

## Новые производные каликс[4]резорцинов, замещенные по верхнему ободу циклическими азотосодержащими фрагментами

Кашапов Р.Р.,\*<sup>a,b</sup> Воронин М.А.,<sup>a</sup> Грюнер М.,<sup>b</sup> Хабихер В.Д.,<sup>b</sup>  
Зиганшина А.Ю.,<sup>a</sup> Захарова Л.Я.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, 420088,  
Казань, ул. Арбузова, 8; E-mail: kashapov@iopc.ru

<sup>b</sup> КГТУ, Казань, ул. Маркса 68.

<sup>b</sup> Technical University, Bergstr. 66c D-01062 Dresden, Germany

Впервые было осуществлено введение пиперидино- и морфолинометильного фрагментов в верхний обод каликс[4]резорцина с сульфатогруппой на нижнем ободу. Структура и конформации впервые полученных соединений были охарактеризованы методами ЯМР спектроскопии (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 2D ЯМР) и элементного анализа.

### Введение

Особый интерес к химии каликсаренов в большой степени обусловлен возможностью их использования в качестве строительных блоков для конструирования супрамолекулярных систем, которые находят применение при создании новых типов материалов, катализаторов, экстрагентов, лекарств, а также изучении механизмов молекулярного распознавания, являющихся основой биологических процессов.<sup>1</sup> Важным свойством таких систем является их способность распознавания субстрата рецептором, в роли которого могут выступать каликс[4]арены. Гибкость каликсареновой платформы и эффективность процессов молекулярного распознавания зависят от природы, геометрии и числа функциональных групп, введенных в каликсареновую платформу. Модификация каликс[4]резорцинов различными функциональными группами позволяет широко варьировать размер и форму молекулярной полости с получением соединений, отличающихся рецепторной и комплексообразующей способностью. Поэтому развитие методов функционализации каликс[4]резорциновой платформы является важной и актуальной задачей.

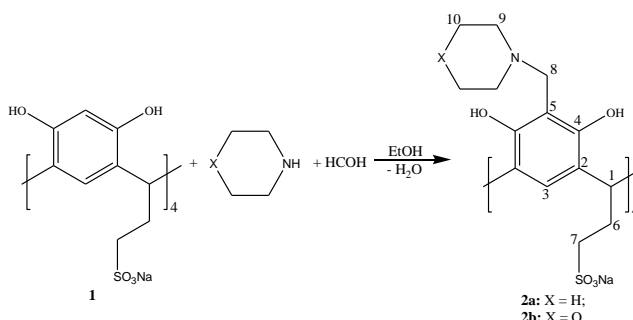
Особый интерес для функционализации каликсаренов представляют органические производные азота, способные проявлять фармакофорные свойства. Размещение фармакофорных групп на молекулярной платформе каликсаренов является многообещающим направлением дизайна биологически активных соединений.<sup>2</sup> В связи с этим, целью данной работы являлось изучение возможности получения производных каликс[4]резорцина модификацией верхнего обода пиперидинометильной и морфолинометильной группами.

Наиболее простым и доступным методом модификации каликсрезорцинов в о-положение резорцинольного кольца является реакция Манниха.<sup>3</sup>

Введение аминогруппы каликсрезорциновую матрицу создает дополнительный центр координации, увеличивает растворимость макроциклических систем и может оказать существенное влияние на биологическую активность.

### Результаты и обсуждение

Реакцией Манниха каликс[4]резорцина **1** с пиперидином в среде этанола с высоким выходом впервые получено пиперидиновое производное каликс[4]резорцина **2a** (Схема 1). В <sup>1</sup>H ЯМР-спектре полученного соединения сигналы атомов водорода пиперидинового фрагмента наблюдаются в виде системы АВ. Метиленовые протоны -NCH<sub>2</sub> гетероциклической части оказываются неэквивалентными и проявляются в разных областях спектра уширенными синглетами при 2.55 м.д. и 3.10 м.д. Методом двумерной 2D-ROESY спектроскопии показано, что данное соединение находится в конформации корона. На рисунке 1 представлен характерный <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ROESY спектр соединения **2a**, в котором наблюдается кросс-пик, характеризующий взаимодействие протонов группы CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Na (2.67-2.86 м.д.) с ароматическим протоном (7.07 м.д.).



**Схема 1.** Синтез каликс[4]резорцинов **2a** и **2b** (приведена нумерация атомов используемая для отнесения сигналов в спектрах ЯМР).

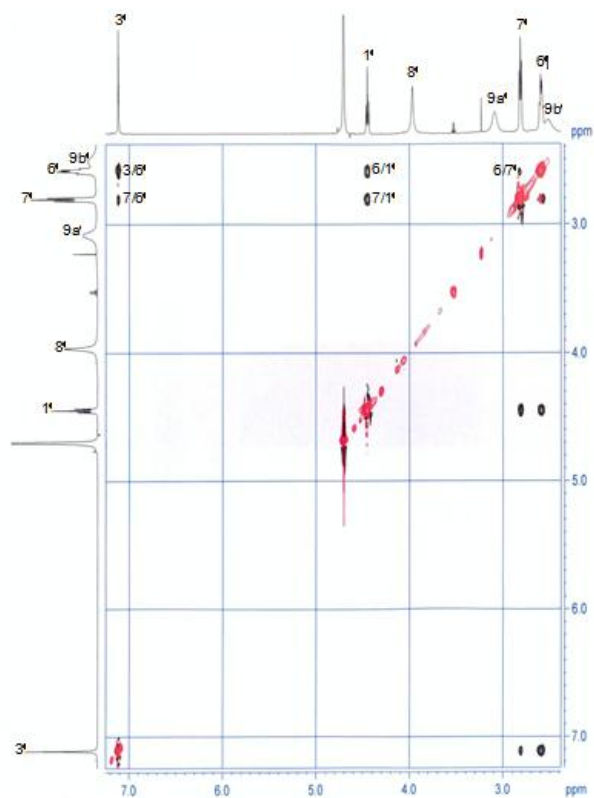


Рис. 1. Фрагмент спектра 2D ROESY соединения **2a** в D<sub>2</sub>O

С целью расширения границы синтетического приложения мы провели реакцию Манниха с использованием морфолина (Схема 1). Реакция идет в два раза дольше, чем получение пиперидинового каликсарена **2a**. В остальном описанное для синтеза соединения **2a** справедливо и для морфолинового производного **2b**. Метиленовые протоны гетероциклической группы **2b** проявляются в <sup>1</sup>H ЯМР-спектре в виде уширенных сигналов, причем область уширения совпало с сигналами протонов CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Na и -CH<sub>2</sub>N-Ar групп, что затрудняло расшифровку спектра. Однако при проведении гетероядерного <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC эксперимента (рис. 2)

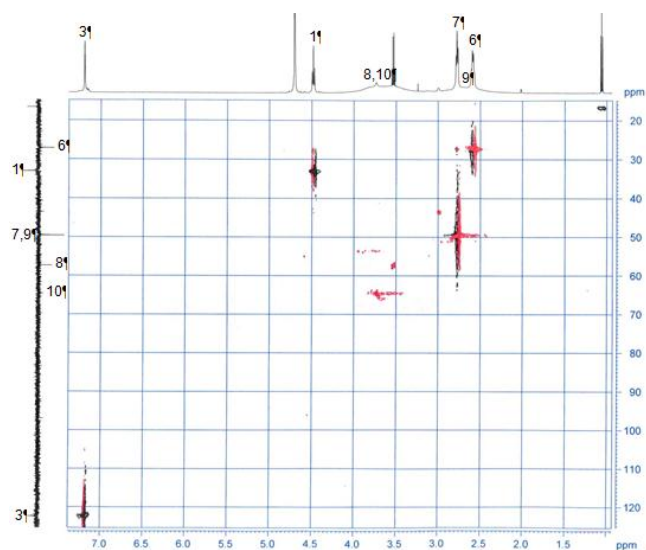


Рис.2. Спектр <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC соединения **2b** в D<sub>2</sub>O

удалось определить химические сдвиги сигналов протонов морфолинового фрагмента. <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ROESY спектр морфолинового производного **2b** также показал, что данное соединение находится в конформации корона.

Помимо методов ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H ROESY и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, для подтверждения строения и конформации впервые полученных каликс[4]резорцинов **2a** и **2b** были также использованы методы ЯМР <sup>13</sup>C и <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY. Кроме того, все сигналы в <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектрах этих соединений были отнесены на основании данных 2D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC и HMBC экспериментов.

### Экспериментальная часть

Запись спектров проводилась на приборах Bruker DRX-500 MHz. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C были использованы методики гомоядерной <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H 2D спектроскопии (COSY и ROESY) и гетероядерной <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C 2D спектроскопии (HSQC и HMBC). Элементный анализ на C, H, N, S проводили на приборе CHNS/O HEKAtech Euro EA 3000. Каликс[4]резорцин **1** был синтезирован по литературной методике.<sup>4</sup>

2,8,14,20-тетра (натрия этилсульфонат)-4,6,10,12,16,18,22,24-октагидрокси – 5,11,17,23-тетра (N-пиперидинометил) каликс[4]резорцин (**2a**). 0.53 мл (9.08 ммоль) 37% раствора формальдегида и 0.89 мл (9.08 ммоль) пиперидина перемешивали в течение 1 ч при 50 °С в среде этанола. После этого добавляли суспензию 2.29 г (2.27 ммоль) каликс[4]резорцина **1** в 30 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 90 °С. Полученную суспензию фильтровали, промывали этанолом и высушили в вакууме. Выход 2.83 г (89.54 %). Т.пл. = 260-270 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., D<sub>2</sub>O): 1.31-1.56 (br m, 8H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; br m, 16H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 2.67-2.86 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>Na; m, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>Na; m, 8H, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.11 (m, 8H -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3.97 (s, 8H, -CH<sub>2</sub>-N(C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>)); 4.48 (t, 4H, Ar-CH-Ar); 7.07 (s, 4H, ArH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.д., D<sub>2</sub>O): 21.27 (C-11), 22.88 (C-10), 26.56 (C-6), 33.93 (C-1), 49.93 (C-7), 52.43 (C-9), 53.27 (C-8), 106.34 (C-5), 122.32 (C-3), 123.95 (C-2), 156.44 (C-4). Найдено, %: C, 51.98; H, 5.94; N, 4.10; S, 9.52. C<sub>60</sub>H<sub>80</sub>N<sub>4</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>20</sub>S<sub>4</sub>. Вычислено, %: C, 51.57; H, 5.77; N, 4.01; S, 9.18.

2,8,14,20-тетра (натрия этилсульфонат)-4,6,10,12,16,18,22,24-октагидрокси – 5,11,17,23-тетра (N-морфолинометил) каликс[4]резорцин (**2b**). Получен аналогично предыдущему из 0.53 мл (9.08 ммоль) 37% раствора формальдегида, 0.79 мл (9.08 ммоль) морфолина, 2.29 г (2.27 ммоль) каликс[4]резорцина **1** и при перемешивании в течение 96 ч. Выход 2.74 г (86.04 %). Т.пл. = 260-270 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., D<sub>2</sub>O): 2.67 (m, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>Na); 2.86 (t, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>Na); 2.67-2.86 (br m, 16H, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 3.40-3.89 (br m, 24H, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O); 4.48 (t, 4H, Ar-CH-Ar); 7.07 (s, 4H, ArH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.д., D<sub>2</sub>O): 27.19 (C-6), 33.09 (C-1), 49.63 (C-7), 51.15 (C-9), 57.14 (C-8), 64.62 (C-10), 106.80 (C-5), 122.42 (C-3), 123.89 (C-2), 154.41

## **МАТЕРИАЛЫ XIV МОЛОДЕЖНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

(С-4). Найдено, %: С, 48.98; Н, 4.10; N, 3.44; S, 9.52.  
 $C_{56}H_{72}N_4Na_4O_{24}S_4$ . Вычислено, %: С, 47.86; Н, 4.10; N, 3.99; S, 9.13.

### **Библиографический список**

- 1 Bobine R.E., Bender S.L. // Chem. Rev. 1997, Т. 97, С.1359.
- 2 Кальченко В. И., Родик Р. В., Бойко В. И. // Журнал органической и фармацевтической химии, 2005, Т. 3, С. 13.
- 3 Tramontini M., Angiolini L. //Tetrahedron, 1990, Т. 46, С. 1791.
- 4 Aoyama Y., Tanaka Y., Sugahara S. // J. Am. Chem. Soc. 1989, Т. 111, С. 5397.