



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Vegyésszmérnöki és Biomérnöki Kar
Szerves Kémia és Technológia Tanszék

FENTIAZIN EGYSÉGET TARTALMAZÓ SZENZORMOLEKULÁK SZINTÉZISE ÉS ANIONFELISMERŐ-KÉPESSÉGÜK VIZSGÁLATA

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

Készítette:

Pál Dávid

IV. éves vegyészsmérnök BSc hallgató

Témavezető:

Dr. Huszthy Péter

egyetemi tanár

Konzulensek:

Dr. Móczár Ildikó

egyetemi tanársegéd

Kormos Attila

doktorjelölt

2012

A dolgozat bemutatását a TÁMOP - 4.2.2.B-10/1-2010-0009 "Új tehetséggondozó programok és kutatások a Műegyetem tudományos műhelyeiben" című program támogatta.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném megköszönni témavezetőmnek, *Dr. Huszthy Péternek* a belém vetett bizalmát és segítőkészségét. Köszönöm konzulenseimnek, *Kormos Attilának* és *Dr. Móczár Ildikónak* messzemenő segítségüket, valamint, hogy bármely felmerülő kérdésemmel bizalommal fordulhattam hozzájuk.

Köszönöm *Józsinnak, Tamásnak, Limpinek* és *Editnek* a labormunka során nyújtott segítségüket, és a Szürke labor valamennyi dolgozójának, hogy olyan légkört teremtettek, ahová mindig jó volt belépni.

Köszönettel tartozom *Dr. Tóth Klárának* az UV–látható spektroszkópiai vizsgálatok elvégzésében, *Dr. Baranyai Péternek* a mérések eredményeinek értékelésében nyújtott segítségéért.

Köszönöm *Dr. Czugler Mátyásnak* és *Dr. Palló Annának* a röntgendiffrakciós vizsgálatok elvégzését, *Dr. Medzihradszky Kálmánnénak* és *Dr. Bősze Szilviának* az elemanalízisek elvégzését, illetve *Dr. Nagy Józsefnek* a vegyületek elnevezésében nyújtott segítségét.

Köszönet illeti *Dr. Kolonits Pált, Dr. Szöllősy Áront, Dr. Simon Andrást* és *Kiss Erzsébetet* az NMR spektrumok, *Timkóné Ágnest* és *Szabó Évát* az IR spektrumok felvételéért.

TARTALOMJEGYZÉK

JELÖLÉSEK ÉS RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	6
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
2.1. Anionszenzorok	7
2.1.1. Savanyú NH-csoportot tartalmazó semleges anionszenzorok	8
2.1.2. Hidrogénkötés és deprotonálódás	11
2.1.3. Enantioszelektív anionszenzorok	15
2.2. 1,9-Diszubsztituált fentiazinok	17
3. CÉLKITŰZÉSEK	19
4. A SENZORMOLEKULÁK SZINTÉZISE	20
4.1. Az 1,9-diaminoszármazék szintézise	20
4.2. A glükopiranozil-izotiocianát előállítása	21
4.3. Az 1,9-diaminból képzett származékok szintézise	22
5. A SENZORMOLEKULÁK KOMPLEXKÉPZÉSI TULAJDONSÁGAI	24
5.1. Az akirális szenzormolekulák vizsgálata	24
5.2. Az acetilglükóz egységet tartalmazó királis szenzormolekula vizsgálata	29
6. A KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA	32
6.1. A szenzormolekulák és prekursoraik szintézise	32
6.1.1. Általános eljárás a 21 –(S,S)- 28 akirális és királis szenzormolekulák előállítására	32
6.1.1.1. 1,1'-(3,7-Di- <i>terc</i> -butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5λ ⁶ -fentiazin-1,9-diil)bisz(3-fenilkarbamid) (21)	33
6.1.1.2. 1,1'-(3,7-Di- <i>terc</i> -butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5λ ⁶ -fentiazin-1,9-diil)bisz(3-feniltiokarbamid) (22)	33
6.1.1.3. 1,1'-(3,7-Di- <i>terc</i> -butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5λ ⁶ -fentiazin-1,9-diil)bisz{[3-(1 <i>S</i>)-1-feniletil]karbamid} [(S,S)- 23]	34
6.1.1.4. 1,1'-(3,7-Di- <i>terc</i> -butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5λ ⁶ -fentiazin-1,9-diil)bisz{[3-(1 <i>S</i>)-1-feniletil]tiokarbamid} [(S,S)- 24]	34
6.1.1.5. 1,1'-(3,7-Di- <i>terc</i> -butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5λ ⁶ -fentiazin-1,9-diil)bisz{[3-(1 <i>S</i>)-1-(naft-1-il)etil]karbamid} [(S,S)- 25]	35
6.1.1.6. 1,1'-(3,7-Di- <i>terc</i> -butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5λ ⁶ -fentiazin-1,9-diil)bisz{[3-(1 <i>S</i>)-1-(naft-1-il)etil]tiokarbamid} [(S,S)- 26]	35

6.1.1.7. <i>N,N'</i> -[(3,7-Di- <i>terc</i> -butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-1,9-diil)bisz(azáandiilkarbonotioil)]bisz(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranozilamin) (27)	36
6.1.1.8. <i>N,N'</i> -(3,7-Di- <i>terc</i> -butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-1,9-diil)bisz{1-[(1 <i>S</i>)-7,7-dimetil-2-oxobiciklo[2.2.1]hept-1-il]metánszulfonamid} [(<i>S,S</i>)-28]	36
6.1.2. 3,7-Di- <i>terc</i> -butil-5,10-dihidrofentiazin (29)	37
6.1.3. 3,7-Di- <i>terc</i> -butil-1,9-dinitro-5,10-dihidro-5 λ^4 -fentiazin-5-on (30)	37
6.1.4. 3,7-Di- <i>terc</i> -butil-1,9-dinitro-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-5,5-dion (32)	37
6.1.5. 1,9-Diamino-3,7-di- <i>terc</i> -butil-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-5,5-dion (33)	38
6.1.6. 1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranoz (35)	38
6.1.7. 2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glükopiranozil-bromid (36)	38
6.1.8. 2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranozil-izotiocianát (37)	39
6.2. A szenzormolekulák UV-látható spektroszkópiai vizsgálata	39
7. ÖSSZEFOGLALÁS	40
IRODALOMJEGYZÉK	41

JELÖLÉSEK ÉS RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

Ac:	acetylsoport
Ac ₂ O:	ecetsavanhidrid
AcOH:	ecetsav
Ala:	alanin
[α]:	fajlagos forgatóképesség
Boc:	<i>tert</i> -butoxi-karbonilsoport
DBU:	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
δ :	kémiai eltolódás
$\Delta \log K$:	szelektivitás
DMF:	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO:	dimetil-szulfoxid
ekv.:	ekvivalens
EtOAc:	etil-acetát
Form:	formilsoport
iPrOH:	izopropil-alkohol
IR:	infravörös spektroszkópia
<i>J</i> :	csatolási állandó
$\log K$:	komplexstabilitási állandó 10-es alapú logaritmusa
Man:	mandulasav
MeOH:	metanol
MS:	tömegspektroszkópia
NMR:	mágneses magrezonancia spektroszkópia
$\nu_{\max}$:	hullámszám
op.:	olvadáspont
Phe:	fenilalanin
Phg:	fenilglicin
Piv:	pivaloilsoport
R _F :	vékonyréteg-kromatográfiás retenciósfaktor
SiO ₂ :	szilikagél
<i>t</i> Bu:	<i>tert</i> -butilsoport
VRK:	vékonyréteg-kromatográfia

1. BEVEZETÉS

A szupramolekuláris kémia egy viszonylag fiatal tudományterület, amely a molekulatársulások kémiájával foglalkozik.¹⁻³ A molekulatársulásokat, komplexeket nem kovalens kötések, hanem intermolekuláris kötőerők tartják össze, mint a hidrogénkötés, a π - π kölcsönhatás, az elektrosztatikus vonzás, az ion-dipól kapcsolat és a van der Waals-féle erők. A komplexek meghatározott sztöchiometriával (koordinációs számmal) és geometriával rendelkeznek. A szelektív komplexképzés alapja a molekuláris felismerés jelensége, mely során egy gazdamolekula az öt körülvevő molekulahalmazból kiválaszt egy vendégmolekulát, és egy másodlagos kötőerőkkel összetartott komplexet alkot vele. A molekuláris felismerés általános jelenség a természetben. Példa erre a DNS kettős csavarjának kialakulása, az enzimek, receptorok és természetes ionoforok működése vagy az antitest-antigén kölcsönhatás. A molekuláris felismerést korábban kizárólag biológiai jelenségnek tartották, azonban a szupramolekuláris kémia eredményei azt mutatják, hogy egyszerű szintetikus molekulák alkalmazásával mind hatékonyabban tudjuk utánozni az élő szervezetek ezen sajátosságát, így a jelenség kiterjeszthető az élettelen természetre is.

A különböző ionok, illetve semleges molekulák egyre szelektívebb felismerését biztosító szenzormolekulák kifejlesztésére széleskörű tudományos érdeklődés irányul. Ezen ligandumok például elektródok vagy optikai szenzorok érzékelőmolekulájaként tölthetik be szerepüket. Alkalmazásukra igény merül fel többek közt a sejtbiológiában, a klinikai kémiában, az élelmiszeriparban és a környezetvédelemben.

Tudományos diákköri munkám során olyan új szenzormolekulák kutatásába kapcsolódtam be, amelyek anionokat komplexálnak. Fentiazinból kiindulva akirális és optikailag aktív anionszenzorokat, illetve ezek prekursorait állítottam elő. Az akirális receptormolekulák anionfelismerő-képességét szervetlen anionokkal, az egyik királis egységeket tartalmazó szenzormolekula enantioszelektivitását pedig királis karbonsavak sóinak enantiomerjeivel szemben tanulmányoztuk.

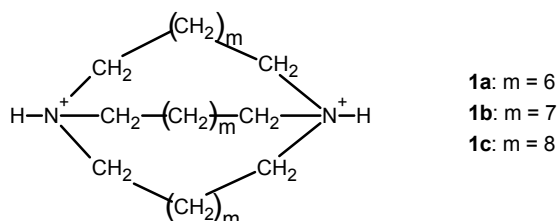
Dolgozatom első részében a téma előzményeit, a kapcsolódó irodalmi háttérrel, valamint kutatási céljainkat vázolom. Ezt követi eredményeink bemutatása, elsőként a szintetikus munkához, majd az előállított szenzormolekulák komplexképzési vizsgálataihoz kapcsolódóan. Ezután a kísérleti munka részletes leírása következik. A dolgozat összefoglalásában főbb kutatási eredményeinket és ezek értékelését ismertetem.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. Anionszenzorok

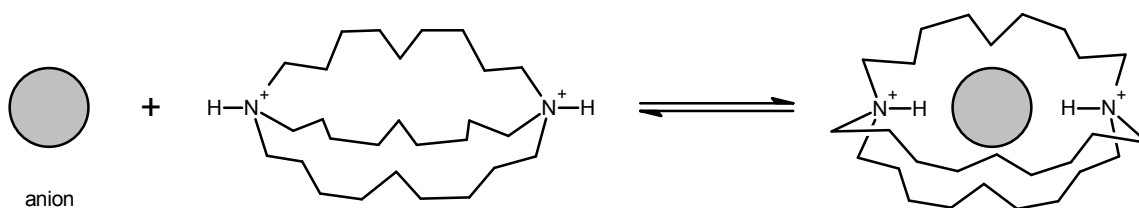
Bár az első, anionok komplexálására alkalmas szintetikus receptormolekulák⁴ (1. ábra) az első koronaéterekkel⁵ egy időben megjelentek, az anionszenzorok fejlődése sokkal lassabb volt a kationok, illetve semleges molekulák komplexálására alkalmas ligandumokéhoz képest. Ez az anionok sajátos tulajdonságaival magyarázható. Az anionok a kationoknál nagyobb méretűek, és már az egyszerű szerves anionok is változatos geometriával rendelkeznek: a halogenidok gömb alakúak, a tiocianát és az azid lineáris, a nitrát planáris, a szulfát és a foszfát tetraédres szerkezetűek. Az anionok nagy solvatációs energiája miatt a gazdamolekuláknak versengeniük kell az aniont körülvevő szolvátburokkal. Számos anion kizárólag egy viszonylag szűk pH tartományban létezik, mely problémát okozhat például teljesen protonált poliammónium-só típusú receptormolekulák esetén.

Park és Simmons halogenidionokat komplexáló, kvaterner nitrogénatomokat tartalmazó makrobiciklusokat állított elő (1a–c, 1. ábra).⁴



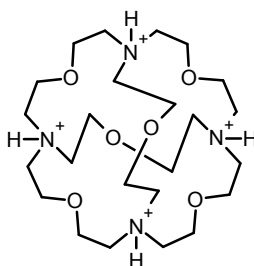
1. ábra Az első, anionokat komplexáló makrociklusok

Ezen molekulák az anion körüli kötéseiket jelentős konformációváltozással alakítják ki (2. ábra). A folyamat ilyen szempontból hasonlít a vizes oldatban lévő koronaéterek kationokkal történő komplexképzésére. A megfigyelések szerint az előreendezettség hiánya alacsony komplexstabilitási állandókat eredményezett, ezért a gazdamolekulák tervezésénél kiemelkedő fontosságú lehet a konformerek vizsgálata.



2. ábra Az 1b receptor komplexképzése

Az 1970-es években *Graf és Lehn* nitrogénjein teljesen protonált kriptánsokat állított elő (például **2**, *3. ábra*), melyek szintén alkalmasnak bizonyultak halogenidionokkal történő komplexképzésre.⁶ A kriptánsokat fémionok komplexálására tervezték, azonban oldatuk kémhatásának változtatásával a protonált gazdamolekulák képessé válnak anionok befogadására. Mivel az ammónium molekularésszel rendelkező anionreceptorok vizes oldatban is vizsgálhatóak, folytatódik ezen molekulák kutatása. A guanidinium egység, melynek pK_a értéke lehetővé teszi, hogy az ammónium molekularésznel szélesebb pH-tartományban protonált maradjon, oxoanionok hatékony kötőhelyének bizonyult.⁷



2

3. ábra Kloridion-szelektív protonált kriptáns

Az utóbbi évtizedben a kutatási terület gyors fejlődésnek indult. Jelenleg intenzív kutatások folynak az új anionszelektív szenzor- és szelektormolekulák fejlesztésével kapcsolatban.^{8–14} A korai anionszenzorok megjelenését követően újabb és újabb típusú molekulákról jelentek meg közlemények. Az eredmények nemcsak új szenzormolekulák kifejlesztéséhez, hanem például a természetes ioncsatornák működésének mind jobb megértéséhez is vezettek.

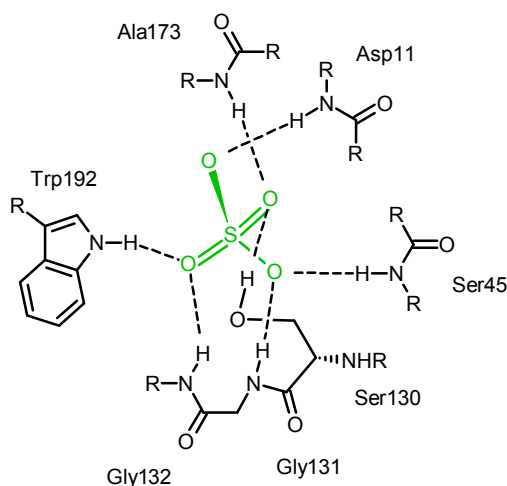
Az anionszenzorokat az alábbi főbb csoportokba lehet sorolni: pozitív töltésű nitrogént tartalmazó anionreceptorok,^{7, 15–18} fémiont tartalmazó származékok,^{19–23} Lewis-savak,²⁴ savanyú NH-csoportot tartalmazó semleges molekulák (amid, karbamid, tiokarbamid típusú, illetve heterociklus egységet tartalmazó anionszenzorok). A következő két alfejezetben a legutóbbi csoport néhány képviselőjét és sajátosságait mutatom be.

2.1.1. Savanyú NH-csoportot tartalmazó semleges anionszenzorok

A pozitív töltéssel rendelkező receptormolekulák anionokkal történő komplexálását jelentősen befolyásolják a nem irányított elektrosztatikus kölcsönhatások. Az irányítottság hiánya miatt valamilyen mértékben az összes anion képes a gazdamolekulához kötődni, csökkentve ezzel a szelektivitást. A kation gazdamolekulák az anionok ellenionjaival

versengve alakítják ki másodlagos kötéseiket. A problémára megoldásként szolgálnak a semleges anionszenzorok, melyek ionpárok hatékony megkötésére is képesek. Utóbbiak kutatását felgyorsította az a felismerés, hogy lipofil jellegük miatt sokkal jobb membrántranszport-tulajdonságokkal rendelkeznek. Itt jegyezném meg, hogy a semleges receptormolekulákkal történő komplexálás vizsgálata során a protikus oldószerek (például víz) versengő sajátsága miatt gyakran előnyben részesítik az aprotikus oldószereket (például kloroform, acetonitril, dimetil-szulfoxid). Minél polárisabb az oldószer (kloroform < acetonitril < dimetil-szulfoxid), annál inkább solvatált az anion, annál kisebb stabilitású komplexek jönnek létre.

A természetben számos olyan fehérje található, amely hidrogénkötéssel képes anionokat komplexálni. Ezek a fehérje gazdamolekulák minden esetben egy biológiai rendszer részét képezik, így például részt vehetnek aniontranszportban vagy biokatalízisben. Emiatt a természetes anionkötő-rendszereknek nem elégséges nagy szelektivitással rendelkezniük (termodinamikai szelektivitás), hanem a szubsztrátokat gyorsan is kell komplexálniuk és felszabadítaniuk, még hozzá a megfelelő időben (kinetikai szelektivitás). A *Salmonella Typhimurium*-ból izolált szulfátkötő fehérje (sulfate binding protein, SBP) a baktériumban a szulfátion aktív transzportjáért felelős. A kötőhelyen a fehérje öt amid-NH-csoportja, egy triptofán-NH- és egy szerin-OH-csoport vesz részt a szulfátionnal képzett hidrogénkötésekben (4. ábra).²⁵

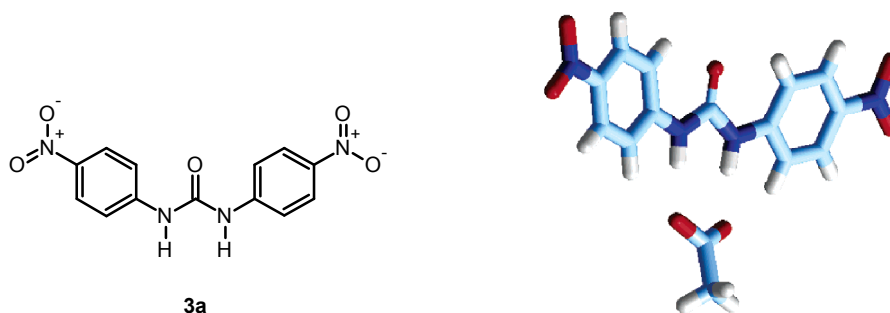


4. ábra A szulfátion és az SBP közötti hidrogénkötések

A természetes példákhoz hasonlóan számos olyan szintetikus anionszenzor előállításáról és vizsgálatáról számoltak be, amelyek az anionokat hidrogénkötés segítségével komplexálják. A szekunder amidcsoport $[-C(O)NHR-]$ széleskörű alkalmazásának mintáját a

fehérjék szerkezete adta. Elsőként *Pascal és munkatársai* számoltak be hidrogénkötés-donorként viselkedő, szintetikus szekunder amid típusú anionreceptorról.²⁶

A karbamid-, illetve tiokarbamid származékok szintetikus úton viszonylag könnyen előállíthatóak, hidrogénkötések révén stabil komplexek képzésére alkalmasak, emiatt az anionreceptorok között változatos formában találkozunk velük.^{27–29} A szubsztituátlan karbamid és tiokarbamid hidrogénhíd-donor és -akceptor molekuláriszei révén önasszociált formában fordul elő. Kellően nagy szterikus kiterjedtséggel és merevséggel rendelkező anionszenzorok esetében a származékok önasszociációja nem jelentős, ezért anionok komplexálásában hasznosulhatnak a hidrogénkötések. Az igen egyszerű **3a** karbamid származék erős kölcsönhatásba lép fluorid-, acetát- (5. ábra) és benzoátionokkal (log *K* értékei rendre 7,38, 6,61 és 6,42 acetonitriles oldatban).

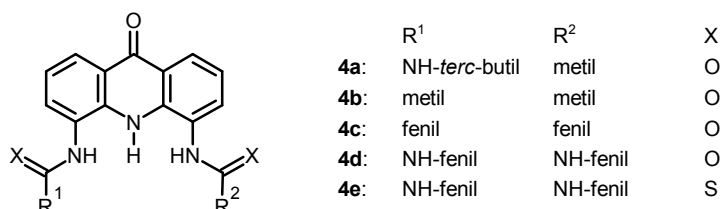


5. ábra A **3a** karbamid származék és acetáttal alkotott komplexének szerkezete³⁰

A heterociklus egységet tartalmazó semleges anionszenzorok között legtöbb példát pirrol származékokra találhatunk,³¹ de az utóbbi években számos indol és karbazol egységet tartalmazó származék vizsgálatát is ismertették.^{32,33}

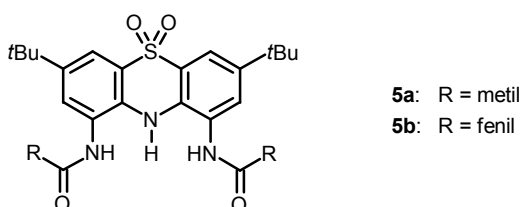
Az akridon néhány 4,5-diszubsztituált amid-, karbamid- és tiokarbamid származéka (**4a–e**, 6. ábra) különböző anionok számára hatékony receptornak bizonyult. *Blázquez és munkatársai* állították elő a **4a** akridon egységet tartalmazó anionreceptort, amely NMR vizsgálatok alapján kloridionnal 2:1 és 1:1 összetételű komplexet is képzett.³⁴ Az akridon egységet tartalmazó koronaéterek prekursoraként korábban már szintetizált³⁵ **4b** akridon-diacetamid anionszelektivitását *Lin és munkatársai* halogenidionokkal tanulmányozták.³⁶ Azt tapasztalták, hogy a kloridionok kb. tízszer erősebb komplexet képeztek a szenzormolekulával, mint a bromidionok, a fluoridionok viszont két lépésben deprotonálták a molekulát. *García-Garrido és munkatársai* számoltak be a **4c–e** akridon származékok előállításáról és anionfelismerésük vizsgálatáról. A **4d** fenilkarbamid esetén dihidrogén-foszfát-ion jelenlétében jelentős fluoreszcencia kioltást, acetát- és benzoátionok jelenlétében

enyhe intenzitásnövekedést, kloridion jelenlétében enyhe intenzitáscsökkenést tapasztaltak. A **4d** receptormolekula hidroxidionnal történő titrálása a fluoreszcencia emisszió növekedésével járt, mely arra enged következtetni, hogy az acetát- és benzoátionok gerjesztett állapotú komplexálását egy másik folyamat, a szenzormolekula deprotonálódása kísérte.³⁷



6. ábra Akridon egységet tartalmazó anionszenzorok

A kutatócsoportunkban korábban előállított fentiazin egységet tartalmazó receptormolekulák 1-es és 9-es helyzetben amid funkcióval rendelkeznek (**5a** és **5b**, 7. ábra).³⁸ A vizsgálatok alapján az **5a** származék kloridionnal hidrogénkötéses komplexet képez, míg a fluorid-, acetát- és dihidrogén-foszfát-ionok deprotonálják mindkét szenzormolekulát. A fluoridionnal történő titrálás során a deprotonálódás mindkét esetben az igen stabil³⁹ [HF₂]⁻ komplex képződésével ment végbe, az **5a** receptormolekula esetében pedig a deprotonálódás mellett komplexképzés is megfigyelhető volt.

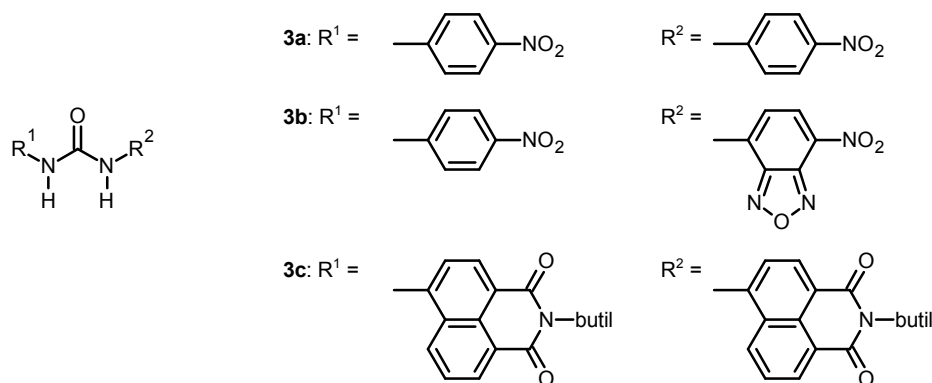


7. ábra Fentiazin egységet tartalmazó anionszenzorok

2.1.2. Hidrogénkötés és deprotonálódás

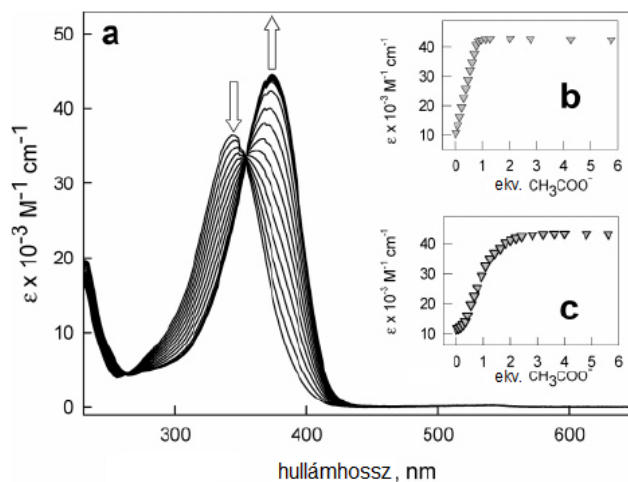
A semleges anionszenzorok NH-csoportjának polaritása tovább növelhető elektronszívó szubsztituensek, például nitrocsoport bevitelével. A nagyfokú polarizáció nemcsak erősebb hidrogénkötéseket eredményezhet, hanem egy-egy bázikus anion deprotonálhatja is a molekulát. A protonátmenettel járó folyamat nem tartozik a szupramolekuláris kémia tárgykörébe, mivel ekkor a receptormolekula egyszerű sav–bázis indikátorként viselkedik. Több kutatócsoport is részletesen vizsgálta különböző anionszenzorok deprotonálódását.

Fabrizzi kutatócsoportjában tanulmányozták különböző karbamidszármazékok (**3a–c**, 8. ábra) bázikus anionokkal szembeni viselkedését.⁴⁰ Kimutatták, hogy a molekuláris felismerés szelektivitása szorosan összefügg az anion bázicitásával.



8. ábra *Fabrizzi* kutatócsoportja által vizsgált karbamidszármazékok

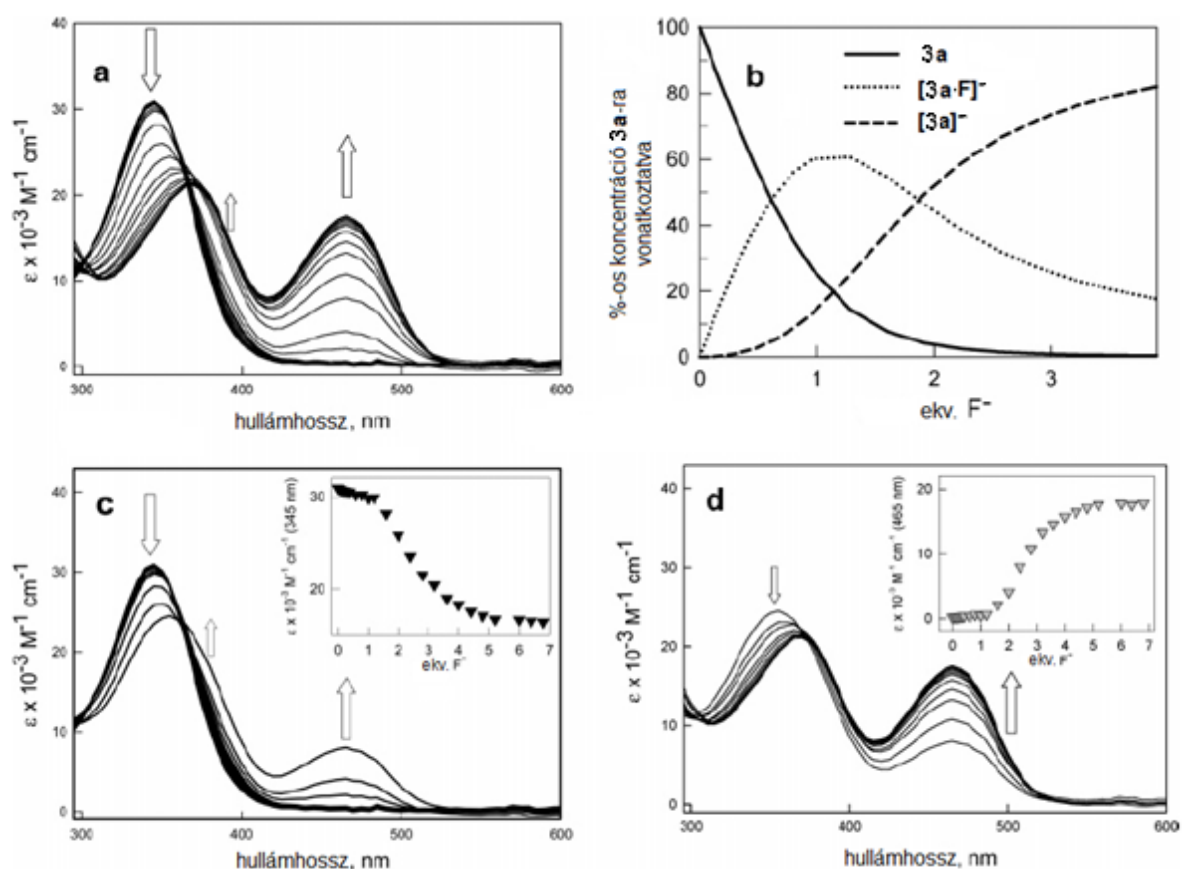
A **3a** receptormolekula acetáttal hidrogénkötéssel komplexet képez (9. ábra). A fluoridion [HF₂][−] képződése révén két lépésben képes deprotonálni a **3a** szenzormolekulát. A titrálás során először egy fluoridionnal hidrogénkötéssel komplexet képez a receptormolekula, majd egy következő fluoridion hatására deprotonálódik (10. ábra).³⁰



9. ábra A **3a** receptormolekula acetonitriles oldatának (26 μM) acetáttal történő titrálása során kapott abszorpciós spektrumsorozat (a), titrálási görbe 26 μM acetonitriles oldat esetén (b), titrálási görbe 1 μM acetonitriles oldat esetén (c)³⁰

Az igen elektronszívó nitrobenzofurazán szubsztituenssel rendelkező **3b** származék savasabb, mint a **3a** szenzormolekula. Előbbi esetében nemcsak fluoridion adagolását követően tapasztalták a receptormolekula deprotonálódását, hanem acetát- és dihidrogén-

foszfát-ion hatására is, szintén két lépésben, $[HX_2]^-$ képződése mellett (ahol X a megfelelő aniont jelenti). A titrálások során mindhárom esetben megjelent a hidrogénkötéses komplexre jellemző spektrum is.⁴¹

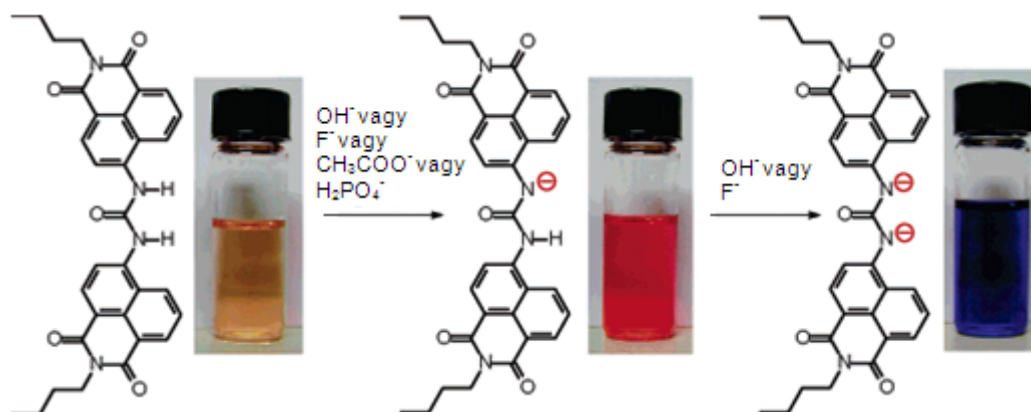


10. ábra A **3a** receptormolekula acetonitriles oldatának (1 μ M) fluoridionnal történő titrálása során kapott abszorpciós spektrumsorozat (a), a titrálás során jelen lévő specieszek relatív aránya (b), titrálási spektrumsorozat 0–1 ekv. fluoridion esetén (c), titrálási spektrumsorozat 1–5 ekv. fluoridion esetén (d)³⁰

A kromofor naftálimidcsoportokat tartalmazó **3c** származék dimetil-szulfoxidos oldata fluoridionok adagolásának hatására több színváltozáson ment keresztül.⁴² A szenzormolekula titrálása során a spektrumsorozaton a hidrogénkötéses forma spektruma nem látszott, és a fluoridionok feleslegének hatására új sávok jelentek meg a látható tartományban. A titrálás során az oldat először piros, majd kék színű lett (*II. ábra*). A fluoridion a $[HF_2]^-$ képződésének köszönhetően kétszeresen is képes deprotonálni a szenzormolekulát. Hasonló eredményt kaptak hidroxidionnal történő titrálás során is. Az acetát- és dihidrogén-foszfát-ionok hatására csak egyszeres deprotonálódás történt, 1:1 sztöchiometriával, tehát ezekben az esetekben nem képződött $[HX_2]^-$.

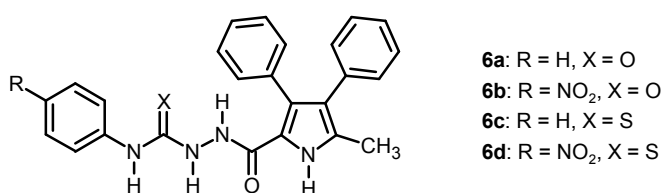
A folyamatok kialakulásában fontos szerepet játszik az oldószer polaritása. A dimetil-szulfoxid stabilizálja a kétszeresen deprotonált **3c** receptormolekulát. A **3a** szenzormolekula a

kevésbé poláris diklórmetánban a fluoridionok nagy feleslegében sem deprotonálódik, míg dimetil-szulfoxidban a fluoridionokkal történő titrálását az NH-csoportok egymást követő deprotonálódása kíséri.



11. ábra A különböző anionok adagolását színváltozással járó sav–bázis egyensúlyok kísérik a **3c** receptormolekula dimetil-szulfidos oldatában⁴²

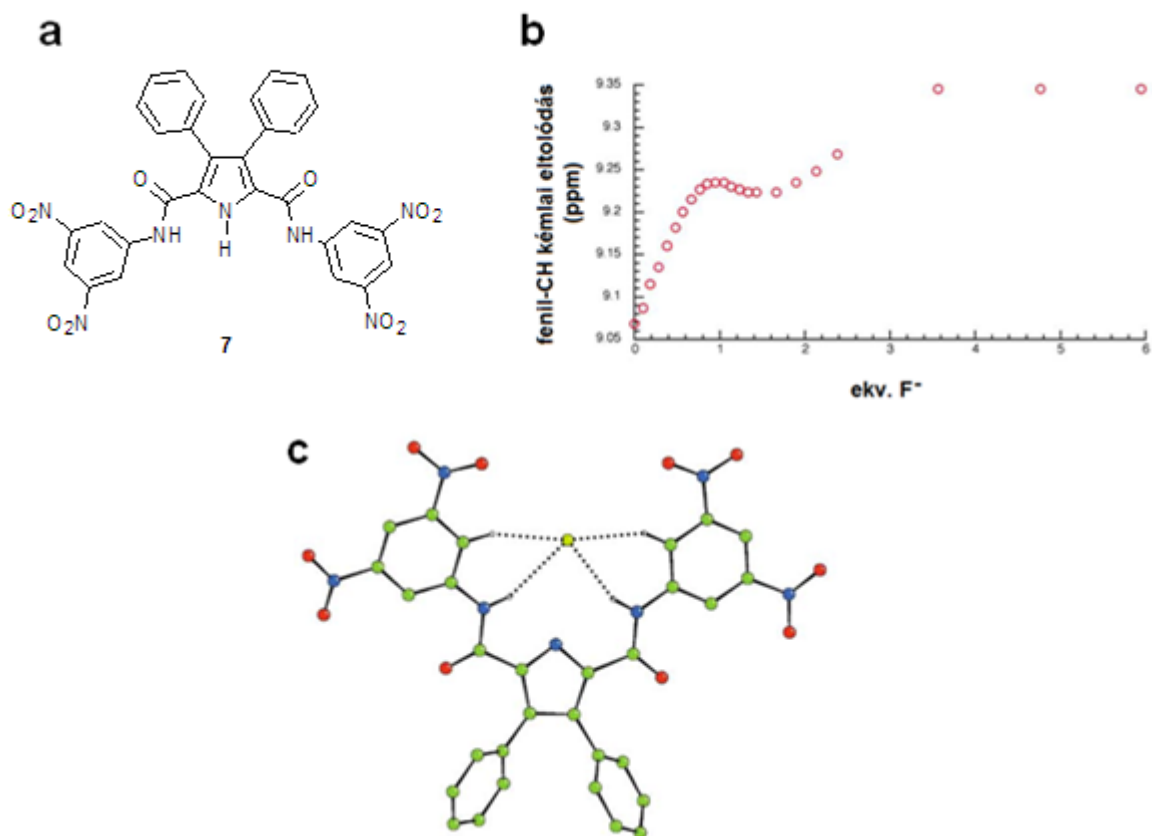
Evans és munkatársai pirrolilamidokarbamid (**6a** és **6b**) és -tiokarbamid (**6c** és **6d**) egységet tartalmazó származékok szintéziséről és vizsgálatáról számoltak be (*12. ábra*).⁴³ A karbamidszármazékokat (**6a** és **6b**) különböző anionokkal titrálva csak hidrogénkötéses komplex megjelenését tapasztalták. A savasabb tiokarbamidszármazékok (**6c** és **6d**) dimetil-szulfidos oldatában sav–bázis reakciót figyeltek meg komplex képződése nélkül, illetve fluoridionnal is 1:1 sztöchiometriájú deprotonálódást írtak le. Utóbbiak viselkedését sztérikus okokkal magyarázták.



12. ábra Pirrolilamidokarbamid és -tiokarbamid egységet tartalmazó származékok

Camiolo és munkatársai állították elő a **7** pirrolszármazékot (*13. ábra*), amelynek NMR titrálása során azt tapasztalták, hogy a vegyület igen érdekesen viselkedik fluoridion jelenlétében.⁴⁴ Az első ekvivalens anion komplexet képzett a receptormolekulával, a második ekvivalens fluoridion hatására deprotonálódott a molekula, majd a deprotonálódott szenzormolekula komplexet képzett a harmadik ekvivalens anionnal. Fluoridion felesleg jelenlétében sikerült röntgenkristallográfiára alkalmas kristályt növeszteniük, melyből a

véletlenül megjelenő kloridion és a deprotonálódott molekula komplexének szerkezetét sikerült meghatározniuk. (A közleményben nem adnak magyarázatot arra, hogyan került kloridion a kristályba.) A koordinációban fenil CH-csoportok is részt vesznek (13. ábra).



13. ábra A 7 pirrolszármazék szerkezete (a), az aromás proton kémiai eltolódásának változása az NMR titrálás során (b), illetve a deprotonált forma kloridionnal képzett komplexéről készült röntgenfelvétel (c)⁴⁴

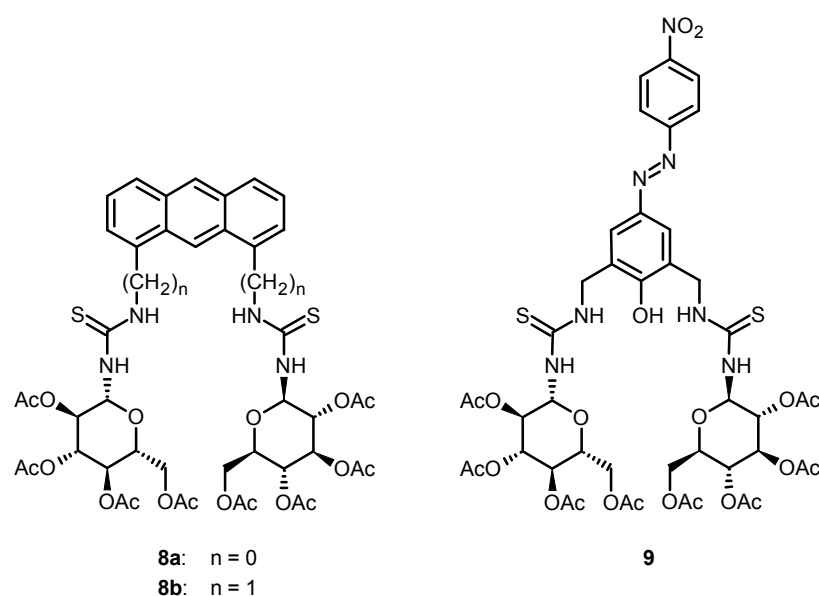
2.1.3. Enantioszelektív anionszenzorok

Az enantiomerfelismerés a molekuláris felismerés egy speciális esete. Enantiomerfelismerés alatt azt a jelenséget értjük, amikor egy királis gazdamolekula eltérő kölcsönhatásba lép egy másik királis molekula, a vendégmolekula két enantiomerjével szemben. A felismerés alapja az, hogy a képződő diasztereomer komplexek eltérő stabilitással rendelkeznek. A komplexben kialakuló másodlagos kötőerők lehetnek vonzó, illetve taszító jellegűek. Minél nagyobb számú és minél több fajta másodlagos vonzó kötőerő lép fel, illetve minél kisebb számú és minél kevesebb fajta taszító kölcsönhatás ébred a gazdamolekula és a vendégmolekula egyik enantiomerje között, annál stabilabb lesz az egyik komplex a másik vendégmolekula enantiomer alkotta komplexhez viszonyítva.⁴⁵

Pirkle és Pochapsky az enantiomerfelismerés feltételeként fogalmazta meg a „hárompontos szabályt”. A szabály szerint az enantiomerek sikeres megkülönböztetéséhez a gazda- és a vendégmolekula között legalább három különböző, egyidejűleg fellépő másodlagos vonzó vagy taszító kölcsönhatás szükséges, amelyek közül legalább az egyiknek sztereokémia-függőnek kell lennie. A szabály tehát nem csak a vonzó jellegű kölcsönhatásokra vonatkozik. A sztereokémiától függő sztérikus taszítás például enantioszelektivitást eredményezhet, ha a maradék két kölcsönhatás olyan konformációban rögzíti a komplexet, hogy az enantiomerfelismerés megvalósulhasson.⁴⁶

Az enantiomerfelismerés általános jelenség a természetben, például a felépítő és lebontó folyamatainkban csak egyféle konfigurációjú cukrok és aminosavak vesznek részt. A viszonylag egyszerű, szintetikus modellvegyületekkel mint gazdamolekulákkal történő kutatások nemcsak azért fontosak, mert ezek révén jobban megismerhetjük és megérthetjük az élő szervezetekben fellépő bonyolult enantiomerfelismerés jelenségét, hanem azért is, mert az ilyen jellegű kutatások eredményeként olyan új, hatékony enantioszelektív szenzor- és szelektormolekulák fejleszthetők ki, amelyek jól alkalmazhatóak enantiomerösszetétel meghatározására, illetve enantiomerkeverékek elválasztására.

A szakirodalomban közölt nagyszámú anionszenzor között több enantioszelektív receptormolekulára is találhatunk példát. A 2004-ig elért eredményeket *Stibor és Zlatušková* foglalta össze.⁴⁷ Az optikailag aktív anionreceptorokban gyakran aminosav, szteroid vagy atropizomériát mutató egységek a kiralitás hordozói. Vizsgáltak szénhidrát egységeket tartalmazó anionszenzorokat is, dolgozatomban ezek bemutatására szorítkozom (14. ábra).



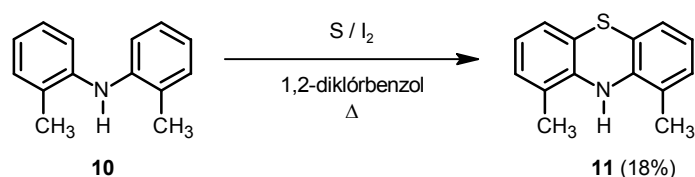
14. ábra Acetilezett szénhidrát egységeket tartalmazó enantioszelektív anionszenzorok

Kim és munkatársai szintetizálták a **8a** és **8b** antracénszármazékokat, amelyekben a kiralitást tetra-*O*-acetilglükóz egységek hordozzák. Mindkét vegyület Boc-alanin enantiomerjei között mutatta a legnagyobb szelektivitást (**8a**: $\Delta \log K = 0,74$; **8b**: $\Delta \log K = 1,02$), ám míg a **8a** metilencsoportot nem tartalmazó származék a D-alaninnal, addig a **8b** metilencsoportot tartalmazó származék az L-alaninnal képzett stabilabb komplexet.⁴⁸ Choi és munkatársai számoltak be a **9** azofenol előállításáról, melyben a kiralitást szintén tetra-*O*-acetilglükóz egységek hordozzák. A **8a** és **8b** antracénszármazékokhoz hasonlóan ebben az esetben is Boc-alanin enantiomerjeivel szemben tapasztalták a legnagyobb szelektivitást ($\Delta \log K = 0,56$).⁴⁹

2.2. 1,9-Diszubsztituált fentiazinok

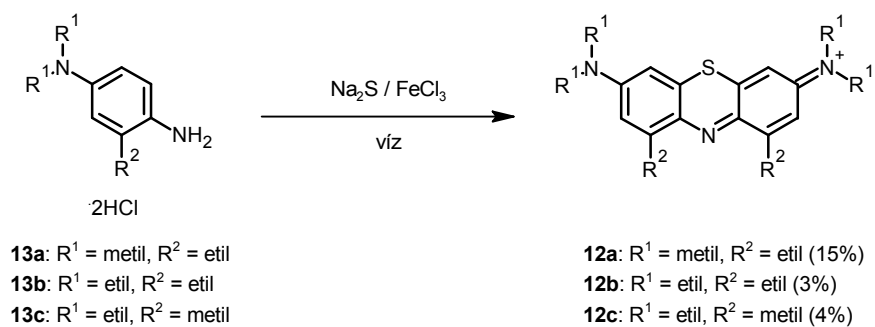
Az 1,9-diszubsztituált fentiazinok előállítása történhet a megfelelő funkciós csoportokat tartalmazó vegyületekből kiindulva a fentiazin egység utólagos kialakításával vagy fentiazinból kiindulva aromás elektrofil szubsztitúciós reakciók segítségével. Az irodalomban eddig csak igen kevés olyan 1,9-diszubsztituált fentiazinszármazék ismert, mely az 1-es és 9-es helyzetben eltérő csoportot tartalmaz, mint a 3-as és 7-es helyzetben. Ennek oka, hogy a megfelelő difenilamin-származékok esetében az elektronküldő csoportok nem a megfelelő pozícióban történő reakciónak kedveznek, az elektronszívó csoportok viszont gátolják a reakciót. A fentiazin aromás elektrofil szubsztitúciós reakcióiban pedig először mindig 3,7-diszubsztituált származékok keletkeznek főtermékként.

Lucarini és munkatársai a megfelelő **10** difenilamin-származék és kénpor reakciójával alacsony termeléssel állították elő az 1,9-dimetilfentiazint (**11**, 15. ábra).⁵⁰



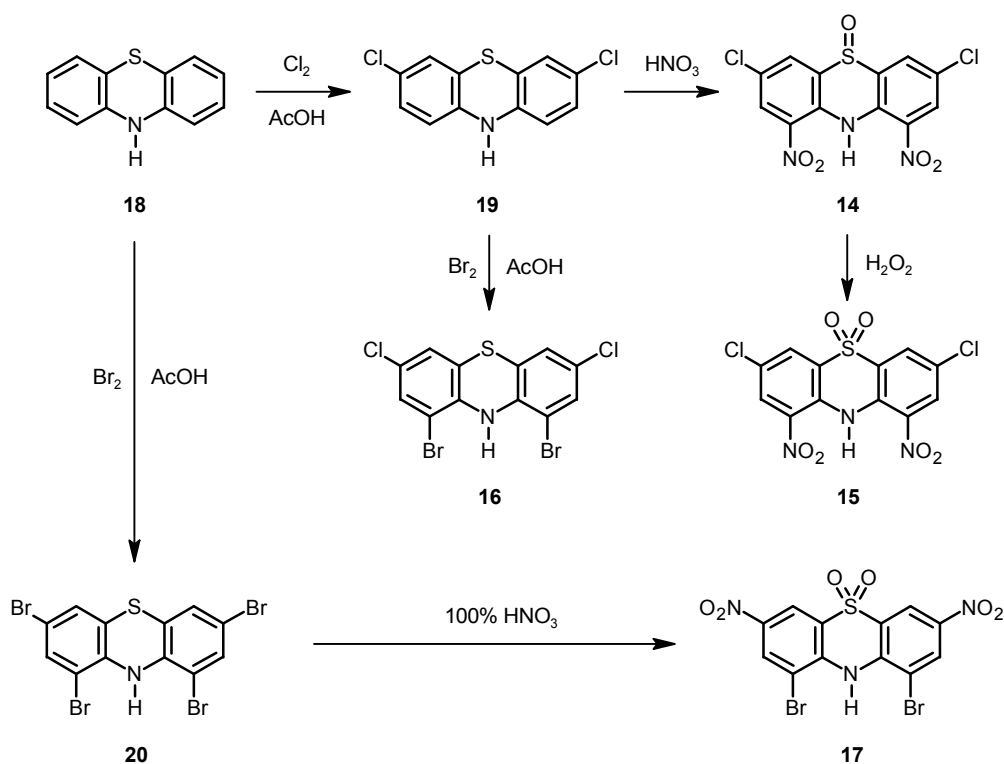
15. ábra Az 1,9-dimetilfentiazin előállítása

Wischik és munkatársai metilénkék-származékokat (**12a–c**) állítottak elő a megfelelő *N*⁴,*N*⁴-dialkil-2-alkilbenzol-1,4-diaminból (**13a–c**) kiindulva nátrium-szulfid és vas(III)-klorid segítségével (16. ábra).⁵¹



16. ábra Az 1,9-dialkilszubsztituált metilénkék-származékok szintézise

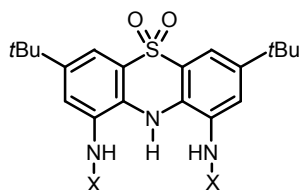
Bodea és munkatársai tanulmányozták a fentiazin aromás elektrofil szubsztitúcióit. Kutatásaik során néhány olyan 1,9-diszubsztituált származékot (**14–17**) is előállítottak fentiazinból (**18**) kiindulva 3,7-diklór- (**19**), illetve 1,3,7,9-tetrabrómfentiazinon (**20**) keresztül, melyek az 1-es és 9-es helyzetben eltérő csoportot tartalmaznak, mint a 3-as és 7-es helyzetben (**17. ábra**).^{52–54}



17. ábra Bodea és munkatársai által előállított fentiazinszármazékok

3. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk célja olyan anionszenzorok előállítása és vizsgálata volt, amelyek fentiazin egységet tartalmaznak. Kiindulási anyagként a viszonylag olcsón beszerezhető fentiazint használtuk, melynek NH-csoportja részt vehet az anionokkal képzett hidrogénkötésekben, triciklusos váza pedig merevebbé teszi a receptormolekulák konformációját, így növelheti szelektivitásukat.



- 21:** X = fenilkarbamoil
22: X = fenilkarbamotioil
(S,S)-**23:** X = [(1S)-1-feniletil]karbamoil
(S,S)-**24:** X = [(1S)-1-feniletil]karbamotioil
(S,S)-**25:** X = [(1S)-1-(naft-1-il)etil]karbamoil
(S,S)-**26:** X = [(1S)-1-(naft-1-il)etil]karbamotioil
27: X = tetraacetil-β-D-glükopiranozil-karbamotioil
(S,S)-**28:** X = (1S)-kámforszulfonil

18. ábra Az előállított új, fentiazin egységet tartalmazó szenzormolekulák

Kutatásunk egyik célja a korábban előállított és komplexképzés, illetve deprotonálódás szempontjából vizsgált³⁸ 5,5-dioxofentiazin-1,9-diamidoknál (**5a** és **5b**, 7. ábra) több hidrogénkötés-donor kötőhellyel rendelkező, emiatt várhatóan nagyobb komplexstabilitással és szelektivitással bíró **21** karbamid és **22** tiokarbamid receptormolekulák (18. ábra) előállítása volt. Céljaink közt szerepelt az akirális gazdamolekulák (**21** és **22**) szervesen anionokkal szemben mutatott komplexképzési tulajdonságainak vizsgálata is.

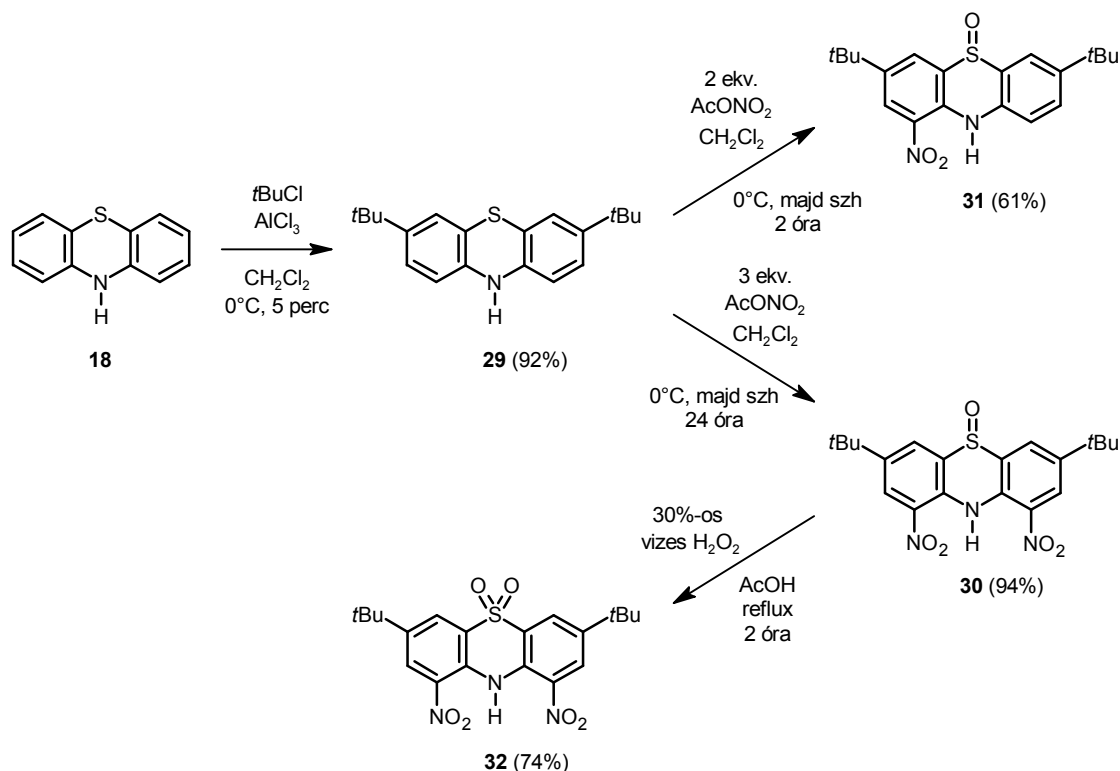
Emellett célul tűztük ki fentiazin egységet tartalmazó enantiomertiszta anionszenzorok [(S,S)-**23**–(S,S)-**28**, 18. ábra] szintézisét is. Kutatócsoportunkban elvégezték a **27** tetraacetilglükóz egységet tartalmazó származék királis karbonsavak, főként védett aminosavak sóival szemben mutatott enantioszelektivitásának vizsgálatát.⁵⁵ A **27** receptormolekula és *N*-védett fenilglicin tetrabutilammónium-sók kölcsönhatása esetén terveztük tanulmányozni a fenilglicin aminoscsoportján lévő védőcsoport térkitöltésének az enantioszelektivitásra gyakorolt hatását.

4. A SENZORMOLEKULÁK SZINTÉZISE

Munkám során akirális és optikailag aktív, fentiazin egységet tartalmazó anion-szenzorokat, illetve ezek prekursorait állítottam elő.

4.1. Az 1,9-diaminoszármazék szintézise

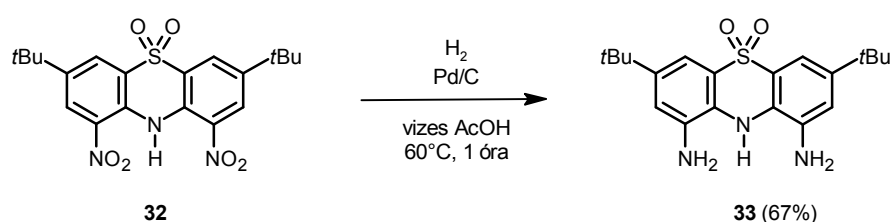
Olyan szintézisutat terveztünk, amelynek eredményeként a fentiazin alapváz 1-es és 9-es helyzetében aminocsoportokat tartalmazó intermedierhez juthatunk. Mivel a fentiazin aromás elektrofil szubsztitúciós reakcióiban először mindig 3,7-diszubsztituált származékok keletkeznek főtermékként, 1,9-diszubsztituált származékok előállításához védőcsoportot kell alkalmazni a 3-as és 7-es helyzetben. Védőcsoportként *tert*-butil-csoportokat használtunk. Kutatócsoportunkban új módszert dolgoztak ki a 3,7-di-*tert*-butilfentiazin (**29**) előállítására.³⁸ A fentiazin (**18**) *Friedel-Crafts* alkilezési reakcióját *tert*-butil-kloriddal diklórmetánban végeztük. A körülmények alkalmas megválasztásával (hűtés, rövid reakcióidő) a melléktermék képződése megakadályozható. A 3,7-di-*tert*-butilfentiazin (**29**) nitrálásával ki lehet alakítani a kívánt helyzetekben nitrocsoportot tartalmazó származékot, a **30** dinitro-szulfoxidot diklórmetánban *in situ* képzett acetil-nitrát reagenssel jó termeléssel állítottuk elő (19. ábra).³⁸



19. ábra Nitrofentiazinok előállítása

Kutatócsoportunkban korábban azt tapasztalták, hogy ha két ekvivalens acetil-nitráttal reagáltatták a 3,7-di-*terc*-butilfentiazint (**29**), főtermékként a **31** mononitro-szulfoxid keletkezett. Három ekvivalens acetil-nitrát alkalmazása esetén a **30** dinitro-szulfoxidot főtermékként sikerült előállítanunk. Ebből arra következtethetünk, hogy a reakció során az oxidáció előbb játszódik le, mint a nitrálás. Három ekvivalens acetil-nitráttal történő reakció esetén a nitrálással párhuzamosan lejátszódó oxidációs lépés nem teljesen szelektív, mivel VRK-s vizsgálat alapján a reakcióban melléktermékként a **32** dinitro-szulfon és a **31** mononitro-szulfoxid is keletkezett.³⁸

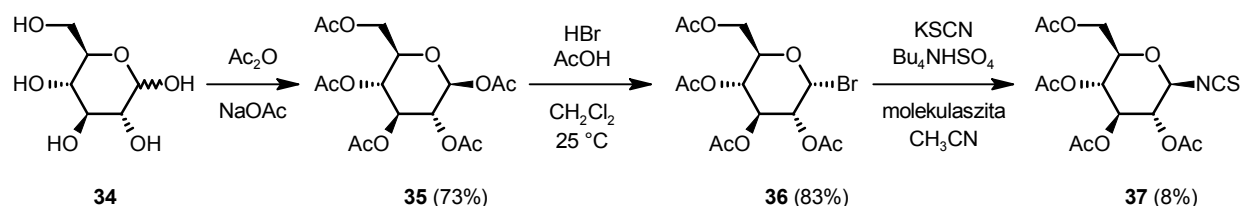
Ha a **30** dinitro-szulfoxidot redukálnánk, akkor a nitrocsoportok mellett a kénatom is redukálnódna, és az így keletkező fentiazin-diamin levegőn könnyen oxidálnódna fentiazínium típusú vegyületté. Ennek elkerülésére a **30** dinitro-szulfoxidot hidrogén-peroxiddal ecetsavban forralva a **32** dinitro-szulfonná oxidáltuk. A szulfoncsoport nem redukálódik katalitikus hidrogénezés során, így ezzel a redukciós módszerrel ki tudtuk alakítani a kívánt helyzetekben aminocsoportokat tartalmazó, levegőn stabil **33** kulcsintermediert (20. ábra).³⁸



20. ábra A **33** kulcsintermediert előállítása

4.2. A glükopiranozil-izotiocianát előállítása

Az acetilezett szénhidrát egység szintézisét D-glükózból kiindulva végeztük (21. ábra). A **36** acetobrómcukrot *Fischer* eljárása⁵⁶ alapján állítottuk elő. A D-glükózt (**34**) ecetsavanhidriddel nátrium-acetát jelenlétében acetilezve kaptuk a penta-*O*-acetil-β-D-glükózt (**35**), melyből hidrogén-bromid ecetsavas oldatával diklórmetánban, szobahőmérsékleten, sötétben alakítottuk ki a **36** brómvegyületet.

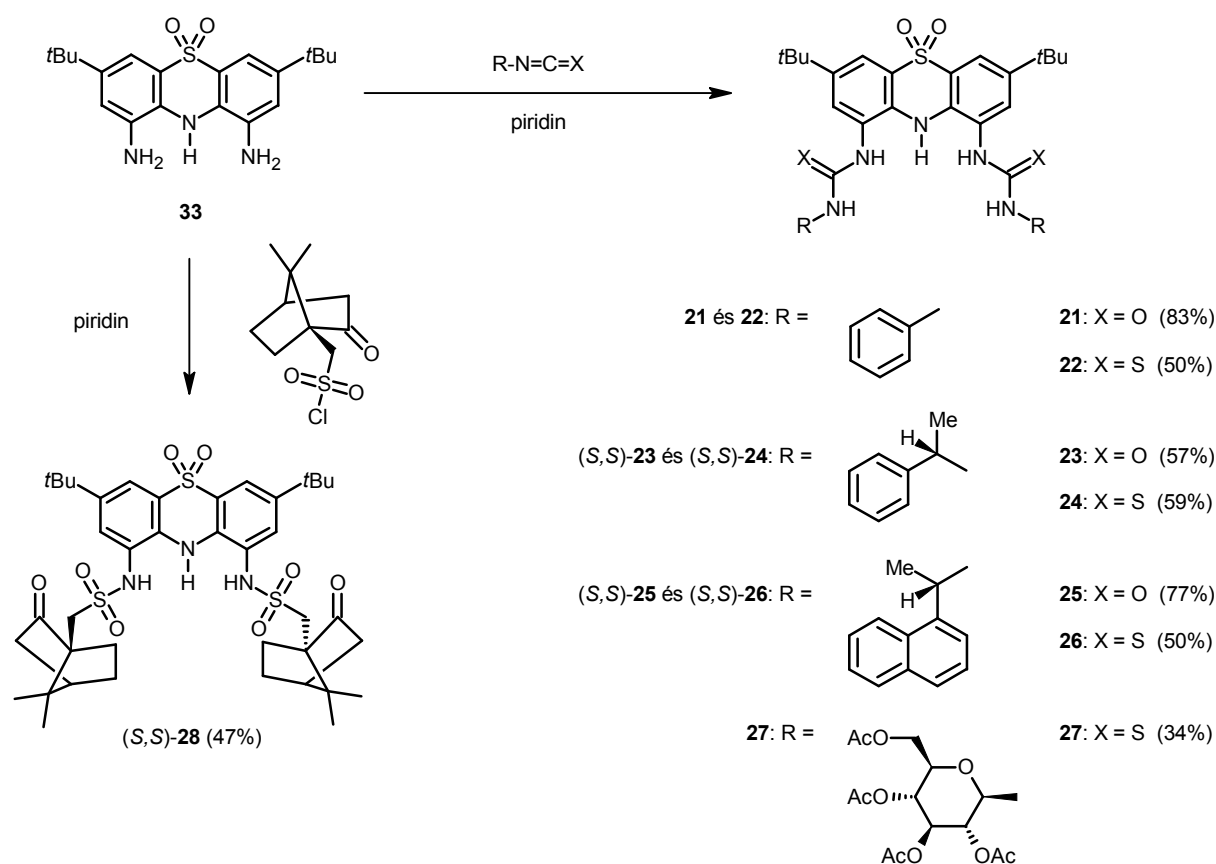


21. ábra A **37** glükopiranozil-izotiocianát előállítása

A **37** glükopiranozil-izotiocianát előállításához a **36** acetobrómcukor nukleofil szubsztitúcióját (S_N2 , a konfiguráció teljes inverziójával jár) acetonitrilben 4 Å molekulaszita és tetrabutilammónium-hidrogén-szulfát jelenlétében, kálium-tiocianát reagenssel végeztük irodalmi eljárás⁵⁷ alapján, gyenge termeléssel.

4.3. Az 1,9-diaminból képzett származékok szintézise

A **33** fentiazin-diamint különböző izocianátokkal és izotiocianátokkal, valamint (1*S*)-kámforszulfonsav-kloriddal piridinben reagáltatva állítottam elő a célvegyületeket [**21**–(*S,S*)-**28**, 22. ábra].



22. ábra A szenzormolekulák szintézise

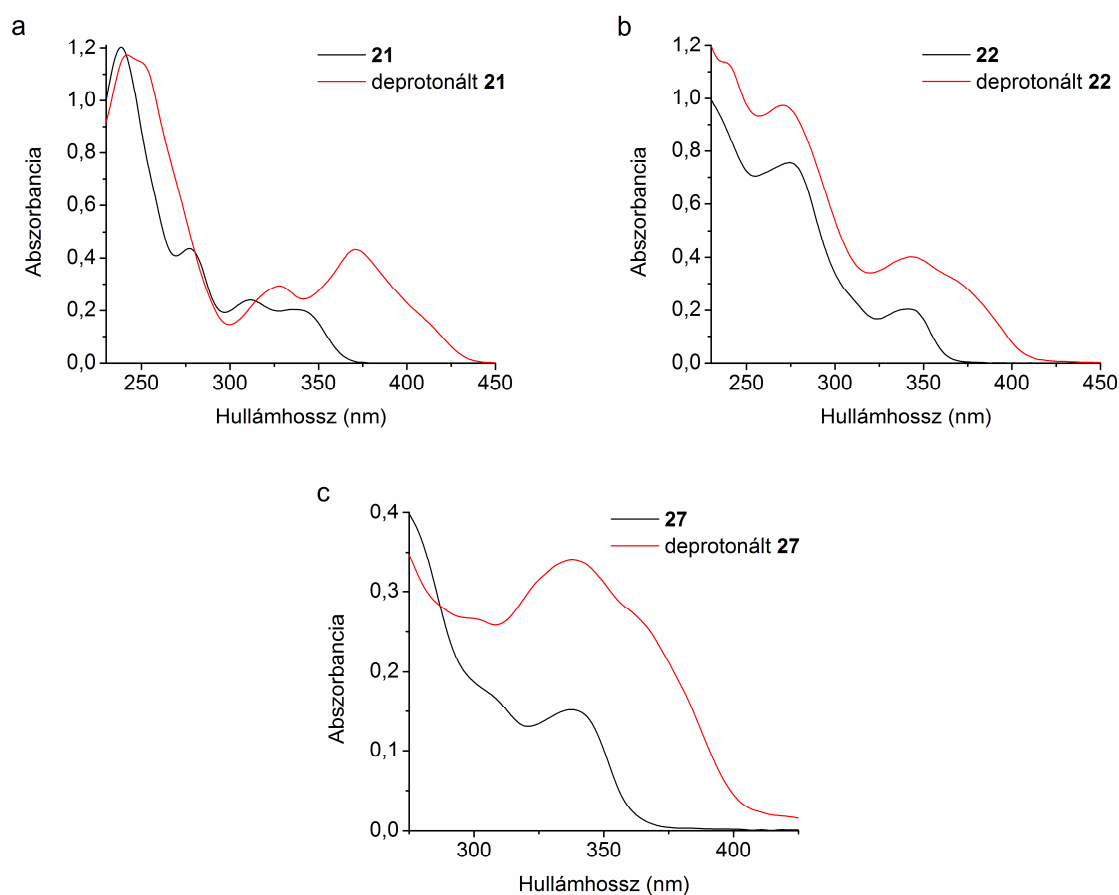
A **33** diamint fenil-izocianáttal és fenil-izotiocianáttal reagáltatva a **21** karbamidhoz, illetve a **22** tiokarbamidhoz jutottunk. A reakciót (1*S*)-1-feniletil-izocianáttal és (1*S*)-1-feniletil-izotiocianáttal végezve az optikailag aktív (*S,S*)-**23** karbamidot, illetve (*S,S*)-**24** tiokarbamidot kaptunk. (1*S*)-1-(naft-1-il)etil-izocianáttal és (1*S*)-1-(naft-1-il)etil-izotiocianáttal előállítottuk az utóbbiaktól csak az arilcsoportban különböző (*S,S*)-**25** karbamidot és (*S,S*)-**26** tiokarbamidot. Az általunk szintetizált **37** glükopiranozil-izotiocianátot felhasználva állítottuk

elő⁵⁵ a **27** optikailag aktív tiokarbamidot, melyben a kiralitást acetilglükóz egységek hordozzák. A **33** diamint (1*S*)-kámforszulfonsav-kloriddal reagáltatva kaptuk az optikailag aktív (*S,S*)-**28** szulfonamidot.

Általánosan megállapítható, hogy a karbamidszármazékok kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkeztek, mint a tiokarbamidszármazékok. Az előbbiek VRK-s vizsgálat alapján rövidebb reakcióidővel szintetizálhatóak, emellett tisztításuk is általában egyszerűbb volt.

5. A SENZORMOLEKULÁK KOMPLEXKÉPZÉSI TULAJDONSÁGAI

A **21**, **22** és **27** szenzormolekulák anionokkal szemben mutatott komplexképzési tulajdonságait acetonitril oldószerben UV-látható spektroszkópai módszerrel, *Dr. Baranyai Péter* közreműködésével tanulmányoztuk. A komplexképzés vizsgálata előtt felvettük a deprotonált receptormolekulák spektrumát (23. ábra), mivel az anionokkal történő komplexképzést gyakran kíséri deprotonálódás (ld. 2.1.2. alfejezet). Erős bázisként mindhárom szenzormolekula esetében DBU-t használtunk.



23. ábra A szenzormolekulák és deprotonált formáik oldatának (20 μ M) spektruma: a **21** (a), a **22** (b), valamint a **27** szenzormolekula (c) esetében

5.1. Az akirális szenzormolekulák vizsgálata

A **21** és **22** akirális szenzormolekulák tetrabutilammónium-fluorid, -klorid, -bromid, -jodid, -hidrogén-szulfát, -dihidrogén-foszfát, -nitrát és -acetát sókkal szemben mutatott anionfelismerő-képességét vizsgáltuk. Míg a legtöbb esetben csak komplexképzést tapasztaltunk, addig a fluorid- és acetátion esetében a komplexképződést deprotonálódás is követte.

Az akirális szenzormolekulák, valamint deprotonált formáik különböző anionokkal alkotott komplexek egyensúlyi állandóit az 1. táblázat tartalmazza.

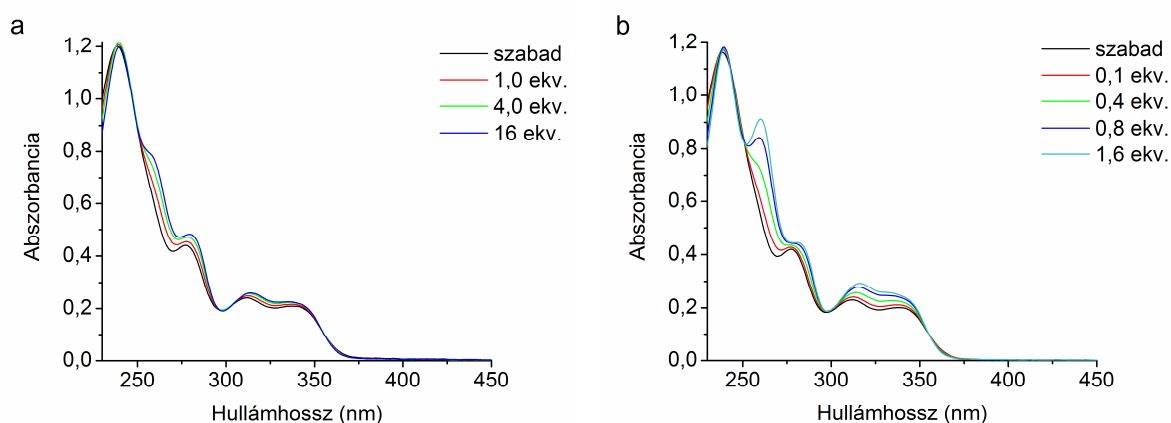
1. táblázat A 21 és 22 szenzormolekulák, valamint deprotonált formáik különböző anionokkal alkotott komplexek egyensúlyi állandója^a

	21		22	
	log K_1	log K_2	log K_1	log K_2
F ⁻	8,75	8,05	b	b
Cl ⁻	5,99	—	4,45	—
Br ⁻	4,60	—	3,28	—
I ⁻	—	—	—	—
HSO ₄ ⁻	4,51	—	3,26	—
H ₂ PO ₄ ⁻	7,66	—	6,19	—
NO ₃ ⁻	3,23	—	—	—
CH ₃ COO ⁻	b	b	b	b

$$^a K_1 = [LHX^-] / ([LH][X^-]), K_2 = [LX^{2-}] / ([L^-][X^-])$$

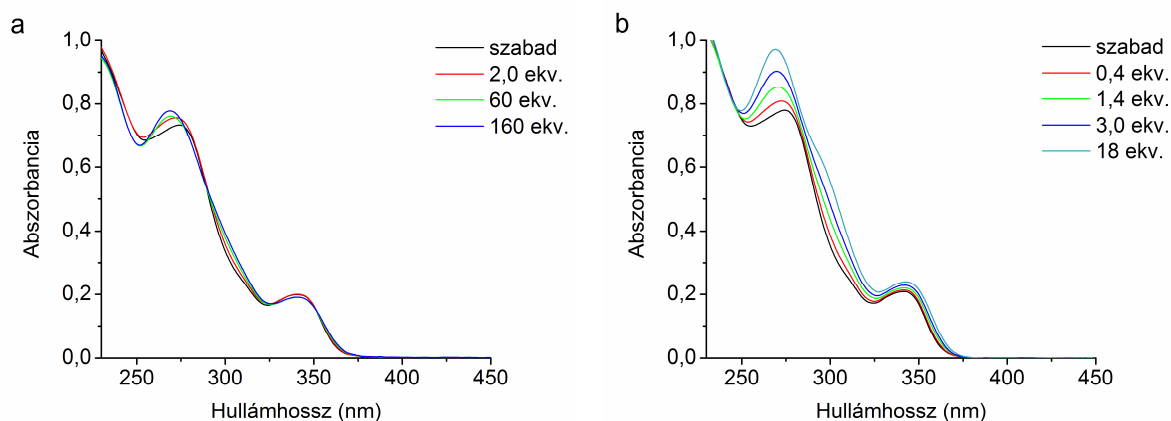
^ba titrálási spektrumsorozatot nem lehetett megfelelően illeszteni

A 21 receptormolekula komplexképzése során a spektrumon új sáv jelent meg, 260–265 nm-es abszorpciós maximummal. Ezzel egyidejűleg a 300–350 nm-es tartományban a spektrum az abszorbancia növekedésével a nagyobb hullámhosszak felé tolódott (24. ábra).



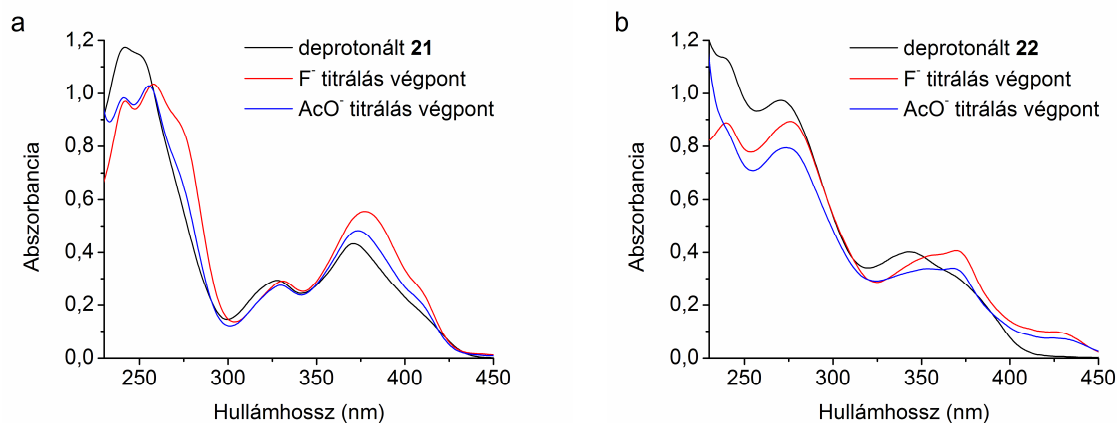
24. ábra A 21 receptormolekula oldatának (20 μM) hidrogén-szulfát-ionnal (a, 0–16 ekv.), illetve kloridionnal (b, 0–1,6 ekv.) történő titrálása során kapott spektrumsorozat

A 22 receptormolekula komplexképzése során az anionok a 250–285 nm-es tartományban a spektrum rövidebb hullámhosszak felé való eltolódását idézték elő, az abszorbancia növekedésével (25. ábra).



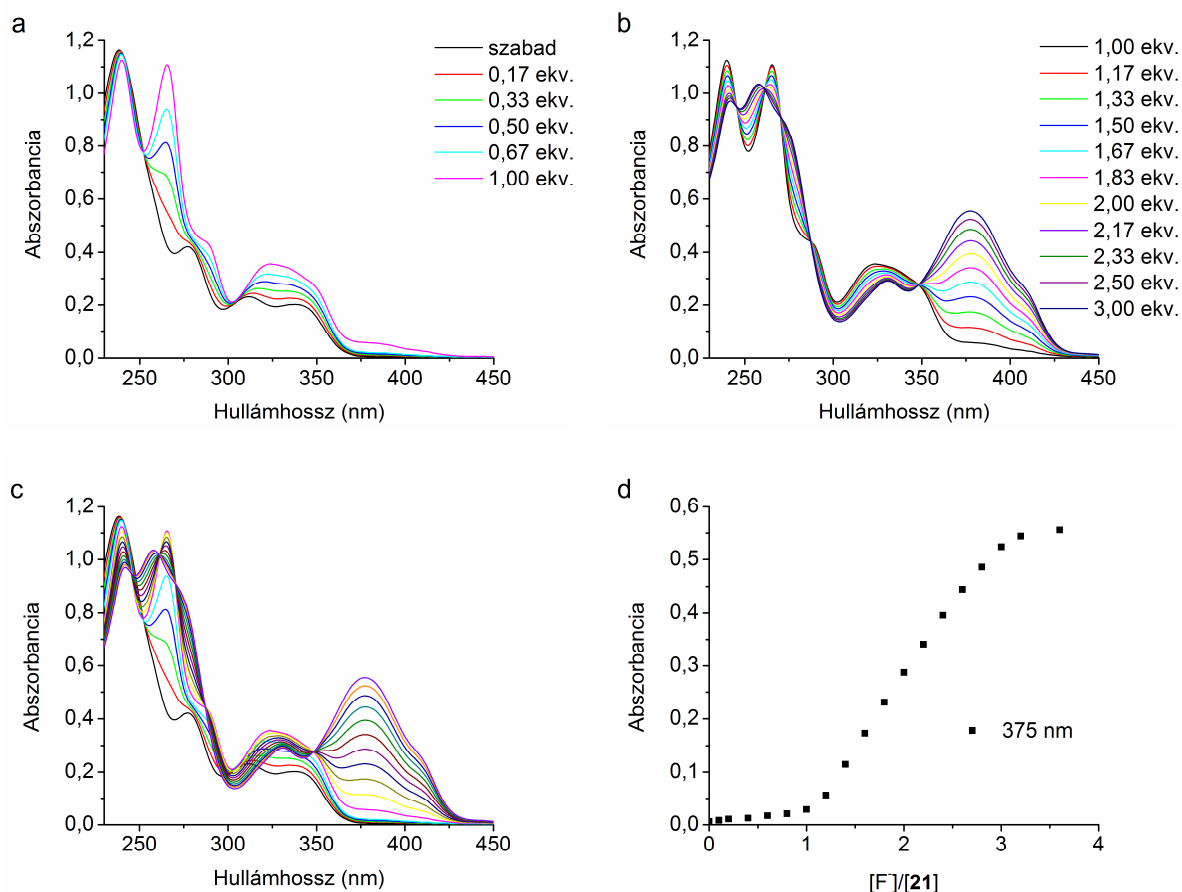
25. ábra A **22** receptormolekula oldatának (20 μM) hidrogén-szulfát-ionnal (a, 0–160 ekv.), illetve kloridionnal (b, 0–18 ekv.) történő titrálása során kapott spektrumsorozat

A fluorid- és acetáttionnal való titrálások során a **21** és **22** szenzormolekulák érdekes viselkedést mutattak. Az 1:1 sztöchiometriájú komplexképződést követően, az anionokat tovább adagolva, az aniont komplexáló receptormolekulák deprotonálódását tapasztaltuk. Tehát az oldatban a deprotonált receptormolekula anionnal alkotott komplexe volt jelen. Ezt alátámasztja az a megfigyelésünk, hogy a titrálás végpontját jelző spektrum eltér a deprotonált szabad szenzormolekula spektrumától (26. ábra).

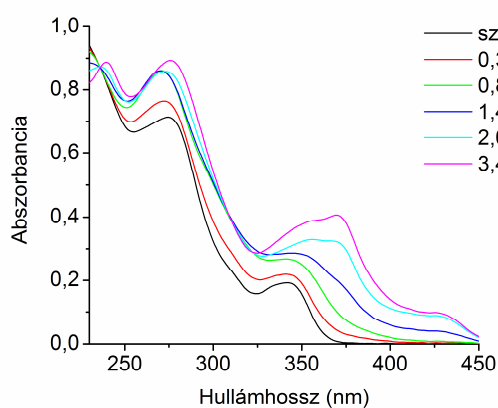


26. ábra A deprotonált szenzormolekulák oldatainak (20 μM) spektruma és a fluorid- és acetáttionnal való titrálások végpontját jelző spektrumok a **21** (a), illetve a **22** szenzormolekula (b) esetében

A **21** és **22** receptormolekulák oldatához egy ekvivalens fluoridiont adva komplex keletkezett, további két ekvivalens fluoridion hozzáadásával a stabil $[\text{HF}_2]^-$ képződése révén deprotonálódás következett be (27. és 28. ábra). Az irodalmi példával⁴⁴ (ld. 2.1.2. alfejezet) ellentétben a folyamat csak két lépésben játszódott le.



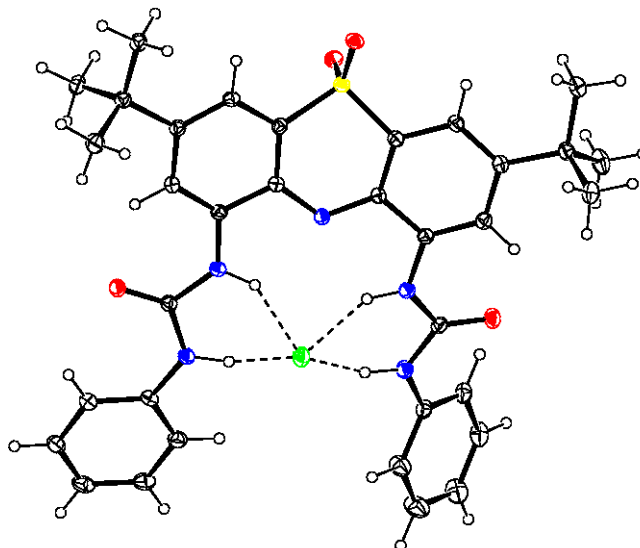
27. ábra A **21** szenzormolekula oldatának (20 μ M) fluoridionnal való titrálása (0–1 ekv.) során a komplexképzést jelző spektrumsorozat (a), a további fluoridion adagolást (1–3 ekv.) kísérő deprotonálódást jelző spektrumsorozat (b), a fluoridionnal való titrálás (0–3 ekv.) során kapott teljes spektrumsorozat (c), illetve a titrálási görbe (0–3,6 ekv.) 375 nm-en



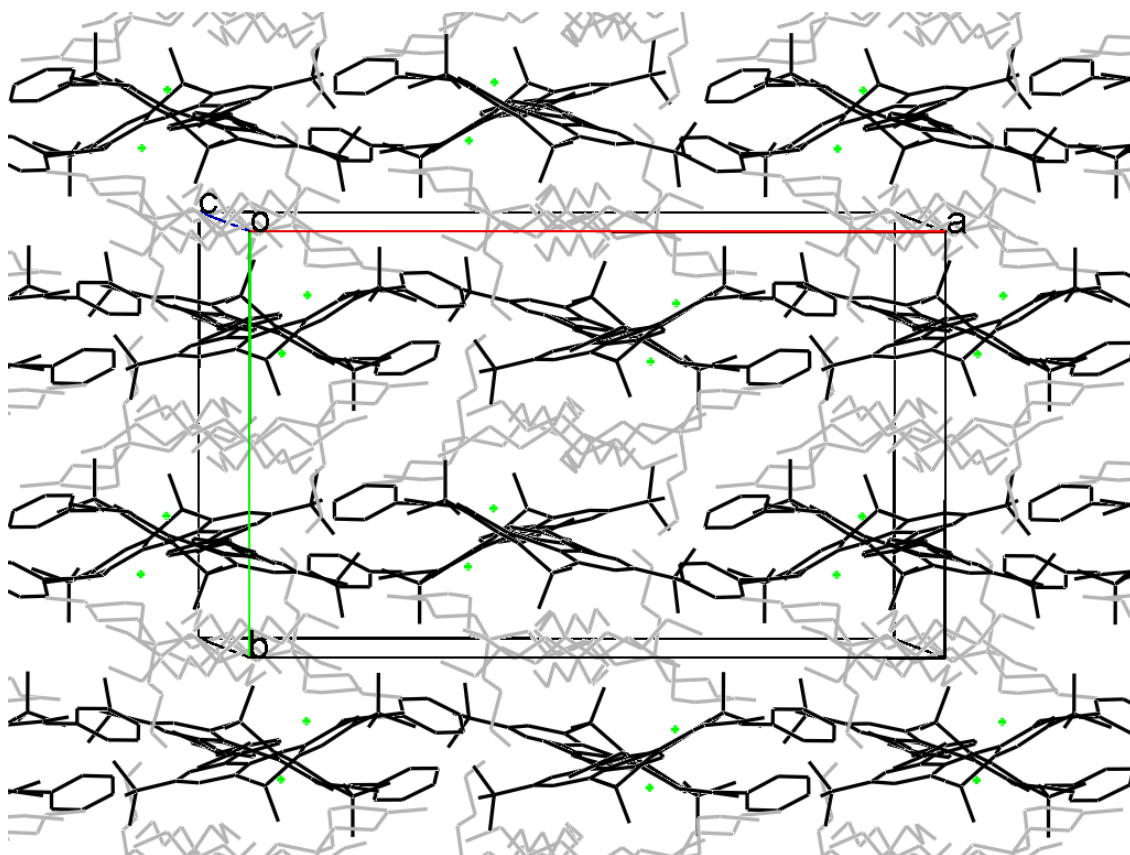
28. ábra A **22** szenzormolekula oldatának (20 μ M) fluoridionnal való titrálása (0–3,4 ekv.) során kapott spektrumsorozat

A **21** szenzormolekula fluoridiont tartalmazó oldatából sikerült röntgenkristallográfiai vizsgálatokra alkalmas kristályt növesztenünk. A szerkezet meghatározását Dr. Palló Anna és

Dr. Czugler Máttyás végezte el. A kristály aszimmetrikus egységében a deprotonált szenzormolekula fluoridionnal alkotott komplexé és két tetrabutilammónium ellenion található (29. és 30. ábra).

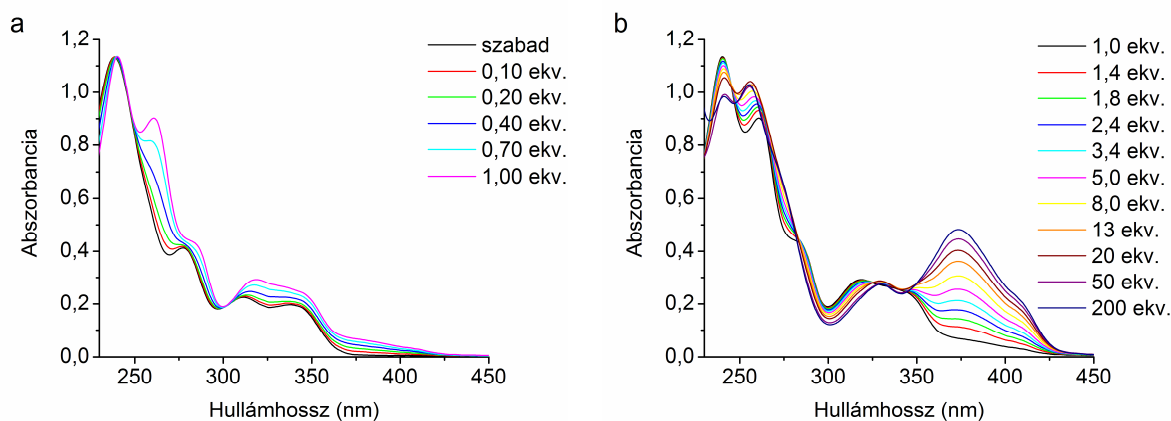


29. ábra A deprotonált **21** szenzormolekula fluoridionnal alkotott komplexének röntgendiffrakciós szerkezete (a tetrabutilammónium ellenionok nélkül)

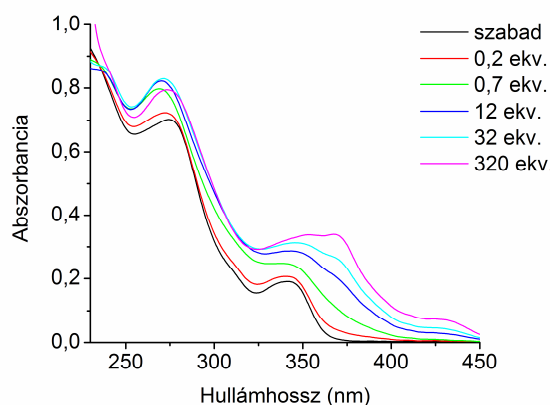


30. ábra A deprotonált **21** szenzormolekula (fekete) fluoridionnal (zöld) alkotott komplexének és a tetrabutilammónium ellenionoknak (szürke) az elrendeződése a kristályban

Az első ekvivalens acetátion szintén komplexet képzett a **21** és **22** receptormolekulákkal, de kis mértékben már deprotonálta is azokat. A komplexált szenzormolekulák teljes mértékű deprotonálódása acetátion feleslegnél következett be (31. és 32. ábra).



31. ábra A **21** szenzormolekula oldatának (20 μ M) acetátionnal való titrálása (0–1 ekv.) során a komplexképzést jelző spektrumsorozat (a), a további acetátion adagolást (1–200 ekv.) kísérő deprotonálódást jelző spektrumsorozat (b)



32. ábra A **22** szenzormolekula oldatának (20 μ M) acetátionnal való titrálása (0–320 ekv.) során kapott spektrumsorozat

5.2. Az acetilglükóz egységet tartalmazó királis szenzormolekula vizsgálata

Kutatócsoportunkban elvégezték a **27** királis szenzormolekula Boc-alanin, Boc-fenilalanin, Boc-fenilglicin és mandulasav tetrabutilammónium sóinak enantiomerjeivel szemben mutatott enantioszelektivitásának vizsgálatát.⁵⁵ A fenti anionok közül a Boc-fenilglicin esetében tapasztalták a legnagyobb mértékű enantiomerfelismerést. Ezt követően *N*-védett fenilglicin tetrabutilammónium-sók esetén tanulmányoztuk a fenilglicin aminocsoportján lévő védőcsoport térkitöltésének az enantioszelektivitásra gyakorolt hatását.

A vizsgálatokat a védőcsoportként formil-, acetyl-, valamint pivaloilcsoportot tartalmazó fenilglicin-származékok enantiomerjeivel végeztük el. A védett aminosav sókkal viszonylag stabil komplexet képzett a receptormolekula, és megállapítható, hogy a legnagyobb térkitöltésű védőcsoporttal (pivaloilcsoporttal) rendelkező anion enantiomerjeivel szemben lépett fel a legnagyobb enantioszelektivitás (2. táblázat). A pivaloilfenilglicin és a *tert*-butoxikarbonilcsoportot tartalmazó fenilglicin-származék esetén hasonló mértékű enantioszelektivitást tapasztaltunk. Az összes vizsgált esetben az (*R*)-konfigurációjú anionnal képződött stabilabb komplex.⁵⁵

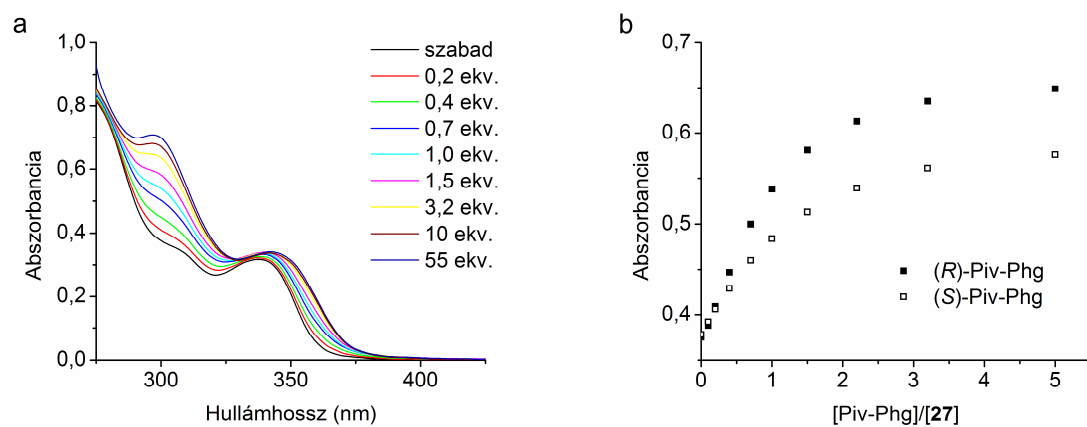
2. táblázat A 27 szenzormolekula különböző királis anionok enantiomerjeivel alkotott komplexeinek egyensúlyi állandója^a és az enantioszelektivitás értékek

	log <i>K</i>	Δ log <i>K</i>
(<i>R</i>)-Man ^b	4,92	0,19
(<i>S</i>)-Man ^b	4,73	
(<i>R</i>)-Boc-Ala ^b	5,94	0,04
(<i>S</i>)-Boc-Ala ^b	5,90	
(<i>R</i>)-Boc-Phe ^b	5,88	0,10
(<i>S</i>)-Boc-Phe ^b	5,78	
(<i>R</i>)-Boc-Phg ^b	5,43	0,22
(<i>S</i>)-Boc-Phg ^b	5,21	
(<i>R</i>)-Form-Phg	5,16	0,05
(<i>S</i>)-Form-Phg	5,11	
(<i>R</i>)-Ac-Phg	5,44	0,18
(<i>S</i>)-Ac-Phg	5,26	
(<i>R</i>)-Piv-Phg	5,27	0,22
(<i>S</i>)-Piv-Phg	5,05	

$$^a K = [\text{LHRCOO}^-]/([\text{LH}][\text{RCOO}^-])$$

^ba titrálásokat nem én végeztem

A 27 szenzormolekula komplexképzésére jellemző spektrális változásokat az (*R*)-pivaloilfenilglicin példáján mutatom be (33. ábra). A pivaloilfenilglicin enantiomerjeinek adagolása során felvett spektrumokból képzett titrálási görbék enantioszelektivitásra utalnak.



33. ábra A 27 receptormolekula oldatának (10 μM) (*R*)-pivaloifenilglicinnel való titrálása (0–55 ekv.) során kapott spektrumsorozat (a), illetve a titrálási görbék (0–5 ekv.) (*R*)- és (*S*)-pivaloifenilglicin esetében 300 nm-en (b)⁵⁵

6. A KÍSÉRLETEK RÉSZLETES LEÍRÁSA

Kiindulási anyagként a Sigma–Aldrich Corporation vegyszereit használtuk. A szakirodalomban közölt,⁵⁸ jól bevált módszerek szerint tisztított és szárított oldószereket alkalmaztunk. A bepárlásokat csökkentett nyomáson rotációs vákuumbepárlóban, korrozív anyagok esetén Claisen-feltéttel és vízsugárszivattyúval végeztük. A vegyületek előállítása során a reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) ellenőriztük. A kísérleti részben szereplő R_f értékek minden esetben szilikagél 60 F₂₅₄ (Merck) lapra vonatkoznak. Az oldószerkelegyek esetén megadott összetételek térfogatarányt jelentenek. Az oszlopkromatográfiához szilikagél 60 (70–200 mesh, Merck) adszorbenst használtunk. A preparatív rétegekromatográfiát szilikagél 60 F₂₅₄ (Merck), 0,25 mm, 0,5 mm és 2 mm rétegvastagságú lapokon végeztük.

Az új származékokat fizikai állandóikkal (olvadáspont, optikai forgatóképesség, R_f) és spektroszkópiai adataikkal (IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR) jellemeztük. Az olvadáspontokat Boetius mikro-olvadáspontmérő készüléken mértem (korrigálatlan értékek). Az optikai forgatóképesség meghatározását Perkin–Elmer 241 típusú polariméteren végeztem, amelynek kalibrálása a két mentol enantiomer optikai forgatóképességének mérésével történt. Az IR spektrumok felvételét Bruker Alpha-T FT-IR típusú spektrométeren készítették. Az NMR spektrumokat Bruker DRX-500 Avance (^1H NMR: 500 MHz), illetve Bruker Avance 300 (^1H NMR: 300 MHz, ^{13}C NMR: 75,5 MHz) készülékeken vették fel. Az elemanalíziseket az ELTE Szerves Kémia Tanszékének Mikroanalitikai Laboratóriumában végezték. A tömegspektrumokat Agilent-1200 Quadrupole LC/MS készüléken ESI módszert alkalmazva készítették. A röntgenfelvételen szereplő egykristályt a **21** szenzormolekula fluoridiont tartalmazó acetonitril–hexános oldatának lassú bepárlásával nyertük. A röntgenkrisztallográfiás mérés Rigaku R-Axis Rapid diffraktométeren, Mo-K α sugárzással ($\lambda = 0,71075 \text{ \AA}$) 93 K hőmérsékleten történt.

6.1. A szenzormolekulák és prekurzoraik szintézise

6.1.1. Általános eljárás a 21–(*S,S*)-28 akirális és királis szenzormolekulák előállítására

A **33** diaminoszármazék vízmentes piridinben (3 ml) készült oldatához argon alatt hozzáadtam a számított mennyiségű, feleslegben lévő reagens (minden esetben megadva) piridinben (2 ml) készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, argon alatt kevertettem. A reakció végbemenetele után a reakcióelegyet jeges vízre (kb. 50 ml) öntöttem,

majd az elegy pH-ját tömény vizes sósavoldattal 2-re állítottam. A kivált kristályokat kiszűrtem, és vízzel mostam. A nyerstermékeket az alábbiakban ismertetett módokon tisztítottam.

6.1.1.1. 1,1'-(3,7-Di-*terc*-butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-1,9-diil)bisz(3-fenilkarbamid) (21)

Kiindulási anyagok: **33** diaminoszármazék (300 mg, 0,803 mmol), fenil-izocianát (201 mg, 1,69 mmol); reakcióidő: 1 óra.

A nyerterméket metanollal, majd forró butil-acetáttal eldörzsölve tisztítottam. Termelés: 406 mg (83%). Fehér kristályok. Op.: 238–240°C; R_f: 0,48 (SiO₂, MeOH–CH₂Cl₂ 1:20); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3404, 3286, 2960, 2906, 2870, 1650, 1610, 1574, 1510, 1444, 1364, 1296, 1250, 1227, 1142, 1103, 1055, 900, 883, 748, 730, 694, 611, 540 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (s, 18H), 6,92 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8 Hz, 4H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 4H), 7,65 (d, J = 2 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 2 Hz, 2H), 8,64 (s, 2H, NH), 8,84 (s, 2H, NH), 9,65 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ 31,40, 34,91, 114,71, 119,09, 122,00, 122,51, 127,18, 127,32, 129,11, 131,60, 139,76, 144,87, 154,22; MS: 610,2 (M–H)⁻. Elemanalízis, számított C₃₄H₃₇N₅O₄S-re: C 66,75, H 6,10, N 11,45, S 5,24, talált: C 66,51, H 5,92, N 11,18, S 5,53.

6.1.1.2. 1,1'-(3,7-Di-*terc*-butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-1,9-diil)bisz(3-feniltiokarbamid) (22)

Kiindulási anyagok: **33** diaminoszármazék (300 mg, 0,803 mmol), fenil-izotiocianát (326 mg, 2,41 mmol); reakcióidő: 1 óra.

A nyerterméket butil-acetáttal eldörzsöltem, majd a szuszpenziót szűrtem. A szűrletből egy hét alatt kivált kristályokat kiszűrtem, és egyesítettem az eldörzsölésből nyert termékkel. Termelés: 259 mg (50%). Halványsárga kristályok. Op.: 208–210°C; R_f: 0,32 (SiO₂, EtOAc–hexán 1:2); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3354, 3280, 3163, 2962, 1609, 1592, 1542, 1527, 1489, 1290, 1278, 1231, 1130, 746, 695 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1,34 (s, 18H), 7,12 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 4H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 4H), 7,61 (d, J = 2 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 2 Hz, 2H), 8,46 (s, 1H, NH), 9,62 (s, 2H, NH), 10,12 (s, 2H, NH); ¹³C NMR (75,5 MHz, DMSO-d₆) δ 30,82, 34,42, 115,94, 121,10, 124,19, 124,85, 127,12, 128,47, 130,19, 132,08, 138,77, 144,23, 180,96; MS: 642,2 (M–H)⁻. Elemanalízis, számított C₃₄H₃₇N₅O₂S₃-ra: C 63,42, H 5,79, N 10,88, S 14,94, talált: C 63,15, H 5,67, N 10,58, S 14,69.

6.1.1.3. 1,1'-(3,7-Di-*tert*-butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-1,9-diil)bisz{[3-(1*S*)-1-feniletil]karbamid} [(*S,S*)-23]

Kiindulási anyagok: **33** diaminoszármazék (200 mg, 0,535 mmol), (1*S*)-1-feniletilizocianát (165 mg, 1,12 mmol); reakcióidő: 1 óra.

A nyerste­méket etanollal eldörzsölve tisztítottam. Termelés: 203 mg (57%). Fehér kristályok. Op.: 216–217°C; R_f : 0,46 (SiO₂, MeOH–CH₂Cl₂ 1:20); $[\alpha]_D^{27} = +65,2$, $[\alpha]_{578}^{27} = +69,5$, $[\alpha]_{546}^{27} = +81,3$, $[\alpha]_{436}^{27} = +154,4$ ($c = 1,00$, DMF); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3374, 2965, 1665, 1611, 1548, 1495, 1271, 1240, 1132, 759, 701 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,30 (s, 18H), 1,39 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 4,87–4,94 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7$ Hz, 4H), 7,38–7,43 (m, 6H), 7,51 (s, 2H), 7,98 (s, 2H, NH), 9,08 (s, 2H, NH), 9,20 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 23,55, 30,86, 34,36, 49,08, 111,68, 121,34, 123,88, 125,73, 126,61, 127,64, 128,27, 128,40, 144,25, 145,09, 154,80. Elemanalízis, számított C₃₈H₄₅N₅O₄S-re: C 68,34, H 6,79, N 10,49, S 4,80, talált: C 68,11, H 6,91, N 10,24, S 4,53.

6.1.1.4. 1,1'-(3,7-Di-*tert*-butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-1,9-diil)bisz{[3-(1*S*)-1-feniletil]tiokarbamid} [(*S,S*)-24]

Kiindulási anyagok: **33** diaminoszármazék (200 mg, 0,535 mmol), (1*S*)-1-feniletilizotiocianát (262 mg, 1,61 mmol); reakcióidő: 2 nap.

A nyerste­méket hexánnal eldörzsöltem, majd a kapott anyagot preparatív rétegekromatográfiával szilikagél lapon, MeOH–CH₂Cl₂ 1:20 eluens alkalmazásával tisztítottam. Termelés: 220 mg (59%). Sárga kristályok. Op.: 155–156°C; R_f : 0,85 (SiO₂, MeOH–CH₂Cl₂ 1:20); $[\alpha]_D^{32} = +34,3$, $[\alpha]_{578}^{32} = +35,7$, $[\alpha]_{546}^{32} = +42,2$, $[\alpha]_{436}^{32} = +105,0$ ($c = 0,67$, CH₂Cl₂); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3330, 3029, 2962, 2869, 1606, 1493, 1365, 1282, 1202, 1137, 1093, 1022, 900, 882, 753, 731, 547 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (s, 18H), 1,55 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 6,12–6,24 (m, 2H), 7,15–7,39 (m, 12H), 8,02 (s, 2H), 8,76 (s, széles, 1H, NH), 10,07 (s, széles, 4H, NH); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 22,53, 31,29, 35,13, 54,72, 119,26, 123,07, 123,49, 126,49, 127,60, 128,81, 129,90, 132,10, 142,76, 146,16, 180,29. Elemanalízis, számított C₃₈H₄₅N₅O₂S₃-ra: C 65,20, H 6,48, N 10,00, S 13,74, talált: C 64,95, H 6,19, N 9,76, S 13,49.

6.1.1.5. 1,1'-(3,7-Di-*tert*-butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-1,9-diil)bisz{[3-(1*S*)-1-(*naft*-1-il)etil]karbamid} [(*S,S*)-25]

Kiindulási anyagok: **33** diaminoszármazék (200 mg, 0,535 mmol), (1*S*)-1-(*naft*-1-il)etil-izocianát (222 mg, 1,12 mmol); reakcióidő: 1 óra.

A nyersteget etanollal eldörzsölve tisztítottam. Termelés: 318 mg (77%). Piszkosfehér kristályok. Op.: 184–187°C; R_f : 0,68 (SiO₂, iPrOH–hexán 1:5); $[\alpha]_D^{31} = +38,9$, $[\alpha]_{578}^{32} = +40,6$, $[\alpha]_{546}^{32} = +46,6$, $[\alpha]_{436}^{32} = +96,5$ ($c = 1,04$, DMF); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3371, 3050, 2963, 2870, 1666, 1610, 1562, 1493, 1396, 1286, 1238, 1137, 1055, 799, 777, 728, 598 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 18H), 1,54 (d, $J = 7$ Hz, 6H), 5,67–5,74 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8$ Hz, 2H, NH), 7,45–7,56 (m, 6H), 7,58 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,60 (s, 2H, NH), 9,72 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 22,33, 30,85, 34,33, 45,25, 112,93, 121,38, 122,16, 123,10, 125,02, 125,46, 125,60, 126,19, 127,31, 127,52, 128,67, 129,77, 130,19, 133,44, 140,34, 144,21, 155,33. Elemanalízis, számított C₄₆H₄₉N₅O₄S·H₂O-ra: C 70,29, H 6,54, N 8,91, S 4,08, talált: C 70,03, H 6,67, N 8,69, S 4,29.

6.1.1.6. 1,1'-(3,7-Di-*tert*-butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-1,9-diil)bisz{[3-(1*S*)-1-(*naft*-1-il)etil]tiokarbamid} [(*S,S*)-26]

Kiindulási anyagok: **33** diaminoszármazék (200 mg, 0,535 mmol), (1*S*)-1-(*naft*-1-il)etil-izotiocianát (342 mg, 1,61 mmol); reakcióidő: 1 nap.

A nyersteget forró diizopropil-éterrel eldörzsöltem, majd az így kapott anyagot oszlopkromatográfián szilikagél tölteten izopropil-alkohol–hexán 1:15 eluens alkalmazásával, ezt követően preparatív rétegekromatográfiával szilikagél lapon, izopropil-alkohol–hexán 1:7 eluens alkalmazásával tisztítottam. Termelés: 214 mg (50%). Sárga kristályok. Op.: 167–170°C; R_f : 0,42 (SiO₂, iPrOH–hexán 1:7); $[\alpha]_D^{29} = +116,1$, $[\alpha]_{578}^{29} = +121,3$, $[\alpha]_{546}^{29} = +141,7$, $[\alpha]_{436}^{29} = +297,2$ ($c = 0,71$, CH₂Cl₂); IR (KBr) $\nu_{\max}$ 3384, 3049, 2960, 2927, 2868, 1606, 1491, 1364, 1282, 1202, 1137, 1096, 1023, 797, 775, 733 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (s, 18H), 1,75 (d, $J = 6$ Hz, 6H), 6,22–6,42 (m, 2H), 7,15–7,35 (m, 4H), 7,43–7,61 (m, 6H), 7,71 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,90 (s, 2H), 8,20 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,64 (s, széles, 1H, NH), 9,88 (s, széles, 4H, NH); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 21,49, 30,99, 34,83, 51,33, 119,12, 122,98, 123,31, 123,41, 125,54, 125,64, 126,10, 127,02, 128,52, 129,17, 129,76, 131,00, 132,08, 134,16, 138,07, 146,24, 180,20. Elemanalízis,

számított $C_{46}H_{49}N_5O_2S_3$ -ra: C 69,05, H 6,17, N 8,75, S 12,02, talált: C 68,94, H 5,92, N 8,49, S 11,85.

6.1.1.7. *N,N'*-(3,7-Di-terc-butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-1,9-diil)bisz(azándiülkarbonotioil)bisz(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozilamin) (27)

Kiindulási anyagok: **33** diaminoszármazék (53 mg, 0,143 mmol), 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil-izotiocianát (**37**, 117 mg, 0,30 mmol); reakcióidő: 1 óra.

A nyerterméket oszlopkromatográfiásan szilikagél tölteten metanol–diklórmetán 1:20 eluens alkalmazásával tisztítottam. Termelés: 56 mg (34%). Halványsárga kristályok. Op.: 152–155°C; R_f : 0,70 (SiO_2 , MeOH–CH₂Cl₂ 1:20); $[\alpha]_D^{27,5} = +75,3$, $[\alpha]_{578}^{28,5} = +79,8$, $[\alpha]_{546}^{29} = +95,4$, $[\alpha]_{436}^{30} = +224,2$ ($c = 1,23$, CHCl₃); IR (KBr) ν_{max} 3347, 2964, 1755, 1531, 1494, 1368, 1288, 1237, 1142, 1037, 903 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (s, 18H), 1,82 (s, 6H), 2,00 (s, 6H), 2,03 (s, 6H), 2,08 (s, 6H), 3,63–3,86 (m, 4H), 5,14 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 5,25–5,30 (m, 4H), 5,40 (t, $J = 11$ Hz, 2H), 5,56 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7,26 (s, széles, 1H, NH), 7,28 (s, széles, 2H, NH), 7,40 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 9,50 (s, széles, 2H, NH); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 19,47, 19,68, 19,84, 20,94, 30,19, 33,89, 61,25, 68,39, 70,14, 73,80, 74,88, 82,28, 117,88, 121,17, 124,26, 129,62, 131,67, 144,35, 168,12, 169,38, 169,49, 173,98, 184,47; MS: 1150,3 (M–H)⁻. Elemanalízis, számított $C_{50}H_{65}N_5O_{20}S_3$ -ra: C 52,12, H 5,69, N 6,08, S 8,35, talált: C 51,92, H 5,99, N 5,87, S 8,13.

6.1.1.8. *N,N'*-(3,7-Di-terc-butil-5,5-dioxo-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-1,9-diil)bisz{1-[(1*S*)-7,7-dimetil-2-oxobiciklo[2.2.1]hept-1-il]metánszulfonamid} [(*S,S*)-28]

Kiindulási anyagok: **33** diaminoszármazék (200 mg, 0,535 mmol), (1*S*)-kámfor-szulfonsav-klorid (671 mg, 2,68 mmol); reakcióidő: 2 óra.

A nyerterméket preparatív rétegekromatográfiával szilikagél lapon, metanol–diklórmetán 1:20 eluens alkalmazásával tisztítottam. Termelés: 201 mg (47%). Sárga kristályok. Op.: 131–135°C; R_f : 0,74 (SiO_2 , MeOH–CH₂Cl₂ 1:20); $[\alpha]_D^{30} = +107,4$, $[\alpha]_{578}^{30} = +113,0$, $[\alpha]_{546}^{30} = +93,0$ ($c = 0,97$, CH₂Cl₂); IR (KBr) ν_{max} 3387, 3239, 2962, 1745, 1607, 1502, 1416, 1340, 1283, 1185, 1142, 1044, 994, 908, 781, 734, 601, 565, 529 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (s, 6H), 1,00 (s, 6H), 1,35 (s, 18H), 1,98–2,22 (m, 12H), 2,47 (d, $J = 19$ Hz, 2H), 3,03 (d, $J = 15$ Hz, 2H), 3,72 (d, $J = 15$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 7,99 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 8,08 (s, 2H, NH), 9,20 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75,5 MHz, CDCl₃) δ 19,57, 20,12, 27,08, 27,20, 31,36, 35,02, 43,05, 43,16, 49,30, 50,30, 59,93, 118,87, 122,47, 123,53, 129,55, 133,31,

145,57, 218,18. Elemanalízis, számított $C_{40}H_{55}N_3O_8S_3$ -ra: C 59,90, H 6,91, N 5,24, S 11,99, talált: C 59,63, H 6,82, N 4,99, S 11,73.

6.1.2. 3,7-Di-*terc*-butil-5,10-dihidrofentiazin (29)

A fentiazin (**18**, 20,0 g, 100,4 mmol) diklórmétánban (200 ml) készült szuszpenziójához 0°C-on, argon alatt vízmentes alumínium-kloridot (29,4 g, 220 mmol) adtam, majd *terc*-butil-kloridot (55 ml, 506 mmol) csepegtettem hozzá. Ezt követően a reakcióelegyet 5 percig kevertettem 0°C-on, majd vízre (1,5 l) öntöttem, és nátrium-acetátot (60 g, 731 mmol) adtam hozzá. Az elegyet választótölcsérbe öntöttem, a fázisokat alaposan összeráztam, elválasztottam, a vizes fázist diklórmétánnal (3×100 ml) extraháltam. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton és kálium-karbonáton szárítottam, a szárítószeret kiszűrtem és eltávolítottam az oldószert. A nyersterméket hexánnal eldörzsölve tisztítottam. Termelés: 28,7 g (92%). Piszkosfehér kristályok. Op.: 205–208°C (irod.³⁸ op.: 204–206°C). Az így előállított 3,7-di-*terc*-butil-fentiazin (**29**) további fizikai tulajdonságai és spektroszkópiai adatai megegyeztek a szakirodalomban³⁸ közölt adatokkal.

6.1.3. 3,7-Di-*terc*-butil-1,9-dinitro-5,10-dihidro-5 λ^4 -fentiazin-5-on (30)

A 3,7-di-*terc*-butilfentiazin (**29**, 28,6 g, 91,8 mmol) diklórmétánban (280 ml) készült oldatához füstölgő salétromsav (12,0 ml, 289 mmol) és ecetsavanhidrid (27,3 ml, 289 mmol) diklórmétánban (140 ml) készült elegyét csepegtettem (kb. 2 óra) 0°C-on argon alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem 1 napig. A reakció lejátszódása után az oldószert lepároltam, a maradékot vízzel eldörzsöltem, szűrtem, majd szárítottam. A nyert terméket további tisztítás nélkül használtam fel. Termelés: 36,2 g (94%). Citromsárga kristályok. Egy kis mennyiséget toluolból átkristályosítva kaptam az analitikai vizsgálatok elvégzéséhez szükséges mintát. Op.: 218–220°C (irod.³⁸ op.: 217–219°C). Az így előállított **30** dinitro-szulfoxid további fizikai tulajdonságai és spektroszkópiai adatai megegyeztek a szakirodalomban³⁸ közölt adatokkal.

6.1.4. 3,7-Di-*terc*-butil-1,9-dinitro-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-5,5-dion (32)

A **30** dinitro-szulfoxid (17,3 g, 41,4 mmol) és 30%-os vizes hidrogén-peroxid (25,4 ml, 249 mmol) jégcetben (430 ml) készült elegyét forráshőmérsékleten kevertettem 2 órán keresztül. A lehűlés után kivált kristályokat szűrtem, majd szárítottam. A terméket további tisztítás nélkül használtam fel. Termelés: 13,3 g (74%). Narancssárga kristályok. Op.: 233–

235°C (irod.³⁸ op.: 235–237°C). Az így előállított **32** dinitro-szulfon további fizikai tulajdonságai és spektroszkópiai adatai megegyeztek a szakirodalomban³⁸ közölt adatokkal.

6.1.5. 1,9-Diamino-3,7-di-*terc*-butil-5,10-dihidro-5 λ^6 -fentiazin-5,5-dion (**33**)

A **32** dinitro-szulfon (10,0 g, 23,1 mmol) 95%-os vizes ecetsavban (350 ml) készült oldatát Pd/C (2,0 g, palládium/csontszén; aktivált, 10% Pd) katalizátor alkalmazásával légköri nyomáson, 60°C-on hidrogéneztem. A reakció végbemenetele (1 óra) után a katalizátort kiszűrtem a meleg reakcióelegyből, a szűrletet bepároltam. A szilárd maradékot toluollal eldörzsöltem, kiszűrtem, és hexánnal mostam. Termelés: 5,81 g (67%). Piszkosfehér kristályok. Op.: 285–288°C (irod.³⁸ op.: 279–281°C). Az így előállított **33** diaminoszármazék további fizikai tulajdonságai és spektroszkópiai adatai megegyeztek a szakirodalomban³⁸ közölt adatokkal.

6.1.6. 1,2,3,4,6-Penta-*O*-acetyl- β -D-glükopiranoz (**35**)

A D-glükóz (**34**, 5,0 g, 27,8 mmol) és vízmentes nátrium-acetát (4,2 g, 51,2 mmol) finoman elporított keverékéhez ecetsavanhidridet (25 ml, 264 mmol) adtam, és az elegyet 2 óráig 100°C-on kevertettem. A reakcióelegyet ezután jeges vízre (250 ml) öntöttem, a termék időnkénti keverés közben kb. 1 óra alatt szilárd fehér csapadékként vált ki. A kivált anyagot kiszűrtem, és vízzel savmentesre mostam. A nyersterméket 30%-os vizes metanolból kristályosítottam át. Termelés: 7,92 g (73%). Fehér kristályok. Op.: 125–127°C (irod.⁵⁹ op.: 130–131°C); R_f : 0,51 (SiO₂, aceton–toluol 1:4); $[\alpha]_D^{26} = +12,2$ ($c = 1,00$, CHCl₃) [irod.⁵⁹ $[\alpha]_D^{25} = +4$ ($c = 1,0$, CHCl₃)]. A termék α -anomert is tartalmaz.

6.1.7. 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil-bromid (**36**)

A **35** acetilezett glükóz (2,50 g, 6,40 mmol) diklórmetánban (12 ml) készült oldatához 30%-os ecetsavas hidrogén-bromid-oldatot (5,0 ml) adtam, az elegyet 1 napig sötétben, szobahőmérsékleten, argon alatt kevertettem. Ezt követően a reakcióelegyet diklórmetánnal (20 ml) hígítottam, és jégre (kb. 20 g) öntöttem. A fázisokat alaposan összeráztam, és elválasztottam. A szerves fázist hideg vízzel (2×10 ml), hideg telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal (2×10 ml) és hideg telített nátrium-klorid-oldattal (2×10 ml) mostam. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottam, a szárítószerrel kiszűrtem, majd bepároltam az oldószerrel. Az így kapott olajos anyag dietil-éteres oldatát bepárolva fehér kristályokat nyertem. Termelés: 2,19 g (83%). Fehér kristályok, bomlik. Op.: 86–89°C (irod.⁶⁰

op.: 87–89°C); R_f : 0,64 (SiO₂, aceton–toluol 1:4); $[\alpha]_D^{26} = +192,3$ ($c = 1,00$, CHCl₃) [irod.⁶⁰ $[\alpha]_D^{25} = +195$ ($c = 1,0$, CHCl₃)]

6.1.8. 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-izotiocianát (37)

Kálium-tiocianát (0,945 g, 9,73 mmol) és tetrabutilammónium-hidrogénszulfát (1,65 g, 4,86 mmol) elegyét 4 Å molekulaszita (7,3 g) jelenlétében acetonitrilben (200 ml) argon alatt kevertettem 2 óráig. Ezután hozzáadtam az elegyhez a **36** acetobrómcukrot (2,00 g, 4,86 mmol), és a reakcióelegyet forráshőmérsékleten kevertettem 1 napig. A reakció lejátszódása után a sókat, illetve a molekulaszitát kiszűrtem, és a szűrletet bepároltam. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottam szilikagél tölteten etil-acetát–hexán 2:3 eluens alkalmazásával. Termelés: 145 mg (8%). Sárga kristályok. Op.: 105°C (irod.⁶¹ op.: 108–110°C); R_f : 0,20 (SiO₂, EtOAc–hexán 2:3); $[\alpha]_D^{28} = +5,2$ ($c = 1,02$, CHCl₃) [irod.⁵⁷ $[\alpha]_D^{25} = +5,0$ ($c = 1,00$, CHCl₃)]

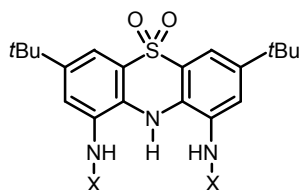
6.2. A szenzormolekulák UV–látható spektroszkópiai vizsgálata

Az UV–látható spektroszkópiai vizsgálatokat acetonitriles oldatokkal végeztem el. A spektrumok VISION 3.4 szoftverrel (ATI UNICAM, Cambridge, UK) vezérelt UNICAM UV4-100 spektrofotométeren készültek. A mérésekhez kvarc küvettákat használtam. A titrálások során az anionok tetrabutilammónium sóját tartalmazó titráló oldatot (0,001 M, 0,01 M vagy 0,1 M) Hamilton-fecskendővel vagy automata pipettával adagoltam a receptormolekulát tartalmazó oldathoz. A titrálások elvégzéséhez a **21** és **22** szenzormolekulák 20 μ M vagy 3,2 μ M koncentrációjú oldatát készítettem el (a nagyobb egyensúlyi állandók meghatározásához hígabb oldatban dolgoztam). A 20 μ M-os oldatok (2,5 ml) esetén 1 cm, míg a 3,2 μ M-os oldatok (10 ml) esetén 4 cm optikai úthosszal rendelkező küvettát alkalmaztam. A **27** szenzormolekula 10 μ M-os oldatát (10 ml) 4 cm optikai úthosszal rendelkező küvettában titráltam.

A komplexek stabilitási (egyensúlyi) állandóit a globális nemlineáris regressziós módszert alkalmazó SPECFIT/32TM programmal határozták meg.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám során fentiazinból kiindulva két új akirális és hat új királis anionszenzort [**21**–(*S,S*)-**28**] állítottam elő.



- 21**: X = fenilkarbamoil
22: X = fenilkarbamotioil
(*S,S*)-**23**: X = [(1*S*)-1-feniletil]karbamoil
(*S,S*)-**24**: X = [(1*S*)-1-feniletil]karbamotioil
(*S,S*)-**25**: X = [(1*S*)-1-(naft-1-il)etil]karbamoil
(*S,S*)-**26**: X = [(1*S*)-1-(naft-1-il)etil]karbamotioil
27: X = tetraacetyl-β-D-glükopiranozil-karbamotioil
(*S,S*)-**28**: X = (1*S*)-kámforszulfonil

A **21** és **22** akirális szenzormolekulák, illetve a **27** királis receptormolekula komplexképzési tulajdonságait acetonitril oldószerben UV-látható spektroszkópai módszerrel vizsgáltuk.

A **21** és **22** szenzormolekulák anionszelektivitását tetrabutilammónium-fluorid, -klorid, -bromid, -jodid, -hidrogén-szulfát, -dihidrogén-foszfát, -nitrát és -acetát sókkal szemben tanulmányoztuk. A titrálások során a legtöbb anion esetében egyszerű komplexképzést tapasztaltunk, azonban fluorid- és acetátion jelenlétében egy összetett folyamatot figyeltünk meg, a receptormolekulák anionokkal alkotott komplexének deprotonálódását is kimutattuk. A deprotonált **21** szenzormolekula fluoridionnal alkotott komplexének szerkezetét röntgen-diffrakciós vizsgálattal sikerült meghatározni.

A **27** receptormolekula enantioszelektivitását *N*-védett fenilglicin-származékok enantiomerjeinek tetrabutilammónium sóival vizsgáltuk. Az összes vizsgált esetben az (*R*)-konfigurációjú anionnal képződött stabilabb komplex. A királis szenzormolekula és *N*-formil-, *N*-acetyl-, valamint *N*-pivaloilfenilglicin enantiomerpárok tetrabutilammónium sóinak kölcsönhatása esetén tanulmányoztuk az aminocsoporton lévő védőcsoport térkitöltésének az enantiomerfelismerésre gyakorolt hatását. Megállapítottuk, hogy a védőcsoport térkitöltésének növekedésével nő a szenzormolekula enantioszelektivitása, tehát az *N*-védett aminosavak sóival szemben mutatott enantioszelektivitás tanulmányozásánál figyelembe kell venni a védőcsoport méretének befolyásoló szerepét.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry*; VCH: Weinheim, Germany, 1995.
2. Ariga, K.; Kunitake, T. *Supramolecular Chemistry–Fundamentals and Applications (Advanced Textbook)*; Springer: Heidelberg, Germany, 2006.
3. Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, 2nd ed.; Wiley: Chichester, UK, 2009.
4. Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431–2432.
5. Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495–2496.; ugyanott 7017–7036.
6. Graf, E.; Lehn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6403–6405.
7. Schmuck, C. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3053–3067.
8. Gale, P. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 82–86.
9. Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3746–3771.
10. Caltagirone, C.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 520–563.
11. Gale, P. A.; García-Garrido, S. E.; Garric, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 151–190.
12. Gale, P. A.; Quesada, R. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3219–3244.
13. Sessler, J. L.; Gale, P. A.; Cho, W.-S. *Anion Receptor Chemistry*; Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2006.
14. *Supramolecular Chemistry of Anions*, Bianchi, A.; Bowman-James, K.; García-España, E., Eds.; Wiley-VCH: New York, NY, 1997.
15. García-España, E.; Díaz, P.; Llinares, J. M.; Bianchi, A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2952–2986.
16. Wichmann, K.; Antonioli, B.; Söhnle, T.; Wenzel, M.; Gloe, K.; Gloe, K.; Price, J. R.; Lindoy, L. F.; Blake, A. J.; Schröder, M. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2987–3003.
17. Xu, Z.; Kim, S. K.; Yoon, J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1457–1466.
18. Kubik, S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3648–3663.
19. O'Neil, E. J.; Smith, B. D. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3068–3080.
20. Ward, M. D. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3128–3141.
21. Rice, C. R. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3190–3199.
22. Mercer, D. J.; Loeb, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3612–3620.
23. Dalla Cort, A.; De Bernardin, P.; Forte, G.; Yafteh Mihan, F. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3863–3874.
24. Galbraith, E.; James, T. D. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3831–3842.
25. Pflugrath, J. W.; Quiñocho, F. A. *J. Mol. Biol.* **1988**, *200*, 163–180.

26. Pascal, R. A., Jr; Spergel, J.; van Engen, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4099–4012.
27. Gale, P. A. in *The Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Atwood, J. L.; Steed, J. W., Eds.; Dekker: New York, NY, 2004, 31–41.
28. Li, A-F.; Wang, J-H.; Wang, F.; Jiang, Y-B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3729–3745.
29. Amendola, V.; Fabbrizzi, L.; Mosca, L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3889–3915.
30. Boiocchi, M.; Del Boca, L.; Gómez, D. E.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16507–16514.
31. Camiolo, S.; Gale, P. A.; Sessler, J. L. in *The Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Atwood, J. L.; Steed, J. W., Eds.; Dekker: New York, NY, 2004, 1176–1185.
32. Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3501–3504.
33. Lee, J-Y.; Lee, M-H.; Jeong, K-S. *Supramol. Chem.* **2007**, 19, 257–263.
34. Blázquez, M. T.; Muñoz, F. M.; Sáez, S.; Simón, L. M.; Alonso, Á.; Raposo, C.; Lithgow, A.; Alcázar, V.; Morán, J. R. *Heterocycles* **2006**, 69, 73–81.
35. Huszthy, P.; Köntös, Z.; Vermes, B.; Pintér, Á. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4967–4975.
36. Lin, C.; Simov, V.; Drueckhammer, D. G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1742–1746.
37. García-Garrido, S. E.; Caltagirone, C.; Light, M. E.; Gale, P. A. *Chem. Commun.* **2007**, 1450–1452.
38. Kormos, A.; Móczár, I.; Sveiczter, A.; Baranyai, P.; Párkányi, L.; Tóth, K.; Huszthy, P. *Tetrahedron* **2012**, 68, 7063–7069.
39. Emsley, J. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, 9, 91–124.
40. Amendola, V.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 343–353.
41. Boiocchi, M.; Del Boca, L.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Monzani, E. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3097–3104.
42. Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5717–5720.
43. Evans, L. S.; Gale, P. A.; Light, M. E.; Quesada, R. *Chem. Commun.* **2006**, 965–967.
44. Camiolo, S.; Gale, P. A.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 741–744.
45. Huszthy, P.; Tóth, T. *Magyar Tudomány* **2009**, 170, 796–801.
46. Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 347–362.
47. Stibor, I.; Zlatušková, P. *Top. Curr. Chem.* **2005**, 255, 31–63.
48. Kim, Y. K.; Lee, H. N.; Singh, N. J.; Choi, H. J.; Xue, J. Y.; Kim, K. S.; Yoon, J.; Hyun, M. H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 301–304.

49. Choi, M. K.; Kim, H. N.; Choi, H. J.; Yoon, J.; Hyun, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4522–4525.
50. Lucarini, M.; Pedrielli, P.; Pedulli, G. F.; Valgimigli, L.; Gigmes, D.; Tordo, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11546–11553.
51. Wischik, C. M.; Rickard, J. E.; Harrington, C. R.; Horsley, D.; Storey, J. M.; Marshall, C.; Sinclair, J. P.; Tan, H. W. US2006287523, 2006., Chem. Abstr. **2006**, *146*, 81847.
52. Bodea, C.; Raileanu, M. *Acad. Rep. Pop. Rom.* **1958**, *9*, 159–166.
53. Bodea, C.; Farcasan, V.; Oprean, I. *Zh. Obsch. Khim.* **1964**, *34*, 2369–2371.
54. Bodea, C.; Farcasan, V.; Panea, T. *Rev. Roum. Chim.* **1968**, *13*, 971–976.
55. Kormos, A.; Móczár, I.; Pál, D.; Baranyai, P.; Kupai, J.; Tóth, K.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, közlésre elfogadva.
56. Fischer, E. *Chem. Ber.* **1916**, *49*, 584–585.
57. Camarasa, M. J.; Fernández-Resa, P.; García-López, M. T.; de las Heras, F. G.; Méndez-Castrillón, P. P.; San Félix, A. *Synthesis* **1984**, *6*, 509–510.
58. Riddick, J. A.; Bunger, W. B.; Sakano, T. K. in *Techniques of Chemistry*, 4th ed., Weissberger, A., Ed.; Wiley-Interscience: New York, NY, 1986; Vol. 2.
59. McGrath, D.; Lee, E. E.; O'Colla, P. S. *Carbohydr. Res.* **1969**, *11*, 453–460.
60. Chen, J. L.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4360–4364.
61. Caballero, R. B.; Mota, J. F.; Pérez, J. A. G. *Carbohydr. Res.* **1986**, *154*, 280–288.