

Спектры ЯМР ¹H (300 МГц) и ¹⁹F (282.2 МГц) снимали на приборе Varian VXR-300 в растворе CDCl₃, используя ТМС и CFCl₃ в качестве внутреннего стандарта. Диметилформамид очищали перегонкой над гидридом кальция.

Метилдитиокарбоксилаты гетероциклических соединений (общая методика). К суспензии 1 г (0.022 моль) 60 % гидрида натрия (Aldrich) в 15 мл безводного ДМФА прикапывали раствор 0.02 моль (0.01 моль в случае 2-метиліндола) соответствующего гетероцикла в 10 мл безводного ДМФА при температуре не выше +15 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения водорода (около 30 мин) и охлаждали в токе инертного газа до -5 °С. При этой температуре добавляли 3.12 г (0.04 моль) сероуглерода и

Институт органической химии НАН Украины, Киев

перемешивали при 0 °С в течение 40 мин. Добавляли 5.8 г (0.04 моль) иодистого метила. При этом в большинстве случаев наблюдался экзотермический эффект. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч и выливали в 150 мл воды. Выделившийся продукт для соединений I, VI, VII, XII фильтровали и кристаллизовали, а в остальных случаях выпадающий в виде масла продукт экстрагировали эфиром (50 мл), промывали эфирные вытяжки трижды водой (100 мл), сушили сульфатом магния. Растворитель упаривали и продукт выделяли хроматографически на силикагеле Kieselgel-MN-60. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа и ПМР спектров, а также растворители для кристаллизации и элюенты для хроматографии представлены в таблице.

РЕЗЮМЕ. Вивчено реакції різних азолів, що містять амбідентний нуклеофільний центр, з сірководнем та йодометаном. Досліджено регіоселективність реакцій та співвідношення ізомерів. У випадку 2-метиліндола несподівано отримано продукти бідитіокарбоксілювання.

SUMMARY. The reactions of different azoles having ambident nucleophilic centers with carbon disulfide and iodomethane were investigated. The regioselectivity of reactions and the ratio of isomers formed were studied. Products of bis-dithiocarboxylation were obtained in the case of 2-methylindole.

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. -М: Новая волна, 2000. -Т. 2. -С. 215.
2. *Sun W.Y., Hu J.Q., Shi Y.P.* // Syn. Lett. -1997. -№ 11. -P. 1279, 1280.
3. *Dolling W., Hartung H., Bledermann E.* // Z. Naturforsch. -1995. -**50b**. -S. 837—839.
4. *Yagupolskii L.M., Petko K.I., Fedyuk D.V. et al.* // J. Fluorine Chem. -2000. -**106**, № 2. -P. 181—187.

Поступила 02.07.2007

УДК 541.49:541

О.І. Кальченко, С.О. Черенок, В.І. Кальченко

ХРОМАТОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ ФОСФОРИЛЬОВАНИХ КАЛІКС[4]АРЕНІВ З УРАЦИЛОМ ТА АДЕНІНОМ

Досліджено комплексоутворення типу гість-господар фосфорильованих каліксаренів з похідними урацилу та аденіну у водному розчині методом вискоєфективної рідинної хроматографії. Визначено константи асоціації

© О.І. Кальченко, С.О. Черенок, В.І. Кальченко, 2008

утворюваних комплексів. Показано, що константи асоціації залежать від стереохімічної рухливості каліксаренового кістяка, кількості фосфорильних груп на його верхньому вінці, а також природи молекули-гостя.

Калікс[4]арени [1] — це макроциклічні сполуки, молекули яких складаються з чотирьох фенольних одиниць, сполучених між собою метиленовими ланцюжками. Каліксарени широко використовуються в якості платформ при розробці штучних рецепторів [2, 3] для розпізнавання та зв'язування біоактивних субстратів, таких, як амінокислоти [3, 4], дипептиди [5], протеїни [6], холін або ацетилхолін [7], вітаміни [8], нуклеїнові основи [9, 10], нуклеотиди [11]. Субстрат-рецепторна взаємодія типу гість– господар моделює функції природних ферментів і лежить в основі фізіологічної активності каліксаренів [12].

Метою даного дослідження є вивчення комплексоутворення ряду фосфорильованих каліксаренів з нуклеїновими основами (схема 1).

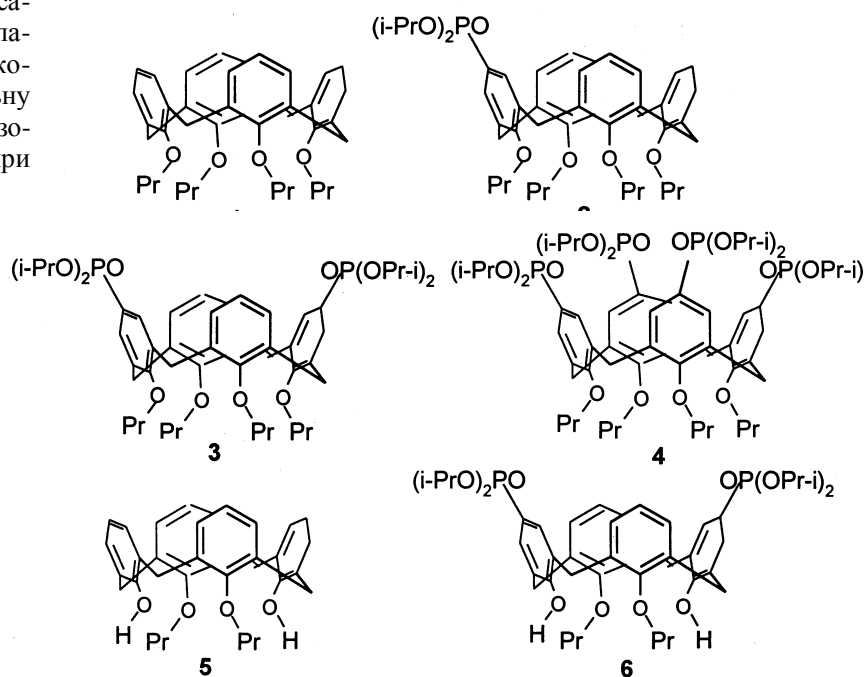
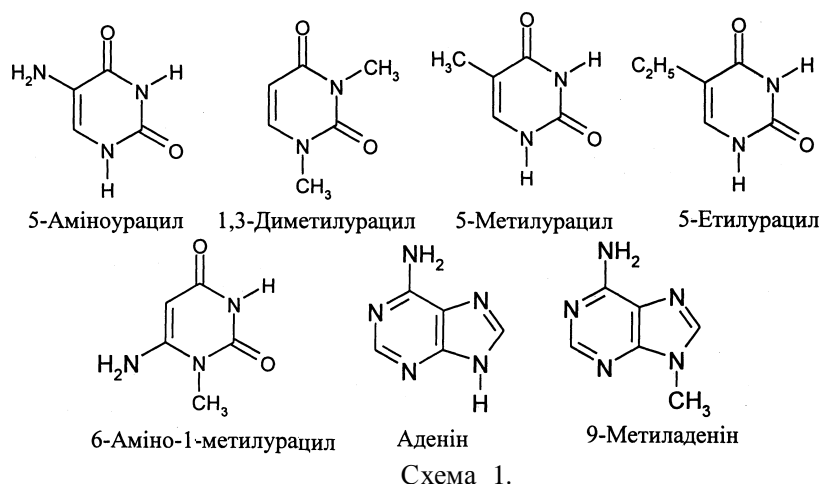
Фосфорильовані на верхньому вінці калікс[4]арени 2, 3, 4, 6 (схема 2) були синтезовані за раніше описаною каталітичною реакцією Арбузова відповідних бромокаліксаренів з триізопропілфосфітом [13].

Досліджувані каліксарени можуть бути розділені на дві групи — 1–4 та 5–6, в залежності від конформації макроциклічного кістяка. Фосфорильовані тетрапропоксикаліксарени 1–4 існують у стереохімічно лабільній конформації сплюснений конус, яка швидко змінює вертикальну та горизонтальну орієнтацію бензольних кілець (рис. 1) у розчині при кімнатній температурі [14].

На противагу до стереохімічно лабільних тетрапропоксикаліксаренів 1–4 конформація сплюснений конус дипропоксикаліксаренів 5, 6 є жорсткою завдяки стабілізуючій дії біфуркатних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків ОН-груп з проксимальними атомами кисню на нижньому вінці [15]. В стереохімічно жорстких каліксаренах 5, 6 різниця хімічних зсувів $\Delta\delta$ аксіальних та екваторіальних протонів метиленових ланцюжків становить 0.78—0.82 м.ч. В той же час значення $\Delta\delta$ каліксаренового кістяка знахо-

диться в діапазоні 1.22—1.32 м.ч. в стереохімічно лабільних тетрапропоксикаліксаренах 1–4 [16].

Константи асоціації каліксаренових комплексів з органічними сполуками в розчинах зазвичай визначають методом ЯМР [14]. Однак недавно нами для вивчення комплексоутворюючих властивостей каліксрезорцинаренів [15], а також каліксаренів [16] було розроблено та успішно застосовано метод обернено-фазної високоефективної рідинної хроматографії (ОФ ВЕРХ).



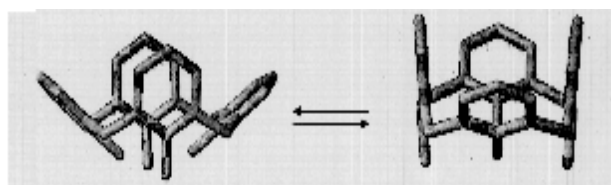


Рис. 1. Конформаційні перетворення макроциклічного кістяка тетрапропоксикаліксаренів 1—4.

Константи асоціації комплексів каліксаренів 1–6 з похідними урацилу та аденіну було визначено у чотирьохкомпонентному розчині метанол—ацетонітрил—тетрагідрофуран—вода (15:10:5:70 за об'ємом) [9], що використовувався як рухома фаза. Вибір такої суміші був обумовлений тим, що в ній добре розчинялися як каліксарени 1–6, так і досліджувані нуклеїнові основи. При додаванні каліксарена до складу такої рухомої фази спостерігається зниження значень коефіцієнтів ємкості k' похідних ура-

Т а б л и ц я 1

Коефіцієнти ємкості сполук-гостей (k') в залежності від концентрації каліксаренів 1—6 ($[C] \cdot 10^{-4}$ М) у рухомій фазі

Сполука-гість	1		2		3		4		5		6	
	[C]	k'	[C]	k'	[C]	k'	[C]	k'	[C]	k'	[C]	k'
Аденін	0.0	1.460	0.0	1.613	0.0	1.613	0.0	1.449	0.0	1.449	0.0	1.613
	1.2	0.616	1.8	0.535	1.2	1.282	1.2	1.124	1.2	0.535	1.5	0.360
	2.3	0.388	3.5	0.340	2.3	0.935	2.0	1.031	2.3	0.373	3.0	0.230
	4.6	0.225	7.1	0.205	5.0	0.658	4.0	0.781	4.9	0.232	4.0	0.171
9-Метиладенін	0.0	1.475	0.0	1.563	0.0	1.754	0.0	1.471	0.0	1.471	0.0	1.563
	1.2	0.593	1.8	0.637	1.2	1.333	1.2	1.266	1.2	0.637	1.5	0.408
	2.3	0.408	3.5	0.336	2.3	1.149	2.0	1.020	2.3	0.391	3.0	0.226
	4.6	0.219	7.1	0.194	5.0	0.709	4.0	0.752	4.9	0.234	4.0	0.163
5-Аміноурацил	0.0	1.447	0.0	1.447	0.0	1.446	0.0	1.448	0.0	1.667	0.0	1.445
	1.2	1.033	1.8	0.877	1.2	1.205	1.2	1.111	1.2	1.333	1.5	0.746
	2.3	0.825	3.5	0.685	2.3	1.087	2.0	0.893	2.3	1.010	3.0	0.493
	4.6	0.593	7.1	0.375	5.0	0.820	4.0	0.710	4.9	0.676	4.0	0.375
1,3-Диметилурацил	0.0	0.801	0.0	0.980	0.0	0.730	0.0	0.658	0.0	0.746	0.0	0.787
	1.2	0.517	1.8	0.412	1.2	0.541	1.2	0.394	1.2	0.498	1.5	0.299
	2.3	0.371	3.5	0.237	2.3	0.422	2.0	0.308	2.3	0.322	3.0	0.167
	4.6	0.214	7.1	0.147	5.0	0.310	4.0	0.231	4.9	0.192	4.0	0.136
5-Етилурацил	0.0	0.748	0.0	0.794	0.0	0.671	0.0	0.787	0.0	0.752	0.0	0.581
	1.2	0.368	1.8	0.348	1.2	0.442	1.2	0.373	1.2	0.381	1.5	0.201
	2.3	0.258	3.5	0.251	2.3	0.304	2.0	0.300	2.3	0.312	3.0	0.115
	4.6	0.156	7.1	0.143	5.0	0.198	4.0	0.173	4.9	0.167	4.0	0.083
6-Аміно-1-метилурацил	0.0	0.541	0.0	0.781	0.0	0.584	0.0	0.769	0.0	0.595	0.0	0.820
	1.2	0.251	1.8	0.442	1.2	0.437	1.2	0.427	1.2	0.339	5	0.337
	2.3	0.168	3.5	0.281	2.3	0.358	2.0	0.331	2.3	0.243	3.0	0.181
	4.6	0.098	7.1	0.176	5.0	0.272	4.0	0.196	4.9	0.125	4.0	0.136
5-Метилурацил	0.0	0.693	0.0	0.610	0.0	0.680	0.0	1.031	0.0	0.775	0.0	0.719
	1.2	0.296	1.8	0.290	1.2	0.478	1.2	0.877	1.2	0.391	1.5	0.281
	2.3	0.182	3.5	0.199	2.3	0.376	2.0	0.813	2.3	0.257	3.0	0.157
	4.6	0.106	7.1	0.136	5.0	0.281	4.0	0.704	4.9	0.176	4.0	0.118

цилу та аденіну (табл. 1), що свідчить про утворення супрамолекулярних комплексів типу гість—господар [15, 16]. Лінійна залежність $1/k'$ від концентрації каліксарена у рухомій фазі (коефіцієнт кореляції 0.98—0.99) вказує на стехіометрію 1:1 каліксарена і досліджуваної нуклеїнової основи в комплексі.

Константи асоціації K_A комплексів були розраховані із залежності величини $1/k'$ від концентрації каліксарена [CA] у рухомій фазі за рівнянням (1) [17]:

$$1/k' = 1/k_0' + K_A \cdot [CA]/k_0', \quad (1)$$

де k_0' і k' — коефіцієнти ємкості нуклеїнових основ, визначені, відповідно, у відсутності та у присутності каліксарена у рухомій фазі. Детальна процедура таких обчислень викладена раніше [17]. Значення констант асоціації ($1550—21500 \text{ M}^{-1}$), розраховані за цим методом, представлені у табл. 2 (відносне стандартне відхилення визначень K_A знаходилось в інтервалі від 2 до 22 %).

Т а б л и ц я 2

Значення констант стійкості K_A комплексів каліксаренів 1–6 з похідними урацилу та аденіну

Сполука-гість	K_A каліксарена-господаря, M^{-1}					
	1*	2	3	4	5	6
Аденін	12260	10500	2700	2300	14000	21500
9-Метиладенін	12600	9500	2700	2000	11300	20000
5-Аміноурацил	3250	3600	1550	2850	2650	6600
5-Етилурацил	8400	6150	4800	8750	7000	13650
6-Аміно-1-метилурацил	9700	4700	2600	6900	6800	11300
5-Метилурацил	11800	5650	3300	1300	8000	11400
1,3-Диметилурацил	5200	8200	2900	5300	5300	12000

* Дані роботи [13].

Серед стереохімічно мобільних тетрапропоксикаліксаренів 1–4 найкращим комплексоутворювачем майже для всіх досліджуваних гостей є незаміщений на верхньому вінці каліксарен 1 (значення K_A знаходиться в інтервалі 3250–12600 M^{-1}). Фосфорильні групи верхнього вінця сполук 2–4, як правило, знижують константи стійкості комплексів порівняно з незаміщеним каліксареном 1 (більше, ніж у 6 разів у випадку комплексу каліксарена 4 з 9-метиладеніном), за винятком комплексів монофосфорилкаліксарена 2 з 5-аміноурацилом і 1,3-диметилурацилом та тетрафосфоркаліксарена 4 з 5-етилурацилом. Вони є більш стійкими, ніж комплекси каліксарена 1 з тими ж гостями.

Комплексоутворююча активність стереохімічно жорсткого нефосфорильованого дипропоксикаліксарена 5 (значення K_A знаходиться в інтервалі 2650–14000 M^{-1}) є близькою до активності тетрапропоксикаліксарена 1 (табл. 2). Однак на противагу каліксарену 1 введення фосфорильних груп на верхній вінець сполуки 5 підвищує константи асоціації утворених комплексів. Константи асоціації K_A комплексів дифосфорилдипропоксикаліксарена 6 з похідними урацилу є найвищими серед досліджуваних сполук і становлять 6600–21500 M^{-1} (табл. 2). Взаємозв'язок між структурою каліксаренів, нуклеїнових основ та стійкістю утворених ними комплексів є досить складним. Комплексоутворення типу гість-господар керується сольватобними (гідрофобними), електростатичними, π - π -ароматичними взаємодіями, Н- π -зв'язками і т.д. [18].

Для розуміння природи комплексоутворення нами було проведено молекулярне моделювання дифосфорилкаліксарена 6 та його комплексу з 5-етилурацилом (рис. 2).

Як видно з рис. 2, у вільному стані молекула дифосфорилкаліксарена 6 знаходиться у конформації сплющеної конуса. При утворенні комплексу з 5-етилурацилом конформація макроциклічного кістяка каліксарену 6 змінюється із сплющеного конуса на регулярний конус. Етильна група 5-етилурацилу при цьому розташовується в гідрофобній порожнині каліксарена, а гідрофільна частина урацилу $[C_2(O)N_3C_4(O)]$ направлена назовні гідрофобної порожнини каліксарена і може утворювати водневі зв'язки з молекулами розчинника.

Таким чином, на підставі експериментально отриманих даних хроматографічних обчислень (табл. 2) можна підсумувати, що ди(тетра)пропоксикалікс[4]арени, функціоналізовані на верхньому вінці дізопропоксифосфорильними групами, є ефективними комплексоутворювачами для похідних урацилу та аденіну у середовищах, що містять воду. При цьому слід зазначити, що фосфорильні групи послаблюють ефективність процесу комплексоутворення з похідними урацилу та аденіну у випадку стереохімічно лабільних тетрапропоксикаліксаренів, але посилюють його ефективність у випадку стереохімічно жорстких дипропоксикаліксаренів.

Каліксарени 2–6 синтезували за відомими методами [12].

Хроматографічна система була укомплектована насосом високого тиску типу HPP 4001 (Laboratori Pristroje, Чехія), вузлом вводу проб марки Rheodyne sample 7120 injector (Rheodyne, Berkeley, CA) та УФ-детектором марки LCD 2563 (Laboratori Pristroje, Чехія). Хроматографічна колонка (150x3.3 мм) містила насадку Separon SGX NH₂

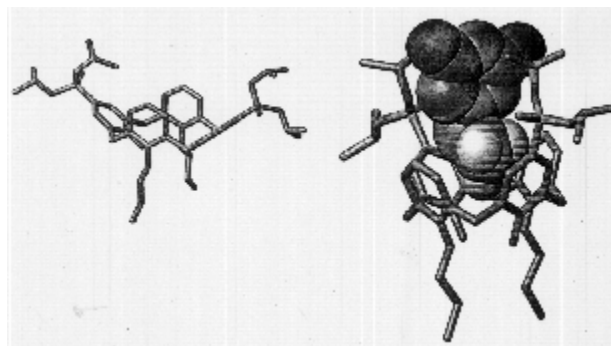


Рис 2. Структура каліксарена 6 та його комплексу з 5-етилурацилом.

(Lachema, Чехія). Реєстрацію та обробку результатів хроматографічного аналізу здійснювали за допомогою інтегруючого пристрою марки “Мульти-спектр 3.1” (НПО Аналітика, Харків). У хроматографічних дослідженнях була застосована рухома фаза складу метанол—ацетонітрил—тетрагідрофуран—вода (у співвідношенні 15:10:5:70 за об’ємом), що містила добавки каліксаренів 1–6 в концентраціях від $4 \cdot 10^{-4}$ до $5 \cdot 10^{-4}$ М. Зразки нуклеїнових основ для аналізу готували у розчиннику, ідентичному за складом рухомій фазі ($C = 10^{-5}$ М). Об’єм проби, що вводилася в хроматографічну колонку, становив 0.5 мкл. Кожний із зразків аналізували тричі. Всі хроматограми були отримані при температурі 31 °С. Швидкість потоку рухомої фази становила 0.6 мл/хв, довжина хвилі УФ-детектора — 254 нм.

РЕЗЮМЕ. Исследовано комплексообразование типа хозяин–гость фосфорилированных каликсаренов с производными урацила и аденина в водном растворе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определены константы ассоциации образованных комплексов. Показано, что константы ассоциации зависят от стереохимической подвижности каликсаренового скелета, количества фосфорилированных групп на его верхнем ободе, а также природы молекулы-гостя.

SUMMARY. The host–guest complexation of the diisopropoxyphosphoryl derivatives of dipropoxy- or tetrapropoxycalix[4]arenes (hosts) with 5-aminouracil, 1,3-dimethyluracil, 5-methyluracil, 5-ethyluracil, 1,3-dimethyluracil, 6-amino-1-methyluracil, 9-methyladenine and adenine (guests) in methanol/acetonitrile/tetrahydrofuran/water (15:10:5:70 v/v) solution was investigated by the reversed-phase high performance liquid chromatography. The association constants of the 1:1 host–guest complexes within 1550–21500 M⁻¹ were determined from the capacity factor of the guest and concentration of the calixarene host in the mobile phase. The association constants are dependent on the con-

formation and stereochemical mobility of the calixarene skeleton, number of the phosphoryl groups at the upper rim, as well as nature of the guest.

1. *Gutsche C.D.* Calixarenes Revisited. -Cambridge: RSC, 1998.
2. *Molenveld P., Engbersen J.F.J., Reinhoudt D.N.* // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* -1999. -**38**. -P. 3189–3191.
3. *Selkti M., Coleman A.W., Nicolis I. et al.* // *Chem. Commun.* --2000. -P. 161, 162.
4. *Antipin I.S., Stoikov I.I., Pinkhassik E.M. et al.* // *Tetrahedron Lett.* -1997. -**38**. -P. 5865–5868.
5. *Zielenkiewicz W., Pietraszkiewicz O., Wszeliaka-Rylik M. et al.* // *J. Solution Chem.* -1998. -**27**. -P. 121–134.
6. *Hamuro Y., Calama M.C., Park H.S., Hamilton A.D.* // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* -1997. -**36**. -P. 2680–2683.
7. *Lehn J.-M., Meric R., Vigneron J.-P. et al.* // *Supramol. Chem.* -1995. -**5**. -P. 97–103.
8. *Kurihara K., Ohto K., Tanaka T. et al.* // *J. Amer. Chem. Soc.* -1991. -**113**. -P. 444–450.
9. *Kalchenko O., Poznanski J., Marcinowicz A. et al.* // *J. Phys. Org. Chem.* -2003. -**16**. -P. 1–7.
10. *Kalchenko O., Marcinowicz A., Poznanski J. et al.* // *Ibid.* -2005. -**18**. -P. 578–585.
11. *Shi Y., Schneider H.-J.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* -1999. -P. 1797–1803.
12. *Sansone F., Segura M., Ungaro R.* // *Calixarene. 2001 / Eds. Z. Asfari, V. Boehmer, J. Harowfield, Vicens.* -Kluwer: Dordrecht, 2001. -P. 496–512.
13. *Кальченко В., Атамась Л., Пироженко В., Марковский Л.* // *Журн. орган. химии.* -1992. -**62**. -С. 2623–2629.
14. *Arduini A., Fabbi M., Mantovani M. et al.* // *J. Org. Chem.* -1995. -**60**. -P. 1454–1457.
15. *Grootenhuis P.D.J., Kollman P.A., Groenen L.C. et al.* // *J. Amer. Chem. Soc.* -1990. -**112**. -P. 4165.
16. *Solovyov A., Cherenok S., Tsybmal I. et al.* // *Heteroatom Chemistry.* -2001. -**12**. -P. 58–73.
17. *Kalchenko O.I., Lipkowski J., Kalchenko V.I. et al.* // *Chromatography Science.* -1998. -**36**. -P. 269–273.
18. *Steed J.W., Atwood J.L.* *Supramolecular Chem.* -Chichester; New York; Weinheim; Brisbane; Singapore; Toronto: J. Wiley, 2000.

Інститут органічної хімії НАН України, Київ

Надійшла 15.06.2007

УДК 541.64:541.124.7:547.315.2

В.И. Кашковский, Э.Н. Карпик, Л.П. Доля

МЕТАТЕЗИС ГЕКСЕНА-1 И ГЕПТЕНА-1 НА ТВЕРДЫХ РЕНИЙ- И МОЛИБДЕНСОДЕРЖАЩИХ КАТАЛИЗАТОРАХ

Проведено исследование реакции метатезиса гексена-1 и гептена-1 на рений- и молибденсодержащих твердых катализаторах. Показано, что эффективность метатезиса α -олефинов определяется длиной их углеводородной цепи и метатезис гексена-1 протекает значительно эффективнее метатезиса гептена-1. Температура

© В.И. Кашковский, Э.Н. Карпик, Л.П. Доля, 2008