

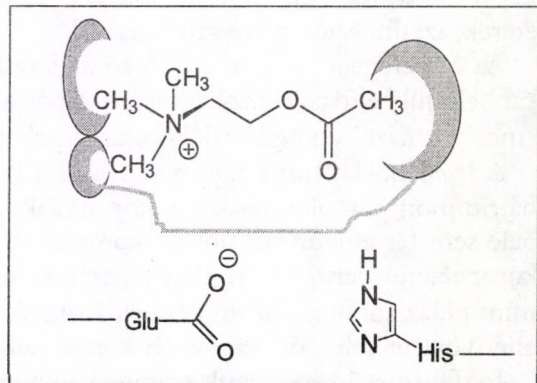
Tőke László
az MTA rendes tagja

SZUPRAMOLEKULÁRIS KÉMIA; KORONAÉTEREK

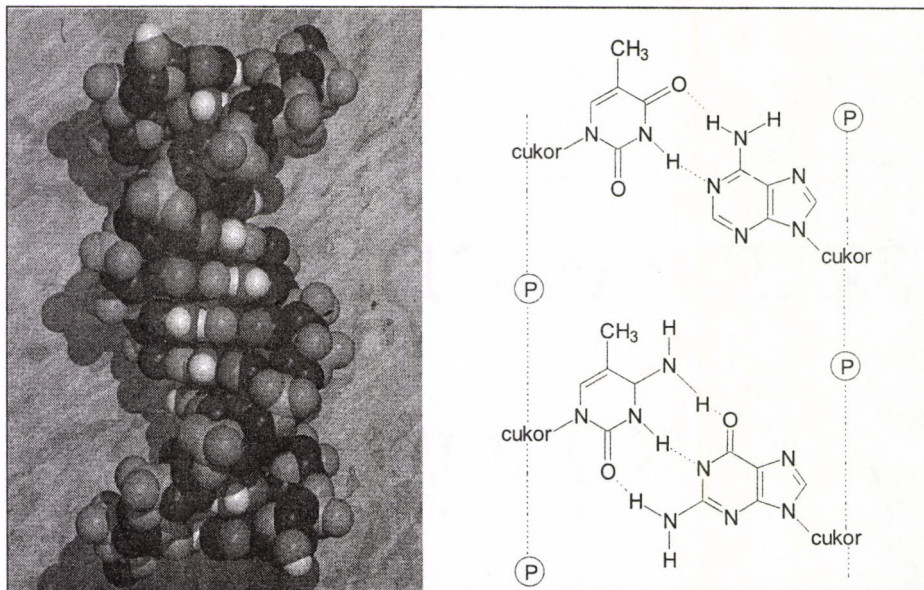
Elhangzott 1998. szeptember 22-én

A természet s ezen belül az élet titkainak kiderítésében nem kis részben a *szupramolekuláris kémia-terület*¹ megjelenésének köszönhetően a kémia bámulatos fejlődést mutatott az utóbbi pár évtizedben. A *szupramolekuláris kémia* tárgya a szupermolekula, olyan két vagy több stabilis kémiai részecskéből létrejött asszociátum, melyet nem kovalens, hanem ún. szekunder erők tartanak össze. Létrejöttükben a *molekuláris felismerés* és az ezzel csaknem szinonim fogalom, az *önrendeződés* játszik szerepet; pl. az enzim aktív helye vagy egyéb fehérjemolekula receptor helye „felismeri” és szelektíven köti meg szekunder erők révén a szubsztrátummolekulát.

Az 1. ábrán a „hírvivő” acetil-kolin kötődését szimbolizáltuk a kolinerg rendszer nikotin típusú receptorán; a receptorhely hidrofób részéhez kötődik a két metilcsoport,



1. ábra



2. ábra

az ammóniumionnal a receptor fehérje glutamát egysége tart ionviszonyt, hisztidin egysége pedig az észter-karbonilhoz kapcsolódik hidrogénhid kötéssel.

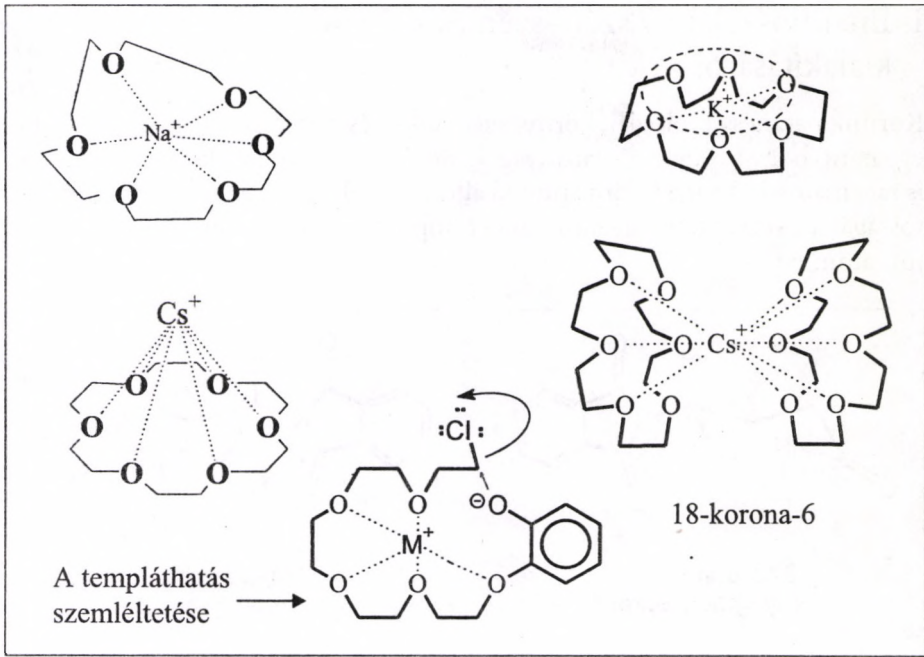
Hasonlóképpen a citozin a guanint, az adenin pedig a timint „ismeri fel” és „köti meg” a DNS-duplexben (2. ábra).

Ennek az élet szempontjából is alapvető jelentőségű jelenségcsoportnak a tanulmányozásához az olcsó, viszonylag egyszerű, szintetikus modellek első képviselőit 1967-ben Pedersen felfedezése szolgáltatta a makrociklusos poliéterek, az ún. koronaéterek szintézisével.²

Az összefoglaló nevet is felfedezőjük javasolta arra utalva, hogy a fémionokat belsejükbe fogadó, azokat ott ion-dipólus kapcsolatokkal rögzítő, mintegy „megkoronázó” ciklusoknak koronaalakjuk van.

A 3. ábrából látható, hogy így van ez pl. a 18-korona-6 kálium-komplexénél, nátriumion komplexálásakor e koronaalak kissé torzul, a cézium-ion pedig bele sem fér a gyűrűbe, noha a komplex itt is vitathatatlanul létrejön. Ha a koronaéterek belső átmérője lényegesen különbözik a komplexálandó ionétól, mint pl. az ábrán is látható két példában, akkor változatos alakzatú és 1:1-től eltérő összetételű, ún. sandwich-komplexek képződnek.

Ionfelismerő képességük számszerű kifejezésére a komplex-stabilitási állandók, ill. az ezek hányadosaként nyerhető ionszelektivitási állandók szolgálnak.



3. ábra. Koronavegyületek komplexei fémionokkal

Előállításukban az elfogadható, sőt jó termelést az ún. *templáthatás* biztosítja; azaz a szubsztrátum és a reagens a kialakítandó gyűrű mérete szerint megválasztott fémion köré csavarodik a reakció folyamán, megnövelve így a kívánt irányú reakció valószínűségét a lineáris láncmolekulákat eredményező reakcióéhoz képest. A templáthatásnak is központi szerepe van a szupramolekuláris kémiában s az életfolyamatokban is. Elég itt arra utalnom, hogy pl. a DNS replikációjában a DNS saját templátjaként funkcionál.

Az idő rövidegsége miatt nem beszélhetek arról, hogy a céljainkhoz illeszkedő, speciális felépítésű koronavegyületeinket, munkánk többszáz tagú szerzőcsapatunként hogyan szintetizáltuk. Helyette viszont részletesebben ismertethetem a velük elért *eredményeket három részre tagolódoan*.

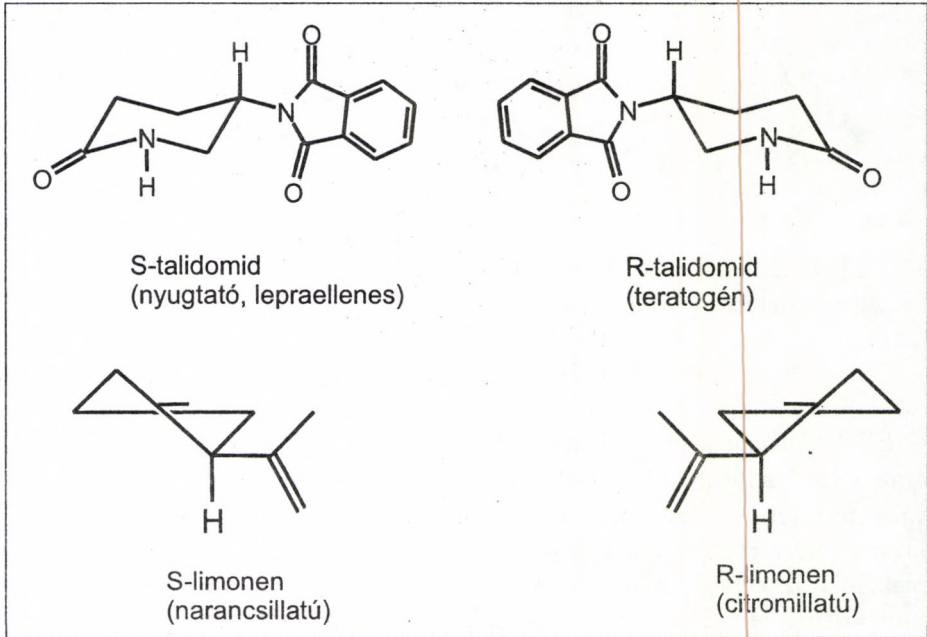
I. Az első részben az *Enantioszelektív szén–szén és szén–hidrogén kötés kialakításáról* lesz szó királis koronakatalizátorok jelenlétében.

II. Majd röviden említést teszek egy régebben kezdett, de még ma is lendületesen kutatott területről, az *Ionszelektív ligandumok kutatásáról ionszelektív membránelektrodok számára*.

III. S végül ismertetem *Sójellegű farmakonok tökéletes molekuláris „csomagolására”* irányuló erőfeszítéseinket.

I. Enantioszelektív szén–szén és szén–hidrogén kötés kialakításáról

Korunk parancsa biológiai, környezetvédelmi és gazdaságossági szempontból egyaránt, hogy gyógyszer-alapanyagok, de még az illatszer-alapanyagok esetén is racemátok helyett a kívánt antipód állíttassék elő. A biológiai szempont fontosságát a tiszta antipód alkalmazása szempontjából a 4. ábrán látható példával mutatom be.



4. ábra. Antipódok biológiai hatása

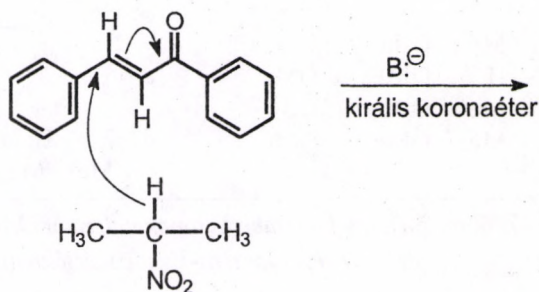
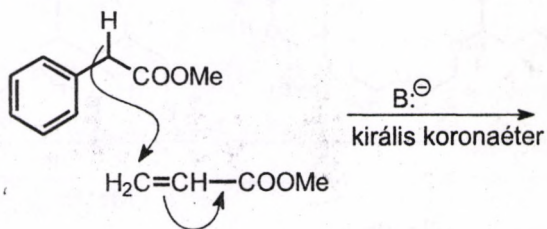
Az R-limonen citromillatú, míg az S-antipód narancsillatú. Még drámaibb lehet a különbség a hatásban, pl. *thalidomid*-antipódok esetén; az S-antipód nyugtató, ill. lepraellenes hatású, míg R-antipódja teratogén hatású, és erre ezernyi tragikus sorsú csecsemő világrajotte után ébredtek rá.

Az antipód tisztán történő előállításának legfontosabb útja az enantioszelektív szintézis. Mi a szintézisekben használatos szén–szén és szén–hidrogén-képződési reakciók közül a *Michael-reakció* két típusát és a *Darzens-kondenzációt*, a CH-kötés kapcsán pedig a deracemizációt tanulmányoztuk (5. és 6. ábra).

Az 7. ábrán e reakciókhoz katalizátorként használt *királis koronavegyületek* két alaptípusát mutatom be.

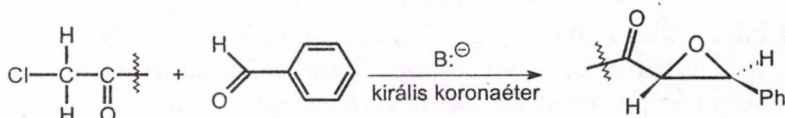
C–C kötés képződése

A Michael-reakció két típusa



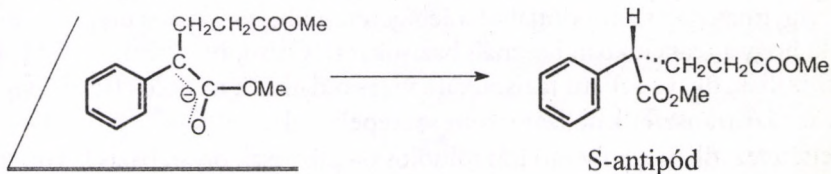
C–C kötés képződése

Darzens-kondenzációban

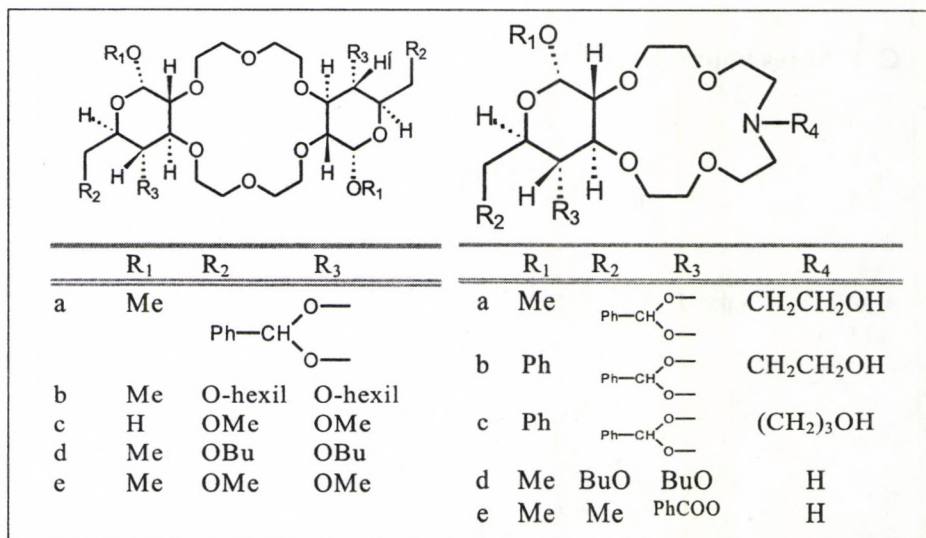


C–H kötés képződése

Deracemizáció



5–6. ábra. Enantioszelektív C–C és C–H-kötés kialakítása királis koronakatalizátorral



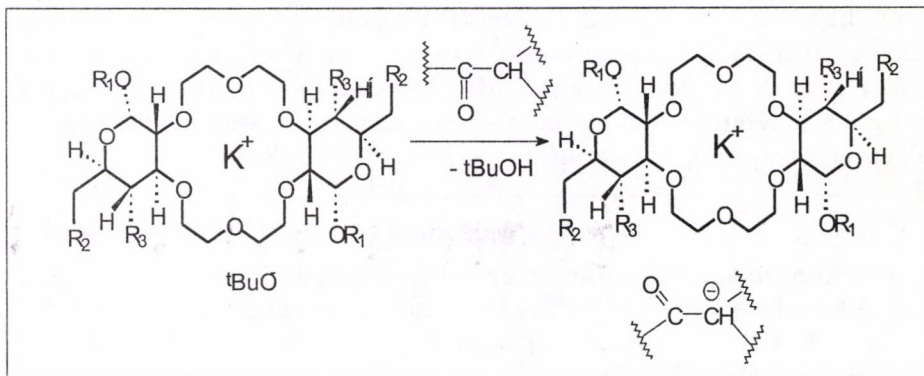
7. ábra. Néhány fontosabb koronakatalizátor Michael-reakciókban és Darzens-kondenzációkban

Az egyik csoport képviselői 18-korona-6 gyűrűt tartalmaznak, s ehhez annellálódik két glükóz, galaktóz vagy mannóz különböző szubsztituensekkel a lipofilitás változtatására. Minthogy ezek a molekulák rotációs szimmetrialemet mutatnak (C_2 -tengelyük van), nagymértékű aszimmetriás indukciót várunk tőlük.

A másik, az ún. azalariát-éter típus ilyen szimmetriát ugyan nem mutat, de nagy stabilitási állandójú komplexet képez fémionokkal, mert az oldalláncukban kedvező térhelyzetben lévő O-atom donorként, a harmadik dimenzióban részt vehet a komplexképzésben, emlékeztetve ezáltal a kriptánsok komplexképzésére.

Fontos hangsúlyozni, hogy e királis segédanyagokat csak katalitikus mennyiségben, néhány mol%-ban alkalmaztuk, lévén, hogy ez a módszer a gazdaságosság és a nagyíthatóság szempontjából a legígéretesebb, és azt a szerepet szántuk nekik, hogy a reakciókban használt bázisokat (KOtBu, NaOtBu, NaOH, KF) lipofilizálják, őket a szilárd fázisból, ill. vizes oldatból a toluolos fázisba vigyék át, azaz fázistranszfer katalizátorként szerepeljenek.

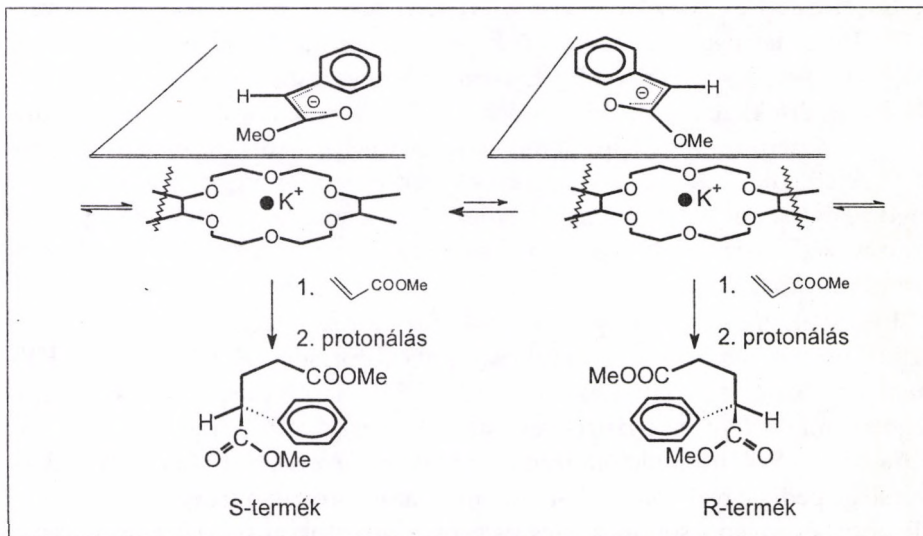
Feltételezzük, hogy így módon toluolos oldatba csak olyan bázis kerül, illetve e bázis reakciójaként csak olyan enolátion létezhet majd, melynek minden egyes molekulája királis környezetben van, ugyanis a szóban forgó bázisok $-78\text{ }^\circ\text{C}$ -on ilyen fázistranszfer katalizátor nélkül nem mennek át toluolos oldatba a szilárd fázisból (8. ábra).



8. ábra. Királis koronavegyületek működése fázistranszfer katalízisben

A 9. ábra a metil-fenilacetát-metil-akrilát-reakció körülményeit és eredményét mutatja be a C_2 -szimmetriát mutató fej-láb szerkezetű bisz-glüko-koronaát használva katalizátorként.³ Mint látható, az ee. az S-antipódra bizonyos feltételek mellett eléri a 85%-ot, s ez jobb, mint amit eddig az irodalomban leírtak hasonló reakciókra.

Ami a reakció sztereokémiai lefutásának magyarázatát illeti, feltételezhetjük, hogy az enolát-fémion-koronaéter ionpárkomplekek között egyensúly áll



9. ábra. Metil-fenil-acetát reakciója metil-akriláttal KOtBu (30 mol%) és 1d katalizátor (6 mol%) jelenlétében

fönn. Ebben az egyensúlyban a Z-enolát ábrázolt módon történő jobb illeszkedése miatt (azaz mikor az enolát Si-oldala van „felül”, s támadható akriláttal), ez az ionpár dominál, s az akriláttal történő gyors és irreverzibilis reakció ezt a helyzetet fagyasztja be Si-oldali támadással S-antipódot adva. Az elképzelés helyességét valószínűsíti a számítás is (10. ábra).

Metodika

• **1. Koronaéter (1b) K⁺ komplex konformációanalízise**

A káliumion megközelíthetősége a makrociklus két oldaláról nem azonos, további számítások csak az anion számára hozzáférhetőbb oldalról.

• **2. Koronaéter-K⁺-fenilecetsavészter anion komplex konformációanalízise**

Az egyes globális minimumoknak megfelelő Si- és Re-oldali komplexek energiakülönbsége: 5,2 kJ/mol

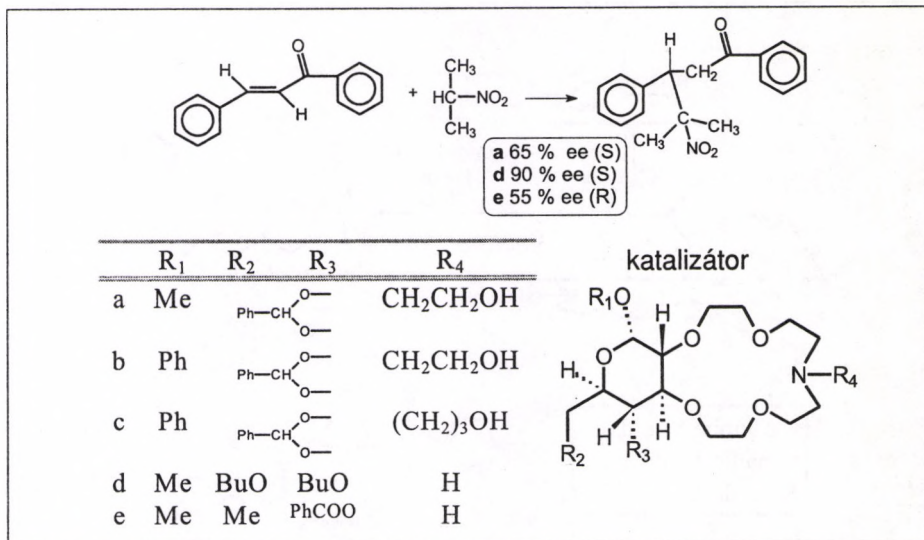
Mért szelektivitás: 76,4% (S)

Számított szelektivitás: 78,0% (S)

10. ábra

Ez tetrametil-korona-származéokra elvégezve azt mutatja, hogy legkisebb energiája annak az elrendezésnek van, amelyről az imént beszéltem, míg a Z-enolátnak Re-oldali támadást és R-terméket eredményező illeszkedése 5,2 kJ/mol-lal nagyobb energiájú képződményt ad. Mindebből az adódik, hogy az S-antipód képződik 78%-ban, jó egyezésben a kísérletben talált 76,5%-os értékkel. (Csak érdekességként mondom el, hogy a számítás szerint a K⁽⁺⁾-ion nem a gyűrű képzeletbeli síkjában helyezkedik el, hanem a gyűrű síkja felett, mert ennek az elrendezésnek itt van energiaminimuma!)³ Az eredményt azonban az ionpár-aggregáció és a solvatáció különbözőségére visszavezethetően a katalizátor minősége, az oldószer és a hőmérséklet drámaian módosíthatja (11. ábra).

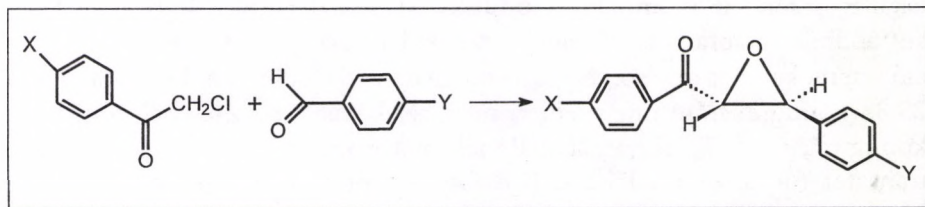
Pl. a kalkon és a 2-nitropropán reakcióját⁴ a már megismert C₂-szimmetriájú koronák jelenlétében, ugyancsak szilárd-folyadék fázistranszfer körülmények között lefolytatva, az R-konfigurációjú addukt képződik 28% feleslegben, míg a fenti aza-lariát-éter használata esetén az irány megfordul, és 65%-ban az S-konfigurációjú termék keletkezik. Az S-konfigurációjú termék feleslege pedig egyenesen 90%-ra nő, ha az aza-koronák nitrogénje szekunder állapotú, és a védőcsoport a 4-es és 6-os hidroxilokon benzál helyett butil. Már-már arra gondolhatnánk, hogy ezzel megtaláltuk az ideális katalizátort, s ezen az úton továbbhaladhatunk a tökéletes felé, de örömről lehűtötte az a



11. ábra. Nitropropán addíciója kalkonra

kísérlet, melyben a 6-dezoxi-6-metil-4-benzoil származékot használva katalizátorként, a reakció ismét irányt vált: most R-konfigurációjú termék képződik 55% feleslegben.

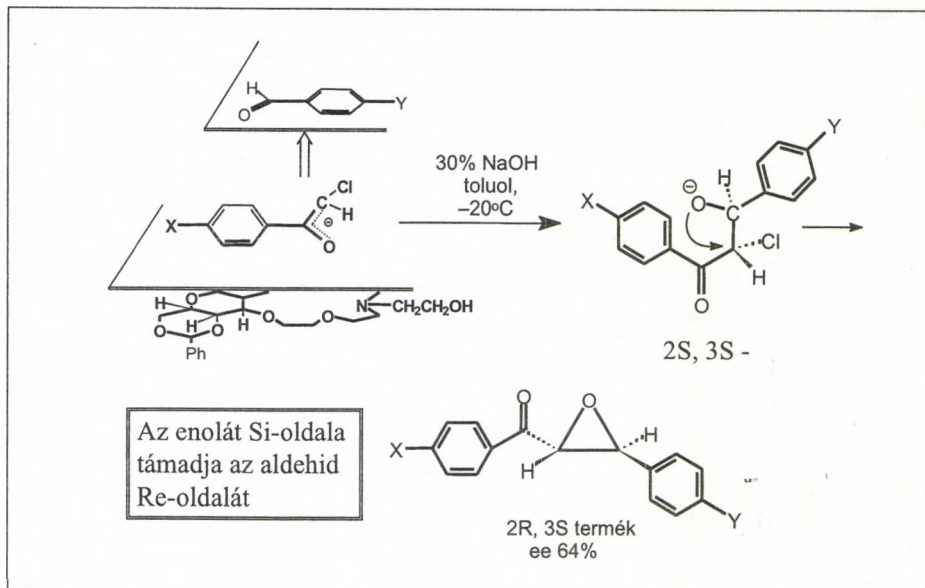
Még érdekesebb ebből a szempontból a másik fontos szén–szén képződési reakcióban, a Darzens-kondenzációban összegyűlt tapasztalatunk (12. ábra).⁵



12. ábra. Darzens-reakció

E reakcióban α -halogénezett oxo-vegyületeket bázis jelenlétében aromás aldehidekkel hoznak össze, amikor is epoxid keletkezik általában jó termeléssel. Ily módon nyerhető pl. a Ca-csatorna-blokkoló szívgyógyszernek, a diltiazemnek egyik fontos építőköve is.

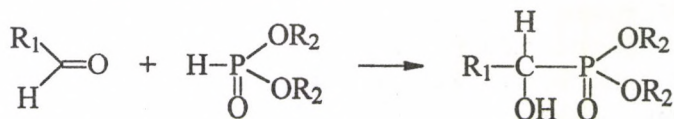
A fenacilkloridnak benzaldehiddel való reakciójában (13. ábra) bázisként szilárd KOTu-ot használtunk és a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ -os toluolos oldathoz C₂-szimmetriájú „Bu-koronát” adtunk, azaz ugyanazt a katalizátort, melyet a Michael-adícióban az imént sikeresen használtunk. Az eredmény nem volt túl lelkesítő,

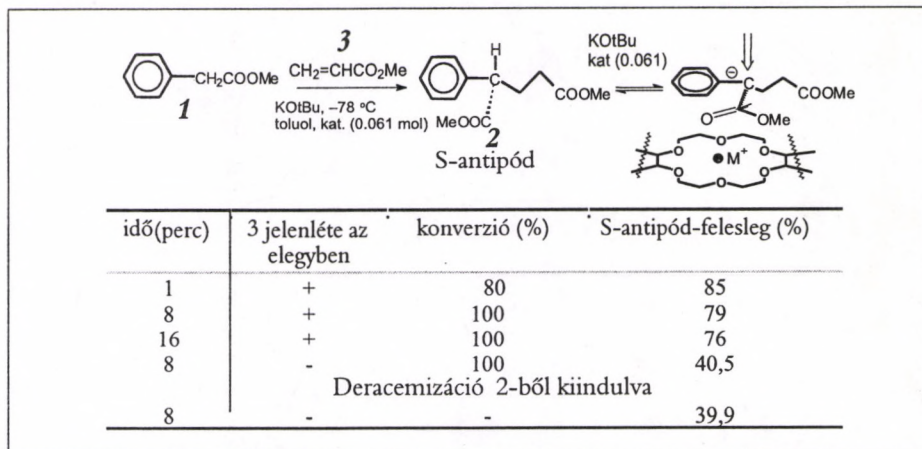


13. ábra. Darzens-reakció királis koronakatalizátor jelenlétében

csak 5%-nyi feleslegben képződött a 2R,3S-antipód. Még ennél is gyengébb eredményt kapunk folyadék-folyadék fázistranszfer körülmények között, vizes 30%-os NaOH-ot használva bázisként, -20 °C-on. Amikor azonban ilyen kísérleti feltételek között a fenti lariat-étereket tettük a reakcióelegybe katalizátorként, az aszimmetriás indukció 64%-ra, ill. 74%-ra ugrott, a 2R,3S-antipódból. Az ábra a reakció egy lehetséges lefutását mutatja; s eszerint a reakció sztereo-kémiája az első, sebesség-meghatározó lépésben dől el s alakul ki a 2S,3S konfigurációjú intermedier, mert azt követően a 2-es helyzetű atom konfigurációja az S_N1 folyamat által meghatározott, és 2R-ré változik. A fázis-transzfer folyamatok váltása szilárd-folyadékról folyadék-folyadéokra egyébként egy új, még kiaknázandó fogásnak tűnik az aszimmetriás reakciók eredményének befolyásolására.

Sikeres kísérleteket folytatunk királis α -hidroxi-foszfonavészterek előállítására is. A reakcióban oxo-vegyületekhez dialkylfoszfitokat adunk királis, C_2 -szimmetriájú koronakatalizátorok jelenlétében; a termékben 40%-os fölöslegben keletkezik a balra forgó enantiomer:





14. ábra. Az antipódfelesleg függése az időtől, deracemizáció

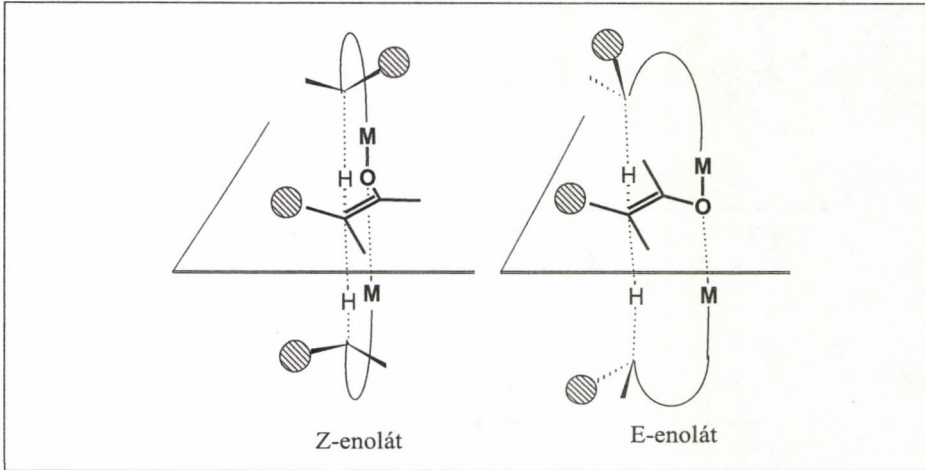
Végezetül néhány szót az aszimmetrikus CH-kötés kialakításáról enolátok enantioszelektív protonálásával, azaz a deracemizációról.⁶

Ezzel a területtel úgy kerültünk kapcsolatba, hogy észrevettük, a metilfenil-acetát etilakrilát reakciótermékének ee.-százaléka időfüggő (14. ábra).³

A reakció egy perc alatt, -78 °C-on már 80%-ban lejátsszódik, az így kapott termékben az S-antipód 85% feleslegben van. A reakció 8 perc után teljes ugyan, de az ee. 80%-ra esik vissza, sőt újabb 8 perc után tovább csökken 74%-ra, míg végül a csökkenés 40% ee.-nél csaknem megáll. Ebből a kísérletsorozatból az a következtetés vonható le, hogy az ee. értékét a reakcióban két faktor alakítja; az aszimmetrikus C-C-képződés elsődleges eredményét egy újabb folyamat, a végtermék deprotonációja a komplex ionpár által és az így keletkező, de aszimmetrikus környezetben lévő anion újraprotonálása folyamatosan modifikálja.

Látható, hogy ez utóbbi reakció helyzete az alkalmazott körülmények között 40% ee. az S-antipódra. Ebből az következik, s ezt a kísérlet igazolja is, hogy a termék racemátjából kiindulva, katalitikus mennyiségű királis korona és KOtBu jelenlétében, -78 °C-on S-antipódot készíthetünk. S valóban, 8 perc után az elegyből preparált termékben 40%-nyi mennyiségben megtalálható az S-antipód. Más szóval a racemátot részben deracemizáltuk!

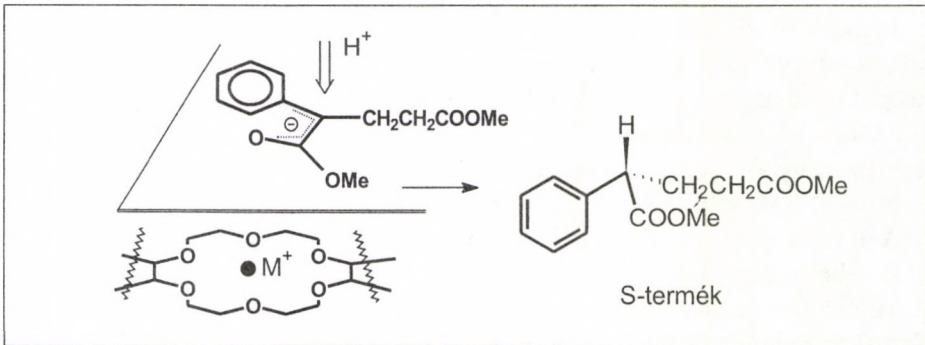
A deracemizáció a szintetikus kémia igen értékes, fiatal területe. Arról van itt szó, hogy a királis C-atomról a hidrogént egy ekvivalens bázissal lehetőség szerint irreverzibilis módon eltávolítják, s az így keletkező, legtöbbször enolát típusú ambidens anionnak ismét protont kínálnak fel (15. ábra). Ha ez a proton királis környezetben van (pl. királis fenol vagy királis amin a protonforrás),



15. ábra. Lehetséges átmeneti állapotok enolátok protonálásában királis protonforrás jelenlétében

akkor a két antipód eltérő sebességgel képződik, s így az egyik, a kívánt antipód feleslegben lesz. Ennek mértéke néha elérheti a 99%-ot is, azaz a recemát gyakorlatilag egész mennyisége átalakul egyik antipóddá, a kívánttá resolválás nélkül, s így nem 50, hanem elvileg 100%-os termelést érhetünk el.

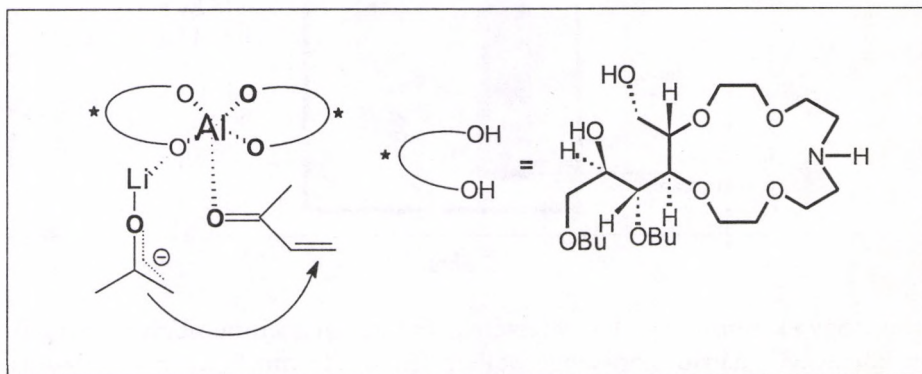
A folyamat egyébként a kísérleti feltételekre igen érzékeny, sokat kell általában a jó termelésért dolgozni, hiszen a protonálásnak egyfelől az ambidens ion *szénén* kell történnie, másfelől azt is el kell érni, hogy az enolát a protonálás előtt célszerűen csak egyik, a kedvező geometriai izomer formában „exisztáljon”, mert a másik geometriai izomer, amint a 15. ábrából látható, másfajta R/S arányt ad.



16. ábra. C-H-kötés képződése, deracemizáció

A mi módszerünk (16. ábra) elviekben is új; itt ugyanis nem ekvivalens, hanem csak katalitikus mennyiségű bázis és katalitikus mennyiségű királis koronavegyület kell, továbbá nálunk nem a protonforrás, hanem az anion van királis környezetben. A kísérleteket folytatjuk, és eredményeinkről folyamatosan beszámolunk.

Végül megemlítem, hogy folyamatban van egy igen érdekes és reménykeltő kísérletsorozatunk is, melynek jelen pillanatban csak a királis-korona katalizátor-„kellékét” írom le (17. ábra).

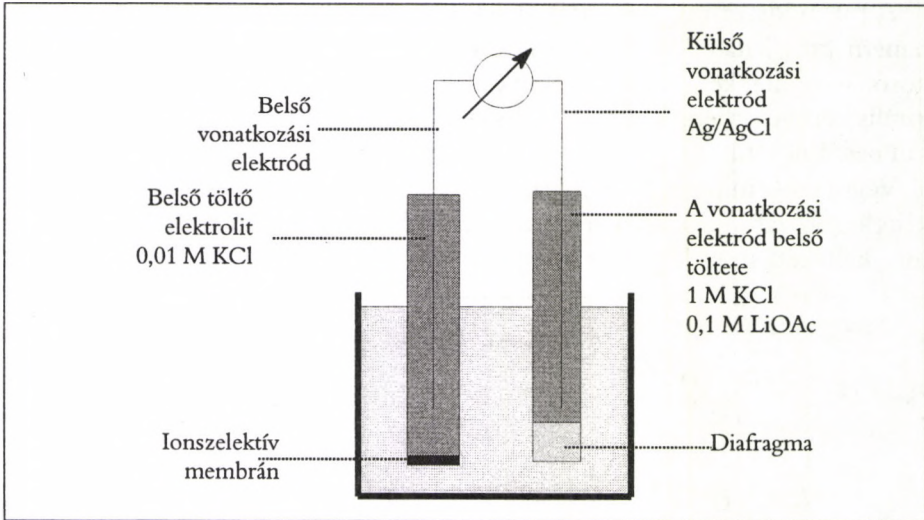


17. ábra. Tervek: enzimek utánzása

Ettől a vegyülettől azt várjuk,⁷ hogy megfelelő fémkomplexei pl. alumíniummal és lítiummal a reagáló partnereket, pl. az enont és az enolátot megfelelő térhelyzetbe „rögzítik”, s ezáltal a reakció átmeneti állapotának mind az energia-, mind pedig az „entrópia-igényét” – akárcsak ahogy ez az enzimreakcióknál is történik – lecsökkentik.

II. Koronaéterek ionszelektív membránelektrodokban

Az élő szervezetekben található fémeket két nagy csoportra oszthatjuk; a nagy tömegben, mintegy 1%-ban jelen lévő fémekére, mint amilyen a nátrium, kálium, kalcium és magnézium, és a 0,01%-ban előforduló nyomelemekére, melyekhez mindenekelőtt a vas (5 g van egy 70 kg-os szervezetben) említendő meg, de idetartozik a mangán, a kobalt, a cink is. Az ismeretes volt régen is, hogy a kálium és a nátrium, ill. ezek aránya életfontosságú a szervezet víz-háztartása, az ingerületvezetés, a neuromuszkuláris és az enzimaktivitás fenntartása szempontjából, de paradox módon a ritka elemekétől eltérően komplexeikről, hatásmechanizmusukról a legújabb időkig keveset tudtunk. Ez azonban nem csoda, hiszen olyan kérdésekre kellett többek között választ



18. ábra

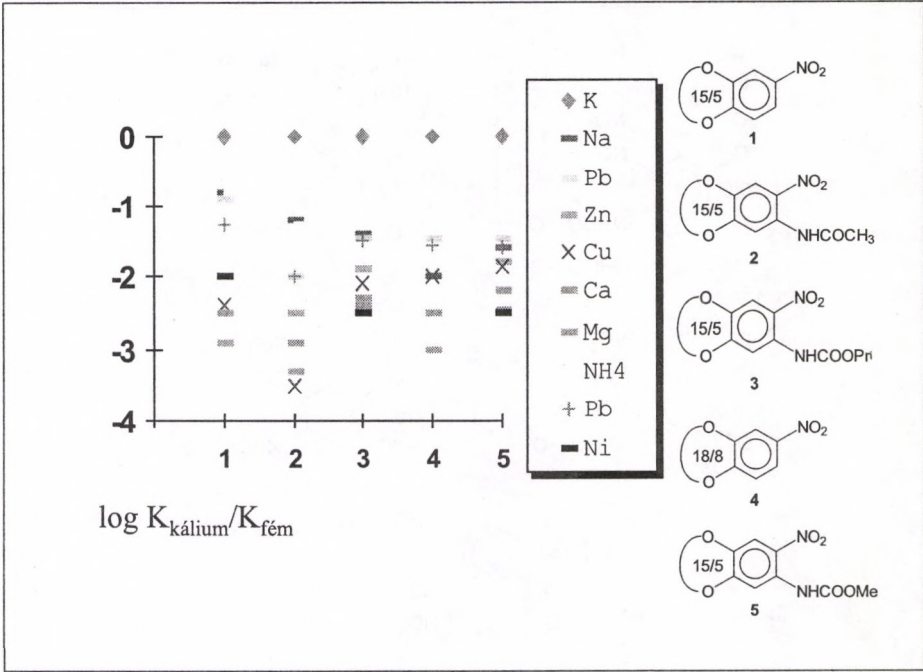
adni, hogy a káliumion szelektív felvételét és leadását a sejtmembránon át a sejtet körülvevő „nátriumion-tengerből” miféle diszkriminációs mechanizmus teszi lehetővé.

A válasz mai szintű megfogalmazásában s a fémionok koncentrációjával összefüggő betegségek felderítésében az ionszelektív membránelektrodok (18. ábra) megjelenésének igen nagy szerepe volt és van, és ma már akár egyetlen sejt ionkoncentrációja is nagy pontossággal meghatározható. Az ilyen elektrodok kutatásának nemzetközileg és világszerte ismert és elismert úttörője, Pungor Ernő akadémikus, és csoportjának vezetője, Tóth Klára akadémikus azzal a megtisztelő kéréssel fordult hozzánk, hogy dolgozzunk együtt, és szintetizáljunk olyan koronavegyületeket, melyek membránelektrodokba beépítve alkalmasak lesznek ionok koncentrációjának mérésére. Először a létfontosságú $K^{(+)}$ -ion került sorra, s ez volt egyúttal a legnagyobb kihívás is, mert

1. ionszelektív elektrodok koronaalapú ligandumokkal eladdig még sehol a világon nem készültek, s ráadásul

2. a szintetizált elektrod $K^{(+)}$ szelektivitásának $Na^{(+)}$ -ionnal szemben olyanoknak kellett lennie, hogy – közérthetően fogalmazva – 10 000 $Na^{(+)}$ -ionra egy $K^{(+)}$ -iont tartalmazó oldatból ezt az egy $K^{(+)}$ -iont kellett felismernie s vele komplexet képeznie;

3. a nehézséget még csak fokozta, hogy az oldatban mért szelektivitási állandók nem adnak kellő eligazítást a szilárd hordozóba épített koronaligandum viselkedéséről.

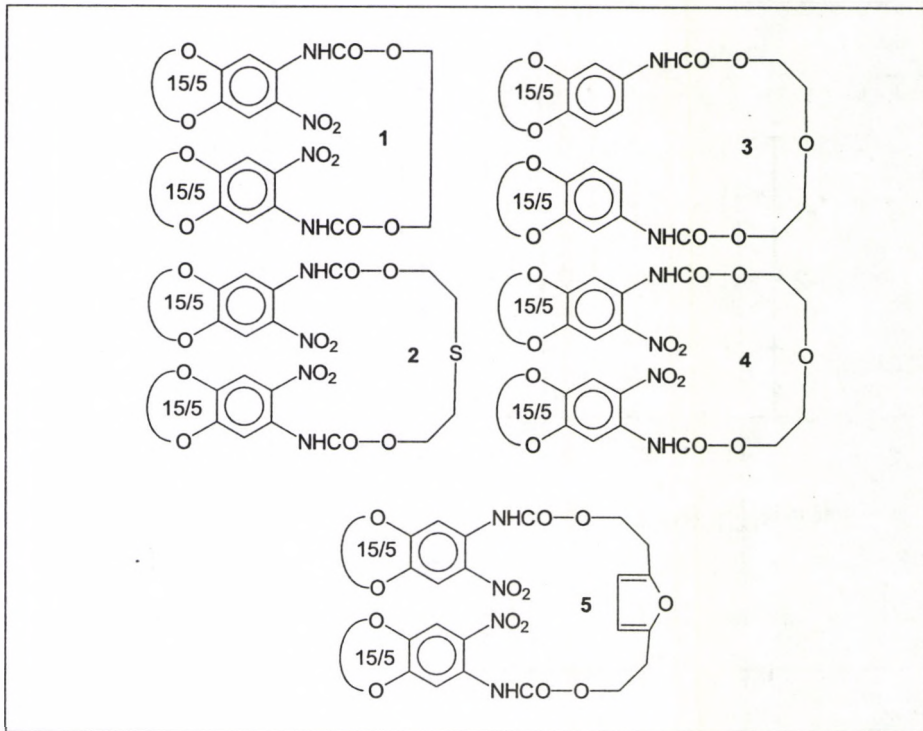


19. ábra

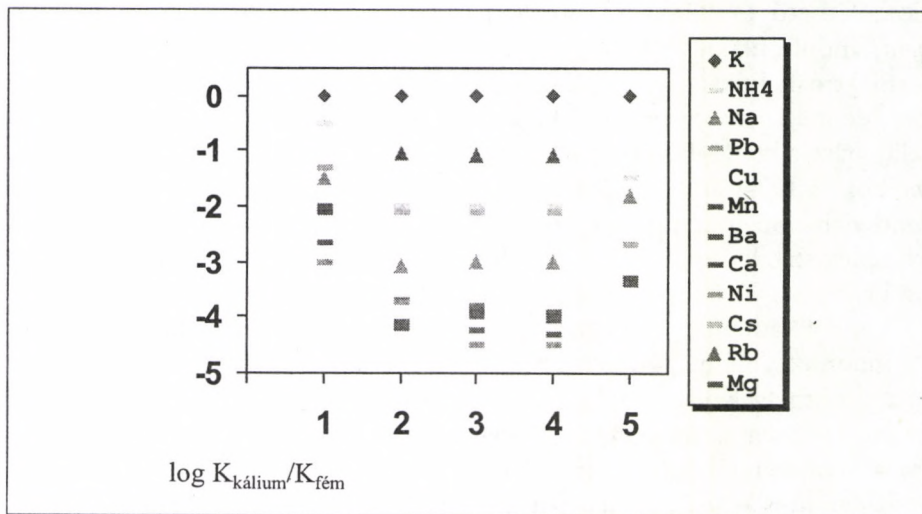
További kívánság az volt, hogy az elektród biológiai rendszerben is működjék, és ott stabilis legyen hosszú időn át. A munkához az olcsón, jó termeléssel hozzáférhető és könnyen funkcionalizálható benzo-15-korona-5-ből (19. ábra) indultunk ki.⁸

Elektroanalitikai szempontból a nitroszármazékok voltak a legígéretesebbek, de még nem igazán jók. Hogy megnöveljük a $\text{K}^{(+)}$ -ionnal szembeni szelektivitást, a két 15-korona-5 egységet összekötöttük egy lánccal, arra gondolva, hogy a $\text{K}^{(+)}$ -ion a gyűrűbe nem fér ugyan be, de így intramolekuláris 2:1 sandwich-típusú komplexet képezhet vele, amíg a $\text{Na}^{(+)}$ -ionokkal szembeni komplex stabilitási állandó nem változik, sőt az NO_2 jelenléte miatt az még csökken is a gyűrűkben (20. ábra).

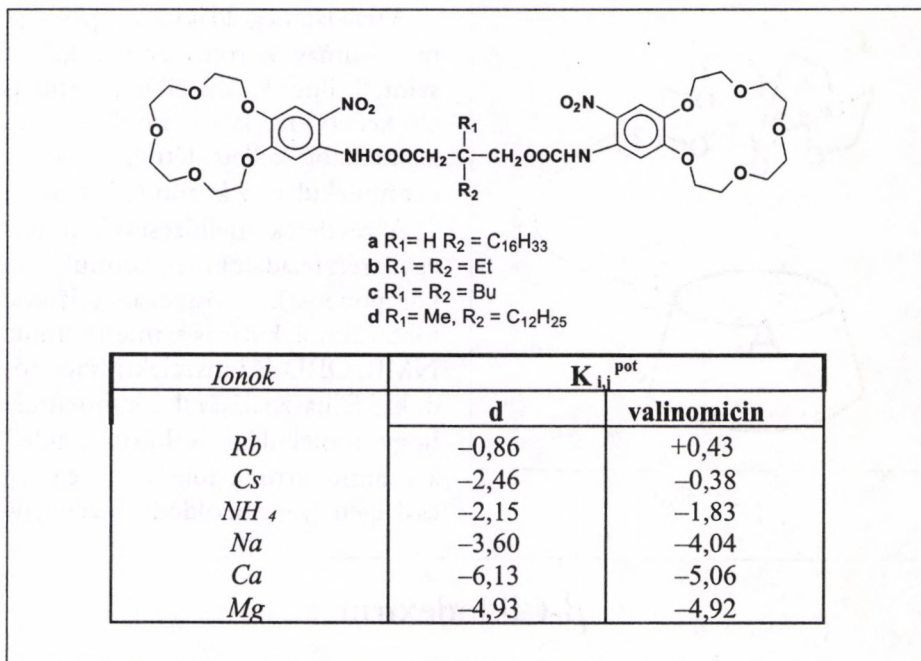
A gondolatmenet jónak bizonyult (21. ábra), és sikerült elektroanalitikai szempontok által megkívánt további módosításokkal olyan elektródokat kifejleszteni, melyeknek tulajdonságai az akkor ismert és legjobbnak tartott valinomicin alapú elektródét is meghaladják; $\text{K}^{(+)}$ szelektivitásuk kiváló, és biológiai rendszerekben (vér, vizelet) még egy év után is stabilisak. A munkából szabadalom is készült, azt a japán Horiba cég megvásárolta, és az elektródot a mai napig is forgalmazza világszerte.



20. ábra



21. ábra



22. ábra

A 22. ábra e vegyületek képleteit és szelektivitási adatait mutatja a valinomicinével összehasonlítva.

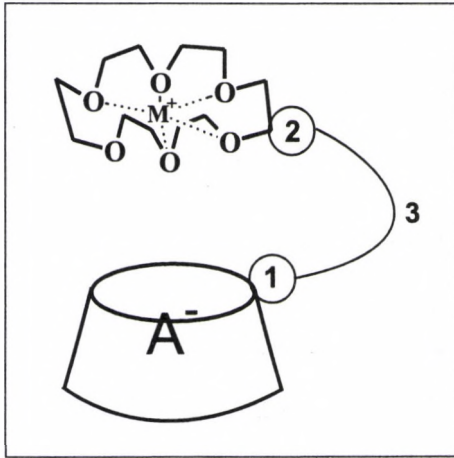
A munka a mai napig is folyik, és a K⁽⁺⁾-ion elektród-ligandumján kívül Ca⁽²⁺⁾, Zn⁽²⁺⁾, Cs⁽⁺⁾ szelektív elektródok ligandumjai is elkészültek hasonló együttműködéssel.

III. Só jellegű farmakonok tökéletes molekuláris csomagolása⁹

A koronavegyületek gyógyászati felhasználását keresve, kutatócsoportunk egyebek között só jellegű farmakonok farmakokinetikai tulajdonságainak befolyásolását tűzte ki célul, egy elviekben is új megközelítési módot használva.

Az elgondolás az volt, hogy a só kationját koronaéter típusú anyaggal komplexáltatjuk, az aniont pedig ugyanezen koronához kovalensen kapcsolt ciklodextrin-egységgel „fogjuk meg”, tehát a só egészének „molekuláris csomagolását” valósítjuk meg (23. ábra).

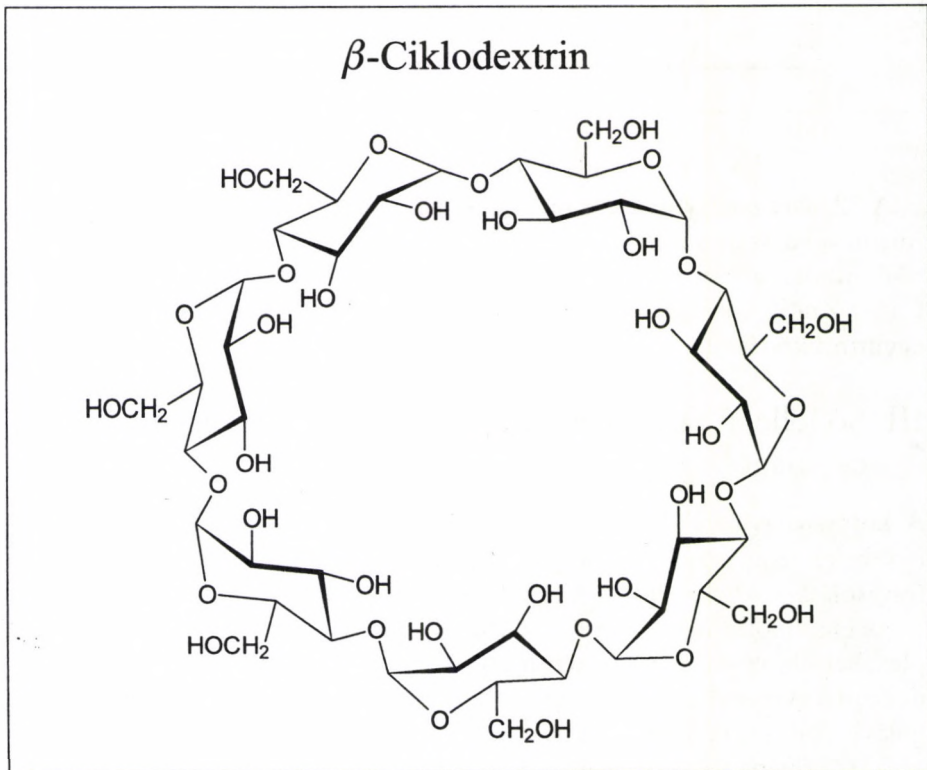
A 23. ábrán látható „fazék” a hét glükózbegységéből álló makrogyűrűs β-ciklodextrint jelképezi (24. ábra).



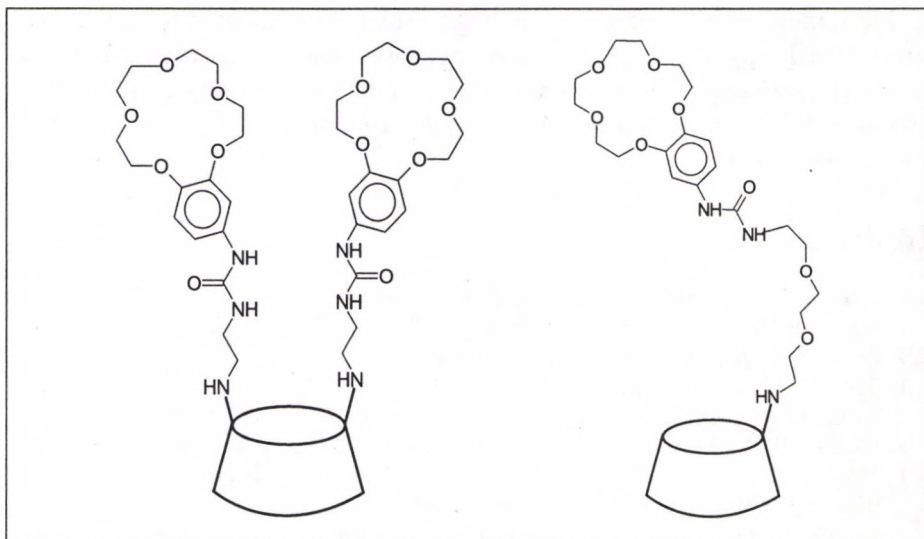
23. ábra

A feladat megoldásához kapcsolásra alkalmas koronaétereket kellett szintetizálnunk, a β -ciklodextrint is elő kellett erre készítenünk, s végül kapcsolatot kellett létrehoznunk a két molekularész között (25. ábra).

A részletek mellőzésével, mind-egyik részfeladatot megoldottuk, és a komponensek összekapcsolásával több célmolekulát is szintetizáltunk. NMR, ORD és ionszelektív elektródok felhasználásával kimutattuk, hogy molekulánk valóban „tudja” azt, amit vártunk tőle; az új egység csak igen gyengén oldódik vízben, de

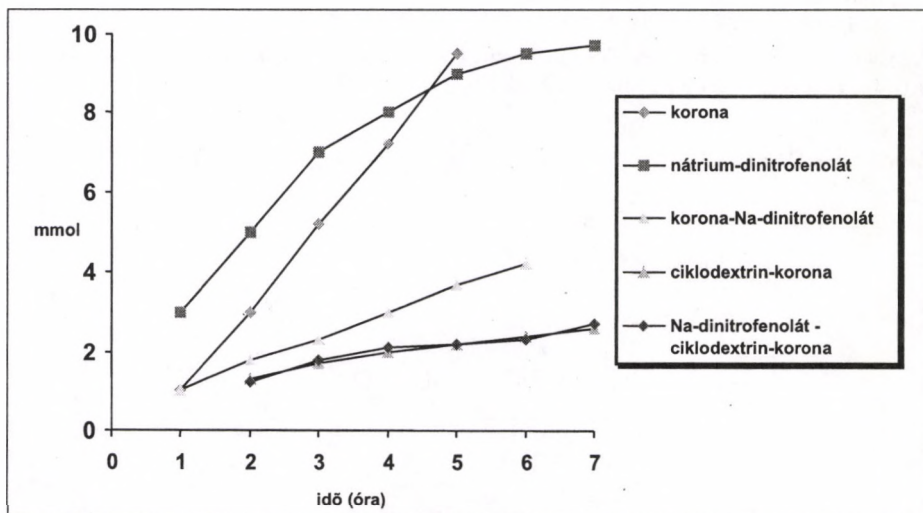


24. ábra



25. ábra

oldódik lipofil oldószerekben, Na-p-nitrofenolát-sóval komplexet képez, oly módon, hogy az anion a ciklodextrin üregébe nyomul be, a kationt pedig a korona tartja fogva, s ennek megfelelően a komplex stabilitási állandója megnő a két kapcsoló komponens, a ciklodextrin és a koronavegyület fizikai keverékéhez képest.



26. ábra

Nem meglepő ezek után az sem, hogy a sók felszívódását az új molekulatípus retardálja; gyomorfalat modellező membránon a só saját áthaladási sebességével egyező sebességgel engedi át (26. ábra). Hogy az ilyenfajta „molekuláris csomagolás” alkalmazásra talál-e a gyógyszer technológia fegyvertárában, az még a jövő zenéje.

Irodalom

1. a) Lehn, J.-M.: *Supramolecular Chemistry*, VCH: Weinheim, 1995.
b) Chapman, R. G., Sherman, I. C.: *Tetrahedron*, 1997. 53. 15911–15945.
2. a) Pedersen, C. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1967. 89. 7017–7036.
b) Tőke L.: *Természet világa*, 1988. 119. 59–63.
3. Tőke L., Bakó P., Keserű Gy. M., Albert M., Fenichel L.: *Tetrahedron*, 1998. 54. 213–222.
4. a) Bakó P., Tőke L., Szöllősy Á., Bombitz P.: *Heteroatom Chemistry*, 1997. 8. 333–337.
b) Bakó P., Kiss, T., Tőke L.: *Tetrahedron Letters*, 1997. 38. 7259–7262.
5. a) Bakó P., Szöllősy Á., Bombitz P., Tőke L.: *Synlett*, 1977. 291–292.
b) Bakó P., Vizvárdi K., Bajor Z., Tőke L.: *Chem. Commun*, 1998. 1193–1194.
6. a) Fehr, C.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996. 35. 2566–2587.
b) Krause, N., Ebert, S., Haubrich, A.: *Liebigs Ann. Recueil*, 1997. 2409–2418.
7. Shibasaki, M., Sasai, H., Arai, T.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997. 36. 1236–1256.
8. a) Tőke L., Bitter I., Ágai B., Csongor É., Tóth K., Lindner E., Horváth M., Hartfouch S., Pungor E.: *Liebigs Ann. Chem.*, 1988. 349–353.
b) *ibid*, *Liebigs Ann. Chem.*, 1988. 549–554.
c) *ibid*, *Liebigs Ann. Chem.*, 1988. 761–763.
d) *ibid*, *Analytical Letters*, 1989. 22. 1185–1207.
e) *ibid*, *Analytical Letters*, 1992. 25. 453–470.
f) *ibid*, *Electroanalysis*, 1993. 5. 781–790.
9. Ágai B., Fenichel L., Bakó P., Tőke L., Szente L., Szejtli J.: in *Proc. Int. Symp. Cyclodextrins, 4th*. (Eds.: Huber, J., Szejtli J.) Kluwer, Dordecht, 1988. 113–117.