

Kalix[4]arének és a Mitsunobu reakció. A kalixarén alapú receptorok szintézisének új távlatai

BITTER István,^{a*} GRÜN Alajos,^a CSOKAI Viktor,^a BALÁZS Barbara^b és TÓTH Gábor^{b,c}

^aSzerves Kémiai Technológiai Tanszék, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, H-1521 Budapest.

^bMűszaki Analitikai Kutatócsoport MTA-BMGE H-1521 Budapest

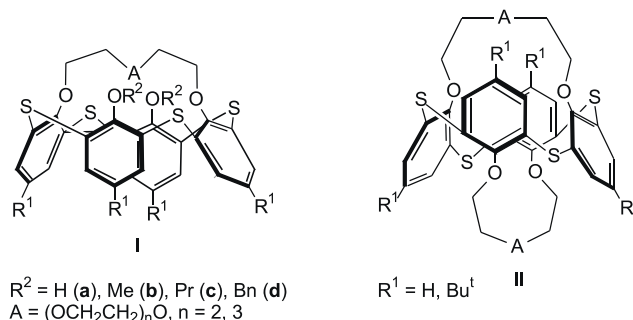
^cIVAX Gyógyszerkutató Kft. H-1325 Budapest

1. Bevezetés

A kalixarén (CA) származékok nagy száma részben az utóbbi tíz évben kifejlesztett regio- és konformáció-szelektív reakcióknak tulajdonítható.^{1,2} A kalix[4]arén részleges *O*-alkilezése és acilezése, a fenol egységek aromás gyűrűjének nitrálása, halogénezése, formilezése fontos szintetikus módszerek, melyek lehetőséget kínálnak a molekulák széles választékának előállítására. A mindössze 1997 óta ismert tiakalixarének (TCA) kémiájában eddig még nem írtak le hasonlóan hatékony regioszelektív reakciókat. A gyenge bázisok (K_2CO_3 , Et_3N) jelenlétében történő *O*-alkilezési- és acilezési reakciók itt számottevő szelektivitás nélkül játszódhatnak le, ami a kalix[4]arénhez képest 15%-al nagyobb gyűrűátmérőre és a fenolos hidroxil csoportok savasságában mutatkozó lényegesen kisebb különbségekre vezethető vissza.³ Következésképpen a tiakalix[4]arén tetraalkilezése különböző bázisokkal⁴⁻⁷ könnyen megvalósítható, de a termék sztereokémiája nagymértékben függ az alkalmazott bázistól és a tiakalix váz *para* helyzetű szubsztituenseitől (*tert*-Bu, H).⁷ Az 1,3-helyzetű disztális diéterekhez és diészterekhez viszont már nem lehet eljutni a kalixarének körében jól bevált módszerekkel. Eddig csak kevés 1,3-dialkoxi (metoxi, propoxi és etoxikarbonil-metoxi)⁸ és néhány részlegesen *O*-acilezett származékot írtak le, kis termeléssel és szelektivitással.⁹⁻¹²

Az utóbbi időben a tiakalix[4]korona éterek szintézisét tanulmányozva felismertük, hogy a TCA hagyományos ciklizációja (oligoetilén-glikol származékok / K_2CO_3 bázis) a kalix[4]arénektől eltérően nem áll meg **Ia** monokorona fokon, hanem csak a **II** bisz(korona-étereket) lehet kinyerni¹³ (1. ábra). A monokorona éterek előállítása céljából ezért szükség volt a ciklizáció előtt a két disztális hidroxil csoport védésére. Sajnos kísérleteink eredménytelenek voltak, s így **Id**-t, majd ebből **Ia**-t ezen az úton nem sikerült előállítani. Helyette **Ib,c** monokoronákat¹⁴ készítettük el és megállapítottuk, hogy közülük a korona-6 származékok-csakúgy, mint a megfelelő **II** biszkorona éterek ($A = (OCH_2CH_2)_nO$, kiváló szelektivitással komplexálják a CS^+ iont.

Minthogy a vegyületcsaládban rejlő kémiai lehetőségek kiaknázására csak **Ia** alkalmas, szintézisét mindenképpen meg kellett oldani. Ezért is, és a hagyományos, bázisokkal kiváltott alkilezések hátrányainak kiküszöbölésére új, általános megoldást kerestünk tiakalix[4]arének szelektív *O*-alkilezésére.



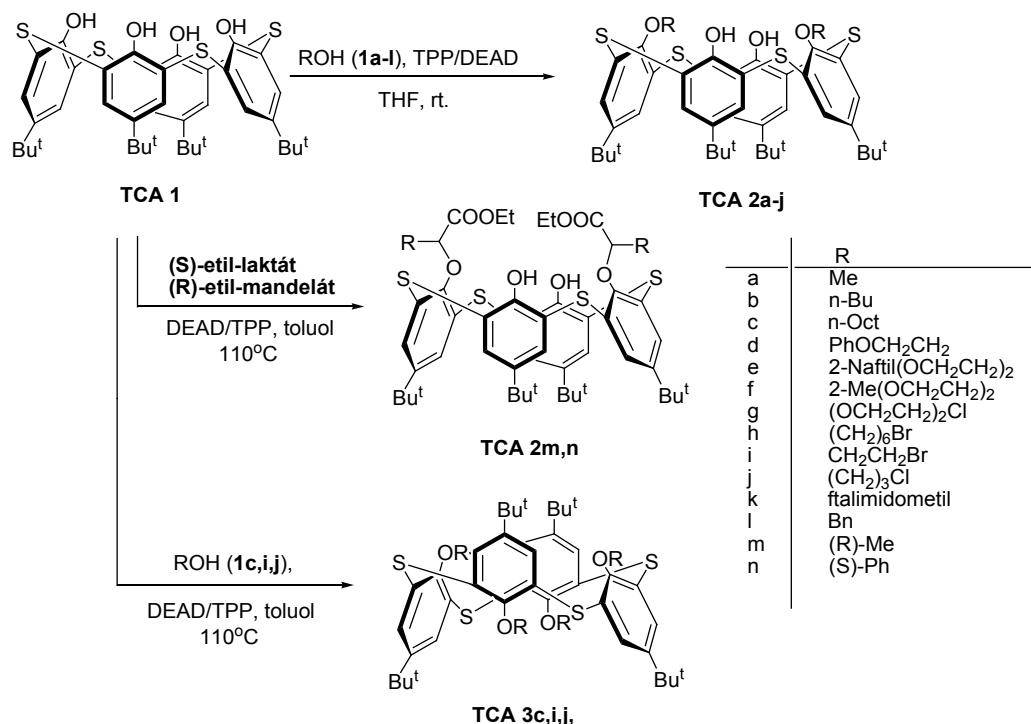
1. ábra. Tiakalix[4]korona éterek

Fenolok Mitsunobu alkilezését alkoholokkal (foszfin-azodikarboxilát) az irodalom számos példával dokumentálja.^{15,16} Ez a rendkívül hatékony reakció, amit a kalixarénekre is csak két esetben alkalmaztak (glikozil kalixarének,¹⁷ alkilezés benzil- vagy allilalkohollal¹⁸), a tiakalixarének esetében példanélküli. Eredményeink bizonyítják, hogy a teljes molekulakörben is kiválóan használható, gyakran az egyedüli megoldást kínáló módszer.

2. A Mitsunobu reakció felhasználása *p-tert*-butil-tiakalix[4]arén 1,3-dialkilezésére¹⁹

A *p-tert*-butil-tiakalix[4]arént (**TCA1**) THF-ban trifenil-foszfin (TPP) és dietil-azodikarboxilát (DEAD) reagensek jelenlétében számos alkohollal reagáltattuk (molarány: **TCA1**/TPP-DEAD/ROH = 1:3:10). A primer alkoholok szobahőmérsékleten szelektíven adták **TCA2a-l** disztális diétereket (2. ábra). A dialkilezés szekunder alkoholokkal ((S)-etil-laktát, (R)-etil-mandelát) enyhe körülmények között eredménytelen volt, viszont toluolban forráshőmérsékleten jó termeléssel sikerült előállítani **TCA2m,n** királis diésztereket. Az S_N2 mechanizmusú reakciót az optikailag aktív alkoholok aszimmetria centrumának inverziója kíséri. A **TCA2** diéterek konformációja az NMR mérések alapján kónikus, ezt a szerkezetet a szomszédos OH csoportok hidrogén kötésekkel stabilizálják.^{8,14} Néhány esetben a TPP/DEAD reagens molarányát megduplázva **TCA3c, i** és **j** tetraéterekhez jutottunk. Ezek a molekulák a 1H NMR adatok alapján már 1,3-alternáló konformációt vesznek fel, ugyanúgy, mint a K_2CO_3 jelenlétében végzett alkilezések termékei.²⁰

*Főszerző. Tel.: 36-1-463-1379; fax: 36-1-463-3648; e-mail: ibitter@mail.bme.hu



2. ábra. A *p*-*tert*-butil-tiacalix[4]arén reakciója alkoholokkal

3. Kalixarének reakciója oligoetilén-glikolokkal²¹

Felmerült a kérdés, mi történik, ha a Mitsunobu reakciót diolokkal végezzük, más szóval elérhető-e a kalixarének szelektív, 1,3-helyzetű gyűrűzárása oligoetilén-glikolokkal, ami egy új perspektívát nyitna a kalix[4]korona vegyületek szintézisében. A szakirodalomban ez a megközelítés példanélküli, még difenolok Mitsunobu ciklizációját is csupán 1,1'-bi-2-naftol 1,3-diolokkal végzett monoalkilezése kapcsán, mint mellékreakciót említik.²² A reakció kimenetele, azaz, hogy intra-, vagy intermolekuláris folyamat, esetleg polimerizáció fog lejátszódni, nem volt előre megjósolható, mivel itt a hagyományos koronaéter szintézisekben jól kihasználható fémion templát nem lép fel, így nincs, ami segítse a koronaéter gyűrű kialakulását.

3.1.1. Ciklizáció *p*-*tert*-butiltiacalix[4]arénnel

A reakció toluolban, 25°C-on TCA1/glikol/(TPP/DEAD) = 1:1,5:3 molarányok mellett már 0,5 óra alatt lejátszódott és TCA4a-f korona vegyületek képződtek általában kiváló regio szelektivitással és változó termeléssel (30-50%, méretnöveléskor a termelések 60-70%-ra emelkedtek), (3. ábra). A monokorona a disztális áthidalásnak megfelelően C_{2v} szimmetriájú kónikus konformációt vesznek fel. Említésre méltó, hogy a TCA4c,d aza-korona-5 és a TCA4e benzokorona-6 éterek nem állíthatók elő másképpen.

Trietilén-glikollal ugyanilyen körülmények között a cikloalkilezési kísérlet nem volt szelektív, mert a TCA4a monokorona mellett kis mennyiségben TCA6a biszkorona

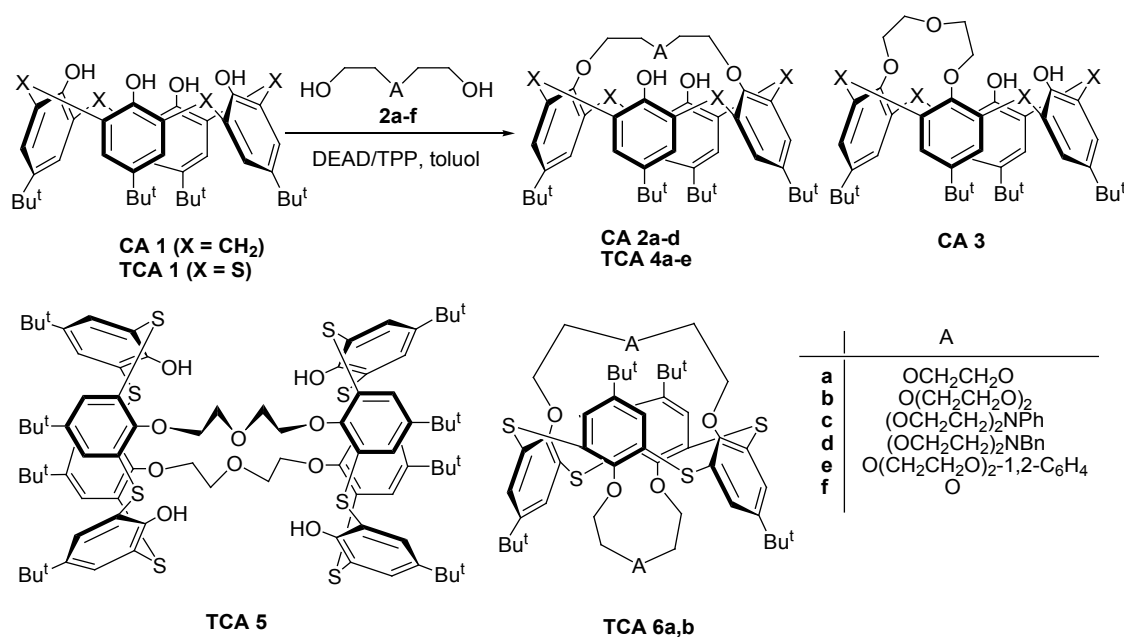
is megjelent, melynek aránya a reaktánsok feleslegének növelésével és a reakcióelegy melegítésével nőtt. Biszkorona éterek hosszabb láncú glikolokkal 25°C-on nem képződnek. Ezeket (TCA6a, b) előnyös két lépésben, TCA4a, b monokorona ismételt ciklizációjával előállítani.

A tiacalixarén alkilezési reakciója Mitsunobu reakcióban dietilén-glikollal érdekes terméket, két tiacalix váz összekapcsolódásával TCA5 dimert adott (40%), amely ebben a molekulakörben a multikavitásos receptorok első képviselője. A dimer szerkezetre már a ¹H NMR-ben mutató anomáliák is utaltak, de csak a pozitív FAB-MS szolgáltatott bizonyítékot (*m/z*: 1619 [M+K]⁺).

3.1.2. Ciklizáció *p*-*tert*-butiltiacalix[4]arénnel

A *p*-*tert*-butiltiacalix[4]arén analóg reakciói glikolokkal a tiacalixarén esetében tapasztaltakhoz hasonló, illetve attól eltérő eredményeket hozott. Közepes lánc hosszúságú 2a-d glikolokkal (tri- és tetraetilén-glikol és aza-analagonjai) itt is 1,3-intramolekuláris kondenzáció játszódott le, és CA2a-d koronavegyületek keletkeztek (3. ábra).

Kalix(bisz)korona képződését itt egyetlen esetben sem tapasztaltuk, amit a harmadik és negyedik OH csoportok gyenge savassága magyaráz ((TCA pK_{a3,4}=11,6-12, CA pK_{a3,4}<13).³ A 2e pentaetilén-glikol analogonnal – a CA disztális OH csoportjainak kisebb távolsága miatt – már egyáltalán nem történt gyűrűzárás. Ugyanakkor két proximális OH csoport közötti távolság megfelel a dietilén-glikol (2f) lánc hosszának, és így ezzel CA3 1,2-kalixkorona-3 gyűrű ki tud alakulni.²³



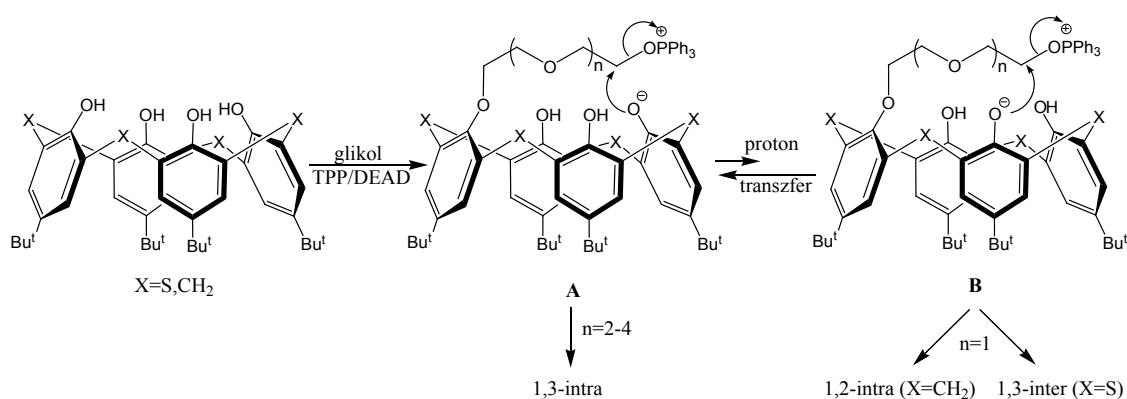
3. ábra. Kalixarének reakciói oligoetilén-glikolokkal

A ciklizáció mechanizmusa

Feltételezésünk szerint a primer alkilezést követően dominánsan az **A** ikerionos intermedier alakul ki, mert ennek fenolát anionja a legstabilisabb (a két szomszédos OH hidrogén kötésekkel stabilizálja). Ez protonátmenet révén – ha kis mértékben is – egyensúlyban lehet **B** intermedierrel. Amennyiben az **A** intermedierben a lánc terminális elektrofil csoportja eléri a fenolátot, akkor megtörténik a gyűrűzárás ($X = S, CH_2$; $n = 2-4$). Az 1,3-intramolekuláris reakció preferenciáját a disztális fenolos OH csoportok biztosíthatják, amelyek a lánc éteres oxigén atomjait is érintő kétágú hidrogén kötésekkel tudják a láncot

a kalixarén váz peremének a környezetében tartani. Rövid, de a proximális fenolátot elérő lánc esetében ($X = CH_2$, $n = 1$) még mindig az intramolekuláris reakció preferált a **B** formán keresztül. Ha ez a feltétel sem teljesül ($X = S$), akkor az **A** forma intermolekuláris irányba kitérve dimerként stabilizálódik (4. ábra).

A fenti elképzelést alátámasztani látszik az egyszerű alkoholokkal végzett reakciókhoz képest tapasztalt reakciósebesség növekedés, amely minden bizonnyal az itt kialakuló reaktív ikerionos intermediernek és ennek ciklizációja során fellépő nagy entrópia nyereségnek tulajdonítható.

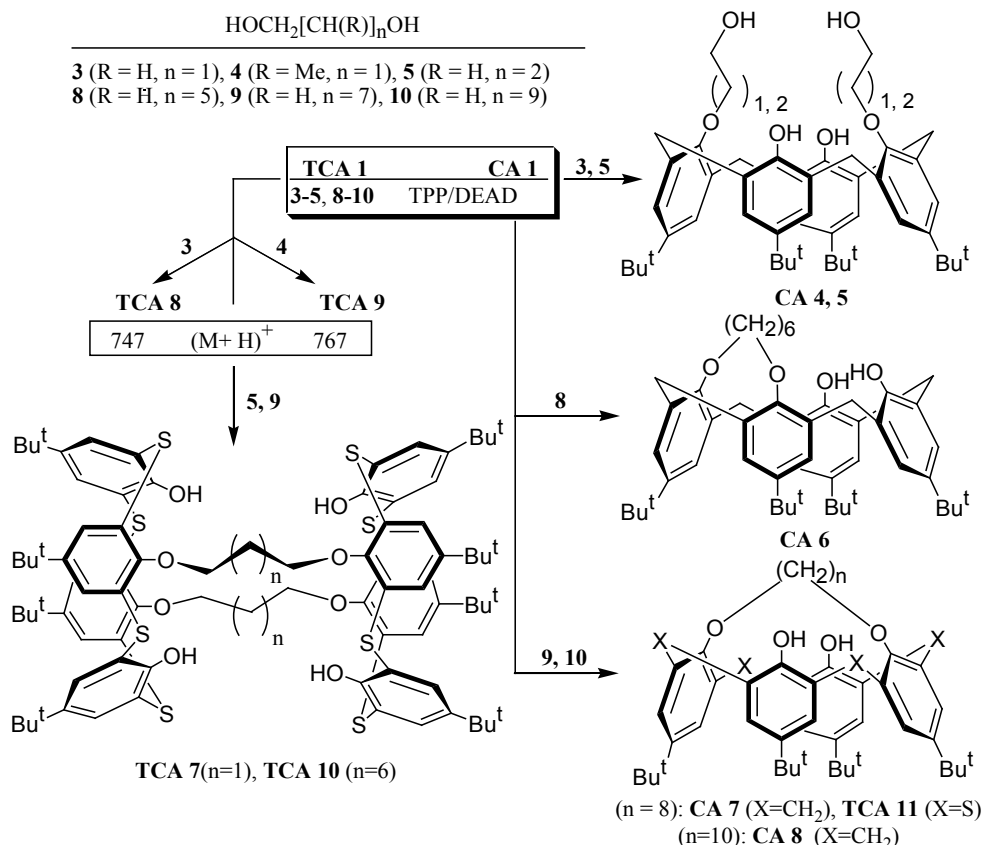


4. ábra. A gyűrűzárási reakció mechanizmusa

3.1.3. Kalix[4]arének és tiakalix[4]arének reakciója alifás 1,n-diolokkal²⁴

A templát nélküli reakcióban fellépő váratlan regioselektivitás további tanulmányozása (és az arra adott feltételes magyarázat igazolása vagy cáfolata) céljából olyan egyszerű alifás diolokat választottunk a C₂-C₁₀ tartományban,

amelyek között az eddig alkalmazott oligoetilén-glikolokhoz közelítőleg hasonló láncösszeírás is voltak. A reakciókat az előzőek szerint toluolban végeztük 1,2-etándiollal (3), (±)-1,2-propándiollal (4), 1,3-propándiollal (5), 1,4-butándiollal (6), *cisz*-2-buten-1,4-diollal (7), 1,6-hexándiollal (8), 1,8-oktándiollal (9) és 1,10-dekándiollal (10) (5. ábra).



5. ábra. Kalixarének reakciói 1,n-diollokkal.

Az 1,4-butanediollal (6) és a *cisz*-2-buten-1,4-diollal (7) végzett reakciók a C₄ diolok tetrahydrofuránna vagy dihydrofuránna történő gyors gyűrűzárása miatt nem vezettek eredményre. Az ezeknél hosszabb szénláncú diolok a kalixarén (CA) és a tiakalixarén (TCA) esetében teljesen eltérő eredményt adtak.

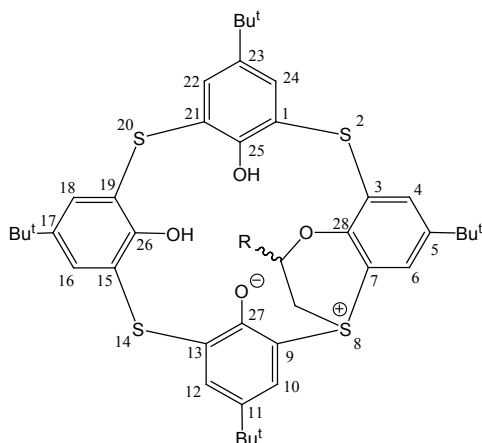
A kalixarén nem zárt gyűrűt 3 etán- és 5 1,3-propándiollal, CA4 (69%) és CA5 (43%) nyíltláncú 1,3 dialkilezett termékek keletkeztek. A 8 1,6-hexándiollal CA6 1,2-proximálisan áthidalt származék képződött (33%), csakúgy, mint a hasonló lánc hosszúságú dietilén-glikolból (CA3 1,2-kalixkorona-3, 52%). Ilyen párhuzamot vonhatunk a 9 1,8-oktándiol és trietilén-glikol, valamint a 10 1,10-dekándiol és tetraetilén-glikol reakcióinak eredményei között (CA7: 40%, CA2b: 37%; CA8: 43%, CA2c: 65%). Mindkét diol láncá elegendően hosszú a disztális helyzetű OH csoportok áthidálásához és így CA7, CA8 1,3-áthidalt karbociklusok (hasonlóan CA2b, c korona analógokhoz) képződéséhez (5. ábra).

A tiakalixarénnel végzett reakciók már nem adtak lehetőséget ilyen egyértelmű következtetések levonására. Mindig többkomponensű termékegy keletkezett, de az 1,3-propándiol (5) és az 1,8-oktándiol (9) esetében sikerült csekély termeléssel TCA7 (8%) és TCA10 (2,7%) dimereket tisztán kinyerni. Utóbbi reakció elegyéből főtermékként TCA11 1,3-áthidalt karbociklust izoláltuk (20%). Az 1,6-hexándiollal (8) és 1,10-dekándiollal (10) kísérletekből már nem kaptunk értékelhető eredményt.

Úgy tűnik, hogy a fenti eredmények az intramolekuláris ciklizáció preferenciájának – „hidrogén kötéses templátot” feltételező – hipotézisét nem erősítik meg. A vizsgált alifás 1,n-diollokkal ilyen effektus nem léphet fel, de a reakció kimenetele – ha nem is oly egyértelmű – mégis hasonló, mint az oligoetilén-glikollokkal. Bár utóbbiakkal a TCA esetében egy ilyen irányító hatást nem lehet kizárni (lásd a szelektivitás jelentős csökkenése TCA és C₆₋₁₀-diolok reakciójakor), mindazonáltal úgy látszik, hogy a folyamat végeredményét döntően az *intermediér reaktív centrumainak intramolekuláris távolsága* szabja meg. Ezek a CA és a vizsgált glikolok többsége esetében éppen megfelelnek az 1,3 (vagy 1,2)-áthidáláshoz, de a nagyobb méretű TCA reakciójakor az illeszkedés nem optimális.

Ha összevetjük TCA5, 7 és 10 dimerek termeléseit, akkor arra juthatunk, hogy a 2:2 arányú termék kialakulásának esélye közepes lánc hosszánál a legnagyobb (TCA5, 40%), rövidebb és hosszabb lánc hosszánál csökken (TCA7, 8%; TCA10, 2,7%: itt már TCA11 a domináns termék). Ezt a tendenciát igazolandó, elvégeztük TCA1 reakcióját a homológ sor legkisebb tagjaival, 3 1,2-etán- és 4 1,2-propándiollal. Bár szobahőmérsékleten nem tapasztaltunk átalakulást, 110°C-on egy-egy főterméket (TCA8 és TCA9) kaptunk, amelyek FAB-MS felvételei (747, ill. 761 [M+H]⁺) egy etilén illetve egy propilén csoport beépülését jelezték a tiakalix[4]arén molekulába. Az NMR adatok kizárták a proximális 1,2-O,O-áthidálás kialakulását, helyette az egyik szulfid csoport eddig példa nélkül álló alkilezésével magyarázhatók, amelynek során egy hattagú benzoxatiin

gyűrű alakul ki. Ha ez a feltételezés igaz, akkor az alkilezett kénatom **TCA8** és **TCA9** molekulákban pozitív töltésű, amelynek ellenionja egy szomszédos fenolát anion. Az unikális *O,S*-ciklusos szulfónium-fenoxid betain szerkezetet mindkét molekula teljes NMR jelhozzárendelésével bizonyítottuk (6. ábra).²⁴



TCA 8 (R=H), **TCA 9** (R=Me)

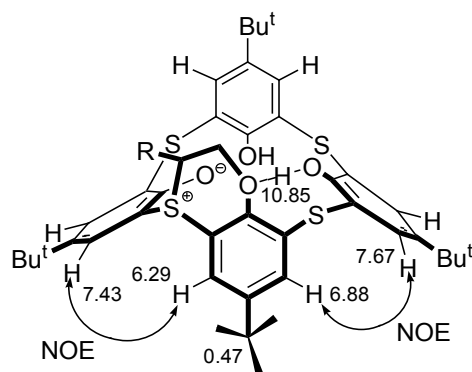
6. ábra. *O,S*-ciklusos szulfónium-fenoxid betainok

A szerkezetfelderítés egyik fontos eleme a fenolát csoport asszignációja, amit pl. **TCA8** esetében a 166,5 ppm-nél megjelenő, oxigénhez kapcsolódó C-27 kvaterner aromás szénatomhoz rendeltünk. Ez, összehasonlítva a fenol egységek C-25, 26 szénjeleivel (155-160 ppm) jelentősen nagyobb, ugyanakkor a Bu^t csoporthoz kapcsolódó szénjel (136,4 ppm) ugyanebben a gyűrűben a fenolok megfelelő jeleihez (141-142 ppm) képest, kisebb kémiai eltolódásnál jelenik meg. Ismeretes, hogy a fenolát *ipso* helyzetű C-O- jele a fenolhoz képest 12,7 ppm-mel a kisebb téroró, míg a *para* helyzetű szénjel 6,3 ppm-mel a nagyobb téroró irányába tolódik el.²⁵ Ezek az adatok összevetve a fentiekkel, egyértelműen alátámasztják egy fenolát ellenion jelenlétét. Ezt azonban kémiai úton is bizonyítottuk, elkészítettük **TCA9** betain perklorát sóját, s amint az várható volt, a fenolát jelek a fenol kémiai eltolódásaira változtak (C_{*ipso*}-27: 166,5 ppm-ről 154,4 ppm-re, és C_{*para*}-11: 135,9 ppm-ről 145,9 ppm-re).

Érdekes, hogy a NOESY mérések alapján a **TCA8** és **TCA9** betainok konformációja részlegesen kónikus (7. ábra), ahol az *O*-alkilezett és a két szomszédos aromás gyűrű egyállású. Minthogy a negyedik gyűrű protonjaival a másik kettő nem mutatott térközelséget, így ez ellentétes állású kell legyen. Ezzel szemben a **TCA9·HClO₄** só egy kilapult *kónikus* konformációt vesz fel, melyben az *O*-alkilezett és a vele szemben lévő aromás gyűrű párhuzamosan áll, míg a másik kettő kilapult (Bu^t: 0,90 és 1,32 vs. 1,31 és 1,34 ppm).

A merev szerkezetű betainok inherens kiralitással rendelkeznek, mivel nincs szimmetria elemük. Ezen kívül **TCA9**-ben egy további aszimmetria centrum is található a benzoxatiin gyűrűn. Emiatt, a metilcsoport helyzetétől függően, két diasztereoizomer keletkezésével lehet számolni. Az NMR spektrumok azonban csak egy jelsorozatot

mutattak, tehát csak egy diasztereoizomert kaptunk. A NOESY mérés alapján a metil csoportot és a H-22, H-24 protonokat nem találtuk térközben, következésképpen előbbi valószínűleg a gyűrűtől kifelé mutat. A molekulák királis szerkezetét **TCA9** esetében igazoltuk. Pirkle reagens ((*R*)-1-(9-antril-2,2,2-trifluoroetanol) jelenlétében CDCl₃-ban felvett spektruma a proton jelek 1:1 arányú felhasadását mutatja, ami racém elegyre utal.

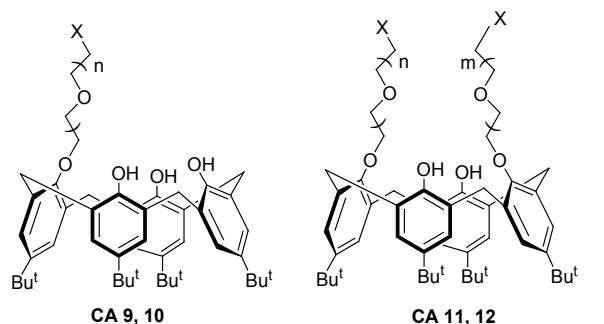


TCA 8 (R=H)
TCA 9 (R=Me)

7. ábra. A szulfónium betainok térszerkezete (Az NMR adatok a **TCA8**-re vonatkoznak)

4. *p*-*terc*-Butilkalix[4]arén alkilezése halohidrinekkel. Kalix[4]azakorona éterek előállítás²⁶

A kalix[4]azakorona éterek iránt az utóbbi időben nagy érdeklődés nyilvánul meg, mivel az amino csoporton keresztül könnyen lehet további szubsztituenseket, pl. kromofor vagy fluorofor egységeket kapcsolni a gyűrűhöz).²⁷⁻³³ Azonban a nitrogén atom helyzetét tekintve aszimmetrikus származékokat eddig még nem írtak le, amit körülményes előállíthatóságuk magyarázhat. A Mitsunobu reakcióval ez a probléma könnyen megoldható, a ciklizáció prekursorai gyorsan és kényelmesen elkészíthetők (8 ábra).



CA	9a	9b	9c	10a	10b	11a	11b	11c	11d	12a	12b	12c
X	Cl	Cl	Cl	TsO	TsO	Cl	Cl	TsO	TsO	Cl, Br	Cl	Cl
n	1	2	3	1	2	1	2	1	2	3	2	3
m	-	-	-	-	-	1	2	1	2	0	1	1

Reakció körülmények: toluol, 25°C. 1-2 ó

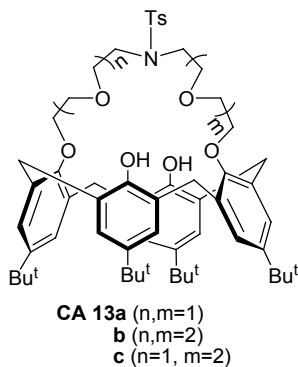
CA9: CA1, HOCH₂(CH₂OCH₂)_nCH₂X, TPP/DEAD = 1/2,3/2,3

CA12: CA9, HOCH₂(CH₂OCH₂)_mCH₂X, TPP/DEAD = 1/2,3/2,3

CA10: CA1, HOCH₂(CH₂OCH₂)_nCH₂X, TPP/DEAD = 1/3,5/3,5

8. ábra. Kalix[4]mono-és diéterek reaktív terminális csoporttal

A **CA9** monoéterek acetonitrilben forralva K_2CO_3 bázis jelenlétében önkondenzációs reakciókban gyűrűt zárnak. A rövid láncú **CA9a**-ból 1,2-korona-3 (**CA3**), a hosszabb láncú **CA9b**-ből főleg **CA2a** 1,3-korona-4 gyűrű alakul ki, kevés 1,2-áthidalt termék mellett. A leghosszabb láncosszű **CA9c** esetén csak **CA2b** 1,3-kalix(korona-5) képződik. Láthatjuk tehát, hogy a kétlépéses reakció és az ugyanilyen láncosszűségű glikolokkal végzett Mitsunobu ciklizáció termékei azonosak²¹ (3. ábra).



9.ábra. Kalix[4]azakorona éterek

A **CA11a,b** és **12b** bisz(klóréter) származékokat *p*-toluol-szulfonamiddal K_2CO_3 bázis jelenlétében DMF-ban ciklizálva kaptuk **CA13a, b** szimmetrikus- és **CA13c** aszimmetrikus védett azakoronákat (9. ábra). Ezt a módszert eddig csak szabad fenolos OH-t nem tartalmazó modellek esetében használták, hogy az önkondenzációt elkerüljék. Molekuláinkkal ilyen mellékreakciót nem tapasztaltunk, mivel a tozilamid NH-k sokkal savasabbak, mint a kalixarén OH csoportjai. Érdemes megemlíteni, hogy a reaktívabb **11c,d** bisz-toziléterekkel hasonló körülmények között kisebb termeléseket értünk el.

A **CA12a, c** vegyes diéterek esetén a ciklizáció nem volt sikeres. Eredményeink azt mutatják, hogy a gyűrűzárás kimenetele nem a képződő azakorona gyűrű méretétől, sokkal inkább a prekursor láncosszűsainak különbségétől függ (ha $n-m > 1$, nincs ciklizáció).

5. Összefoglalás

A Mitsunobu reakció egyedülállóan hatékony módszer kalixarén és a tiakalixarén szelektív 1,3-dialkilezésére alkoholokkal és ciklizációjára diolokkal. Segítségével elsőként szintetizáltunk szabad fenolos hidroxil csoportokat tartalmazó tiakalix[4]monokorona étereket, tiakalixarén dimereket, valamint az unikális szerkezetű *O,S* ciklusos szulfónium-fenoxid betainokat. Utóbbiak még a szulfónium sók kémiájában sem ismertek, ugyanakkor ezek az első példák a tiakalixarén váz szulfid hidjának alkilezésére.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok Irodának a kutatás pénzügyi támogatásáért (OTKA T 031864 és T 034347). Cs. V. köszöni a Varga József Alapítvány ösztöndíját.

Hivatkozások

- Shinkai, S.I. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8933-8968.
- Böhmer, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 713-745.
- Matsumiya, H.; Terayono, Y.; Iki, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1166-1172.
- Lhoták, P.; Himl, M.; Pakhomova, S.; Stibor, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8915-8918.
- Iki, N.; Narumi, F.; Fujimoto, T.; Morohashi, N.; Miyano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2745-2750.
- Akdas, H.; Mislin, G.; Graf, E.; Hosseini, M.W.; De Cian, A.; Fischer, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2113-2116.
- Lhoták, P.; Himl, M.; Stibor, I.; Petricková, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9621-9624.
- Lhoták, P.; Kaplanek, L.; Stibor, I.; Lang, J.; Dvoráková, H.; Hrabal, R.; Sykora, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9339-9344.
- Iki, N.; Morohashi, N.; Narumi, F.; Fujimoto, T.; Suzuki, T.; Miyano, S. *J. Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7337-7341.
- Narita, M.; Higuchi, Y.; Hamada, F.; Kumagai, H.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8687-8690.
- Lamartine, R.; Bavoux, C.; Vocanson, F.; Martin, A.; Senlis, G.; Perrin, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *423*, 1021-1024.
- Rao, P.; Hosseini, M.W.; De Cian, A.; Fischer, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2169-2170.
- Grün, A.; Csokai, V.; Parlagh, Gy.; Bitter, I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4153-4156.
- Csokai, V.; Grün, A.; Parlagh, Gy.; Bitter, I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7627-7629.
- Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- Hughes, D.L. *Org. React.* **1992**, *42*, 335-656.
- Dondoni, A.; Marra, A.; Scherrmann, M.-C.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1774-1782.
- Wang, J.; Gutsche, C.D., *Struct. Chem.* **2001**, *12*, 267-274.
- Bitter, I.; Csokai, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2261-2265.
- Akdas, H.; Bringel, L.; Bulach, V.; Graf, E.; Hosseini, M.W.; De Cian, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8975-8979.
- Csokai, V.; Grün, A.; Bitter, I. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4681-4684.
- Takahashi, M.; Ogasawara, K.: *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3125-3130.
- Arduini, A.; Fabbi, M.; Mantovani, M.; Mirone, L.; Pochini, A.; Secchi, A.; Ungaro, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1454-1457.
- Csokai, V.; Grün, A.; Balázs, B.; Tóth, G.; Horváth, Gy.; Bitter, I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 477-480.
- Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W.: *Tabellen zur Strukturaufklärung Organischer Verbindungen*; Springer-Verlag: Berlin, 1981; p C120.
- Grün, A.; Kőszegi, É.; Bitter, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 000 (in press).
- Ikedo, A.; Tsudera, T.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3568-3574.
- Kim, J.S.; Yu, I.Y.; Suh, A.H.; Ra, D.Y.; Kim, Y.W. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2937-2944.
- Kim, J.S.; Shon, O.J.; Lee, J.K.; Lee, S.H.; Kim, J.Y.; Park, K.-M.; Lee, S.S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1372-1375.
- Kim, J.S.; Shon, O.J.; Rim, J.A.; Kim, S.K.; Yoon, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2348-2351.
- Kim, J.S.; Shon, O.J.; Ko, J.W.; Cho, M.H.; Yu, I.J.; Vicens, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2386-2392.
- Kim, J.S.; Shon, O.J.; Shim, W.; Kim, S.K.; Cho, M.H.; Kim, J.-G.; Suh, I.-H.; Kim, D.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 31-36.
- Kim, J.S.; Shon, O.J.; Yang, S.H.; Kim, J.Y.; Kim, M.J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6514-6518.

Summary

Selective alkylations of calix[4]arenes with alcohols and glycols under the Mitsunobu protocol have been investigated. The reactions performed with various alcohols provide an easy and rapid access to calix[4]mono-, di- and tetraethers including derivatives with reactive terminal groups. The utilization of the latter intermediates for the preparation of calix[4]monoazacrowns was demonstrated.

The Mitsunobu cyclization of calix[4]arenes with glycols opens a new perspective for the synthesis of calixcrowns. The unprecedented O,S-cyclization of thiacalix[4]arene with 1,2-diols affords the unique sulfonium phenoxide betaines, which represent the first examples for the alkylation of the sulfide bridge.