

Fentiazin egységet tartalmazó szenzor- és szelektormolekulák szintézise és molekuláris felismerőképességük vizsgálata

KORMOS Attila és HUSZTHY Péter*

Budapest Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Szent Gellért tér 4., 1111 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

Napjainkban az egyre szigorúbb követelmények egyre szelektívebb analitikai módszereket igényelnek, például a klinikai kémiában, az ipar számos területén, vagy a környezetvédelemben. Megoldást jelenthet erre a problémára a szelektív komplexképzési tulajdonságokkal rendelkező szenzor- és szelektormolekulák kifejlesztése. Utóbbiak működésének alapja a molekuláris felismerés jelensége, mely során egy gazdamolekula az öt körülvevő molekulahalmazból kiválaszt egy vendégmolekulát, és egy másodlagos kötőerőkkel összetartott komplexet alkot vele.

Az első szintetikus gazdamolekulákat, a koronaétereket Pedersen fedezte fel 1967-ben, amikor melléktermékként izolálta a dibenzo-18-korona-6-étert.¹ A koronaéterek szelektivitása növelhető a gyűrű merevségének növelésével, mivel ekkor a gazdamolekula bizonyos vendégmolekulákkal szemben előrendezetté válik, ami azt jelenti, hogy a komplex kialakításához kisebb konformációváltozásra van szükség. A makrociklus merevebbé tétele megvalósítható például triciklusos heterociklusos vegyületek beépítésével.²⁻¹² A kutatócsoportunkban folyó triciklusos heteroaromás egységet tartalmazó koronaéterek előállítását és vizsgálatát célzó kutatások⁸⁻¹² folytatásaként figyelmünk a fentiazin felé fordult. A fentiazin NH-csoportjának koordinációs tulajdonságait nemcsak az aromás gyűrűk szubsztitúciójával, hanem a kénatom oxidációs állapotának változtatásával is lehet módosítani. A szakirodalomban közölték néhány fentiazin egységet tartalmazó koronaéter előállítását,¹³⁻¹⁵ azonban ezen származékok makrogyűrűjének koordinációs szférájában a fentiazin nitrogénatomja nem vesz részt.

Bár az anionok komplexálására alkalmas szintetikus receptormolekulák az első koronaéterekkel egyidőben már igen korán megjelentek,^{16,17} az anionszenzorok fejlődése jóval lassabb volt a kationok, illetve semleges molekulák komplexálására alkalmas ligandumokéhoz képest. Az utóbbi évtizedben azonban ez a kutatási terület is gyors fejlődésnek indult. Az anionszenzorok egyik csoportját a viszonylag savanyú NH-csoportot tartalmazó semleges molekulák alkotják, melyek az anionokat hidrogénkötéssel komplexálják.¹⁸⁻²⁴ A megfelelő helyzetbe bevitt elektronszívó szubsztituensek segítségével a szenzormolekulákban lévő NH-csoportok polaritása tovább növelhető. A nagyfokú polarizáció nemcsak erősebb hidrogénkötéseket eredményezhet, hanem azt is, hogy egy-egy bázikus anion deprotonálhatja a savasabb származékot. Amennyiben egy anion deprotonálja az anionszenzort, akkor a ligandum egyszerű sav-bázis indikátorként viselkedik, és a szelektivitás főleg az anion bázicitásától függ, a

szelektivitás azonban növelhető a kötőhelyek számának és térbeli elhelyezkedésének változtatásával.^{25,26}

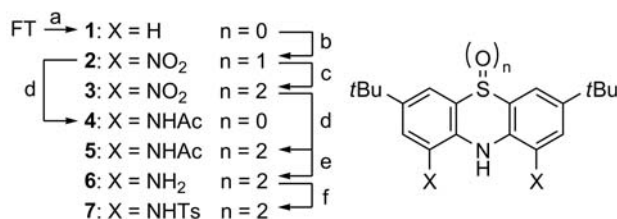
Az anionszenzorok között több enantioszelektív receptormolekulára is találhatunk példát. Az eddig közölt származékokban a kiralitást hordozó egységek a leggyakrabban aminosavak, BINOL-, illetve szteroid-származékok,^{27,28} emellett néhány cukor egységet tartalmazó anionszenzor is ismert az irodalomban.^{29,30}

Doktori munkám során célul tűztük ki fentiazin egységet tartalmazó koronaéterek előállítását. A szintézis során olyan származékokhoz jutottunk, mely alkalmas fentiazin egységet tartalmazó anionszenzorok előállítására. Az új potenciális szenzormolekulák szintézisén túl célul tűztük ki azok komplexképzési tulajdonságainak vizsgálatát UV-látható spektroszkópiával.

2. A fentiazin egységet tartalmazó koronaéterek és anionszenzorok előállítása

2.1. A koronaéterek előállításához szükséges prekurzorok szintézise

A makrociklizációhoz szükséges 1,9-diszubsztituált fentiazinok előállítása több úton lehetséges. Egyrészt a megfelelő funkciós csoportokat tartalmazó vegyületekből kiindulva a fentiazin egység utólagos kialakításával, másrészt fentiazinból kiindulva aromás elektrofil szubsztitúciós reakciók segítségével. Mivel a fentiazin aromás elektrofil szubsztitúciós reakcióiban először mindig 3,7-diszubsztituált származékok keletkeznek főtermékként, így 1,9-diszubsztituált származékok előállításához védőcsoportot kell alkalmazni 3-as és 7-es helyzetben. Védőcsoportként *tert*-butilcsoportokat alkalmaztunk. Irodalmi módszer³¹ módosításával állítottuk elő fentiazinból kiindulva az **1** 3,7-di-*tert*-butilfentiazint,

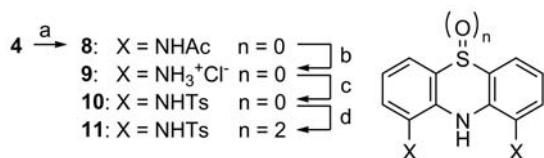


1. Ábra. A *tert*-butilcsoportot tartalmazó **7** tozilamid előállítása (FT: fentiazin; a: *t*BuCl, AlCl₃, CH₂Cl₂; b: AcONO₂, CH₂Cl₂; c: 30%-os vizes H₂O₂, AcOH; d: H₂, Pd/C, Ac₂O, AcOH; e: H₂, Pd/C, AcOH; f: TsCl, piridin).

* Tel.: +36-1-4631071; fax: +36-1-4633297; e-mail: huszthy@mail.bme.hu

melyet acetyl-nitráttal nitráltunk. Az így nyert **2** dinitrofentiazin-5-oxidot hidrogén-peroxiddal oxidálva kaptuk a **3** dinitrofentiazin-5,5-dioxidot. A két nitrovegyületet katalitikus hidrogénezéssel redukáltuk. Amennyiben a **2** dinitrofentiazin-5-oxidból indulunk ki, a nitrocsoportok mellett a fentiazin szulfonilcsoportja is redukálódik. Ismert, hogy a kénatomon oxidálatlan aminofentiazin származékok levegőn könnyen fentiazínium vegyületté oxidálódnak (ld. metilénkék példája). Ennek elkerülésére a szulfoxidból kiinduló redukción ecetsavanhidrid jelenlétében végeztük, így jutottunk a kénatomján oxidálatlan **4** fentiazin-diacetamidhoz. Amennyiben a **3** dinitrofentiazin-5,5-dioxidot alakítjuk tovább, a fentiazin szulfonilcsoportja nem redukálódik, és ebben az esetben már a szabad amin is stabil levegőn. A redukción mind ecetsavanhidrid jelenlétében, mind ecetsavanhidrid távollétében elvégezve kaptuk az **5** 5,5-dioxidofentiazin-diacetamidot, illetve a **6** diaminofentiazin-5,5-dioxidot. A **6** diamint tozilezve olyan származékot nyerhetünk, mely fentiazin egységet tartalmazó koronaéter közvetlen prekuzora lehet. A reakciót piridin oldószerben, két ekvivalens tozil-kloriddal végezve sikerült előállítanunk a kívánt **7** ditozilamidot (1. ábra).³³

Ahhoz, hogy a későbbiekben a fentiazin aromás gyűrűire különböző szubsztituenseket tudjunk vinni, szükséges a *tert*-butilcsoportok eltávolítása. A *tert*-butilcsoportok eltávolítását Friedel–Crafts típusú átalkilezéssel végeztük. A **4** diacetamidot alumínium-klorid és fenol jelenlétében forralva regáltattuk, majd az így nyert **8** *tert*-butilcsoportokat nem tartalmazó diacetamidot 20%-os vizes sósavban forralva jutottunk a **9** sósavas sóhoz. A fentebb említett oxidációra való érzékenysége miatt a szabad amin a további reakciók során csak a reakcióelegyben szabadítottuk fel. A **9** sósavas sót piridinben tozil-kloriddal reagáltattuk, majd a kapott **10** ditozilamidot *meta*-klórperbenzoesavval oxidálva jutottunk a **11** ditozilamidhoz (2. ábra).³³ A **7** és **11** tozilamidok fentiazin egységet tartalmazó koronaéterek lehetséges prekuzorai.



2. Ábra. A *tert*-butilcsoportot nem tartalmazó **11** ditozilamid szintézise (a: AlCl_3 , fenol, toluol; b: 20%-os vizes sósav; c: TsCl , piridin; d: $m\text{CPBA}$, CH_2Cl_2).

2.2. Fentiazin egységet tartalmazó koronaéterek előállítása

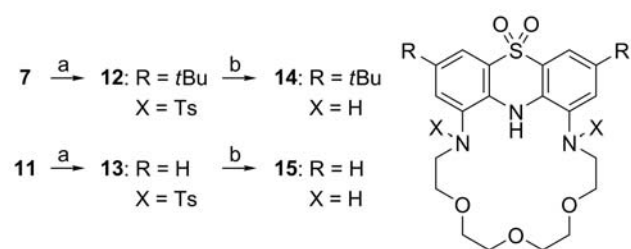
A **12** makrociklust koronaéterek előállítására bevált módszerrel állítottuk elő. A **7** ditozilamidot tetraetilnglikol-ditozilát és kálium-karbonát jelenlétében acetonitrilben forralva jutottunk a kívánt termékhez. Azonos körülmények között a *tert*-butilcsoportokat nem tartalmazó **11** ditozilamid esetén azonban nem sikerült a várt koronaétert (**13**) kinyerni. A reakciót más alkálifémiont tartalmazó bázisok (cézium-karbonát, kálium-*tert*-butilát) jelenlétében különböző oldószerekben (acetonitril, DMF, DMSO) elvégezve sem sikerült a kívánt makrociklust előállítani. Amennyiben Hünig-bázist (*N,N*-diizopropil-etilamint) alkalmaztunk a reakcióban különböző oldószerekben (dimetoxietán, diglim, acetonitril), sikerült a kívánt koronaétert izolálni. Legjobb

eredményt acetonitril oldószer alkalmazása esetén értünk el (3. ábra, 1. táblázat).

1. Táblázat. A makrociklizációs reakciók körülményei.

Kiinduló	R	bázis	oldószer	termelés
7	<i>t</i> Bu	K_2CO_3	MeCN	15%
11	H	K_2CO_3	MeCN	–
11	H	Cs_2CO_3	MeCN	–
11	H	K_2CO_3	DMF	–
11	H	KOtBu	DMF	–
11	H	KOtBu	DMSO	–
11	H	Hünig-bázis	dimetoxietán	14%
11	H	Hünig-bázis	diglim	6%
11	H	Hünig-bázis	MeCN	45%
7	<i>t</i> Bu	Hünig-bázis	dimetoxietán	8%
7	<i>t</i> Bu	Hünig-bázis	MeCN	52%

Mivel Hünig-bázist alkalmazva sikerült a **13** koronaétert előállítani, megvizsgáltuk, hogy a *tert*-butilcsoportokat tartalmazó **12** makrociklus szintézisének is alkalmazható-e az utóbbi bázis. Hasonló eredményt tapasztaltunk, acetonitril alkalmazva jó termeléssel tudtuk a **12** koronaétert kinyerni (3. ábra, 1. táblázat).³³

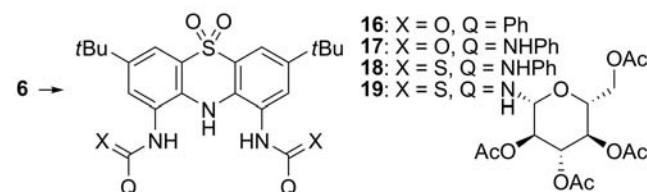


3. Ábra. A koronaéterek előállítása (a: a makrociklizációs reakciók körülményei az 1. táblázatban találhatóak; b: $\text{Na}(\text{Hg})$, Na_2HPO_4 , MeOH).

A **12** és **13** koronaéterek tozilcsoportjait nátrium-amalgám segítségével távolítottuk el, így jutottunk a **14** és **15** szekunder aminocsoportokat tartalmazó makrociklusokhoz (3. ábra).³³

2.3. Az anionszenzorok szintézise

A **6** diamint benzoil-kloriddal (BzCl-dal) piridinben acilezve állítottuk elő a **16** dibenzamidot.³² Fenilizocianáttal és fenilzotiocianáttal reagáltatva a **6** diamint a **17** karbamidhoz és a **18** tiokarbamidhoz jutottunk, melyek több kötőhellyel rendelkeznek, és így várhatóan



4. Ábra. Az anionszenzorok szintézise (reagensek: BzCl, illetve a megfelelő izocianát vagy izotiocianát, piridin oldószerben).

stabilabb komplexet képeznek anionokkal.³⁴ A **6** diamint tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-izotiocianáttal reagáltatva állítottuk elő a **19** tiokarbamidot, mely királis karboxilátok enantiomerjeinek megkülönböztetésére lehet alkalmas.³⁵

3. Az anionszenzorok komplexképzési tulajdonságainak vizsgálata

A lehetséges szenzormolekulák (**5**, **16**–**19**) komplexképzési tulajdonságait UV-látható spektroszkópiával vizsgáltuk acetonitril oldószerben.

3.1. A **5** acetamid és a **16** benzamid anionokkal szemben mutatott viselkedése

Az **5** acetamid és a **16** benzamid anionokkal szemben mutatott viselkedését fluorid, klorid, bromid, jodid, hidrogén-szulfát, dihidrogén-foszfát és acetát jelenlétében vizsgáltuk (5. ábra, 2. táblázat).³² Míg az **5** acetamid hidrogénkötéses komplexet képzett kloriddal, addig fluorid, acetát és dihidrogén-foszfát jelenlétében mindkét szenzormolekula esetében deprotonálódást tapasztaltunk. Az **5** acetamid fluoriddal történő titrálása során a komplexképzésre jellemző sávot is megfigyeltük. Mindkét szenzormolekula esetén sikerült ecetsav jelenlétében visszaszorítani a deprotonálódást az acetáttal történő komplexképződés javára.

2. Táblázat. Az **5** és **16** szenzormolekulák komplexképződésének (K_1) és a deprotonálódásának (K_2) egyensúlyi állandói különböző anionok esetén.

	5		16	
	log K_1	log K_2	log K_1	log K_2
F ⁻	5,13	5,28	–	6,05
Cl ⁻	3,83	–	–	–
H ₂ PO ₄ ⁻	–	-1,05	–	-0,52
AcO ⁻	3,52 ^a	0,67	^b	0,94

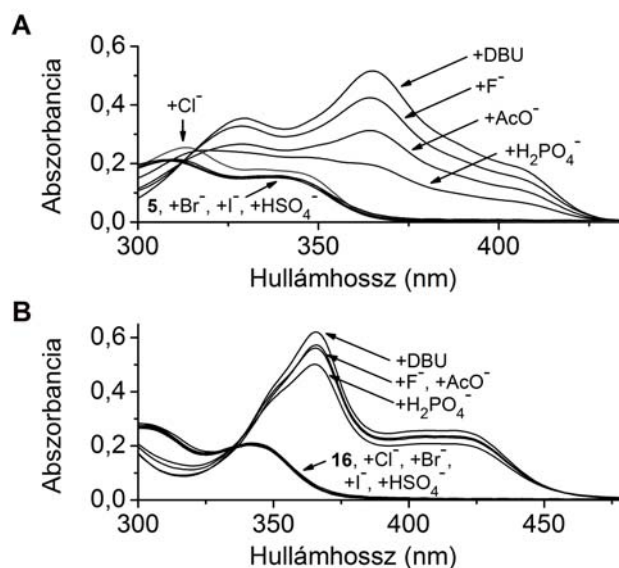
^aEcetsav jelenlétében acetáttal végzett titrálásból számított érték

^bAz ecetsav jelenlétében acetáttal kapott titrálási spektrumsorozatot nem sikerült megfelelően illeszteni

3.2. Karbamid és tiokarbamid egységet tartalmazó szenzormolekulák (**17** és **18**) komplexképzési tulajdonságainak vizsgálata

A **17** karbamid és a **18** tiokarbamid anionokkal szemben mutatott viselkedését fluorid, klorid, bromid, jodid, hidrogén-szulfát, szulfát, dihidrogén-foszfát, nitrát és acetát jelenlétében vizsgáltuk (3. táblázat).³⁴ Míg a legtöbb anion esetében egyszerű komplexképződést tapasztaltunk, addig fluorid és acetát hozzáadására deprotonálódásra jellemző spektrális változást figyeltünk meg. Az így kapott spektrumok azonban nem egyeztek meg a deprotonált szenzormolekulák spektrumával (6. ábra). Ez alapján arra következtettünk, hogy a deprotonált szenzormolekulák anionnal alkotott komplexei keletkeztek. Ezt a **17** karbamid esetén röntgendiffrakciós vizsgálattal is sikerült alátámasztani (6. ábra).³⁴

Mivel a fenti eredmények azt mutatták, hogy fluorid és acetát esetén az anion feleslege deprotonálta a semleges receptor-anion komplexet, megvizsgáltuk, hogy a DBU-val vagy tetrabutillammónium-hidroxiddal deprotonált receptormolekulák képesek-e komplexet képezni anionokkal.



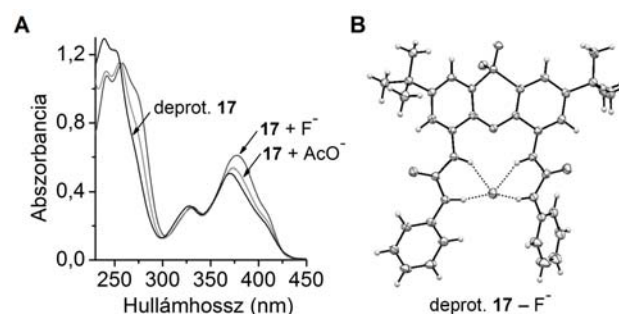
5. Ábra. Az **5** acetamid és a **16** benzamid (20 μ M, A: **5**, B: **16**) oldatának spektrális változásai különböző anionok (4 ekv. F⁻, AcO⁻ és H₂PO₄⁻, valamint 100 ekv. Cl⁻, Br⁻, I⁻ és HSO₄⁻) hatására acetonitril oldószerben.

3. Táblázat. A **17**, **18**, deprotonált **17** és deprotonált **18** szenzormolekulák egyensúlyi állandói különböző anionok esetén^a

	17		18	
	log K_1	log K_2	log K_1	log K_2
F ⁻	>8	>8	^b	^b
Cl ⁻	5,99	–	4,45	–
Br ⁻	4,60	–	3,28	–
I ⁻	–	–	–	–
NO ₃ ⁻	3,23	–	–	–
HSO ₄ ⁻	4,51	–	3,26	–
SO ₄ ²⁻	6,72	–	6,28	–
H ₂ PO ₄ ⁻	7,51	–	6,17	–
AcO ⁻	7,57	5,61	6,44	3,87

^a $K_1 = [LHX^-] / ([LH][X^-])$, $K_2 = [LX_2^-] / ([L^-][X^-])$

^b a titrálási spektrumsorozatot nem lehetett megfelelően illeszteni



6. Ábra. A deprotonált **17** oldatának (20 μ M) spektruma és a fluorid- és acetáttal történő titrálások végpontját jelző spektrumok (A), a **17** karbamidból tetrabutillammónium-fluorid jelenlétében készült kristály aszimmetrikus egységének szerkezete (B, a tetrabutillammónium ellenionokat az áttekinthetőség érdekében nem tüntettük fel).

A deprotonált receptormolekulák oldatához tetrabutillammónium-fluoridot, illetve -acetátot adagolva a komplexképződésre jellemző spektrális változásokat tapasztaltunk. A fluorid erősen, az acetát valamivel gyengébben kötődött a deprotonált molekulákhoz (3. táblázat).

3.3. Glükóz egységet tartalmazó tiokarbamid (19) enantioszelektivitásának vizsgálata

A **19** acetilezett glükóz egységeket tartalmazó tiokarbamid enantioszelektivitását mandulasav ($\Delta\log K=0,19$), *tert*-butoxikarbonil-védett fenilglicin ($\Delta\log K=0,22$), *tert*-butoxikarbonil-védett fenilalanin ($\Delta\log K=0,09$), valamint *tert*-butoxikarbonil-védett alanin ($\Delta\log K=0,04$) tetrabutilammónium sóinak enantiomerjei között vizsgáltuk. A nitrogéneken lévő védőcsoportnak az enantioszelektivitásra gyakorolt hatását *N*-védett fenilglicin tetrabutilammónium-sók esetén tanulmányoztuk. A vizsgálatokat formil- ($\Delta\log K=0,05$), acetyl- ($\Delta\log K=0,18$), valamint pivaloilcsoportot ($\Delta\log K=0,22$) tartalmazó fenilglicin-származékok tetrabutilammónium sóinak enantiomerjeivel végeztük el.³⁵ Megállapítható, hogy a védőcsoport térkitöltésének a növekedésével nőtt az enantioszelektivitás.

4. Összefoglalás

Sikeresen szintetizáltunk fentiazin egységet tartalmazó koronaétereket, anionszenzorokat, valamint ezek prekursorait. A **14** és **15** makrociklusok szekunder aminocsoportjai lehetőséget nyújtanak arra, hogy ezeket alkilezve, illetve acilezve különböző célokra alkalmas új szenzor- és szelektormolekulákat állíthassunk elő.

Az **5** és **16–18** szenzormolekulák anionokkal szemben mutatott viselkedését vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy a több kötőhellyel rendelkező **17** karbamid és **18** tiokarbamid kedvezőbb komplexképzési tulajdonságokkal rendelkezik, fluoriddal és acetáttal még a deprotonált formáik is képesek komplexet képezni.

A **19** glükóz egységeket tartalmazó tiokarbamid a vizsgált optikailag aktív karboxilátok enantiomerjeivel szemben közepes szelektivitást mutatott.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik az OTKA Irodának a kutatás pénzügyi támogatását (K 81127 és PD 104618).

Hivatkozások

- Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495–2496; 7017–7036.
- Cox, B. G.; Hurwood, T. V.; Prodi, L.; Montalti, M.; Bolletta, F.; Watt, C. I. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 289–296.
- Li, F.; Delgado, R.; Coelho, A.; Drew, M. G. B.; Félix, V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8550–8558.
- Mateus, P.; Li, F.; Esteves, C. V.; Delgado, R.; Brandão, P.; Félix, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 4700–4708.
- Chandler, C. J.; Deady, L. W.; Reiss, J. A.; Tzimos, V. J. *Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1017–1019.
- Wang, T.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Kou, X.; Dalley, K.; Izatt, R. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1–10.
- Aragoni, M. C.; Arca, M.; Bencini, A.; Biagini, S.; Blake, A. J.; Caltagirone, C.; Demartin, F.; De Filippo, G.; Devillanova, F. A.; Garau, A.; Gloe, K.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Valtancoli, B.; Wenzel, M. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8391–8404.
- Huszthy, P.; Samu, E.; Vermes, B.; Mezey-Vándor, G.; Nőgrádi, M.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1491–1504.
- Samu, E.; Huszthy, P.; Somogyi, L.; Hollósi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2775–2795.
- Huszthy, P.; Köntös, Z.; Vermes, B.; Pintér, Á. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4967–4975.
- Szalay, L.; Farkas, V.; Vass, E.; Hollósi, M.; Móczár, I.; Pintér, Á.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1487–1493.
- Kertész, J.; Móczár, I.; Kormos, A.; Baranyai, P.; Kubinyi, M.; Tóth, K.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 684–689.
- Iqbal, N.; Ueno, Y. *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 199–201.
- Iqbal, N.; Kando, T.; Kato, T.; Ueno, Y. *Pharmazie* **1992**, *47*, 554–554.
- Radutiu, A. C.; Baciú, I.; Caproiu, M. T.; Draghici, C.; Beteringhe, A.; Ionita, G.; Ionita, P.; Spataru, T.; Spataru, N.; Baratoiu, R. D.; Contantinescu, T.; Balaband, A. T. *Arkivoc*, **2009**, (xiii), 342–362.
- Shriver, D. F.; Biallas, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1078–1081.
- Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2431–2432.
- Gale, P. A. In *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*; Atwood, J. L.; Steed, J. W. Eds.; Marcel Dekker: New York, NY, 2004; Vol. 1.; pp 31–41.
- Li, A.-F.; Wang, J.-H.; Wang, F.; Jiang, Y.-B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3729–3745.
- Amendola, V.; Fabbrizzi L.; Mosca, L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3889–3915.
- Sessler, J. L.; Camiolo S.; Gale, P. A. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 17–55.
- Gale, P. A. *Chem. Commun.* **2008**, 4525–4540.
- García-Garrido, S. E.; Caltagirone, C.; Light, M. E.; Gale, P. A. *Chem. Commun.* **2007**, 1450–1452.
- Thangadurai, T. D.; Singh, N. J.; Hwang, I.-C.; Lee, J. W.; Chandran R. P.; Kim, K. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5461–5464.
- Amendola, V.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi L.; Licchelli, M. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 343–353.
- Amendola, V.; Bonizzoni, M.; Esteban-Gómez, D.; Fabbrizzi, L.; Licchelli, M.; Sancenón F.; Taglietti, A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1451–1470.
- Stibor, I.; Zlatušková, P. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *255*, 31–63.
- Dieng, P. S.; Sirlin, C. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, *11*, 3334–3348.
- Kim, Y. K.; Lee, H. N.; Singh, N. J.; Choi, H. J.; Xue, J. Y.; Kim, K. S.; Yoon, J.; Hyun, M. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 301–304.
- Choi, M. K.; Kim, H. N.; Choi, H. J.; Yoon, J.; Hyun, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4522–4525.
- Greci, L.; Mar'in, A.; Stipa, P.; Carloni, P. *Polym. Degrad. Stab.* **1995**, *50*, 305–312.
- Kormos, A.; Móczár, I.; Sveiczter, A.; Baranyai, P.; Párkányi, L.; Tóth, K.; Huszthy, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7063–7069.
- Kormos, A.; Sveiczter, A.; Földi, T.; Rohoncz, Á.; Huszthy, P. *Arkivoc* **2013**, közlésre elfogadva
- Kormos, A.; Móczár, I.; Pál, D.; Baranyai, P.; Holczbauer, T.; Palló, A.; Tóth, K.; Huszthy, P. közlésre beküldve
- Kormos, A.; Móczár, I.; Pál, D.; Baranyai, P.; Kupai, J.; Tóth, K.; Huszthy, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 62–65.

Synthesis and molecular recognition studies of sensor and selector molecules containing a phenothiazine unit

Since Pedersen's first crown ethers,¹ many derivatives of those have been prepared with different applications. The selectivity of crown ethers can be enhanced by making the macrocycle more

rigid, which can be achieved for example by incorporating tricyclic heterocycles in the macroring.²⁻¹² In continuation of our research on crown ethers containing tricyclic ring systems,⁸⁻¹² our attention turned toward phenothiazine. The coordinative properties of the nitrogen of phenothiazine can not only be modified by substitution in the aromatic rings, but also by changing the oxidation state of the sulfur atom making it a promising building element of new macrocycles. There are some crown ethers containing phenothiazine units reported in the literature,¹³⁻¹⁵ but there is no example in which the heteroatom (N or S atom) of the phenothiazine unit is part of the macroring.

Although the first synthetic anion receptors already appeared in the late '60s,^{16,17} the development of host molecules for anion recognition was much slower than that for cations. However, the field of anion sensors has expanded notably in the past decade. One of the main groups of anion receptors consists of neutral molecules, which bind anions *via* hydrogen bond formation (often accompanied by deprotonation).¹⁸⁻²⁶ There are also many examples for enantioselective anion sensors,²⁷⁻³⁰ among them some derivatives containing sugar units.^{29,30}

The aim of my PhD work was the synthesis of crown ethers containing a phenothiazine unit in which the NH group of the phenothiazine is part of the macroring. Further goal of my work was the synthesis and molecular recognition studies of anion receptor molecules having a phenothiazine unit.

Electrophilic aromatic substitution reactions of phenothiazine take place first in positions 3 and 7, so these positions were protected by *tert*-butyl groups to make possible to synthesize 1,9-disubstituted derivatives needed for the preparation of the appropriate crown ethers. The reported³¹ phenothiazine derivative **1** protected by *tert*-butyl groups in positions 3 and 7 was prepared by an improved procedure using *tert*-butyl chloride and aluminium chloride in dichloromethane. Di-*tert*-butylphenothiazine **1** was then nitrated using acetyl nitrate in dichloromethane to give dinitrophenothiazine 5-oxide **2**. The latter phenothiazine derivative was oxidized to dinitrophenothiazine 5,5-dioxide **3** with hydrogen peroxide. Dinitro derivatives **2** and **3** were then hydrogenated in acetic acid in the presence of acetic anhydride to give diacetamides **4** and **5**. Hydrogenation of dinitrophenothiazine 5,5-dioxide **3** in the absence of acetic anhydride gave diamine **6**. Ditosylamide **7** was then prepared from diamine **6** with tosyl chloride in pyridine (Fig. 1).^{32,33} The *tert*-butyl protecting groups of diacetamide **4** were removed by aluminium chloride in the presence of phenol in toluene to give diacetamide **8**. The latter diamide was deacetylated using 20% hydrochloric acid, and the resulted hydrochloride salt **9** was reacted with tosyl chloride in pyridine to give ditosylamide **10**. Ditosylamide **10** was then oxidized using *meta*-chloroperbenzoic acid rendering ditosylamide **11** (Fig. 2).³³

Ditosylamides **7** and **11** were reacted with tetraethyleneglycol ditosylate in the presence of bases [potassium carbonate, cesium carbonate, potassium *tert*-butoxide or Hünig's base (*N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamine)] in different solvents (acetonitrile, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, dimethoxyethane or diglyme, see Table 1. for more details). *Tert*-butyl substituted crown ether **12** was first prepared by a usual method using potassium carbonate as a base and acetonitrile as a solvent. The same conditions were applied for the synthesis of crown ether **13**, but the desired product could not be isolated. The formation of crown ether **13** could not be observed in the presence of other bases

containing alkaline metal cations as templates (cesium carbonate or potassium *tert*-butoxide). Surprisingly when Hünig's base was used in different solvents, formation of crown ether **7** took place. Acetonitrile proved to be the best solvent for the reaction with reproducible yields even in larger scales. As crown ether **13** could be prepared in the presence of Hünig's base, we examined whether the latter base could also be useful in the synthesis of *tert*-butyl substituted crown ether **12**. Similar results were obtained as in the case of crown ether **13**, crown ether **12** could be isolated in a good yield using Hünig's base in acetonitrile. The tosyl protecting groups of crown ethers **12** and **13** were removed by amalgamated sodium in methanol to give crown ethers **14** and **15** (Fig. 3).³³ These new crown ethers are promising precursors of sensor and selector molecules with wide applications.

The anion sensors (**16-19**) were prepared starting from diamine **6** using benzoyl chloride or the appropriate isocyanate or isothiocyanate in pyridine (Fig. 4).^{32,34,35} The anion recognition studies on sensor molecules **5**, **16-19** were performed in acetonitrile by UV-vis spectroscopy.

The anion recognition ability of receptors **5** and **16** was studied toward the tetrabutylammonium salts of fluoride, chloride, bromide, iodide, hydrogen sulfate, dihydrogen phosphate and acetate (Fig 5, Table 2).³² Fluoride, acetate and dihydrogen phosphate caused the deprotonation of both receptor molecules. In the case of receptor **5** and fluoride, spectral shift characteristic for complexation, also appeared beside the spectrum of the deprotonated form. Chloride caused changes in the absorption spectrum of receptor **5** indicating a complexation process. In the case of acetate, we suppressed deprotonation by addition of acetic acid in order to promote the complex formation.

The anion recognition ability of receptors **17** and **18** was studied toward the tetrabutylammonium salts of fluoride, chloride, bromide, iodide, nitrate, hydrogen sulfate, sulfate, dihydrogen phosphate and acetate (Table 3).³⁴ While both receptor molecules formed complexes of 1:1 stoichiometry with most of the anions, fluoride and acetate caused spectral changes characteristic to deprotonation, however, these spectra were different from those of deprotonated receptors **17** and **18** (Fig. 6). These results suggested that deprotonated receptor-anion complexes had been formed. In the case of receptor **17**, this assumption was also confirmed by NMR titration and X-ray crystallography (Fig 6). Since our latter results showed that in the cases of fluoride and acetate, deprotonated receptor-anion complexes were formed *via* deprotonation of the neutral receptor-anion complexes by an excess of the anion, we also examined whether the receptors deprotonated by an excess of DBU or tetrabutylammonium hydroxide could form complexes with anions. As expected, fluoride was strongly complexed by the deprotonated receptors. The deprotonated receptors showed similar, but weaker complexing ability toward acetate than fluoride (Table 3).

The enantiomeric recognition ability of receptor **19** was studied toward the enantiomers of tetrabutylammonium salts of mandelic acid ($\Delta\log K=0.19$), *tert*-butoxycarbonyl-protected phenylglycine ($\Delta\log K=0.22$), *tert*-butoxycarbonyl-protected phenylalanine ($\Delta\log K=0.09$) and *tert*-butoxycarbonyl-protected alanine ($\Delta\log K=0.04$). The effect of size of the protecting group on enantioselectivity was also examined in the case of phenylglycine with the enantiomers of tetrabutylammonium salts of formyl- ($\Delta\log K=0.05$), acetyl- ($\Delta\log K=0.18$) and pivaloyl- ($\Delta\log K=0.22$) protected phenylglycine.³⁵