

Sokszínű koronaéter-kutatás egy „Szürke” laborban

– Válogatás a Szupramolekuláris Kémia Kutatócsoport utóbbi néhány évben elért eredményeiből –

KISFALUDI Péter,^a JÁVOR Bálint,^a ÁDÁM Bálint Árpád,^a VEZSE Panna,^a
SZABÓ-SZENTJÓBI Hajnalka,^a SZEMENYEI Balázs,^a GOLCS Ádám,^{a,b,c} MÓCZÁR Ildikó,^a
TÓTH Tünde,^{a,d} HUSZTHY Péter^{a,*}

^a Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Műegyetem rkp. 3., 1111 Budapest, Magyarország

^b Gyógyszerészeti Intézet, Semmelweis Egyetem, Högyes Endre utca 9., 1092 Budapest, Magyarország

^c Farmakológiai és Gyógyszerkutatás-fejlesztési Központ, Semmelweis Egyetem, Üllői út 26., 1085 Budapest, Magyarország

^d HUN-REN Energiatudományi Kutatóközpont, Konkoly-Thege Miklós út 29-33., 1121 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

Jelenlegi laboratóriumunk elnevezése „Szürke Labornak” Zemplén Géza professzor tanszékvezetésének idejére nyúlik vissza. Zemplén professzor, a BME Szerves Kémia Tanszékének megalapítója és első tanszékvezetője a szénhidrátok kutatásán kívül nagyon fontosnak tartotta a flavonoidkémia művelését is, és megbízta Farkas Loránd professzort egy ezzel a témával foglalkozó kutatócsoport létrehozásával^{1,2}. A Flavonoidkémiai Kutatócsoport az 1950-es évektől kezdődően a Szürke Laborban fejtette ki igen sikeres tevékenységét. Sikereik közül kiemelendő egy csontritkulás ellen gyógyszerré kifejlesztett készítmény, az Osten® (Ipriflavon, Osteochin) előállítása.

A Szürke Labor a nevét onnan kapta, hogy a bútorok és berendezések legnagyobb része szürke színű volt.

Az 1990-es évek elején a Flavonoidkémiai Kutatócsoport számos tagja más helyen folytatta munkáját. Ekkor indult a Szürke Laborban egy új kutatási irány a szupramolekuláris kémia területén: a koronaéter-típusú makrociklusok szintézise, molekuláris felismerőképessége és alkalmazása³.

Ezen kutatások nemcsak szerteágazó voltak miatt, de a vegyületek eltérő színe okán is tekinthetők sokszínűnek.

A jelen közlemény a Szürke Laborban működő Szupramolekuláris Kémia Kutatócsoport utóbbi néhány évben folytatott kutatásaiból egy válogatást kíván bemutatni. A szerzők három fő tématerületen elért eredményeiket ismertetik, természetesen nem a teljesség igényével: 1.) Piridinegységet tartalmazó makrociklusok. 2.) Akridin- és akridonegységet tartalmazó makrociklusok. 3.) Foszforatomot tartalmazó makrociklusok.

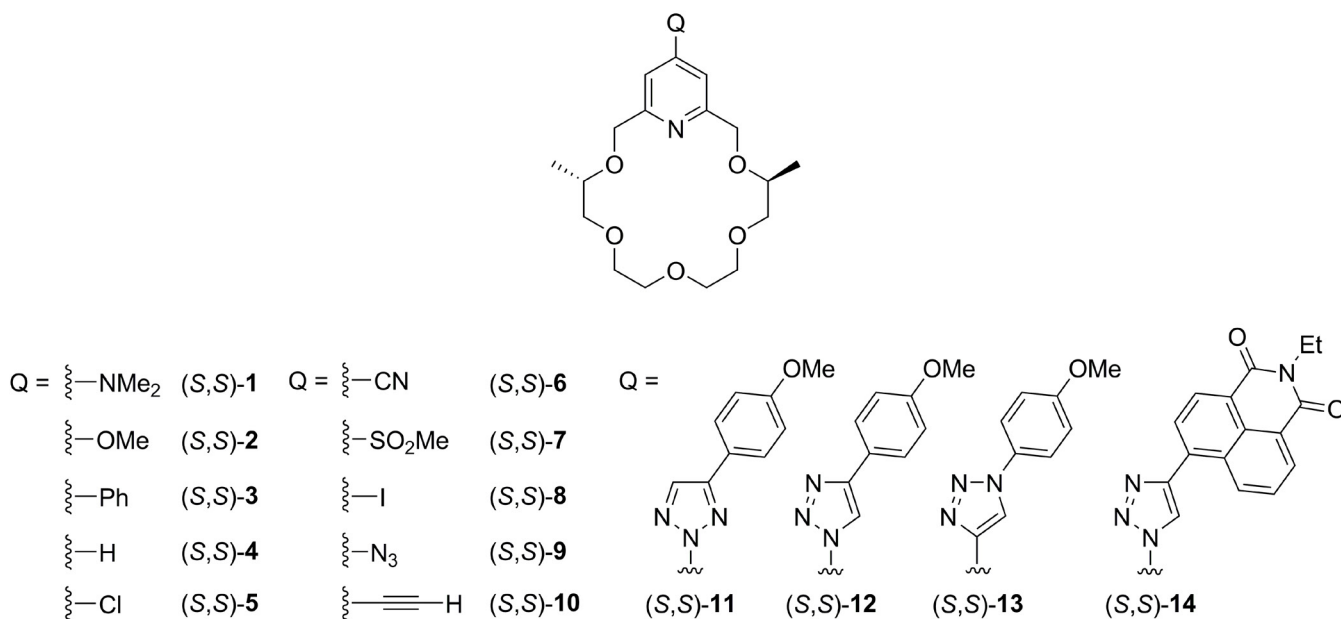
2. Piridinegységet tartalmazó makrociklusok

Kutatócsoportunkban piridinegységet tartalmazó koronaéterek szintézisével és vizsgálatával is foglalkozunk. Több királis piridino-18-korona-6-étert állítottunk elő, amelyek a kiralitáscentrumokon metil- vagy izobutil- vagy *terc*-butilcsoportokat, valamint a piridingyűrű 4-es helyzetében különféle szubsztituenseket tartalmaznak.

2.1. Egy piridinegységet tartalmazó koronaéterek

Egyik kutatási irányunk volt a piridingyűrű 4-es helyzetében különböző elektronikus hatású (dimetilamino, metoxi, fenil, hidrogén, klór, ciano és metánszulfonil) egységeket tartalmazó piridino-18-korona-6-éterek ((*S,S*)-**1**–(*S,S*)-**7**) előállítása, amelyek a kiralitáscentrumokon metilcsoportokat hordoznak. Az (*S,S*)-**4** szubsztituálatlan koronaétert⁴, valamint az (*S,S*)-**5** klór⁵- és az (*S,S*)-**2** metoxi⁶-származékokat kutatócsoportunkban már korábban előállították, míg az (*S,S*)-**1** dimetilamino-, az (*S,S*)-**3** fenil- és az (*S,S*)-**7** metánszulfonil-csoportokat tartalmazókat elsőként állítottuk elő, az (*S,S*)-**6** cianoszármazék⁷ előállítására pedig új szintézisutat dolgoztunk ki⁸, utóbbi esetben Kollár Lászlóval és Takács Attilával együttműködve (**1. Ábra**). Vizsgáltuk a szubsztituensek hatását az enantiomerfelismerő-képességre. Biczók Lászlóval és Miskolczy Zsomborral együttműködve izotermális titrálósos kalorimetriával, acetonnitril oldószerben meghatároztuk a királis primer ammónium-sókkal (PEA és NEA, **2. Ábra**) képzett komplexeik stabilitási állandóit, és a komplexképződés entalpia- és entrópiaváltozását. A szubsztituens elektronszívó hatásának növekedésével a komplexstabilitási állandók csökkentek, ahogy a gazda- és a vendégmolekula közötti hidrogénkötések gyengébbek lettek. A korábbi vizsgálatoknál már tapasztalt heterokirális preferenciát számszerűsítő $\Delta\log K$ érték a PEA (1-feniletil-amin–hidrogén-perklorát) esetében csökkent, a NEA (1-(naftalin-1-il)etil-amin–hidrogén-perklorát) esetében nőtt, amennyiben a piridingyűrű 4-es helyzetű csoportját elektronszívó csoportra cseréltük, feltehetően a π – π kölcsönhatás növekedése miatt a NEA esetében⁸.

* Tel.: +36 1 463 2111; e-mail: huszthy.peter@vbk.bme.hu

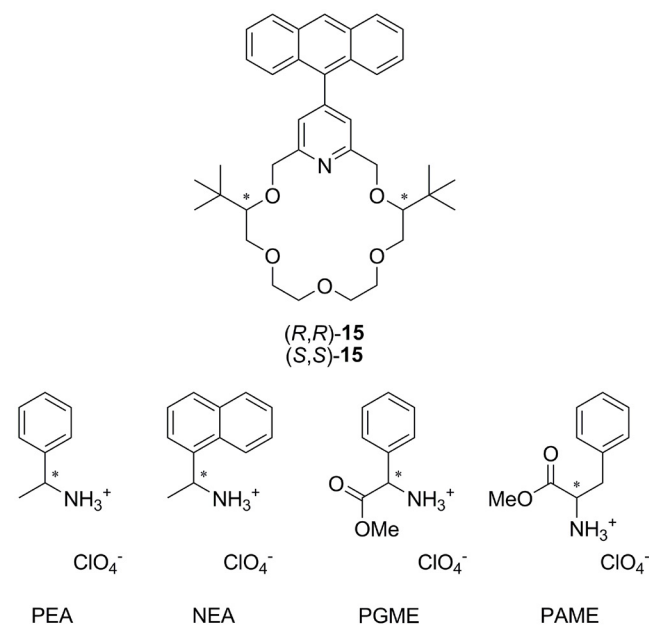


1. Ábra. A piridingyűrű 4-es helyzetében különböző csoportokkal szubsztituált, a kiralitáscentrumokon metilcsoportokat tartalmazó enantiomertiszta piridino-18-korona-6-éterek

2.2. Fluorofor egységet tartalmazó piridino-koronaéterek

Már régóta egy másik kutatási irány csoportunkban a fluorofor egységet tartalmazó koronaéterek szintézise és vizsgálata. Az (S,S)-8 jódegyületből⁵ sikerült előállítanunk az (S,S)-9 azidot és *Sonogashira*-kapcsolás útján az (S,S)-10 etinilszármazékot, ami lehetőséget teremtett arra, hogy klikk-reakcióval 1,2,3-triazol csoporton keresztül vigyük be szubsztituenseket⁹. Így állítottuk elő az (S,S)-12 és (S,S)-13 4-metoxifenil, valamint az (S,S)-14 1,8-naftálimid egységet tartalmazó származékokat. Előállítottunk továbbá egy *N*-2-ariltriazol egységet tartalmazó koronaétert is ((S,S)-11) a 4-(4-metoxifenil)-1,2,3-triazol *N*-arilezésével (1. Ábra). Így fluoreszcens szenzormolekulákhoz jutottunk, amelyek enantiomerfelismerő-képességét királis primer ammóniumsók enantiomerjeivel (2. Ábra) szemben, acetonitril oldószerben, UV-látható és fluoreszcencia spektroszkópiával vizsgáltuk. Az (S,S)-14 naftálimid fluorofort tartalmazó koronaéter nem mutatott emissziós spektrális választ a vendégmolekulák hozzáadására, csak a NEA esetén kb. 20%-os csökkenést. Az (S,S)-11 és (S,S)-12 koronaéterek jelentős fluoreszcencia-kioltást mutattak komplexképzés hatására. Az (S,S)-13 szenzormolekula titrálásakor a szabad ligandum emissziós sávjának kioltása mellett egy intenzívebb, nagyobb hullámhosszak irányába eltolódott emissziós sáv megjelenését tapasztaltuk. Az utóbbi spektrumalak a ligandum protonált formájának kialakulására utalt, amely gerjesztett állapotban, a hidrogénkötéses komplexekből kiindulva történt. A koronaéterek jelentős szelektivitást és heterokirális preferenciát mutattak a PEA és/vagy NEA enantiomerjeivel szemben. A PGME (fenilglicin-metilészter-hidrogén-perklorát) enantiomer-

jeivel szemben is a PEA és NEA sókhoz hasonló enantiomer-preferencia látható a kiralitáscentrumhoz kapcsolódó szubsztituensek térbeli elrendeződése alapján, azonban a CIP nomenklátúra miatt eltérő a csoportok rangsorolása. A PAME (fenilalanin-metilészter-hidrogén-perklorát) enantiomerjeivel szemben egyik gazdamolekula sem mutatott megkülönböztető-képességet, ami a vendégmolekula aromás gyűrűje és kiralitáscentruma közötti metilcsoport jelenlétével magyarázható⁹.



2. Ábra. A piridingyűrű 4-es helyzetében antracén fluorofort és a kiralitáscentrumokon *tert*-butilcsoportot tartalmazó gazdamolekulák ((R,R)-15, (S,S)-15), és a vizsgálatokhoz használt vendégmolekulák

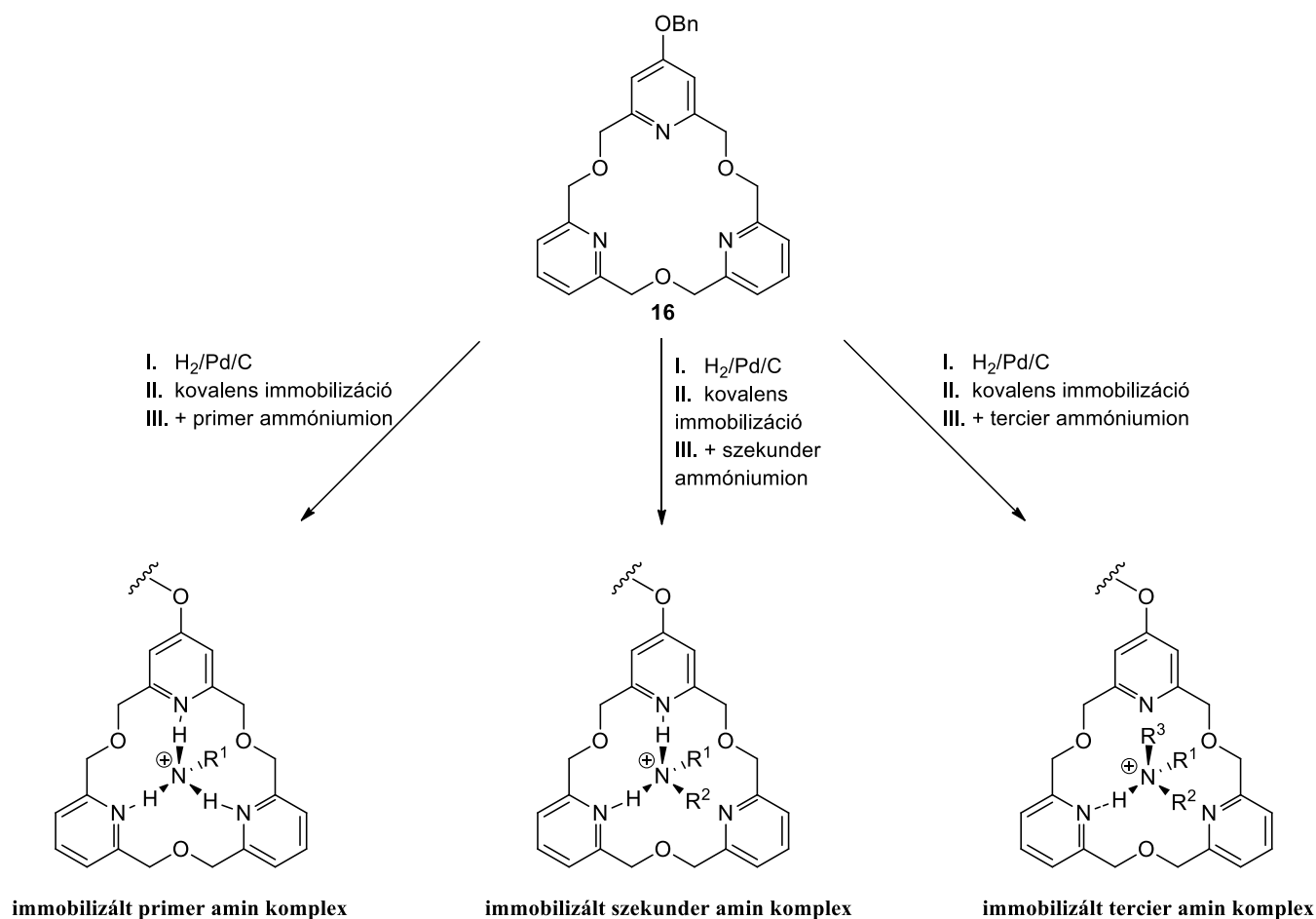
Továbbá előállítottunk két, egymással enantiomer viszonyban lévő, a kiralitáscentrumokon *terc*-butilcsoportot tartalmazó koronaétert ((*R,R*)-**15** és (*S,S*)-**15**), melyek a piridinyűrű 4-es helyzetében antracén fluoroforral rendelkeztek (**2. Ábra**)¹⁰. Ezen szenzormolekulák enantiomerfelismerő-képességét PEA, NEA, PGME és PAME vendégmolekulák enantiomerjeivel szemben, acetonitril oldószerben, UV-látható és fluoreszcencia spektroszkópiával vizsgáltuk. Kíváncsiak voltunk a *terc*-butilcsoportok és az antracénegység együttes hatására. Az (*R,R*)-**15** és (*S,S*)-**15** koronaéterek PEA és NEA sókkal történő titrálásakor nagymértékű fluoreszcencia-kioltást tapasztaltunk. A koronaéterek ezen vendégmolekulákkal alkotott komplexeinek stabilitási állandói jelentősen kisebbek voltak, mint a metil- vagy izobutilcsoportokat tartalmazó piridino-18-korona-6-éter-származékok¹¹ esetén. Ez a megfigyelés összhangban van a korábban előállított *terc*-butilcsoporttal szubsztituált piridino-18-korona-6-éterek viselkedésével, amit a csoportok nagyobb sztérikus tasztítása okoz. Az (*R,R*)-**15** és (*S,S*)-**15** koronaéterek említett csökkent komplexképző-képessége, illetve a PGME és PAME sók savasabb tulajdonsága azt eredményezte, hogy ezen sók protonálták a ligandumokat komplexképződés helyett (a PEA és NEA sók esetén részleges, kb. 30%-os protonálódás történt). A korábban előállított *terc*-butilcsoportot tartalmazó koronaéterek esetében a na-

gyobb sztérikus tasztítás nagyobb enantiomerfelismerő-képességet eredményezett, mint a metil- vagy izobutilcsoportot tartalmazó származékoknál. Ezzel szemben az (*R,R*)-**15** és (*S,S*)-**15** antracénegységet tartalmazó analogonok megkeletésünkre nem mutattak enantiomerszelektivitást a PEA enantiomerjeivel szemben, illetve csak közepeset a NEA enantiomerjeivel szemben, melyek jelentősen kisebbek, mint a korábban előállított, metil- vagy izobutilcsoportot és antracén fluorofort tartalmazó származékok¹¹ esetén, mely okának felderítése további vizsgálatot igényel^{10,11}.

A 2.2. fejezetben ismertetett eredmények esetén a komplexstabilitási állandók és pK_a értékek meghatározását Baranyai Péterrel együttműködve végeztük.

2.3. Három piridinegységet tartalmazó koronaéterek

Új, kovalensen rögzíthető trisz(piridino)-koronaétert (**16**) állítottunk elő, amelyet különböző rendűségű aminok elválasztására alkalmaztunk. A célunk egy olyan elválasztási eljárás kifejlesztése volt, amely képes primer, szekunder és tercier aminok hatékony megkülönböztetésére és elválasztására (**3. Ábra**).



3. Ábra. A **16** szelektormolekula és különböző mértékben *N*-szubsztituált protonált aminok komplexeinek eltérő számú H-kötései

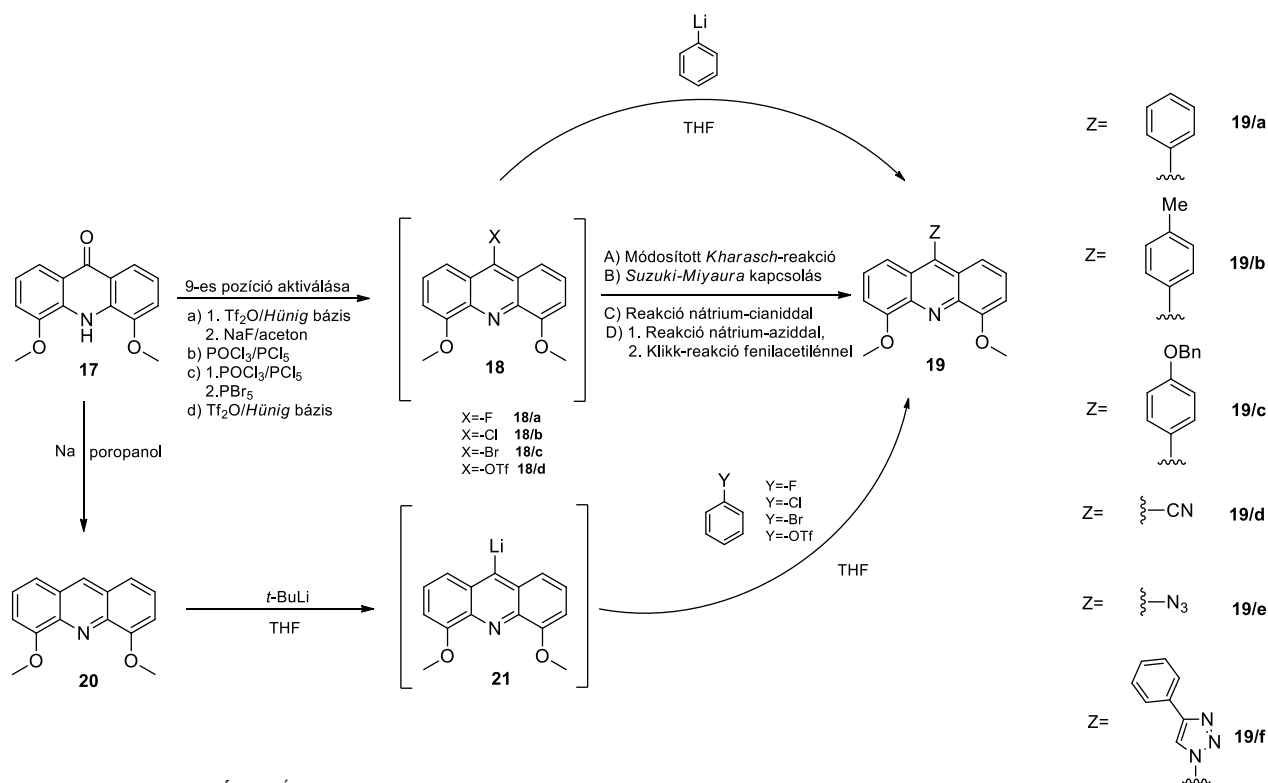
A szintetizált trisz(piridino)-koronaétert kémiaiailag módosított polisztirol felületre rögzítettük, így egy stabil és újra felhasználható szupramolekuláris polimerréteghez jutottunk. Vizsgálataink során kromatográfiás és spektroszkópiai módszerekkel elemeztük az immobilizált gazdamolekulák kölcsönhatását különböző aminosokkal. Megállapítottuk, hogy a rögzített koronaéter szelektív komplexképzést mutatott és hatékonyan különböztette meg az aminosokat azok rendűségének függvényében. A módszerünk lehetővé tette amin-analagonok preparatív lépték alatti hatékony elválasztását¹².

3. Akridin- és akridonegységet tartalmazó makrociklusok

3.1. Egy akridin- vagy akridonegységet tartalmazó koronaéterek

Munkánk során előállítottunk számos új, a 9-es helyzetben szubsztituált 4,5-dimetoxiakridin-származékot, amelyek építőelemei lehetnek különböző gyógyszermolekuláknak, fluoreszcens jelölőanyagoknak és optikai szenzormoleku-

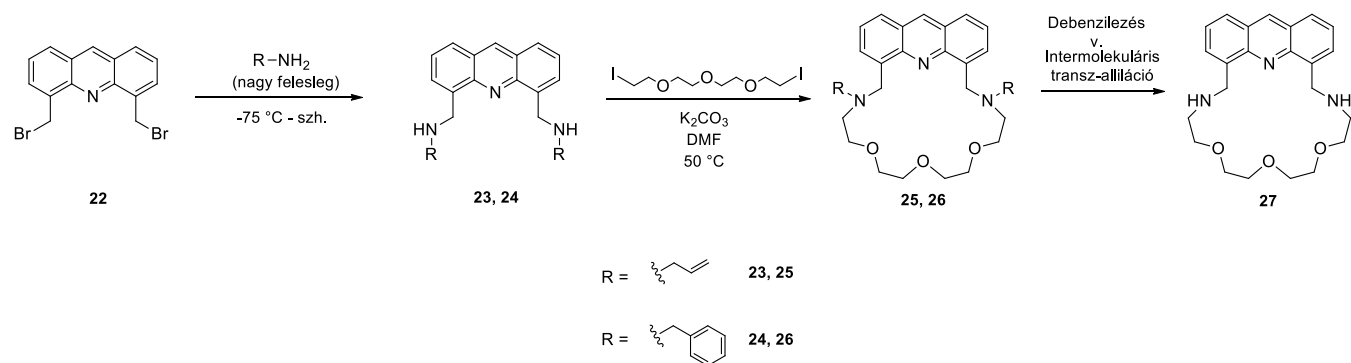
láknak (4. *Ábra*). Kutatásunk során sikeresen szintetizáltuk a 9-fluor (18/a)-, a 9-bróm (18/c)-, a 9-triflát (18/d)- és 9-lítium (21)-származékokat, valamint további, a 9-es helyzetben szubsztituált vegyületeket, mint például, a 9-(*p*-metilfenil) (19/b)-, a 9-(*p*-benziloxifenil) (19/c)-, a 9-ciano (19/d)-, a 9-azido (19/e)- és a 9-feniltriazol (19/f) egységet tartalmazókat. Ezen vegyületek stabilitását, reakcióképességét és fotofizikai tulajdonságait összehasonlítottuk a korábban közölt 18/b 9-klórakridin-származékkal. A 9-es pozíció módosítási lehetőségeinek feltérképezésével kiemelt figyelmet fordítottunk a kémiai stabilitásra és a fluoreszcens jelképzés vizsgálatára, amelyek potenciális optokémiai szenzormolekulák fontos tulajdonságai. Eredményeink alapján a 9-triflát (18/d)- és 9-lítium (21)-származékok különösen ígéretesek szintetikus kémiai szempontból, mivel megnövekedett reaktivitást mutattak a széleskörűen alkalmazott 9-klór (18/b)-származékhoz képest. Az új fluoreszcens prekursorok kiemelkedő tulajdonságokkal (fotostabilitás, 0,4 feletti kvantumhatásfok, >15000 cm⁻¹ Stokes-eltolódás) rendelkeznek, így potenciális jelöltek lehetnek optikai szenzormolekulák kifejlesztésére^{13,14}.



4. *Ábra*. Új, 9-es helyzetben szubsztituált 4,5-dimetoxiakridinek szintézise és átalakítási lehetőségei

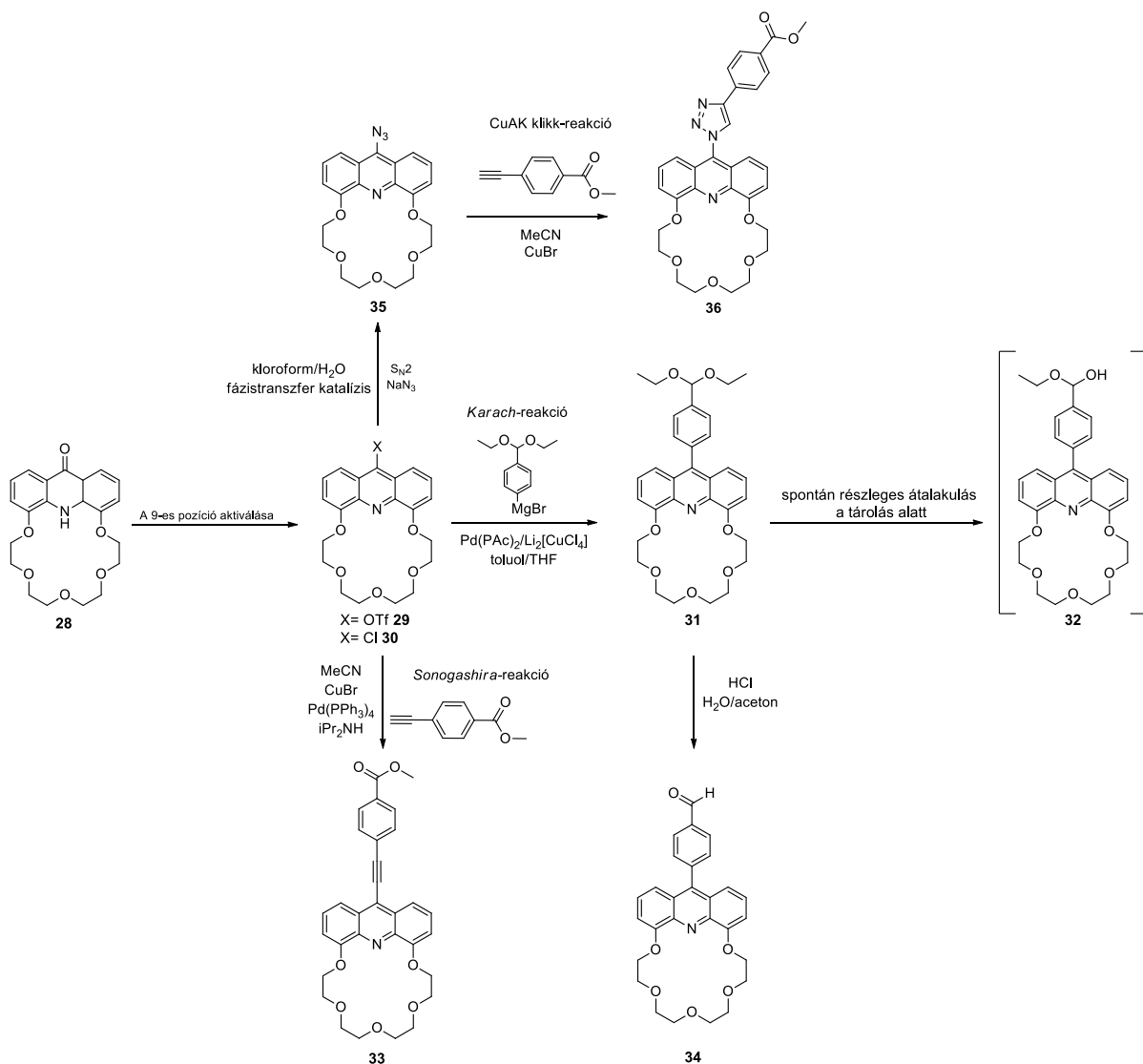
Egy másik projekt kapcsán előállítottunk akridino-diaza-20-korona-6-étereket (25–27), melyek fémionok optikai érzékelésében való alkalmazhatóságát vizsgáltuk (5. *Ábra*). Ezen makrociklusok esetében az akridin fluoroforként, míg a makrogyűrű ürege szelektív fémion-kötőhelyként funkcionál. Az előállításuk során a makrociklusokat szintetikus úton módosítottuk. A fémionokkal való kölcsönhatás vizsgálatát UV-látható és fluoreszcencia spektroszkópiával

végeztük. Eredményeink szerint az akridino-diaza-20-korona-6-éterek jellemzően Zn^{2+} , Pb^{2+} és Bi^{3+} jelenlétében mutattak jelentős fluoreszcencia változást. A szubsztituensek típusa és elhelyezkedése jelentős hatással van a fémionokkal való kölcsönhatásra és a jelképzési tulajdonságokra egyaránt, így ez egy újabb lehetőséget kínál a szenzormolekulák finomhangolására¹⁵.



5. Ábra. Új fluoreszcens szekunder aminok (**23, 24**) előállítása, a makrociklusok (**25, 26**) kialakítása tetraetilénglikol-dijodiddal, majd a védőcsoportok eltávolításával a **27** ligandum szintézise

Kidolgoztuk új, 9-es pozícióban eltérően szubsztituált fluoreszcens-származékok szintézisét (**6. Ábra**), melyek szerkezetét és fotofizikai tulajdonságait vizsgáltuk.

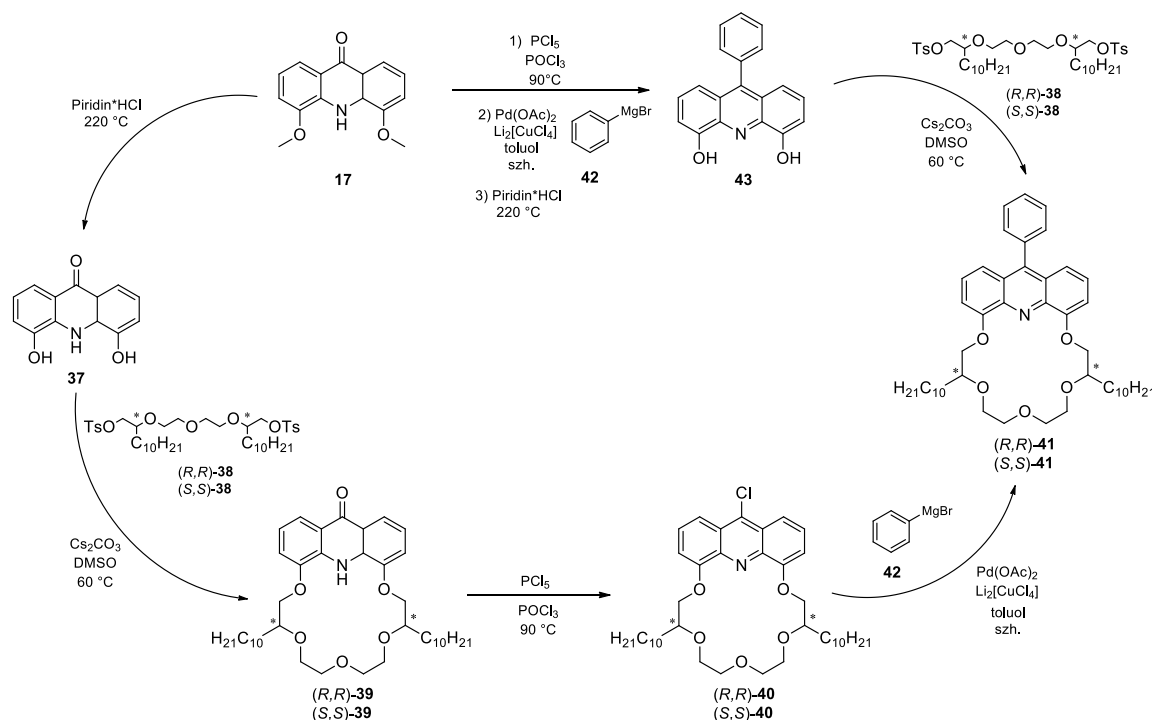


6. Ábra. Új, a 9-es pozícióban különböző egységekkel szubsztituált fluoreszcens akridino-koronaéterek előállítása

A szubsztituensek elektrosztatikus hatása és az oldószer polaritása jelentősen befolyásolják a vegyületek optikai tulajdonságait. Kimutattuk, hogy az elektronhiányos szubsztituensekkel rendelkező vegyületek jelentős fluoreszcenciát mutatnak, ami potenciális alkalmazásokat vet fel optoelektronikai eszközök fejlesztésében¹⁶.

Kutatásunk során új, lipofil, enantiomertiszta akridino-koronaéter-származékokat is szintetizáltunk (7. Ábra),

majd azok alkalmazási lehetőségeit vizsgáltuk különböző folyadékmembrán alapú rendszerekben. A makrociklusok szelektív komplexképzését különféle amin- és aminosav-származékokkal vizsgáltuk, és megállapítottuk, hogy az intermolekuláris π - π kölcsönhatások jelentős szerepet játszanak a komplexképzésben, különösen az aralkilamin-típusú vegyületek esetében.

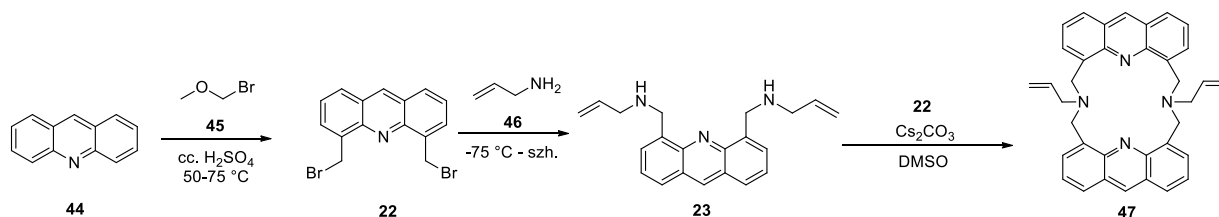


7. Ábra. Királis, enantiomertiszta lipofil akridino-koronaéter-származékok előállítása

A folyadékmembrán alapú transzportkísérletek során az új koronaéter-származékokat sikeresen alkalmaztuk enantioszelektív szállítómolekulákként, amelyek jelentős enantiomerfelismerést mutattak néhány aralkil-amin modellvegyület esetében. Emellett a fotofizikai vizsgálatok eredményei alapján az új makrociklusok szenzormolekulaként is hatékonyan működtek. Összehasonlítottuk az akridin- és akridonegységet tartalmazó koronaéterek komplexképződését és megállapítottuk, hogy az akridinszármazékok hatékonyabbak a protonált aminok megkötésében, valamint az akridinegység stabilitását a 9-es pozícióban lévő fenilcsoport beépítésével növelhetjük¹⁷.

3.2. Két akridin- vagy akridonegységet tartalmazó koronaéterek

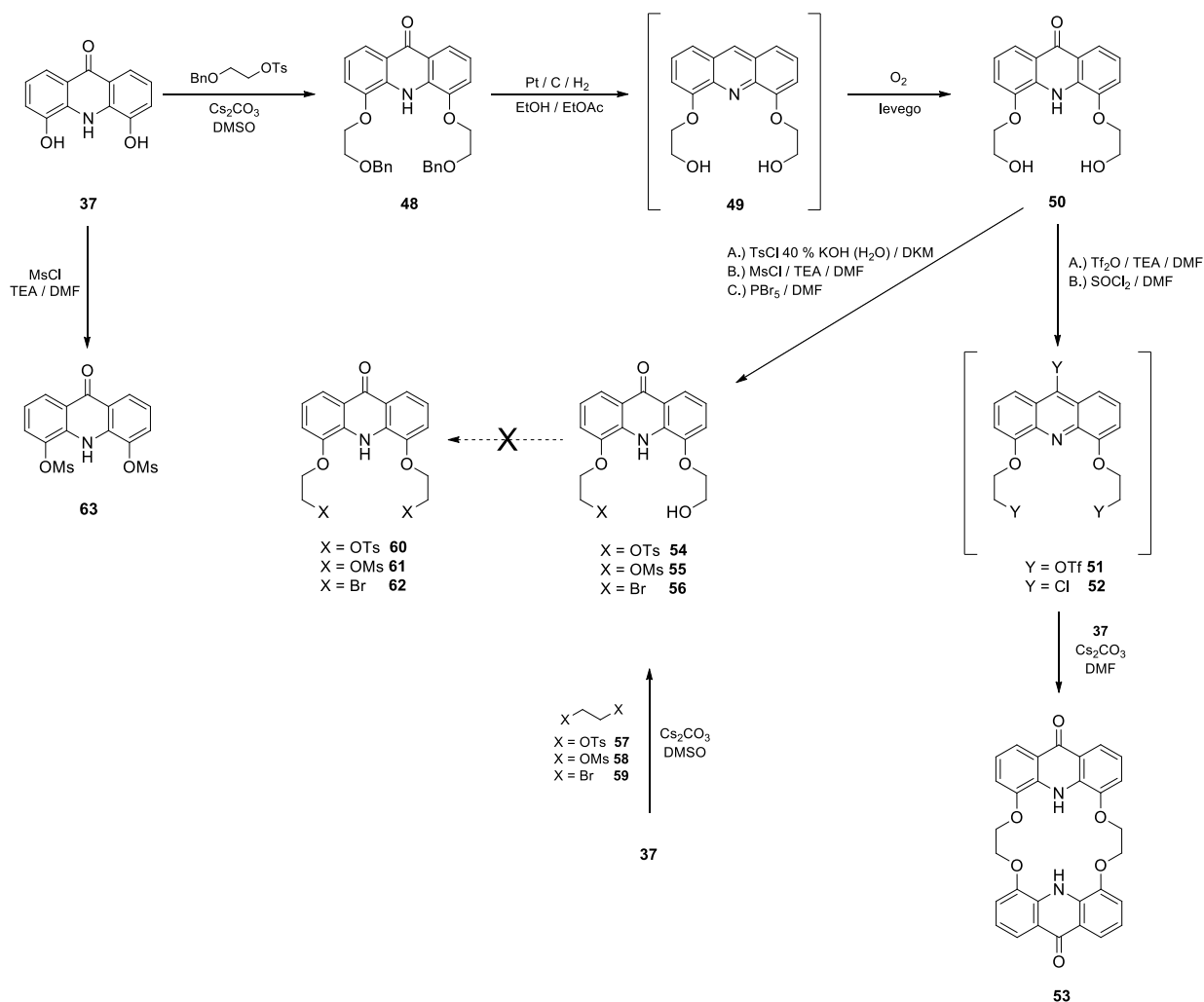
Előállítottunk továbbá egy új, fluoreszcens bisz(akridino)-makrociklust, amely két allilcsoportot tartalmaz (47, 8. Ábra), és fotofizikai tulajdonságait részletesen tanulmányoztuk. Célunk egy olyan szenzormolekula fejlesztése volt, amely kovalensen rögzíthető, és szelektíven képes fémionok, különösen oldott Zn^{2+} felismerésére. A szintézis során az allilcsoportok beépítésével biztosítottuk a makrociklus további funkcionálizálhatóságát, lehetővé téve annak kovalens rögzítését különböző hordozófelületeken.



8. Ábra. Új, fluoreszcens bisz(akridino)-makrociklus előállítása

Fotofizikai vizsgálataink kimutatták, hogy az új szenzor-molekula fluoreszcenciája specifikusan változik Zn^{2+} jelenlétében, míg más fémionok és anionok nem befolyásolják jelentősen a jelintenzitást. Ezenkívül a szenzor pH-független fémionfelismerő-képességgel rendelkezik, ami különösen előnyös egyéb ionoforokhoz képest¹⁸.

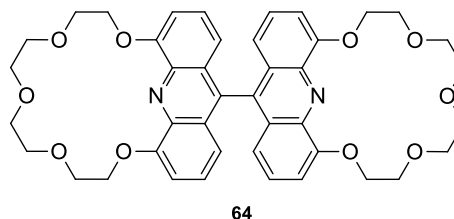
Fémionok szelektív elválasztására egy új bisz(akridono)-makrociklust (**53**, **9. Ábra**) állítottunk elő. Célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a második akridonegység hatását a molekula optokémiai tulajdonságaira és kationfelismerő-képességre.



9. Ábra. Új, bisz(akridono)-koronaéter előállítása

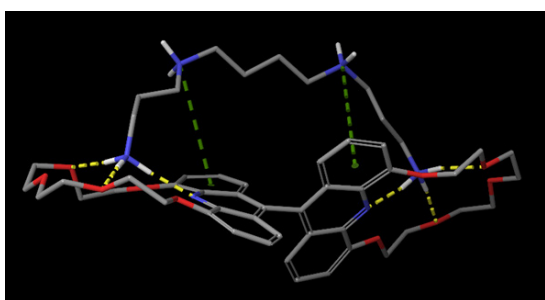
A második akridonegység beépítése ugyan növelte a szerkezeti merevséget, de csökkentette a Pb^{2+} -ionokkal szembeni szelektivitást a korábban leírt monoakridono-18-korona-6-éterhez képest. A bisz(akridono)-makrociklus a lágy, több töltéssel rendelkező kationokkal – függetlenül azok ionsugarától – erős koordinatív kation- π és nukleofil-elektrofil kölcsönhatásokat létesít, így nem alkalmazható szelektíven nehézfémion-analízisre. Emellett a fluoreszcens makrociklus kvantumhatásfoka nem különbözött jelentősen a monoakridono-származékától, így jelképzés javításában rejlő lehetőségeket sem tudtuk kiaknázni¹⁹.

Előállítottunk továbbá olyan két akridinegységet tartalmazó koronaétert (**64**, **10. Ábra**)²⁰ is, melynek a spermin bioszintézisében előforduló oligoaminokkal szembeni komplexképését vizsgáltuk.

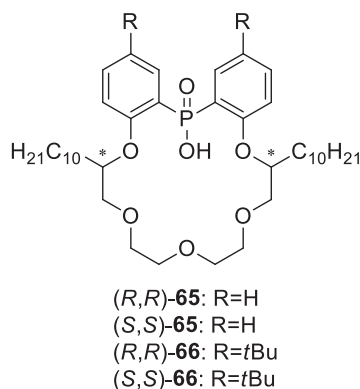


10. Ábra. Az új bisz(akridino)-koronaéter szerkezete

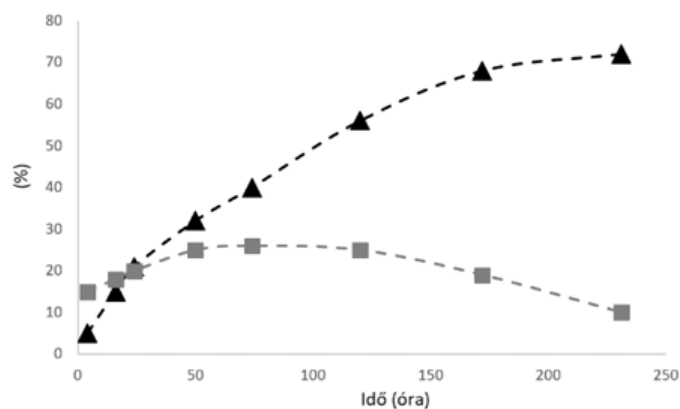
Ezen aminok a biológiai folyamatokban való fontos szerepük miatt napjainkban számos tanulmány fókuszpontját képezik, különös tekintettel a sperminre, amely számos rákos megbetegedésben tölt be biomarker²¹ szerepet, megemelkedett vagy csökkent oligoamin szintet eredményezve. Az előállított gazdamolekula (**64**) a két akridinegységnek köszönhetően kedvező fluoreszcens tulajdonságokkal rendelkezik, ennek megfelelően a komplexképzés folyamatát fluoreszcens titráláson alapuló regressziós módszerekkel, valamint számítógépes szimuláción alapuló molekuláris dokkolással (**11. Ábra**) is vizsgáltuk és megállapítottuk, hogy a tri- és tetraamin-típusú spermin analógok szelektíven felismerhetők a di- és monoszármazékok jelenlétében²⁰. A DFT számításokat *Krekó Marcellel* együttműködve végeztük.



11. Ábra. A DFT-módszerrel optimalizált geometria a **64** gazdamolekula sperminnel alkotott komplexében. (A szürke, piros és kék atomok a C-, O- és N-atomokat, míg a sárga és zöld szaggatott vonalak a hidrogénkötéseket és a kation- π kölcsönhatásokat jelölik.)



12. Ábra. pH-változtatásával kapcsolt aktív transzportfolyamat kiváltására képes enantiomertiszta lipofil koronaéterek (bal) és lipofil folyadékmembránon keresztüli transzportjuk időfüggése a fenilglicinol és az (*S,S*)-**65** szállítómolekula példáján (jobb; háromszög: transzportált mennyiség, %; négyzet: enantiomerfelesleg, %)



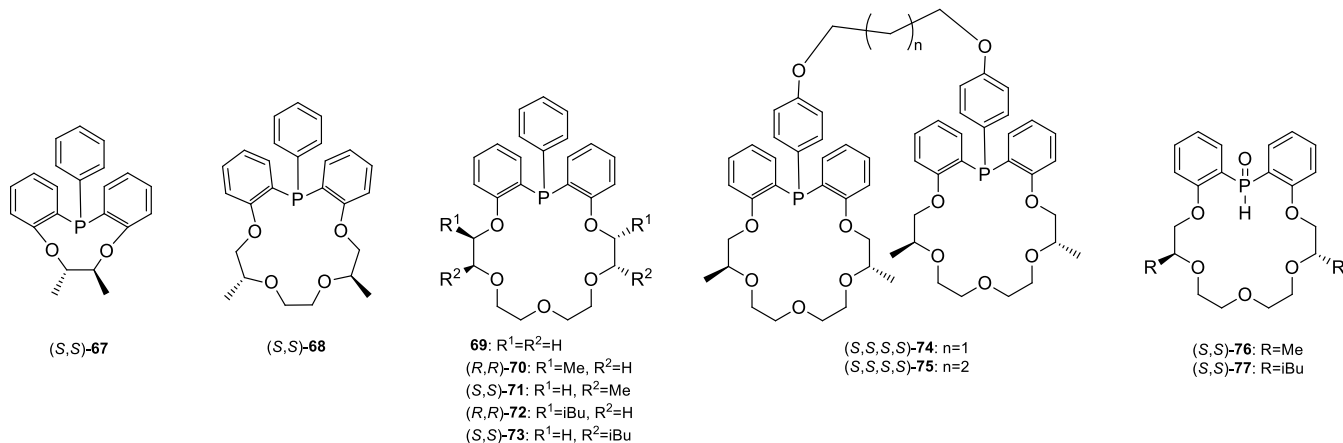
Különböző körülmények között koronaéterek jelenlétében és hiányában is megismételtük a kísérleteinket, melyeken keresztül bizonyítottuk a transzportmechanizmus koncentrációgradiens ellenében is végbemenő aktív jellegét^{22,23}. A foszforatomot hordozó gazdamolekulák körében számos

Az előállított új gazdamolekula lehetővé teszi az oligoaminok molekuláris szintű vizsgálatát (sejtes felszívódás, transzport, rákos folyamatok előrehaladása stb.), így számos alkalmazás kidolgozásához járulhat hozzá a későbbiekben mind a biológiai folyamatok vizsgálata, mind az orvosi diagnosztika terén.

4. Foszforatomot tartalmazó koronaéterek

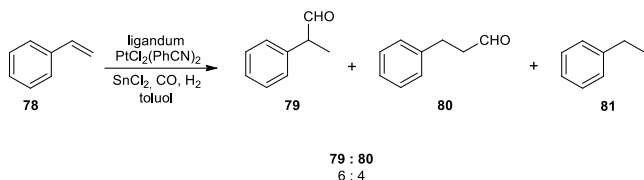
A koronaéterekkel segített, koncentrációgradiens ellenében működő (ún. aktív) transzportfolyamatoknak igen széleskörű a szakirodalma. Kutatócsoportunk elsőként számolt be lipofil folyadékmembránon keresztüli aktív, enantiomerszelektív transzportról, melyet a pH állításával könnyen deprotonálható lipofil diarilfoszfinsav-egységet tartalmazó királis koronaéterek mint szállítómolekulák segítségével sikerült megvalósítanunk²². Ezek az első ilyen transzportmolekulák még nem voltak elég hatékonyak, ezért a szerkezetüket változtatva próbáltuk az enantiomerszelektivitást növelni. Így jutottunk a valamivel nagyobb enantiomerszelektivitást biztosító (*R,R*)-**65**–(*S,S*)-**66** koronaéterekhez (**12. Ábra**). Az enantiomertiszta makrociklusok transzporttulajdonságait királis protonált primer aminok enantiomerszelektív transzportjának példáján vizsgáltuk egy vizes adófázis – lassan kevertetett szerves folyadékmembrán – vizes szedőfázis rendszerben. Az eredmények rámutattak arra, hogy az alapvető fizikokémiai paramétereken túl a transzport kimenetele jelentősen függ mind a makrociklus, mind pedig a transzportált vendégmolekula szerkezetétől²³. Példaként a fenilglicinol enantiomerszelektív transzportjának időfüggését tüntettük fel (**12. Ábra**), melynek során egy maximumponttal rendelkező kinetikai profilt kaptunk eredményül.

trifenilfoszfin, illetve szekunder foszfin-oxid egységet tartalmazó makrociklust állítottunk elő (**67–77**, **13. Ábra**)^{24,25}, melyekből több alkalmasnak bizonyult sztirol enantiomerszelektív hidroformilezési reakciójában katalizátor ligandumként²⁶.



13. Ábra. Trifenilfoszfin és szekunder foszfin-oxid egységet tartalmazó makrociklusok

A katalizátorligandumok vizsgálatát *Pongrácz Péterrel* és *Kollár Lászlóval* együttműködve végeztük. A reakció minden esetben 80 bar nyomáson, szénmonoxid:hidrogén=1:1 gázösszetétel mellett, autoklávban zajlott, ebbe került a $PtCl_2(PhCN)_2$ és a ligandum, valamint a kokatalizátorként használt ón(II)-klorid toluolos oldata (14. Ábra). A reakció során elágazó (79) és lineáris aldehid (80) is keletkezik, valamint hidrogénezési mellékreakció is lejátszódik, melynek terméke az etilbenzol (81), így vizsgálható a reakció kemo- ($[(79)+[80]]/[(79)+[80]+[81]]$) és regioszelektivitása ($[(79)/[(79)+[80]]]$)²⁶.



14. Ábra. Koronaéterekkel katalizált enantiomerszelektív hidroformilezési reakciók általános sémája a 2-fenilpropanal (79) modellvegyület szintézisének példáján

Többek között vizsgáltuk a platina-ligandum arányt, a reakcióidőt, valamint a hőmérséklet reakcióra gyakorolt hatását. A kemoszelektivitás jellemzően 63–90% között volt, és minden esetben aldehid volt a főtermék. A regioszelektivitás jellemzően 60% körül adódott az elágazó aldehid javára. A királis ligandumok alkalmazása esetén közepes enantiomerszelektivitást sikerült elérni, a 2-fenilpropanal (79) a legnagyobb (52%) enantiomerfelesleg értékkel az eddigiek során a (S,S)-71 makrociklus alkalmazása esetén keletkezett²⁶.

5. Összefoglalás

A jelen közlemény a Szürke Laborban (a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszéken) az utóbbi néhány évben előállított, vizsgált és alkalmazott makrociklusokról és prekursoraikról nyújt egy válogatást. A makrociklusok szintézisét, molekuláris felismerőképességének tanulmá-

nyozását és alkalmazását szenzor- és szelektormolekulaként három területre fókuszálva foglalhatjuk össze. Ezek a következők: i.) Piridinegységet tartalmazó makrociklusok. ii.) Akridin- és akridonegységet tartalmazó makrociklusok. iii.) Foszfóratomot tartalmazó makrociklusok.

Köszönetnyilvánítás

A kutatást az EKÖP-24-4-II-BME-63 Egyetemi Kutatói Ösztöndíjprogram, valamint a Kulturális és Innovációs Minisztérium által a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapon keresztül támogatott Doktori Kiválósági Ösztöndíjprogram (DCEP-25-1-BME-3) támogatta. A szerzők köszönik dr. Gottsegen Ágnes címzetes egyetemi docensnek a Szürke Labor korai időszakában történt események ismertetésében nyújtott segítségét.



Hivatkozások

- Zemplén G.; Farkas L.; *Chem. Berichte*, **1943**, 76, 1110–1112. <https://doi.org/10.1002/cber.19430761105>
- Zemplén G.; Farkas L.; *Chem. Berichte*, **1957**, 90, 836–837. <https://doi.org/10.1002/cber.19570900532>
- Huszthy P.; Tóth T.; *Period. Polytech. Chem. Eng.*, **2007**, 51, 45–51. <https://doi.org/10.3311/pp.ch.2007-2.07>
- Jones B.A.; Bradshaw J.S.; Brown P.R.; Christensen J.J.; Izatt R.M.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2635–2639. <https://doi.org/10.1021/jo00164a001>
- Kupai J.; Lévai S.; Antal K.; Balogh G.T.; Tóth T.; Huszthy P.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 415–427. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.04.008>
- Kupai J.; Huszthy P.; Székely K.; Tóth T.; Párkányi L.; *Arkivoc*, **2011**, ix, 77–93. <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0012.906>

7. Tóth T.; Huszthy P.; Kupai J.; Nyitrai J.; *Arkivoc*, **2008**, *iii*, 66–79.
<https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.308>
8. Szemenyei B.; Novotny B.; Zsolnai S.; Miskolczy Zs.; Biczók L.; Takács A.; Kollár L.; Drahos L.; Móczár I.; Huszthy P.; *Symmetry*, **2020**, *12*, 1795.
<https://doi.org/10.3390/sym12111795>
9. Szemenyei B.; Malmosi M.; Pál D.; Baranyai P.; Drahos L.; Móczár I.; Huszthy P.; *New J. Chem.*, **2021**, *45*, 22639–22649.
<https://doi.org/10.1039/D1NJ04173H>
10. Szemenyei B.; Firisz M.; Baranyai P.; Bagi P.; Drahos L.; Móczár I.; Huszthy P.; *Period. Polytech. Chem. Eng.*, **2022**, *66*, 541–549.
<https://doi.org/10.3311/PPch.20468>
11. Szemenyei B.; Móczár I.; Pál D.; Kocsis I.; Baranyai P.; Huszthy P.; *Chirality*, **2016**, *28*, 562–568.
<https://doi.org/10.1002/chir.22614>
12. Vezse P.; Benda B.; Fekete A.; Golcs Á.; Tóth T.; Huszthy P.; *Molecules*, **2022**, *27*, 2838.
<https://doi.org/10.3390/molecules27092838>
13. Vezse P.; Golcs Á.; Huszthy P.; Tóth T.; *Period. Polytech. Chem. Eng.*, **2024**, *68*, 277–286.
<https://doi.org/10.3311/PPch.23808>
14. Golcs Á.; Ádám B. Á.; Vezse P.; Huszthy P.; Tóth T.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 2485–2497.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.202100291>
15. Golcs Á.; Kovács K.; Vezse P.; Tóth T.; Huszthy P.; *Molecules*, **2021**, *26*, 4043.
<https://doi.org/10.3390/molecules26134043>
16. Vezse P.; Gede M.; Golcs Á.; Huszthy P.; Tóth T.; *Molecules*, **2024**, *29*, 1121.
<https://doi.org/10.3390/molecules29051121>
17. Golcs Á.; Ádám B. Á.; Horváth V.; Tóth T.; Huszthy P.; *Molecules*, **2020**, *25*, 2571.
<https://doi.org/10.3390/molecules25112571>
18. Golcs Á.; Kovács K.; Vezse P.; Tóth T.; Huszthy P.; *J. Fluoresc.*, **2022**, *32*, 473–481.
<https://doi.org/10.1007/s10895-021-02851-9>
19. Vezse P.; Ster D.; Golcs Á.; Huszthy P.; Tóth T.; *Period. Polytech. Chem. Eng.*, **2023**, *67*, 537–546.
<https://doi.org/10.3311/PPch.22768>
20. Kisfaludi P.; Spátay S.; Krekó M.; Vezse P.; Tóth T.; Huszthy P.; Golcs Á.; *Molecules*, **2024**, *29*, 4390.
<https://doi.org/10.3390/molecules29184390>
21. Saiki S.; Sasazawa Y.; Fujimaki M.; Kamagata K.; Kaga N.; Taka H.; Li Y.; Souma S.; Hatano T.; Imamichi Y.; et al.; *Ann. Neurol.*, **2019**, *86*, 251–263.
<https://doi.org/10.1002/ana.25516>
22. Szabó T.; Hirsch E.; Tóth T.; Huszthy P.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 1443–1449.
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.10.006>
23. Szabó-Szentjóni H.; Bagi P.; Müller J.; Balogh Gy.T.; Tóth T.; Huszthy P.; *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 1275–1281.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.01.039>
24. Szabó T.; Petri L.; Gergely Sz.; Huszthy P.; *Arkivoc*, **2015**, *v*, 20–33.
<https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.075>
25. Szabó-Szentjóni H.; Majoros I.; Márton A.; Leveles I.; Vértessy B. G.; Dékány M.; Tóth T.; Huszthy P.; *Synthesis (Stuttgart)*, **2020**, *52*, 2870–2882.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1707854>
26. Pongrácz P.; Szentjóni H.; Tóth T.; Huszthy P.; Kollár L.; *Mol. Catal.*, **2017**, *439*, 128–133.
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.06.037>

Colorful Crown-Ether Research in a “Grey” Laboratory

The present paper reports the selected research activities on the synthesis, molecular recognition and applications of macrocycles performed in the “Grey Laboratory” of the Department of Organic Chemistry and Technology at Budapest University of Technology and Economics in the last few years.

We focused on three areas: 1.) pyridino-macrocycles, 2.) acridino- and acridono-macrocycles, 3.) macrocycles containing phosphorus.

1) We synthesized several enantiopure pyridino-18-crown-6 ether-type macrocycles, which contained electron-donating or electron-withdrawing groups at position 4 of the pyridine ring and methyl substituents at their chiral centers. We also prepared fluorescent analogues containing substituted 1,2,3-triazole units at position 4 of the pyridine ring. We studied the enantiomeric recognition of these macrocycles toward the enantiomers of the hydrogen perchlorate salts of 1-phenylethylamine (PEA), 1-(1-naphthyl) ethylamine (NEA), phenylglycine methyl ester (PGME) and phenylalanine methyl ester (PAME). We synthesized both enantiomers of pyridino-18-crown-6 ether-type macrocycles containing an anthracene fluorophore unit at position 4 of the pyridine ring and *tert*-butyl groups at their chiral centers. We also studied the enantiomeric recognition of these macrocycles toward the enantiomers of PEA, NEA, PGME and PAME. We prepared a tris(pyridino)-18-crown-6-type ligand, which was able to distinguish protonated primary, secondary and tertiary amines by the formation of complexes with different stabilities. This ability opens a door for developing separation processes of differently substituted amines.

2.) We synthesized numerous fluorescent 9-substituted-acridine derivatives, which served as valuable precursors for sensor molecules. We prepared acridino-diaza-20-crown-6 ethers as new turn-on-type fluorescent chemosensors, and it was demonstrated that these macrocycles showed excellent selectivity for zinc,

aluminum and bismuth cations. We carried out the synthesis of 9-substituted fluorescent acridino-18-crown-6 ether-type macrocycles, and demonstrated that the electron-withdrawing moieties at position 9 of the acridine ring increased the fluorescence intensities to a great extent. We synthesized both enantiomers of a highly lipophilic enantiopure crown ether containing an acridine unit and applied them for phase transport, electrochemical, UV-Vis and fluorescence spectroscopic studies using aralkylamine-type compounds as guest molecules. We prepared a diacridino-macrocyclic containing two *N*-allyl moieties in the macroring and studied its recognition ability for selected metal ions using fluorescence spectroscopy. The latter ligand had great selectivity for zinc ions and because of its allyl groups it can be immobilized to a suitable support to obtain a sensor. We also synthesized a diacridono-macrocyclic and studied the molecular recognition ability of this host molecule for selected guest molecules using UV-Vis and fluorescence spectroscopies. We successfully prepared a fluorescent bis(acridino)-crown ether by coupling two acridino-18-crown-6 ether units at position 9 of the acridine ring. We performed both computational simulations on molecular docking and regression methods on titration experiments to demonstrate the outstanding selectivity of this sensor molecule for biogenic oligoamines.

3.) The synthesis of four new enantiopure lipophilic crown ethers containing a diarylphosphinic acid unit was accomplished, and the enantioselective transport ability of these carriers for chiral amines was studied in an aqueous source phase/lipophilic organic bulk liquid membrane/aqueous receiving phase system controlled by the pH of the phases. By altering the structures of the carriers we improved the enantioselectivity of the transport. Among the macrocycles we synthesized, several contained a triarylphosphine or a secondary phosphine oxide unit. A couple of enantiopure ones were utilized as ligands for catalytic enantioselective hydroformylation of styrene. Using the best of them we obtained 52% e.e. for 2-phenylpropanal.