

Е. А. Иванова,
Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин
Уральский федеральный университет,
620002, ул. Мира, 19, Екатеринбург.
E-mail: kate1809@mail.ru

Синтез и алкилирование п-тетраakisхлоркаликс[4]аренов

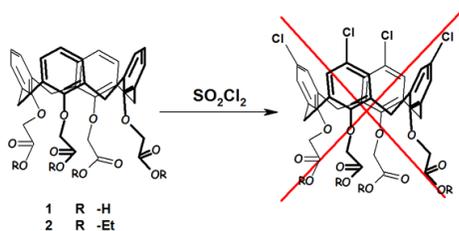
Работа посвящена разработке технологии хлорирования каликсаренов и отработке методик их получения, для исследования биологической активности полученных соединений. Были разработаны удобные новые, неопи- санные в литературе способы получения хлорзамещенных каликсаренов с использованием хлористого сульфурила и гипохлорита натрия. При исполь- зовании в качестве исходного вещества детретбутилированного каликс[4] арена, замещенного по нижнему ободу остатками хлоруксусной кислоты или эфира, было показано, что образуется неразделимая смесь продуктов. В отличие от замещенных каликсаренов, неалкилированный по нижнему обо- ду каликсарен хлорируется с хорошим выходом (до 95 %) с образованием тетраakisхлоркаликсарена. При использовании в качестве хлорирующего ре- агента гипохлорита натрия протекает также омыление сложноэфирных групп под действием гидроксида натрия, выделяющегося в ходе реакции, и ре- акция хлорирования приводит к образованию хлорированной тетракислоты.

© Иванова Е. А., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю., 2014

Введение

Пара-галогензамещенные ка- ликсарены – перспективные синтоны [1–3] для функционализации: по верх- нему ободу в реакциях Соногашира, Сузуки, Хека, Негиши. В основном в литературе описаны методы йодиро- вания [3] и бромирования [1] каликса- ренов в *пара*-положение бензольного кольца. При этом реакции протекают длительное время и требуют доста-

точно дорогих реагентов или катали- заторов. Гораздо меньше описаны в литературе пара-хлорпроизводные каликсарена, в основном их получают многостадийным синтезом из хлор- фенола. Имеются только два примера хлорирования [4, 5] непосредственно самого каликсарена хлорсукциними- дом или соляной кислотой, но эти ре- акции проходят с низким выходом.



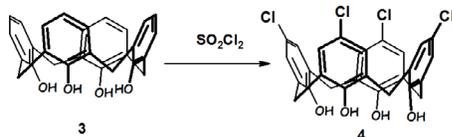
Кроме того, хлоркаликсарен, замещенный по нижнему ободу остатком уксусной кислоты, является циклическим олигомером феноксиуксусной кислоты, хлорпроизводные которой

Результаты и обсуждение

Для хлорирования каликсаренов нами был применен хлористый сульфурил. Однако при использовании в качестве исходного вещества детретибутилированного каликс[4]арена, замещенного по нижнему ободу остатками хлоруксусной кислоты **1** и эфира **2**, было показано, что образуется неразделимая смесь продуктов.

Вероятно, в данном случае может протекать хлорирование в *para*- и *meta*-положения фенольных колец.

В отличие от соединений **1**, **2**, неалкилированный по нижнему ободу каликсарен **3** хлорируется с хорошим выходом (до 95 %) с образованием хлоркаликсарена **4**.



Строение полученного соединения было подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии.

В спектре ЯМР ^1H (рис. 1) наблюдается синглет при 7,23 м.д., который соответствует сигналу ароматических протонов, и уширенный синглет

известны как гербициды и регуляторы роста растений, т. е. хлорпроизводные каликсаренов обладают потенциальной биологической активностью.

Целью нашей работы явилась разработка новых методов синтеза и отработка методик получения хлорзамещенных производных каликс[4]аренов для последующего исследования реакционной способности и биологической активности.

в области 3,8 м.д., характерный для мостиковых протонов CH_2 групп. В масс-спектре соотношение пиков $M+2$, $M+4$, $M+6$ свидетельствует о наличии четырех атомов хлора в молекуле.

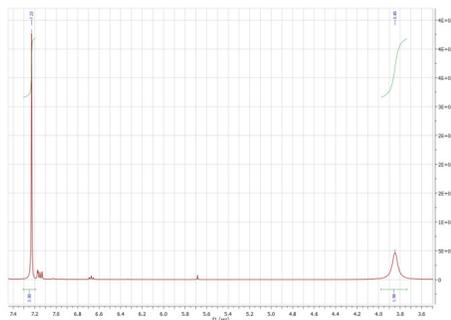


Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H *p*-хлоркаликсарена **4** в DMSO-D_6

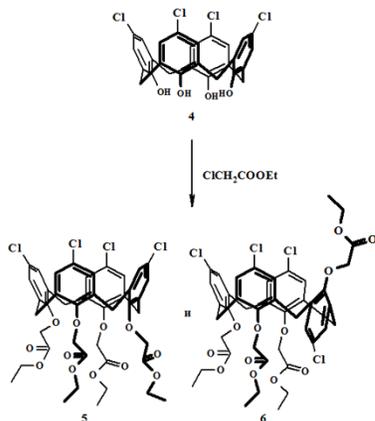
Интенсивность молекулярного пика в масс-спектре соединения **4**:

m/z, в процентах	лит. данные, в процентах	
560 (M)	100	100
562 (M+2)	133	131
564 (M+4)	67,5	63,9
566 (M+6)	15,5	14,0

Таким образом, нами было показано, что метод хлорирования хлористым сульфурилом непригоден для получе-

ния хлорпроизводных каликсаренов, алкилированных по нижнему ободу остатками уксусной кислоты или ее эфира. Однако реакция с незамещенным каликсареном протекает в легких условиях и с хорошим выходом. Поэтому нами были исследованы реакции модификации *para*-хлоркаликсарена 4 по нижнему ободу.

При проведении алкилирования этилхлорацетатом с использованием в качестве темплата и основания карбоната натрия было неожиданно обнаружено, что данная реакция приводит к образованию неразделимой смеси конформеров **5** (конформация конус) и **6** (конформация частичный конус), что было установлено на основании спектра ЯМР ^1H .

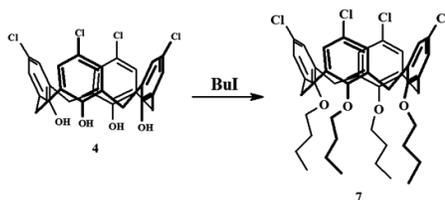


В спектре ЯМР ^1H наблюдали несколько групп сигналов в областях ароматических, мостиковых и протонов заместителей по нижнему ободу, что доказывает наличие изомерных структур. Если сигналы протонов каликсарена в конформации конус для всех четырех фенольных колец являются одинаковыми, то для конформации частичный конус наблюдается три набора сигналов. Например, в области

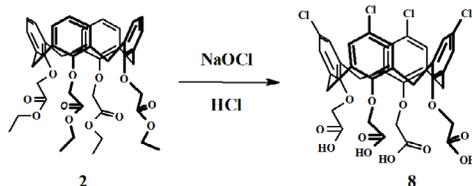
ароматических протонов присутствует двухпротонный синглет при 7,53 м.д., синглет при 7,07 м.д. и четырехпротонный дублет при 7,13 м.д. Соответственное разделение можно наблюдать и на остальных участках спектра. Таким образом, нами показано, что при алкилировании п-хлоркаликсарена в стандартных условиях получается смесь конформеров. По-видимому, это связано с тем, что атом хлора в пара-положении также может участвовать в координации с катионом натрия.

В отличие от реакции с этилхлорацетатом, алкилирование йодистым бутилом в аналогичных условиях приводит к одному продукту **7**.

Реакция идет с образованием тетразамещенного продукта в конформации конус, с хорошим выходом. Строение соединения было подтверждено данными ЯМР ^1H -спектроскопии.



Следующим этапом мы использовали в качестве хлорирующего агента раствор гипохлорита натрия.



Данную методику применили для хлорирования каликсарена **2**, замещенного по нижнему ободу этилхлорацетатом. Было установлено, что при

проведении реакции протекает также омыление сложноэфирных групп под действием гидроксида натрия, выделяющегося в ходе реакции. Таким образом, реакция хлорирования приводит к образованию хлорированной тетраислоты **8**.

На спектре ЯМР ^1H мы наблюдали исчезновение сигналов этоксигрупп, регистрировали сигналы ароматических протонов, которые регистрируются в виде синглета, а также изменение химических сдвигов остальных сигналов, что может свидетельствовать о замещении одного ароматического протона в каждом кольце на атом хлора. Кроме того, мы наблюдали появление

сигнала карбоксильного протона, что подтверждает протекание реакции гидролиза.

Также нами было установлено, что при взаимодействии гипохлорита натрия с незамещенным каликсареном **3** получается неразделимая смесь продуктов. По-видимому, в данном случае протекает частичное замещение хлора на гидроксид анион.

Кроме того, следует отметить, что полученная кислота **8** является циклическим олигомером феноксиуксусной кислоты, хлорпроизводные которой известны как гербициды и регуляторы роста растений, то есть обладает потенциальной биологической активностью.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Bruker (400 МГц для ^1H) в CDCl_3 и DMSO-D_6 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре серии MicrOTOF-Q II фирмы

Bruker Daltonics. Контроль за ходом реакций и чистой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах хлороформ, хлористый метилен-этанол 15:1; 2:1.

Каликс[4]арен (3)

К раствору 22,1 г (34,2 ммоль) п-трет-бутилкаликс[4]арена в 100 мл толуола добавляют 24,9 г (187 ммоль) безводного хлорида алюминия и 12,8 г (136 ммоль) фенола.

Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем полученную смесь подкисляют 50 мл 0,2 н соляной кислоты. Затем добавляют 50 мл хлороформа и дистиллирован-

ную воду (3×100 мл). Органический слой отделяют, упаривают, кристаллизуют из этанола, отфильтровывают, сушат. Полученный продукт представляет собой твердое белое вещество. Выход 8,88 г (61,5 %). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 10.20 (4H, с, 4×OH), 7.05 (8H, д, J = 7.6, 2×4ArH), 6.72 (4H, т, J = 7.6, 1×4ArH), 4.26 (4H, с, 1×4ArCH₂), 3.54 (4H, с, 1×4ArCH₂).

25,26,27,28-тетра(этоксикар-бонилметокси)каликс[4]арен (2)

К суспензии 4,15 г (9,8 ммоль) каликс[4]арена **5** в сухом ацетонитриле добавляют 8,1 г (58,5 ммоль) карбо-

ната калия. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестают выделяться, добавляют 6,5 мл (58,5 ммоль) этил-

хлорацетата и 9,7 г (58,5 ммоль) йодида натрия. Смесь перемешивают при температуре кипения 24 часа. Неорганику отфильтровывают. Фильтрат упаривают. Кристаллизуют из этанола, охлаждают, отфильтровывают и сушат. Полученный продукт представляет собой твердое вещество светло-желтого цвета.

5,11,17,23-тетра(хлор)каликс[4]арен (4)

К раствору 1,26 г (2,9 ммоль) каликс[4]арена 5 в сухом хлористом метиле добавляют 1,2 мл (14,8 ммоль) хлористого сульфурита. Смесь перемешивают при температуре кипения 24 часа. Раствор упаривают. Кристаллизуют из этанола, отфильтровывают и сушат. Полученный продукт представ-

ляет собой твердое вещество кремового цвета.

Выход 4,75 г (63 %). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 6.64 (12H, м, 3 \times 4ArH), 4.88 (4H, д, J = 13.7, 1 \times 4ArCH₂), 4.73 (8H, с, 4ArOCH₂), 4.21 (8H, к, J = 7.1, 4-OCH₂CH₃), 3.24 (4H, д, J = 13.7, 1 \times 4ArCH₂), 1.29 (12H, т, J = 7.1, 4-OCH₂CH₃).

ляет собой твердое вещество кремового цвета.

Выход 1,50 г (90 %). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-D_6 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.19 (8H, с, 2 \times 4ArH), 3.85 (8H, с, 4ArCH₂). M/z: 560 (M, 100 %), 562 (M+2; 133 %), 564 (M+4, 67,5 %), 566 (M+6; 15,5 %).

5,11,17,23-тетра(хлор)(бутокси)каликс[4]арен (7)

К суспензии 1,145 г (2,0 ммоль) хлоркаликс[4]арена 27 в сухом ДМФА добавляют 0,29 г (12,2 ммоль) гидрида натрия. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестают выделяться, добавляют 1,9 мл (16,3 ммоль) йодистого бутила. Смесь перемешивают при температуре кипения 24 часа. Затем полученную смесь подкисляют небольшим количеством 0,5 н соляной кислоты. Затем добавляют 25 мл хлороформа и дистиллированную воду (3 \times 50 мл). Органический слой отделяют, упари-

вают, кристаллизуют из этанола, отфильтровывают, сушат. Полученный продукт представляет собой твердое белое вещество.

Выход 0,88 г (56 %). Спектр ЯМР ^1H (DCCl_3 , δ , м.д., КССВ (J), Гц): 6.65 (8H, с, 2 \times 4ArH), 4.36 (4H, д, J = 13.5, 1 \times 4ArCH₂), 3.84 (8H, т, J = 2,0, 4ArOCH₂), 3.08 (4H, д, J = 13.5, 1 \times 4ArCH₂), 1.89...1.80 (8H, м, 2 \times 4CH₂ Bu), 1.45...1.39 (8H, м, 2 \times 4CH₂ Bu), 0.98 (12H, т, J = 7.4, 4CH₃ Bu).

Общая методика получения каликсаренов 5 и 6

К суспензии 1,01 г (1,8 ммоль) хлоркаликс[4]арена 27 в сухом ацетонитриле добавляют 1,23 г (8,9 ммоль) карбоната калия. Через 15 минут, когда пузырьки газа перестают выделяться, добавляют 1,2 мл (8,9 ммоль) этилхлорацетата и 1,48 г (8,9 ммоль) йодида натрия. Смесь перемешивают при тем-

пературе кипения 72 часа. Неорганику отфильтровывают. Фильтрат упаривают. Соединения 5 и 6 разделяют дробной кристаллизацией из этанола, отфильтровывают и сушат. Полученные продукты представляет собой твердые вещества светло-желтого цвета.

5,11,17,23-тетра(хлор)(этоксикарбонил-метокси)каликс[4]арен (конус) (5)

Выход 0,47 г (29 %). Спектр ЯМР ^1H (DCCl₃, δ , м.д., КССВ (J), Гц): 6.68 (8H, д, J = 13.8, 1×4ArCH₂), 4.20 (8H, к, J = 6.4, 4-OCH₂CH₃), 1.28 (12H, т, J = 7.1, 4-OCH₂CH₃), 4.84 (4H, д, J = 13.8, 1×4ArCH₂), 4.66 (8H, с, 4ArOCH₂-),

5,11,17,23-тетра(хлор)(этоксикарбонил-метокси)каликс[4]арен (частичный конус) (6)

Выход 1,03 г (63 %). Спектр ЯМР ^1H (DCCl₃, δ , м.д., КССВ (J), Гц): 7.53 (2H, с, 2×1ArH), 7.13 (2H, д, J = 2.5, 2×1ArH), 7.07 (2H, с, 2×1ArH), 6.30 (2H, д, J = 2.4, 2×1ArH), 4.47 (2H, д, J = 12.9, 2×1ArCH₂), 4.44 (4H, с, 2×2ArOCH₂), 4.41 (2H, к, J = 7.1, 2×1OCH₂CH₃), 4.32 (4H, к, J = 7.4, 2×2OCH₂CH₃), 4.27 (2H, д, J = 15.6, 2×1ArCH₂), 4.06 (2H, к, J = 7.2, 2×1OCH₂CH₃), 4.02 (2H, с, 2×1ArOCH₂), 3.87 (2H, д, J = 12.9, 2×1ArCH₂), 3.68 (2H, с, 2×1ArOCH₂), 3.12 (2H, д, J = 14.2, 2×1ArCH₂), 1.45 (3H, т, J = 7.1, 3×1-OCH₂CH₃), 1.36 (6H, т, J = 7.1, 3×2-OCH₂CH₃), 1.22 (3H, т, J = 7.1, 3×1-OCH₂CH₃).

5,11,17,23-тетра(хлор)(карбокси-метокси)каликс[4]арен (8)

К раствору 0,180 г (4,5 ммоль) гидроксида натрия в 10 мл дистиллированной воды добавляют 12 мл ТГФ и 0,709 г (0,9 ммоль) каликсарена 20. Смесь перемешивают до растворения каликс[4]арена. Затем медленно, постоянно соблюдая pH = 8,5, при необходимости подкисляя соляной кислотой, прикапывают 16,8 мл (7,6 ммоль) гипохлорита натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре 1 час. После этого полученный раствор подкисляют небольшим количеством

0,5 н соляной кислоты до pH = 2–3. Затем добавляют 25 мл хлороформа и дистиллированную воду (3×50 мл). Органический слой отделяют, упаривают, кристаллизуют из этанола, отфильтровывают, сушат. Полученный продукт представляет собой твердое белое вещество.

Выход 0,46 г (63 %). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-D₆, δ , м.д., КССВ (J), Гц): 12.23 (4H, с, 4OH), 6.89...6.63 (8H, м, 2×4ArH), 4.90 (4H, д, J = 13.2, 1×4ArCH₂), 4.63 (8H, с, 4ArOCH₂), 3.22 (4H, д, J = 13.1, 1×4ArCH₂).

1. Kumar S., Chawla H. M., Varadarajan R. *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 703.
2. Napiot F., Lyskawa J., Bricout H., Tilloy S., Monflier E. *Adv. Synth. Catal.*, 2004, 346, 83.
3. Gunji A., Takahashi K. *Synth. Commun.*, 1998, 28, 3933.
4. Carroll L. T., Hill P. A., Ngo C. Q., Klatt K. P., Fantini J. L. *Tetrahedron*, 2013, 69, 5002.
5. Peles-Lemli B., Peles-Lemli J., Bitter I., Kollár L., Nagy G., Kunsági-Máté S. J. *Incl. Phen. Macrocycl. Chem.* 2007, 59, 25.



E. A. Ivanova, T. V. Glukhareva, Yu. Yu. Morzherin

Ural Federal University, 620002, 19 Mira street,

Yekaterinburg. E-mail: kate1809@mail.ru

The synthesis and alkylation of p-tetrakischloro-calix[4]arene

This work is devoted to the development of a chlorination of a calixarenes and a testing of the methods for their preparation to investigate the biological activity of the obtained compounds. New convenient undescribed in the literature methods of the chlorination using sulphuryl chloride or sodium hypochlorite were designed. By the using de-*tert*-butyl calix[4]arene, containing lower in the ethoxy(hydroxy)carbonyl methoxy groups, as the starting compounds in the same reaction led to mixture of the products. The reaction of the calix[4]arene and the sulphuryl chloride led to the tetra-kis-chlorocalix[4]arene with good yield (95 %).