

Синтез азометиновых макроциклов конденсацией дикарбонильных соединений с диаминами без использования ионов металлов в качестве темплатных агентов

Н.Е.Борисова, М.Д.Решетова, Ю.А.Устынюк

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет
119992 Москва, Ленинские горы, факс (495) 939–2677

Рассмотрены различные стратегии синтеза макроциклических оснований Шиффа симметричной и несимметричной структуры в отсутствие ионов металлов. Проанализированы общие методы управления реакциями макроциклизации в условиях термодинамического и кинетического контроля. Обсуждены основные факторы, влияющие на структуру макроциклических азометинов.

Библиография — 215 ссылок.

Оглавление

I. Введение	843
II. Симметричные макроциклические основания Шиффа	844
III. Несимметричные макроциклические основания Шиффа	867
IV. Анионный темплатный эффект в синтезе макроциклических азометинов	874
V. Ациклические продукты конденсации дикарбонильных соединений с диаминами	878
VI. Заключение	881

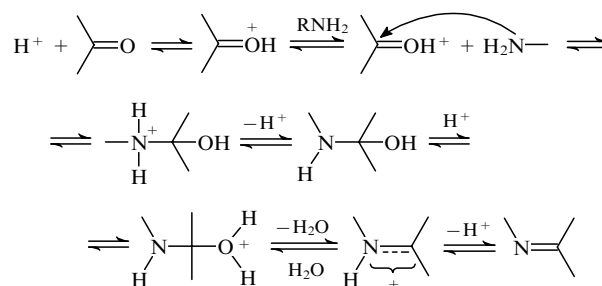
I. Введение

Основания Шиффа (азометины) — соединения, содержащие группу $RC=N$, — широко используются в органическом синтезе, например как промежуточные соединения при получении аминов. Некоторые азометины обладают высокой биологической активностью, в том числе противоопухолевой,^{1,2} бактерицидной³ и противовирусной.⁴ Основания Шиффа с дополнительными электронодонорными группами составляют важнейший класс гетерополидентатных лигандов, образующих моно- и полиядерные комплексы с металлами. Макроциклические азометины могут включать в свои полости ионы металлов большого радиуса, обладающих

высокими координационными числами, в том числе лантанидов и актинидов, а также образовывать би- и полиядерные комплексы, в которых два или большее число атомов металла расположены в одной полости в непосредственной близости друг от друга и которые характеризуются необычными магнитными свойствами⁵ и каталитической активностью.⁶ Некоторые комплексы азометинов обладают нелинейными оптическими свойствами,⁷ а сами макроциклические азометины склонны образовывать дискотические жидкие кристаллы.⁸ В последнее время было показано,⁹ что макроциклические основания Шиффа способны также распознавать и избирательно связывать анионы, выступая в качестве искусственных анионных рецепторов.

Наиболее общим методом получения азометинов является катализируемая кислотами конденсация карбонильных соединений с первичными аминами, открытая Шиффом¹⁰ в 1864 г. Классическая реакция Шиффа обычно протекает с высокими выходами (схема 1).

Схема 1



Поскольку все стадии в этой последовательности превращений обратимы, в термодинамически контролируемых условиях образуется равновесная смесь продуктов, что можно

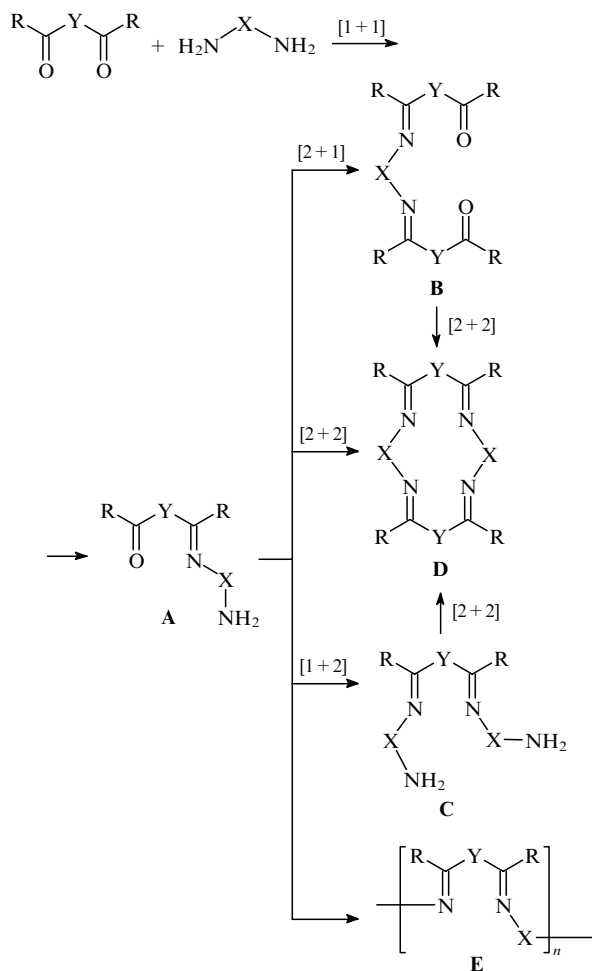
Н.Е.Борисова. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории ЯМР кафедры органической химии химического факультета МГУ. Телефон: (495) 939–2647, e-mail: borisova.nataliya@gmail.ru
Область научных интересов: дизайн макроциклов и их комплексов, моделирование ферментативных процессов и супрамолекулярная химия.
М.Д.Решетова. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (495) 939–2647, e-mail: mres@nmr.chem.msu.ru
Область научных интересов: металлоорганическая и координационная химия, химическое образование.
Ю.А.Устынюк. Доктор химических наук, профессор, заведующий той же лабораторией. Телефон: (495) 939–2677, e-mail: ustynyuk@nmr.chem.msu.ru
Область научных интересов: металлоорганическая и координационная химия, катализ, спектроскопия, квантовая химия и химическое образование.

Дата поступления 20 марта 2007 г.

рассматривать как динамическую комбинаторную библиотеку.¹¹ Понимание факторов, определяющих положения равновесий в этой системе, имеет ключевое значение для достижения хемоселективности.

Реакции дикарбонильных соединений с диаминами протекают существенно сложнее и могут приводить к большому набору циклических и ациклических продуктов конденсации (схема 2). Взаимодействие одной молекулы дикарбонильного соединения и одной молекулы диамина на первой стадии приводит к ациклическому продукту [1 + 1]-конденсации **A**, который далее может образовывать со второй молекулой дикарбонильного соединения [2 + 1]-продукт **B** или со второй молекулой диамина [1 + 2]-продукт **C**. Кроме того, соединение **A** способно циклизироваться в [2 + 2]-макроцикл **D** или поликонденсироваться в линейные олигомеры **E** различной молекулярной массы. В свою очередь, бисазометины **B** и **C** также могут давать макроциклический продукт [2 + 2]-конденсации **D** в последующей реакции с диамином или дикарбонильным соединением соответственно.

Схема 2



Стадия, определяющая скорость реакции, зависит от кислотности среды — это либо присоединение амина по двойной связи карбонильной группы в кислой среде, либо отщепление молекулы воды в нейтральной среде. Поэтому протодонорные свойства растворителя оказывают существенное влияние на состав продуктов, особенно при сборке больших циклов или при сложной геометрии исходных соединений.

Классическая схема совокупности реакций, происходящих при взаимодействии диаминов с дикарбонильными со-

единениями, представлена в нескольких обзорных работах (см., например,^{12,13}).

При синтезе макроциклов наиболее эффективный способ предотвращения поликонденсации — введение темплатного агента. Систематические исследования темплатного эффекта были начаты группой Буша^{14–17} в начале 1960-х годов. Темплатные агенты обычно подразделяют на несколько типов в зависимости от природы доминирующих взаимодействий с исходными соединениями (донорно-акцепторные, электростатические или гидрофобные взаимодействия, π,π-стэкинг, водородные связи). Более подробно с основными работами по темплатному синтезу можно ознакомиться в двух выпусках серии *Topics in Current Chemistry*.^{18,19} Анионный темплатный эффект обстоятельно рассмотрен в нескольких обзорных статьях,^{20–22} вошедших в специальный выпуск журнала *Coordination Chemistry Reviews*, а также в обзорах^{23,24}. Синтезу макроциклических оснований Шиффа в присутствии ионов металла и свойствам образующихся комплексов только за последние десять лет посвящено более десятка обобщающих исследований (см., например, обзоры^{13,25–28} и монографию²⁹). Наиболее подробно металл-темплатный синтез освещают работы Вигато с соавт.^{30,31} Недавно Сесслером с соавт.³² опубликован обзор по получению пирролсодержащих макроциклических оснований Шиффа различными методами.

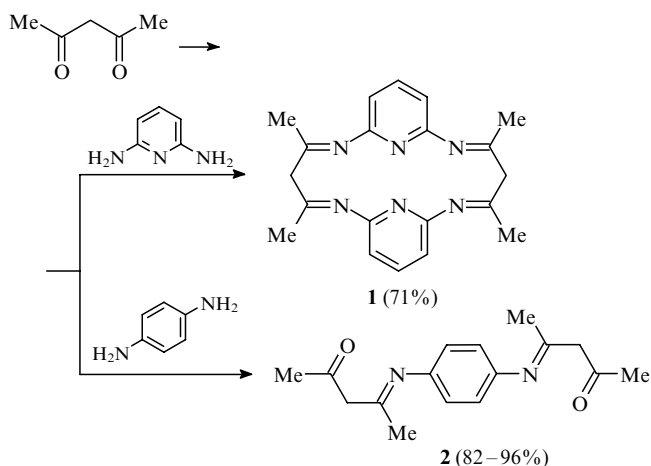
К настоящему времени наиболее изучен металл-темплатный синтез макроциклических оснований Шиффа. Однако этот метод имеет два существенных недостатка. Во-первых, при использовании дикарбонильных соединений и диаминов в качестве исходных компонентов обычно образуются комплексы симметричного строения, поэтому темплатный синтез непригоден для получения макроциклических оснований Шиффа несимметричной структуры. Во-вторых, он не позволяет получать соединения, свободные от металла. Селективное протекание конденсации в присутствии темплатного агента обеспечивается прочным закреплением иона металла в полости макроцикла. Во многих случаях деметаллирование комплекса удастся осуществить лишь с помощью одновременного восстановления иминогрупп до аминогрупп.

В последние два десятилетия значительные усилия исследователей направлены на разработку бестемплатных методов синтеза оснований Шиффа. В настоящем обзоре проанализированы основные подходы к синтезу макроциклических азометинов методом «самосборки» в отсутствие темплатных агентов. Представленный материал рассмотрен с других позиций, а также существенно дополнен и переработан по сравнению с данными, опубликованными ранее в нашем обзоре³³.

II. Симметричные макроциклические основания Шиффа

Для синтеза макроциклических оснований Шиффа симметричной структуры обычно используют реакции конденсации [n + n]-типа, где n = 2, 3 и 4.

Основания Шиффа, полученные из диаминов и карбонильных соединений алифатического ряда, малоустойчивы и легко гидролизуются. Такие макроциклические лиганды обычно синтезируют темплатным методом. Напротив, азометины, образующиеся из ароматических или гетероароматических диаминов и алифатических дикарбонильных соединений, обладают достаточной устойчивостью и могут быть выделены в виде свободных лигандов. Так, конденсация ацетилаcetона с эквимолярным количеством 2,6-диаминопиридина в метаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты приводит к соответствующему [2 + 2]-макроциклу **1**.³⁴



Продукт [2 + 1]-конденсации ацетилаcetона с *n*-фенилендиамином — соединение **2** — образуется с высоким выходом при использовании большого избытка дикарбонильного соединения.³⁵

Еще более устойчивые основания Шиффа образуются из алифатических или ароматических диаминов и дикарбонильных производных ароматического и гетероароматического рядов. Такие соединения чаще других используют в синтезе полидентатных лигандов реакциями «самосборки».

Дикетоны ароматического ряда обычно реагируют с алифатическими диаминами в этаноле в присутствии каталитических количеств кислоты с образованием соответствующих продуктов [2 + 2]-конденсации. Например, бензил взаимодействует с 1,3-диаминопропаном, образуя макроциклическое основание Шиффа **3**.³⁶

Использование в этой реакции ароматического диамина требует продолжительного кипячения и приводит не только к макроциклическому продукту [2 + 2]-конденсации **4**, но и к производному хиноксалина **5** — продукту конденсации по типу [1 + 1] (схема 3).³⁷

Состав продуктов, образующихся в реакциях дикарбонильных соединений с диаминами, определяется несколькими факторами, среди которых наиболее важным является природа исходных веществ. Варьируя концентрации и соотношение реагентов, растворитель, температуру и катализатор, удается, как правило, получать целевые продукты с хорошими выходами. Наиболее подробно изучены реакции

дикарбонильных соединений с алифатическими α,ω -диаминами, для которых выявлены условия синтеза стехиометрически контролируемых продуктов конденсации.

Две аминогруппы алифатического диамина, разделенные углеводородным мостиком, реагируют независимо друг от друга, и поэтому реакцию с их участием обычно не удается остановить на стадии образования нециклического продукта [1 + 1]-конденсации. В отсутствие солей металлов такие реакции, как правило, приводят к олигомерным соединениям,^{38,39} но при тщательном подборе растворителя, соотношения и концентраций реагентов все же удается получить преимущественно [2 + 2]-макроциклы.⁴⁰

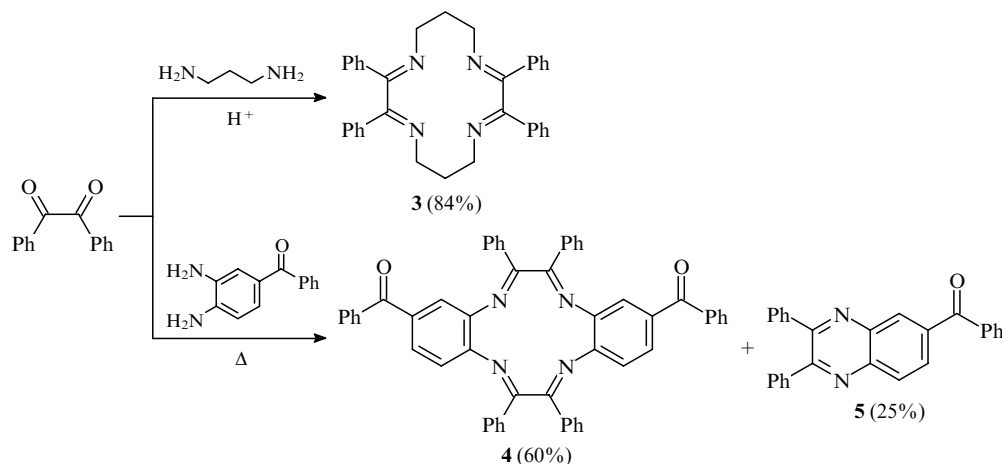
Для подавления межмолекулярных реакций, ведущих к олигомерам, обычно используют условия высокого разбавления (концентрация 10^{-2} – 10^{-3} моль $\cdot$ л $^{-1}$ и ниже) при стехиометрическом соотношении компонентов. Растворитель подбирают так, чтобы в нем хорошо растворялись исходные реагенты, а целевой продукт — плохо. Учитывая, что образующиеся макроциклические основания Шиффа менее полярны, чем исходные соединения, то чаще всего используют полярные растворители — метанол, этанол и ацетонитрил. Реакцию проводят либо при комнатной температуре в течение длительного времени (> 12 ч), либо при кипячении в течение 0.5–4 ч. Описано большое число примеров эффективных синтезов в этих условиях [2 + 2]-макроциклов на основе ароматических и гетероароматических дикарбонильных соединений. Состав продуктов реакции зависит в основном от природы ароматического ядра дикарбонильного соединения и наличия в нем заместителей, на него мало влияют геометрия и конформация реагирующих фрагментов.

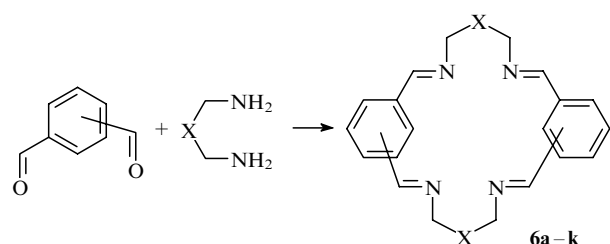
Ниже приведены реакции макроциклизации, систематизированные в соответствии с типом исходных дикарбонильных соединений.

1. Циклоконденсация диаминов с ароматическими дикарбонильными производными

Конденсация изофталевого и терефталевого альдегидов с диаминами в разбавленных растворах ($\sim 10^{-2}$ – 10^{-3} моль $\cdot$ л $^{-1}$) в низших спиртах или в ацетонитриле приводит к [2 + 2]-макроциклическим основаниям Шиффа **6a–k**. (Макроциклы на основе фталевого альдегида получают в основном темплатным методом.²⁹)

Схема 3





Соединение 6	X	Изомер	Выход, %	Ссылки
a	Отсутствует	1,3	88	41
b	CH ₂ NMeCH ₂	1,3	10	42
c	CH ₂ NHCH ₂	1,3	60–70	40
d	CH ₂ NHCH ₂	1,4	—	43
e	CH ₂ NTsCH ₂	1,3	87	42
f	(CH ₂ SCH ₂) ₂	1,3	71	41
g	(CH ₂ SCH ₂) ₂	1,4	48	44
h	1,2-C ₆ H ₄ (CH ₂ SCH ₂) ₂	1,3	86	45
i	1,2-C ₆ H ₄ (CH ₂ SCH ₂) ₂	1,4	96	45
j	1,3-Фенилен	1,3	—	46
k	1,3-Фенилен	1,4	—	43

По данным PCA, в кристалле молекулы таких макроциклов имеют конформацию лестничной ступеньки с параллельным расположением ароматических колец. Продукт [2 + 2]-конденсации изофталового альдегида с 1,3-бис(аминометил)бензолом — соединение **6j** — содержит две пары попарно параллельных ароматических колец, которые образуют полость внутри лиганда (рис. 1).⁴⁶ Азотметинозные группы в этом соединении находятся в *цис,транс*-конформации относительно ароматического цикла.

В отличие от нециклических алифатических диаминов, диаминоциклогексаны обладают достаточно жестко закрепленной конфигурацией. В *транс*-1,2-диаминоциклогексане обе аминогруппы находятся в экваториальных положениях, а двугранный угол H₂N–C–C–NH₂ близок к 60°. Поэтому

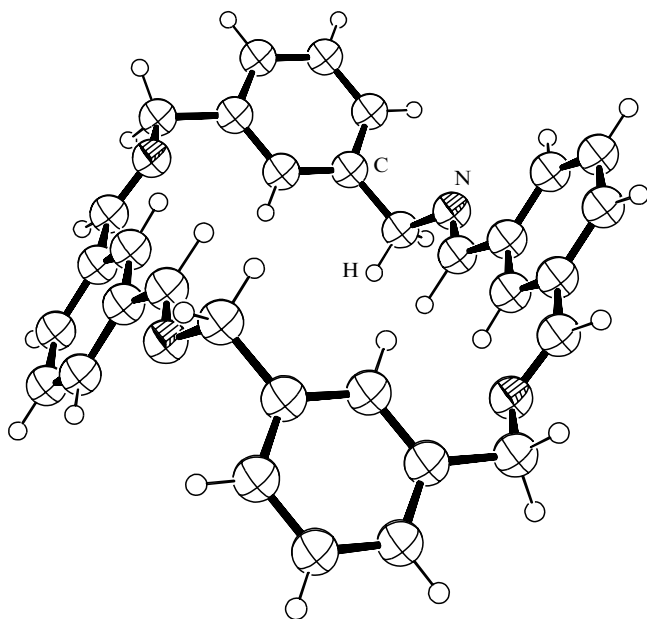
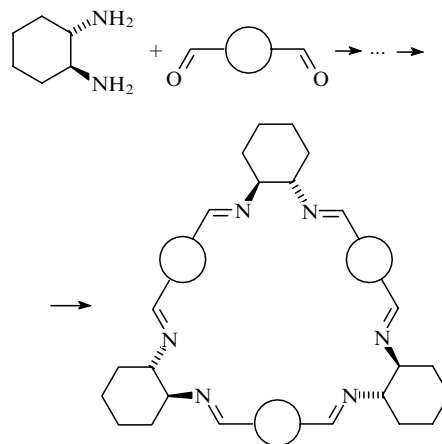
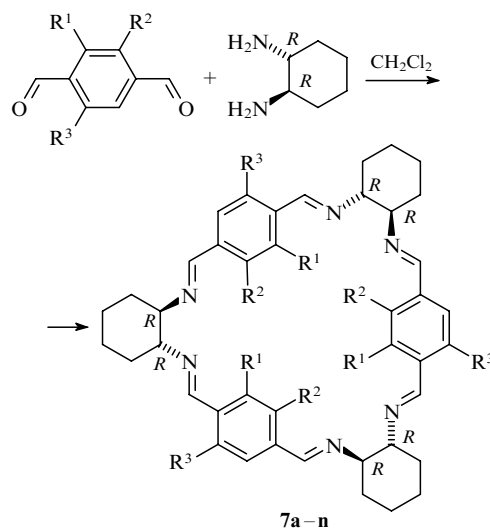


Рис. 1. Строение соединения **6j** по данным PCA.⁴⁶ (Изображения всех представленных в данном обзоре структур взяты из Кембриджской базы кристаллографических данных.)

транс-1,2-диаминоциклогексан в реакциях с дикарбонильными соединениями жесткой структуры и линейным расположением карбонильных групп ведет себя как почти плоский строительный блок, склонный к образованию [3 + 3]-макроциклов.

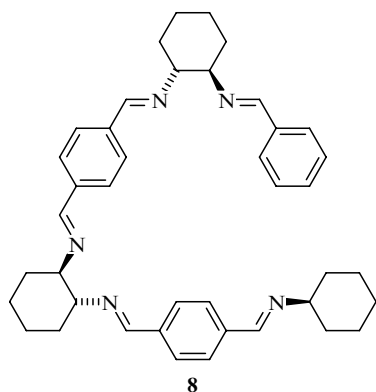


Например, взаимодействие *транс*-(*R,R*)-1,2-диаминоциклогексана с терефталевым альдегидом и его производными приводит к продуктам [3 + 3]-конденсации **7a–i**. Невысокие выходы некоторых макроциклов связаны с необходимостью многократного переосаждения полученных соединений для выделения аналитически чистых образцов, хотя выходы, определенные по спектральным данным, составляют не менее 80–85%.



Соединение 7	R ¹	R ²	R ³	Выход, %	Ссылки
a	H	H	H	90	47
b	H	Me	Me	97	48
c	H	OMe	OMe	90	48, 49
d	H	OEt	OEt	18	50
e	H	OPr ⁿ	OPr ⁿ	17	50
f	H	OBu ⁿ	OBu ⁿ	32	50
g	H	OBn	OBn	23	50
h	H	OCH ₂ C ₆ H ₄ F-4	OCH ₂ C ₆ H ₄ F-4	29	50
i	OMe	OMe	H	25	49
j	H	OMe	Et	8	50
k	H	OMe	Bu ⁿ	13	50
l	H	OMe	Bn	15	50
m	H	OMe	(CH ₂) ₂ OMe	5	50
n	H	OMe	Me	46	50

Использование малополярного апротонного растворителя (хлористого метилена) позволило проводить реакции при высоких концентрациях реагентов (~ 0.1 моль $\cdot$ л $^{-1}$) и при этом избежать олигомеризации. По данным расчетов методом молекулярной механики, положение конформационного равновесия для модельного соединения **8**, отличающегося от макроциклов **7** отсутствием одной азометиновой группы, благоприятно для замыкания [3+3]-макроцикла.⁴⁷ По-видимому, формирование циклической структуры осуществляется именно из такой конформации ациклического [3+3]-предшественника.



По данным РСА соединения **7a**, фрагменты циклогексана в молекулах [3+3]-азометиннов находятся в одной плоскости, в то время как бензольные кольца расположены практически перпендикулярно к ней и образуют трехгранную призму (рис. 2).^{47, 51}

Подробное изучение данной реакции с использованием серии 2,5-дизамещенных терефталевых альдегидов показало, что их конденсация с *транс*-(*R,R*)-1,2-диаминоциклогексаном происходит стереоспецифично и приводит только к одному из двух возможных стереоизомерных макроциклов. В результате образуются только высокосимметричные продукты [3+3]-конденсации **7j–n**.⁵⁰

Реакция с *транс*-(*R,R*)-1,2-диаминоциклогексаном была успешно распространена и на другие ароматические дикарбонильные соединения, содержащие формильные группы в *пара*-положении друг к другу. Так, [3+3]-макроциклы **9** получены с выходами от умеренных до количественных.

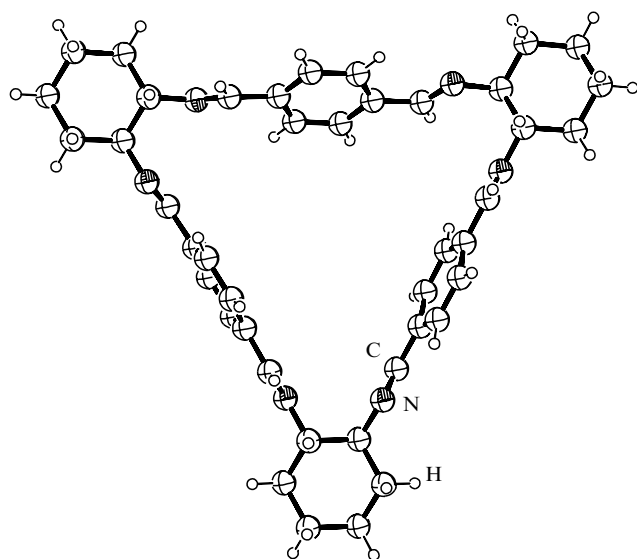
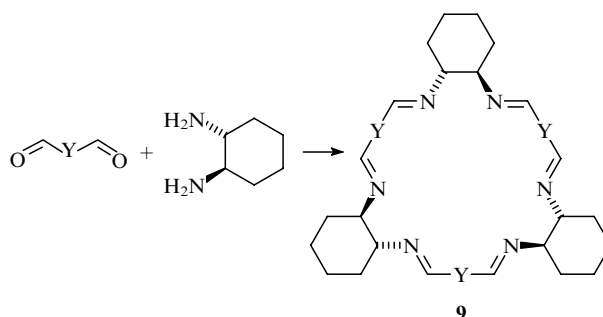
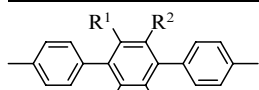
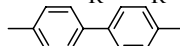
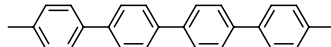
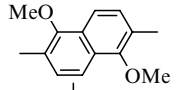
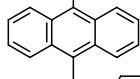
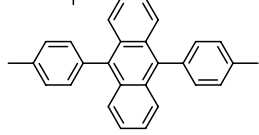
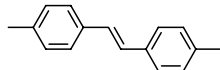
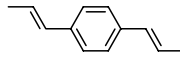
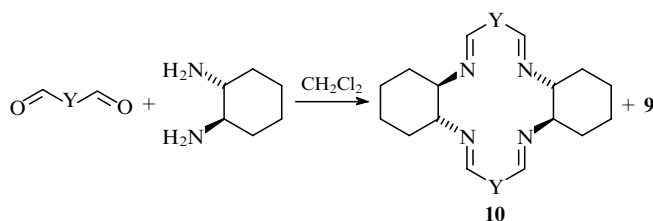


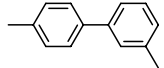
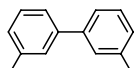
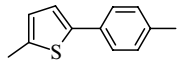
Рис. 2. Структура [3+3]-азометина **7a**.⁴⁷

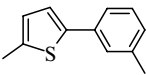
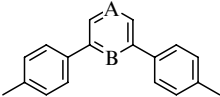
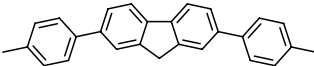
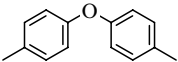
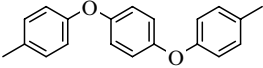
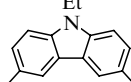


Y	Выход, %	Ссылки
	R ¹ = H, R ² = Me 18 R ¹ = R ² = F 55 R ¹ = R ² = H 99	52 53 54
	32–67	54, 55
	57	52
	14	52
	80	54
	99	55
	68	55
	58	55

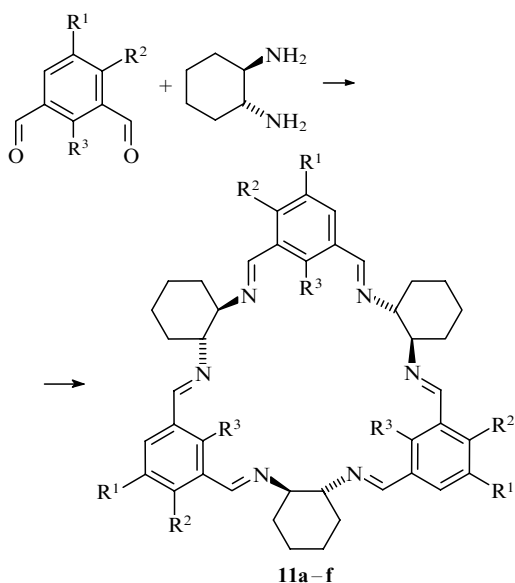
Рассматривая результат макроциклизации в контексте геометрии исходных соединений (геометрический подход), можно заключить, что изменение взаимной ориентации карбонильных групп в диальдегиде должно определять направление процесса. И действительно, отклонение угла между формильными заместителями от 180° приводит к тому, что в реакциях таких диальдегидов с *транс*-(*R,R*)-1,2-диаминоциклогексаном образуется смесь циклических соединений **9** и **10**, а основными продуктами реакции становятся [2+2]-макроциклы.



Y	10:9	Выход 10, %	Ссылки
	97:3	67	53
	98:2	72	53
	95:5	72	53

Y		10:9	Выход 10, %	Ссыл- ки
	98:2	66	53	
	A = B = CH	90:10	79	53
	A = N, B = CH	90:10	78	53
	A = CH, B = N	88:12	81	53
		85:15	34	53
		—	42	52
		—	68	56
		—	42	56
		—	30	48

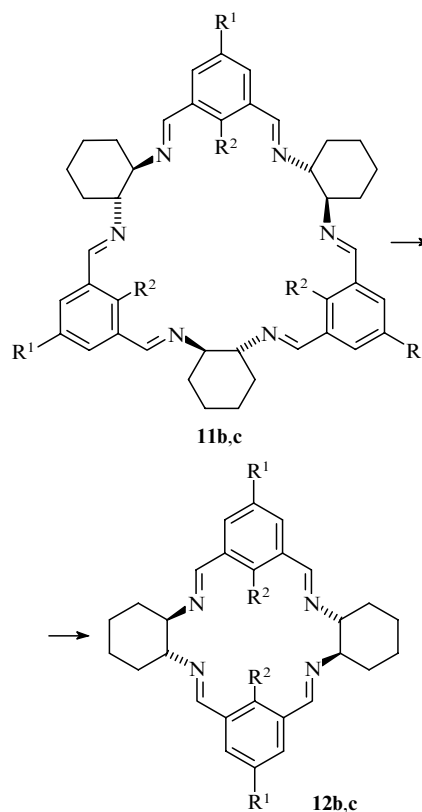
В то же время конденсация замещенных изофталевых альдегидов, в которых взаимное расположение карбонильных групп, казалось бы, препятствует образованию [3+3]-макроциклов, с *транс*-(*R,R*)-1,2-диаминоциклогексаном в концентрированных (0.1 моль · л⁻¹) растворах в хлористом метиле приводит к [3+3]-макроциклическим азометинам **11a–f** с хорошими выходами.



Соедине- ние 11	R ¹	R ²	R ³	Выход, %	Ссылки
a	H	H	H	90	47
b	Me	H	H	75	48, 49
c	H	H	Me	67	48
d	OMe	OMe	OMe	70	48
e	Me	OH	H	78	57
f	Me	H	OTs	59	50

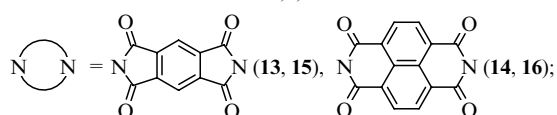
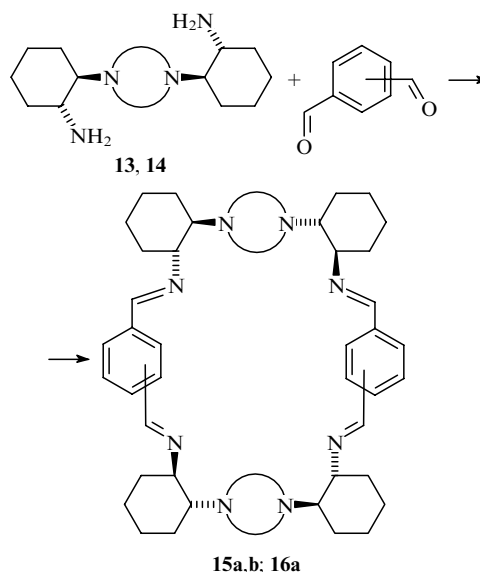
В данных условиях [3+3]-макроциклические продукты **11** образуются при кинетическом контроле реакции, но одновременно с ними в реакционной смеси присутствуют и продукты термодинамического контроля — [2+2]-основания Шиффа. Последние детектировались в масс-спектрах ESI (electrospray ionisation) реакционной массы при синтезе соединений **11b,c**.⁴⁸ Кроме того, было установлено, что при

продолжительном (12–72 ч) кипячении в хлористом метиле продукты [3+3]-конденсации могут перегруппировываться в соответствующие [2+2]-макроциклы **12b,c** с количественным выходом.⁴⁸



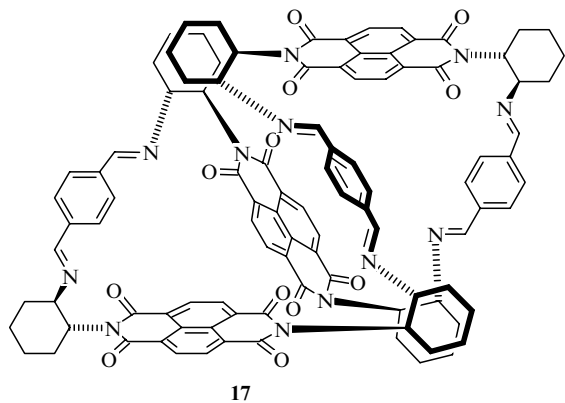
R¹ = Me, R² = H (**b**); R¹ = H, R² = Me (**c**).

При взаимодействии тетрааминов **13**, **14** с ароматическими дикарбонильными соединениями такой геометрический подход не работает. Так, в реакции диамина **13** с изо- и терефталевыми альдегидами образуются продукты [2+2]-конденсации **15a** и **15b** соответственно.⁵⁸

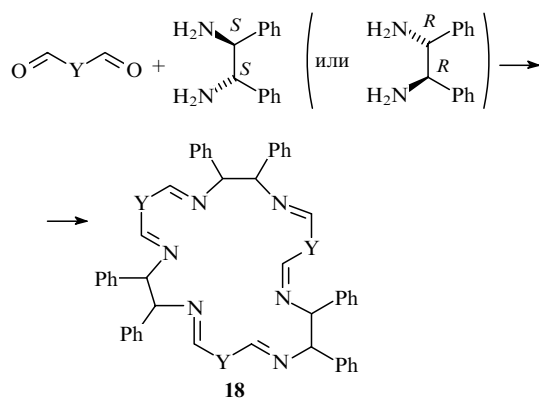


1,3-изомеры (**a**), 1,4-изомеры (**b**).

Однако при взаимодействии близкого по геометрии диамин **14** с терефталевым альдегидом получен продукт [3+3]-конденсации **17**, в то время как изофталевый альдегид образует, как и ожидалось, [2+2]-макроцикл **16a**.⁵⁸ Данные молекулярного моделирования (методом РМЗ) показывают, что молекула продукта [3+3]-конденсации **17** принимает конформацию, похожую на цифру «8», за счет π, π -стэкинг-взаимодействия бензольного кольца терефталевого фрагмента с нафталиновой системой.⁵⁸ Возможно, именно это взаимодействие и определяет направление реакции.



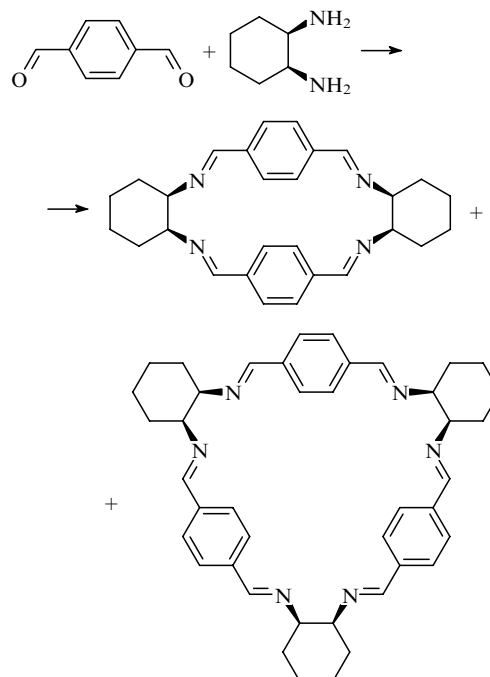
Стереοизомерные (*R,R*)- и (*S,S*)-1,2-диамино-1,2-дифенилэтаны содержат два объемных бензольных кольца, которые служат «конформационными якорями». Эти заместители достаточно жестко закрепляют взаимное расположение аминогрупп, угол между которыми, как и в *транс*-1,2-диаминоциклогексанах, близок к 60°. Поэтому реакции этих диаминов с дикарбонильными соединениями протекают аналогично реакциям *транс*-1,2-диаминоциклогексанов. Например, при взаимодействии с изофталевым или терефталевым альдегидами в хлористом метиле при комнатной температуре они образуют [3+3]-макроциклы **18**.⁴⁹



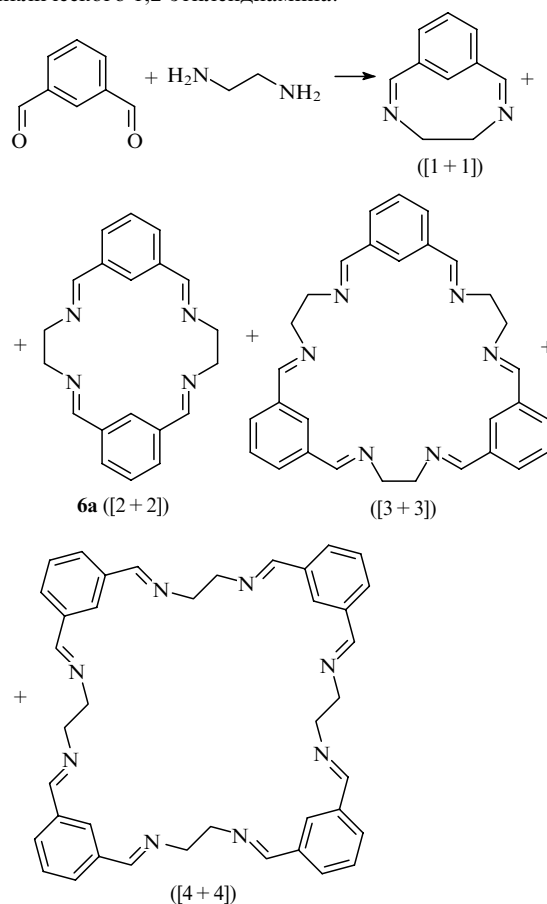
Y	Стереоконфигурация	Выход, %
	<i>S,S</i>	17
	<i>R,R</i>	19
	<i>S,S</i>	20

Изучение поведения [3+3]-макроциклов **18** показало, что в растворах в хлороформе они разрушаются с образованием олигомерных продуктов конденсации. По всей видимости, [3+3]-азометины образуются в условиях кинетического контроля, а олигомеры — в условиях термодинамического контроля. Нельзя исключить, что термодинамическую устойчивость определяет эффект сольватации, т.е. она зависит от природы растворителя.

Аминогруппы в *цис*-1,2-диаминоциклогексанах занимают экваториальное и аксиальное положения. Такое изменение геометрии приводит к изменению реакционной способности диамин по отношению к дикарбонильным соединениям. *цис*-1,2-Диаминоциклогексан, в отличие от *транс*-изомера, в реакции с терефталевым альдегидом дает, по данным масс-спектрометрии, смесь продуктов [2+2]- и [3+3]-конденсации со значительным преобладанием последнего.⁵⁹



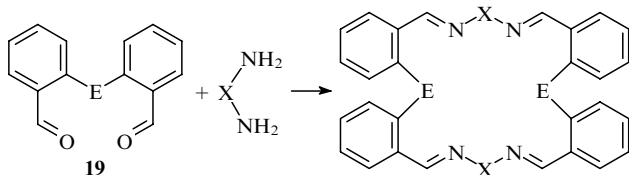
Образование сложных смесей возможно и в случае ациклического 1,2-этилендиамин.



В работе⁶⁰ методом масс-спектрометрии FD (FD — field desorption) было показано, что при реакции изофталового альдегида с этилендиамином в метаноле образуется комбинаторная библиотека продуктов [1 + 1]-, [2 + 2]-, [3 + 3]- и даже [4 + 4]-конденсации.

В то же время при взаимодействии этих исходных реагентов в ацетонитриле получается единственный продукт реакции — [2 + 2]-макроцикл **6a** (см. выше). Возможно, что замена апротонного ацетонитрила на протонодонорный метанол приводит к ускорению процесса конденсации и, как следствие, к уменьшению селективности реакции.

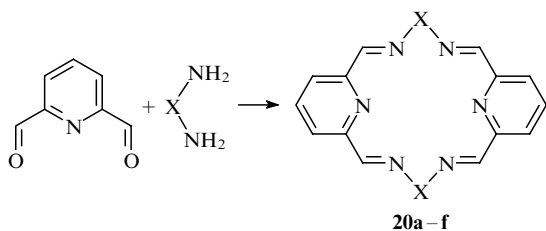
Дикарбонильные производные, содержащие несколько бензольных колец, в том числе соединенных через гетероатомы, реагируют аналогично моноциклическим соединениям. Например, реакция бис(2-формилфенил)халькогенидов **19** (E = Se, Te) с алифатическими диаминами в кипящем ацетонитриле приводит к соответствующим макроциклическим основаниям Шиффа.^{61, 62}



E = Se, Te; X = (CH₂)_n (n = 3, 6) (выход для E = Se 61%), CH₂CHMe (71%), (CH₂)₂NH(CH₂)₂ (32%), CH₂(CH₂NHCH₂)₂CH₂ (60%).

2. Циклоконденсация диаминов с дикарбонильными производными пиридина

Дикарбонильные производные пиридина в целом весьма реакционноспособны в процессах нуклеофильного присоединения по карбонильной группе вследствие электроакцепторного характера пиридинового кольца. Благодаря этому они активно образуют основания Шиффа, однако селективность таких реакций обычно невелика. Описано относительно немного примеров селективного образования макроциклических систем из дикарбонильных производных пиридина в отсутствие темплатных агентов, в то время как продукты их темплатной конденсации в присутствии ионов металла широко известны.¹³ Диформилпиридины, как правило, реагируют с различными диаминами в разбавленных растворах в ацетонитриле, реже в метаноле, образуя [2 + 2]-макроциклы **20a–f** с удовлетворительными выходами.



Соединение 20	X	Растворитель	Выход, %	Ссылки
a	(CH ₂) ₃	MeCN	62	63
b	CH ₂ C≡CCH ₂	MeOH	86	64
c	(CH ₂) ₂ NMe(CH ₂) ₂	MeCN	60	42
d	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂	MeCN	60–70	40, 43
e		MeOH	45	65
f		—	—	66

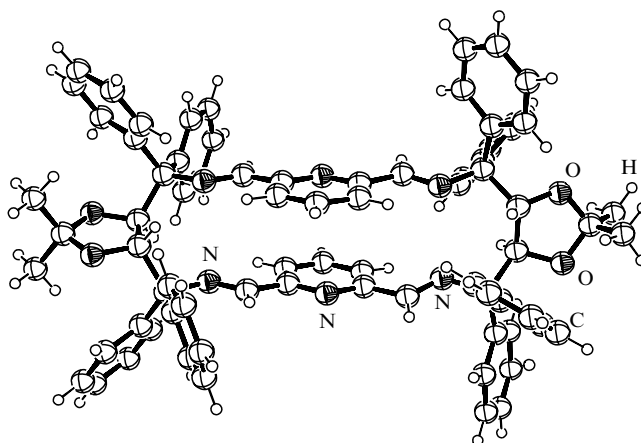
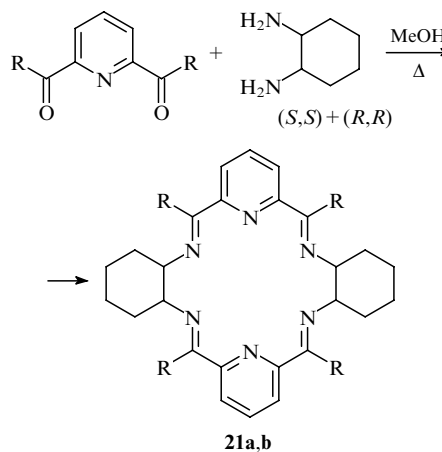


Рис. 3. Строение [2 + 2]-макроцикла **20f**.⁶⁶

Сведения о пространственной структуре макроциклических оснований Шиффа на основе производных пиридина крайне скудны. По имеющимся данным, в молекуле [2 + 2]-макроцикла **20f**, синтезированного из 2,6-диформилпиридина и *транс*-4,5-бис[(1-амино-1,1-дифенил)метил]-2,2-диметилдиоксолана, два пиридиновых кольца связаны друг с другом π,π-стэкинг-взаимодействием и расположены на расстоянии 3.3 Å (рис. 3).⁶⁶ Азотетимовые группы макроцикла находятся в *транс,транс*-конформации, образующаяся в результате полость имеет липофильный характер.

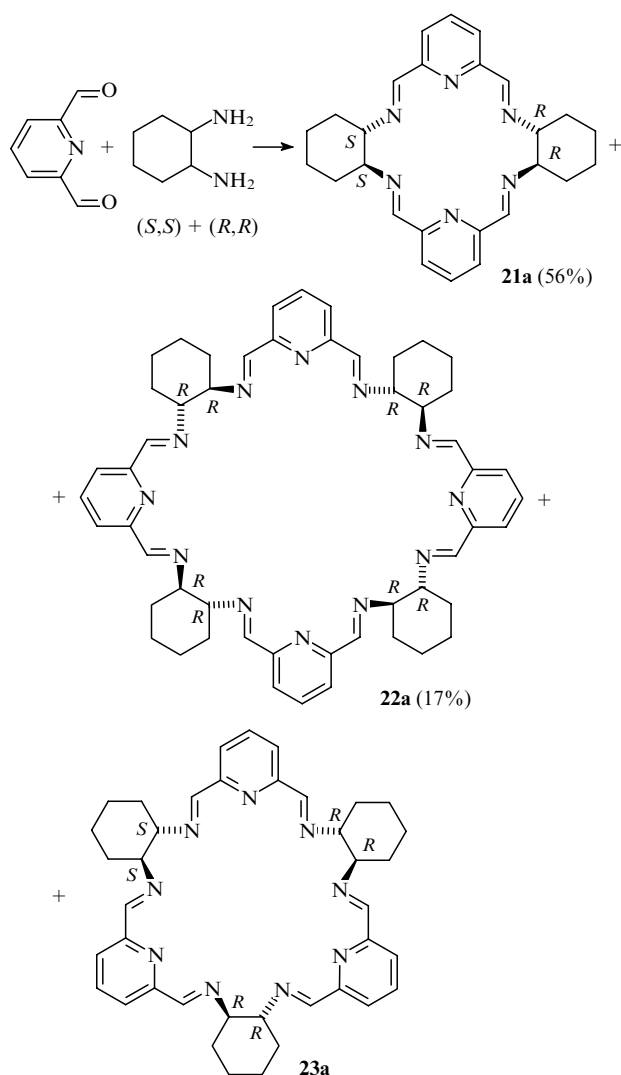
При конденсации *транс*-1,2-диаминоциклогексана с 2,6-диформил- или 2,6-диацетилпиридином (кипение в метаноле) [2 + 2]-макроциклические основания Шиффа **21a, b** получаются как в разбавленных, так и в концентрированных растворах.⁶⁷



R = H (**a**, 68%), Me (**b**, 57%).

Подробное исследование этой реакции на примере диформилпиридина и рацемического *транс*-диамина показало, что образуется смесь продуктов [2 + 2]- (**21a**) и [4 + 4]-конденсаций (**22a**),⁶⁸ которые были выделены и охарактеризованы различными физико-химическими методами, а также [3 + 3]-макроцикл **23a**, зафиксированный методом ЯМР. Образование макроциклов, диастереомерных макроциклам **21a**, **22a** и **23a**, отмечено не было. Самоорганизация ахирального и рацемического исходных соединений приводит даже в случае [4 + 4]-макроциклизации к единственному стереоизомеру.

При взаимодействии 2,6-диформилпиридина с *транс*-(*R,R*)-1,2-диаминоциклогексаном также образуется смесь продуктов [2 + 2]-, [3 + 3]- и [4 + 4]-конденсации, однако со значительным преобладанием продукта конденсации по [3 + 3]-типу.⁶⁸



Структура [2+2]-макроциклов **21** с *транс*-(*R,R*)-1,2-диаминоциклогексановыми фрагментами существенно отличается от структуры азометинов, содержащих фрагменты алифатических диаминов, за счет большей геометрической жесткости циклогексанового кольца. Молекула макроцикла **21b** имеет конформацию лестничной ступеньки с копланарными пиридиновыми кольцами (рис. 4).⁶⁷ Пиридиновые атомы азота оказываются сближены на 3.6 Å, благодаря тому что все азометиновые группы находятся в *транс,транс*-конформации.

Взаимодействие *o*-фенилендиамин с дикарбонильными производными пиридина в присутствии серной кислоты

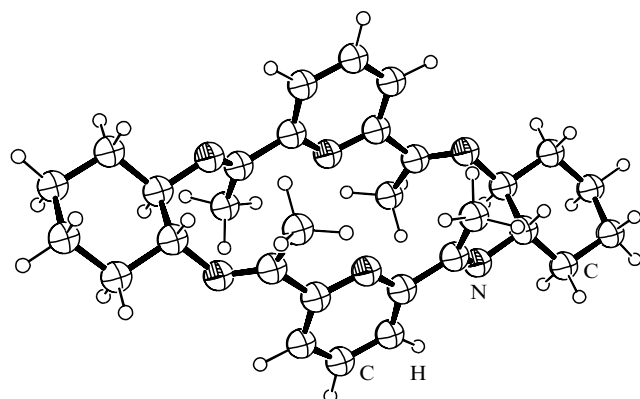
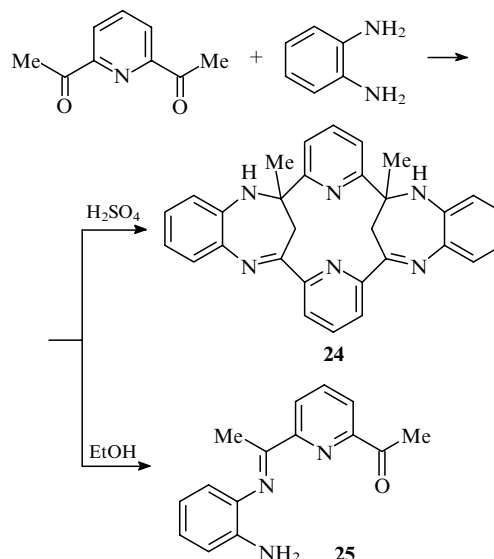


Рис. 4. Структура [2+2]-макроцикла **21b**.⁶⁷

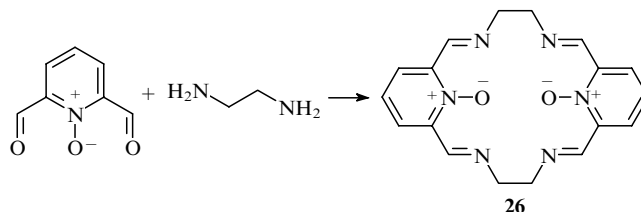
также приводит к образованию макроциклов. Первоначально продукту конденсации 2,6-диацетилпиридина с *o*-фенилендиамином приписывали строение [2+2]-макроцикла.⁶⁹ Но при более детальном исследовании реакции выяснилось, что в этом случае вслед за замыканием макроцикла в нем протекает внутримолекулярное алкилирование по связи C=N и образуется продукт **24**.⁷⁰



В отсутствие кислоты дикарбонильные производные пиридина в реакциях с *o*-фенилендиаминами ведут себя аномально. Так, 2,6-диацетилпиридин в отсутствие кислотного катализатора реагирует с *o*-фенилендиамином в этиловом спирте с образованием только продукта [1+1]-конденсации **25**, который не вступает в дальнейшее взаимодействие ни с дикарбонильным соединением, ни с диаминном.⁷⁰

Объяснить такую инертность бифункционального производного можно, например, с позиции электроноакцепторных свойств пиридинового кольца. Поскольку в образующихся [1+1]-основаниях Шиффа типа **25** в цепь прямого полярного сопряжения с аминогруппой включена и карбонильная группа, реакционная способность каждой из них заметно понижается.

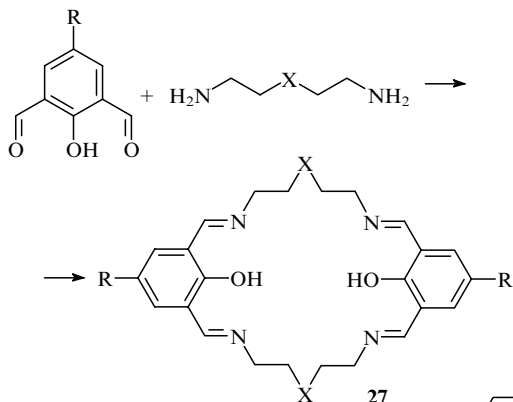
С этой точки зрения представляет несомненный интерес изучение поведения в аналогичных условиях *N*-оксида 2,6-диформилпиридина. Однако для этого соединения известна лишь реакция с 1,2-этилендиамином, которая протекает при кипячении в метаноле и приводит к [2+2]-макроциклу **26**.⁷¹



3. Циклоконденсация диаминов с дикарбонильными производными фенолов и их тиоаналогов

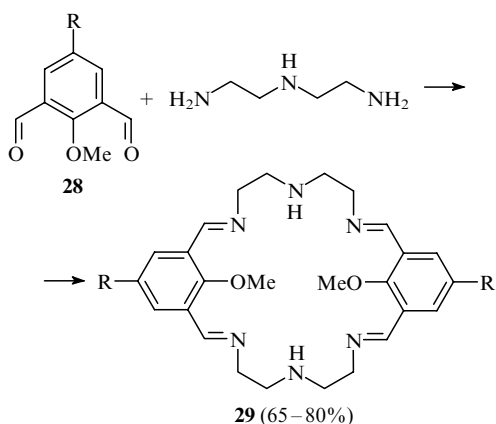
Наиболее изучены реакции диаминов с дикарбонильными производными фенолов. Наличие в молекуле протондонорной гидроксильной группы приводит к тому, что такие дикарбонильные соединения способны катализировать собственную конденсацию с диаминными. Хотя кислотность дикарбонильных производных фенолов не слишком высока (pK_a салицилового альдегида составляет 8.37),⁷² автокаталитические реакции производных фенолов с диаминными в спиртах протекают легко. Соответствующие макроциклы образуются с высокими выходами, хотя с низкой селектив-

ностью. В случае длинноцепочечных алифатических и гетероалифатических диаминов реакция с 4-замещенными 2,6-диформилфенолами гладко протекает в разбавленных ($\sim 10^{-2}$ моль $\cdot$ л $^{-1}$) метанольных или этанольных растворах и приводит с количественными выходами к [2+2]-макроциклическим основаниям Шиффа **27**.^{73–79}



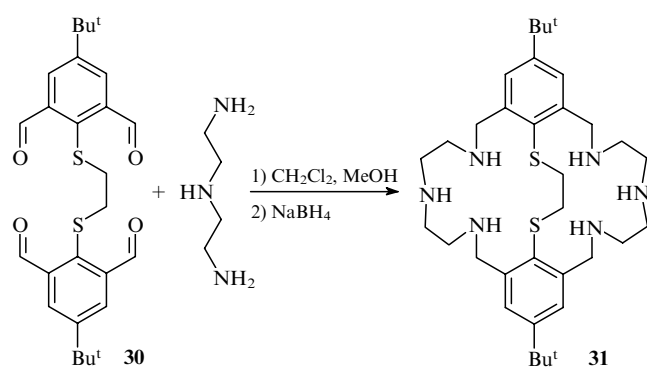
R = Cl, Me; X — отсутствует,⁷³ NH,^{74, 75} S,^{75, 76} O(CH₂)₂O,^{76, 78} O(CH₂CH₂O)₂,⁷⁶ NHC(O)C(O)NH.⁷⁹

Как было показано ранее (см. раздел II.1), дикарбонильные производные простых эфиров фенолов реагируют подобно бензольным аналогам, не содержащим группу OR. Этим они принципиально отличаются от производных самих фенолов. Однако при взаимодействии 2,6-диформиланизолов **28** с диэтилентриамином образуются [2+2]-макроциклические основания Шиффа **29**.⁸⁰

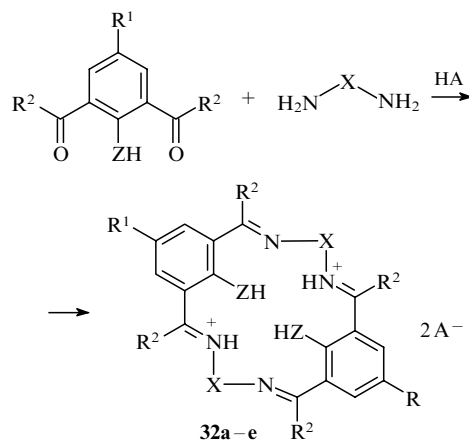


R = Br, Cl, Me, OMe.

Конденсация протекает легче, если два дикарбонильных фрагмента связаны в одну молекулу мостиком подходящей длины. Например, диэтилентриамин реагирует с бисульфидом **30** с образованием соответствующего макробициклического основания Шиффа, которое было восстановлено до соответствующего полиамина **31** с общим выходом $> 90\%$.⁸¹

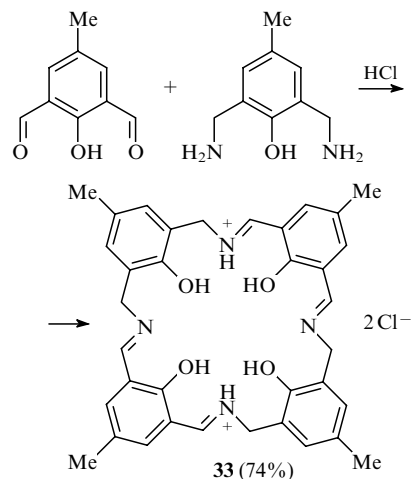


В стандартных условиях (нагревание в спиртах) дикарбонильные производные фенолов не образуют макроциклических оснований Шиффа при взаимодействии с этилен- и пропилендиаминами.^{41, 43} Однако их можно получить, проводя реакцию в разбавленных метанольных растворах ($\sim 10^{-2}$ моль $\cdot$ л $^{-1}$) в присутствии двух эквивалентов сильной протонной кислоты (HBr). Образующиеся макроциклические [2+2]-основания Шиффа **32a–f** были выделены в виде солей.^{82, 83}



Соединение 32	X	R ¹	R ²	Z	A
a	(CH ₂) ₂	Me	H	O	Br
b	(CH ₂) ₂	Bu ^t	Me	O	Br
c	(CH ₂) ₃	Me	H	O	Br
d	(CH ₂) ₃	Me	Me	S	Br
e	CH ₂ CH(OH)CH ₂	Me	H	S	Br
f	(CH ₂) ₄	Me	H	O	ClO ₄

Структура дикатионов **32a–e** зависит от числа атомов (n) углерода в алифатических α, ω -диаминах. При $n = 2$ или 4 молекулы принимают конформацию лестничной ступени, как, например, в макроцикле **32f** (R¹ = Me, R² = H, Z = O, X = (CH₂)₄, A = ClO₄), образованном 1,4-диаминобутаном (рис. 5,а).⁸⁴ В случае нечетного числа атомов углерода ($n = 3$) макроцикл **32c** имеет вид «подковы» за счет сближения двух ароматических колец фенольных фрагментов на расстояние 3.6–4.1 Å (рис. 5,б).^{85, 86} В условиях кислотного катализа протекает и взаимодействие 2,6-бис(аминометил)-4-метилфенола с 4-метил-2,6-диформилфенолом, приводящее к [2+2]-макроциклу **33**.⁸⁷



Тиокарбогидразид ведет себя в реакциях с дикарбонильными соединениями аналогично алифатическим диаминам. Например, при конденсации с эквимольным количеством

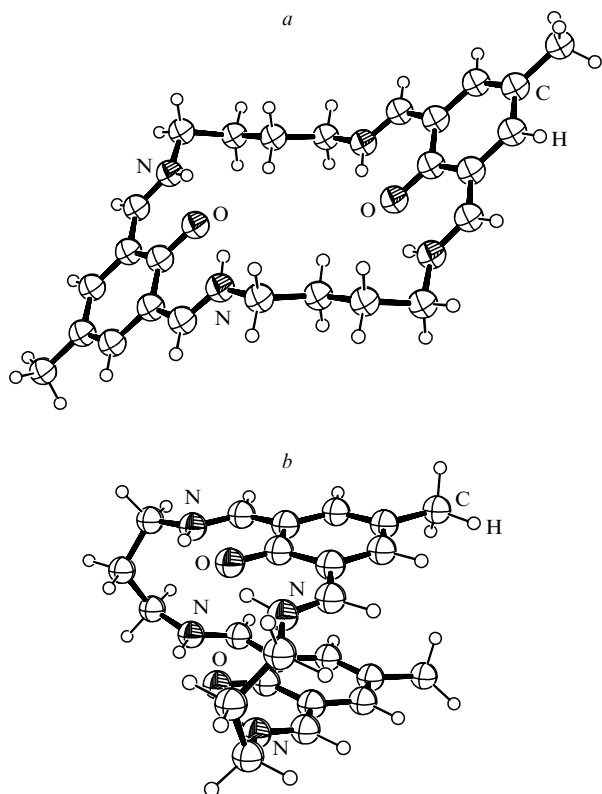
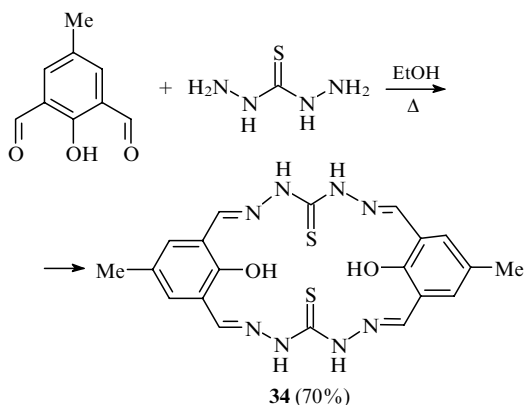


Рис. 5. Молекулярные структуры дважды протонированных макроциклов **32f** (a)⁸⁴ и **32c** (b).⁸⁵

4-метил-2,6-диформилфенола в кипящем этаноле он образует [2 + 2]-макроцикл **34**.⁸⁸



Замена этанола на хлористый метил в реакции дикарбонильных производных фенолов с 1,2-диаминоалканами приводит к низшим циклоолигомерам. Как отмечалось во Введении, при проведении реакции в кислой среде лимитирующей стадией образования азометинов является присоединение амина по карбонильной группе. Поэтому замена полярного этанола, хорошо сольватирующего протон, на менее полярный апротонный растворитель, который препятствует диссоциации гидроксигруппы фенола, является удачным решением.

Реакция 4-метил-2,6-диформилфенола с (*R,R*)-1,2-диамино-1,2-дифенилэтаном в хлористом метиле при -5°C приводит к [3 + 3]-макроциклу **35**, выделенному с выходом 99% без примеси других азометинов (согласно данным масс-

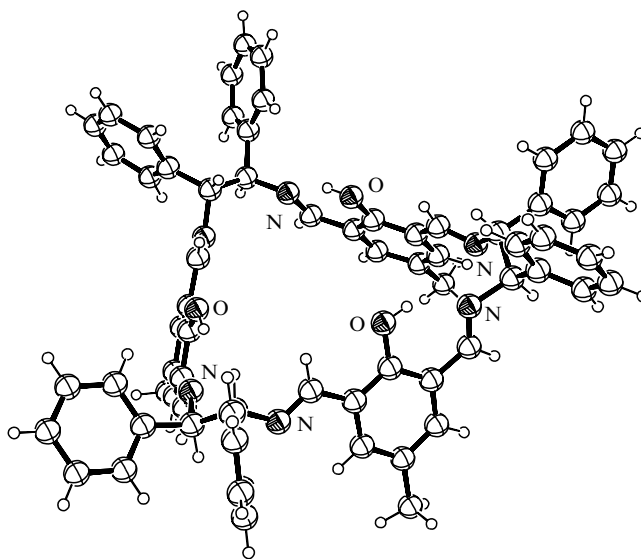
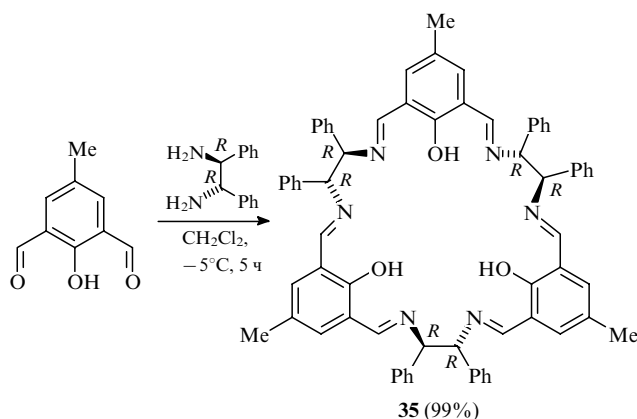
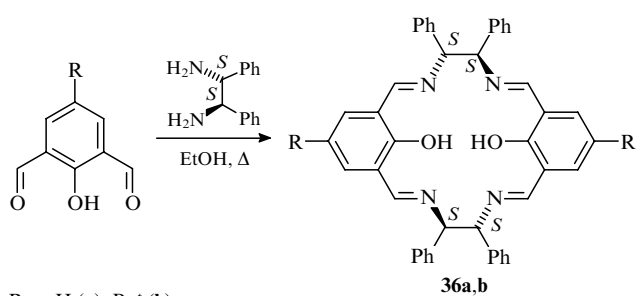


Рис. 6. Структура [3 + 3]-макроцикла **35**.⁸⁹

спектрометрии).⁸⁹ Структура соединения **35** приведена на рис. 6.



В то же время при кипячении в этаноле 4-замещенных 2,6-диформилфенолов с (*S,S*)-1,2-диамино-1,2-дифенилэтаном образуются [2 + 2]-макроциклы **36a,b**.⁹⁰

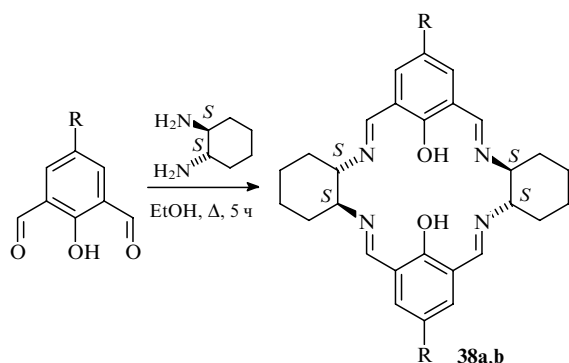
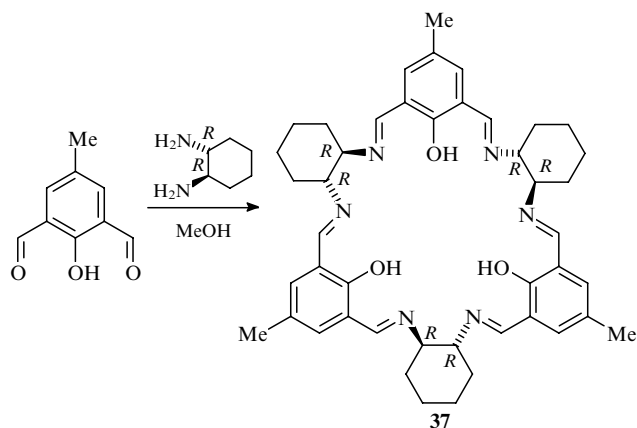


R = H (a), Bu^t (b).

Из сказанного выше можно заключить, что в кинетически контролируемых реакциях энантимерно чистые 1,2-дифенилэтилендиамины образуют главным образом [3 + 3]-макроциклы, а при термодинамическом контроле — [2 + 2]-продукты. Аналогичное явление наблюдается и в реакциях диформилфенолов с *транс*-1,2-диаминоциклогексанами, даже при их проведении в протонодонорных спиртах.

Например, *транс*-(*R,R*)-1,2-диаминоциклогексан с 4-метил-2,6-диформилфенолом в концентрированном

(0.1 моль · л⁻¹) метанольном растворе при -5°C или при комнатной температуре образует [3 + 3]-макроциклический азометин **37** с количественным выходом.^{57, 89, 91, 92} Однако, по данным работы⁹⁰, *транс*-(*S,S*)-1,2-диаминоциклогексан реагирует с 4-замещенными 2,6-диформилфенолами при кипячении в этаноле в течение 5 ч, давая [2 + 2]-продукты **38a,b**. Этот факт косвенно подтверждает предположение о термодинамическом контроле образования продуктов [2 + 2]-конденсации.

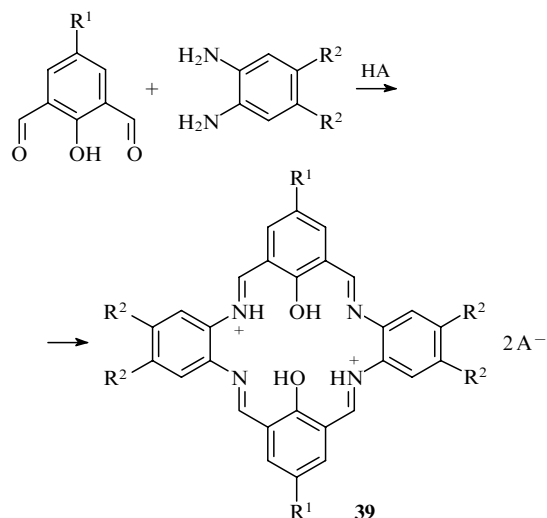


R = H (a), Bu^t (b).

Структуры [3 + 3]-макроциклов, полученных при взаимодействии 1,2-диаминоциклогексана с диформилфенолами, существенно отличаются от структур, которые образуются в реакции с диформилбензолами, не содержащими OH-групп (см. рис. 2). В первом случае молекулы принимают конформацию чаши, что позволяет считать их аналогами калекс[3]аренов.⁸⁹

Взаимодействие *o*-фенилендиамина и его производных с 2,6-диформилфенолами в спиртах протекает гладко только в

присутствии кислот и приводит к образованию солей [2 + 2]-макроциклов **39**, как и в случае 1,2-этилендиамина.³⁹



R¹ = Me, Bu^t; R² = H, Me.

По данным РСА, структура макроциклов **39** в кристалле плоская, атомы водорода четко локализованы на атомах кислорода фенольных групп и атомах азота азометиновых фрагментов (рис. 7).³⁹ Следовательно, структура макроциклов, полученных при взаимодействии диформилфенолов с ароматическими диаминами, отличается от структуры их

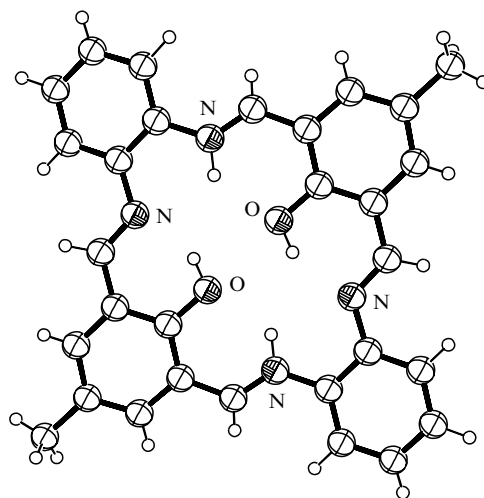
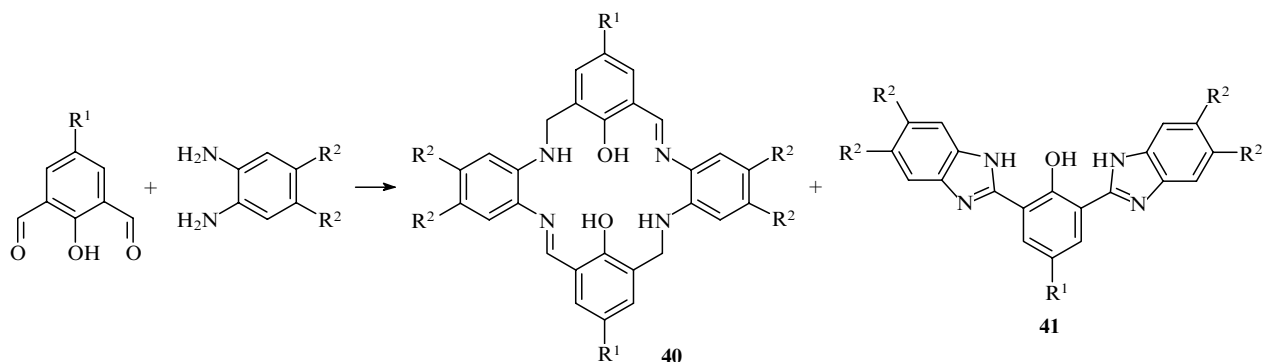


Рис. 7. Структура дикатиона **39** (R¹ = Me, R² = H).³⁹

Схема 4

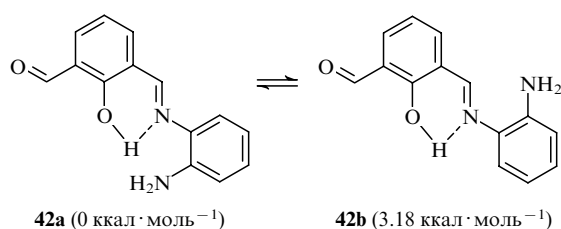


R¹ = Me, Bu^t, Cl; R² = H, Me.

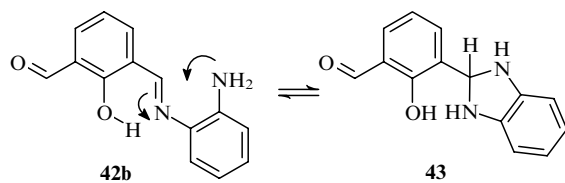
алифатических аналогов (см. выше), в которых все внутримолекулярные атомы водорода локализованы на атомах азота азометиновых групп.

Совершенно иные макроциклы получены при взаимодействии 2,6-диформилфенолов с *o*-фенилендиамином в отсутствие кислоты. В этом случае образуется смесь [2+2]-макроциклических оснований Шиффа **40**, в которых две из четырех иминогрупп восстановлены, и 2,6-бис(бензимидазол-2-ил)фенолов **41**.^{74, 93, 94} В работе³⁹ макроциклическое соединение **40** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$) получено при действии *o*-фенилендиамина на 4-метил-2,6-диформилфенол в присутствии каталитических количеств соляной кислоты (выход 60%) (схема 4).

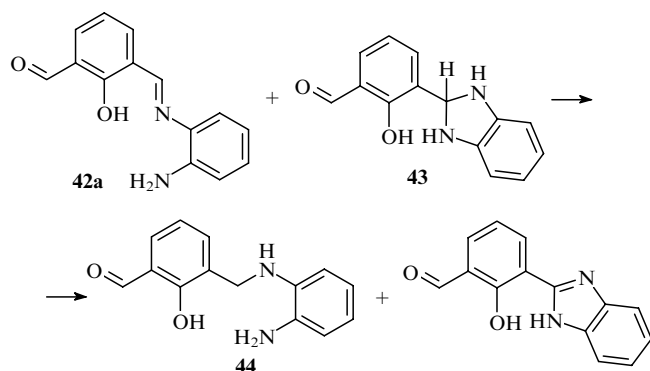
Теоретическое исследование механизма образования макроциклов **40** методом функционала плотности⁹⁴ показало, что на первой стадии в этой реакции (как и в случае взаимодействия 2,6-диацетилпиридина с *o*-фенилендиамином) образуется продукт [1+1]-конденсации, который можно представить в виде двух ротамеров **42a** и **42b**.



Наиболее устойчивым является конформер **42a**, а в равновесии с ним сосуществует изомер **42b**, лежащий по энергии выше на 3.18 ккал·моль⁻¹. В последнем расстояние между атомом азота аминогруппы и атомом углерода иминогруппы составляет около 3.5 Å, что благоприятно для осуществления внутримолекулярной циклизации.



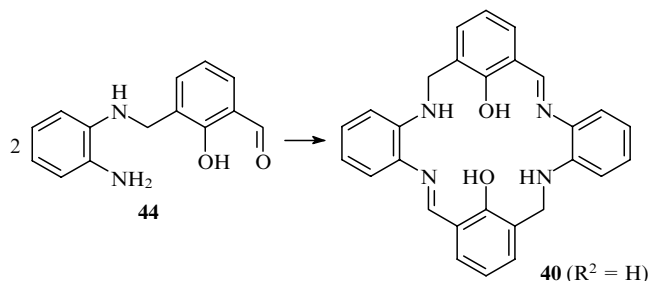
Возникающий в результате этого превращения бензимидазолин **43** является сильным восстановителем. Его взаимодействие с [1+1]-основанием Шиффа **42a** приводит к восстановлению последнего до диамина **44**. Этот процесс, по расчетным данным, сопровождается выигрышем в энергии (27.3 ккал·моль⁻¹).



Две молекулы диамина **44**, в котором карбонильная группа и аминогруппа разделены, далее легко вступают в обычную конденсацию Шиффа с образованием соединения

40 ($R^1 = R^2 = \text{H}$). Данная реакция экзотермична ($\Delta H^\circ = -0.12$ ккал·моль⁻¹, $\Delta G^\circ = -9.15$ ккал·моль⁻¹).

По данным PCA, макроциклическое соединение **40** ($R^1 = \text{Bu}^t$, $R^2 = \text{H}$) в кристалле имеет плоскую структуру (рис. 8). Молекулы в кристалле разупорядочены так, что группы CH_2NH и $\text{CH}=\text{N}$ статистически замещают



друг друга. По этой причине не удастся наблюдать различий в длинах двойной и одинарной связей CN (стандартные значения длин связей $\text{HC}=\text{N}$ и $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$ составляют 1.303 и 1.460 Å соответственно).⁹³ Вероятно, в кристалле присутствует несколько таутомерных форм, в которых атомы водорода находятся вблизи различных атомов азота. Кроме того, возможно образование и цвиттер-ионных форм, в которых протонированы все 3 или 4 атома азота, а отрицательные заряды локализованы на одном или двух атомах кислорода

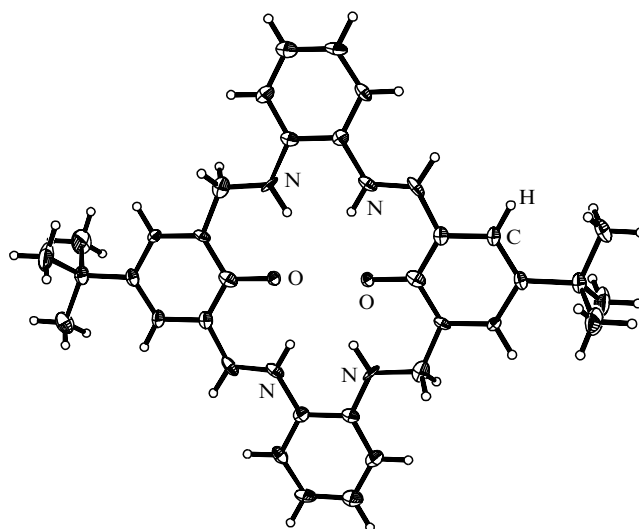
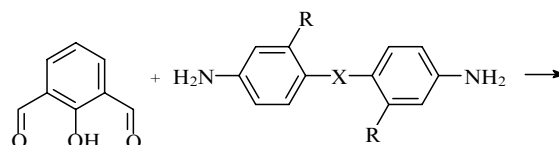
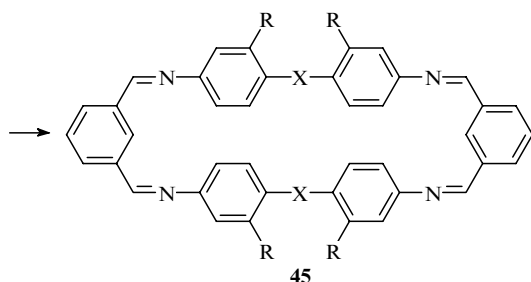


Рис. 8. Строение макроцикла **40** ($R^1 = \text{Bu}^t$, $R^2 = \text{H}$) по данным PCA.⁹³

(длины связей $\text{C}-\text{O}$, равные 1.33(1) и 1.34(1) Å, близки к стандартным длинам связей $\text{C}(\text{sp}^2)-\text{OH}$ и $\text{C}(\text{sp}^2)-\text{O}^-$).

В реакциях с дикарбонильными соединениями полициклические ароматические диамины, содержащие аминогруппы в разных ароматических кольцах, ведут себя аналогично алифатическим α,ω -диаминам. Так, конденсации 2,6-диформилфенола в метаноле с диаминопроизводными бифенила, дифенилметана и 1,2-дифенилэтана, взятыми в эквимолярных количествах, приводят к ожидаемым [2+2]-макроциклам **45**.^{95, 96}

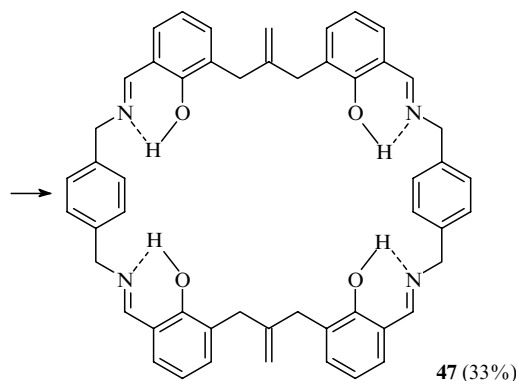
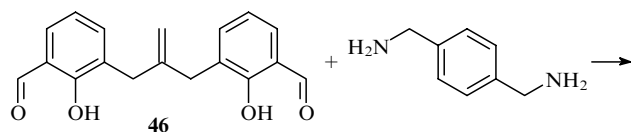




X — отсутствует: R = Me, OMe; X = (CH₂)_n (n = 1, 2), R = H.

Основания Шиффа, образующиеся в реакциях диформильных производных полифенолов или их тиоаналогов с диаминами, представляют большой интерес как лиганды. Присутствие в молекуле исходного дикарбонильного соединения гидроксигруппы, способной к депротонированию, приводит к неожиданным результатам, особенно если гидроксильная и карбонильная группы находятся в *орто*-положении друг к другу. В этом случае реализуются условия для образования прочных водородных связей как в исходном дикарбонильном соединении, так и в продуктах его циклоконденсации с диаминами, что повышает термодинамическую стабильность таких соединений. Кроме того, отсутствие прямого полярного сопряжения между карбонильными группами в дикарбонильном соединении повышает его реакционную способность по отношению к диаминам.

В результате реакции диформильного производного **46** с 1,4-бис(аминометил)бензолом в ТГФ при комнатной температуре образуется [2+2]-макроциклическое основание Шиффа **47**.⁹⁷

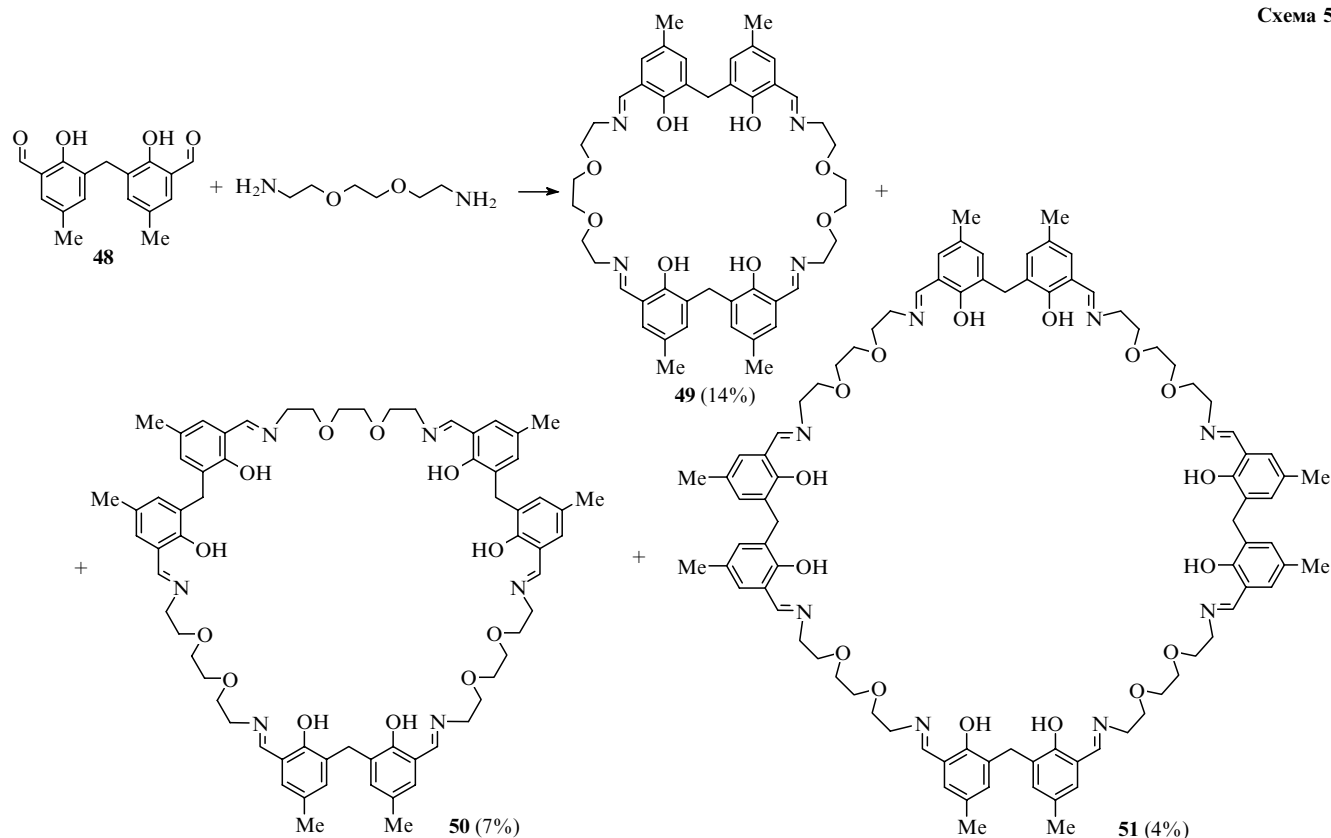


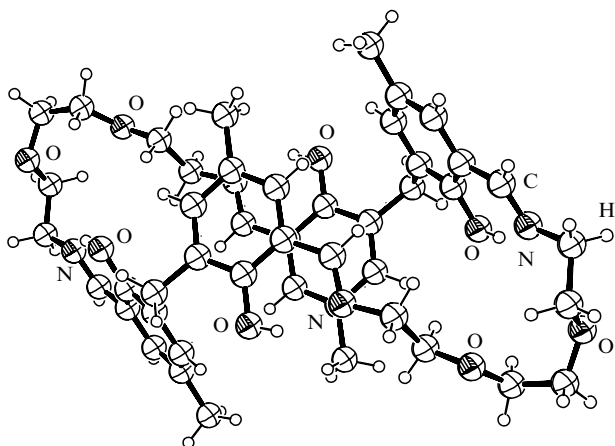
Конденсация бисфенола **48** с 3,6-диокса-1,8-диаминооктаном в смеси хлороформ–метанол в условиях высокого разбавления приводит к смеси [2+2]-, [3+3]-, [4+4]-, [5+5]-, [6+6]- и даже [7+7]-макроциклов. Некоторые из них (соединения **49–51**) удалось выделить в индивидуальном виде, а высокомолекулярные продукты были зафиксированы методом масс-спектрометрии MALDI-TOF.⁹⁸ Отметим, что продукта конденсации по [1+1]-типу в смеси не обнаружено (схема 5).

Данные РСА продукта [2+2]-конденсации **49** показывают, что этот макроцикл в кристалле принимает скрученную конформацию, похожую на восьмерку, за счет π,π-стэкинг-взаимодействия двух из четырех фенольных фрагментов (рис. 9).⁹⁸ Это наводит на мысль о возможности темплатной реакции, в которой роль организующего реагента играет π,π-стэкинг, поскольку выход именно циклоолигомера **49** максимален.

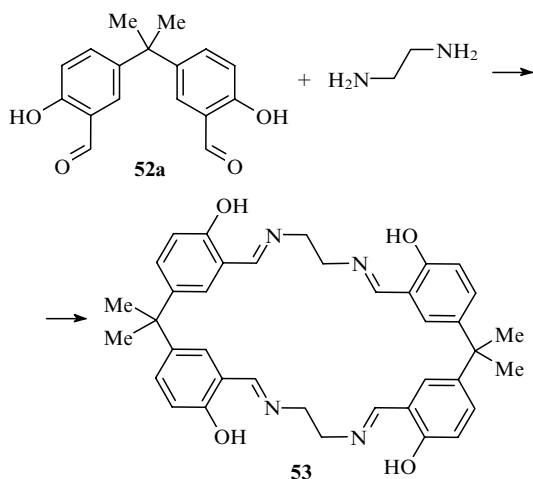
Полифенолы, содержащие фрагменты салицилового альдегида, соединенные мостиками в *пара*-положении к гидроксильной группе, в реакции с алифатическими диаминами проявляют сходную с монофенолами реакционную способность. Например, при взаимодействии бисфенола **52a** с эти-

Схема 5

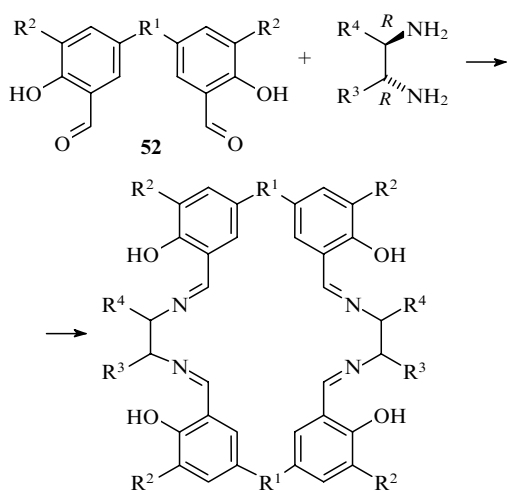


Рис. 9. Строение [2+2]-макроцикла **49** по данным РСА.⁹⁸

лендиамином получается [2+2]-макроциклическое основание Шиффа **53**.⁹⁹

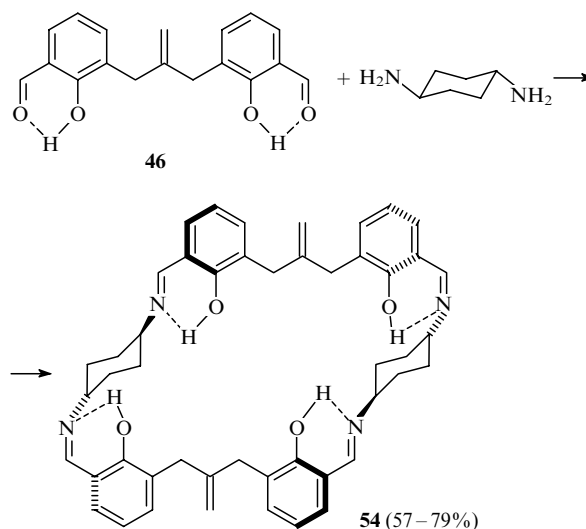


[2+2]-Макроциклы образуются и при взаимодействии бисфенолов **52** с солями хиральных диаминов в спирте в присутствии карбоната калия при микроволновом облучении.¹⁰⁰

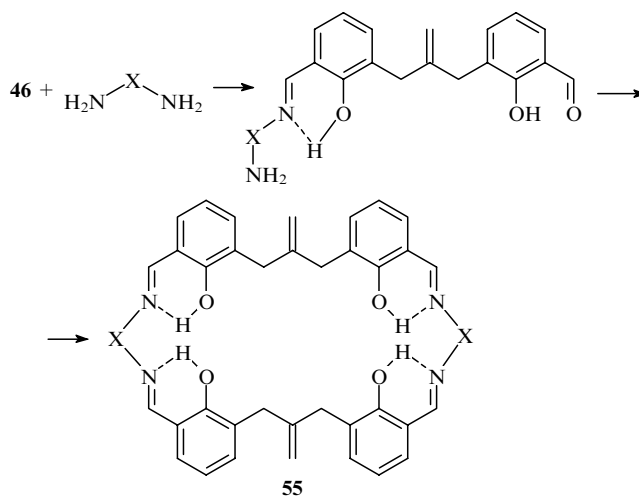


$R^1 = \text{CH}_2$; $R^2 = \text{H, Br, NO}_2, \text{Bu}^t$; $R^1 = \text{CMe}_2$; $R^2 = \text{H, Br}$;
 $R^1 = \text{SO}_2$, $R^2 = \text{H}$; R^1 — отсутствует, $R^2 = \text{H}$;
 $R^3 - R^4 = (\text{CH}_2)_4, \text{CH}_2\text{NBnCH}_2$; $R^3 = R^4 = \text{CO}_2\text{Bn}$.

Реакцией *trans*-1,4-диаминоциклогексана с дикарбонильным производным бисфенола **46**, в котором положение карбонильных групп закреплено образованием прочной водородной связи, получено [2+2]-макроциклическое основание Шиффа **54**.⁹⁷

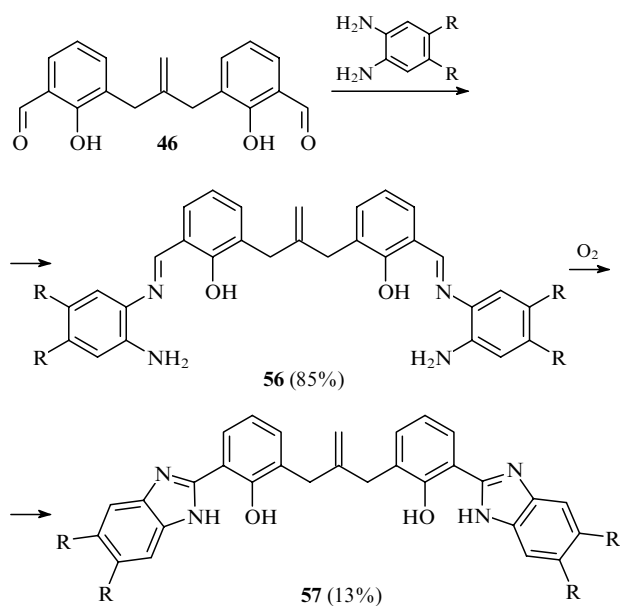


Из-за отсутствия в молекуле дикарбонильного соединения **46** прямого полярного сопряжения между карбонильными группами последние вступают в реакцию с диаминами независимо друг от друга, что позволяет получать стехиометрически контролируемые продукты. Взаимодействие 0.1 М растворов диальдегида **46** с ароматическими диаминами (соотношение 1:1) в ТГФ или ДМФА при комнатной температуре приводит к соответствующим [2+2]-макроциклам **55**.⁹⁷ Было показано, что сначала образуются продукты [1+1]-конденсации, которые, по данным ЯМР ¹H, стабилизированы (как и конечные продукты) посредством сильных водородных связей между гидроксильными группами фенола и азометиновыми атомами азота.⁹⁷



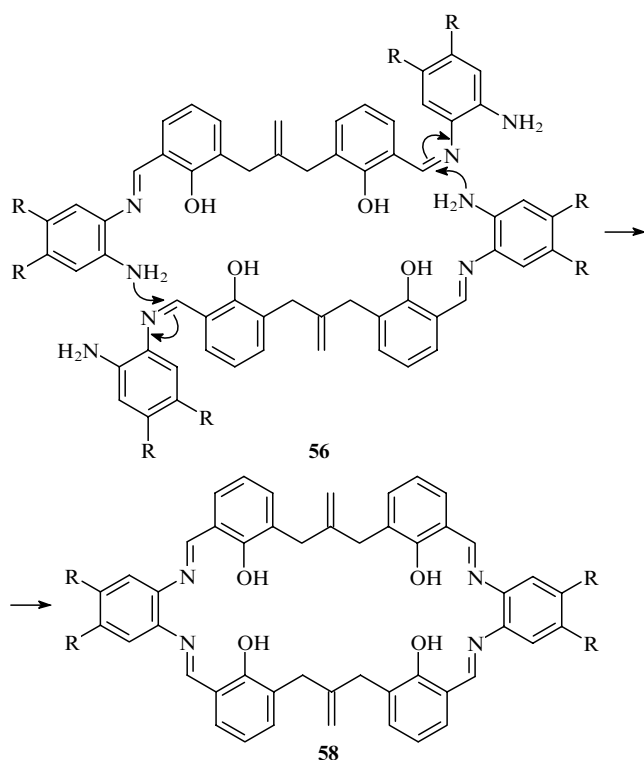
X — 1,2-фенилен (90–97%), 1,3-фенилен (58–64%),
 1,4-фенилен (76–98%), 1,5-нафтилен (80–90%).

Взаимодействием разбавленных (0.04 моль·л^{−1}) метанольных растворов диальдегида **46** с избытком *o*-фенилендиамина или его 4,5-диметоксипроизводного при комнатной температуре синтезированы ациклические продукты [1+2]-конденсации **56**.¹⁰¹

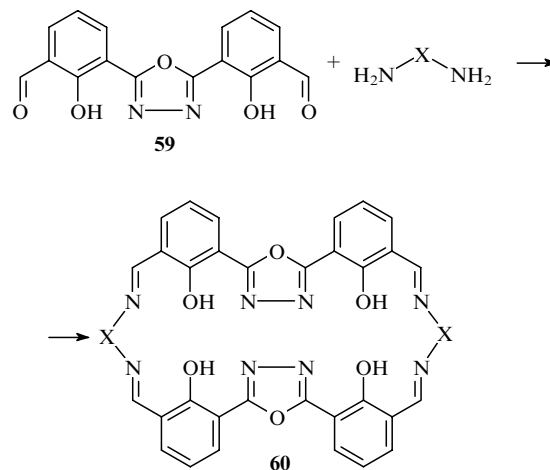


Образующиеся диамины **56** очень чувствительны к действию кислорода воздуха и, подобно продуктам [1 + 1]-конденсации с участием 1-*R*-2,6-диформилфенолов (см. выше), окисляются до соответствующих производных бензимидазола **57**, что является основной побочной реакцией при синтезе этих азометинов.¹⁰¹

По данным РСА, в элементарной кристаллической ячейке две молекулы [1 + 2]-азометина **56** располагаются так, что атомы азота аминогрупп одной молекулы оказываются сближенными с атомами углерода азометиновых фрагментов соседней молекулы. Авторы предполагают, что в растворе димерная структура сохраняется. При длительном стоянии растворов две молекулы соединения **56** конденсируются с образованием [2 + 2]-макроциклического основания Шиффа **58** с одновременным высвобождением двух молекул *o*-фенилендиамина.¹⁰¹

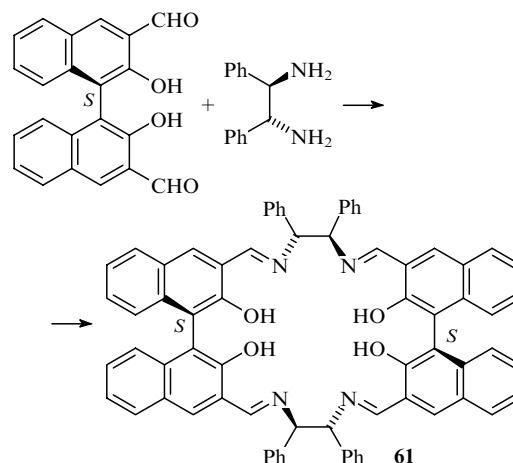


Конденсация дикарбонильных производных полифенолов с диаминами протекает по аналогичной схеме даже в том случае, когда два фрагмента салицилового альдегида соединены между собой жестким мостиком. Так, взаимодействие эквимольных количеств диальдегида **59** с диаминами в разбавленном растворе (0.01 моль · л⁻¹) в ацетонитриле приводит к [2 + 2]-макроциклическим азометинам **60**.¹⁰²



X = CH₂CH₂, *o*-фенилен.

Важный результат, позволяющий по-новому осмыслить процессы формирования макроциклов, был получен при изучении реакции 2,2'-дигидрокси-3,3'-диформилбинафтила с (*R,R*)-1,2-диамино-1,2-дифенилэтаном. Так, диальдегид с *R*-конfigurацией образует только олигомеры,^{103,104} в то время как *S*-энантиомер образует макроцикл **61** в результате [2 + 2]-конденсации.¹⁰⁵

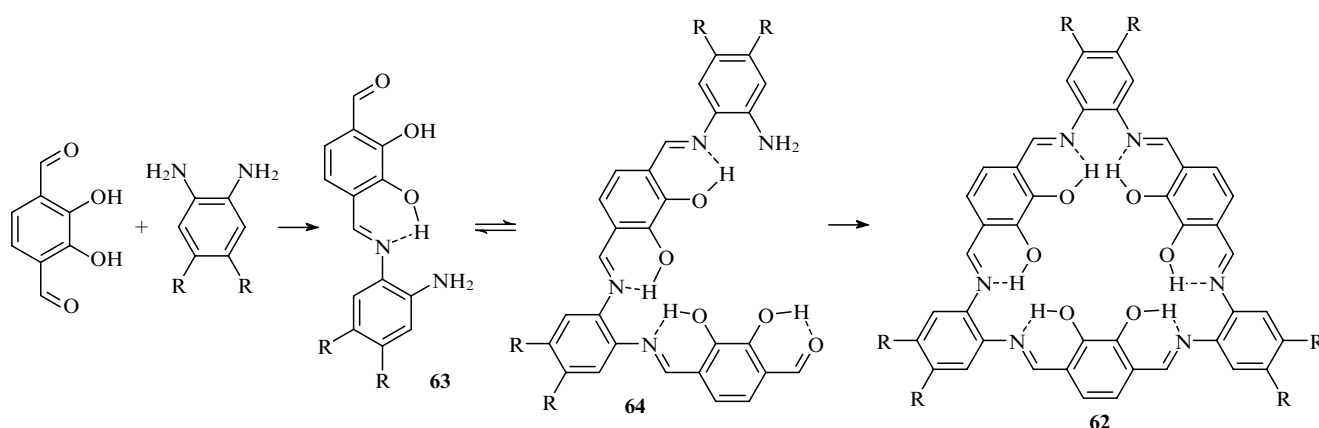


Избирательное взаимодействие *S*-энантиомера диальдегида с оптически чистым диамином позволило провести успешное разделение рацемического 3,3'-диформилбинафтила и выделить чистый *S*-энантиомер с выходом 50–60% от теоретического.¹⁰⁵

В отличие от дикарбонильных производных полифенолов диформилпирокатехины реагируют с ароматическими диальдегидами, образуя только продукты [3 + 3]-конденсации. По-видимому, это является следствием жесткой структурной предорганизации исходных реагентов. В некотором смысле здесь определяющую роль играет тот же элемент самоорганизации макроциклов, который определял преимущественное образование [3 + 3]-макроциклов в реакции терефталового альдегида с *транс*-1,2-диаминоциклогексанами (см. раздел II.1).

Взаимодействие 3,6-диформилпирокатехина с *o*-фенилендиаминами в ацетонитриле в отсутствие катализатора про-

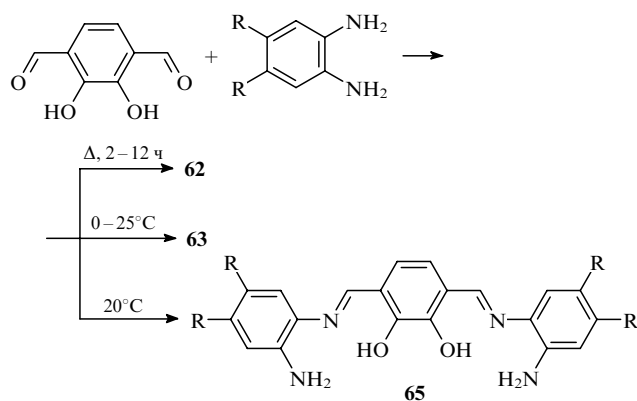
Схема 6



R = H (91%);¹⁰⁶ OC₆H_{13-n} (70%).¹⁰⁷

текает в полном согласии с геометрией реагирующих компонентов и приводит к образованию продуктов [3+3]-конденсации **62**. Реакция проходит через стадии образования ациклических продуктов [1+1]- (**63**) и [2+2]-конденсации (**64**). В данном случае макроциклы стабилизированы системой водородных связей, что было показано методом ЯМР ¹H.^{106, 107} Термодинамически наиболее устойчивый [3+3]-макроцикл **62** выпадает из реакционной смеси в осадок, что вызывает смещение равновесия в сторону образования именно этого продукта (схема 6).

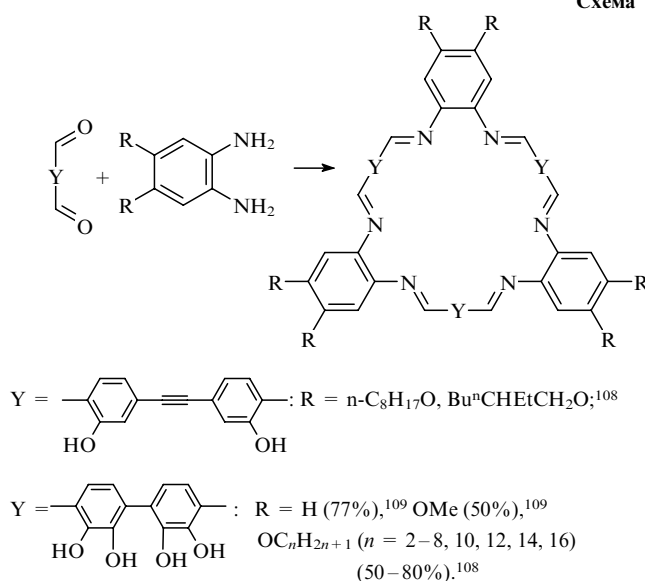
[3+3]-Макроциклы **62** образуются и при проведении данной реакции в смеси хлороформ–ацетонитрил при кипячении, причем при использовании амина с длинными боковыми цепями (1,2-диамино-4,5-ди(гексилокси)бензола) требуется значительно большая продолжительность реакции.⁸ В этом случае в реакционной массе обнаруживаются также продукты [1+1]-, [1+2]- и [2+1]-конденсаций. На положения равновесий в этой динамической комбинаторной библиотеке сильно влияют условия реакции. Поскольку [3+3]-макроцикл **62** является термодинамически контролируемым продуктом реакции, то при длительном кипячении смеси реагентов преимущественно образуется именно он. При проведении реакции в условиях кинетического контроля (низкая температура и небольшое время реакции) в основном получается продукт [1+1]-конденсации **63**, а при комнатной температуре — продукт [1+2]-конденсации **65**. Показано,⁸ что все эти соединения являются интермедиатами при образовании [3+3]-макроцикла.



В реакцию с *o*-фенилендиаминaми вступают и другие диформилфенолы с аналогичным расположением карбонильных групп. Их взаимодействие с *o*-фенилендиаминaми в смеси хлороформ–ацетонитрил приводит к образованию продуктов [3+3]-конденсации (схема 7).^{108, 109}

Согласно данным PCA, полученные антиароматические 48p-электронные макроциклы непланарны (рис. 10).^{106, 109} За счет такой геометрии сопряжение между ароматическими кольцами снимается, антиароматичность нарушается, и данные соединения становятся устойчивыми.

Схема 7



При использовании в аналогичной реакции коммерческого хлороформа одновременно с [3+3]-макроциклами **62** с небольшими выходами (10–20%) образуются частично восстановленные производные **66**. Если же хлороформ предвари-

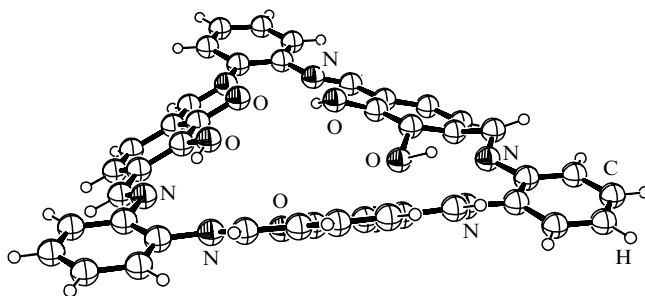
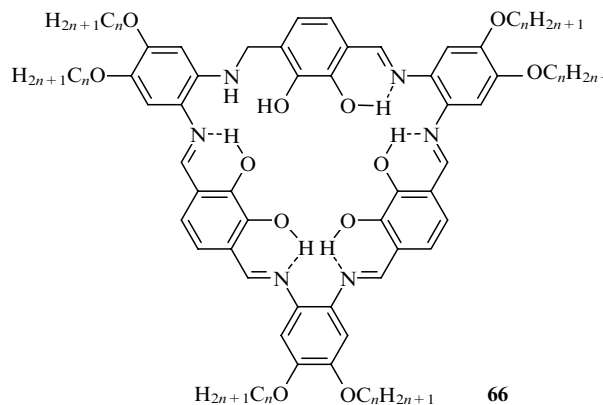


Рис. 10. Структура макроцикла **62** (R = H).¹⁰⁶

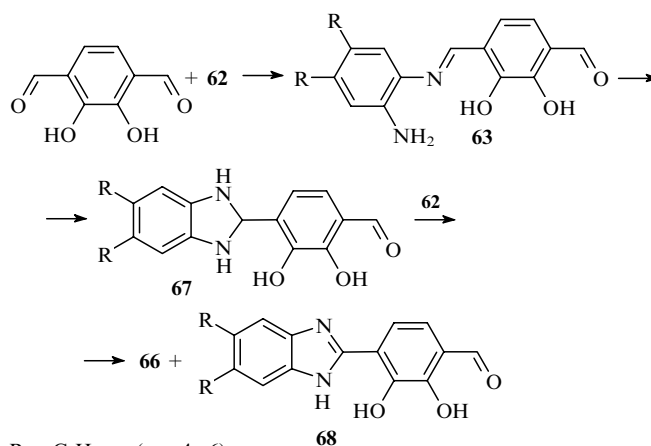


$n = 4-6$.

тельно очищают от следов влаги и кислоты, продукты восстановления в реакционной смеси не обнаруживаются.^{8, 110}

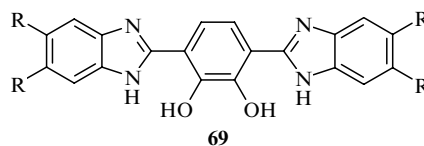
Механизм образования восстановленного продукта **66** представлен на схеме 8.¹¹⁰ Реакция [3+3]-макроцикла **62** с исходным диальдегидом в коммерческом хлороформе приводит к продуктам раскрытия макроцикла, в том числе и продукту [1+1]-конденсации **63**. Последний в результате внутримолекулярной циклизации, аналогичной описанной выше для производных фенолов, способен образовывать производное бензимидазолина **67**, которое участвует в восстановлении [3+3]-макроцикла **62** с образованием соединения **66**. Перенос атома водорода к атому углерода иминогруппы осуществляется от атома углерода бензимидазолина, что было подтверждено экспериментами с применением изотопной метки.¹¹⁰

Схема 8



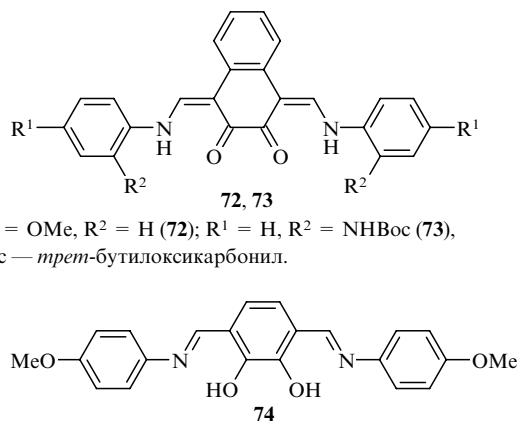
$R = C_nH_{2n+1} \ (n = 4-6)$.

Одновременно с восстановлением [3+3]-макроциклов **62** происходит окисление бензимидазолина **67** до бензимидазола **68**, который обнаружен в реакционной смеси наряду с восстановленным макроциклом **66** и бис(бензимидазолиновым) производным **69**.^{8, 110}



Распространение методологии [3+3]-конденсации *o*-фенилендиаминов с ароматическими 1,4-диальдегидами на производные нафталина привело к макроциклу **70**, который существует в равновесии с кето-енаминовой таутомерной формой **71** (схема 9).¹¹¹

Таутомеризация азометина в соответствующий енамин приводит к снятию антиароматичности [3+3]-макроциклического основания Шиффа без затрагивания второго ароматического кольца в нафталине. С применением модельных соединений методами квантовой химии и рентгеноструктурного анализа показано,¹¹¹ что азометиновые производные 2,3-дигидрокси-1,4-диформилнафталина — соединения **72** и **73**, — в отличие от своего пирокатахинового аналога **74**, существуют именно в кето-енаминовой форме.



$R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}$ (**72**); $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{NHBOc}$ (**73**),
Boc — *трет*-бутилоксикарбонил.

Образование водородных связей является мощной движущей силой процесса самоорганизации макроциклов. Это наиболее ярко иллюстрируется образованием макроциклов **75** в результате конденсации диформилрезорцина с *o*-фенилендиамином по типу [6+6]-конденсации (схема 10).¹¹²

Успешное осуществление аналогичной реакции для 3,6-дигидрокси-2,7-диформилнафталина позволяет предположить, что этот тип [6+6]-макроциклизации для жестко

Схема 9

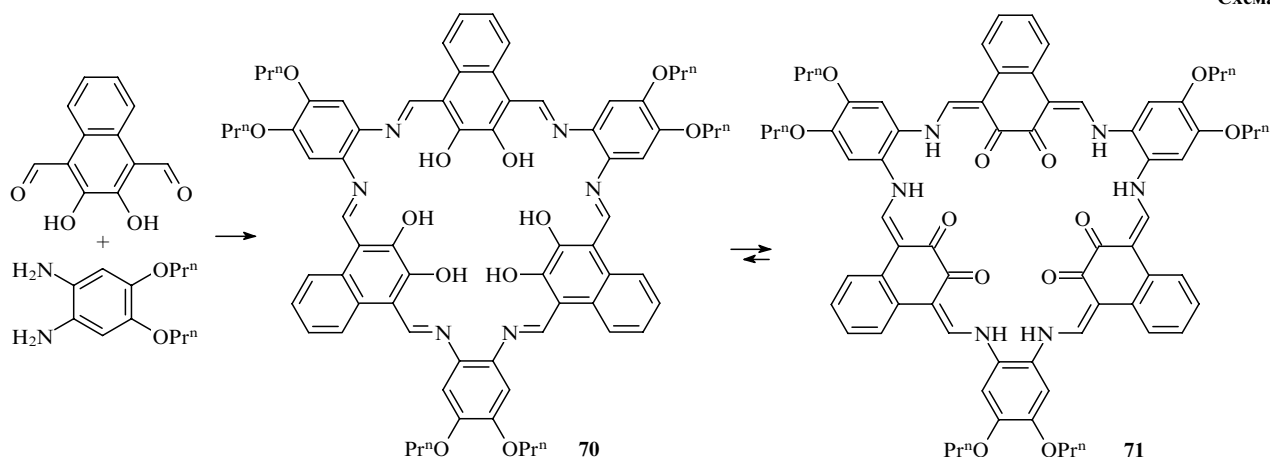
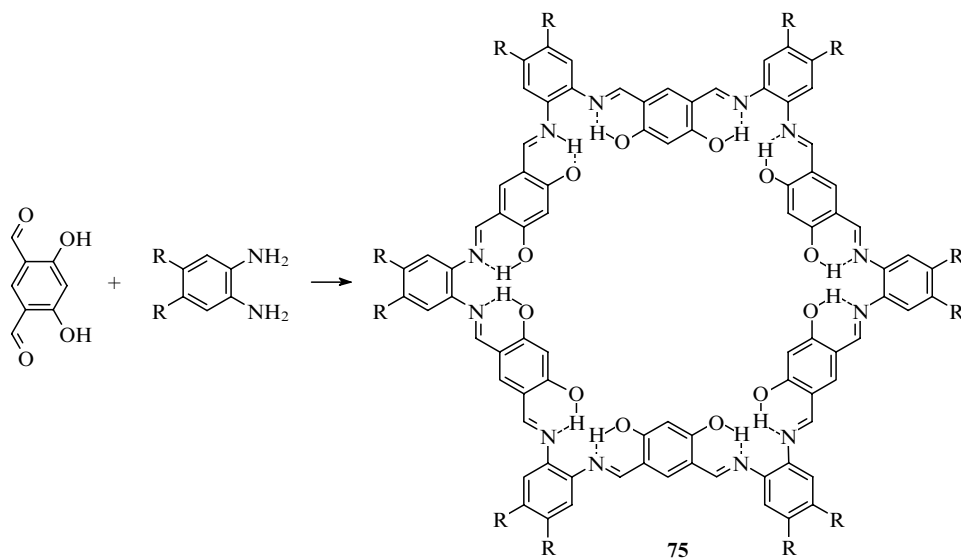
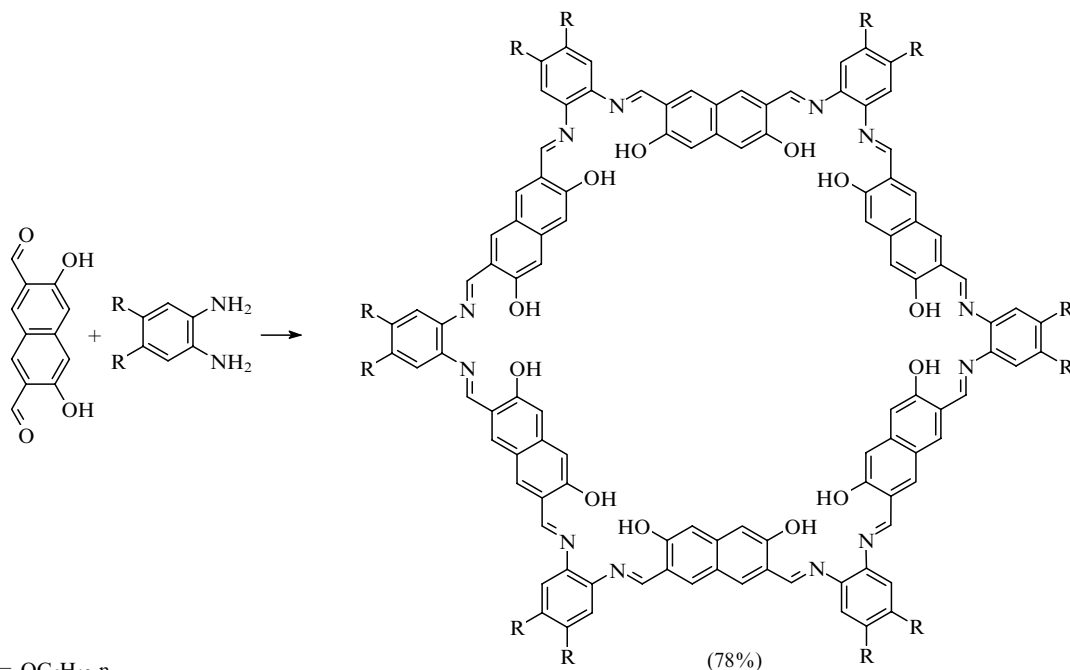


Схема 10



R = OC₆H_{13-n} (19%), OC₅H_{11-n} (25%).

Схема 11



R = OC₆H_{13-n}.

предорганизованных дигидроксидиформильных производных полициклических ароматических соединений является общим (схема 11).¹¹²

4. Циклоконденсация диаминов с дикарбонильными производными пятичленных карбо- и гетероциклов

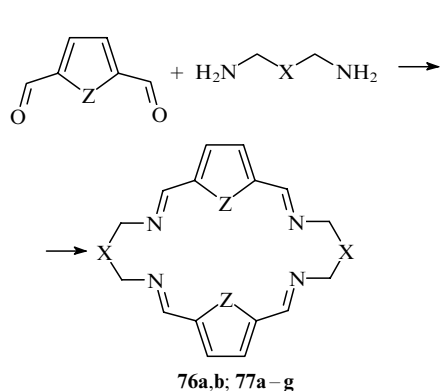
а. 2,5-Диформильные производные фурана и тиафена

2,5-Диформилфуран и -тиофен легко реагируют с алифатическими диаминами с образованием [2+2]-макроциклических оснований Шиффа **76a,b** и **77a–g**, если аминогруппы разделены цепочкой из трех и более атомов. Используют разбавленные растворы этих соединений в ацетонитриле или метаноле. Поведение таких дикарбонильных соединений

полностью аналогично бензольным производным (схема 12).

Установлена пространственная структура одного из этих соединений — продукта реакции 2,5-диформилтиофена с 3-оксапентан-1,5-диамином **77e** (рис. 11).¹¹⁸

При замене подвижных алифатических аминов геометрически жестким диаминном — *trans*-(*R,R*)-1,2-диаминотетрагидро-2H-бензо[*b*][1,2,4]оксазепином — протекают более сложные процессы. Например, в метаноле при комнатной температуре из 2,5-диформилтиофена образуются [2+2]- (**78**) и [3+3]-макроциклы (**79**). По данным масс-спектрометрии, эти продукты находятся в смеси в равных количествах.¹¹⁹ Замена метанола на хлористый метилен приводит только к одному продукту реакции — [3+3]-макроциклу **79** (выход 35%) (схема 13).⁴⁸



Соединение	X	Z	Выход, %	Ссылки
76a	CH ₂ NHCH ₂	O	—	43
76b	(CH ₂ OCH ₂) _n (n = 1–3)	O	60–70	40
77a	CHOH	S	50–55	113
77b	CH ₂ NHCH ₂	S	—	114
77c	CH ₂ NBu ^t CH ₂	S	48	115, 116
77d	CH ₂ SCH ₂	S	70	114, 117
77e	(CH ₂ OCH ₂) _n (n = 1–3)	S	60–70	114, 117
77f	(CH ₂) _n (n = 1–3)	S	50–90	117
77g	(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂	S	50–90	117

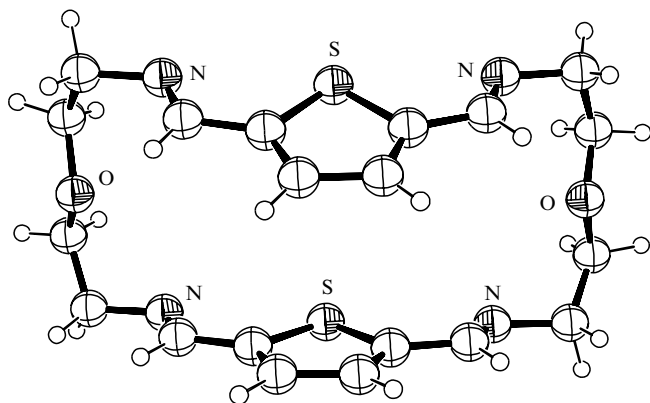
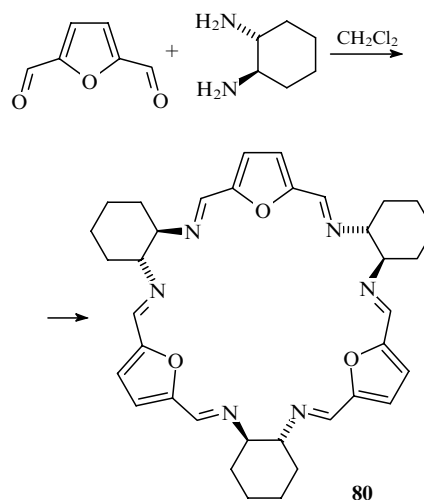


Рис. 11. Структура [2+2]-макроцикла 77e (n = 1).¹¹⁸

При конденсации 2,5-диформилфурана с *транс*-(R,R)-1,2-диаминоциклогексаном при комнатной температуре в хло-

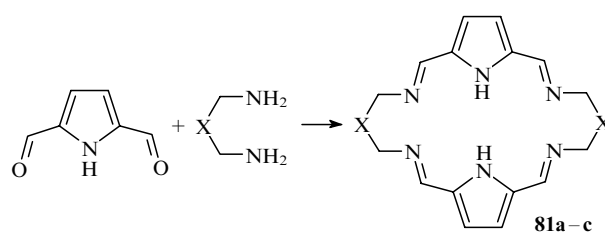
ристом метиле с количественным выходом образуется лишь [3+3]-азометин 80.⁵²



Столь различные результаты, полученные для родственных 2,5-диформильных производных фурана и тиафена, позволяют с определенностью заключить, что процесс образования [3+3]-макроциклов зависит от природы используемого в реакциях растворителя. В слабополярном хлористом метиле образуются только продукты [3+3]-конденсации, в то время как в полярном метаноле получается набор продуктов.

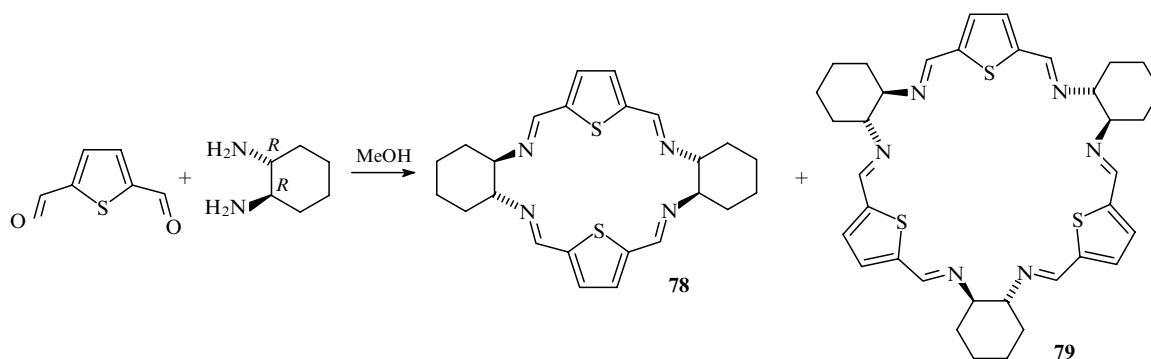
б. Диформильные производные пиррола и соединений с несколькими пиррольными циклами

В отличие от своих окса- и тиааналогов, α,α'-дикарбонильные производные пиррола обладают меньшей реакционной способностью по отношению к аминам, поэтому для получения пирролсодержащих макроциклов необходимо присутствие катализатора — кислоты. Относительно небольшое число азометиновых макроциклических соединений (например, соединения 81a–c) было синтезировано прямым взаимодействием 2,5-диформилпиррола с алифатическими диаминами.

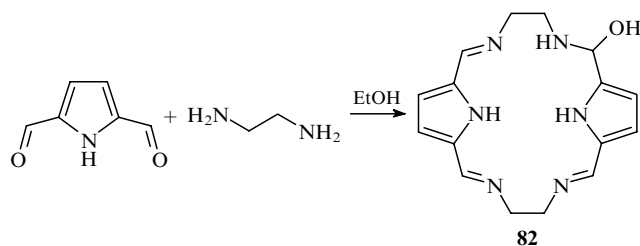


X = CHOH (a, 50–55%),¹²³ CH₂NHCH₂ (b),^{43, 114} CH₂ (c, 66%).⁶³

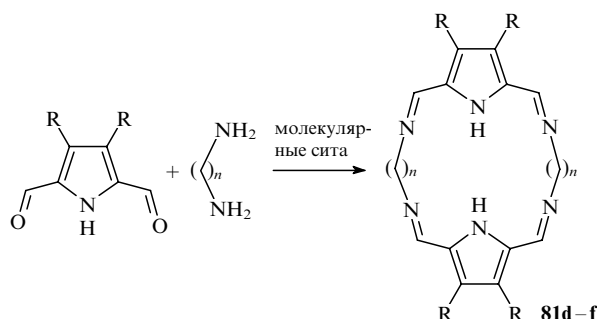
Схема 13



Однако не во всех случаях реакция приводит к макроциклическим азометинам. Так, взаимодействие этилендиамина с 2,5-диформилпирролом в этаноле останавливается на стадии образования полуаминаля **82** — промежуточного продукта реакции [2 + 2]-конденсации.³⁸

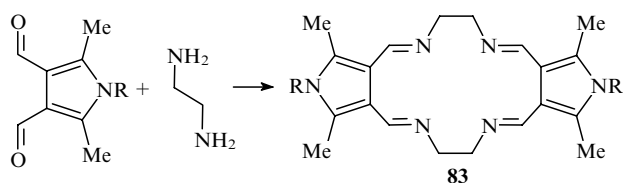


Добавление в реакционную среду молекулярных сит способствует завершению реакции, в результате которой получаются макроциклы. В этих условиях при взаимодействии производных диформилпиррола с этилендиаминном и пропилендиаминном синтезированы соединения **81d–f**.¹²⁰



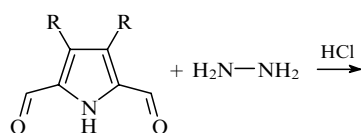
$n = 2$: R = H (**d**), Me (**e**); $n = 3$, R = Me (**f**).

В отличие от 2,5-изомеров, 3,4-диформилпирролы в реакциях с диаминами в отсутствие кислоты и молекулярных сит с высокими выходами образуют [2 + 2]-макроциклы **83**.¹²¹

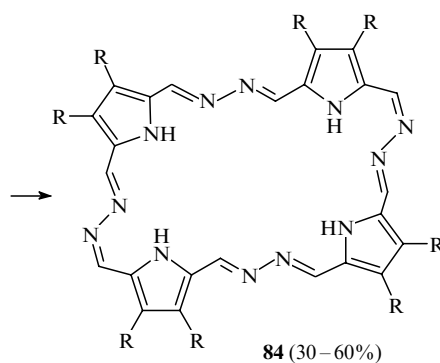


R = H, Me, Et.

К неожиданному результату приводят реакции 3,4-диалкокси-2,5-диформилпирролов с гидразином,[†] который в принципе можно рассматривать как простейший диамин. В метаноле в присутствии HCl продуктами конденсации являются [4 + 4]-макроциклы **84**.¹²²

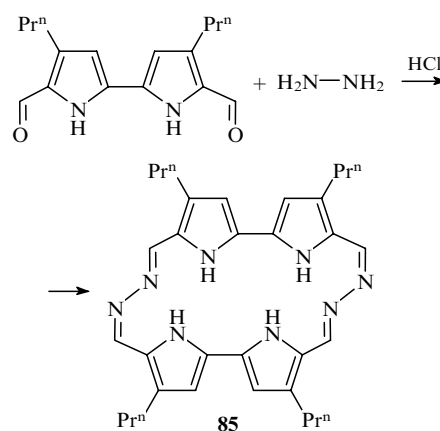


[†] В темплатном варианте синтеза образуются соответствующие [2 + 2]-макроциклы.

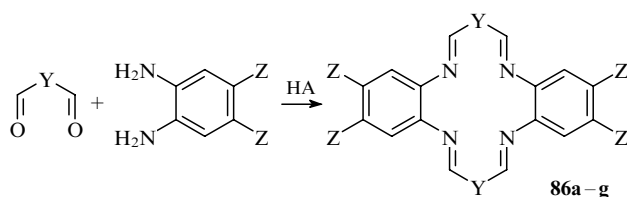


R = OC_nH_{2n+1} ($n = 1, 6, 10, 14$).

В то же время при взаимодействии гидразина с 4,4'-дипропил-5,5'-диформил-2,2'-бипирролом получается продукт [2 + 2]-конденсации **85**.¹²³



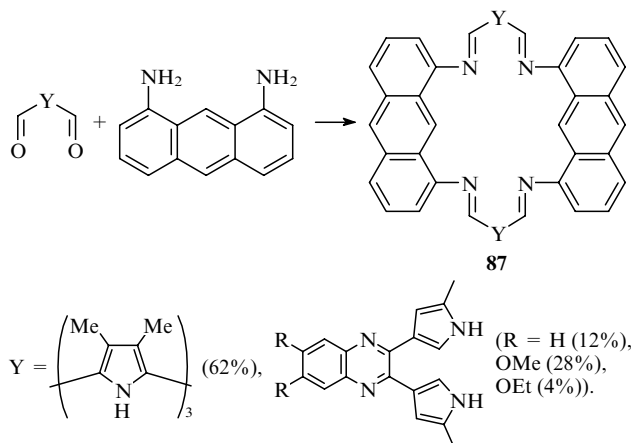
Нуклеофильность ароматических диаминов существенно ниже, чем алифатических, поэтому реакция первых с диформильными производными пиррола происходит только в присутствии кислотного катализатора. Как правило, с хорошими выходами образуются продукты [2 + 2]-конденсации — соединения **86a–g**.



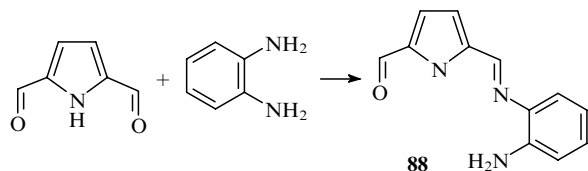
Соединение 86	Y	Z	Выход, %	Ссылки
a		OMe	100	124
b		OMe	95	125
c		OMe	60	126

Соединение 86	Y	Z	Выход, %	Ссылки
d	R ¹ = R ² = H, R ³ = Me	H	98	127, 128
e	R ¹ = R ² = H, R ³ = Me	OMe	66	127
f	R ¹ = Me, R ² = Et, R ³ = H	H	91	127
g	R ¹ = R ² = H, R ³ = Ph	H	48	128, 129

Взаимодействие 1,8-диаминоантрацена с диформильными производными пиррольного ряда в метаноле в присутствии кислоты также приводит к [2+2]-макроциклическим основаниям Шиффа **87**.^{126, 130}



В отсутствие кислоты 2,5-диформилпиррол реагирует с *o*-фенилендиамином в этиловом спирте с образованием только продукта [1+1]-конденсации **88**, который без дополнительной активации не вступает в дальнейшее взаимодействие ни с дикарбонильным соединением, ни с диамином.¹³¹



Поскольку в образующемся [1+1]-основании Шиффа **88** в цепь прямого полярного сопряжения с аминогруппой включена и карбонильная группа, реакционная способность каждой из них заметно понижается. Две молекулы азометина **88** в кристалле дают прочный димер за счет образования четырех водородных связей между аминогруппами и атомами водорода пиррольных колец и атомами кислорода карбонильных групп (рис. 12).¹³¹ Энергия образования такого димера, по данным квантово-химического расчета методом функционала плотности,¹³¹ составляет 15.4 ккал·моль⁻¹. По-видимому, димерная структура сохраняется и в растворах, что дополнительно снижает способность такого азометина вступать в дальнейшую конденсацию.

в. Диформильные производные пиразола

Сведения о макроциклических азометиновых производных пятичленных гетероциклов, содержащих более одного гетероатома, очень немногочисленны. Известно лишь несколько удачных синтезов макроциклов из 3,5-диформилпиразолов в отсутствие ионов металла. Реакции 1-замещен-

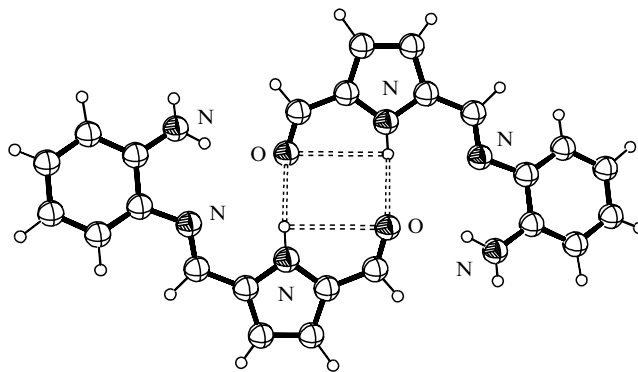
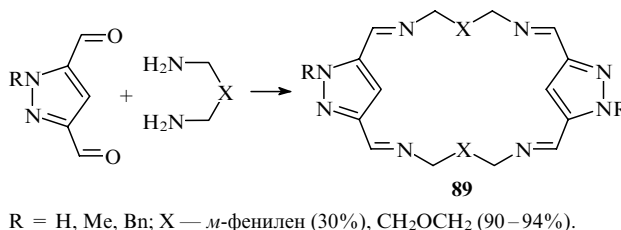


Рис. 12. Структура димера продукта **88**.¹³¹

ных 3,5-диформилпиразолов с диаминами, не содержащими дополнительных атомов азота, в спиртах или ацетонитриле приводят к макроциклическим основаниям Шиффа **89**.^{132, 133}



В тех же условиях из диэтилентриамина или дипропилентриамина получены пентациклические продукты **90** (выход 80%).¹³² Полагают, что первоначально образуется [2+2]-макроциклический азометин **91**, в котором затем протекает внутримолекулярная циклизация — нуклеофильное присоединение вторичной аминогруппы по связи C=N.^{132, 133} Скорее всего, этот процесс обратим, поскольку при восстановлении оснований Шиффа **90** до соединений **92** происходит раскрытие обоих имидазолидиновых циклов.^{133, 134}

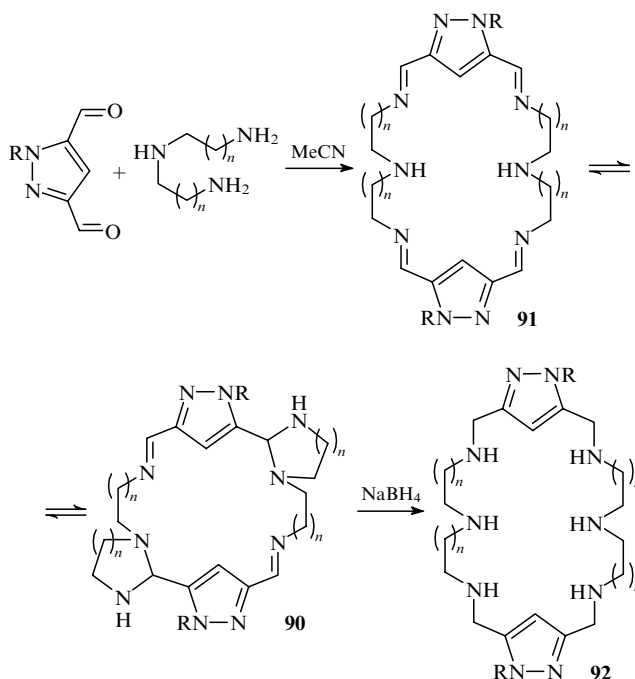
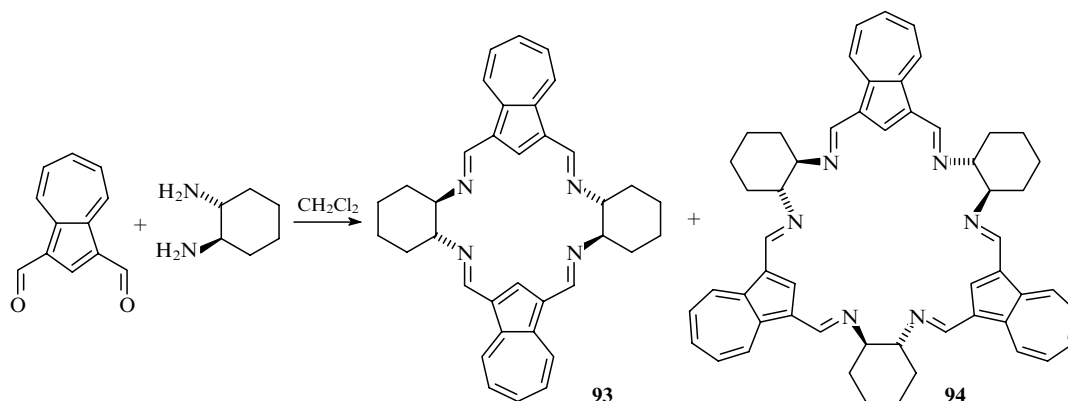


Схема 14

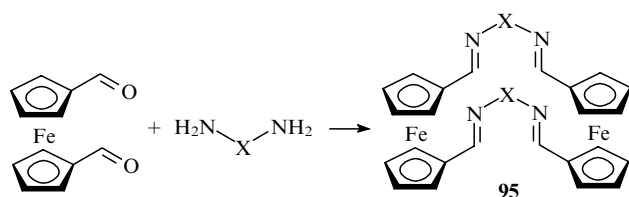


Внутримолекулярное нуклеофильное присоединение по связи $C=N$ наблюдалось и при темплатной конденсации диформильных производных пиразола с диаминами, содержащими дополнительные донорные атомы (например, 1,3-диамино-2-гидроксипропаном, диэтилентриамином и др.).^{135–138} Показано, что этот процесс действительно носит обратимый характер и смещение положения равновесия достигается введением ионов различных металлов или переметаллированием полученных комплексов.

г. Диформильные производные азулена и ферроцена

Реакции соединений, содержащих две карбонильные группы в пятичленном карбоцикле, с диаминами исследованы очень мало. Описан только один пример синтеза макроциклов конденсацией 1,3-диформилазулена с *транс*-(*R,R*)-1,2-диаминоциклогексаном в хлористом метиле при комнатной температуре с образованием смеси продуктов [2 + 2]- (93) и [3 + 3]-конденсаций (94) в соотношении 1 : 4 (схема 14).⁴⁸

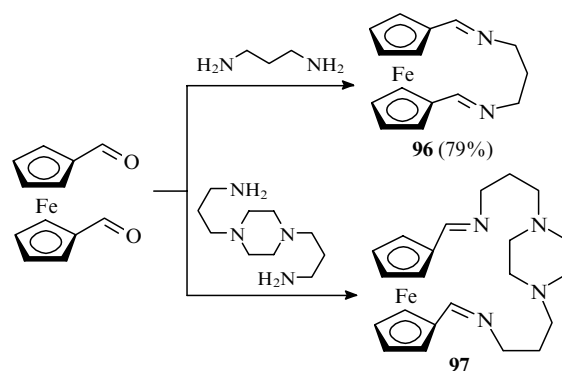
Значительно лучше изучены реакции 1,1'-диформилферроцена. Благодаря своим уникальным свойствам это дикарбонильное металлоорганическое соединение часто является объектом исследований в супрамолекулярной химии. В реакциях 1,1'-диформилферроцена с диаминами различной природы в ацетонитриле или хлороформе при концентрациях ниже $0.1 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$, как правило, образуются [2 + 2]-макроциклические основания Шиффа 95.^{139, 140}



$X = \text{CMe}_2\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CMe}_2\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-3, \text{NHC(Z)NH (Z = O, S)}.$

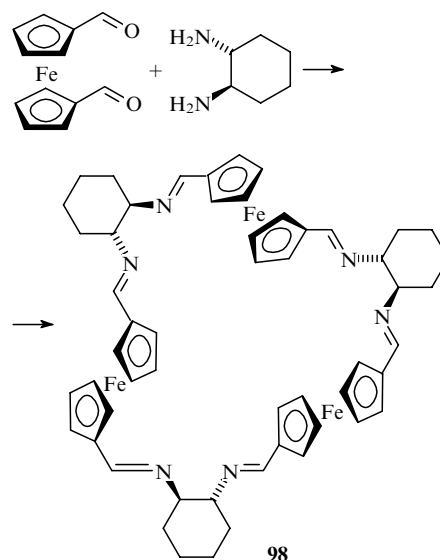
Направление реакции существенно зависит от природы диамина. Алифатические диамины и 1,3-бис(аминометил)бензол образуют продукты [2 + 2]-циклоконденсации, в то время как 1,4-ди(аминометил)бензол дает только олигомерные продукты.¹³⁹

Карбонильные группы в 1,1'-диформилферроцене расположены в разных плоскостях и способны занимать разные положения друг относительно друга за счет свободного вращения цикlopentadiенильных колец. Это позволяет получать на основе этого альдегида [1 + 1]-макроциклы даже при его взаимодействии с низшими алифатическими диаминами. Так, при замене ацетонитрила на этиловый спирт в реакции 1,1'-диформилферроцена с 1,3-диаминопропаном в качестве основного продукта образуется [1 + 1]-макроцикл 96.¹⁴¹



При использовании диамина с большим расстоянием между аминогруппами образование [1 + 1]-макроцикла становится преимущественным направлением реакции вне зависимости от растворителя. Например, взаимодействием 1,1'-диформилферроцена с 1,4-бис(3-аминопропил)пиперазином в смеси этанола с хлороформом при концентрации диальдегида $6 \cdot 10^{-3} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$ получено соединение 97.¹³⁹

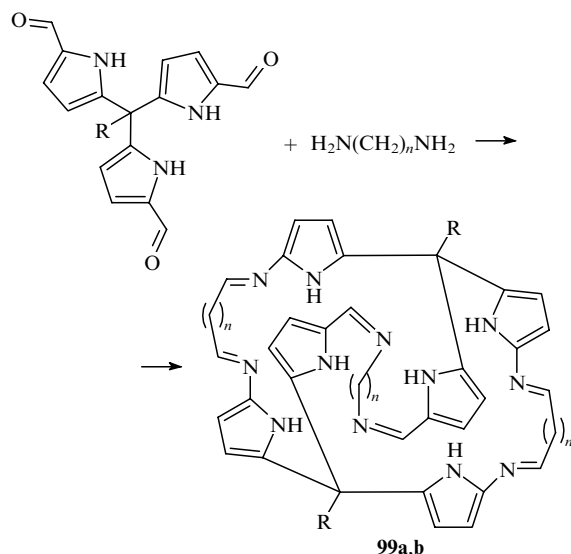
Способность двух цикlopentadiенильных колец 1,1'-диформилферроцена вращаться вокруг общей оси приводит к образованию [3 + 3]-азометина 98 при его взаимодействии с *транс*-(*R,R*)-1,2-диаминоциклогексаном, однако выход конечного продукта составляет всего 13.8%.⁵² Согласно данным ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО), в растворе цикlopentadiенильные кольца в каждом ферроценовом ядре соединения 98 развернуты так, что связи $C_{ипсо}-C(=N)$ оказываются под углом 180° друг к другу.⁵²



д. Синтез криптанов конденсацией диформильных соединений с триаминами

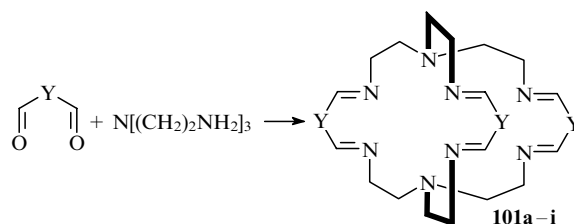
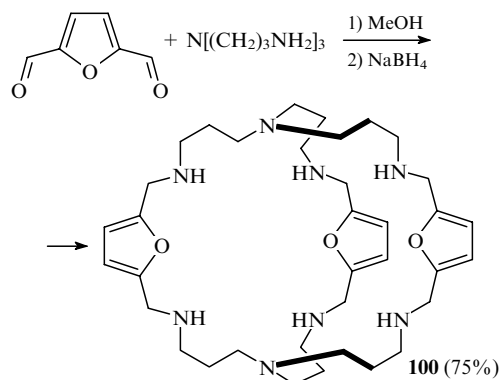
Сборку криптанов можно осуществить реакцией Шиффа дикарбонильного соединения с триамином ([3 + 2]-конденсация) или трикарбонильного соединения с диамином ([2 + 3]-конденсация). Широкое распространение получила только конденсация первого типа.

Уникальный пример образования криптанда конденсацией второго типа был описан в 2001 г.¹⁴² Авторы получили соединения **99a,b** взаимодействием триформильных производных трипиррометанов с этилендиамином или бутилендиамином в ТГФ.¹⁴²



R = Me, n = 2 (a); R = Et, n = 4 (b).

Вне зависимости от природы диформильных соединений их реакции с полиаминами обычно приводят к криптанам. При проведении реакций в разбавленных растворах ($\sim 2 \cdot 10^{-2}$ моль $\cdot$ л $^{-1}$) в различных растворителях (спиртах, ацетонитриле) с умеренными или высокими выходами образуются продукты [3 + 2]-конденсации — соединения **100**¹⁴³ и **101a–g**. Структуры образующихся в этих реакциях криптанов однотипны. Их молекулы имеют формы трехгранных призм, объем которых ограничен по граням тремя ароматическими фрагментами диальдегида и атомами азота полиамина.^{154–157} На рис. 13 представлена структура криптанда **101a**, полученного из 2,5-диформилфурана и трис(2-аминоэтил)амин.¹⁵⁴

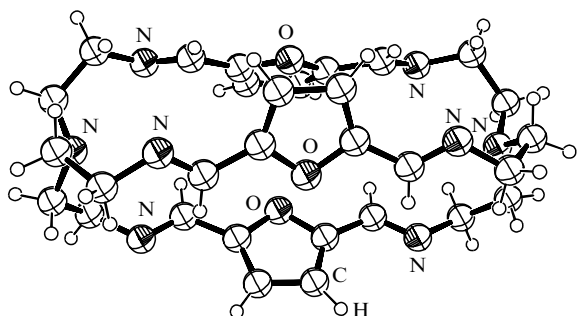
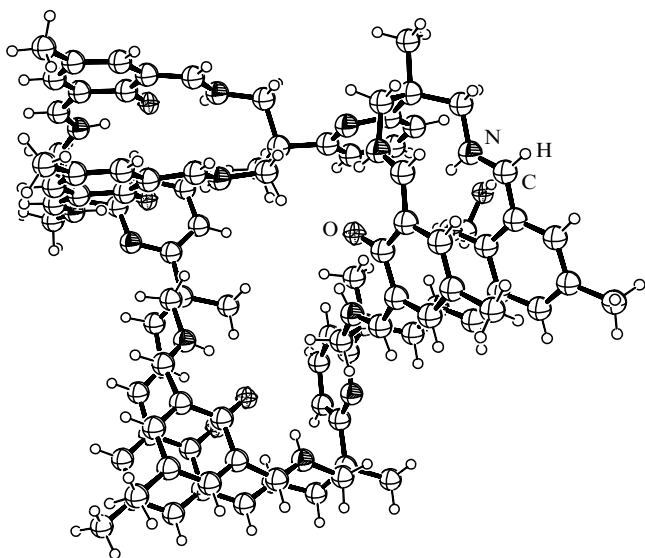


Соединение 101	Y	R	Выход, %	Ссылки
a		—	62	43, 144
b		—	—	43
c		—	60	43, 145
d		—	47–56	43, 73, 145
e		OMe Me	42 63	146 147
f		Me n-C ₆ H ₁₃ H	55–65 50 —	148, 149 148 30, 150
g		—	64	151
h		—	60	152
i		—	60	153

При конденсации 2,6-диформил-4-метилфенола с 2,6-бис[1,1-бис(аминометил)этил]пиридином в присутствии HBr с выходом более 90% образуется полицикл **102** — продукт [6 + 3]-конденсации (схема 15).^{158, 159}

Макроцикл **102** содержит три [2 + 2]-макроциклических фрагмента, образованные 2,6-диформил-4-метилфенолом и 1,3-пропилендиамином, которые соединены между собой пиридиновыми мостиками. Все три фрагмента, подобно свободным протонированным [2 + 2]-макроциклам (см. рис. 5, b), находятся в конформации подковы (рис. 14).¹⁵⁹

Обобщая представленные в данном разделе результаты, можно отметить, что для получения азометиновых макроциклов из дикарбонильных соединений и диаминов чаще всего используют две методики: конденсацию $\sim 10^{-2}$ М растворов эквимольных количеств исходных соединений в ацетонитриле при комнатной температуре и конденсацию более разбавленных растворов ($\sim 10^{-3}$ М) при кипячении в спиртах. Результат реакций с алифатическими диаминами определяется в основном соотношением реагентов. При осуществлении большинства других методик образуется библиотека продуктов, выделение индивидуальных веществ из которой может быть основано на низкой сольватации отдельных макроциклических азометинов в слабополярных растворителях.

Рис. 13. Структура криптанда 101a.¹⁵⁴Рис. 14. Структура макроцикла 102.¹⁵⁹

Основное влияние на соотношение компонентов оказывает природа диамина. Если аминогруппы в диамине разде-

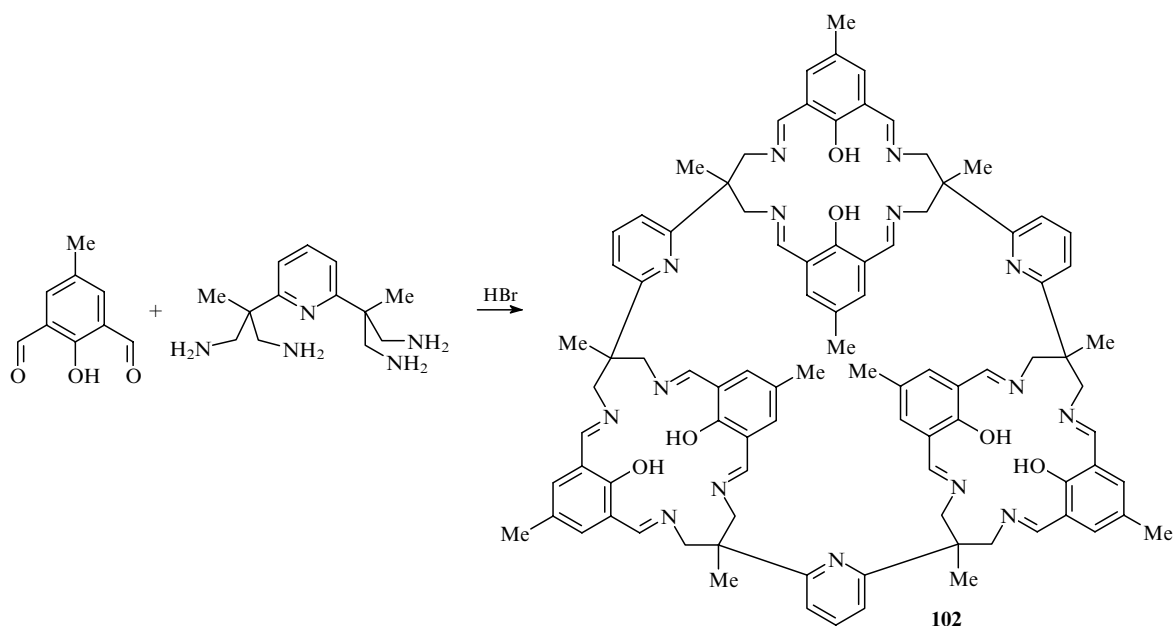
лены длинной алифатической или гетероатомной цепью, они реагируют независимо друг от друга в силу их пространственной удаленности и отсутствия сопряжения. Диамины, в которых аминогруппы расположены достаточно близко (α,β - и α,γ -диамины), в реакциях с моноциклическими дикарбонильными соединениями в отсутствие кислоты, как правило, образуют олигомеры. В присутствии сильных кислот (HCl, HBr) основными продуктами таких реакций становятся соли [2 + 2]-макроциклов.

III. Несимметричные макроциклические основания Шиффа

Анализ литературных данных показывает, что конденсация дикарбонильных соединений с диаминами открывает широкие возможности для синтеза самых разнообразных полидентатных оснований Шиффа. Среди соединений этого класса в последнее время особое внимание привлекают макроциклические соединения несимметричного строения, содержащие внутри макроцикла по меньшей мере два координационных узла различной природы: мягкий — для связывания позднего переходного металла и жесткий — для связывания раннего переходного металла. Гетеробиядерные комплексы такого типа представляют исключительный интерес для катализа. Квантово-химические расчеты показывают, что данные комплексы могут связывать и активировать к дальнейшим химическим превращениям мало-реакционноспособные соединения (алкены, оксид и диоксид углерода, азот и даже алканы) за счет согласованного пушпульного воздействия на молекулу субстрата двух металлов совершенно разной природы.¹⁶⁰ Строению и свойствам гетеробиядерных комплексов посвящены обзоры^{29, 30, 161}.

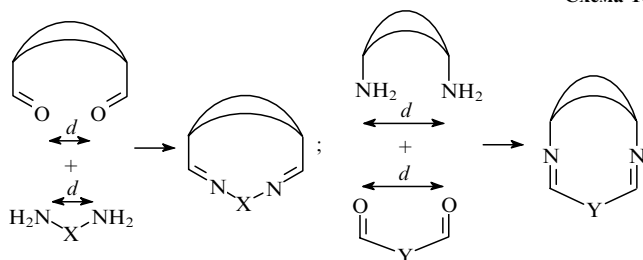
В предыдущих разделах мы уже рассмотрели несколько частных примеров синтеза несимметричных макроциклических оснований Шиффа. Оптимальная стратегия построения таких структур основана на идее пофрагментной сборки, при которой на заключительной стадии осуществляют [1 + 1]-конденсацию крупных бифункциональных блоков, синтезированных на предварительных этапах. Чаще всего отдельно получают «диаминную» и «дикарбонильную» компоненты, хотя в принципе можно использовать и блоки, в каждом из которых присутствует одна amino- и одна карбонильная

Схема 15



группа. Главное условие успешного протекания последней стадии замыкания макроцикла — комплементарность структур фрагментов, в том числе их способность принимать выгодные для циклизации конформации (схема 16).

Схема 16



Выбор подходящего растворителя, способного стабилизировать такие конформации, играет исключительно важную роль. Реакции могут проходить как в условиях кислотного катализа, так и в отсутствие кислоты. В некоторых случаях существенное влияние на протекание реакции в присутствии кислот оказывает природа аниона, что свидетельствует о способности анионов выступать в качестве темплатных агентов (см. раздел IV).

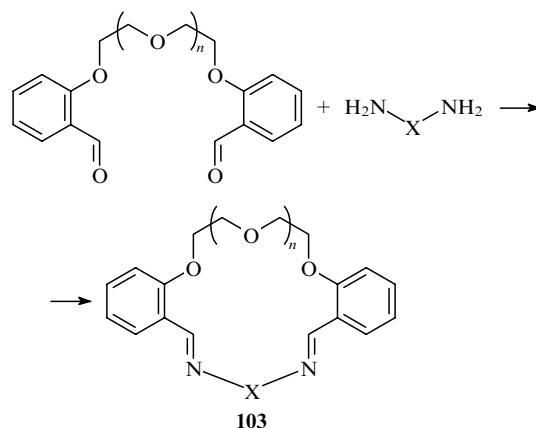
Описано большое число примеров [1 + 1]-конденсаций крупных бифункциональных блоков с применением ионов металлов в качестве темплатных агентов. Ион металла в таких реакциях обеспечивает предварительную координацию обоих исходных полидентатных строительных блоков, закрепляя конформацию, выгодную для циклизации, которая и протекает во внутренней координационной сфере иона. Его координационное число определяет также размер образующегося цикла. В большинстве описанных реакций этого типа при темплатной сборке макроциклических оснований Шиффа использовали диамин и один из предварительно синтезированных дикарбонильных предшественников. Однако во многих работах в конденсацию вводили моноядерный комплекс металла с дикарбонильным предшественником и молекулу диамина. В таких реакциях роль иона металла, находящегося в удаленной от реакционных центров полости, состоит в удерживании дикарбонильного фрагмента в конформации, благоприятной для циклизации. Хотя реагирующие карбонильные и аминогруппы при этом в его координационную сферу не входят, данные превращения всегда подробно рассматриваются в обзорах по темплатным синтезам.

Сборка макроциклов на основе диаминов использовалась гораздо реже ввиду их малой доступности. Далее мы подробно рассмотрим безтемплатные реакции дикарбонильных соединений с диаминами, в которых образуются макроциклические структуры.

1. Безтемплатная пофрагментная сборка в отсутствие кислот

Как было отмечено выше, существенное влияние на протекание [1 + 1]-циклоконденсации оказывает природа растворителя. Сборку макроциклов из укрупненных блоков проводят в апротонных растворителях (ацетонитриле, хлороформе, диоксане), которые относительно слабо сольватируют полярные карбонильные и аминогруппы исходных соединений, не препятствуя образованию водородных связей между ними. Последние обеспечивают организацию предреакционного комплекса, в котором вступающие в конденсацию карбонильные и аминогруппы двух реагентов сближены.

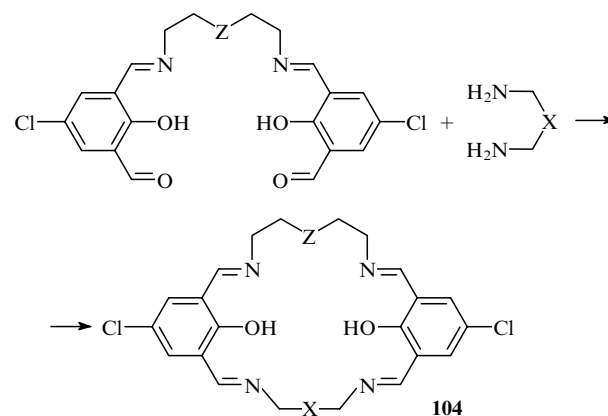
В качестве примера таких конденсаций можно привести синтез оксамакроциклических лигандов **103**. В случае *транс*-1,2-диаминоциклогексана выходы продуктов составляют 89–95%.



$X = (\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_2$ ($n = 1$);¹⁶²

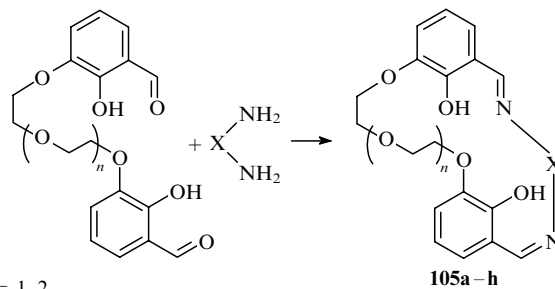
$X =$ , $n = 0-4$.¹⁶³

При реакции дикарбонильных предшественников с алифатическими диаминами в хлороформе при комнатной температуре в условиях кинетического контроля образуются несимметричные соединения **104**.⁷⁵



$Z = \text{S}, \text{NH}$; X — отсутствует, CH_2ZCH_2 .

[1 + 1]-Макроциклы (например, соединения **105a–h**) являются также основным продуктом конденсации в полярных апротонных растворителях (хлороформе, ацетонитриле), если в реакцию с алифатическими α,ω -диаминами вводят дикарбонильные производные, два салицилальдегидных фрагмента в которых разделены гибкой олиго(оксиэтиленовой) цепочкой.

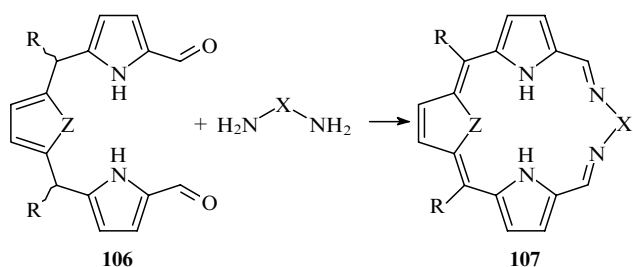


$n = 1, 2$.

Соединение 105	X	Выход, %	Ссылки
a	$(\text{CH}_2)_2$	62–65	164, 165
b	$(\text{CH}_2)_3$	42	166
c	$(\text{CH}_2)_2\text{NMe}(\text{CH}_2)_2$	55–60	165, 167
d	$(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$	60–70	165

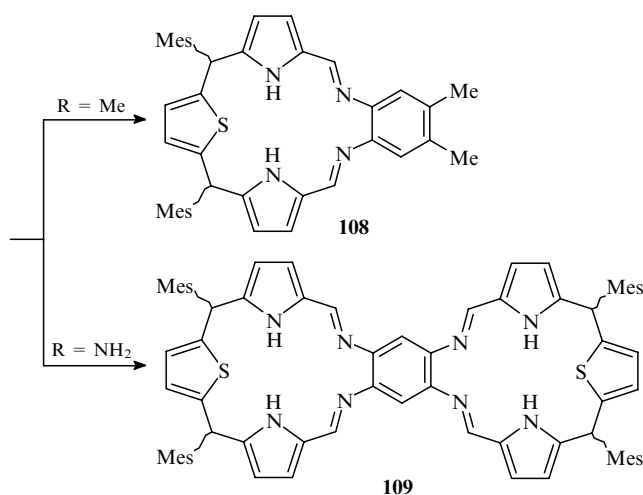
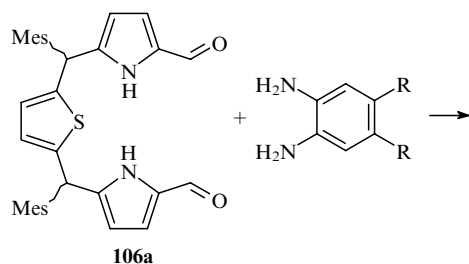
Соединение 105	X	Выход, %	Ссылки
e	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ $\text{C}_{11}\text{H}_{23-n}$	54–59	164
f	$(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3$	54–59	164
g	$\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H}$	69–70	164
h	$(\text{CH}_2)_2\text{CHCO}_2\text{H}$	69–70	164

Высокое разбавление является еще одним обязательным условием получения продуктов [1 + 1]-конденсации. Взаимодействие дикарбонильных блоков **106**, в которых карбонильные группы, расположенные в разных частях молекулы, оказываются пространственно сближены, с 1,2-диаминами и гидразином приводит к умеренными выходами к продуктам [1 + 1]-конденсации **107** только в хлороформе при концентрациях $2 \cdot 10^{-3}$ моль $\cdot$ л $^{-1}$ в присутствии молекулярных сит. Одновременно с конденсацией в этих условиях происходит и дегидрирование макроциклической системы.



Диамин	Z	R	Выход, %	Ссылки
$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ ($n = 2-4$)	S	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂ (Mes)	—	167
	S	Mes	—	168
	S	Mes	—	168
$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	S	Ph	20	169
	S	Ph	40	169
	S	Mes	50	169
$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$	O	Mes	43	170

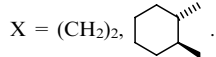
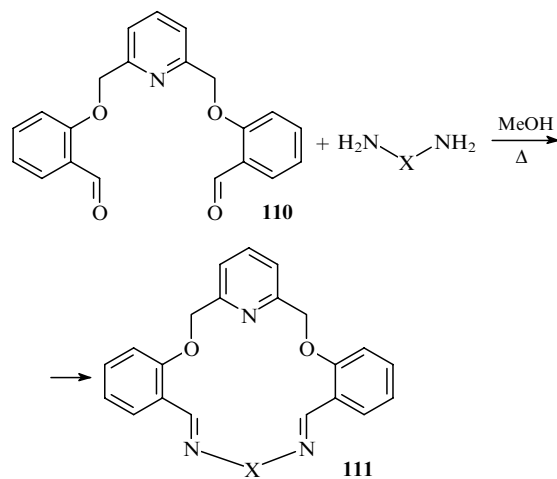
При взаимодействии *o*-фенилендиамина с дикарбонильными соединениями такого типа также образуются [1 + 1]-макроциклы. Так, реакция дикарбонильного производного **106a** с *o*-фенилендиаминном в хлороформе в присутствии молекулярных сит приводит к ожидаемому [1 + 1]-макроциклу **108**.¹⁶⁸



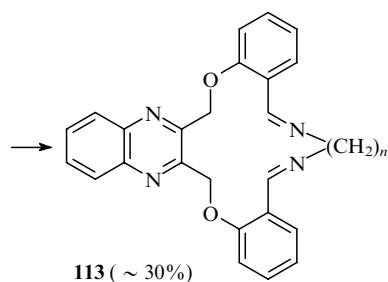
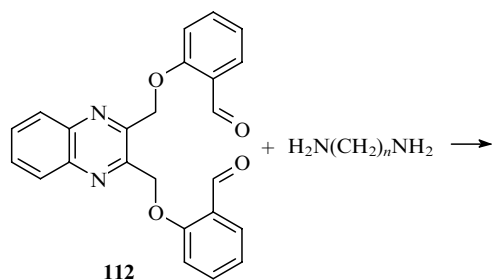
Интересно отметить, что в данном случае, в отличие от конденсации с алифатическими диаминами и гидразином, не происходит дегидрирования с образованием сопряженной системы. Вероятно, это связано с тем, что полностью сопряженный макроцикл, который должен был бы образоваться в результате такого превращения, антиароматичен.

Аналогичная конденсация соединения **106a** с 1,2,4,5-тетрааминобензолом приводит к продукту [2 + 1]-конденсации **109**.¹⁶⁸

Сборку макроциклических оснований Шиффа можно проводить и в метаноле в условиях термодинамического контроля. Например, реакцией дикарбонильного соединения **110** с 1,2-диаминами в кипящем метаноле синтезированы [1 + 1]-макроциклы **111**.^{163, 171}

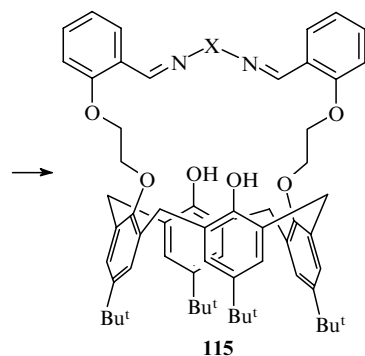
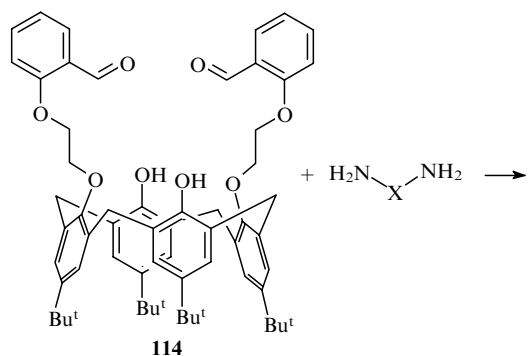


Однако если структуры дикарбонильного блока и диамина некомплементарны, то получаются, как правило, смеси продуктов. Так, дикарбонильное производное **112** реагирует с этилендиаминном с образованием продуктов [1 + 1]- и [2 + 2]-конденсации, которые в индивидуальном виде не были выделены. Реакции этого же соединения с другими диаминами (1,3-диаминопропаном и 1,4-диаминобутаном) приводят только к продуктам [1 + 1]-конденсации **113**.¹⁷²



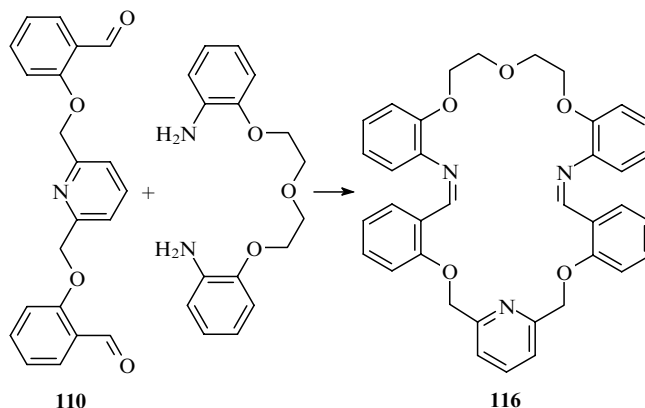
$n = 3, 4$.

При длительном кипячении в смеси метанол–ацетонитрил дикарбонильного производного каликсарена (**114**) с диаминами образуются [1 + 1]-макроциклы **115**.¹⁷³

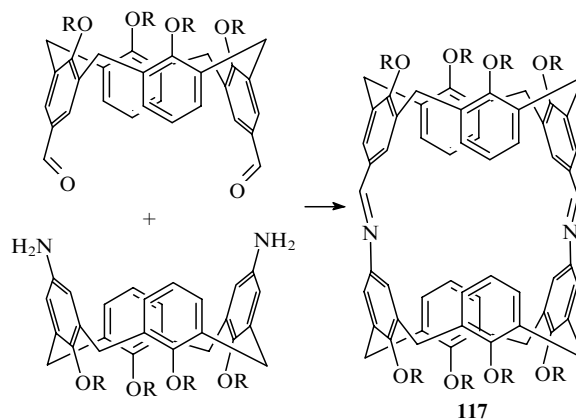


$X = (\text{CH}_2)_n$ ($n = 2$ (56%), 3 (86%), 4 (54%)), 1,2-фенилен (14%), $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (96%)

Укрупненные блоки-предшественники способны реагировать между собой с формированием циклов большого размера. Например, производное салицилового альдегида **110** реагирует в кипящем этаноле с диамином, содержащим оксиэтиленовую цепочку с образованием [1 + 1]-макроцикла **116**.¹⁷⁴

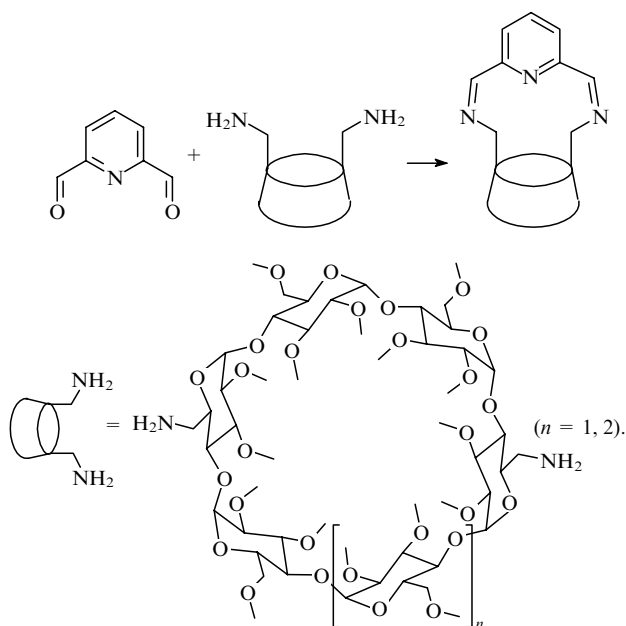


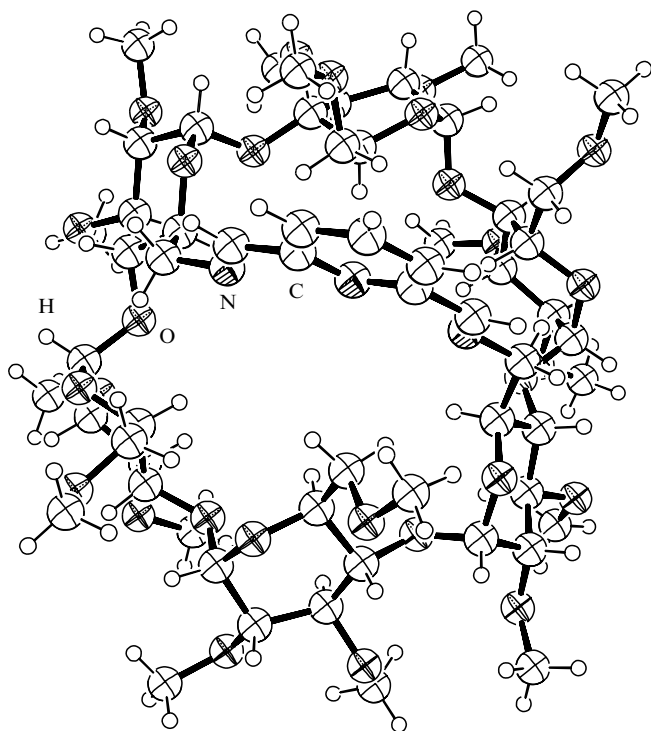
Дикарбонильные производные каликсаренов реагируют с комплементарными диаминами, образуя с высокими выходами (74–92%) [1 + 1]-макроциклы **117**.¹⁷⁵



$R = \text{Pr}^n, (\text{CH}_2)_2\text{OEt}$.

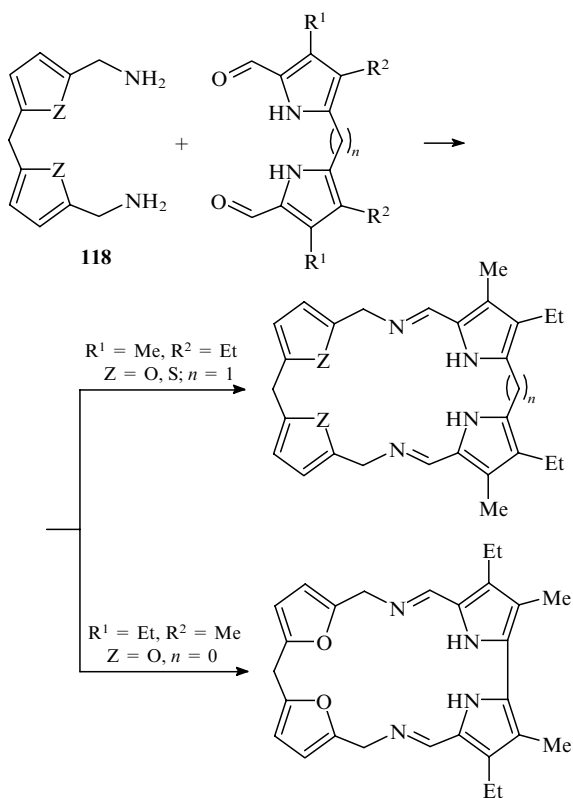
Еще более сложные супрамолекулярные агрегаты получают конденсацией дикарбонильных соединений с пер-*O*-метилдиаминопроизводными α - и β -циклодекстринов.¹⁷⁶ Реакция происходит при комнатной температуре в ацетонитриле в присутствии молекулярных сит А4.



Рис. 15. Структура модифицированного α -циклодекстрина.¹⁷⁶

Продукты конденсации 2,6-диформилпиридина с диаминоциклодекстринами содержат полусферическую гидрофильную полость, ограниченную фрагментом дикарбонильного соединения (рис. 15).¹⁷⁶

Схема 17

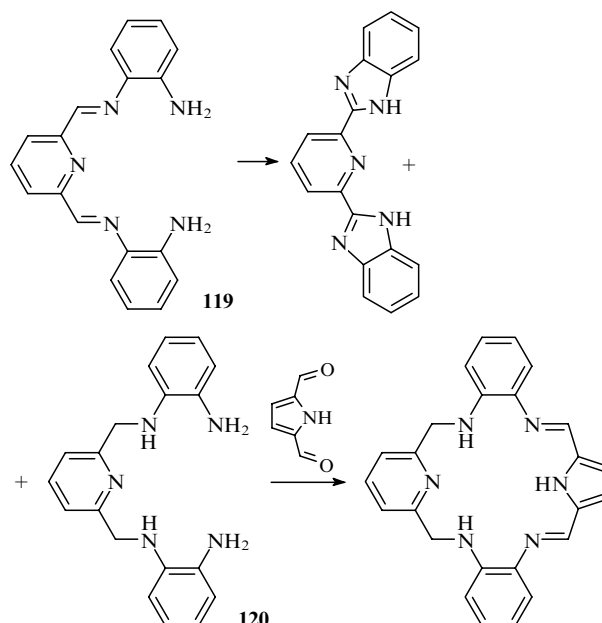


Z = O, S; R¹, R² = Me, Et; n = 0, 1.

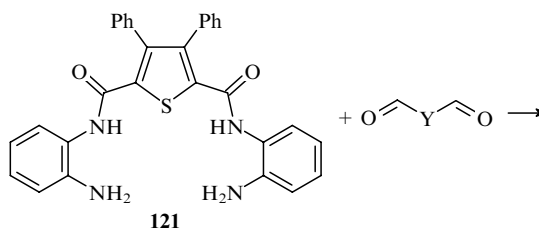
Применение для пофрагментной сборки блоков, содержащих две аминогруппы, ограничивается их меньшей пространственностью и доступностью.

К этому типу реакций можно отнести, например, конденсацию соединений **118** с дикарбонильными производными биспиролов (схема 17).[‡]

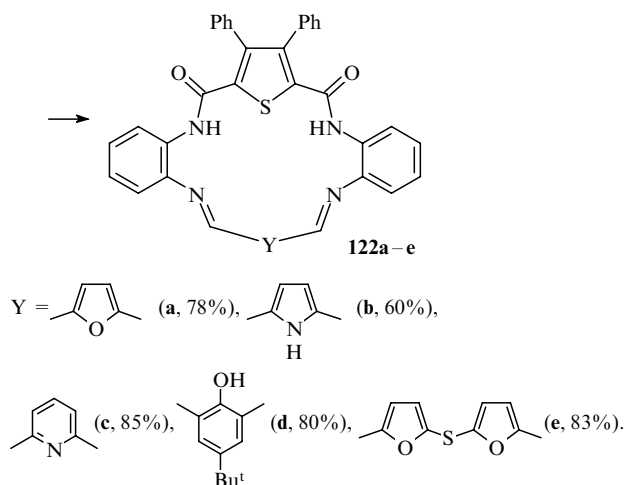
Отметим, что диамин **119**, полученный деметаллированием продукта темплатной [1+2]-конденсации 2,6-диформилпиридина с *o*-фенилендиамином,⁶³ не реагирует с дикарбонильными соединениями вследствие электроноакцепторного влияния азометиновых фрагментов, находящихся в сопряжении с аминогруппами (см. разделы II.3 и II.4). Однако продукт его восстановления **120**, который получается при кипячении в толуоле в результате окислительно-восстановительного диспропорционирования, образует несимметричный макроцикл в реакции с 2,5-диформилпиролом.¹⁷⁷



Напротив, ароматические диамины, ацилированные по одной из аминогрупп дикарбоновой кислотой, легко формируют макроциклы. Так, диамин **121** реагирует в апротонном полярном растворителе (1,4-диоксане) с различными дикарбонильными соединениями с образованием [1+1]-макроциклов **122a–e**.¹⁷⁸ В данном случае геометрия исходного диамина накладывает строгое ограничение на второй компонент реакции — диальдегид. Диамин **121** имеет плоское строение, и при замыкании макроцикла в реакции с ним наиболее активны дикарбонильные соединения, способные принимать плоские конформации, так как только в этом случае может образоваться система с длинной цепью сопряжения.

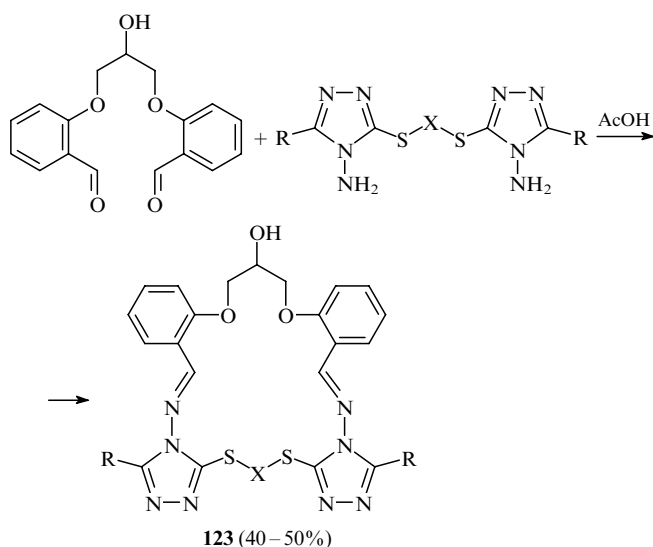


[‡] Данные дипломной работы А.М.Жасат, University of British Columbia, Vancouver, Canada, 1995.



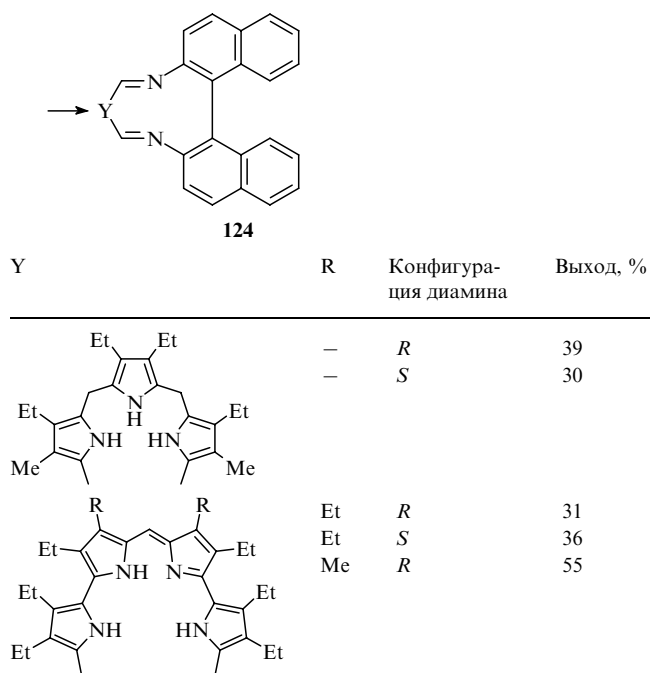
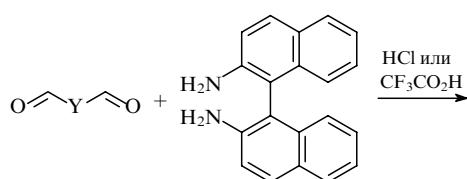
2. Пофрагментная сборка в присутствии протонных кислот

Известно довольно большое число примеров образования макроциклов из дикарбонильных соединений и диаминов в присутствии протонных кислот. Так, при использовании избытка уксусной кислоты получены 13-членные азатиа-краун-макроциклы **123**.¹⁷⁹ В данном случае кислота выступает и как растворитель, и как кислотный катализатор.

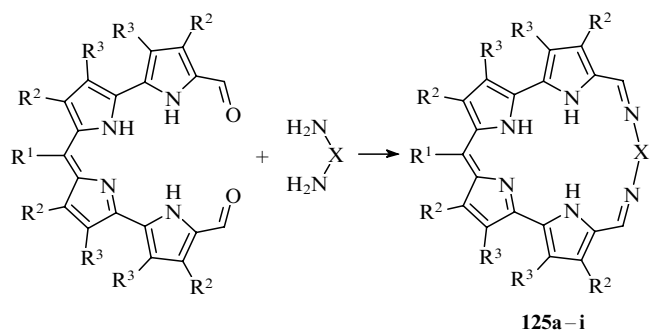


R = Ph, CH₂Ph; X = (CH₂)_n (n = 3, 4).

В полярном протонодонорном растворителе, хорошо сольватирующем аминогруппы (например, в метаноле), дикарбонильные производные пиррольного ряда вступают в реакции конденсации только в присутствии сильных протонных кислот. Так, при конденсации дикарбонильных производных пиррольного ряда с оптически активными 2,2'-диамино-1,1'-бинафтилами в метаноле в присутствии соляной или трифторуксусной кислоты образуются макроциклы **124**.¹⁸⁰

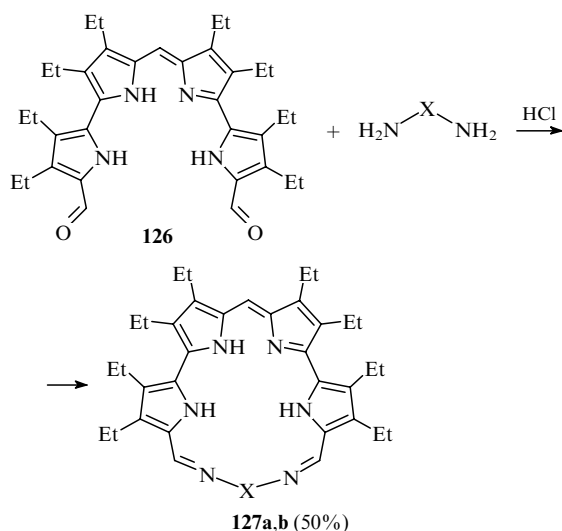


В условиях кислотного катализа дикарбонильные соединения вступают в реакцию со слабонуклеофильными диаминами, даже с 2,3-диаминомалеонитрилом, с образованием макроциклов **125a–i**.



X	R ¹	R ²	R ³	Соединение 125	Выход, %	Ссылки
(a)	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Et	a	95	181
(b)	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Me	b	98	181
(c)	H	Pr ⁿ	H	c	83	182
(d)	H	Pr ⁿ	H	d	80	182
(e)	H	Et	Me	e	—	183
(f)	Ph	Me	Me	f	70	181
(g)	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	Me	g	52	181
(h)	H	Pr ⁿ	H	h	9	184
(i)	H	Et	Et	i	86	184

Полипиррольный диальдегид **126** реагирует с гидразином и 1,3-диаминогуанидином в метаноле в присутствии соляной кислоты с образованием соответствующих макроциклов **127a,b**.¹⁸⁴



X — отсутствует (a), NHC(=NH)NH (b).

Макроциклы, образованные из производных полипирролов — близких аналогов «расширенных порфиринов» (см.¹⁸⁶), — интересны для супрамолекулярной химии благодаря наличию внутрициклической полости, в которую могут внедряться субстраты самой различной природы. Например, по данным PCA, молекула метанола удерживается в полости соединения **125e** за счет образования пяти водородных связей (рис. 16).¹⁸³ Структуры других соединений включения подобны представленной.¹⁸¹

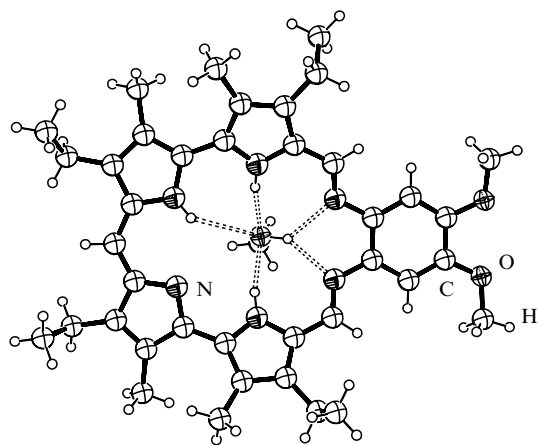
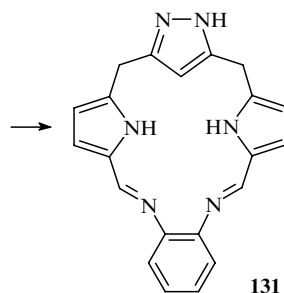
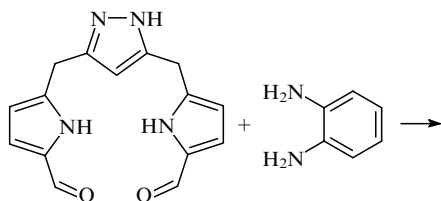


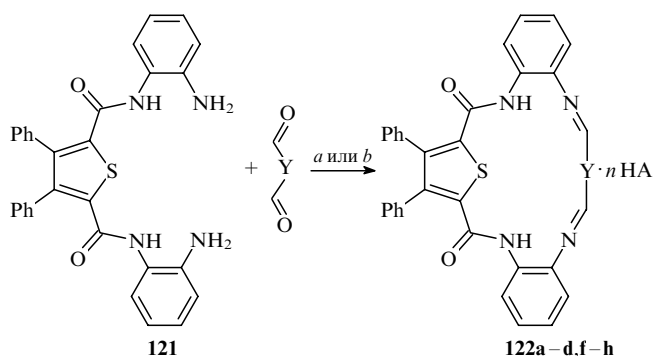
Рис. 16. Строение комплекса включения на основе цикла **125e**.¹⁸³

Стратегия пофрагментной сборки может быть использована для синтеза трехмерных структур. Конденсация *мезо*-(2-аминофенил)порфирина с одним или двумя эквивалентами диальдегида **128** в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к соответствующим трехмерным полициклическим системам **129** и **130** с умеренными выходами (30–45%) (схема 18).¹⁸⁶

Катализ необходим и при синтезе гетероциклических аналогов полипиррольных макроциклов, в частности пирролопиррольной системы **131**.¹⁸⁷



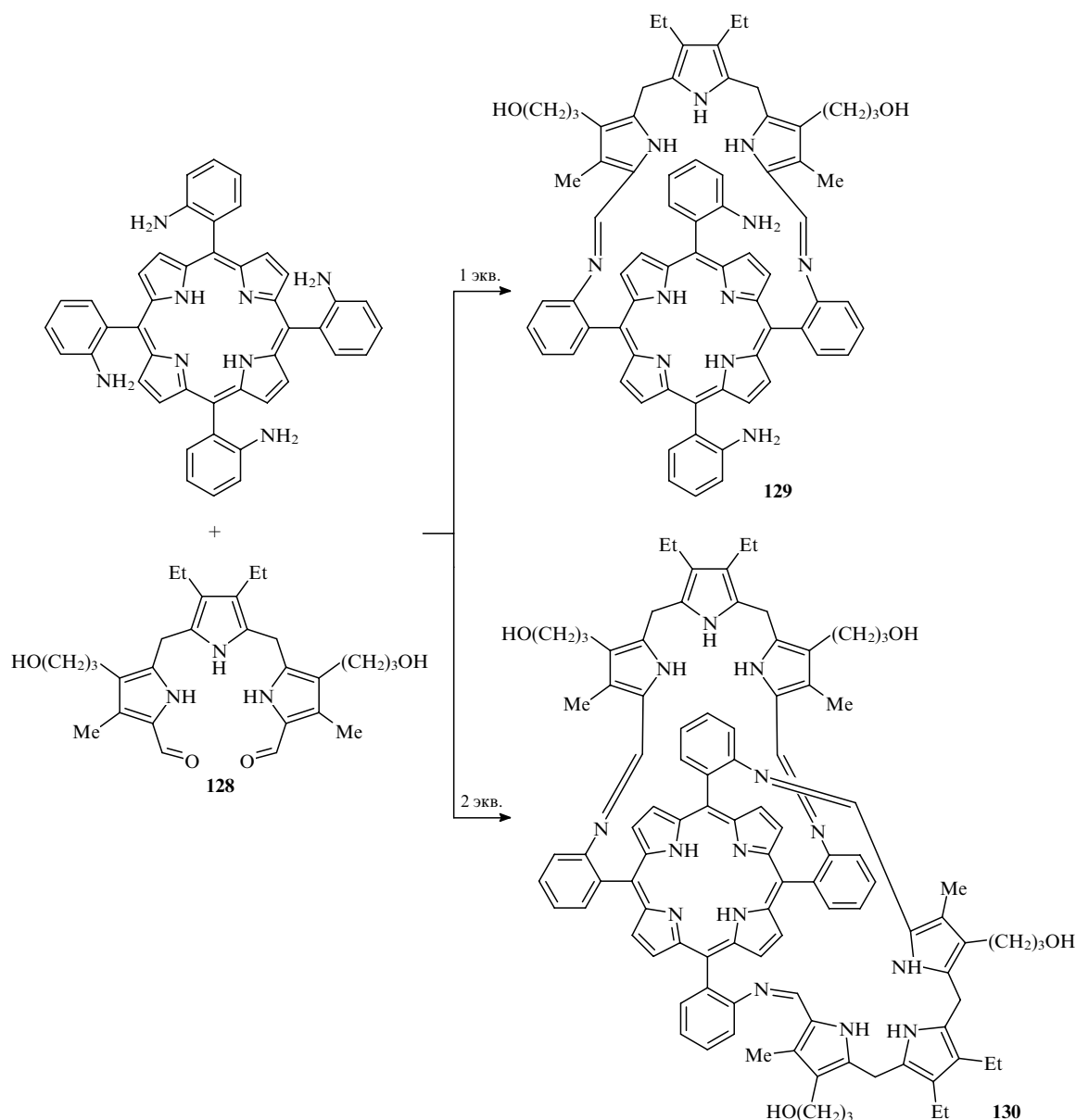
Примеров успешной сборки макроциклов при конденсации диаминов в присутствии протонных кислот немного. Например, соединение **121** реагирует с различными дикарбонильными производными в метаноле только в присутствии протонных кислот, образуя соли [1 + 1]-макроциклов **122a–c,f** или свободные основания Шиффа **122d,g,h**.^{178, 188} Свободные макроциклические азометины выделяют обработкой солей триэтиламин. Интересная особенность данных реакций заключается в существенной зависимости выхода некоторых макроциклов от природы используемой кислоты.



a — HA, MeOH; b — 1) HA, MeOH; 2) Et₃N, CH₂Cl₂.

Соединение 122	Y	HA	Условия	n	Выход, %
a		HCl	a	2	73
b		HCl	a	2	73
c		HCl	a	3	42
d		HCl	b	0	88
f		H ₃ PO ₄ CF ₃ CO ₂ H	a a	2/3 2	85 70
g		H ₂ SO ₄ HCl	b b	0 0	95 65
h		HCl	b	0	83

Схема 18



IV. Анионный темплатный эффект в синтезе макроциклических азометинов

Для большинства описанных выше реакций дикарбонильных соединений с диаминами природа аниона кислоты Бренстеда не влияет на строение образующихся продуктов и на их выход. Однако в 1982 г. Кори¹⁸⁹ обнаружил, что реакции циклоконденсации при синтезе борсодержащего антибиотика аплаз-момицина эффективно протекают только в присутствии борной кислоты. Он впервые выдвинул гипотезу о том, что борат-анион действует в этой реакции как темплатный агент. В 1985 г. было установлено, что борная кислота выступает как хороший катализатор [2 + 2]-конденсации 2,2'-дигидрокси-3,3'-диформилбифенила с 1,4-бис(аминометил)бензолом в метаноле. В дальнейшем этот подход был распространен на конденсацию этого диальдегида и с *o*-фенилендиамином. В результате были получены макроциклы **132** (схема 19).

Аналогично борная кислота может направлять конденсацию и других бисфенольных диальдегидов. Например, [2 + 2]-макроциклы **133** образуются в присутствии борной кислоты из различных диаминов.¹⁹²

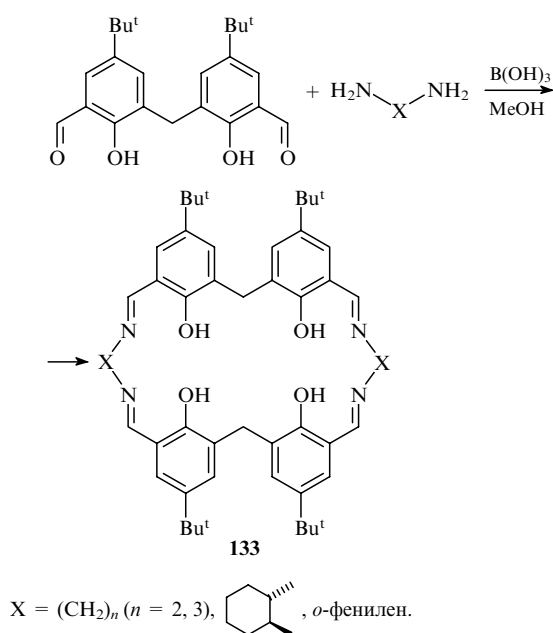
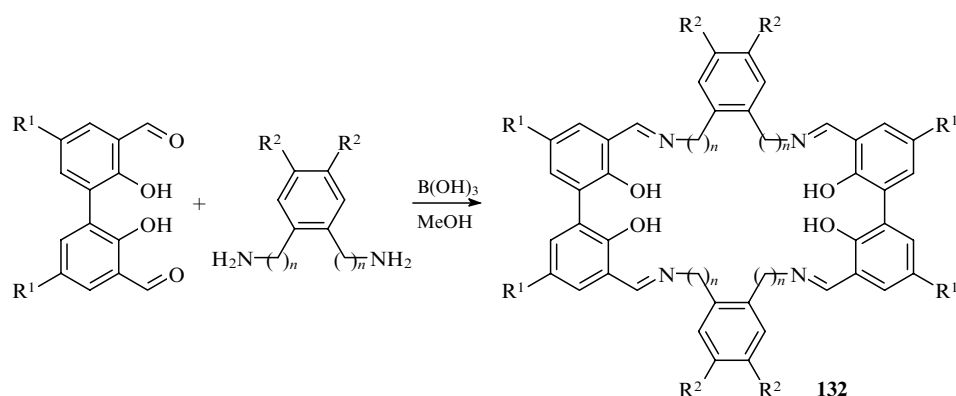
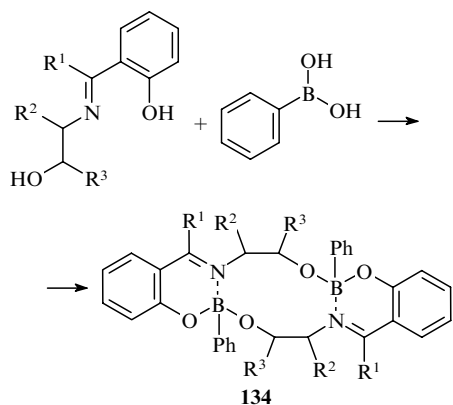


Схема 19



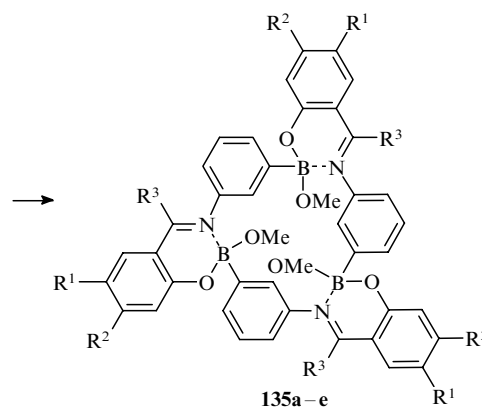
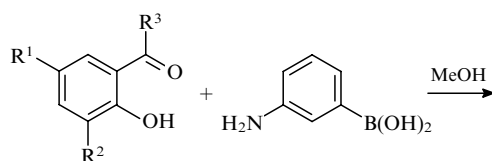
$R^1 = H, R^2 = H, n = 1$ (см.¹⁹⁰); $R^1 = Bu^t, R^2 = H, n = 0$ (66%); $R^2 = Me, n = 0$ (86%).¹⁹¹

По-видимому, в качестве интермедиата в этой реакции образуется сложный эфир борной кислоты с двумя молекулами диформильного производного бисфенола. Промежуточный тетраэдрический борат закрепляет такое относительное расположение дикарбонильных фрагментов, которое благоприятно для замыкания макроцикла, но делает невозможным олигомеризацию. Поэтому роль борной кислоты как темплатного агента ограничена только производными фенолов. Использование в реакции фенолбороновой кислоты приводит к получению борсодержащих макроциклов **134**. В этом случае ковалентный темплат — фенолбороновая кислота — остается в молекуле, формируя макроцикл за счет сложноэфирных связей и дополнительной координации с азотметинным атомом азота.^{193, 194}



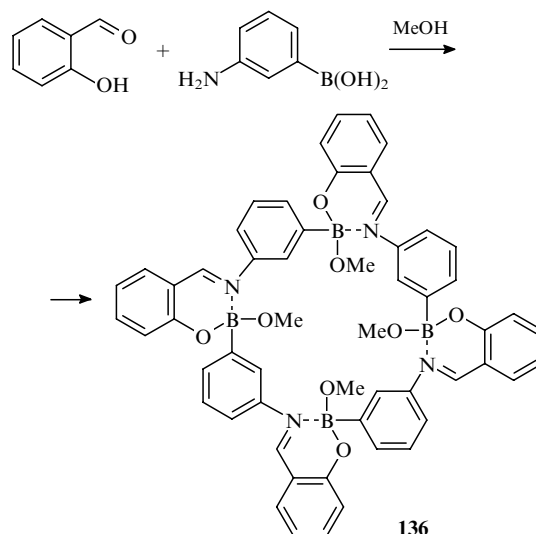
$R^1, R^2 = H, Me; R^3 = H, Me, Ph$.

Наличие в молекуле амина боратной группы способствует автотемплатной реакции с альдегидами. Взаимодействие 3-аминофенилбороновой кислоты с замещенными салициловыми альдегидами приводит к автотемплатной [3 + 3]-макроциклизации с образованием соединений **135a–e**.

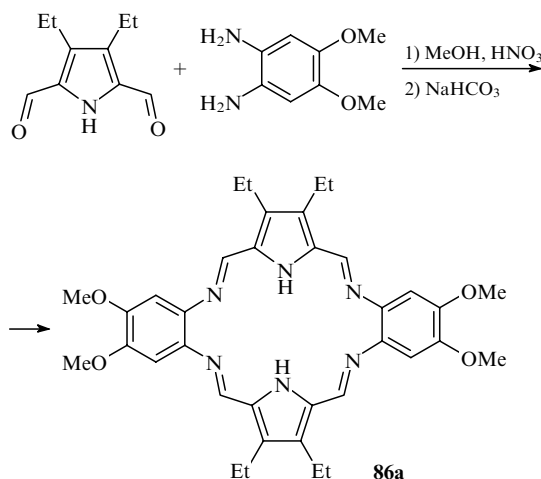


Соединение 135	R^1	R^2	R^3	Выход, %	Ссылки
a	Bu ^t	Bu ^t	H	92	195
b	I	I	H	56	196
c	OH	H	H	57	196
d	H	H	Me	48	197
e	H	H	Ph	65	197

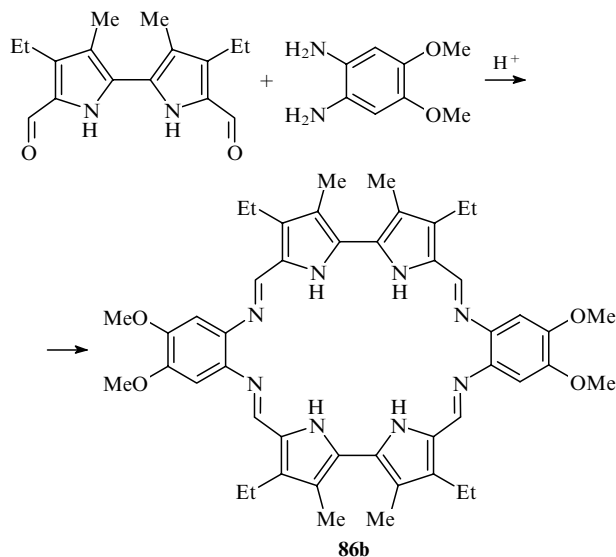
В противоположность предыдущим реакциям незамещенный салициловый альдегид с 3-аминофенилбороновой кислотой образует [4 + 4]-макроцикл **136**.¹⁹⁷



Вопрос о возможном участии в макроциклизациях анионов кислот, не способных связываться с дикарбонильными соединениями или диаминами прочной ковалентной связью, долго оставался открытым. Одной из первых работ, в которой было обнаружено влияние природы аниона кислоты на протекание реакции дикарбонильного соединения с диамином, является работа группы Сесслера¹²⁴ (см. раздел П.4.б). Оказалось, что в реакции [2 + 2]-циклизации 3,4-диэтилпиррол-2,5-дикарбальдегида с *o*-фенилендиамином соединение **86a** образуется с количественным выходом только в присутствии азотной кислоты.

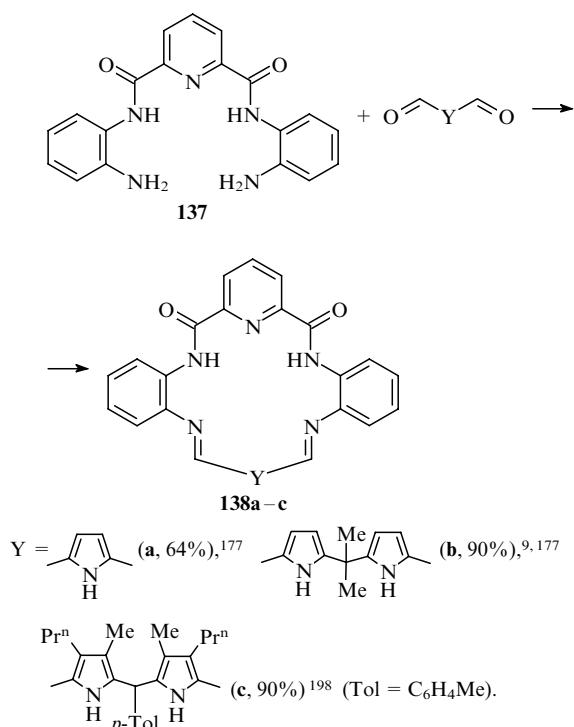


Подробное изучение реакции 2,2'-диформилбипиррола с *o*-фенилендиамином в присутствии различных кислот показало, что взаимодействие этих исходных соединений протекает в присутствии азотной кислоты с выходом продукта **86b** до 95%, в то время как при использовании других кислот выходы макроцикла существенно меньше.¹²⁵



$H^+ = HNO_3$ (выход 95%), H_2SO_4 (84%), $HClO_4$ (81%), CF_3CO_2H (74%), HCl (47%), HI (37%), $HCl + Bu_4NNO_3$ (> 80%).

Недавно обнаружено, что диамида пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты **137** и *o*-фенилендиамина реагирует с диальдегидами в присутствии трифторуксусной или серной кислоты, образуя продукты [1 + 1]-конденсации **138a–c**. Использование других кислот (HCl , $AcOH$, HNO_3 и H_3PO_4) приводит к смеси [1 + 1]-макроциклов с олигомерными продуктами.

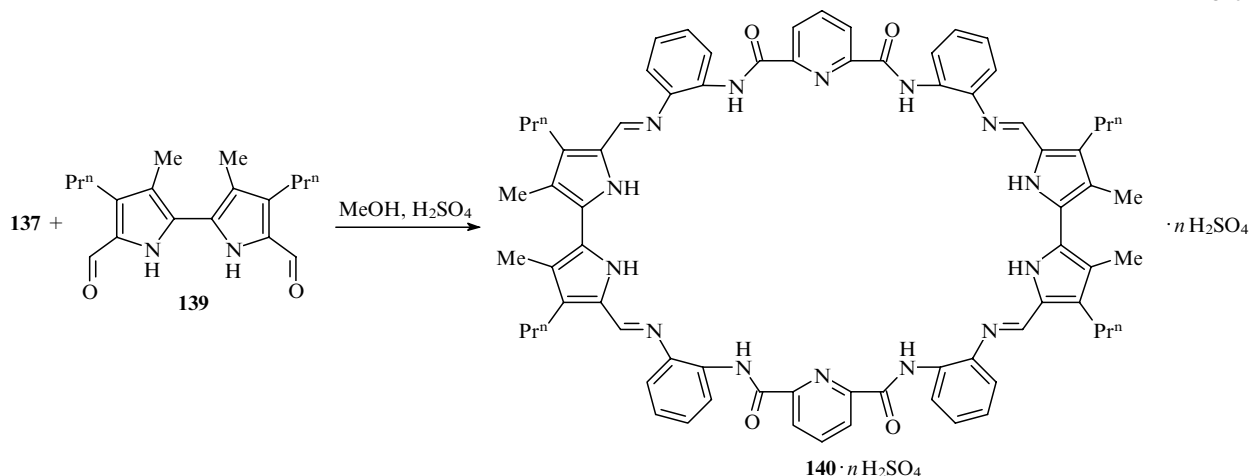


Показано,^{9, 177, 198} что макроциклы, содержащие дипиррометановый фрагмент, обладают способностью связывать тетраэдрические анионы. Известно, что константа связывания темплатного агента коррелирует с мольной долей рецептора в динамической комбинаторной библиотеке.¹⁹⁹ Как уже упоминалось во Введении, при образовании азометинов из полифункциональных производных получается смесь продуктов. Таким образом, высокая аффинность рецепторов по отношению к тетраэдрическим анионам объясняет темплатную функцию последних в процессе макроциклизации. Однако остается неясной роль трифторуксусной кислоты, которая также способна эффективно катализировать реакцию макроциклизации, несмотря на то что константа связывания образующихся макроциклов с ацетат-ионом низка.

Структура комплекса лиганда **138c** с серной кислотой определена методом PCA (рис. 17).¹⁹⁸ Как видно из рисунка, H_2SO_4 входит в комплекс в виде дианиона, а макроциклический азометин — в виде дважды протонированного по атомам азота азометиновой группы производного. Это позволяет заключить, что при синтезе подобных систем для депротонирования азометинов необходима обработка реакционной массы основанием.

Дальнейшее изучение реакций диамина **137** с дикарбонильными производными пиррольного ряда показало, что его взаимодействие с 2,2'-диформилбипирролом (**139**), имеющим большее расстояние между карбонильными группами, в метаноле в присутствии разных кислот приводит к различным продуктам.²⁰⁰ По данным масс-спектрометрии, под действием азотной кислоты образуются только олигомеры. Последние являются основными продуктами и в реакциях, катализируемых HCl или HBr , хотя в этих случаях было обнаружено также небольшое количество [1 + 1]-макроцикла. В присутствии уксусной и трифторуксусной кислот преимущественно образуется соль [2 + 2]-макроцикла **140** с небольшой примесью олигомеров. Только при использовании в качестве катализатора серной кислоты была выделена соль [2 + 2]-макроцикла **140**, содержащая две молекулы H_2SO_4 , без следов продуктов олигомеризации.²⁰⁰ Полученный результат весьма примечателен. Он указывает на то, что взаимо-

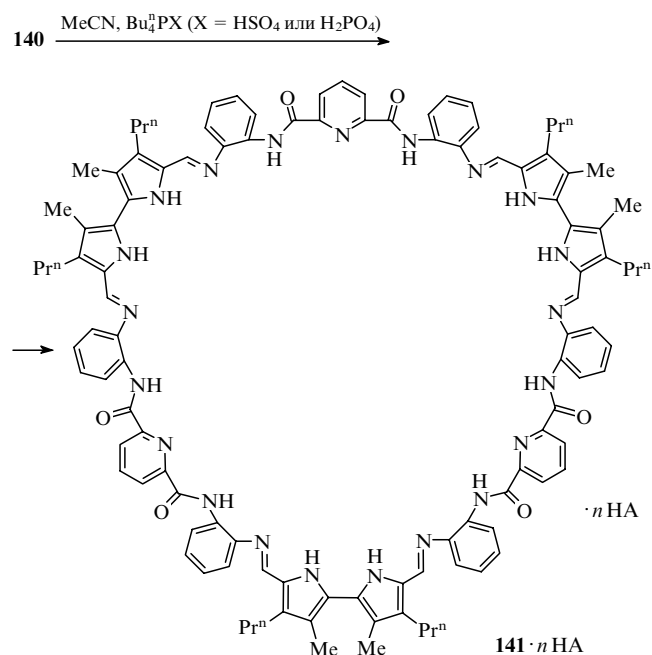
Схема 20



действие реагентов **137** и **139** в присутствии тетраэдрических анионов протекает по темплатной схеме (схема 20).

Структура дигидрата соединения **140**, выделенного из соли посредством обработки триэтиламином, была определена методом РСА (рис. 18).²⁰⁰

Макроцикл **140** вполне устойчив в обычных условиях. Однако если выдерживать его в ацетонитриле в присутствии гидросульфата или дигидрофосфата тетрабутилфосфония, то с количественным выходом происходит его перегруппировка в сульфат макроцикла **141** — продукт [3 + 3]-конденсации.²⁰⁰



Вероятно, сульфат [2 + 2]-макроцикла **140** является продуктом реакции в метаноле, а сульфат [3 + 3]-макроцикла **141** — в ацетонитриле. По-видимому, природа растворителя вносит существенный вклад в процесс формирования макроциклов за счет эффекта сольватации аниона и образующихся в ходе реакции макроциклических продуктов.

Темплатный эффект анионов в процессе формирования макроциклов не является единственным фактором, определяющим направление этих реакций. Как было показано в разделе II, π, π -стэкинг-взаимодействие также влияет на результат макроциклизации. Формирование макроциклов в

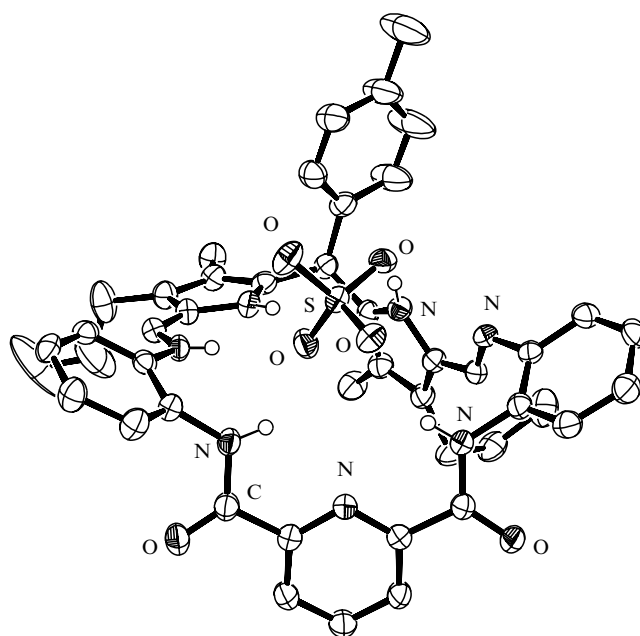


Рис. 17. Структура комплекса **138c** · H₂SO₄ (для наглядности атомы водорода при атомах С не указаны).¹⁹⁸

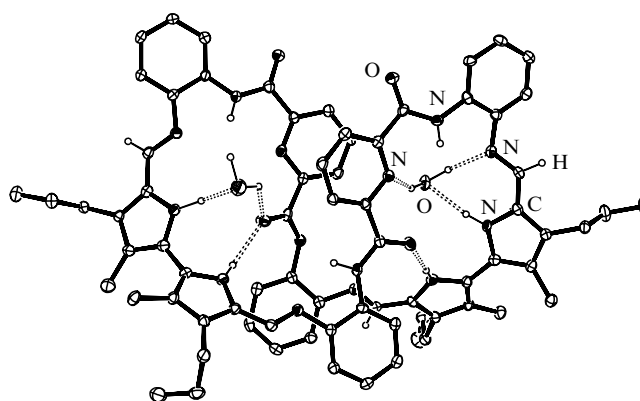
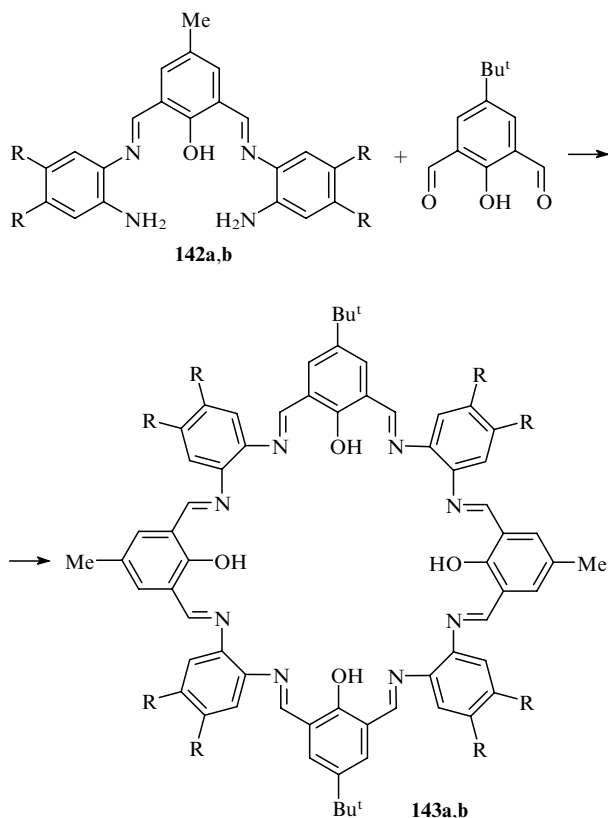


Рис. 18. Структура макроцикла **140** · 2 H₂O по данным РСА (ароматические и алифатические атомы Н не указаны).²⁰⁰

процессе $[n + n]$ -темплатных конденсаций, контролируемых π, π -взаимодействием, известно для дикарбонильных производных, главным образом, бензола и фенола (см. разделы II.1 и II.2).

Фенольные азометины **142a,b** реагируют с 4-*tert*-бутил-2,6-диформилфенолом²⁰¹ подобно своему пиридиновому аналогу **137**. Однако (в отличие от анион-темплатной реакции соединений **137** и **139**) взаимодействие азометинов **142a,b** с этим фенолом протекает в отсутствие каких-либо темплатных агентов и приводит к $[2 + 2]$ -макроциклам **143a,b** без примесей продуктов олигомеризации.²⁰¹ При введении в реакционную смесь темплатного агента — иона металла — образуется принципиально иной макроцикл — продукт конденсации по типу $[1 + 1]$.²⁰¹



R = H (a), Me (b).

По данным РСА, молекула $[2 + 2]$ -макроцикла **143a** имеет конформацию цифры «8» за счет попарного стэкинг-взаимодействия двух фрагментов фенола и двух фрагментов *o*-фенилендиамин (рис. 19).²⁰¹ Кроме того, данная система дополнительно стабилизирована большим числом водородных связей фенольных атомов водорода с атомами азота азометиновых групп. Очевидно, что успех макроциклизации в данном случае объясняется именно π, π -взаимодействием.

Из представленных в этом разделе данных следует, что как водородную связь, так и другие слабые невалентные взаимодействия можно эффективно использовать для управления процессом конденсации дикарбонильных соединений с диаминами в условиях термодинамического контроля. Селективно связывая один из продуктов возникающей динамической комбинаторной библиотеки, они смещают равновесие в сторону образования наиболее стабильного комплекса. Это явление лежит в основе нового эффективного подхода к созданию искусственных катонных и анионных рецепторов.

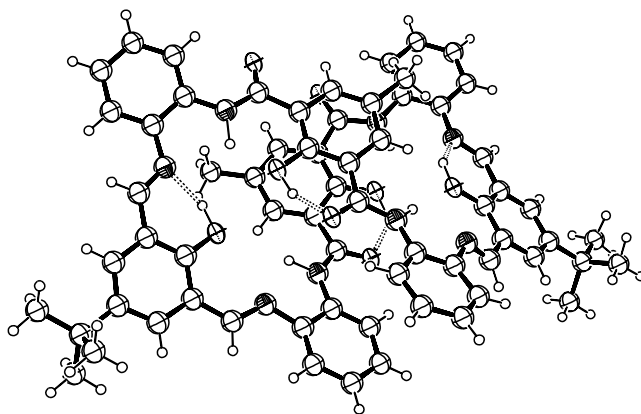
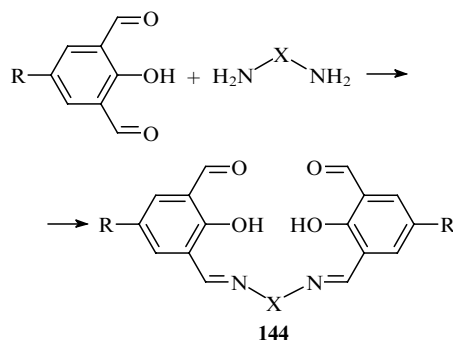


Рис. 19. Структура $[2 + 2]$ -макроцикла **143a**.²⁰¹

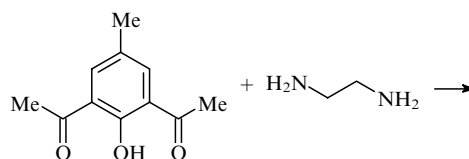
V. Ациклические продукты конденсации дикарбонильных соединений с диаминами

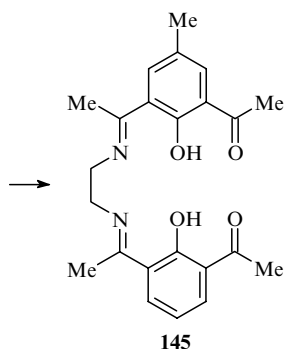
Изучение путей образования ациклических продуктов конденсации дикарбонильных соединений с диаминами важно прежде всего при синтезе укрупненных блоков, используемых в дальнейшем для пофрагментной сборки макроциклов. Продукты $[2 + 1]$ -конденсации представляют большой интерес как «строительные блоки» для сборки несимметричных макроциклов путем последующего введения их в реакции с диаминами другого строения. Известно несколько удачных примеров синтеза данных соединений в реакциях диформильных производных фенолов с алифатическими диаминами при соотношении исходных реагентов 2:1. Конденсацию проводят в ацетонитриле или метаноле при кипячении. Выходы продуктов **144** близки к количественным.



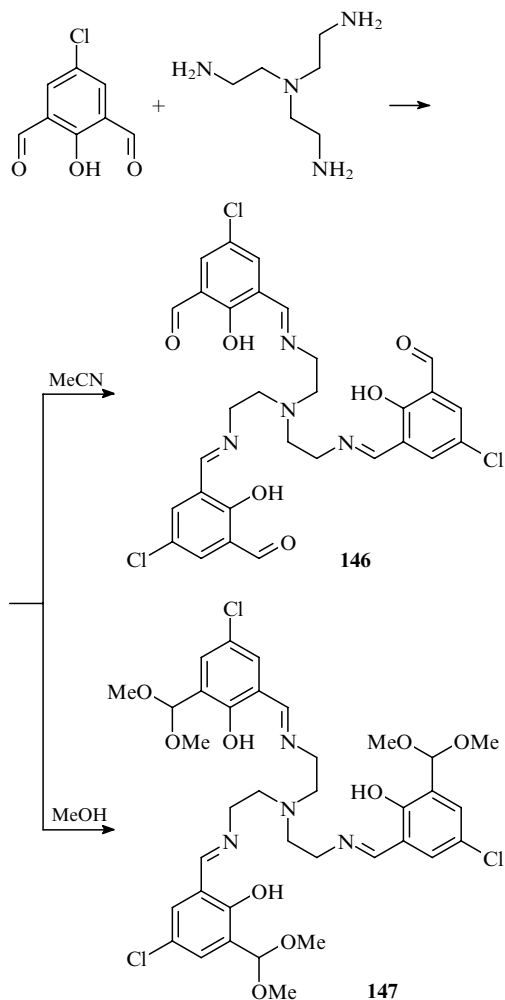
R = Cl, Me; X = $(\text{CH}_2)_n$ ($n = 2, 3$),²⁰² $(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2$,
 $(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$,⁷⁵ $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_2\text{CH}_2$,²⁰²
 $(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2$,⁷⁹ $\text{NHC}(\text{S})\text{NH}$.⁸⁸

В аналогичную реакцию с образованием азометина **145** вступает и 2,6-диацетил-4-метилфенол.²⁰³





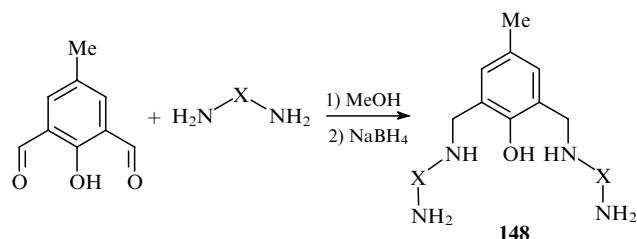
Конденсация диформильных производных фенолов с трис(2-аминоэтил)амином в соотношении 3 : 1 в абсолютном ацетонитриле приводит к продукту [3 + 1]-конденсации **146**.^{147, 202, 204, 205} Ациклический продукт конденсации **146** образуется только в том случае, когда используется стехиометрическое соотношение реагентов, в противном случае основным направлением реакции становится макроциклизация с образованием криптанов (см. раздел II.4.д).



При проведении реакции в метаноле вместо триформильного производного образуется его ацеталь **147**.²⁰⁶

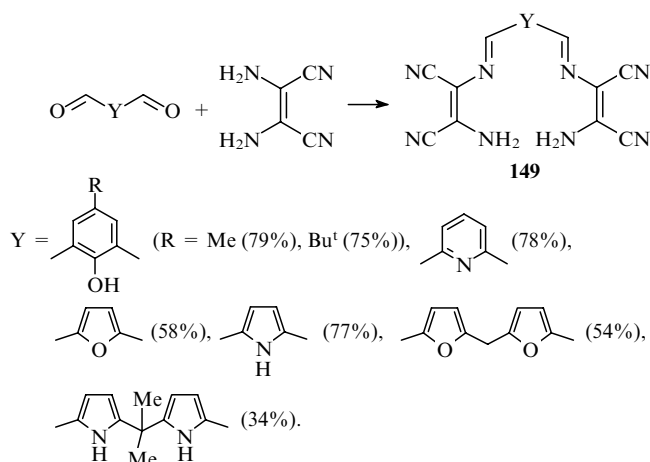
Осуществить стехиометрически контролируемую [1 + 2]-конденсацию дикарбонильного соединения с двумя эквивалентами алифатического диамина до сих пор не удалось.

Продукты [1 + 2]-конденсации образуются только тогда, когда в реакцию вводят 50–100-кратный избыток диамина. Но и в этом случае азометины не удается выделить в чистом виде вследствие их гидролитической неустойчивости. Лишь после восстановления оснований Шиффа боргидридом натрия образуются соответствующие стабильные амины **148**.



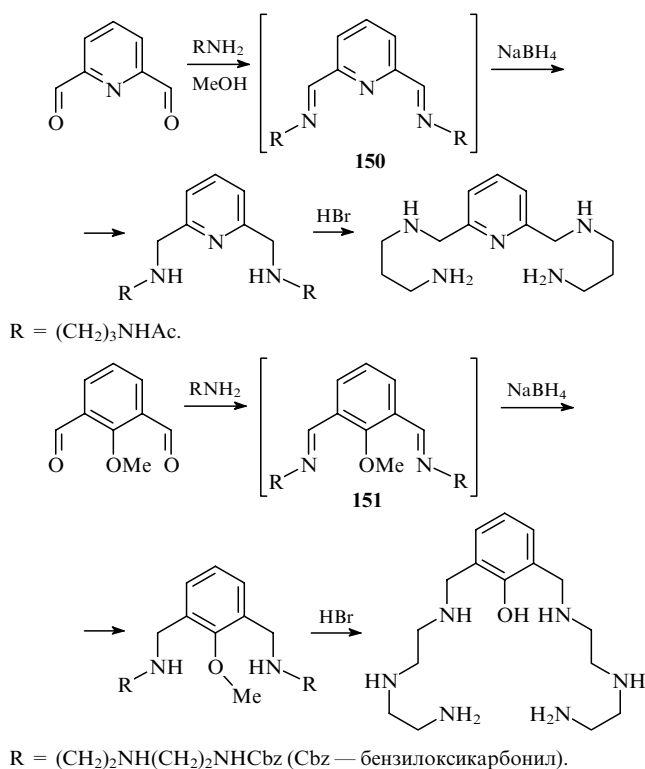
X = (CH₂)₂ (80%),²⁰⁷ (CH₂)₃ (64%),^{208, 209} (CH₂)₂NH(CH₂)₂.²¹⁰

2,3-Диаминомалеонитрил, существующий (как и *o*-фенилендиамин) в форме эндиамин, обладает пониженной основностью и нуклеофильностью вследствие сильного акцепторного влияния двух нитрильных групп, находящихся в сопряжении с аминогруппами. В реакциях с дикарбонильными соединениями он с высокими выходами образует продукты [1 + 2]-конденсации **149**.^{211, 212}

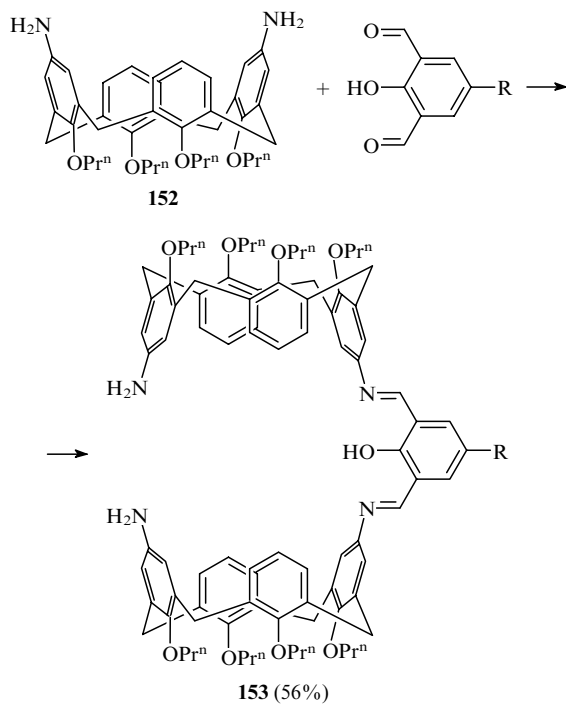


После завершения реакции по первой аминогруппе нуклеофильность второй понижается настолько, что процесс останавливается на этой стадии. Независимо от природы дикарбонильного соединения и соотношения реагентов в качестве единственных продуктов были выделены диамины **149**.

Для контролируемого получения продукта [1 + 2]-конденсации были разработаны специальные методики, заключающиеся в предварительной защите одной из двух аминогрупп диамина. Защитную группу после проведения конденсации и восстановления иминной функции удаляли. Так, моноацетильное¹⁹⁹ производное 1,3-диаминопропана и монобензилоксикарбонильное²⁰⁰ производное диэтилен-триамина с высокими выходами образуют продукты [1 + 2]-конденсации с диформилпиридином и диформиланизолом соответственно при стехиометрическом соотношении реагентов. Полученные основания Шиффа **150** и **151**, не выделяя, сразу восстанавливали до аминов, а затем удаляли защитные группы.^{213, 214}

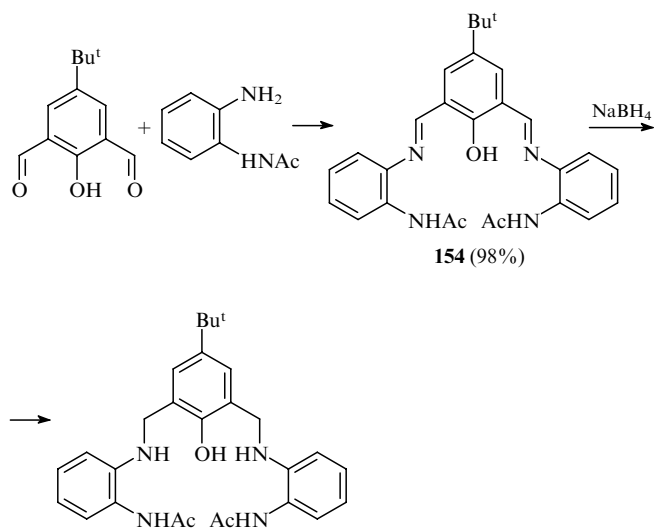


При взаимодействии 2,6-диформил-4-*R*-фенолов ($R = H, Cl$) с двукратным избытком диаминопроизводного каликсарена **152** в метаноле образуется стехиометрически контролируемый продукт [1+2]-конденсации **153**.¹⁵² В данном случае ароматический диамин дает продукт [1+2]-конденсации без формирования соответствующего макроцикла.

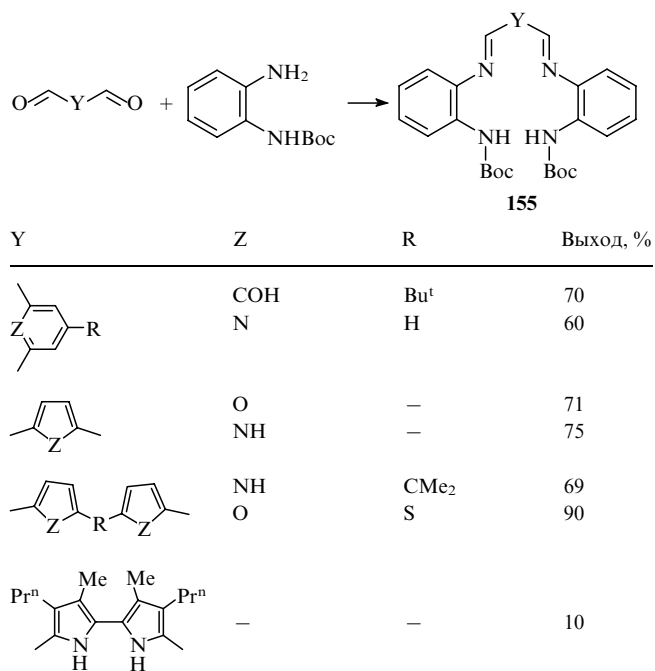


Чтобы целенаправленно провести [1+2]-конденсацию дикарбонильных соединений с *o*-фенилендиамином, одну из аминогрупп предварительно защищают, как и в случае али-

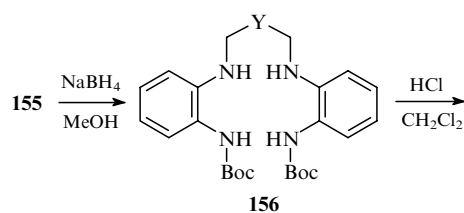
фатических диаминов (см. выше). *N*-Ацетил-*o*-фенилендиамин реагирует с 4-*tert*-бутил-2,6-диформилфенолом в метаноле при комнатной температуре с образованием продукта [1+2]-конденсации **154**, который затем восстанавливают действием $NaBH_4$ до соответствующего тетрамина.²¹⁵

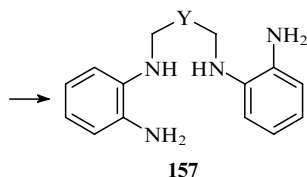


Реакция *N*-(*tert*-бутоксикарбонил)-*o*-фенилендиамин в аналогичных условиях (метанол, комнатная температура) приводит к [1+2]-основаниям Шиффа **155**.



После восстановления связи $C=N$ в азометинах **155** $NaBH_4$ и обработки тетрааминов **156** газообразным HCl в хлористом метиле получают соли ациклических диаминов **157**.²¹⁵





Y	Выход 156 , %	Выход 157 , %
	98	90
	98	75
	95	80
	76	80

С помощью таких конденсаций удается получить диамины и дикарбонильные производные, содержащие дополнительные, различные по природе функциональные группы. Полученные соединения можно использовать в качестве строительных блоков для создания макроциклов более сложного строения, которые представляют интерес в качестве полидентатных лигандов.

VI. Заключение

Материал, представленный в настоящем обзоре, показывает, что вследствие обратимости всех стадий последовательно-параллельных реакций, протекающих при конденсации дикарбонильных соединений с диаминами в условиях термодинамического равновесия, формируется динамическая комбинаторная библиотека, которая может содержать множество продуктов. Тщательный подбор условий (растворителя, концентрации и соотношения реагентов, температуры, наличие кислотного катализа) позволяет смещать равновесие в сторону целевого продукта и получать свободные основания Шиффа с хорошими выходами и без применения катионов металлов, традиционно используемых в качестве темплатных агентов. Наиболее сложная задача образования макроциклов несимметричного строения успешно решается с использованием стратегии пофрагментной сборки из укрупненных строительных блоков-предшественников. При этом на заключительной стадии синтеза в качестве темплатных агентов можно использовать не только ионы металлов, но и анионы. Последние особенно эффективны при сборке макроциклов, содержащих внутри полости большое количество протонодонорных групп, способных участвовать в образовании водородных связей. Такие темплатные конденсации открывают путь к созданию искусственных анионных и катионных рецепторов. Важная роль, которую играют полидентатные основания Шиффа в координационной и супрамолекулярной химии, в органическом синтезе, в биологических и медицинских приложениях, обуславливает исключительно быстрое развитие этой области химии.

Авторы выражают благодарность Российскому Фонду Фундаментальных Исследований за финансовую поддержку при написании данного обзора (проекты №№ 06-03-07017, 05-03-32684 и 05-03-08017).

Литература

- V.E.Kuz'min, V.P.Loizitsky, G.L.Kamalov, R.N.Loizitskaya, A.I.Zhel'tvay, A.S.Fedtchouk, D.N.Kryzhanovsky. *Acta Biochim. Polonica*, **47**, 867 (2000)
- J.Gao, F.R.Woolley, R.A.Zingaro. *J. Med. Chem.*, **48**, 7192 (2005)
- D.E.Burton, K.Clarke, G.W.Gray. *J. Chem. Soc.*, 438 (1965)
- R.Loizyska, D.Kryzhanovsky, A.Mazepa, V.Gorodniuk, V.Kuz'min, V.Loizitsky, A.Fedchuck, S.Rybalko, S.Diadiun, J.J.V.Eynde. *ARKIVOC*, (xiv), 118 (2004)
- S.Brooker. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2535 (2002)
- A.E.Martell, J.Perutka, D.Kong. *Coord. Chem. Rev.*, **216–217**, 55 (2001)
- S.Di Bella. *Chem. Soc. Rev.*, **30**, 355 (2001)
- A.J.Gallant, J.K.-H.Hui, F.E.Zahariev, Y.A.Wang, M.J.MacLachlan. *J. Org. Chem.*, **70**, 7936 (2005)
- J.L.Sessler, E.Katayev, G.D.Pantos, Yu.A.Ustynyuk. *Chem. Commun.*, 1276 (2004)
- H.Schiff. *Ann. Chem. Pharm.*, **131**, 118 (1864)
- C.Godoy-Alcantar, A.K.Yatsimirsky, J.-M.Lehn. *J. Phys. Org. Chem.*, **18**, 979 (2005)
- S.M.Nelson. *Pure Appl. Chem.*, **52**, 2461 (1980)
- W.Radecka-Paryzek, V.Patroniak, J.Lisowski. *Coord. Chem. Rev.*, **249**, 2156 (2005)
- M.C.Thompson, D.H.Busch. *Chem. Eng. News*, **40**, 57 (1962)
- D.H.Busch, J.A.Burke, D.C.Jicha, M.C.Thompson, M.L.Jones. In *Advances in Chemistry. Vol. 37*. (Ed. R.E.Gould). American Chemical Society, Washington, DC, 1963. P. 125
- G.A.Melson, D.H.Busch. *Proc. Chem. Soc.*, 223 (1963)
- G.A.Melson, D.H.Busch. *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1706 (1965)
- Templates in Chemistry I. (Topics in Current Chemistry. Vol. 248)*. (Eds C.A.Schalley, F.Vögtle, K.H.Dötz). Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2004
- Templates in Chemistry II. (Topics in Current Chemistry. Vol. 249)*. (Eds C.A.Schalley, F.Vögtle, K.H.Dötz). Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg, 2005
- M.D.Lankshear, P.D.Beer. *Coord. Chem. Rev.*, **250**, 3142 (2006)
- N.Gimeno, R.Vilar. *Coord. Chem. Rev.*, **250**, 3161 (2006)
- P.A.Gale, R.Quesada. *Coord. Chem. Rev.*, **250**, 3219 (2006)
- R.Vilar. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 1460 (2003)
- P.D.Beer, M.R.Sambrook, D.Curiel. *Chem. Commun.*, 2105 (2006)
- S.R.Collinson, D.E.Fenton. *Coord. Chem. Rev.*, **148**, 19 (1996)
- U.Beckmann, S.Brooker. *Coord. Chem. Rev.*, **245**, 17 (2003)
- S.Brooker. *Coord. Chem. Rev.*, **222**, 33 (2001)
- S.Brooker, T.C.Davidson, S.J.Hay, R.J.Kelly, D.K.Kennepohl, P.G.Plieger, B.Moubaraki, K.S.Murray, E.Bill, E.Bothe. *Coord. Chem. Rev.*, **216–217**, 3 (2001)
- N.V.Gerbeleu, V.B.Arion, J.Burgess. *Template Synthesis of Macrocyclic Compounds*. Wiley-VCH, Weinheim; New York; Chichester; Brisbane; Singapore; Toronto, 1999
- P.Guerriero, S.Tamburini, P.A.Vigato. *Coord. Chem. Rev.*, **139**, 17 (1995)
- P.A.Vigato, S.Tamburini. *Coord. Chem. Rev.*, **248**, 1717 (2004)
- W.B.Callaway, J.M.Veauthier, J.L.Sessler. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **8**, 1 (2004)
- N.E.Borisova, M.D.Reshetova, Yu.A.Ustynyuk. *Chem. Rev.*, **107**, 46 (2007)
- S.Chandra, L.K.Gupta. *Spectrochim. Acta, Part A*, **60**, 1751 (2004)
- N.M.Shauib, A.-Z.A.Elassar, A.El-Dissouky. *Spectrochim. Acta, Part A*, **63**, 714 (2006)
- S.Chandra, L.K.Gupta. *Spectrochim. Acta, Part A*, **62**, 307 (2005)
- M.Shakir, S.Khatoon, S.Parveen, Y.Azim. *Transition Met. Chem.*, **32**, 42 (2007)
- H.Adams, N.A.Bailey, D.E.Fenton, S.Moss, C.O.Rodriguez de Barbarin, G.Jones. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 693 (1986)
- Y.Tian, J.Tong, G.Frenzen, J.-Z.Sun. *J. Org. Chem.*, **64**, 1442 (1999)
- A.E.Martell, R.J.Motekaitis, Q.Lu, D.A.Nation. *Polyhedron*, **18**, 3203 (1999)
- R.Gupta, R.Mukherjee. *Inorg. Chim. Acta*, **263**, 133 (1997)

42. H.Fenniri, C.Dallaire, D.P.Funeri, J.-M.Lehn. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2073 (1997)
43. D.Chen, A.E.Martell. *Tetrahedron*, **47**, 6895 (1991)
44. P.Comba, A.Fath, T.W.Hambley, A.Viefort. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1691 (1997)
45. G.Wei, G.A.Lawrance, D.T.Richens, T.W.Hambley, P.Turner. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 623 (1998)
46. M.Allmendinger, P.Zell, A.Amin, U.Thewalt, M.Klinga, B.Rieger. *Heterocycles*, **60**, 1065 (2003)
47. J.Gawronski, H.Kolbon, M.Kwit, A.Katrusiak. *J. Org. Chem.*, **65**, 5768 (2000)
48. N.Kuhnert, G.M.Rossignolo, A.Lopez-Periago. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 1157 (2003)
49. N.Kuhnert, A.M.Lopez-Periago. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3329 (2002)
50. N.Kuhnert, A.M.Lopez-Periago, G.M.Rossignolo. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 524 (2005)
51. M.Chadim, M.Buděšinský, J.Hodačová, J.Závada, P.C.Junk. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 127 (2001)
52. N.Kuhnert, N.Burzlaff, C.Patel, A.Lopez-Periago. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 1911 (2005)
53. N.Kuhnert, C.Patel, F.Jami. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7575 (2005)
54. M.Kwit, P.Skowronek, H.Kolbon, J.Gawronski. *Chirality*, **17**, S93 (2005)
55. N.Kuhnert, C.Straßnig, A.M.Lopez-Periago. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 123 (2002)
56. J.Gawronski, M.Brzostowska, M.Kwit, A.Plutecka, U.Rychlewska. *J. Org. Chem.*, **70**, 10147 (2005)
57. M.Kwit, J.Gawronski. *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 1303 (2003)
58. M.Kaika, J.Gawronski. *Org. Lett.*, **8**, 2921 (2006)
59. J.Gao, A.E.Martell. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 2795 (2003)
60. D.Utz, F.W.Heinemann, J.Mukherjee, R.Mukherjee, S.Schindler. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **629**, 2211 (2003)
61. S.C.Menon, A.Panda, H.B.Singh, R.P.Patel, S.K.Kulshreshtha, W.L.Darby, R.J.Butcher. *J. Organomet. Chem.*, **689**, 1452 (2004)
62. A.Panda, S.C.Menon, H.B.Singh, C.P.Morley, R.Bachman, T.M.Cocker, R.J.Butcher. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1114 (2005)
63. Е.А.Катаев, М.Д.Решетова, Ю.А.Устынюк. *Изв. АН. Сер. хим.*, 322 (2004)
64. S.Warzeska, R.Krämer. *Chem. Ber.*, **128**, 115 (1995)
65. Z.Wang, J.Reibenspies, A.E.Martell. *Inorg. Chem.*, **36**, 629 (1997)
66. D.A.Plattner, A.K.Beck, M.Neuburger. *Helv. Chim. Acta*, **85**, 4000 (2002)
67. S.W.A.Bligh, N.Choi, W.J.Cummins, E.G.Evagorou, J.D.Kelly, M.McPartlin. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 3369 (1994)
68. J.Gregoliński, J.Lisowski, T.Lis. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 3161 (2005)
69. R.W.Stotz, R.C.Stouffer. *J. Chem. Soc. D*, 1682 (1970)
70. F.Benetollo, G.Bombieri, L.De Cola, A.Polo, D.L.Smailes, L.M.Vallarino. *Inorg. Chem.*, **28**, 3447 (1989)
71. A.B.Blake, E.Sinn, A.Yavari, B.Moubaraki, K.S.Murray. *Inorg. Chim. Acta*, **229**, 281 (1995)
72. *Свойства органических соединений*. (Под ред. А.А.Потехина). Химия, Ленинград, 1984
73. W.Schilf, B.Kamenski, B.Kolodziej, E.Grech, Z.Rozwadowski, T.Dziembowska. *J. Mol. Struct.*, **615**, 141 (2002)
74. A.Aguiari, E.Bullita, P.Casellato, S.Tamburini, P.A.Vigato. *Inorg. Chim. Acta*, **202**, 157 (1992)
75. U.Casellato, D.Fregona, S.Sitran, S.Tamburini, P.A.Vigato. *Inorg. Chim. Acta*, **110**, 181 (1985)
76. A.Aguiari, N.Brianese, S.Tamburini, P.A.Vigato. *Inorg. Chim. Acta*, **235**, 233 (1995)
77. L.Tei, A.J.Blake, F.A.Devillanova, A.Garau, V.Lippolis, C.Wilson, M.Schröder. *Chem. Commun.*, 2582 (2001)
78. P.Guerriero, P.A.Vigato, J.-C.G.Bünzli, E.Moret. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 647 (1990)
79. A.Aguiari, S.Tamburini, P.Tomasin, P.A.Vigato. *Inorg. Chim. Acta*, **256**, 199 (1997)
80. C.-Y.Shen, M.-F.Hu, Q.-H.Luo, M.-C.Shen. *J. Inorg. Biochem.*, **68**, 195 (1997)
81. B.Kersting, G.Steinfeld. *Chem. Commun.*, 1376 (2001)
82. A.J.Atkins, D.Black, A.J.Blake, A.Marin-Becerra, S.Parsons, I.Ruiz-Ramirez, M.Schröder. *Chem. Commun.*, 457 (1996)
83. D.Black, A.J.Blake, R.L.Finn, L.F.Lindoy, A.Nezhadali, G.Rougnaghi, P.A.Tasker, M.Schröder. *Chem. Commun.*, 340 (2002)
84. B.Dutta, P.Bag, B.Adhikary, U.Flörke, K.Nag. *J. Org. Chem.*, **69**, 5419 (2004)
85. A.J.Atkins, A.J.Blake, M.Schröder. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 353 (1993)
86. S.S.Tandon, V.McKee. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 19 (1989)
87. M.Bell, A.J.Edwards, B.F.Hoskins, E.H.Kachab, R.Robson. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3603 (1989)
88. A.D.Naik, S.M.Annigeri, U.B.Gangadharmath, V.K.Revankar, V.B.Mahale. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, **43**, 291 (2002)
89. J.Gao, J.H.Reibenspies, R.A.Zingaro, F.R.Woolley, A.E.Martell, A.Clearfield. *Inorg. Chem.*, **44**, 232 (2005)
90. G.-J.Kim, D.-W.Park, Y.-S.Tak. *Catal. Lett.*, **65**, 127 (2000)
91. S.R.Korupolu, N.Mangayarkarasi, S.Ameerunisha, E.J.Valente, P.S.Zacharias. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2845 (2000)
92. S.R.Korupolu, P.S.Zacharias. *Chem. Commun.*, 1267 (1998)
93. Ю.А.Устынюк, Н.Е.Борисова, В.М.Носова, М.Д.Решетова, С.С.Талисманов, С.Е.Нефедов, Г.Г.Александров, И.Л.Еременко, И.И.Моисеев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 454 (2002)
94. Н.Е.Борисова, Ю.А.Устынюк, М.Д.Решетова. *Изв. АН. Сер. хим.*, 174 (2004)
95. D.S.Kumar, V.Alexander. *Inorg. Chim. Acta*, **238**, 63 (1995)
96. B.Srinivas, N.Aruslami, P.S.Zacharias. *Polyhedron*, **10**, 731 (1991)
97. H.Houjou, S.-K.Lee, Y.Hishikawa, Y.Nagawa, K.Hiratani. *Chem. Commun.*, 2197 (2000)
98. H.Shimakoshi, T.Kai, I.Aritome, Y.Hisaeda. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8261 (2002)
99. S.Abe, J.Mochizuki, T.Sone. *Anal. Chim. Acta*, **319**, 387 (1996)
100. S.Srimurugan, B.Viswanathan, T.K.Varadarajan, B.Varghese. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3151 (2005)
101. H.Houjou, Y.Nagawa, K.Hiratani. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3861 (2001)
102. M.A.Perez, J.M.Bermejo. *J. Org. Chem.*, **58**, 2628 (1993)
103. E.J.Corey, R.Imwinkelried, S.Pikul, Y.B.Xiang. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5493 (1989)
104. K.Saigo, N.Kubota, S.Takebayashi, M.Hasegawa. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 931 (1986)
105. H.Brunner, H.Schiessling. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 125 (1994)
106. S.Akine, T.Taniguchi, T.Nabeshima. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8861 (2001)
107. A.J.Gallant, M.J.MacLachlan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5307 (2003)
108. C.T.L.Ma, M.J.MacLachlan. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 4178 (2005)
109. S.Akine, D.Hashimoto, T.Saiki, T.Nabeshima. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4225 (2004)
110. A.J.Gallant, B.O.Patrick, M.J.MacLachlan. *J. Org. Chem.*, **69**, 8739 (2004)
111. A.J.Gallant, M.Yun, M.Sauer, C.S.Yeung, M.J.MacLachlan. *Org. Lett.*, **7**, 4827 (2005)
112. J.K.-H.Hui, M.J.MacLachlan. *Chem. Commun.*, 2480 (2006)
113. D.E.Fenton, R.Moody. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 219 (1987)
114. N.A.Bailey, M.M.Eddy, D.E.Fenton, S.Moss, A.Mukhopadhyay, G.Jones. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2281 (1984)
115. H.Adams, N.A.Bailey, S.R.Collinson, D.E.Fenton, J.C.Hawley, S.J.Kitchen. *J. Organomet. Chem.*, **550**, 20 (1998)
116. H.Adams, N.A.Bailey, P.Bertrand, S.R.Collinson, D.E.Fenton, S.J.Kitchen. *Inorg. Chim. Acta*, **250**, 139 (1996)
117. A.Lavery, S.M.Nelson, M.G.B.Drew. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2975 (1987)
118. N.A.Bailey, M.M.Eddy, D.E.Fenton, G.Jones, S.Moss, A.Mukhopadhyay. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 628 (1981)
119. J.Gao, A.E.Martell. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 2801 (2003)
120. R.A.Jones, G.Quintanilla-Lopes, O.Ozturk, S.A.N.Taheri, G.B.Karatepe, R.O.Jones. *J. Chem. Res.*, 309 (2001)
121. S.A.N.Taheri, R.A.Jones, S.S.Badesha, M.M.Hania. *Tetrahedron*, **45**, 7717 (1989)

122. J.L.Sessler, W.Callaway, S.P.Dudek, R.W.Date, V.Lynch, D.W.Bruce. *Chem. Commun.*, 2422 (2003)
123. M.R.Johnson, C.Sleboodnick, J.A.Ibers. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **1**, 87 (1997)
124. J.L.Sessler, T.D.Mody, V.Lynch. *Inorg. Chem.*, **31**, 529 (1992)
125. J.L.Sessler, T.D.Mody, V.Lynch. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3346 (1993)
126. C.Givaja, A.J.Blake, C.Wilson, M.Schröder, J.B.Love. *Chem. Commun.*, 2508 (2003)
127. J.M.Veauthier, W.-S.Cho, V.M.Lynch, J.L.Sessler. *Inorg. Chem.*, **43**, 1220 (2004)
128. S.Meyer, B.Andrioletti, J.L.Sessler, V.Lynch. *J. Org. Chem.*, **63**, 6752 (1998)
129. J.L.Sessler, W.-S.Cho, S.P.Dudek, L.Hicks, V.M.Lynch, M.T.Huggins. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **7**, 97 (2003)
130. J.L.Sessler, H.Maeda, T.Mizuno, V.M.Lynch, H.Furuta. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 13474 (2002)
131. А.Ю.Чернядьев, Ю.А.Устынюк, О.В.Язев, Е.А.Катаев, М.Д.Решетова, А.А.Сидоров, Г.Г.Александров, В.М.Новоторцев, В.Н.Икорский, С.Е.Нефедов, И.Л.Еременко, И.И.Моисеев. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2334 (2001)
132. M.Kumar, V.S.N.Bhalla, V.Kumar, M.Singh, G.Singh. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, **39**, 241 (2001)
133. V.J.Aran, M.Kumar, J.Molina, L.Lamarque, P.Navarro, E.Garcia-Espana, J.A.Ramirez, S.V.Luis, B.Escuder. *J. Org. Chem.*, **64**, 6135 (1999)
134. L.Lamarque, P.Navarro, C.Miranda, V.J.Aran, C.Ochoa, F.Escarti, E.Garcia-Espana, J.Latorre, S.V.Luis, J.F.Miravet. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10560 (2001)
135. S.Aime, M.Botta, U.Casellato, S.Tamburini, P.A.Vigato. *Inorg. Chim. Acta*, **247**, 5825 (1995)
136. J.Liu, Y.Masuda, E.Sekido. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2516 (1990)
137. H.Adams, N.A.Bailey, P.Bertrand, S.R.Collinson, D.E.Fenton, S.J.Kitchen. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1181 (1996)
138. S.M.Nelson, F.S.Esho, M.G.B.Drew. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 407 (1982)
139. E.Bullita, U.Casellato, F.Ossola, P.Tomasin, P.A.Vigato, U.Russo. *Inorg. Chim. Acta*, **287**, 117 (1999)
140. Z.H.Chohan, K.M.Khan, C.T.Supuran. *Appl. Organomet. Chem.*, **18**, 305 (2004)
141. M.J.L.Tendero, A.Benito, J.M.Lloris, R.Martinez-Manez, J.Soto, J.Payá, A.J.Edwards, P.R.Raithby. *Inorg. Chim. Acta*, **247**, 139 (1996)
142. O.D.Fox, T.D.Rolls, M.G.B.Drew, P.D.Beer. *Chem. Commun.*, 1632 (2001)
143. K.E.Krakowiak, A.V.Bordunov, J.S.Bradshaw. *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 169 (1998)
144. Q.Lu, J.-M.Latour, C.J.Harding, N.Martin, D.J.Marrs, V.McKee, J.Nelson. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1471 (1994)
145. D.McDowell, J.Nelson. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 385 (1988)
146. J.-J.Zhang, W.Zhang, Q.-H.Luo, Y.-H.Mei. *Polyhedron*, **18**, 3637 (1999)
147. F.Avecilla, R.Bastida, A.de Blas, D.E.Fenton, A.Macias, A.Rodriguez, T.Rodriguez-Blas, S.Garcia-Granada, R.Corzo-Suárez. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 409 (1997)
148. M.Kumar, V.Sharma, J.N.Babu. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, **42**, 247 (2002)
149. M.Kumar, V.J.Aran, P.Navarro. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2161 (1995)
150. L.Lamarque, C.Miranda, P.Navarro, F.Escarti, E.Garcia-Espana, J.Latorre, J.A.Ramirez. *Chem. Commun.*, 1337 (2000)
151. S.Brooker, J.D.Ewing, J.Nelson. *Inorg. Chim. Acta*, **317**, 53 (2001)
152. S.Tamburini, P.Tomasin, P.A.Vigato, A.Casnati, L.Domiano. *Inorg. Chim. Acta*, **254**, 209 (1997)
153. J.Jazwinski, J.-M.Lehn, D.Lilienbaum, R.Ziessel, J.Guilhem, C.Pascard. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1691 (1987)
154. D.McDowell, J.Nelson, V.McKee. *Polyhedron*, **8**, 1143 (1989)
155. V.McKee, W.T.Robinson, D.McDowell, J.Nelson. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 7453 (1989)
156. M.G.B.Drew, V.Felix, V.McKee, G.Morgan, J.Nelson. *Supramol. Chem.*, **5**, 281 (1995)
157. M.G.B.Drew, D.Marrs, J.Hunter, J.Nelson. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 11 (1992)
158. A.Grohmann, H.Lanig, W.Bauer, S.Schmidt, F.W.Heinemann. *J. Mol. Model.*, **6**, 119 (2000)
159. S.Schmidt, W.Bauer, F.W.Hienemann, H.Lanig, A.Grohmann. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 913 (2000)
160. Yu.A.Ustynuyk, O.V.Yazev, I.P.Gloriozov, D.N.Laikov. In *Proceedings of Humboldtian Conference on Biomedical Science*. Moscow, 2001. P. 7
161. H.Okawa, H.Furutachi, D.E.Fenton. *Coord. Chem. Rev.*, **174**, 51 (1998)
162. M.Vicente, R.Bastida, A.Macias, L.Valencia, C.F.G.C.Geraldes, C.D.Brondino. *Inorg. Chim. Acta*, **358**, 1141 (2005)
163. W.H.Correa, J.L.Scott. *Molecules*, **9**, 513 (2004)
164. N.Brianese, U.Casellato, S.Tamburini, P.Tomasin, P.A.Vigato. *Inorg. Chim. Acta*, **293**, 178 (1999)
165. U.Casellato, S.Tamburini, P.Tomasin, P.A.Vigato. *Inorg. Chim. Acta*, **357**, 4191 (2004)
166. U.Casellato, S.Tamburini, P.Tomasin, P.A.Vigato. *Inorg. Chim. Acta*, **341**, 118 (2002)
167. U.Casellato, S.Tamburini, P.Tomasin, P.A.Vigato. *Inorg. Chim. Acta*, **262**, 117 (1997)
168. D.-H.Won, C.-H.Lee. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 1969 (2001)
169. C.-H.Lee, K.-T.Oh. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1921 (1999)
170. C.-H.Lee, J.-W.Ka, D.-H.Won. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6799 (1999)
171. E.Bértolo, R.Bastida, A.de Blas, D.E.Fenton, C.Lodeiro, A.Macias, A.Rodriguez, T.Rodriguez-Blas. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, **35**, 191 (1999)
172. A.H.M.Elwahy. *Tetrahedron*, **56**, 897 (2000)
173. R.Seangprasertkij, Z.Asfari, F.Arnaud, J.Vicens. *J. Org. Chem.*, **59**, 1741 (1994)
174. C.Lodeiro, R.Bastida, A.de Blas, D.E.Fenton, A.Macias, A.Rodriguez, T.Rodriguez-Blas. *Inorg. Chim. Acta*, **267**, 55 (1998)
175. O.Struck, L.A.J.Christoffels, R.J.W.Lugtenberg, W.Verboom, G.J.van Hummel, S.Harkema, D.N.Reinhoudt. *J. Org. Chem.*, **62**, 2487 (1997)
176. D.Armispach, D.Matt, F.Peruch, P.Lutz. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 805 (2003)
177. Е.А.Катаев, Г.Д.Пантош, Дж.Л.Сесслер, М.Д.Решетова, Ю.А.Устынюк. *Изв. АН. Сер. хим.*, 161 (2005)
178. В.В.Рознятовский, Н.Е.Борисова, М.Д.Решетова, А.Г.Буяновская, Ю.А.Устынюк. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2152 (2005)
179. А.А.Аббас. *Tetrahedron*, **60**, 1541 (2004)
180. K.Gunst, S.Seggewies, E.Breitmaier. *Synthesis*, 1856 (2001)
181. S.Meyer, M.C.Hoehner, V.Lynch, J.L.Sessler. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **3**, 148 (1999)
182. S.Seggewies, T.Schönemeier, E.Breitmaier. *Synthesis*, 565 (1999)
183. J.L.Sessler, A.E.V.Gorden, D.Seidel, S.Hannah, V.Lynch, P.L.Gordon, R.J.Donohoe, C.D.Tait, D.W.Keogh. *Inorg. Chim. Acta*, **341**, 54 (2002)
184. A.Drews, T.Schönemeier, S.Seggewies, E.Breitmaier. *Synthesis*, 749 (1998)
185. A.Jasat, D.Dolphin. *Chem. Rev.*, **97**, 2267 (1997)
186. J.L.Sessler, R.M.Dávila, V.Král. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6469 (1996)
187. S.Katsiaouni, S.Deichert, C.Brückner, F.Meyer. *Chem. Commun.*, 951 (2007)
188. J.L.Sessler, V.Roznyatovskiy, G.D.Pantos, N.E.Borisova, M.D.Reshetova, V.M.Lynch, V.N.Khrustalev, Yu.A.Ustynuyk. *Org. Lett.*, **7**, 5277 (2005)
189. E.J.Corey, B.-C.Pan, D.H.Hua, D.R.Deardorff. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6816 (1982)
190. W.Moneta, P.Baret, J.-L.Pierre. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 899 (1985)
191. L.Salmon, P.Thuery, E.Riviere, S.Miyamoto, T.Yamato, M.Ephritikhine. *New J. Chem.*, **30**, 1220 (2006)
192. H.Shimakoshi, H.Takemoto, I.Aritome, Y.Hisaeda. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4809 (2002)
193. H.Höpfel, M.Sanchez, V.Barba, N.Farfán, S.Rojas, R.Santillan. *Inorg. Chem.*, **37**, 1679 (1998)
194. H.Höpfel, N.Farfán. *J. Organomet. Chem.*, **547**, 71 (1997)

195. V.Barba, H.Höpfel, N.Farfán, R.Santillan, H.I.Beltran, L.S.Zamudio-Rivera. *Chem. Commun.*, 2834 (2004)
196. V.Barba, R.Villamil, R.Luna, C.Godoy-Alcantar, H.Höpfel, H.I.Beltran, L.S.Zamudio-Rivera, R.Santillan, N.Farfán. *Inorg. Chem.*, **45**, 2553 (2006)
197. V.Barba, E.Gallegos, R.Santillan, N.Farfán. *J. Organomet. Chem.*, **622**, 259 (2001)
198. J.L.Sessler, E.A.Katayev, D.G.Pantos, P.Scherbakov, M.D.Reshetova, V.N.Khrustalev, V.M.Lynch, Yu.A.Ustynyuk. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 11442 (2005)
199. P.T.Corbett, S.Otto, J.K.M.Sanders. *Chem. – Eur. J.*, **10**, 3139 (2004)
200. E.A.Katayev, G.D.Pantos, M.D.Reshetova, V.N.Khrustalev, V.M.Lynch, Yu.A.Ustynyuk, J.L.Sessler. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 7386 (2005)
201. S.Brooker, G.S.Dunbar, T.Weyhermuller. *Supramol. Chem.*, **13**, 601 (2001)
202. N.Brianese, U.Casellato, S.Tamburini, P.Tomasin, P.A.Vigato. *Inorg. Chim. Acta*, **272**, 235 (1998)
203. X.Chen, S.Zhan, C.Hu, Q.Meng, J.Shun. *Inorg. Chim. Acta*, **260**, 95 (1997)
204. M.D.Timken, W.A.Marriott, D.N.Hendrickson, R.A.Gagne, E.Sinn. *Inorg. Chem.*, **24**, 4202 (1985)
205. U.Casellato, S.Tamburini, P.Tomasin, P.A.Vigato, M.Botta. *Inorg. Chim. Acta*, **247**, 143 (1996)
206. S.J.Archibald, A.J.Blake, S.Parsons, M.Schröder, R.E.P.Winpenny. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 173 (1997)
207. I.E.Dickson, R.Robson. *Inorg. Chem.*, **13**, 1301 (1974)
208. S.Brooker, P.D.Croucher, T.C.Davidson, P.D.Smith. *Polyhedron*, **19**, 1887 (2000)
209. S.Brooker, P.D.Croucher. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2075 (1995)
210. S.Brooker, P.D.Croucher. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1278 (1993)
211. N.E.Borisova, Yu.A.Ustynyuk, M.D.Reshetova, G.G.Aleksandrov, I.L.Eremenko, I.I.Moiseev. *Mendeleev Commun.*, 202 (2003)
212. Н.Е.Борисова, В.В.Рознятовский, М.Д.Решетова, Ю.А.Устынюк. *Журн. общ. химии*, **41**, 1028 (2005)
213. S.Brooker, T.J.Simpson. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1151 (1998)
214. G.Ambrosi, M.Formica, V.Fusi, L.Giorgi, A.Guerri, M.Micheloni, R.Pontellini, P.Rossi. *Polyhedron*, **22**, 1135 (2003)
215. N.E.Borisova, M.D.Reshetova, M.V.Kuznetsov, Yu.A.Ustynyuk. *Synthesis*, 1169 (2007)

SYNTHESIS OF AZOMETHINE MACROCYCLES BY CONDENSATION OF DICARBONYL COMPOUNDS WITH DIAMINES WITHOUT USING METAL IONS AS TEMPLATE AGENTS

N.E.Borisova, M.D.Reshetova, Yu.A.Ustynyuk

Department of Chemistry, M.V.Lomonosov Moscow State University
Leninskie Gory, 119992 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)939–2677

Different strategies for the synthesis of symmetrical and unsymmetrical macrocyclic Schiff's bases in the absence of metal ions are considered. The general methods for controlling macrocyclisation reactions under thermodynamic or kinetic control are analysed. The key factors affecting the structure of macrocyclic azomethines are discussed.

Bibliography — 215 references.

Received 20th March 2007