primer aminok, ill. azok protonált formáinak az enantiomer-összetétele, különösen itterbium(III)-nitrát jelenlétében, jól meghatározható¹¹.

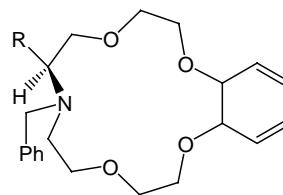
Hyun egy tavaly előtt megjelent összefoglaló munkában arról is beszámolt, hogy az (*R,R,R,R*)-**4** tetrakarbonsav dianhidridjét aminopropil-szilikagéllel kezelve az (*R,R,R,R*)-CSP-**6** (ld. 5. ábra) királis állófázis állítható elő, mely segítségével racém primer és szekunder aminok egyaránt rezolválható⁴.



5. Ábra. Az (*R,R,R,R*)-CSP-**6** szerkezete

4. Aminosavakból, aminokból és származékaikból levezethető egységet tartalmazó koronaéterek

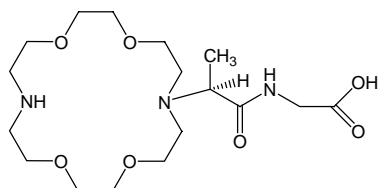
Turqut és munkatársai tavaly olyan monoaza-koronaéterek előállításáról számoltak be, amelyeket L-leucinből [(*S*)-**7**, ld. 6. ábra], illetve L-fenilalaninból [(*S*)-**8**, ld. 6. ábra] kiindulva állítottak elő.



6. Ábra. Az (*S*)-**7** (R = *i*Bu) és az (*S*)-**8** (R = CH₂Ph) királis monoaza-koronaéter származékok szerkezete

A szerzők titrálások módszer segítségével UV-látható spektrofotometriai úton meghatározták a fenti enantiomertiszta ligandumok α -(1-naftil)etil-amin hidrogén-perklorát (NEA), ill. α -feniletill-amin hidrogén-perklorát (PEA) enantiomerjeivel képzett komplexek termodinamikai paramétereit (ΔG , ΔH , ΔS) és megadták az enantioszelektivitásokat jellemző K_R/K_S értékeket is. A legnagyobb enantioszelektivitást ($K_R/K_S = 4,76$) a kutatók az (*S*)-**7** királis monoaza koronaéter és PEA enantiomerek esetén kapták. K_R az (*S*)-**7**-(*R*)-PEA, a K_S pedig az (*S*)-**7**-(*S*)-PEA egyébként egymással diasztereomer viszonyban lévő komplexek stabilitási állandóit jelenti. Ebben az esetben tehát a heterokirális komplex a stabilisabb, mint a homokirális társa¹².

Magyar kutatók állították elő L-alaninból és diaza-18-korona-6 éterből kiindulva az (*R*)-**9** ligandumot (ld. 7. ábra), amelyet különböző aminosavak és aminosavészterek királis szelektoraként próbáltak alkalmazni kapilláris elektroforetikus körülmények között.



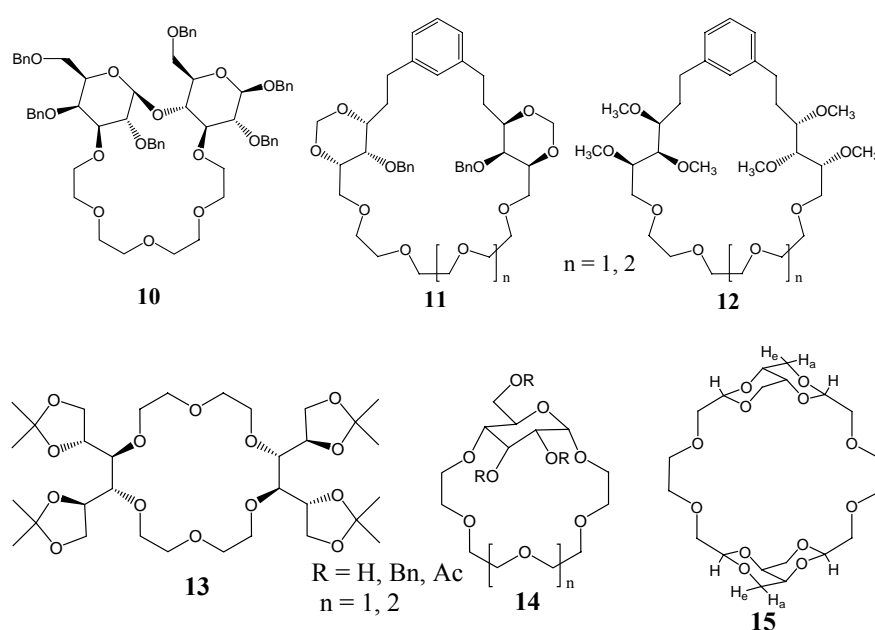
7. Ábra. Az (*R*)-**9** ligandum szerkezete

Amennyiben az (*R*)-**9** ligandumot használták csak egyedül, nem figyeltek meg enantiomerszelektivitást, de azt azonban igazolták, hogy amennyiben ciklodextrinekkel együtt alkalmazták (*R*)-**9** makrociklust, előbbiek királis megkülönböztető-képessége jelentősen növekszik¹³.

5. Szénhidrát alapú koronaéterek

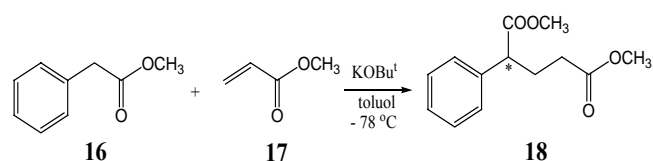
Az optikailag aktív koronaéterek speciális csoportját képezik azok a makrociklusok, melyekben a kiralitást szénhidrátok beépítésével biztosítják. A kiindulási monoszacharidok (glükóz, galaktóz stb.) általában olcsók, sok kiralitáscentrumot tartalmaznak és a belőlük nyert koronaéterek egyes fajtái nem, vagy alig mérgezőek. Érdeemes megjegyezni, hogy habár nagyon sok szénhidrát alapú makrociklust szintetizáltak a világ különböző kutatóhelyein, gyakorlati felhasználásra csak néhány vegyület volt alkalmas¹⁴.

Biztatóan kezd kibontakozni az a kutatómunka, amelyben ezeket a vegyületeket királis fázistranszfer katalizátorként alkalmazzák olyan reakciókban, ahol optikailag aktív termékek keletkezhetnek. A 8. ábrán látható néhány szénhidrátból felépülő enantiomertiszta királis koronaéter,



8. Ábra. Szénhidrátból felépülő enantiomertiszta királis koronaéterek

melyek figyelemreméltó aszimmetrikus indukciót fejtenek ki. A laktóz-egységet tartalmazó 18-korona-6 éter típusú **10** makrociklus a metil-fenilacetát (**16**) és metil-akrilát (**17**) reakciójában (9. ábra) 70 %-os enantiomer felesleget (angol rövidítést átveve ee %) generált az *S*-antipód javára¹⁵.

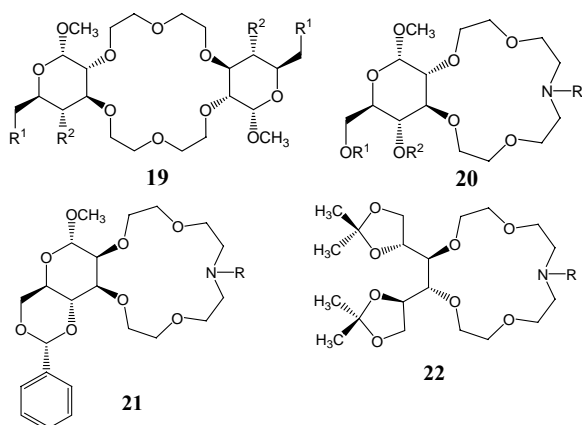


9. Ábra. Metil-fenilacetát és metil-akrilát aszimmetrikus addíciója

Ugyanebben a reakcióban az L-xilózból felépülő **11** koronaéter 58 %, a D-xilóz-metiléter származék (**12**) 53 %, és az α -D-glükopiranozidot tartalmazó **14** vegyület pedig 63 %-os ee értéket generált^{16,17}. Az 1,2:5,6-izopropilidén-mannitból készült **13** ligandummal egy másik Michael addícióban 71 %-os optikai tisztaságot értek el¹⁸. Stoddart és munkatársai a D-treitolból felépülő 24-korona-8 éter szerkezetű makrociklussal (**15**) racém dialkil-ammonium sókat választottak szét sikeresen¹⁹.

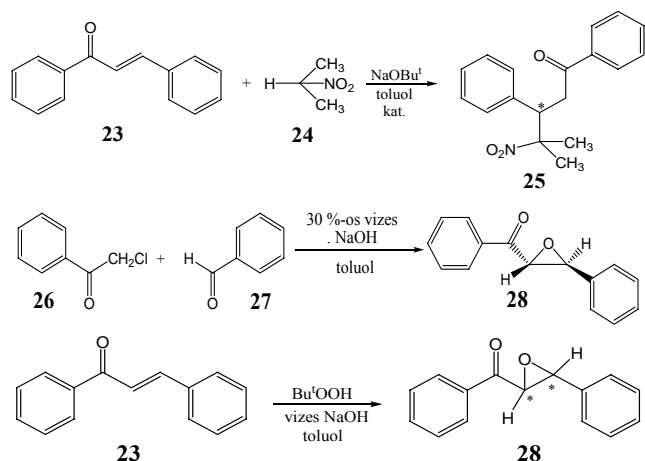
A BME Szerves Kémiai Technológia Tanszéken több évtizede folynak kutatások ebben a témakörben. A 10. ábrán látható néhány, a kutatócsoportban szintetizált molekula, melyek hatásos enantioszelektív katalizátorok voltak bizonyos reakciókban.

Bizonyították, hogy nem csak a szénhidrát fajtája, hanem a cukorrészen függő, valamint a makrogyűrű nitrogénatomján elhelyezkedő szubsztituensek is jelentősen befolyásolják a koronaéter enantioszelektív tulajdonságait. A 10. ábrán feltüntetett két α -D-glükopiranozidot tartalmazó **19** vegyület jelentős aszimmetrikus indukciót fejtenek ki a korábban említett Michael addícióban (9. ábra), maximális optikai tisztaságot (84 % ee) az $R^1 = R^2 = \text{OBu}$ helyettesítők esetében adott²⁰.



10. Ábra. Monoszacharidokból felépülő enantioszelektív koronaéter-katalizátorok

Az egy α -D-glükopiranozidból felépülő **20**, az α -D-mannopiranozidból szintetizált **21** és a védett mannitot tartalmazó **22** 15-korona-5 éter típusú vegyületek több reakcióban is képesek voltak aszimmetrikus indukciót generálni. Ezek közül hármát mutatunk be a 11. ábrán.



11. Ábra. Monoszacharidokból felépülő koronaéterekkel katalizált enantioszelektív reakciók

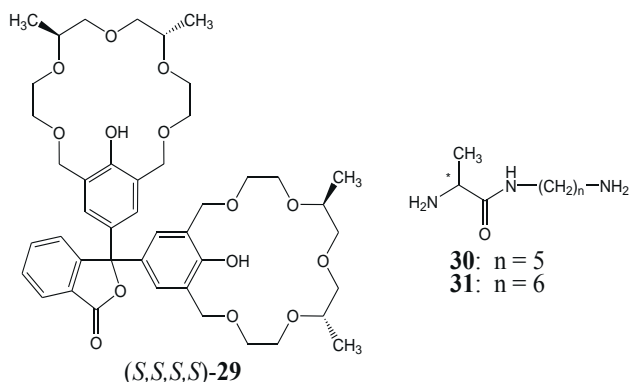
A 2-nitropropán (**24**) kalcionra (**23**) történő, szilárd-folyadék rendszerben végzett addíciójában a glükóz-tartalmú **20** katalizátor jelenlétében ($R^1 = R^2 = \text{Bu}$, $R = \text{H}$) 90 % feleslegben keletkezett a **25** Michael addukt (+)-R enantiomerje²¹, de maximális 95 % ee értéket $R^1 = R^2 =$ benzilidén, és $R = (\text{CH}_2)_4\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$ szubsztituensekkel érték el²². Érdekes, hogy a mannózból felépülő **21** alkalmazásával ($R = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$) 85 %-os optikai tisztasággal kapták a **25** termék ellentétes, (-)-S antipódját. Tehát a cukorrész konfigurációjával irányítani lehet a megfelelő enantiomer keletkezését.

Az α -klór-acetofenon (**26**) és benzaldehid (**27**) Darzens kondenzációját 30 perc alatt 72 % enantiomerfelesleggel sikerült megvalósítani, folyadék-folyadék rendszerben (toluol – 30%-os vizes NaOH, 10 °C-on), a **20** makrociklus jelenlétében ($R^1 = R^2 =$ benzilidén, $R = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$)⁶.

Gyakorlati szempontból talán a legfontosabb reakció az α,β -telítetlen ketonok aszimmetrikus epoxidációja. A kalcion (**23**) (és rokonvegyületeinek) telítetlen kötését terc-butil-hidroperoxiddal oxidálták kétfázisú rendszerben (toluol–20%-os vizes NaOH), amikor is a királis transz-epoxi-ketont (**28**) kapták. A glükóz-alapú **20** katalizátor ($R^1 = R^2 =$ benzilidén, $R = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$) 5 °C-on, 1 óra alatt, 92 % enantiomer tisztaságú (-)-2*R*,3*S* termék eredményezett, míg a mannózból felépülő változat (**21**, $R = (\text{CH}_2)_3\text{OH}$) 85 % ee értékkel a (+)-2*S*,3*R* antipódot preferálta⁷. A mannitból felépülő **22** makrociklusok ($R = \text{H}$, hidroxialkil, stb.) minden reakcióban szerényebb aszimmetrikus indukciót váltanak ki (50-60 % ee)⁶.

6. Fenolszármaezékokat tartalmazó koronaéterek

Tsubaki és munkatársai olyan fenoltalein alapú királis bisz-koronaétert szintetizáltak, amelyben a fenoltalein két fenol egységét poliéter típusú makrogyűrűbe zárták [(*S,S,S,S*)-**29**, ld. 12. ábra]. Ez a ligandum szemmel is jól látható enantioszelektivitást mutatott a **30** és **31** alaninszármaezékok (ld. 12. ábra) esetében, *N*-etilpiperidin bázist is alkalmazva. A szerzők az egyes diasztereomer komplexek stabilitási állandóiból (K_R a heterokirális, K_S pedig a homokirális komplex stabilitási állandója) spektrofotometriás úton meghatározták az enantioszelektivitás mértékére jellemző K_R/K_S értékeket²³.



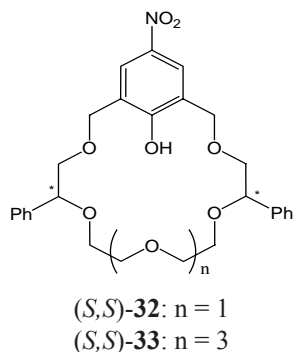
12. Ábra. Az (*S,S,S,S*)-**29** gazdamolekula, ill. **30** és **31** vendégmolekula szerkezete

Hirose és munkatársai olyan fenol egységét tartalmazó királis makrociklusokat állítottak elő [(*S,S*)-**32** és (*S,S*)-**33**, ld. 13. ábra], amelyek királis szekunder aminokkal szemben (pl. *N*- α -dimetilbenzil-amin, propranolol) mutattak enantioszelektivitást. Erre csak igen kevés példát találhatunk a szakirodalomban. A kutatók az enantioszelektivitásra jellemző K_R/K_S értékeket ¹H-NMR spektroszkópiával határozták meg és igazolták, hogy az (*S,S*)-**33** pseudo-24-korona-8 éter típusú királis makrociklus kitűnő enantioszelektivitást mutatott a fenti szekunder aminok esetében²⁴.

7. Heterociklus egységét tartalmazó koronaéterek

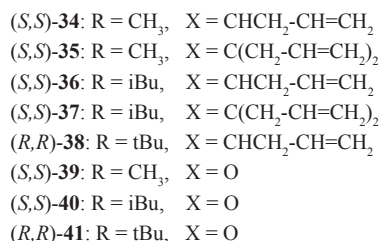
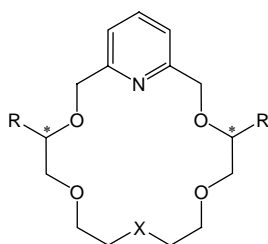
Magyar kutatók számoltak be olyan piridin egységét tartalmazó enantiomertiszta királis koronaétekről,

amelyek makrogyűrűjéhez a piridin egységtől távol egy, ill. kettő allilcsoport kapcsolódik [(*S,S*)-**34**-(*R,R*)-**38**, ld. 14. ábra]. Titrálásos ¹H-NMR módszert alkalmazva a kutatók



13. Ábra. Az (*S,S*)-**32** és (*S,S*)-**33** gazdamolekulák szerkezete

megállapították, hogy a NEA-tal szemben mutatott enantio-szelektivitás az egy allilcsoportot tartalmazó makrociklusok [(*S,S*)-**34**, (*S,S*)-**36** és (*R,R*)-**38**] esetén kissé, míg a két allilcsoportot tartalmazóknál [(*S,S*)-**35** és (*S,S*)-**37**] viszont nagymértékben csökken, az allilcsoportot egyáltalán nem tartalmazó analóg ligandumokhoz [(*S,S*)-**39**-(*R,R*)-**41**] képest.



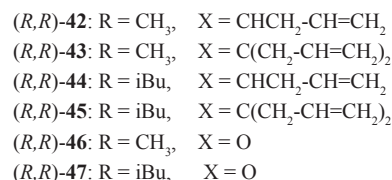
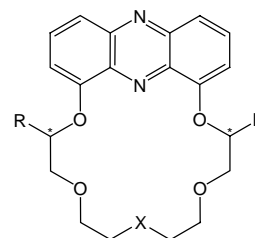
14. Ábra. Piridin egységet tartalmazó enantiomertiszta makrociklusok szerkezete

Az allilcsoporttal rendelkező makrociklusokat azért állították elő, hogy azokat a már jól bevált módszerek alkalmazásával kovalens kötéssel szilikagélhez rögzítsék^{5a}, és az így kapott királis állófázisok segítségével racém protonált primer aminokat rezolváljanak²⁵.

Hasonló megfontolások alapján állították elő szintén magyar kutatók a fenazin egységet tartalmazó analóg [(*R,R*)-**42**-(*R,R*)-**45**, ld. 15. ábra] makrociklusokat.

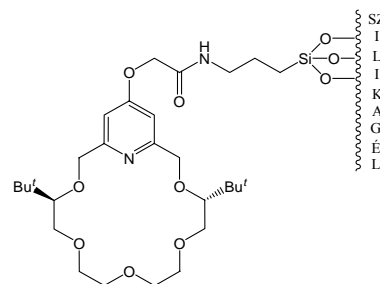
A cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópiával végzett vizsgálatok itt is azt mutatták, hogy a NEA-tal szemben mutatott enantioszelektivitás az egy allilcsoportot tartalmazó ligandumok [(*R,R*)-**42** és (*R,R*)-**44**] esetén kissé, míg a két allilcsoportot tartalmazóknál [(*R,R*)-**43** és (*R,R*)-**45**] nagymértékben csökken az allilcsoportot egyáltalán

nem tartalmazó makrociklusokéhoz [(*R,R*)-**46** és (*R,R*)-**47**] képest²⁶.

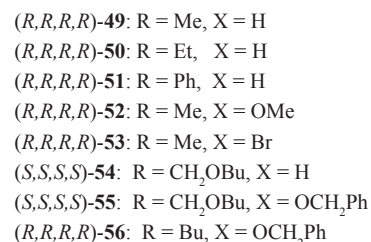
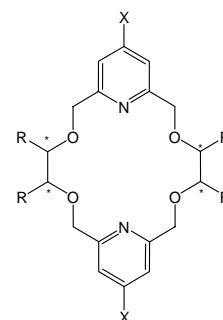


15. Ábra. Fenazin egységet tartalmazó enantiomertiszta makrociklusok szerkezete

Horváth és munkatársai 2000-ben arról számoltak be, hogy egy a királis centrumokon terc-butilcsoportokat tartalmazó piridino-18-korona-6 éter típusú ligandumot kovalens kötésekkel HPLC minőségű szilikagélhez rögzítettek és az így kapott királis állófázison [(*R,R*)-CSP-**48**, ld. 16. ábra] racém NEA-ot és PEA-ot rezolváltak HPLC körülmények között^{5b}.



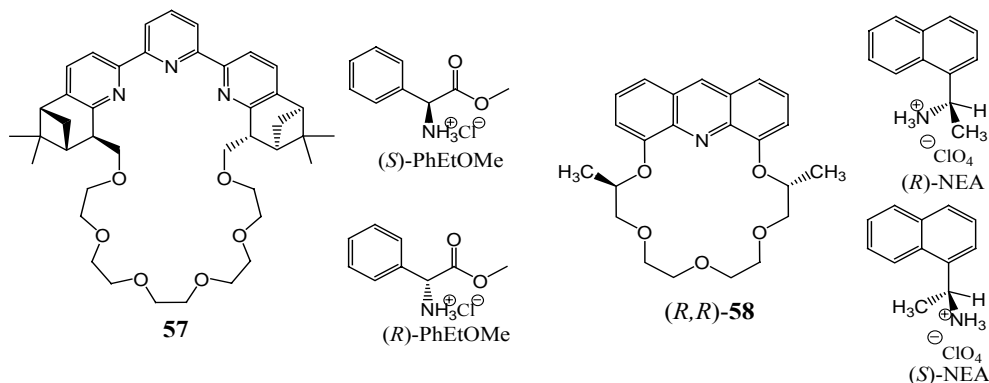
16. Ábra. Az (*R,R*)-CSP-**48** szerkezete



17. Ábra. Enantiomertiszta bisz-piridino makrociklusok szerkezete

Az utóbbi években japán, ill. magyar kutatók két piridin egységet és a kiralitáscentrumokon négy szubsztituenst tartalmazó makrociklusokat is előállítottak [(*R,R,R,R*)-**49**-(*R,R,R,R*)-**56**, ld. 17. ábra].

A japán kutatók az (*R,R,R,R*)-**49**-(*R,R,R,R*)-**53** makrociklusokat a többlépéses szintézisút után előállított közvetlen prekursorokból 1+1 típusú ciklizációs reakciók segítségével kapták²⁷, míg a magyarok a szintén többlépéses reakciók után nyert közvetlen prekursorokból 2+2 típusú makrociklizációval állították elő az (*R,R,R,R*)-**49** és az (*S,S,S,S*)-**54**-(*R,R,R,R*)-**56** ligandumokat²⁸. A japán



18. Ábra. Királis megkülönböztetésre képes fluoreszcens ligandumok

Szintén érdekes tulajdonságú az (*R,R*)-**58** lumineszcens makrociklus, mely kiválóan megkülönbözteti az α -(1-naftil)etil-ammonium kation enantiomerjeit és ezt a lumineszcencia változásával jelzi, ami az akridin és naftalin gyűrűk π - π kölcsönhatásával magyarázható³⁰.

Hivatkozások

- Kyba, E. P.; Koga, L. R.; Sousa, L. R.; Siegel, H. G.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2692.
- Kyba, E. P.; Timko, J. M.; Kaplan, L. J.; de Jong, F.; Gokel, G. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4555.
- Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3313.
- Hyun, M. H. *J. Sep. Sci.* **2003**, *26*, 242.
- (a) Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2087. (b) Horváth, Gy.; Huszthy, P.; Szarvas, Sz.; Szokán, Gy.; Redd, J. T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3576. (c) Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Enantiomer* **2000**, *5*, 561.
- Bakó, P.; Czinege, E.; Bakó, T.; Czugler, M.; Töke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4539.
- Bakó, P.; Bakó, T.; Mészáros, A.; Keglevich, Gy.; Szöllösy, Á.; Bodor, S.; Makó, A.; Töke, L. *Synlett* **2004**, 643.
- Tsubaki, K.; Tanaka, H.; Kinoshita, T.; Fujii, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1679.
- Hyun, M. H.; Han, S. C.; Lipshutz, B. H.; Shih, Y. J.; Welch, C. J. *J. Chromatogr. A* **2002**, *75*, 959.
- Kuhn, R. *Electrophoresis* **1999**, *20*, 2605.
- Wenzel, T. J.; Freeman, B. E.; Sek, D. C.; Zopf, J. J.; Nakamura, T.; Yongzhu, J.; Hirose, K.; Tobe, T. *Anal. Bioanal. Chem.* **2004**, *378*, 1536.
- Turqut, Y.; Sahin, E.; Togrul, M.; Hosgören, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1583.
- Irányi, T.; Pál, K.; Lázár, L.; Massart, D. L.; Hexden, Y. V. *J. Chromatogr. A* **2004**, *325*, 1028.
- Stoddart, J. F. *Top. Stereochem.* **1987**, *17*, 207.
- Alonso-López, M.; Jimenez-Barbero, J.; Martin-Lomas, M.; Penadés, S. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1535.
- Van Maarschalkeraart, D. A. H.; Willard, N. P.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8825.
- Kanakamma, P. P.; Mani, N. S.; Maitra, U.; Nair, V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* **1995**, 2339.
- Aoki, S.; Sasaki, S.; Koga, K. *Heterocycles* **1992**, *33*, 493.
- Fuchs, B.; Nelson, A.; Star, A.; Stoddart, J. F.; Vidal, S. *Angew. Chem.* **2003**, *42*, 4220.
- Töke, L.; Bakó, P.; Keserű, M. Gy.; Albert, M.; Fenichel, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 213.
- Bakó, P.; Kiss, T.; Töke, L. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 7259.
- Novák, T.; Tatai, J.; Bakó, P.; Czugler, M.; Keglevich, Gy.; Töke, L. *Synlett* **2001**, 424.
- Tsubaki, K.; Nuruzzaman, M.; Kusumoto, T.; Hayashi, N.; Bin-Gui, W.; Fuji, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4071.
- Hirose, K.; Fujiwara, A.; Matsunaga, K.; Aoki, N.; Tobe, Y. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 8539.
- Samu, E.; Huszthy, P.; Horváth, Gy.; Szöllösy, Á.; Neszmélyi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3615.
- Samu, E.; Huszthy, P.; Somogyi, L.; Hollósi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2775.
- Hamada, T.; Manabe, K.; Ishikawa, S.; Nagayama, S.; Shiro, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2989.
- Gerencsér, J.; Huszthy, P.; Nógrádi, M. *ARKIVOC* **2004**, VII, 7.
- Wong, W.; Huang, K. H.; Teng, P. F.; Lee, C. S.; Kwong, H. L. *Chem. Commun.* **2004**, 384.
- Prodi, L.; Bolletta, F.; Montalti, M.; Zaccheroni, N.; Huszthy, P.; Samu, E.; Vermees, B. *New. J. Chem.* **2000**, *24*, 781.

Köszönetnyilvánítás

Munkánkat az Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA: T 038393 és T 042514) támogatásával végeztük.

Chiral crown ethers

Enantiomeric recognition which is a ubiquitous and essential phenomenon in Nature can be also engineered into relatively simple chiral synthetic molecules such as crown ethers. The first synthetic chiral crown ethers containing bis-binaphthyl units showed appreciable enantiomeric recognition toward chiral protonated primary amines. Chiral crown ethers containing bis-binaphthyl units are still very popular especially in the cases when a chromogenic moiety is attached to the crown ether framework. A few years ago a silica gel-based chiral stationary phase (CSP) containing a phenyl-substituted bis-binaphthyl-20-crown-6 ether selector was also prepared and this CSP was used successfully for the resolution of the enantiomers of chiral protonated primary amines.

Chiral crown ethers derived from tartaric acid are very useful chiral selectors for the resolution of the enantiomers of chiral protonated primary amines in both liquid chromatography and capillary electrophoresis.

Derivatives of amino acids have been incorporated into or attached to some crown ether frameworks and the ligands so obtained have shown high enantioselectivity toward chiral protonated primary amines.

Some monosaccharide-based chiral macrocycles proved to be very effective enantioselective catalysts in certain reactions. A few monoaza-15-crown-5 lariat ethers synthesized from D-glucose and D-mannose generated significant asymmetric induction as phase transfer catalysts in the epoxidation of chalcones (80 -92 % ee), in some Michael addition reactions (85-95 % ee) and in a Darzens condensation (72 % ee) in solid-liquid and liquid-liquid

phases, respectively. It was demonstrated that the magnitude of the asymmetric induction of these monosaccharide-based chiral crown ethers depended significantly not only on the type of the sugar units, but also on the substituents attached to the macrocycle frameworks.

Substituted phenol units incorporated into chiral crown ether frameworks have made possible to monitor enantiodiscrimination by spectrophotometry.

Chiral ligands containing pyridine subcyclic unit are notable host molecules for recognizing the enantiomers of chiral protonated primary aralkyl amine guest molecules. For the latter macrocycles the enantiodifferentiation of chiral guests have been studied extensively by NMR, mass and CD spectroscopies, calorimetry, X-ray crystallography and also by electrochemical and chromatographic methods.

Chiral acridino- and phenazino-crown ethers are also excellent candidates for studying enantiomeric recognition of chiral protonated primary aralkyl amines. The latter ligands have two advantageous features comparing to the pyridino-analogues: i) the acridine and phenazine units have more extended π -systems which enhance the attractive π - π interactions with the aromatic moieties of the chiral protonated primary aralkyl amines so they get closer and the steric repulsions in the diastereomeric complexes become greater which cause larger differences in free energies. The latter differences are proportional to enantioselectivities, ii) the acridine and phenazine units are fluorogenic so their enantioselective complexation, beyond the above mentioned methods, can also be studied by the very sensitive fluorescence spectroscopy as well.