

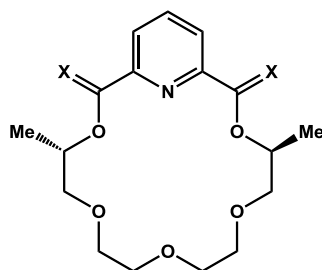
Zárójelentés

a „Koronaéter alapú szenzor és szelektormolekulák szintézise és alkalmazása” című K81127 ny. számú OTKA pályázatról

A koronaéterek a molekuláris-, ill. az enantiomerfelismerő-képességük következtében alkalmazhatók szenzor- és szelektormolekulákként.

A K81127 ny. számú pályázat részletes kutatási tervének tagoltságát követve az alább felsorolt területeken elért eredményinket foglaljuk össze.

1.) Piridino-koronaéter alapú szenzor- és szelektormolekulák szintézise és alkalmazása

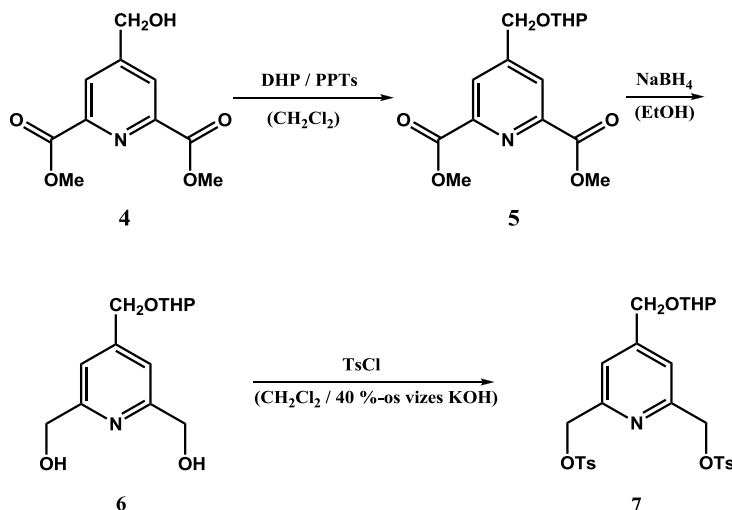


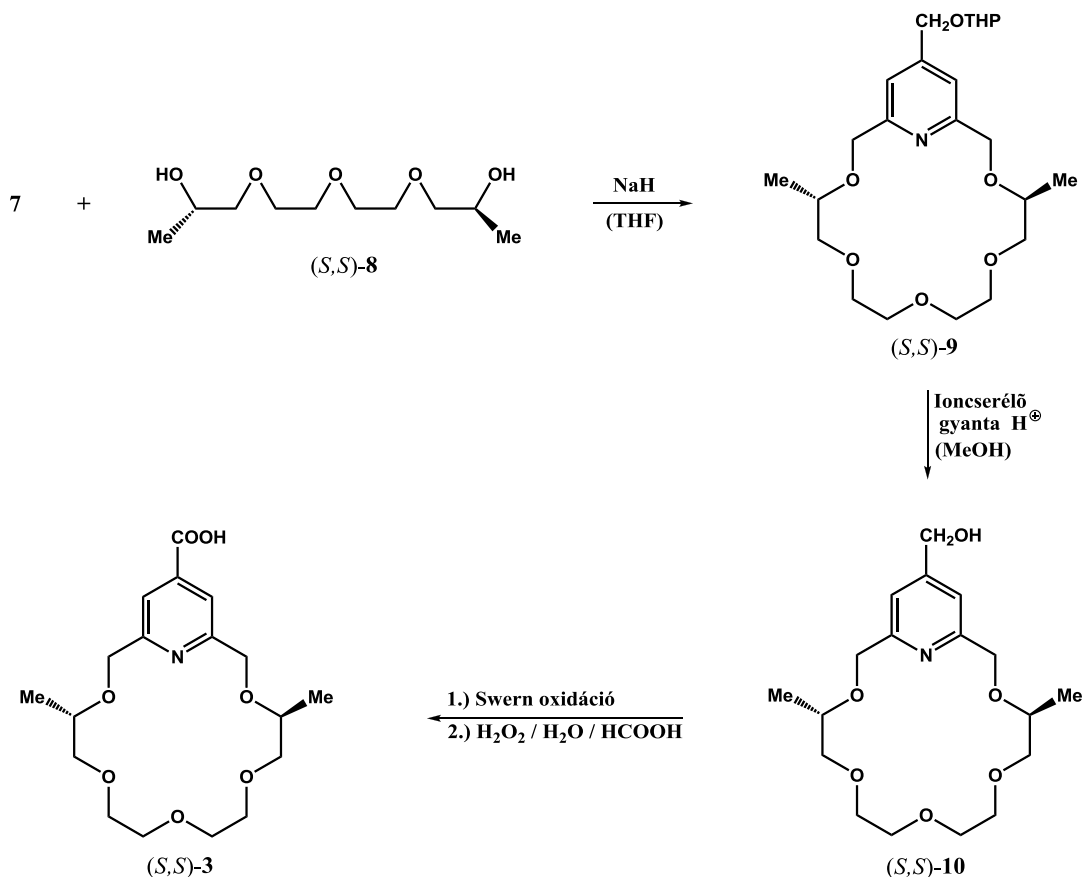
(*S,S*)-1 : X = O
(*S,S*)-2 : X = H₂

1. ábra

A szakirodalomból ismert [1] (*S,S*)-1 észter típusú és a csak éteroxigént tartalmazó (*S,S*)-2 piridino-koronaétert (ld. 1. ábra) nagyobb mennyiségben előállítottuk, és tanulmányoztuk alkáliföldfém ionokkal történő komplexképződését különböző oldószerekben, valamint meghatároztuk a komplexképződés termodinamikai paramétereit [2,3].

A piridingyűrű 4-es helyzetében karboxilcsoportot tartalmazó (*S,S*)-3 piridino-koronaétert királis szerves primer aminok, aminosavak és származékaik elektroforézissel történő enantiomer-összetételének meghatározása céljából szintetizáltuk a 2. ábrán bemutatott úton.





2. ábra

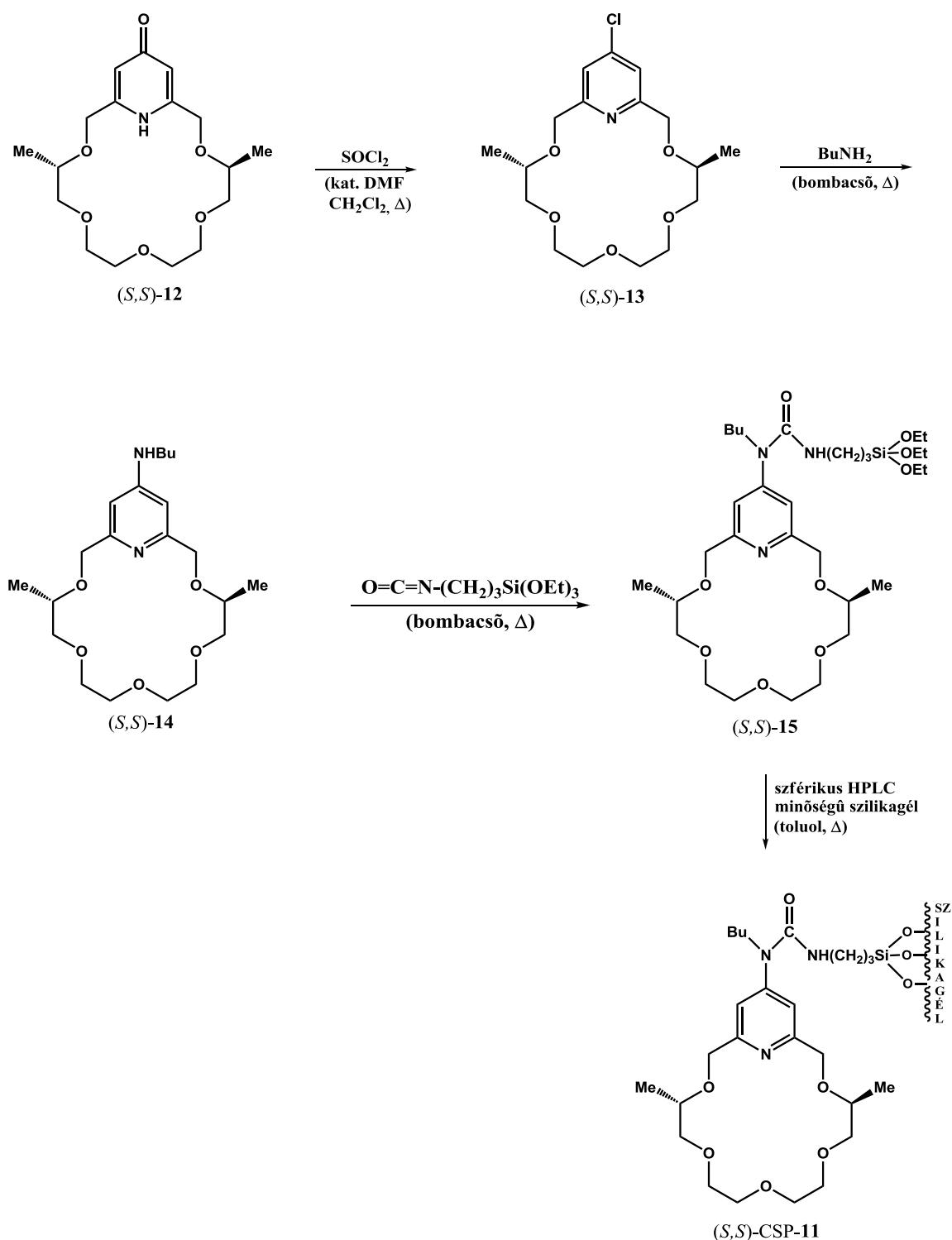
A szintézis kiindulási anyagául a szakirodalomban korábban közölt [4], de általunk módosított, nagyobb termelést adó eljárás szerint előállított **4** hidroxidiészter szolgált [5]. A **4** hidroxilvegyület hidroxicsoportját először dihidropiránnal (DHP) piridinium-*p*-toluolszulfonát (PPTs) katalizátor jelenlétében védtük, majd a védett **5** diésztert a **6** diollá redukáltuk. A **6** diol átalakítását a **7** ditoziláttá tozil-kloriddal (TsCl) 40 %-os vizes kálium-hidroxid oldat és diklórmetán keverékében végeztük.

A szakirodalomból [6] ismert **(S,S)-8** enantiomertiszta dimetil-szubsztituált tetraetilénglikolból nátrium-hidriddel először dialkoxidot képeztünk, majd utóbbit a **7** ditoziláttal makrociklizációs reakcióba vittük. A tetrahidropiránil (THP) védőcsoport eltávolítása után kapott **(S,S)-10** koronaéter hidroximetil-csoportjának oxidációjával kaptuk a piridingyűrű 4-es helyzetében karboxilfunkciót tartalmazó **(S,S)-3** makrociklust.

Szférikus HPLC minőségű szilikagél hordozós, karbamid egységen keresztül kötött enantiomertiszta piridono-koronaéter szelektormolekula alapú **(S,S)-CSP-11** királis állófázis előállítását a 3. ábra segítségével ismertetjük [7].

Az ismert [8] **(S,S)-12** enantiomertiszta dimetil-szubsztituált piridono-18-korona-6-étert tionil-kloriddal katalitikus mennyiségű diemetilformamid jelenlétében diklórmetánban forraltuk. Az így kapott **(S,S)-13** klórvegyületet ezután bombacsőben butil-aminnal hevítve az **(S,S)-14** szekunder amint, majd utóbbit 3-trietoxiszilipropil-izocianáttal ugyancsak

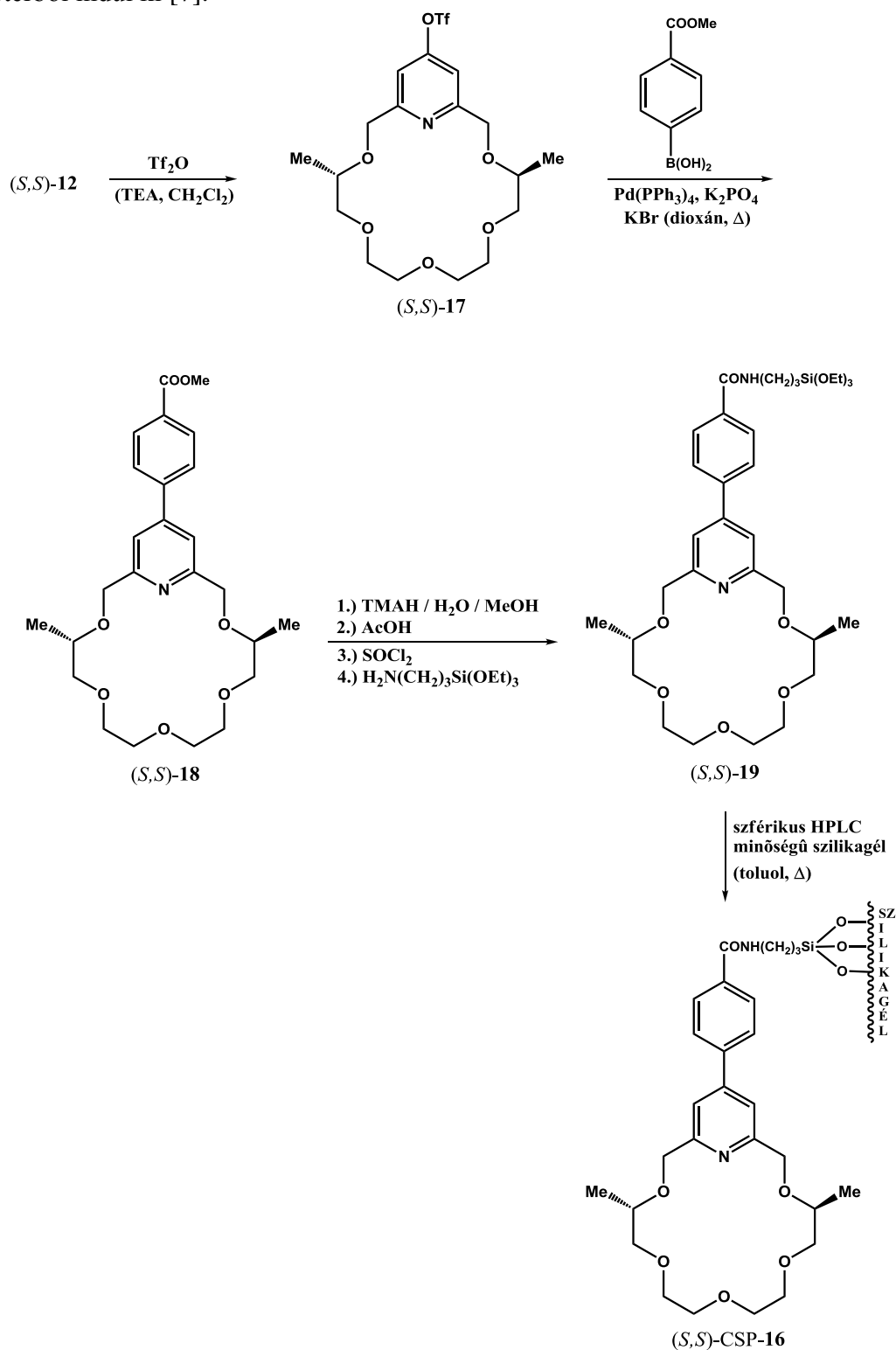
bombacsőben hevítve az *(S,S)*-**15** trietoxiszilil-végcsoportot tartalmazó koronaéter-származékot kaptuk.



3. ábra

Az *(S,S)*-**15** szelektormolekulát szférikus HPLC minőségű szilikagéllel toluolban forralva nyertük az *(S,S)*-CSP-**11** királis állófázist. Ezen a királis állófázison jó hatásfokkal választottuk el néhány királis aralkil-amin enantiomerjeit HPLC körülmények között [7].

A 4. ábra segítségével egy olyan enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter alapú királis állófázis [(*S,S*)-CSP-16] előállítását mutatjuk be, ahol a szelektormolekula kapcsolókarjában egy aromás gyűrű is beékelődik. A szintézis ebben az esetben is az (*S,S*)-12 piridino-koronaéterből indul ki [7].



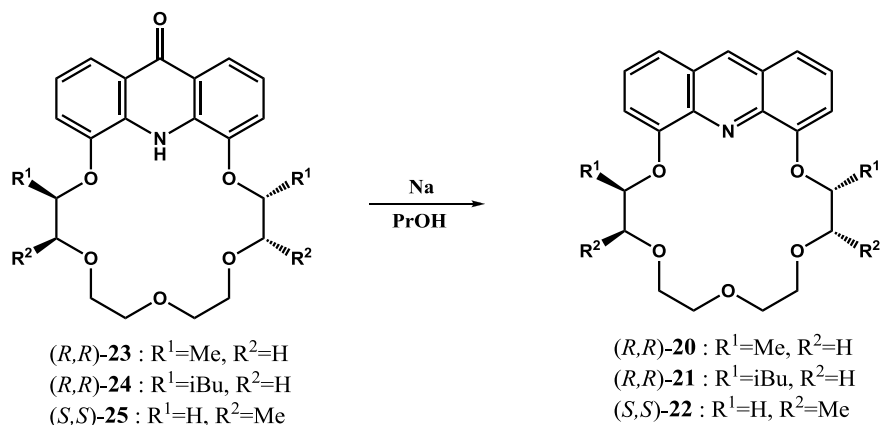
4. ábra

Utóbbi trifluormetánszulfonsav-anhidriddel (Tf₂O) trietil-amin (TEA) jelenlétében diklórmetámban kezelve az (*S,S*)-**17** triflátot kaptuk, melyet 4-metoxikarbonil-fenilboronasavval Suzuki-reakcióban alakítottuk az (*S,S*)-**18** észterfunkciót tartalmazó koronaéter-származékká. Az (*S,S*)-**18** észtert tetrametilammónium-hidroxiddal (TMAH) szappanosítottuk, ecetsavval savanyítottuk, majd a kapott savat tionil-kloriddal savkloriddá alakítottuk, végül utóbbi 3-aminopropil-trietoxiszilánnal kezelve az (*S,S*)-**19** trietoxiszilil-végcsoportot tartalmazó koronaétert kaptuk. Az (*S,S*)-**19** szelektormolekula kovalens kötésekkel szilárd hordozóhoz történő rögzítését a 3. ábrán már bemutatott módon végeztük. Ezen királis állófázison sokkal jobb enantiomerelválasztást értünk el a királis aminovegyületek körében, mint az (*S,S*)-CSP-**11** állófázis esetében [7].

2.) Akridino-koronaéter alapú szenzor- és szelektormolekulák szintézise és alkalmazása

A triciklusos akridin egységet hordozó koronaéterek egyrészt erősebb π - π kölcsönhatást hoznak létre π -elektronrendszert tartalmazó vendégmolekulákkal, másrészt fluoroforok, így az igen érzékeny fluoreszcencia spektroszkópiával tanulmányozható azok enantiomerszelektív komplexképzése.

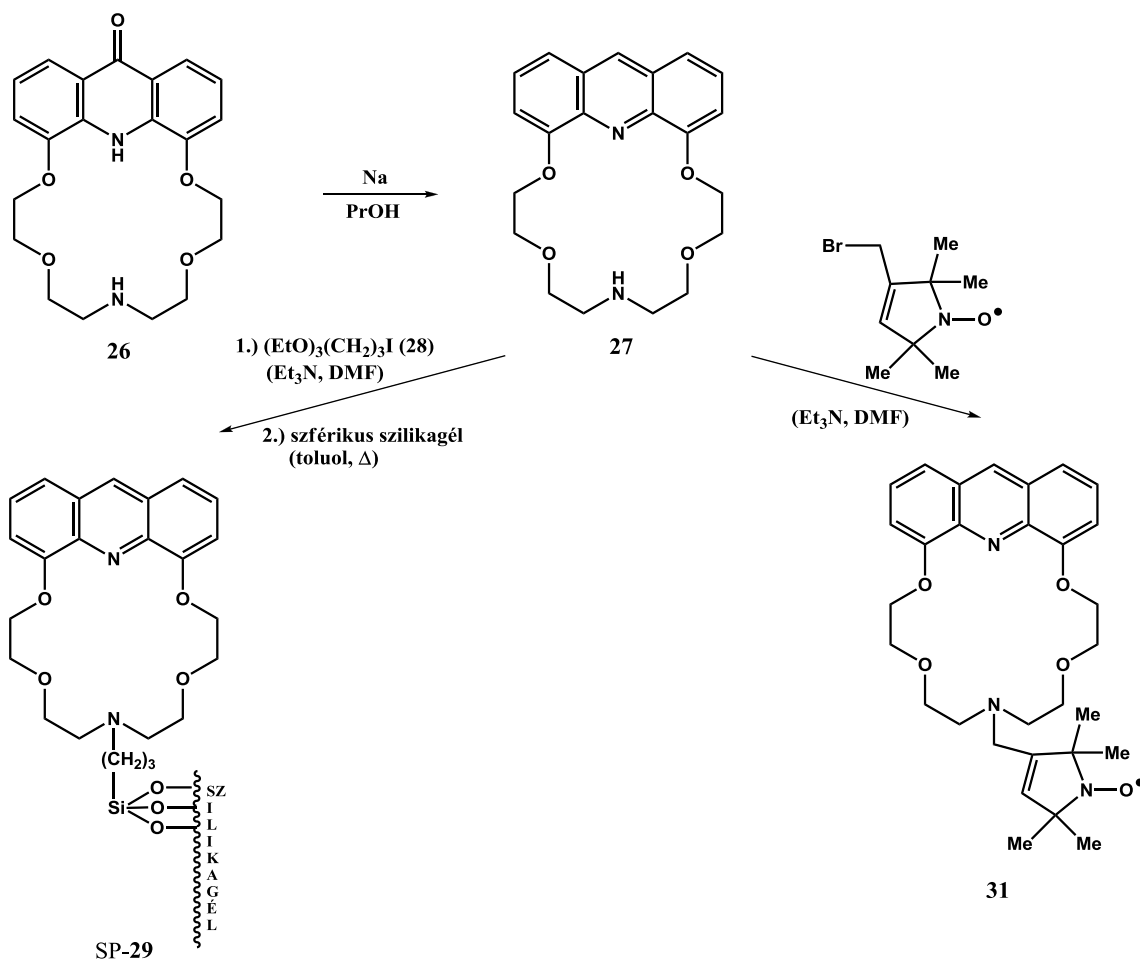
A fentieket [9,10] szem előtt tartva, előállítottuk az erősebb π - π kölcsönhatás következtében az aromás egységet tartalmazó protonált primer aminok, aminosavak és származékaik enantiomerjeivel szemben várhatóan nagy enantiomerszelektivitást mutató (*R,R*)-**20**, (*R,R*)-**21** és (*S,S*)-**22** akridino-18-korona-6-éter típusú makrociklusokat [11]. A szintézis utolsó lépését az 5. ábra segítségével mutatjuk be [11].



5. ábra

A soklépéses szintézissel előállított (*R,R*)-**23**, (*R,R*)-**24** és (*S,S*)-**25** akridono-18-korona-6-étereket [11] fém nátriummal propil-alkoholban történő redukcióval alakítottuk az (*R,R*)-**20**, (*R,R*)-**21** és (*S,S*)-**22** akridino-18-korona-6-éter típusú makrociklusokká. Az utóbbi ligandumok (szenzormolekulák) figyelemreméltó enantiomerfelismerő-képességet mutattak aromás gyűrűt tartalmazó protonált primer aminok és aminosav-származékok enantiomerjeivel szemben [11].

Ugyancsak soklépéses szintézissel kaptuk a makrogyűrűben szekunder aminocsoportot tartalmazó **26** monoaza-akridono-18-korona-6-étert, amely fémnátriummal propil-alkoholban végzett redukciójával nyert **27** monoaza-akridino-18-korona-6-éter típusú kulcsvegyületet két úton is továbbalakítottuk (ld. 6. ábra).

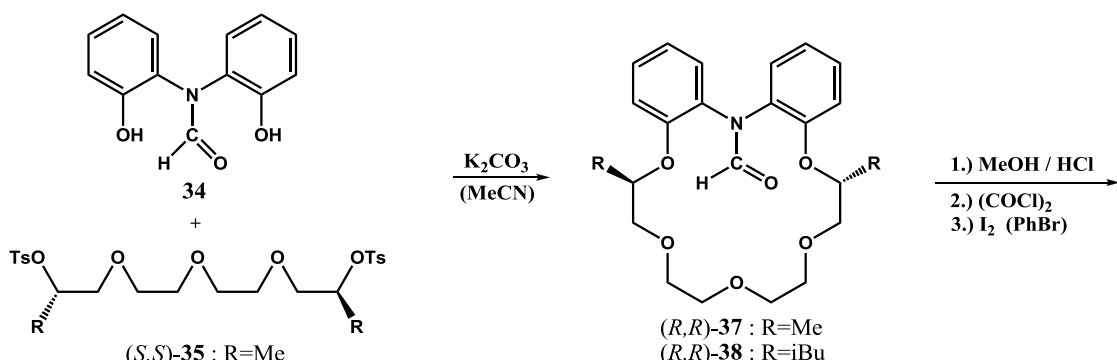


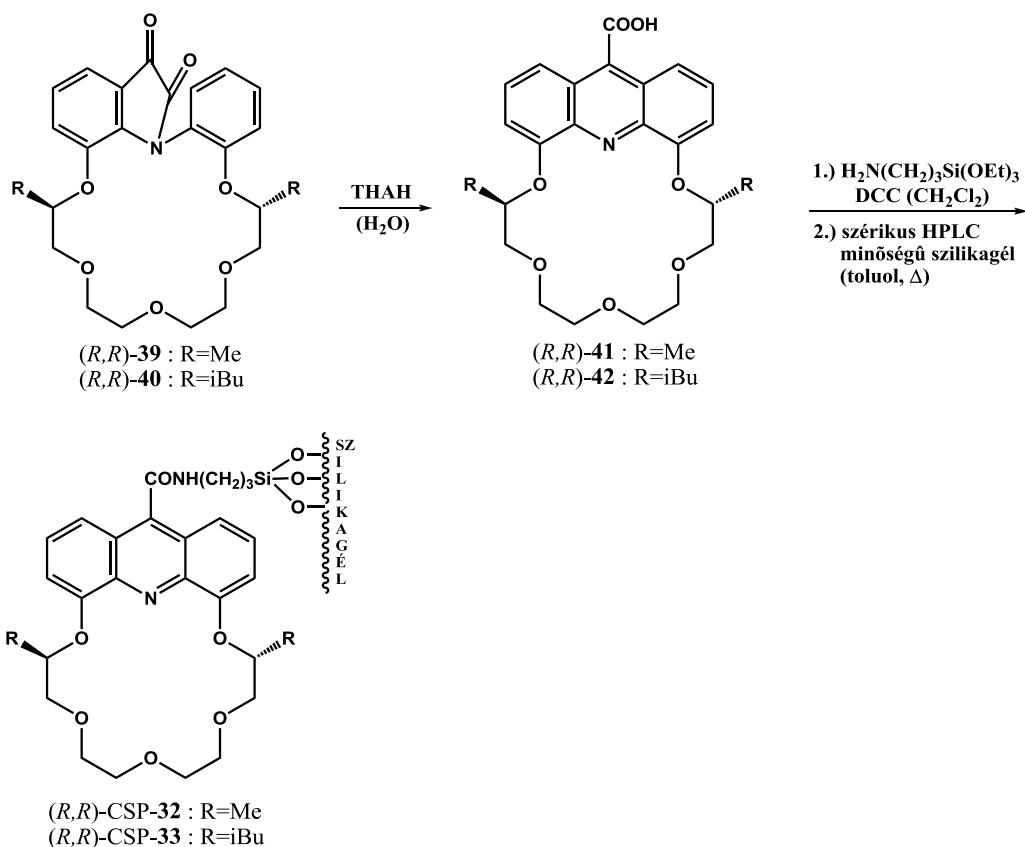
6. ábra

A **27** kulcsvegyületet egyrészt 3-jódpropiltriethoxiszilánnal (**28**) alkilezve a makrogyűrű nitrogénjéhez 3-triethoxiszilil-kapcsolókart tartalmazó származékot nyertünk, mely utóbbit szférikus szilikagéllel toluolban melegítve kaptuk a **SP-29** állófázist. Ezzel az állófázissal sikerült szelektíven kinyernünk kis koncentrációban lévő réz(II)-ionokat, számos nagyobb koncentrációban jelenlévő zavaró ionok mellől [12].

A **27** kulcsvegyületet másrészt a **30** bróm-metil-csoportot tartalmazó stabil hidroxil-gyökkel alkilezve a **31** kettősen jelölő (fluoreszcens és gyökös) szenzormolekulákhoz jutottunk, mely nagy szelektivitást mutatott kalcium-ionra nézve [13].

Enantiomertiszta akridino-18-korona-6-éter szelektormolekula alapú királis állófázisokat [(*R,R*)-**CSP-32** és (*R,R*)-**CSP-33**] (ld. 7. ábra) szintén előállítottunk [14].





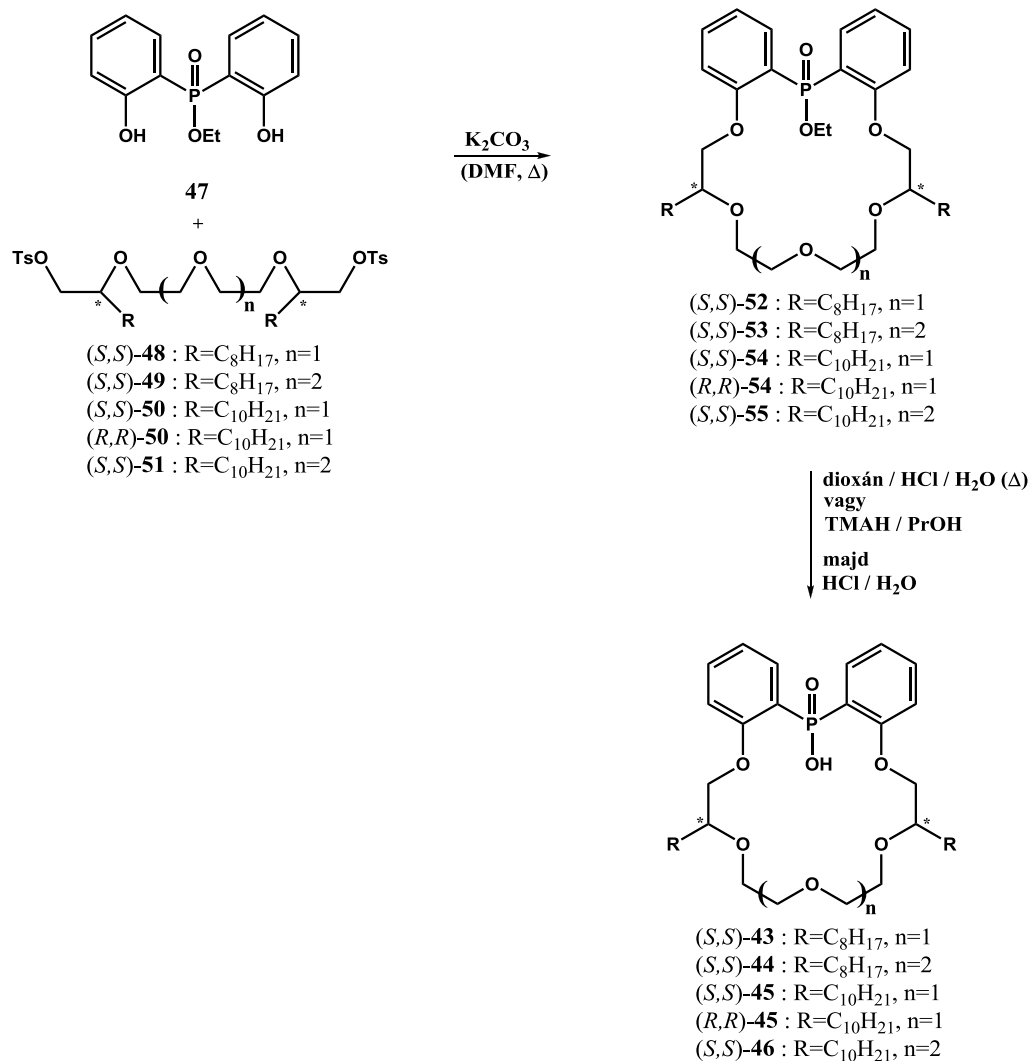
7. ábra

A szintézis alapanyagául a szakirodalomban már közölt [15] *N,N*-bisz(2-hidroxifenil)formamid (**34**) szolgált. Ezt a tiszta S_N2 reakció, és a teljes inverzió biztosításával az (S,S) -**35**, illetve az (S,S) -**36** enantiomertiszta tetraetilénglikol-ditoziláttal gyenge bázis (K_2CO_3) jelenlétében makrociklizációs reakcióba vittük. A kapott enantiomertiszta (R,R) -**37**, ill. (R,R) -**38** koronaéter deformilezése után kapott difenilamin egységet tartalmazó makrociklusokat oxalil-kloriddal kezelve monosavamid – monosavklorid-származékokat kaptunk, melyek brómbenzolban jóddal történő melegítésével az (R,R) -**39**, ill. (R,R) -**40** izatin egységet tartalmazó koronaéterek keletkeztek. Utóbbiakat tetrametilammónium-hidroxiiddal (TMAH) kezelve az (R,R) -**41**, ill. (R,R) -**42**, az akridingyűrű 9-es helyzetében karboxilcsoportot hordozó koronaéterek keletkeztek. Ezek továbbalakítása a megfelelő trietoxiszilil-végcsoportot tartalmazó származékká és utóbbiak szilárd hordozóhoz rögzítése már a korábban (ld. 4. ábra) ismertetett módszerhez hasonlóan történt. Az (R,R) -CSP-**32** és (R,R) -CSP-**33** királis állófázisok igen hatékonyan választották el a protonált királis primer aralkilaminok enantiomerjeit [14].

3.) Könnyen deprotonálható (savanyú hidrogént tartalmazó) szenzor- és szelektormolekulák előállítása és vizsgálata

a.) Diarilfoszfinsav egységet tartalmazó enantiomertiszta lipofil, könnyen deprotonálható koronaéterek

A kiralitáscentrumokon oktil-[(*S,S*)-**43**, (*S,S*)-**44**], illetve decil-[(*S,S*)-**45**, (*R,R*)-**45** és (*S,S*)-**46**] csoportokat tartalmazó koronaéterek szintézisének utolsó lépéseit a 8. ábra segítségével mutatjuk be.



8. ábra

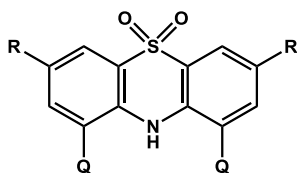
A szakirodalomból ismert [16] etil-bisz(2-hidroxifenil)foszfinátot (**47**) az (*S,S*)-**48** – (*S,S*)-**51** oligoetilénglikol-ditozilátokkal kálium-karbonát jelenlétében makrociklizációs reakciókba vittük az (*S,S*)-**52** és (*S,S*)-**53** oktil-szubsztituált [17], illetve az (*S,S*)-**54**, (*R,R*)-**54** és (*S,S*)-**55** decil-szubsztituált [18] foszfinát-koronaéterekhez jutva. Az utóbbi foszfinátokat savas, illetve bázikus körülmények között hidrolizálva az (*S,S*)-**43** – (*S,S*)-**46** diarilfoszfinsav egységet tartalmazó koronaétereket kaptuk.

Vizsgáltuk a decilcsoportokat tartalmazó (*S,S*)-**45** és (*S,S*)-**46** deprotonálható koronaéterek fémionokkal, illetve akirális és racém aminokkal történő transzportját egy vizes adófázis / szerves lipofil membrán / vizes szedőfázis folyadékmembrán cellában [18]. Megállapítottuk, hogy az utóbbi diaril-foszfinsav egységet tartalmazó lipofil ionoforok sokkal gyorsabban

transzportálják az aminosokat, mint a fémionokat, valamint, hogy kismértékű enantiomerszelektivitást mutatnak a királis aminosok transzportjában [18].

b.) Könnyen deprotonálható fentiazin-dioxid egységet tartalmazó szenzormolekulák

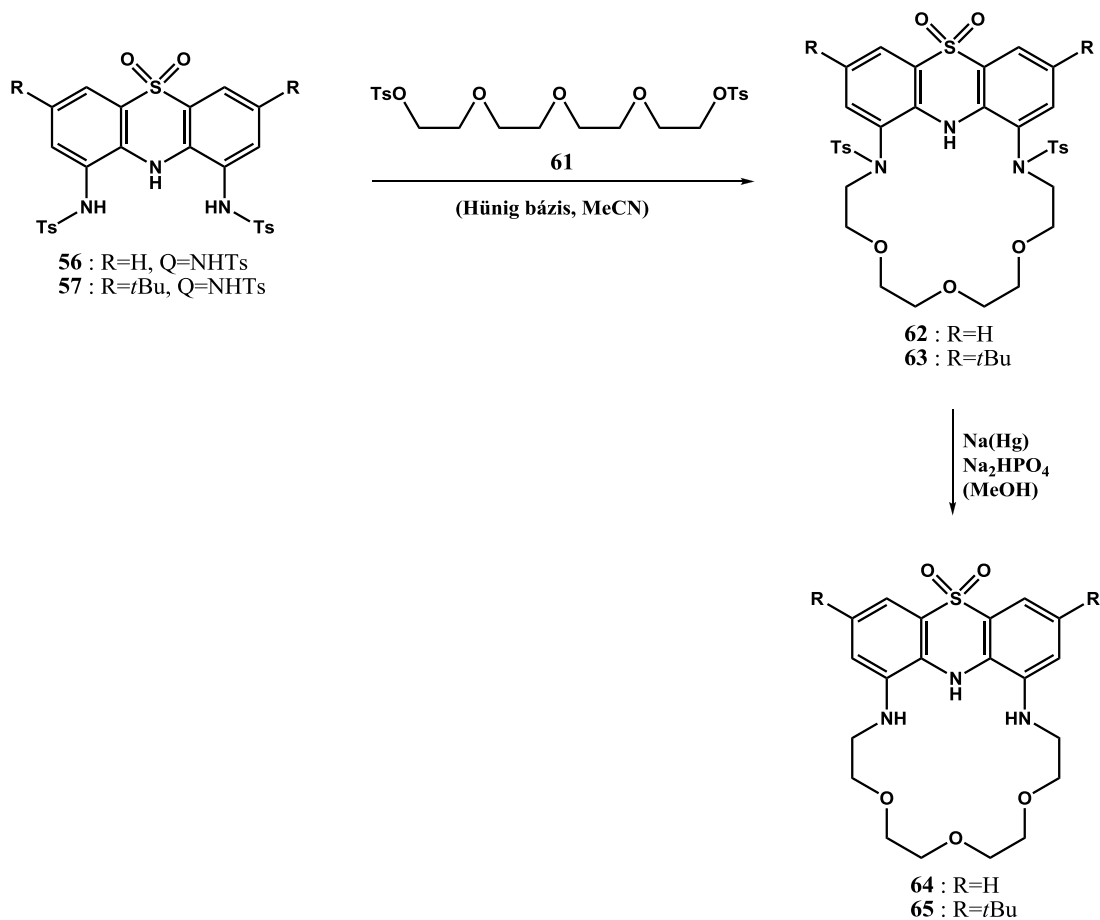
Többlépéses szintézissel előállítottuk [19,20] az **56–60** fentiazin-dioxid egységet tartalmazó kulcsintermediereket (ld. *9. ábra*).



- 56** : R=H, Q=NHTs
- 57** : R=*t*Bu, Q=NHTs
- 58** : R=*t*Bu, Q=NHAc
- 59** : R=*t*Bu, Q=NHCOPh
- 60** : R=*t*Bu, Q=NH₂

9. ábra

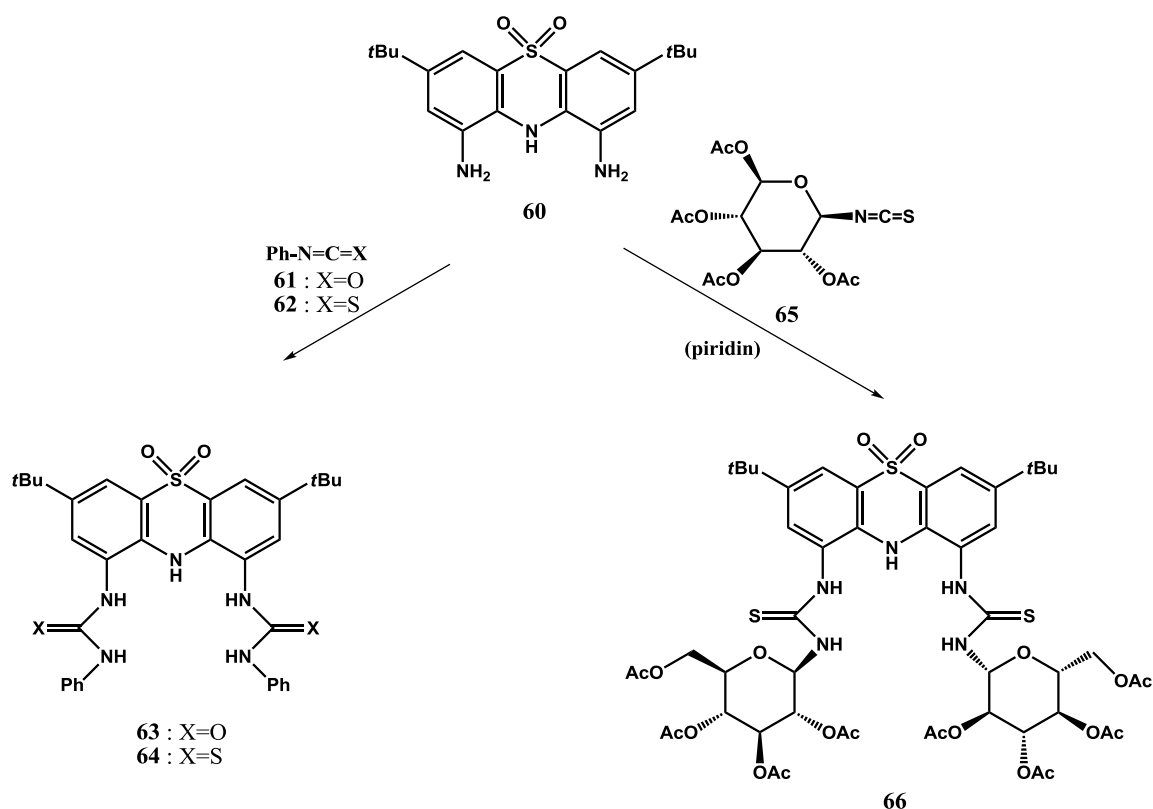
Az **56** és **57** ditoszilátokat etil-diizopropil-amin (Hünig bázis) jelenlétében makrociklizációs reakciónak vetettük alá, majd a **62** és **63** makrociklusokról a tozilcsoportot nátrium-amalgámmal távolítottuk el a **64** és **65** fentiazin-dioxid egységet tartalmazó pseudo-diaza-18-korona-6-éterhez jutva (*10. ábra*) [20].



10. ábra

Az **58** és **59** diaminok anionfelismerő-képességét UV-látható spektroszkópiával tanulmányozva kimutattuk, hogy a nagyobb báziserősségű anionok (fluorid, acetát és dihidrogén-foszfát) deprotonálják a szenzormolekulákat, és azok deprotonált formájával képeznek komplexet, míg a kevésbé bázikus anionok (pl. klorid) egyszerű hidrogénkötéssel társulnak hozzá [19].

A **60** diamino-kulcsvegyületből kiindulva fenilizocianáttal (**61**), illetve fenilizotiocianáttal (**62**) előállítottuk a **63** biszkarbamidot, ill. a **64** bisztiokarbamidot (ld. 11. ábra) [21], mely utóbbiak anionfelismerő-képességét behatóan tanulmányoztuk UV-látható spektroszkópia segítségével.



11. ábra

Kimutattuk, hogy míg a legtöbb anion csak a semleges szenzormolekulákkal (**63** és **64**) képez komplexet, addig a fluorid- és acetát-ion a deprotonált formájukkal is megteszi ezt [21].

Ugyancsak a **60** diamino-kulcsvegyületből kiindulva a **65** izotiocianáto-glükóz-tetraacetáttal előállítottuk a **66** enantiomertiszta bisztiokarbamidot (ld. 11. ábra), melynek királis védett amino-, illetve hidroxisavak tetrabutylammónium-sóival szemben mutatott enantiomerszelektív komplexképzését is tanulmányoztuk. Kimutattuk, hogy a *tert*-butoxikarbonil-, illetve a pivaloil-védőcsoporttal ellátott aminosavszármazékok esetében figyelemreméltó enantiomerszelektivitás mutatkozik [22].

Irodalomjegyzék

- [1] R. M. Izatt, T. M. Wang, J. K. Hathaway, X. X. Zhang, J. C. Curtis, J. S. Bradshaw, C. Y. Zhu, P. Huszthy *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.*, **17**, 157-175 (1994).
- [2] Y. Li, P. Huszthy, S. Kunsági-Máté *Chem. Phys. Lett.*, **533**, 45-49 (2012).
- [3] Y. Li, P. Huszthy, I. Móczár, B. Szemenyei, S. Kunsági-Máté *Chem. Phys. Lett.*, **556**, 94-97 (2013).
- [4] R. Shelkov, A. Melman *Eur. J. Org. Chem*, 1397-1401 (2005).
- [5] J. Kupai, P. Huszthy, M. Katz, T. Tóth *Arkivoc*, (v), 134-145 (2012).
- [6] E. Samu, P. Huszthy, G. Horváth, Á. Szöllősy, A. Neszmélyi *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 3615-3626 (1999).
- [7] J. Kupai, S. Lévai, K. Antal, G. T. Balogh, T. Tóth, P. Huszthy *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 415-427 (2012).
- [8] G. Horváth, P. Huszthy *Tetrahedron: Asymmetry* **10**, 4573-4583 (1999).
- [9] P. Huszthy, E. Samu, B. Vermes, G. Mezey-Vándor, M. Nógrádi, J. S. Bradshaw, R. M. Izatt *Tetrahedron*, **55**, 1491-1504 (1999).
- [10] L. Prodi, F. Bolletta, M. Montalti, N. Zaccheroni, P. Huszthy, E. Samu, B. Vermes *New J. Chem.*, **24**, 781-785 (2000).
- [11] J. Kertész, I. Móczár, A. Kormos, P. Baranyai, M. Kubinyi, K. Tóth, P. Huszthy *Tetrahedron: Asymmetry*, **22**, 684-689 (2011).
- [12] J. Kertész, P. Huszthy, A. Kormos, L. Bezúr *Tetrahedron*, **67**, 5206-5212 (2011).
- [13] J. Kertész, B. Bognár, A. Kormos, I. Móczár, P. Baranyai, M. Kubinyi, T. Kálai, K. Hideg, P. Huszthy *Tetrahedron*, **67**, 8860-8864 (2011).
- [14] T. Németh, S. Lévai, A. Kormos, J. Kupai, T. Tóth, G. T. Balogh, P. Huszthy *Chirality* (nyomdában, DOI: 10.1002/chir.22361)
- [15] S. Lakatos, J. Fetter, F. Bertha, P. Huszthy, T. Tóth, V. Farkas, Gy. Orosz, M. Hollósi *Tetrahedron*, **64**, 1012-1022 (2008).
- [16] B. Dhawan, D. Redmore *J. Org. Chem.*, **51**, 179-183 (1986).
- [17] G. Székely, B. Csordás, V. Farkas, J. Kupai, P. Pogány, Z. Sánta, Z. Szakács, T. Tóth, M. Hollósi, J. Nyitrai, P. Huszthy *Eur. J. Org. Chem.*, **18**, 3396-3407 (2012).

- [18] T. Szabó, E. Hirsch, T. Tóth, P. Huszthy *Tetrahedron: Asymmetry* (folyóirathoz benyújtva)
- [19] A. Kormos, I. Móczár, A. Sveiczter, P. Baranyai, L. Párkányi, K. Tóth, P. Huszthy *Tetrahedron*, **68**, 7063-7069 (2012).
- [20] A. Kormos, A. Sveiczter, T. Földi, Á. Rohonczi, P. Huszthy *Arkivoc (iv)* 227-239 (2013).
- [21] A. Kormos, I. Móczár, D. Pál, P. Baranyai, T. Holczbauer, A. Palló, K. Tóth, P. Huszthy *Tetrahedron*, 8142-8146 (2013).
- [22] A. Kormos, I. Móczár, D. Pál, P. Baranyai, J. Kupai, K. Tóth, P. Huszthy *Tetrahedron: Asymmetry* **24**, 62-65 (2013).