



На правах рукописи

Ибрагимова Дина Шамилевна

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ П-ТРЕТ-  
БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА, БИС- И ТРИС-КАЛИКС[4]АРЕНОВ.**

02.00.03 - органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Казань-2004

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина" Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель кандидат химических наук,  
доцент Стойков Иван Иванович

Официальные оппоненты доктор химических наук  
Мамедов Вахид Абдулла-оглы  
  
доктор химических наук,  
профессор Овчинников Виталий Витальевич

Ведущая организация Казанский государственный  
технологический университет

Защита состоится "23" декабря 2004 года в 14 часов на заседании диссертационного совета К 212.081.04 по химическим наукам при Казанском государственном университете по адресу 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М.Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И.Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан "22" ноября 2004 года.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
кандидат химических наук, доцент



Л.Г.Шайдарова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ\*

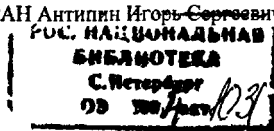
**Актуальность исследования.** Химия каликсаренов - циклических продуктов конденсации фенолов и альдегидов - переживает в последние десятилетия период бурного развития. Основная причина возникновения интереса к этим соединениям - способность образовывать комплексы включения типа "гость - хозяин" с заряженными и нейтральными молекулами. Исходные каликсарены могут быть получены одностадийным синтезом. Наличие в них активных реакционных центров позволяет проводить различные модификации структуры. Каликс[4]арены обладают рядом привлекательных свойств, что, в сочетании с относительной доступностью, делает эти макроциклы незаменимыми при создании "биомиметических систем" - искусственных систем, моделирующих на молекулярном уровне или имитирующих реакции и процессы, протекающие в живых организмах. Кроме того, каликс[4]арены являются ключевыми "строительными блоками" для конструирования новых типов пространственно организованных структур, в частности, создания молекулярных трубок, селективных комплексообразователей, лекарственных препаратов.

Трубчатые структуры, способные встраиваться в бислойные фосфолипидные мембраны (3-5 нм толщиной) или самособирающиеся монослои, привлекательны как модели ионных каналов. Олигомеры, содержащие три или четыре каликсареновых фрагмента, имеют размер, необходимый для встраивания в бислойную мембрану. Вследствие конформационного многообразия каликсарены могут быть использованы как терминальные группы органических нанотрубок, а также как соединительные внутренние фрагменты. Трубчатые наноразмерные олигомеры каликсаренов, имитирующие свойства биомолекул, иммобилизованные на электродной поверхности, представляют собой важный шаг в создании новых ионно-молекулярных устройств, применяемых в качестве сенсоров на различные типы химических частиц. Эта техника прежде всего необходима для целей медицинской диагностики и анализа состояния окружающей среды.

Использование модульного подхода к синтезу трубчатых наноразмерных структур требует создания новых "строительных блоков", имеющих размеры порядка 2-5 нм и заданную пространственную архитектуру реакционных центров.

**Целью работы** является молекулярный дизайн и синтез бис- и трис-каликс[4]аренов, а также их прекурсоров, разработка подходов к регио- и стереоселективной функционализации тиакаликс[4]аренов.

\*<sup>1</sup> Научным консультантом работы является зав. кафедрой органической химии Казанского государственного университета, д.х.н., проф., чл.-корр. РАН Антипин Игорь Сергеевич.



**Новизна и научная значимость работы.** Впервые синтезирован и охарактеризован ряд 1,3-дизамещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилкаликс[4]аренов в конформации **конус** и тетразамещенных по нижнему ободу тиакаликсаренов в конформации *1,3-альтернат*; показана возможность применения полученных соединений в качестве предшественников терминальных и мостиковых фрагментов в синтезе трис-каликсаренов. Разработаны подходы к получению тиакаликс[4]аренов, которые ранее были труднодоступны: подобраны условия регио- и стереоселективного *O*-алкилирования нижнего обода *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена N-(4-нитрофенил)- $\alpha$ -бромацетамидом. Синтезирован и охарактеризован ряд новых бис- и трис-каликс[4]аренов, перспективных органических нанотрубок.

**Практическая значимость работы.** Разработан подход к селективному синтезу моно-, 1,2-ди-, 1,3-ди- и тризамещенных по нижнему ободу тиакаликс[4]аренов, который позволит получать новые макроциклические соединения с различной степенью функционализации. Предложен и реализован подход к получению трубчатых наноразмерных структур на основе мета-циклофанов, а именно [2+2]-макроциклизация исходного *n-трет*-бутилкаликс[4]арена с соответствующим бифункциональным алкилирующим реагентом и [2+1]-макроциклизация трех каликс[4]ареновых фрагментов. Получены новые бис- и трис-каликсарены - перспективные органические "строительные блоки" для создания новых супрамолекулярных материалов.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

- Впервые синтезированы реакцией *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с N-(4-нитрофенил)- $\alpha$ -бромацетамидом и охарактеризованы рядом физических методов 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27-тригидрокси-28-[N-(4'-нитрофенил)аминокарбонилметокси]тиакаликс[4]арен, 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26-дигидрокси-27,28-бис[N-(4'-нитрофенил)аминокарбонилметокси]тиакаликс[4]арен, 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-бис[N-(4'-нитрофенил)аминокарбонилметокси]тиакаликс[4]арен, 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25-гидрокси-26,27,28-трис[N-(4'-нитрофенил)аминокарбонилметокси]тиакаликс[4]арен в конформациях **конус** и **частичный конус**.
- Установлена региоселективность реакции *O*-алкилирования *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена N-(4-нитрофенил)- $\alpha$ -бромацетамидом, достигаемая за счет применения соответствующего основания (карбоната щелочного металла) и растворителя.
- Разработан подход к селективному синтезу моно-, 1,2-ди-, 1,3-ди- и тризамещенных по нижнему ободу тиакаликс[4]аренов.
- Синтезированы новые 1,3-дизамещенные по нижнему ободу *n-трет*-бутилкаликс[4]арены в конформации, **конус** и тетразамещенные по нижнему ободу тиакаликсарены в

конформации *1,3-альтернат*, предложенные в качестве предшественников терминальных и мостиковых фрагментов трис-каликсаренов.

- [2+2]-Макроциклизацией *n-трет*-бутилкаликс[4]арена с соответствующими бифункциональными алкилирующими реагентами получены бис-каликс[4]арены.
- Впервые синтезированы трис-каликсарены, содержащие в качестве соединительного мостикового фрагмента тиакаликсарен в конформации *1,3-альтернат*, а в качестве терминального фрагмента - каликс[4]арен в конформации *конус*.

**Апробация работы.** Результаты исследований были представлены на I-III Международных симпозиумах "Молекулярный дизайн и синтез супрамолекулярных систем" (Казань, 2000, 2002, 2004), V и VII Молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2002, 2004 - диплом за лучший устный доклад), XXI Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Киев, 2003), IV Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Саратов, 2003 - диплом II степени), на XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003), на XI Всероссийской конференции "Структура и динамика молекулярных систем" (Яльчик, Республика Марий-Эл, 2004), на итоговой научной конференции Казанского государственного университета (Казань, 2003).

**Публикации.** Основной материал диссертации опубликован в 2 статьях и 19 тезисах докладов Российских и Международных конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 154 страницах машинописного текста, включает 60 рисунков, 5 таблиц. Состоит из введения, трех глав, выводов и списка использованных библиографических источников, включающего 147 ссылок на отечественные и зарубежные работы.

**Работа выполнена** на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова Казанского государственного университета, является частью исследований по основному научному направлению химического факультета "Строение и реакционная способность органических, элементоорганических и координационных соединений" и проведена в соответствии с госбюджетной темой Минобразования РФ "Теоретическое и экспериментальное исследование термодинамики меж- и внутримолекулярных взаимодействий и взаимосвязи с реакционной способностью органических соединений в термических реакциях" (рег. № 01.2.00 308752). Диссертация выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 03-03-33112 "Конформации, геометрические параметры и конформационная подвижность каликс[4]аренов и супрамолекулярных структур на их основе (димеров, комплексов "гость-хозяин") в различных органических растворителях и в лиотропных жидкокристаллических системах по данным ЯМР спектроскопии" (2003-2004),

грантов Академии Республики Татарстан № 07-7.4-14 "Создание трехмерных пространственно-ориентированных олигомеров (нанотрубок) на тиакаликс[4]ареновой платформе" (2001-2002), № 07-7.4-04 "Нековалентная самосборка супрамолекулярных каналов на основе функционализированных каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов" (2001-2002).

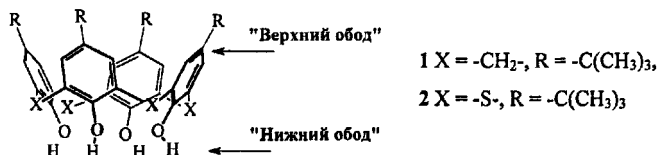
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснованы актуальность темы диссертационной работы, выбор объектов исследования и сформулированы цели работы.

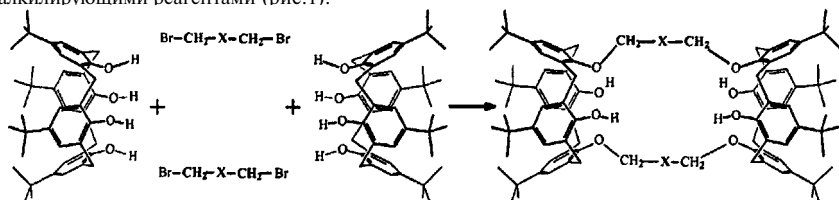
**В первой главе (литературном обзоре)** представлен обзор современного состояния исследований по синтезу и свойствам бис- и олигокаликс[4]аренов.

### Синтез бис-каликс[4]аренов [2+2]-макроциклизацией

В настоящее время магистральная стратегия получения бис- и олигокаликс[4]аренов основана на многостадийном синтезе, включающем предварительную функционализацию каликсаренов 1 и 2 и дальнейшую ковалентную сшивку каликс[4]ареновых фрагментов в единую молекулярную систему. Хотя на каждой стадии достигаются неплохие выходы целевых продуктов, общие выходы бис- и трис-каликс[4]аренов достаточно низки (<10%). В связи с этим актуальной является разработка новых эффективных подходов к синтезам данных соединений.



Нами был предложен одностадийный синтез бис-каликсаренов, соединенных двумя мостиками по нижнему ободу, исходя из немодифицированного *n*-трет-бутилкаликс[4]арена 1, [2+2]-макроциклизацией с подходящими бифункциональными алкилирующими реагентами (рис.1).

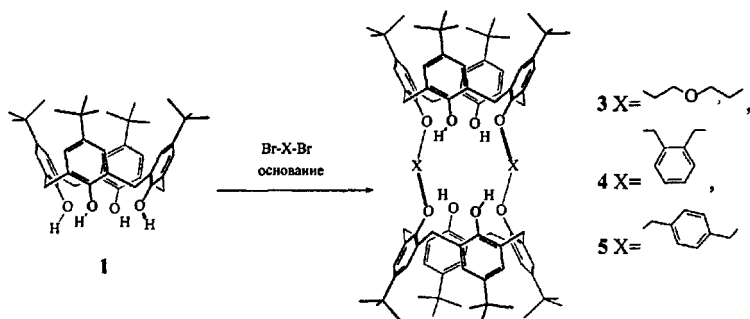


**Рис.1.** [2+2]-Макроциклизация *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с соответствующим бифункциональным алкилирующим реагентом, где X = -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-.

Такой подход требует либо реализации матричного (темплатного) синтеза, либо жесткой и комплементарной ориентации центров взаимодействия. В связи с этим в качестве бифункциональных алкилирующих агентов нами было предложено использовать 1,5-дибром-3-оксапентан, 1,2- и 1,4-ди(бромметил)бензолы.

Результаты предварительно проведенного молекулярного моделирования полуэмпирическим методом РМ3 структуры возможных продуктов [2+2]-макроциклизации и [1+1]-конденсации показали потенциальную возможность образования продуктов [2+2]-макроциклизации для всех предложенных бифункциональных алкилирующих реагентов, а также возможность образования продуктов [1+1]-конденсации в случае бромистого *o*-ксилилена и 1,5-дибром-3-оксапентана.

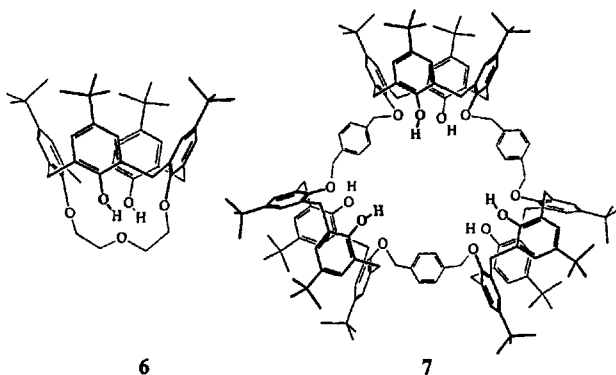
Алкилированием *n*-трет-бутилкаликс[4]арена в ацетонитриле в присутствии поташа соответствующими бифункциональными алкилирующими реагентами нами были получены бис-каликсарены 3-5 с выходами 30, 33 и 45%, соответственно. Структура полученных соединений была изучена методами Н и двумерной ЯМ<sup>2</sup> спектроскопии. Образование бис-каликс[4]аренов 3-5 было подтверждено MALDI-TOF и электроспрей масс-спектроскопией.



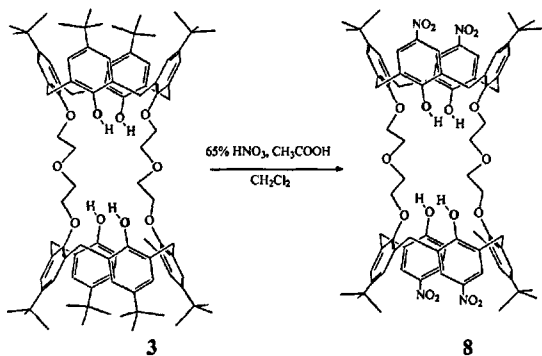
Анализ экспериментальных данных показывает, что выходы продукта [2+2]-макроциклизации *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с бифункциональными алкилирующими реагентами повышаются с увеличением конформационной жесткости мостикового фрагмента в ряду:  $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$  <  $1,2-OCH_2C_6H_4CH_2O-$  <  $1,4-OCH_2C_6H_4CH_2O-$ . Следует отметить, что в случае, когда спейсер содержит группы, способные к координации катионов металлов ( $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ ), для увеличения выхода целевого продукта можно использовать темплатный эффект соответствующего катиона. Данный подход был применен при синтезе бис-каликсарена 3.

В случае реакции с 1,5-дибром-3-оксапентаном был выделен продукт [1+1]-конденсации 6 с выходом 7%, а в случае реакции с бромистым *o*-ксилиленом с выходом 23% нами был выделен трис-каликсарен 7, в котором в образовании единой макроциклической

полости участвуют три каликс[4]ареновых фрагмента.



С целью создания гидрофильных областей на концах нанотрубки, что необходимо для ее самопроизвольной ориентации в бислойной мембране, и последующей их модификации, гидрофобные *нр*-бутильные группы были замещены на полярные и легко трансформируемые нитро-группы. Синтез амфифильной структуры 8 был осуществлен селективным *in situ* нитрованием макроцикла 3 65%-ной азотной кислотой в хлористом метиле в присутствии уксусной кислоты при комнатной температуре. Соединение 8 было получено с выходом 62%.



Структура каликс[4]аренов 3-8 охарактеризована методами <sup>1</sup>H, 2D NOESY ЯМР спектроскопии и MALDI TOF масс-спектрометрии.

### Синтез прекурсоров трубчатых наноразмерных трис-каликсаренов

Синтетически удобной макроциклической платформой (рис.2) для конструирования трубчатых наноразмерных структур являются каликс[4]арены в конформациях *конус* и *1,3-альтернат* (1 нм), внутренний диаметр которых обуславливает способность катионов Na<sup>+</sup> и



$K^+$  проходить через макроцикл. Нами предложено использовать ди- и тетразамещенные по нижнему ободу каликс[4]арены и тиакаликс[4]арены, соответственно, в конформациях *конус* и *1,3-альтернат*, в качестве прекурсоров при получении трис- и олигокаликс[4]аренов. Сравнительная легкость получения тетразамещенных по нижнему ободу тиакаликс[4]аренов в конформации *1,3-альтернат*, в отличие от "классического" каликс[4]арена, делает привлекательным использование производных тиакаликсарена в качестве "строительного" блока в синтезе органических нанотрубок (рис.2).

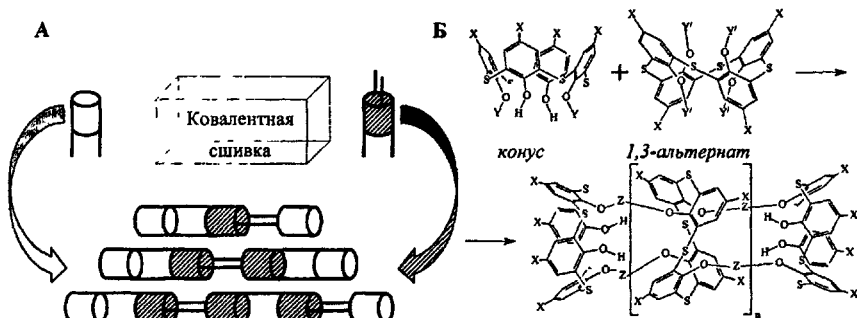
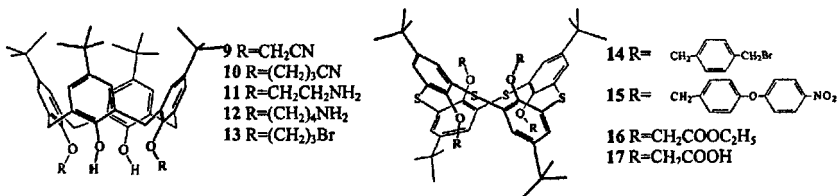


Рис.2. Блочный или модульный подход к синтезу органических нанотрубок (А) на основе тиакаликс[4]аренов (Б).

Соединения **9-10**, **13-16** получены селективным алкилированием алкилгалогенидами нижнего обода каликсарена **1** и тиакаликсарена **2**, соответственно. Нитрилы **9** и **10** были количественно восстановлены 1М раствором  $V_2H_6$  в тетрагидрофуране, а соединение **17** получено гидролизом тетраэфира **16** водным раствором гидроксида лития в тетрагидрофуране. Структура каликс[4]аренов **9-17** охарактеризована методами  $^1H$  ЯМР, 2D NOESY ЯМР спектроскопии и MALDI TOF масс-спектрометрии. Методом 2D ЯМР  $^1H$ - $^1H$  NOESY спектроскопии установлена пространственная структура полученных прекурсоров в растворе. Дизамещенные каликсарены **9-13** находятся в конформации *конус*, а тетразамещенные тиакаликсарены **14-17** - *1,3-альтернат*.



Изучение взаимодействия *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с *N*-(4'-нитрофенил)бромацетамидом.

С целью получения прекурсора для терминального фрагмента органической нанотрубки нами было изучено получение в одну стадию из *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена макроцикла 20 в конформации конус.

В то время как для "классических" каликс[4]аренов (1) в литературе представлены различные методы регио- и стереоселективной модификации по нижнему и верхнему ободу, в случае тиакаликсаренов характерно получение тетразамещенных продуктов в конформации *1,3-альтернат* (2). Замена в молекуле "классического" *n-трет*-бутилкаликс[4]арена 1 метиленовых мостиков на атомы серы приводит к появлению новых особенностей в химическом поведении тиа-аналога. Отличительной особенностью алкилирования тиакаликс[4]арена по нижнему ободу галоидными алкилами является низкая регио- и стереоселективность: сложно остановить замещение на промежуточной стадии. Как правило, образуется смесь сложно разделяемых частично замещенных продуктов.

По ряду причин мы остановили свой выбор на *N*-(4'-нитрофенил)бромацетамиде. Во-первых, предполагаемые продукты алкилирования (18-22) - удобные прекурсоры для дальнейшей функционализации тиакаликсарена: гидролиз по амидным фрагментам приведет к получению кислоты, а восстановление нитрогруппы - к ароматическим аминам. Во-вторых, из литературы известно, что аккумулялирование амидных протонов на нижнем ободе каликс[4]арена приводит к связыванию анионов.

С целью получения продуктов частичного замещения, алкилирующий реагент был взят в недостатке по отношению к фенольным группам макроцикла. При алкилировании нижнего обода тиакаликс[4]арена 2 возможно образование пяти продуктов с различной степенью функционализации: монозамещенного 18, 1,2-дизамещенного 19, 1,3-дизамещенного 20, тризамещенного 21, тетразамещенного 22 (рис.3).

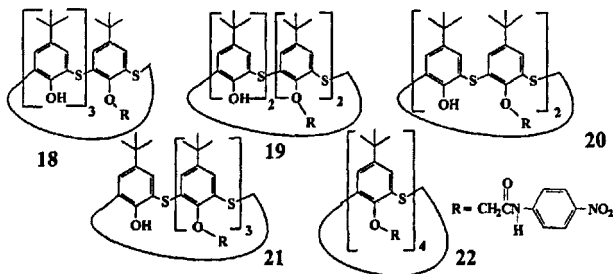


Рис.3. Возможные продукты алкилирования *N*-(4-нитрофенил)- $\alpha$ -бромацетамидом нижнего обода *n-трет*-тиакаликс[4]арена.

Было изучено влияние условий протекания синтеза (температура, время, растворитель, соотношение реагентов, природы основания) на регио- и стереоселективность реакции алкилирования нижнего обода *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена *N*-(4'-нитрофенил)бромацетамидом в ацетоне и ацетонитриле в присутствии карбонатов щелочных металлов (натрия, калия, цезия).

При соотношении реагентов тиакаликс[4]арен:алкилирующий реагент:основание= 1:2:4 обработка *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена *N*-(4-нитрофенил)- $\alpha$ -бромацетамидом в присутствии карбонатов щелочных металлов привела к образованию пяти предполагаемых продуктов 18-21,23 (табл.1).

Таблица 1. Выходы продуктов алкилирования *N*-(4'-нитрофенил)бромацетамидом ТСА 2 при соотношении реагентов ТСА :  $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2$  :  $\text{M}_2\text{CO}_3$  = 1:2:4

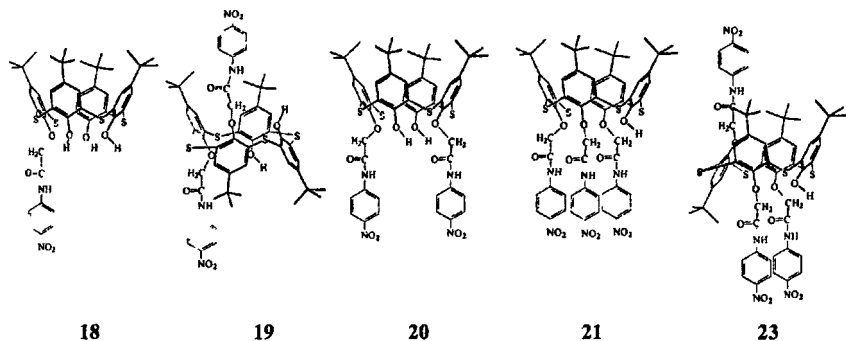
Растворитель	Основание	Выход продуктов, % <sup>a)</sup>				
		18	19	20	21	23
<i>Ацетон</i>	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	-	-	28	5	-
	$\text{K}_2\text{CO}_3$	21	4	-	-	-
	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	20	21	-	-	-
<i>Ацетонитрил</i>	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	-	-	37	-	-
	$\text{K}_2\text{CO}_3$	40	-	2	-	2
	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	-	-	-	-	-

<sup>a)</sup> Приведен выход выделенных в чистом виде соединений.

В ацетоне при использовании карбоната натрия преимущественно образуется 1,3-дизамещенный тиакаликсарен 20 с выходом 28%, помимо этого минорным продуктом реакции с выходом 5% является тризамещенный тиакаликс[4]арен 21 в конформации *конус*.

В случае карбонатов калия и цезия были выделены моно- (18) и 1,2-дизамещенный (19) тиакаликсарены. В присутствии карбоната калия основным продуктом реакции является монозамещенный тиакаликсарен 18 (21%), а 1,2-дизамещенный тиакаликсарен 19 образуется в качестве примеси (4%). Напротив, в случае карбоната цезия выхода продуктов 18 и 19 оказались близкими по величине: 20% и 21%, соответственно.

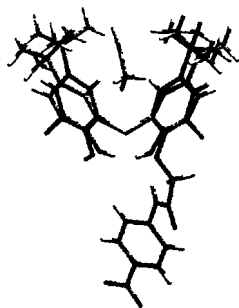
Замена ацетона на ацетонитрил и повышение температуры приводит к изменению как природы, так и выходов образующихся продуктов. При использовании карбоната натрия образуется 1,3-дизамещенный продукт 20 с выходом 37%.



Выход монозамещенного тиакаликс[4]арена **18** в присутствии карбоната калия составил 40%, кроме этого удалось выделить из реакционной смеси 1,3-дизамещенный тиакаликс[4]арен **20** (2%) и тризамещенный тиакаликс[4]арен **23** в конформации *частичный конус* (2%)

Структура соединений **18** - **21**, **23** была охарактеризована с помощью одномерной и двумерной ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (масс-спектропии ЭУ и MALDI-TOF), а также данными элементного анализа. Структура соединения **18** была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа (рис.4).

Интересно отметить, что после перекристаллизации циклофана **18** из ацетонитрила образуются кристаллы, содержащие молекулы растворителя. Продолжительная сушка полученных кристаллов в вакууме (3 дня) не привела к удалению ацетонитрила. Данные ПМР спектроскопии показали, что состав образующегося клатрата тиакаликсарен **18** - ацетонитрил 1:1. Это было окончательно установлено методом термогравиметрии. Рентгеноструктурный анализ также подтвердил образование клатрата (рис.4), причем оказалось, что молекула ацетонитрила направлена металлической группой в макроциклическую полость



**Рис.4.** Структура клатрата тиакаликс[4]арена **18** с ацетонитрилом в кристаллическом состоянии.

С помощью 2D NOESY ЯМР спектроскопии было показано, что соединения 18, 20, 21 находятся в конформации *конус*, соединение 19 является 1,2-дизамещенным тиакаликсареном в конформации *1,2-альтернат*, тризамещенный тиакаликсарен 23 находится в конформации *частичный конус*.

Образование 1,2-дизамещенного тиакаликс[4]арена в конформации *1,2-альтернат*, ранее не описанной в химии каликс[4]аренов, по-видимому, обусловлено термодинамической стабилизацией структуры вследствие внутримолекулярной водородной связи между амидным фрагментом и фенольной группой. Отметим, что повороту незамещенного арильного фрагмента ОН-группой через макроциклическое кольцо препятствует внутримолекулярная водородная связь. В ИК-спектре соединения полосы поглощения ОН и NH групп проявляются в виде узких разделенных полос при  $3336\text{ см}^{-1}$  и  $3385\text{ см}^{-1}$ , соответственно, что свидетельствует о наличии сильной внутримолекулярной водородной связи в структуре тиакаликс[4]арена 19.

Следует отметить, что при использовании карбоната цезия целевое алкилирование нижнего обода тиакаликсарена 2 провести не удалось, вследствие осмоления реакционной смеси.

Можно заключить, что при соотношении тиакаликс[4]арен:алкилирующий реагент:основание=1:2:4 наблюдается определенная региоселективность алкилирования, но при этом выходы продуктов оказываются невысокими - 20% - 40%. В связи с этим для повышения выходов целевых продуктов было увеличено количество основания и использовано соотношение тиакаликс[4]арен:алкилирующий реагент:основание=1:2:6. При этом наблюдается увеличение выходов продуктов с сохранением региоселективности реакции. Так, 1,3-дизамещенный тиакаликс[4]арен 20 при использовании карбоната натрия в ацетонитриле был выделен с выходом 60%, а 1,2-дизамещенный тиакаликс[4]арен 19 в случае карбоната цезия в ацетоне - с выходом 36%, монозамещенный тиакаликс[4]арен 18 при применении карбоната калия в ацетоне - с выходом 28%.

Повышение температуры реакционной смеси (ацетонитрил), а также увеличение количества и силы основания, повышает вероятность одновременного алкилирования по фенольной и амидной группе и, как следствие, приводит к уменьшению выходов целевых продуктов. В ацетоне при повышении силы основания выходы повышаются. В ацетонитриле при использовании самого сильного в данном ряду основания карбоната цезия целевые продукты не образуются.

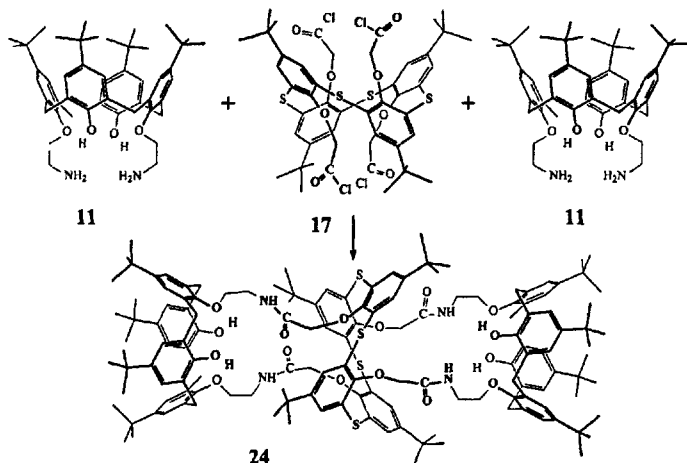
Влияние природы растворителя заключается не только в изменении температуры протекания реакции. Оказалось, что образующийся 1,3-дизамещенный продукт 20 не

растворяется в ацетонитриле и вследствие выведения из реакционной среды дальнейшее алкилирование не происходит. Однако продукты моно-, 1,2-, 1,3-дизамещения *мета*-циклофана 2 по нижнему ободу хорошо растворяются в ацетоне, поэтому реакция не останавливается на определенной стадии, и образуются все продукты частичного алкилирования тиакаликс[4]арена.

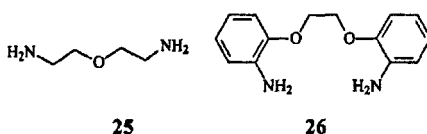
Следует отметить, что при использовании ацетона характерно образование 1,2-дизамещенного продукта 19 в конформации *1,2-альтернат*. При использовании ацетонитрила, напротив, был выделен продукт дистального замещения 20 в конформации *конус*, а образование 1,2-дизамещенного продукта 19 в конформации *1,2-альтернат* не зафиксировано.

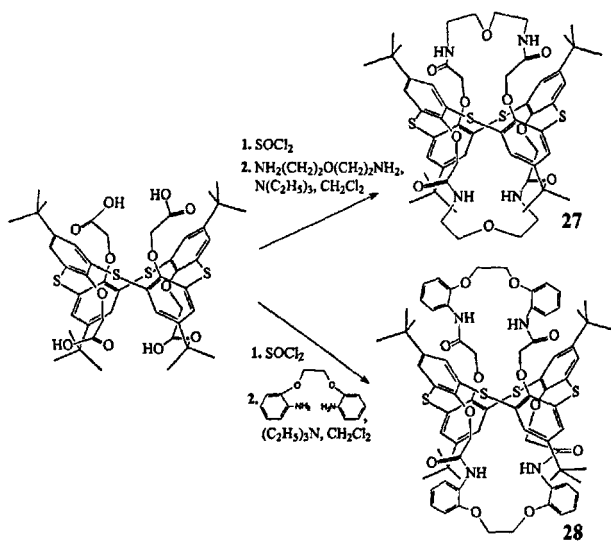
### Изучение [2+1]-макроциклизации трех каликс[4]ареновых фрагментов

Следующим этапом после получения прекурсоров трис-каликсаренов стало проведение реакции [2+1]-макроциклизации тетракислоты на основе тиакаликс[4]арена 17 в конформации *1,3-альтернат* с диамином на основе каликс[4]арена 11 в конформации *конус*.



Предварительно нами была изучена модельная реакция хлорангидрида тетракислоты 17 с диаминами 25 и 26.





При подборе оптимальных условий синтеза нами варьировались природа растворителя и температура реакционной смеси. Максимальный выход продуктов 27 и 28 (60-70 %) был достигнут проведением реакции в хлористом метиле при комнатной температуре с использованием в качестве основания триэтиламина.

На модельных реакциях было показано, что при взаимодействии тетракарбоната 17 с диаминами отсутствуют значительные стерические препятствия, обусловленные наличием *трет*-бутильных групп. Нами были оптимизированы условия [2+1]-макроециклизации диаминов с тетракарбонатом 17. В аналогичных условиях нами была проведена реакция хлорангидрида тетракарбоната 17 с диамином 11 на основе каликс[4]арена.

В ПМР спектре трис-каликсарена 24 мостиковые метиленовые протоны каликс[4]аренового цикла проявляются в виде АВ-спиновой системы, что свидетельствует о сохранении каликс[4]ареновыми фрагментами конформации *конус*. Образование трис-каликсарена подтверждено методом MALDI-TOFF масс-спектрометрии 2467 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ). В ИК-спектре соединения 24 наблюдаются полосы валентных колебаний водородно связанных OH (3355) и NH (3410), полоса CO (1687) и C(O)-NH (1525).

### Основные выводы и результаты.

1. Впервые показана регио- и стереоселективность реакции *O*-алкилирования *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена *N*-(4-нитрофенил)- $\alpha$ -бромацетамидом в присутствии карбонатов щелочных металлов. Подобраны условия селективного получения моно-, 1,2-ди-, 1,3-Ди- и тризамещенных по нижнему ободу тиакаликс[4]аренов.
2. Впервые реакцией *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена с *N*-(4-нитрофенил)- $\alpha$ -бромацетамидом получены 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27-тригидрокси-28-[*N*-(4'-нитрофенил)аминокарбонилметокси]тиакаликс[4]арен, 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26-дигидрокси-27,28-бис[*N*-(4'-нитрофенил)аминокарбонилметокси]тиакаликс[4]арен, 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-бис[*N*-(4'-нитрофенил)аминокарбонилметокси]тиакаликс[4]арен, 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25-гидрокси-26,27,28-трис[*N*-(4'-нитрофенил)аминокарбонилметокси]тиакаликс[4]арен в конформациях *конус* и *частичный конус*.
3. Предложен и реализован подход к получению трубчатых наноразмерных структур на основе меташиклофанов, а именно [2+1]-макроциклизация трех каликс[4]ареновых фрагментов в конформациях *конус* и *1,3-альтернат*, соответственно.
4. Синтезированы новые 1,3-дизамещенные по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арены в конформации *конус* и тетразамещенных по нижнему ободу тиакаликсарены в конформации *1,3-альтернат*, предложенные в качестве предшественников терминальных и мостиковых фрагментов трис-каликсаренов.
5. [2+2]-Макроциклизацией *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арена с соответствующими бифункциональными алкилирующими реагентами получены бис-каликс[4]арены.
6. Впервые синтезированы трис-каликсарены, содержащие в качестве соединительного элемента тиакаликс[4]ареновый фрагмент в конформации *1,3-альтернат*, а в качестве терминальных - каликс[4]ареновые фрагменты в конформации *конус*.

### Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Стойков И.И. Новые материалы на основе трубчатых наноразмерных структур. Сообщение 1. Синтез, изучение структуры и определение межпротонных расстояний в растворах функционализированных тиакаликс[4]аренов по данным спектроскопии ЯМР NOESY / И.И.Стойков, Д.Ш.Ибратимова, И.С.Антипин, А.И.Коновалов, Т.А.Гадиев, Б.И.Хайругудинов, Ф.Х.Каратаева, В.В.Клочков // Изв. АН. Сер. хим.- 2004. № 10. С.2172-2178.
2. Стойков И.И. Синтетические рецепторы на основе функционализованного по нижнему ободу каликс[4]арена в молекулярном распознавании дикарбоновых,  $\alpha$ -



гидрокси- и  $\alpha$ -аминокислот / И.И.Стойков, Л.И.Гафиуллина, Д.Ш.Ибрагимова, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Изв. АН. Сер. хим.- 2004. № 6. С.1125-1133.

3. Ибрагимова Д.Ш. Синтез и изучение структуры новых производных каликс[4]арена и тиакаликс[4]арена - шаг на пути к созданию нанотрубок и ионных каналов / Д.Ш.Ибрагимова, А.А.Хрусталева, И.И.Стойков // Тезисы докладов II научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра КГУ "Материалы и технологии XXI века", Казань, 5-6 декабря 2001 г., с.38.

4. Ибрагимова Д.Ш. Модульный подход к созданию искусственных ионных каналов на основе каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов / Д.Ш.Ибрагимова // Тезисы докладов итоговой конференции Республиканского конкурса научных работ среди студентов и аспирантов на соискание премии имени Н.И.Лобачевского, Казань, 1-2 марта 2002 г., с.143.

5. Ибрагимова Д.Ш. Новые подходы к созданию искусственных ионных каналов: синтез и изучение структуры новых производных каликс[4]арена и тиакаликс[4]арена / Д.Ш.Ибрагимова, А.А.Хрусталева, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов V молодежной научной школы-конференции по органической химии, Екатеринбург, 22-26 апреля 2002 г., с. 192.

6. Ibragimova D.Sh. Synthesis 1,2- and 1,3-disubstituted on the lower rim thiacalix[4]arenes / S.R.Kleshnina, D.Sh.Ibragimova, A.A.Khrustalev, I.I.Stoikov, I.S.Antipin, A.I.Konovalev // Abstracts of II International Symposium "Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures", Kazan, Russia, August 27-31 2002, p. 112.

7. Ибрагимова Д.Ш. К новым материалам на основе трубчатых наноструктур: синтез синтонов на основе каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов / Д.Ш.Ибрагимова, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов III научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета "Материалы и технологии XXI века", Казань, 14-15 февраля 2003 г., с.41.

8. Ибрагимова Д.Ш. Новые молекулярные хозяева: синтез и свойства бис-каликсаренов / Д.Ш.Ибрагимова, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов XXI международной Чугаевской конференции по координационной химии, Киев, 10-13 июня 2003 г., с.264-265.

9. Ибрагимова Д.Ш. Селективная функционализация тиакаликс[4]арена: синтез новых потенциальных экстрагентов катионов металлов / Д.Ш.Ибрагимова, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции молодых ученых "Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии",

Саратов, 23-25 июня 2003 г., с.71.

10. Ибрагимова Д.Ш. Молекулярный конструктор: синтез строительных блоков на основе каликс[4]аренов для получения нанотрубок / Д.Ш.Ибрагимова, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии, Казань, 21-26 сентября 2003 г., с.57.

11. Ибрагимова Д.Ш. Наноразмерные структуры на основе каликсарена: синтез бис- и трискаликсаренов / Д.Ш.Ибрагимова, В.А.Смоленцев, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов IV научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета "Материалы и технологии XXI века", Казань, 16-17 марта 2004 г., с.36.

12. Шестакова Н.В. Региофункционализация тиакаликс[4]арена N-(4-нитрофенил)- $\alpha$ -бромацетамидом / Н.В.Шестакова, Д.Ш.Ибрагимова, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов IV научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета "Материалы и технологии XXI века", Казань, 16-17 марта 2004 г., с.87.

13. Ахметзянова Л.Р. Синтез бискаликс[4]аренов, соединенных "хвост к хвосту" / Л.Р.Ахметзянова, Д.Ш.Ибрагимова, В.А.Смоленцев, И.И.Стойков // Тезисы докладов IV научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета "Материалы и технологии XXI века", Казань, 16-17 марта 2004 г., с. 11.

14. Зайков Е.Н., Синтез и изучение структуры бис-азакраун-тиакаликс[4]арена / Е.Н.Зайков, Д.Ш.Ибрагимова, Л.И.Гафиуллина, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов IV научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета "Материалы и технологии XXI века", Казань, 16-17 марта 2004 г., с.31.

15. Ахметзянова Л.Р. Синтез бискаликс[4]аренов, соединенных двумя мостиковыми фрагментами по нижнему ободу / Л.Р.Ахметзянова, В.А.Смоленцев, Д.Ш.Ибрагимова, И.И.Стойков // Тезисы докладов XIV Российской студенческой научной конференции "Проблемы теоретической и экспериментальной химии", Екатеринбург, 20-23 апреля 2004г.,с.252.

16. Зайков Е.Н. Синтез бисазакраунтиакаликс[4]арена в конформации 1,3-альтернат / Е.Н.Зайков, Д.Ш.Ибрагимова, Л.И.Гафиуллина, И.И.Стойков // Тезисы докладов XIV Российской студенческой научной конференции "Проблемы теоретической и экспериментальной химии", Екатеринбург, 20-23 апреля 2004 г., с.309.

17. Шестакова Н.В. Селективная функционализация 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-

25,26,27,28-тетрагидрокси-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арена N-(4'-нитрофенил)-1-бромацетамидом / Н.В.Шестакова, Д.Ш.Ибрагимова, И.И.Стойков // Тезисы докладов XIV Российской студенческой научной конференции "Проблемы теоретической и экспериментальной химии", Екатеринбург, 20-23 апреля 2004 г., с.251.

18. Ибрагимова Д.Ш. Синтез новых бис и трискаликс[4]аренов / Д.Ш.Ибрагимова, И.И.Стойков, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов VII молодежной научная школа-конференция по органической химии, Екатеринбург, 6-10 июня 2004 г., с.31.

19. Ибрагимова Д.Ш. Синтез новых криптанов - бис- и трискаликс[4]аренов / Д.Ш.Ибрагимова, И.И.Стойков, Е.Е.Стойкова, Г.А.Евтюгин, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов XI Всероссийской конференции "Структура и динамика молекулярных систем", Яльчик, Республики Марий-Эл, 28 июня - 2 июля 2004 г., с. 114.

20. Ибрагимова Д.Ш. Региоселективный синтез новых ингибиторов холинэстеразы на основе тиакаликс[4]арена, содержащего N-(4-нитрофенил)-ацетамидный фрагмент / Д.Ш.Ибрагимова, И.И.Стойков, Е.Е.Стойкова, Г.А.Евтюгин, И.С.Антипин, А.И.Коновалов // Тезисы докладов XI Всероссийской конференции "Структура и динамика молекулярных систем", Яльчик, Республики Марий-Эл, 28 июня - 2 июля 2004 г., с.И5.

21. Ibragimova D.Sh. Synthesis of bis- and triscalixarenes: nanoscale structures on the base of calix[4]arenes / D.Sh.Ibragimova, I.I.Stoikov, I.S.Antipin, A.I.Konovalev // Abstracts of III International Symposium "Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures", Kazan, Russia, September 20-24 2004, p.95.



№25761

*Отпечатано в 000 «Печатный двор».  
Казань, ул. Журналистов, 1/16, оф.207  
Тел. 72-74-59, 41-76-41, 41-76-51.  
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.01  
Выдана Поволжским межрегиональным  
территориальным управлением МПТР РФ.  
Подписано в печать 19.11.2004 г. Усл. п л 1, 19.  
Заказ № К-2264. Тираж 100 экз. Формат 60x84 1/16  
Бумага офсетная Печать - ризография.*