

Piridin egységet tartalmazó királis 18-korona-6-éterek szintézise és alkalmazásuk

KUPAI József^a és HUSZTHY Péter^{a,b,*}

^aBME Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

^bMTA-BME Alkaloidkémiai Kutatócsoport, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

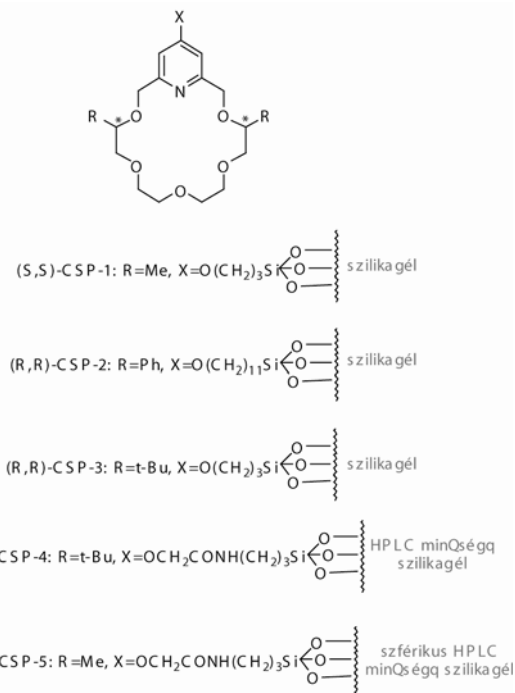
1. Bevezetés

Az enantiomer-felismerés egy gyakran előforduló jelenség a természetben amely egy vendégmolekula enantiomerjeinek királis gazdamolekulával történő megkülönböztetését jelenti, vagyis különböző stabilitású komplexek képződnek az enantiomerekkel (termodinamikus kontroll), illetve a komplexképzés vagy a komplexdisszociáció sebessége (kinetikus kontroll) különbözhet. Az enantiomer-felismerésnek az élő természetben történő működésére példaként említhetjük az egyféle konfigurációjú aminosavak és cukrok beépülését és lebomlását a metabolizmus során. A szintetikus receptorokkal kiváltható enantiomer-felismerő-képességet Cram és munkatársai mutatták ki először a bisz(binaftil)-22-korona-6-éter gazdamolekula és származékainak, valamint szerves ammóniumsók enantiomerjeinek a kölcsönhatását vizsgálva.¹

A primer aminok, aminosavak és származékaik nagy biológiai jelentőséggel bírnak. Az aminosavak a fehérjék építőelemei, a primer aminok az aminosavak bomlástermékei vagy akár neurotranszmitterként funkcionálhatnak. Éppen ezért az enantioszelektív felismerésükre szolgáló szintetikus receptorok fejlesztése is nagy jelentőségű.²

A nagy enantioszelektivitással rendelkező makrociklusok szilárd hordozóhoz (például szilikagélhez vagy Merrifield-féle polimer gyantához) történő kötésével kapott királis állófázisokat különböző racém szerves protonált primer és szekunder aminok enantiomerjeinek elválasztására lehet használni.^{3,4} Az első piridino-18-korona-6-éter alapú királis állófázist [(S,S)-CSP-1; ld. 1. Ábra] Bradshaw és munkatársai állították elő.⁵ Azóta négy piridino-koronaéter alapú királis állófázist [(S,S)-CSP-2, (S,S)-CSP-5; ld. 1. Ábra] szintetizáltak, és sikeresen alkalmazták azokat protonált primer aminok, aminosavak és származékaik enantiomerjeinek elválasztására.^{6,10}

Ez idáig csak a piridingyűrű négyes helyzetében oxigénatomon át kapcsolódó oldalkarral kötöttek piridino-koronaétert szilikagélhez, amint azt az 1. Ábrán is láthatjuk. Doktori munkám során célom volt olyan új királis állófázisok előállítása és vizsgálata, ahol az enantiomertiszta piridino-koronaéter szelektormolekulákat nem oxigénatomon, hanem nitrogén-, ill. szénatomon keresztül kapcsolódó karral kötjük szférikus HPLC minőségű szilikagélhez. Utóbbi módosítással nagyobb kémiai stabilitású, illetve a megváltozott elektronikus hatások miatt nagyobb enantioszelektivitást biztosító királis állófázisok szintézisét céloztuk meg.



1. Ábra. Piridino-koronaéter alapú királis állófázisok.

2. Eredmények

A továbbiakban az új királis állófázisok előállítását, majd azok enantiomerek elválasztására történő alkalmazását ismertetjük.

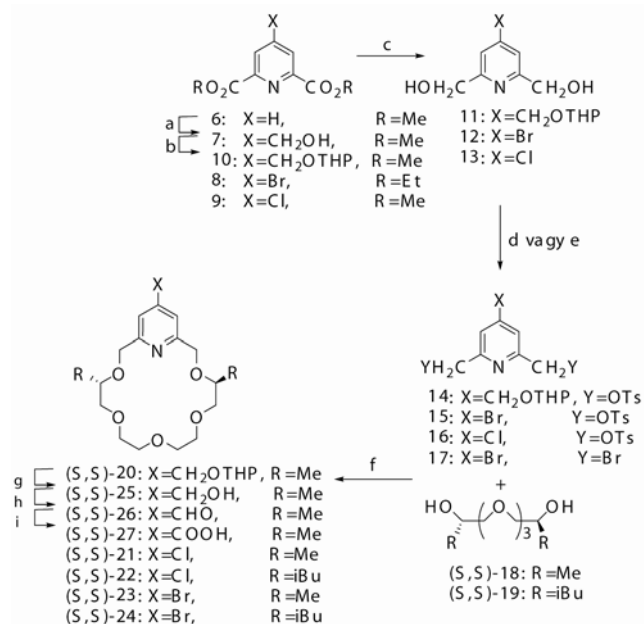
2.1. A piridingyűrű négyes helyzetében szubsztituált piridino-18-korona-6-éterek szintézise

A ligandumok szintézisének kétféle stratégiát követtünk:

1) A piridingyűrű négyes helyzetébe még a makrociklizációs lépés előtt beépítettük a megfelelő könnyen átalakítható szubsztituenst, és a kapott a piridingyűrű négyes helyzetében szubsztituált piridin-2,6-dimetanol-ditozilát, illetve a megfelelő dialkil-szubsztituált tetraetilénlikol makrociklizációs reakciójában nyertük a megfelelő piridino-koronaéter-származékokat. A kereskedelemről könnyen beszerezhető, viszonylag olcsó alapanyagokból (acetone, dietil-oxalát, fém nátrium, etanol) kiindulva az irodalminál egyszerűbb vagy környezetkímélőbb eljárásokat alkalmazva

* Tel.: +36-1-4631071; fax: +36-1-4633297; e-mail: huszthy@mail.bme.hu

a **6** dimetil-kelidamátion keresztül jutottunk a piridingyűrű négyes helyzetében hidroximetil-csoporttal (**7**), illetve halogénatommal (**8**, **9**) szubsztituált dialkil-2,6-piridin-dikarboxilátokhoz.^{11,12} A hidroximetil-csoportnak a **6** diészter négyes helyzetébe történő bevitelénél alkalmazott *Fenton* típusú reakciónál a 30%-os kénsavat 70%-os perklórsavra, illetve a vas-szulfátot vas-perklorátra cserélve az irodalmi módszerhez képest jelentős termelésjavulást értünk el. A hidroximetil-csoportot tetrahidropiránil-csoporttal (THP) láttuk el (**10**), mert ez volt a legalkalmasabb védelem a további erős bázikus körülményeket igénylő lépéseknél (2. Ábra).¹¹



2. Ábra. Az enantiomertiszta piridino-koronaéterek előállítása makrociklizációval (a: Fe(ClO₄)₂, H₂O₂, MeOH, HClO₄; b: 3,4-dihidro-2H-pirán, piridinium-*p*-toluolszulfonát, CH₂Cl₂; c: NaBH₄, EtOH; d: TsCl, 40% aq. KOH/ CH₂Cl₂; e: PBr₃, Et₂O; f: NaH, THF; g: proton formában lévő kationcserélő gyanta, MeOH; h: (COCl)₂, DMSO, TEA, CH₂Cl₂; i: HCOOH, H₂O₂)

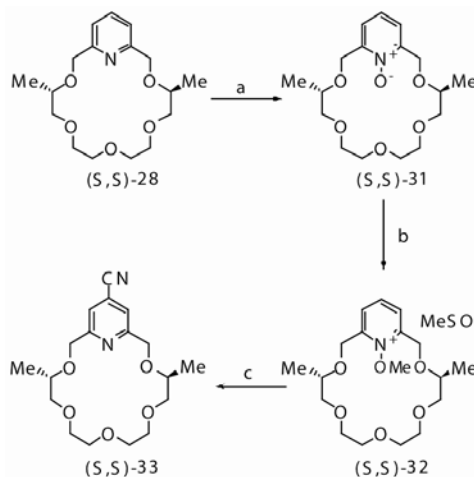
A piridingyűrű négyes helyzetében szubsztituált piridin-2,6-diésztereket nátrium-tetrahidrido-boráttal **11–13** diolokká redukáltuk, majd az irodalmi módszertől¹³ eltérve izoláltuk. A **13** klór-diól tisztításánál az irodalomban¹⁴ alkalmazott időigényes folyamatos extrakciót átkristályosítással váltottuk ki (2. Ábra).¹²

A **11–13** diolokat a piridingyűrű kettes és hatos helyzetében lévő metilencsoportokon jó kilépőcsoportokkal rendelkező származékokká alakítottuk. Így jutottunk a **14–16** dítózilátokhoz, illetve a **17** biszbrómmetil-származékhoz, melyeknek az (S,S)-**18**, illetve az (S,S)-**19** enantiomertiszta dialkil-szubsztituált tetraetilenglikolokból erős bázissal képzett biszalkoxidokkal történő gyűrűzárási reakciójából az (S,S)-**20** THP-védett hidroximetil-csoporttal, illetve az (S,S)-**21**–(S,S)-**24** halogénatommal szubsztituált piridino-koronaétereket nyertük. A piridingyűrű négyes helyzetében brómatomot, a kiralitáscentrumokon metilcsoportot tartalmazó (S,S)-**23** piridino-koronaétert egyrészt a **15** bróm-dítózilátból, másrészt a **17** tribrómszármazékból is előállítottuk. Mivel a tozilátból kiindulva jobb termelést

értünk el, mint a tribrómszármazék esetén, ezért érdemes a diolokat dítózilátokká alakítani (2. Ábra).^{11,12}

Az (S,S)-**20** makrociklus tetrahidropiránil-csoportjának eltávolításával az (S,S)-**25** hidroximetil-csoporttal szubsztituált származékhoz jutottunk. Utóbbi *Swern*-oxidációjával az (S,S)-**26** aldehidet, majd további oxidációval az (S,S)-**27** karbonsavat kaptuk. Az (S,S)-**27** karboxilcsoporttal szubsztituált piridino-koronaéter egy királis állófázis fontos prekursora (2. Ábra).¹¹

2) Másik szintézisstratégiánk szerint a korábban már közölt, a makrogyűrűben a kiralitáscentrumokon metilcsoportokkal szubsztituált (S,S)-**28** piridino-koronaétert,¹⁵ illetve az (S,S)-**29** dimetil-szubsztituált,¹⁶ és az (S,S)-**30** diizobutil-szubsztituált⁹ piridino-koronaétereket szintetizáltuk, majd ezután ezekből állítottuk elő a piridingyűrű négyes helyzetében a könnyen átalakítható funkciós csoportokat hordozó makrociklusokat (3. és 4. Ábra). Ezzel a szintézisstratégiával a piridingyűrű négyes helyzetében halogénatommal szubsztituált piridino-koronaéterek szintézisét jobb össztermeléssel végeztük, mint amikor a halogénatomot a piridingyűrű négyes helyzetébe a gyűrűzárás előtt vittük be (ld. 2. Ábra).^{12,17}



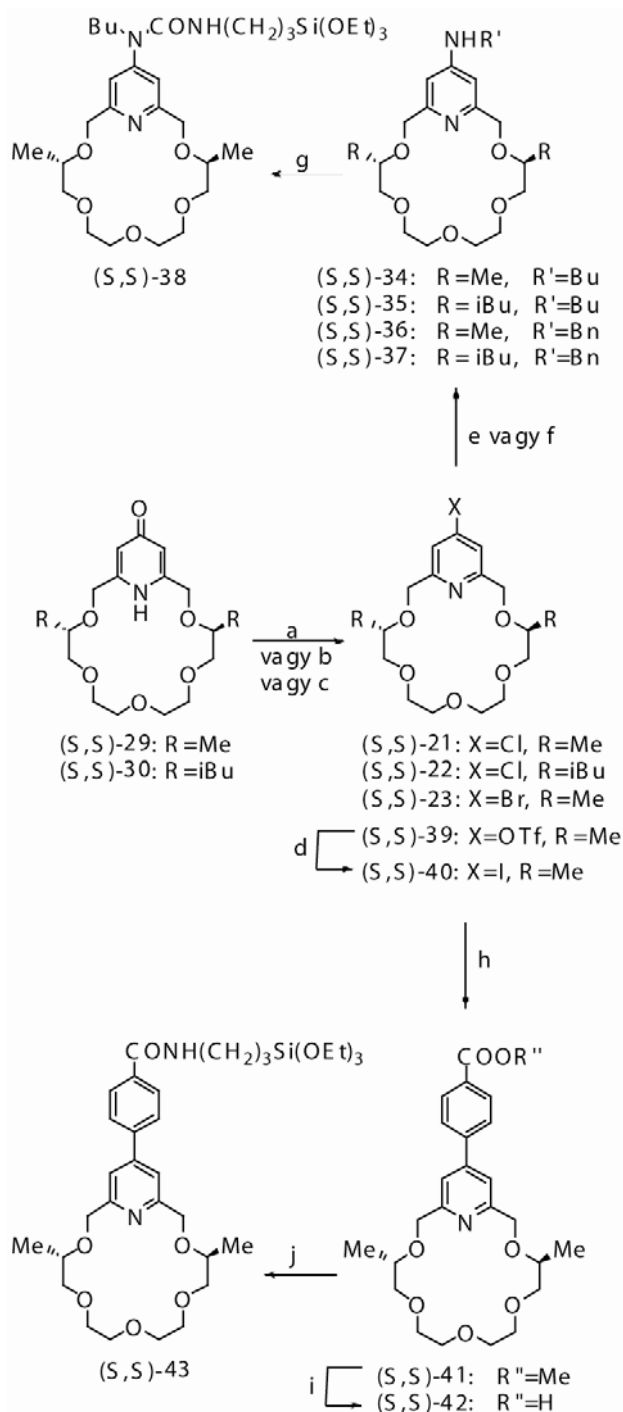
3. Ábra. A piridingyűrű négyes helyzetében cianocsoporttal szubsztituált piridino-koronaéter előállítása (a: MCPBA, CH₂Cl₂; b: Me₂SO₄; c: NaCN, MeOH/H₂O).

Az (S,S)-**28** piridino-koronaétert az (S,S)-**31** N-oxidá oxidáltuk, majd az (S,S)-**32** N-metoxi-származékká alakítottuk, hogy a piridingyűrű négyes helyzetében nukleofil szubsztitúcióra képes piridino-koronaétert kapjunk. Utóbbi nátrium-cianiddal reagáltatva (S,S)-**33** a négyes helyzetben cianocsoporttal szubsztituált koronaéterszármazékhoz jutottunk, amely új piridino-koronaéter alapú királis állófázis prekursora lehet (3. Ábra).¹⁸

2.2. Az új piridino-koronaéter alapú királis állófázisok szintézise

Az (S,S)-**21**–(S,S)-**24** halogénatommal szubsztituált piridino-koronaétereket az (S,S)-**29** dimetil-szubsztituált, és az (S,S)-**30** diizobutil-szubsztituált piridino-koronaéterekből állítottuk elő. Az (S,S)-**21** és (S,S)-**22** klórszármazékokat butil-aminnal, illetve benzil-aminnal bombacsőben reagáltatva butilamino-csoporttal- [(S,S)-**34**,

(*S,S*)-**35**], illetve benzilamino-csoporttal [(*S,S*)-**36**, (*S,S*)-**37**] szubsztituált makrociklusokat szintetizáltunk. Az (*S,S*)-**34**–(*S,S*)-**37** szekunder aminok új piridino-koronaéter alapú királis állófázisok prekursorai (4. Ábra).¹⁷

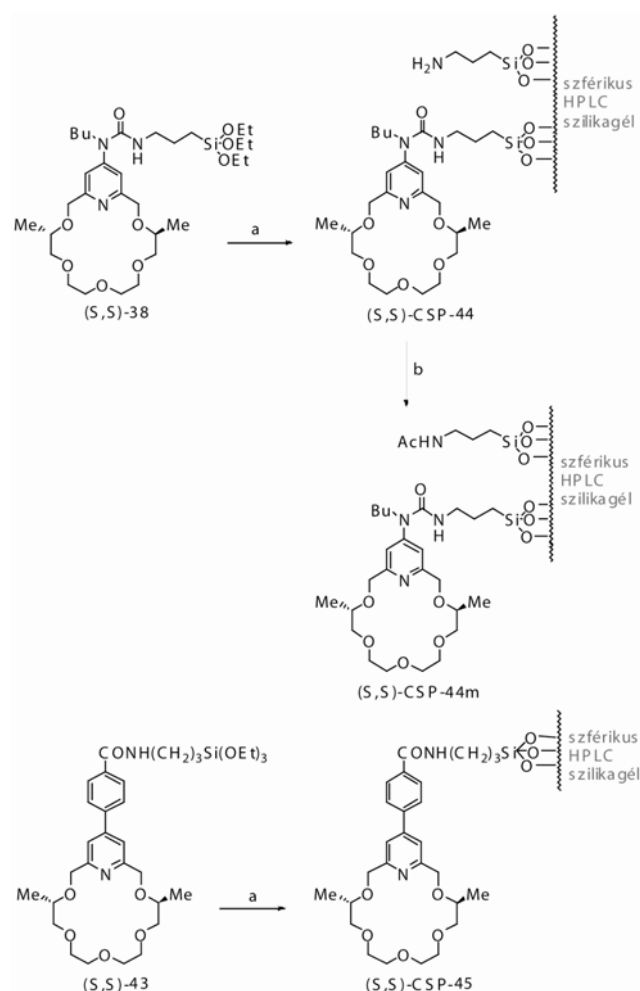


4. Ábra. A trietoxiszilil-végcsoporttal rendelkező makrociklusok szintézise (a: SOCl_2 , CHCl_3 , kat. DMF; b: PBr_5 , CHCl_3 ; c: TiF_4 , Et_3N , CH_2Cl_2 ; d: NaI , 30% aq. HCl , CH_3CN ; e: BuNH_2 ; f: BnNH_2 ; g: $(\text{EtO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NCO}$; h: $\text{MeOOC}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_3PO_4 , KBr , dioxán; i: 25% aq. tetrametilammónium-hidroxid, MeOH , majd AcOH ; j: SOCl_2 , majd $(\text{EtO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, TEA, THF).

A szekunder aminok közül a legjobb össztermeléssel előállítható (*S,S*)-**34** butilamino-származékot 3-

(trietoxiszilil)propil-izocianáttal reagáltatva a trietoxiszilil-végcsoportú (*S,S*)-**38** szelektormolekulához jutottunk (4.Ábra).¹⁷

A piridino-koronaéter piridingyűrűjének négyes helyzetében szénatomon keresztül kapcsolódó oldalkar kialakításához szén–szén kapcsolási reakciót kellett végeznünk. Ezért az (*S,S*)-**29** piridono-koronaétert az (*S,S*)-**39** trifláttá alakítottuk. Utóbbi triflát és a belőle előállított (*S,S*)-**40** jodid egyaránt alkalmas elektrofilnek bizonyultak a megfelelő *Suzuki*-reakcióhoz. Az (*S,S*)-**41** észtert az (*S,S*)-**40** jodidból jobb termeléssel lehet szintetizálni, mint az (*S,S*)-**39** triflátból kiindulva, de az össztermelés jobb volt az utóbbi esetben. Az (*S,S*)-**41** észter hidrolízisével kapott (*S,S*)-**42** karbonsav tionil-kloriddal történő savkloriddá alakítása után utóbbit 3-(trietoxiszilil)propil-aminnal reagáltatva a trietoxiszilil-végcsoportot tartalmazó (*S,S*)-**43** amidot kaptuk (4. Ábra).¹⁷



5. Ábra. Az új piridino-koronaéter alapú királis állófázisok előállítása (a: szférikus HPLC szilikagél, toluol; b: Ac_2O , TEA, DMF).

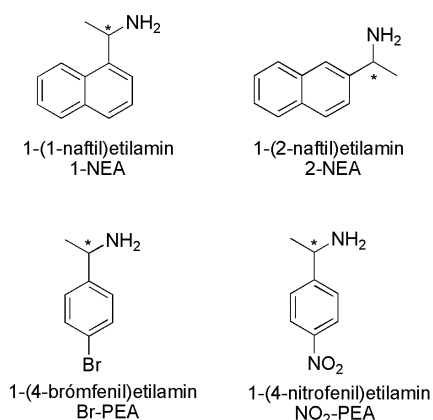
Az (*S,S*)-**38**, illetve az (*S,S*)-**43** trietoxiszilil-végcsoportú piridino-koronaétereket szférikus HPLC minőségű szilikagéllel toluolban forralva az (*S,S*)-CSP-44, illetve az (*S,S*)-CSP-45 piridino-koronaéter alapú királis állófázisokhoz jutottunk.

Az (*S,S*)-**38** szelektormolekula szilikagélhez történő rögzítésekor alkalmazott erélyes körülmények miatt a

karbamid egységek egy része elhidrolizált, így a szilikagél felületén szabad aminopropil-csoportokat is tartalmazó királis állófázist [(*S,S*)-CSP-44] kaptunk. Az aminopropil-csoportokat a HPLC oszlopon átengedett ecetsav-anhidriddel acetileztük, így (*S,S*)-CSP-44m módosított királis állófázishoz jutottunk (5. Ábra).¹⁷

2.3. Vendégmolekulák enantiomerjeinek elválasztása az új királis állófázisok segítségével

A doktori munkám során előállított királis állófázisokat [(*S,S*)-CSP-44, (*S,S*)-CSP-44m, (*S,S*)-CSP-45] négy különböző vendégmolekula [1-(1-naftil)etilamin (1-NEA), 1-(2-naftil)etil-amin (2-NEA), 1-(4-brómfenil)etilamin (Br-PEA), 1-(4-nitrofenil)etilamin (NO₂-PEA)] enantiomerjeinek elválasztására alkalmaztuk (6. Ábra).



6. Ábra. Az új piridino-koronaéter alapú királis állófázisokkal elválasztani kívánt vendégmolekulák.

Minden esetben az (*S*)-enantiomernek volt kisebb a retenció ideje, mint az antipódjának. Tehát mindhárom királis állófázis heterokirális preferenciát mutatott. Az enantiomer-elválasztás minden esetben az 1-NEA vendégmolekulára volt a legsikeresebb (1. Táblázat).¹⁷

Az (*S,S*)-CSP-44 királis állófázissal egyedül az 1-NEA enantiomerjeit tudtuk szétválasztani az elvárható ($R_s > 1,5$) felbontással, a többi analit esetén a szilikagél felületén lévő szabad aminopropil-csoportok csúcshézagok okoztak.

A vizsgált analitok esetében (1-NEA, a Br-PEA és a NO₂-PEA) az (*S,S*)-CSP-44m módosított királis állófázissal sokkal hatékonyabb elválasztást értünk el, mint (*S,S*)-CSP-44 alkalmazásával. Az (*S,S*)-CSP-44m királis állófázissal az 1-NEA enantiomerjeinél jobb felbontást tudtuk elérni, mint az irodalomban eddig ismert piridino-koronaéter alapú királis HPLC állófázisok [(*R,R*)-CSP-4; (*S,S*)-CSP-5] esetén. A 2-NEA enantiomerjeinek elválasztásánál az (*S,S*)-CSP-44m királis állófázissal alapvonal-elválasztást sikerült elérnünk, de a közölt¹⁰ [(*S,S*)-CSP-5] elválasztási hatékonyságot nem sikerült elérnünk.

Az (*S,S*)-CSP-45 királis állófázissal mind az eddig közölt piridino-koronaéter alapú királis állófázisokhoz, mind az (*S,S*)-CSP-45-höz, és az (*S,S*)-CSP-44m-hez viszonyítva hatékonyabb enantiomer-elválasztást értünk el. Ez valószínűleg a gazdamolekula aril-piridin egysége és a vendégmolekulák aromás gyűrűi között megnövekedett π - π vonzó kölcsönhatásnak köszönhető.

A kromatográfias vizsgálatokat összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a három új királis állófázis [(*S,S*)-CSP-44, (*S,S*)-CSP-44m, (*S,S*)-CSP-45] alkalmas protonált primer aminok enantiomerjeinek elválasztására. Az (*S,S*)-

1. Táblázat. Az irodalmi (*R,R*)-CSP-4, (*S,S*)-CSP-5 és az új (*S,S*)-CSP-44, (*S,S*)-CSP-44m és (*S,S*)-CSP-45 királis állófázisok enantiomer-elválasztó-képességének összehasonlítása.

Királis állófázis	Analit	<i>t</i> (<i>S</i>) [perc]	<i>t</i> (<i>R</i>) [perc]	α	R_s	eluens
(<i>R,R</i>)-CSP-4	1-NEA	4,48	6,02	1,52	1,54	A
(<i>S,S</i>)-CSP-5	1-NEA	4,77	8,65	2,12	2,73	B
(<i>S,S</i>)-CSP-44	1-NEA	4,61	6,22	1,67	1,67	C
(<i>S,S</i>)-CSP-44m	1-NEA	7,40	11,47	1,78	4,54	C
(<i>S,S</i>)-CSP-45	1-NEA	16,22	37,79	2,49	9,20	D
(<i>S,S</i>)-CSP-5	2-NEA	4,74	7,00	1,66	1,97	B
(<i>S,S</i>)-CSP-44m	2-NEA	8,35	10,92	1,42	1,60	C
(<i>S,S</i>)-CSP-45	2-NEA	15,79	25,07	1,66	4,53	D
(<i>S,S</i>)-CSP-44	Br-PEA	3,61	4,23	1,44	0,85	C
(<i>S,S</i>)-CSP-44m	Br-PEA	4,97	6,23	1,46	1,00	C
(<i>S,S</i>)-CSP-45	Br-PEA	15,91	23,09	1,51	3,58	D
(<i>S,S</i>)-CSP-44	NO ₂ -PEA	2,70	2,91	1,40	0,61	C
(<i>S,S</i>)-CSP-44m	NO ₂ -PEA	3,02	3,30	1,35	0,95	C
(<i>S,S</i>)-CSP-45	NO ₂ -PEA	16,12	21,86	1,40	3,30	D

A: Izokratikus elúció: diklórmetán–metanol 9:1; B: Gradiens elúció: 5–0% metanol + 1% trietil-amin; C: Izokratikus elúció: acetonitril–metanol 7:3 + 0,05% hangyasav és 0,2% trietil-amin; D: Izokratikus elúció: acetonitril–metanol 1:4 + 0,2% hangyasav és 0,1% trietil-amin.

CSP-44m és az (S,S)-CSP-45 királis állófázisok az eddig közölt piridino-koronaéter alapú királis állófázisoknál nagyobb hatékonyságot mutattak.¹⁷

3. Összefoglalás

Sikeresen szintetizáltunk a piridingyűrű négyes helyzetében szubsztituált új, enantiomertiszta piridino-18-korona-6-étereket, illetve nitrogén-, illetve szénatomon keresztül kapcsolódó kart tartalmazó piridino-koronaéter alapú új királis állófázisokat. Utóbbi királis állófázisok az irodalomban ismert piridino-koronaéter alapú királis állófázisoknál sokkal hatékonyabbnak bizonyultak protonált primer aralkilaminok enantiomerjeinek elválasztására. Bebizonyítottuk, hogy a királis állófázisok heterokirális preferenciát mutatnak.

A piridingyűrű négyes helyzetében ciano- [(S,S)-33], karboxil- [(S,S)-27], butilamino- [(S,S)-35] és benzilaminocsoporttal [(S,S)-36, (S,S)-37] szubsztituált piridino-koronaéterek ígéretes prekursorai lehetnek további piridino-koronaéter alapú királis állófázisoknak.

A gyűrűzárási reakciók tanulmányozása során megállapítottuk, hogy a piridingyűrű négyes helyzetében halogénatommal szubsztituált piridino-koronaéterek szintézisének jobb össztermelést érhetünk el, ha a makrociklizációs reakció után visszük be a piridingyűrű négyes helyzetébe a halogénatomot, mint ha előtte végeznénk azt.

Szintetikus jelentősége van, hogy kidolgoztunk egy közel kvantitatív termeléssel lejártszódó butilamino-, illetve benzilaminocsoport bevitelére alkalmas módszert a piridingyűrű négyes helyzetében klóratommal szubsztituált piridino-koronaéterek esetében.

Ugyancsak szintetikus jelentősége van, hogy bebizonyítottuk, hogy a piridingyűrű négyes helyzetébe hidroximetil-csoport bevitelére alkalmas Fenton típusú reakciónál a tömény perklorosavas–vas-perklorátos közegben sokkal jobb termelést lehet elérni, mint a szakirodalomban közölt 30%-os kénsavas–vas-szulfátos közegben.

3. Kísérleti rész

A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az anyagok tisztítására oszlopkromatográfiát, preparatív vékonyréteg-kromatográfiát, átkristályosítást, illetve vákuumdesztillációt alkalmaztunk. Az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyréteg-kromatográfiát, olvadáspontmérést, illetve optikai forgatóképesség-mérést használtunk. Az előállított vegyületek szerkezetét IR, ¹H és ¹³C NMR, tömegspektroszkópiái, valamint elemi analízis módszerekkel igazoltuk. A királis koronaéter szelektort tartalmazó HPLC oszlopokat egy Haskel típusú pumpával készítettük el. Az oszlopteszteléseket és vizsgálatokat Hitachi típusú HPLC rendszerben végeztük.

Köszönetnyilvánítás

Köszönjük Szabó Zsuzsának és a Pro Progressio Alapítványnak az egyéves doktorjelölti ösztöndíjat. Köszönettel tartozunk az OTKA Irodának (K62654, K81127 és PD71910) és az Új Széchenyi Terv TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 programnak a kutatáshoz szükséges anyagi háttér biztosításáért.

Köszönjük Lévai Sándornak és Dr. Balogh György Tibornak (Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyrt.) a HPLC mérések elvégzésében és kiértékelésében nyújtott messzemenő segítségüket, illetve köszönjük Varga Gábornak (Chiroquest Kft.) a HPLC oszlopok töltését.

Hivatkozások

1. Kyba, E. P.; Siegel, M. G.; Sousa, L. R.; Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2691–2692.
2. Späth, A.; König, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 32.
3. Hyun, M. H. *J. Sep. Sci.* **2003**, *26*, 242–250.
4. Huszthy, P.; Bakó, P.; Makó, A.; Töke, L. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2005**, *111*, 55–61.
5. Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Wang, T. M.; Zhu, C. Y.; Nazarenko, A. Y.; Izatt, R. M. *Supramol. Chem.* **1993**, *1*, 267–275.
6. Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Bodurov, A. V.; Izatt, R. M. *ACH-Models Chem.* **1994**, *131*, 445–454.
7. Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2087–2099.
8. Köntös, Z.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Enantiomer* **2000**, *5*, 561–566.
9. Horváth, G.; Huszthy, P.; Szarvas, S.; Szókán, G.; Redd, J. T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3576–3581.
10. Farkas, V.; Tóth, T.; Orosz, G.; Huszthy, P.; Hollósi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1883–1889.
11. Kupai, J.; Huszthy, P.; Katz, M.; Tóth, T. *Arkivoc* **2012**, *v*, 134–145.
12. Kupai, J.; Huszthy, P.; Székely, K.; Tóth, T.; Párkányi, L. *Arkivoc* **2011**, *ix*, 77–93.
13. Horváth, G.; Rusa, C.; Köntös, Z.; Gerencsér, J.; Huszthy, P. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3719–3731.
14. Lüning, U.; Baumstark, R.; Müller, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 987–998.
15. Izatt, R. M.; Wang, T. M.; Hathaway, J. K.; Zhang, X. X.; Curtis, J. C.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y.; Huszthy, P. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, *17*, 157–175.
16. Horváth, G.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4573–4583.
17. Kupai, J.; Lévai, S.; Antal, K.; Balogh, G. T.; Tóth, T.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 415–427.
18. Tóth, T.; Huszthy, P.; Kupai, J.; Nyitrai, J. *Arkivoc* **2008**, *iii*, 66–79.

Synthesis and application of chiral 18-crown-6 ethers containing a pyridine subunit

The study of enantiomeric recognition of chiral amines and chiral protonated amines is of great significance because these compounds are basic building blocks of biological molecules and therefore often used as guests.

In the past three decades, optically active macrocycles containing pyridine subunit have become attractive hosts due to their ability

for chiral discrimination towards chiral organic ammonium salts, amino acids and their derivatives.

New enantiomerically pure pyridino-18-crown-6 ethers containing different substituents at position 4 of the pyridine ring were synthesized from commercially available and relatively cheap starting materials. Some pyridino-crown ether derivatives [(*S,S*)-**27**, (*S,S*)-**33**, (*S,S*)-**43**] were prepared, which served as precursors of new chiral stationary phases where the linking units at position 4 of the pyridine ring were attached through a nitrogen or a carbon atom. Two of them [(*S,S*)-**38**, (*S,S*)-**43**] were heated with spherical HPLC silica gel in toluene to give new pyridino-crown ether-based chiral stationary phases [(*S,S*)-CSP-**44**, (*S,S*)-CSP-**45**]. They were suitable for the enantioseparation of protonated primary aralkylamines [1-(1-naphthyl)ethylamine (1-NEA), 1-(2-naphthyl)ethylamine (2-NEA), 1-(4-bromophenyl)ethylamine and 1-(4-nitrophenyl)ethylamine]. Unfortunately during the immobilization of pyridino-crown ether derivative (*S,S*)-**38** to silica gel, as a result of the long and harsh conditions a part of the urea units of the attached pyridino-crown ether was hydrolyzed.

To avoid an interference of the 3-aminopropylsilyl groups immobilized to silica gel with the amino groups of the analytes, we acetylated the 3-aminopropylsilyl groups. We obtained a

modified chiral stationary phase [(*S,S*)-CSP-**44m**], which showed better enantioseparation factors for the separation of the mixture of 1-NEA enantiomers than (*S,S*)-CSP-**44** and the reported¹⁰ pyridino-crown ether-based chiral stationary phase [(*S,S*)-CSP-**5**]. Chiral stationary phase (*S,S*)-CSP-**45** showed the best enantioseparation factors for the separation of the mixtures of enantiomers of 1-NEA and 2-NEA among all the pyridino-crown ether-based chiral stationary phases. This observation can be rationalized as follows: beside the tripod-like hydrogen bonding which always occurs in the case of analogous crown ethers the extended aromatic system of aryl-substituted pyridine unit, securing a strong π - π interaction, also contributes to a great extent to the stability of their complexes with organic ammonium salts containing aromatic moieties resulting in high selectivity towards the enantiomers of the studied amine compounds.

It was found in all cases that the (*S*)-enantiomer eluted with a shorter retention time than that of its antipode. The observed elution order can be explained by the generally observed higher stability of the heterochiral complexes [i.e., (*R,R*)-crown ether-(*S*)-aralkylammonium salt or (*S,S*)-crown ether-(*R*)-aralkylammonium salt] compared to that of homochiral complexes [i.e., (*S,S*)-crown ether-(*S*)-aralkylammonium salt or (*R,R*)-crown ether-(*R*)-aralkylammonium salt].