

A makrogyűrűben foszforatomot tartalmazó koronaéterek előállítása és alkalmazási lehetőségeinek vizsgálata⁺

SZABÓ-SZENTJÓBI Hajnalka^a, TÓTH Tünde^{a,b}, HUSZTHY Péter^{a,*}

^aBudapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

^bEnergiatudományi Kutatóközpont, Energia- és Környezetbiztonsági Intézet Konkoly Thege Miklós út 29-33, 1121 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A szupramolekuláris kémia napjainkra egy jelentős tudományággá nőtte ki magát, alapja molekuláris felismerés, mely során a létrejövő asszociátumot intermolekuláris másodrendű kötőerők tartják össze. Ezt a jelenséget sokáig a természetben egyedülállónak tekintették, az ott előforduló számos példa közül megemlíthetjük az antitest–antigén kapcsolatot, vagy a DNS kettős csavarjának kialakulását¹. Az, hogy a szintetikus úton előállított vegyületek között is elkezdődhetett a molekuláris felismerés vizsgálata, C. J. Pedersen nevéhez köthető, aki egy véletlen folytán előállított egy koronaétert, és észrevette, hogy az ilyen típusú makrociklusok a korábbi ismeretekhez képest szokatlan komplexképző készséggel rendelkeznek².

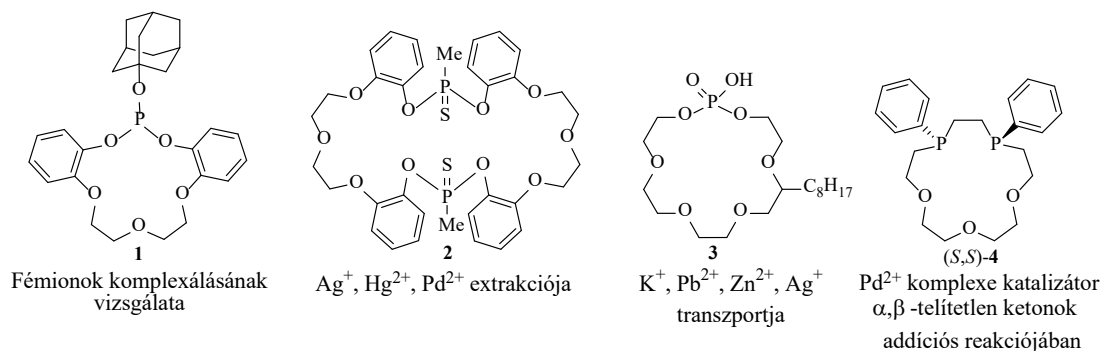
A foszforatom előfordulhat rendkívül sokféle kémiai környezetben, régóta foglalkoznak szerves és szervetlen vegyületeivel. Így nem meglepő, hogy a koronaéterekkel kapcsolatos kutatások területén is találkozhatunk számos olyan szakirodalmi példával, ahol a foszforatomot valamilyen formában a makrociklusokhoz kötik. Sok kutatás célja olyan vegyületek előállítása, amelyben a foszforatom valamilyen koordinációs szerepet tölt be, mint foszfin származék, más esetekben különböző foszfát- vagy foszforsav származékként jelenik meg a heterociklusokban. Az 1. ábrán a teljesség igénye nélkül néhány foszforatomot tartalmazó makrociklust és ezek változatos felhasználási lehetőségét mutatom be³. Kutatási témám alapjául diarilfoszfin sav

és trifenilfoszfin egységet tartalmazó koronaéterek előállításával, tulajdonságaival, és felhasználási lehetőségeinek vizsgálatával foglalkozó kutatások szolgáltak⁴⁻⁸.

2. Eredmények

2.1. Új, deprotonálható koronaéterek szintézise és transzportfolyamatokban való vizsgálata

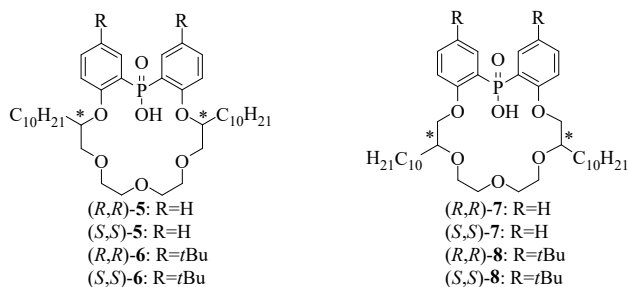
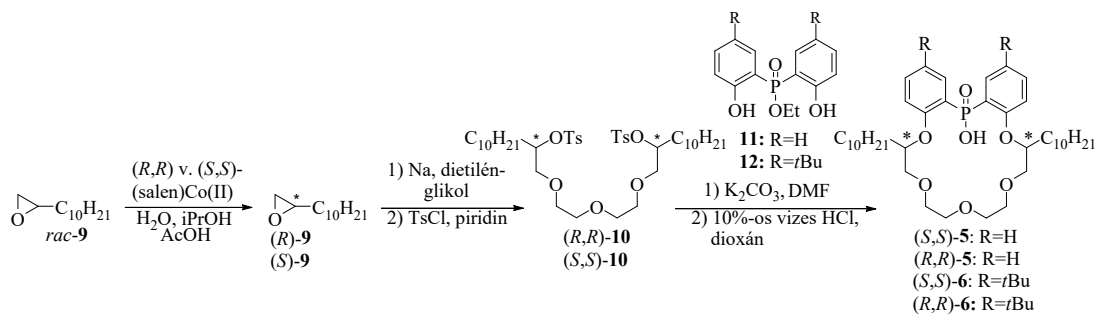
Transzportfolyamatok alatt azt értjük, amikor egy adott közegből valamilyen anyagot átjuttatunk egy másik közegbe egy membránrétegen keresztül. Ilyen folyamatokra számos példát találhatunk az élő természetben is, például a nátrium- és káliumionok transzportját a sejtekben. Sok kutatás irányul ezen folyamatok modellezésére, a kutatók már régóta próbálnak mesterséges rendszereket és transzport-molekulákat előállítani, melyekkel ezek a folyamatok megvalósíthatók. Doktori munkám egyik célja volt új, enantiomertiszta, lipofil, diarilfoszfin sav egységet tartalmazó koronaéterek ((*R,R*)-5, (*S,S*)-5, (*R,R*)-6, és (*S,S*)-6, 2. ábra) szintézisének kidolgozása, illetve ezek transzporter-ligandumként történő alkalmazhatóságának vizsgálata volt [1,2]. Az általam szintetizált deprotonálható makrociklusokkal különböző királis aminok sóinak enantiomerszelektív transzport-folyamatait vizsgáltam a kutatócsoportban korábban kidolgozott rendszerben⁶. Sikertült a korábban előállított hasonló szerkezetű makrociklusokkal ((*R,R*)-7, (*S,S*)-7, (*R,R*)-8, és (*S,S*)-8, 2. ábra) elért enantiomerfelesleg értékeket javítani.



1. Ábra. Foszforatomot tartalmazó makrociklusok és alkalmazhatóságuk

⁺ Szabó-Szentjóni Hajnalka azonos című PhD értekezéséhez kapcsolódó Tézisfüzet alapján készült

* Tel.: 06 1 463 1071 ; fax: 06 1 463 3297 ; e-mail: huszthy@mail.bme.hu

2. **Ábra.** Deprotonálható diarilfoszfinsav egységet tartalmazó koronaéterek3. **Ábra.** A diarilfoszfinsav egységet tartalmazó koronaéterek szintézise

Az enantiomertiszta makrociklusok transzport-tulajdonságainak hasznosítására kutatócsoportunkban kidolgozott módszer szerint királis protonált primer aminok enantiomerszelektív transzportját vizsgáltam egy vizes adó-fázis-szerves membrán-vizes szedőfázis rendszerben⁶. Az eredmények szerint a transzport kimenetele jelentősen függ mind a transzportáló makrociklus, mind pedig a transzportált protonált amin szerkezetétől. Az eredményeket összefoglaló táblázatban az össze-hasonlíthatóság kedvéért a korábban előállított makrociklusokkal elért eredményeket is feltüntettem (4. **ábra**).

Amin (A*cOH)	Ligandum	Transzportált mennyiség (%)	Enantiomer felesleg (%)
Feniletíl-amin (4óra)	(<i>S,S</i>)-5 [(<i>S,S</i>)-7]	13 [14]	0 [13]
	(<i>S,S</i>)-6 [(<i>S,S</i>)-8]	15 [31]	0 [4]
Fenilglicinol (24 óra)	(<i>S,S</i>)-5 [(<i>S,S</i>)-7]	22 [24]	20 [12]
	(<i>S,S</i>)-6 [(<i>S,S</i>)-8]	19 [24]	18 [17]
Fenilalaninol (24 óra)	(<i>S,S</i>)-5	21	8
	(<i>S,S</i>)-6	22	4
Efedrin	(<i>S,S</i>)-5	29	2
	(<i>S,S</i>)-6	38	0

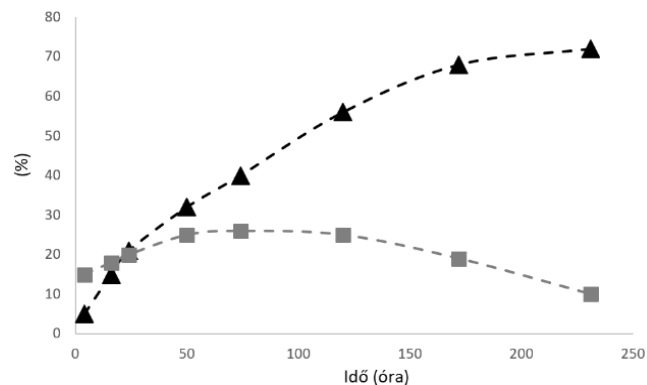
4. **Ábra.** Az enantiomerszelektív transzport eredményei

Fenilglicinol-hidrogénperklorát sójának esetében sikerült javítani az alkalmazott rendszerben eddig elért legjobb enantiomerfelesleg értéket. Ebben az esetben vizsgáltam a transzport időfüggését is, amivel bizonyítottam az aktív transzport működését. A transzport során tapasztalható enantiomerfelesleg értékek meglepően egy maximumon átívelő görbe szerint alakultak, ezért megvizsgáltam a transzportot koronaéter távollétében is, melynek során

A királis vegyületek szintézisének *rac*-1,2-epoxidokéból (*rac*-9) indultam ki. Egy kinetikai rezolválási eljárás során mindkét enantiomert nagy tisztasággal izoláltam, majd az enantiomertiszta epoxidokat sikeresen tovább alakítottam, míg végül a megfelelő (*S,S*)-5 – (*R,R*)-6 diarilfoszfinsavakhoz jutottam (3. **ábra**).

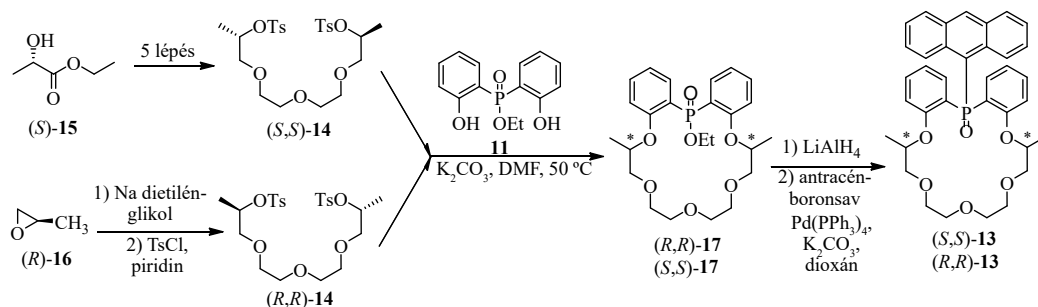
membránszivárgást tapasztaltam a fenilglicinol diklórmetánban való oldhatósága miatt. Ez a folyamat az enantiomerek elválasztásának ellenében hat, így feltételeztem, hogy a szivárgás és a tényleges transzport, mint két ellentétes folyamat alakítja ki az enantiomerfelesleg értékek alakulását. Megállapítottam, hogy a transzportok esetén a heterokirális komplexek képződése preferált (5. **ábra**)^{9,10}.

Idő (óra)	Transzportált mennyiség (%) ▲	Enantiomer felesleg (%) ■
4	5	15
16	15	18
24	21	20
50	32	25
74	40	26
120	56	25
172	68	19
231	72	10

5. **Ábra.** A fenilglicinol enantioszelektív transzportjának időfüggése

2.2. Fluoreszcens szenzormolekulák szintézise és vizsgálata

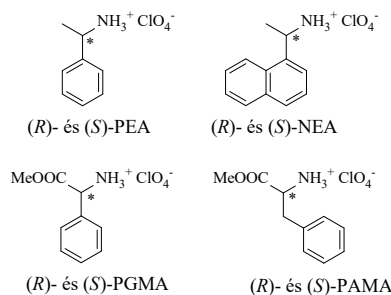
Kutatócsoportunkban nagy hagyománya van a fluoreszcens szenzormolekulák szintézisének. A **változatos szerkezetű koronaéterek különböző mértékű** enantiomerszelektivitással képesek fel-ismerni protonált primer aminok enantiomerjeit. Célul tűztem ki egy foszforatomot tartalmazó fluoreszcens szenzormolekula mindkét enantio-merjének előállítását ((*S,S*)-**13** és (*R,R*)-**13**) és vizsgálni ezek protonált aminok enantiomerjeivel szemben mutatott felismerő-képességét. A szenzor-molekulák szintéziséhez először a tetraetilén-glikol-ditozilátok enantiomerjeit állítottam elő. Az (*S,S*)-**14** intermediert a szakirodalomban közölt módon állítottam elő, az (*R,R*)-**14** enantiomer szintézisére pedig egy új módszert dolgoztam ki, melynek első lépése a lipofil tetraetilén-glikol előállításánál (3. ábra) is használt kinetikus rezolválás volt. Az így kapott (*R*)-propilénoxidot alakítottam tovább a megfelelő tetraetilén-glikol származékká. A makrociklizációs lépés után a fluoreszcens egység bevitelére több kísérletet tettem, többek között *Grignard*-, lítiumorganikus- valamint *Hirao*-reakcióval is. A legeredményesebb P-C kapcsolás körülményeit a 6. ábrán mutatom be¹¹.



6. Ábra. Foszfóratomot tartalmazó fluoreszcens szenzormolekula előállítása

Az előállított koronaéterek komplex szerkezete miatt, szeretnénk volna kétdimenziós NMR spektroszkópia segítségével alátámasztani azt. A méréseket *Szigetvári Áron* végezte *Dr. Szántay Csaba* vezetésével. Habár a makrociklusok szimmetrikusak, a foszfor atom egy prokiralis centrum, így a makrociklus két fele diasztereotóp viszonyban áll egymással. Emiatt minden atom különböző eltolódással jelenik meg a NMR spektrumokban, azonban igen közel egymáshoz, így a jelek beazonosítása rendkívül bonyolult feladatnak bizonyult. Az (*S,S*)-**13** koronaéter teljes asszignációját elvégezték¹¹.

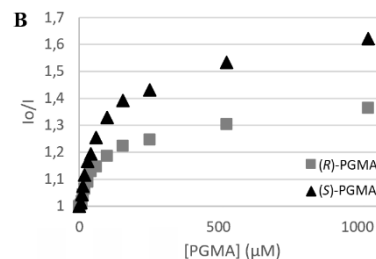
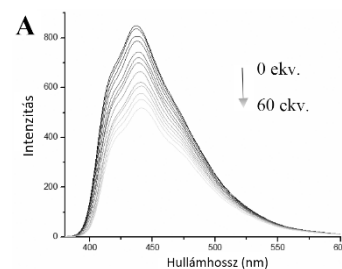
Az (*R,R*)-**13** és (*S,S*)-**13** szenzormolekulák enantiomerfelismerő-képességét fluoreszcencia spektroszkópia segítségével vizsgáltam 1-feniletil-amin-hidrogénperklorát (PEA), 1-(1-naftil)etil-amin-hidrogénperklorát (NEA), fenilglicin-metilészter-hidrogénperklorát (PGMA) és fenilalanin-metilészter-hidrogénperklorát (PAMA) enantiomerjeivel szemben (7. ábra).



7. Ábra. Vizsgált aminok hidrogénperklorát sói

A szenzormolekulák komplexképzésére jellemző spektrális változásokat, valamint az ebből képzett *Stern-Volmer* görbékét az (*R,R*)-**13** korona-éter és az (*R*)-PGMA példáján

mutatom be (8. ábra). Az (*R,R*)-**13** és (*S,S*)-**13** makrociklusok esetében minden vizsgált protonált aminnal negatív eltérést tapasztaltam a *Stern-Volmer* egyeneshez képest. Ebben az esetben a komplexstabilitási állandók számítása nehezebb, nem egyértelmű az összefüggés a fluoreszcencia intenzitásának csökkenése és a komplexstabilitási állandók között¹².



8. Ábra. Az (*R,R*)-**13** makrociklus (*R*)-PGMA oldatával történő titrálása során kapott fluoreszcencia spektrum-sorozat (A), az (*R,R*)-**13** makrociklus PGMA enantiomerjeivel végzett mérések alapján kapott *Stern-Volmer* görbék (B)

A komplexstabilitási állandók számításait *Dargó Gergő* végezte *Dr. Balogh György Tibor* vezetésével. Az eredményekből látszik, hogy a koronaéterek viszonylag stabil komplexet képeznek a vizsgált protonált aminokkal, a log *K* értékek minden esetben 4 körül vannak. A PGMA és a

PAMA esetében a homokirális komplexek, míg a NEA és a PEA esetében a heterokirális komplexek képződése preferált. Az eredmények alapján azt is láthatjuk, hogy a koronaéterek enantiomerfelismerő-képessége csak gyenge, közepes (9. ábra)

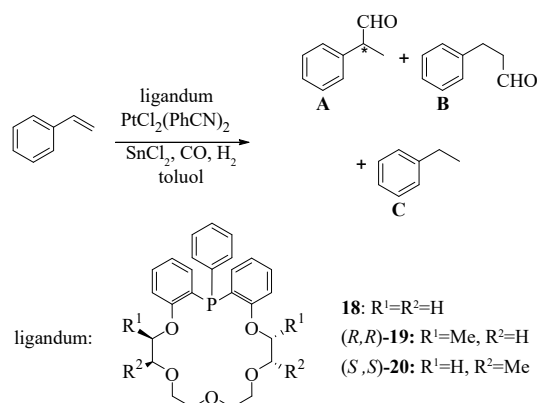
	log K			
	(R)-NEA	(S)-NEA	(R)-PEA	(S)-PEA
(R,R)-13	4,29	4,37	3,97	4,03
$\Delta \log K$	0,08		0,06	
(S,SS)-13	4,21	4,14	4,12	4,01
$\Delta \log K$	0,07		0,11	
	(R)-PGMA	(S)-PGMA	(R)-PAMA	(S)-PAMA
(R,R)-13	4,43	4,28	3,99	3,82
$\Delta \log K$	0,15		0,17	
(S,S)-13	4,26	4,36	3,99	4,10
$\Delta \log K$	0,10		0,11	

9. Ábra. Szenzormolekulák protonált primer aminokkal képzett komplexeinek stabilitási állandói

2.3. Foszfín és szekunder foszfín-oxid egységet tartalmazó koronaéterek szintézise és vizsgálata katalizátor ligandumként

Kutatócsoportunkban korábban kis mennyiségben előállították a **18**, (*R,R*)-**19** és az (*S,S*)-**20** (10. ábra) trifenilfoszfín egységet tartalmazó makrociklusokat. Doktori munkám során a leírt szintézisútakat reprodukálva sikerült ezen koronaétereket nagyobb mennyiségben is előállítanom, így lehetőség nyílt ezen vegyületek katalizátorligandumként való vizsgálatára sztirol hidroformilezési reakciójában. A vizsgálatokat Dr. Pongrácz Péter végezte Dr. Kollár László vezetésével. A reakció minden esetben egy nyomásálló edényben zajlott, ebbe került a $\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$ és a ligandum (vagy az ezekből előzetesen kialakított katalizátor), valamint a kokatalizátorként használt ón-klorid toluolban készült oldata. A nyomásálló edényt 80 bar nyomás alá helyezték, ahol a szénmonoxid:hidrogén gáz-nyomás aránya 1:1 volt. A reakció során elágazó (**A**) és lineáris aldehid (**B**) is keletkezik, valamint hidrogénezési mellékreakció is lejátszódik, melynek terméke az

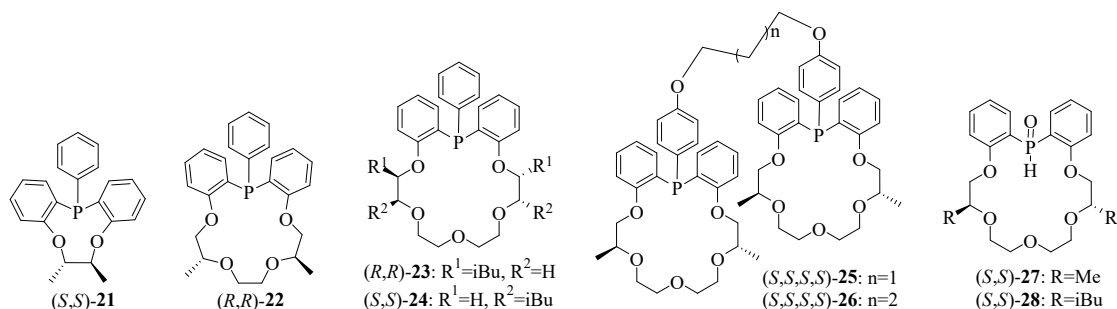
etilbenzol (**C**), így vizsgálható a reakció kemo- ($(\text{A}+\text{B})/(\text{A}+\text{B}+\text{C})$) és regioszelektivitása ($\text{A}/(\text{A}+\text{B})$). Amennyiben az alkalmazott ligandum királis, úgy a 2-fenilpropanal enantiomerjei racémtól eltérő arányban keletkezhetnek, azaz a reakció enantiomerszelektivitása is vizsgálhatóvá válik (10. ábra). A kutatás során vizsgálták a platina-ligandum arány, a reakcióidő, valamint a hőmérséklet reakcióra gyakorolt hatását. A kemoszelektivitás 63–90% között volt, tehát minden esetben az aldehidek keletkeztek nagyobb mennyiségben. A regioszelektivitás jellemzően 60% körül volt, az elágazó aldehid keletkezett nagyobb mennyiségben. A királis ligandumok alkalmazása esetén közepes enantiomer-szelektivitást sikerült elérni, a 2-fenilpropanal a legnagyobb (52%) enantiomerfelesleg értékkel az (*S,S*)-**20** makrociklus alkalmazása esetén keletkezett¹³.



10. Ábra. Trifenilfoszfín egységet tartalmazó makrociklusok alkalmazása katalizátor ligandumként

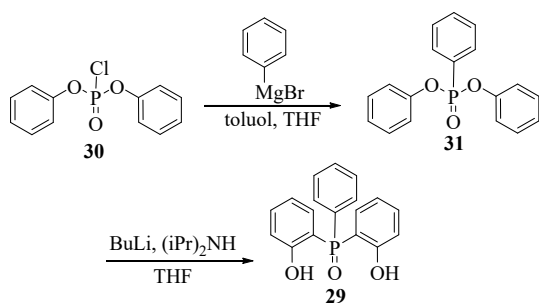
Az ez irányú kutatásokat kiterjesztve előállítottam további hat új trifenilfoszfín egységet tartalmazó makrociklust ((S,S) -**21** – (S,S,S,S) -**26**), valamint két szekunder foszfín-oxid egységet tartalmazó korona-étert ((S,S) -**27** és (S,S) -**28**) is¹⁴ (11. ábra). Ez utóbbi vegyületek a pentavalens foszfín-oxid és a trivalens foszfínossav tautomer formák egyensúlyában léteznek. Ez az egyensúly átmeneti fém hozzáadásának hatására a foszfínossav irányába tolódik el, így ezek a vegyületek is alkalmasak lehetnek katalizátor prekursoroként történő felhasználásra amellet, hogy oxidációra jóval kevésbé érzékenyek, mint a foszfín típusú vegyületek¹⁵.

A szintéziseket a foszfín egységet tartalmazó koronaéterek közös, a szakirodalomban már közölt kulcsintermedierjének (**29**)¹⁶ előállításával kezdtem, melyet már kutatócsoportunk



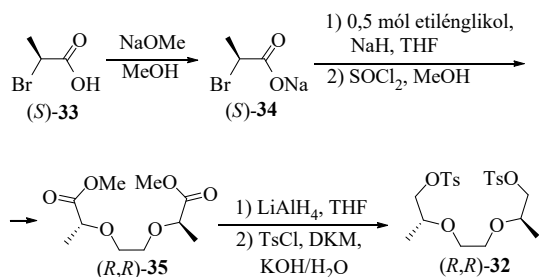
11. ábra. Trifenilfoszfín és szekunder foszfín-oxid egységet tartalmazó makrociklusok

ban is előállították korábban¹¹, azonban én ezt egy új, egyszerűbben és gyorsabban kivitelezhető reakciót magában foglaló szintézisúton állítottam elő. Első lépésként a **30** difenilklór-foszfátot vittem *Grignard*-reakcióba fenilmagnézium-bromiddal, így kaptam a **31** foszfonátot. Ezt reagáltattam tovább *in situ* képzett lítium-diizopropil-amiddal, amely révén egy orto-lítialást követő intermolekuláris átrendeződés játszódott le, így jutottam a kívánt **29** foszfin-oxidhoz (12. ábra).



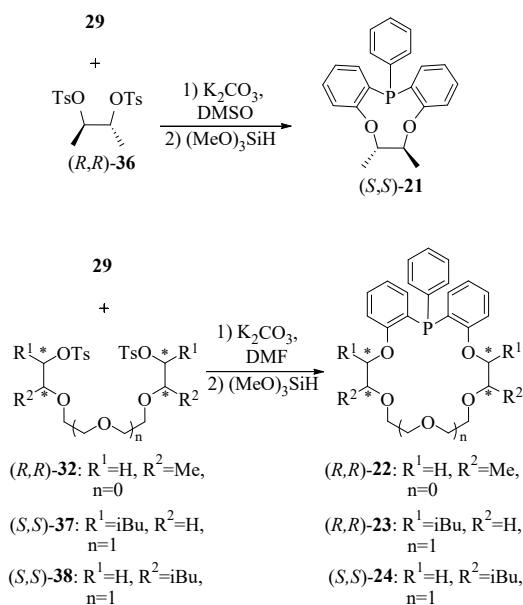
12. Ábra. A koronaéterek közös, foszfin-oxid egységet tartalmazó kulcsintermedierjének előállítása

A szintézisek másik kulcsintermedierjei az etilén-glikol-ditozilátok voltak, melyek közül a legtöbbet a szakirodalomban már közölték. Az (R,R) -**22** makrociklus előállításához szükséges, a szakirodalomban eddig nem közölt, (R,R) -**32** trietilén-glikol-ditozilát előállítását az enantiomer-tiszta (S) -**33** 2-brómpropársavból kiindulva valósítottam meg. Elsőként utóbbi a nátrium sóját képeztem, melyet etilén-glikollal reagáltattam. Az így kapott disav származékot metanolban tionil-kloriddal az (R,R) -**35** diészterre alakítottam, amit lítium-alumínium-hidrid segítségével diollá redukáltam, majd utolsó lépésként tozilát távozó-csoportokkal láttam el (R,R) -**32**, 13. ábra).



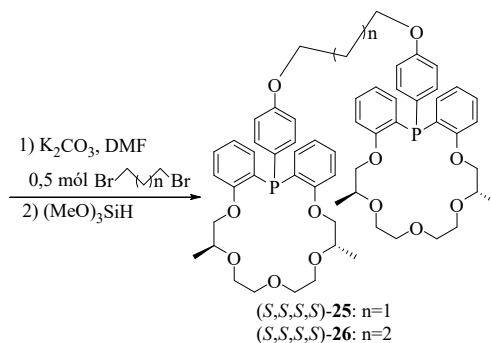
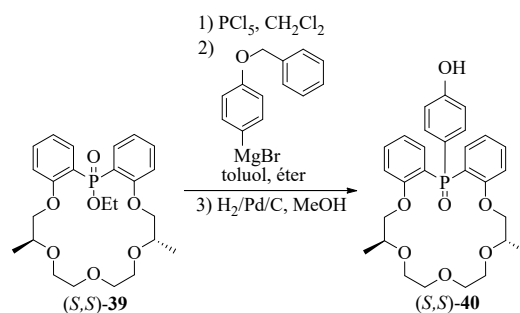
13. Ábra. Dimetil-szubsztituált trietilén-glikol-ditozilát előállítása

Az (S,S) -**21** - (S,S) -**24** makrociklusok előállítása során a következő lépés a makrociklizáció volt, amit minden esetben valamilyen aprótikus poláros oldószerben végeztem, a hőmérsékletet aszerint megválasztva, hogy primer vagy szekunder ditozilátot vittem gyűrűzárási reakcióba a **29** foszfin-oxiddal. Utolsó lépésként a foszfin-oxid egységet tartalmazó makrociklusokat trimetoxiszilán segítségével a megfelelő foszfinokká redukáltam (14. ábra)¹⁵.



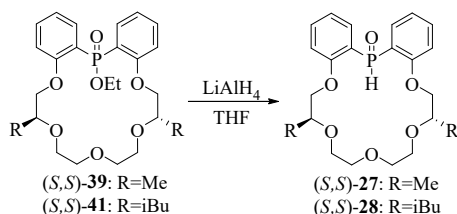
14. Ábra. Makrociklizációs és redukációs reakciók

Az (S,S,S,S) -**25** és (S,S,S,S) -**26** két foszfin egységet tartalmazó biszkoronaéter típusú vegyületek szintézise során az (S,S) -**39**⁵ etil-diarilfoszfinátról indultam ki, melyből savkloridot képeztem, majd ezt reagáltattam *Grignard* reakcióban 4-benziloxi-fenilmagnézium-bromiddal. Ezután katalitikus hidrogénezéssel a benzil védőcsoportot eltávolítottam, így jutottam az (S,S) -**40** szabad fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó származékhoz. Ennek két mólját egy mól különböző hosszúságú α,ω -dibróm-alkánokkal reagáltattam, majd az így kapott biszfoszfin-oxidokat utolsó lépésként redukáltam (15. ábra)¹⁵.



15. Ábra. Biszkoronaéterek előállítása

Az *(S,S)*-**27** és *(S,S)*-**28** szekunder foszfin-oxid egységet tartalmazó koronaétereket a megfelelő etil-diarilfoszfinátoxból (*(S,S)*-**39** és *(S,S)*-**41**) állítottam elő, lítium-alumínium-hidriddel végzett redukcióval (16. ábra)¹⁵.



16. Ábra. Szekunder foszfin-oxid egységet tartalmazó koronaéterek előállítás

Az újonnan szintetizált makrociklusokat (*(S,S)*-**21** - *(S,S)*-**28**) sztirol hidroformilezési reakciójában tervezzük katalizátor ligandumként alkalmazni. Így vizsgálhatóvá válik a ligandumok szerkezetének a választott modellreakció szelektivitására gyakorolt hatása.

6. Összefoglalás

Kutatómunkám során előállítottam két új, lipofil, diarilfoszpinsav egységet tartalmazó királis koronaétert (*(R,R)*-**5** – *(S,S)*-**6**), melyekkel aktív, enantiomerszelektív transzportot valósítottam meg és bizonyítottam, hogy a transzportfolyamat kimenetele nagymértékben függ a transzportáló makrociklus és a transzportálandó amin szerkezetétől is. Egy esetben növeltem a transzportfolyamat során ilyen típusú makro-ciklusokkal eddig elért enantiomerfelesleg értéket. Ezen kívül előállítottam új, foszfor atomot tartalmazó fluoreszcens szenzormolekulát (*(R,R)*-**13** és *(S,S)*-**13**) is. Vizsgálva a szenzormolekula felismerőképességét négy királis, protonált primer amin enantiomerjeire vonatkozóan megállapítottam, hogy az gyenge enantiomerfelismerő-képességgel rendelkezik. A szakirodalomban közölt szintézisút szerint nagyobb mennyiségben előállított trifenilfoszfin egységet tartalmazó makro-ciklusokkal (*(R,R)*-**19** és *(S,S)*-**20**), sikerült bizonyítanom, hogy ezen koronaéterek alkalmasak sztirol enantiomerszelektív hidroformilezési reakciójában katalizátor ligandumnak. Ezen kutatás kiterjesztéseként hat új foszfin (*(S,S)*-**21** – *(S,S,S,S)*-**26**), és két új szekunder-foszfinoxid egységet tartalmazó koronaétert szintetizáltam (*(S,S)*-**27** – *(S,S)*-**28**), melyekkel a későbbiekben vizsgálni szeretnék a ligandumok szerkezetének a választott modellreakció szelektivitására gyakorolt hatását.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K112289 és K128473), az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-19-3) és az Új Széchenyi Terv TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KMR-2010-0002 program anyagi támogatását.

Hivatkozások

- Lehn, J. M. *Supramolecular Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, **1995**. ISBN: 3-527-2931 1-6
- Pedersen, C. J. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89*, 2495.
<https://doi.org/10.1021/ja00986a052>
<https://doi.org/10.1021/ja01002a035>
- Szabó-Szentjóni, H.; Szabó, T.; Tóth, T.; Huszthy, P. Crown ethers containing phosphorus in the macroring, Chapter 15. *Organophosphorus Chemistry*, (ed.: Gy. Keglevich) **2018**. ISBN: 978-3-11-053453-5
<https://doi.org/10.1515/9783110535839-015>
- Huszthy, P.; Farkas, V.; Tóth, T.; Székely, G.; Hollósi, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10107.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.07.111>
- Székely, Gy.; Csordás, B.; Farkas, V.; Kupai, J.; Pogány, P.; Sánta, Z.; Szakács, Z.; Tóth, T.; Hollósi, M.; Nyitrai, J.; Huszthy, P. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 3396.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201101769>
- Szabó, T.; Hirsch, E.; Tóth, T.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1443.
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2014.10.006>
- Szabó, T.; Hirsch, E.; Tóth, T.; Müller, J.; Riethmüller, E.; Balogh, G. T.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 650.
<https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2015.04.015>
DOI:10.1016/j.tetasy.2015.04.015
- Szabó, T.; Petri, L.; Gergely, S.; Huszthy, P. *Arkivoc* **2015**, v, 20.,
<https://doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.075>
- Szabó-Szentjóni, H.; Tóth, T.; Huszthy, P. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **2018**, *194*, 364.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1544131>
- Szabó-Szentjóni, H.; Bagi, P.; Müller, J.; Balogh, Gy. T.; Tóth, T.; Huszthy, P. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 1275.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.01.039>
- Szabó-Szentjóni, H.; Márton, A.; Pál, D.; Dargó, G.; Szigetvári, A.; Szántay, Cs.; Balogh, Gy., T.; Tóth, T.; Huszthy, P. *Periodica Polytechnica Chemical Engineering* **2020**, *1*, 37.
<https://doi.org/10.3311/PPch.14646>
- Van de Weert, M.; Stella, L., *Journal of Molecular Structure* **2011**, *998*, 144.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2011.05.023>
- Pongrácz, P.; Szentjóni, H.; Tóth, T.; Huszthy, P.; Kollár, L. *Molecular Catalysis*, **2017**, *439*, 128.
<https://doi.org/10.1016/j.mcat.2017.06.037>
- Szabó-Szentjóni, H.; Majoros, I.; Márton, A.; Leveles, I.; Vértessy, B. G.; Dékány, M.; Tóth, T.; Huszthy, P. *Synthesis*, közlésre elfogadva. **2020**. 52.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1707854>
- Christiansen, A.; Li, C.; Garland, M.; Selent, D.; Ludwig, R.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Franke, R.; Boerner, A. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, 2733.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201000037>
- Tanke, R. S.; Holt, E. M.; Crabtree, R. H. *Inorganic Chemistry* **1991**, *30*, 1714.
<https://doi.org/10.1021/ic00008a009>

Synthesis and examination of the possibility for application of crown ethers containing phosphorus in the macroring

Nowadays supramolecular chemistry has become an important area of research. Its basic phenomenon is the molecular recognition. Acting by this phenomenon a host molecule (a crown ether for example) selects a guest molecule from the surrounding molecules, and they form a complex stabilized by secondary binding forces. This phenomenon had been regarded for a long time as a unique one in Nature. Among many examples the antibody–antigen interaction or the formation of the DNA double helix can be mentioned¹. The study of molecular recognition using synthetic host molecules started by *C. J. Pedersen* who accidentally prepared a crown ether and realized that these types of macrocycles have unusual complexing properties².

Phosphorus can be found in extremely diverse chemical environments, occurs in many organic and inorganic compounds. Because of this, it is not surprising, that there are also a great number of reported examples in the field of research on crown ethers too, in which the phosphorus atom is bound to the macrocycles in certain form. The aim of many researches is to prepare compounds in which the phosphorus atom plays some coordination role as a phosphine derivative, in other cases it appears as a phosphate or phosphoric acid derivative in heterocycles. *Figure 1* shows the schematics of some macrocycles containing phosphorus and also their various applications^{3–6}.

Studies on the synthesis and properties of crown ethers containing a triaryphosphine or diaryl-phosphinic acid moiety were the background of my research work^{7–11}.

One of the aims of my PhD work was to elaborate the synthesis of new, enantiopure lipophilic crown ethers containing diarylphosphinic acid unit ((*R,R*)-**5** - (*S,S*)-**6**, *Fig. 2*), and examine these compounds as transport ligands^{12,13}. With the newly synthesized proton-ionizable macrocycles enantio-selective transport of chiral protonated amines was examined in a system previously developed in our research group^{9,10}. I was able to achieve better enantioselectivity than before using similar macrocycles ((*R,R*)-**7** - (*S,S*)-**8**, *Fig. 2*). The results show that the outcome of the transport depends significantly on the structure of the transporter macrocycle and the transported amine. The results are summarized in a table (*Fig. 4*), where the data of the transport for the reported macrocycles are also indicated for the sake of comparison. In the case of protonated phenylglycinol, increased enantioselectivity was obtained in the applied system. In the latter case I also examined the time dependence of the transport proving the feature of its active behaviour (*Fig. 5*).

The synthesis of fluorescent sensor molecules has a long tradition in our research group. Crown ethers with various structures are able to recognize the enantiomers of chiral protonated amines with different enantioselectivities values. I aimed to prepare both enantiomers of a fluorescent sensor molecule containing phosphorus ((*S,S*)-**13** and (*R,R*)-**13**, *Fig. 6*) and also to study their enantio-meric recognition for phenylethyl amine hydrogen perchlorate (PEA), 1-(1-naphthyl)ethyl amine hydrogen perchlorate (NEA), phenylglycine methyl ester hydrogen perchlorate (PGME) and phenylalanine methyl ester hydrogen perchlorate (PAME) (*Fig. 7*) by fluorescent spectroscopy¹⁴. *Gergő Dargó* and *György Tibor Balogh* performed the calculations for the complex stability constants¹⁵ (*Fig. 9*). The results show that macrocycles (*R,R*)-**13** and (*S,S*)-**13** form thermodynamically stable complexes with the enantiomers of the chiral protonated amines, but the macrocycles exhibited moderate enantiomeric differentiation abilities¹⁴.

A few years ago small amounts of macrocycles **18**, (*R,R*)-**19** and (*S,S*)-**20** (*Fig. 10*) containing a triphenylphosphine unit were prepared in our research group¹¹. During my work, I was able to prepare these crown ethers in larger quantities by reproducing the described synthetic routes and this way it was possible to study these compounds as catalyst ligands in the hydroformylation reaction of styrene, which were performed by *Péter Pongrácz* and *László Kollár* (*Fig. 10*). The effect of platinum-ligand ratio, reaction time and temperature for the reaction was investigated during the experiments. The chemoselectivity was between 63 and 90%, the regioselectivity was around 60%, and the branched aldehyde was formed in the largest quantity. If chiral ligand was used, moderate enantioselectivities were achieved, 2-phenylpropanal was formed with the highest (52%) enantiomeric excess when the (*S,S*)-**20** macrocycle was used¹⁶.

In order to extend this research, I prepared six new macrocycles ((*S,S*)-**21** – (*S,S,S,S*)-**26**) containing triphenylphosphine units, and two crown ethers ((*S,S*)-**27** and (*S,S*)-**28**) containing a secondary phosphine oxide unit (*Fig. 11*)¹⁷. Secondary phosphine oxides exist in an equilibrium between the pentavalent phosphine oxide and the trivalent phosphinous acid forms. In the presence of a transition metal, the equilibrium is shifted to the phosphinous acid form through coordination of the phosphorus atom giving a rich family of potential catalysts, which are less sensitive to oxidation¹⁸. With the help of the newly synthesized macrocycles, the relationship between the structure of the ligands and the selectivity values of the chosen model reaction can be investigated.