

УДК 547.03+547.562.4

К.А.Поліщук, В.В.Іщенко, В.І.Бойко, В.П.Хиля, В.І.Кальченко

ТЕМПЛАТНИЙ ЕФЕКТ КАТІОНА МЕТАЛУ
ПРИ АЛКІЛУВАННІ *трет*-БУТИЛТЕТРАГІДРОКСИКАЛІКС[4]АРЕНУ В ДМСО*

Досліджено вплив темплатного ефекту катіона металу (Na, K, Cs) на стереохімічний результат реакції алкілування за Вільямсоном *трет*-бутилтетрагідроксикалікс[4]арену в ДМСО. Запропоновано препаративні методи синтезу тетрапропоксикалікс[4]аренів у конформаціях конус, частковий конус та 1,3-альтернат.

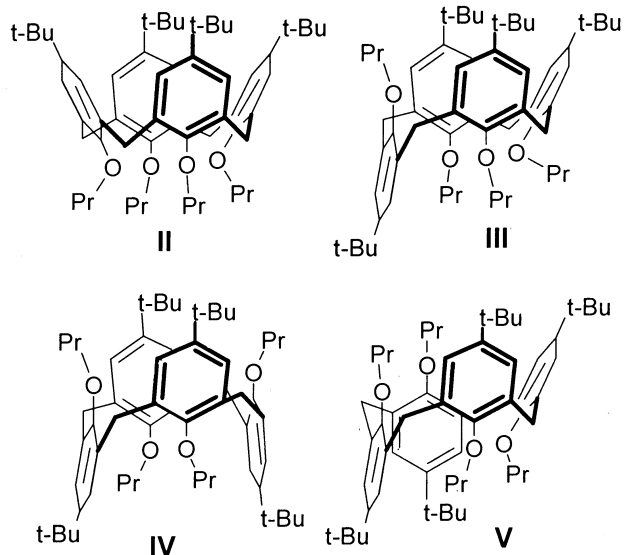
ВСТУП. Каліксарени — клас чашоподібних макроциклічних сполук, які легко отримуються прецизійною циклоконденсацією пара-заміщених фенолів з формальдегідом [1]. Завдяки здатності селективно розпізнавати, зв'язувати в комплекси типу господар-гість та розділяти близькі за властивостями катіони, аніони та нейтральні органічні молекули вони широко застосовуються як будівельні блоки для синтезу молекул господарів з різноманітними супрамолекулярними властивостями [2]. Каліксарени використовуються при створенні хемосенсорів, екстрагентів для переробки радіоактивних відходів, біологічно-активних сполук тощо [3].

Для дизайну ефективних та селективних каліксаренових рецепторів проводять хімічну модифікацію широкого та (або) вузького вінців макроциклу різноманітними функціональними групами, які визначають розмір та тривимірну архітектуру його молекулярної чаші [4]. Важливе місце серед цих модифікацій займають реакції алкілування гідроксильних груп нижнього вінця [5, 6], які дозволяють фіксувати макроциклічний кістяк каліксарену в конформаціях конус, частковий конус, 1,2-альтернат та 1,3-альтернат [7].

Сtereохімічний результат реакцій алкілування гідроксикалікс[4]аренів по Вільямсону визначається полярністю розчинника та природою катіона металу основи (темплатний ефект). Збільшення радіуса катіона сприяє альтернації (*анти*-орієнтації) фенільних кілець макроциклічного кістяка молекули.

Як було показано раніше, при алкілуванні *трет*-бутилтетрагідроксикалікс[4]арену (I) пропілбромідом у суміші ДМФА—ТГФ у присутності NaH утворюються два ізомери тетрапропоксикаліксарену — конус (II) та частковий конус (III) у співвідношенні 1:1 [8]. Алкілування в чистому ДМФА підвищує селективність реакції і тетрапропоксикаліксарен у конформації конус (II) був отриманий з виходом 80 % [9].

Подібне алкілування в розчині бензену в присутності *трет*-бутилату калію приводить до утворення суміші конформерів частковий конус (III) та 1,3-альтернат (IV) у співвідношенні 1:1 [9].

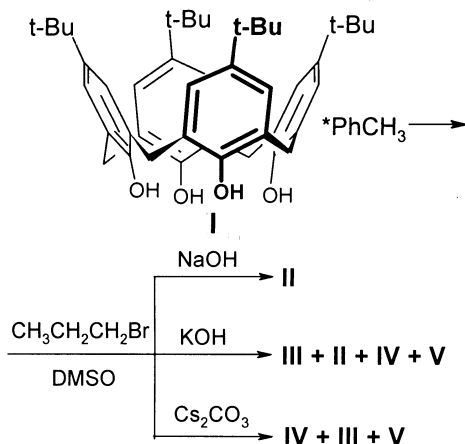


* Роботу підтримано Державним фондом фундаментальних досліджень України (грант Ф 33/147-2012).

При алкілюванні в системі ДМФА— Cs_2CO_3 утворюється суміш конформерів частковий конус (III), 1,2-альтернат (V) та 1,3-альтернат (IV) зі співвідношенням 3:2:5 [8].

У даній роботі досліджена взаємодія *трет*-бутилтетрагідроксикалікс[4]арену I з пропілбромідом у ДМСО і вивчено темплатний ефект катіона металу основи (NaOH, KOH, Cs_2CO_3) на стереохімічний результат реакції.

ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Реакцію пропілювання I проводили з використанням дрібнодисперсної суспензії основи в ДМСО. Для отримання такої суспензії NaOH, KOH, чи Cs_2CO_3 розчиняли в воді і додавали ДМСО та бензен. Воду відганяли як азеотропну суміш з бензеном із застосуванням насадки Діна–Старка, залишки бензену видаляли у вакуумі.



Швидкість реакції алкілювання I та стереохімічний результат реакції суттєво залежить від природи основи (таблиця). При використанні гідроксиду натрію реакція проходить повільно, за 5 діб при 40 °С конверсія складає близько 60 %. При цьому утворюється виключно тетрапропоксикаліксарен II у конформації конус, який легко відділяється від вихідного тетрагідроксикаліксарену I екстракцією діетиловим етером. Слід зазначити, що підвищення температури реакції приводить до дегідробромовання бромистого пропілу з утворенням пропену.

Алкілювання тетрагідроксикалікс[4]арену I у присутності KOH проходить достатньо швидко при кімнатній температурі та приводить до

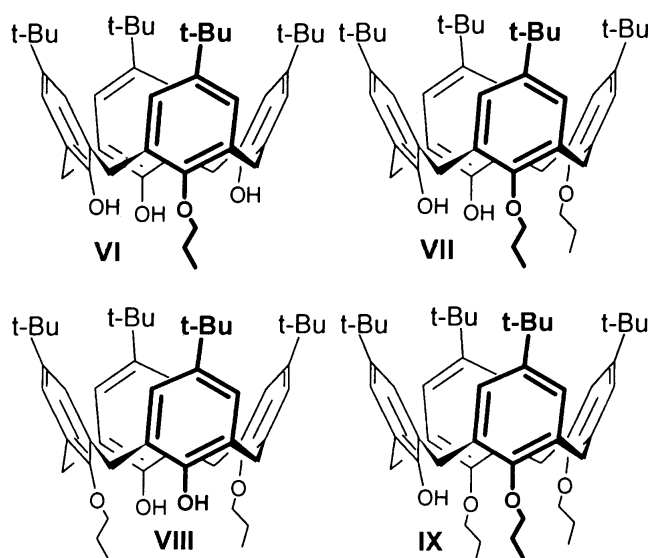
Співвідношення конформерів тетрапропоксикаліксарену (%) в реакційних сумішах (за аналізом ^1H ЯМР спектрів)

| Основа | τ , год | t , °С | Конус | Частковий конус | 1,2-альтернат | 1,3-альтернат |
|--------------------------|--------------|----------|-------|-----------------|---------------|---------------|
| NaOH* | 120 | 40 | 100 | — | — | — |
| KOH | 12 | 20 | 10 | 75 | 7 | 8 |
| Cs_2CO_3 | 40 | 70 | — | 25 | 12 | 63 |

* У реакційній суміші також знаходиться тетрагідроксикаліксарен I, який не вступив у реакцію

переважного утворення тетрапропоксикаліксарену III в конформації частковий конус, який був виділений кристалізацією з суміші ацетонітрил—хлороформ. У незначних кількостях утворюються також конформери конус, 1,3-альтернат та 1,2-альтернат. Раніше тетраалкоксикаліксарени в конформації частковий конус отримувались лише як суміші з іншими конформерами і виділялись хроматографічно [8].

Такий самий склад конформерів тетрапропоксикаліксарену спостерігається при алкілюванні в аналогічних умовах монопропокситригідроксикалікс[4]арену VI (конформація конус). Разом з тим швидкість реакцій та їх стереохімічний результат є суттєво іншими при пропілюванні конусоподібних 25,26- та 25,27-дипропоксидигідрокси-*трет*-бутилкалікс[4]аренів VII та VIII відповідно, а також трипропоксимonoгідрокси-*трет*-бутилкалікс[4]арену IX в ДМСО при 20 °С.

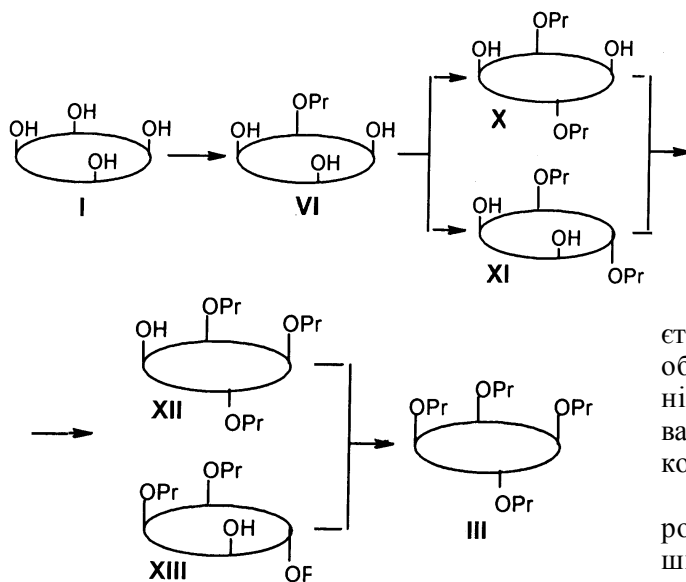


Алкилування 25,26-дипропоксикалікс[4]арену VII проходить неселективно. Співвідношення конформерів частковий конус : 1,3-альтернат : 1,2-альтернат : конус складає 4:3:3:1.

Реакція 25,27-дипропоксикаліксарену VIII є дуже повільною. Після 16 год у реакційній суміші продукти подальшого алкилування утворюються лише в незначній кількості — менше 5 %.

Основним продуктом алкилування трипропоксикалікс[4]арену IX (16 год), є тетрапропоксикалікс[4]арен II у конформації конус. У незначній кількості також утворюється сполука III (частковий конус). При цьому значна кількість вихідного трипропоксикалікс[4]арену IX не вступає в реакцію і співвідношення сполук III:II:IX у реакційній суміші становить 1:5:5.

Аналізуючи отримані результати, можна запропонувати наступний перебіг реакції вичерпного алкилування каліксарену I в присутності KOH:



На першій стадії реакції утворюється монопропоксикаліксарен VI, стабілізований у конформації конус системою внутрішньомолекулярних водневих зв'язків гідроксильних груп нижнього вінця макроциклу. Подальше алкилування проксимальної або дистальної OH-групи VI супроводжується інверсією фенольного кільця та утворенням проміжних 1,2- або 1,3-дипропоксикаліксаренів X, XI з конформацією частковий конус. Ця конформація зберігається також у триалкільованих інтермедіатах XII, XIII та кінцевому тетрапропоксикаліксарені III.

Основним продуктом алкилування I у присутності карбонату цезію є тетрапропоксикаліксарен IV у конформації 1,3-альтернат, який був виділений кристалізацією з *n*-бутанолу з виходом 46 %. Як побічні продукти утворюються конформери частковий конус III та 1,2-альтернат V. Співвідношення IV:III:V складає 5:2:1.

Темплатний вплив катіона металу на конформацію продуктів тетраалкилування можна пояснити наступним чином. Маленький за розміром “жорсткий” катіон Na організує молекулу II в конформацію конус за рахунок комплексоутворення з чотирма “жорсткими” атомами кисню нижнього вінця макроциклу по типу краунетеру. У випадку великого за розміром “м'якого” катіона Cs мають місце його катіон-π взаємодії з двома паралельно орієнтованими дистальними бензеновими кільцями, що є рушійною силою утворення конформації 1,3-альтернат IV. Середній за розміром катіон K направляє реакцію в бік утворення конформації частковий конус.

Таким чином, використання ДМСО дозволяє проводити вичерпне алкилування тетрагідроксикаліксарену I з використанням дешевих основ NaOH, KOH чи Cs₂CO₃, що є альтернативою анаеробним пожежо-небезпечним системам NaNH₂/ДМФА чи *t*-BuOK/ДМФА. В ДМСО яскраво проявляється темплатний ефект катіонів металів, який обумовлює достатньо високу стереоселективність реакції, і дозволяє препаративно отримувати тетрапропоксикаліксарени в конформаціях конус, частковий конус та 1,3-альтернат.

Спектри ¹H ЯМР були записані на спектрометрі Varian VXR-300 (299,943 МГц), внутрішній стандарт — ГМДС. Контроль за ходом реакції здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufon UV-254 (елюент–гексан : етилацетат = 3:1).

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетрапропоксикаліксарен (конформація конус) (II). До розчину NaOH (0.9 г, 22.5 ммоль) у воді (1 мл) додавали 13 мл ДМСО і 20 мл бензену. Воду відганяли з насадкою Діна–Старка. Бензен відганяли у вакуумі (10 мм рт.ст.), підвищуючи температуру від 20 до 100 °С, додавали тетрагідроксикалікс[4]арен I (0.25 г, 0.34 ммоль) і перемішували при 80 °С 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури дода-

вали бромистий пропіл (0.12 мл, 1.36 ммоль) і перемішували при 20 °С 48 год, після чого знову додавали бромистий пропіл (0.12 мл, 1.36 ммоль) і перемішували при 40 °С протягом 72 год. Реакційну суміш виливали у 5 %-у соляну кислоту, осад відфільтровували, промивали водою, кип'ятили у 8 мл метанолу. Осад відфільтровували, сушили на повітрі, після чого кип'ятили при перемішуванні в 12 мл діетилового етеру. Каліксарен I, який не прореагував, відфільтровували. Після відгонки етеру з маточнику отримували спектрально чистий тетрапропоксикаліксарен II. Вихід – 53 %. Т.пл. 248 °С (літ. 246—247 °С [8]). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.ч.: 1.00 (12H, т, J = 7.1 Гц, CH₃), 1.08 (36H, с, t-Bu), 2.03 (8H, м, CH₂) 3.11 (4H, д, J = 12.7 Гц, e-Ar-CH₂-Ar), 3.82 (8H, т, OCH₂), 4.43 (4H, д, J = 12.7 Гц, a-Ar-CH₂-Ar), 6.78 (8H, с, ArH).

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетрапропоксикалікс[4]арен(конформація частковий конус), (III). До розчину КОН (2.35 г, 42.0 ммоль) у воді (2.5 мл) додавали 25 мл ДМСО і 40 мл бензену. Воду відганяли з насадкою Діна-Старка. Бензен відганяли у вакуумі, підвищуючи температуру від 20 до 100 °С. Додавали тетрагідроксикалікс[4]арен I (0.5 г, 0.67 ммоль), перемішували при 80 °С 30 хв. До охолодженої суспензії додавали бромистий пропіл (0.24 мл, 2.72 ммоль) і перемішували при 20 °С на протязі 4 год, після чого знову додавали бромистий пропіл (0.24 мл, 2.72 ммоль) і перемішували при 20 °С 8 год. Реакційну суміш виливали у 5 %-у соляну кислоту і додавали 20 мл дихлорметану. Водний шар промивали 2×10 мл дихлорметаном, об'єднаний органічний шар промивали водою та насиченим розчином NaCl, сушили над Na₂SO₄. Розчинник упарювали, залишок кип'ятили з 15 мл метанолу. Після охолодження осад відфільтровували і перекристалізували із суміші ацетонітрил—хлороформ (15 мл та 8 мл відповідно). Вихід каліксарену III — 55 %. Т.пл. 284 °С (літ. 283—284 °С [8]). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.ч.: 0.69, 0.78, 0.99 (3H+3H+6H, 3т, J = 7.5 Гц, CH₃), 1.03, 1.33, 1.39 (18H+9H+9H, 3с, t-Bu), 1.57, 1.67, 1.84 (2H+2H+4H, 3м, CH₂), 3.02 (2H, д, J = 12.6 Гц, e-Ar-CH₂-Ar), 3.37, 3.46, 3.73 (2H+4H+2H, 3т, OCH₂), 3.65, 3.73 (2H+2H, 2д, J = 13.8 Гц), 4.08 (2H, д, J = 12.6 Гц, a-

Ar-CH₂-Ar), 6.59, 6.84 (2H+2H, 2д, J = 2.5 Гц, ArH), 7.08, 7.19 (2H кожний, 2с, ArH).

5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетрапропоксикалікс[4]арен (конформація 1,3-альтернат) (IV). До розчину Cs₂CO₃ (7.04 г, 21.6 ммоль) у воді (3 мл) додавали 25 мл ДМСО і 40 мл бензену. Воду відганяли з насадкою Діна-Старка. Бензен відганяли у вакуумі, підвищуючи температуру від 20 до 100 °С. Додавали тетрагідроксикалікс[4]арен I (0.5 г, 0.67 ммоль), перемішували при 80 °С 30 хв. До охолодженої суспензії додавали бромистий пропіл (0.24 мл, 2.72 ммоль) і перемішували при 20 °С 8 год, після чого знову додавали бромистий пропіл (0.24 мл, 2.72 ммоль) і перемішували при 70 °С протягом 40 год. Реакційну суміш виливали у 5 %-у соляну кислоту (100 мл), додавали 30 мл дихлорметану. Водний шар промивали 2×10 мл дихлорметаном, об'єднаний органічний шар промивали 2 рази водою та насиченим розчином NaCl, сушили над Na₂SO₄. Розчинник упарювали, залишок перекристалізували з n-бутанолу. Вихід каліксарену IV 46 %. Т.пл. 342 °С (літ. 339—341 °С [8]). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.ч.: 0.61 (12H, т, CH₃), 0.98 (8H, м, CH₂), 1.27 (36H, с, t-Bu), 3.30 (8H, т, OCH₂), 3.81 (8H, с, Ar-CH₂-Ar), 6.96 (8H, с, ArH).

РЕЗЮМЕ. Исследовано влияние темплатного эффекта катиона металла (Na, K, Cs) на стереохимический результат реакции алкилирования по Вильямсону *трет*-бутилтетрагидроксикаликс[4]арена в ДМСО. Предложены препаративные методы синтеза *трет*-бутилтетрапропоксикаликс[4]аренов в конформациях конус, частичный конус и 1,3-альтернат.

SUMMARY. The template effect of the metal cation (Na, K, Cs) on the stereochemical outcome of the reaction of Williamson ether synthesis was investigated concerning *tert*-butyltetrahydroxycalix[4]arene in DMSO. The preparative methods for the synthesis of *tert*-butyltetrapropoxycalix[4]arenes in the conformations of cone, partial cone and 1,3-alternate were proposed.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gutsche C.D., Iqbal M. // Org. Synth. -1990. -68. -P. 234—237.
2. Bohmer V. // Angew. Chem. Ind. Ed. Engl. - 1995. -34, № 7. -P. 713-745.
3. van Dients E., Iwema Bakker W.I., Engbersen J.F.J.

-
- et al.* // *Pure Appl. Chem.* -1993. -**65**, № 3. -P. 387—392.
4. *Thondorf I., Shivanyuk A., Bohmer V.* // *Calixarenes 2001* / Eds. M.-Z.Asfari, V.Bohmer, J.Harrowfield, J.Vicens/ -Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 2001. -P. 26—53.
5. *Casnati A.* // *Gazz. Chim. Ital.* -1997. -**127**, № 11. -P. 637—650.
6. *Gutsche C.D.* *Calixarenes: An introduction.* -Cambridge: Royal Soc. Chemistry, 2008.
7. *Gutsche C.D., Dhawan B., Levine J.A. et al.* // *Tetrahedron.* -1983. -**39**, № 3. -P. 409—426.
8. *Iwamoto K., Araki K., Shinka, S.* // *J. Org. Chem.* -1991. -**56**, № 16. -P. 4955—4962.
9. *Kelderman E., Derhaeg L., Heesink G.J.T. et al.* // *Angew. Chem. Inr. Ed. Engl.* -1992. -**31**, № 9. -P. 1075—1077.

Інститут органічної хімії НАН України, Київ
Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка

Надійшла 22.11.2012