

Deprotonálható koronaéterek[§]

HUSZTHY Péter*, TÓTH Tünde

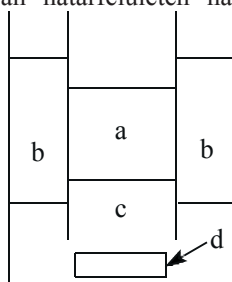
Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia Tanszék

1111 Budapest, Szt. Gellért tér 4, Magyarország

Bevezetés

Annak érdekében, hogy egy ionofor (pl. egy koronaéter) a gyakorlatban is hasznosítható módon, a koncentrációgadiens ellenében is transzportáljon fémionokat (M^+) egy vizes adófázis – lipofil szerves folyadékmembrán – vizes szedőfázis rendszerben, ahol a két vizes fázist üvegfal, ill. a membrán választja el (egy ilyen rendszert mutat be az 1. ábra)¹, az adófázis/membrán határfelületen nagy,

- a : Adófázis (0,8 ml H_2O , M^+)
 b : Szedőfázis (5 ml H_2O)
 c : Lipofil szerves folyadékmembrán (3 ml CH_2Cl_2)
 d : Keverőmág (120 fordulat/perc)



1. Ábra. Folyadéktömb-membrán cella fémiontranszport tanulmányozására

membrán/szedőfázis határfelületen pedig kis ionmegkötő képességgel kell rendelkeznie. Ezt a látszólag ellentmondó követelményt úgy valósíthatjuk meg, hogy az ionofor jól, ill. rosszul komplexáló formáját az adófázis/membrán, ill. a membrán/szedőfázis határfelületen valamilyen külső hatással reverzibilis módon hozzuk létre. Ez utóbbi külső hatást elő lehet idézni például valamilyen redoxireakcióval², fény hatására³, hő alkalmazásával⁴, valamint pH-gradiens létrehozásával⁵.

Az adófázis/membrán, ill. a membrán/szedőfázis határfelületén a fémionokat jól, ill. rosszul komplexáló formát a környezet *pH*-jának változtatásával megvalósító ún. deprotonálható koronaéterek (LH) nagy érdeklődésre tartanak számot^{5,6,7,8}. Az ilyen típusú koronaéterek (LH) az adófázis/membrán határfelületén a *pK_s* értéküknél jóval nagyobbra állított *pH*-jú közegben ligandum anionokat (L^-) szolgáltatnak, amelyek igen erősen kötik a fémionokat (M^+), semleges ML komplex képződik, míg a membrán/szedőfázis határfelületén *pK_s* értéküknél jóval kisebbre állított *pH*-jú közegben visszaalakulva semleges ligandummá (HL) eleresztik azokat.

A deprotonálható ligandumokkal a fentiekben vázolt ún. anion nélküli fémion-komplexálás- és transzport⁹ energetikailag is kedvezőbb, mint a nem deprotonálható koronaétereké, ugyanis az előbbi esetben a fémionokkal (M^+) semleges komplex (ML) képződésénél nincs szükség az anion deszolvatálására és szállítására. Az anion nélküli fémion-komplexálás- és transzport esetében a szelektivitás növekedésére is számíthatunk, mivel itt az ion-dipól

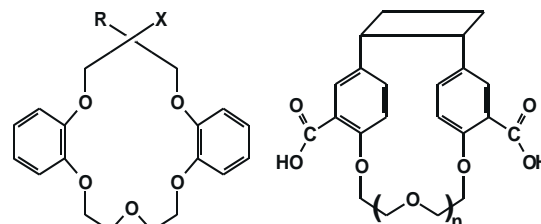
kölcsönhatás (ami a nem deprotonálható koronaétereknél is fellép) mellé egy további, nevezetesen az elektrosztatikus vonzás is járul. A kölcsönhatások számának növekedése pedig a szelektivitás növekedését hozza magával¹⁰. A fentiekben vázolt transzport megvalósulása érdekében a deprotonálható koronaétereknek elegendően lipofileknek kell lenniük ahhoz, hogy mind semleges ligandummá (HL), mind anionként (L^-), ill. fémionokkal (M^+) alkotott komplexeik (ML) formájában a szerves lipofil membránban tartózkodjanak. Amennyiben ez a feltétel nem valósul meg a ligandum (HL), az anionja (L^-), ill. a komplexe (ML) a vizes fázisba kerül, így nem lévén ionofor a membránban nem lehetséges az iontranszport sem¹¹.

A deprotonálható koronaéterek nemcsak hatékony fémion-transzportáló ligandumok, de széleskörű alkalmazást nyerne a fémionok szelektív folyadék/folyadék extrakciójában⁶, ill. híg vizes oldataikból ion-flotációval történő szelektív kinyerésében¹² is.

A deprotonálható koronaétereket két osztályba sorolhatjuk, amelyekben belül ezután további csoportokat különböztethetünk meg. Az egyik osztályba azok a ligandumok tartoznak, amelyeknél a deprotonálható egység a makrogyűrűn kívül helyezkedik el, míg a másik osztályba azok sorolhatók, amelyekben a savanyú protont hordozó heteroatom a makrogyűrű része.

1. A savanyú protont a makrogyűrűn kívül tartalmazó deprotonálható koronaéterek

1.1. Szulfonsav, foszfonsav és karbonsav származékok



1 : R = C_3H_7 , X = $O(CH_2)_3SO_3H$

2 : R = $C_{10}H_{21}$, X = $O(CH_2)_3SO_3H$

3 : R = C_6H_5 , X = $OCH_2PO(OH)(OC_2H_5)$

4 : R = $C_{10}H_{21}$, X = OCH_2CO_2H

5 : n = 3

6 : n = 4

2. Ábra. A savanyú protont oxigén heteroatomon tartalmazó deprotonálható lariat koronaéterek

Az 1-4 deprotonálható lariat (lasszó) koronaéterek Zn^{2+} és Cd^{2+} ionok híg vizes oldatából történő ion-flotációjánál figyelemre

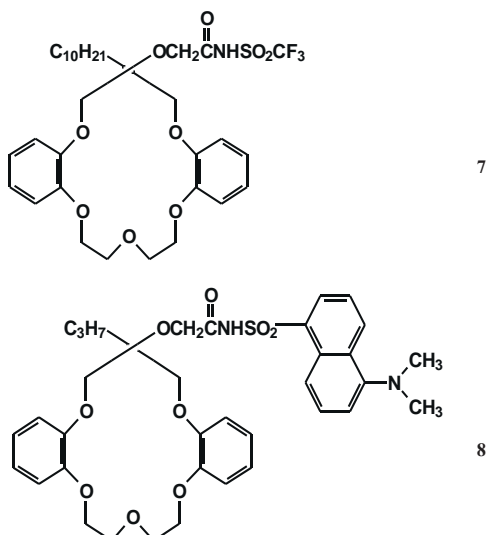
[§] Lipták András professzor úrnak ajánljuk 70. születésnapja alkalmából

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

méltó szelektivitást mutattak Cd²⁺ ionra Zn²⁺ ionnal szemben. Bartsch és munkatársai azt is kimutatták, hogy a legnagyobb szelektivitással a **3** monoetil-foszfónát oldalláncsal rendelkező deprotonálható koronaéter rendelkezik¹². Érdekes szerkezetű „koronafán” vázat tartalmazó **5** és **6** dikarbonsav (ld. 2. ábra) előállításáról és vizsgálatáról számoltak be Inokuma és munkatársai tavaly. Ezek a deprotonálható makrociklusok vízből diklórmétánba történő extrakció során kiemelkedő szelektivitást mutattak Zn²⁺ ionra alkáli-, alkáliföld- és nehézfémionokkal szemben¹³.

1.2. N-szulfonil-karboxamid oldalláncot tartalmazó deprotonálható lariat éterek

Huber és munkatársai állították elő és vizsgálták a 3. ábrán bemutatott 7 lipofil lariat étert, melynek oldalláncán lévő nitrogénatomhoz kapcsolódó protont az acil és trifluorometilszulfonil csoportok erős elektronvonzása igen savanyúvá teszi.

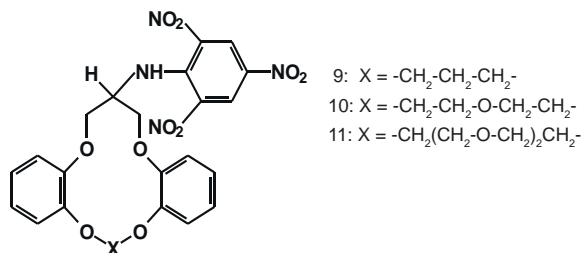


3. Ábra. N-szulfonil-karboxamid oldalláncot tartalmazó deprotonálható koronaéterek

Az amerikai kutatók víz/kloroform kompetitív extrakciós kísérletek alapján kimutatták, hogy a **7** deprotonálható lariat éter igen nagy szelektivitást mutat Na⁺ ionra más alkálifémionokkal szemben¹⁴. Tong és munkatársai szintetizálták a **8** dibenzo-16-korona-5 vázzal rendelkező lariat éter típusú fluoroionofort (ld. 3. ábra), melynek oldalkarjában lévő nitrogénatomról a proton leszakadva egy amidens aniont szolgáltat. Ez utóbbinak a szénatomhoz kapcsolódó negatív töltésű oxigénje elektrosztatikus kölcsönhatással stabilizálja a makrogyűrűben lévő alkálifémiont. Az amerikai kutatók fluoreszcencia spektroszkópia segítségével kimutatták, hogy a **8** deprotonálható ligandum bázikus közegben kiemelkedő szelektivitást mutat Na⁺ ionra a többi alkálifémionnal szemben, vízből 1,2-diklóretánba történő extrakció során¹⁵.

1.3. Pikrilamino oldalláncot tartalmazó lariat éterek

A **9-11** pikrilamino oldalláncot tartalmazó kromoionoforok (ld. 4. ábra) tanulmányozása Talanovának és munkatársainak a nevéhez fűződik. Az amerikai kutatók igazolták, hogy a deprotonálható



4. Ábra. Pikrilamino oldalláncot tartalmazó deprotonálható lariat éterek

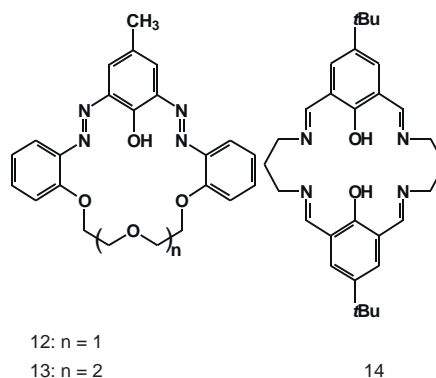
pikrilamino oldallánc és a makrogyűrű egyaránt jelentős szerepet játszik a szelektivitásban alkáli- és alkáliföldfémionok vízből kloroformba történő extrakciója során¹⁶.

2. A savanyú protont a makrogyűrű heteroatomján tartalmazó deprotonálható koronaéterek

Az előzőekben tárgyalt lariat éter típusú deprotonálható koronaéterektől eltérően, melyeknél az oldalkarban lévő negatív töltésű heteroatom a kationnak a makrogyűrű heteroatomjai által ion-dipól kölcsönhatással történő komplexálásához axiális irányú elektrosztatikus vonzással járul hozzá, itt a deprotonálással nyert anion a makrogyűrű része lévén, az elektrosztatikus vonzás az ion-dipól kölcsönhatások síkjával azonos, vagy közel azonos síkban hat. Ez az eltérés gyakran a komplexképzés szelektivitásában és a már kialakult komplexek stabilitásában is jelentős mértékben kifejezésre jut.

2.1. Fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó koronaéterek

Néhány évvel ezelőtt Inerowicz számolt be arról, hogy a **12** és **13** (ld. 5. ábra) azo-kromofor egységgel is ellátott hidroxilcsoportot tartalmazó koronaéter (különösen a kisebb üregméretű **12** kromoionofor) tetraetil-ammonium-hidroxid bázis jelenlétében nagy szelektivitást mutat Li⁺ ionra egyéb alkálifémionokkal szemben.



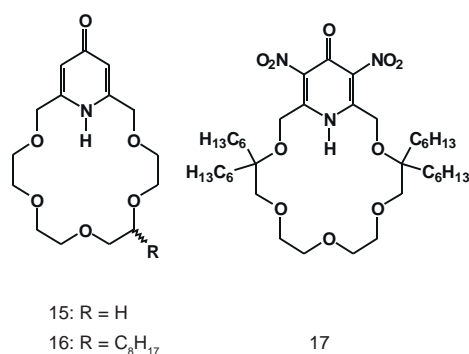
5. Ábra. Fenolos hidroxilcsoportot tartalmazó deprotonálható koronaéterek

A lengyel kutató a komplexképződés egyensúlyi állapotait spektrofotometriával dioxán-víz elegyben határozta meg¹⁷. A Black és munkatársai által előállított **14** H₂L típusú deprotonálható makrociklus (ld. 5. ábra) kimagasló szelektivitással rendelkezik mind a transzport, mind az extrakciós kísérletekben Cu²⁺ ionokra más fémionokkal szemben¹⁸.

2.2. Piridon, pirimidon és akridon egységet tartalmazó deprotonálható koronaéterek

A Nakatsuji és munkatársai által először előállított **15** piridono-18-korona-6 éter (ld. 6. ábra) pK_s értéke vízben 10,98-nak adódott¹⁹, melynek racém **16** oktils csoporttal szubsztituált lipofil származéka (ld. 6. ábra) kitűnő szelektivitással transzportált kálium ionokat 13-nál nagyobb pH -jú adófázis alkalmazása esetén, amikor is abból majdnem teljes mértékben a megfelelő ligandum anionok képződtek¹¹.

Magyar és amerikai kutatók együttműködésével sikerült a piridon egységben két nitrocsoportot tartalmazó lipofil **17** ligandumot (ld. 6. ábra) is előállítani.

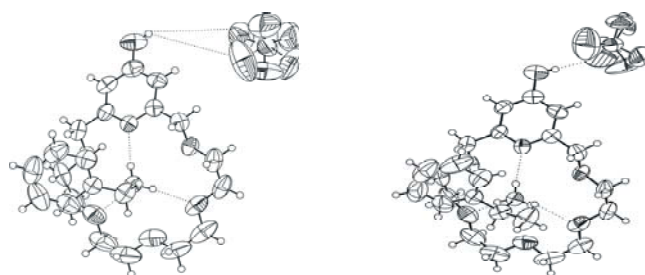


6. Ábra. Piridon egységet tartalmazó deprotonálható koronaéterek

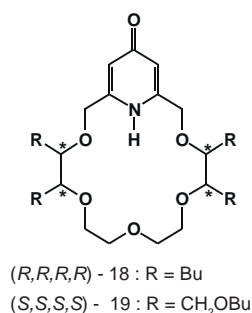
A **17** könnyen deprotonálható ligandum előállításának kettős oka volt: egyrészt a nitrocsoportok nagy $-I$ és $-M$ effektusa miatt a makrociklus pK_s értéke sokkal kisebb lévén, mint a **16** koronaéteré, jóval alacsonyabb pH -nál valósíthatja meg az igen szelektív és energetikailag is kedvező „anion-nélküli” komplexképződést, extrakciót és transzportot, másrészt a ligandumnak kromofor tulajdonsága lévén a fenti folyamatok az igen érzékeny fotofizikai módszerekkel is követhetők²⁰.

Tavalyelőtt magyar kutatók röntgendiffrakciós vizsgálatok alapján igazolták, hogy a **15** piridono-18-korona-6 éter nemcsak fémionokkal, de protonált primer aminokkal is stabil komplexet képez. A 7. ábrán látható, hogy a **15** ligandum, amely egyébként szabad formában ugyancsak röntgendiffrakcióval korábban igazolt piridon tautomer formában van jelen¹⁹, benzil-amin-hidrogén-perkloráttal (BA-tal), ill. (*R*)-1-feniletillamin-hidrogén-perkloráttal ((*R*)-PEA-tal) képzett komplexében hidroxipiridin tautomerré alakul, így lehetőség van az ammóniumsó három protonjának hárompontos hidrogénkötést létrehozni a makrociklus piridin nitrogénje és két alternáló oxigénje között²¹.

Az utóbbi megfigyelés ösztönözte a magyar kutatókat arra, hogy a **15** ligandum szerkezetéhez hasonló, de enantiomertiszta királis lipofil makrociklusokat (*R,R,R,R*)-**18**-at és (*S,S,S,S*)-**19**-et (ld. 8. ábra) állítsanak elő, amelyek alkalmasak lehetnek racém, protonált primer aminok rezolválására enantioszelektív komplexképzés és/vagy extrakció és/vagy transzport segítségével²¹.

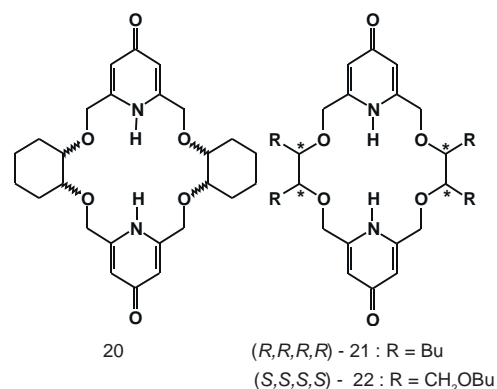


7. Ábra. A 15 piridono-18-korona-6 éter BA-tal és (*R*)-PEA-tal alkotott komplexének szerkezete



8. Ábra. Piridon egységet tartalmazó enantiomertiszta királis koronaéterek

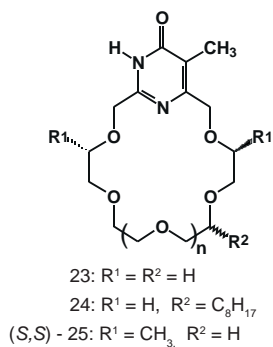
Kétértékű fémek szelektív komplexképzésének és/vagy extrakciójának és/vagy transzportjának tanulmányozása céljából Bradshaw és munkatársai előállították a két piridon egységet tartalmazó **20** deprotonálható lipofil koronaétert (ld. 9. ábra) *mezo* és *racém* vegyületek keverékéként²².



9. Ábra. Bisz-piridono-18-korona-6 éter típusú deprotonálható ligandumok

Tavaly magyar kutatók a **20** makrociklussal analóg szerkezetű, de enantiomertiszta királis, deprotonálható, lipofil bisz-piridono-18-korona-6 éterek ((*R,R,R,R*)-**21** és (*S,S,S,S*)-**22**, ld. 9. ábra) előállításáról is beszámoltak²³. Redd és munkatársai 1998-ban számoltak be a **23** akirális, a **24** racém és az (*S,S*)-**25** enantiomertiszta pirimidon egységet tartalmazó 18-korona-6 éter típusú ligandumok (ld. 10. ábra) előállításáról és vizsgálatáról.

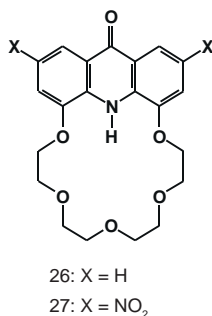
A pirimidon egységet tartalmazó **23**-(*S,S*)-**25** ligandumok pK_s értékei 8,5 körül vannak, tehát jóval erősebb savak, mint a piridon egységet hordozó analogonok. Ennek az a következménye, hogy a primer aminokat is protonálják, és azokat primer ammóniumsókká alakítva stabil komplexet



10. Ábra. Pirimidon egységet tartalmazó deprotonálható koronaéterek

képeznek velük. Ezért nem meglepő, hogy az (S,S)-**25** királis enantiomertiszta makrociklus nemcsak az 1-(1-naftil)-etilamin-hidrogén-perkloráttal, hanem az 1-(1-naftil)-etilaminval szemben is figyelemreméltó enantioszelektivitást mutat.

Redd és munkatársai azt is igazolták, hogy szilárd fázisban a **23** ligandum a 10. ábrán bemutatott tautomer formában van jelen, míg oldatban mindkét pirimidon tautomerje (tehát az a tautomer forma is, amikor a proton a makrogyűrű üregének középpontja felé irányul) kimutatható²⁴. Ígéretes deprotonálható koronaéterek közé sorolhatók az akridon, ill. a dinitroakridon egységet tartalmazó **26**, ill. **27** ligandumok (ld. 11. ábra).

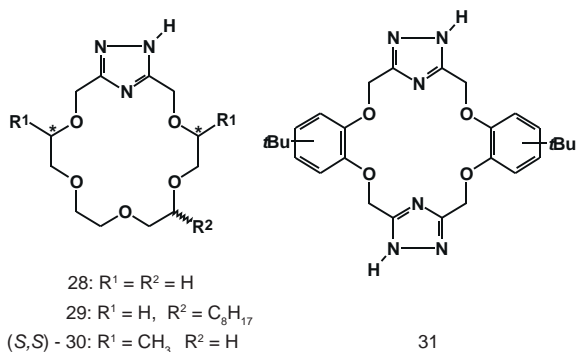


11. Ábra. Akridon, ill. dinitroakridon egységet tartalmazó makrociklusok

Ezeknek a makrociklusoknak két előnyös tulajdonságuk is van a piridon, ill. a pirimidon egységet tartalmazó társaikkal szemben. Egyrészt ezek a ligandumok fluoro-, ill. kromogének, így komplexképzésük az igen érzékeny fotofizikai módszerekkel is jól vizsgálhatók, másrészt, hogy jóval merevebb konformációval rendelkeznek; következésképpen szelektivitásuk is várhatóan nagyobb lesz⁸.

2.3. Triazol egységet tartalmazó deprotonálható koronaéterek

Az egy triazol egységet tartalmazó deprotonálható koronaéterek esetében a **28** akirális²⁵, a **29** racém²⁶ és az (S,S)-**30** enantiomertiszta²⁵ koronaétert szintén előállították. Ezen ligandumok pK_s értékei 9,5 körül vannak, és jóllehet a röntgenkristallográfiai vizsgálatok szerint szilárd fázisban semleges kémhatás esetén a savanyú proton a 12. ábrán bemutatottak szerint helyezkedik el, a deprotonálódás után keletkező anion a makrociklus részévé válik²⁵.

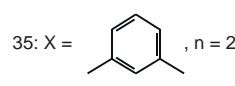
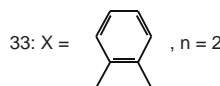
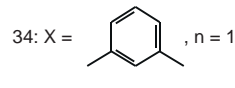
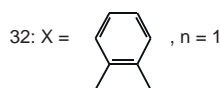
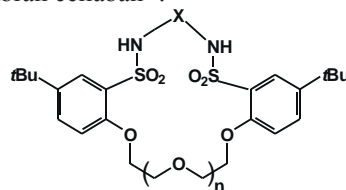


12. Ábra. Triazol egységet tartalmazó makrociklusok

Az oktílesoportot tartalmazó lipofil **29** triazolo-ligandum a várákozásnak megfelelően a **16** piridon egységet tartalmazó analogonhoz képest alacsonyabb pH -jú adófázis esetén is már jelentősen transzportál alkálifémionokat az 1. ábrán vázolt folyadékmembrán cellában, de K⁺ ionra nézve annál jóval kisebb szelektivitást mutat¹¹. A **31** lipofil bis-triazolo-18-korona-6 éter típusú deprotonálható ligandum szuperkritikus széndioxidval végzett extrakciós kísérletekben kitűnő szelektivitást mutat Hg²⁺ ionra más fémionokkal szemben²⁷.

2.4. Szulfonamid egységet tartalmazó deprotonálható koronaéterek

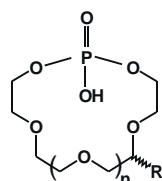
Biernat és munkatársai olyan deprotonálható koronaéterek előállításáról és vizsgálatáról számoltak be, amelyek makrogyűrűjében két szulfonamid egység található (ld. 13. ábra)^{28,29}. Ezen makrociklusok pK_s értéke 9, pK_s értéke pedig 12 körül van, és a **32** ligandum 14-es pH -jú adófázis esetén, amikor is az túlnyomórészt dianionként van jelen, kitűnő szelektivitással transzportál K⁺ ionokat a többi alkálifémionokkal szemben az 1. ábrán bemutatott folyadékmembrán cellában³⁰.



13. Ábra. Szulfonamid egységet tartalmazó deprotonálható koronaéterek

2.5. Dialkil-hidrogén-foszfát egységet tartalmazó koronaéterek

Bradshaw és munkatársai által előállított dialkil-hidrogén-foszfát egységet tartalmazó ligandumok³¹ (ld. 14. ábra) igen savanyú protont tartalmaznak.



- 36: $n = 1$, $R = H$
 37: $n = 1$, $R = C_6H_{17}$
 38: $n = 2$, $R = H$
 39: $n = 2$, $R = C_8H_{17}$
 40: $n = 2$, $R = C_{10}H_{21}$
 41: $n = 2$, $R = C_{16}H_{33}$

14. Ábra. Dialkil-hidrogén-foszfát egységet tartalmazó koronaéterek

A **40** ligandum pK_s értéke például 70 % dioxán-30 % víz elegyben 4,43 -nak adódott³². A **39-41** lipofil deprotonálható ligandumok a várakozásnak megfelelően már viszonylag alacsony pH -jú adófázis esetén is szelektíven transzportáltak K^+ ionokat az 1. ábrán bemutatott folyadékmembrán cellában az energetikailag igen kedvező „anion nélküli” mechanizmus szerint, különösen savas szedőfázis alkalmazásakor. A legnagyobb szelektivitást az oktilcsoporttal szubsztituált **39** makrociklus mutatta K^+ ionra a többi alkáli- és alkáliföldfém-ionokkal szemben³².

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramoknak a kutatás pénzügyi támogatását (T-038393), valamint az Oktatási Minisztériumnak a posztdoktori ösztöndíjat (PAL 11/2003).

Hivatkozások

- Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Izatt, S. R.; Bedke, K.; Astin, M. S.; Izatt, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3399.
- Chen, Z.; Echegoyen, L. Redox-Active Polyether Ligands: Toward Metal Ion Isotopic Separations, *In Crown Compounds: Toward Future Applications*; Cooper, S. R., Ed.; VCH: New York, **1992**; pp. 207-233.
- Shinkai, S. *Pure & Appl. Chem.* **1987**, *39*, 425.
- Shinkai, S.; Kazufumi, T.; Manabe, O.; Kojiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4458.
- McDaniel, C. W.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Heterocycles* **1990**, *30*, 665.
- Bartsch, R. A. *ACS Symposium Series* **1999**, *716*, 146.; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 201386.
- Bradshaw, J. S. *J. Incl. Phenom. Mol. Rec. Chem.* **1997**, *29*, 221.
- Huszthy, P.; Vermes, B.; Báthori, N.; Czugler, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9371.
- Izatt, R. M.; LindH, G. C.; Bruening, R. L.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Bradshaw, J. S.; Christensen, J. J. *Anal. Chem.* **1988**, *60*, 1694.
- Hamilton, A. D. Hydrogen Bonding in Biological and Artificial Molecular Recognition *In Advances in Supramolecular Chemistry*; Gokel, G. W., Ed.; JAI Press: Greenwich, **1990**; Vol. 1, pp. 1-64.
- Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.; Huszthy, P.; Nakatsuji, Y.; Biernat, J. F.; Koyama, H.; McDaniel, C. W.; Wood, S. A.; Nielsen, R. B.; LindH, G. C.; Bruening, R. L.; Lamb, J. D.; Christensen, J. J. *Studies in Organic Chemistry* **1987**, *31*, 553.
- Ulewicz, M.; Walkowiak, W.; Jang, Y.; Kim, J. S.; Bartsch, R.

- Anal. Chem.* **2003**, *75*, 2276.
- Inokuma, S.; Funaki, T.; Hara, D.; Nishimura, J. *Heterocycles* **2004**, *63*, 333.
- Huber, V. J.; Ivy, S. N.; Lu, J. P.; Bartsch, R. A. *J.C.S. Chem. Commun.* **1997**, 1499.
- Tong, A. J.; Song, Y. S.; Li, L. D.; Hayashita, T.; Teramae, N.; Park, C.; Bartsch, R. A. *Anal. Chim. Acta* **2000**, *57*, 420.
- Talanova, G. G.; Hwang, H. S.; Talanov, V. S.; Bartsch, R. A. *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 5260.
- Inerowicz, H. D. *J. Incl. Phenom. Macrocy. Chem.* **2001**, *39*, 211.
- Black, D.; Blake, A. J.; Finn, R. L.; Lindoy, L. F.; Nezhadili A.; Rougnaghi, G.; Tasker, P. A.; Schröder, M. *Chem Commun.* **2002**, 340.
- Nakatsuji, Y.; Bradshaw, J. S.; Tse, P. K.; Arena, G.; Wilson, B. E.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M. *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1985**, 749.
- Huszthy, P.; Kertész, J.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.; Redd J. T. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 1259.
- Gerencsér, J.; Báthori, N.; Czugler, M.; Huszthy, P.; Nógrádi, M. *Tetrahedron. Asymmetry* **2003**, *14*, 2803.
- Bradshaw, J. S.; Krakowiak, K. E.; Huszthy, P.; Izatt, R. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 773.
- Gerencsér, J.; Huszthy, P.; Nógrádi, M. *ARKIVOC* **2004**, vii, 7.
- Redd, J. T.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Izatt, R. M.; Dalley, N. K. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 1.
- Bradshaw, J. S.; Nielsen R. B.; Tse, P. K.; Arena, G.; Wilson, B. E.; Dalley, N. K.; Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 361.
- Bradshaw, J. S.; McDaniel, C. W.; Skidmore, B. D.; Nielsen, R. B.; Wilson, B. E.; Dalley N. K.; Izatt, R. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1085.
- Wang, S.; Elshani, S.; Wai, C. M. *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 919.
- Biernat, J. F.; Bradshaw, J. S.; Wilson, B. E.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1667.
- Bradshaw, J. S.; Koyama, H.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.; Biernat, J. F.; Bochenska, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 1077.
- 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.
- Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Izatt, R. M. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, *23*, 1673.
- Izatt, R. M.; LindH, G. C.; Huszthy, P.; Clark, G. A.; Buening, L. R.; Bradshaw, J. S.; Christensen, J. J. *J. Incl. Phenom. Mol. Recog. Chem.* **1989**, *7*, 501.

Proton-ionizable crown ethers

In order for an ionophore (a crown ether for example) to perform a practically useful, so-called "active transport" (i.e. transport against the concentration gradient) across the membrane of an aqueous source phase/lipophilic membrane/aqueous receiving phase system, it should possess a relatively high ion-binding ability at the source phase/membrane phase interface, and have a relatively low ion-binding ability at the membrane phase/receiving phase interface. The solution for this seemingly contradictory requirement is to engineer into the ionophore a so-called "switching mechanism" which can create two different binding states. These two states can be reversibly interconverted by external forces such as redox, light, temperature and pH gradients.

Proton-ionizable crown ethers having a pH switching mechanism have attracted the attention of many researchers, because at higher pH than their pK_s values they are mostly ionized to ligand anions which increase the cation-ligand complex stability with enhancement of selectivity, and avoid the need for a counter anion in cation transport through different membrane systems or in

solvent extraction. The latter factor is of immense importance to potential practical application in separations in which hydrophilic aqueous phase anions, such as chloride, nitrate and sulfate, would be involved. The transport of cations in most of these cases is pH dependent so that transport can be turned on and off by adjusting the pH . The proton-ionizable macrocyclic carriers should have lipophilic substituents to ensure that they remain in the organic membrane. Without a lipophilic substituent, no transport occurs, because the crown ether distributes into the aqueous phase so that it is not available as a carrier.

There is always a great desire to prepare proton-ionizable macrocyclic ligands with pK_a values that allow the transport of cations at relatively low (at around physiological pH value for example) pH values. These more acidic pH -switched ligands can also be used to transport some of the heavy metal cations, ammonium and primary organic ammonium ions at relatively low aqueous source phase pH values.

Proton-ionizable crown ethers can be divided into two classes:

1. Macrocycles possess the proton-dissociable group on a sidearm.
2. Ligands in which the proton-dissociable group is part of the macrocyclic ring (the complexation sphere).

Both classes (class 1. and class 2.) can be subdivided into smaller groups.

1.1. The pendant side arm contains sulfonic acid, phosphonic acid diester and carboxylic acid proton-dissociable groups.

1.2. Crown ethers containing *N*-sulfonyl-carboxamide proton-ionizable groups.

1.3. Lariat ethers with picrylamino chromogenic proton dissociable sidechains.

2.1. Crown ethers containing phenolic hydroxyl groups directed into the cavity.

2.2. Ligands with pyridone, pyrimidone and acridone subcyclic units.

2.3. Macrocycles containing the triazole unit in the macrocyclic ring.

2.4. Crown ethers with sulfonamide groups in the coordination sphere.

2.5. Ligands containing the dialkylhydrogenphosphate moiety.