

Ю. А. Попков, Е. А. Романова, А. В. Мазепа,
Ю. В. Коровин

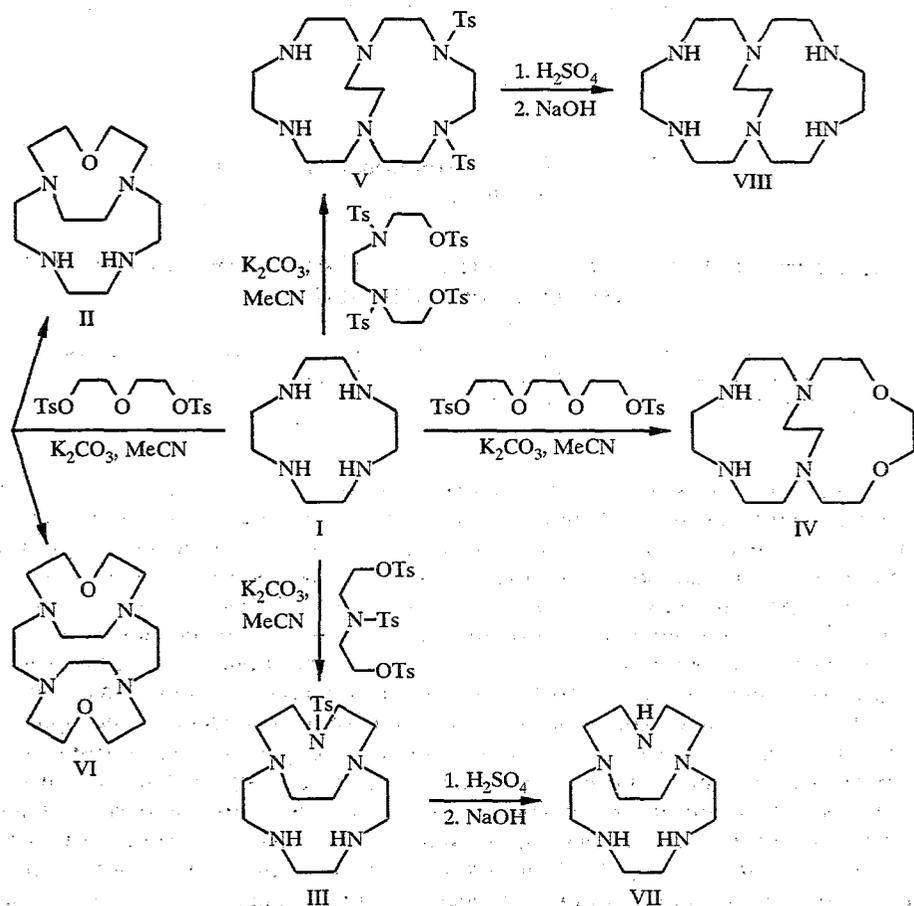
СИНТЕЗ НОВЫХ БИ- И ТРИАДЕРНЫХ АЗАМАКРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ЦИКЛЕНА

Разработан метод получения би- и трициклических тетра- и гексаазамакроциклов, основанный на взаимодействии 1,4,7,10-тетраазациклододекана с различными алкилирующими дитозилатами.

Макроциклические соединения продолжают вызывать интерес исследователей благодаря их необычным химическим свойствам. Особое внимание уделяется синтезу и изучению полимакро- и полициклических структур, например, таких, как криптанлы, сферанды, каликсарены, в связи с высокой устойчивостью их комплексов, селективностью и биологической активностью [1]. Химия впервые синтезированных и охарактеризованных [2] трехмерных макроциклических соединений получила свое развитие в разработке новых путей синтеза и изучения полициклических азасоединений [3]. Оригинальный способ получения трициклических кислород- и азотсодержащих лигандов с различными другими гетероатомами и ароматическими системами был показан в работах [4, 5]. Способ синтеза бициклических лигандов, проявляющих высокую селективность к ионам щелочных металлов, основан на алкилировании этилендиамина дитозилатом триэтиленгликоля [6]. Описан также синтез трициклического лиганда, получившего название «цилиндрического» криптанда, исходя из производного диаза-12-краун-4 только в присутствии темплатного агента [7].

Мы разработали удобный способ синтеза подобных полициклических объектов, основанный на реакции алкилирования 1,4,7,10-тетраазациклододекана (циклена), используемого в качестве матрицы, дитозилатами диолов и аминокликолей. Бициклические тетраазасоединения II—V получены конденсацией циклена I с дитозильными производными ди-, триэтиленгликолей, диэтанолamina и N,N'-бис(2-гидроксиэтил)этилендиамина в сухом ацетонитриле в присутствии карбоната калия при соотношении реагирующих агентов 1 : 1. При взаимодействии азотистого аналога 12-краун-4 с двумя молекулами дитозилата диэтиленгликоля был выделен «цилиндрический» криптанл VI, который образовался (установлено методом ТСХ) и при синтезе соединения II, являющегося промежуточным веществом при получении трицикла VI. Во всех случаях циклические соединения выделяли экстракцией и дополнительно очищали кристаллизацией из насыщенных углеводородов. Сравнительно хорошие выходы (от 18 до 61%), довольно высокие концентрации реагентов позволяют сделать предположение о кинетическом темплатном механизме образования би- и триадерных структур II—VI.

Роль темплатного агента в данных реакциях, по-видимому, играет ион H^+ за счет образования внутримолекулярных водородных связей в переходном состоянии. Подобное явление наблюдалось и при синтезе криптанла [1.1.1] [8]. В пользу данного предположения говорит и тот факт, что в присутствии в реакции более сильного, чем поташ, акцептора протона, каким является оксид бария, выход циклических продуктов уменьшается в несколько раз. Необходимо отметить, что данные соединения образуются и в отсутствие солей металла, причем роль основания в реакции



алкилирования выполняют атомы азота, что свидетельствует в пользу нашего предположения о роли иона водорода как темплатного агента.

В масс-спектре трицикла VI среди пиков фрагментных ионов высокой интенсивностью отличаются пики ионов* 169 и 143. Их точные массы составляют 169,13410 и 143,11839, что соответствует брутто-формулам $C_9H_{17}N_2O$ и $C_7H_{15}N_2O$. В спектрах метастабильных ионов этих фрагментов (техника сканирования ускоряющего напряжения) присутствует интенсивный (100%) пик родительских ионов, соответствующий молекулярным ионам, тогда как пики других возможных родственных ионов имеют интенсивность 5...7%. Из этого следует, что данные фрагменты образуются из молекулярных ионов в одну стадию, т. е. можно сделать вывод — из возможных структур для соединения VI характерна цилиндрическая модель. В масс-спектрах соединений III и IV наблюдаются интенсивные пики осколочных ионов 322 и 310 (для соединения III), 201 и 187 (для соединения IV). Данные масс-спектрометрии высокого разрешения и изучение спектров метастабильных ионов позволяют сделать вывод о том, что образование указанных выше фрагментов протекает в результате одностадийного элиминирования молекулярными ионами фрагментов $C_3H_9N_2$ и $C_4H_9N_2$ (для соединения III), $C_4H_9N_2$ и $C_5H_{11}N_2$ (для соединения IV).

Пик молекулярного иона соединения V обладает меньшей интенсивностью по сравнению с наблюдаемыми в случае соединений III—VI. Вместе с тем основные каналы распада совпадают. В масс-спектре вещества

* Здесь и далее для пиков ионов даны величины m/z .

Спектральные характеристики би- и трициклических соединений II—VIII

Соединение	Спектр ПМР, δ , м. д.	Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.	Масс-спектр, M^+
II	2,40...2,59 (22H, м, CH_2N , N, H), 3,59...3,71 (4H, м, CH_2O)	45,30, 47,03, 50,48, 51,42, 55,90, 70,33	242
III	2,40 (3H, с, ArCH_3), 2,53...2,69 (22H, м, NCH_2 , NH), 2,83...3,10 (4H, м, TsNCH_2), 7,27...7,66 (4H, д. д, C_6H_4)	22,14, 47,71, 48,09, 55,26, 55,98, 57,55, 127,77, 130,28, 136,13, 143,84	395
IV	2,47...2,78 (22H, м, CH_2N , NH), 3,54...3,80 (8H, м, CH_2O)	44,36, 46,85, 50,67, 51,80, 54,25, 68,57, 72,03	286
V	2,43 (6H, с, ArCH_3), 2,49...2,80 (22H, м, CH_2N , NH), 2,90...3,21 (4H, м, TsNCH_2), 3,30 (4H, с, (TsNCH_2) ₂), 7,21...7,63 (8H, м, C_6H_4)	21,35, 44,99, 47,13, 47,71, 49,00, 50,28, 52,83, 55,72, 127,10, 129,40, 136,57, 142,91	592
VI	2,52...2,73 (24H, м, NCH_2), 3,67...3,81 (8H, м, OCH_2)	—	312
VII	2,10...2,19 (3H, с, NH), 2,60...2,84 (24H, м, CH_2N)	—	241
VIII	2,11...2,16 (4H, с, NH), 2,59...2,71 (28H, м, CH_2N)	—	284

присутствуют фрагментные ионы $[\text{M}-56]^+$, $[\text{M}-75]^+$, $[\text{M}-85]^+$, образование которых связано с элиминированием фрагментов цепи, содержащих вторичные атомы азота. Наряду с этим наблюдается пик осколка без тозилъного заместителя $[\text{M}-155]^+$, интенсивность которого аналогична интенсивности пика в спектре соединения III.

Дополнительным доказательством структур соединений II—VI являются результаты данных спектров ЯМР ^{13}C , которые по количеству сигналов и интенсивности говорят о том, что алкилирование циклена преимущественно протекает по атомам азота, находящимся в положении 1—2 и 3—4, а не 1—3 и 2—4.

Удаление тозилъных фрагментов в соединениях III и V проводили при действии конц. H_2SO_4 при 100 °C в течение продолжительного времени или нагреванием с $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ в толуоле. Следует отметить, что выходы веществ VII и VIII были выше в первом случае, чем во втором. Соединения VII и VIII выделяли также экстракционным способом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР и ЯМР ^{13}C записаны на приборе Bruker AM-250 в CDCl_3 . Масс-спектры получены на приборе Varian MAT CN-112. Спектральные данные приведены в таблице.

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами йода и раствором нингидрина в эфире, элюент — смесь этанол—ацетонитрил—водный аммиак, 10 : 3 : 5.

Данные элементного анализа на C, H, N соответствуют вычисленным значениям.

Дитозилаты ди-, триэтиленгликоля, тритозилат диэтаноламина, а также тетратозилат N,N'-бис(2-гидроксиэтил)этилендиамина были получены по методу [9]. Константы данных веществ полностью соответствовали литературным.

1,4,7,10-Тетраазабидодекан (I) был предоставлен фирмой Aldrich.

4-Окса-1,7,10,13-тетраазабидоцикло[8.5.2]гептадекан (II). К раствору 1,72 г (10 ммоль) циклена I в 100 мл сухого ацетонитрила добавляют 4 г мелкоизмельченного поташа и нагревают при перемешивании до кипения и затем медленно добавляют раствор 3,32 г (8 ммоль) дитозилата диэтиленгликоля в 40 мл ацетонитрила. Реакционную массу выдерживают при данной температуре 4ч, охлаждают и фильтруют. Остаток экстрагируют горячим бензолом, раствор упаривают в вакууме. Оставшееся масло перекристаллизовывают из гептана. Получают соединение II, выход 0,35 г (18%). $T_{\text{пл}}$ 127...129 °C.

4-л-Толуолсульфонил-1,4,7,10,13-пентаазабидоцикло[8.5.2]гептадекан (III). Смесь 0,86 г (5 ммоль) циклена I и 3 г прокаленного поташа в 50 мл ацетонитрила нагревают при

перемешивании до кипения и добавляют в течение 1 ч 2,83 г (5 ммоль) тритозилата диэтанол-амина в 30 мл ацетонитрила. Реакционную массу кипятят при перемешивании 5 ч. После охлаждения и фильтрования остаток обрабатывают горячим гексаном. Выделившиеся кристаллы перекристаллизовывают из гексана. Выход соединения III 0,61 г (37%): $T_{пл}$ 141...143 °C.

4,7-Диокса-1,10,13,16-тетраазабицикло[8.8.2]икозан (IV). Нагревают 1,72 г (10 ммоль) циклена I с 3 г прокаленного поташа в 100 мл ацетонитрила до кипения и добавляют по каплям 4,12 г (9 ммоль) дитозилата триэтиленгликоля в 50 мл ацетонитрила. Смесь перемешивают еще 4 ч и после охлаждения фильтруют и упаривают. Полученную светло-желтую массу обрабатывают горячим гексаном, декантируют и отгоняют растворитель в вакууме. Полученный остаток перекристаллизовывают из пентана. Выход бицикла IV 1,00 г (39%): $T_{пл}$ 109...111 °C.

4,7-Ди-*n*-толуолсульфонил-1,4,7,10,13,16-гексаазабицикло[8.8.2]икозан (V). Растворяют 3,44 г (20 ммоль) циклена I при нагревании в 80 мл ацетонитрила и при перемешивании присыпают 6 г поташа. Затем при кипячении добавляют в течение 2 ч смесь 15,28 г (20 ммоль) тетратозилата N,N' -бис(2-гидроксиэтил)этилендиамина в 150 мл сухого ацетонитрила и выдерживают реакционную массу еще 4 ч. После охлаждения фильтруют, осадок промывают ацетонитрилом и органическую фазу упаривают при пониженном давлении. Осадок перекристаллизовывают из смеси ацетон—гексан, 3 : 1. Вещество V получают с выходом 7,22 г (61%): $T_{пл}$ 218...219 °C.

4,4',7,7'-Этиленбис(1-окса-4,7-диазациклонон) (VI). К раствору 1,72 г (0,01 моль) 1,4,7,10-тетраазабициклододекана (I) в 100 мл сухого ацетонитрила добавляют 5 г мелкоизмельченного поташа и при перемешивании нагревают до кипения. Затем к кипящей смеси медленно добавляют раствор 8,29 г (0,02 моль) дитозилата диэтиленгликоля (II) в 50 мл сухого ацетонитрила. Реакционную массу кипятят 6 ч, охлаждают и фильтруют. Осадок промывают горячим ацетонитрилом и объединяют с фильтратом, после чего упаривают в вакууме. Маслообразную массу обрабатывают горячим гексаном, который впоследствии также упаривают, и полученное светлое масло перекристаллизовывают из пентана. Выход соединения VI 1,30 г (42%): $T_{пл}$ 74...75 °C.

1,4,7,10,13-Пентаазабицикло[8.5.2]гептадекан (VII). Смесь 1,97 г (5 ммоль) соединения III в 10 мл конц. H_2SO_4 нагревают при перемешивании до 100 °C и выдерживают при этой температуре в течение 24 ч. После охлаждения к реакционной массе медленно добавляют 100 мл охлажденного эфира и фильтруют. Осадок растворяют в минимальном количестве воды и насыщают гранулированной щелочью. Соединение VII экстрагируют горячим бензолом, экстракт упаривают, получают 0,62 г (51%).

1,4,7,10,13,16-Гексаазабицикло[8.8.2]икозан (VIII). Получают из 5,92 г (10 ммоль) соединения V в 50 мл конц. H_2SO_4 аналогично соединению VII. Выход маслообразного соединения, которое при стоянии начинает кристаллизоваться, составляет 1,67 г (59%).

Исследование, описанное в этой публикации, имеет поддержку Международного научного фонда (грант № UYN 000).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хироака М. // Краун-соединения. Свойства и применения. — М.: Мир, 1988. — С. 77.
2. Dietrich B., Lehn J. M., Sauvage J. P., Blanzat J. // Tetrahedron. — 1973. — Vol. 29. — P. 1629.
3. Wester N., Vogtle F. // Chem. Ber. — 1979. — Bd 112. — S. 3723.
4. Wester N., Vogtle F. // Chem. Ber. — 1980. — Bd 113. — S. 1487.
5. Alberis A. H., Annunziata R., Lehn J. M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1977. — Vol. 99. — P. 8502.
6. Alfheim T., Dale J., Croth P. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1984. — N 22. — P. 1502.
7. Calverley M. J., Dale J. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1981. — N 20. — P. 1084.
8. Annunziata R., Montzari F., Quici S. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1981. — N 15. — P. 777.
9. Лобач А. В., Басюк С. С., Пастушок В. Н., Щербакос С. В., Островская Л. К. // Реактивы и особо чистые вещества: Реферативный сборник. — М.: НИИТЭХИМ, 1983. — № 3. — С. 41.