

Zárójelentés az OTKA K62654 számú pályázatról

Az utóbbi évtizedek eredményei egyértelműen igazolták, hogy az élő természetben általánosan fellelhető és létfontosságú molekuláris felismerés jelensége kiváltható viszonylag egyszerű szintetikus gazdamolekulákkal is, mint amilyenek például a koronaéterek.

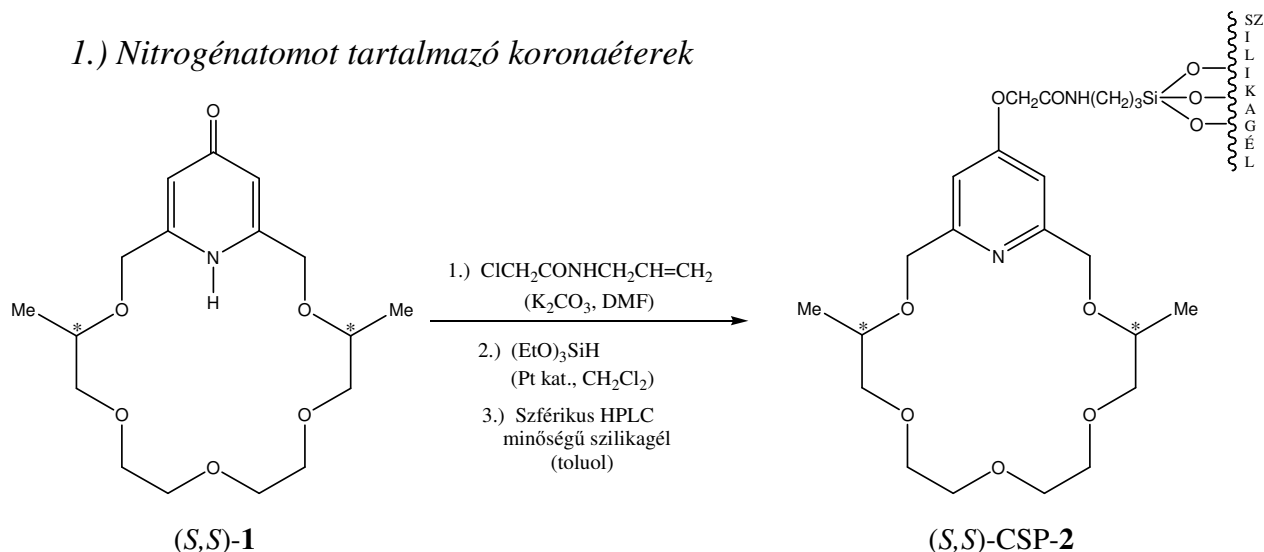
A viszonylag egyszerű szintetikus gazdamolekulákkal végzett ilyen jellegű kutatások nemcsak azért fontosak, mert ezek révén jobban megérthető és megismerhető az élő szervezetekben fellépő bonyolult molekuláris felismerés jelensége, hanem azért is, mert ezek hatékony szenzor- és szelektormolekulák kifejlesztését teszik lehetővé.

A molekuláris felismerés révén létrejött gazdamolekula–vendégmolekula komplexeket nem kovalens kötések, hanem a sztereoelektronos szempontból komplementer csoportok közötti, több ponton át ható másodlagos vagy gyenge kötőerők tartják össze. A komplexek stabilitását növeli, ha minél több ponton minél erősebb másodlagos kölcsönhatások alakulnak ki. A szelektivitást illetően azonban a taszító kölcsönhatásoknak is jelentős szerepük lehet.

Az enantiomer felismerés a molekuláris felismerés egy speciális esetének tekinthető, mely előbbi alatt azt értjük, amikor egy királis gazdamolekula eltérő kölcsönhatásba lép egy királis vendégmolekula két enantiomerjével szemben. Ez az eltérés megmutatkozhat az egymással diasztereomer viszonyban lévő komplexek kialakulásának, illetve disszociációjának sebességében, vagy a már kialakult komplexek stabilitásában.

A kezdetben csak oxigén heteroatomot tartalmazó (un. Pedersen-féle) koronaéterek előállítását és vizsgálatát később kiterjesztették más heteroatomokat (pld. nitrogén-, kén- és foszforatomot) tartalmazó makrociklusokra is nagyobb szelektivitást és szélesebb körű alkalmazást remélve. Az ilyen jellegű kutatásokba kapcsolódtunk be mi is a K62654 számú OTKA pályázat keretében.

1.) Nitrogénatomot tartalmazó koronaéterek

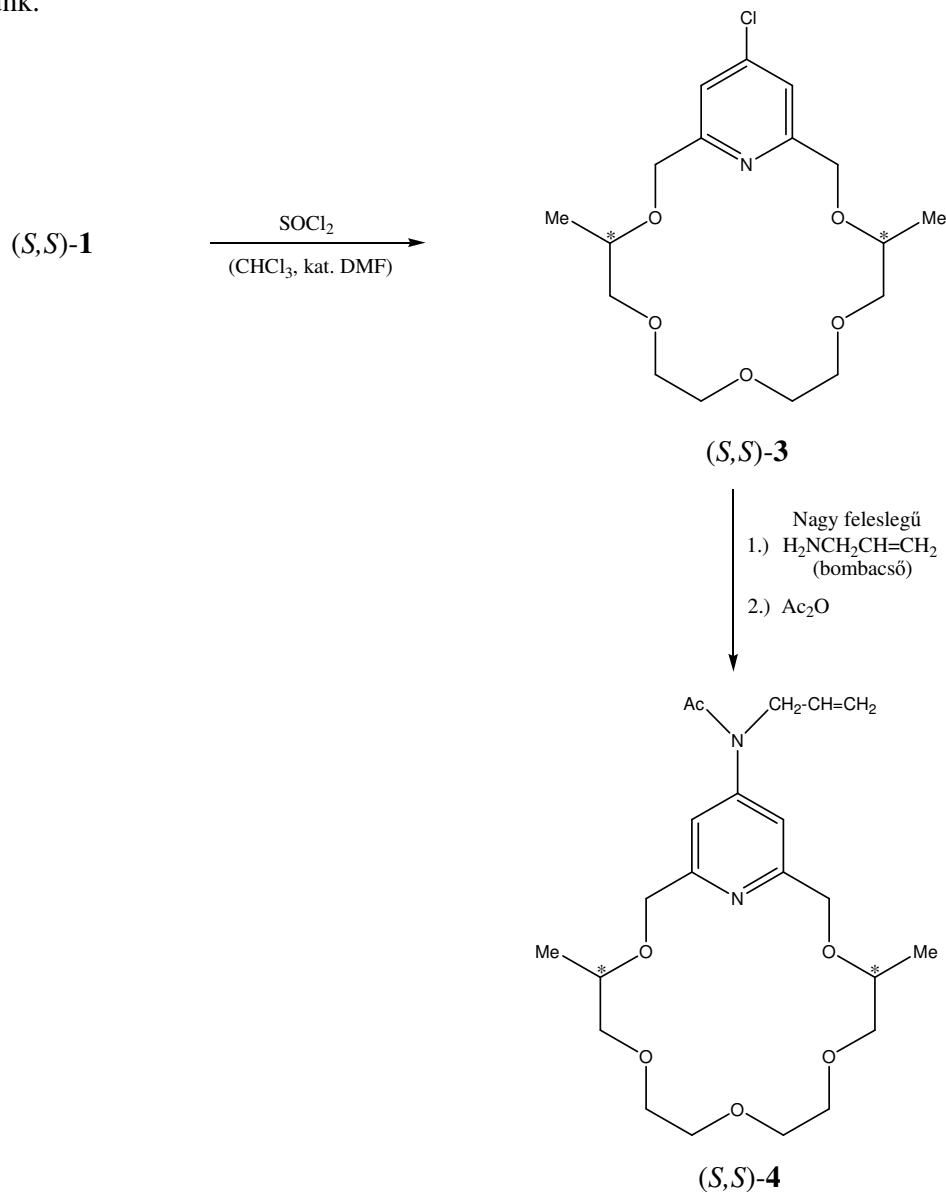


1. ábra

A kutatócsoportunk által korábban már publikált (S,S)-1 piridon–hidroxipiridin tautomer egyensúlyt mutató enantiomertiszta koronaétert [1] először egy kitűnő kemoszelektivitással végrehajtott *O*-alkilezéssel terminális kettőskötésű oldalláncot tartalmazó koronaéter-származékká alakítottuk (ld. 1. ábra), majd ennek egy speciális Pt katalizátor jelenlétében végzett regioszelektív hidroszililezésével jutottunk a trietoxiszilil végcsoporttal rendelkező szelektormolekulához.

Az utóbbit szférikus HPLC minőségű szilikagéllal toluolban forralva rögzítettük kovalens kötésekkel a szilárd hordozóhoz. Az így kapott (*S,S*)-CSP-2 királis állófázis segítségével számos racém protonált primer aminosavat és azok származékait rezolváltuk kitűnő hatékonysággal [2].

Ugyancsak az (*S,S*)-**1** piridono-koronaéterből kiindulva – az (*S,S*)-**3** klórpíridin-koronaéter-származékon keresztül – állítottuk elő az (*S,S*)-**4** terminális kettőskötésű oldalláncot tartalmazó enantiomertiszta szelektormolekulát (ld. 2. ábra) [3], amelyet az 1. ábrán bemutatott módon köthetünk szférikus HPLC minőségű szilikagélhez, hogy királis állófázist kapjunk.

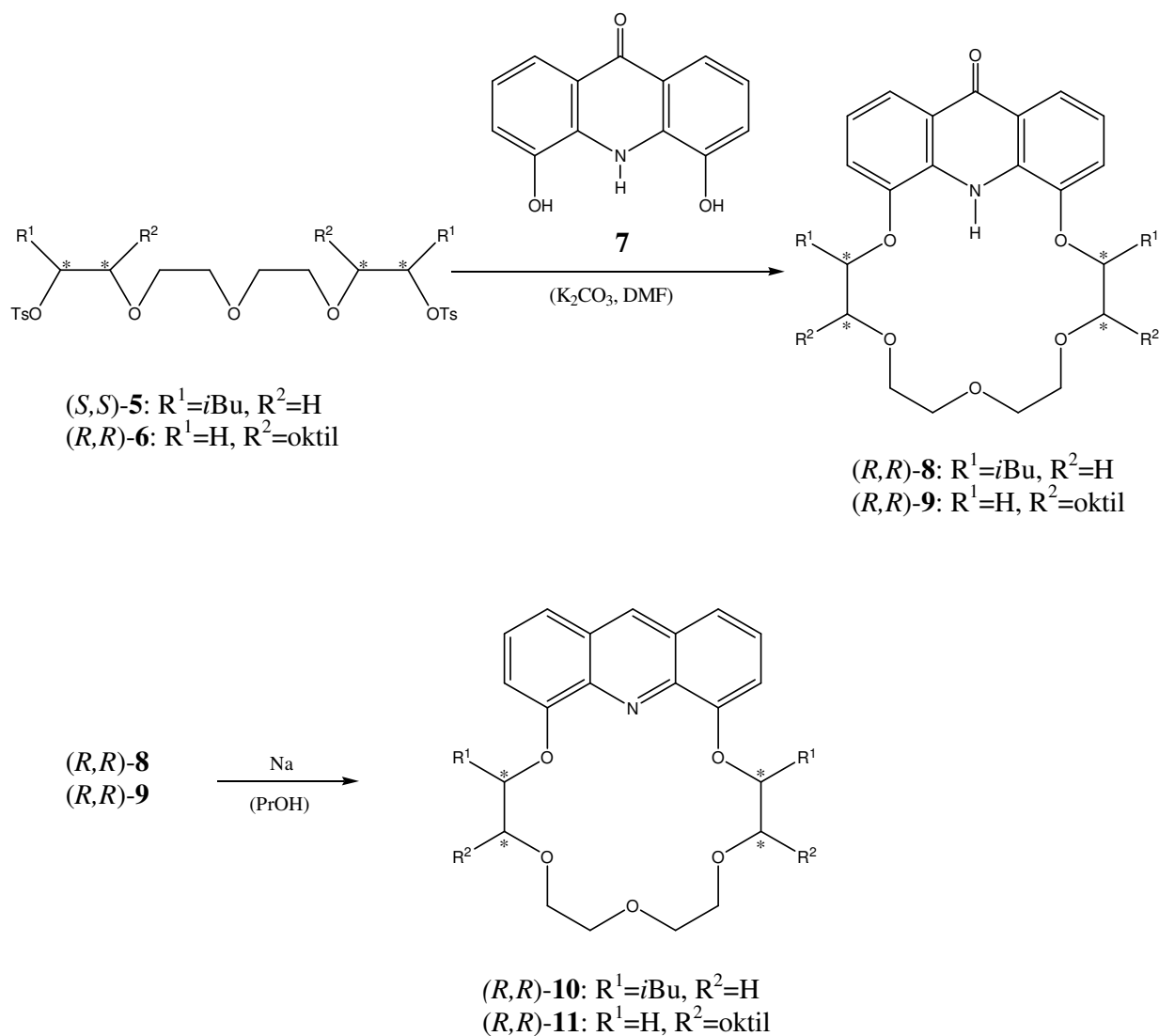


2. ábra

Itt jegyeznénk meg, hogy közölt eljárás [4] alapján az enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éter alapvegyületet (utóbbi esetben a 2. ábrán szereplő (*S,S*)-**3** klóratomja helyett hidrogénatom van) is előállítottuk nagyobb mennyiségben, és a Szegedi Egyetem kutatóival együttműködve kimutattuk, hogy az előnyösen alkalmazható szelektormolekulaként

különböző primer aralkil-aminok enantiomerjeinek elválasztására kapilláris elektroforetikus körülmények között [5].

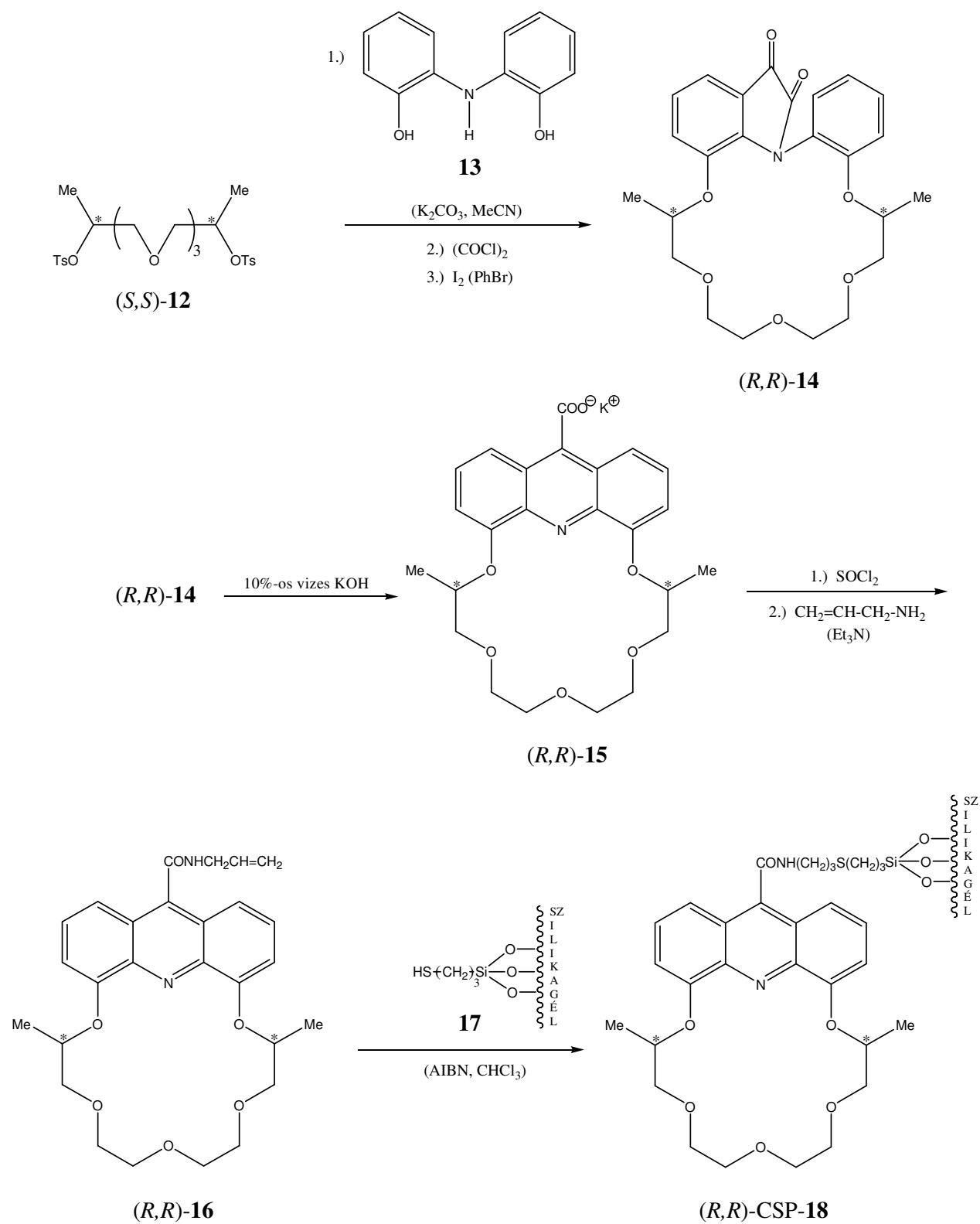
Korábbi vizsgálataink igazolták, hogy a két metilcsoporttal szubsztituált enantiomertizta piridino-koronaéternél a kiterjedtebb π -elektronrendszerrel és merevebb konformációval rendelkező két metilcsoporttal helyettesített enantiomertizta akridino-koronaéter analagon nagyobb enantioszelektivitást mutat protonált primer aralkil-aminok enantiomerjeivel szemben [4, 6]. Ezért a 3. ábrán feltüntetett (R,R) -**10** és (R,R) -**11** enantiomertizta akridino-makrociklusokat [7] és a 4. ábrán látható (R,R) -CSP-**18** királis állófázist [8] is előállítottuk.



3. ábra

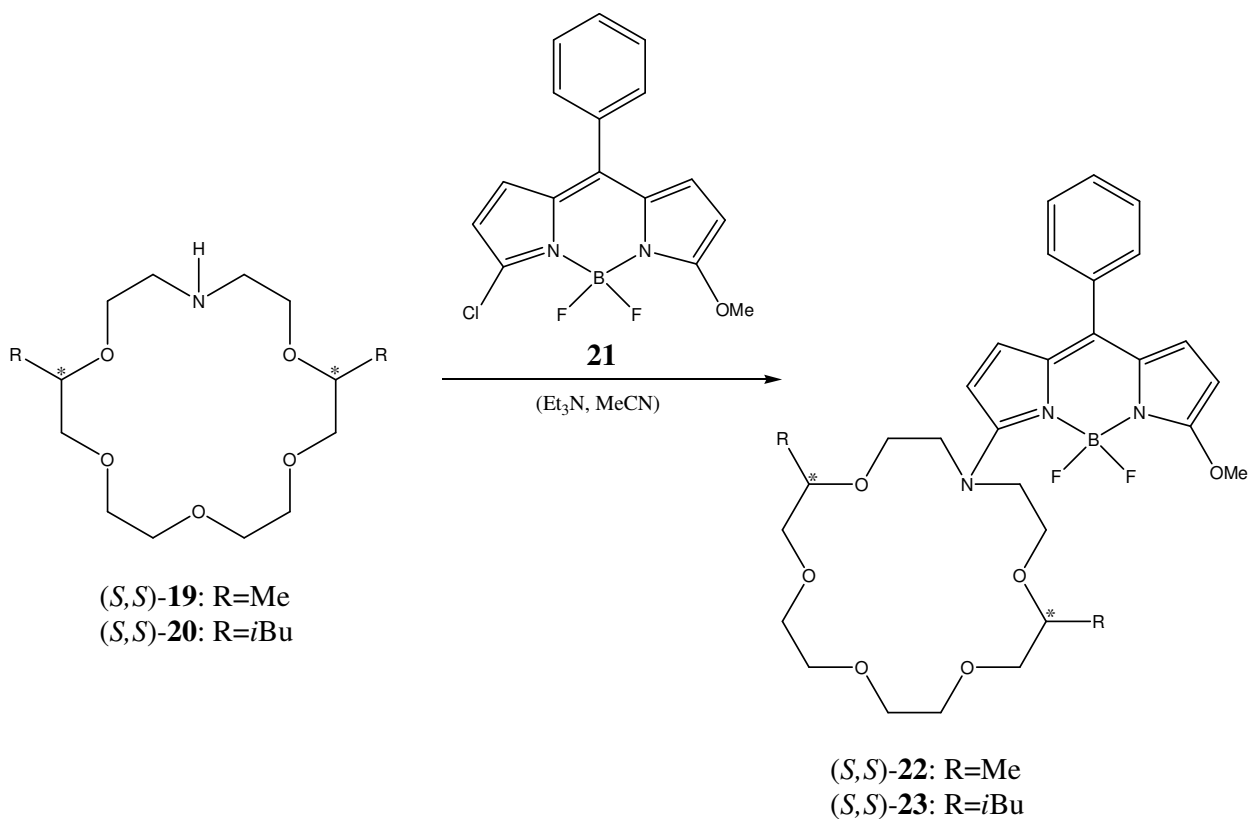
Az (R,R) -**10** koronaéter a potenciometriás mérések szerint figyelemre méltó enantioszelektivitást mutatott a protonált 1-feniletíl-amin enantiomerjeivel szemben, míg az (R,R) -**11** makrociklus kiemelkedő szelektivitással komplexálta az ezüst iont számos fémiónnal összehasonlítva [7].

Az (R,R) -CSP-**18** királis állófázison kitűnő hatásfokkal rezolváltuk a racém protonált 1-(1-naftil)- és 1-(2-naftil)etil-amint nagyhatékonyságú folyadékkromatográfiát alkalmazva [8].



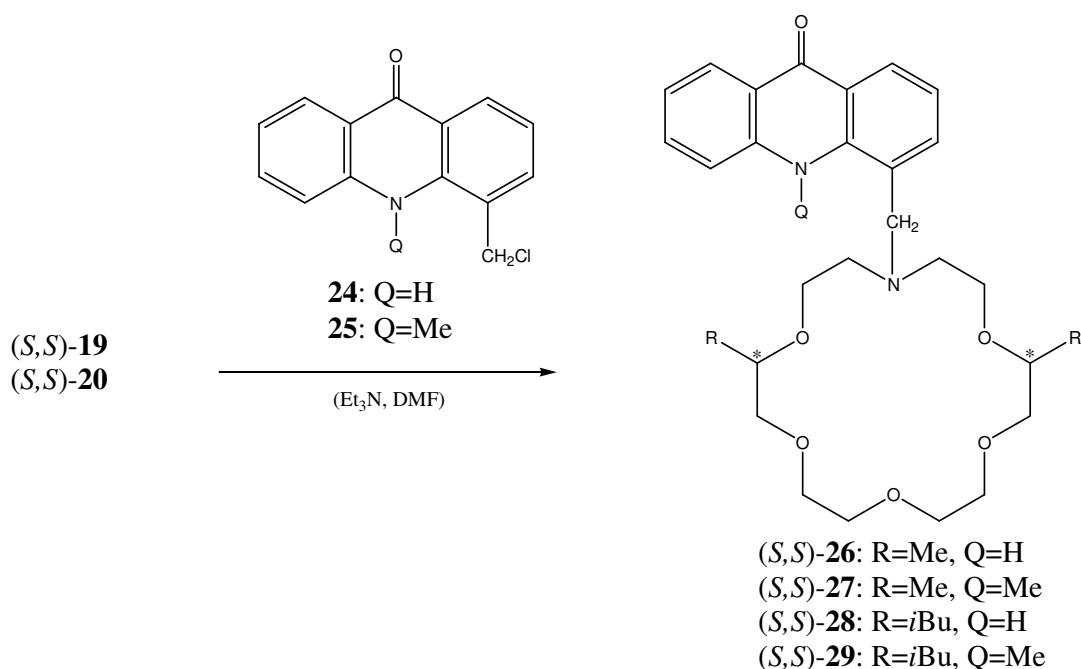
4. ábra

(*S*)-Etil-laktátból, illetve (*S*)-leucinból kiindulva soklépéses szintézissel előállítottuk az (*S,S*)-**19**, illetve az (*S,S*)-**20** új enantiomertiszta monoazakoronaétereket, melyeket a szintén többlépéses reakcióúton nyerhető **21** származékkal kezelve un. BODIPY-vel kapcsolt fluoreszcens kemoszenzorokat [(*S,S*)-**22** és (*S,S*)-**23**] állítottunk elő [9] (ld. 5. ábra). Ez utóbbiak az ICT (intramolecular charge transfer) típusú szenzormolekulák csoportjába tartoznak, és komplexálásuk során a fluoreszcencia intenzitás növekedése mellett az abszorpciós és fluoreszcencia spektrumaikban jelentős sáveltolódás is tapasztalható. Jóllehet ezek a ligandumok csak kis mértékben különböztették meg a protonált primer aminok enantiomerjeit, de igen nagy szelektivitást mutattak kalcium és ólom ionra [9].



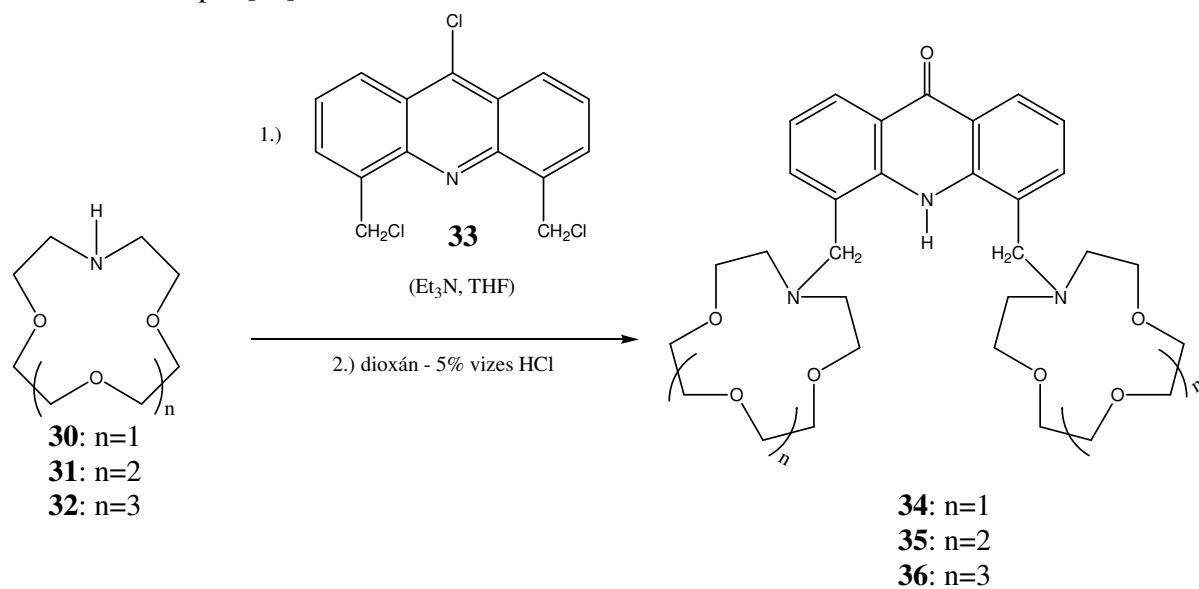
5. ábra

Az (*S,S*)-**19**, illetve az (*S,S*)-**20** makrociklusokat a szintén többlépéses szintézisúton előállított **24** és **25** klórmetilakridinon-származékokkal is reagáltattuk az (*S,S*)-**26**–(*S,S*)-**29** új PET (photoinduced electron transfer) típusú fluoreszcens kemoszenzorokat nyerve [10] (ld. 6. ábra). A PET típusú szenzormolekulákban a fluorofor (pld. akridinon) és a receptor (pld. azakoronaéter) egységeket egy rövid alkilénlánc köti össze, és ezek nagymértékű fluoreszcencia intenzitás növekedést mutatnak kationokkal történő komplexáláskor a szabad ligandumhoz képest, ez által igen érzékeny méréseket biztosítva. Kimutattuk, hogy különösen az (*S,S*)-**28** szenzormolekula igen nagy szelektivitást mutat réz(II) ionra nézve nagyszámú fémionnal összevetve. Sajnos ezek a királis szenzormolekulák sem mutattak számottevő enantioszelektivitást királis protonált primer aminok enantiomerjeivel szemben, valószínűleg a koronaéter gyűrűjének nagyfokú konformációs mobilitása miatt [10].



6. ábra

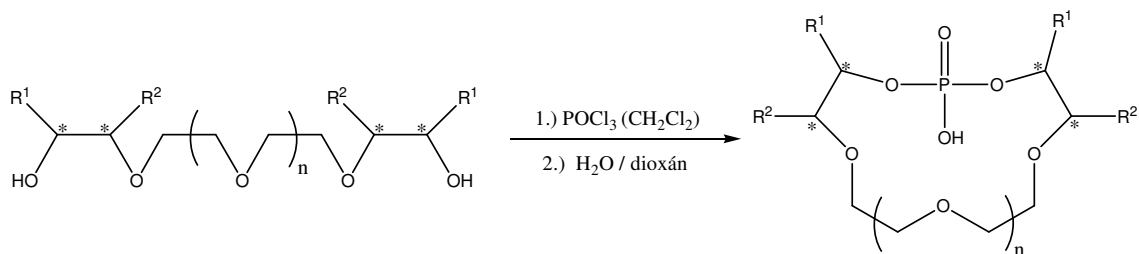
Akridinon fluoreszcens jelzőegységet tartalmazó új bis(azakoronaéter) típusú makrociklusokat (**34**, **35** és **36**, ld. 7. ábra) is szintetizáltunk, különböző üregméretű monoazakoronaéterek (**30–32**) és 9-klór-4,5-bisz(klórmetil)akridin (**33**) reakciójával, majd azt követően a keletkezett 9-klórakridin-származék savas hidrolízisével. Az új **33** triklór-származékot két – mindkét esetben több reakciólépést magában foglaló – úton is előállítottuk. A két monoaza-18-korona-6-éter receptor egységet tartalmazó PET típusú kemoszenzor (**36**) számos fémionnal történő komplexképzését részletesen tanulmányoztuk, és megállapítottuk, hogy mind 1:1 (szendvics komplex), mind 1:2 ligandum–fémion arányú komplexek kialakítására képes [11].



7. ábra

2.) Foszfatomot tartalmazó koronaéterek

A foszfatomot tartalmazó koronaéterek területén kutatómunkánkat a dialkilhidrogén-foszfát, illetve a diarilfoszfinsav egységet tartalmazó optikailag aktív makrociklusok előállítására és vizsgálatára fókuszáltuk. Ezek az ún. „könnyen deprotonálható” (savanyú protont tartalmazó) enantiomertiszta koronaéterek alkalmasak királis szerves primer aminok, aminosavak és azok származékainak enantioszelektív komplexképzésére és aktív (a koncentrációgradiens ellenében is működő) transzportjára. Az aktív transzport megvalósításához az szükséges, hogy egy vizes adófázis / lipofil folyadékmembrán / vizes szedőfázis rendszer (a vizes adó- és szedőfázist üvegfal, illetve lipofil folyadékmembrán választja el) [12] előbbi határfelületén az ionofor (pld. koronaéter) megkösse, az utóbbinál pedig elérse a lipofil folyadékmembránon keresztül szállított amint. Ezt a feltételt olyan lipofil enantiomertiszta savanyú protont tartalmazó koronaéterek alkalmazásával valósíthatjuk meg, melyek pK_a értéke kisebb az adófázisba tett racém aminnál sőt alkotó savnál (pld. ecetsav), viszont nagyobb, mint a szedőfázisba juttatott savé (pld. sósav). Hangsúlyozandó, hogy a koronaéternek elegendően lipofilnek kell lennie ahhoz, hogy mind szabad, mind komplexált formájában kizárólag a lipofil folyadékmembránban tartózkodjon. Az egyes protonált amin enantiomerek és az enantiomertiszta koronaéter anion alkotta diasztereomer komplexek tulajdonságai eltérően, a szedőfázisban (amely az adófázisba bevitt protonált racém amin móljának fele mennyiségű erős savat pld. sósavat tartalmaz) az egyik enantiomer ammónium só nagyobb mennyiségben lesz jelen, mint a másik. Mivel a dialkilhidrogén-foszfát és a diarilfoszfinsav egységet tartalmazó koronaéterek pK_a értékei 3 körül vannak, ezek a könnyen deprotonálható ionoforok alkalmasnak tűntek racém aminok, aminosavak és azok származékainak rezolválására enantioszelektív transzport révén.

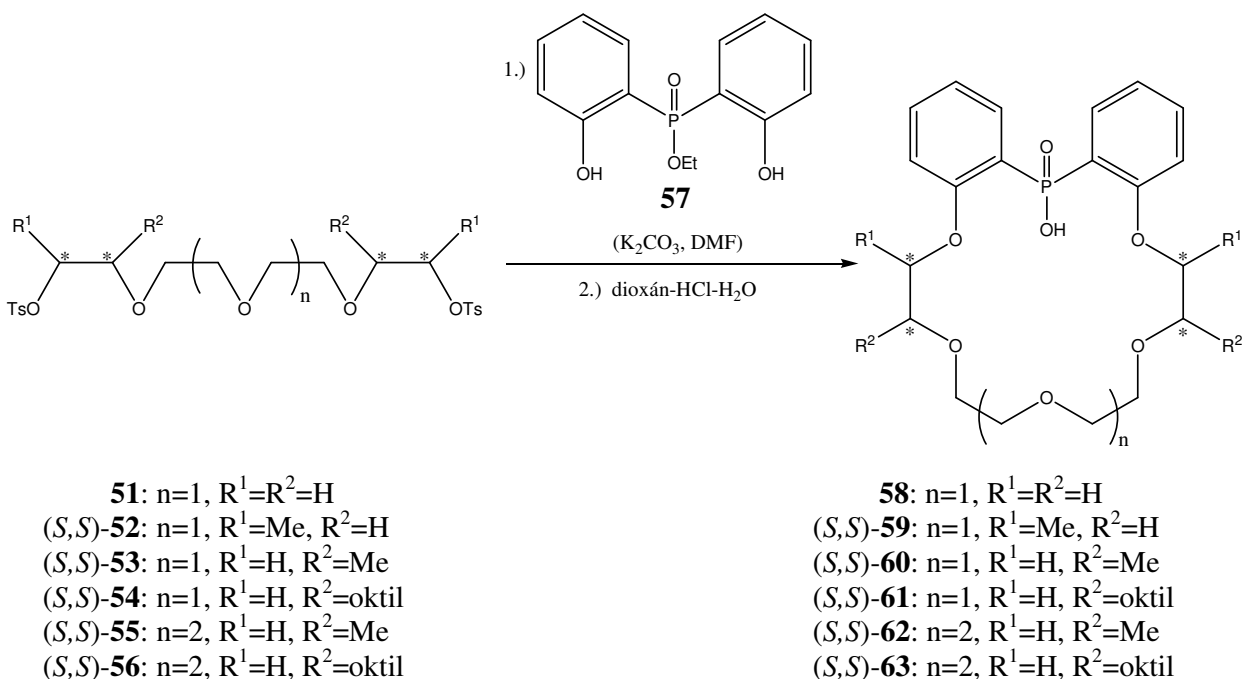


(*S,S*)-**37**: $n=1$, $R^1=H$, $R^2=iBu$
 (*S,S*)-**38**: $n=2$, $R^1=H$, $R^2=Me$
 (*S,S*)-**39**: $n=2$, $R^1=Me$, $R^2=H$
 (*S,S*)-**40**: $n=2$, $R^1=H$, $R^2=iBu$
 (*S,S*)-**41**: $n=2$, $R^1=iBu$, $R^2=H$
 (*S,S*)-**42**: $n=2$, $R^1=H$, $R^2=oktil$
 (*S,S*)-**43**: $n=2$, $R^1=oktil$, $R^2=H$

(*S,S*)-**44**: $n=1$, $R^1=H$, $R^2=iBu$
 (*S,S*)-**45**: $n=2$, $R^1=H$, $R^2=Me$
 (*S,S*)-**46**: $n=2$, $R^1=Me$, $R^2=H$
 (*S,S*)-**47**: $n=2$, $R^1=H$, $R^2=iBu$
 (*S,S*)-**48**: $n=2$, $R^1=iBu$, $R^2=H$
 (*S,S*)-**49**: $n=2$, $R^1=H$, $R^2=oktil$
 (*S,S*)-**50**: $n=2$, $R^1=oktil$, $R^2=H$

8. ábra

Ezért mi a 8. ábrán bemutatott enantiomertiszta dialkilhidrogén-foszfát [13], illetve a 9. ábrán feltüntetett diarilfoszfinsav [14, 15] egységet tartalmazó ionoforokat szintetizáltuk.



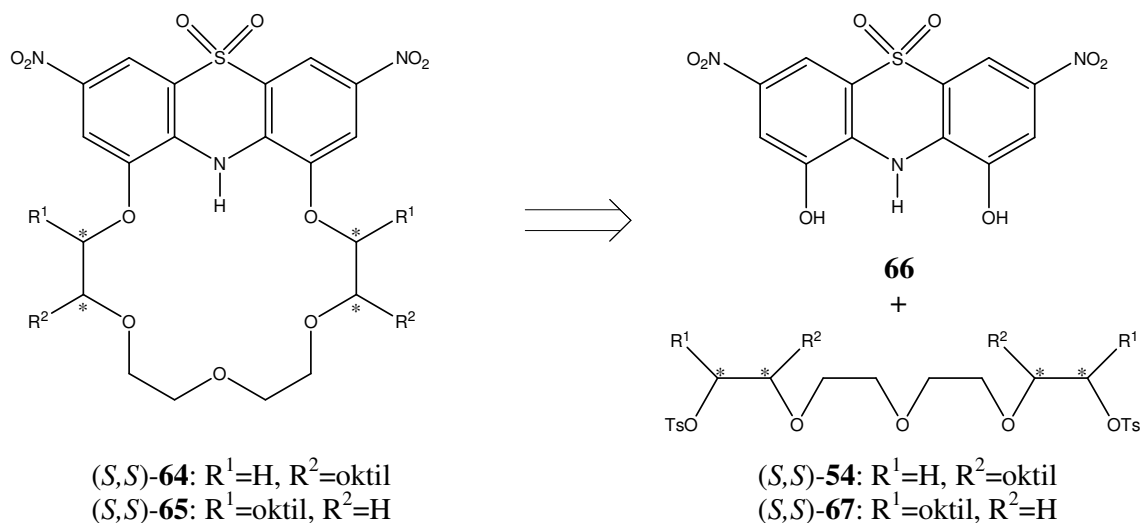
9. ábra

Az utóbbiak akirális analogonját (**58**, ld. 9. ábra) szintén előállítottuk, és egykristály röntgendiffrakciós, valamint cirkuláris dikroizmus (CD) spektroszkópiai mérések alapján igazoltuk, hogy az kristályos állapotban, illetve apoláris oldószerben a foszfinsav egységek hidrogénkötései által összetartott dimerként van jelen [16].

Elkezdtük a 9. ábrán feltüntetett diarilfoszfinsav egységet tartalmazó enantiomertiszta koronaéterek 1-(1-naftil)- és 1-(2-naftil)etil-amin enantiomerjeivel történő enantioszelektív komplexképzésének vizsgálatát CD spektroszkópia segítségével. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy a fenilgyűrűktől távolabb elhelyezkedő alkilcsoportokat tartalmazó koronaétereknek [(*S,S*)-**60**–(*S,S*)-**63**] nagyobb az enantioszelektivitása, és utóbbi növekszik a makrociklus üregméretének növekedésével [15].

3.) Kísérletek kénatomot tartalmazó koronaéterek előállítására

A K62654 számú OTKA pályázatban tervbe vettük az (*S,S*)-**64** és (*R,R*)-**65** képletszámmal jelölt (ld. 10. ábra) kénatomot tartalmazó enantiomertiszta deprotonálható lipofil koronaéterek előállítását. Ehhez az (*S,S*)-**54** és (*S,S*)-**67** enantiomertiszta tetraetilén-glikoldiitolátokon kívül az eddig még nem publikált **66** kulcsvegyület előállítására volt szükség. Ezt két úton (3a. és 3b.) próbáltuk előállítani, sajnos eddig sikertelenül.

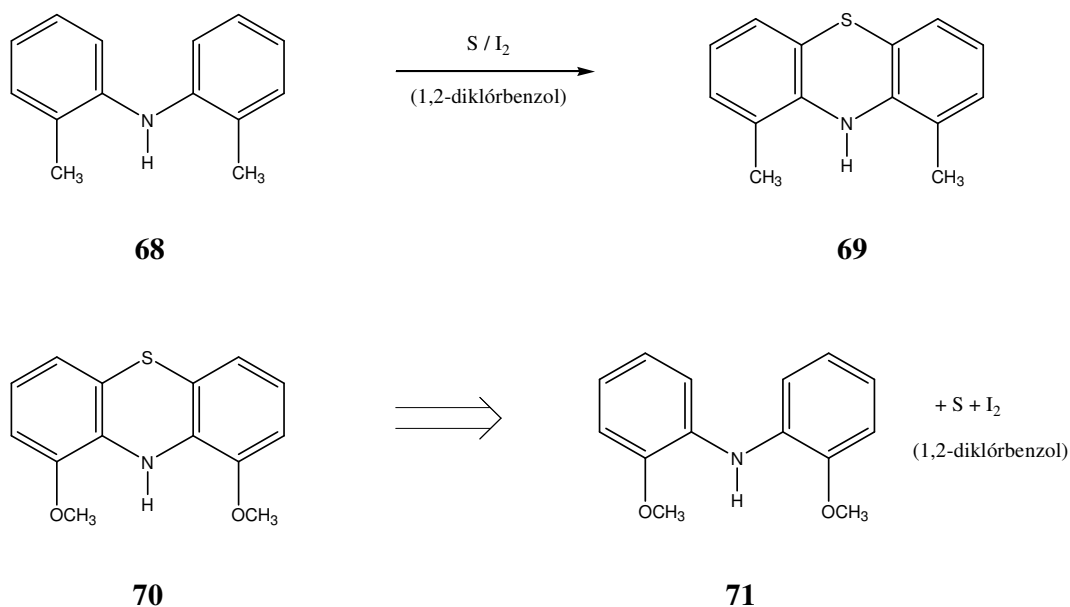


10. ábra

3a.) Kísérletek a **66** kulcsintermedier előállítására 2,2'-dimetoxidifenil-aminból

A szakirodalomban leírták az 1,9-dimetilfentiazin (**69**) előállítását 2,2'-dimetildifenil-aminból kénpor és jód jelenlétében 1,2-diklórbenzolban [17].

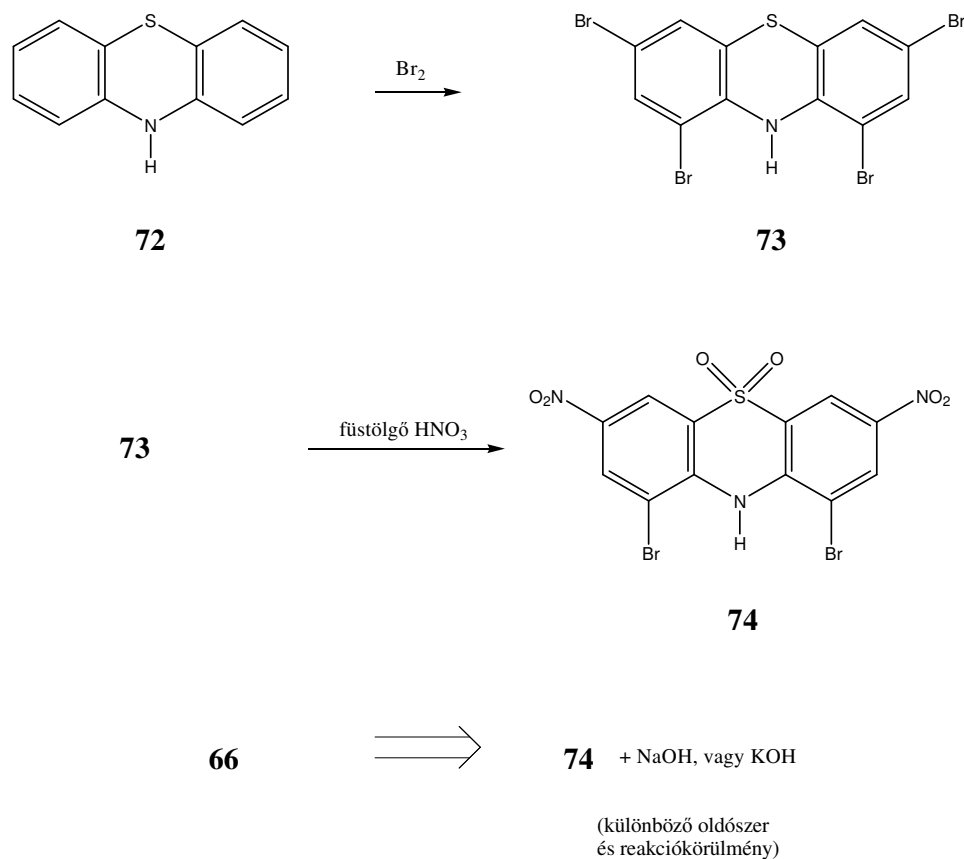
Az utóbb idézett közleményben leírt körülmények között, valamint azok szisztematikus változtatásával 2,2'-dimetoxidifenil-aminból kiindulva igen sok reakciót végeztünk el, de sajnos egyik esetben sem sikerült a nagyszámú reakciótermékből a várt anyagot izolálni (ld. 11. ábra).



11. ábra

3b.) Kísérletek a **66** kulcsintermediert előállítására fentiazinból

A **66** kulcsintermediert megkíséreltük előállítani a kereskedelemből könnyen beszerezhető és igen olcsó fentiazinból is. A szakirodalomban leírják a fentiazin (**72**) átalakítását 1,3,7,9-tetrabrómfentiazinná (**73**) a fentiazin és bróm reakciójával ecetsavban [18] (ld. 12. ábra). Később azt is közölték, hogy a **73** tetrabrómvegyület füstölgő salétromsavval 1,9-dibróm-3,7-dinitro-fentiazin-10-dioxiddá (**74**) alakul [19]. A **74** dibróm-dinitro-származékot sikerült az irodalmi eljárások alapján fentiazinból előállítanunk. Előbbit nátrium-, illetve kálium-hidroxiddal metanolban, etanolban, vízben és etilén-glikolban, a reakciókörülmények széles határok között történő változtatásával kezeltük, de vagy nem történt átalakulás, vagy számos termék képződött, amelyek közül egyik sem bizonyult a **66** kulcsintermediereknek.



12. ábra

- [1] Horváth, G.; Huszthy, P.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4573-4583.
- [2] Farkas, V.; Tóth, T.; Orosz, G.; Huszthy, P.; Hollósi, M.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1883-1889.
- [3] Tóth, T.; Huszthy, P.; Kupai, J.; Nyitrai, J.: *ARKIVOC*, **2008**(iii), 66-79.
- [4] Izatt, R. M.; Wang, T. M.; Hathaway, J. K.; Zhang, X. X.; Curtis, J. C.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y.; Huszthy, P.: *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1994**, *17*, 157-175.
- [5] Ilisz, I.; Iványi, R.; Pataj, Z.; Kupai, J.; Huszthy, P.; Szatmári, I.; Fülöp, F.; Péter, A.: *Chromatographia*, **2010**, *71*, S115-S119.
- [6] Prodi, L.; Boletta, F.; Montalti, M.; Zaccheroni, N.; Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B.: *New J. Chem.*, **2000**, *24*, 781-785.
- [7] Kertész, J.; Huszthy, P.; Kormos, A.; Bertha, F.; Horváth, V.; Horvai, G.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1883-1889.
- [8] Lakatos, S.; Fetter, J.; Bertha, F.; Huszthy, P.; Tóth, T.; Farkas, V.; Orosz, G.; Hollósi, M.: *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1012-1022.
- [9] Móczár, I.; Huszthy, P.; Maidics, Z.; Kádár, M.; Tóth, K.: *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8250-8258.
- [10] Móczár, I.; Huszthy, P.; Mezei, A.; Kádár, M.; Nyitrai, J.; Tóth, K.: *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 350-358.
- [11] Móczár, I.; Peragovics, Á.; Baranyai, P.; Tóth, K.; Huszthy, P.: *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2953-2960.
- [12] Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.; Huszthy, P.; Nakatsuji, Y.; Biernat, J. F.; Koyama, H.; McDaniel, C. W.; Wood, S. A.; Nielsen, R. B.; LindH, G. C.; Bruening, R. L.; Lamb, J. D.; Christensen, J. J.: *Studies in Organic Chemistry*, **1986**, *31*, 553-560.
- [13] Kovács, I.; Huszthy, P.; Bertha, F.; Sziebert, D.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2538-2547.
- [14] Huszthy, P.; Farkas, V.; Tóth, T.; Székely, G.; Hollósi, M.: *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10107-10115.
- [15] Székely, G.; Csordás, B.; Farkas, V.; Kupai, J., Tóth, T.; Hollósi, M.; Nyitrai, J.; Huszthy, P.: *Közlemény összeállítás alatt*.
- [16] Székely, G.; Farkas, V.; Párkányi, L.; Tóth, T.; Hollósi, M.; Huszthy, P.: *Struct. Chem.*, **2010**, *21*, 277-282.
- [17] Lucarini, M.; Pedrielli, P.; Pedulli, G. F.; Valgimigli, L.; Gimes, D.; Tordo, P.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11546-11553.

[18] Bodea, C.; Raileanu, M.: *Justus Liebigs Anallen der Chemie*, **1960**, *631*, 194-198.

[19] Bodea, C.; Farcasan, V.; Oprean, I.: *Zhurnal Obschej Khimii*, **1964**, *34*, 2369-2371
(*Chem. Abstr.* **1964**, *61*, 9493e)