УДК 547.571 + 547.639

СИНТЕЗ И СТЕРЕОХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ МОНО- И ДИФОРМИЛТРИПРОПОКСИКАЛИКС[4]АРЕНОВ

Ю.И.Матвеев

Институт органической химии НАН Украины
02660, г. Киев-94, ул. Мурманская, 5. E-mail: myi@cdmaua.

Ключевые слова: формилкаликсарены; супрамолекулярные рецепторы; внутренняя хиральность

Региоселективным алкилированием 5-формил-25,27-дипропокси-26,28-дигидроксикаликс[4]арена пропилбромидом в среде ДМСО-NaOH, а также формилированием тетрапропоксикаликс[4]арена дихлорометил-метиловым эфиром в присутствии кислоты Льюиса $SnCl_4$ получены соответственно 5-формил-25,26,27-трипропокси-28-гидроксикаликс-[4]арен 1 и 5,11-диформил-25,26,27-трипропокси-28-гидроксикаликс-[4]арен 2. Спектроскопией ЯМР ^1H, ^{13}C с применением методики COSY и хирального сдвигающего реагента Пиркля установлено, что полученные соединения 1, 2 существуют в стереохимической конформации конус, а молекула каликсарен 2 является внутренне хиральной за счет асимметрической суперпозиции заместителей нижнего и верхнего обода макроцикла. Синтезированные формилкаликсарены являются перспективными синтонами для дизайна супрамолекулярных рецепторов.

SYNTHESIS AND THE STEREOCHEMICAL STRUCTURE OF MONO- AND DIFORMYL TRIPROPOXYCALIX[4]ARENES

Yu.I.Matveev

5-Formyl-25,26,27-tripropoxy-28-hydroxycalix[4]arene 1 and 5,11-diformyl-25,26,27-tripropoxy-28-hydroxycalix[4]arene 2 have been obtained by regioselective alkylation of 5-formyl-25,27-dipropoxy-26,28-dihydroxycalix[4]arene with propyl bromide in the DMSO-NaOH medium and by formylation of tetrapropoxycalix[4]arene with dichloromethyl methyl ether in the presence of Lewis acid $SnCl_4$, respectively. The compounds 1, 2 synthesized have been proven to exist in the cone conformation by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy with application of COSY technique. The inherent chiraility of calixarene 2 caused by asymmetric arrangement of substituents at the both macrocycle rims has been confirmed by ^1H NMR spectra with addition of Pirkle's shift reagent. The formyl calixarenes obtained are promissing synthones for design of supramolecular receptors.

СИНТЕЗ ТА СТЕРЕОХІМІЧНА БУДОВА МОНО- ТА ДИФОРМІЛТРИПРОПОКСИКАЛІКС[4]АРЕНІВ

Ю.І.Матвєєв

Регіоселективним алкілуванням 5-форміл-25,27-дипропокси-26,28-дигідроксикалікс[4]арену пропілбромідом у середовищі ДМСО-NaOH, а також формілуванням тетрапропоксикалікс[4]арену дихлорометил-метиловим етером у присутності кислоти Льюїса $SnCl_4$ отримані відповідно 5-форміл-25,26,27-трипропокси-28-гідроксикалікс[4]арен 1 та 5,11-диформіл-25,26,27-трипропокси-28-гідроксикалікс[4]арен 2. Спектроскопією ЯМР ^1H, ^{13}C із застосуванням методики COSY та хірального зсуваючого реагента Піркле встановлено, що отримані сполуки 1, 2 існують у стереохімічній конформації конус, а молекула каліксарену 2 є внутрішньохіральною за рахунок асиметричного розташування замісників нижнього та верхнього вінців макроциклу. Синтезовані формілкаліксарени є перспективними синтонами для дизайну супрамолекулярних рецепторів.

Синтетически доступные каликс[4]арены [1], благодаря их уникальной трехмерной архитектуре и практически неограниченными возможностями функционализации как по широкому, так и по узкому ободу макроцикла используются в супрамолекулярной химии как трехмерные билдинг-блоки для дизайна высокоселективных рецепторов катионов [2-5], анионов [6-8] и нейтральных молекул [9-11]. Распространенным методом функционализации каликсаренов, который открывает широкие перспективы синтеза супрамолекулярных рецепторов, является (селективное) формилирование широкого (верхнего) обода макроцикла. Формильная группа обладает богатым синтетическим потенциалом и может быть легко трансформирована в другие функции. Известно много примеров использования формилкаликс[4]аренов для получения метилольных, карбоксильных[12], хлорометильных [13], α-аминофосфонометильных [14] производных, в том числе энантиомерно чистых [15].

Настоящая работа посвящена синтезу и установлению стереохимического строения ранее не-

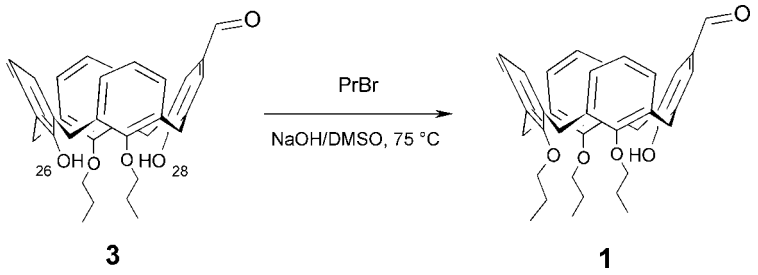

Схема 1

известных 5-формил-25,26,27-трипропокси-28-гидроксикаликс[4]арена **1** и 5,11-диформил-25,26,27-трипропокси-28-гидроксикаликс[4]арена **2**.

Формилкаликс[4]арены обычно получают реакцией незамещенных по верхнему ободу каликсаренов с гексаметилентетрамином в трифторуксусной кислоте [16] либо их реакцией с дихлорметилметиловым эфиром в присутствии кислот Льюиса ($TiCl_4$ или $SnCl_4$) [17]. Таким образом были синтезированы тетрагидрокси, дигидроксидиалкокси и тетраалкоксикаликс[4]арены с различным количеством и расположением формильных групп на верхнем ободе макроцикла. Формильные производные триалкоксикаликс[4]аренов в литературе не описаны.

Моноформилтрипропоксикаликс[4]арен **1** получен алкилированием гидроксильной группы в 28-м положении легкодоступного 5-формил-25,27-дипропокси-26,28-дигидроксикаликс[4]арена **3** [18] пропилбромидом в среде ДМСО-NaOH при 75°С в течение 24 ч (схема 1). Реакция протекает региоселективно, исчерпывающее алкилирование, несмотря на 20-кратный избыток PrBr в данных условиях, не происходит. Это можно объяснить пассивацией достаточно кислой гидроксильной группы формилкаликсарена **3** при образовании прочной вилочной водородной связи с соседними атомами кислорода [19].

В процессе алкилирования каликсарена **3** конформация *конус* макроциклического остова сохраняется. Об этом свидетельствует наличие дублетных сигналов АВ спиновых систем аксиальных и экваториальных протонов метиленовых связок Ar-CH_2 -Ar с константами $^2J_{HH}$ = 13 Гц и разницей их химических сдвигов $\Delta\delta > 0.91$ м.д. в спектре ^{1}Н ЯМР моноформилкаликсарена **1** (рис. 1). Дополнительным подтверждением конформации *конус* является положение мостиковых атомов углерода в спектре ^{13}С ЯМР при 30.57 и 30.46 м.д. [20]. В спектре ПМР присутствуют сигналы пропильных групп двух типов с соотношением интенсивностей 2:1. Сигнал гидроксильного протона наблюдается при 6.15 м.д., а протона альдегидной группы — при 9.88 м.д.

5,11-Диформил-25,26,27-трипропокси-28-гидроксикаликс[4]арен **2** был синтезирован реакцией тетрапропоксикаликс[4]арена **4** с 3-кратным избытком дихлорметилметилового эфира и 6-кратным избытком четыреххлористого олова в хлороформе при -20°С в течении 30 мин и дальнейшем

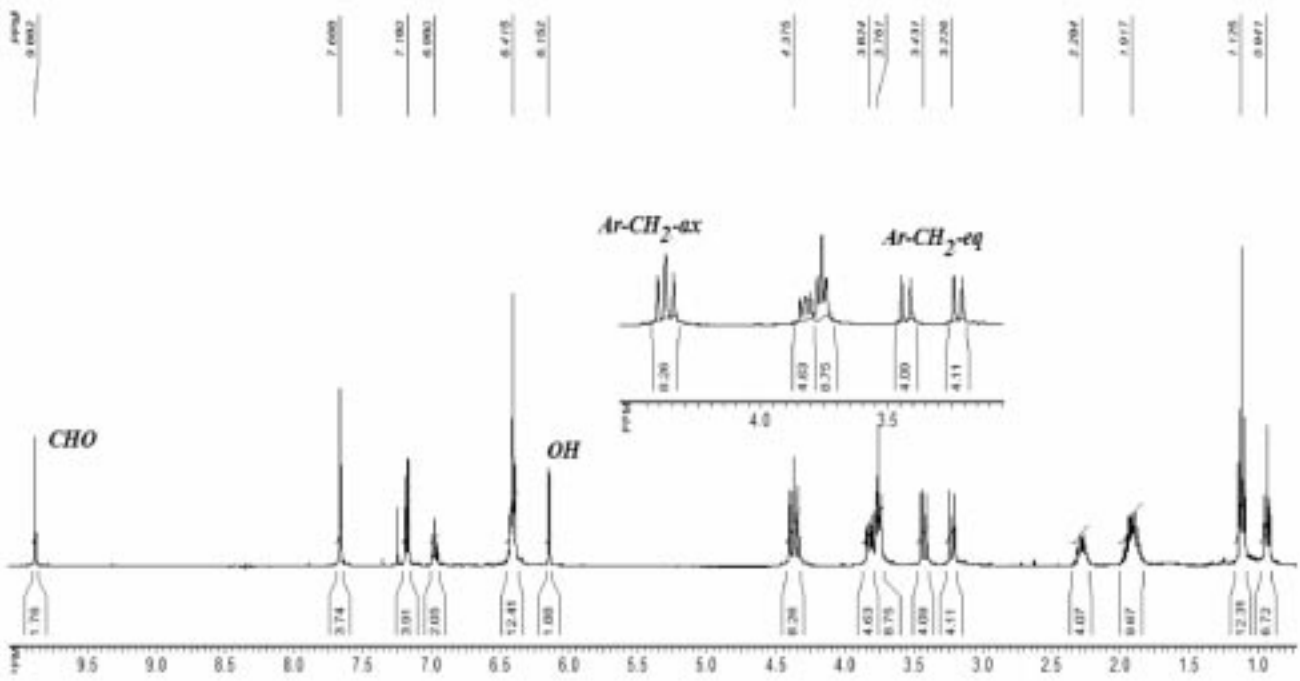

Рис. 1. Спектр ^{1}Н ЯМР моноформилтрипропоксикаликсарена **1** (400 МГц, $CDCl_3$, 298K).

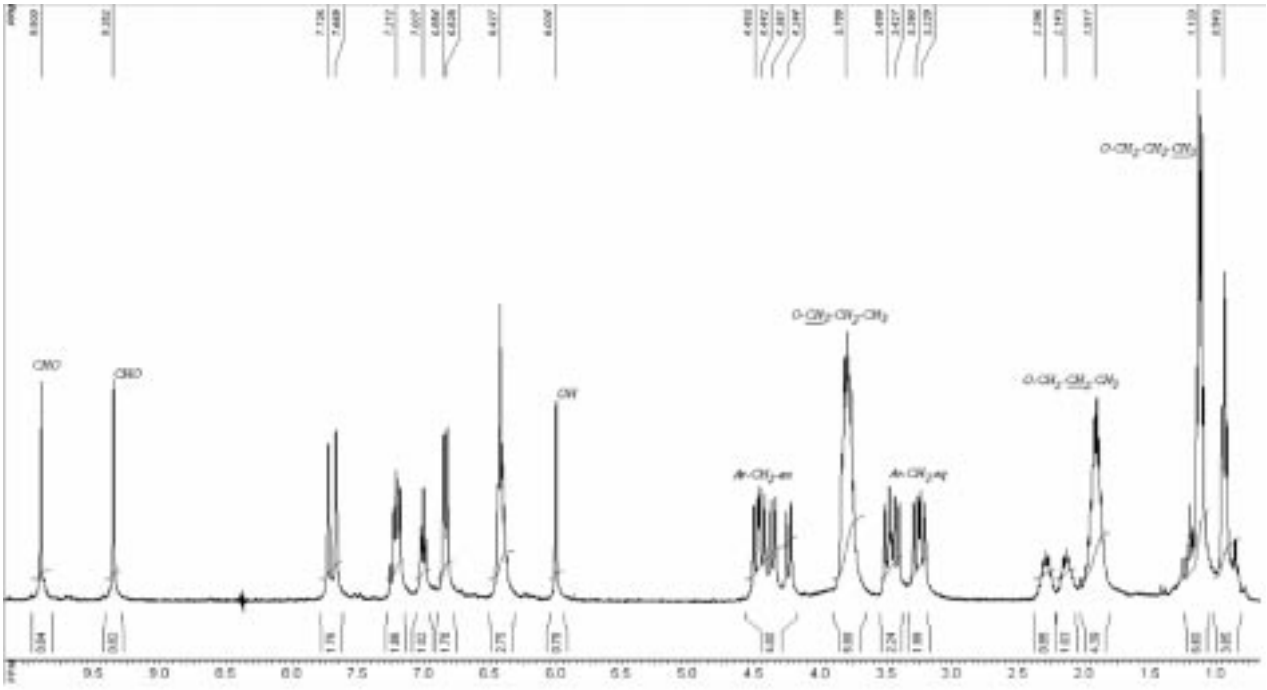

Рис. 2. Спектр ^{1}H ЯМР диформилтрипропоксикаликсарена **2** (400 МГц, $CDCl_3$, 298K).

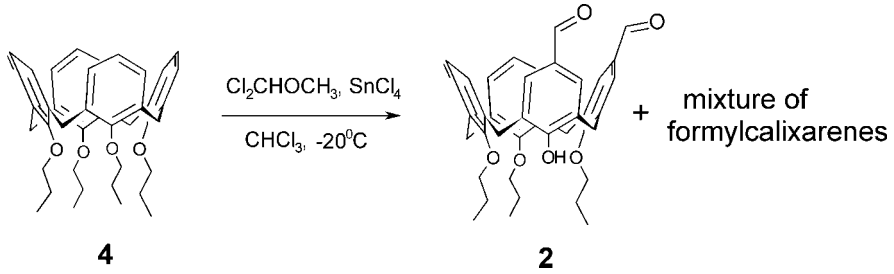

Схема 2

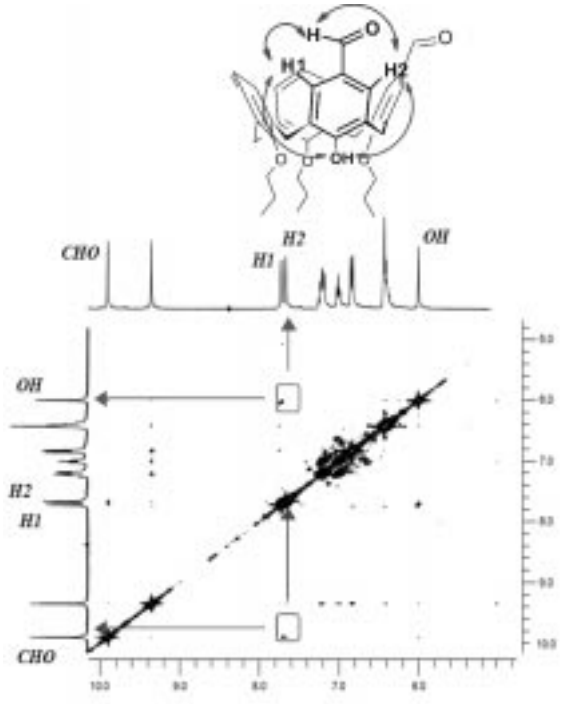

Рис. 3. Корреляция протонов в ЯМР ^{1}H-^{1}H COSY спектре диформилтрипропоксикаликсарена **2**.

перемешивании реакционной смеси при комнатной температуре в течение 3 ч (схема 2). В этих условиях происходит введение двух формильных групп в проксимальные 5-ю и 11-ю позиции верхнего обода макроцикла и снятие под действием $SnCl_4$ [21] пропильной группы с 28-й позиции нижнего обода. При этом наряду с целевым соединением **2** образуется смесь продуктов моно- и полиформилирования, из которой целевой продукт выделяли колоночной хроматографией.

В спектре ЯМР ^{1}H диформилтрипропоксикаликсарена **2** (рис. 2) протоны CHO групп наблюдаются при 9.35 и 9.90 м.д. а протон OH группы — при 6.00 м.д. Сигналы экваториальних и аксиальных Ar-CH_2-Ar протонов проявляются в спектре четырьмя дублетами при 3.18-3.55 м.д. и четырьмя перекрывающимися дублетами при 4.19-4.54 м.д., соответственно. Сигналы CH_3**CH_2**CH_2 одной из пропильных групп проявляются как два однопротонных мультиплета при 2.14 и 2.30 м.д. вследствие их диастереотопности.

Дополнительная информация о структуре каликсарена **2** получена с использованием методики ЯМР ^{1}H - ^{1}H COSY (рис. 3). Как видно из спектра, сигнал гидроксильного протона коррелирует с

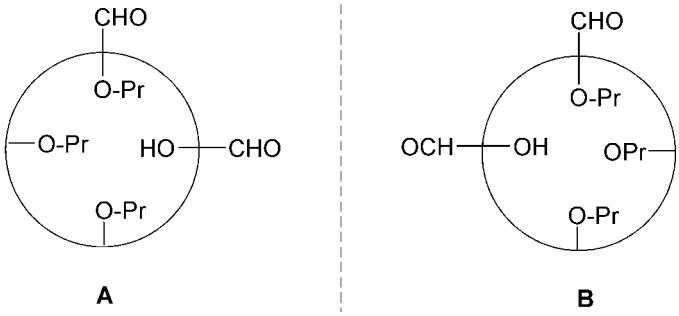

Рис. 4. Асимметричное расположение заместителей в энатиомерах **A** и **B** внутренне хирального каликсарена **2**.

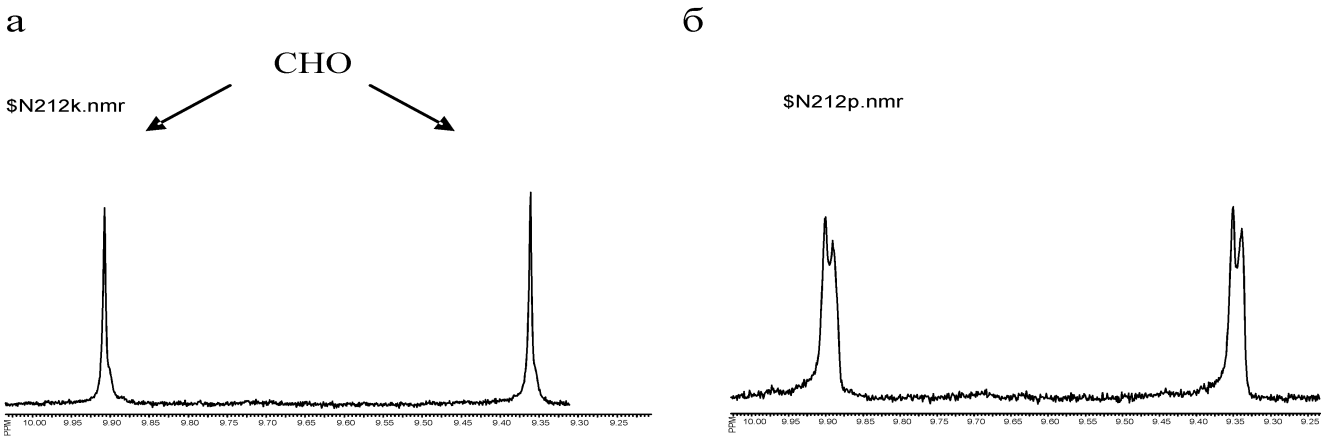

Рис. 5. Сигналы CHO групп в ПМР спектре ($CDCl_3$) рацемата **2** до (а) и после (б) добавления реагента Пиркле.

двумя синглетами соответствующими ароматическим протонам H1 и H2. В свою очередь, H1 и H2 коррелируют со слабопольным альдегидным протоном. Такие корреляции показывают, что гидроксильная и альдегидная группы находятся в одном и том же бензольном ядре макроцикла.

Достаточно сложный спектр ЯМР ^{1}H с удвоенным набором некоторых сигналов свидетельствует о внутренней хиральности молекулы **2**, обусловленной асимметричной суперпозицией заместителей верхнего и нижнего обода макроцикла (тип замещения $_{AAAH}{}^{HHBB}$ [22]). В результате молекула не имеет плоскости симметрии (рис. 4). Соединение **2** представляет собой рацемическую смесь энантиомеров **A** и **B**.

Добавление хирального сдвигающего реагента Пиркле [(S)-2,2,2-трифторо-1-(9-антрил)этанола] к каликсарену **2** приводит к расщеплению сигналов альдегидных протонов в ПМР спектре (рис. 5) в результате образования двух диастереомерных комплексов. Поскольку расщепления других сигналов в спектре ПМР практически не наблюдается, можно предположить, что образование диастереомерных комплексов происходит за счет достаточно прочной водородной связи OH группы реагента Пиркле с одной из альдегидных групп энантиомеров **A** и **B** (рис. 6).

Экспериментальная часть

Все реакции проводились в безводных растворителях. Для колоночной хроматографии использовался силикагель марки ACROS ORGANICS с размером зерен 0.04-0.06 мм. Спектры ПМР (внутренний стандарт — ТМС) записаны на спектрометре Varian GEMINI 2000 с рабочей частотой 400 МГц. Спектры ЯМР ^{13}C (внутренний стандарт — ТМС) записаны на спектрометре Varian GEMINI 2000 с рабочей частотой 100 МГц. Масс-

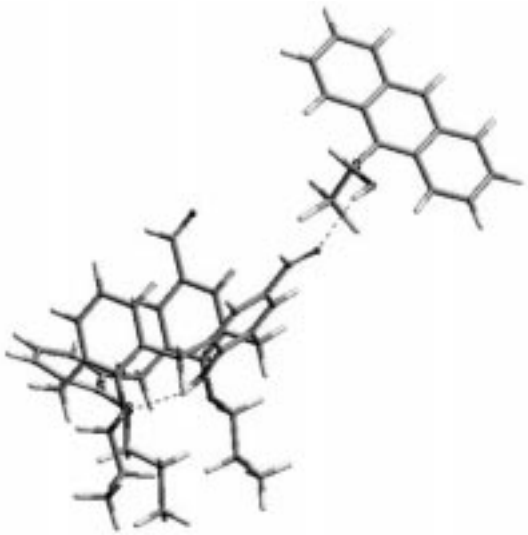

Рис. 6. Молекулярная модель диастереомерного комплекса диформилкаликсарена **2** с реагентом Пиркле. Межмолекулярная водородная связь 9-Anthryl(CF_3)CH-O-H•••O=CH и внутримолекулярная водородная связь O-H•••OPr представлены пунктирными линиями (HyperChem, MM^+).

спектрометрические исследованияя проведены на спектрометре Agilent 1100 LC/MSD.

5-Формил-25,26,27-трипропокси-28-гидроксикаликс[4]арен 1. К ДМСО (30 мл) прибавляют 40% раствор NaOH (4,2 мл, 60 ммоль) и моноформилкаликсарен **3** (1,61 г, 3 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 50°С, через 30 мин прибавляют PrBr (5,5 мл, 60 ммоль). Раствор перемешивают при 75°С в течение 24 ч. Подкисляют разбавленной соляной кислотой (1:5) до pH 3-4. Образовавшийся осадок отфильтровывают, растворяют в хлороформе (20 мл). Раствор промывают водой (5×20 мл), затем насыщенным раствором NaCl (2×20 мл), сушат над сульфатом натрия. Растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из смеси бензол/гексан. Получают бесцветное кристаллическое вещество.

Выход — 930 мг (53%). Т.пл. — 175-177°С. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.д.: 0.94 т (3H, J^3_{H-H} = 7.5 Гц, $OCH_2CH_2\mathbf{CH_3}$), 1.12 т (6H, J^3_{H-H} = 7.2 Гц, $OCH_2CH_2\mathbf{CH_3}$), 1.91 м (4H, $OCH_2\mathbf{CH_2}CH_3$), 2.26 м (2H, $OCH_2\mathbf{CH_2}CH_3$), 3.22 д (2H, J^2_{H-H} = 13.1 Гц, Ar-C**H**$_2$-экв.), 3.42 д (2H, J^2_{H-H} =13.7 Гц, Ar-C**H**$_2$-экв.), 3.74 т (4H, J^3_{H-H} = 6.5 Гц, $O\mathbf{CH_2}CH_2CH_3$), 3.83 т (2H, J^3_{H-H} = 8.7 Гц, $O\mathbf{CH_2}CH_2CH_3$), 4.36 и 4.39 два д, которые перекрываются (2H каждый, J^2_{H-H} = 13.7 Гц и 13.1 Гц соответственно, Ar-C**H**$_2$-акс.), 6.09 с (1H, OH), 6.41 уш.с (6H, ArH), 6.97 т (1H, J^3_{H-H} = 7.5 Гц, ArH), 7.12 д (2H, J^3_{H-H} = 7.5 Гц, ArH), 7.66 с (2H, ArH), 9.88 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$) δ, м.д.: 191.02, 159.31, 156.48, 153.95, 136.64, 133.34, 131.13, 130.51, 130.31, 128.91, 128.17, 128.11, 127.36, 123.03, 122.84, 77.55, 76.21, 30.57, 30.46, 23.27, 22.29, 10.65, 9.43. Вычислено, %: C 78.86, H 7.31. $C_{38}H_{42}O_5$. Найдено, %: C 78.84; H 7.27.

5,11-Диформил-25,26,27-трипропокси-28-гидроксикаликс[4]арен 2. 1,1-Дихлорметилметиловый эфир (0,65 мл, 7,35 ммоль) и 25,26,27,28-тетрапропоксикаликс[4]арен **4** (1,38 г, 2,3 ммоль) растворяют в безводном хлороформе (150 мл) и охлаждают до -20°С. Прибавляют $SnCl_4$ (1,7 мл, 14,7 ммоль) и перемешивают 30 мин при температуре -20°С, затем доводят температуру до комнатной и перемешивают еще 3 ч. К реакционной смеси прибавляют воду (300 мл). Органический слой отделяют, промывают водой (2×200 мл), сушат над сульфатом натрия. Растворитель упаривают и получают продукт (1,11 г) в виде пены. Каликсарен **2** выделяют колоночной хроматографией. Элюент — гексан:етилацетат, 4:1. Получают бесцветное кристаллическое вещество. Выход — 0,17 г (12%). Т.пл. — 164-166°С. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$) δ, м.д.: 0.91 м (3H, $OCH_2CH_2\mathbf{CH_3}$), 1.13 м (6H, $OCH_2CH_2\mathbf{CH_3}$), 1.91 м (4H, $OCH_2\mathbf{CH_2}CH_3$), 2.14 м (1H, $OCH_2\mathbf{CH_2}CH_3$) 2.30 м (1H, $OCH_2\mathbf{CH_2}CH_3$), 3.23 и 3.28 два д, которые перекрываются (1H каждый, J^2_{H-H} = 12.9 и 13.4 Гц соответственно, Ar-C**H**$_2$-экв.), 3.43 и 3.50 два д, которые перекрываются (1H каждый, J^2_{H-H} = 14.2 та 13.4 Гц соответственно, Ar-C**H**$_2$-экв.), 3.80 м (6H, $O\mathbf{CH_2}CH_2CH_3$), 4.24, 4.36, 4.45 и 4.92 четыре д, которые перекрываются (1H каждый, J^2_{H-H} = 14.6, 13.4, 13.5 и 13.9 Гц соответственно, Ar-C**H**$_2$-акс.), 6.00 с (1H, OH), 6.42 м (3H, ArH), 6.83 и 6.86 два с, которые перекрываются (1H каждый), 7.01 м (1H, ArH), 7.21 м (2H, ArH), 7.67 и 7.73 два с, которые перекрываются (1H каждый, ArH), 9.35 и 9.90 два с (1H каждый, CHO). Вычислено, %: C 77.20; H 6.98. $C_{39}H_{42}O_6$. Найдено, %: C 76.27; H 6.86. LC-MS: m/z = 606.77 $[M]^+$.

Выводы

Синтезированные моно- и диформилтрипропоксикаликсарены **1** и **2**, благодаря наличию реакционноспособных альдегидных и гидроксильниых групп, расположенных на противоположных ободах макроцикла, являются перспективными реагентами для дизайна широкого круга супрамолекулярных рецепторов, в том числе хиральных.

Литература

1. *Gutsche C.D. Calixarenes: an introduction, monographs in supramolecular chemistry. — Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.*
2. *Yoon K., Kim K. // J. Org. Chem. — 2005. — Vol. 70. — P. 427-432.*
3. *He H., Mortellaro M.A., Leiner M.J.P. et al. // J. Am. Chem. Soc. — 2003. — Vol. 125. — P. 1468-1469.*
4. *Kim J.S., Noh K.H., Lee S.H. et al. // J. Org. Chem. — 2003. — Vol. 68. — P. 597-600.*
5. *Chen Q.Y., Chen C.F. // Tetrahedron Lett. — 2005. — Vol. 46. — P. 165-168.*
6. *Lee J.Y., Kim S.K., Jung J.H., Kim J.S. // J. Org. Chem. — 2005. — Vol. 70. — P. 1463-1466.*
7. *Tomapatanaget B., Tuntulani T., Chailapakul O. // Org. Lett. — 2003. — Vol. 5. — P. 1539-1542.*
8. *Sansone F., Baldini L., Casnati A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 99. — P. 4842-4847.*
9. *Seneque O., Rager M.N., Giorgi M., Reinaud O. // J. Am. Chem. Soc. — 2000. — Vol. 122. — P. 6183-6189.*
10. *Pinkhassik E., Sidorov V., Stibor I. // J. Org. Chem. — 1998. — Vol. 63. — P. 9644-9651.*
11. *Arduini A., Secchi A., Pochini A. // J. Org. Chem. — 2000. — Vol. 65. — P. 9085-9091.*
12. *Sartori A., Casnati A., Mandolini L. et al. // Tetrahedron. — 2003. — Vol. 59. — P. 5539-5544.*
13. *Arduini A., Fanni S., Manfredi G. et al. // J. Org. Chem. — 1995. — Vol. 60. — P. 1448-1453.*
14. *Solovyov A.V., Cherenok S.A., Tsymbal I.F. et al. // Heteroatom Chem. — 2001. — Vol. 12. — P. 58-67.*
15. *Cherenok S., Vovk A., Muravyova I. et al. // Org. Lett. — 2006. — Vol. 8. — P. 549-552.*

16. Komori T., Shinkai S. // Chem. Lett. — 1992. — P. 901-904.
17. Arduini A., Manfredi J., Pochini A. et al. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1991. — P. 936-937.
18. Arimura T., Ide S., Nishioka T. et al. // J. Chem. Res. (S). — 2000. — P. 234-236.
19. Casnati A. // Gazz. Chim. Ital. — 1997. — Vol. 127. — P. 637-649.
20. Margans J.O., Mendoza J., Pons M., Prados P. // J. Org. Chem. — 1997. — Vol. 62. — P. 4518-4520.
21. Matvieiev Y.I., Boyko V.I., Podoprigorina A.A., Kalchenko V.I. // J. Incl. Phenomena and Macrocyclic Chem. — 2008. — Vol. 61. — P. 89-92.
22. Tairov M., Kalchenko V. // Ukr. J. Org. and Pharm. Chem. — 2004. — Vol. 2. — P. 3-19.

Надійшла до редакції 28.08.2010 р.