



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

## *Tudományos Diákköri Dolgozat*

# **Új diarilfoszfinsav egységet tartalmazó koronaéterek szintézise és a szubsztituensek hatásának vizsgálata a savi disszociációs állandókra**

Készítette:

**Szentjóni Hajnalka**

Témavezetők:

Dr. Huszthy Péter  
egyetemi tanár

Dr. Tóth Tünde  
egyetemi docens

Konzulensek:

Dr. Balogh György Tibor  
címzetes egyetemi docens

Szabó Tamás  
doktorjelölt

2015

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőimnek, **Dr. Tóth Tündének** segítőkész támogatásáért, és **Dr. Huszthy Péternek**, aki lehetőséget biztosított munkám sikeres elvégzéséhez és dolgozatom megírásához. Köszönöm **Szabó Tamásnak**, hogy értékes tapasztalatait átadva irányította munkámat, és **Dr. Balogh György Tibornak** a  $pK_a$  értékek meghatározásában nyújtott segítségét. Köszönöm a belém vetett bizalmukat, önzetlen támogatásukat.

Köszönöm **Ster Dánielnek** és **Pávai Tamásnak** a preparatív munkában nyújtott segítségüket.

Köszönöm **Dr. Kolonits Pálnak**, **Dr. Szöllősy Áronnak**, **Dr. Simon Andrásnak** és **Kiss Erzsébetnek** az NMR, illetve **Molnárné Bernáth Ritának** és **Czerman Ádámnak** az IR spektrumok felvételét. Köszönöm **Leveles Ibolyának** a röntgendiffrakciós mérések elvégzését, **Dargó Gergőnek** a  $pK_a$  értékek meghatározását, valamint **Dr. Riethmüller Eszternek** a HPLC-MS mérések elvégzését.

## Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés .....	6
2.	Irodalmi áttekintés .....	8
2.1	Koronaéterek.....	8
2.2	Deprotonálható makrociklusok .....	10
2.2.1	Lariát típusú deprotonálható makrociklusok .....	11
2.2.2	A savanyú protont a makrogyűrű heteroatomján tartalmazó deprotonálható koronaéterek.....	12
2.3	Diarilfoszfinsav egységet tartalmazó deprotonálható koronaéterek.....	14
2.4	A $pK_a$ érték jelentősége és meghatározásának lehetőségei.....	17
2.4.1	Potenciometriás titrálás .....	17
2.4.2	Spektrofotometriás mérés .....	18
2.4.3	További eljárások.....	19
2.4.4	Vízben rosszul oldódó vegyületek $pK_a$ értékének meghatározása .....	19
3.	Célkitűzések.....	21
4.	Elméleti rész .....	23
4.1	Kulcsintermedierek előállítása .....	23
4.1.1	Bisz(2-hidroxi-5- <i>terc</i> -butilfenil)foszfinsav-etil-észter ( <b>47</b> ) előállítása.....	23
4.1.2	Tetraetilenglikol-ditozilát ( <b>48</b> ) előállítása.....	24
4.2	Makrociklizáció.....	25
4.3	Nitrálás .....	26
4.4	Hidrolízis.....	28
4.5	Difenilfoszfinsav származékok előállítása .....	30
4.6	A $pK_a$ értékek meghatározása és értelmezése .....	32
5.	Kísérleti rész .....	38
5.1	Alkalmazott anyagok és vizsgálati módszerek.....	38
5.2	Szintézisek.....	39

5.2.1	Bisz(4- <i>terc</i> -butilfenil)-etil-foszfát ( <b>50</b> ) előállítása.....	39
5.2.2	Etil-[bisz(5- <i>terc</i> -butil-2-hidroxifenil)foszfinát] ( <b>47</b> ) előállítása .....	40
5.2.3	Oxibisz(etán-1,2-diiloxietán-1,2-diil)-bisz(4-metilbenzolszulfonát) ( <b>48</b> ) előállítása .....	41
5.2.4	22-Etoxi-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22- dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22-on ( <b>52</b> ) előállítása .....	42
5.2.5	2,20-Di- <i>terc</i> -butil-22-etoxi-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22- dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22-on ( <b>53</b> ) előállítása .....	43
5.2.6	22-Etoxi-2,20-dinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22- dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22-on ( <b>54</b> ) és 22-etoxi-2-nitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22- dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22-on ( <b>55</b> ) előállítása .....	44
5.2.7	22-Etoxi-2,4,20-trinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22- dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22-on ( <b>56</b> ) és 2,4,18,20-tetranitro-22-etoxi-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22- dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22-on ( <b>57</b> ) előállítása .....	47
5.2.8	2,20-Di- <i>terc</i> -butil-22-etoxi-4,18-dinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro- 22 <i>H</i> -22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22- on ( <b>58</b> ) előállítása.....	49
5.2.9	22-Hidroxi-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22- dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22-on ( <b>26</b> ) előállítása .....	50
5.2.10	2,20-Di- <i>terc</i> -butil-22-hidroxi-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22- dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22-on ( <b>37</b> ) előállítása .....	51
5.2.11	2,20-Di- <i>terc</i> -butil-22-hidroxi-4,18-dinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro- 22 <i>H</i> -22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22- on ( <b>38</b> ) előállítása.....	52
5.2.12	22-Hidroxi-2-nitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22- dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa-λ <sup>5</sup> -foszfaciklooktadecin-22-on ( <b>59</b> ) előállítása .....	53

5.2.13	22-Hidroxi-2,20-dinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on <b>(39)</b> előállítása .....	54
5.2.14	22-Hidroxi-2,4,20-trinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on <b>(60)</b> előállítása .....	55
5.2.15	22-Hidroxi-2,4,18,20-tetranitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22 <i>H</i> -22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on <b>(61)</b> előállítása .....	56
5.2.16	Bisz(2-hidroxifenil)foszfinsav <b>(43)</b> előállítása .....	57
5.2.17	Bisz(2-metoxifenil)foszfinsav <b>(44)</b> előállítása.....	58
5.2.18	Bisz(2-metoxi-3,5-nitrofenil)foszfinsav <b>(45)</b> előállítása .....	59
6.	Összefoglalás .....	60
7.	Irodalomjegyzék .....	61

## 1. Bevezetés

Az utóbbi években a különböző ionok, semleges molekulák, illetve királis vegyületek enantiomerjeinek felismerését biztosító szenzormolekulák, valamint az ezek elkülönítését is lehetővé tevő szelektormolekulák tanulmányozására nagyfokú tudományos figyelem irányul. Az ezzel foglalkozó tudományágat szupramolekuláris kémiának hívjuk, melynek alapjait *Hermann Emil Fischer* fektette le. A szenzor- és szelektormolekulák szelektív komplexképző tulajdonságainak alapja a molekuláris felismerés jelensége, mely során két vagy több molekula az azokat körülvevő molekulahalmazból egymást szelektív módon kiválasztja és rendezett szerkezetté áll össze. Ez a jelenség akkor alakul ki két molekula között, ha azok mind geometriailag, mind elektronikusan komplementerek, és több ponton ható másodlagos vagy gyenge intermolekuláris erők tartják össze őket. Ilyen nem-kovalens erő például az elektrosztatikus vonzás, a hidrogén-kötés, az ion-dipól kapcsolat, a fém-koordinatív kötés, illetve a *van der Waals*-féle erők. E másodlagos kötőerők lehetnek vonzó, illetve taszító jellegűek, ez utóbbira példa két atom vagy csoport között fellépő szterikus feszültség [1]. Minél nagyobb számú másodlagos vonzó kötőerő lép fel, ill. minél kisebb számú taszító kölcsönhatás ébred, a molekulakomplex annál stabilabb lesz.

A molekuláris felismerés általános jelenség a természetben, működésére számos példa található, úgymint a DNS kettős csavar két komplementer szála közötti kapcsolódás, a szubsztrát kötődése az enzimhez, a természetes ionoforok szelektív fémionmegkötő-képessége és transzportja a biológiai membránokon keresztül.

Korábban a molekuláris felismerést kizárólag a természetben előforduló jelenségnek tartották, azonban az azóta eltelt időszak tudományos eredményei igazolták, hogy viszonylag egyszerű szintetikus molekulák alkalmazásával ez a jelenség kiterjeszhető az élettelen természetre is. A molekuláris felismerés szintetikus molekulákkal történő tanulmányozása igen fontos, mert az e téren folytatott kutatások széleskörűen felhasználható szenzor- és szelektormolekulák kifejlesztését tehetik lehetővé, melyek alkalmazására az orvosi kémiában, a gyógyszeriparban, a gyógyszertervezésben, de még az élelmiszeriparban, a környezetvédelemben és a kozmetikai iparban is felmerül igény.

*Charles J. Pedersen* volt az egyik úttörője az ilyen irányú kutatásoknak, aki elsőként állított elő az általa koronaétereknek elnevezett poliéter típusú makrociklusokat.

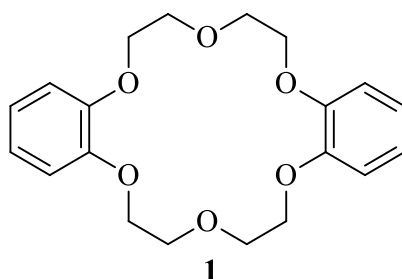
A szupramolekuláris kémia területén elért eredmények fontosságát jelzi, hogy 1987-ben *Pedersennek*, *Cramnek* és *Lehnek* ítelték oda a kémiai Nobel-díjat a makrociklusok szintézise, molekuláris felismerő-képességük tanulmányozása és alkalmazása területén

végzett munkásságukért. Azóta számos külföldi és hazai kutató folytat ilyen irányú kutatásokat, többek között a BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén témavezetőm, *Dr. Huszthy Péter* kutatócsoportja, amelyhez *Dr. Tóth Tünde* támogatása révén csatlakozhattam.

## 2. Irodalmi áttekintés

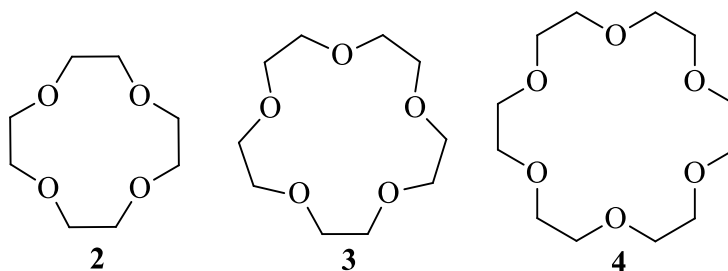
### 2.1 Koronaéterek

*Pedersen* izolálta az első koronaétert 1967-ben egy reakció melléktermékeként, majd számos további poliéter típusú makrociklusos vegyületet szintetizált, és kidolgozta ezek speciális nomenklaturáját is, mely alapján az első, addig ismeretlen **1** makrociklust dibenzo-18-korona-6-éternek nevezte el (1. *ábra*) [2]. A koronaéterek kationokkal, főleg fémionokkal, és ammóniumionokkal komplexet képeznek. Nevüket onnan kapták, hogy a komplexált vendégmolekulát úgy veszik körül, mint fejet a korona.



1. *ábra*

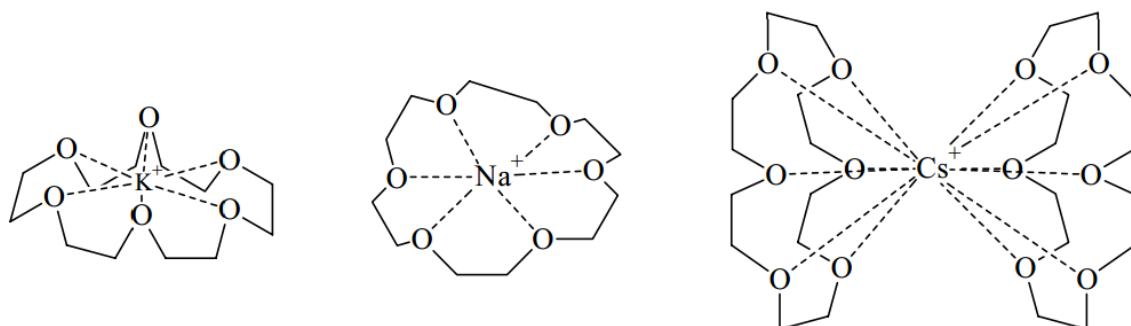
Később *Pedersen* figyelmét a koronaéter-fémionkomplexek stabilitására fordította. Megállapította, hogy a koronavegyületek üregméretüktől függően eltérő stabilitású komplexeket képeznek fémionokkal. Felfedezte, hogy a stabilitásnál fontos szerepe van a makrogyűrű átmérőjének és az ionátmérő viszonyának, ezt a poliétergyűrűk üregátmérőjének, és bizonyos kationok ionátmérőjének mérésével igazolta. Úgy találta, hogy a maximális stabilitású komplex létrehozásához minden kationhoz tartozik egy optimális méretű poliétergyűrű, melyet néhány sókomplex esetében olvadáspontméréssel is alátámasztott [2]. A 12 tagú gyűrűben négy oxigénatomot tartalmazó 12-korona-4-éter (**2**) a lítiumionnal, a 15 tagú gyűrűben öt oxigénatomot tartalmazó 15-korona-5-éter (**3**) a nátriumionnal és a 18-korona-6-éter (**4**) pedig a káliumionnal képez nagy szelektivitással stabil komplexet (2. *ábra*).



2. *ábra*



Pedersen azt is megfigyelte, hogy a kevesebb, mint 7 oxigénatomot tartalmazó koronaéterek (pl.: 18-korona-6-éter) által létrehozott legstabilabb kation-komplexek szimmetrikus síklap szerkezetűek [3], azonban a kevésbé illeszkedő ionokkal torzult formát is felvehetnek, vagy akár szendvics-komplexet is alkothatnak (3. ábra) [4].



3. ábra

Az eleinte csak a fémionok komplexálását célzó makrociklusok előállítására és tanulmányozására irányuló kutatás később szélesebb területre is kiterjedt. A szerves kationokkal, anionokkal, illetve semleges molekulákkal képzett molekulatársulások létrehozására képes makrociklusok szintézisét is elkezdték vizsgálni [5].

A koronaéterek egyik lehetséges felhasználási területe a transzportfolyamatokban való alkalmazásuk, azaz a komplexálással megkötött iont, vagy molekulát képesek egyik helyről a másikra eljuttatni. Transzportfolyamatokat lehet többek között valódi membránon keresztüli ionátmenetekkel tanulmányozni, vagy oly módon, hogy apoláros szerves oldószereket zárnak két, ionokat tartalmazó vizes réteg (adófázis, szedőfázis) közé. Ahhoz, hogy ez a fázisok közötti transzport a gyakorlatban is alkalmazható módon működjön, a koronaéternek az adófázisban nagy, a szedőfázisban pedig kicsi ionmegkötő-képességgel kell rendelkeznie. Az ionhordozó jól, illetve rosszul komplexáló formáját reverzibilisen idézhetjük elő fényel [6], redoxpotenciál-, hőmérséklet- [7], illetve pH-gradiens [8] létrehozásával.

A komplexképzésen túl a koronaéterek másik, gyakorlati jelentőségű jellemzője az amfipatikus tulajdonság, azaz a gyűrű külső része hidrofób, belső része pedig hidrofil. Ennek a tulajdonságuknak köszönhetik ezek a makrociklusok, hogy fázistranszfer katalizátorként használhatók, ugyanis egy folyadék-folyadék kétfázisú rendszerben a vizes fázisban jelen lévő kationokat lipofil burokkal körbevéve a komplexált fémionokat át tudják vinni a szerves fázisba, ahova követik a fémionok ellenionjai is. Bizonyos reakciókban gyakran előfordul, hogy szerves oldószerben oldódó szubsztrátummal szervesetlen só anionjának kell kölcsönhatásba lépnie. Ekkor a koronaéter által szállított kation ellenionja nem rendelkezik szolvátburokkal, valamint a reakciópartnerek lényegesen nagyobb koncentrációban

találkozhatnak ahhoz képest, ha a sót vízben oldanánk fel és a két egymással nem elegyedő fázis között intenzív keverést alkalmaznánk. Emiatt a reakció aktiválási energiája sokkal kisebb lesz, és így bizonyos reakciók, melyek egyébként nem mennének végbe, jó termeléssel enyhe körülmények között megvalósíthatók.

A koronaéterek az előzőekben leírtakon kívül felhasználhatók még ionszelektív elektródokban, valamint alkalmazhatók fémionok szennyvízből történő kinyerésére, radioaktív elemek dúsítására és atomerőművi vizek feldolgozására, tisztítására, valamint a hidrometallurgiában is, továbbá adalékanyagként a gumi-, olaj- és fotóiparban.

## 2.2 Deprotonálható makrociklusok

A deprotonálható makrociklusok savanyú protont tartalmaznak, így a  $pK_a$  értékük és a közeg pH-jától függően ligandum anionként, illetve semleges ligandum formában fordulhatnak elő. A  $pK_a$  értéküknél alacsonyabb pH-jú közegben a nem ionizálható koronaéterekhez hasonlóan fémionokkal pozitív töltésű komplexet képeznek. Ezért komplexáláskor a fém ellenionjával társulva a fém kationhoz tartozó aniont is deszolvatálniuk kell, ill. fémiontranszport esetén magukkal kell vinniük, ami energiabefektetéssel jár. A deprotonálható makrociklusokból azonban  $pK_a$  értéküknél nagyobb pH-jú közegben negatív töltésű ligandumok képződnek, amelyek a pozitív töltésű fémionokkal komplexet képezve szükségtelenné teszik az anionnal való társulást, így az utóbbiak deszolvatációját, valamint a fázisok közötti átvitelét, ezért a fémiontranszport energetikailag jóval kedvezőbben megvalósítható, mint a nem ionizálható makrociklusok esetében. Így a deprotonálható makrociklusokkal megvalósítható az ún. anion nélküli fémiontranszport, melynek során akár a koncentrációgradiens ellenében is szállíthat fémionokat a ligandum [9]. A koronaéterek anion nélküli komplexképződése és transzportjuk szelektivitása is nagyobb, mint az anionnal társulté, mert az előbbinél az ion-dipól kapcsolathoz egy további másodlagos vonzóerő, az ion-ion kölcsönhatás is hozzáadódik. Ezen tulajdonságuk révén számos területen alkalmazzák őket, például fémionszelektív folyadék – folyadék extrakcióhoz [10], a híg vizes oldataikból ion-flotációval történő szelektív kinyerésre [11], valamint használhatók koncentrációgradienstől függetlenül fémiontranszportáló ligandumként is [9].

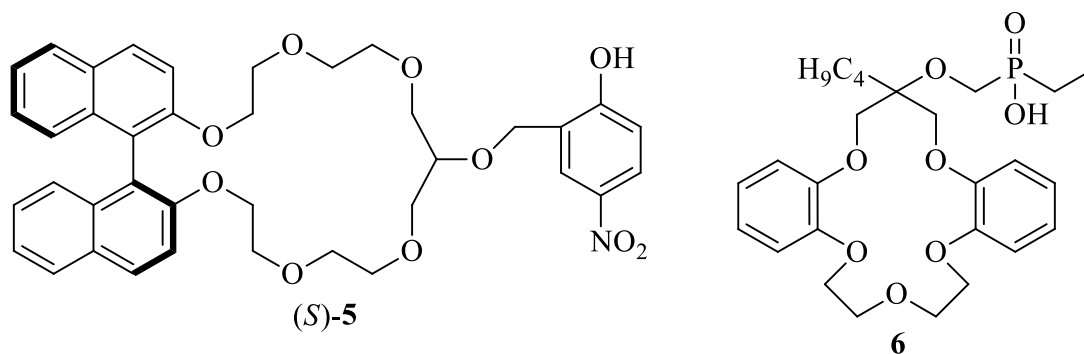
A deprotonálható makrociklusok két osztályát különböztetjük meg és ezeket további csoportokra oszthatjuk. Az egyik osztályba azon makrociklusok tartoznak, amelyeknél a deprotonálható egység a makrogyűrű része, míg a másik osztályba azok sorolhatók,

amelyekben a savanyú protont hordozó atom a makrogyűrűn kívül, az oldalláncon helyezkedik el [12]. Ez utóbbiakat lariat típusú makrociklusoknak hívjuk.

### 2.2.1. Lariat típusú deprotonálható makrociklusok

A lariat típusú deprotonálható makrociklusok előnye, hogy a komplexképzés szelektívebb, illetve a kialakult komplexek stabilabbak lehetnek azért, hogy a kation és a makrogyűrű heteroatomjai között létrejövő ion-dipól kölcsönhatásokkal történő komplexáláshoz egy axiális irányú elektrosztatikus vonzás is hozzájárul.

Számos lariat típusú, deprotonálható makrociklust állítottak elő, és tanulmányozták felhasználhatóságukat. *Tsubaki* vizsgálta az 1,1'-binaftil alapvázú, lariat típusú, atropizomer koronaéterek enantiomerszelektivitását, melyeket aszimmetrikus szintézisek katalizátoraként már régóta használtak rendkívüli hatékonyságuk miatt, és megállapította, hogy a 4. ábrán látható (*S*)-**5** enantiomertiszta, nitrofenol-egységet tartalmazó koronaéter a fenilglicinol enantiomerjeivel szemben kimagasló szelektivitást mutat [13]. Több lariat típusú koronaéternél is azt találták, hogy az oldalláncon szerepe lehet a komplexálásban. *Torun* fedezte fel, hogy az oldalkaron karboxilcsoportot tartalmazó koronaéterekben a karboxilcsoport koordinálódhat a poliéter által kötött fém ionnal, így részt vehet a komplexálásban [14]. Továbbá *Talanova* és munkatársai igazolták, hogy a deprotonálható pikrilamino oldalláncon tartalmazó koronaéterekben az oldallánc jelentős szerepet játszik a fémionokkal szemben mutatott szelektivitásban [15]. Számos olyan lariat típusú koronaétert fedeztek fel, melyek figyelemreméltó szelektivitással képesek fémionokat híg vizes oldatukból kinyerni ion-flotációval. A 4. ábrán látható **6** monoetil-foszfínát oldallánccal rendelkező deprotonálható koronaétert *Walkoviak* és munkatársai állították elő, és kimutatták, hogy kadmium- és cinkionokra mutat kiemelkedő szelektivitást [16].

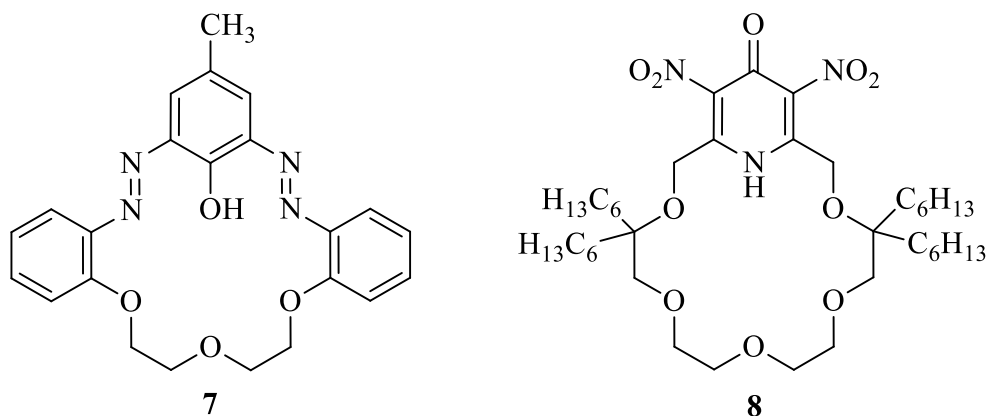


4. ábra

## 2.2.2 A savanyú protont a makrogyűrű heteroatomján tartalmazó deprotonálható koronaéterek

A savanyú protont a makrogyűrű heteroatomján tartalmazó koronaéterek esetében az elektrosztatikus vonzás az ion-dipol kölcsönhatások síkjával azonos, vagy közel azonos síkban hat. Ez a komplexképzés szelektivitását, és a létrejövő komplexek stabilitását is befolyásolja. Számos típusát előállították az ebbe a csoportba tartozó makrociklusoknak, melyek közül a legnagyobb jelentőséggel rendelkezőket egy-egy példán keresztül mutatom be.

- Fenolos hidroxilcsoportot tartalmazók: *Inerowicz* szintetizálta a **7** azo-kromofor egységgel is ellátott koronaétert, amely tetraetil-ammónium-hidroxid bázis jelenlétében lítiumionra mutat szelektivitást [17] (5. ábra).
- Piridon egységet tartalmazók: magyar és amerikai kutatók együttműködésével sikerült előállítani a piridon egységen két nitrocsoportot tartalmazó, lipofil **8** ligandumot, melynek  $pK_a$  értéke a nitrocsoportok elektronszívó hatása miatt viszonylag alacsony, így a nitrocsoportot nem tartalmazó analogonjánál jóval alacsonyabb pH-n is képes megvalósítani a komplexképzést, extrációt és transzportot. Kromofór tulajdonsága révén, ezen folyamatok fotofizikai módszerekkel is követhetők [18] (5. ábra).

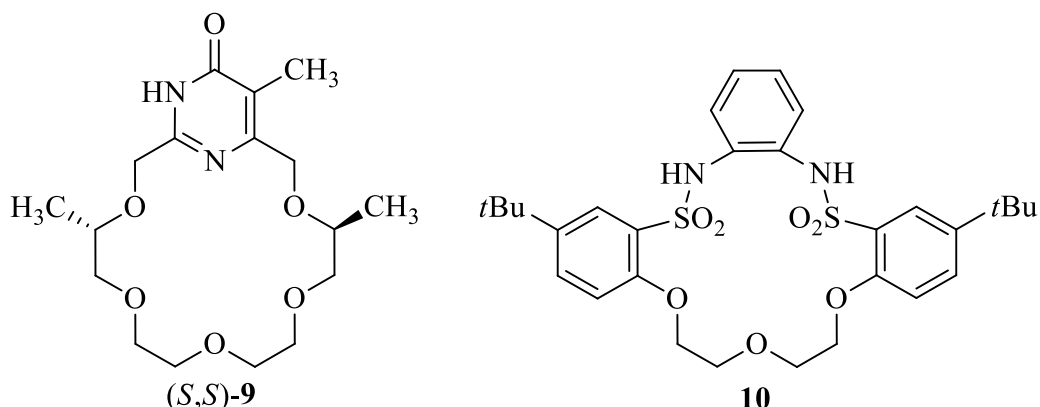


5. ábra

- Pirimidon egységet tartalmazók: *Redd* és munkatársai állították elő az (*S,S*)-**9** királis enantiomertiszta makrociklust, amely igen erős sav lévén a primer aminokat is képes protonálni, és így primer ammóniumsókká alakítani. Ezekkel stabil komplexet képes létrehozni, valamint figyelemreméltó enantiomer-szelektivitást mutat 1-(1-naftil)-etil-aminnal szemben [19] (6. ábra).

- Szulfonamid egységet tartalmazók: *Biernat* és munkatársai olyan deprotonálható koronaétereket vizsgáltak, melyek gyűrűjében két szulfonamid egység

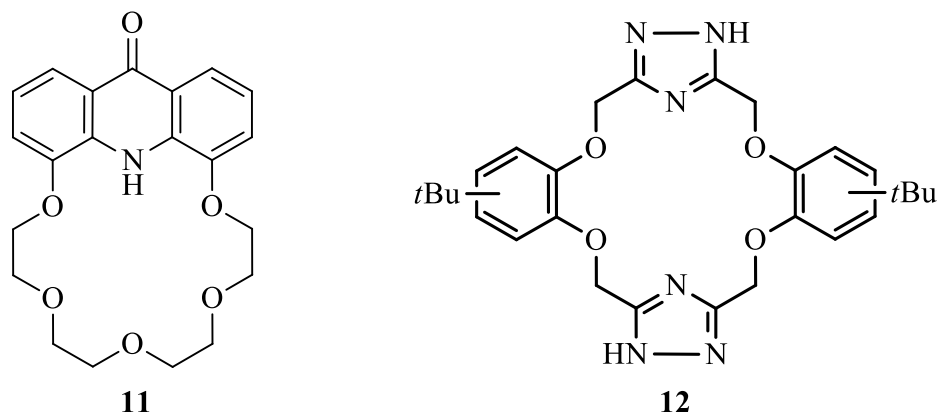
található [20, 21]. A **10** makrociklus kitűnő szelektivitással transzportál káliumionokat 14-es *pH*-jú adófázis esetén, miközben dianionként van jelen [22] (6. ábra).



6. ábra

- Akridon egységet tartalmazók: a legegyszerűbb, akridon egységet tartalmazó **11** koronaéter számos előnyös tulajdonsággal rendelkezik. A piridon és pirimidon egységet tartalmazó makrociklusokhoz képest merevebb szerkezettel rendelkezik, ezért szelektivitása is nagyobb, illetve fluoro- és kromogén tulajdonságának köszönhetően, komplexképzése fotofizikai módszerekkel jól vizsgálható [23] (7. ábra).

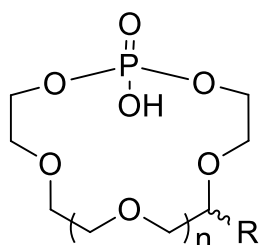
- Triazol egységet tartalmazók: a **12** lipofil bisz-triazolo-18-korona-6 ligandum szuperkritikus széndioxidral végzett extrakciós kísérletekben kitűnő szelektivitást mutatott higany(II)-ionra [24] (7. ábra).



7. ábra

Az *R.M. Izatt* és *J.S. Bradshaw* által vezetett kutatócsoport olyan enantiomertiszta gazdamolekulák előállítását tűzte ki célul, amelyek szelektivitása jóval nagyobb a korábban előállított makrociklusoknál mind fém kationokra, mind pedig protonált primer aminok enantiomerjeire nézve. Előállítottak piron és piridin egységet tartalmazó koronaétereket, melyek vizsgálhatók extrakciós [25], membrán transzport [9, 26, 27], illetve potenciometriás [28] módszerekkel is.

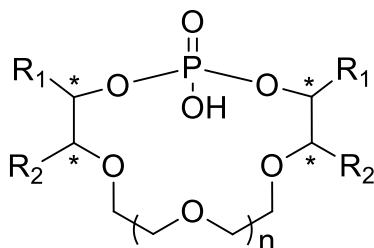
• Dialkil-foszfát egységet tartalmazók: *Bradshaw* és munkatársai olyan deprotonálható koronaétereket is elő akartak állítani, melyek viszonylag alacsony pH értéken deprotonálhatók, ezért szintetizálták az 8. ábrán látható dialkil-hidrogén-foszfát egységet tartalmazó **13**, *rac*-**14**, **15**, *rac*-**16**, *rac*-**17** és *rac*-**18** makrociklusokat. Ezen makrociklusok protonja igen savanyú, így várható volt, hogy viszonylag alacsony pH-jú adófázisból is képesek transzportálni fémionokat. Az előállított lipofil makrociklusok közül a *rac*-**16**-tal, *rac*-**17**-tel és *rac*-**18**-cal jelölt vegyületek szelektív kation transzportját már 1986-ban elkezdték tanulmányozni [29]. Később kiderült, hogy a várakozásoknak megfelelően nagy szelektivitással transzportálnak káliumionokat, alacsony pH-jú adófázisból [30].



Vegyület	n	R
<b>13</b>	1	H
<i>rac</i> - <b>14</b>	1	oktil
<b>15</b>	2	H
<i>rac</i> - <b>16</b>	2	oktil
<i>rac</i> - <b>17</b>	2	decil
<i>rac</i> - <b>18</b>	2	hexadecil

8. ábra

Ezen munka folytatásaként *Kovács Ilona* és munkatársai állították elő az (*S,S*)-**19** – (*S,S*)-**25**-tel jelölt makrociklusokat (9. ábra) [31].

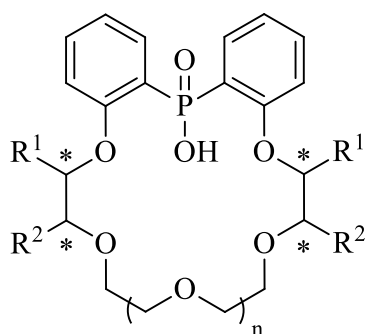


Vegyület	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
( <i>S,S</i> )- <b>19</b>	1	H	<i>i</i> Bu
( <i>S,S</i> )- <b>20</b>	2	H	Me
( <i>S,S</i> )- <b>21</b>	2	Me	H
( <i>S,S</i> )- <b>22</b>	2	H	<i>i</i> Bu
( <i>S,S</i> )- <b>23</b>	2	<i>i</i> Bu	H
( <i>S,S</i> )- <b>24</b>	2	H	oktil
( <i>S,S</i> )- <b>25</b>	2	oktil	H

9. ábra

## 2.3 Diarilfoszfinsav egységet tartalmazó deprotonálható koronaéterek

A diarilfoszfinsav egységet tartalmazó koronaétereket a két aromás gyűrű sokkal merevebbé teszi a dialkil-hidrogén-foszfát egységet tartalmazóknál. Ez a merevség nagyobb szelektivitást biztosít a molekuláris felismerésben, továbbá a diarilfoszfinsav egységet tartalmazó koronaéterek kémiai ellenállóbbak, mint a dialkil-hidrogén-foszfát csoportot tartalmazók. Tekintve, hogy ezen makrociklusok protonja is igen savanyú, várhatóan igen alacsony pH-jú adófázisból is képesek transzportra [32, 33]. *Huszthy Péter* kutatócsoportjában *Székely György* állította elő a **26** – (*S,S*)-**29** könnyen deprotonálható, diarilfoszfinsav egységet tartalmazó akirális és királis 18-korona-6-éter típusú, illetve az (*S,S*)-**30** és (*S,S*)-**31** 21-korona-7-éter típusú makrociklusokat (10. ábra) [34, 35], illetve optimalizálta a makrociklizáció körülményeit, illetve vizsgálta szelektivitásukat és szerkezetüket röntgendiffrakciós analízis segítségével.

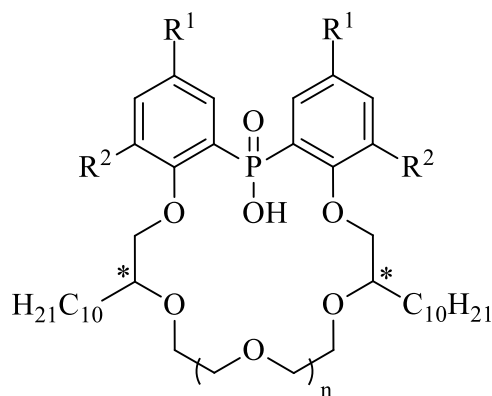


Vegyület	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>26</b>	1	H	H
( <i>R,R</i> )- <b>27</b>	1	Me	H
( <i>S,S</i> )- <b>28</b>	1	H	Me
( <i>S,S</i> )- <b>29</b>	1	H	oktil
( <i>S,S</i> )- <b>30</b>	2	H	Me
( <i>S,S</i> )- <b>31</b>	2	H	oktil

10. ábra

A diarilfoszfinsav egységben lévő aromás gyűrűk könnyen vihetők elektrofil szubsztitúciós reakciókba, ezért megfelelően megválasztott szubsztituensek segítségével a hidroxil csoportban lévő proton savassága, valamint a koronaéter lipofilitása, komplexálási képessége, és a fotofizikai tulajdonságai kedvezően változtathatóak [34].

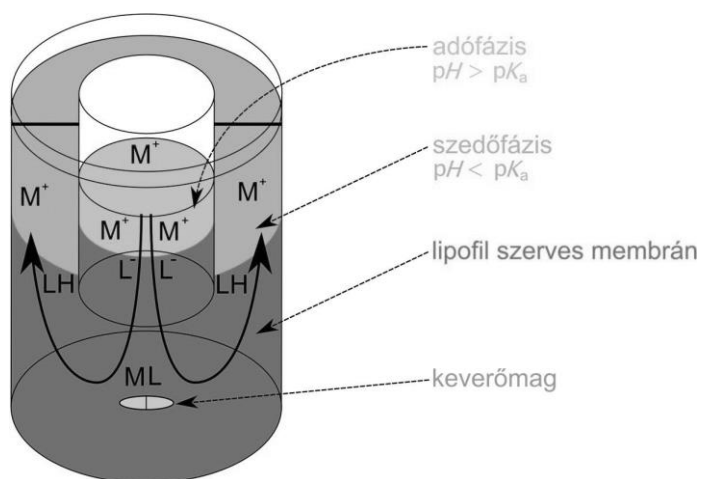
A komplexképzés hatékonyságának növelése érdekében *Hirsch Edit* és *Szabó Tamás* állították elő a 11. ábrán látható lipofil, az aromás gyűrűn szubsztituálatlan (*R,R*)-**32**, (*S,S*)-**32** és (*R,R*)-**33** [36], valamint az (*S,S*)-**34** – (*R,R*)-**36** [36], a diarilfoszfinsav egység aromás gyűrűin *tert*-butil- és nitro csoportokat is tartalmazó deprotonálható, enantiomertiszta koronaétereket.



Vegyület	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
( <i>R,R</i> )- <b>32</b>	1	H	H
( <i>S,S</i> )- <b>32</b>	1	H	H
( <i>S,S</i> )- <b>33</b>	2	H	H
( <i>S,S</i> )- <b>34</b>	1	<i>t</i> Bu	H
( <i>R,R</i> )- <b>35</b>	1	<i>t</i> Bu	NO <sub>2</sub>
( <i>S,S</i> )- <b>35</b>	1	<i>t</i> Bu	NO <sub>2</sub>
( <i>R,R</i> )- <b>36</b>	1	NO <sub>2</sub>	H

11. ábra

Vizsgálták a szubsztituensek, valamint a gyűrűméret változásának hatását a transzportfolyamatokra, és megkísérelték optimalizálni a pH gradiens által létrehozott királis primer aminok enantiomerszelektív transzportját egy folyadéktömb-membráncellás rendszerben (12. ábra) [36].



M<sup>+</sup> : fémion

L<sup>-</sup> : ligandum anion

LH: protonált ligandum

ML: semleges komplex

12. ábra

A savanyú protont tartalmazó koronaéter ligandumok (LH) az adófázis – membrán határfelületen a  $pK_a$  értéküknél jóval nagyobbra állított pH-jú közegben ligandum anionokat (L<sup>-</sup>) szolgáltatnak, amelyek igen erősen kötik a fémionokat (M<sup>+</sup>), így semleges ML komplex képződik, míg a membrán – szedőfázis határfelületen  $pK_a$  értéküknél jóval kisebbre állított pH-jú közegben visszaalakulva semleges ligandummá (LH) eleresztik azokat (12. ábra).



## 2.4 A $pK_a$ érték jelentősége és meghatározásának lehetőségei

A proton felvételére, illetve leadására képes vegyületeknél a  $pK_a$  érték meghatározása a gyógyszerkutatásban alapvető, mivel ez a fizikai-kémiai paraméter határozza meg, hogy milyen ionizáltsági állapotban van a molekula, különböző pH-jú közegekben. A nemionizált forma - az ún. „transzport-forma” - képes a lipid barrieréken átjutni, míg az ionos forma - az ún. „receptor-forma” - kötődik a célmolekulához, illetve transzport fehérjékhez.

A 12. ábrán bemutatott transzportfolyamatban a deprotonálható koronaéterek transzportáló formája az ionos forma, ebben a formájában komplexálják a fémionokat, illetve a primer aminokat, nemionos formájában pedig elengedi azokat. Mivel az adófázis – membrán, illetve a membrán – szedőfázis határfelületen a koronaéter  $pK_a$  értékénél nagyobbra, illetve kisebbre kell állítanunk a pH-t ahhoz, hogy a transzportfolyamat megfelelően végbemenjen, fontos ismernünk ezt az értéket [36].

A  $pK_a$  érték meghatározására számos módszer alkalmas, melyek során a mért fizikai-kémiai mennyiség pH-függő változása egyértelműen összefüggésbe hozható a vizsgált vegyület proton felvételével, illetve annak leadásával.

### 2.4.1 Potenciometriás titrálás

A leggyakrabban használt eljárás a vegyületek savi disszociációs állandóinak meghatározására a potenciometriás titrálás [37-39]. Ezen módszer alkalmazásánál a pH változását kombinált üvegelektóddal követjük. A titrálásokat pedig termosztált körülmények között végezzük, mivel a disszociációs állandó hőmérsékletfüggő [40]. A mérések pontosságának javítás érdekében vízben jól oldódó inert sókat alkalmaznak az ionerősség beállítására. Az automatizált potenciometriás  $pK_a$  meghatározás nagy pontosságú módszer, azonban a titrálásokhoz a vizsgálandó anyag viszonylag magas koncentrációjú oldatát kell alkalmazni, és csak pH 2-12 tartományban képes pontos  $pK_a$  értéket adni. Kétféle eljárás ismert: direkt potenciometriás titrálás és különbségi titrálás.

A direkt potenciometriás titrálás során a vizsgálandó vegyület oldatához közvetlenül adagoljuk egy erős sav vagy egy erős bázis faktorozott mérőoldatának ismert térfogatait, állandó keverés mellett, miközben a pH változását folyamatosan regisztráljuk. A pH változást a mérőoldat fogyásának függvényében ábrázolva kapjuk meg a titrálási görbét. Egyetlen deprotonálható csoporttal rendelkező vegyület esetében a titrálási görbe egyenértékpontjában a molekula ionizált és nemionizált formája egyenlő koncentrációban van jelen, azaz itt az

oldatban mért pH érték megegyezik a vegyület  $pK_a$  értékével. Az egyenértékpontról a vegyület disszociációs állandója leolvasható, egyetlen titrálással meghatározható a kívánt  $pK_a$  érték, a módszer tehát igen gyors, és egyszerű. Hátránya azonban, hogy több deprotonálható csoporttal rendelkező vegyület esetén, ha azok disszociációs állandója nincs elég távol egymástól a pH skálán - ún. átlapoló  $pK_a$  értékek - akkor a titrálási görbéből nem lehet a fenti módon egyszerűen kiszámítani a kívánt konstansokat [41]. Ilyen esetekben a különbségi titrálási módszer alkalmazható.

A különbségi titrálási módszer alkalmazása során két titrálást végzünk. Először ismert mennyiségű és koncentrációjú erős savat titrálunk ismert koncentrációjú erős bázissal, majd a második titrálás során az előzővel megegyező mennyiségű és koncentrációjú savhoz először hozzáadjuk a mérendő anyagot, és ezt az oldatot is megtitráljuk. Az így kapott két titrálási görbe különbsége a vizsgált vegyületről disszociált protonok számával arányos, így a görbék különbségéből a disszociációs állandók kiszámíthatók. Átlapoló  $pK_a$  értékekkel rendelkező vegyületek esetében szükség van a titrálási görbe *Bjerrum* függvényé történő átalakítására. A *Bjerrum* görbén a molekula által megkötött protonok számát ábrázoljuk a pH függvényében [37,42]. Ez az egyik legfontosabb grafikus eszköz a titrálási adatok elemzésében, a vizsgált vegyület összes közelítő  $pK_a$  értéke leolvasható róla.

#### 2.4.2 Spektrofotometriás mérés

Az UV/pH titrálás mára már igen széles körben elterjedt mérési módszer, melyben az automatizálás megoldásának jelentős szerepe volt. Az ultraviolet-látható spektrofotometria akkor alkalmazható disszociációs állandó meghatározására, ha a vegyület ionizálható csoportja kromofór csoport közelében található, és az ionizálható csoportok protonáltsági állapotának megváltozása megfelelő mértékű spektrumváltozást okoz. A módszer alkalmazásának fontos előnye a potenciometriás titrálással szemben, hogy a vizsgálandó anyag akár két nagyságrenddel alacsonyabb koncentrációjú oldatát is mérni tudjuk, tehát anyagigénye jóval kisebb.

A mérés során azonos anyagkoncentrációjú és azonos ionerősségű, különböző pH-jú oldatsorozatot kell készíteni, és az egyes oldatoknak regisztrálni kell a spektrumát. A vegyület disszociációs állandója kiszámítható az adott pH értékeken mért abszorbanciák, valamint a teljesen protonált és teljesen protonálatlan molekula abszorbanciájának ismeretében. Az automatizálás területén  $T_{am}$  és munkatársai érték el jelentős eredményeket [43-46]. Az automatizált UV/pH titráló berendezéshez közvetlenül egy diódasoros spektrofotométer van

csatlakoztatva, és a titrálóedénybe egy optikai kábel nyúlik, így minden egyes mérőoldat adagolás után a pH méréssel egyidejűleg megtörténik a minta spektrumának felvétele is. Ilyen módon a mérés ideje jelentősen csökken a hagyományos módon végzett méréshez képest.

### 2.4.3 További eljárások

Egyéb módszerek is ismertek disszociációs állandó meghatározására. A spektrális gradiens analízis (SGA) során savas és bázikus puffer oldatok elegyítésével időben lineáris pH-gradienst állítanak elő, és a mintát ebbe az áramló pufferbe injektálják, és diódasoros UV detektorral regisztrálják a pH változásra bekövetkező spektrumváltozást [47-48]. A kapilláris elektroforézis (CE) során a vizsgált vegyület látszólag elektroforetikus mozgékonyágát határozzák meg különböző pH értékeken. A látszólagos mozgékonyág az eltérő ionizáltsági állapotban lévő részecskék moltörtekkel súlyozott egyedi mobilitásából tevődik össze, így ha ábrázoljuk a pH függvényében a görbe egyenértékpontja a vizsgálandó vegyület  $pK_a$  értékének felel meg [49-53]. A gyakorlatban eddig még kevésbé elterjedt eljárás az NMR-pH titrálás [54], és a CE-pH titrálás [55].

### 2.4.4 Vízben rosszul oldódó vegyületek $pK_a$ értékének meghatározása

A vízben nem, vagy csak nagyon rosszul oldódó vegyületek disszociációs állandójának meghatározása esetén a legelfogadottabb módszer az oldószerkeletben való mérés, amit leggyakrabban metanol/víz elegyben végeznek, de ismert etanol vagy propanol/víz [56], illetve acetonitril/víz, aceton/víz, dioxán/víz tetrahidrofurán/víz, dimetilszulfid/víz oldószer elegyek használata is [57]. Ez a módszer potenciometriás és spektrofotometriás eljárás esetén is használható [58-60]. A mérés során legalább három különböző arányú szerves oldószer/víz elegyben határozzák meg az adott közegben érvényes ún. látszólagos ionizációs állandót ( $p_sK_a$  értéket), majd extrapolálnak a nulla szerves oldószertartalomra. Ezt a technikát először *Mizutani* alkalmazta 1925-ben. Kezdetben a  $p_sK_a$  értékeket ábrázolták a szerves oldószerkomponens függvényében, így 60 m/m%-os szerves oldószerarányig többnyire egy egyenes vonalat kaptak, elhajlás az elektrosztatikus ion-ion kölcsönhatások miatt fordulhatott elő [61]. 60 m/m%-nál nagyobb szerves oldószertartalomban mért  $p_sK_a$  értékek nem alkalmasak lineáris extrapolációra, mert itt az ionerősség beállítására alkalmazott inert sóknak és egyéb ionpároknak már jelentős a zavaró hatása [62].

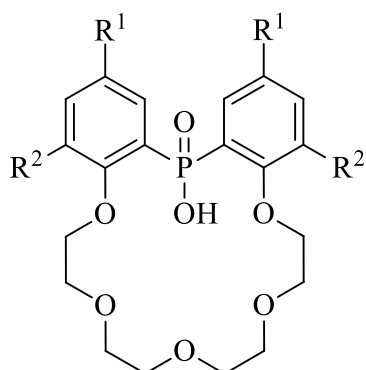
Később az extrapolációs technikát *Yasuda* és *Shedlovsky* fejlesztette tovább, akik a víz aktivitásának csökkenését is figyelembe vették, és a látszólagos disszociációs értéket az oldószerrel relatív permittivitásának reciproka függvényében ábrázolták. Jelenleg ez a legelterjedtebb eljárás vízben rosszul oldódó molekulás  $pK_a$  értékének becslésére. A validálási vizsgálatok szerint, megfelelő kivitelezés esetén az eljárás standard devianciája  $\pm 0,05$ .

Még rosszabbul oldódó anyagok esetén további lehetőség az egyetlen pontból való becslés, azonban ennél a módszernél a kalibráló egyenleteket minden egyes funkciós csoportra külön-külön fel kell állítani. Az utóbbi módszerrel a  $pK_a$  becslés hibája igen magas.

A disszociációs állandó kísérleti meghatározására alkalmas technikák mellett léteznek számítási predikciós módszerek is. Jelentőségük hogy segítségükkel a még nem szintetizált vegyületek értékei előre becsülhetők, valamint mérési nehézségek esetén is alkalmazhatóak. E predikciós módszerek pontossága nem közelíti meg a kísérleti módszerekét, megbízhatóságukat a mért értékekkel való összehasonlítás adhatja meg. A  $pK_a$  érték predikciójára kétféle eljárás létezik. A fragmens típusú módszerek az alap molekula  $pK_a$  értékéből és a szubsztituensek bázicitás hozzájárulás értékeiből számítják a kérdéses származék disszociációs állandóját. A kvantumkémiai módszerek közé pedig olyan eljárások tartoznak, melyek a disszociációs állandó és a molekula valamely számított elektronszerkezeti jellemzője közötti szoros korreláción alapulnak [63].

### 3. Célkitűzések

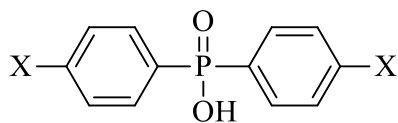
A 2.4 pont alatt leírtak alapján jól látszik, hogy a különböző vegyületek  $pK_a$  értékének meghatározása azok vízdékonyságának csökkenésével egyre bonyolultabb, és pontatlanabb. Deprotonálható koronaéterek esetében a transzportfolyamatokban a makrociklus fémiont jól, illetve rosszul komplexáló formáját legkönnyebben a közeg pH-jának változtatásával hozhatjuk létre reverzibilisen, ezért elengedhetetlen ismernünk a transzportot megvalósító ligandumok  $pK_a$  értékét. Ezen makrociklusok  $pK_a$  értékét a gyűrűhöz kapcsolódó hosszú lipofil szénlánc számottevően nem befolyásolja, azonban a gyűrűn szubsztituátlan koronaéterek  $pK_a$  értékének mérését jelentősen megkönnyíti azok jobb vízdékonysága. Munkám során tehát a *Székely György* által már előállított **26**, illetve a *Hirsch Edit* és *Szabó Tamás* által előállított (10. ábra) királis koronavegyületekkel analóg, új, diarilfoszfinsav egységet tartalmazó, könnyen deprotonálható, akirális koronaéterek (**37-39**) (13. ábra) előállítása volt a céloom azok  $pK_a$  értékeinek meghatározása céljából.



Vegyület	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>26</b>	H	H
<b>37</b>	<i>t</i> Bu	H
<b>38</b>	<i>t</i> Bu	NO <sub>2</sub>
<b>39</b>	NO <sub>2</sub>	H

13. ábra

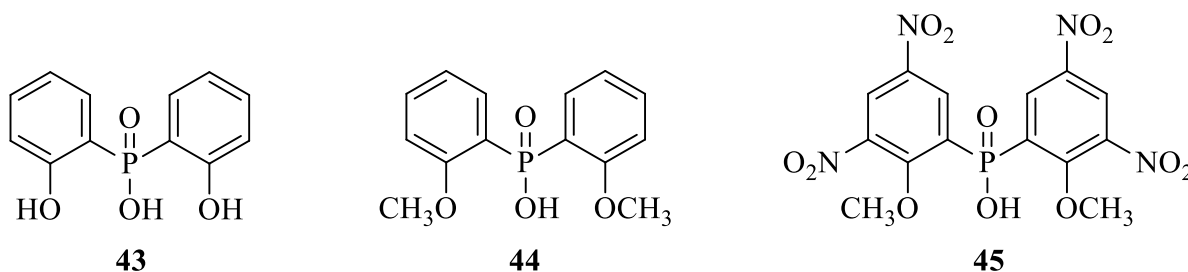
*Mastryukova* és munkatársai 1960-ban megállapították a szubsztituátlan difenilfoszfinsav (**40**), valamint egy elektronküldő (**41**), és egy elektronszívó (**42**) szubsztituenssel rendelkező diarilfoszfinsav (14. ábra)  $pK_a$  értékét, három különböző összetételű etanol-víz rendszerben [64]. Ezek alapján várható volt, hogy a **26** koronaéter  $pK_a$  értéke szintén változni fog a *terc*-butil- és nitrocsoportok bevitelének hatására.



Vegyület	X	$pK_a$		
		EtOH : víz 7 : 93	EtOH : víz 50 : 50	EtOH : víz 80 : 20
<b>40</b>	H	2,32	3,43	4,24
<b>41</b>	Me	2,47	3,66	4,45
<b>42</b>	Cl	1,86	-	3,48

14. ábra

Később a koronaéterek kísérletileg meghatározott  $pK_a$  értékeinek értelmezéséhez szükségserűvé vált előállítani a **43** bisz(2-hidroxifenil)foszfinsavat, a **44** bisz(2-metoxifenil)foszfinsavat, valamint a **45** az aromás gyűrűn nitrocsoportokkal szubsztituált bisz(2-metoxifenil)foszfinsavat (15. ábra). Előállításukra azért volt szükség, mivel ezen diarilfoszfinsav származékok  $pK_a$  értékeinek ismeretében, azok összehasonlíthatóvá válnak a velük analóg szerkezetű koronaéterek savi disszociációs állandóival, melynek segítségével vizsgálhatóvá válik a koronaéterek esetében esetlegesen kialakuló intramolekuláris hidrogénhidak, illetve a konformációs változások hatása a  $pK_a$  értékekre.



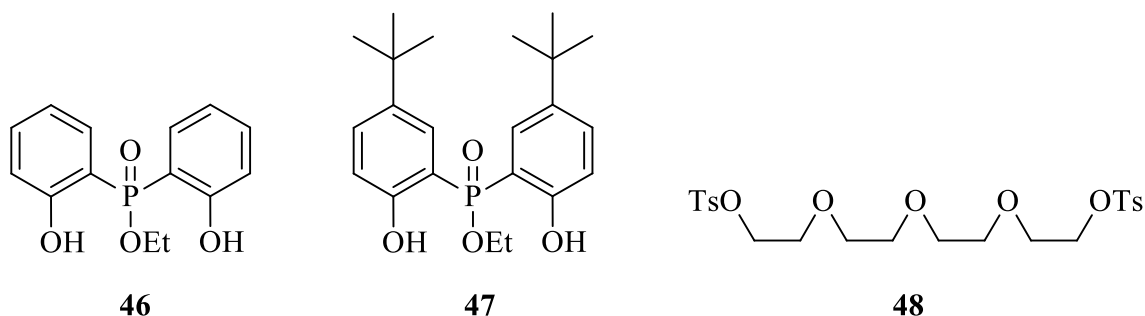
15. ábra

## 4. Elméleti rész

A diarilfoszfinsav egységet tartalmazó koronaéterek szintézisét a két fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó diaril-foszfinsav-észterek és oligoetilénglikol-ditozilát kapcsolásával valósítottam meg. A keletkezett makrociklusok aromás gyűrűibe szubsztitúciós reakcióban nitrocsoportokat vittem be, majd a foszfinsav észterből hidrolízissel állítottam elő a koronaéter könnyen deprotonálható részét.

### 4.1 Kulcsintermedierek előállítása

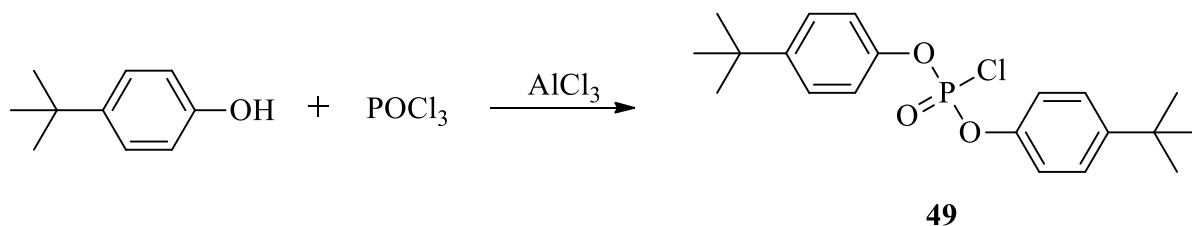
A gyűrűzáráshoz szükséges intermedierek közül a bisz(2-hidroxifenil)foszfinsav-etil-észter (**46**) a rendelkezésemre állt, a bisz(5-*tert*-butil-2-hidroxifenil)foszfinsav-etil-észtert (**47**), illetve a tetraetilénglikol-ditozilátot (**48**) én állítottam elő (16. ábra).



16. ábra

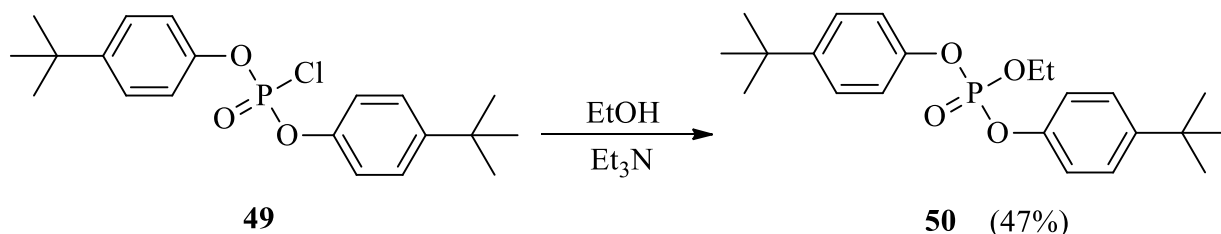
#### 4.1.1 Bisz(5-*tert*-butil-2-hidroxifenil)foszfinsav-etil-észter (**47**) előállítása

A **47** bisz(5-*tert*-butil-2-hidroxifenil)foszfinsav-etil-észtert három lépésben állítottam elő. Első lépésként foszforoxikloridot reagáltattam *tert*-butilfenollal alumínium-klorid jelenlétében melegítve, így a **49** difenilklór-foszfát származék keletkezett (17. ábra).



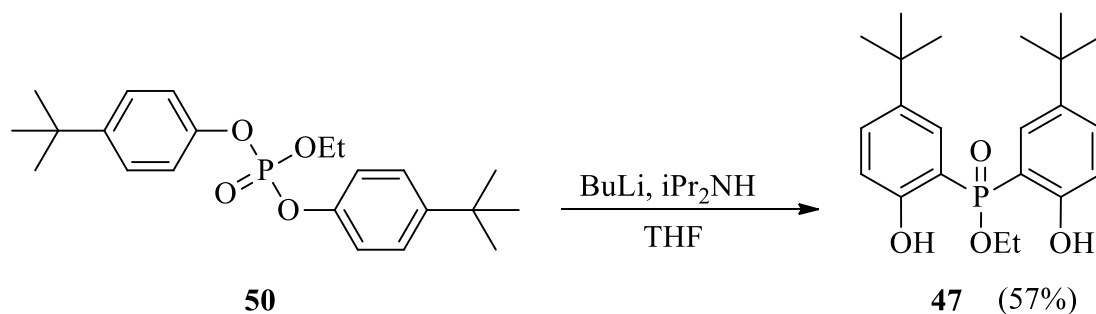
17. ábra

Miután a reakcióelegyet csökkentett nyomás alá helyezve eltávolítottam a reakció során keletkező sósavgázt, további tisztítás nélkül hajtottam végre a következő lépést. A **49** savkloridot etanollal észteresítettem trietil-amin jelenlétében, mely utóbbi a savmegkötő szerepét töltötte be. Így a **50** etil-difenilfoszfát származékot kaptam. A reakció kezdetén hűtésre volt szükség, ezután szobahőmérsékleten ment végbe az észteresítés (18. ábra).



18. ábra

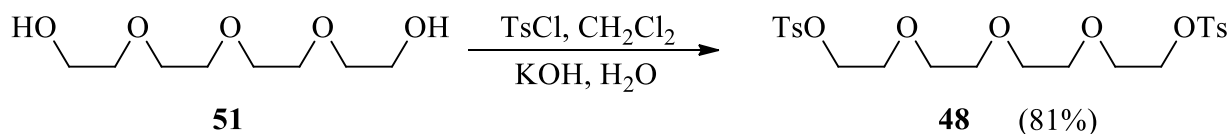
A harmadik lépés egy *orto*-lítálás, melyet intramolekuláris átrendeződés követ, ami a butil-lítiumból és diizopropil-aminból keletkező lítium-diizopropilamid hatására megy végbe, tetrahidrofurán oldószerben [65]. Az így kapott etil-[bisz(5-*tert*-2-hidroxfenil)foszfinát] (**47**) már tartalmazza azt a két fenolos hidroxilcsoportot, amellyel a gyűrűzárási reakció végrehajtható (19. ábra)



19. ábra

#### 4.1.2 Tetraetilén-glikol-ditozilát (**48**) előállítása

A kapcsoláshoz szükséges távozócsoport kialakítása során a **51** tetraetilén-glikolt tozileztem, így előállítva a **48** tetraetilén-glikol-ditozilátot. A reakcióhoz *p*-toluolszulfonsav-kloridot használtam, káliumhidroxid bázis jelenlétében (20. ábra) [66,67].

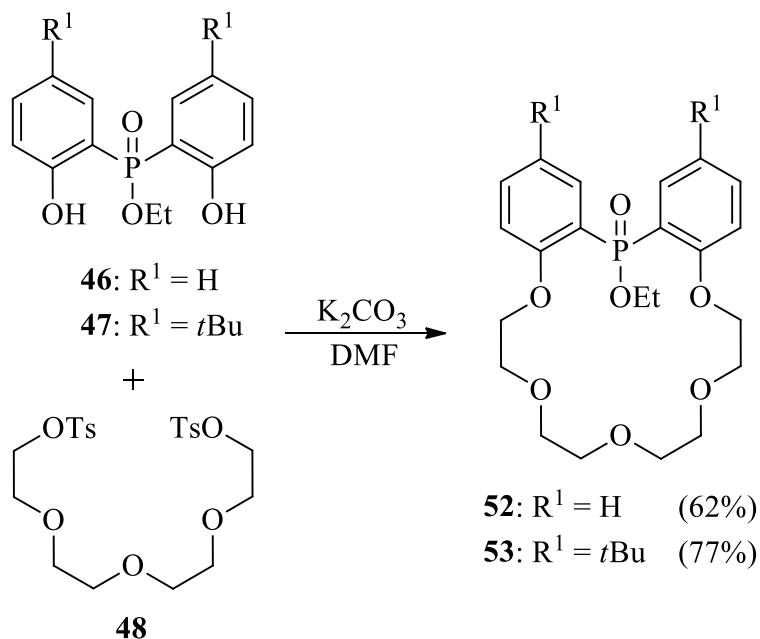


20. ábra



## 4.2 Makrociklizáció

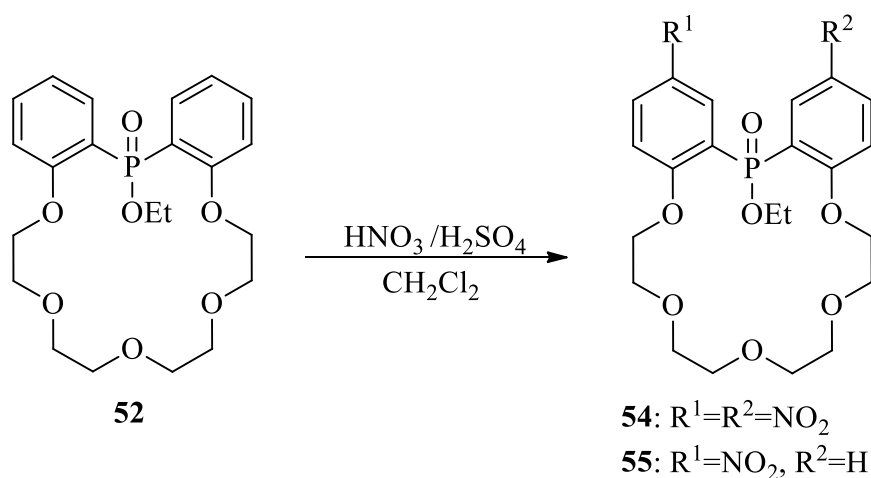
A makrociklizáció során a bisz(2-hidroxifenil)foszfinsav-etil-észtert (**46**), illetve a bisz(5-*tert*-butil-2-hidroxifenil)foszfinsav-etil-észtert (**47**) reagáltattam tetraetilénglikol-ditoziláttal (**48**), így a **52** és **53** diarilfoszfinsav-etil-észter egységet tartalmazó koronaéterekhez jutottam (21. ábra). A koronaéterek komplexképző hajlamát a gyűrűzárás során kihasználhatjuk, ugyanis a reakcióban a hozzáadott káliumkarbonát bázisként nem csak a fenolos hidroxilcsoportok deprotonálásáért felelős, hanem templáthatást kifejtve elősegíti a makrociklizációt is. Erre oly módon képes, hogy a nyílt láncú tetraetilénglikol-ditoziláttal kölcsönhatásba lép, azt maga köré csavarja, és így a láncvégeken lévő csoportok sztérikusan megfelelő helyzetbe kerülnek ahhoz, hogy lehetővé váljon az 1+1 makrociklizáció. Az ilyen típusú gyűrűzárások tanulmányozása során a reakció optimális oldószerét és hőmérsékletét már megállapították [68]. Ez alapján oldószerként dimetil-formamidot használtam és 80°C-on végeztem a reakciót.



21. ábra

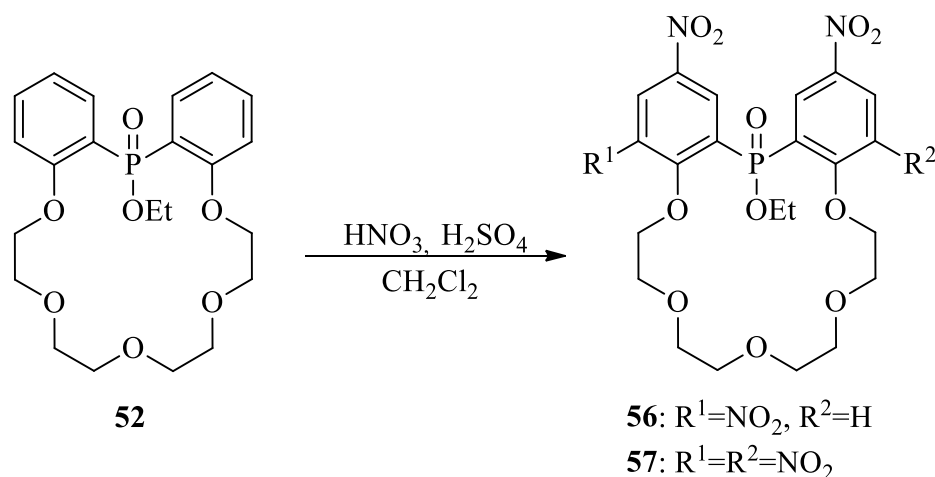
### 4.3 Nitrálás

Az **52** makrociklust tömény kénsav és salétromsav 2:1 arányú elegyével reagáltattam diklórmetán oldószerben, kezdetben 0°C-on, majd mivel így nem történt változás a reakcióelegyben, szobahőmérsékleten folytattam a reakciót egy napig. A nitrálás eredményeként **54** származék, mint főtermék keletkezését vártam, melynek hidrolízisével a célkitűzéseim között szereplő **39** koronaétert kívántam előállítani. A nitrálás lejátszódása után azonban úgy tűnt, hogy a egy várt főtermék helyett kettő keletkezett, megközelítőleg 1:2 arányban. A két termék NMR és tömegspektrumának elemzésével megállapítottam, hogy az egyik termék a várt kétszeresen nitrált **54** koronaéter, míg a másik, az előzőhöz képest kétszeres mennyiségben keletkező termék egy olyan makrociklus, melyben a diarilfoszfinsav-etilészter egység csak az egyik aromás gyűrűjén tartalmaz nitrocsoportot (**55**) (22. ábra). Később a hőmérséklet, és a reakcióidő változtatásával megpróbáltam befolyásolni a két termék keletkezési arányát, annak érdekében, hogy az eredetileg előállítani kívánt **54** koronaétert jobb termeléssel kapjam meg. Két napos reakcióidővel 40°C-on sikerült elérnem, hogy az **54** koronaéter 23%-os, és az **55** makrociklus 13%-os termeléssel keletkezzen.



22. ábra

Ezután megkíséréltem egyéb reakciókörülmények változtatásával tovább befolyásolni a nitrálási reakció kimenetelét. Így sikerült előállítani az **56** és **57**, az aromás gyűrűn három-, illetve négyszeresen nitrált koronaétert, mikor a nitrálóelegyben a 2:1 arányhoz képest a kénsavat jóval nagyobb mennyiségben alkalmaztam (23. ábra).



23. ábra

Az **52** makrociklus nitrálási kísérleteit a 1. táblázatban foglalom össze.

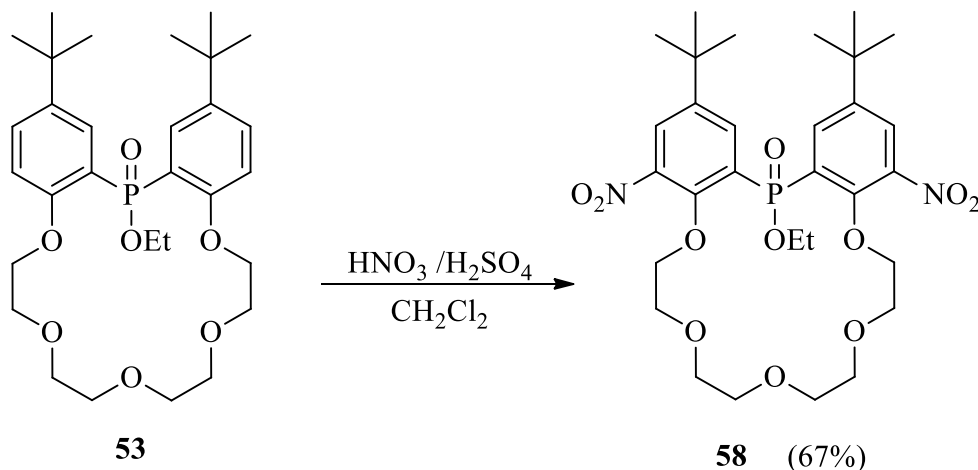
1. táblázat

Sorszám	Reagens	Oldószer	Hőmérséklet	Reakcióidő	Termék	Termelés (%)
1	HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	szh.	3 nap	<b>54</b>	11
					<b>55</b>	20
2	HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40°C	2 nap	<b>54</b>	23
					<b>55</b>	13
3	HNO <sub>3</sub> <<H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	szh.	2 óra	<b>56</b>	8
					<b>57</b>	50

Az **53** makrociklus nitrálására is több kísérletet tettem, amelyeket a 2. táblázatban foglaltam össze. Az 1-től 6-ig sorszámozott reakciókban a VRK-s vizsgálat alapján sokféle termék keletkezett, melyekből nem sikerült a kívánt terméket izolálnom. A 6-ként rangsorolt reakcióból sikerült a keletkezett főterméket izolálnom, amelyről megállapítottam <sup>1</sup>H-NMR segítségével, hogy a *terc*-butilcsoportok lehasadtak a reakció során. A reakcióelegyek LC-MS vizsgálata alapján kiderült, hogy az 1-ként sorszámozott reakcióelegy tartalmazta a legnagyobb mennyiségben a kívánt terméket, a 2-től 5-ig sorszámozott reakciókban keletkezett a kívánt termék, de igen kis mennyiségben. Ezek alapján az 1-ként sorszámozott reakciót megismételve, a reakciót tovább vezetve kísértem meg újból **58** vegyület előállítását. Így sikerült a 7-ként rangsorolt reakcióban, tömény kénsav és salétromsav 2:1 arányú elegyét szobahőmérsékleten alkalmazva előállítani a kívánt **58** vegyületet 67%-os termeléssel (24. ábra).

2. táblázat

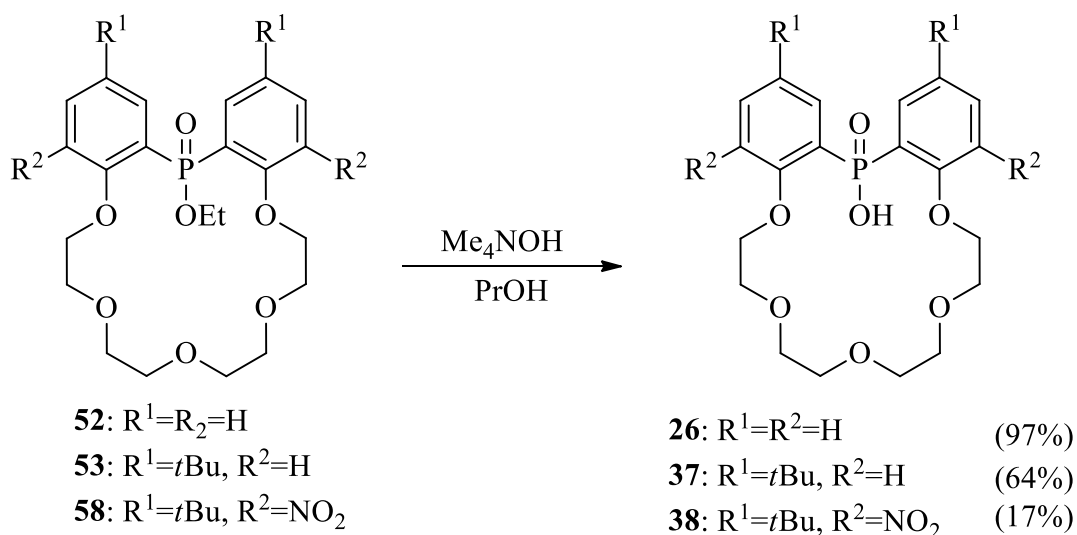
Sorszám	Reagens	Oldószer	Hőmérséklet	Reakcióidő
1	HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	szh.	2 nap
2	HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40°C	2 nap
3	HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-	40°C	2 nap
4	HNO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	szh.	2 nap
5	HNO <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	40°C	2 nap
6	HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> *SO <sub>3</sub>	-	szh.	3 óra
7	HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	szh.	7 nap



24. ábra

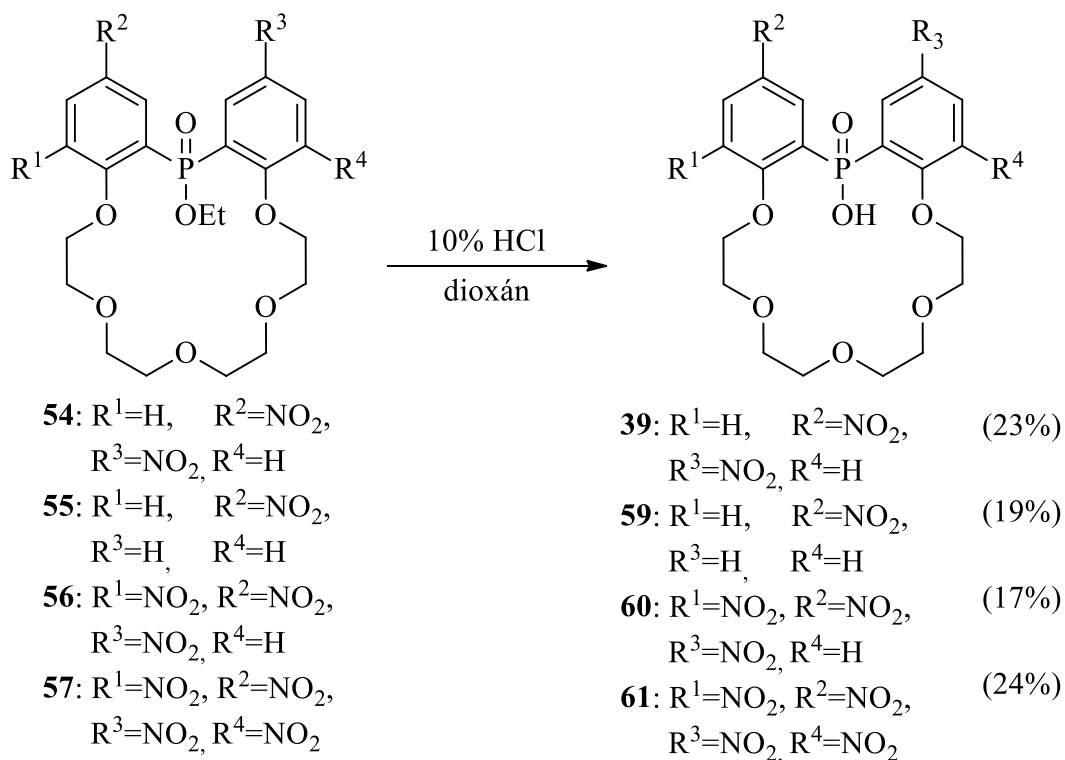
#### 4.4 Hidrolízis

A **26**, **37** és **38** koronaéterek deprotonálható egységének létrehozása érdekében az **52**, **53** és **58** makrociklusok észtercsoportjainak hidrolízisét propil-alkohol oldószerben tetrametil-ammónium-hidroxid vizes oldatával forralva hajtottam végre (25. ábra). Az **52** koronaéter esetében az alkalmazott lúgos hidrolízis 3 nap után igen magas termeléssel járt, a korábban az irodalomban leírt 51%-os termeléssel járó savas hidrolízishez képest [34]. Az **58** makrociklus esetében a reakció igen rövid idő, mindössze pár óra alatt lejátszódott, míg az **53** koronaéter hidrolízise 6 napig tartott. Megkíséreltem az **54** és **55** makrociklusok lúgos hidrolízisét is, azonban ezek ilyen körülmények között elbomlottak, így később másik módszert kellett keresnem.



25. ábra

Az **54** és **55** valamint **56** és **57** koronaéterek savas hidrolízisét 10%-os sósav oldat és deszt. dioxán 1 : 1 arányú elegyében végeztem 80°C-on. Így sikerült előállítanom a két nitrocsoportot tartalmazó **39**, az egy nitrocsoportot tartalmazó **59**, valamint a három (**60**), illetve négyszeresen nitroszubsztituált (**61**) diarilfoszfinsav egységet tartalmazó deprotonálható koronaétereket, viszonylag alacsony termeléssel (26. ábra).



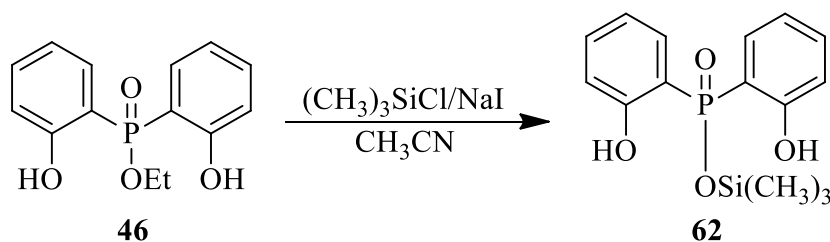
26. ábra

Az előzőek alapján látszik, hogy az aromás gyűrűn lévő szubsztituensek nem csak a koronaéterek  $pK_a$  értékét befolyásolják, hanem számos egyéb tulajdonságát is, úgymint hidrolízisük sebességét, valamint oldhatóságukat. Ez utóbbi a nitrocsoportok számának növekedésével nagymértékben romlik. Azt tapasztaltam, hogy abban az esetben, ha a koronaéter aromás gyűrűjén az éteroxigénhez képest *para* helyzetben nitrocsoport van, számottevően rosszabb a makrociklus stabilitása, illetve az oldhatósága a *para* helyzetben nitrocsoportot nem tartalmazó koronaéterekhez képest. Amennyiben az éteroxigénhez képest csak *orto* helyzetben van nitrocsoport a molekulán ezeket a hatásokat nem tapasztaltam.

#### 4.5 Difenilfoszfinsav származékok előállítása

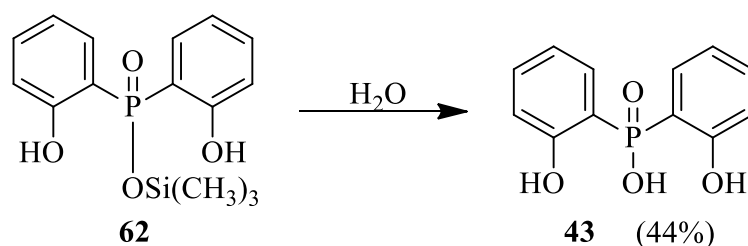
A koronaéterek  $pK_a$  értékeinek értelmezéséhez szükségessé vált a **43-45** difenilfoszfinsav származékok (ld. 15. ábra) előállítása. Ezeket felhasználva azt kívántam vizsgálni, hogy a makrogyűrű milyen hatással van a koronaéter foszfinsav-egységének savasságára.

A **43** bisz(2-hidroxifenil)foszfinsavat a rendelkezésemre álló **46** bisz(2-hidroxifenil)foszfinsav-etilészterből állítottam elő kétlépéses reakcióban. Első lépésként a **46** bisz(2-hidroxifenil)foszfinsav-etilésztert reagáltattam trimetilszilil-kloriddal, nátriumjodid jelenlétében acetonitril oldószerben, szobahőmérsékleten vezetve a reakciót [65]. A reakció során az *in situ* képződött trimetilszilil-jodid reagált **46** vegyülettel, így a megfelelő trimetilszilil-észter (**62**) keletkezett [69,70] (27. ábra).



27. ábra

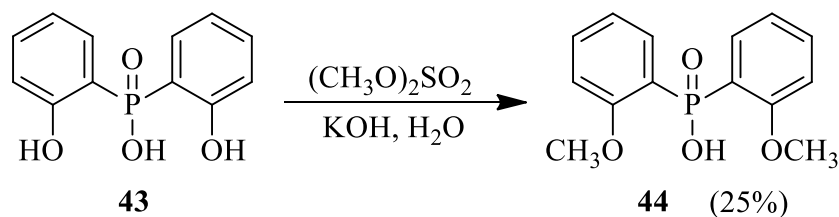
A második lépés a **62** trimetilszilil-észtert hidrolízise volt. Miután a reakcióelegyről csökkentett nyomáson lepároltam az oldószert, a maradékot desztillált vízzel kevertetem szobahőmérsékleten, így a kívánt **43** foszfinsavat kaptam [65] (28. ábra).



28. ábra

A **46** vegyület észtercsoportjának hidrolízisét sósav és deszt. dioxán 1:1 arányú elegyében is megkíséreltem, azonban így a C-P kötés felhasadt. Ehhez hasonló jelenséget korábban egyes foszfonsav-diészter származékoknál tapasztaltak [69].

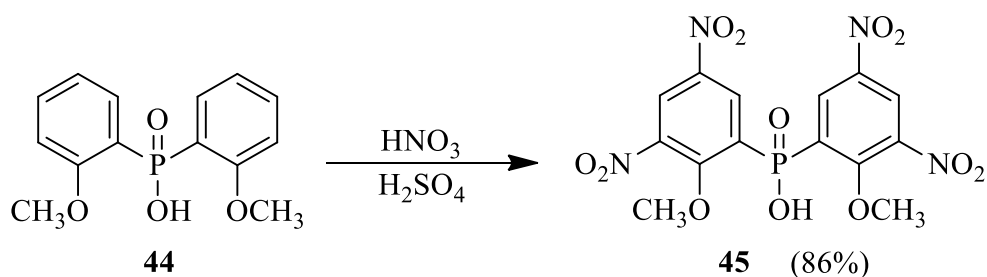
A **44** bisz(2-metoxifenil)foszfinsav előállításához a **43** bisz(2-hidroxfenil)foszfinsavat metileztem dimetilszulfáttal, 10%-os káliumhidroxid oldat jelenlétében (29. ábra). A termék izolálása és tisztítása során jelentős nehézségekbe ütköztem, a termék szerves oldószerekben mutatott alacsony oldhatósága miatt, ami a foszfinsavakra általánosan jellemző [73]. Végül többszöri kristályosítás után sikerült tiszta a terméket nyernem.



29. ábra

A **44** vegyületet korábban már előállították *N,N*-dietilamido-diklorofoszfát és *o*-metoxibenzilmagnézium-bromid reakciójából [71], foszforoxiklorid és *o*-metoxibenzilmagnézium-bromid reakciójából [71, 72], valamint foszfortribromid és *o*-metoxibenzil-diazónium-tetrafluoroborát reakciójából [73, 74] is, azonban mivel a **43** vegyület rendelkezésemre állt, kézenfekvő volt a fenti reakciút követni.

Az aromás gyűrűkön négy nitrocsoportot tartalmazó **45** difenilfoszfinsav származékot **44** bisz(2-metoxifenil)foszfinsav nitrálásával állítottam elő. A **44** vegyületet 4,5-szeres mennyiségű salétromsav, és az **56** és **57** koronaéterek előállításához hasonlóan a 2:1 arányhoz képest jóval nagyobb mennyiségű kénsav elegyében, oldószer alkalmazása nélkül nitráltam, így a kívánt terméket kaptam, igen jó termeléssel (30. ábra).



30. ábra

#### 4.6 A $pK_a$ értékek meghatározása és értelmezése

Dr. Balogh György Tibor vezetésével meghatározták az általam előállított **26**, **37-39**, és **59-61** koronaéterek, valamint a **43-45** difenilfoszfinsav származékok  $pK_a$  értékét. Az eredményeket a 3. táblázatban foglaltam össze, feltüntetve a számítógépes prediktor szoftverrel előzetesen számított eredményeket, és az eredmények standard szórását is.

3. táblázat

Vegyület	Számított	Mért	
		$pK_a$ érték	szórás
<b>26</b>	2,46	3,02	0,017
<b>37</b>	2,68	3,21	0,006
<b>38</b>	2,20	5,37	0,087
<b>39</b>	1,90	1,48	0,030
<b>59</b>	2,15	1,54	0,080
<b>60</b>	1,72	4,22	0,074
<b>61</b>	1,58	3,54	0,022
	2,18	1,84	0,020
<b>43</b>	8,89	10,40	0,011
	9,56	12,77	0,080
<b>44</b>	2,30	2,68	0,014
<b>45</b>	1,32	0,24	0,090

A  $pK_a$  értékek mérését UV-pH titrálási módszerrel hajtották végre a **43** vegyület kivételével, melynek savi disszociációs állandóját potenciometrikus módszerrel állapították meg. Az UV-pH titrálási méréseket a **26**, **37**, **38**, **60** és **61** vegyületek esetében vizes közegben végezték, a **39**, **59**, és **44** vegyületek esetében víz-metanol rendszerben, valamint a **45** vegyület esetében víz-acetonitril rendszerben, melyre a rosszabb vízoldhatóság miatt volt



szükség. Az oldószerkeletben végzett mérések esetében a táblázatban feltüntetett értékek a nulla szerves oldószertartalomra extrapolált értékek.

Az aromás gyűrűn lévő szubsztituensek hatását vizsgálva **26**, **37**, **39**, és **59** koronaéterek viselkedéséről megállapítható, hogy a vártaknak megfelelően alakultak. Az elektronszívó nitrocsoportok növelték a koronaéter savasságát, azaz az egy nitrocsoportot tartalmazó **59** és a két nitrocsoportot tartalmazó **39** koronaéter  $pK_a$  értéke kisebbnek adódott a **26** makrocikluséhoz képest, az elektronküldő *terc*-butilcsoportokat tartalmazó **37** koronaéter savassága pedig kismértékben csökkent. A **60** és **61** koronaéterek  $pK_a$  értéke a mérések alapján azonban nagyobbak adódtak **26** alapvegyületénél, a várttal ellenkezőleg, ugyanis, ha pusztán elektronikus okok befolyásolnák a koronaéterben lévő foszfinsav egység savasságát, úgy a három, illetve négy elektronszívó nitrocsoportot tartalmazó koronaéternek jóval kisebb  $pK_a$  értékkel kellene rendelkeznie, mint a **26** alapvegyületé, ahogyan a prediktált értékek is jelzik. Szintén nem magyarázható csupán elektronikus hatásokkal a **38** *terc*-butil és nitrocsoportokat is tartalmazó koronaéter **26** és **37** vegyülethez viszonyított kiugróan magas  $pK_a$  értéke. Megfigyelhető, hogy ezek az eltérések csak azon vegyületek esetében fordul elő, amelyekben a makrogyűrűhöz képest az aromás gyűrűn *orto* helyzetben vannak nitrocsoportot, melyek oxigén atomjai képesek lehetnek hidrogénkötést létesíteni a foszfinsav protonjával.

Az eltérések okának vizsgálhatóvá tétele érdekében állítottam elő a **43-45** difenilfoszfinsav származékokat. *Dr. Balogh György Tibor* a 3. fejezetben tárgyalt **40** difenilfoszfinsav  $pK_a$  értékét is megmérte UV-pH titrálásos módszerrel víz-metanol rendszerben, melynek nulla szerves oldószertartalomra extrapolált értéke 1,88-nak adódott. Ehhez viszonyítva a **43** az aromás gyűrűn a foszfor atomhoz képest *orto* helyzetben hidroxilcsoportokat tartalmazó difenilfoszfinsav származék  $pK_a$  értéke (1,84) nem változott számottevően. A táblázatban a **43** vegyületnél szürke színnel feltüntetett két  $pK_a$  érték a vegyület aromás hidroxil csoportjainak savi disszociációs állandója.

A **44** metoxicsoportokat tartalmazó származék  $pK_a$  értéke nagyobb a **43** vegyületénél, illetve a difenilfoszfinsavénál (**40**). Ennek feltételezhető oka az, a metoxicsoportok elektronküldő tulajdonsága mellett, hogy a metoxicsoport éteres oxigénjei és a foszfinsav protonja hidrogénkötést tudnak kialakítani, mivel ezek az oxigén atomok jobb hidrogénkötés akceptorok a hidroxilcsoportban lévőknél. A kialakuló hidrogénkötés nehezítheti a

deprotonálódást. *Kosolapoff* szerint a **44** vegyület vártnál magasabb olvadáspontja is a foszfinsav és a metoxicsoport közötti kölcsönhatás eredménye lehet [71].

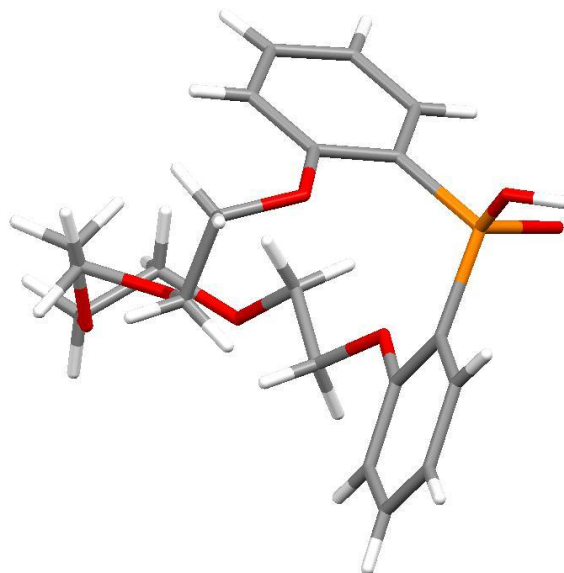
Az az aromás gyűrűn négy nitrocsoportot tartalmazó **45** származék  $pK_a$  értéke kiesik az UV-pH titrálásos technika mérési tartományából, a táblázatban feltüntetett értéket az összes mért értékből extrapolálva kapták, az azonban biztosan állítható, hogy az érték kisebb, mint egy. Ez megfelel a négy elektronszívó szubsztituens hatásából vártaknak. Később a pontos értéket NMR-pH vagy CE-pH titrálással lehet meghatározni.

Ezek alapján kijelenthető, hogy a koronaéterekben lévő foszfinsav protonjának savasságára nem pusztán az elektronikus okok gyakorolnak hatást, hanem konformációs hatások, és másodrendű kölcsönhatások is jelentősen befolyásolják azt. Az is megállapítható, hogy a **37**, **60** és **61** makrociklusok savassága önmagában nem a makrogyűrűhöz képest *orto* helyzetben lévő nitrocsoportok miatt tér el a várttól, hiszen ilyen helyzetű nitrocsoportokat a **45** difenilfoszfinsav származék is tartalmaz, de annak  $pK_a$  értéke az előzetesen számított értékkel összhangban van. Az eltérést tehát a makrogyűrű okozza. A 3. fejezetben tárgyalt, **40** difenilfoszfinsav  $pK_a$  értéke szintén kisebb, mint a szerkezetével analóg **26** makrociklusé, szinkronban az előző feltevessel. A koronagyűrűben lévő a diarilfoszfinsav résztől távolabb eső éteres oxigének is lehetnek hidrogénkötés akceptorok, amennyiben ezek az atomok létesítenek intramolekuláris hidrogénkötést a foszfinsav protonjával, úgy ez megnehezítve a deprotonálódást okozhatja a savasság vártaktól eltérő alakulását. Korábban kvantumkémiai számítások alapján azt találták, hogy ilyen intramolekuláris hidrogénkötést létesít a **13** dialkil-hidrogén-foszfát egységet tartalmazó koronaéter (ld. 8. ábra) is [31].

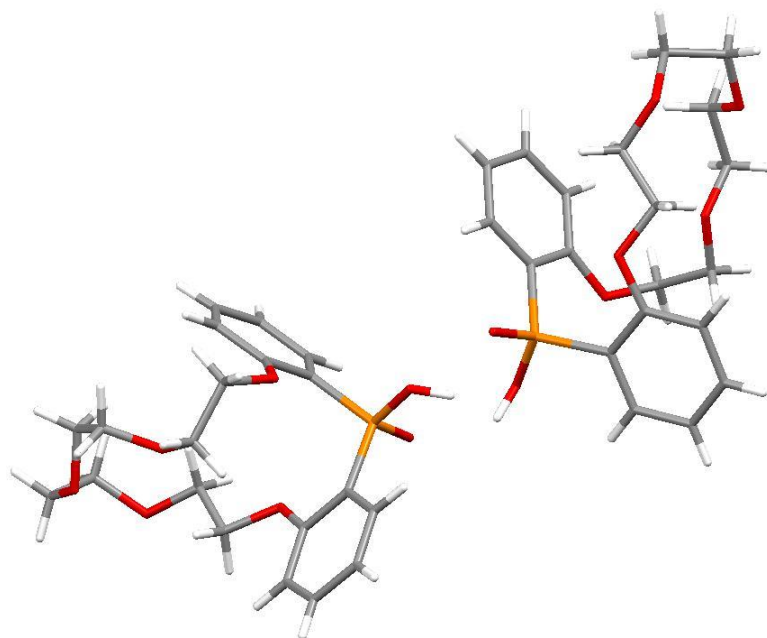
A **39** és **61** kettő, illetve négy nitrocsoportot tartalmazó koronaéterekből egykristályt növesztettem, majd *Leveles Ibolya* meghatározta szerkezetüket röntgendiffrakciós módszerrel. A tényleges, pontos szerkezet megállapításához további finomító mérések szükségesek, azonban az ábrázolt szerkezetek igen jó közelítéssel tükrözik a valóságot. A **26** koronaéter esetében, melyet kutatócsoportunkban előttem *Székely György* állított elő, korábban már végeztek röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározást, melynek eredményét a 31. ábrán tüntettem fel [75]. Annak ellenére, hogy a makrociklusok  $pK_a$  értékének meghatározása oldatban történik, megpróbáltunk párhuzamot vonni a koronaéterek kristályban mutatott szerkezete, és a  $pK_a$  értékek alakulása között.

A szubsztituálatlan, valamint a két nitrocsoportot tartalmazó koronaéter (32. ábra) esetében a kristályrácsban intermolekuláris hidrogénkötések alakulnak ki, ez a négy nitrocsoportot tartalmazó koronaéter (33. ábra) esetében nem figyelhető meg. A szerkezeteket

megvizsgálva az is megfigyelhető, hogy míg a **26** és **39** makrociklusok esetében a foszfinsav hidroxilcsoportja a makrogyűrűből kifelé áll, a **61** vegyületnél azonban körülöleli azt, akárcsak a **13** koronaéter esetében, mivel a nagy térkitöltésű *orto* helyzetű nitrocsoportok sztérikus gátlása miatt az azokat nem tartalmazó koronaéterekhez hasonló konformáció nem tud kialakulni.



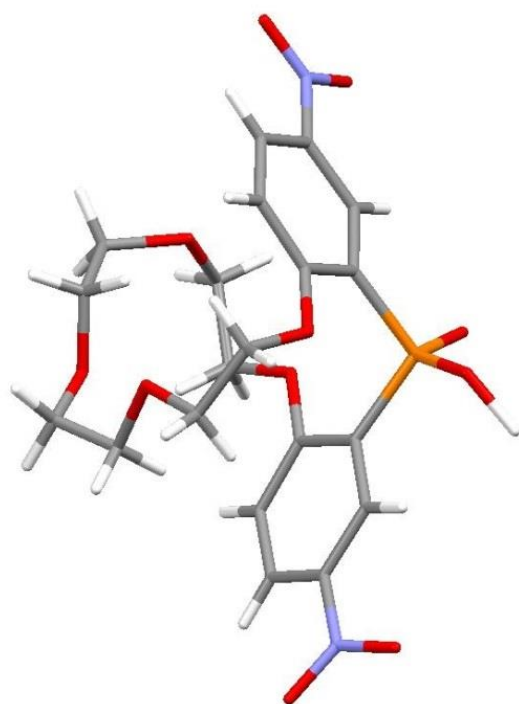
a,



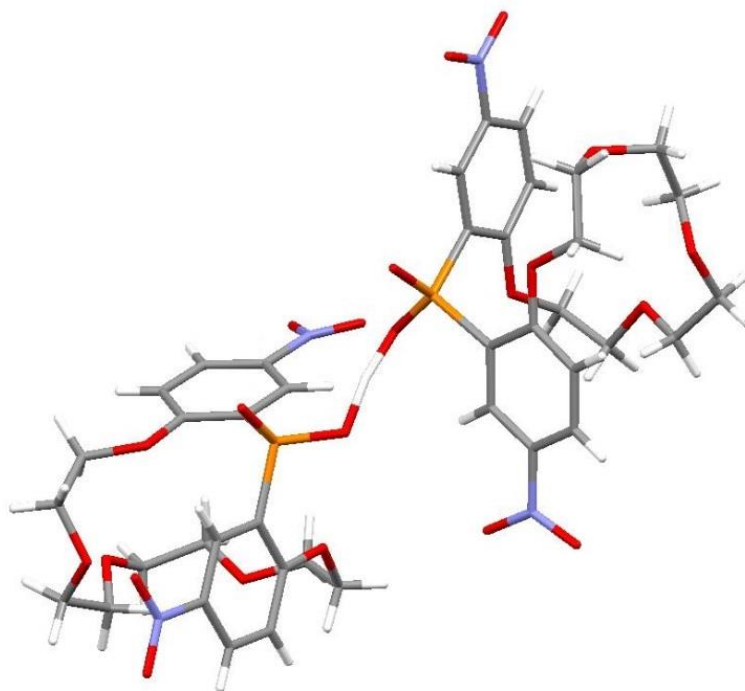
b,

A **26** makrociklus röntgendiffrakciós adatok alapján meghatározott monomer (a) és dimer (b) térszerkezete csőmodellel ábrázolva

31. ábra



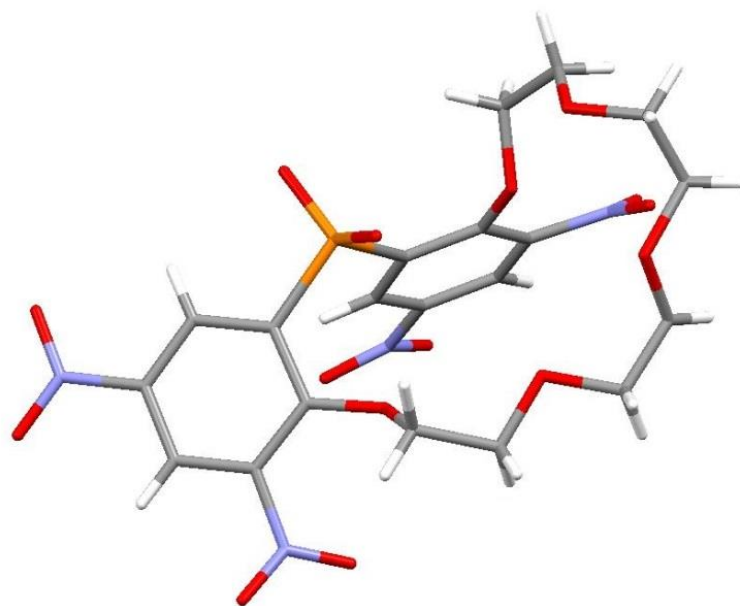
a,



b,

A **39** makrociklus röntgendiffrakciós adatok alapján meghatározott monomer (a) és dimer (b) térszerkezete csőmodellel ábrázolva

32. ábra



A **61** makrociklus röntgendiffrakciós adatok alapján meghatározott térszerkezete csőmodellel ábrázolva  
*33. ábra*

A koronaéterek szerkezete tehát alátámasztja azt az elképzelést, hogy a foszfinsav protonja a makrogyűrű éteres oxigénjeivel kialakuló hidrogénkötések miatt deprotonálódik nehezebben, azaz hogy a  $pK_a$  érték ezért magasabb a vártnál.

Jövőbeli tervek között szerepel kvantumkémiai számításokkal alátámasztani a savasság vártaktól való eltérésének feltételezett okát, valamint azok hatását azonosítani host-guest komplexálódási folyamattal. Emellett tervezem további diarilfoszfinsav egységet tartalmazó koronaéterek előállítását, és komplexképzésük vizsgálatát.

## 5. Kísérleti rész

### 5.1 Alkalmazott anyagok és vizsgálati módszerek

A kiindulási anyagokat a Sigma-Aldrich Kft-től szereztük be, amennyiben az egyes vegyületeknél nem jelzem külön. Az oldószereket az általánosan alkalmazott módszereknek megfelelően desztillációval tisztítottuk. A bepárlásokat csökkentett nyomáson rotációs vákuumbepárlóban végeztem.

A vegyületek előállítása során a reakciók előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztem. A kísérleti részben szereplő  $R_f$  értékek minden esetben Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) szilikagél lapra vonatkoznak.

Az előállított anyagok tisztítását és a termékelegyek szétválasztását átkristályosítással, valamint oszlop- és rétegkromatográfiával végeztem. Az oszlopkromatográfiákhoz szilikagél 60 (70-200 mesh, Merck) adszorbenseket használtam. A preparatív vastagréteg-kromatográfiát szilikagél Merck 60F<sub>254</sub>, 0,5 mm és 2 mm rétegvastagságú lapon (art száma: 1.05744, illetve 5717) végeztem.

Az új vegyületeket fizikai állandóikkal (olvadáspont,  $R_f$ ), spektroszkópiai adataikkal (IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>31</sup>P-NMR, MS) jellemeztem. Az olvadáspontokat Boetius mikro olvadáspontmérő készüléken mértem (korrigálatlan értékek). Az infravörös spektrumok felvétele Bruker Alpha-TFT-IR típusú spektrométeren történt. Az NMR spektrumok felvétele Bruker DRX-500 Avance (<sup>1</sup>H-NMR: 500 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 125 MHz), illetve Bruker Avance 300 (<sup>1</sup>H-NMR: 300 MHz, <sup>13</sup>C-NMR: 75 MHz) készülékeken történt deuterokloroformban, ha az egyes vegyületeknél másképpen nem jelzem. A HPLC-DAD-MS/MS méréseket az Agilent 1200 HPLC-AGILENT 6410 tripla-kvadrupol tömegspektrométer rendszeren végezték. A  $pK_a$  értékek becslését Marvin Sketch 6.0.2\_697 (ChemAxon Ltd.) szoftverrel hajtották végre. A  $pK_a$  értékek meghatározását Sirius T3 potenciometrikus  $pK_a$ , logP, oldhatóságmérő készülékkel végezték, UV-pH titrálós módszerrel (T=25,0 ± 0,1°C, 0,15M KCl/H<sub>2</sub>O). A röntgen diffrakciós szerkezetmeghatározásokat mikro-fókuszos, réz röntgensöves Supernova diffraktométerrel vették fel, monokromatikus Cu-K $\alpha$  sugárzással, Eos CCD detektorral. Az adatredukció a CrysAlisPro SXRED programmal, a szerkezetek megfejtése Olex2 programmal történt.

## 5.2 Szintézisek

### 5.2.1 Bisz(4-*terc*-butilfenil)-etil-foszfát (50) előállítása

Egy 250 ml-es gömblobbikba bemértem 6,00 ml (65 mmol) foszforoxikloridot, 20,57 g (137 mmol) dörzsmozsárban porított *terc*-butilfenolt (**48**) és 0,38 g (2,85 mmol) alumínium-klorid katalizátort. A reakcióelegyet kezdetben 70 °C-ra, majd a hidrogén-klorid fejlődése miatt lassan, 150°C-ra melegítettem és ezen a hőmérsékleten kevertettem két órán keresztül.

Vízszugárszivattyú segítségével eltávolítottam a maradék sósavat a reakcióelegyből, hozzácepegettem 18 ml (391 mmol) etil-alkohol és 46 ml (329 mmol) trietil-amin keverékét szárazjeges-acetonos hűtőfürdő alkalmazása mellett, miközben fehér csapadék vált ki. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettem 3 napon keresztül.

Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottam, majd 10 ml 10%-os vizes sósavat, 90 ml deszt. vizet és 100 ml dietil-étert adtam a reakcióelegyhez. Ezután a fázisokat rázótolcsérben elválasztottam. A vizes fázist még 2×100 ml dietil-éterrel kiráztam. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottam, majd szűrés után az oldószert csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam, szilikagél adszorbensen, eluensként hexán : etil-acetát = 10 : 1 arányú elegyét alkalmazva. Termékként színtelen olajat kaptam. Termelést az előző két reakcióból együttesen számoltam.

Termelés: 47% (11,89 g)

VRK: SiO<sub>2</sub>

etil-acetát : hexán = 1 : 4

$R_{f\text{ termék}} = 0,50$

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  3071; 3032; 2922; 2910; 2852; 1594; 1579; 1471; 1448; 1360; 1277; 1236; 1134; 1095; 1025; 943; 817; 761; 710; 554; 511 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz):  $\delta$  1,34 (s, 18H, CH<sub>3</sub>); 1,41 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,33–4,39 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>); 7,18 (d,  $J = 8$  Hz, 4H, ArH); 7,37 (d,  $J = 9$  Hz, 4H, ArH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz):  $\delta$  16,26 (d,  $J = 6,75$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 31,58 ( $\text{CH}_3$ ); 34,58 (C); 65,48 (d,  $J = 6$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 119,61 (d,  $J = 4,5$  Hz,  $\text{ArCH}$ ); 126,76 ( $\text{ArCH}$ ); 148,26 ( $\text{ArC}$ ); 148,51 (d,  $J = 6,75$  Hz,  $\text{ArC}$ ).

$^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz):  $\delta$  -11,23.

### 5.2.2 Etil-[bisz(5-*terc*-butil-2-hidroxfenil)foszfinát] (47) előállítása

Egy háromnyakú lombikot argon atmoszféra alatt kihevítettem, majd bemértem 17,25 ml (123 mmol) diizopropil-amin 20 ml absz. THF-ban készült oldatát. A reakcióelegyet  $-78^\circ\text{C}$ -ra hűtöttem, majd 49,16 ml (123 mmol) 2,5 M-os butil-lítium hexános oldatotát csepegtettem hozzá 20 perc alatt. Ezután 11,89 g (23,1 mmol) **50** etil-foszfat 20 ml absz. THF-ban készült oldatát 20 perc alatt adagoltam a reakcióelegyhez, majd 1 órán át  $-78^\circ\text{C}$ -on, végül egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten kevertettem.

A reakcióelegyet kevertetés közben lassan 330 ml diklórmétán, 300 ml telített vizes ammónium-klorid oldat és 75 g jég keverékére öntöttem. A fázisokat alaposan összeráztam, majd elválasztottam. A vizes fázist még  $4 \times 75$  ml diklórmétánnal kiráztam. Az egyesített szerves fázist 200 ml deszt. vízzel mostam, magnézium-szulfáton szárítottam, szűrtem, majd csökkentett nyomáson bepároltam.

A nyerstermék (14,64 g) diklórmétános oldatát üvegszűrőn, 50 g szilikagélen engedtem át. Így a szennyezők nagy részét eltávolítottam. A bepárlás után kapott nyersterméket kétszeres mennyiségű toluolból átkristályosítottam. Termékként fehér kristályokhoz jutottam.

Termelés: 57% (6,82 g)

VRK:  $\text{SiO}_2$

etil-acetát : hexán = 1 : 4

$R_f^{\text{termék}} = 0,62$

Olvadáspont:  $120\text{-}122^\circ\text{C}$  (toluol)

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3260 (széles); 3073; 2961; 2870; 1617; 1602; 1584; 1487; 1398; 1361; 1297; 1260; 1245; 1229; 1201; 1143; 1126; 1084; 1028; 970; 952; 824; 782; 749; 610; 576; 552;  $498\text{ cm}^{-1}$ .



$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz):  $\delta$  1,29 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 1,42 (t,  $J = 5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,14–4,20 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 6,90–6,93 (m, 2H, ArH); 7,40–7,44 (m, 2H, ArH); 7,47–7,49 (m, 2H, ArH); 9,92 (s, 2H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz):  $\delta$  16,58 (d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 32,52 ( $\text{CH}_3$ ); 34,31 (C); 62,69 (d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 110,53 (d,  $J = 137,5$  Hz, ArC); 118,25 (d,  $J = 10$  Hz, ArCH); 127,52 (d,  $J = 7,5$  Hz, ArCH); 133,06 (d,  $J = 2,5$  Hz, ArCH); 142,59 (d,  $J = 12,5$  Hz, ArC); 160,23 (d,  $J = 6,3$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz):  $\delta$  45,24.

### 5.2.3 Oxibisz(etán-1,2-diiloxietán-1,2-diil)-bisz(4-metilbenzolszulfonát) (48) előállítása

Egy literes gömblobbikba bemértem 10,14 g (52 mmol) tetraetilénglikolt (**51**), 400 ml desztillált diklórmetán, és 21,80 g (114 mmol) tozil-kloridot. Jeges-vizes hűtés mellett feloldottam 44 g (786 mmol) kálium-hidoxidot 66 ml deszt. vízben, majd szintén jeges-vizes hűtés mellett a reakcióelegyhez adagoltam. A hűtőfürdőt 15 perc után eltávolítottam, és az elegyet szobahőmérsékleten erőteljesen kevertetem két napig. Amikor a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján a tetraetilénglikol elreagált, a reakcióelegyet 500 ml diklórmetán, és 500 ml víz segítségével választótölcsérbe mostam, összeráztam a fázisokat, majd elválasztottam. A szerves fázist még 500 ml deszt vízzel kiráztam, magnézium-szulfáton szárítottam, szűrtem, és csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam szilikagél adszorbensen etil-acetát : hexán = 1 : 1 eluenssel. Így tiszta terméket kaptam, ami viszkózus, színetelen folyadék.

Termelés: 81% (21,26 g)

VRK:  $\text{SiO}_2$

etil-acetát : hexán = 3 : 2

$R_{f\text{ termék}} = 0,47$

A vegyület további fizikai és spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban közltekkel [67].

**5.2.4 22-Etoxi-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (52) előállítás**

Egy kétnyakú 500 ml-es gömblombikba argon alatt bemértem 2,77 g (9,96 mmol) bisz(2-hidroxifenil)foszfinsav-etilésztert (**46**), 5,00g (9,96 mmol) tetraetilénglikol-ditozilátot (**48**), 27,67 g (196 mmol) izzított, porított kálium-karbonátot és 330 ml vízmentes *N,N*-dimetilformamidot. Az így kapott reakcióelegyet olajfürdő segítségével 80°C-ra melegítettem és ezen a hőmérsékleten tartva kevertettem addig, amíg a vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálat alapján az összes ditozlát (**48**) el nem reagált (2 nap).

Az oldószert csökkentett nyomáson lepároltam, ezután 500 ml deszt. vizet és 150 ml diklórmetánt adtam a maradékhoz, majd választótölcsérben elválasztottam a fázisokat. A vizes fázist még 3×150 ml diklórmetánnal kiráztam. Az egyesített szerves fázist 100 ml deszt. vízzel kiráztam, magnézium-szulfáttal szárítottam, szűrtem, és csökkentett nyomáson bepároltam.

A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam adszorbensként szilikagélt, eluensnek metanol : diklórmetán = 1 : 20 arányú elegyét használva. A termék halványsárga, lassan kristályosodó olaj.

Termelés: 62% (4,34 g)

VRK: SiO<sub>2</sub>

metanol : diklórmetán = 1 : 20

$R_{f\text{ termék}} = 0,10$

Olvadáspont: 87-89 °C

irodalmi: 88-89 °C [34]

A vegyület további fizikai és spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban közöltekkel [34].

**5.2.5 2,20-Di-*terc*-butil-22-etoxi-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22*H*-22-dibenzo[*n,q*][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (53) előállítása**

Egy 1000 ml-es, kétnyakú gömblombikba argon alatt bemértem 5,00 g (9,96 mmol) tetraetilénglikol-ditozilátot (**48**), 3,88 g (9,96 mmol) **47** foszfinsav-etil-észter származékot, 38,9 g (282 mmol) izzított, porított kálium-karbonátot és 470 ml vízmentes *N,N*-dimetilformamidot, és az így kapott reakcióelegyet 4 napon át 80°C-on kevertettem. A kiindulási anyagok teljes átalakulását VRK-val ellenőriztem.

A reakció lejátszódása után a reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson lepároltam, majd a maradékot 300 ml deszt. vízben és 90 ml diklórmetánban feloldottam. A fázisokat rázótolcsérben elválasztottam. A vizes fázist még 3×90 ml diklórmetánnal kiráztam. Az egyesített szerves fázist 60 ml deszt. vízzel kiráztam, magnézium-szulfáttal szárítottam, szűrtem, és csökkentett nyomáson bepároltam.

A nyersterméket (6,3 g) oszlopkromatográfiásan tisztítottam szilikagél adszorbensen, eluensként metanol : diklórmetán = 1 : 20 oldószerkeveréket alkalmazva. Tiszta terméként halványsárga olajat kaptam, melyet hexánból átkristályosítottam. Így halványsárga kristályokhoz jutottam.

Termelés: 77% (4,21 g)

VRK: SiO<sub>2</sub>

metanol : diklórmetán = 1 : 5

$R_{f\text{ termék}} = 0,92$

Olvadáspont: 95-97 °C (hexán)

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2954, 2901, 2866, 1600, 1488, 1460, 1361, 1263, 1128, 1090, 1080, 1033, 810, 769, 668, 588, 544 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz):  $\delta$  1,31 (m, 21H, CH<sub>3</sub>); 3,11-3,36 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>); 4,04-4,12 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>); 6,86-6,91 (m, 2H, ArH); 7,41-7,45 (m, 2H, ArH); 7,91-7,97 (m, 2H, ArH);

$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz):  $\delta$  16,59 (d,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 31,55 ( $\text{CH}_3$ ); 34,27 (C); 60,45 (d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 67,13; 69,80; 70,73; 71,27 ( $\text{OCH}_2$ ); 111,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, ArC); 120,54 (d,  $J = 140,7$  Hz, ArC); 129,90 (d,  $J = 1,8$  Hz, ArC); 131,20 (d,  $J = 6,8$  Hz, ArC); 142,77 (d,  $J = 11,6$  Hz, ArC); 158,00 (d,  $J = 4,2$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P}$ -NMR (75 MHz):  $\delta$  28,21.

MS: 549,3 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

**5.2.6 22-Etoxi-2,20-dinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (54) és 22-Etoxi-2-nitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (55) előállítása**

Egy 50 ml-es gömblombikba bemértem 1,5 g (3,44 mmol) szubsztituátlan **52** koronaéter 15 ml diklórmétánban készült oldatát. Az oldatot 0°C-ra hűtöttem és hozzácepegtettem 0,95 ml nitrálóelegyet (7,59 mmol a salétromsavra nézve). A nitrálóelegy cc. salétromsav : cc. kénsav 1 : 2 arányú keveréke ( $\frac{n}{n}\%$ ) volt. A reakcióelegyet 80 percen keresztül 0°C-on kevertetem, majd mivel a VRK alapján nem zajlott le a reakció, szobahőmérsékleten folytattam a kevertetést egy éjszakán keresztül.

A reakcióelegyhez 10 ml diklórmétánt és 15 ml deszt. vizet adtam. A fázisokat rázótlcsérben elválasztottam. A vizes fázist még 3×5 ml diklórmétánnal kiráztam. Az egyesített szerves fázist 15 ml deszt. vízzel kiráztam, magnézium-szulfáton szárítottam, majd szűrés után csökkentett nyomáson lepároltam az oldószert.

A nyersterméket (1,75 g) oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottam szilikagél adszorbensen, metanol : diklórmétán = 1 : 20 eluenst használva. Az egyszeresen nitrált termék halványsárga kristály, a kétszeresen nitrált termék mustársárga kristály.

Később a termékek keletkezési arányának javítása érdekében a reakciót 40°C-on, egyébként változatlan körülmények között újra végrehajtottam, 1,71 g kiindulási anyagból, arányosan számolt nitrálóeleggyel. A reakció feldolgozását az előzőekben leírt módon végeztem, az oszlopkromatográfiás tisztításhoz eluenként metanol : diklórmétán = 1 : 30 összetételű elegyet használtam a jobb elválasztás érdekében.

• 54 :

Termelés: szobahőmérsékleten 11% (0,19 g)  
40°C-on 23% (0,48 g)

VRK: SiO<sub>2</sub>  
metanol : diklórometán = 1 : 10  $R_{f\text{termék}} = 0,66$

Olvadáspont: 184-192°C

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3068, 2969, 2913, 2876, 1600, 1583, 1514, 1476, 1340, 1288, 1266, 1215, 1153, 1033, 969, 929, 891, 833, 790, 753, 560 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz):  $\delta$  1,38 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,16–3,28 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>); 4,13–4,30 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>); 7,11 (dd,  $J = 9,1$  Hz, 6,2 Hz, 2H, ArH); 8,34 (dd,  $J = 9,2$  Hz, 2,7 Hz, 2H, ArH), 8,89 (dd,  $J = 14,3$  Hz, 2,6 Hz, 2H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz):  $\delta$  16,38 (d,  $J = 6,2$  Hz, CH<sub>3</sub>); 61,47 (d,  $J = 5,6$  Hz, OCH<sub>2</sub>); 67,92; 69,87; 70,55; 71,18 (OCH<sub>2</sub>); 112,33 (d,  $J = 7,9$  Hz, ArC); 121,07 (d,  $J = 143,6$  Hz, ArC); 129,06 (d,  $J = 1,6$  Hz, ArC); 130,67 (d,  $J = 7,3$  Hz, ArC); 140,92 (d,  $J = 14,8$  Hz, ArC); 160,90 (d,  $J = 4,5$  Hz, ArC).

<sup>31</sup>P-NMR (121 MHz):  $\delta$  20,07.

MS: 527,1 (M+1)<sup>+</sup>; 549,1 (M+23)<sup>+</sup>.

• 55 :

Termelés: szobahőmérsékleten 20% (0,32 g)  
40°C-on 13% (0,22 g)

VRK: SiO<sub>2</sub>  
metanol : diklórometán = 1 : 10  $R_{f\text{termék}} = 0,54$

Olvadáspont: 101-104°C

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3105, 3071, 3029, 2985, 2900, 1605, 1592, 1580, 1515, 1475, 1444, 1342, 1290, 1259, 1233, 1211, 1144, 1035, 950, 941, 838, 794, 754, 563, 522  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz):  $\delta$  1,33 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,12–3,36 (m, 12H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,01–4,16 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,21–4,32 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 6,96 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 6,7 Hz, 1H, ArH); 7,07 (dd,  $J = 7,4$  Hz, 2,5 Hz, 1H, ArH), 7,12 (dd,  $J = 9,2$  Hz, 5,9 Hz, 1H, ArH); 7,49 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, ArH); 8,04 (dd,  $J = 13,8$  Hz, 7,5 Hz, 1H, ArH); 8,29 (dd,  $J = 9,2$  Hz, 2,8 Hz, 1H, ArH); 8,80 (dd,  $J = 14,1$  Hz, 2,4 Hz, 1H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz):  $\delta$  16,53 (d,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 61,04 (d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 67,28; 67,92; 69,93; 70,17; 70,62; 71,00; 71,21; 71,51; ( $\text{OCH}_2$ ); 111,91 (d,  $J = 7,9$  Hz, ArC); 112,65 (d,  $J = 7,9$  Hz, ArC); 119,34 (d,  $J = 142,9$  Hz, ArC); 120,38 (d,  $J = 12,8$  Hz, ArC); 122,79 (d,  $J = 142,7$  Hz, ArC); 128,46 (d,  $J = 1,4$  Hz, ArC); 130,37 (d,  $J = 7,3$  Hz, ArC); 134,01 (d,  $J = 1,6$  Hz, ArC); 134,95 (d,  $J = 6,1$  Hz, ArC); 140,93 (d,  $J = 14,5$  Hz, ArC); 160,26 (d,  $J = 4,1$  Hz, ArC); 165,20 (d,  $J = 4,5$  Hz, ArC);.

$^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz):  $\delta$  23,58.

MS: 482,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; 504,2 ( $\text{M}+23$ )<sup>+</sup>.

**5.2.7 22-Etoxi-2,4,20-trinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (56) és 22-Etoxi-2,4,18,20-tetranitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (57) előállítása**

Egy 50 ml-es gömblombikba bemértem 2,48 g (5,69 mmol) szubsztituálatlan **52** koronaéter 20 ml diklórmétánban készült oldatát. Az oldathoz hozzácepegettem 0,6 ml cc. salétromsavat (14,4 mmol), és 10,0 ml (0,18 mol) cc. kénsavat. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetem 2 órán keresztül, miután a VRK-ás vizsgálat azt mutatta, hogy elfogyott a kiindulási anyag.

A reakcióelegyhez 15 ml diklórmétánt és 20 ml deszt. vizet adtam. A fázisokat elválasztottam. A vizes fázist még  $3 \times 10$  ml diklórmétánnal kiráztam. Az egyesített szerves fázist 20 ml deszt. vízzel kiráztam, magnézium-szulfáton szárítottam, majd szűrés után az oldószert csökkentett nyomáson lepároltam.

A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam szilikagél adszorbensen, metanol : diklórmétán = 1 : 30 eluenst használva. A háromszorosan nitrált termék élénksárga por, a négyszeresen nitrált termék sötétsárga por.

• **56**

Termelés: 8% (0,26 g)

VRK: SiO<sub>2</sub>

metanol : diklórmétán = 1 : 10

$R_{f\text{termék}} = 0,75$

Olvadáspont: 159-161 °C

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3107, 3079, 2905, 1604, 1525, 1475, 1451, 149, 1343, 1280, 1244, 1147, 1131, 1093, 1065, 1028, 937, 753, 651, 563 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz):  $\delta$  1,46 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,70-2,89 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 2,99-3,12 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,18-3,22 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,23-3,27 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,33-3,35 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,59-3,75 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,12-4,37 (m, 6H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,07 (dd,  $J = 9,1$  Hz, 6,3 Hz 1H, ArH); 8,44 (dd,  $J = 9,1$  Hz, 2,8 Hz 1H, ArH); 8,77 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H, ArH); 8,95 (dd,  $J = 14,3$  Hz, 2,8 Hz 1H, ArH); 9,10 (dd,  $J = 13,9$  Hz, 2,9 Hz 1H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz):  $\delta$  16,53 (d,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 61,04 (d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 67,78; 67,52; 69,93; 70,17; 70,62; 71,00; 71,21; 71,51 ( $\text{OCH}_2$ ) 111,91 (d,  $J = 7,9$  Hz, ArC); 112,65 (d,  $J = 7,9$  Hz, ArC); 119,34,06 (d,  $J = 142,9$  Hz, ArC); 120,38 (d,  $J = 12,8$  Hz, ArC); 122,79 (d,  $J = 142,7$  Hz, ArC); 128,46 (d,  $J = 1,4$  Hz, ArC) 130,37 (d,  $J = 7,3$  Hz, ArC); 134,01 (d,  $J = 1,6$  Hz, ArC); 134,95 (d,  $J = 6,1$  Hz, ArC); 140,93 (d,  $J = 14,5$  Hz, ArC); 160,26 (d,  $J = 4,1$  Hz, ArC); 165,20 (d,  $J = 4,5$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz):  $\delta$  18,31.

MS: 572,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; 594,1 ( $\text{M}+23$ )<sup>+</sup>.

• 57

Termelés: 50% (1,75 g)

VRK:  $\text{SiO}_2$

metanol : diklórmétán = 1 : 15

$R_{f\text{termék}} = 0,79$

Olvadáspont: 159-161 °C

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3101, 3080, 3029, 2906, 2868, 1601, 1540, 1471, 1442, 1408, 1343, 1243, 1132, 1108, 1091, 1022, 976, 940, 885, 785, 743, 684, 566  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz):  $\delta$  1,48 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,19-3,29 (m, 10H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,30-3,46 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,13-4,38 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,25-4,30 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 8,82 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2H, ArH); 9,09 (dd,  $J = 13,9$  Hz, 2,8 Hz 2H, ArH).



$^{13}\text{C}$ -NMR (125 MHz):  $\delta$  16,52 (d,  $J = 5,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 62,99 (d,  $J = 5,8$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 69,09; 69,44; 69,94; 73,46 ( $\text{OCH}_2$ ); 125,60 (d,  $J = 1,8$  Hz, ArC); 128,56 (d,  $J = 144,7$  Hz, ArC); 133,42 (d,  $J = 7,4$  Hz, ArC); 141,19 (d,  $J = 11,0$  Hz, ArC); 141,49 (d,  $J = 16,1$  Hz, ArC); 158,23 (d,  $J = 5,6$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz):  $\delta$  16,96.

MS:634,1 ( $\text{M}+18$ )<sup>+</sup>.

### 5.2.8 2,20-Di-*terc*-butil -22-etoxi-4,18-dinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22*H*-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]penta- $\lambda^5$ -foszfacikloktadecin-22-on (58) előállítása

Egy 30 ml-es gömblombikba bemértem 1,0 g (1,82 mmol) **53** koronaéter 10 ml diklórmétánban készült oldatát. Az oldatot 0°C-ra hűtöttem és hozzácepegettem 1 ml nitrálóelegyet (7,98 mmol a salétromsavra nézve). A nitrálóelegyet cc. salétromsav : cc. kénsav 1 : 2 arányú keveréke ( $\frac{\text{n}}{\text{n}}\%$ ) volt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetem 7 napig.

Ezután 40 ml diklórmétánt és 40 ml deszt. vizet adtam a reakcióelegyhez. A fázisokat elválasztottam. A vizes fázist még 2×40 ml diklórmétánnal kiráztam. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottam, majd szűrés után csökkentett nyomáson lepároltam az oldószert.

A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam szilikagél adszorbensen, metanol : toluol = 1 : 30 eluenst használva. A termék élénksárga olaj.

Termelés: 35% (0,41 g)

VRK:  $\text{SiO}_2$

metanol : toluol = 1 : 10

$R_{f\text{termék}} = 0,27$

IR (film):  $\nu_{\text{max}}$  2962, 2905, 2870, 1605, 1560, 1530, 1477, 1444, 1364, 1350, 1236, 1109, 1023, 950, 896, 876, 864, 800, 729, 646, 617, 558  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz):  $\delta$  1,34 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 1,41 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,36-3,41 (m, 8H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,51-3,62 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,02-4,08 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,18-4,26 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,28-4,34 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,97 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H, ArH); 8,01 (dd,  $J = 14,4$  Hz, 2,3 Hz 2H, ArH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz):  $\delta$  16,69 (d,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 31,22 ( $\text{CH}_3$ ); 35,06 (C); 62,15 (d,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 69,80; 70,44; 70,88; 74,73 ( $\text{OCH}_2$ ); 126,57 (d,  $J = 1,5$  Hz, ArC); 128,63 (d,  $J = 141,0$  Hz, ArC); 135,19 (d,  $J = 7,8$  Hz, ArC); 143,83 (d,  $J = 12,1$  Hz, ArC); 147,53 (d,  $J = 12,6$  Hz, ArC); 152,01 (d,  $J = 5,2$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P-NMR}$  (121 MHz):  $\delta$  24,71.

MS: 639,3 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; 661,3 ( $\text{M}+23$ ) $^+$ .

### 5.2.9 22-Hidroxi-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (26) előállítása

Egy 50 ml-es gömblombikba bemértem 1,0 g (2,29 mmol) **52** makrociklus 5 ml propanollal készült oldatát, majd hozzáadtam 6 ml tetrametilammónium-hidroxid 25%-os vizes oldatát. A reakcióelegyet 80°C-on addig kevertetem, amíg a VRK analízis alapján teljesen le nem játszódott a reakció, azaz amíg el nem hidrolizált a bemért etilészter teljes mennyisége. A reakció három nap alatt játszódott le. A reakcióelegyet bepároltam, majd 10 ml deszt. vizet, és annyi 10%-os vizes sósav oldatot adtam hozzá, hogy a reakcióelegy pH-ja 1-es legyen (kb 5 ml). Ezután 20 ml diklórmetánt adtam az elegyhez, majd választótölcsérben elválasztottam a fázisokat. A vizes fázist még 3×20 ml diklórmetánnal kiráztam. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottam, szűrtem, és csökkentett nyomáson bepároltam. A nyersterméket deszt. vízzel eldörzsöltem, majd üvegszűrőn szűrtem, így fehér port kaptam.

Termelés: 97% (0,91 g)

VRK:  $\text{SiO}_2$

metanol : diklórmetán : ecetsav = 1 : 10 : 1  $R_{f\text{termék}} = 0,16$

$R_{f\text{kiind}} = 0,28$

Olvadáspont: 168-170°C

irodalmi: 170-171°C [35]

A **26** koronaéter további spektroszkópiai adatai megegyeznek az irodalomban közöltekkel [34].

### 5.2.10 2,20-Di-*terc*-butil-22-hidroxi-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22*H*-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda$ 5-foszfaciklooktadecin-22-on (37) előállítása

A reakciót az 5.2.9 alpontban leírtak szerint végeztem, 0,28 g (0,51 mmol) **53** koronaéter felhasználásával. A reakciói hat nap alatt játszódott le. A nyerstermékhez (0,3 g) hozzáadtam 3 ml etanolt, eldörzsöltem vele, és üvegszűrőn szűrtem. A termék fehér por.

Termelés: 64% (0,17 g)

VRK: SiO<sub>2</sub>

metanol : diklórmétán = 1 : 10

R<sub>f</sub>termék : 0,11

Olvadáspont: 245-247°C

IR (KBr):  $\nu_{\max}$  3432 (széles), 3081, 3036, 2959, 2903, 2868, 1601, 1574, 1491, 1395, 1362, 1296, 1265, 1233, 1164, 1130, 1090, 949, 810, 740, 668, 585, 547 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz):  $\delta$  1,23 (s, 18H, CH<sub>3</sub>); 3,44-3,62 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>); 6,85 (dd,  $J = 8,6$  Hz, 6,1 Hz, 2H, ArH); 7,44 (dd,  $J = 8,6$  Hz, 2,4 Hz, 2H, ArH); 7,74 (dd,  $J = 15,8$  Hz, 2,5 Hz, 2H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz):  $\delta$  31,50 (CH<sub>3</sub>); 34,32 (C); 62,15 (d,  $J = 6,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>); 68,25; 69,57; 70,53; 71,48 (OCH<sub>2</sub>); 111,65 (d,  $J = 7,9$  Hz, ArC); 121,26 (d,  $J = 139,4$  Hz, ArC); 129,99 (d,  $J = 1,8$  Hz, ArC); 131,04 (d,  $J = 9,6$  Hz, ArC); 143,29 (d,  $J = 12,4$  Hz, ArC); 157,86 (d,  $J = 2,5$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P}$ -NMR (121 MHz):  $\delta$  29,65.

MS: 521,3 (M+1) $^+$ ; 543,3 (M+23) $^+$ .

**5.2.11 2,20-Di-*terc*-butil-22-hidroxi-4,18-dinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda$ 5-foszfaciklooktadecin-22-on (38) előállítása**

A reakciót a 5.2.9 alpontban leírtak szerint végeztem, 0,31 g (0,49 mmol) **53** koronaéter felhasználásával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottam szilikagél adszorbensen, metanol : diklórometán = 1 : 30 eluenst használva. A termék élénksárga kristály.

Termelés: 17% (46 mg)

VRK:  $\text{SiO}_2$

metanol : diklórometán = 1 : 10

$R_{f\text{termék}}$  : 0,31

Olvadáspont: 304-307 °C

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3418 (széles), 3080, 2964, 2909, 2875, 1605, 1557, 1530, 1478, 1453, 1359, 1272, 1250, 1237, 1207, 1156, 1129, 1111, 1061, 944, 895, 868, 735, 573, 552  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  1,29 (s, 18H,  $\text{CH}_3$ ); 3,68-3,77 (m, 12H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,51-3,62 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 3,95-4,01 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,89-7,97 (m, 4H, ArH).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz):  $\delta$  31,40 ( $\text{CH}_3$ ); 35,88 (C); 62,15 (d,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 69,39; 70,16; 70,42; 76,27 ( $\text{OCH}_2$ ); 125,45 (d,  $J = 2,0$  Hz, ArC); 136,60 (d,  $J = 8,2$  Hz, ArC); 136,67 (d,  $J = 129,3$  Hz, ArC); 145,68 (d,  $J = 10,7$  Hz, ArC); 149,47 (d,  $J = 11,5$  Hz, ArC); 151,50 (d,  $J = 4,0$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 121 MHz):  $\delta$  10,19.

MS: 611,3 (M+1) $^+$

**5.2.12 22-Hidroxi-2-nitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (59) előállítása**

Egy 50 ml-es gömblombikba bemértem 0,23 g (0,48 mmol) **55** koronaétert, hozzáadtam 15 ml frissen desztillált dioxánt, és 15 ml 10%-os vizes sósav oldatot. A reakcióelegyet 80°C-on addig kevertetem, amíg a VRK analízis alapján a reakció teljesen lejátszódott, azaz amíg el nem hidrolizált a bemért etilészter teljes mennyisége. Hat nap alatt játszódott le a reakció.

A reakcióelegyet bepároltam, majd 5 ml deszt. vizet és 10 ml diklórmetánt adtam hozzá. A fázisokat elválasztottam. A vizes fázist még 3×10 ml diklórmetánnal kiráztam. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottam, szűrtem, és csökkentett nyomáson bepároltam.

A nyersterméket preparatív vastagréteg-kromatográfiás szilikagél lapon tisztítottam, metanol : diklórmetán = 1 : 8 eluenst használva. A termék halványsárga por.

Termelés: 19% (41 mg)

VRK: SiO<sub>2</sub>

metanol : diklórmetán = 1 : 5

$R_{f\text{termék}} = 0,55$

Olvadáspont: 107-111 °C

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3424 (széles), 1604, 1590, 1580, 1510, 1478, 1441, 1340, 1276, 1143, 1096, 1072, 1034, 972, 893, 756, 565 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz):  $\delta$  3,46–3,56 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>); 3,64–3,77 (m, 12H, OCH<sub>2</sub>); 3,90–4,04 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>); 6,88 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 5,7 Hz, 1H, ArH); 7,03 (dd,  $J = 9,0$  Hz, 5,3 Hz, 2H, ArH); 7,38 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H, ArH); 7,89-7,96 (m, 1H, ArH); 8,29 (dd,  $J = 9,1$  Hz, 2,9 Hz, 1H, ArH); 8,88 (dd,  $J = 13,4$  Hz, 2,9 Hz, 1H, ArH).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz):  $\delta$  55,10; 60,30; 66,64; 69,20; 69,22; 69,54; 69,79; 72,01; ( $\text{OCH}_2$ ); 110,79 (d,  $J = 6,8$  Hz, ArC); 111,54 (d,  $J = 7,2$  Hz, ArC); 120,15 (d,  $J = 12,0$  Hz, ArC); 126,43 (d,  $J = 138,3$  Hz, ArC); 127,46 (d,  $J = 1,4$  Hz, ArC); 129,08,37 (d,  $J = 130,5$  Hz, ArC); 129,46 (d,  $J = 7,3$  Hz, ArC); 131,84 (d,  $J = 1,5$  Hz, ArC); 133,84 (d,  $J = 6,4$  Hz, ArC); 140,68 (d,  $J = 13,3$  Hz, ArC); 159,43 (d,  $J = 3,6$  Hz, ArC); 165,65 (d,  $J = 4,0$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 121 MHz):  $\delta$  10,43.

MS: 454,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

### 5.2.13 22-Hidroxi-2,20-dinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (39) előállítása

A reakciót a 5.2.12 alpontban leírtak szerint végeztem, 0,20 g (0,38 mmol) **54** koronaéter felhasználásával. A reakció 6 nap alatt játszódott le. A nyerstermékhez (0,3 g) hozzáadtam 3 ml etanolt, eldörzsöltem vele, és üvegszűrőn szűrtem.

A nyersterméket preparatív vastagréteg-kromatográfiás szilikagél lapon választottam el, metanol : diklórmetán : ecetsav = 4 : 20 : 1 eluent használva. A termék halványsárga por.

Termelés: 23% (44 mg)

VRK:  $\text{SiO}_2$

metanol : diklórmetán = 1 : 10

$R_{f\text{termék}} = 0,34$

Olvadáspont: 315 °C-on bomlik

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3424 (széles), 1604, 1581, 1480, 1455, 1344, 1278, 1178, 1083, 952, 752, 652, 594, 566  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  3,55-3,68 (m, 12H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,35-4,43 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,30-7,33 (m, 2H, ArH); 8,32-8,35 (m, 2H, ArH); 8,46-8,68 (m, 2H, ArH).

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 75 MHz):  $\delta$  68,12, 69,79, 70,67, 70,90 (OCH<sub>2</sub>), 113,77 (d,  $J = 7,2$  Hz, ArC); 124,01 (d,  $J = 140,1$  Hz, ArC); 129,25 (ArC), 129,68 (d,  $J = 7,7$  Hz, ArC); 140,60 (d,  $J = 14,6$  Hz, ArC); 165,33 (d,  $J = 4,2$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P}$ -NMR (DMSO-D<sub>6</sub>, 121 MHz):  $\delta$  13,76.

MS: 499,1 (M+1)<sup>+</sup>.

**5.2.14 22-Hidroxi-2,4,20-trinitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (60) előállítása**

A reakciót a 5.2.12 alpontban leírtak szerint végeztem, 0,26 g (0,46 mmol) **56** koronaéter felhasználásával. A reakció hat nap alatt játszódott le. A nyersteget preparatív vastagréteg-kromatográfiás szilikagél lapon választottam el, metanol : diklórmétán = 1 : 10 eluent használva. A termék élénksárga por.

Termelés: 17% (42 mg)

VRK: SiO<sub>2</sub>

metanol : diklórmétán = 1 : 10

$R_{f\text{termék}} = 0,48$

Olvadáspont: 319-321 °C

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3433 (széles), 3091, 1603, 1586, 1535, 1522, 1509, 1472, 1453, 1344, 1271, 1250, 1127, 1094, 1054, 949, 935, 890, 756, 652, 551 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz):  $\delta$  3,39 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 3,49 (m, 6H); 3,61 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,37 (m, 2H); 7,16 (dd,  $J = 9,1$  Hz, 5,3 Hz, 1H); 8,33 (dd,  $J = 9,1$  Hz, 2,9 Hz, 1H); 8,70 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H); 8,75 (dd,  $J = 13,3$  Hz, 2,6 Hz, 1H); 8,91 (dd,  $J = 13,6$  Hz, 2,9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125 MHz):  $\delta$  69,5; 70,0; 70,2; 70,5; 70,6; 70,7; 71,1; 76,6; 113,5 (d,  $J = 7,2$  Hz); 123,6 (d,  $J = 2,0$  Hz); 129,3 (d,  $J = 135,5$  Hz); 129,5 (d,  $J = 1,8$  Hz); 129,8 (d,  $J = 7,2$  Hz); 134,4 (d,  $J = 9,2$  Hz); 138,8 (d,  $J = 125,3$  Hz); 142,5 (d,  $J = 13,7$  Hz); 143,7 (d,  $J = 14,4$  Hz); 145,2 (d,  $J = 10,2$  Hz); 158,7 (d,  $J = 4,1$  Hz); 165,6 (d,  $J = 3,5$  Hz).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 161 MHz):  $\delta$  6,70.

MS: 544,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>.

#### 5.2.15 22-Hidroxi-2,4,18,20-tetranitro-6,7,9,10,12,13,15,16-oktahidro-22H-22-dibenzo[n,q][1,4,7,10,13,16]pentaoxa- $\lambda^5$ -foszfaciklooktadecin-22-on (61) előállítás

Egy 50 ml-es gömblombikba bemértem 0,20 g (0,32 mmol) **56** koronaétert és hozzáadtam 15 ml frissen desztillált dioxánt, és 15 ml 10%-os vizes sósav oldatot. A reakcióelegyet 80°C-on addig kevertetem, amíg a VRK analízis alapján teljesen lejátszódott a reakció (5 nap).

A reakcióelegyet bepároltam, majd 5 ml deszt. vizet és 10 ml diklórmetánt adtam hozzá. A fázisokat választótölcsérben elválasztottam. A vizes fázist még 3×10 ml diklórmetánnal kiráztam. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottam, szűrtem, és csökkentett nyomáson bepároltam.

A nyersterméket metanollal eldörzsöltem, üvegszűrőn szűrtem. Így mustársárga port kaptam.

Termelés: 24% (46 mg)

VRK:  $\text{SiO}_2$

metanol : diklórmetán = 1 : 15

$R_{f\text{termék}} = 0,16$

Olvadáspont: 253-255 °C

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3417 (széles), 3091, 2912, 1604, 1589, 1537, 1444, 1402, 1346, 1251, 1127, 1091, 1066, 937, 874, 744, 685, 560  $\text{cm}^{-1}$ .



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz):  $\delta$  3,61-3,80 (m, 12H,  $\text{OCH}_2$ ); 4,19-4,27 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ); 7,16-7,21 (m, 1H, ArH); 8,76-8,82 (m, 4H, ArH);

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 201 MHz):  $\delta$  70,0; 70,2; 70,8; 75,8; 124,7 (d,  $J = 1,3$  Hz); 133,2 (d,  $J = 8,4$  Hz); 138,1 (d,  $J = 130,3$  Hz); 143,7 (d,  $J = 14,7$  Hz); 144,6 (d,  $J = 9,5$  Hz); 158,5 (d,  $J = 4,1$  Hz).

$^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 121 MHz):  $\delta$  5.39.

MS: 589,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; 611,1 ( $\text{M}+23$ ) $^+$ .

### 5.2.16 Bisz(2-hidroxifenil)foszfinsav (43) előállítása

Egy háromnyakú, 50 ml-es gömblombikba argon alatt bemértem 1,50 g (5,40 mmol) **46** foszfinsav-etilésztert származékot, 2,42 g (16,00 mmol) nátriumjodidot, és 20 ml acetonitrilt. Szeptumon keresztül bemértem 2,07 ml (16,00 mmol) trimetilszilil-kloridot. A reakcióelegyet szobahőfokon addig kevertettem, amíg a VRK analízis alapján teljesen lejátszódott a reakció (6 nap). A reakció elegy kezdetben sárga színű volt pár nap alatt besötétedett.

A reakcióelegyet üvegszűrőn keresztül egy egynyakú gömblombikba szűrtem, acetonitrillel mostam, hogy megszabaduljak a keletkező nátrium-kloridtól. Az oldószert csökkentett nyomáson lepároltam, majd 100 ml deszt. vizet adtam a reakcióelegyhez, és így kevertettem egy éjszakán keresztül szobahőmérsékleten. Ezután a vizes oldatot üvegszűrőn újra leszűrtem, és a szűrletet csökkentett nyomáson kb. negyedére pároltam, amiből egy éjszaka alatt halványsárga kristályos anyag vált ki. Üvegszűrőn szűrtem, és vízzel mostam a kristályokat, majd toluol : metanol = 10 : 1 arányú keverékből átkristályosítottam. Így 0,59 g fehér kristályos terméket kaptam.

Termelés: 44% (0,59 g)

VRK:  $\text{SiO}_2$

metanol : etilacetát = 2 : 3

$R_{f\text{termék}} = 0,60$

Olvadáspont: 171-174°C

irodalmi: 171-172 °C [65]

A vegyület további fizikai és spektroszkópai adatai megegyeznek az irodalomban közöltekkel [65].

### 5.2.17 Bisz(2-metoxifenil)foszfinsav (44) előállítása

Egy 10 ml-es gömblombika bemértem 0,46 g (1,84 mmol) bisz(2-hidroxifenil)-foszfinsavat (43). Jeges-vizes hűtés mellett feloldottam 0,40 g (6,90 mmol) kálium-hidoxidot 4 ml deszt. vízben, majd szintén hűtés mellett foszfinsavhoz adagoltam az oldatot, és 0,39 ml (4,05 mmol) dimetil-szulfátot. A reakcióelegyet 10 percig hűtés mellett, majd 1,5 óráig 80 °C-on kevertetem, ekkorra a VRK analízis alapján az összes kiindulási anyag elfogyott. Két termék keletkezett, feltehetőleg az egy és kétszeresen metilezett foszfinsav származék.

A termék izolálása és tisztítása során jelentős nehézségekbe ütköztem, a termék szerves oldószerekben való rossz oldhatósága miatt, ami a foszfinsavakra általánosan jellemző [73]. Végül többszöri átkristályosítás, illetve toluolos és metanolos mosás után sikerült csak tiszta termékhez jutnom. A termék fehér kristályos anyag.

Termelés: 25% (0,13 g)

VRK: SiO<sub>2</sub>

metanol : etilacetát = 2 : 3

$R_{f\text{termék}} = 0,25$

Olvadáspont: 224-226 °C

irodalmi: 227-228 °C [71]

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3430 (széles), 3110, 3078, 3002, 2966, 2940, 2907, 2838, 1594, 1577, 1483, 1464, 1455, 1435, 1283, 1253, 1185, 1162, 1144, 1095, 1047, 1020, 942, 806, 766, 732, 709, 583, 557, 517, 507 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz):  $\delta$  3,31 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 6,59 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 6,5 Hz, 2H, ArH); 6,74 (td,  $J = 7,4$  Hz, 2,0 Hz, 2H, ArH); 7,18 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H, ArH); 7,52 (ddd,  $J = 14,4$  Hz, 7,5 Hz, 1,3 Hz, 2H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz):  $\delta$  55,27 (s, CH<sub>3</sub>); 111,31 (d,  $J = 6,8$  Hz, ArC); 120,03 (d,  $J = 11,6$  Hz, ArC); 126,79 (d,  $J = 136,5$  Hz, ArC); 131,58 (d,  $J = 0,5$  Hz, ArC); 133,45 (d,  $J = 6,9$  Hz, ArC); 160,34 (d,  $J = 3,5$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 121 MHz):  $\delta$  26,81 (d,  $J = 5,2$  Hz).

MS: 279,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

### 5.2.18 Bisz(2-metoxi-3,5-dinitrofenil)foszfinsav (45) előállítása

Egy 5 ml-es gömblombikba bemértem 0,1 g (0,36 mmol) **44** bisz(2-metoxifenil)foszfinsavat, és hozzáadtam 0,07 ml *cc.* salétromsavat (1,62 mmol), és 1,10 ml (20 mmol) *cc.* kénsavat, hűtés alkalmazása nélkül. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetem fél órán keresztül, majd 60°C-on még fél órát a reakció teljessé tételének érdekében. Ezután a VRK analízis azt mutatta, hogy a kiindulási anyag elfogyott. A reakcióelegy ekkor élénk rózsaszínű volt.

Miután lehűtöttem, a reakcióelegyhez pár csepp deszt. vizet adtam, ekkor halványsárga színű csapadék vált ki. Ezt üvegszűrőn szűrtem, és deszt. vízzel mostam, vákuumexikátorban szárítottam. A termék halványsárga színű por.

Termelés: 86% (0,14 g)

VRK:  $\text{SiO}_2$

metanol : etilacetát = 1 : 4

$R_{f\text{termék}} = 0,40$

Olvadáspont: 206-209 °C

IR (KBr):  $\nu_{\text{max}}$  3433 (széles), 3089, 2964, 2869, 1599, 1536, 1475, 1417, 1345, 1265, 1203, 1086, 984, 933, 884, 746, 679, 555, 460  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO, 500 MHz):  $\delta$  3,67 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 8,86 (dd,  $J = 13,3$  Hz, 2,7 Hz, 2H, ArH); 8,93 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2H, ArH).

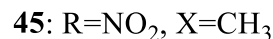
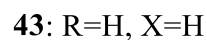
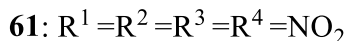
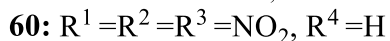
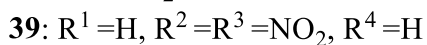
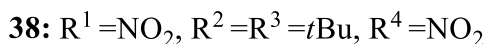
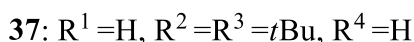
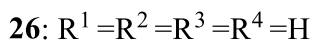
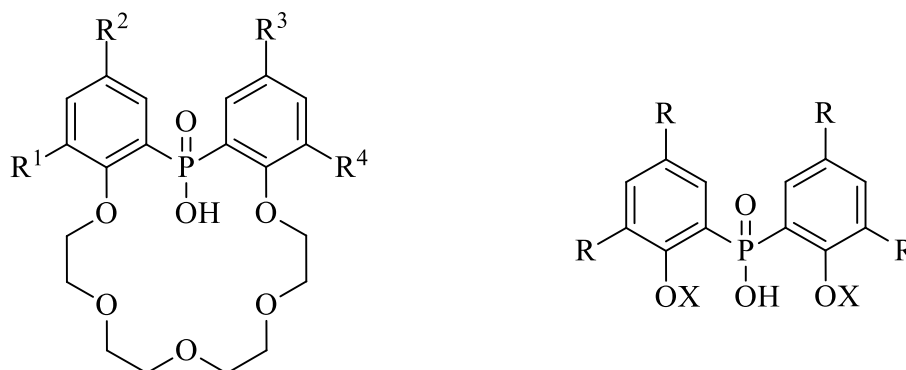
$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $\text{D}_6$ , 125 MHz):  $\delta$  63,32 (s,  $\text{CH}_3$ ); 125,14 (d,  $J = 1,7$  Hz, ArC); 131,71 (d,  $J = 7,7$  Hz, ArC); 133,44 (d,  $J = 137,8$  Hz, ArC); 142,22 (d,  $J = 26,6$  Hz, ArC); 142,25 (d,  $J = 0,5$  Hz, ArC); 158,20 (d,  $J = 5,3$  Hz, ArC).

$^{31}\text{P}$ -NMR (DMSO- $\text{D}_6$ , 121 MHz):  $\delta$  7,22.

MS: 459,0 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

## 6. Összefoglalás

Munkám során előállítottam egy az irodalomban korábban már ismert (**26**), illetve hat, még nem közölt (**37-39**, **59-61**) diaril-foszfinsav egységet tartalmazó, deprotonálható koronaétert, valamint kettő az irodalomban már ismert (**43**, **44**), és egy eddig nem közölt (**45**) diarilfoszfinsav-származékot (34. ábra).



34. ábra

A reakcióút során szintetizáltam további hat új vegyületet, a deprotonálható koronaéterek etil-észtereit (**53-58**). Ezen vegyületek előállításához szükségem volt a megfelelő kulcsintermedierekre: a bisz(5-*tert*-butil-2-hidroxifenil)foszfinsav-etil-észtert (**47**) a bisz(2-hidroxifenil)foszfinsav-etil-észter előállítására az irodalomban leírt módszer alapján állítottam elő. A tetraetilénglikol-ditozilátot (**48**) szintén az irodalomban már ismert módon szintetizáltam.

Meghatározták a koronaéterek és a velük analóg szerkezetű diarilfoszfinsav-származékok  $pK_a$  értékeit, valamint a **39** és **61** koronaéterek röntgendiffrakciós szerkezetmeghatározása is megtörtént. Így az aromás gyűrűn lévő szubsztituensek, valamint a makrogyűrű jelenléte és a foszfinsav savassága közötti összefüggések széleskörű vizsgálatára nyílt lehetőség.

## 7. Irodalomjegyzék

- [1] Hamilton, A. D.: *Adv. Supramol. Chem.*, **1990**, 1, 2.
- [2] Pedersen, C. J.: *Angew. Chem.*, **1988**, 100, 1053. (A Nobel-díj átvétele alkalmából tartott előadásból készült közlemény.)
- [3] Truter, M. R.; Pedersen, C. J.: *Endeavour*, **1971**, 30, 142.
- [4] Pedersen, C. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 386.
- [5] Steed, J. W.; Atwood, J. L.: *Supramolecular Chemistry*, Wiley & Sons, Chippenham, **2009**.
- [6] Shinkai, S.: *Pure & Appl. Chem.*, **1987**, 59, 425.
- [7] Shinkai, S.; Kazufumi, T.; Osamu, M.; Tisato, K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4458.
- [8] McDaniel, C. W.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.: *Heterocycles*, **1990**, 30, 665.
- [9] Izatt, R. M.; Bruening, R. L.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Bradshaw, J. S.; Christensen, J. J.: *J. Anal. Chem.*, **1988**, 60, 1694.
- [10] Bartsch, R. A.: *ACS Symposium Series* **1999**, 716, 146., *Chem. Abstr.*, **1999**, 130, 201386.
- [11] Ulewicz, M.; Walkowiak, W.; Jang, Y.; Kim, J. S.; Bartsch, R. A.: *Anal. Chem.*, **2003**, 75, 2276.
- [12] Huszthy, P.; Tóth, T.: *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2005**, 111, 99.
- [13] Tsubaki K.; Tanaka H.; Kinoshita T.; Fuji K.: *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1679.
- [14] Torun L.; Robison T. W.; Krzykawski J.: *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8345.
- [15] Talanova, G. G.; Hwang, H. S.; Talanov, V. S.; Bartsch, R. A.: *Anal. Chem.*, **2001**, 73, 526.
- [16] Walkowiak, M.; Jang, W. Y.; Kim, J. S.; Bartsch, R. A.: *Anal. Chem.*, **2003**, 75, 2276.
- [17] Inerowicz, H. D.: *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2001**, 39, 211.
- [18] Huszthy, P.; Kertész, J.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.; Redd J.T.: *J. Heterocyclic Chem.*, **2001**, 38, 1259.
- [19] Redd, J. T.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Izatt, R. M.; Dalley, N. K.: *J. Heterocyclic Chem.*, **1998**, 35, 1. 25.

- [20] Biernat, J. F.; Bradshaw, J. S.; Wilson, B. E.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.: *J. Heterocyclic Chem.*, **1986**, *23*, 1667.
- [21] Bradshaw, J. S.; Koyama, H.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.; Biernat, J. F.; Bochenska, M.: *J. Heterocyclic Chem.*, **1987**, *24*, 1077.
- [22] Biernat, J. F.; Bochenska, M.; Bradshaw, J. S.; Koyama, H.; LindH, G. C.; Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M.: *J. Incl. Phenom.*, **1987**, *5*, 729.
- [23] Huszthy, P.; Vermes, B.; Báthori, N.; Czugler, M.: *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 9371.
- [24] Wang, S.; Elshani, S.; Wai, C. M.: *Anal. Chem.*, **1995**, *67*, 919.
- [25] Nazarenko, A. Y.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Lamb, J. D.; Izatt, R. M.: *J. Incl. Phenom. Mol. Rec. Chem.*, **1994**, *20*, 13.
- [26] Izatt, R. M.; LindH, G. C.; Clark, G. A.; Bradshaw, J. S.; Nakatsuji, Y.; Lamb, J. D.; Christensen, J. J.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 1676.
- [27] Izatt, R. M.; LindH, G. C.; Bruening, R. L.; Huszthy, P.; Lamb, J. D.; Bradshaw, J. S.; Christensen, J. J.: *J. Incl. Phenom. Mol. Rec. Chem.*, **1987**, *5*, 739.
- [28] Horváth, V.; Takács, T.; Horvai, G.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R.M.: *Anal. Lett.*, **1997**, *30*, 1591.
- [29] Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Izatt, R. M.: *J. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *23*, 1673.
- [30] Izatt, R. M.; LindH, G. C.; Huszthy, P.; Clark, G. A.; Buening, L. R.; Bradshaw, J. S.; Christensen, J. J.: *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.*, **1989**, *7*, 501.
- [31] Kovács, I.; Huszthy, P.; Bertha, F.; Sziebert, D.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2538.
- [32] Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R. L.: *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2529-2586.
- [33] Lehn, J. M.: *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*, Wiley VCH, Weinheim, **1995**.
- [34] Huszthy, P.; Farkas, V.; Tóth T.; Székely, Gy.; Hollósi M.: *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10107.
- [35] Székely, Gy.; Csordás, B.; Farkas, V.; Kupai, J.; Pogány, P.; Sánta, Zs.; Szakács, Z.; Tóth, T.; Hollósi, M.; Nyitrai, J.; Huszthy, P.: *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *18*, 3396.

- [36] Szabó, T.; Hirsch, E.; Tóth, T.; Huszthy, P.: *Tetrahedron: Asymetry*, **2014**, 25, 1443.
- [37] Bjerrum J.: *Metal ammine complex formation in aqueous solution*. Dissertation. Haase, Copenhagen, **1941**.
- [38] Avdeef A.; Bucher J.J.: *Anal. Chem.*, **1978**, 50, 2137.
- [39] Albert A.; Serjeant E.P.: *The determination of ionization constants*, Chapman and Hall, New York, **1984**.
- [40] Avdeef A.; Box K.J.: *Sirius Technical Application Notes (STAN)*. Sirius Instruments Ltd., Forest Row, **1995**.
- [41] Avdeef A.: *Curr. Topics Med. Chem.*, **2001**, 1, 277.
- [42] Avdeef A.; Kearney D.L.; Brown J.A.; Chemotti A.R.Jr: *Anal. Chem.*, **1982**, 54, 2322.
- [43] Allen R.I.; Box K.J.; Comer J.E.A.; Peake C.; Tam K.Y.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **1998**, 17, 699.
- [44] Tam K.Y.; Takács-Novák K. *Anal. Chim. Acta*, **2001**, 434, 157.
- [45] Mitchell R.C.; Salter C.J.; Tam K.Y.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **1999**, 20, 289.
- [46] Hendriksen B.A.; Sanchez-Felix M.V.; Tam K.Y.: *Spectrosc. Lett.*, **2002**, 35, 9.
- [47] Dixon G.K.; Major J.S.; Rice M.J.: *High Throughput Screening: The Next Generation*, Bios Scientific Publishers Ltd., Oxford, **2000**
- [48] Box K.; Bevan C.; Comer J.; Hill A.; Allen R.; Reynolds D.: *Anal. Chem.* **2003**, 75, 883.
- [49] Khaledi M.D.: *High performance capillary electrophoresis: Theory, Techniques, and Applications*, Wiley, New York, **1998**.
- [50] Cleveland J.A; Benko M.H.; Gluck S.J.; Walbroehl Y.M.: *J. Chromatogr. A.*, **1993**, 652, 301.
- [51] Ishihama Y.; Oda Y.; Asakawa N.: *J. Pharm. Sci.*, **1994**, 83, 1500.
- [52] Jia Z.; Ramstad T.; Zhong M.: *Electrophoresis*, **2001**, 22, 1112.
- [53] Ishihama Y.; Nakamura M.; Miwa T.; Kajima T.; Asakawa N.: *J. Pharm. Sci.*, **2002**, 91, 933.
- [54] Szakács Z.; Béni S.; Varga Z.; Órfi L.; Kéri G.; Noszál B.: *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 249.

- [55] Hegedűs H.; Gergely A.; Horváth P.; Noszál B.: *J. Chem. Res.-M*, **1999**, 1331.
- [56] Fonrodona G.; Ráfols C.; Bosch E.; Rosés M.: *Anal. Chim. Acta*, **1996**, 335, 291.
- [57] Bosch E.; Fonrodona G.; Ráfols C.; Rosés M.: *Anal. Chim. Acta*, **1997**, 349, 367.
- [58] Avdeef A.: *Application and theory guide to pH-metric  $pK_a$  and  $\log P$  measurement*, Sirius Analytical Instruments Ltd., Forest Row, **1993**.
- [59] Avdeef A.; Box K.J.; Comer J.E.A.; Gilges M.; Hadley M.; Hibbert C.; Patterson W.; Tam K.Y.: *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **1999**, 20, 631.
- [60] Rosés M.; Ráfols C.; Bosch E.; *Anal. Chem.*, **1993**, 65, 2294.
- [61] Avdeef A.; Comer J.E.A.; Thomson S.J.: *Anal. Chem.*, **1993**, 65, 42.
- [62] Hawes J.L.; Kay R.L.: *J. Phys. Chem.*, **1965**, 69, 2420.
- [63] Marcos E.S.; Terryn B.; Rivail J.L.: *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 4695.
- [64] Mastryukova, T. A.; Melenteva, T. A.; Shipov, A. E.; Kobashnik, M. I.: *Zh. Obshch. Khim.*, **1959**, 29, 2178-2182; *Chem Abstr.*, **1960**, 54, 10463.
- [65] Dhawan, B.; Redmore, D.: *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 179.
- [66] Keegstra, E. M. D.; Zwikker, J. W.; Roest, M. R.; Jenneskens, L. W.: *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6678.
- [67] Mohler, D. L.; Shen, G. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2006**, 4, 2082.
- [68] Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B.; Mezey-Vándor, G.; Nógrádi, M.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.: *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1491.
- [69] Dhawan, B.; Redmore, D. J.: *Org. Chem.*, **1984**, 49, 4018.
- [70] Olah, G. A.; Narang, S. C.: *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2225.
- [71] Kosolapoff G. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 369.
- [72] Kosolapoff G. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 2982.
- [73] Doak G. O.; Freedman L. D.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 5658.
- [74] Freedman L. D.; Tauber H.; Doak G. O.; Magnuson H. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 1379.
- [75] Székely Gy.; Farkas V.; Párkányi L.; Tóth T.; Hollósi M.; Huszthy P.: *Struct. Chem.*, **2010**, 21, 277.