

УДК 547.562.4+547.6+547.542+541.49

СИНТЕЗ И СТРУКТУРА НОВЫХ МОНО- И ДИЗАМЕЩЕННЫХ СЕРУСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ *n*-ТРЕТ-БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА

А.А. Тюфтин, С.Е. Соловьева, С.В. Харламов, К.А. Лысенко,
Ш.К. Латыпов, И.С. Антипин, А.И. Коновалов

Аннотация

Синтезированы с высокими выходами новые моно- и дизамещенные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены (ТСА) с тиаоацетатными и меркаптогруппами. Наиболее удобным способом получения тиол-содержащих ТСА является восстановление тиаоацетатной группы бутиламином. Структура полученных соединений установлена с помощью ряда гомо- и гетероядерных корреляционных ЯМР-экспериментов и РСА.

Ключевые слова: моно-, ди-, бромалкокси-, тиаоацето-, тиол-замещенные тиакаликс[4]арены, стереоизомер *конус*, бис-каликсарены, 2D ЯМР, РСА.

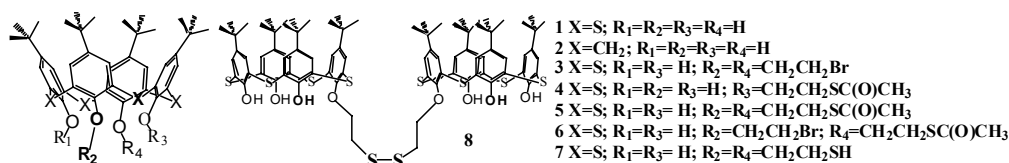
Введение

n-трет-бутил-тиакаликс[4]арен **1** (ТСА) и его производные представляют собой новые перспективные объекты супрамолекулярной химии [1–4]. Незамещенный ТСА способен к связыванию катионов металлов за счет мостиковых атомов серы в макроцикле [4–7]. В последнее время наблюдается все возрастающий интерес к его производным [2–4]. Наличие нескольких реакционных центров на нижнем [2–4] и верхнем [3, 4, 8] ободе позволяет модифицировать ТСА различными функциональными группами для создания предорганизованных структур, способных к распознаванию различных субстратов. Введение дополнительных заместителей на нижний или верхний обод макроцикла способно увеличить комплексообразующую способность тиакаликс[4]аренов.

Серусодержащие производные «классического» каликсарена **2** проявили высокую экстракционную способность по отношению к мягким катионам металлов, таким, как Ag^+ , Pd^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} [9–11]. Кроме того, тиолсодержащие каликсарены могут служить молекулярными строительными блоками при конструировании супрамолекулярных структур, а также в качестве и высокоселективных экстрагентов и материалов для сенсоров [12–15]. За счет алкилтиольных групп возможно создание моно- и полимолекулярных нанослоев макроциклических соединений на поверхности металлов, в том числе отдельных наночастиц [16–18].

В работе [19] описан синтез тетразамещенных меркаптопроизводных ТСА в конформации *1,3-альтернат*. Настоящее исследование посвящено синтезу моно- и дизамещенных серусодержащих производных ТСА **3–8** в конформации *конус*. Частично замещенные ТСА имеют свободные гидроксильные группы,

что может быть использовано для связывания металлов или дальнейшей функционализации.



Обсуждение результатов

Синтез частично замещенных по нижнему ободу производных ТСА является существенно более сложной задачей по сравнению с получением тетразамещенных аналогов. Поэтому такие примеры синтеза в литературе редки, и, как правило, они характеризуются невысокими выходами и селективностью [20–24]. Обычно в результате реакции алкилирования фенольных групп макроцикла образуется смесь частично замещенных продуктов, а при избытке алкилирующего реагента – тетразамещенные производные. Трудность получения частично замещенных производных связана со сравнительно небольшой разницей в кислотности взаимодействующих фенольных ОН-групп тиакаликсарена [25]. Исключение составляет подход [26–29] к хемоселективному синтезу дизамененных ТСА при использовании условий реакции Мицунобу [30]. Варьируя соотношение трифенилфосфина (TRP) и диэтилдиазокарбоксилата (DEAD), можно получать как тетразамещенные тиакаликсарены в конформации *1,3-альтернат*, так и дизамененные производные в конформации *конус* с выходами до 89% [26].

В настоящее время известно достаточно много способов введения тиольных групп в органические молекулы. К наиболее распространенным относятся синтезы тиолов через алкилгалогениды реакцией нуклеофильного замещения тиомочевинной, тиоацетатом, тиобензоатом, этилдитиокарбонатом металла и последующим гидролизом полученных тиоэфиров либо их восстановлением до соответствующих тиолов [31]. В связи с этим для введения серусодержащих заместителей на нижний обод ТСА **1** в качестве исходного был выбран дизамененный бромэтокси ТСА **3**, полученный в условиях реакции Мицунобу [26].

К сожалению, задача установления пространственной структуры ТСА является более сложной, чем для «классических» каликсаренов, в которых надежные выводы о конформации могут быть сделаны только на основании анализа спектров ЯМР ¹H мостиковых метиленовых протонов [32]. В данном случае такой подход для ТСА не применим, и только анализ ЯЭО позволил сделать однозначные выводы о пространственной структуре соединения **3** [33]. Таким образом, наблюдаются ЯЭО между протонами СН₂- и ОН-групп заместителей в нижнем ободе, между *трет*-бутильными протонами и между ароматическими протонами каликсаренового обода. Учитывая симметрию протонного спектра, можно сделать вывод, что данное соединение приобретает в растворе конформацию *конус*.

Реакция соединения **3** с тиоацетатом калия была проведена при различных соотношениях реагентов. Найдено, что продукты реакции и их выходы существенно зависят от соотношения реагентов (схема 1). При использовании стехио-

метрического соотношения реагентов (2-кратный избыток тиацетата калия) из реакционной смеси были выделены три продукта 4–6. Кроме ожидаемого дитиоэфира 5, выделенного с выходом 30%, были получены монозамещенный тиоэфир 4, а также продукт монозамещения 6. Образование монотиоэфира 4 может быть объяснено деалкилированием одного заместителя на нижнем ободе в щелочных условиях реакции нуклеофильного замещения. Несимметрично дизамещенный ТСА 6, представляющий интерес для дальнейшей функционализации с целью получения хиральных макроциклов, был выделен с выходом 5%.

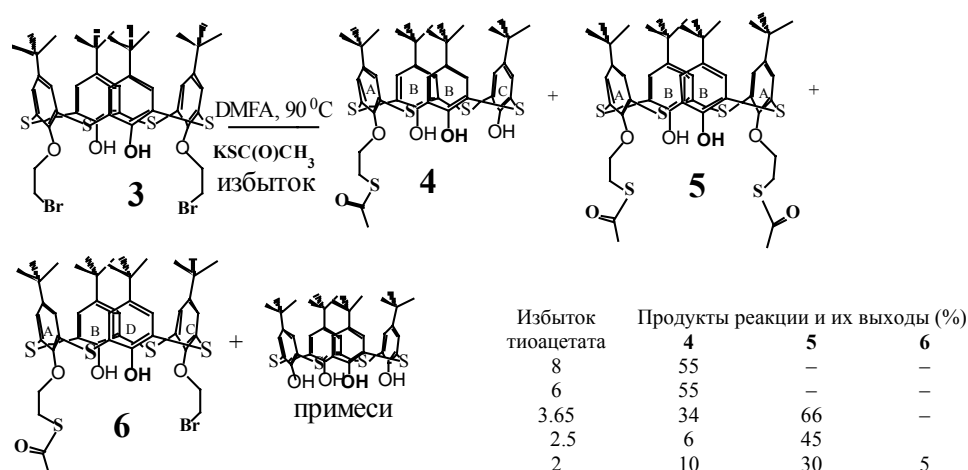


Схема 1. Синтез тиацетатных производных ТСА

С целью повышения выхода целевого дитиоэфира 5 был увеличен избыток тиацетата калия в реакционной смеси. При его 2.5-кратном избытке дизамещенный тиоэфир 5 был выделен с помощью колоночной хроматографии с 45%-ным выходом. Такое соотношение реагентов является наиболее оптимальным для его синтеза, так как при увеличении соотношения тиацетат калия: соединение 3 до 3.65, несмотря на повышение выхода продукта 5 до 66%, его выделить сложнее из реакционной смеси в связи с тем, что при этом увеличивается и выход монозамещенного соединения 4 до 34%. Это создает серьезные трудности при разделении соединений 4 и 5.

Реакция 3 с еще большим избытком тиацетата калия (от 6- до 8-кратного) при кипячении в течение 2.5 ч в ДМФА при 90 °С приводит к образованию только монозамещенного производного 4 с выходом 55%, что свидетельствует об усилении процесса гидролиза алкильных групп на нижнем ободе макроцикла.

Производные 4–6 были охарактеризованы комплексом физических методов. Предварительно с помощью HSQC и HMBC экспериментов [34, 35] были надежно соотнесены сигналы в спектрах ЯМР ^1H и установлены химические сдвиги сигналов углерода. Далее наличие ЯЭО между протонами CH_2 - и OH -групп заместителей при нижнем ободе, также эффектов ЯЭО между сигналами протонов *трет*-бутильных групп и ароматическими протонами каликсаренового обода свидетельствует о том, что, как и в случае ТСА, для данных соединений в растворе сохраняется конформация *конус*. В то же время экспериментально не наблюдали ЯЭО между протонами заместителей нижнего и верхнего обода,

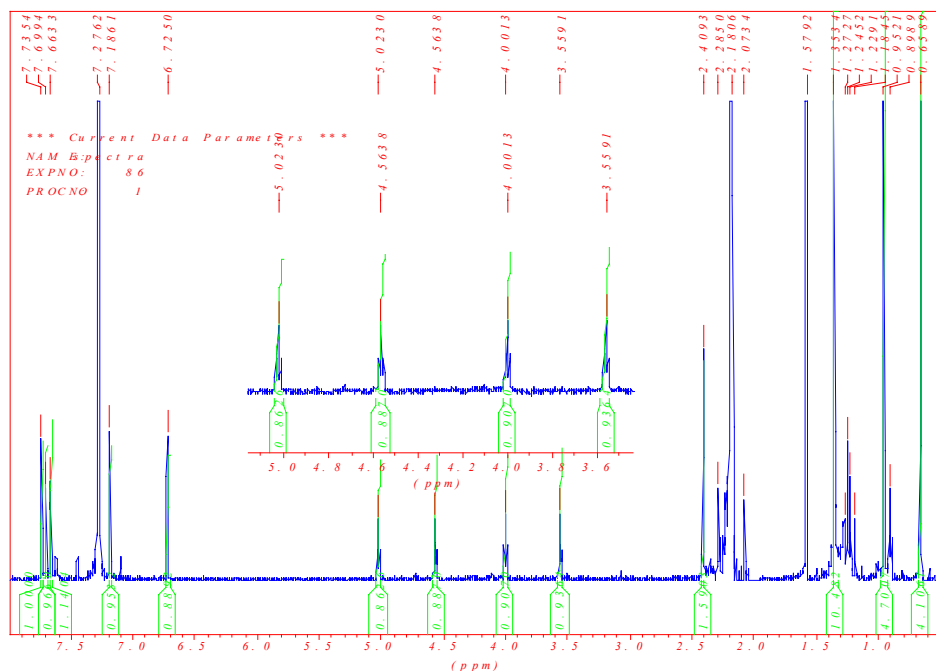


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H соединения **6** в CDCl_3 при $T = 298\text{ K}$

что позволяет исключить другие конформации. В спектре ЯМР ^1H соединения **6** присутствуют четыре триплета от разных заместителей (рис. 1), что говорит о его асимметричном дизамещении.

Триплет 5.02 мд принадлежит $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{Br}$ ($J = 6.3$ Гц) группе, а сигнал 4.56 ($J = 6.3$ Гц) соответствует тиацетатному фрагменту $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$ и находится в более сильных полях. Сигналы *трет*-бутильных групп соединения **6** также не эквивалентны и проявляются в виде трех синглетов (0.65 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3(\text{C})$), 0.95 (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3(\text{A})$), 1.35 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (B,D))). В кристаллической фазе конформация *конус* продуктов **5** и **6** сохраняется, что было подтверждено методом РСА. На рис. 2 представлена структура соединения **5** (а) по данным РСА и его кристаллическая упаковка (б). Кристаллы были выращены из смеси гексана и эфира в соотношении 8 : 1.

Противолежщие замещенные фенольные кольца соединения **5** располагаются параллельно друг другу, а незамещенные – отклонены наружу.

На рис. 3 приведена структура соединения **6** по данным РСА.

Интересно отметить, что водородная связь в дизамещенных производных **5** и **6** не является циклической, как в исходном ТСА. Это является следствием межмолекулярных контактных взаимодействий, в которых важную роль играют атомы серы как тиакаликсаренового обода, так и тиацетатных групп. В связи с этим водородная связь образуется только у одного атома кислорода O_1 .

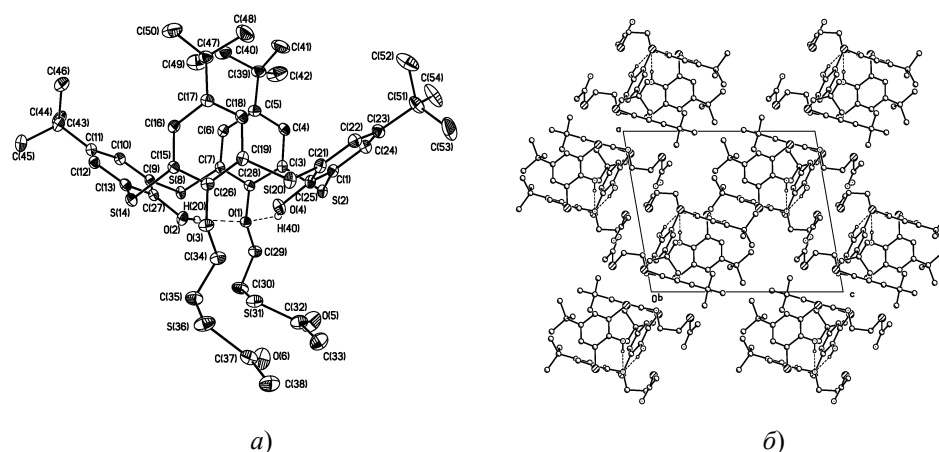


Рис. 2. Структура соединения **5** (а) и его кристаллическая упаковка (б) по данным РСА. Атомы водорода показаны только для ОН-групп

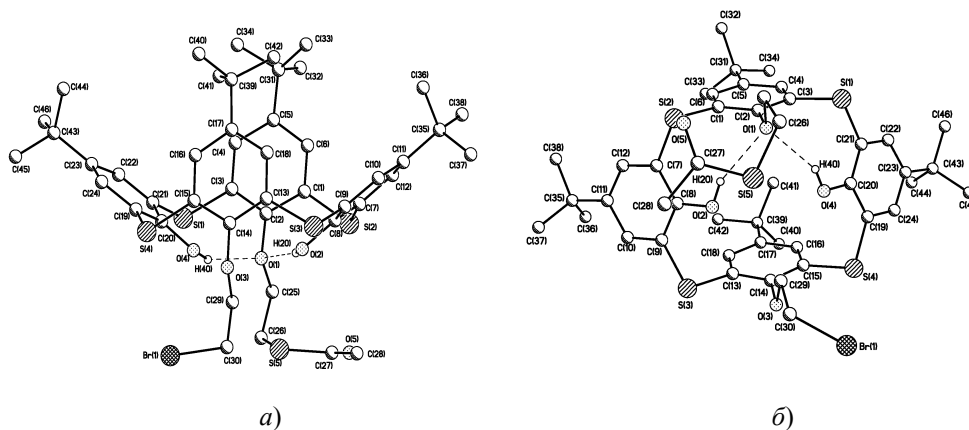


Рис. 3. Структура соединения **6** (а) и его кристаллическая упаковка (б) по данным РСА. Атомы водорода показаны только для ОН-групп

Для получения меркаптопроизводных были проведены реакции гидролиза полученных тиоацетатов **4** и **5** в присутствии соляной кислоты в диоксане или гидрокарбоната калия в водно-этанольной смеси. Солянокислый гидролиз соединения **5** в 8-кратном избытке HCl в диоксане при 95–100 °С в течение 1 ч приводил, согласно данным ¹H ЯМР-спектроскопии, к образованию монозамещенного продукта **4**, то есть происходило «снятие» одной замещающей группы. После выделения продуктов была получена смесь соединений **5** и **4** в соотношении 3 : 1. Реакция **5** с 7-кратным избытком KHSO₃ в системе MeOH : H₂O = 10 : 1.5 при кипячении в течение 7 ч приводит к полному снятию групп заместителей и образованию исходного тиакаликсарена **1**. По данным масс спектров в реакционной смеси также обнаруживаются лишь примеси ди- и монозамещенных меркаптопроизводных. Более короткое время проведения реакции (3 ч) приводит, по данным ЯМР ¹H, к образованию наряду с ТСА **1** монозаме-

щенного продукта **4** с 30%-ным выходом. При уменьшении количества KHCO_3 до 2.5-кратного избытка и кипячении с добавлением 5 мл хлороформа в течение 30 мин реакция не проходит.

В 1960 г. был описан синтез меркаптопроизводных из тиоацетатов в присутствии аминов [36]. Метод был применен для получения тиола из соединения **5**, которое нагревали в гексане при 69°C с двукратным избытком BuNH_2 в течение 1.5 ч. При этом, согласно данным ЯМР ^1H , образовывался монозамещенный **4** в соотношении 1 : 2 к исходному **5**. В реакционной смеси также обнаруживались сигналы тиакаликсарена **1**. Реакция с четырехкратным избытком гидразингидрата приводила к полному деалкилированию с образованием ТСА **1**. Таким образом, методы синтеза не привели к образованию дизамещенного тиола из соединения **5**.

Для получения монозамещенного меркаптопроизводного **7** из соединения **4** был проведен гидролиз соединения **4** в системах $\text{HCl} : i\text{PrOH}$, $\text{KHCO}_3 : \text{CH}_3\text{ONa}$, а также в присутствии CH_3SNa в метаноле [37]. В результате из реакционных смесей был выделен ТСА **1**. Кипячение соединения **4** в бутилаmine и гидразингидрате также приводит к удалению заместителя и образованию ТСА **1**. В процессе реакции **4** с 2-кратным избытком бутиламина в гексане были получены кристаллы комплекса соединения **4** с бутиламино, которые удалось выделить и охарактеризовать методом РСА. На рис. 4, *a* представлена структура аниона соединения **4** (кристаллы выращены из гексана) по данным РСА.

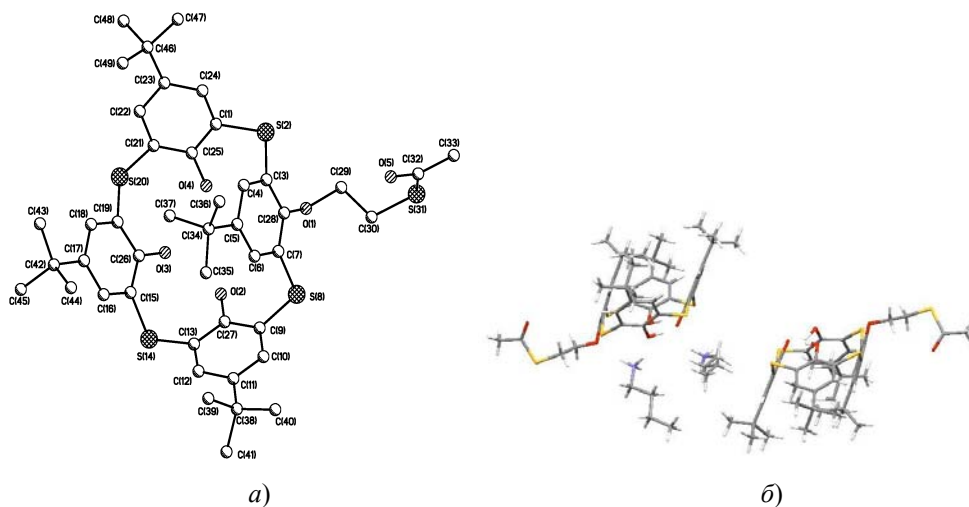


Рис. 4. Структура аниона соединения **4** по данным РСА. Молекулы бутиламина и атомы водорода не показаны (*a*). Кристаллическая упаковка комплекса соединения **4** с бутиламино с образованием димера (*b*)

В структуре комплекса **4** с бутиламино наблюдается депротонирование ОН-группы находящейся напротив заместителя. Протон мигрирует на молекулу бутиламина с образованием катиона бутиламмония. Эти структуры образуют супрамолекулярные димеры (рис. 4, *b*).

Получить монотиол **7** удалось кипячением **4** в гексане в присутствии 2-кратного избытка бутиламина при 90 °С в течение 1.5 ч (схема 2). В спектре ЯМР ^1H продукта реакции **7**, кроме сигналов протонов тиола **7**, были найдены группы сигналов, соответствующие дисульфиду **8** (бистиакаликсарену), который мог легко образоваться за счет окисления на воздухе. Выход тиола **7** по данным ^1H ЯМР составил 38%.

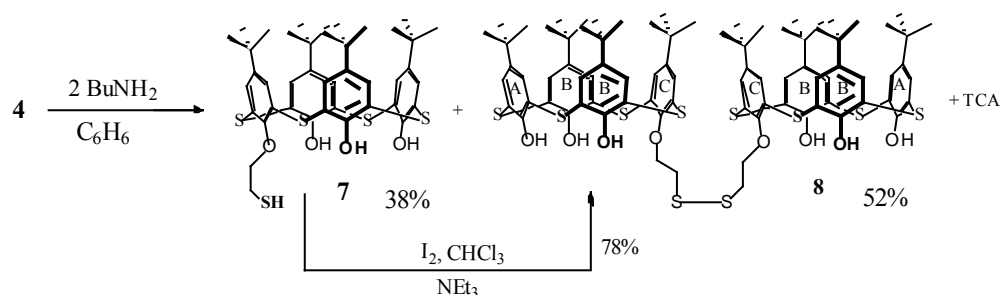


Схема 2. Синтез тиола **7** и бискаликсарена **8**

Молекулярная масса соединения **7** была также подтверждена данными масс-спектрометрии (ЕИ, $m/z = 780$).

Для однозначного доказательства структуры соединения **8** было проведено полное окисление тиола **7** йодом в хлороформе в присутствии триэтиламина (схема 2). При этом удалось увеличить выход дисульфида до 78%.

Структура **8** была доказана методами 2D ЯМР-спектроскопии. Согласно ЯЭО конформация *конус* сохраняется в растворе CDCl₃. Как и в монозамещенном **4**, протоны *tert*-бутильных групп не эквивалентны и проявляются с различными химическими сдвигами: 1.16 (s, 9H, C(CH₃)₃(A)), 1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃(C)), 1.22 (s, 18H, C(CH₃)₃(B)). Молекулярная масса продукта была установлена методом масс-спектрометрии ЕИ, а также MALDI TOF. В масс-спектре ЕИ присутствовал только один пик молекулярного иона 1556.69 m/z , в MALDI TOF масс-спектре присутствовали пики 1556.69 [M]⁺ и 1579.74 [M+Na]⁺. Было проведено компьютерное моделирование методом РМЗ (МОРАС 2000, v. 1.11 метод расширенного Хартри Фока [38]), которое также подтвердило конформацию *конус* соединения **8** (рис. 5).

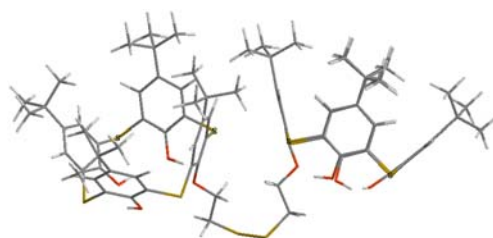


Рис. 5. Оптимизированная структура соединения **8**, метод РМЗ, GNORM = 0.001

Выводы

Гидролиз или восстановление соединения **5** с двумя метиленовыми группами в заместителях в присутствии HCl, KНСО₃ аминов и гидразингидрата приводит к деалкилированию и образованию ТСА **1**. Наиболее удобный способ получения меркаптопроизводного монозамещенного ТСА **7** состоит в восстановлении тиоацетатной группы бутиламинол. Установлено образование супрамолекулярной системы соединения **4** с бутиламинол. Получен бискаликсарен **8** в конформации *конус*.

Экспериментальная часть

Растворители и реагенты перед применением очищали по известным методикам [39]. Коммерчески доступные реагенты были использованы без очистки (2-бромэтанол 97%, триэтиламин 99%, трифенилфосфин 99% фирмы Acros, гидразинмоногидрат (98%) и тиоацетат калия (98%) – Alfa Aesar, диэтилазодикарбоксилат 97% фирмы Lancaster). Температуры плавления веществ определяли на малогабаритном нагревательном столике ВОЕТИУС с визуальным устройством РНМК 05 без корректировки. ЯМР-эксперименты (1D DEPT, 1D NOESY, 2D COSY, 2D HSQC, 2D HMBC) в растворе CDCl₃ были проведены на ЯМР-спектрометре Avance-600 (Bruker) (600 МГц (¹H) и 150.926 МГц (¹³C)) при температуре 298 К. В качестве внутреннего стандарта использовали остаточный сигнал CDCl₃ (δ_H 7.24 м.д. и δ_C 77.0 м.д.). Символы в ЯМР-спектрах *CHo*, *Cm*, *Co* соответствуют протонам ароматической части спектра, где *CHo* – это протон в орто-положении фенила, *Cm* – мета и *Co* – в ипсо-положении. ИК-спектры были получены на Фурье-спектрометрах Tensor 27 и Vector 22 (Bruker) при разрешающей способности 4 см⁻¹ с накоплением 64 скана в таблетках KBr в интервале волновых чисел 400–4000 см⁻¹. Масс-спектры электронной ионизации (ЕИ) получены на квадрупольном масс-спектрометре Finnigan TRACE MS производства «ThermoQuest». Напуск образца осуществлялся посредством системы прямого ввода с водяным охлаждением. Молекулярные масс-спектры были получены на масс-спектрометре Maldi TOF Dynamo Finnigan в виде растворов веществ в подходящем растворителе в интервале концентраций 10⁻³ – 10⁻⁵ моль/л. В качестве матриц были использованы (Е)-2-циано-3-(4-гидроксифенил)акриловая кислота, 1,8,9-тригидроксиантрацен или пара-нитроанилин. Соединения **5–8** очищали колоночной хроматографией на силикагеле 60, 0.060–0.2 мм (размер частиц 70–300). Чистоту веществ контролировали методом ТСХ на пластинках «Silufol UV 254», «Fluka 0.060–0.2 мм» при использовании ультрафиолетовой лампы VL-6.LC (трубка 6 Вт, 254 нм). Для определения *R_f* соединений были использованы пластины w/UV254, aluminum backed, 200 μ m (Sorbtech). Состав веществ подтверждали данными элементного анализа на анализаторе «Euro Vector EA». РСА проведен на автоматическом 3-крупном дифрактометре Smart 1000 CCD при 120 К (MoKa, omega-сканирование). Обработку экспериментальных данных и расчеты по расшифровке и уточнению кристаллической структуры проводили с использованием программного комплекса SHELXTL PLUS 5.1 [40]. Синтез *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена был осуществлен по методике [1]. Все реакции проводили в атмосфере аргона.

5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25-[(2-тиоацетопропокси)],26,27,28-тригидрокси-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен конус (4). 0.96 г (1 ммоль) дибромпроизводного **3** и 0.70 г (6.2 ммоль 6-кратный избыток) тиацетата калия нагревали в 45 мл ДМФА сначала при 70 °С в течение 30 мин, затем при 90 °С в течение 2.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси почти досуха удаляли ДМФА. Далее прибавляли 200 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в хлороформе (150 мл), промывали водой до pH 7 и сушили над MgSO₄. Удаляли хлороформ, выделяли осадок соединения **4**, который промывали гексаном, перекристаллизовывали из метанола и снова промывали гексаном. Выход 0.47 г, 55%, $T_{пл} = 176^<$; ¹H ЯМР δ = 9.30 (с, 1H, OH), 9.01 (с, 2H, OH), 7.64 (с, 2H, Ar(A)H), 7.59 (с, 4H, Ar(C)H), 4.54 (т, 2H, ³J_{HH} = 6.27 Гц, O–CH₂), 3.70 (т, 2H, ³J_{HH} = 6.27 Гц, CH₂S), 2.45 (с, 3H, OCH₃), 1.16 (с, 9H, C(CH₃)₃(A)), 1.21 (с, 9H, C(CH₃)₃(C)), 1.23 (с, 18H, C(CH₃)₃(B)); ¹³C ЯМР δ = 195.4 (C=O), 157.6 (Cp, Ar(A)), 156.6 (Cp, Ar(B)), 156.2 (Cp, Ar(C)), 149.2 (Ci, Ar(A)), 144.0 (Ci, Ar(C)), 143.6 (Ci, Ar(B)), 136.6 (CH_o, Ar(A)), 128.4 (Cm, Ar(A)), 120.9 (Cm, Ar(B)), 120.8 (Cm, Ar(B)), 120.4 (Cm, Ar(C)), 75.9 (O–CH₂), 34.4 (C(CH₃)₃(A)), 34.2 (C(CH₃)₃(C)), 34.1 (C(CH₃)₃(B)), 31.3 (C(CH₃)₃(B)), 31.2 (C(CH₃)₃(C)), 31.0 (C(CH₃)₃(A)), 30.7 (CH₃), 29.0 (CH₂–S); ИК (KBr, 20 °C): ν (C=O) = 1704 см⁻¹; MS (EI) m/z: 823; MS (MALDI TOF) m/z (%): 824.9 [M+H]⁺, 847.5 [M+Na]⁺, 863.9 [M+K]⁺. Элементный анализ для C₄₄H₅₄O₅S₅ (823.22); C 64.20, H 6.61, найдено: C 64.14, H 6.38%.

Аналогичная методика была использована при 8-кратном избытке тиацетата калия. При этом выход продукта **4** оставался равным 55%.

5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-бис[(2-тиоацетозтокси)],26,28-дигидрокси-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен конус (5): 0.41 г (0.439 ммоль) дибромпроизводного **3** и 0.13 г (1.09 ммоль (2.5-кратный мольный избыток)) тиацетата калия нагревали в 10 мл ДМФА в течение 2 ч при 90 °С. Далее добавляли 70 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали и растворяли в 300 мл хлороформа. Промывали водой до pH 7. Органический слой сушили над MgSO₄. После удаления хлороформа сырой продукт растворяли в гексане. Нерастворившийся осадок отфильтровывали и хроматографировали на силикагеле (элюент : диэтиловый эфир-гексан = 1 : 8). Полученный продукт перекристаллизовывали из смеси эфир – гексан, получали кристаллы соединения **5**. Соединение **4** также было выделено из колоночной хроматографией с 6%-ным выходом ($R_f = 0.41$).

Выход соединения **5**: 0.19 г, 45%, $T_{пл} = 205–207$ °С; ¹H ЯМР δ = 7.70 (с, 2H, OH), 7.66 (с, 4H, Ar(A)H), 6.93 (с, 4H, Ar(B)H), 4.70 (т, 4H, J = 6.11 Гц, O–CH₂), 3.57 (т, 4H, J = 6.11 Гц, CH₂–SC(O)CH₃), 2.41 (с, 6H, CH₃), 1.33 (с, 18H, C(CH₃)₃(A)), 0.73 (с, 18H, C(CH₃)₃(B)); ¹³C ЯМР δ = 196.9 (C=O), 157.3 (Cp, Ar(B)), 157.2 (Cp, Ar(A)), 149.6 (Ci, Ar(B)), 144.2 (Ci, Ar(A)), 135.8 (CH_o, Ar(B)), 134.2 (CH_o, Ar(A)), 130.4 (Cm, Ar(B)), 123.6 (Cm, Ar(A)), 74.8 (O–CH₂), 35.6 (C(CH₃)₃(B)), 35.5 (C(CH₃)₃(A)), 32.9 (C(CH₃)₃(A)), 32.2 (C(CH₃)₃(B)), 31.1 (CH₃), 24.1 (CH₂–S); ИК (KBr, 20 °C): ν (C=O) = 1697 см⁻¹; MS (EI) m/z: M⁺ = 925; R_f (диэтиловый эфир : гексан = 1 : 8) = 0.17. Элементный анализ для C₄₈H₆₀O₆S₆ (925.38); C 62.30, H 6.54, найдено: C 62.16, H 6.24%.

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25-[(2-тиоацетоэтокси)],27-[(2-бромэтокси)],26,28-дигидрокси-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен *конус* (6): 0.81 г (0.87 ммоль) дибромпроизводного 3 и 0.20 г (1.7 ммоль (2-кратный мольный избыток!)) тиоацетата калия нагревали в 15 мл ДМФА в течение 2.5 ч при 90 °С, затем выдерживали полчаса при 20 °С, реакционная смесь приобрела коричневый цвет. Затем добавляли 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 300 мл хлороформа и промывали водой до pH 7. Органический слой высушивали над MgSO₄. Хлороформ удаляли, к остатку добавляли метанол (100 мл). Нерастворившиеся примеси отфильтровывали. Из фильтрата удаляли метанол, остаток растворяли в гексане (5 мл), Соединения 4–6 были получены после колоночной хроматографии с 10%-ным, 30%-ным и 5%-ным выходами соответственно (элюент диэтиловый эфир : гексан = 1 : 5). Спектральные данные и константы для соединений 4 и 5 соответствовали вышеуказанным данным. Соединение 6: Выход: 5%, 0.04 г. $T_{пл} = 217\text{--}218\text{ }^\circ\text{C}$; ¹H ЯМР $\delta = 7.72$ (с, 2H, OH), 7.68 (д, 2H, Ar(B)H $J = 2.28$ Гц), 7.64 (д, 2H, Ar(D)H $J = 2.5$ Гц), 7.17 (с, 2H, Ar(C)H), 6.71 (с, 2H, Ar(A)H), 5.00 (т, 2H, O-CH₂CH₂Br, $J = 6.26$ Гц), 4.55 (т, 2H, $J = 6.26$ Гц, O-CH₂CH₂SC(O)CH₃), 3.98 (т, 2H, $J = 6.26$ Гц, CH₂-Br), 3.54 (т, 2H, $J = 6.26$ Гц, CH₂-S), 2.40 (с, 3H, OCH₃), 0.64 (с, 9H, C(CH₃)₃(C)), 0.93 (с, 9H, C(CH₃)₃(A)), 1.33 (с, 18H, C(CH₃)₃(B)); ¹³C ЯМР $\delta = 195.2$ (C=O), 155.7 *Cp*Ar(B,D), 155.9 *Cp*Ar(A), 155.5 *Cp*Ar(C), 149.1 *Ci*Ar(A), 147.4 *Ci*Ar(C), 142.9 *Ci*Ar(B,D), 135.2 *CHo*Ar(B,D), 134.5 *CHo*Ar(A), 133.7 *CHo*Ar(C), 131.2 *Cm*Ar(B,D), 129.5 *Cm*Ar(C), 128.3 *Cm*Ar(A), 75.0 OCH₂(A), 72.8 OCH₂(C), 34.2 C(CH₃)₃(B,D), 34.1 C(CH₃)₃(A), 33.8 C(CH₃)₃(C), 31.5 C(CH₃)₃(B,D), 31.3 C(CH₃)₃(A,C), 31.0 OCH₂(A), 30.8 CH₃, 29.2 CH₂S; ИК (KBr, 20 °С): ν (C=O) = 1700 см⁻¹; MS (EI) m/z : $M^+ = 930.9$; R_f (диэтиловый эфир : гексан = 1 : 8) = 0.23. Элементный анализ для C₄₆H₅₇BrO₅S₅ (930.17); C 59.40, H 6.18, найдено: C 58.68, H 6.12 %.

Бис (5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25-[(2-тиоэтокси)],26,27,28-тригидрокси-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен) конус (8).

Первый способ: 0.3 г (0.36 ммоль) соединения 4 растворяли в 25 мл гексана при 40 °С. Затем к раствору добавляли по каплям 0.05 г *n*-бутиламина (0.73 ммоль) в 5 мл гексана, полученную смесь нагревали до 90 °С. Через 1.5 ч гексан удаляли досуха. Полученный стекловидный осадок растирали в 5 мл 2 М HCl, затем отфильтровывали. Коричневый продукт растворяли в 300 мл CHCl₃ и промывали (2 экв. по отношению к *n*-бутиламину) количеством HCl. Далее раствор промывали водой и сушили над MgSO₄. После удаления CHCl₃ были выделены соединения 7 и 8 с 38%-ным и 52%-ным выходами соответственно.

Второй способ: Растворы соединения 7 (0.038 г, 0.0487 ммоль) и йода (0.012 г, 0.0487 ммоль) в 4 мл CHCl₃ добавляли к раствору 0.0098 г триэтиламина (0.0974 ммоль) в 4 мл CHCl₃ по каплям до появления желтоватой окраски от избытка I₂. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 26 ч в атмосфере аргона. По окончании перемешивания добавляли 5 мл H₂O и каталитическое количество Na₂S₂O₃. Реакционную смесь экстрагировали смесью 200 мл хлороформа и 50 мл воды с добавлением 4 мл 6 М HCl. После промывания водой (100 мл), органический слой сушили над MgSO₄. Хлороформ удаляли, осадок хроматографировали на колонке (силикагель, элюент

диэтиловый эфир : гексан = 1 : 8). Были получены белые кристаллы вещества **8**. Выход: 78%, 0.059 г. $T_{\text{пл}} = 283\text{--}286\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H ЯМР $\delta = 9.35$ (с, 1H, OH), 9.06 (с, 2H, OH), 7.63 (с, 2H, Ar(A)H), 7.60 (с, 4H, Ar(C)H), 4.77 (т, 2H, $J = 6.60$ Hz, O-CH₂), 3.64 (т, 2H, $J = 6.60$ Hz, CH₂S), 1.16 (с, 9H, C(CH₃)₃(A)), 1.20 (с, 9H, C(CH₃)₃(C)), 1.22 (с, 18H, C(CH₃)₃(B)); MS (MALDI TOF) m/z (%): 1558 [M]⁺, 1580 [M+Na]⁺, 11597 [M+K]⁺. Элементный анализ для C₈₄H₁₀₂O₈S₁₀ (2CH₃C(O)OC₂H₅ + H₂O) (1754.58); C, 62.98; H, 6.89; S, 18.28; найдено: C 62.86, H 6.36, S 18.42%.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 08-03-00399).

Summary

A.A. Tyuftin, S.E. Solovieva, S.V. Kharlamov, K.A. Lysenko, Sh.K. Latypov, I.S. Antipin, A.I. Konovalov. Synthesis and Structure of New Mono- and Disubstituted Sulfur-Containing Derivatives of *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene.

New mono- and disubstituted *p*-*tert*-butyltetrathiacalix[4]arenes containing mercapto and thioaceto groups were synthesized in high yields. The best strategy for synthesizing mercapto-derivatives is based on reduction of thioacetate groups with buthylamine. The structure of the compounds obtained was determined with the help of homo- and heterocorrelation 2D NMR spectroscopy experiments as well as X-ray analysis.

Key words: mono- and disubstituted, bromoalkoxy, thioaceto-thiolsubstituted thiacalix[4]arenes; stereoisomer *cone*, bis-calixarenes, 2D NMR, X-ray.

Литература

1. Kumagai H., Hasegawa M., Miyanari S., Sugawa Y., Sato Y., Hori T., Ueda S., Kamiyama H., Miyano S. Facile synthesis of *p*-*tert*-Butylthiacalix[4]arene by the reaction of *p*-*tert*-butylphenol with elemental sulphur in the presence of a base // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – P. 3971–3972.
2. Iki N., Miyano S. Can Thiacalixarene Surpass Calixarene? // *J. Inclusion Phenomena Macrocyclic Chem.* – 2001. – V. 41, No 1–4. – P. 99–105.
3. Morohashi N., Narumi F., Iki N., Hattori T., Miyano S. Thiacalixarenes // *Chem. Rev.* – 2006. – V. 6. – P. 5291–5316.
4. Lhotak P. Chemistry of Thiacalixarenes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – No 8. – P. 1675–1692.
5. Biluk A., Hall A.K., Harrowfield J.M., Hosseini M.W., Skeleton B., White A.H. Systematic Structural Coordination Chemistry of *p*-*tert*-Butyltetrathiacalix[4]arene: 1. Group 1 Elements and Congeners // *Inorg. Chem.* – 2001. – V. 40. – P. 672–686.
6. Iki N., Morohashi N., Narumi F., Miyano S. High Complexation Ability of Thiacalixarene with Transition Metal Ions. The Effects of Replacing Methylene Bridges of Tetra(*p*-*tert*-butyl)calix[4]arenetetrol by Epithio Groups // *Bull. Chem. Soc. Japan.* – 1998. – V. 71. – P. 1597–1603.
7. Kon N., Iki N., Yusuke Y., Shin Sh., Miyano S. Facile synthesis of thiacalix[n]arenes (n=4, 6, and 8) consisting of *p*-*tert*-butylphenol and methylene/sulfide alternating linkage and metal-binding property of the n = 4 homologue // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – P. 207–211.
8. Parola S., Desroches C. Recent Advances in the Functionalizations of the Upper Rims of Thiacalix[4]arenes // *A Review* – 2004. – V. 69, No 5. – P. 966–983.

9. *Yordanov A.T., Falana O.M., Koch H.F., Roundhill D.M.* (Methylthio)methyl and (N,N-dimethylcarbamoyl)methyl upper-rim-substituted calix[4]arenes as potential extractants for Ag(I), Hg(II), Ni(II), Pd(II), Pt(II), and Au(III) // *Inorg. Chem.* – 1997. – V. 36. – P. 6468–6471.
10. *Yordanov A.T., Whittlesey B.R., Roundhill D. M.* Calixarene Derivatized with Sulfur – Containing Functionalities as Selective Extractants for Heavy and Precious Metal Ions // *Inorg. Chem.* – 1998. – V. 37. – P. 3526–3531.
11. *Yordanov A.T., Mague J.T., Roundhill D.M.* Synthesis of Heavy Metal Ion Selective Calix[4]arenes Having Sulfur Containing Lower-Rim Functionalities // *Inorg. Chem.* – 1995. – V. 34. – P. 5084–5087.
12. *Knoblauch S., Mattew F.O., Jaewook N., Roundhill D.M., Hennig H., Zeckert K.* Calix[4]arenes with narrow rim 2-mercaptoethoxy substituents as potential precursor molecules for metallacages and sensors // *Inorg. Chimica Acta.* – 2000. – V. 300–302. – P. 328–332.
13. *Zeng X., Sun H., Chen L., Leng X., Xu F., Li Q., He X., Zhang W., Zhang Z.-Z.* Synthesis of a tweezer-like bis(arylthioalkoxy)calix[4]arene as a cation sensor for ion-selective electrodes: an investigation of the influence of neighboring halogen atoms on cation selectivity // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – V. 1. – P. 1073–1079.
14. *Lu J.-Q., Pang D.-W., Zeng X.-S., He X.-W.* A new solid-state silver ion-selective electrode based on a novel tweezer-type calixarene derivative // *J. Electroanal. Chem.* – 2004. – V. 568. – P. 37–43.
15. *Honeychurch K.C., Hart J.P., Cowell D.C.* Voltamperometric studies of lead at calixarene modified screen-printed carbon electrodes and its trace determination in water by stripping voltammetry // *Sensors and Actuators B.* – 2001. – V. 77. – P. 642–652.
16. *Chen H., Lee M., Choi S., Kim J.-H., Choi H.-J., Kim S.-H., Lee J., Koh K.* Comparative study of protein immobilization properties on calixarene monolayers // *Sensors.* – 2007. – V. 7, No 7. – P. 1091–1107.
17. *Xu S., Podoprygorina G., Böhmer V., Ding Z., Rooney P., Rangan C., Mittler S.* Tetraurea calix[4]arenes with sulfur functions: synthesis, dimerization to capsules, and self-assembly on gold // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – V. 5. – P. 558–568.
18. *Arduini A., Demuru D., Pochini A., Secchi A.* Recognition of quaternary ammonium cations by calix[4]arene derivatives supported on gold nanoparticles // *Chem. Commun.* – 2005. – P. 645–647.
19. *Тюфтин А.А., Муравьев А.А., Поляницев Ф.М., Латыпов Ш.К., Лысенко К.А., Соловьева С.Е., Антипин И.С., Коновалов А.И.* Синтез и строение тиакаликс[4]аренов, содержащих *омега*-меркаптоалкокси группы по нижнему ободу // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2008. – Т. 150, кн. 3. – С. 8–22
20. *Lhotak P., Kaplanek L., Stibor I., Lang J., Dvorakova H., Harbal R., Sykora J.* NMR and X-ray analysis of 25,27-dimethoxythiacalix[4]arene: unique infinite channels in the solid state // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – P. 9339–9344.
21. *Iki N., Morohashi N., Narumi F., Fujimoto T., Suzuki T., Miyano S.* Novel molecular receptors based on a thiacalix[4]arene platform. Preparations of the di- and tetracarboxylic acid derivatives and their binding properties towards transition metal ions // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – P. 7337–7341.
22. *Dudic M., Lhotak P., Stibor I., Dvorakova H., Lang J.* Synthesis and spectroscopic properties of porphyrin-(thia)calix[4]arene conjugates // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – P. 5475–5482.

23. *Bhalla V., Kumar M., Hattori T., Miyano S.* Stereoselective synthesis of all stereoisomers of vicinal and distal bis(*O*-2-aminoethyl)-*p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene // *Tetrahedron*. – 2004. – V. 60. – P. 5881–5887.
24. *Stoikov I.I., Omran O.A., Solovieva S.E., Latypov Sh.K., Enikeev K.M., Gubaidullin A.T., Antipin I.S., Konovalov A.I.* The synthesis of tetracarbonyl derivatives of thiacalix[4]-arene in different conformations and their complexation properties towards alkali metal ions // *Tetrahedron*. – 2003. – V. 59, No 9. – P. 1469–1476.
25. *Matsumiya H., Terazono Y., Iki N., Miyano S.* Acid–base properties of sulfur-bridged calix[4]arenes // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 2002. – No 2. – P. 1166–1172.
26. *Bitter I., Viktor C.* An expedient route to *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene 1,3 –diethers via Mitsunobu reactions // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – P. 2261–2265.
27. *Csokai V., Grun A., Bitter I.* Unprecedented cyclisations of calix[4]arenes with glycols under the Mitsunobu protocol. Part 1: A new perspective for the synthesis of calixcrowns // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – P. 4681–4684.
28. *Csokai V., Grun A., Balazs B., Simon A., Toth G., Bitter I.* Functionalized thiacalix- and calix[4]arene-based Ag⁺ ionophores: synthesis and comparative NMR study // *Tetrahedron*. – 2006. – V. 62. – P. 10215–10222.
29. *Csokai V., Simon A., Balazs B., Toth G., Bitter I.* Chemoselective ring closure of thiacalix[4]arene-1,3-bis(*N*- ω -hydroxyalkylamides) via the Mitsunobu reaction // *Tetrahedron*. – 2006. – V. 62. – P. 2850–2856.
30. *Mitsunobu O.* The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products // *Synthesis*. – 1981. – P. 1–28.
31. *Witt D., Klajn R., Barski P., Grzybowski B.A.* Applications, Properties and Synthesis of ω -Functionalized *n*-Alkanethiols and Disulfides – the Building Blocks of Self-Assembled Monolayers // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – V. 8. – P. 1763–1797.
32. *Gutsche C.D.* Calixarenes: An Introduction (Monographs in Supramolecular Chemistry). – Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2008. – 248 p.
33. *Stott K., Stonehouse J., Keeler J., Hwang T.L., Shaka A.J.* Excitation Sculpting in High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Application to Selective NOE Experiments // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – V. 117. – P. 4199–4200.
34. *Derome A.E.* Modern NMR Techniques for Chemistry Research. – Cambridge: Pergamon, 1988. – 295 p.
35. *Atta-ur-Rahman T.I.* Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy. – Amsterdam: Elsevier, 1989. – 430 p.
36. *Gofrey J.J.* Mercaptans and amides from thioethers. – U.S. 3.086.049 (Cl. 260-561), Apr.6, 1963, Appl. Mar. 16, 1960. – P. 3–10.
37. *Wallance O.B., Springer D.M.* Mild, selective deprotonation of thioacetates using sodium thiomethoxide // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – P. 2693–2694
38. *Pople J.A., Nesbet R.K.* Self-consistent orbitals for radicals // *J. Chem. Phys.* – 1954. – V. 22. – P. 571–572.
39. *Гордон А.* Спутник химика. – М.: Мир, 1976. – 541 с.
40. *Sheldrick G.M.* SHELXTL V. 5.10, Structure Determination Software Suit. – Madison, Wisconsin, USA: Bruker AXS.

Поступила в редакцию
08.05.09

Тюфтин Андрей Андреевич – аспирант Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

E-mail: *risovalshik@yandex.ru*

Соловьева Светлана Евгеньевна – кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

E-mail: *svsol@iopc.knc.ru*

Харламов Сергей Вячеславович – кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории радиоспектроскопии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

E-mail: *khsergey@iopc.knc.ru*

Лысенко Константин Александрович – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгеноструктурных исследований Института элементно-органических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова, г. Москва.

E-mail: *kostya@xray.ineos.ac.ru*

Латыпов Шамиль Камильевич – доктор химических наук, заведующий лабораторией радиоспектроскопии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

E-mail: *lsk@iopc.knc.ru*

Антипин Игорь Сергеевич – доктор химических наук, член-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой органической химии Казанского государственного университета, заведующий лабораторией Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

E-mail: *igor.antipin@ksu.ru*

Коновалов Александр Иванович – доктор химических наук, академик РАН, заведующий отделом супрамолекулярной химии Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН.

E-mail: *konovalov@knc.ru*