

A PHD ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Rezorcinarén-alapú szupramolekuláris rendszerek
tanulmányozása szintetikus és elméleti kémiai
módszerekkel**

Kégl Tímea

Témavezető:

Dr. Kollár László

egyetemi tanár



Pécsi Tudományegyetem

Természettudományi Kar

Szervetlen Kémia Tanszék

Kémia Doktori Iskola

Pécs

2018

1. Bevezetés

A szupramolekuláris kémia az elmúlt három évtizedben dinamikus fejlődő tudományággá nőtte ki magát. Egyfelől az intermolekuláris gyenge kölcsönhatások által összetartott nagy molekulatársulások vizsgálatával foglalkozik, másfelől nagy molekulatömegű makromolekulák szintézisét, spektroszkópiai és elméleti kémiai elemzését célozza meg. A makromolekulák szintézise a biológiából ismert önszerveződés elvének felhasználásával valósul meg, ezáltal hozhatók létre a fizika, a kémia és nanotechnológia, illetve az elektronika területén is érdekes, izgalmas, hasznos anyagok.

A rezorcinarén-alapú kavitandok tál alakú makrociklusos vegyületek, általában több aromás 'emeletet' tartalmaznak, melyek különböző csoportokon keresztül kapcsolódnak az alsó, merev kosárhoz. A ciklodextrinhez és kalixarénhez hasonlóan a kavitandok kiváló molekuláris felismeréssel rendelkeznek, így tökéletesen alkalmasak gazda-vendég komplexek képzésére. A megfelelő funkciós csoporttal rendelkező kisebb méretű kavitandokból kiindulva egyre nagyobb méretű, jól definiált hidrofób üreget tartalmazó, változatosan funkcionizált kavitandok állíthatók elő. Ebből kifolyólag a kavitandok és hasonló makromolekulák rendkívül ígéretesek különböző alkalmazási területeken, úgymint gázszenzorok, nanoreaktorok és gyógyszerhordozók. Bizonyos ferrocenilcsoportot tartalmazó kavitandok redoxreakció által kapcsolható dinamikus rendszerként is működnek, ahol a ferrocenilcsoport elektroaktív hidrofób fragmensként szolgál.

A kavitandok üregének, méretének növelése hagyományos szintetikus módszerekkel is megvalósítható, de néhány homogénkatalitikus eljárás alkalmazása is fellelhető az irodalomban. Tanszékünkön korábban sikeresen valósítottak meg kavitandvázon még nem alkalmazott homogénkatalitikus szintézist, úgymint palládium-katalizált Stille-, Suzuki-Miyaura- és Sonogashira-kapcsolás, aminokarbonilezés, illetve réz(I)-katalizált azid-alkin cikloaddíció (CuAAC). Ezt folytatandó, doktori munkám során a kavitandvázon alkalmazott homogénkatalitikus eljárások területének bővítése elsődleges cél volt.

A kavitand és kalixarén típusú makromolekulák szerkezeti tanulmányozásában nagy segítséget jelentenek a spektroszkópiai módszereken túl az elméleti kémiai módszerek is. Molekuladinamikai szimulációval képet kaphatunk a makromolekulák konformációs sokszínűségéről, illetve gyors eszköz lehet a globális minimum megtalálásában még igen nagy atomszámú rendszerek esetén is. Szemiempirikus számításokkal, oldószerhatás figyelembe vételével pontosabban meghatározható a geometria, az elektrosztatikus potenciálfelület vizsgálatával pedig betekintés nyílik a makromolekula polaritás- és töltésviszonyaiba. A még magasabb rendű kvantumkémiai módszerekkel már a molekulán belüli kötések és a másodlagos (intra- vagy akár intermolekuláris) kölcsönhatások is feltérképezhetők. Mindazonáltal, nyilvánvalóan a nagy számításigény miatt, viszonylag kis számú szakirodalom lelhető fel a témában.

2. Célkitűzések

Munkám során rezorcinarén-alapú kavitandok szintézisét és különböző spektroszkópai, illetve elméleti kémiai módszerekkel történő szerkezetvizsgálatát tűztem ki célul. Célkitűzéseim a következő pontokban foglalhatók össze.

1. Új, felső peremen funkcionizált gazdavegyületek szintézise szisztematikus méretnöveléssel. Különböző nitrogéntartalmú funkciós csoportok kialakítása a kavitandvázon a molekuláris felismerés ('molecular recognition ability') javítására, illetve ferrocénszármazékok szintézise elektrokémiai célokra.
2. A kavitandvázon alkalmazott homogénkatalitikus eljárások területének bővítése, új szintetikus eljárások kidolgozása, úgymint hidroformilezés, Suzuki-Miyaura- és Sonogashira-kapcsolások, 'click' reakciók, illetve amino- és azidokarbonilezés vizsgálata megfelelő kiindulási anyagokon.
3. A reakciókörülmények és a különböző nukleofilek szelektivitásra gyakorolt hatásának leírása.
4. Az előállított új vegyületek izolálása és jellemzése.
5. Az új gazdavegyületek szerkezetének vizsgálata, a geometria optimalizálása magas szintű kvantumkémiai módszerekkel. Az NMR spektroszkópiával kapott adatok összehasonlítása a számított szerkezetekkel.
6. A kavitandok szerkezetét alapvetően befolyásoló inter- és intramolekuláris kölcsönhatások feltérképezése elméleti kémiai módszerekkel.

3. Alkalmazott módszerek

A laboratóriumi munkák során inert Schlenk- és nagynyomású autokláv-technikát alkalmaztam. A nagynyomású kísérleteket rozsdamentes autoklávban végeztem, a termékeket infravörös spektroszkópiával, ^1H -, illetve ^{13}C -NMR mérésekkel, tömegspektroszkópiával és elemanalízissel határoztam meg.

3.1. Számításos módszerek

A geometriák optimalizációját mindenféle szimmetriabeli megkötés nélkül számoltam az összes elméleti szinten. A potenciálenergia felület stacionárius pontjait a Hesse-mátrix sajátértékei alapján karakterizáltam. A lokális minimumok összes sajátértéke pozitív.

A molekuladinamikai szimulációkat a Schrödinger szoftvercsomag MacroModel moduljával, az OPLS-2005 erőter alkalmazásával és a PRCG (Polak-Ribiere Conjugate Gradient) módszerrel végeztem.

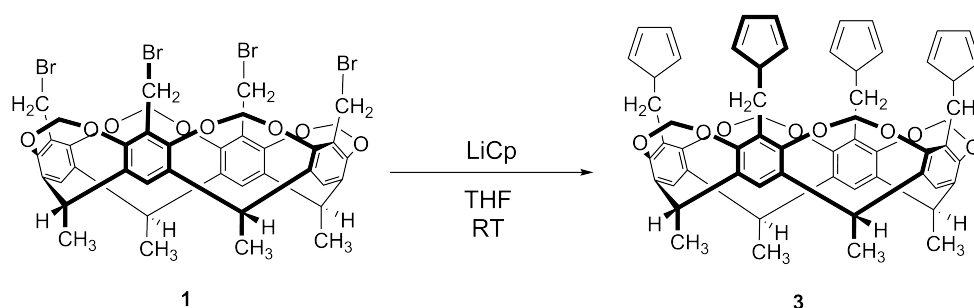
A geometria optimalizálását szemiempirikus PM6 és PBEPBE/6-31G(d,p) szinten végeztem a Gaussian 09.D01 szoftverrel, az elektronszerkezeti számításokra B3LYP-D3/def2-TZVP funkcionált használtam. Az elméleti kémiai eltolódások számítása (NMR szimuláció) B3LYP-D3/6-31G(d,p) GIAO szinten történt.

A különböző DFT módszerek tesztelését, úgymint M06-2X/6-31G(d,p), M06-L/6-31G(d,p), B97-D3/6-31G(d,p), B3LYP-D3/6-31G(d,p), PBE-D3/6-31G(d,p) and PBEPBE/6-31G(d,p) az ORCA 4.0.0 programmal hajtottuk végre.

A QTAIM (Bader) analíziseket az AIMAll szoftverrel, az NCI számításokat az NCIPLOT programmal készítettük.

4. Eredmények

1. Benzil-bromid funkciós csoportot tartalmazó kavítandból (**1**) szubsztitúciós reakcióval állítottam elő (1. ábra) a felső peremén ciklopentadienil-csoportot hordozó származékot (**3**).

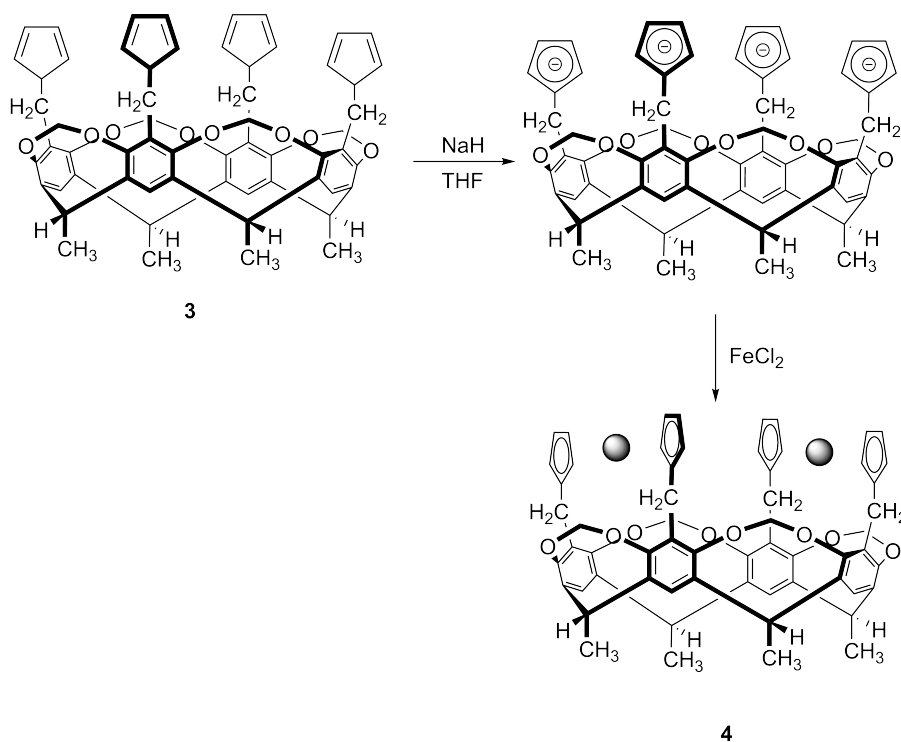


1. ábra. Ciklopentadienil-csoporttal funkcionizált kavítand szintézise

A ciklopentadienil-csoportot deprotonálva és vízmentes FeCl_2 -dal reagáltatva (2. ábra) egy *ansa*-ferrocénekhez hasonlítható szerkezet állítható elő (**4**), melyet részletes elméleti kémiai vizsgálatnak vettem alá.

A **4** kavítand és a modellvegyületekként alkalmazott ferrocén-komplexek szerkezetét optimalizáltam, és összevettem a geometriákat. Megállapítottam, hogy az *ansa*-ferrocén komplexekhez képest fordított állású geometria befolyásolja a központi fémen kialakuló töltéssűrűséget is, így a **4** kavítand esetén a központi vasatom pozitívabb, mint a modellvegyületek esetén.

A geometriák összevetése után QTAIM analízist végeztem az összes érintett vegyületen és a számos QTAIM deskriptor közül a kötéskritikus pontokban kialakult elektronsűrűségek (ρ_{BCP}), illetve a delokalizációs indexek ($\delta(A, B)$) mentén hasonlítottam össze az elektronszerkezetüket. Az elektronsűrűség értékek vizsgálatából kiderül, hogy az *ansa*-ferrocén komplexekhez képest hasonló kötéserősségek alakulnak ki a **4** kavítand esetén is a vasatom és a Cp gyűrűk között, csak a kötéserősség növekedése fordított a Cp gyűrűk eltérő állása miatt. Ezzel teljesen összhangban áll a delokalizációs indexek alakulásával,



2. ábra. Ansa-ferrocén kavitand szintézise

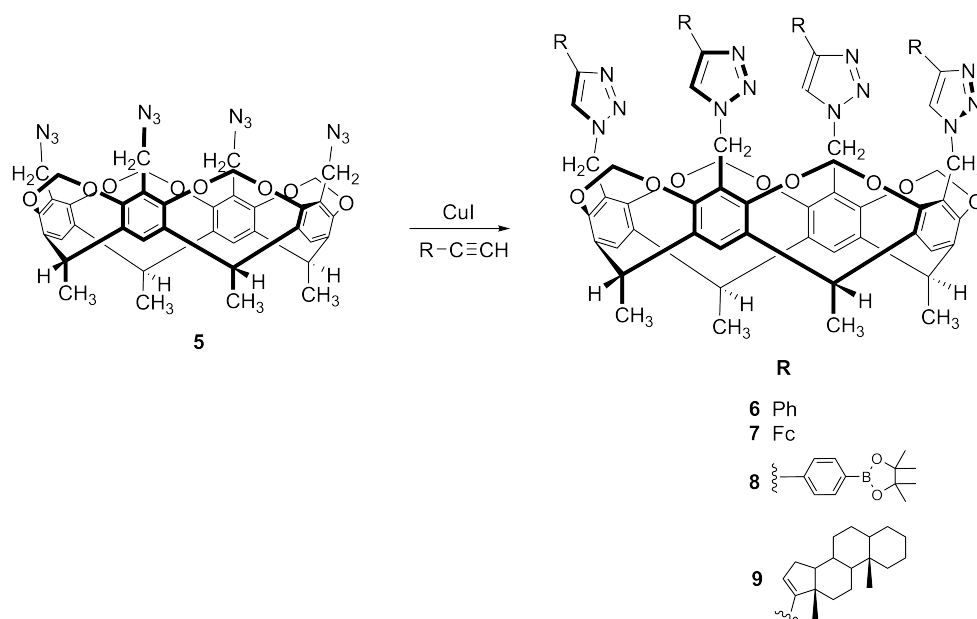
a kötésrendben történő változások megfeleltethetőek a geometria okozta elektronsűrűség-változásoknak.

Vizgáltam továbbá a gyűrűfeszültségeket izodezmikus reakcióval és megállapítottam, hogy a **4** származék esetén becsült gyűrűfeszültség kicsi, így az előállítás során tapasztalt oldhatatlanság (amit egy lehetséges polimerizálódás eredményez) nem ennek köszönhető.

2. Tetraazido-kavitandból kiindulva (**5**) azid-alkin cikloaddícióval (CuAAC - 'click' reakció) állítottam elő (3. ábra) különböző triazolcsoportot tartalmazó, mélyített kavitand származékokat (**6-9**). Ezen származékok a felső peremükön fenil- (**6**), ferrocenil- (**7**), pinakol-boronát- (**8**) csoportot és szteroid (**9**) molekularészletet hordoznak.

Az így előállított szerkezeteket többlépcsős elméleti kémiai vizsgálatnak vettem alá. Első lépésként molekuladinamikai szimulációt végeztem, második lépésként a legalacsonyabb energiájú szerkezeteket szemempirikus szinten újraoptimalizáltam. Annak eldöntésére, hogy melyik DFT módszer a legmegfelelőbb a geometria végső optimalizációjára, több módszert is megvizsgáltam és azt tapasztaltam, hogy a mért NMR spektrumokkal összhangban lévő C_4 szimmetriájú szerkezetet egyedül a PBEPBE módszer adta vissza, a diszperziókorrigált módszerek mindegyike durván torzult, C_1 szimmetriájú szerkezetet eredményezett. Így a továbbiakban a PBEPBE/6-31G(d,p) funkcionált alkalmaztam a szerkezetek optimalizálására.

A kapott geometriák hitelesítésére NMR szimulációt végeztem, vagyis kiszámoltam az elméleti kémiai eltolódásokat, majd összevettem a mért eltolódásokkal. Mind a ^1H , mind a ^{13}C spektrumok esetén kiváló egyezést kaptam, mely megerősítette a PBEPBE módszer



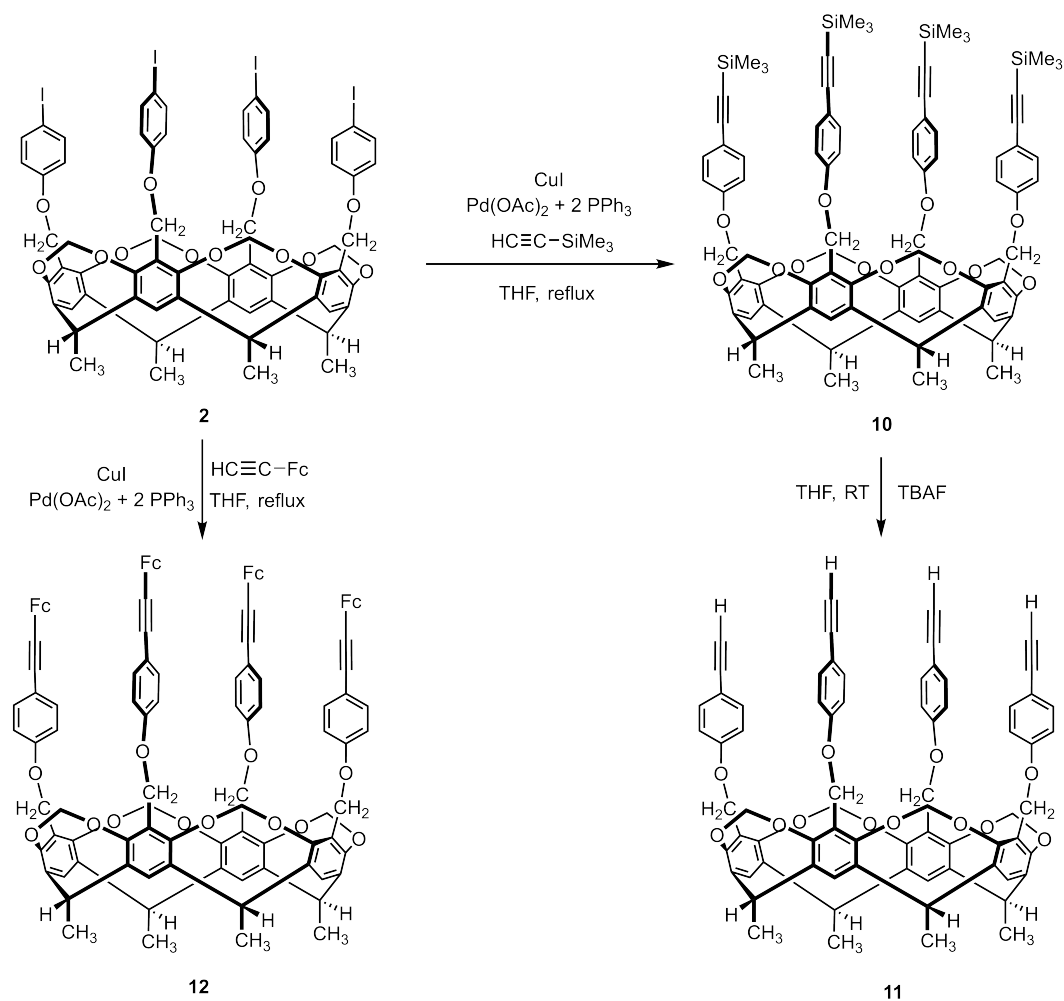
3. ábra. 'Click' reakciók tetraazido-kavitand alapvázon

optimális voltát. Az elméleti kémiai vizsgálatok utolsó fázisaként QTAIM és NCI számításokat végeztem a **6-9** szerkezetekre, hogy feltérképezhessem a kavitandok karjai között kialakuló másodlagos kölcsönhatásokat. Mindkét módszer számos gyenge kölcsönhatást tárt fel egymással teljesen összhangban, mely másodlagos kölcsönhatások nagymértékben hozzájárulnak a kavitandok kompakt, C₄ szimmetriájú geometriájának kialakulásához. Ezen kölcsönhatások közül a legerősebbek a triazolgyűrűhöz voltak köthetőek.

3. Tetrajód-kavitandból kiindulva (**2**) Sonogashira-kapcsolással állítottam elő (4. ábra) két származékot, egy, a felső peremén etinilsoprotot hordozó, így további funkcionizálásra (pl. 'click' reakció) alkalmas kavitandot (**11**) és egy a **7** vegyülethez hasonlóan négy ferrocenilsoprotot tartalmazó makromolekulát (**12**).

Tetraetnil-kavitandból kiindulva (**11**) 'click' reakcióval állítottam elő (5. ábra) különböző, már a 2000-es molekulatömeget is meghaladó, triazolgyűrűt tartalmazó származékot (**13-19**). Ezen vegyületek, a kisebb triazolszármazékokhoz hasonlóan változatosan funkcionizáltak a felső peremen, különböző csoportokat hordoznak, úgymint jód-fenil (**13**), fenil (**14**), ferrocenil-metil (**15**), többszörösen szubsztituált piridazin-csoport (**16-18**), és szteroid molekularészlet (**19**).

Részletes elméleti kémiai vizsgálatnak vetettem alá a fluoreszcencia spektroszkópiában rendhagyó viselkedést mutató **16**, **17** származékot, összehasonlítván a szintézisük során keletkező intermedier vegyületekkel. A vizsgálat első lépéseként molekuladinamikai simulációt végeztem a **16** kavitandon, de ezúttal nemcsak a legalacsonyabb, hanem a legmagasabb energiájú szerkezetet is újraoptimalizáltam a megfelelőnek bizonyult PBEPBE/6-31G(d,p) módszerrel. A két szerkezet között nemcsak jelentős geometriai, de energiabeli különbséget is találtam, mely azt valószínűsíti, hogy ilyen mértékű konformációváltozás csak nagy energiájú, gerjesztő UV-foton hatására következhet be.

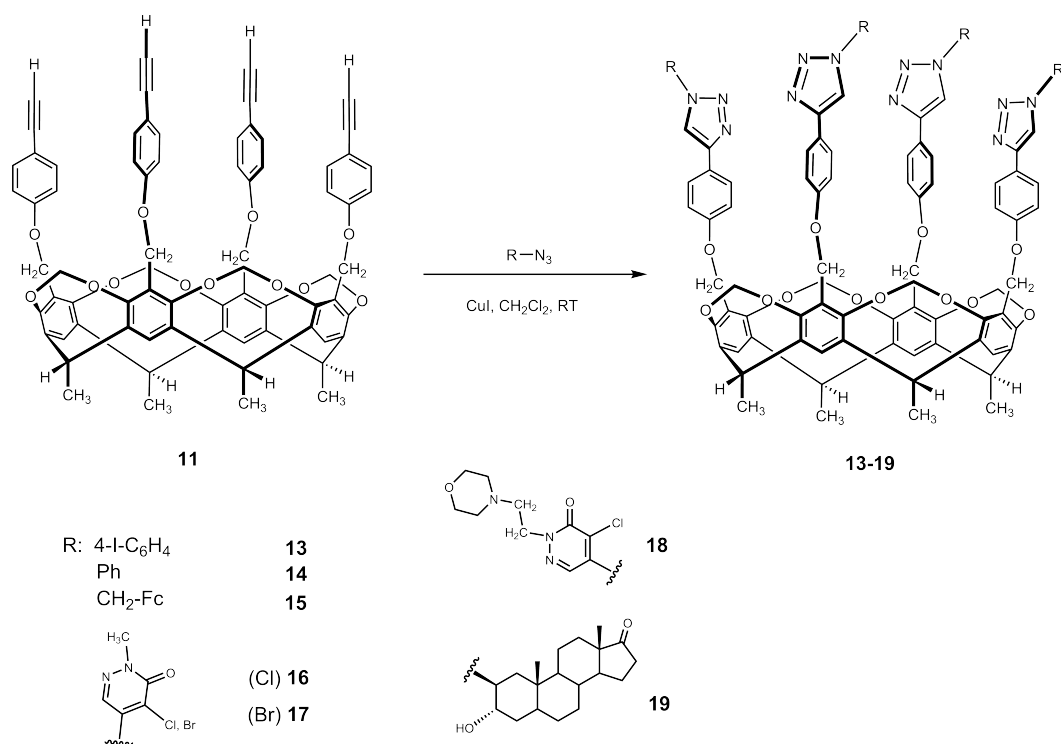


4. ábra. Sonogashira-kapcsolás tetrajód-kavitand alapvázon

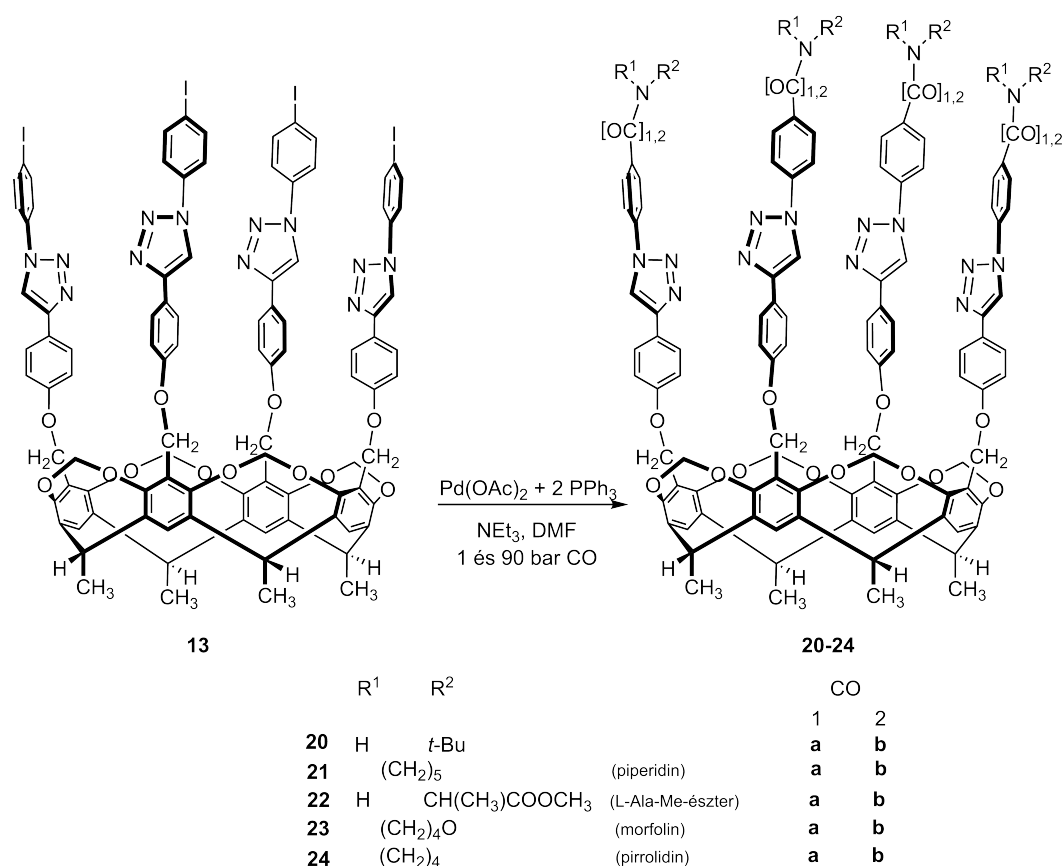
Hogy a polarizálhatóságról és a Pearson-i értelemben vett 'hard', illetve 'soft' jellegről képet kapjak, meghatároztam a **16**, **17** kavitand és az intermedierek orbitálenergiáit, miután az intermedierek geometriai optimalizációja is megtörtént. Megállapítottam, hogy az intermedier származékokhoz képest a **16**, **17** kavitand lágyabb karakterű és polarizálhatóbb, továbbá azt, hogy a HOMO-LUMO orbitálok mérsékelten delokalizáltak mind-egyik származék esetén. Ám míg a HOMO orbitálok minden vegyület esetén ugyanarra a molekularészletre lokalizáltak, a LUMO orbitálok már nagy eltéréseket mutattak.

4. Aminokarbonilezést hajtottam végre mélyített, jód-aromás funkciós csoportot hordozó kavitandon (**13**) öt különböző aminnal (6. ábra).

Az aminok között két primer (*tert*-butil-amin, L-alanin-metil-észter) és három szekunder (piperidin, morfolin, pirrolidin) szerepelt. Az aminokarbonilezést atmoszférikus, illetve 90 bar CO nyomáson vizsgáltam. Megállapítottam, hogy a nagy CO nyomás kedvez a kétszeresen karbonilezett ketoamid termék képződésének, míg atmoszférikus nyomáson inkább az egyszeresen karbonilezett karbonsavamidok képződnek. 100%-ot megközelítő kemoszelektivitást egyedül a *tert*-butil-amin mint nukleofil, és 90 bar nyomás alkalmazása esetén tapasztaltam.



5. ábra. 'Click' reakció tetraetinil-kavitand alapvázon

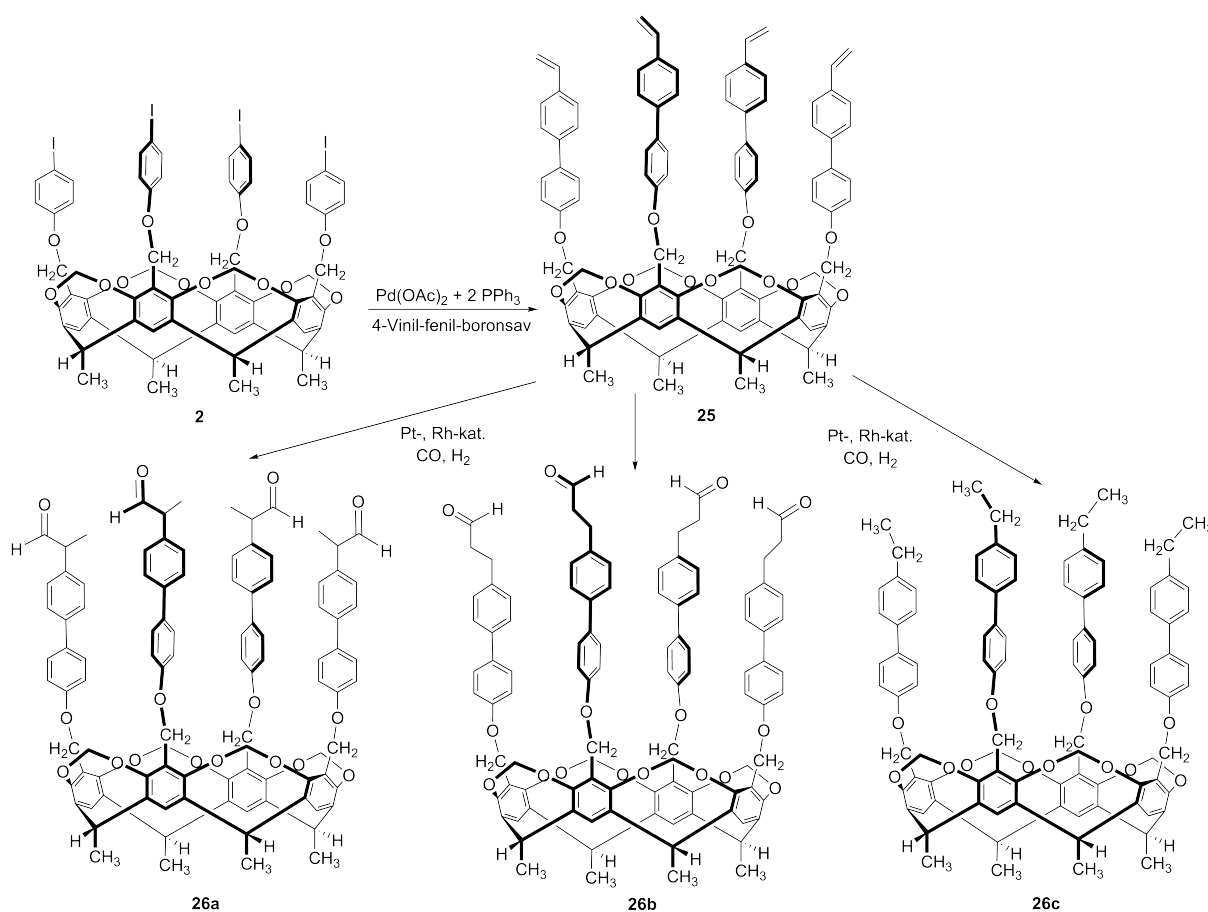


6. ábra. Aminokarbonilezés mélyített tetrajód-kavitandvázon

QTAIM analízist és NCI számításokat hajtottam végre a mélyített triazolszármazékok bizonyos reprezentatív képviselőire (**14**, **16**, **20a**, **20b**, **22a**, **22b**). A kisebb triazol-

származékokhoz hasonlóan mindkét módszer számos másodlagos kölcsönhatást tárt fel a kavitandok karjai között. A nagyszámú gyenge kölcsönhatásnak köszönhetően a geometriák funkcionalizált nanocsőhöz hasonlatos szerkezetet mutattak, ahol a geometria kompaktsága a számos intramolekuláris kölcsönhatásnak volt köszönhető. A legerősebb kölcsönhatások minden esetben a triazol-gyűrűkhöz voltak köthetőek, illetve az amidocsoportot hordozó vegyületek esetén (**20a**, **20b**, **22a**, **22b**) az NH–CO-csoporthoz tartozó hidrogénhidakhoz.

5. Hidroformilezést hajtottam végre mélyített, vinilcsoportot tartalmazó kavitandon (**25**), melyet a **2** származékból állítottam elő Suzuki-Miyaura-kapcsolással (7. ábra).

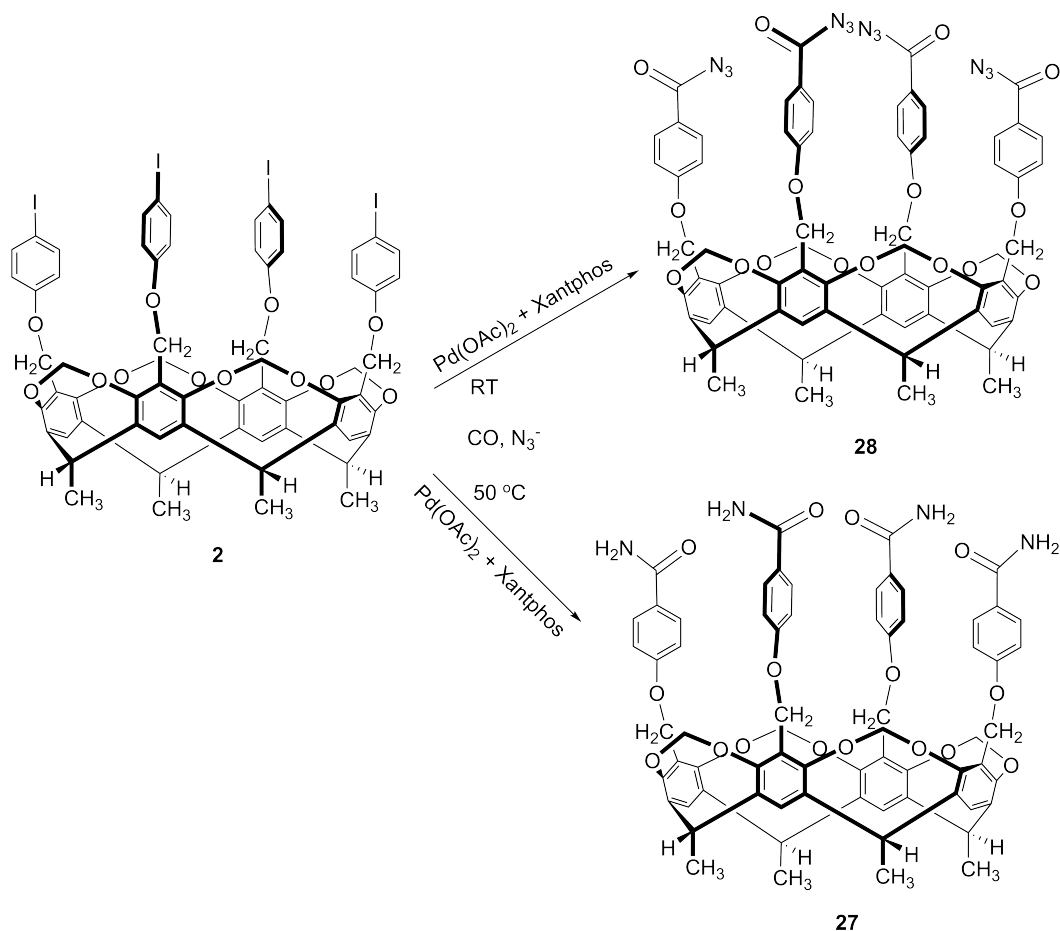


7. ábra. Hidroformilezés mélyített kavitandvázon

A hidroformilezést öt különböző katalizátorral vizsgáltam a **25** kavitand esetén és megállapítottam, hogy a kemo- és regioszelektivitás értékek jól korrelálnak a sztirolon végzett hidroformilezés szelektivitás-értékeivel, továbbá az irodalmi adatokkal. Ródiium-katalizátor esetén közel 100%-os kemoszelektivitást és 90% körüli regioszelektivitást kaptam az elágazó aldehidre (**26a**) nézve. Platina-katalizátor esetén a kemoszelektivitás már kisebb volt, a regioszelektivitás pedig a lineáris aldehidre (**26b**) nézve volt nagyobb. Platina-katalizátorral végrehajtott hidrogénezési eljárásban 100% konverzió mellett kaptam tisztán a hidrogénezett terméket (**26c**).

6. Azidokarbonilezést hajtottam végre a **2** kavitandon palládium-katalizátor jelenlétében

(8. ábra). Az 50 °C-n kivitelezett reakcióban 100%-os konverzió és kemoszelektivitás mellett képződött az amidszármazék (**27**). Szobahőmérsékletű reakcióban az aroil-azidszármazékot (**28**) csak 60% körüli konverzió mellett sikerült előállítani, 100%-os konverzió mellett már megjelent a reakcióelegyben az amidszármazék (**27**) is.



8. ábra. Azidokarbonilezés mélyített kavitandvázon

5. Tézisek

1. Szubsztitúciós reakcióval állítottam elő két új kavitandot, egy ciklopentadienil-csoportot tartalmazó és egy *ansa*-ferrocén származékot. Utóbbit részletes elméleti kémiai vizsgálatoknak vettem alá és megállapítottam, hogy a geometria befolyásolja a vas központi atom töltését, így a kavitand Fe atomja pozitívabb a modellkomplexekhez képest, ám hasonló erősségű Fe–C kötések alakulnak ki minden esetben.
2. Tetraazido-kavitandból azid-alkin cikloaddícióval négy új, triazolgyűrűt tartalmazó kavitandszármazékot állítottam elő, melyeket szintén részletes, többlépcsős elméleti kémiai vizsgálatnak vettem alá. Az elméleti kémiai vizsgálatok azt mutatták, hogy ezen vegyületek kehely alakú, C_4 szimmetriájú szerkezettel rendelkeznek, melyet számos intramolekuláris kölcsönhatás stabilizál. Ezen kölcsönhatások közül a legerősebbek minden esetben a triazolgyűrűkhöz voltak köthetőek.

3. Tetrajód-kavitandból Sonogashira-kapcsolással két új vegyületet állítottam elő, egy tetraetininil-kavitandot és egy ferrocenilcsoportot hordozó származékot. A tetraetininil-kavitandból fordított azid-alkin cikloaddícióval további hét, nagyméretű, triazolcsoportot tartalmazó vegyületet szintetizáltam. Utóbbiak közül a szubsztituált piridazincsoportot hordozó kavitandokon részletes elméleti kémiai vizsgálatokat végeztem és megállapítottam, hogy UV-gerjesztés hatására jelentős konformációváltozás is elképzelhető oldat fázisban, továbbá azt, hogy a molekulaorbitálok mérsékelten delokalizáltak, a piridazincsoportot hordozó kavitandok pedig jóval lágyabbak, mint a kisebb méretű intermedierek.
4. Aminokarbonilezést hajtottam végre mélyített tetrajód-kavitandon öt különböző aminnal, atmoszférikus körülmények között és nagynyomáson, mely tíz új vegyületet eredményezett. Megállapítottam, hogy atmoszférikus nyomáson inkább a karbonsavamid-származék keletkezik jobb kemoszelektivitással, míg nagynyomáson a ketokarbonsavamid képződése preferált. Ezen származékok közül négyen, illetve további két, mélyített triazol-származékon Bader-analízist végeztem és megállapítottam, hogy a kisebb analógokhoz hasonlóan több intramolekuláris stabilizáló kölcsönhatás alakul ki a karok között, melyek közül a legerősebbek itt is a triazolgyűrűkhöz, az amid-származékok esetén pedig a CO–NH kötésekhez rendelhetők.
5. Hidroformilezést végeztem mélyített tetravinil-kavitandon öt különböző katalizátorral, melyet Suzuki-Miyaura-kapcsolással állítottam elő, illetve hidrogénezést platina-katalizátorral. Megállapítottam, hogy ródiium-tartalmú katalizátorral közel 100%-os kemo- és regioszelektivitás érhető el (az elágazó termékre nézve) ilyen nagymolekula esetén is, míg platina-katalizátor esetén a szelektivitásértékek alacsonyabbak és inkább a lineáris termék a preferált. A hidrogénezési reakcióban melléktermék nélkül kaptam a redukált-származékot.
6. Azidokarbonilezést hajtottam végre tetrajód-kavitandon palládium-katalizátorral, mely során szobahőmérsékleten aroil-azid-származékot, 50 °C-n pedig karbamoilcsoportot hordozó vegyületet állítottam elő.

6. A dolgozat alapjául szolgáló közlemények

Tímea Kégl, György Csekő, Gábor Mikle, Anikó Takátsy, László Kollár, Tamás Kégl
The Role of Weak Interactions in Supramolecular Compounds: A Synthetic and Theoretical Study of Novel Elongated Cavitands
CHEMISTRYSELECT 2:(27) pp. 8337-8345. (2017)

Tibor Zoltán Jánosi, Géza Makkai, Tímea Kégl, Péter Mátyus, László Kollár, Jánor Erostyák
Light-Enhanced Fluorescence of Multi-Level Cavitands Possessing Pyridazine Upper rim
JOURNAL OF FLUORESCENCE 26:(2) pp. 679-688. (2016)

Dániel Filotás, Lívia Nagy, Tímea Kégl, Zsolt Csók, László Kollár, Géza Nagy
Synthesis and Electrochemical Properties of the Tetraferrocenyl-Cavitand in Dimethyl Formamide Solvent Using Platinum and Carbon Working Electrodes
ELECTROANALYSIS 27:(3) pp. 799-807. (2015)

Tímea Kégl, László Kollár, Tamás Kégl
Electronic Structure of Ferrocene-Substituted Cavitands. A QTAIM and NBO Study
JOURNAL OF QUANTUM CHEMISTRY 2014: Paper 521037. 5 p. (2014)

Zsolt Csók, Tímea Kégl, Yin Li, Rita Skoda-Földes, László Kiss, Sándor Kunsági-Máté, Matthew H Todd, László Kollár
Synthesis of elongated cavitands via click reactions and their use as chemosensors
TETRAHEDRON 69:(38) pp. 8186-8190. (2013)

7. Az értekezés témájához kapcsolódó konferenciák

Kégl Tímea, Skodáné Földes Rita, Kollár László
Tetraferrocenil-kavitand származékok szintézise
MKE 2. Nemzeti Konferencia
Hajdúszoboszló, 2015. augusztus 31. – szeptember 2.

Tímea Kégl, László Kollár, Zsolt Csók
Synthesis of enlarged cavitands and capsules via homogeneous catalysis
17th IUPAC Conference on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 17)
Fort Collins, CO, USA, July 28 – August 1, 2013

8. Egyéb publikációk

Tímea Kégl, László Kollár, Tamás Kégl

Relationship of QTAIM and NOCV descriptors with tolman's electronic parameter

Advances in Chemistry, vol. 2016, 2016.

Tímea Kégl, László Kollár, Tamás Kégl

DFT study on the oxidative addition of 4-substituted iodobenzenes on Pd (0)- phosphine complexes

Advances in Physical Chemistry, vol. 2015, 2015.

György Csekő, Ying Hu, Yanan Song, Tímea Kégl, Qingyu Gao, Sergei V. Makarov, and Attila K. Horváth

Kinetic evidence of tautomerism of thiourea dioxide in aqueous acidic solutions

European Journal of Inorganic Chemistry, vol. 2014, no. 11, pp. 1875– 1879, 2014.