
Синтез и свойства тетра-несимметрично замещенного каликсарена

Гусак А.С., Боярских А.А.,
Прохорова П.Е., Моржерин Ю.Ю.

Уральский Федеральный Университет, Екатеринбург, ул.Мира, д.19. Тел: (343)3754828; E-mail: gallyamova.aliya@gmail.com

Описан синтез 25,27-диаллил-замещенного каликсарена. Показано, что алкилирование по атомам кислорода фенольных колец хлорацетамидами протекает как ди- и тетразамещение. При этом дизамещение происходит по 1 и 2 фенольным кольцам с образованием каликсарена, в котором все четыре ароматических кольца замещены по разному. Показано, что 25,26-дихис(N-арилацетамид)-27,28-тетраоксокси-5,17-бисаллил-каликс[4]арен образует комплекс с тетрабутилбромидом состава 2:1.

Введение

В последнее десятилетие значительное внимание в области супрамолекулярной химии уделялось молекулярному узнаванию и самоорганизованным архитектурам.¹ Одним из основных аспектов этой междисциплинарной области химии является дизайн необычных соединений и создание на их основе сенсоров и рецепторов для биологических и неорганических объектов.² В особую категорию новых супрамолекулярных объектов можно объединить молекулы, обладающие хиральностью.³ Они могут служить как и хорошие шифт-реагенты, так и комплексообразующие агенты.

Таким образом, можно сформулировать цель работы как: создание оригинальных хиральных молекул для комплексообразования различных молекул на основе каликсаренов.

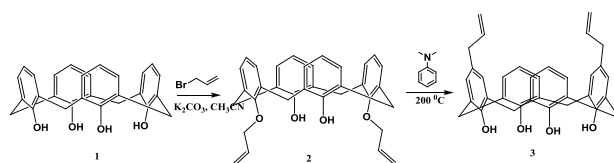
Результаты и обсуждение

Известно, что каликсарены благодаря своей уникальной структуре могут образовывать комплексы с различными частицами. Мы предположили, что введение амидных групп в их структуру позволит получить анионные комплексообразующие ансамбли.

Было обнаружено, что алкилирование каликс[4]аренов, имеющих две аллильные группы на верхнем ободе, дает продукт 1,3-замещения.

Для введения аллильного остатка по верхнему ободу нами было предложено использовать перегруппировку Кляйзена.

Схема 1



На первой стадии синтеза (схема 1) детретбутированный каликсарен **1** был проалкилирован по нижнему ободу аллилбромидом по атомам кислорода в положениях 1,3-фенольных колец. Стандартную методику мы немного изменили – не был использован йодид калия. Это позволило облегчить процедуру выделения конечного продукта. На спектре ЯМР ^1H соединения **2** наблюдали изменение сигналов мостиковых протонов: вместо уширенных сигналов наблюдали дублеты АВ системы в 4,32 и 4,38 мд. Появились характерные для аллильной группы сигналы: мультиплет в области 6,31-6,21 м.д., дублет дублетов в 5,88 и триплет дублетов в 4,55.

Следующим этапом исследования была перегруппировка Кляйзена. Реакцию проводили в кипящем N,N-диметиланилине, в результате был выделен индивидуальный продукт **3**. На спектре ЯМР ^1H каликсарена **3** наблюдали исчезновение сигналов ароматических протонов в области 6,65 м.д., а также изменение сигналов других ароматических протонов: вместо дублета 6,91 наблюдали синглет в 6,85 м.д.

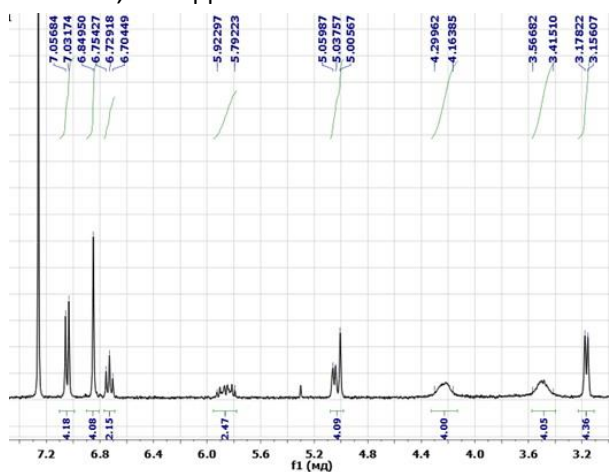
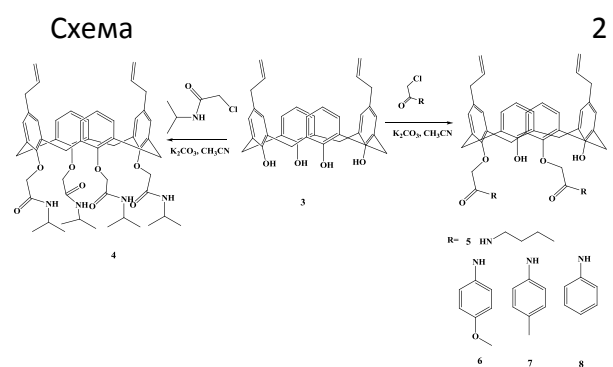


Рис.1 Фрагмент спектра ЯМР ^1H соединения **3**

Таким образом, нами был получен каликсарен **3**, содержащий аллильные группы на верхнем ободу и фенольные группы на нижнем. Положение двойной связи объясняет 1,3-замещение. При алкилировании отщепление протона с последующим присоединением фрагмента алкилирующего агента происходит по наиболее нуклеофильному кислороду. В нашем случае, после алкилирования первого фенольного кольца (предположительно имеющего аллильную группу на верхнем ободу) самым кислым является соседнее к нему положение.

Следующим шагом стало исследование реакции алкилирования хлорацетамидами каликсарена **3**, содержащего аллильные остатки по верхнему ободу в кольцах 1,3. Нами было показано, что при использовании в качестве алкилирующего агента изопропиламида хлоруксунной кислоты реакция протекает по всем четырем фенольным кольцам с образованием каликсарена **4** (схема 2). Структура соединения **4** была доказана данными масс-спектрометрии, ЯМР ^1H спектроскопии.

Положение алкилирование было также подтверждено данными двумерной ЯМР спектроскопии.



Неожиданный результат был получен при использовании в качестве алкилирующего агента анилидов и бутилового амида хлоруксунной кислоты. В

результате реакции были выделены продукты диалкилирования **5-8**. Следует отметить, что в спектре ЯМР ^1H наблюдали удвоение сигналов ароматических колец каликсарена по сравнению с исходным соединением **3** (рисунок12), при этом сигналы ароматических протонов одного из незамещенных и одного, содержащего алильный остаток, сдвигались в слабое поле, в то же время сигналы протонов второго незамещенного и второго замещенного кольца практически оставались в той же области как для исходного каликсарена 100.

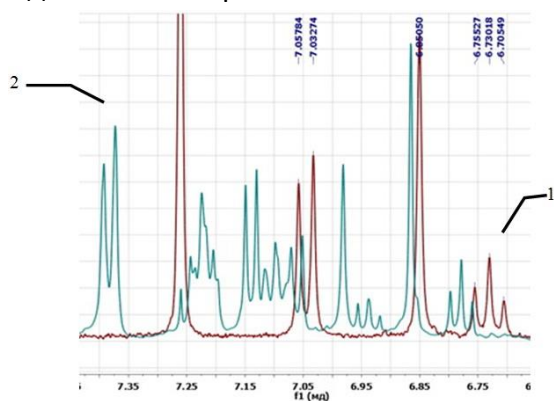


Рис.2 Фрагмент спектров ЯМР ^1H соединений **3** (1, красный) и **8** (2, зеленый)

Известно, что каликс[4]арены, содержащие две карбоксамидные функции по нижнему ободу образуют комплексы с галогенид-анионами. Исходя из литературных данных можно предположить, что синтезированные нами каликсарены **4-8**, содержащие метоксикарбоксамидные функции в положениях 25 и 26, могут быть селективными для бромид-аниона. Нами было показано, что при добавлении к раствору каликсарена **8** тетрабутиламмония бромида (ТБАБ) наблюдается сдвиг сигналов ОН, NH и ароматических протонов в сильное поле (рис.20).

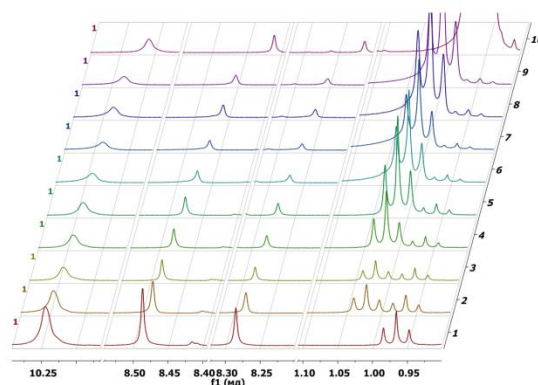


Рис. 3 Смещение характерных сигналов в ЯМР ^1H спектрах соединения **8** при добавлении различного количества ТБАБ

Нами было проведено ЯМР титрование методом изомолярных серий Остромысленского – Жоба. На рисунке 4 представлена диаграмма зависимости химсдвига от состава изомлярных растворов.

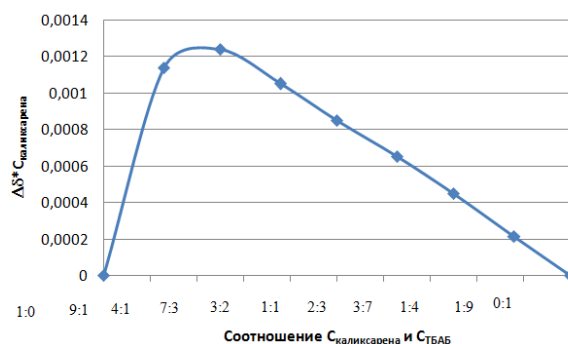
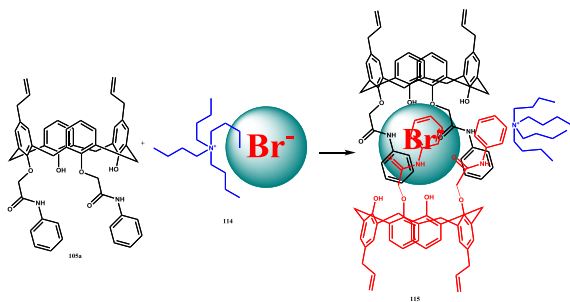


Рис. 4. График Джобса для комплекса ТБАБ и каликсарена**8**

Как видно из графика, состав комплекса состав комплекса $\sim 2:1$, то есть один анион брома координируется с двумя молекулами каликсарена. Мы предположили, что анион брома будет взаимодействовать с четырьмя амидными группами, образуя комплекс, представленный на схеме 3.



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker DRX-500 (400 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт - ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе MAT11 (ЭУ, 70 эВ). УФ-спектры записаны на приборе Lambda Контроль за ходом реакций и чистой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках DC-PlastikfolienKieselgel60 F 254 в системе этилацетат:гексан 1:1. Температуры плавления не корректированы.

25,27-дихлораллил-26,28-гидроксиокси-каликс[4]арен (2).

К суспензии 4,93 г (11,62 ммоль) каликс[4]арена 1 в 100 мл ацетонитрила добавляют 3,21 г (23,24 ммоль) K_2CO_3 . Смесь кипятят в течение 20 мин. Затем добавляют 2,21 мл (25,57 ммоль) аллил бромида. Реакционную массу кипятят в течение 20 часов. После этого упаривают растворитель при пониженном давлении, добавляют к остатку 50 мл хлористого метилена и 50 мл 1н HCl . Экстрагируют хлористым метиленом (3x50 мл), органический слой промывают 1н HCl (3x100 мл). Растворитель упаривают при пониженном давлении, и продукт кристаллизуют из этанола. Выход 3,72 г (63%), $T_{\text{пл}} = 127^\circ\text{C}$ (лит 114°C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , м.д., J/Гц.): 7,97 (2H, с, OH), 7,06

(4H, д, ArH, 4,0), 6,91 (4H, д, ArH, 4,0), 6,75 (2H, т, ArH, 8,0), 6,65 (2H, т, ArH, 8,0), 6,31-6,21 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5,88 (2H, дд, $^3J_{\text{CH}=\text{CH}_{\text{транс}}}=17,24$, $^2J=1,44$), 5,42 (2H, дд, $^3J_{\text{CH}=\text{CH}_{\text{цис}}}=10,49$, $^2J=1,44$), 4,55 (4H, тд, $^3J=4,98$, $^5J=1,27$), 4,32 (4H, д, Ar- CH_2 -Ar, 13,07), 3,38 (4H, д, Ar- CH_2 -Ar, 13,07).

25,27,26,28-тетрагидрокси-5,17-ди(2-аллил)-каликс[4]арен (3).

3,72 г (7,37 ммоль) каликс[4]арена 2 кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов в 35 мл N,N -диметиланилина. Затем реакционную массу выливают в 300 мл смеси лед : концентрированная соляная кислота (1:1). К полученной массе добавляют 200 мл CH_2Cl_2 . Органический слой промывают 5н HCl (3x 100 мл), затем упаривают при пониженном давлении. Грязный продукт заливают диэтиловым эфиром и снова упаривают. Выход 3 г (81%). $T_{\text{пл}}=120^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 10,19-10,17 (4H, м, OH), 7,05 (4H, д, ArH, 9,0), 6,85 (4H, с, ArH), 6,73 (2H, т, ArH, 7,5), 5,92-5,79 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$), 5,05 (2H, д, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$, 6,0), 4,33-4,14 (4H, уш.с., Ar- CH_2 -Ar), 3,58-3,40 (4H, уш.с., Ar- CH_2 -Ar), 3,17 (4H, д, $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}_2$, 8,0).

Общая методика алкилирования 25,27,26,28-тетрагидрокси-5,17-бисаллил-каликс[4]арена (3).

Суспензию каликсарена 3 (4 экв) и K_2CO_3 (1,1 экв) кипятят 1 час в ацетонитриле. После этого добавляют амид хлоруксусной кислоты (2 экв) и кипятят еще сутки. По окончании реакции растворитель упаривают, к получившейся массе добавляют хлористый метилен и промывают его 1н HCl (3 раза). Хлористый метилен сушат MgSO_4 и упаривают. Грязный продукт кристаллизуют спиртом. Очищают с помощью колоночной

хроматографии в системе петролинейный эфир : этилацетат 1:1.

25-(N-изопропилацетамид)-26,27,28-гидрокси-5,17-бисаллил-каликс[4]-арен (4).

Выход 130 мг (58%). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., КССВ): 7,73-7,59 (4H, уш.с., NH), 6,75 (4H, с, ArH), 6,41 (2H, т, ArH, 8), 6,25-6,24 (4H, м, ArH), 6,01-5,94 (2H, м, CH₂-CH=CH₂), 5,07-5,02 (4H, м, CH₂-CH=CH₂), 4,50 (4H, с, O-CH₂-CO), 4,43 (4H, д, Ar-CH₂-Ar, 13,8), 4,28 (4H, с, O-CH₂-CO), 4,19-4,09 (4H, м, NH-CH), 3,26 (4H, д, CH₂-CH=CH₂, 5,7), 3,18 (4H, д, Ar-CH₂-Ar, 13,9), 1,27 (12H, д, CH₃, 6,6), 1,14 (12H, д, CH₃, 6,6). ESI, Ms: m/z 901 [M+H].

25,26,27,28-(N-бутилацетамид)-5,17-бисаллил-каликс[4]арен (5)

5.23 – 4.96 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.82 (ddd, J = 55.4, 25.8, 13.7 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 3.46 – 3.10 (m, 6H), 2.51 (s, 1H), 1.74 – 1.57 (m, 3H), 1.45 (dd, J = 16.5, 8.7 Hz, 3H), 1.00 (ddd, J = 22.2, 13.5, 7.3 Hz, 6H).

Выход 220 мг (54%). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., КССВ): 7,23-6,94 (7H, м, ArH), 6,84 (2H, с, ArH), 6,72 (1H, т, ArH, 7,5), 5,95-5,79 (2H, м, CH₂-CH=CH₂), 4,54-4,37 (4H, м, CH₂-CH=CH₂), 4,21-4,14 (4H, уш.с., Ar-CH₂-Ar), 3,65 (4H, с, O-CH₂-CO), 3,47-3,45 (4H, уш.с., Ar-CH₂-Ar), 3,35 (4H, к, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, 6,2), 3,17 (д, 4H, CH₂-CH=CH₂, 6,7), 1,70-1,60 (4H, м, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1,51-1,41 (4H, м, NHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1,00 (6H, кв, NHCH₂CH₂CH₂CH₃, 7,3). ESI, Ms: m/z 753 [M+Na].

25,26-дихис(N-параметокси-фенилацетамид)-27,28-тетракисокси-5,17-бисаллил-каликс[4]арен (6)

Выход 200 мг (30%). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., КССВ (J), Гц): 10, 19-10,15 (2H, уш.с, NH), 7,32 (4H, д, NH-ArH, 8,8), 7,16-6,70 (18H, м, NH-ArH, ArH), 5,94-5,76 (2H, м, CH₂-CH=CH₂), 5,06-5,01 (4H, м, CH₂-CH=CH₂),

4,70 (2H, с, O-CH₂C=O), 4,59 (2H, с, O-CH₂C=O), 4,26-4,19 (4H, м, Ar-CH₂-Ar), 3,83 (3H, с, OCH₃), 3,80 (3H, с, OCH₃), 3,57-3,48 (4H, м, Ar-CH₂-Ar), 3,17 (4H, д, CH₂-CH=CH₂, 6,1). ESI, Ms: m/z 793 [M+Na].

25,26-дихис(N-параметил-фенилацетамид)-27,28-тетракисокси-5,17-бисаллил-каликс[4]арен (7)

ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., КССВ (J), Гц): 10, 19 (2H, с, NH), 8,15 (2H, уш.с, OH), 7,43 (4H, д, ArH, 31,0), 7,43 (4H, д, NH-ArH, 8,4), 7,16 (4H, с, NH-ArH, 8,3), 7,05 (4H, д, ArH, 7,6), 6,85 (4H, с, ArH), 6,73 (2H, т, ArH, 6,7), 5,92-5,78 (2H, м, CH₂-CH=CH₂), 5,09-4,94 (4H, м, CH₂-CH=CH₂), 4,25-4,21 (4H, м, Ar-CH₂-Ar), 4,19 (4H, с, O-CH₂), 3,55-3,49 (4H, м, Ar-CH₂-Ar), 3,17 (4H, д, CH₂-CH=CH₂, 6,6), 2,39-2,27 (6H, м, CH₃). ESI, Ms: m/z 799 [M+H].

25,26-дихис(N-фенилацетамид)-27,28-тетракисокси-5,17-бисаллил-каликс[4]арен (8).

Выход 400 мг (30%). ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., КССВ (J), Гц): 10, 24 (2H, с, NH), 7,37 (4H, д, NH-ArH, 9,0), 7,23-7,04 (11H, м, NH-ArH, ArH), 6,96 (2H, с, ArH), 6,86 (2H, с, ArH), 6,79 (1H, т, ArH, 6,0), 5,99-5,76 (2H, м, CH₂-CH=CH₂), 5,10-4,96 (4H, м, CH₂-CH=CH₂), 4,62-4,60 (4H, м, O-CH₂), 4,25-4,21 (4H, м, Ar-CH₂-Ar), 3,55-3,49 (4H, м, Ar-CH₂-Ar), 3,29-3,14 (4H, м, CH₂-CH=CH₂). ESI, Ms: m/z 793 [M+Na].

Библиографический список

- 1 Gutsche C. D. Calixarenes Revisited; Royal Society of Chemistry: Cambridge. 1998. 520 pp.
- 2 Rudkevich D. M. Nanoscale molecular containers (review). // Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002. Vol.75. P.393-.
- 3 Asfari Z., Böhmer V., Harrowfield J., Vicens J. Calixarene. Eds. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht. 2001. P.612.