

Foszfor heteroatomot tartalmazó koronaéterek szintézise és molekuláris felismerése

SZABÓ Tamás és HUSZTHY Péter*

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

1. Bevezetés

A szupramolekuláris kémia napjainkban meghatározó szerepet tölt be számos tudományterületen. E témakör fontos részét alkotják a makrociklusok, ezen belül is kiemelhetők a koronaéterek. A koronaéterek felhasználhatósága rendkívül széleskörű, szenzor-, szelektor-molekulaként, vagy fázistranszfer katalizátorként is elterjedten alkalmazzák ezeket a vegyületeket. Az ilyen típusú molekulák működésének alapja a molekuláris felismerés, mely során egy gazdamolekula (esetünkben a koronaéter) kiválaszt egy vendégmolekulát a körülötte lévő közegből (vagy molekulahalmazból), és azzal stabil komplexet képez másodlagos kötőerők létesítése révén. Ezt 'host-guest' kapcsolatnak nevezzük, melyre a természetben is számos példát találunk, mint például a valinomycin-kálium ion komplex, az anitest-antigén kapcsolat vagy a DNS kettős csavarjának kialakulása.

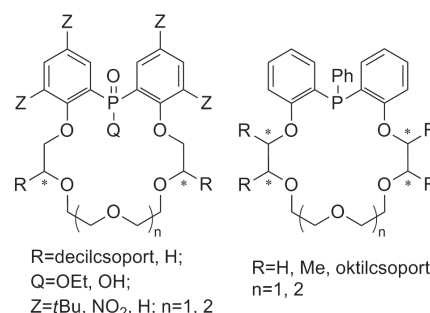
Az, hogy a szintetikus úton előállított vegyületek esetében is elindulhatott a molekuláris felismerés vizsgálata, C. J. Pedersen nevéhez köthető, aki egy véletlen folytán előállította a dibenzo-18-korona-6 étert, és rájött, hogy az ilyen típusú makrociklusok a korábbi ismeretekhez képest szokatlan komplexképző képességgel rendelkeznek.¹ A koronavegyületek főleg fémionokkal és ammónium-ionokkal képeznek komplexet, a felismerés során donor-akceptor típusú kapcsolat jön létre a gazda- (makrociklus) és vendégmolekula (ion) között.^{2,3} Az ezirányú kutatások idővel kiterjedtek semleges molekulák, anionok és szerves kationok komplexálására képes vegyületek előállítására és tanulmányozására is.⁴

A koronaéterek egy speciális csoportját alkotják a deprotonálható makrociklusok. Ezeknek a savanyú protont tartalmazó molekuláknak a különlegessége, hogy deprotonálódás után a kationokkal az ion-dipól kölcsönhatáson kívül elektrosztatikus vonzást is létesítenek, mely tulajdonság növeli a szelektivitást. A szakirodalomban számos esetben közölték savanyú protont tartalmazó makrociklusok előállítását és felhasználási lehetőségeit.⁵⁻⁹

Az első foszfor heteroatomot tartalmazó makrociklust 1974-ben publikálták T. H. Chan és munkatársai.¹⁰ Ezek a vegyületek nem koronaéterek voltak, a foszfor-egységeket oligoetilén láncok kötötték össze. Ezután sorban jelentek meg a legváltozatosabb formájú koronaéterek is, rendkívül széleskörű alkalmazási lehetőségekkel.

Munkánk során diarilfoszfinsav egységet tartalmazó akirális, és királis, lipofil koronaéterek és azok prekursorainak előállításával, majd az így kapott lipofil makrociklusok transzportáló képességének széleskörű vizsgálatával

foglalkoztunk. Az akirális makrociklusok szubsztituensfüggő pK_a értékeinek vizsgálatára is sor került. Kutatásaink kitértek trivalens foszforatomot tartalmazó koronaéterek szintézisére is a foszfinsavészter-foszfinoxid átalakítás után, utóbbiak foszfinokká történő redukálásával. Ezek a makrociklusok alkalmasak lehetnek homogénfázisú katalitikus reakciókban katalizátor-ligandumként való alkalmazásra. A kutatások középpontjában álló vegyületek általános képleteit az 1. ábra mutatja be.



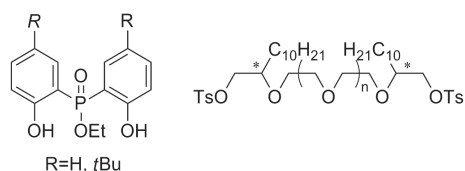
1. Ábra. Az előállított foszfor heteroatomot tartalmazó koronaéterek.

2. Eredmények

A továbbiakban új foszforatomot tartalmazó koronaéterek előállítását és felhasználási lehetőségeik vizsgálatát ismertetjük.

2.1. A lipofil deprotonálható enantiomertiszta koronaéterek szintézise

A makrociklusok előállításához az alábbi két kulcsintermediert (2. ábra) állítottuk elő. A reakciók során ügyelnünk kellett a kiralitáscentrumok kialakítására megfelelő optikai tisztasággal, illetve a továbbalakítás során, annak megtartására.

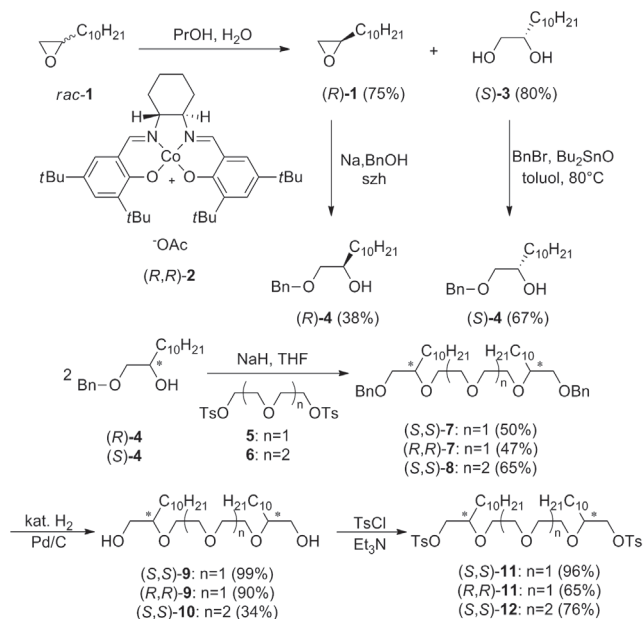


2. Ábra. A makrociklizáció kulcsintermedierei.

Az oligoetilénlikol-ditozilátok szintézisének a (*rac*)-1 racém 1,2-epoxidokánból indultunk ki. Az enantiomereket sikeresen el tudtuk választani egymástól az (*R,R*)-2 *Salen* típusú katalizátor felhasználásával egy irodalmi leírás alapján.¹¹ Sikeresen alakítottuk tovább mindkét

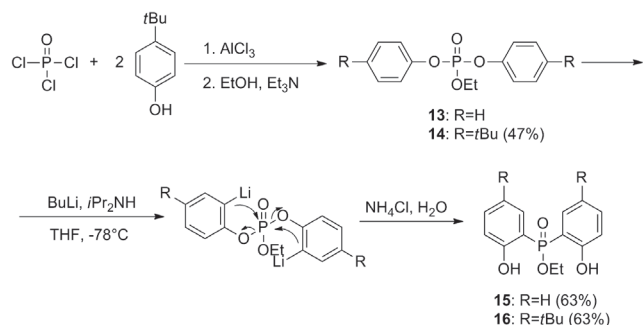
* Tel.: +36-1-4631071; fax: +36-1-4633297; e-mail: huszthy@mail.bme.hu

antipódot, így elértük, hogy minél kevesebb hulladék keletkezzen a szintézisben, valamint lehetőség nyílt a makrociklusok mindkét enantiomerjének előállítására. Így azt is vizsgálhattuk, hogy van-e valamilyen különbség az alkalmazhatóságukban. A **4** primer hidroxilcsoportjukon benzilcsoporttal védett alkoholokat nátriumhidriddel deprotonáltuk, majd di-, illetve trietilénglikol-ditoziláttal kapcsoltuk. A benzil-védőcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel távolítottuk el, majd tozil-kloriddal alakítottuk ki a megfelelő távozócsoportokat, így jutottunk az (S,S)-**11**, (R,R)-**11** és (S,S)-**12** kulcsintermedierekhez (3. ábra).¹²



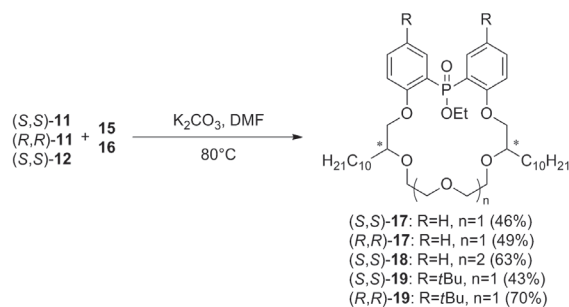
3. Ábra. Az enantiomertiszta oligoetilénglikol-ditozilátok szintézise.

A **15** és **16** etil-foszfínátokat irodalmi leírás¹³ alapján, illetve ahhoz hasonló módon állítottuk elő. A *tert*-butil-szubsztituált származék esetében foszforoxikloridból indultunk ki, és a szubsztituálatlan vegyületnél elvégzett lépésekhez hasonlóan végeztük el a reakciókat. Egy intramolekuláris S_N reakció majd protonálódás után jutottunk a **15** és **16** kulcsintermedierekhez (4. ábra).¹⁴



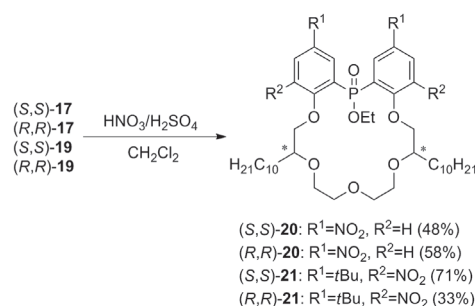
4. Ábra. Etil-foszfínátok szintézise.

A gyűrűzárásokat kálium-karbonát bázis jelenlétében hajtottuk végre dimetilformamid oldószerben. A kálium-ionok az előrendezettség kialakulásában is szerepet játszottak, mintegy maguk köré tekerték az oligoetilén-származékokat (templáthatás). A gyűrűzárások a makrociklizációs eljárásokhoz képest megfelelő, illetve jó termelésekkel játszódtak le (5. ábra).^{12,14}



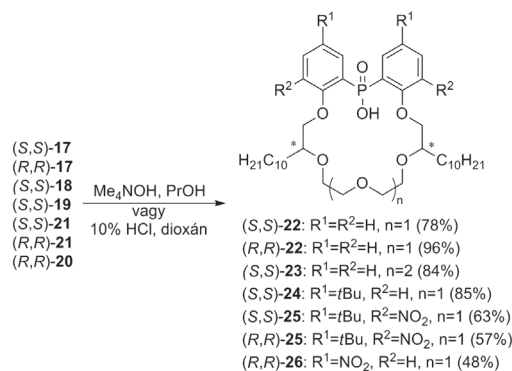
5. Ábra. Makrociklizációs reakciók.

Az aromás gyűrűn elektronszívó szubsztituenseket tartalmazó deprotonálható koronaétereket is kívántuk vizsgálni. Ehhez először előkísérleteket végeztünk, de a **15** és **16** etil-foszfínát prekurzorok nitrálása nem hozott sikert, ezért a már gyűrűzárt makrociklusokat nitráltuk, így szimmetrikusan módosított vegyületekhez jutottunk (6. ábra).¹⁴



6. Ábra. A koronaéterek nitrálása.

A foszfinsav egységet tartalmazó deprotonálható makrociklusokat az etil-észter funkció hidrolízisével kaptuk. Korábban az irodalomban sósavas dioxánt használtak a reakcióban hasonló vegyületek esetén, azonban alacsony termeléssel kapták a foszfinsavakat.¹⁵ A makrociklusok nagy



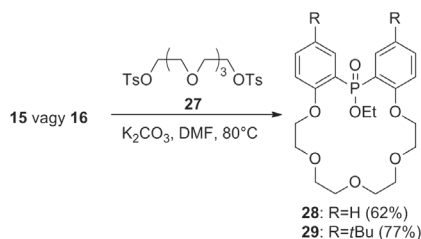
7. Ábra. Az etil-foszfínát egységet tartalmazó makrociklusok hidrolízise.

résznél sikerült lúgos körülmények között megvalósítanunk a hidrolízist, rövidebb reakcióidő alatt jobb termeléseket értünk el. Az (R,R)-**20** dinitro-származék bázikus körülmények között erősen bomlott, ezért ebben az esetben a vizes sósav és dioxán elegyében végzett hidrolízissel sikerült a kívánt termékhez jutnunk (7. ábra).^{12,14}

Az aromás gyűrűkön módosított koronaéterekkel analóg szerkezetű, lipofil oldalláncot nem tartalmazó akirális

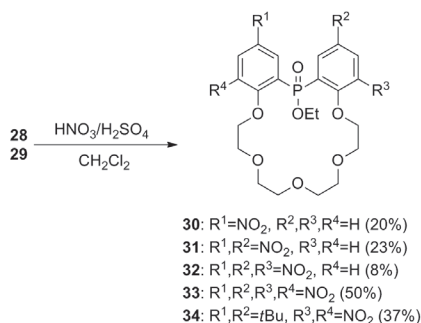
koronaétereket is előállítottunk. Ezek a vegyületek jobb oldhatósággal rendelkeznek vízben, ezért lehetőség nyílt a pK_a értékek pontos meghatározására. Előzetes számítások kimutatták, hogy a lipofil lánc megléte, vagy hiánya nem befolyásolja számottevően a makrociklusok savasságát, így az akirális vegyületeknél mért értékekből következtethettünk a királis lipofil származékok savasságára, mely egy rendkívül fontos tulajdonság a deprotonálható koronaéterek felhasználhatóságával kapcsolatosan.¹⁶

A királis makrociklusokhoz hasonló módon állítottuk elő az akirális származékokat is. A **27** tetraetilglükolditoziláttal a **15** vagy a **16** etil-foszfínátot reagáltattuk, így a szakirodalomban már közölt **28**,¹⁷ illetve az új **29** makrociklusokhoz jutottunk (8. ábra).



8. Ábra. Az akirális makrociklusok előállítása.

A nitrocsoportokat a **28** és **29** származékok nitrálásával vittük be, a **28** koronaéter egy-, kettő-, három- és négyszeresen nitrált származékát is sikerült előállítanunk (9. ábra).



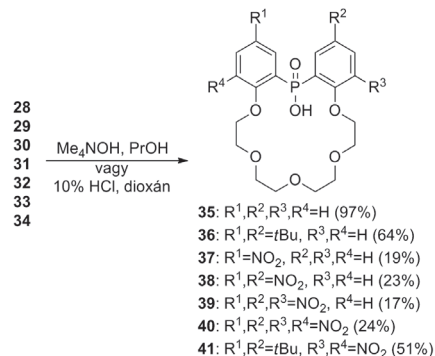
9. Ábra. A koronaéterek nitrálása.

A deprotonálható koronaétereket itt is az etilészterek hidrolízisével kaptuk. Ebben az esetben is figyelniünk kellett a makrociklusok stabilitására, a nitrocsoportokat tartalmazó származékokat savasan kellett hidrolizálnunk, így kaptuk a **35-41** koronaétereket, melyek pK_a értékeit sikeresen meghatároztuk (10. ábra).¹⁶

2.2. Az előállított lipofil deprotonálható koronaéterek transzportjának vizsgálata

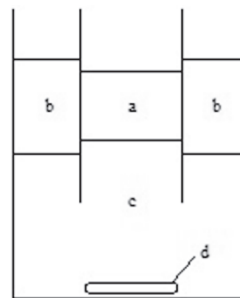
Az előállított lipofil, enantiomertiszta koronaéterek, mint transzporter ligandumok (ionoforok) transzportjait folyadéktömb-membrán-cellában vizsgáltuk. A kísérleteink kiterjedtek fémionok, illetve akirális és királis ammóniumionok transzportjára, továbbá a transzportfolyamatra ható tényezőket is széleskörűen vizsgáltuk.^{12,14}

A transzportokat egy henger alakú üvegedényben hajtottuk végre, amelynek közepén egy üvegcső került



10. Ábra. A foszfinsav-etilészter egységet tartalmazó akirális koronaéterek hidrolízise.

rögzítésre, ez utóbbi nem ért le az edény aljáig (11. ábra), ilyen módon egy olyan szerkezethez jutottunk, melybe ha egy víznél nagyobb sűrűségű, azzal nem elegyedő folyadékból megfelelő mennyiséget töltöttünk, akkor az két részre osztotta az edényt, melyek között csak az adott folyadékon (membránon, c) keresztül volt összeköttetés, ezt a két részt alkalmaztuk adó- (a) és szedőfázisként (b). A folyadékmembrán folyamatot homogenizálását mágneses keverő (d) segítségével biztosítottuk.



11. Ábra. A transzporthoz használt folyadéktömbmembrán-cella.

A vizsgált transzport egy pH-gradiens által létrehozott folyamat, melynek működése a következőképp foglalható össze. Az adófázis a transzportálandó vendégmolekulák vizes oldata, melynek pH-ja nagyobb a vizsgált ionofor pK_a -jánál. A membránban oldott formában található az ionofor, melynek elég lipofilnek kell lennie ahhoz, hogy sem komplexként, sem komplexátlan formában ne hagyja el a membránt. A membrán köti össze az adófázist a szedőfázissal. Utóbbi egy olyan vizes oldat, melynek pH-ja a transzporter ligandum pK_a -jánál alacsonyabb érték. Egy fontos kritérium a transzport megvalósulásához, hogy transzporter nélkül nem juthat át a vendégmolekula a membránon. Ha ezek a feltételek megvalósulnak, az ionofor akár a vendégmolekulák teljes mennyiségét átszállíthatja az adófázisból a szedőfázisba, koncentrációgradiens ellenében is. Így tehát megvalósítható az ún. 'aktív transzport'.

A fémionokkal végzett transzport eredményeit az 1. táblázat tartalmazza, melyekből az látszik, hogy egyik ligandum sem transzportálja számottevően egyik vizsgált fémiont sem. A méretének megfelelően a kisebb üreggel rendelkező makrociklus jobban transzportálja a nátriumiont, míg a nagyobbal rendelkező a káliumiont.¹²

1. Táblázat. Fémiontranszport.

Sorszám	Ion	Transzportált fémion mennyiség (%) 24 óra után	
		Ligandum	(<i>S,S</i>)-22
1	Li ⁺	3	2
2	Na ⁺	6	3
3	K ⁺	2	6
4	Cs ⁺	<1	<1
5	Ca ²⁺	3	2
6	Mg ²⁺	<1	<1
7	Zn ²⁺	4	4
8	Cu ²⁺	2	1

Az előállított makrociklusokat alkalmazva vizsgáltuk különböző akirális protonált aminok transzportját. A kísérletekben a primer aminok szubsztituenseinek, illetve az aminok rendűségének hatását vizsgáltuk. Kitértünk egy kiválasztott amin transzportja esetén az ionofor szubsztituáltságának hatásvizsgálatára, továbbá a benzil-aminon keresztül megvizsgáltuk a transzport kinetikáját. Bebizonyítottuk, hogy a folyamat pH-gradiens által szabályozott, és a koncentrációgradiens ellenében is működik. Az eredményeket a 2. 3. és 4. táblázatokban mutatjuk be.

A 2. táblázat az (*S,S*)-22 és (*S,S*)-23 üregméretükben eltérő makrociklusok primer aminokkal végzett 24 órás transzportereredményeit tartalmazza. Látható, hogy mindkét koronaéter jóval nagyobb sebességgel szállítja a szerves aminokat, mint a fémionokat. Kiemelkedően megnövekedett a fluxus az aralkil-aminok esetén.

2. Táblázat. Primer aminok transzportja.

Sorszám	Amin	Transzportált amin mennyiség (%) 24 óra után	
		Ligandum	(<i>S,S</i>)-22
1			
2	<i>n</i> -Bu-NH ₂	14	15
3	<i>i</i> -Bu-NH ₂	13	9
4	<i>t</i> -Bu-NH ₂	13	7
5	Bn-NH ₂	46	45
6	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH ₂	36	30
7	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -NH ₂	97	90

A koronaéterek aromás gyűrűjének szubsztituáltsága is befolyásolta a transzportképességet, ezeket az eredményeket a 3. táblázat tartalmazza. Elmondható, hogy a nitrocsoportok jelenléte csökkentette a transzportot, mely a korábbi p*K*_a mérések alapján azt jelenti, hogy a ligandum savassága nem az elsődleges sebesség-meghatározó tényező, a komplex konformációja, lipofilitása lehet inkább a meghatározó tényező.

3. Táblázat. Transzport függése a ligandum szerkezetétől.

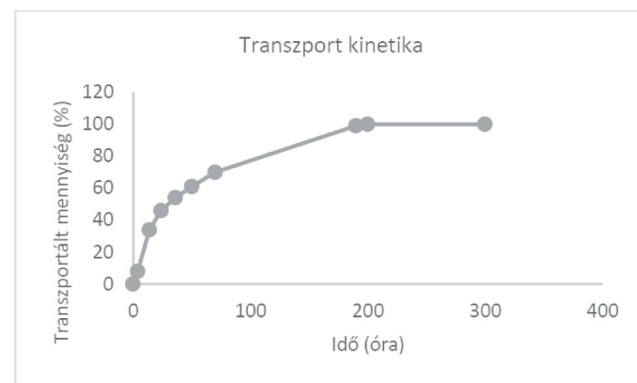
Sorszám	Ligandum	Transzportált amin mennyiség (%) 24 óra után
1	(<i>S,S</i>)-22	46
2	(<i>S,S</i>)-24	51
3	(<i>S,S</i>)-25	41
4	(<i>R,R</i>)-26	37

Az (*S,S*)-22 és (*S,S*)-23 makrociklusokat felhasználva vizsgáltuk az aminok rendűségének transzportra gyakorolt hatását. Eredményeink alapján a rendűség növekedésével nő a transzport sebessége (4. táblázat).

4. Táblázat. Transzport függése az amin rendűségétől.

Sorszám	Amin	Transzportált amin mennyiség (%) 24 óra után	
		Ligandum	(<i>S,S</i>)-22
1	Bn-NH ₂	46	45
2	Bn-NHMe	55	51
3	Bn-NMe ₂	67	69

Az aminok transzport-kinetikájának vizsgálatához az (*S,S*)-22 makrociklust választottuk, és a benzil-amin transzportja volt a modellfolyamat. Eltérő időtartamú kísérleteket hajtottunk végre, az eredményt az 1. diagramon ábrázoltuk. Látható, hogy a koncentráció-gradiens ellenében is működik a transzport, jóllehet egyre csökkenő sebességgel.



1. Diagram. A transzport időbeli lefutásának ábrázolása.

A szintetizált enantiomertiszta koronaéterek királis aminok enantiomerjeivel egymással diasztereomer viszonyban lévő komplexeket képeznek, amelyek stabilitása, és képződési-, valamint disszociációs sebessége eltérő, így várható lehet az ilyen típusú vegyületekkel végzett racém, királis ammóniumionok transzportjánál az enantiomer-szelektivitás fellépése. Korábban a szakirodalomban ilyen típusú pH-gradiens által létrehozott enantioszelektív transzportról nem számoltak be az ismereteink szerint.

A vizsgálatainkhoz a racém 1-feniletill-amin (PEA) és a racém fenilglicinolt választottuk. Az enantiomer-szelektív transzportok ideális körülményeit széleskörű vizsgálatokat végezve határoztuk meg. A legjobbra vélt körülmények között, azaz 1M amin·AcOH adófázis, 1 mM enantiomertiszta ionofort tartalmazó diklórmetán membrán,

2% sósavoldat, 18°C hőmérséklet, és 4 órás transzportidő alkalmazásával végrehajtottuk az (*S,S*)-**22**, (*S,S*)-**24**, (*S,S*)-**25** és (*R,R*)-**26** ligandumok transzportáló-képességének vizsgálatát. A transzport sebessége nagymértékben nőtt a szubsztituált koronaéterek esetén, azonban a szelektivitás csökkent, a szubsztituensek minősége, és helyzete nem befolyásolta számottevően a kísérletek kimenetelét (5. táblázat).

5. Táblázat. A makrociklusok szubsztituáltságának hatása az enantiomerszelektív transzportra.

Sorszám	Ligandum	Transzportált aminmennyiség (%)	ee (%)
1	(<i>S,S</i>)- 22	14	13
2	(<i>S,S</i>)- 24	31	4
3	(<i>S,S</i>)- 25	30	2
4	(<i>R,R</i>)- 26	29	4

A fenilglicinnel végzett előkísérletek azt mutatták, hogy jóval lassabb a transzport ezen vendégmolekula esetén, ezért a transzportidőt 4 órától 24 órára változtattuk, a többi körülményt a PEA-nál optimálisnak ítélt tartottuk. A szubsztituensek ebben az esetben sem voltak különös hatással a transzport sebességére, kis mértékű enantiomerszelektivitást itt is tapasztaltunk (6. táblázat). Az enantiomerszelektív transzport vizsgálata kapcsán elmondható, mind a PEA, mind a fenilglicin esetében, hogy a szedőfázisban a koronaéter konfigurációjával megegyező konfigurációjú vendégmolekula enantiomer dúsult, azaz a homokirális komplexeknek gyorsabb a transzportja mindkét amin esetében.

6. Táblázat. Fenilglicin transzportja.

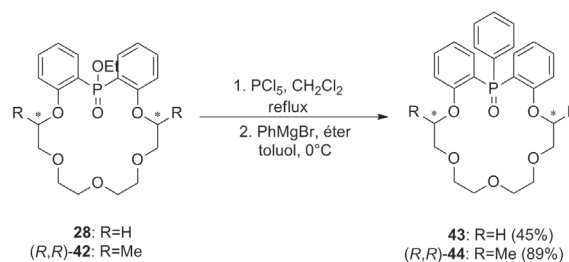
Sorszám	Ligandum	Transzportált aminmennyiség (%)	ee (%)
1	(<i>S,S</i>)- 22	24	12
2	(<i>S,S</i>)- 24	24	17
3	(<i>S,S</i>)- 25	23	7
4	(<i>R,R</i>)- 26	21	3

2.3. Trifenilfoszfin-egységet tartalmazó koronaéterek szintézise

Felmerült az az elképzelés, hogy az előállított koronaéterek, illetve az azokhoz vezető intemedierek átalakításával könnyedén trivalens foszfinvegyületekhez juthatnánk. Az irodalomban ismert foszfinsavak és foszfinészterek átalakítása a vegyületek savkloridjain keresztül.^{18,19}

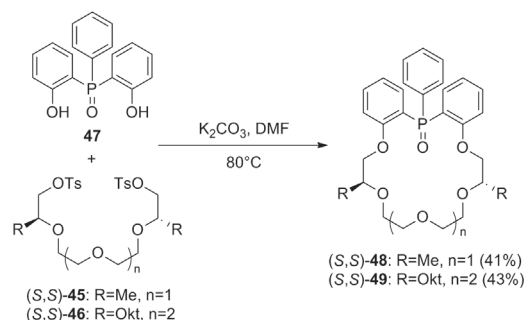
Két úton állítottuk elő a trifenilfoszfinoxid-egységet tartalmazó koronaétereket. Az egyik megoldásként etilfoszfinát makrociklusokat alkalmaztunk kiindulási vegyületként. Kísérleteink során az ismert **28**-at,²⁰ és a dimetilszubsztituált (*R,R*)-**42**-öt²⁰ használtuk kiindulási vegyületként. A műveletnél a savklorid előállítását egy korábbi leírásból adaptáltuk erre az átalakításra, foszfor(V)kloriddal reagáltattuk a **28** és (*R,R*)-**42** etilésztereket, majd a termékek izolálása nélkül reagáltattuk tovább az intemediereket fenilmagnézium-bromiddal és jó, illetve kiváló termeléssel

jutottunk a **43** és (*R,R*)-**44** trifenilfoszfinoxidokhoz (12. ábra). **43**-at előállították korábban a megfelelő trifenilfoszfin-származék oxidációjával, azonban sokkal alacsonyabb termeléssel jutottak az adott származékokhoz, és nem jellemezték megfelelően a termékeiket.²¹



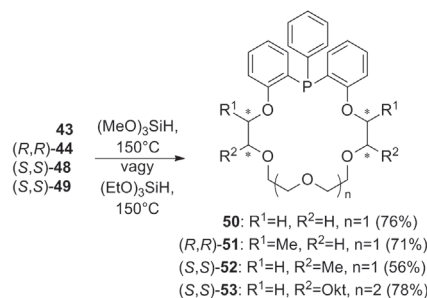
12. Ábra. A fenilcsoport bevétele.

A másik eljárásban az ismert úton előállított¹⁵ (*S,S*)-**45** és (*S,S*)-**46** ditoxilátokat reagáltattuk a **47**²² foszfinoxiddal. A reakciókörülményeknek az etilfoszfinát analógokon gyűrűzárásánál ismertetett, jó termeléseket szolgáló rendszert választottuk, azaz kálium-karbonát bázist használtunk dimetilformamid oldószerben, és a reakció hőmérsékletét 80°C-on tartottuk, így megfelelő termelésekkel jutottunk az enantiomertiszta (*S,S*)-**48** és (*S,S*)-**49** koronaéterekhez (13. ábra).²³



13. Ábra. Foszfinoxid makrociklusok szintézise.

Sikeresen alkalmaztuk a trimetoxiszilánt a **43**, az (*R,R*)-**44** és az (*S,S*)-**49**, illetve a trietoxiszilánt az (*S,S*)-**48** koronaéterek deoxigénezésére, és jó termeléssel jutottunk a célvegyületekhez (14. ábra).²³



14. Ábra. Redukció szilánokkal.

3. Összefoglalás

Kutatásaink során sikeresen kidolgoztunk egy eljárást enantiomertiszta, lipofil, deprotonálható koronaéterek szintézisére. Racém, könnyen hozzáférhető kiindulási anyagokat választottunk. A (*rac*)-**1** vegyület mindkét

optikai izomerjét megfelelő enantiomertisztsággal továbbalakítottuk, így nem képződött az optikailag aktív anyag feléből hulladék, és a makrociklusok mindkét enantiomerjét előállítottuk. A kémiai átalakítások során jó termeléseket értünk el, és hét az irodalomban korábban nem ismert deprotonálható koronaétert [(*S,S*)-22–(*R,R*)-26] szintetizáltunk. Az utóbbiakhoz vezető intermedierek nagy része is új vegyület volt, ezeket megfelelően karakterizáltuk. A makrociklusokkal, mint ionoforokkal pH-gradiens által mediált transzportfolyamatokat valósítottunk meg. Vizsgáltuk királis aminok enantiomerszelektív elválasztását is, egyes esetekben kismértékű szelektivitást tapasztaltunk. Korábban ilyen típusú vizsgálatokra az irodalomban nem volt példa.

Előállítottunk a lipofil koronaéterekkel analóg szerkezetű akirális, az aromás gyűrűkön módosított makrociklusokat is, ezen származékok pK_a értékeit kísérleti úton sikerült meghatározni, amelyek ismerete segít a transzportfolyamatok működésének megértésében.^{12,14,16}

Sikeresen szintetizáltunk trifenilfoszfin-egységet tartalmazó koronaétereket [50–(*S,S*)-53] is, a foszfinoxid – foszfin redukcióra kidolgoztunk egy könnyen kivitelezhető, jól működő eljárást. Ezek a vegyületek alkalmasak lehetnek homogén katalitikus rendszerekben katalizátorligandum szerepkör betöltésére, akár enantioszelektív átalakítások során is.²³

4. Kísérleti rész

A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az anyagok tisztítására oszlop-kromatográfiát, 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 transzport kísérletek során az átvitt ionok mennyiségét a szedőfázis bepárlásával, majd a visszamaradt sók tömegének mérésével határoztuk meg. Az enantiomer-szelektív transzportok esetében a szedőfázisban kalibrált királis HPLC mérés segítségével állapítottuk meg az átvitt ionmennyiséget, és az enantiomer-tisztságot. Az egyes vegyületek előállításának részletes leírása a hivatkozott közleményeinkben^{12,14,23} megtalálható.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk az NKFIH-nak (korábban OTKA Iroda, K112289) és az Új Széchenyi Terv TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 programnak a kutatáshoz szükséges anyagi háttér biztosításáért.

Hivatkozások

1. Pedersen, C. J. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89*, 2495.
2. Schröder, G.; Petersen, J. *Pure and Applied Chemistry* **1988**, *60*, 445.
3. Inoue, Y.; Gokel, G. W. *Cation Binding by Macrocycles*; Marcel Dekker Inc.: New York, 1990.
4. Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; Second ed.; Wiley: Chichester, West Sussex, UK, 2009.
5. McDaniel, C. W.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Heterocycles*; **1990**, *30*, 665.
6. Bradshaw, J. S. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry* **1997**, *29*, 221.
7. Talanov, V. S.; Talanova, G. G.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 8221.
8. Huszthy, P.; Kertész, J.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.; Redd, J. T. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2001**, *38*, 1259.
9. Tsubaki, K.; Tanaka, H.; Kinoshita, T.; Fuji, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1679.
10. Chan, T. H.; Ong, B. S. *The Journal of Organic Chemistry* **1974**, *39*, 1748.
11. Pouysegou, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D.; Lamidey, A. M.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J. M.; Quideau, S. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 3552.
12. Szabó, T.; Hirsch, E.; Tóth, T.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1443.
13. Dhawan, B.; Redmore, D. *The Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 179.
14. Szabó, T.; Hirsch, E.; Tóth, T.; Müller, J.; Riethmüller, E.; Balogh, G. T.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 650.
15. Székely, G.; Csordás, B.; Farkas, V.; Kupai, J.; Pogány, P.; Sánta, Z.; Szakács, Z.; Tóth, T.; Hollósi, M.; Nyitrai, J.; Huszthy, P. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, *2012*, 3396.
16. Szabó, T.; Dargó, G.; Szentjóni, H.; Tóth, T.; Oláh, J.; Leveles, I.; Vértessy, B.; Németh, T.; Balogh, G. T.; Huszthy, P. *Publikálásra előkészítve* **2016**.
17. Székely, G.; Farkas, V.; Párkányi, L.; Tóth, T.; Hollósi, M.; Huszthy, P. *Structural Chemistry* **2010**, *21*, 277.
18. Keglevich, G.; Kovács, A.; Tőke, L.; Újszászy, K.; Argay, G.; Czugler, M.; Kálmán, A. *Heteroatom Chemistry* **1993**, *4*, 329.
19. Keglevich, G.; Szelke, H.; Bálint, Á.; Imre, T.; Ludányi, K.; Nagy, Z.; Hanusz, M.; Simon, K.; Harmat, V.; Tőke, L. *Heteroatom Chemistry* **2003**, *14*, 443.
20. Huszthy, P.; Farkas, V.; Tóth, T.; Székely, G.; Hollósi, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10107.
21. Van Zon, A.; Torny, G. J.; Frijns, J. H. G. *Recl Trav Chim Pays-Bas* **1983**, *102*, 326.
22. Tanke, R. S.; Holt, E. M.; Crabtree, R. H. *Inorganic Chemistry* **1991**, *30*, 1714.
23. Szabó, T.; Petri, L.; Gergely, S.; Huszthy, P. *Arkivoc* **2015**, *2015*, 20.

Synthesis and molecular recognition of crown ethers containing a phosphorus heteroatom

Molecular recognition is a very frequently occurring important and vital phenomenon in nature. Examples for its action include the formation of the double helix of DNA, the enzyme–substrate interactions and the selective binding and transport of biologically relevant cations by antibiotic ionophores across different biomembranes. Molecular recognition can also be engineered into relatively simple synthetic host molecules, such as crown ethers. Crown ether type macrocycles can form complexes with many guest ions or molecules including metal ions or organic amino derivatives.

Our interest has been focused on crown ethers containing a proton-ionizable moiety. This type of macrocycles can be used as transporter ligands in bulk liquid membrane cells. We chose diarylphosphinic acid unit as the proton-ionizable moiety, because the aromatic rings render a rigid conformation, which can increase the selectivity of the complexation ability.

Synthesis of new enantiopure lipophilic crown ethers (*S,S*)-**22**, (*R,R*)-**22**, (*S,S*)-**23**, (*S,S*)-**24**, (*S,S*)-**25**, (*R,R*)-**25**, and (*R,R*)-**26** containing a diarylphosphinic acid unit has been achieved. For the macrocyclization two key intermediates were necessary to prepare. A robust method was worked out for the enantioselective synthesis of (*S,S*)-**11**, (*R,R*)-**11** and (*S,S*)-**12** tetra- and pentaethylene glycol ditosylates starting from the commercially available and relatively cheap racemic 1,2-epoxydodecane. The kinetic resolution of the epoxide was carried out using Jacobsens' procedure. The enantiomers of the epoxide and the glycol were obtained in enantiopure form. The other key intermediate containing a diarylphosphinic acid ester unit and two phenolic hydroxyl groups was also obtained with a good overall yield starting from the commercially available and relatively cheap diphenyl phosphoryl chloride or 4-*tert*-butylphenol. These key intermediates were used for the macrocyclization. Ethyl phosphinate **15** is known from the literature, but ethyl phosphinate **16** is a new compound. The macrocyclization was performed in DMF/K₂CO₃ system at 80°C. In these reaction conditions we reached higher yields than applying those reported in the literature for the synthesis of similar molecules.

The aryl moiety was substituted successfully, *tert*-butyl groups were built in the key intermediate **16**, but the nitration of the latter ethyl phosphinate before the macrocyclization was unsuccessful, thus nitro groups were introduced into the aromatic rings by the nitration of the crown ethers containing the diarylphosphinic ethyl ester unit. The proton-ionizable macrocycles were obtained after an ester hydrolysis. Earlier in the literature acidic hydrolysis was used for similar transformations, but we found another possibility. The hydrolysis was carried out using tetramethyl ammonium hydroxide in propanol. This procedure gave higher yields in most cases.

The substitution of the aromatic rings of the crown ethers has a great effect on the acidity and the conformation of the macrocycles.

Among the carriers operating with a 'switching mechanism' proton-ionizable crown ethers form a very important group. This type of ligands have a form with a high ion-binding ability and another one with a weak binding ability. These two forms can be altered by adjusting the pH of the media. Proton-ionizable crown ethers have attracted the attention of many researchers. These macrocycles, at higher pHs than their pK_a values, are mostly ionized, which increases the cation-ionophore complex stability. These macrocycles are good candidates for transporting cations in an aqueous source phase/lipophilic membrane/aqueous receiving

phase bulk liquid membrane system. For the successful operation of the above mentioned transport of cations such as metal ions or protonated amines it is indispensable that the carriers should be lipophilic enough to stay in the organic membrane in all forms.

It is also advantageous for the proton-ionizable carriers to have relatively low pK_a values.

The newly synthesized lipophilic macrocycles meet the above mentioned criteria, so the transport ability of these ionophores was studied in an aqueous source phase/lipophilic organic bulk liquid membrane/aqueous receiving phase system controlled by pH of the media. Transports of metal ions (Li⁺, Na⁺, K⁺, Cs⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺), and achiral ammonium ions (*n*-Bu-NH₃⁺, *i*-Bu-NH₃⁺, *t*-Bu-NH₃⁺, Bn-NH₃⁺, 4-MeO-C₆H₄-CH₂-NH₃⁺, 4-CF₃-C₆H₄-CH₂-NH₃⁺) were examined. Results showed that the selected ligands [(*S,S*)-**22** and (*S,S*)-**23**] transported metal ions weakly. On the other hand the results also showed that both crown ethers [(*S,S*)-**22**, (*S,S*)-**23**] transported protonated amines, especially protonated aralkyl amines faster than metal ions. This better transport ability can be attributed to the π-π interaction between the protonated aralkyl amine and the ionophore. When an electron donating substituent such as methoxy group is attached to the aromatic ring instead of hydrogen, the transport is slower, and when an electron withdrawing group such as trifluoromethyl is connected to the aromatic ring, the transport is much faster. This can also be attributed to the favourable π-π interaction between the host and the guest. Effect on the number of substituents at the amine nitrogen was also studied. Results showed that with increasing lipophilicity the amount of transported amines increases. The operation of the so called "active transport" was also proved, benzyl amine was transported against the concentration gradient, and the whole amount of the guest molecules was transported from the source phase to the receiving phase across the membrane.

Enantioselective transport of chiral amines [phenylethyl amine (PEA), phenyl glycinol] has been studied as well. Slight enantiomer selectivity was found in some cases. The effect on the substituents at the aromatic rings of the macrocycles was examined. The transport of PEA was much faster with the substituted ligands, but the enantioselectivity decreased. The transport of phenyl glycinol also showed some stereoselectivity. The best enantioselectivity with the greatest transported amount of the guest was observed in the case of ligand (*S,S*)-**24** containing *tert*-butyl substituents. Nitro-substitution at the aromatic rings decreased the enantioselectivity and the rate of the transport. Using a crown ether ionophore with (*R,R*) configuration resulted the same enantiomer (*R*) of PEA and phenyl glycinol enriched in the receiving phase. This means that the homochiral complex was transported faster.

Synthesis and pK_a determination was also carried out in the case of achiral proton-ionizable parent crown ethers.

Crown ethers containing a triphenylphosphine oxide [**43**, (*R,R*)-**44**, (*S,S*)-**48**, (*S,S*)-**49**] or a triphenylphosphine [**50**, (*R,R*)-**51**, (*S,S*)-**52**, (*S,S*)-**53**] unit were also synthesized. Two possible synthetic pathways were examined, one when the triphenylphosphine oxide unit was formed before the macrocyclization, and the other one when the third phenyl group was introduced into the crown ether.

A good and robust method for the phosphine oxide reduction to trivalent phosphine was developed. Triethoxy- and trimethoxysilane were used as reducing agents without solvent. This method gives complete conversion and the work-up of the reaction mixture is quite easy. The new macrocycles containing a triphenylphosphine unit can be suitable catalyst ligands in homogeneous catalytic reactions. Some preliminary studies showed interesting complexing properties of these crown ethers.^{12,14,23}