

(Тиа)каликс[4]арены с тройными связями по нижнему ободу: синтез и реакционная способность.

Елифанова Н.А.,^а Попова Е.В.,^а Харламов С.В.,^а Латыпов Ш.К.,^а
Василевский С.Ф.,^б Соловьева С.Е.,^{*а} Антипин И.С.^а

^а Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, Российская Федерация, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8. Факс: 843-272-1708; тел: 843 272 73 94; E-mail: epifanova@iorg.ru

^б Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения РАН

Впервые систематически изучены реакции алкилирования тиакаликс[4]аренов (ТСА) реагентами, содержащими тройные связи (пропаргилбромид) в присутствии различных катализаторов, установлены закономерности преимущественного образования стереоизомерных форм при варьировании катализаторов. Получены тетраакс(*O*-пропаргил)тиакаликс[4]арены в различных стереоизомерных формах. Исследована их реакционная способность в реакции кросс-сочетания Соногашира с *n*-нитроидбензолом, получены продукты реакции с высокими выходами, оптимизирована методика их выделения. Проведена модификация тетразамещенных каликс[4]аренов с тройными связями по нижнему ободу в конформации *1,3-альтернат* и *частичный конус* бензилазидом при использовании методов «click»- химии – катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, региоселективно получены гетероциклические производные. Структура всех полученных соединений была подтверждена комплексом физических методов.

Введение

(Тиа)каликс[4]арены представляет собой удобную платформу для получения трехмерных структур – строительных блоков для построения супрамолекулярных систем. Замещенные подходящими функциональными группами (тиа)каликс[4]арены хорошо известны в качестве рецепторных молекул для связывания различных типов гостей: ионов металлов, органических субстратов и металлокомплексов.

Наличие в молекулах (тиа)каликс[4]аренов кратных связей, делает способными их к участию в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием продуктов «click»- химии (рис.1), которые могут быть использованы для модификации поверхности наноразмерных частиц, создания биологически активных препаратов нового поколения, эффективных систем доставки лекарственных препаратов, селективных комплексообразователей и строительных блоков для получения металл-органических структур (MOF's), зондов для биомедицинских применений. Подходы и методы «click»- химии, в частности, модульный подход, (К.Б.Шарплесс, 2001) имеет ряд преимуществ. Во-первых, максимальное использование «молекулярного материала», во-вторых, доступность исходных реагентов, в-третьих, высокая селективность и термодинамическая предпочтительность используемых реакций. В результате, молекулярная сборка сложных органических молекул протекает в мягких условиях, достигается практически количественный выход продукта, отсутствует необходимость защиты многочисленных функциональных групп.

Наличие терминального водорода в производных (тиа)каликс[4]аренов с пропаргильными заместителями по нижнему ободу делает способными

их к участию в реакциях кросс-сочетания Соногашира (рис.2).

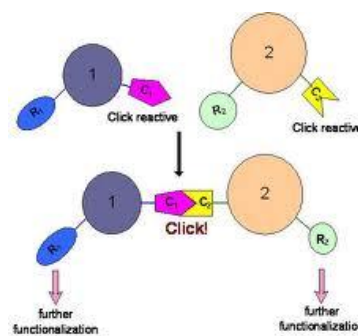
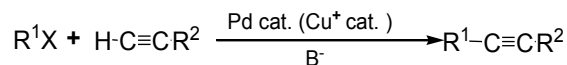


Рис. 1. Схема подхода «click»- химии для конструирования сложных органических молекул



R¹= арил, винил.

R²= арил, алкенил, алкил, SiR₃

X= I, Br, Cl.

Рис. 2. Схема реакции Соногашира

Ряд каликсаренов с пропаргильными фрагментами уже известен¹, однако в литературе отсутствуют данные для производных тиакаликс[4]аренов. Кроме того, известны примеры²⁻³, в которых проводится модификация каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов в условиях реакции кросс-сочетания Соногашира по верхнему ободу.

В настоящей работе представлено систематическое изучение реакции алкилирования тиакаликс[4]аренов пропаргилбромидом в присутствии различных катализаторов, синтез

производных тетраakis(*O*-пропаргил)тиакаликс[4]аренов с *n*-нитройодбензолом в условиях реакции кросс-сочетания Соногашира и тетраakis(*O*-пропаргил)каликс[4]аренов с бензилазидом при использовании методов “click”- химии.

Результаты и обсуждение

Введение тройной связи по нижнему ободу тиакаликс[4]арена и *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена.

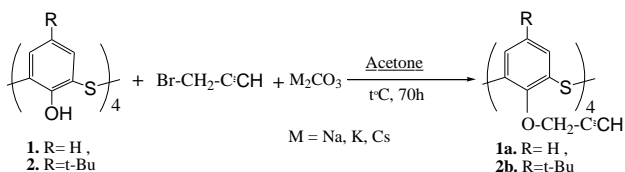


Рис. 3. Схема реакции алкилирования ТСА, *t*-Bu-ТСА

Нами были систематически изучены реакции алкилирования тиакаликс[4]арена (ТСА) и *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена (*t*-Bu-ТСА) по нижнему ободу пропаргилбромидом в присутствии карбонатов щелочных металлов (рис. 3) и установлены закономерности преимущественного образования стереоизомерных форм при варьировании катиона используемого основания (табл. 1).

Табл. 1. Соотношение конформеров в реакционной смеси и выходы продуктов алкилирования тиакаликс[4]арена (ТСА) и *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена (*t*-Bu ТСА) пропаргилбромидом

Катион используемого основания	ТСА	<i>t</i> -Bu-ТСА
Cs ⁺	ч.к. * - 51.9%	ч.к. - 37.5%
	1,3 альт. ** - 40.3%	1,3 альт. - 62.5%
	1,2- альт. *** - 7.8%	выход: 54.9%
K ⁺	выход: 86.4%	ч.к. - 35.9%
	ч.к. - 53.9%	1,3 альт. - 38.0%
	1,3 альт. - 38.0%	1,2- альт. - 8.1%
Na ⁺	выход: 82.6%	выход: 77%
	Смесь тетра- и дизамещенных продуктов	Смесь тетра- и дизамещенных продуктов
	выход: 60.2%	выход: 33.6%

ч.к. - частичный конус.
1,3- альт. - 1,3-альтернат.
1,2- альт. - 1,2-альтернат.

Методом ЯМР¹H - спектроскопии, масс-спектрометрии и ИК-спектроскопии показано, что при использовании карбонатов калия и цезия образуются продукты тетразамещения в виде смеси конформеров с выходами до 87%. Для *t*-Bu-ТСА в обоих случаях доминирующей конформацией, как и ожидалось, является 1,3-альтернат, в случае ТСА – частичный конус. На рис. 4 показан ЯМР¹H спектр тетразамещенного продукта ТСА в конформации 1,3-

альтернат, который был выделен из смеси конформеров методом колоночной хроматографии (толуол:гексан 2:1). Соединение 1а имеет высокосимметричную структуру, что может соответствовать двум конформациям: 1,3-альтернат и конус. Поэтому для точного установления структуры соединения 1а, были проведены 1D NOESY эксперименты и было показано, что в полученном продукте реализуется конформация 1,3-альтернат (рис5).

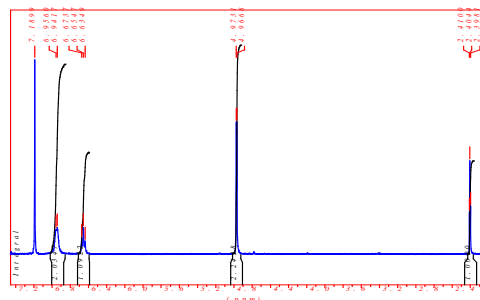


Рис. 4. ¹H ЯМР спектр соединения 1а в конформации 1,3-альтернат (CDCl₃, Bruker-400)

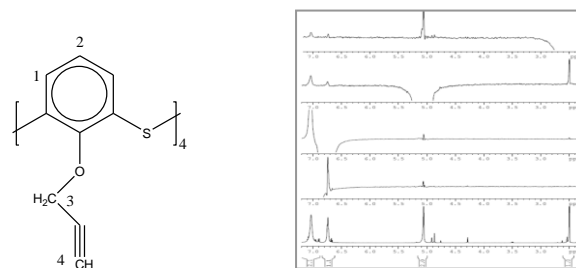


Рис. 5. 1D NOESY спектры ЯМР соединения 1а, 600 МГц, CDCl₃, T=303К

Использование карбоната натрия в указанных условиях реакции приводит к образованию смеси тетра- и дизамещенных продуктов, причем, в случае *t*-Bu-ТСА алкилированию подвергается менее 35% исходного каликсарена.

Таким образом показано, что реакция алкилирования с использованием пропаргилбромидом дает возможность получать производные ТСА и *t*-Bu-ТСА с тройной связью по нижнему ободу в различных стереоизомерных формах в одну стадию.

Модификация тетраakis(*O*-пропаргил)-тиакаликс[4]арена 1а *n*-нитройодбензолом в условиях реакции кросс-сочетания Соногашира.

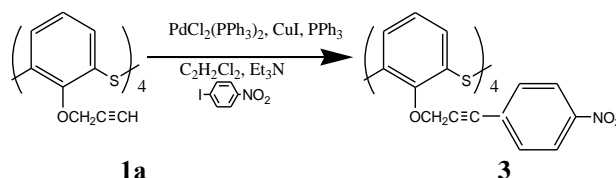


Рис. 6. Схема реакции кросс-сочетания Соногашира соединения 1а с *p*-нитройодбензолом

Наличие терминального водорода в соединении 1а делает способным его к участию в реакциях кросс-сочетания Соногашира. Нами была реакция 1а с *p*-нитройодбензолом (рис. 6) при температуре 80 °С, в течение 7 часов и показано, что образуется

