

УДК 547.639.5+547-305.1+544.135+547.891.1

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ТИАКРАУНОВ НА ТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВОЙ ПЛАТФОРМЕ

А. А. Муравьев^{1,*}, А. Т. Якупов², С. Е. Соловьева^{1,2},
член-корреспондент РАН И. С. Антипин^{1,2}

Поступило 26.03.2019 г.

Предложена новая стратегия синтеза тиакаликс[4]монотиакраун-эфиров в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, которая была успешно реализована на примере макроциклизации нижнего обода 3-бром-пропокси-замещённого тиакаликсаренас дитиолами.

Ключевые слова: тиакрауны, тиакаликс[4]арены, дивергентный подход, реакция Мицунобу.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524873262-265>

Управление распознаванием и связыванием биомолекул и ионов металлов является одним из важнейших направлений исследований в супрамолекулярной химии и направлено на создание принципиально новых подходов в материаловедении и биомедицине. Основной подход к созданию органических рецепторов заключается в пространственной предорганизации на одной молекуле нескольких связывающих фрагментов, способных к комплементарному и многоцентровому взаимодействию с субстратом по принципу ключ-замок [1, 2]. Одной из активно используемых в настоящее время молекулярных платформ для конструирования таких молекул являются каликсареновые макроциклы, имеющие несколько реакционных центров и стереоизомерных форм, что позволяет в широких пределах варьировать пространственную структуру рецепторной молекулы, подстраивая её под геометрические и энергетические требования субстрата [3, 4].

В этом контексте каликскраун-эфир, объединяющие в своей структуре два хорошо известных рецепторных фрагмента, показывают уникальную комплексообразующую способность по отношению к жёстким ионам металлов и ряду биомолекул как в растворе [5–7], так и в составе монослоёв Ленгмюра [8, 9]. Замена в краун-эфирном фрагменте кислорода на мягкие атомы серы может существенно изменить субстратную селективность взаимодействия и вовлечение в связывание тиофильных ионов и функциональных групп.

Традиционная стратегия синтеза тиакраун-эфиров на платформе каликсарена заключается в макроциклизации тиопроизводных олигоэтилегликолей с незамещёнными (тиа)каликс[4]аренами (структуры типа I, схема 1) [10]. Нами предложен альтернативный путь, который позволяет использовать в макроциклизации более доступные тиоэфиры с меньшим числом звеньев. Это достигается за счёт предварительного формирования на каликсарене структурных звеньев краун-эфирного фрагмента. Кроме того, данный подход даёт возможность изменять расстояние между каликсареновым и краун-эфирными частями молекулы, варьируя количество метиленовых спейсеров в прекурсор. Это критически важно, поскольку степень удалённости рецепторного фрагмента от макроциклической платформы будет влиять на эффективность и избирательность связывания каликс[4]тиакраун-

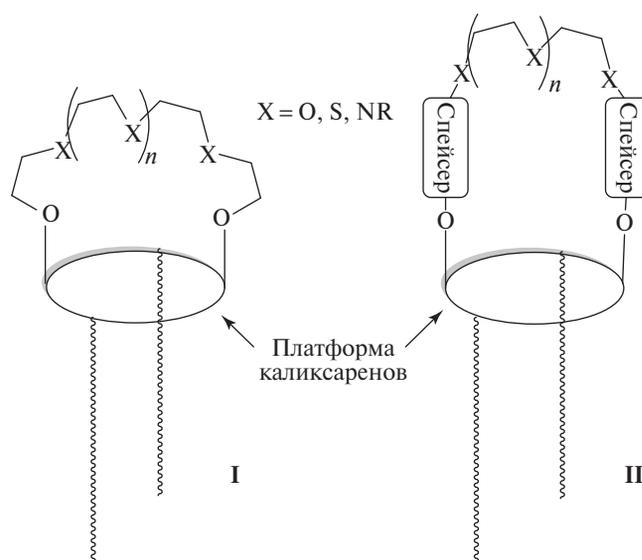


Схема 1

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр Российской Академии наук, Казань

²Казанский федеральный университет

*E-mail: antonm@iopc.ru

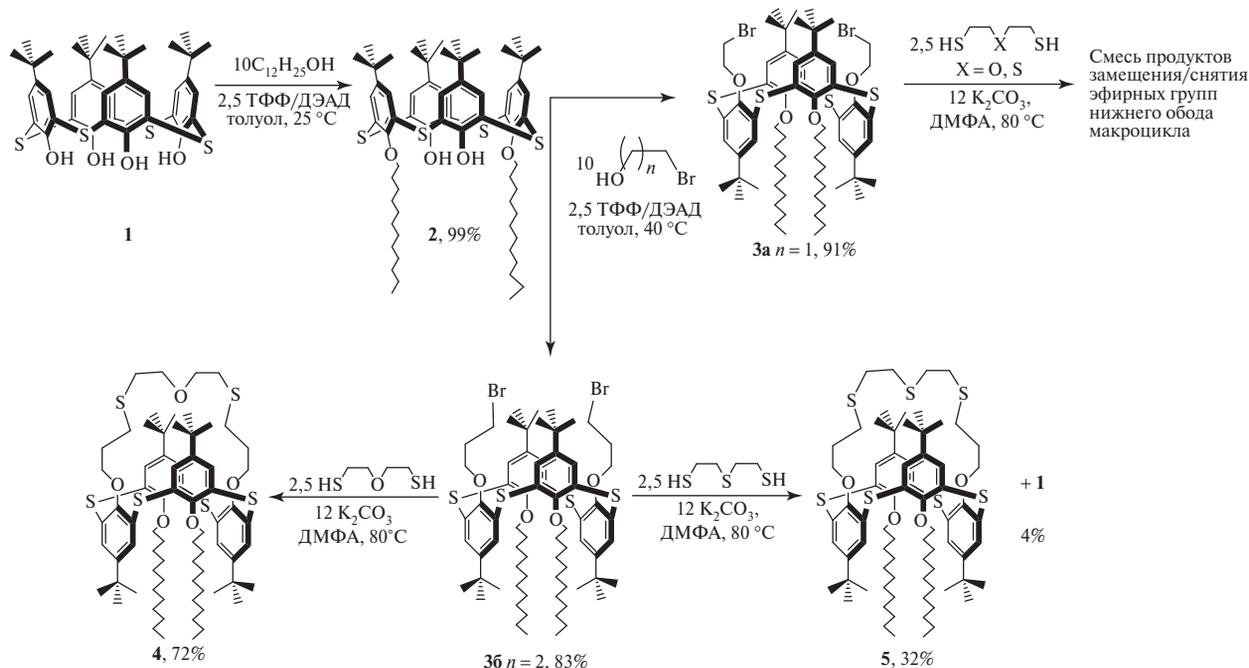
нами (структуры типа II, схема 1) различных субстратов. Каликс[4]тиакраун-эфирные производные с длинноцепными алкильными фрагментами на нижнем ободе могут также представлять интерес в качестве рецепторов на ионы переходных металлов в составе ультратонких плёнок Ленгмюра.

В данной работе представлен дивергентный подход к дизайну тиакаликс[4]тиакраун-эфиров с варьируемым расстоянием краун-эфирного фрагмента от макроциклической платформы (структуры типа II) на примере синтеза тиакаликс-монотиакраун-эфиров в конфигурации *1,3-альтернат* **4**, **5**, содержащих два длинноцепных додецильных заместителя на нижнем ободе макроцикла (схема 2). Прежде всего мы отказались от формирования монокраун-тиоэфирного фрагмента на первой стадии, поскольку реакция исходного тиакаликс[4]арена с бис-электрофилами (например, бромидами, тозилатами) приводит к целевым продуктам внутримолекулярной сшивки фенольных гидроксиллов с крайне низкими выходами [10], что, возможно, связано с образованием бискаликсаренов (межмолекулярная сшивка). В связи с этим на первом этапе была проведена реакция незамещённого тиакаликс[4]арена **1** с додеканолом в условиях реакции Мицунобу [11] в присутствии трифенилфосфина (ТФФ) и диэтилазидкарбоксилата (ДЭАД), в результате чего с выходом, близким к количественному, был получен дистально дизамещённый продукт **2**. Дальнейшая функционализация соединения **2** по реакции Мицунобу ω-бромоспиртами

также с высокими выходами (83 и 91%) позволила получить прекурсоры **3a**, **3b**.

Заключительный этап синтеза состоял в макроциклизации бром-замещённых макроциклов **3** дитиолами. Оказалось, что длина спейсера, соединяющего атом брома с макроциклом, имеет определяющее значение. В реакции макроцикла **3a**, имеющего спейсер из двух метиленовых звеньев, с тииолами образуется сложная реакционная смесь, в которой, по данным масс-спектрометрии, присутствуют как целевой продукт, так и продукты полного и частичного снятия бромалкильных групп с тиакаликсареновой платформы (схема 2). Это может быть связано с двумя основными причинами. Во-первых, относительной лёгкостью снятия *О*-алкильных групп в присутствии оснований, что было нами недавно обнаружено [12]. Во-вторых, низкой реакционной способностью бромэтильных групп по отношению к нуклеофилам, которая отмечалась ранее и обусловлена стерическими препятствиями соседних *трет*-бутильных групп подходу нуклеофила [13, 14].

В отличие от соединения **3a**, взаимодействие бромпропокси-производного **3b**, имеющего более удалённые от макроциклической платформы связи *С*-*Br*, с дитиолами привело к образованию целевых тиакраун-эфиров. В реакции с ди(этиленгликоль) дитиолом с высоким выходом (72%, схема 1) был выделен каликс[4]тиакраун-эфир **4**. Неожиданный результат был получен при замене атома кислорода в *бис*-тиоле на дополнительный атом серы. Выход



целевого каликс[4]тиакраун-эфира **5** в случае *бис*(2-меркаптоэтил)сульфида уменьшился до 32%. Такое уменьшение выхода реакции может быть связано с темплатным эффектом присутствующего в реакционной смеси катиона калия, поскольку в качестве основания использовался K_2CO_3 . Замена атома кислорода на мягкую серу привела к ослаблению межмолекулярных взаимодействий катиона калия с реагентом и предорганизации последнего для образования краун-эфирной структуры.

Строение полученных соединений было подтверждено данными 1H и ^{13}C ЯМР, ИК-спектроскопии и MALDI TOF масс-спектрометрии (табл. 1). Полная конверсия соединения **2** в бром-производные **3** подтверждается исчезновением сигналов протонов ОН-групп в области 7,93 м.д. ЯМР 1H спектра и полосы поглощения в области 3393 см^{-1} . На изменение конформации макроцикла с *конуса* на *1,3-альтернат* указывают пары синглетов протонов бензольных колец и *трет*-бутильных групп, разница

Таблица 1. Спектральные характеристики и константы соединений **2–5***

Соединение**	1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.). ИК (ν , cm^{-1}). MALDI TOF, m/z
2	1H ЯМР: 7,93 (с, 2H, OH); 7,65 (с, 4H, $H_{аром}$); 6,95 (с, 4H, $H_{аром}$); 4,50 (т, 4H, J 8,0; OCH_2); 2,00 (м, 4H, CH_2); 1,55 (м, 8H, CH_2); 1,42 (м, 4H, CH_2); 1,34 (с, 18H, <i>t</i> -Bu); 1,26 (м, 24H, CH_2); 0,88 (т, 6H, J 8,0; CH_3); 0,79 (с, 18H, <i>t</i> -Bu) ^{13}C ЯМР: 156,4; 155,9; 147,7; 142,6; 134,4; 132,8; 129,0; 122,2; 75,8; 34,2; 34,0; 31,9; 31,5; 30,9; 30,1; 29,8; 29,8; 29,7; 29,6; 29,5; 25,9; 22,8; 14,2 ИК: 3393 (ν_{OH}), 2926 (ν_{Ar-H}), 1263 (ν_{O-C}). MALDI TOF: 1112,2 $[M+Na]^+$. $T_{пл}$ 83 °С. R_f (гексан: EtOAc = 8:1) 0,90
3а	1H ЯМР: 7,36 (с, 4H, $H_{аром}$); 7,29 (с, 4H, $H_{аром}$); 4,07 (т, J 8,2; 4H, OCH_2); 3,83 (т, J 8,0; 4H, OCH_2); 2,54 (т, J 8,3; 4H, CH_2Br); 1,31 (с, 18H, <i>t</i> -Bu); 1,28 (с, 18H, <i>t</i> -Bu); 1,20 (м, 40H, CH_2); 0,89 (т, 6H, J 7,0; CH_3) ^{13}C ЯМР: 155,9; 155,8; 146,6; 146,4; 128,3; 127,9; 127,9; 126,9; 68,7; 67,1; 34,5; 34,4; 32,8; 32,2; 31,6; 31,6; 30,9; 30,2; 29,9; 29,9; 29,5; 28,8; 22,8; 14,2 ИК: 2924 (ν_{Ar-H}), 1265 (ν_{O-CH_2}). MALDI TOF: 1270,7 $[M+H]^+$, 1291,6 $[M+Na]^+$, 1308,7 $[M+K]^+$. $T_{пл}$ 162 °С. R_f (гексан: EtOAc = 9:1) 0,9
3б	1H ЯМР: 7,33 (с, 4H, $H_{аром}$); 7,32 (с, 4H, $H_{аром}$); 4,01 (т, J 8,2; 4H, OCH_2); 3,77 (т, J 8,0; 4H, OCH_2); 3,06 (т, J 8,1; 4H, CH_2Br); 1,63 (т, J 8,1; 4H, CH_2); 1,31 (с, 18H, <i>t</i> -Bu); 1,28 (с, 18H, <i>t</i> -Bu); 1,25 (м, 40H, CH_2); 0,90 (т, 6H, J 7,3; CH_3) ^{13}C ЯМР: 155,8; 155,8; 146,1; 146,1; 128,5; 127,9; 127,8; 126,8; 68,7; 67,2; 34,6; 34,4; 32,8; 32,1; 31,6; 31,5; 30,9; 30,2; 29,9; 29,8; 29,5; 28,8; 26,0; 22,9; 14,3 ИК: 2924 (ν_{Ar-H}), 1266 (ν_{O-C}). MALDI TOF: 1319,3 $[M+Na]^+$, 1335,2 $[M+K]^+$. $T_{пл}$ 158 °С. R_f (гексан: EtOAc = 9:1) 0,85
4	1H ЯМР: 7,31 (с, 4H, $H_{аром}$); 7,26 (с, 4H, $H_{аром}$); 3,94 (т, 4H, J 8,0; OCH_2); 3,79 (т, 4H, J 8,0; OCH_2); 3,59 (т, 4H, J 8,4; OCH_2); 2,89 (с, 4H, CH_2); 2,63 (т, 4H, J 8,2; SCH_2); 2,36 (т, 4H, J 6,4; SCH_2); 1,30 (с, 18H, <i>t</i> -Bu); 1,27 (с, 18H, <i>t</i> -Bu); 1,14 (м, 40H, CH_2); 0,89 (т, 6H, J 8,5; CH_3) ^{13}C ЯМР: 155,5; 155,3; 145,9; 145,7; 128,3; 128,1; 128,0; 127,9; 69,5; 69,4; 38,7; 34,5; 34,4; 32,1; 31,6; 31,5; 30,1; 29,9; 29,8; 29,5; 29,0; 26,0; 22,9; 14,3 ИК: 2923 (ν_{Ar-H}), 1449 (ν_{O-C}). MALDI TOF: 1241,0 $[M-C_4H_8O+K]^+$. $T_{пл}$ 142 °С. R_f (гексан: EtOAc = 4:1) 0,73
5	1H ЯМР: 7,31 (с, 4H, $H_{аром}$); 7,31 (с, 4H, $H_{аром}$); 3,94 (т, 4H, J 7,2; OCH_2); 3,79 (т, 4H, J 7,2; OCH_2); 2,80 (м, 8H, CH_2); 2,29 (т, 4H, J 6,4; SCH_2); 1,30 (с, 18H, <i>t</i> -Bu); 1,27 (с, 18H, <i>t</i> -Bu); 1,23 (м, 40H, CH_2); 0,89 (т, 6H, J 6,8; CH_3) ^{13}C ЯМР: 155,7; 155,6; 145,9; 145,7; 128,1; 127,9; 127,6; 126,1; 68,4; 67,3; 38,5; 34,4; 34,2; 31,9; 31,5; 31,3; 30,0; 30,0; 29,8; 29,6; 29,4; 25,8; 22,7; 14,1 ИК: 2924 (ν_{Ar-H}), 1443 (ν_{O-C}). MALDI TOF: 1217 $[M-C_5H_{10}S+H]^+$. $T_{пл}$ 145 °С. R_f (гексан: EtOAc = 4:1) 0,73

Примечание. * ЯМР-эксперименты были проведены на спектрометрах Avance-400 и 600, "Bruker", в растворе $CDCl_3$ при температуре 30 °С. ИК-спектры снимали на Фурье-спектрометре Vector 22, "Bruker", в таблетках KBr. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре MALDI-TOF Ultraflex III. ТСХ проводили на пластинках "Silufol UV 254". ** **2**, $I^5,3^5,5^5,7^5$ -тетра-трет-бутил- $3^2,7^2$ -бис(додецилокси)-2,4,6,8-тетратиа-1,3,5,7(1,3)-тетрабензенацклооктафан- $1^2,5^2$ -диол; **3а**, $I^2,5^2$ -бис(2-бромозтокси)- $I^5,3^5,5^5,7^5$ -тетра-трет-бутил- $3^2,7^2$ -бис(додецилокси)-2,4,6,8-тетратиа-1,3,5,7(1,3)-тетрабензенацклооктафан; **3б**, $I^2,5^2$ -бис(3-бромопропокси)- $I^5,3^5,5^5,7^5$ -тетра-трет-бутил- $3^2,7^2$ -бис(додецилокси)-2,4,6,8-тетратиа-1,3,5,7(1,3)-тетрабензенацклооктафан; **4**, $I^5,3^5,5^5,7^5$ -тетра-трет-бутил- $1^2,5^2$ -бис(додецилокси)- $3^2,7^2$ -(6-окса-3,9-дитиакраун)-1,3,5,7(1,3)-тетрабензенацклооктафан; **5**, $I^5,3^5,5^5,7^5$ -тетра-трет-бутил- $1^2,5^2$ -бис(додецилокси)- $3^2,7^2$ -(3,6,9-триакраун)-1,3,5,7(1,3)-тетрабензенацклооктафан.

химических сдвигов в которых изменяется с 0,70 и 0,55 м.д. в соединении **2** до 0,01–0,07 и 0,03 м.д. соответственно в продуктах **3**.

В масс-спектрах продуктов **4** и **5** детектируются пики молекулярных ионов, фрагментированных по связям C–S, с m/z 1241,0 [M–C₄H₈O+K]⁺ (**4**) и m/z 1217 [M–C₅H₁₀S+H]⁺ (**5**), что позволяет идентифицировать соединения **4** и **5** как монотиакраун-эфиры. О замещении атомов брома в соединении **3б** на тиакраун-эфирный фрагмент в соединениях **4** и **5** указывают данные ЯМР-спектров, где сигнал протонов терминальной CH₂-группы смещается в сильные поля с 3,06 до 2,36–2,29 м.д., а также появляются сигналы краун-эфирного фрагмента в областях 3,59 и 2,63 м.д. (соединение **4**) и 2.80 м.д. (соединение **5**).

Таким образом, предложена новая стратегия синтеза тиакаликс-монотиакраун-эфиров, которая была успешно применена на примере макроциклизации дитиолами нижнего обода 3-бромпропоксизамещённого тиакаликсарена **3б**, содержащего додецильные фрагменты, в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*.

Благодарности. Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведённых исследований.

Источники финансирования. Работа поддержана Программой фундаментальных исследований Президиума Российской Академии наук 14П и частично финансировалась за счёт субсидий, выделенных Казанскому федеральному университету по госу-

дарственной поддержке в сфере научной деятельности (4.1493.2017/6.7).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Multivalency: Concepts, Research & Applications / J. Huskens, L.J. Prins, R. Haag, B.J. Ravoo. Eds. Chichester: Wiley, 2018. 393 p.
2. Wang B., Anslyn E.V. Chemosensors. Hoboken: Wiley, 2011. 496 p.
3. Calixarenes and Beyond / P. Neri, J.L. Sessler. M.-X. Wang. Eds. N.Y.: Springer, 2016. 1062 p.
4. Ovsyannikov A., Solovieva S., Antipin I., et al. // Coord. Chem. Rev. 2017. V. 352. P. 151–186.
5. Solovieva S., Muravev A., Zakirzyanov R., et al. // Macroheterocycles. 2012. V. 5. P. 17–22.
6. Van Leeuwen F.W.B., Beijleveld H., Velders A.H., et al. // Org. Biomol. Chem. 2005. V. 3. P. 1993–2001.
7. Muravev A., Galieva F., Bazanova O., et al. // Supramol. Chem. 2016. V. 28. P. 589–600.
8. Muravev A., Solovieva S., Kochetkov E., et al. // Macroheterocycles. 2013. V. 6. P. 302–307.
9. Capuzzi G., Fratini E., Dei L., et al. // Colloid Surf. A. 2000. V. 167. P. 105–113.
10. Csokai V., Balazs B., Bitter I., et al. // Tetrahedron. 2006. V. 62. P. 10215–10222.
11. Van Leeuwen F.W.B., Beijleveld H., Kooijman H., et al. // J. Org. Chem. 2004. V. 69. P. 3928–3936.
12. Solovieva S.E., Popova E.V., Omran O.A., et al. // Russ. Chem. Bull. 2011. V. 60. P. 486–498.
13. Muravev A.A., Laishevtsev A.I., Galieva F.B., et al. // Macroheterocycles. 2017. V. 10. P. 203–214.
14. Burirov V.A., Nugmanov R.I., Ibragimova R.R., et al. // Mend. Commun. 2015. V. 25. P. 177–179.

A NEW APPROACH TO THE SYNTHESIS OF THIACROWNS ON A THICALIX[4]ARENE SCAFFOLD

A. A. Muravev¹, A. T. Yakupov², S. E. Solovieva^{1,2},
Corresponding Member of the RAS I. S. Antipin^{1,2}

¹Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry of FRC Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Kazan, Russian Federation

²Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

Received March 26, 2019

A new strategy of synthesis of thiacalix[4]monothiacrown-ethers in *1,3-alternate* stereoisomeric form has been suggested and implemented through macrocyclization of the lower rim of 3-bromopropoxy-substituted thiacalixarene by dithiols.

Keywords: thiacrowns, thiacalix[4]arenes, divergent approach, Mitsunobu reaction.