

03. Chemie

Nové deriváty calix[4]arenů

Oldřich Hudeček

4. ročník

Masarykova střední škola chemická

Křemencova 12, Praha 1

Pražský kraj

Místo zpracování:

Vysoká škola chemicko-technologická, Praha

Ústav oragnické chemie

Práce vznikala pod vedením pana Prof. Ing. Pavla Lhotáka, CSc.

Prohlašuji tímto, že jsem práci vypracoval sám pod vedením pana Prof. Ing. Pavla Lhotáka, CSc. a že jsem zveřejnil veškeré využití zdroje v seznamu použité literatury.

Podpis:

Poděkování:

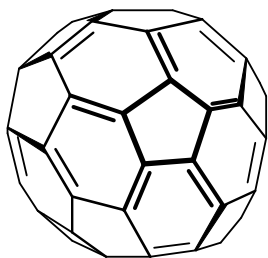
Rád bych poděkoval panu Prof. Ing. Pavlu Lhotákovi, CSc, za to, že mi tuto práci umožnil a za jeho teoretickou pomoc při práci. Dále bych rád poděkoval Ing. Martinu Kášovi za jeho nezbytnou pomoc po stránce praktické a rovněž panu Ing. Janu Budkovi a celému kolektivu laboratoře č. 253 za celkovou pomoc a připomínky k práci. Děkuji.

Cíl práce:

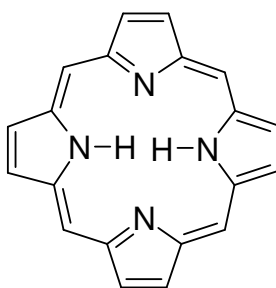
Práce se zabývá derivatizací horního okraje calix[4]arenu v konické a 1,3-střídavé konformaci. Bylo zjištěno že isonikotinoylaminocalix[4]aren tvoří vzájemné asociáty. Hlavním cílem tedy byla příprava látek, které by mohly mít podobné vlastnosti, a ověření této skutečnosti. Bylo zkoumáno na jakých faktorech závisí tvorba těchto vzájemných asociátů. Během práce byly připraveny některé sloučeniny vůbec poprvé. Připravené látky by dále mohly být využity také jako receptory iontů nebo molekul. Tyto vlastnosti ale nebyly zatím dále prozkoumány.

Úvod:

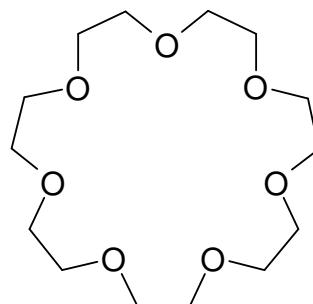
Calixareny spadají do mezioboru supramolekulární chemie. Jedná se o disciplínu zkoumající nevazebné interakce mezi jednotlivými molekulami, jejich strukturu a syntézu a jejich interakce k ostatním látkám. Dalšími hlavními představiteli látek, kterými se supramolekulární chemie zabývá, jsou fullereny, crownethery, cyklodextriny, porfyriny a thiacalixareny.



FULERENY



PORFYRINY

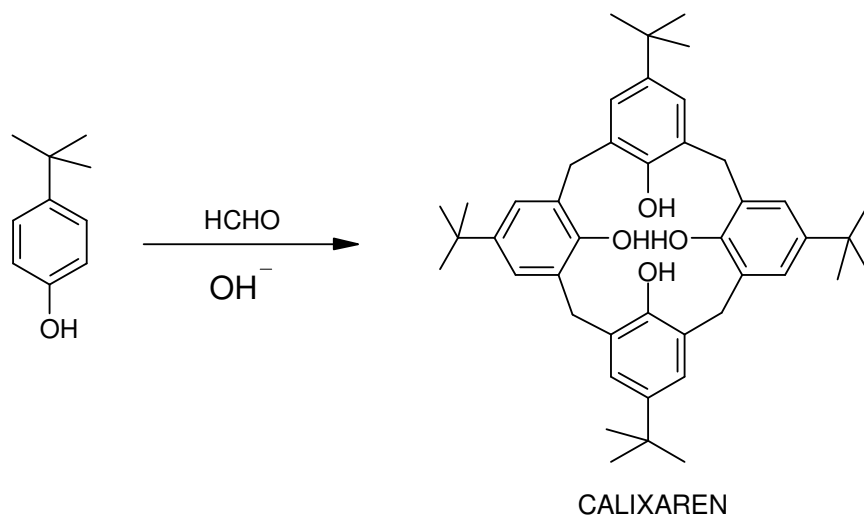
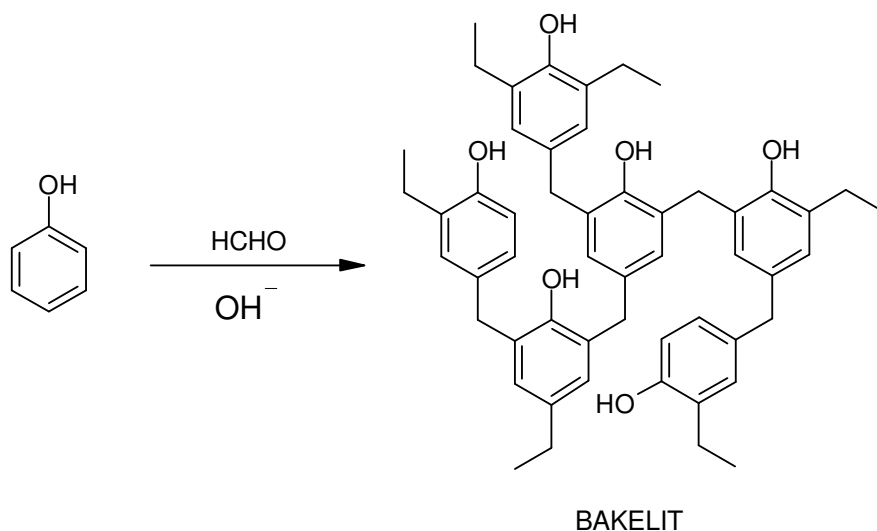


CROWNETHERY

Obecně o calixarenech:

Calixareny jsou makrocyclické látky snadno dostupné bazicky katalyzovanou kondenzační reakcí formaldehydu s vhodně substituovanými fenoly (např. *p-tert*-butylfenol). Stejnou reakcí bez použití substituovaných fenolů vzniká syntetická plastická hmota bakelit. Bakelit byl poprvé vyroben v roce 1907 ve Spojených státech Belgičanem Leo H. Baekelandem jako první plastická hmota. Bakelit vzniká polykondenzační reakcí fenolu s formaldehydem v polohách 2-, 4- a 6- a vytváří tak síťovitou strukturu. Zatímco použití *p*-substituovaného fenolu vede ke vzniku cyklických oligomerů. Samotná chemie calixarenů zaznamenala rozvoj v 70. a 80. letech 20. století díky studiím prof. Davida Gutscheho. Od té doby se jejich zkoumání a využití stále rozvíjí.

Hlavní výhoda calixarenů spočívá v relativně snadné přípravě z levných a dostupných základních surovin. Tato příprava je uskutečnitelná i ve vícegramovém množství. Dalšími výhodami jsou: cílená syntéza derivátů s definovanou velikostí kavity, regiosektivní derivatizace, příprava předem zvolené konformace a důležité komplexační vlastnosti těchto molekul. Mezi tyto výhody lze také zařadit přípravu vodorozpustných derivátů, které mohou sloužit například k modelovým enzymatickým reakcím. Výhodou těchto vlastností je, že jsou u ostatních makrocyclických látek, které jsou uměle připravené, velmi těžce dosažitelné.



Příprava calixarenů:

Calixareny se připravují zahříváním vodného roztoku formaldehydu s *p-tert*-butylfenolem a jako katalytická báze je nejběžnější NaOH nebo KOH. Podle reakčních podmínek, použitého rozpouštědla a množství dané báze lze připravit calix[4]aren, calix[6]aren nebo calix[8]aren.

Číslo v hranaté závorce vyjadřuje vždy počet fenolických jader v calixarenu.

Calix[4]aren konkrétně vzniká reakcí formaldehydu a *p-tert*-butylfenolu za použití 0,045 ekvivalentů NaOH, při 100 – 120°C po dobu 2 hodin a dále refluxem směsi v difenyletheru po dobu 3 hodin.

Předpokládaný mechanismus vzniku calix[4]arenu:

Dochází zde k působení sodného kationu jako templátu, okolo kterého se shlukují fenylové jednotky, které s kationem interagují pomocí hydroxylových skupin a dále dochází k cyklizaci za vzniku calix[8]arenu. Předpokládaným intermediátem při vzniku calix[8]arenu je tzv. *hemicalix[8]aren* vzniklý z dvou řetězců lineárního tetrameru, které spolu interagují pomocí vodíkových můstků. Calix[4]aren se pak získá zahříváním ve vysokovroucím rozpouštědle za přítomnosti báze, kdy dojde k rozpojení calix[8]arenu za vzniku dvou nových calix[4]arenů jedná se o tzv. molekulární mitózu. Avšak calix[4]aren může vzniknout i samotnou cyklizací lineárního tetrameru na sodném iontu jako templátu.

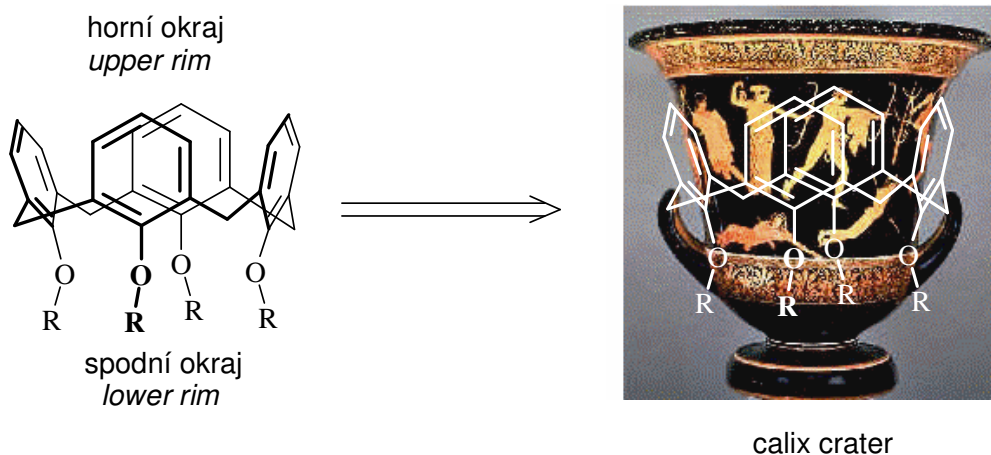
Odstranění *tert*-butylové skupiny lze pak docílit transalkylační reakcí s fenolem v toluenu za přítomnosti Lewisovy kyseliny - chloridu hlinitého. Takto vzniklý calixaren je dále vhodný např. k regioselektivním derivatizacím na horním okraji.

Názvosloví calixarenů:

Samotný název calixaren byl zvolen pro značné zjednodušení názvosloví daných molekul. Název calixaren byl vybrán na základě tvarové podobnosti s antickou vázou *calix crater*, jejíž tvar nám molekula může připomínat. Toto triviální názvosloví nese hlavní výhodu především tehdy, kdybychom měli molekulu calixarenu systematicky pojmenovávat. Název pro *p-tert*-butylcalix[4]aren je:

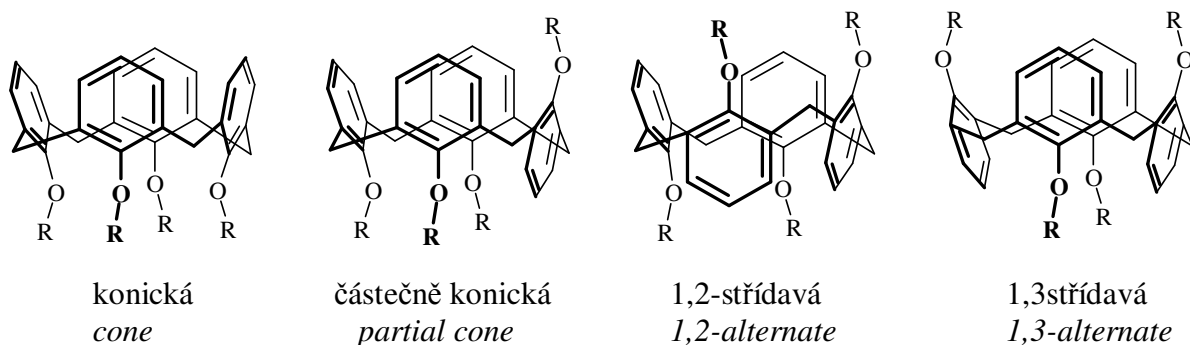
5,11,17,23-tetrakis(1,1-dimethylethyl)-pentacyklo-[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]-octakosa-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-dodekaene-25,26,27,28-tetraol!!!

Působením hovorového názvosloví vznikla označení spodní okraj, který na calixarenu představuje fenolickou část molekuly a horní okraj, kterým se nazývá aromatická část molekuly.



Konformace a struktura calix[4]arenu:

Molekula calix[4]arenu zaujímá za normálních podmínek konickou konformaci, uvnitř které se nachází volný prostor – kavita. Tento prostor slouží k zachytávání iontů nebo molekul. Vlivem protáčení fenylových jader skrz rovinu makrocyklu může calix[4]aren tvořit čtyři základní konformace : konickou, částečně konickou, 1,2-střídavou a 1,3-střídavou. Substitucí vodíku na hydroxylových skupinách na spodním okraji za vhodný alkyl, může dojít k úplnému zastavení rotace fenylových jader a k vytvoření dané stálé konformace v prostoru. Bylo experimentálně zjištěno, že dostatečně objemným alkylem je propyl. Různé konformace se od sebe liší jak svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi tak vlastnostmi komplexačními.



Reakce

Reakce na spodním okraji:

Nejdůležitější reakcí na spodním okraji je alkylace a acylace. V této práci byla uskutečněna pouze alkylace. Základním calixaremem byl *p-terc*-butylcalix[4]aren. První alkylace byla prováděna v DMF za použití hydridu sodného coby báze a jako vhodný alkyl byl zvolen decyl, který byl do reakce zaváděn v podobě decyljodidu. Délka uhlíkového řetězce v alkylu na spodním okraji hraje významnou roli v rozpustnosti vzniklé látky. S rostoucím počtem uhlíků se zvyšuje lipofilita dané molekuly. Reakce katalyzovaná NaH v DMF vede ke vzniku konické konformace.

Druhá alkylace byla prováděna za cílem přípravy 1,3-střídavé konformace. Reakce byla katalyzována Cs₂CO₃ v acetonu, což je kombinace vedoucí k vzniku této požadované konformace a jako vhodný alkyl byl zvolen hexyl. Hexyl byl rovněž zaváděn v podobě jodderivátu a to hexyljodidu. Výtěžky a schémata reakcí jsou uvedena dále v experimentální části práce.

Reakce na horním okraji:

*Ips*o-substituce

Reakce na horním okraji calix[4]arenu bez substituentu (*terc*-butylu) probíhají elektrofilní substitucí. Je-li přítomen na horním okraji alkyl, je možné provést *ipso*-substituci, při které není potřeba odstraňovat *terc*-butylové skupiny transkylační reakcí. Tyto skupiny lze za vhodných podmínek nahradit přímo jinou funkční skupinou.

U obou produktů výše uvedených alkylačních reakcí byla provedena *ipso*-nitrace do všech čtyřech poloh. Činidlo vhodné k *ipso*-nitraci byla kyselina dusičná – dýmavá. Zajímavostí této reakce je, že kyselina dusičná tvoří pravděpodobně s nenanitrovaným calixaremem barevný, nejčastěji tamvě fialový komplex, který slouží jako indikace konce nitrace – dojde k změně barvy reakční směsi. Bylo pozorováno že doba *ipso*-nitrace je závislá na konformaci daného calixarenu. Reakční doba při *ipso*-nitraci 1,3-alternátu byla až trojnásobná oproti době nitrace konické konformace.

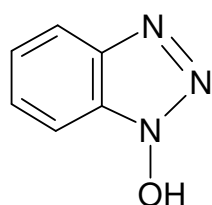
Redukce

K dalším reakcím bylo potřeba zredukovat nitroskupinu na aminoskupinu. Pro obě reakce byl jako vhodné redukční činidlo zvolen dihydrát chloridu cínatého v ethanolicím prostředí a reflux reakční směsi. Jako další možné alternativy SnCl_2 je možné zvolit hydrazin nebo redukci vodíkem na vhodném katalyzátoru (Pd, Ni). I zde se ukázala závislost reakční doby a výtěžku reakce na redukovaném konformeru. Zatímco redukce tetranitroderivátu v konické konformaci se podařila na poprvé, redukci 1,3-alternátu bylo potřeba opakovat několikrát s delší reakční dobou.

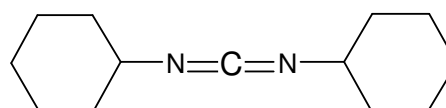
Coupling

Jedná se o reakci, kdy je zachován uhlíkový skelet molekul a dojde pouze k jejich vzájemné reakci za vzniku nového produktu s oběma uhlíkovými skelety. V těchto reakcích bylo využito buď chloridu dané kyseliny nebo kyseliny samotné za použití vhodných činidel. Tato činidla jsou dicyklohexylcarbodiimid (DCC) a 1-hydroxybenztriazol (HOBT). Při těchto reakcích je nutné použití bezvodých rozpouštědel, protože vlhkost negativně ovlivňuje průběh reakce. Produkty bylo možné získat pouze chromatografickým čištěním, nejčastěji preparativní tenkovrstvou chromatografií (PTLC) na silikagelu. Reakce bylo možné provádět za laboratorní teploty.

Významnou roli v těchto reakcích při použití chloridu dané kyseliny, bylo ovlivnění reakční rovnováhy. Ta byla posunuta směrem k produktům jednak nadbytkem chloridu kyseliny a zadruhé použitím terciárního alifatického aminu, rozpustného ve vodě, pro vázání uvolňujícího se chlorovodíku.

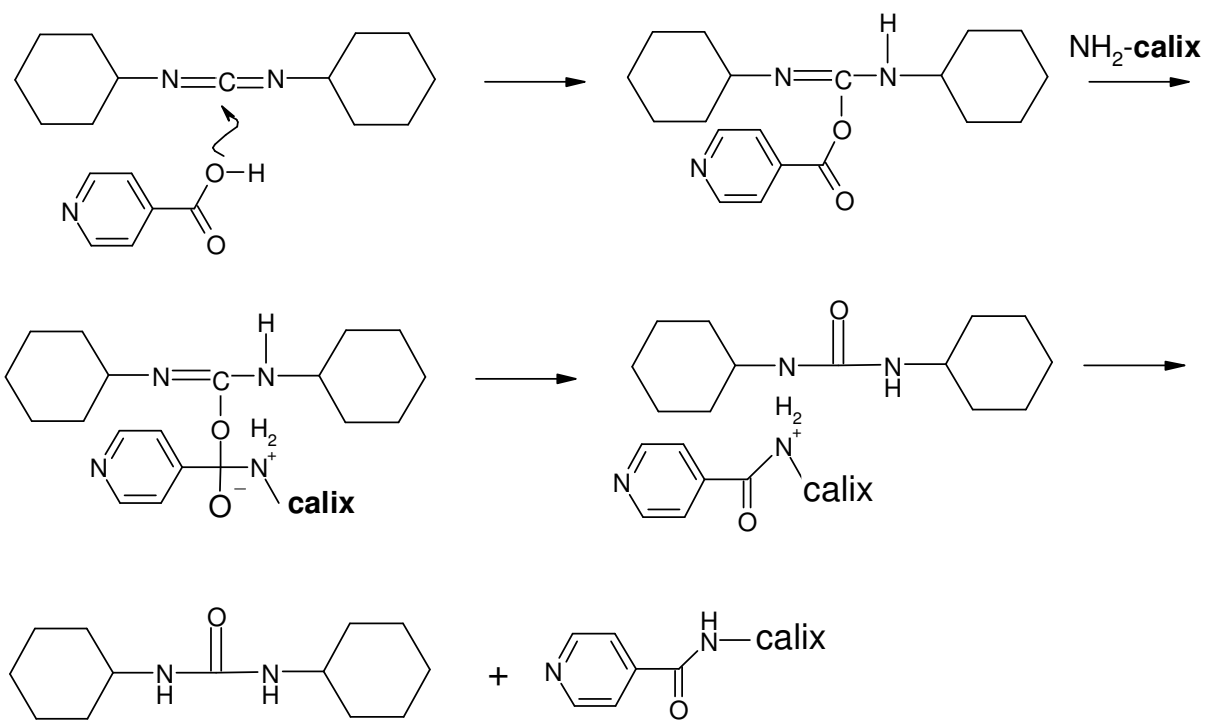


1H-benztriazol(1,2,3)
HOBT



Dicyklohexylcarbodiimid
DCC

Mechanismus reakce s DCC:



1. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Analytické metody:

¹H-NMR spektra byla měřena na přístroji Varian Gemini (300 MHz), ¹³C-NMR spektra na stejném přístroji. Produkty všech reakcí byly touto ¹H-NMR spektroskopií ověřeny a měřeny v deuterovaném chloroformu CDCl₃, není-li uvedeno jinak.

Pro analytickou TLC byl použit silikagel 60 F₂₅₄ a pro preparativní účely byly použity skleněné desky se stejným silikagelem.

Použitá rozpouštědla byla upravována sušením a destilována. Chloroform a dichlormethan byly sušeny nad hydridem vápenatým a po destilaci skladovány nad aktivovanými molekulovými 4Å síty.

Laboratorní teplota byla 25 °C, není-li uvedeno jinak.

Použité zkratky dále v textu:

DCM – dichlormethan

MeOH – methanol

EtOH – ethanol

PE – petrolether

EtAc – ethylacetát

TEA – triethylamin

DIPEA – diisopropylethylamin

DMF – dimethylformamid

DMSO - dimethylsulfoxid

PTLC – preparativní tenkovrstvá chromatografie

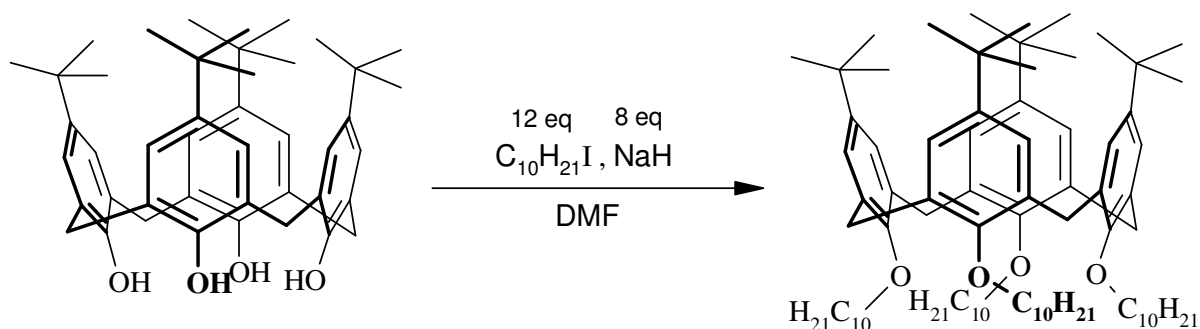
1. Příprava derivátů calix[4]arenu v konické konformaci

1.1. Příprava 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,26,27,28-tetradecyloxycalix[4]arenu

v konické konformaci

(calix D1)

Reakční schéma:



V 250 ml sušeného DMF bylo za míchání rozpuštěno 10 g výchozího p-*tert*-butylcalix[4]arenu, poté bylo přidáno 11,5 g hydridu sodného (60 % suspenze v minerálním oleji). Celá směs byla chlazená ledem po dobu 15 min. Pak bylo přilito 40 ml 98 % decyljodidu a celá soustava byla ještě 2 hodiny chlazená ledem. Dále reakce probíhala 3 dny za laboratorní teploty.

Směs byla nalita do 200 ml roztoku kyseliny chlorovodíkové (1 mol/l), pro odstranění hydridu, a vodná fáze byla extrahována 50 ml DCM (3 x). Spojený dichlormethanový extrakt byl promyt dvakrát 200 ml vody a vysušen bezvodým síranem hořečnatým.

DCM byl odpařen na vakuové rotační odparce a zbytek kapalně fáze, obsahující pravděpodobně DMF a decyljodid, byl odpařen na polovinu objemu za sníženého tlaku 20 – 26 torr v rozmezí teplot 40-175 °C. Zbytek po destilaci, obsahující tuhou fázi, byl rozpuštěn v 10 ml DCM a produkt byl vysrážen přidávkem 100 ml MeOH. Směs pak byla ponechána týden při teplotě pod 0 °C (mrazák).

Vysrážená tuhá fáze byla odfiltrována na fritě a pro přečištění znovu rozpuštěna ve 30 ml DCM a vysrážena 100 ml MeOH. Směs byla opět ponechána při teplotě pod 0 °C po dobu 3 dnů. Vysrážená tuhá látka byla odfiltrována a promyta 8 ml MeOH (6 x).

Produkt byl dále sušen při teplotě 55 °C po dobu 3 hodin. Výtěžek činil 15 g tuhé hnědé látky, což je 80,4 % teoretického výtěžku. Produkt byl ověřen analýzou 1H – NMR.

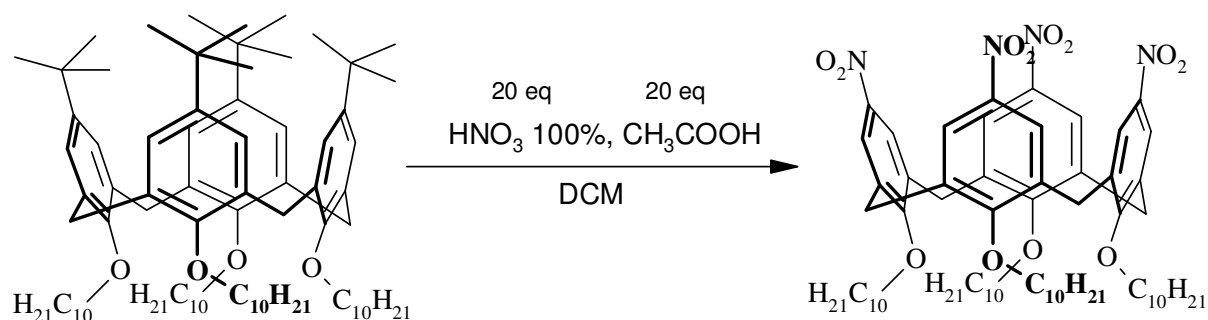
1.2. Příprava 100 % kyseliny dusičné

Do 1000 ml destilační baňky bylo vloženo 250 ml 96 % H_2SO_4 a 382 g rozetřeného NaNO_3 . Nakonec byl přidán 100 ml nadbytek H_2SO_4 . Celá destilační aparatura byla suchá a dokonale odmaštěná. Směs byla zprvu opatrně zahřívána na topném hnízdě. Po 30 min zahřívání byl jímán destilát odcházející při teplotě $78\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 1h. Produkt byl uchováván ve tmavé lahvi, aby se zabránilo rozkladu. Výtěžek byl 375 g (250 ml) = 76 %. Produkt byl považován za 100 % HNO_3 .

1.3. Příprava 5,11,17,23-tetranitro-25,26,27,28-tetradecyloxycalix[4]arenu

(calix D2)

Reakční schéma :



V 50 ml varné baňce byl rozpuštěn 1 g calixu D1 ve 13 ml DCM , poté bylo přidáno 1,5 ml ledové kyseliny octové a soustava byla chlazena ledem. Po 15 min chlazení bylo pomalu přidáno 1,2 ml 100 % HNO_3 a reakce byla chlazena dalších 20 min. Pak byla soustava míchána za laboratorní teploty, dokud se barva reakční směsi nezměnila z tmavofialové na světle hnědou.

Celá směs byla nalita do vody s přídatkem ledu a vodná fáze byla extrahována 50 ml DCM (3 x). Spojené dichlormethanové extrakty byly promyty 60 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 a pak 60 ml nasyceného roztoku NaCl (2 x). DCM fáze byla vysušena bezvodým MgSO_4 .

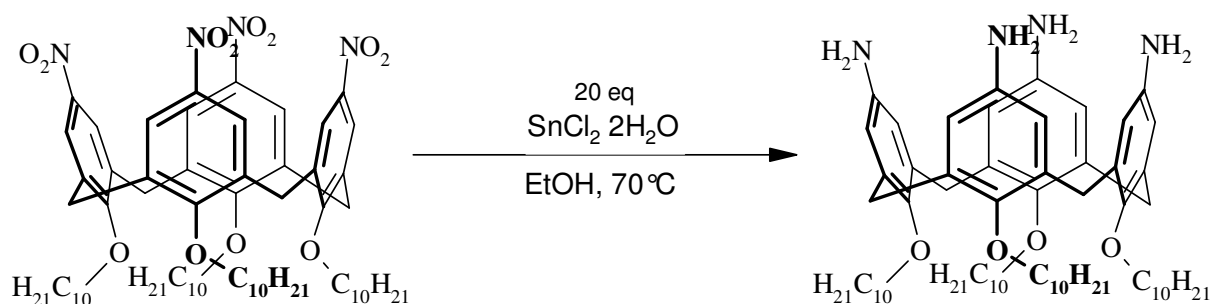
DCM byl odpařen na vakuové rotační odparce na objem cca 20 ml a produkt byl vysrážen přídatkem 100 ml MeOH . Vysrážená tuhá látka byla odfiltrována a vysušena při $55\text{ }^\circ\text{C}$ (F1). Matečný roztok byl odpařen také na objem cca 20 ml a byla opět vysrážena tuhá látka přídatkem 100 ml MeOH (F2).

¹H-NMR analýza prokázala, že frakce F1 obsahuje čistý produkt a frakce F2 obsahovala vedle produktu i část výchozí látky. Frakce F2 nebyla dále nijak čištěna a pracováno bylo pouze s frakcí F1, které bylo 0,426 g = 44 %. Jednalo se o nažloutlou tuhou látku.

Další ipsonitrace byla ve výtěžku 67 %.

1.4. Příprava 5,11,17,23-tetraamino-25,26,27,28-tetradecyloxycalix[4]arenu (calix D3)

Reakční schéma :



Ve 25 ml varné baňce bylo v 15 ml ethanolu rozpuštěno 0,25 calixu D2 a 1 g SnCl₂ 2H₂O. Reakce byla míchána pod refluxem po dobu 6 dní.

Reakční směs byla nalita do 150 ml vodného roztoku amoniaku (w = 15 %) a tato fáze byla extrahována 50 ml DCM (3 x). Spojené dichlormethanové extrakty byly promyty 200 ml vody a vysušeny MgSO₄.

Vysušený extrakt byl na vakuové rotační odparce odpařen na objem cca 5 ml a poté byl přidán 1 ml MeOH – na podporu krystalizace. Nakonec byl produkt získán úplným odpařením dosucha.

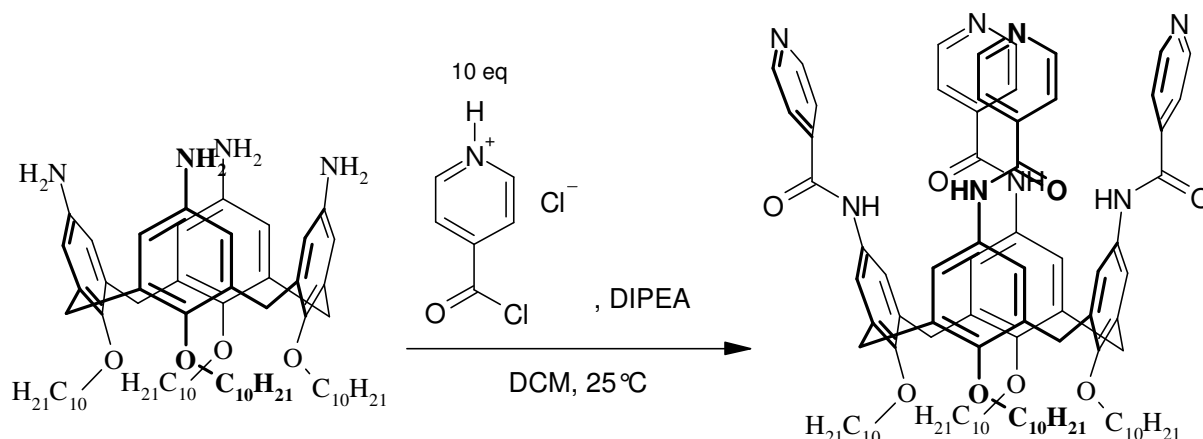
Produkt tvořila tmavohnědá tuhá látka o hmotnosti 0,168 g = 75,6 %.

Tato reakce byla provedena ještě dvakrát, s použitím vodného roztoku NaOH (1 mol/l) namísto roztoku amoniaku. Bylo zjištěno, že použití roztoku NaOH vede k vyšším výtěžkům.

Reakce	Reakční doba	Výtěžek
2. reakce	12 dní	80 %
3. reakce	7 dní	96 %
4. reakce	7 dní	88 %

1.4.1. Příprava 5,11,17,23-tetrakis(isonikotinoylamino)-25,26,27,28-tetradecyloxycalix[4]arenu
(calix D4)

Reakční schéma :



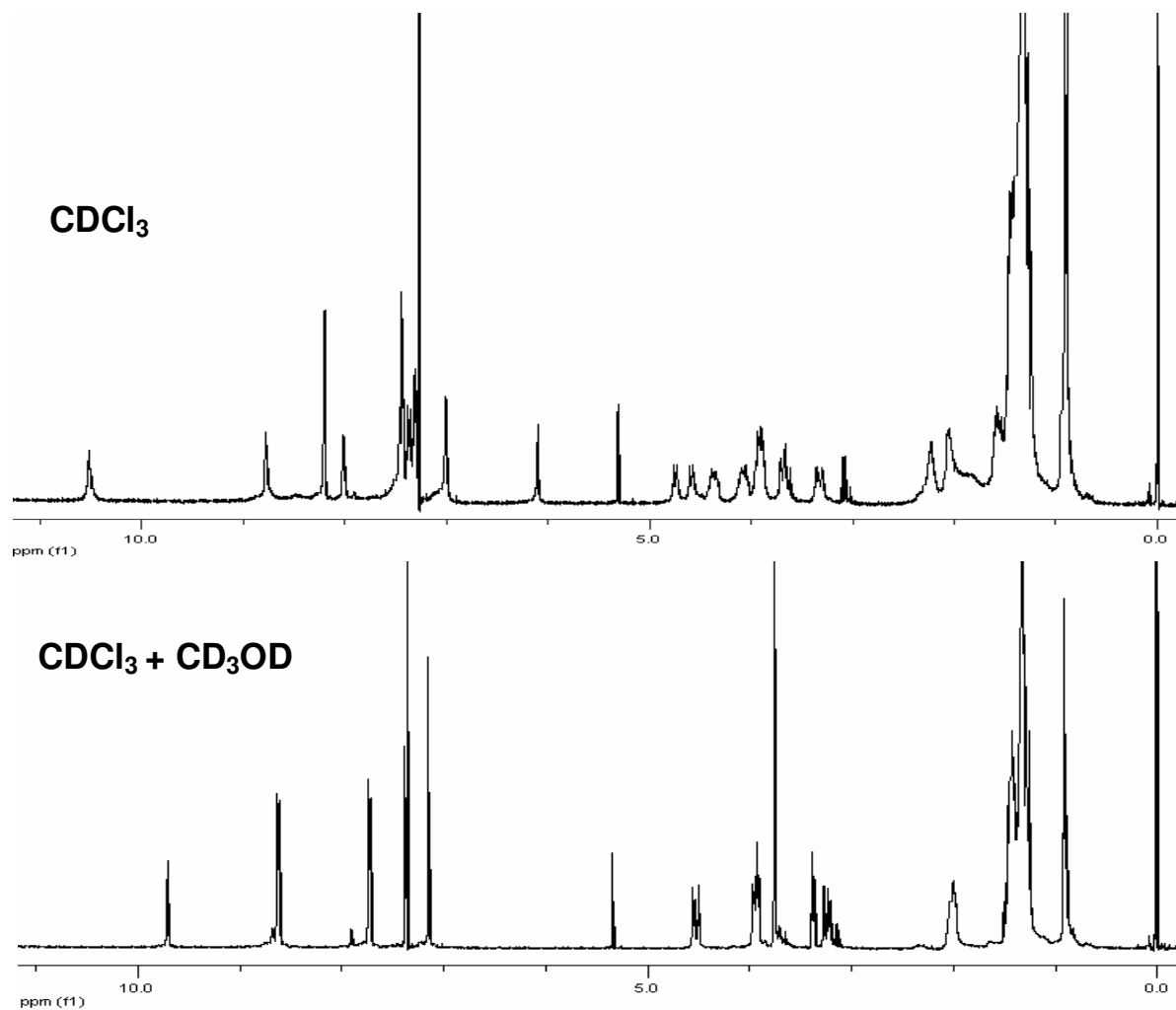
Do 50 ml varné baňky bylo vloženo 177 mg isonikotinoylchloridu hydrochloridu – 95 % a 0,5 ml DIPEA. Vše bylo rozpuštěno v 20 ml sušeného DCM. Během 30 minut byl za stálého míchání přikapán roztok 100 mg Calixu D3 v 20 ml sušeného DCM. Směs se nechala 6 dní reagovat za laboratorní teploty.

Reakční směs byla nalita do 100 ml vody a vodná fáze byla extrahována 50 ml DCM (3 x), spojené extrakty byly promyty 50 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 a poté vysušeny bezvodým MgSO_4 .

Veškerý DCM byl odpařen a produkt byl izolován preparativní TLC na silikagelu. Rozpouštědlo byl DCM a jako eluent byla použita směs $\text{DCM} : \text{MeOH} = 12 : 1$. Vyvíjení bylo opakováno 3x. Produkt byl ze silikagelu uvolněn DCM s přídatkem MeOH. Hmotnost produktu po vysušení činila 40 mg = 28,4% teoretického výtěžku.

Tuto reakci se podařilo reprodukovat stejným postupem a ze stejného výchozího množství látek. Bylo tím získáno 42,8 mg čistého, tuhého produktu, což představovalo 30,4%.

Srovnání ^1H -NMR spekter asociátu a příslušného monomeru:

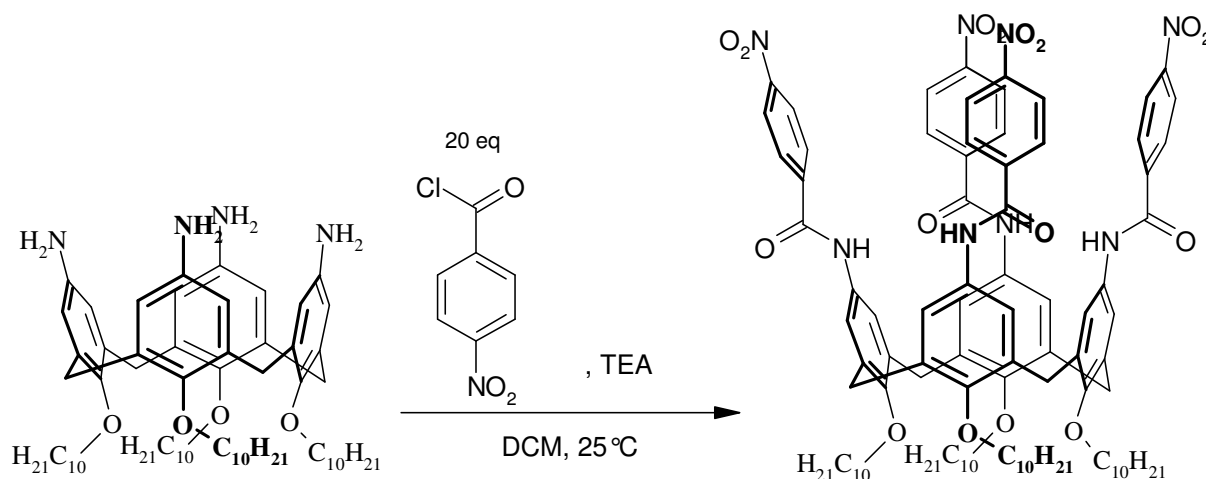


První spektrum náleží čistému produktu (Calixu D4) rozpuštěnému pouze v CDCl_3 . Můžeme na něm vidět několik shluků píků atypických pro daný monomer, jehož spektrum je pro srovnání níže. Toto spektrum lze získat, přidá-li se do kyvety s měřeným vzorkem deuterovaný methanol CD_3OD . Methanol má schopnost rušit vodíkové můstky, což také potvrzuje, jakým způsobem k vzájemné asociaci mezi molekulami monomerů dochází.

1.4.2. Příprava 5,11,17,23-tetrakis(*p*-nitrobenzoylamino)-25,26,27,28-tetradecyloxycalix[4]arenu

(Calix D5)

reakční schéma :



V 50 ml varné baňce bylo v 20 ml sušeného DCM rozpuštěno 363,4 mg *p*-nitrobenzoylchloridu s přidavkem 0,3 ml TEA. K této směsi byl během 30 minut přikapán roztok 101,5 mg Calixu D3 v 15 ml sušeného DCM. Poté byla směs míchána 2 dny za laboratorní teploty.

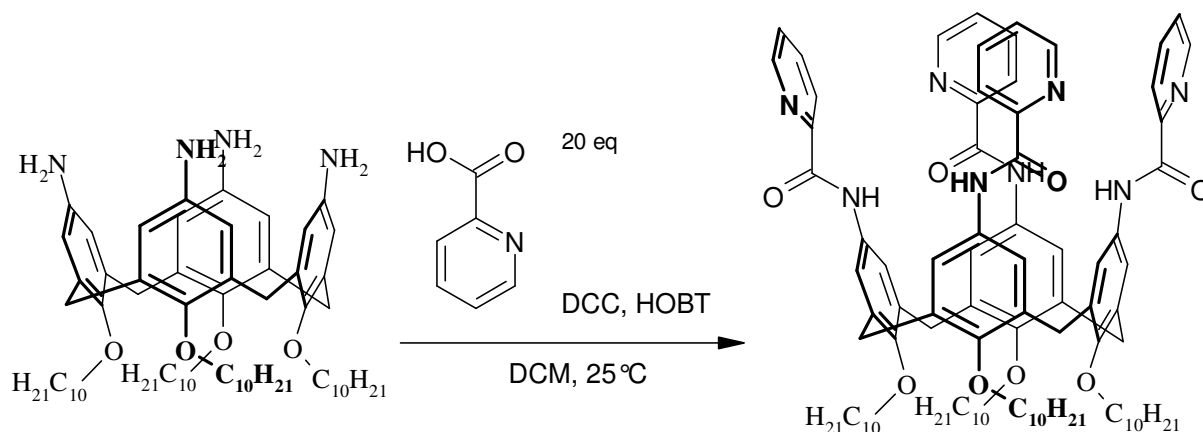
Reakční směs byla nalita do 150 ml vody a extrahována 50 ml DCM (3 x), spojené extrakty byly promyty nasyceným roztokem NaHCO₃ pak vysušeny MgSO₄. Roztok byl zfiltrován a odpařen na vakuové rotační odparce.

Izolace produktu byla provedena preparativní TLC na silikagelu za použití mobilní fáze DCM : EtAc = 100 : 1 a jako rozpouštědlo pro nanesení byl použit DCM. Produkt byl ze silikagelu uvolněn 40 ml DCM a po odpaření do sucha bylo získáno 74,4 mg požadované látky = 46,5 %..

1.4.3. Příprava 5,11,17,23-tetrakis(pikolinoylamino)-25,26,27,28-tetradecyloxycalix[4]arenu

(Calix D6)

Reakční schéma:



Ve 100 ml varné baňce bylo v 20 ml sušeného DCM rozmícháno, 49 mg kyseliny pikolinové, 82,3 mg DCC a 47,5 mg HOBT. K této směsi byl přikapán za stálého míchání roztok 51,7 mg Calixu D3 v 20 ml sušeného DCM. Reakce byla míchána 1 týden za laboratorní teploty.

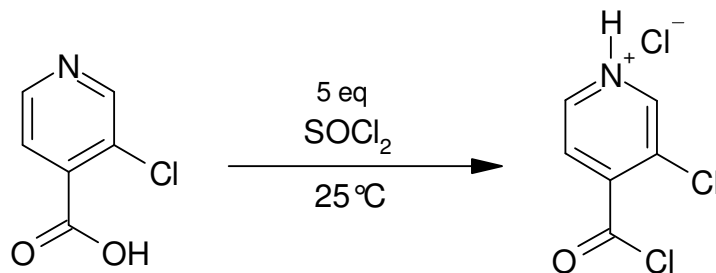
Poté byla reakční směs nalita do 100 ml vody a extrahována 40 ml DCM (3 x), spojené DCM extrakty byly promyty nasyceným roztokem NaHCO₃ 100 ml a vodou 100ml. Pak byla DCM fáze vysušena MgSO₄ a filtrát byl odpařen do sucha.

Pro další zpracování byla tuhá fáze rozpuštěna v 20 ml DCM a z vzniklé suspenze byla odfiltrována bílá látka. ¹H-NMR spektroskopie měřená pro tuto látku v DMSO d6 prokázala, že se jedná o dicyklohexylmočovinu. Roztok po filtraci byl rozdělen preparativní TLC na silikagelu za použití mobilní fáze (DCM : MeOH = 25 : 1), Produkt byl ze silikagelu uvolněn 40 ml DCM s přídatkem 10 ml methanolu. Po filtraci a odpaření bylo získáno 28,8 mg látky. ¹H-NMR spektra však ukázaly přítomnost produktu ve směsi s acylovanou dicyklohexylmočovinou pravděpodobně. Bylo tedy potřeba provést druhou preparativní TLC za použití mobilní fáze (PE : EtAc = 1 : 1). Opět byl produkt uvolněn 30 ml DCM s přídatkem 10 ml MeOH. Závěrem zpracování však bohužel došlo ke komplexaci produktu s neznámým calixarenem – pravděpodobně ze špatně očištěného nádobí a celkové množství už nebylo možné dále chromatograficky rozdělit.

Výsledky ¹H – NMR spekter po prvním zpracování PTLC však ukázaly že tato sloučenina pravděpodobně netvoří žádné vzájemné asociáty.

1.5. Příprava 3-chlorisonikotinoylchloridu hydrochloridu

Reakční schéma:

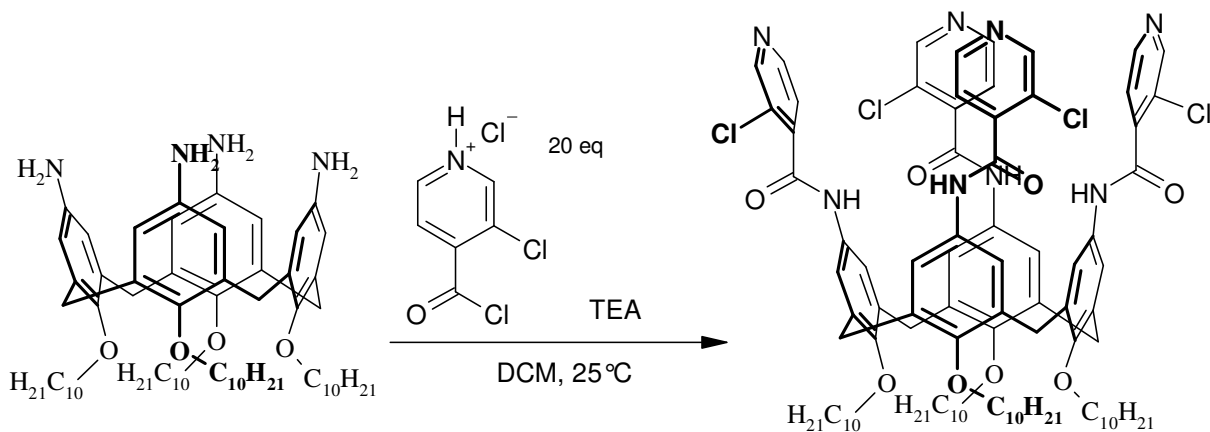


Do 25 ml varné baňky bylo vloženo 0,7 g 3-chlorisonikotinové kyseliny a 1,6 ml thionylchloridu. Celá směs byla míchána 24 hodin za laboratorní teploty. Poté byl přebytečný thionylchlorid z reakční směsi oddestilován za sníženého tlaku. Dále bylo třikrát přidáno 5 ml DCM a odsáno na pumpě. Vzniklá látka byla ihned použita k dalším reakcím.

1.4.4. Příprava 5,11,17,23-tetrakis(3-chlorisonikotinoylamino)-25,26,27,28-tetradecyloxycalix[4]arenu

(Calix D7)

Reakční schéma:



V 50 ml varné baňce byl v 20 ml sušeného DCM rozpuštěn veškerý 3-chlorisonikotinoylchlorid hydrochlorid z výše uvedené reakce a 1 ml TEA. K této směsi byl během 30 minut přikapán roztok 100 mg Calixu D3 v 15 ml sušeného DCM a reakce byla míchána 48 hodin za laboratorní teploty.

Reakční směs byla nalita do vody a vodná fáze byla extrahována 20 ml DCM (3 x), spojené DCM extrakty byly promyty 40 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 (2 x) a nakonec

čistou vodou. Extrakt byl vysušen bezvodým MgSO_4 a veškerý DCM byl odpařen na vakuové rotační odparce. Hmotnost získané tuhé látky činila 200 mg.

Pro získání čistého produktu bylo potřeba provést PTLC na silikagelu za použití mobilní fáze (DCM : MeOH = 20 : 1). Produkt byl izolován z pátého pruhu od startu pomocí 30 ml DCM s přídávkem 5 ml MeOH. Po filtraci a odpaření bylo získáno 142 mg tuhé látky. ^1H – NMR spektroskopie prokázala stálou přítomnost nečistot a bylo tedy potřeba provést druhou PTLC s mobilní fází (DCM : MeOH = 27 : 1). Takto byl získán čistý produkt o hmotnosti 18,6 mg, což odpovídalo 12,1% teoretického výtěžku.

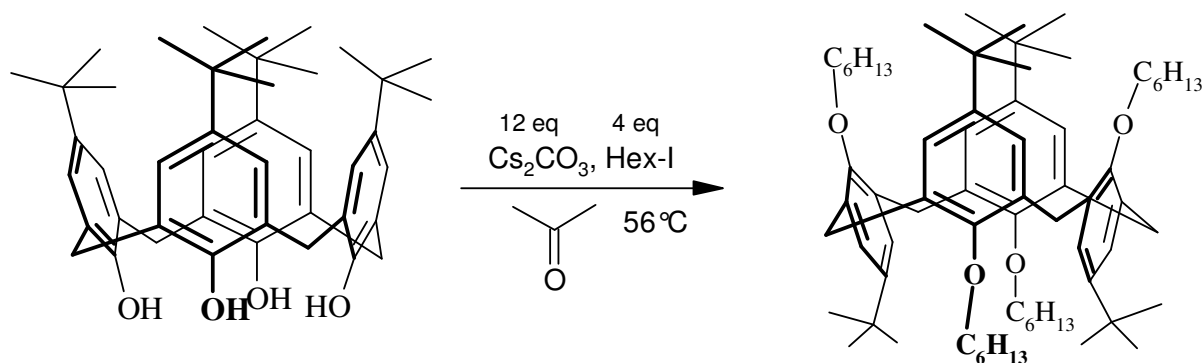
2. Příprava derivátů calix[4]arenu v 1,3-střídavé konformaci

2.1. Příprava 5,11,17,23-tetra-*tert*-butyl-25,26,27,28- tetrahexyloxycalix[4]arenu

v 1,3-střídavé konformaci

(Calix A1)

Reakční schéma:



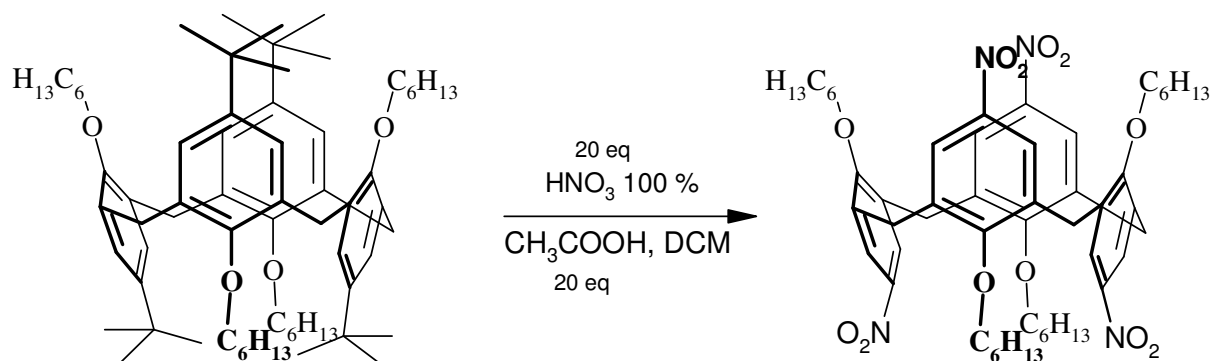
Do 1000 ml varné baňky bylo vloženo 15 g *p-tert*-butylcalix[4]arenu, 32 g uhlíčitanu cesného a 41 ml hexyljodidu. Směs se zahřívala pod refluxem v 525 ml acetonu po dobu 13 dní. Poté byl všechen aceton odpařen na vakuové rotační odparce a uhlíčitan byl rozložen 200 ml 1M HCl. Vodná suspenze byla extrahována 80 ml DCM (3 x). Spojené dichlormethanové extrakty byly promyty 200 ml vody a 200 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 a opět 200 ml vody. Nakonec byl extrakt vysušen MgSO_4 .

Filtrát byl zahuštěn na objem cca 20 ml a produkt byl vysrážen přidáním 150 ml MeOH. Vysušená látka (14,7 g) byla dále rekrystalována. Nejprve byla rozpuštěna v 25 ml DCM a pak vysrážena 100 ml MeOH, takto bylo získáno 12,1 g. Po analýze ^1H – NMR byla látka podruhé rekrystalována předchozím způsobem a bylo získáno 8,4 g produktu = 36,8 %. Jednalo se o bílou krystalickou látku.

2.2. Příprava 5,11,17,23-tetranitro-25,26,27,28-tetrahexyloxycalix[4]arenu

(Calix A2)

Reakční schéma:



V 50 ml varné baňce byly v 25 ml DCM rozpuštěny 3g Calixu A1 a do roztoku bylo přidáno 3,6 ml ledové kyseliny octové a směs byla chlazená vodou a ledem. Pak byly po částech přidány 3 ml dýmavé kyseliny dusičné, roztok získal tmavě fialovou barvu, a směs byla dále míchána 15 min. za chlazení a poté 60 hodin za laboratorní teploty. Po této době byla barva roztoku světle žlutá.

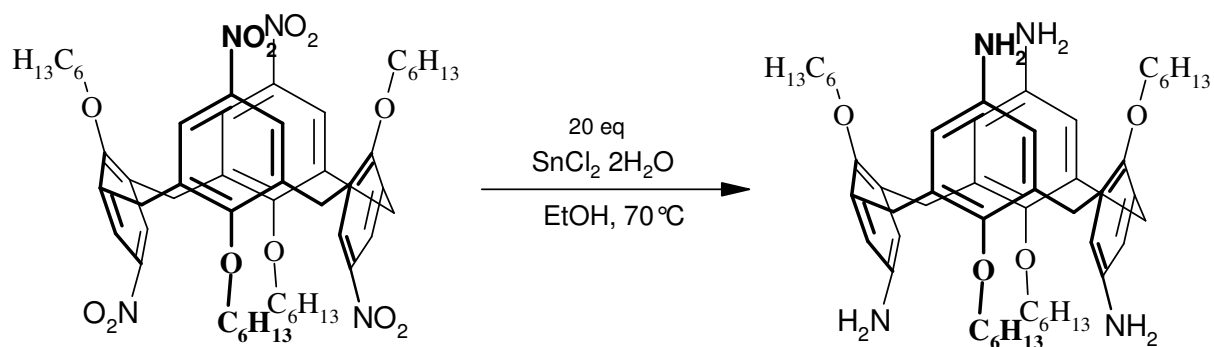
Směs byla pro odstranění kyselin nalita do ledové vody a extrahována 50 ml DCM (3 x). Spojené DCM extrakty byly promyty 100 ml nasyceného roztoku NaHCO₃ (2 x) a 200 ml vody (2 x). Pak byl extrakt vysušen MgSO₄.

Po filtraci sušidla byl roztok odpařen na objem cca 20 ml a produkt byl vysrážen přilítím 80 ml MeOH. Po filtraci a vysušení vysrážené látky bylo získáno 2,04 g tuhého žlutého produktu.

2.3. Příprava 5,11,17,23-tetraamino-25,26,27,28-tetrahexyloxycalix[4]arenu

(Calix A3)

Reakční schéma:



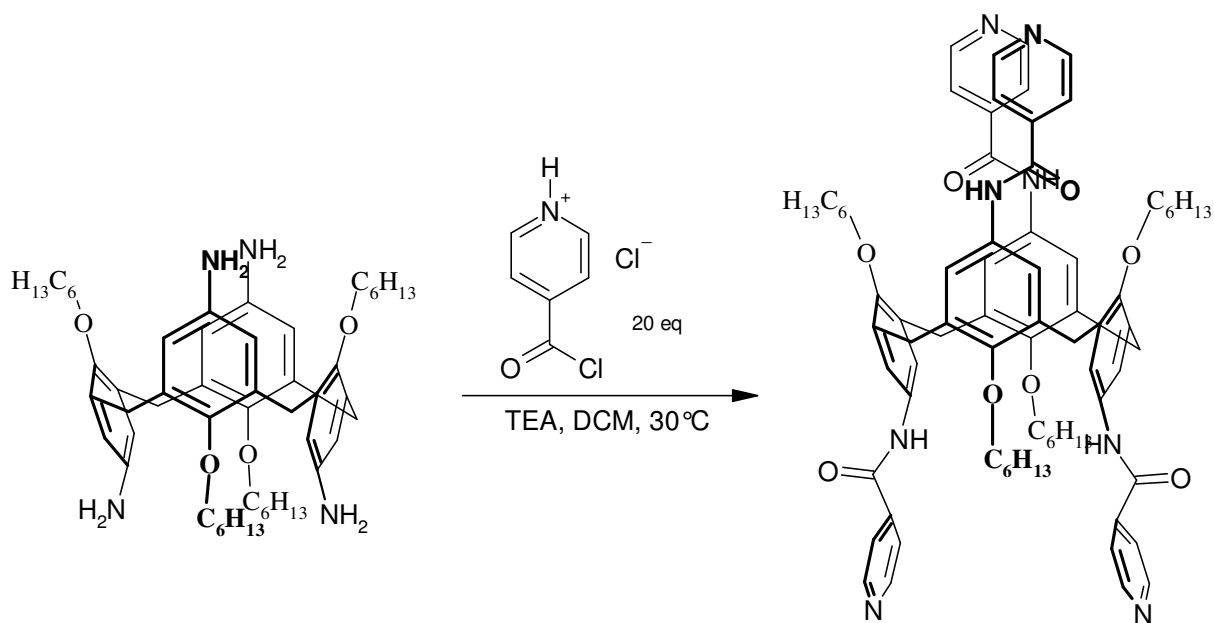
Ve 100 ml varné baňce bylo smícháno 0,75g Calixu A2 a 3,6g $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ v 50 ml EtOH. Reakce byla zahřívána při refluxu po dobu 17 dní. Pak byla reakční směs rozložena 100 ml 1M roztokem NaOH a vodná suspenze byla extrahována 60 ml DCM (3 x) a spojené DCM extrakty byly promyty 200 ml vody a vysušeny MgSO_4

Filtrát byl odpařen na vakuové rotační odparce dosucha a hmotnost produktu činila 631 mg = 96,4 %. Jednalo se o tmavě hnědou tuhou látku.

2.3.1. Příprava 5,11,17,23-tetrakis(isonikotinoylamino)-25,26,27,28-tetrahexyloxy-calix[4]arenu

(Calix A4)

Reakční schéma:



V 50 ml varné baňce bylo v 20 ml sušeného chloroformu mícháno 411,9 mg isonikotinoylchloridu hydrochloridu – 95% a 0,7 ml sušeného TEA. K této směsi byl během 20 min. přikapán roztok 100 mg Calixu A3 v 20 ml sušeného chloroformu. Poté byla celá reakční směs zahřívána pod refluxem po dobu 48 hodin.

Po této době byla reakční směs nalita do 150 ml vody a vodná fáze byla extrahována 30 ml DCM (3 x), pak byly spojené DCM extrakty promyty nasyceným roztokem NaHCO_3 100 ml a dále 200 ml vody a nakonec vysušeny MgSO_4

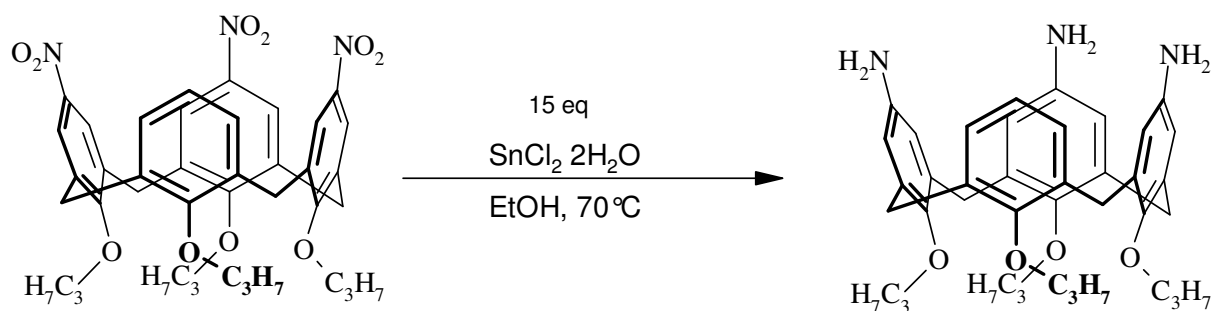
Filtrát byl odpařen do sucha hmotnost činila 196 mg. Produkt byl dále izolován preparativní TLC na silikagelu. Jako mobilní fáze byla použita směs (DCM : MeOH = 25 : 1). Produkt byl ze silikagelu uvolněn 40 ml DCM s přidávkem 10 ml MeOH, tato suspenze byla 10 minut na ultrazvukové lázni a poté zfiltrována a roztok odpařen do sucha. Bylo získáno 17,1 mg sklovité žluté látky.

3. Příprava trisubstituovaného derivátu calix[4]arenu v konické konformaci

3.1. Příprava 5,11,17-triamino-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arenu

(Calix T1)

Reakční schéma:



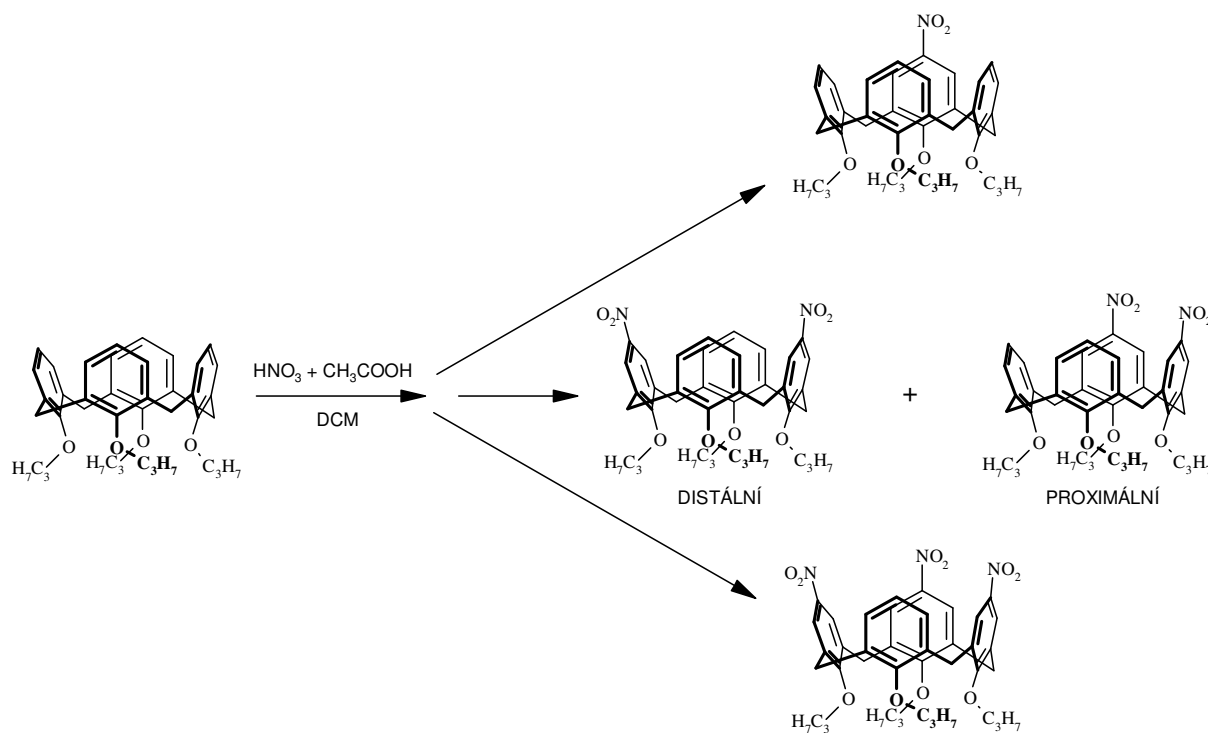
Do 50 ml varné baňky bylo vloženo 500 mg výchozího trinitroderivátu, který byl již k dispozici, dále 2,3 g $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a 50 ml ethanolu. Směs byla zahřívána při asi 70° C po dobu 3 dní, a poté byla vlita do 100 ml 1M NaOH pro odstranění přebytečného redukčního činidla. Vzniklá suspenze byla extrahována 40 ml DCM (3 x), spojené dichlormethanové extrakty byly promyty 150 ml vody a poté vysušeny pomocí MgSO_4 .

Po odfiltrování sušidla byl dichlormethan odpařen na vakuové rotační odparce. Takto bylo získáno 0,4 g tuhé tmavě hnědé látky, toto množství odpovídalo 91 % teoretického výtěžku.

Příprava trinitroderivátu použitého v 3.1.

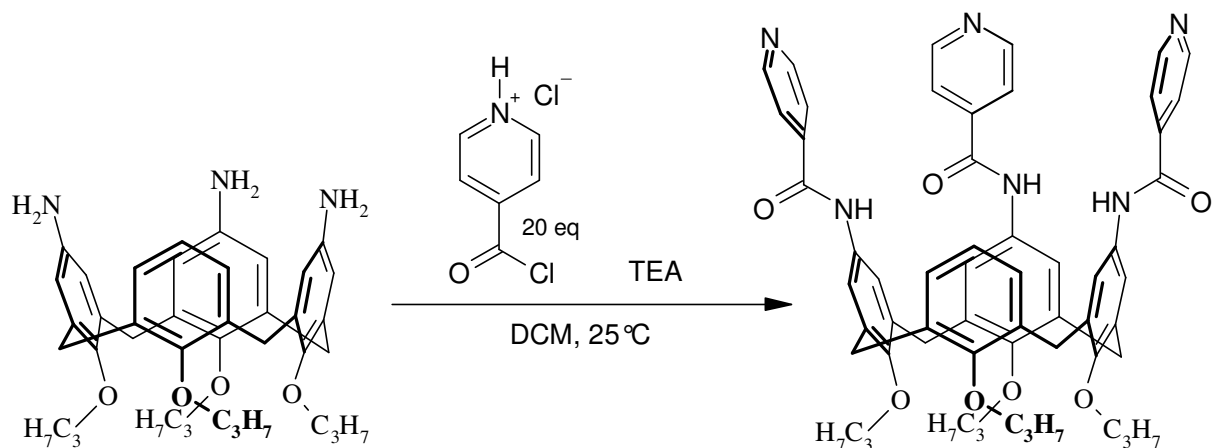
Stupeň nitrace a zastoupení jednotlivých derivátů při použití calix[4]arenu bez *tert*-butylových skupin na horním okraji, který nese pouze substituenty na spodním okraji, závisí na použitém nadbytku kyseliny dusičné, její koncentraci a rovněž na reakční době. Téměř vždy se však získá směs různě substituovaných derivátů (mononitro, distální a proximální dinitro a trinitro), které je nutné rozdělit pomocí sloupcové chromatografie.

Příklad vzniku parciálně substituovaných derivátů:



3.2. Příprava 5,11,17-tris(isonikotinoylamino)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]arenu (Calix T2)

Reakční schéma:



V 20 ml sušeného DCM bylo rozmícháno 558 mg isonikotinoylchloridu hydrochloridu a k této suspenzi bylo přidáno 0,9 ml TEA. Do této směsi byl během 15 min. přikapán roztok 100 mg Calixu T1 rovněž v 20 ml sušeného DCM. Roztok byl míchán za laboratorní teploty po dobu 5 dní.

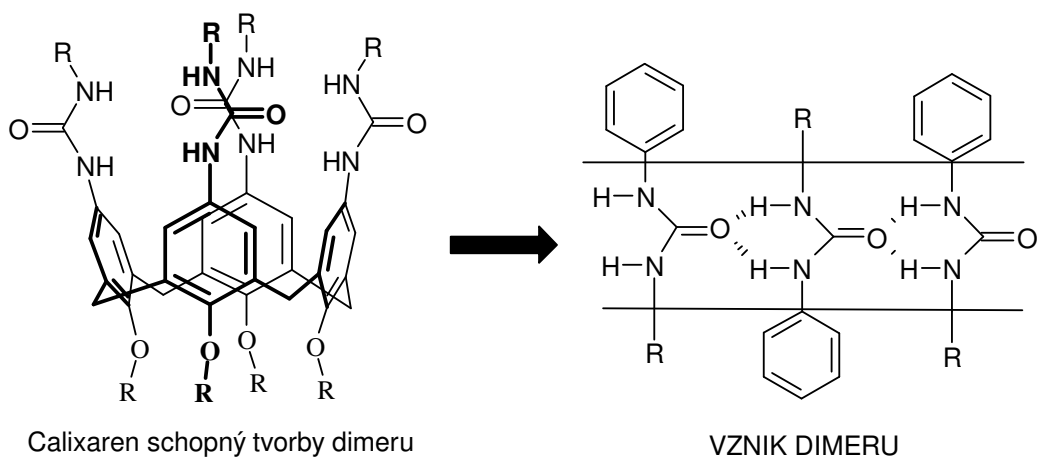
Poté byl roztok vlit do 150 ml vody, pro odstranění přebytku TEA a extrahován 40 ml DCM (3 x), spojené extrakty byly protřepány 40 ml roztoku NaHCO₃ (2 x) pro odstranění přebytečné kyseliny a nakonec promyty vytřepáním 200 ml vody a vysušeny pomocí MgSO₄.

Filtrát byl dále odpařen na vakuové rotační odparce a bylo získáno 240 mg tuhé látky. Produkt byl dále izolován pomocí PTLC (DCM : MeOH = 10 : 1). Ze silikagelu byl produkt, který byl nalezen v prvním pruhu za startem, vyextrahován pomocí 30 ml DCM s přídavkem 10 ml MeOH. Takto bylo získáno 56,1 mg čistého tmavě hnědého tuhého produktu, tj. 37,6 % teoretického výtěžku.

Jelikož při ověřování čistoty produktu pomocí ¹H-NMR analýzy bylo získáno složité spektrum tvořené asociátů a po přidavku CD₃OD se ukázalo spektrum náležící danému monomeru, byl produkt dále ještě ověřen hmotnostní spektrometrií. Z výsledků bylo zjištěno, že se jedná o čistý Calix T2.

Diskuze a výsledky:

V chemii calixarenů je již delší dobu známo, že kónické deriváty, které nesou na horním okraji čtyři N'-alkyl(aryl)-ureido skupiny, jsou schopny vytvářet dimerní kapsle. Asociáty jsou propojeny systémem vodíkových vazeb, jak je naznačeno na následujícím obrázku:

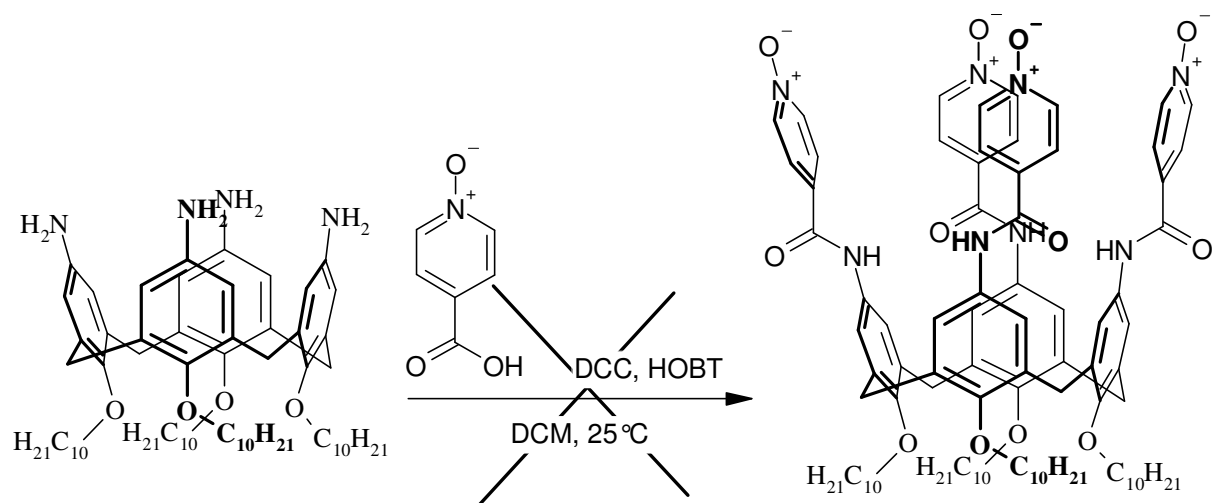


Ukázalo se, že podobné asociáty jsou schopny vytvářet také některé tetraamidy odvozené od calixarenu. Tvorba těchto asociátů se projevuje v ^1H – NMR spektrech vznikem shluku difuzních píků způsobených vzájemnou interakcí měřených molekul. Po přidání deuterovaného methanolu, který má vlastnost rušit vodíkové vazby, je možné získat ^1H – NMR spektrum příslušného monomeru. Takovéto chování bylo pozorováno u nově připraveného kónického 5,11,17,23-tetrakis(isonikotinoylamino)-25,26,27,28-tetradecyloxy-calix[4]arenu (D4) a jeho analogů s jinými alkoxy skupinami na spodním okraji. Bohužel se dosud nepodařilo definitivně prokázat, kolik monomerních jednotek asociát obsahuje.

Pro srovnání byla připravena také analogická sloučenina odvozená od pyridin-2-karboxylové kyseliny, tj. 5,11,17,23-tetrakis(pikolinoylamino)-25,26,27,28-tetradecyloxy-calix[4]aren (D6). Tato sloučenina, podobně jako již dříve připravený 5,11,17,23-tetrakis(nikotinoylamino)-25,26,27,28-tetradecyloxy-calix[4]aren, žádný asociát detekovatelný pomocí ^1H – NMR spektroskopie netvoří.

Další pozornost byla tudíž zaměřena na deriváty Calixu D4. Jako první byl připraven 5,11,17,23-tetrakis(*p*-nitrobenzoylamino)-25,26,27,28-tetradecyloxy-calix[4]aren (D5), který se derivátu D4 podobá zejména rozložením elektronové hustoty, vyplývající z podobných elektronových vlastností 4-pyridylového a 4-nitrobenzoového zbytku. V tomto případě opět ke vzniku pozorovatelných asociátů nedochází.

Zajímavé by bylo srovnání derivátu (D4) s odpovídajícím tetra-N-oxidem, který zcela mění rozložení elektronové hustoty na pyridinovém jádru. Pokus o jeho syntézu reakcí tetraaminu D3 s N-oxidem kyseliny isonikotinové se nezdařil:



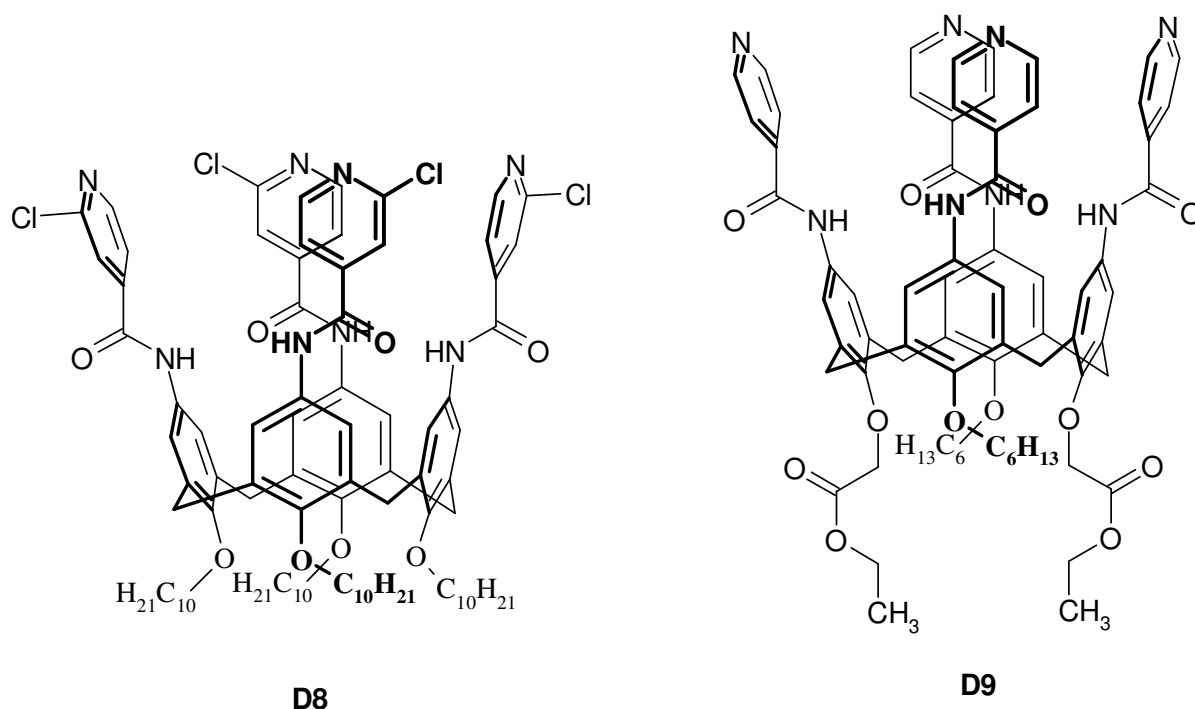
Jinou možností syntézy, dosud nevyzkoušenou, je převedení této kyseliny na chlorid a jeho reakce s tetraaminem D3 nebo oxidace již připraveného Calixu D4.

Dalším nově připraveným derivátem je 5,11,17,23-tetrakis(3-chlorisonikotinoylamino)-25,26,27,28-tetradecyloxycalix[4]aren (D7), který představuje analog substituovaný na pyridinovém jádru. Ani v tomto případě se vznik asociátu nepodařilo prokázat. Zde by mohla hrát významnou roli přítomnost chloru na pyridinovém jádru, což vede k vyšší sterické náročnosti vzniklé molekuly a tedy k obtížnější možnosti tvorby vzájemných asociátů.

Vedle derivátů v kónické konformaci byl připraven obdobný tetraamid v konformaci 1,3-střídavé - 5,11,17,23-tetrakis(isonikotinoylamino)-25,26,27,28-tetrahexyloxycalix[4]aren (A4). Kratší alkyl (hexyl) oproti decylu v případě kónického analoga, byl zvolen z důvodu vyšší reaktivity hexyljodidu a menší sterické náročnosti. Délka alkylu navíc při těchto studiích nehraje významnou roli, delší se volí zpravidla pouze z důvodu vyšší rozpustnosti v chlorovaných rozpouštědlech. Ukázalo se, že 1,3-střídavý derivát, který má na obou stranách skeletu pouze dva amidické zbytky, asociáty netvoří. Tento výsledek plně koresponduje i s výsledky, publikovanými pro výše zmíněné ureidoderiváty. Také v jejich případě 1,3-střídavý analog asociáty netvoří, což potvrzuje teorii, že ke vzniku složitějších supramolekulárních struktur dva substituenty nestačí.

Z tohoto důvodu byl připraven trisubstituovaný calixaren v kónické konformaci (T2) tj. 5,11,17-tris(isonikotinoylamino)-25,26,27,28-tetrapropoxycalix[4]aren, který nese na horním okraji tři substituenty stejné jako v případě Calixu (D4), který asociáty tvoří. Také v tomto případě se tvorba vzájemných asociátů potvrdila. Tato skutečnost potvrzuje, že pro tvorbu nadmolekulárních útvarů postačuje přítomnost tří substituentů, zatímco dva substituenty jsou příliš málo, jak se ukázalo u 1,3-střídavého analoga.

V současné době se pracuje na přípravě dvou dalších derivátů. Prvním je Calix (D8), která je obdobou Calixu (D7), ale obsahuje atom chloru namísto polohy 3- v poloze 2-. Cílem je zjistit, jaký vliv na tvorbu asociátů má poloha atomu chloru na pyridinovém jádru. Jelikož se doposud nepodařilo pomocí $^1\text{H-NMR}$ analýzy zjistit, kolik monomerních jednotek daný supramolekulární útvar obsahuje, bude nutné připravit také molekulu s různými substituenty na spodním okraji, které umožní jejich rozlišení v $^1\text{H-NMR}$ spektru. Proto zároveň probíhá příprava molekuly, která obsahuje v distální poloze dva hexylové zbytky a zbylé hydroxyly jsou alkylovány ethyl-bromacetátem, tj. 25,27-bis(ethoxykarbonylmetoxy)-26,28-dihexyloxyderivátu (D9).



Možné využití těchto látek

Sloučeniny, u kterých se potvrdila schopnost tvorby asociátů, ať se jedná o kapsli tvořenou dvěma molekulami nebo vyšší asociát, mohou být využity k ochraně málo stabilních látek nebo k ochraně reakce probíhající uvnitř asociátu, případně pro transport iontů nebo neutrálních molekul uzavřených v asociátu organickými membránami.

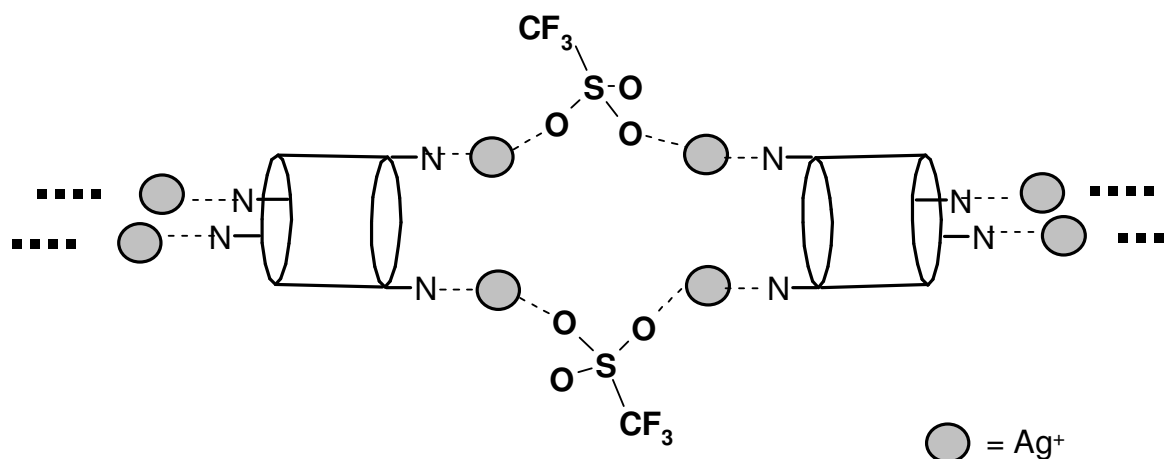
Všechny připravené látky (D4, D5, D6, D7, D8, D9, A4) ale mohou být využity také pro studium interakcí s kationty nebo anionty. V normálním, tedy základním stavu, by měly být tyto látky schopny zachytávat kationty. Tato možnost se nabízí díky přítomnosti terciárních

dusíků v pyridinovém jádru, které obsahují volné elektronové páry, jenž by měly být schopny vázat kationty pomocí elektrostatických sil. Nejčastěji používaným kationtem je stříbrný a zinečnatý kation. Vhodná sloučenina pro tyto interakce obsahující stříbrný kation je trifluormethylsulfonan (triflát) stříbrný $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$. Této látky se využívá zejména kvůli rozpustnosti i v jiných než polárních rozpouštědlech, a také proto, že tři atomy fluoru v aniontu zvyšují disociaci molekuly v roztoku.

Přítomnost amidické skupiny ale umožňuje také vázání anionů. Kdyby došlo k protonizaci dusíku v pyridinovém jádru, tato afinita k anionům by značně vzrostla. Protonizace pyridinu je navíc vratný proces, takže schopnost interagovat s anionty by mohla být řízena změnami pH. Naproti tomu, ireverzibilní alkylace pyridinu např. methyljodidem, by vedla ke vzniku stabilního methylpyridiniového kationtu a podle počtu přítomných pyridinů by tak vznikl několikanásobně nabitý kation. Způsob interakce s aniony bude opět na principu elektrostatických sil.

1,3-Střídavý derivát (A4) bude dále studován v pevné fázi. Pro podobné deriváty je typická tvorba nekonečných řetězců založených na interakci s vhodnými solemi, kdy atom dusíku interaguje s kationtem a řetězec bývá propojen vhodným aniontem. Již bylo popsáno několik krystalových struktur, kde vhodnou solí je opět triflát stříbrný $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$. Proto se v současné době provádí pokus o krystalizaci takového nadmolekulárního útvaru.

Schematické znázornění nekonečného řetězce v pevné fázi:



Použitá literatura:

- 1) Červinka, O. a kol.: *Chemie organických sloučenin – díl druhý*, SNTL-Nakladatelství technické literatury, Praha, 1985
- 2) Lhoták, P.; Stibor, I.: *Calix[n]areny a příbuzné molekuly*, in: *Molekulární design*, Vydavatelství VŠCHT, Praha 1997,
- 3) Gutsche, C.D.: *Calixarenes Revisited*, Monographs in Supramolecular Chemistry, Stoddart, J.F., Ed., The Royal Chemical Society, Cambridge, 1998
- 4) *Calixarenes 2001*, Asfari, Z.; Böhmer, V.; Harrowfield, J.; Vicens, J.; Eds., Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2001
- 5) Palmer, L. C.; Rebek, J. Jr.: The ins and outs of molecular encapsulation, *Org. Biomol. Chem.* 2004, 2(21), 3051
- 6) Kleina, C.; Graf, E.; Hosseini, M. W.; DeCian, A.; Fischer, J.: *Chem. Commun.*, 2000, 239
- 7) Budka, J.; Lhoták, P.; Stibor, I.; Sýkora, J.; Císařová, I.: *Supramol. Chem.* 2003, 15, 353