

KORONAÉTER TÍPUSÚ KIRÁLIS GAZDAMOLEKULÁK ENANTIOMER-FELISMERŐ KÉPESSÉGE

Huszthy Péter

a kémiai tudomány doktora,
BME Szerves Kémia és Technológiai Tanszék
huszthy@mail.bme.hu

Tóth Tünde

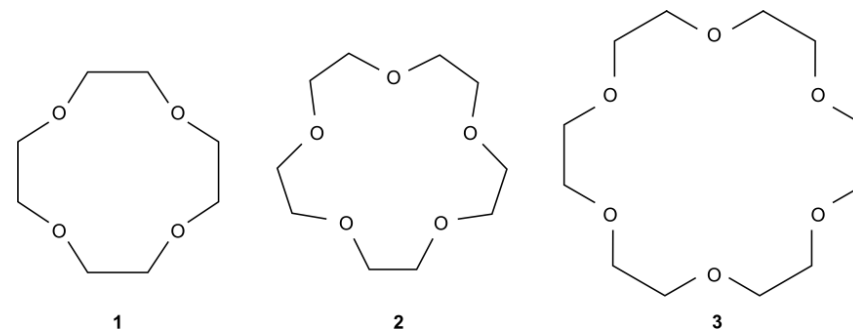
PhD, tudományos munkatárs,
MTA–BME Alkaloidkémiai Kutatócsoport
ttoth@mail.bme.hu

Enantiomer-felismerés alatt azt a jelenséget értjük, amikor egy királis molekula, amelyet gazdamolekulának hívhatunk, eltérő kölcsönhatásba lép egy másik királis molekula, a vendégmolekula két enantiomerjével szemben. (Királis molekula esetén az azt alkotó atomok úgy helyezkednek el a térben, hogy az nem hozható fedésbe a tükörképi párjával, vagyis olyan viszonyban van azzal, mint a jobb és a bal kezünk. Az eredeti királis molekulát, illetve annak tükörképét külön-külön enantiomernek nevezzük). A gazdamolekula egyik enantiomerje a vendégmolekula két enantiomerjének egyikével jóval erősebb kölcsönhatásba lép, mint a másikkal, ezzel enantiomer-megkülönböztetést, vagy más szóval nagyobb mértékű enantiomer-felismerést okozva. A kölcsönhatás nem kovalens kötések révén (a semleges szerves molekulákban az egyes atomokat kovalens kötések tartják össze), hanem intermolekuláris gyenge vagy ún. másodlagos kötőerők által történik. E másodlagos kötőerők lehetnek vonzó, illetve taszító jellegűek. Minél nagyobb számú és minél több fajta másodlagos vonzó kötőerő lép fel, ill. minél kisebb számú és minél kevesebb fajta taszító kölcsönhatás ébred az en-

antiomer gazdamolekula és a vendégmolekula egyik enantiomerje között, annál stabilabb lesz az egyik molekulakomplex (molekulatársulás) a másik vendégmolekula enantiomer alkotta molekulakomplexhez viszonyítva.

A két molekulakomplex egymással ún. *diasztereomer* viszonyban van, ami azt jelenti, hogy ez a két társulás nem azonos és nem is tükörképi párja egymásnak. A diasztereomerkomplex minden tulajdonsága eltér.

Az enantiomer-felismerés gyakori jelenség az élő természetben. Működésére példaként hozhatjuk fel azt, hogy az élő szervezetek egy királis molekulának legtöbb esetben csak az egyik enantiomerjét állítják elő, ami egy meghatározott élettani hatással rendelkezik. Az utóbbi enantiomer tükörképi párja (a másik enantiomer) jobb esetben vagy eltérő, de nem káros élettani hatást fejt ki, vagy esetleg hatástalan, rosszabb esetben viszont igen káros élettani hatással is rendelkezhet. Éppen ezért a modern gyógyszer-, növényvédőszer-, élelmiszer- és illatszeripar egyre inkább arra törekszik, hogy a királis molekulákból álló anyagoknak csak a kívánatos élettani hatással rendelkező enantiomertisztta (csak egyféle enantiomert tartalmazó) formáját hozza



1. ábra • Pedersen koronaéterei

forgalomba. Ezért fontos és időszerű olyan hatékony enantiomerszelektív szenzor (érzékkelő) és szelektor (elválasztó) molekulák kifejlesztése, amelyek jól alkalmazhatók enantiomer-összetétel meghatározására, illetve enantiomer-keverékek elválasztására.

Néhány évtizeddel ezelőtt a tudósok még azt hitték, hogy az enantiomer-felismerés jelenségét kizárólag az élő szervezetekben lévő bonyolult molekulák mutatják. Az azóta eltelt időszak tudományos eredményei azonban egyértelműen igazolták, hogy az enantiomer-felismerés kiváltható viszonylag egyszerű szintetikus enantiomertisztta királis molekulákkal is. E szintetikus gazdamolekulák egyik csoportját alkotják a királis koronaéterek.

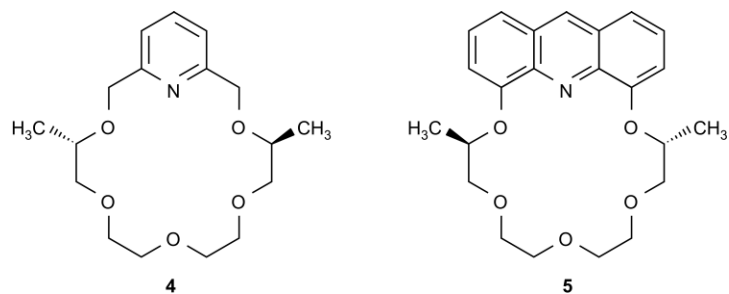
A koronaéterek első, még nem királis, (azaz akirális) képviselőit Charles J. Pedersen állította elő 1967-ben (Pedersen, 1967). (Az akirális molekulák fedésbe hozhatók a tükörképükkel, vagyis azzal azonosak.) Az 1. ábrán a Pedersen által előállított koronaéterek néhány képviselőjét láthatjuk. Ezekben a két szénatomot és az egy oxigénatomot tartalmazó egység ismétlődik. Az utóbbiakat Pedersen azért nevezte el koronaétereknek, mert ezek egyrészt éter típusú vegyületek (a legismertebb, éter típusú vegyület a dietil-éter, vagy hétköznapi nevén éter is hasonló szerkezetű:

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 = \text{C-O-C}$), másrészt a komplexált vendégmolekulát (például a fémiont) úgy veszi körül a koronaéter gazdamolekula, mint fejet a korona. A koronaéter üregméretétől függ, hogy a hasonló tulajdonsággal rendelkező vendégmolekulák (például fémionok) közül melyikkel képzik a legstabilabb komplexet.

A Pedersen-féle akirális koronaéter gazdamolekulák (1, 2 és 3; lásd 1. ábra) azonban nem mutatnak szelektivitást egy királis vendégmolekula két enantiomerjével szemben, erre csak egy bizonyos atomhoz (az ún. királitáscentrumhoz) kapcsolódó különböző csoportok, illetve atomok térbeli elrendeződéséből adódóan a királis koronaéterek képesek.

Pedersen úttörő jelentőségű munkásságát követve, a tudósok a világ számos helyén indítottak el koronaéterekkel kapcsolatos kutatásokat, és a királis rokonvegyületek enantiomer-szelektivitásának növelése érdekében a csak oxigénatomot tartalmazó alapvázat is jelentősen módosították. Ezen módosított koronaéterek közül emelnénk ki az általunk is kutatott királis gazdamolekulákat (4 és 5) (Izatt et al., 1994; Huszthy et al., 1999), melyeket a 2. ábrán láthatunk.

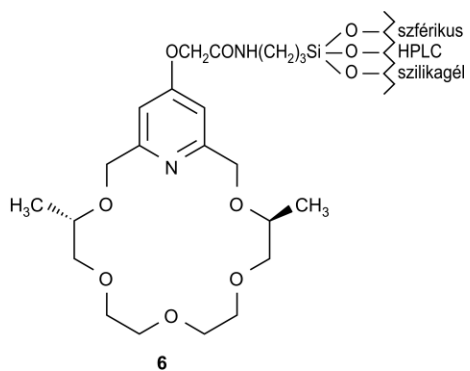
Ezek a koronaéterek igen nagy szelektivitást mutattak élettani szempontból is fontos



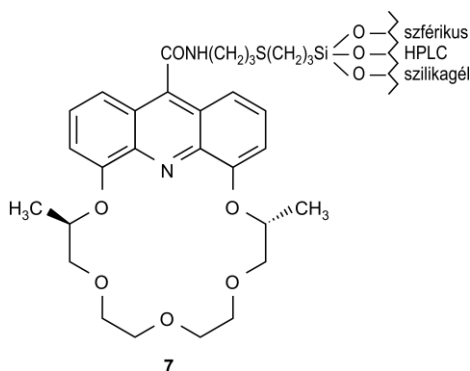
2. ábra • Királis koronaéterek

királis vegyületek enantiomerjeivel szemben (Izatt, 1994; Prodi, 2000). Az ilyen viszonylag egyszerű, szintetikus modellvegyületekkel mint gazdamolekulákkal történő kutatások nemcsak azért fontosak, mert ezek révén jobban megismerhetjük és megérthetjük az élő szervezetekben fellépő bonyolult enantiomer-felismerés jelenségét, hanem azért is, mert az ilyen jellegű kutatások eredményeként olyan új, hatékony enantiomer-szelektív szenzor és szelektor molekulák fejleszthetők ki, amelyek jól alkalmazhatók enantiomer-összetétel meghatározására, illetve enantiomerkeverékek elválasztására. A 4-es és 5-ös képletszámmal jelölt (2. ábra) enantiomer-szelektív komplexképzést mutató királis gazdamolekulákat megfelelő szintetikus eljárásokkal olyan származékokká alakítottuk, amelyek

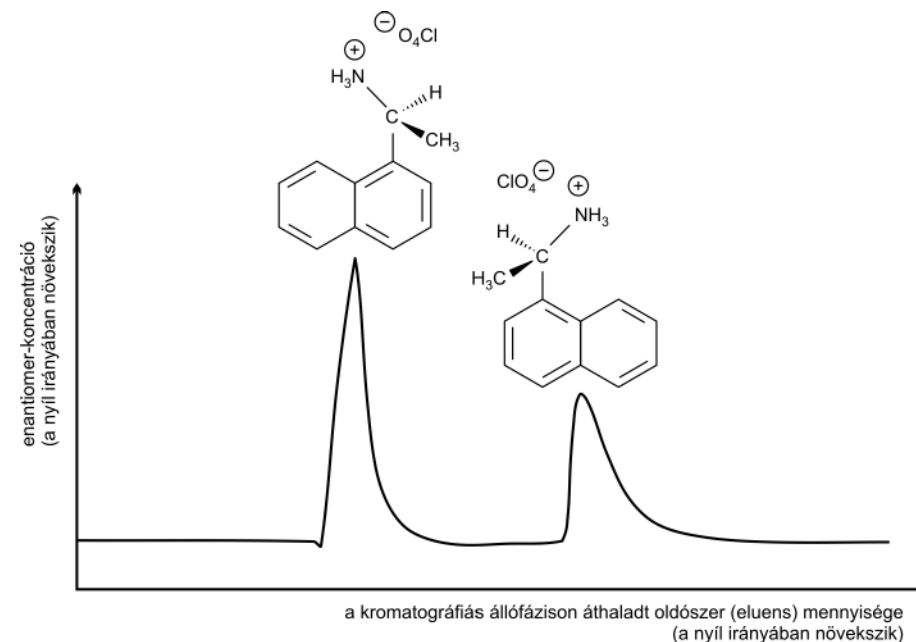
kovalens kötésekkel szilárd hordozóhoz, ún. szférikus HPLC (high performance liquid chromatography ≈ nagy hatékonyságú folyadékkromatográfia) végzésére alkalmas szilikagélhez rögzíthetők, és az így kapott 6, illetve 7 állófázisok (lásd 3., illetve 4. ábra) segítségével 50 %-ban az egyik enantiomert és 50 %-ban a másik enantiomert tartalmazó elegyet választottunk szét folyadékkromatográfiát alkalmazva (Farkas et al., 2006; Lakatos et al., 2008). (Az 50 %-ban az egyik enantiomert és 50 %-ban a másik enantiomert tartalmazó elegyeket „racém” elegyeknek nevezzük). (A folyadékkromatográfia egy olyan elválasztási módszer, ahol a szilárd hordozóra felvitt elegy, amelynek komponensei különböző erősségű másodlagos kötéssel kapcsolódnak a szilárd hordozóhoz kovalens kötéssel rögzí-



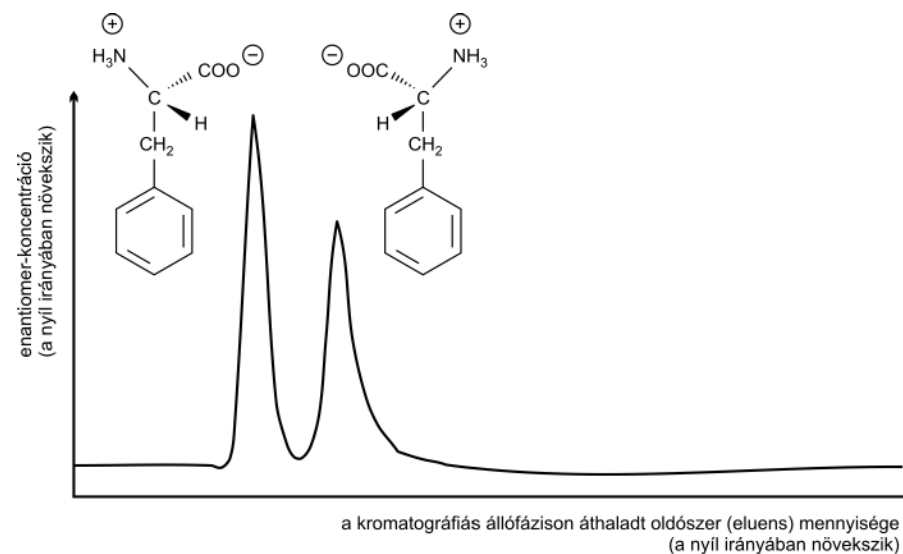
3. ábra • A 6 királis állófázis szerkezete



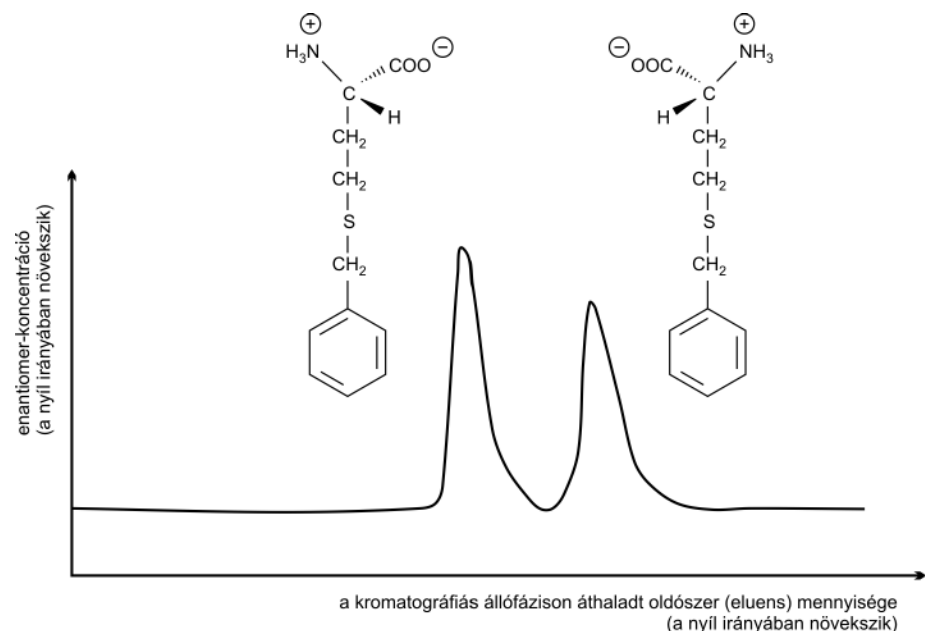
4. ábra • A 7 királis állófázis szerkezete



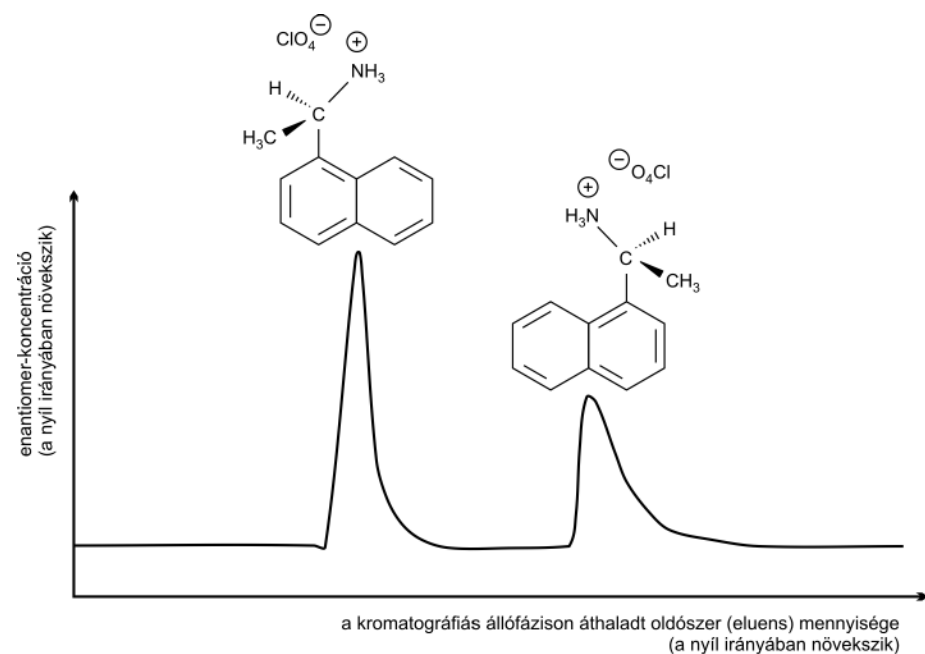
5. ábra • Racém 1-(1-naftil)etilammónium perklorát kromatográfias enantiomer elválasztása a 6 állófázison



6. ábra • Racém fenilalanin kromatográfias enantiomer elválasztása a 6 állófázison



7. ábra • Racém S-benzil-homocisztein kromatográfias enantiomer elválasztása a 6 állófázison



8. ábra • Racém 1-(1-naftil)etilammónium perklorát kromatográfias enantiomer elválasztása a 7 állófázison

tett szelektormolekulához, egy az álló fázison áthaladó megfelelően kiválasztott folyadékban (eluensben) különböző mértékben oszlanak meg, így különböző sebességgel haladnak. Ennek következtében az egyes komponensek eltérő időintervallumban és az állófázison (szilárd hordozón) áthaladó eltérő térfogatotmányban távoznak a rendszerből.)

Az eluensben lévő komponens (jelen esetben az egyes enantiomerek, azaz az egymással tükörképi viszonyban lévő molekulák) koncentrációjának, ill. az áthaladt eluens mennyiségének változását az időben tükrözik az ún. kromatogramok, melyeket az 5-től a 8-ig számított ábrákon tüntettük fel. A kromatogramokon látható csúcsok alatti területek az

egy enantiomerek mennyiségével arányosak. Az itt feltüntetett kromatogramokat meg szemlélve ezek azonosnak tűnnek. (A két csúcs alatti terület 50–50 %-os enantiomer összetétel esetén azonos.) A kromatogramokból az is látható, hogy a két enantiomer minden esetben jól elkülönült a kromatográfias elválasztás során. Először mindig az az enantiomer vendégmolekula távozik a rendszerből, amelyik a kevésbé stabil diasztereomer komplexet képzí a szilikagél hordozóhoz kötött királis szelektorral (gazdamolekulával).

Kulcsszavak: *enantiomer-felismerés, vendégmolekula, gazdamolekula, királis koronaéterek, enantiomerek, kromatográfia*

IRODALOM

- Farkas Viktor – Tóth T. – Orosz Gy. et al. (2006): Enantioseparation of Protonated Primary Alkylamines and Amino Acids Containing an Aromatic Moiety on a Pyridino-crown Ether Based New Chiral Stationary Phase. *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 1883–1889.
- Huszthy Péter – Samu E. – Vermes B. et al. (1999): Synthesis of Novel Acridino- and Phenazino-18-crown-6 Ligands and Their Optically Pure Dimethyl-substituted Analogues for Molecular Recognition Studies. *Tetrahedron*, **55**, 1491–1504.
- Izatt, Reed M. – Wang, T. M. – Hathaway, J. K. et al. (1994): Factors Influencing Enantiomeric Recognition of Primary Alkylammonium Salts by Pyridino-18-crown-6 Type Ligands. *Journal of Inclusion*

Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry, **17**, 157–175.

Lakatos Szilvia – Fetter J. – Bertha F. et al. (2008): Preparation of a New Chiral Acridino-18-crown-6 Ether Based Stationary Phase for Enantioseparation of Racemic Protonated Primary Alkyl Amines. *Tetrahedron*, **64**, 1012–1022.

Pedersen, Charles J. (1967): Crown Ether Compounds. *Journal of the American Chemical Society*, **89**, 7077–7091.

Prodi, Luca – Bolletta, F. – Montalti, M. et al. (2000): Luminescence Signalled Enantiomeric Recognition of Chiral Organic Ammonium Ions by an Enantiomerically Pure Dimethylacridino-18-crown-6 Ligand. *New Journal of Chemistry*, **24**, 781–785.

