

### **Királis felismerés fluortartalmú NMR shift reagensekkel**

Kutatásaink során célul tűztük ki új fluortartalmú reagensek szintézisét, melyek NMR shift reagensként alkalmazhatóak. Mind az iparban mind az akadémiai területen szükség van gyors, pontos, kis mintaigényű és olcsó királis analitikai módszerekre. A ma alkalmazott gyógyszerek közelítőleg 65 %-a királis molekula, ezeknek csak 15 %-át alkalmazzák racém elegy formájában. A gyógyszer- és növényvédőszer-ipar mellett az enantiomerfelesleg meghatározásokat felhasználja az élelmiszer- és illatszeripar is, mivel ennek segítségével egy-egy fűszer eredete, illetve a parfümök eredetisége is igazolható. Szerves kémiai preparatív eljárásoknál a reakcióban kapott termékek abszolút konfigurációjának és enantiomerfeleslegének meghatározásával információkat nyerhetünk az alkalmazott katalizátorok szelektivitásáról, esetenként magáról a reakció mechanizmusáról is.

Az NMR mérésekkel történő enantiomerfelesleg-meghatározásokhoz szükség van királis shift-reagensek alkalmazására, hiszen az enantiomerek fizikai tulajdonságai akirális környezetben azonosak. A ma használt reagensek többsége királis származékképző (CDA), melyekkel a származékképzés külön lépésben, az NMR mérés előtt történik, így mindig meg kell győződni a származékképzési reakció 100%-os végbemeneteléről. Hátránya, hogy a származékképzés során kinetikus rezolválás vagy racemizáció történhet, a származék tisztításánál pedig a diasztereomerek viselkedése eltérő lehet, így a pontos enantiomerfelesleg meghatározás nem minden esetben lehetséges. NMR mérések megvalósíthatók királis szolvatálószerrel (CSAs) alkalmazásával is. Ezek előnye, hogy egyszerű, gyors enantiomerfelesleg meghatározást tesznek lehetővé kovalens kötés kialakítása nélkül. A vizsgált anyag oldatához CSA-t adunk (általában feleslegben), mely a vizsgálandó anyag enantiomerjeivel az oldatban gyors, reverzibilis egyensúlyi folyamatban az oldószerrel versenyezve diasztereomer komplexet képez. Ezekben a komplexekben általában gyenge intermolekuláris kölcsönhatások tartják össze a molekulákat/ionokat (hidrogénkötés, van der Waals kölcsönhatás). A kiralitás centrumhoz közeli hidrogén atomok (általában max. 2 kötés távolságra) kémiai eltolódása különbözik a két enantiomerre nézve. Az eltolódáskülönbség oka a mágneseszen anizotróp csoportok egymástól különböző térbeli elhelyezkedése a különböző diasztereomer komplexekben, valamint a diasztereomer komplexek stabilitási állandói eltérőek, így az egyik enantiomerrel képzett komplex stabilisabb (időátlagolt eltolódást mérünk).

Kutatócsoportunkban perfluor-*tercier*-butoxi csoportot tartalmazó vegyületeket állítottunk elő, melyeket királis szolvatálószerként alkalmaztunk. A perfluor-*tercier*-butoxi csoport nagy térigényű, ennél fogva előnyös a komplexek bizonyos konformációinak stabilitásának növelésére, valamint fluorosságának köszönhetően oldatban elősegíti a molekulák asszociációját. Spektroszkópiai szempontból érdekessége, hogy kilenc kémiaiilag ekvivalens fluoratomot tartalmaz, melyek NMR-ben nem csatolnak sem egymással, sem más atomokkal. Ennek eredményeképp egy éles szinglett jelet adnak a spektrumban.

Az előállított reagensek használatával  $^1\text{H}$  NMR mérésekben az irodalmi származékképzőkkel azonos kémiai eltolódás-különbségeket észleltünk. A szakirodalomban ugyan már léteztek trifluormetil-csoportot tartalmazó királis származékképzők, ám sok esetben a  $^{19}\text{F}$  NMR mérések adatait nem közölték. Kutatásunk fő eredménye az volt, hogy ezekkel a reagensekkel képződött diasztereomer komplexek a  $^1\text{H}$  NMR-en kívül a  $^{19}\text{F}$  NMR mérésekben is két jelet adtak. Fontosnak tartom kiemelni, hogy az általunk észlelt királis felismerés a  $^{19}\text{F}$  NMR mérések során azért különleges, mert egyes esetekben a fluoratomok a fent említett 1-2 kötésnyi távolság helyett 9 kötésnyi távolságra voltak az aszimmetriacentrumtól. A módszer gyakorlati előnye, hogy a zsúfolt  $^1\text{H}$  NMR spektrummal rendelkező molekulák enantiomerfeleslege is könnyedén meghatározható anélkül, hogy egymással átfedő jelek integrálértékeit használnánk. A reagensek hatékonyságát modellvegyületeken kívül valódi gyógyszermolekulán is teszteltük, valamint a királis felismerési folyamat meglétét az NMR mérésekkel párhuzamosan ECD mérésekkel is igazoltuk. Eredményeinket az Amerikai Kémiai Társaság *Journal of Organic Chemistry* című folyóiratában közöltük 2015-ben.<sup>1</sup> A közleményre eddig 2 független hivatkozás érkezett.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A. Nemes, T. Csóka, Sz. Béni, V. Farkas, J. Rábai, D. Szabó, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 6267-6274.

<sup>2</sup> (a) M.-S. Seo, H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 14190-14195; (b) L. Fang, C. Lv, G. Wang, L. Feng, P. Stravopoulos, G. Gao, L. Ai, J. Zhang, *Org. Chem. Front.*, **2016**, *3*, 1716-1724.