



**Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Szerves Kémiai Technológia Tanszék**

**Tiakalixarének és a Mitsunobu reakció - a
kalix[4]koronaéterek szintézisének új távlatai**

Ph. D. értekezés tézisei

Készítette:

Csokai Viktor

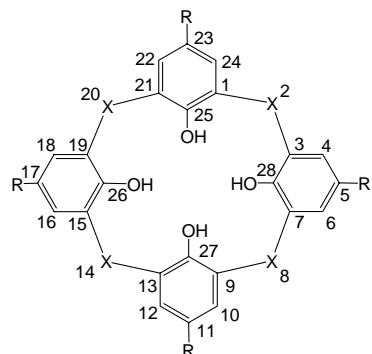
Témavezető:

Dr. Bitter István
egyetemi tanár

2004

Bevezetés

Doktori munkám során a metaciklofánok családjába sorolható kalix[4]arének legközelebbi rokonával, a csupán 1997 óta ismert tiakalix[4]arénekkal foglalkoztam (1. ábra). Ezek a kalixarénektől csak annyiban térnek el, hogy a fenolegységeket metilén csoportok helyett szulfidhidak kapcsolják össze, megtartva a tetramer kalix[4]arén *kónikus* konformációját.



R	X	
Bu ^t	S	1a
H	S	1b
Bu ^t	SO	1c
H	SO	1d
Bu ^t	SO ₂	1e
H	SO ₂	1f
Bu ^t	CH ₂	2a
H	CH ₂	2b

1. ábra. Kalix[4]arének

Ezek a makrociklusok a ciklodextrinhez hasonló kavitással rendelkeznek, amelynek fala - a ciklodextrinnekkel ellentétben - aromás π elektronokban gazdag. Emiatt már az alapmolekulák is, de különösen a fenolos hidroxil csoportokon helyettesített származékok alkalmasak ionok és semleges molekulák

komplexálására, és ezen keresztül molekuláris felismerési folyamatok tanulmányozására.

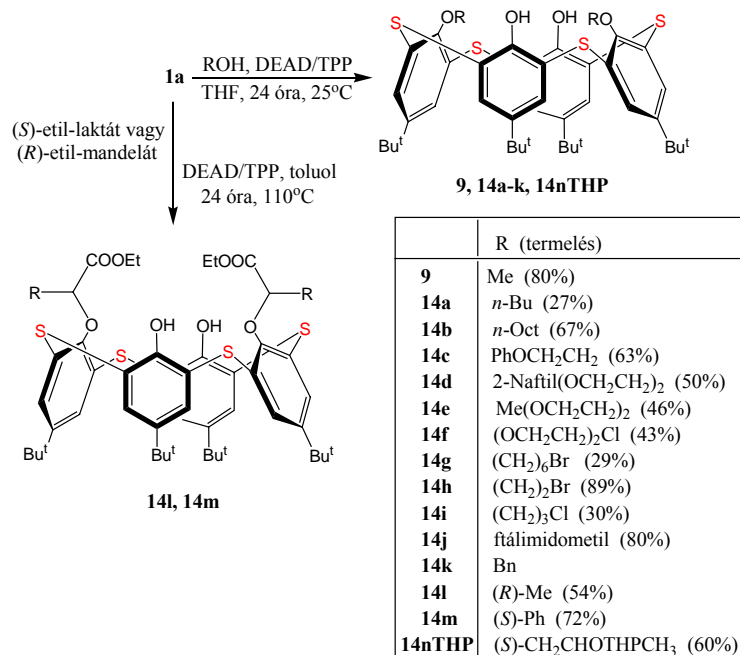
Munkám célja kezdetben az volt, hogy az akkor még példanélküli tiakalix[4]koronaéterek előállítási lehetőségeit és komplexképző tulajdonságait tanulmányozzam. Azonban hamarosan kiderült, hogy a kalix[4]arénekre kidolgozott és bevált, bázisok jelenlétében végzett *O*-alkilezési reakciók régió- és sztereoselektivitása a tiakalix[4]arének esetében nem kielégítő. Ezért a hagyományos alkilezési módszerek hátrányainak kiküszöbölésére új, általánosan alkalmazható megoldást kerestünk szelektív *O*-alkilezési reakciók kivitelezésére.

Eredmények

1. Tiakalix[4]arének valamint tetra- és pentaetilén-glikolokból származó dialkilező szerek alkáli-karbonátok jelenlétében végzett gyűrűzárásával tiakalix[4]bisz(korona-5, és 6)étereket szintetizáltam és megállapítottam, hogy a reakció monokoronaéter fokon nem áll meg. Utóbbiakat 1,3-tiakalix[4]diéterekből hasonló módon állítottam elő. Alkáli-pikrát extrakciós mérésekkel megállapítottam, hogy a mono-és bisz(korona-6)éter származékok kiváló szelektivitású

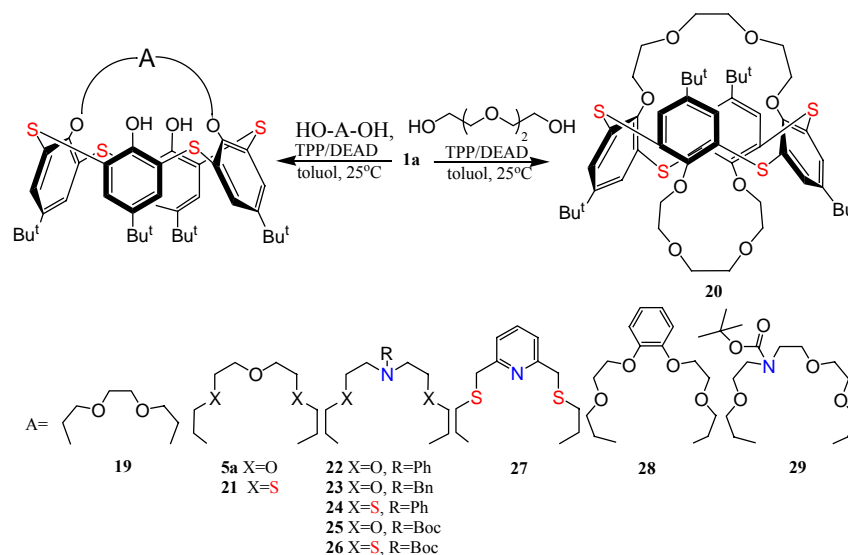
cézium extraktánsok, potenciometriás cézium szenzor kifejlesztésére alkalmasak.

2. Elsőként valósítottam meg *p-terc*-butiltiakalix[4]arén disztális hidroxilcsoportjainak szelektív dialkilezését alkoholokkal szobahőmérsékleten Mitsunobu reakcióban (2. ábra). Néhány példával bizonyítottam, hogy a hőmérséklet és a reagens arányok növelésével tetraéterek is előállíthatók.



2. ábra: Tiakalix[4]arén szelektív alkilezése

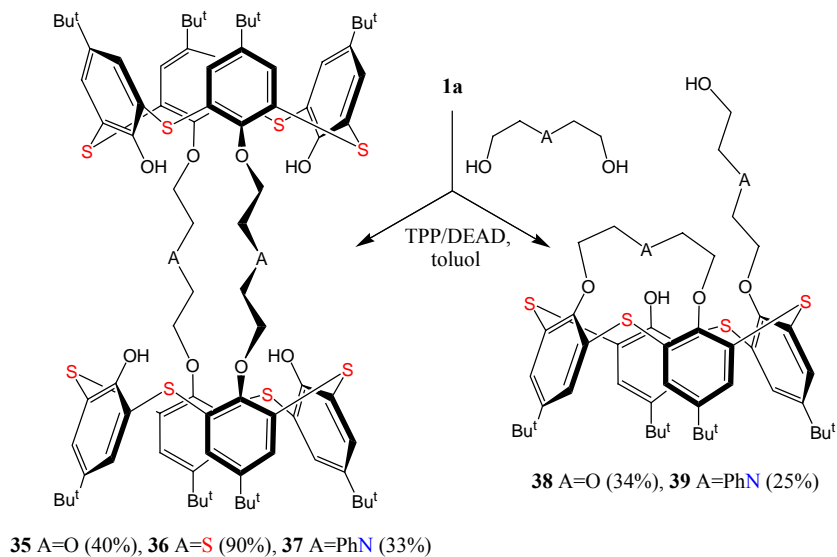
3. Elsőként valósítottam meg tiakalix[4]monokoronaéterek, valamint aza- és tioanalogonjaik szelektív szintézisét *p-terc*-butiltiakalix[4]arén disztális hidroxilcsoportjainak oligoetilén-glikolos gyűrűzárásával, szobahőmérsékleten, Mitsunobu protokoll mellett (3. ábra).



3. ábra: Monokoronaéterek szintézise Mitsunobu protokoll szerint

4. Elsőként szintetizáltam tiakalix[4]dimereket, amelyekben két tiakalix egység disztális hidroxilcsoportjait dietilénoxi (ennek aza- és tioanalogonja is) lánc köti össze. Megállapítottam, hogy a tiakalix[4]arén és dietilén-glikolok Mitsunobu reakciójakor a dimer képződése mellett - a glikol minőségétől függően - proximális 1,2-

tiakalix[4]korona-3 éter származék is keletkezik. Utóbbiak szimmetriaelemet nem tartalmazó, inherens kiralitású molekulák, egyikük racém elegyét királis állófázisú HPLC-val reszolváltam és a frakciók enantiomer viszonyát CD spektrumaikkal bizonyítottam (4. ábra).

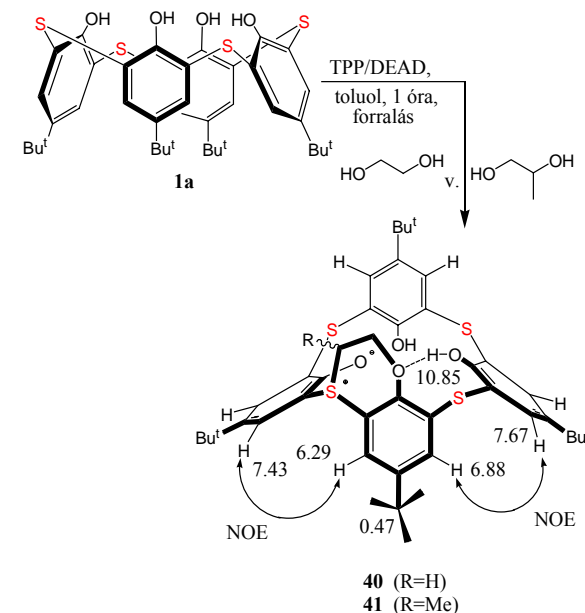


4. ábra: Dimerek szintézise tiakalixarén vázon

5. A kalix[4]arén és tiakalix[4]arén különböző lánchosszúságú 1,*n*-diolokkal végzett hasonló reakciójának termékei alapján megállapítottam, hogy a 3. és 4. tézispontokban leírt gyűrűzárás regioselektivitását döntően a primer alkilezést követően kialakult nyíltláncú intermedier reaktív csoportjainak intramolekuláris

távolsága - végsősoron a glikollánc hossza és a fenolos hidroxilcsoportok távolságának illeszkedése - szabja meg. A kalix[4]arén és tioanalogójának esetenként eltérő viselkedése a két makrociklus gyűrűméretének különbségére és fenolos hidroxilcsoportjainak eltérő savasságára vezethető vissza.

A *p-terc*-butiltiakalix[4]arén és 1,2-diolok Mitsunobu reakciójával elsőként valósítottam meg *O,S*-gyűrűzárást és állítottam elő a kénkémiaiában is unikálisnak számító ciklusos szulfónium-fenoxid betainokat, amelyek szerkezetét sokoldalúan igazoltuk (5. ábra).



5. ábra: Szulfónium fenoxid betainok képződése

6. Megkíséreltem előállítani koronaéterekkel lezárt végű, *1,3-alternáló* konformációjú tiakalix[4]dimereket, u.n. tiakalix-csőveket, amelyek a sejtmembránokban lejátszódó iontranszport szintetikus modelljei lehetnek. Mindhárom szintézisút sikertelennek bizonyult - tiakalix[4]bisz(korona-éterek) keletkeztek -, ezért a dimerek szabad fenolos hidroxilcsoportjainak reaktivitását bázikus közegben végzett kimerítő alkilezésekkel tanulmányoztam. Megállapítottam, hogy az oxadimer esetében csak részlegesen alkilezett termékek keletkeznek, amelyek konformációja a reakció-körülményektől függően kónikus vagy részlegesen kónikus.

7. Több, a koronaéter gyűrűben O, S-és N atomot tartalmazó tiakalix[4]monokorona-5 éter származékból alkilezéssel és esetenként kromogén funkciós csoport bevezetésével ionoforokat készítettem és ^1H NMR valamint UV/VIS spektroszkópiával tanulmányoztam komplexkémiai tulajdonságaikat. Azt találtuk, hogy a gyűrűben 2,6-bisz(tiometil)piridin egységet tartalmazó, $\text{O}_2\text{S}_2\text{N}$ kötőhelyű ligandum PVC membrán elektródban jó Cu^{2+} szelektivitású potenciometriás szenzor kifejlesztésére lehet alkalmas.

8. Megoldottam tiakalix[4]monokorona-6 éter alapú cézium ionofor szintézisét, amely egy új típusú cézium szenzor kifejlesztésére lehet alkalmas. A molekula a vázhoz kapcsolt láncok terminális 1,2-ditiolán gyűrűinek kénatomjain keresztül arany lemez felületén kemiszorpcióval immobilizálható, ezáltal nemcsak a hagyományos membrántechnika problémáit kűszöböli ki, de a mérés többféle detektálását is lehetővé teszi.

Az eredmények hasznosításának lehetőségei

Az elért alapkutatási eredmények elsősorban a tiakalix[4]arének kémiai tulajdonságainak jobb megértését szolgálják. A szelektív *O*-alkilezési, gyűrűzárasi reakciók a tudományterület kutatói számára jelenthetnek értékes preparatív módszereket. A szintetizált tiakalix [4]koronaéterek közül több molekula is alkalmas lehet ionszelektív elektroanalitikai vagy optikai szenzorok kifejlesztésére.

A Ph.D dolgozat alapjául szolgáló közlemények

[1] Alajos Grün, Viktor Csokai, Gyula Parlagh, István Bitter: Synthesis and alkali cation extraction ability of 1,3-alt-thiacalix[4]bis(crown) ethers; *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 4153.

[2] Viktor Csokai, Alajos Grün, Gyula Parlagh and István Bitter: Synthesis and alkali cation extraction ability of 1,3-alt-thiacalix[4]mono(crown) ethers; *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 7627.

[3] István Bitter and Viktor Csokai: An expedient route to *p*-tert-butylthiacalix[4]arene 1,3-diethers via Mitsunobu reactions; *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 2261.

[4] Viktor Csokai, Alajos Grün and István Bitter: Unprecedented cyclisations of calix[4]arenes with glycols, I. A new perspective in the synthesis of calixcrowns; *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 4681.

[5] Viktor Csokai, Alajos Grün, Barbara Balázs, Gábor Tóth, Gyula Horváth and István Bitter: Unprecedented cyclisations of calix[4]arenes with glycols, II. O,O- and O,S-Bridged Calixarenes; *Organic Letters*, **2004**, *6*, 477.

[6] Viktor Csokai, Barbara Balázs, Gábor Tóth, Gyula Horváth and István Bitter: Unprecedented cyclisations of calix[4]arenes

with glycols under the Mitsunobu protocol, Part 3. Thiacalix[4]biscrowns versus dimers; *Tetrahedron*, **2004** (közlésre elfogadva.)

[7] Viktor Csokai and István Bitter: Unprecedented cyclisations of calix[4]arenes with glycols under the Mitsunobu protocol, Part 4. An expedient route to thiacalix[4](aza- and thia)crowns; *Supramolecular chemistry*, **2004** (közlésre elfogadva.)

A Ph.D. dolgozat témáját nem érintő egyéb közlemények

1. Barbara Balázs, Gábor Tóth, Gyula Horváth, Alajos Grün, Viktor Csokai, László Tőke, István Bitter: Studies on calix(aza)crowns, IV. Synthesis and structure elucidation of chromogenic calix[4]arene indophenols capped by carboxamide bridges; *European Journal of Organic Chemistry*, **2001**, *1*, 61.

2. István Bitter, Zsolt Török, Viktor Csokai, Alajos Grün, Barbara Balázs, Gábor Tóth, György M. Keserű, Zoltán Kovári, Mátyás Czugler.: Synthesis and conformational analysis of dicationic N,N'-bridged bis(benzimidazolium) and bis(imidazolium) macrocycles, *European Journal of Organic Chemistry*, **2001**, *15*, 2861.

3. Viktor Csokai, Gyula Parlagh, András Grofcsik, Miklós Kubinyi, István Bitter: Microwave-assisted synthesis of phtalonitriles and phtalocyanines; *Synthetic Communication*, **2003**, 33, 1615.

4. András Grofcsik, Péter Baranyai, István Bitter, Viktor Csokai, Miklós Kubinyi, Klára szegletes, Janka Tatai, Tamás Vidóczy: Triple state properties of tetrasubstituted zinc phthalocyanine derivatives; *Journal of Molecular structure*, **2004**, 704, 11.

Konferenciaelőadások jegyzéke

1. Csokai Viktor, Grün Alajos, Parlagh Gyula, Bitter István: Tiakalix[4]koronaéter ionoforok szintézise, MTA Terpenoidkémiai és Elemorganikus Munkabizottság előadóülése, Budapest, 2002, szeptember 27.

2. Csokai Viktor, Grün Alajos, Parlagh Gyula, Bitter István: Mono- és bisz-tiakalix(korons) ionoforok előállítása és ionszelektivitásuk vizsgálata, Magyar Kémikusok Egyesülete, XXV. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2002, október 28-30.

3. Csokai Viktor, Grün Alajos, Parlagh Gyula, Bitter István: Mono- és bisz-tiakalix(korona) ionoforok előállítása és ionszelektivitásuk vizsgálata, Erdélyi Magyar Tudományos Társaság, VII. Nemzetközi Vegyészkonferencia Kolozsvár, 2002, november 15-17.

4. Csokai Viktor, Bitter István: Szelektív reakciók a tiakalix[4]arének körében, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki Kar Ph.D. iskolájának konferenciája, Budapest, 2003, november 26.