

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

проф. Сергій Вікторович Рябухін

Протокол № ____ засідання кафедри

від “ ____ ” _____ 2022 р.

ТІАКАЛІКС[4]АРЕН АМІНОФОСФОНОВІ КИСЛОТИ

Випускна кваліфікаційна робота бакалавра

студента спеціальності 102 «Хімія»

ОП «Хімія (високі технології)»

Лебеда Дмитра Сергійовича

Науковий керівник від кафедри:

професор кафедри

супрамолекулярної хімії

д.х.н. Рябухін Сергій Вікторович

Робота виконана у відділі макроциклічних сполук

Інституту органічної хімії НАН України

під керівництвом к.х.н. **Черенка С.О.**

Оцінка захисту роботи

Київ – 2022 р.

АНОТАЦІЯ

Лебідь Д.С. Тіакалікс[4]арен амінофосфонові кислоти. - Випускна кваліфікаційна робота бакалавра за спеціальністю 102 Хімія ОП «Хімія (високі технології)».

Тіакаліксарени є перспективною макроциклічною платформою для створення біологічно активних речовин з перспективами їх використання в медичній хімії. Модифіковані тіакаліксарени часто виявляють кращі властивості аніж їх аналоги на основі класичних каліксаренів. Амінофосфонові кислоти є біоактивними речовинами, що за рахунок своєї біоізостерості щодо амінокислот проявляють широкий спектр властивостей, які можуть знайти своє застосування в медицині. Створення амінофосфонових кислот на базі тіакаліксаренів є перспективним напрямком розвитку існуючих в цій області досліджень. Розроблено синтез діамінофосфонові кислоти тіакаліксарену. Вихідний пара-незаміщений тіакаліксарен формілювали до диформілтіакаліксарену, після чого отримали імін взаємодією з п-толуїдином. Амінофосфонат отримували приєднанням диетилфосфіту за реакцією Пудовіка, яке пройшло стереоселективно. Тіакаліксарен амінофосфорова кислота була отримана послідовною обробкою тіакаліксарен амінофосфонату триметилбромсиланом та метанолом.

Ключові слова: каліксарен; тіакаліксарен; амінофосфорова кислота; амінофосфонат; фосфорилування; амінокислоти; лужні фосфатази.

Зміст

Вступ	4
Розділ 1. Фосфорильовані тіакаліксарени (літературний огляд)	6
1.1 Синтез тіакалікс[4]аренів	6
1.2 Фосфорильовані тіакалікс[4]арени	6
1.2.1 Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по верхньому вінцю	6
1.2.2 Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по нижньому вінцю	10
1.2.3 Властивості фосфорильованих тіакаліксаренів	14
1.3 Існуючі дослідження тіакалікс[4]арен амінофосфонатів і амінофосфонових кислот	16
Розділ 2. Обговорення експериментальних даних.....	20
Розділ 3. Експериментальна частина	23
Висновки	26
Список використаних джерел.....	27
Додатки.....	31

Вступ

Актуальність теми. Каліксарени – це циклічні олігомери фенолів, головною особливістю котрих є стійка чашоподібна структура з ліпофільною порожниною в центрі. Каліксарени володіють рядом властивостей, які роблять їх перспективними для використання у різноманітних галузях. Так, наприклад, верхній і нижній вінці макроциклу можуть бути модифіковані функціональними групами, а просторова структура каліксарену підсилить їх властивості. Окрім того існуючі дослідження демонструють відносно низьку токсичність [1,2] та імуногенність [3] каліксаренів *in vitro* та *in vivo*, що обумовлює цікавість до них, як до платформ для виготовлення нових фізіологічно активних сполук [4,5].

В свою чергу тіакаліксарени є гетероциклічними аналогами каліксаренів, їх будова і хімічні властивості можуть значно відрізнятися через більші розміри в цілому і більші розміри порожнини зокрема, а також через електронний вплив сіркових містків, які додатково можливо модифікувати шляхом окиснення. Тіакаліксаренові аналоги вже існуючих і досліджених речовин на основі каліксаренів часто демонструють кращі властивості щодо інгібування ензимів [6] чи зв'язування з білками [7].

Амінофосфонові кислоти є важливими біоактивними речовинами, які можуть ефективно взаємодіяти з амінокислотами і білками. Їх будова схожа з будовою амінокислот, через що вони є біоізостерними до них, і маючи в своїй структурі одночасно фосфорильну та аміногрупи володіють як протонодонорними, так і протоноакцепторними ділянками зв'язування. Наразі отримані амінофосфонові кислоти класичних тіакаліксаренів на верхньому вінці макроциклу, які демонструють інгібуючі властивості щодо лужних фосфатаз [8].

Таким чином існуючі дослідження демонструють перспективність синтезу амінофосфонових кислот на основі тіакаліксаренів, адже використання тіакаліксарену в якості макроциклічної основи для амінофосфонові кислоти може підсилити її властивості, виявлені раніше на звичайних каліксаренах.

Мета дослідження. Розробити синтез амінофосфонової кислоти на верхньому вінці тіакаліксарену і дослідити її будову і властивості.

Об'єкт дослідження: амінофосфонові кислоти тіакаліксаренів.

Предмет дослідження: розробка методів синтезу амінофосфонових кислот тіакаліксаренів, оптимізація синтезу, аналіз отриманих речовин.

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР, хроматографія.

Особистий внесок. Огляд і опрацювання літературних джерел, синтез описаних в експериментальній частині сполук, оформлення та аналіз отриманих результатів, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови синтезованих сполук було проведено здобувачем особисто. Постановка задач роботи та обговорення її результатів проводилось разом з науковим керівником, к.х.н., с.н.с. Інституту органічної хімії Черенком С.О.

Структура та обсяг роботи. Дипломна робота викладена на 33 сторінках і складається зі вступу, трьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (27 найменувань) і додатків. Перший розділ присвячений огляду літератури щодо фосфорильованих каліксаренів та їх властивостей. У другому розділі розглядається синтез тіакалікс[4]арен біспаратоліамінфосфонової кислоти починаючи з *para*-незаміщеного тіакалікс[4]арену та його особливості. Третій розділ є описом експериментальної частини дипломної роботи.

Розділ 1. Фосфорильовані тіакаліксарени (літературний огляд)

1.1 Синтез тіакалікс[4]аренів

Базовий *трет*-бутилтіакалікс[4]арен **2** і його синтез були описані в 1997 році [9]. Реакція протікає при нагріванні *п-трет*-бутилфенолу **1** в присутності сірки і натрій гідроксиду до 230 °С (схема 1.1).

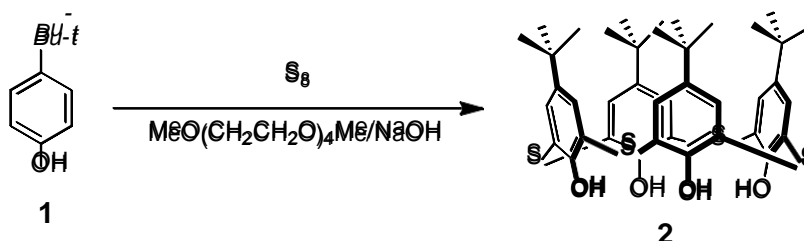


Схема 1.1

Пара-незаміщений тіакаліксарен **3** отримали тривалим кип'ятінням *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **2** в толуені за присутності $AlCl_3$ та фенолу з виходом

77%

(схема 1.2)

[10].

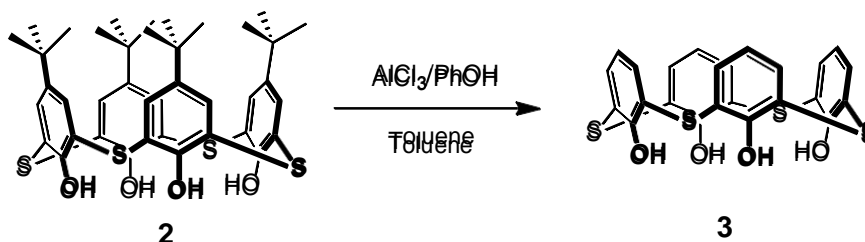


Схема 1.2

Контролюючи співвідношення *трет*-бутилтіакалікс[4]арен : хлорид алюмінію отримували *трет*-бутилтіакалікс[4]арени різного ступеню заміщеності [10].

1.2 Фосфорильовані тіакалікс[4]арени

1.2.1 Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по верхньому вінцю

Ряд фосфорильованих тіакалікс[4]аренів отримали за реакцією Арбузова тетрачлорометилтіакалікс[4]аренів **4a,b** з естерами кислот трьохвалентного фосфору [11]. Для тричлорметильного похідного **4b** реакція проходить аналогічно, утворюється відповідний трифосфорильований тіакаліксарен **5g** (схема 1.3).

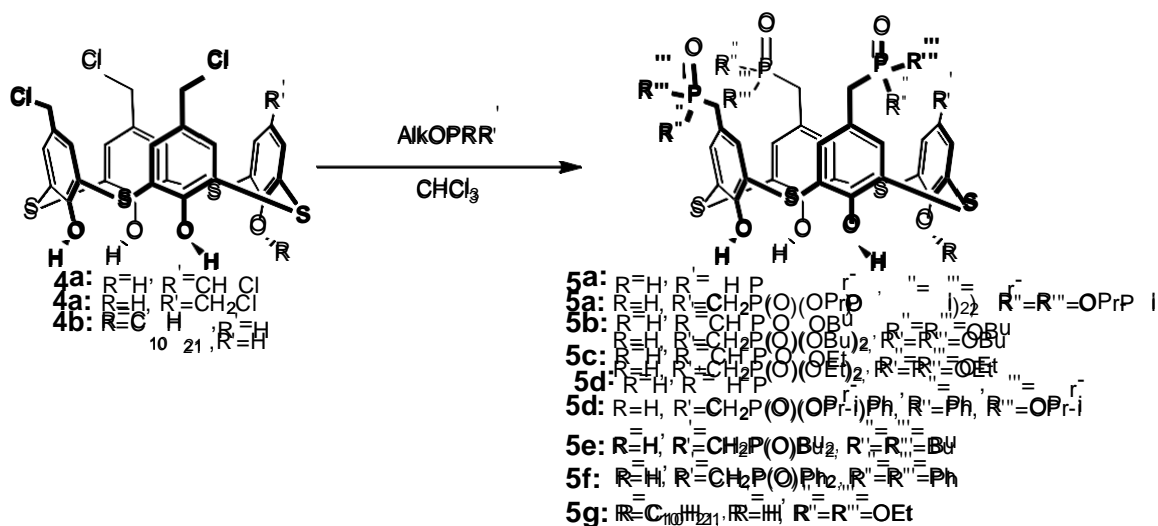


Схема 1.3

Фосфонові кислоти **6a,b** з кількісним виходом отримали гідролізом тіакалікс[4]аренів **5a,g** 20%-ою соляною кислотою у вигляді безбарвних кристалічних речовин (схема 1.4).

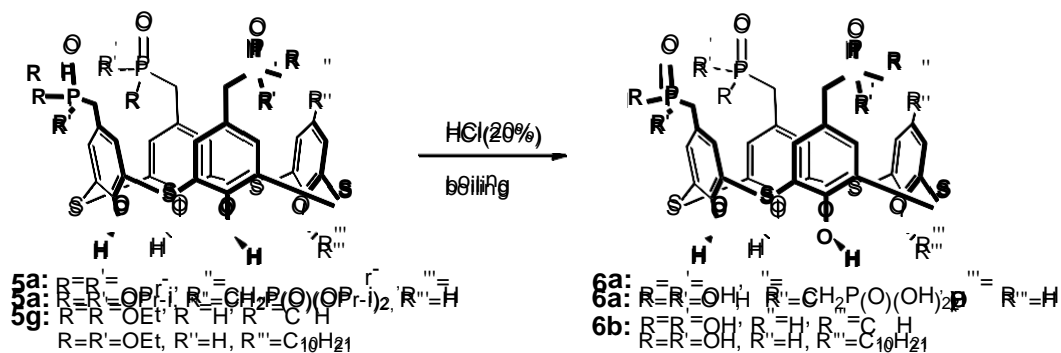


Схема 1.4

Додаткові можливості функціоналізації тіакаліксаренів, в порівнянні з класичними каліксаренами, відкриваються шляхом окиснення сіркових містків.

Наприклад подібна модифікація була проведена шляхом окиснення NaVO₃×4H₂O в трифтороцтовій кислоті за температури 50 °C (схема 1.5) з високими виходами фосфорильованих сульфонілкаліксаренів **7a-f** (55 % - 82 %)[12].

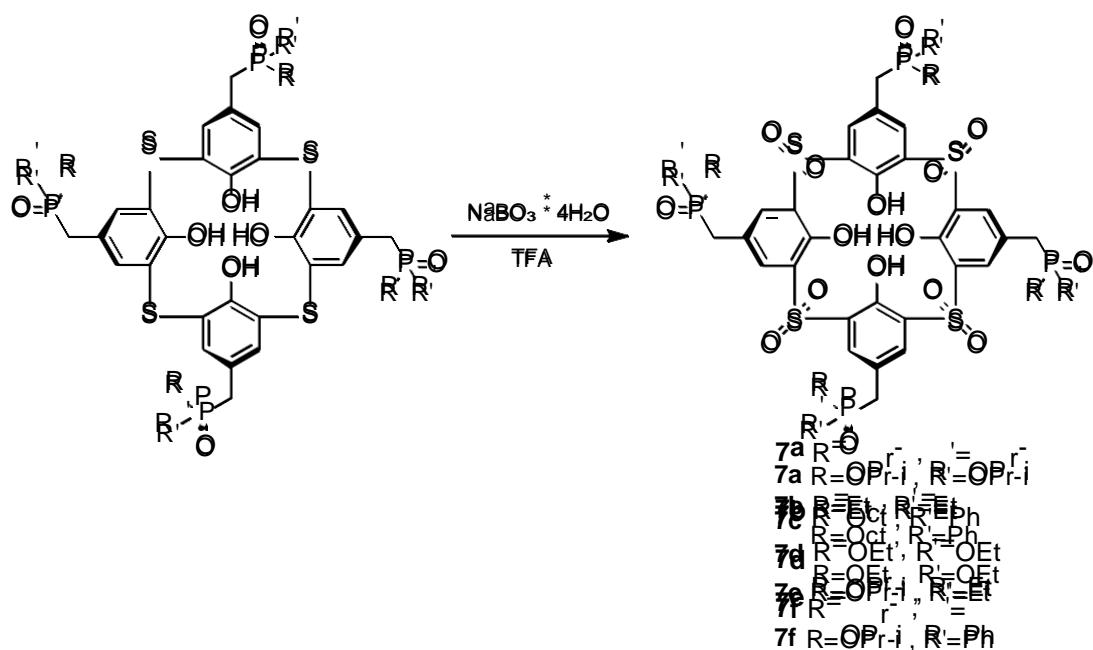


Схема 1.5

Інший, м'якший варіант отримання **6a** полягає у деалкілюванні триметилбромсиланом з подальшою обробкою метанолом. Таким чином утворені на першій стадії триметилсилілові похідні фосфонатів **5a-c** перетворили на фосфонову кислоту з кількісним виходом і малим вмістом домішок (схема 1.6) [13].

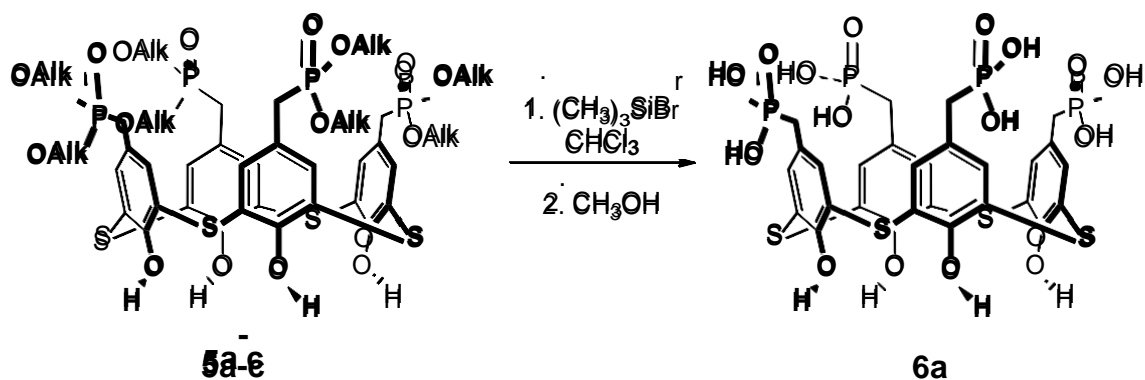


Схема 1.6

Аналогічний підхід було застосувати до сульфонілкаліксаренів **7a** та **7d** з отриманням високочистої фосфонові кислоти **8** (схема 1.7).

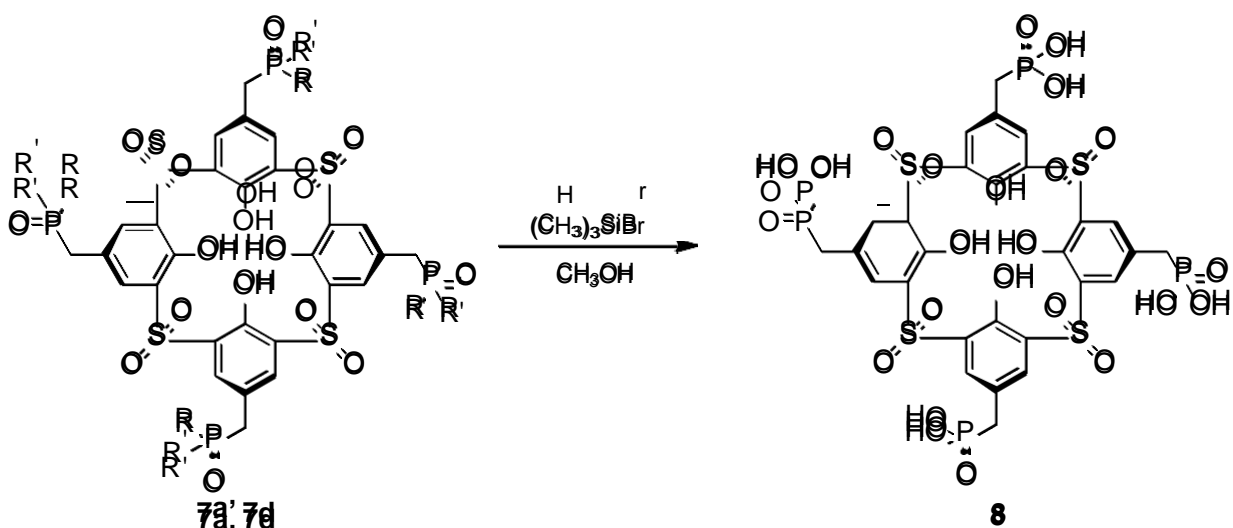


Схема 1.7

Відомо також і про застосування даного методу для отримання фенілфосфонової кислоти **9** з ізопропілового октаестеру **5d** з високим виходом (схема 1.8).

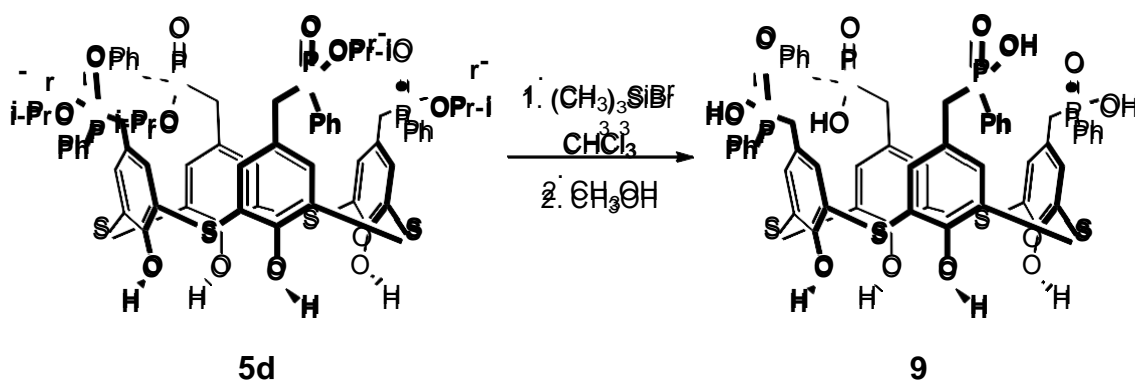


Схема 1.8

Кислоти **12, 13** змогли отримати послідовною обробкою естерів **5b** і **5c** літій бромідом і розчином соляної кислоти з утворенням солей **10** і **11** цільових кислот у якості проміжного продукту (схема 1.9) [12].

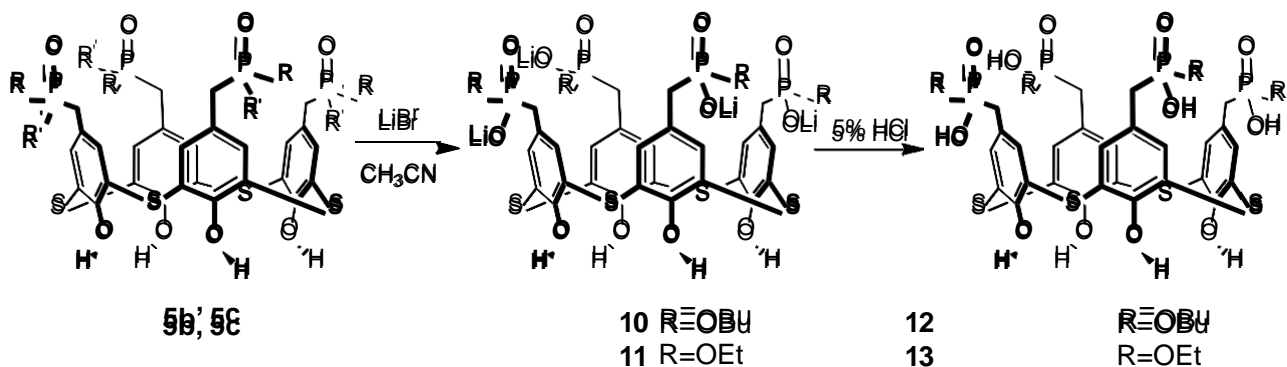


Схема 1.9

1.2.2 Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по нижньому вінцю

Тіакаліксарен тіафосфати **14** були отримані при взаємодії трет-бутилтіакалікс[4]арену **2** з ClP(S)(OEt)_2 в присутності K_2CO_3 . При цьому реакція фосфорилування протікає не регіоселективно в реакційній суміші утворюються продукти **14a-c** різного ступеня заміщення. (схема 1.10) [14].

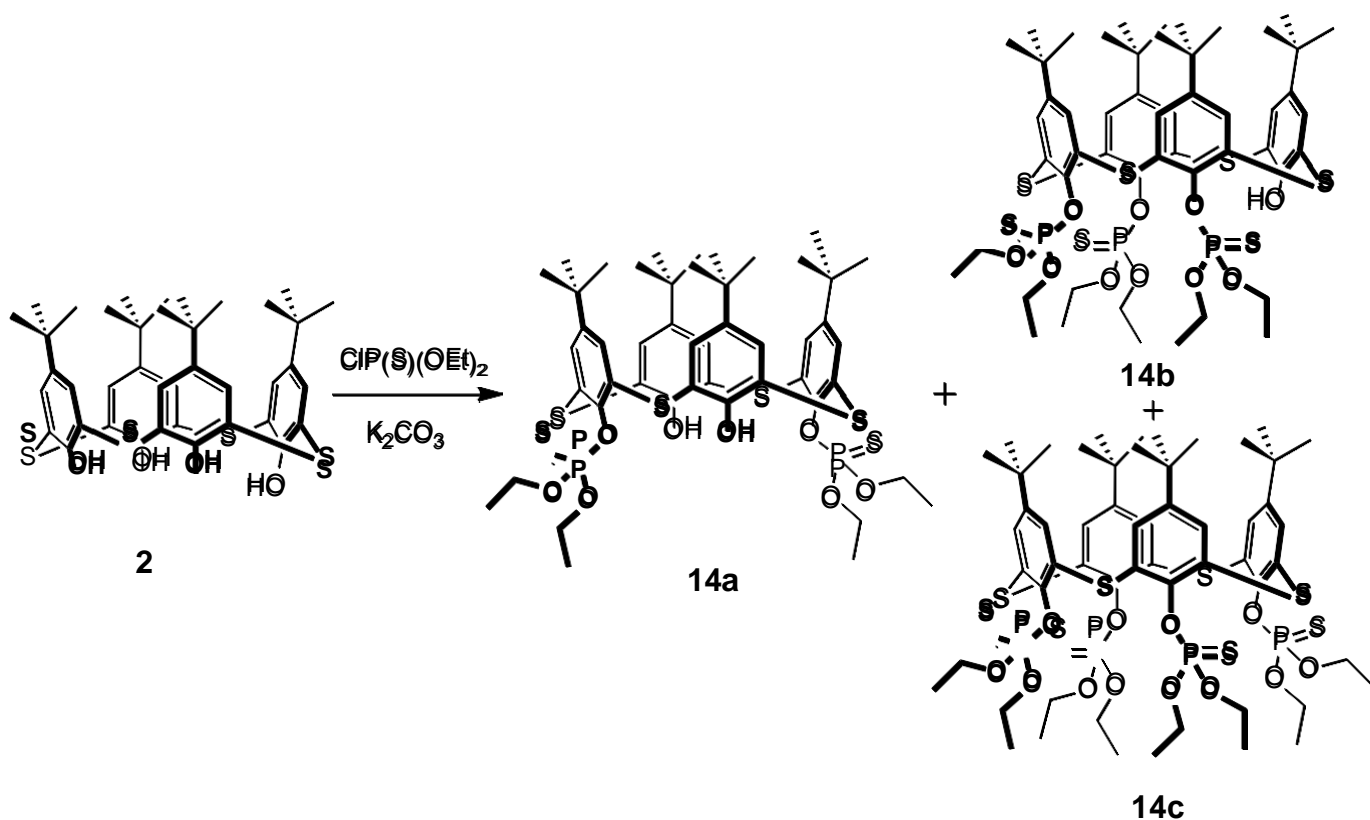


Схема 1.10

Було показано, що реакція *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **2** з трихлоридом фосфору і триетиламіном призводить до утворення циклічних хлорофосфітів і хлорофосфатів, при чому результат реакції залежить від розчинника, температури реакції і співвідношення реагентів. Так проведення в толуолі продукує хлорофосфіт **15a**, який був зафіксований лише на спектрах, у той час як хлорофосфат був виділений після синтезу з заміною розчинника на *пара*-бромтолуол, підвищення температури і надлишку хлориду (схема 1.11) [15].

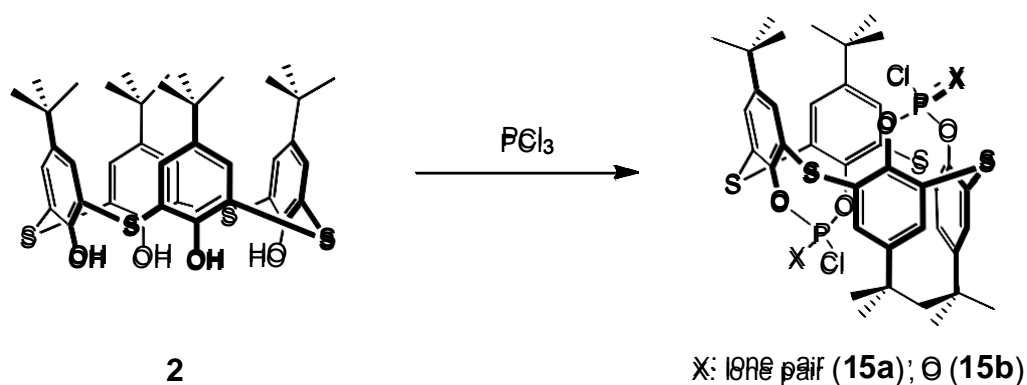


Схема 1.11

Також відомо про отримання пірофосфіту **16** при взаємодії *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **2** з етилен хлорофосфітом в *p*-бромотолуолі з виходом 48% (схема 1.12) [16].

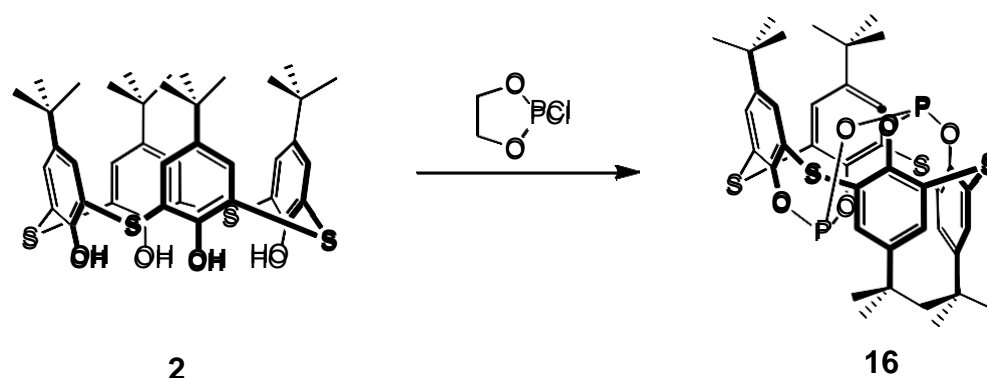


Схема 1.12

Ряд фосфіноксидів різного ступеня заміщеності отримували за допомогою реакції Вільямсона при взаємодії тіакаліксаренів **2** і **3** з $\text{TsOCH}_2\text{P}(\text{O})\text{Bu}_2$ варіюючи розчинник, реагенти і умови. Так, наприклад монофосфіноксиди **17** і **18** отримали в ацетоні і при значному надлишку карбонату калію з виходами 85% та 75% відповідно (схема 1.13) [17].

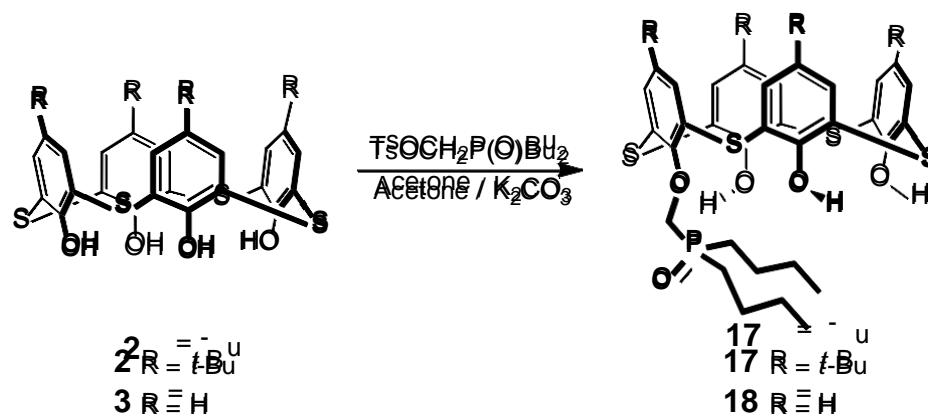


Схема 1.13

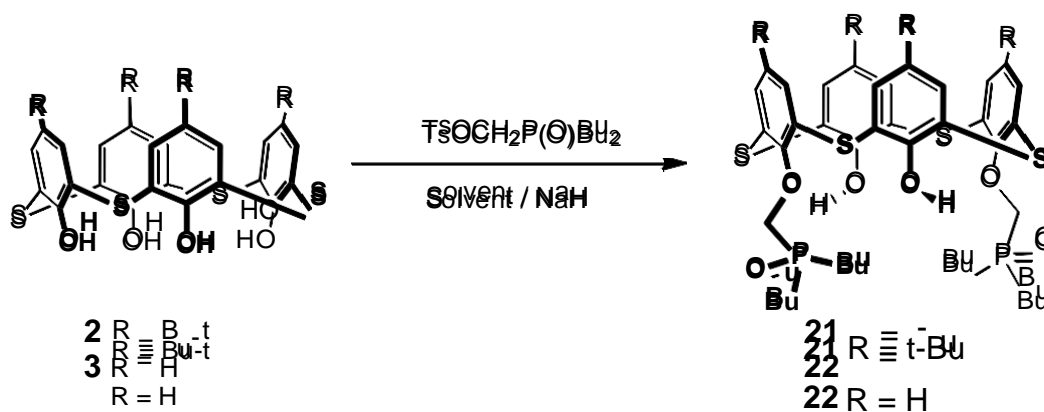


Схема 1.16

Відзначені раніше переваги функціоналізації верхнього вінця були продемонстровані і для диалкільованих похідних на прикладі бромування *para*-незаміщеного дифосфіноксиду **22** бромом (вихід 85%) (схема 1.17) [18].

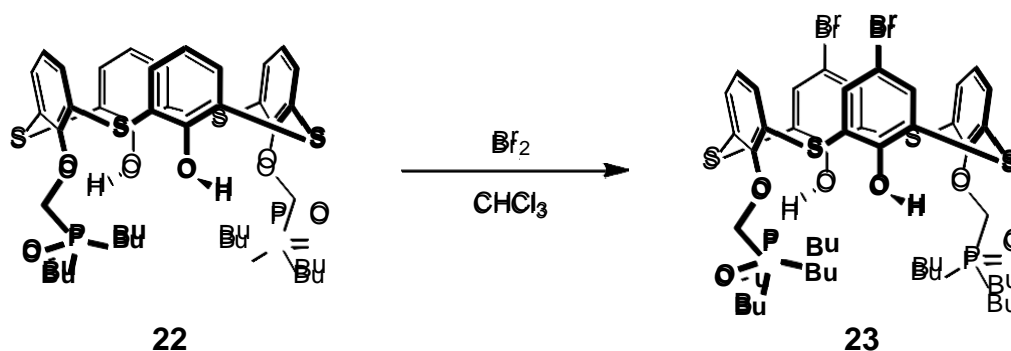


Схема 1.17

Тетрафосфіноксиди були отримані за тією ж методикою, з заміною розчинника на ацетонітрил і в присутності надлишків K_2CO_3 або Cs_2CO_3 . Виходи для реакцій з тіакалікс[4]аренами **2** та **3** склали 88 % та 57 % відповідно [17].

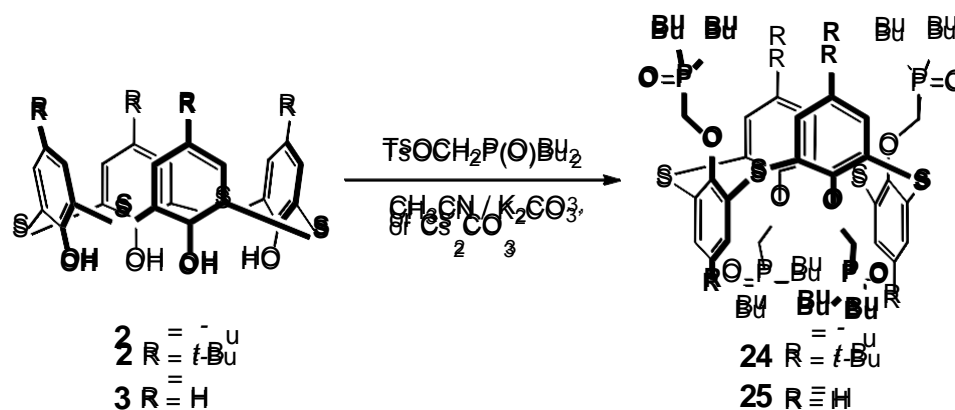


Схема 1.18

Для отримання тетраалкільованого продукту **26** саме в конформації *конус* був використаний карбонат натрію в значному надлишку, вихід сполуки склав 90%.

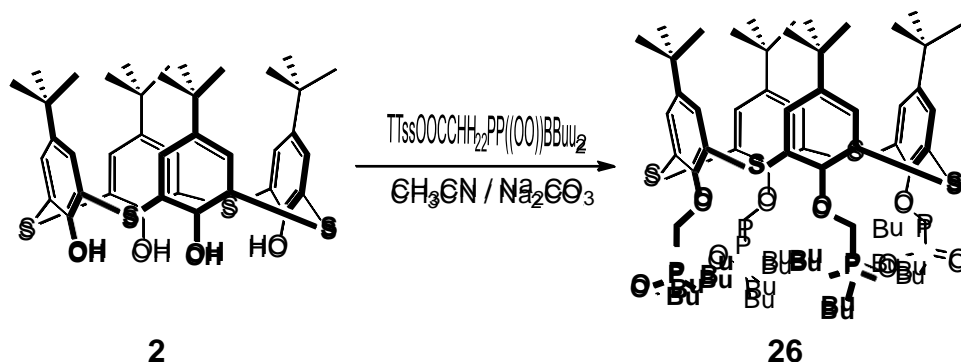


Схема 1.19

1.2.3 Властивості фосфорильованих тіакаліксаренів

Здатність до комплексоутворення з амінокислотами натрової солі метилфосфонової кислоти **6a** та тетраестеру **13** була досліджена за допомогою високоефективної рідинної хроматографії [19]. Було визначено, що вищезначеним сполукам властиво утворювати комплекси з амінокислотами різної стійкості, для **6a** значення констант зв'язування варіюються 578 до 10140 M^{-1} , для **13** - від 11172 M^{-1} до 30863 M^{-1} . Найвищі показники кислота **6a** демонструє з лізином (8899 M^{-1}) і аргініном (10140 M^{-1}), естер **13** – з аспаргіновою кислотою (29776 M^{-1}) і норлейцином (30863 M^{-1}). Таким чином дані дослідження продемонстрували придатність фосфорильованих похідних тіакаліксаренів до використання у біологічних дослідженнях як комплексоутворювачів з амінокислотами, а враховуючи достатньо велику різницю між енергіями Гіббса отриманих комплексів, то й до можливого селективного розділення сумішей амінокислот.

Тіакаліксарен метилфосфонова кислота **6a** є ефективним та селективним інгібітором важливого ензиму протейнтирозинфосфатази з Єрсинії, причому кислота **6a** за активністю приблизно на три порядки ефективніше за бензилфосфонову кислоту [20]. Також було порівняно вплив тіакалікс[4]арен метилфосфонової кислоти **6a** та класичної калікс[4]арен метилфосфонової кислоти на активність лужних фосфатаз різних видів (з

мукози тонкої кишки бика, з плаценти людини та з креветок) [6]. Кислота **6a** зі всіма використаними ензимами показала кращі інгібіторні властивості, ніж аналог на основі класичного каліксарену. Таким чином було виявлено не тільки значну інгібіторну активність фосфонових кислот тіакаліксаренів, але й доведено, що зміна макроплатформи зі звичайного каліксарену на тіакаліксарен може призводити до підсилення практично корисних властивостей.

Конусоподібний тетрафосфіноксид **26** ефективно екстрагує америцій і європій завдяки кооперативному (макроциклічному) ефекту. Порівняння **25** і **26** зі структурно схожими фосфінооксидами на основі класичних каліксаренів, показує, що зміна макроциклічної платформи підвищує екстракційну здатність **26** до катіонів америцію і європію [17]. Посилення цієї властивості каліксаренів за рахунок збільшення розмірів порожнини і впливу сульфідних містків є важливим, адже актиніди та лантаніди присутні в відходах роботи АЕС і при цьому мають великий період напіврозпаду і рухливість у верхніх шарах ґрунту, що робить їх вкрай небезпечними для навколишнього середовища, а задачу їх селективного вилучення – нагальною.

Іншим напрямком досліджень властивостей фосфорильованих тіакаліксаренів є створення на їх основі датчиків, в яких вони виступали в якості сенсорного покриття [21]. Так були розроблені і протестовані каліксаренові сенсори на основі кварцового мікробалансу. В якості аналітів досліджувались ацетон, ацетонітрил, бутилацетат, етанол, гексан, толуен, хлороформ, амоніак. Було показано, що введення чотирьох P=O угруповань на верхній вінець тіакаліксаренової платформи здатне збільшити чутливість і селективність сенсорів. Найяскравіше ця особливість помітна щодо протонодонорних речовин, таких як етанол, амоніак і хлороформ, які здатні утворювати водневі зв'язки з фосфінооксидними групами сполук **5c** і **5e**. Підвищення селективності гарно помітне на прикладі сполуки **5e**, яка виявляє здатність вибірково зв'язувати хлороформ і етанол в сумішах з гексаном і ацетоном. Це обумовлює перспективи використання подібних сенсорів в медицині і оцінці стану навколишнього середовища, адже вищенаведені аналіти

використовуються в багатьох промислових процесах і є токсичними забруднювачами довкілля, а вміст ацетону у повітрі, яке видихають діабетики, є важливою діагностичною характеристикою, адже він виділяється внаслідок кетоацидозу, що супроводжує діабет.

1.3 Існуючі дослідження тіакалікс[4]арен амінофосфонатів і амінофосфонових кислот.

На даний момент амінофосфонати і амінофосфонові кислоти тіакалікс[4]аренів отримувалися лише фосфорилуванням амінів тіакалікс[4]аренів на нижньому вінці макроциклу використовуючи реакцію Кабачніка-Філдса та її різновиди.

Так, наприклад, був синтезований амінофосфонат **28** кип'ятінням моноаміну **27** з диетилфосфітом і триетиламіном в ацетоні з виходом 45% (схема 1.20) [22].

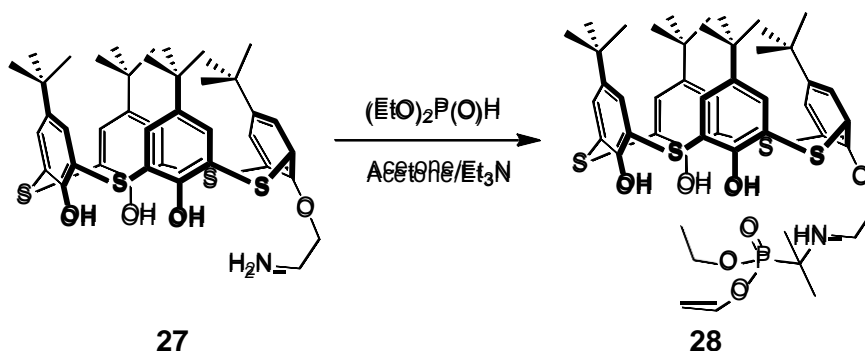


Схема 1.20

Через низьку активність моноаміну класичний каталізатор реакцій цього типу, *p*-толуолсульфонову кислоту, замінили триетиламіном, адже в класичному варіанті продукт не утворювався. Тетраамін **29** і октоамін **30** виявилися більш активними, аналогічний синтез тетраамінофосфонату **31** та октоамінофосфонату **32** проходив з використанням *p*-толуолсульфонові кислоти і виходами 68% і 45% відповідно (схема 1.21) [22, 23].

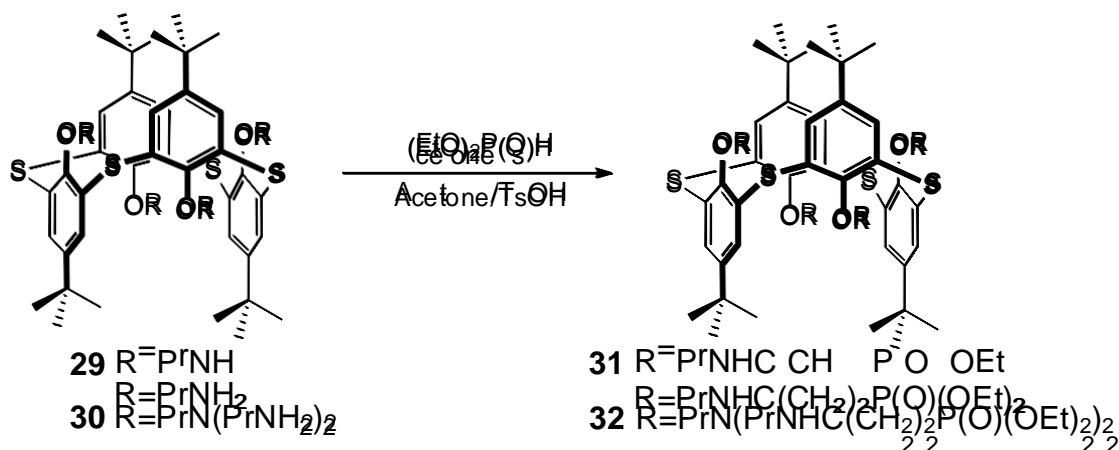


Схема 1.21

Також відомо про отримання амінофосфонатів на основі тетрааміну **29** та октоаміну **30** з α -атомом карбону в складі циклів різної довжини. В цьому варіанті замість ацетону використовувалися циклопентанон і циклогексанон, реакція проводилася в бензолі (схема 1.22) [23].

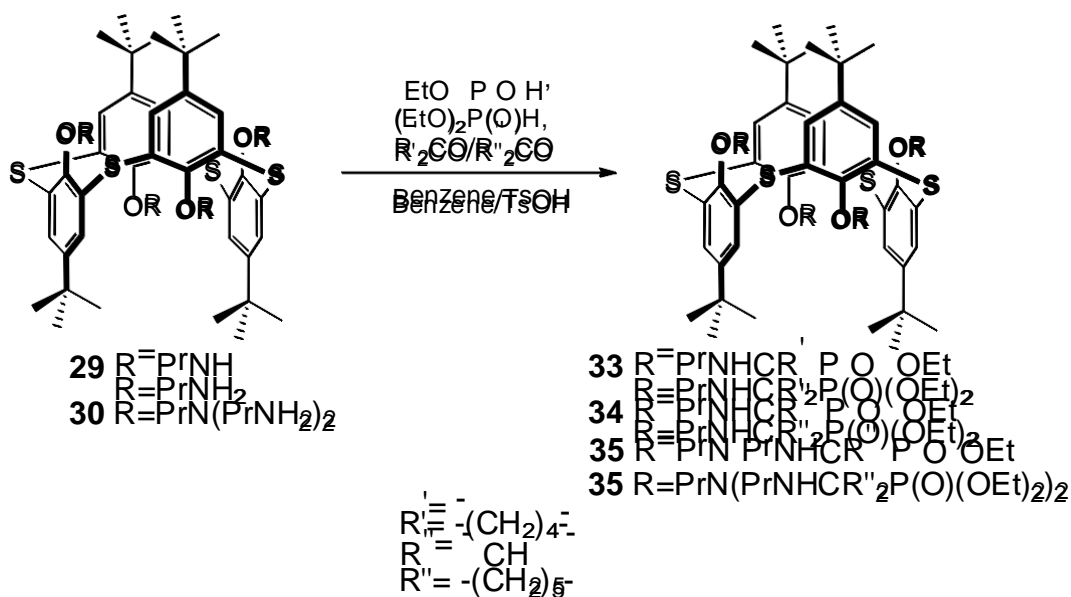


Схема 1.22

Тетраамінофосфонати **33** і **34** були отримані зі значно вищими виходами (69% і 72% відповідно), аніж октоамінофосфонат **35** (30%), а октоамінофосфонат з циклопентаном не був отриманий взагалі, що, ймовірно, обумовлено значними просторовими перешкодами у випадку октодендимерів.

Безпосередньо амінофосфонові кислоти були синтезовані за допомогою різновиду реакції Кабачніка-Філдса – реакції Манніха. Так взаємодією амінів **29** і **30** з фосфітною кислотою і формальдегідом в кислому середовищі при нагріванні були отримані татрамінофосфорова кислота **36** та октоамінофосфорова кислота **37** (виходи 85% і 43%), які в подальшому перетворили на відповідні амонієві солі для підвищення розчинності [24].

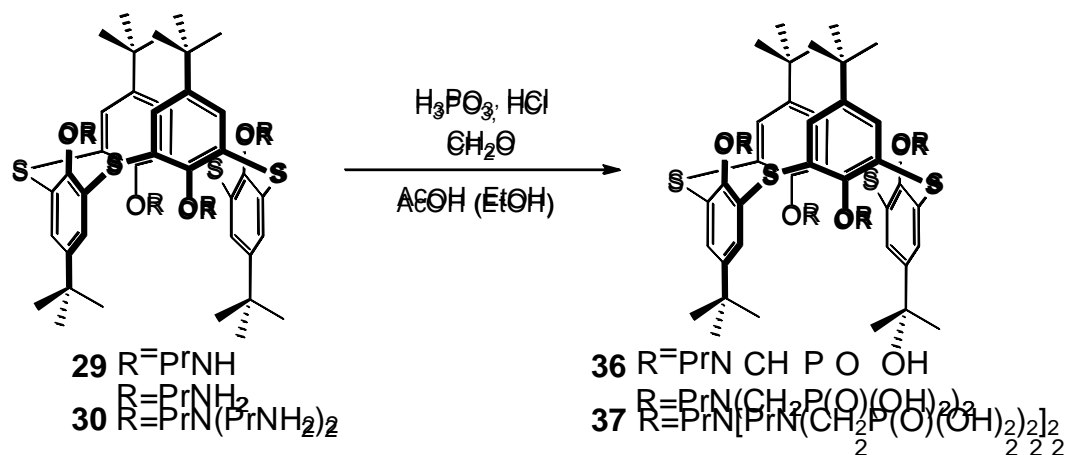


Схема 1.23

Аміни **27** і **29** та похідні від них амінофосфонати **28** і **31** були досліджені в реакціях комплексоутворення з рядом органічних кислот (амінокислот, дикарбонових та α -гідроксикислот). Амінофосфонати виявилися менш ефективними комплексоутворювачами, аніж аміни, але проявили набагато вищу селективність. Тетраамінофосфонат **31** продемонстрував здатність селективно зв'язуватись з аспаргіновою і гліколевою кислотами. Експериментально було показано, що він може селективно зв'язувати аспаргінову кислоту в суміші кислот і транспортувати її скрізь ліпофільну мембрану [22].

На основі амінофосфорової кислоти **36** та її амонієвої солі були розроблені наноматеріали, в котрих вони використовувалися як будівельні блоки разом з йонами срібла. Також були розроблені інтерполіелектроліти з вищезазначених кислоти і солі та *трет*-бутилтіакалікс[4]арену модифікованого залишками гуанідину. Отримані наночастинки поліелектролітів були

протестовані з білками (лізоцим, бичачий сировотковий альбумін, гемоглобін) і показали здатність селективно приєднуватися до лізоциму зі збереженням конформації білку [25].

Розділ 2. Обговорення експериментальних даних

В процесі аналізу літературних джерел було виявлено, що фосфорилування тіакаліксаренів є перспективним напрямком розвитку досліджень даної макроциклічної платформи, що може підсилити корисні властивості тіакаліксаренів, такі як здатність до комплексоутворення з актинідами та лантанідами, або створити нові, як, наприклад, інгібіторні властивості щодо лужних фосфатаз та здатність зв'язувати амінокислоти. Особливу увагу в даному контексті привертають методи отримання і властивості амінофосфонатів і амінофосфонових кислот тіакаліксаренів, які за рахунок своєї будови здатні специфічно зв'язуватись з амінокислотами та взаємодіяти з білками. Також попередні дослідження на звичайних каліксаренах показують, що відповідні амінофосфонові кислоти на верхньому вінці макроциклу можуть також виступати інгібіторами фосфатаз [8].

На основі цих висновків було прийняте рішення відтворити результати попередніх досліджень амінофосфонових кислот на класичних каліксаренах з тіакаліксаренами, що за рахунок збільшення розмірів платформи і впливу сіркових містків може призвести до посилення їх корисних властивостей.

Так як модифікувати планувалося саме верхній вінець макроциклу, в якості стартової речовини був обраний саме тіакаліксарен **1**, синтез якого проводився за стандартними методиками, описаними в літературі (схеми 1.1 і 1.2).

Так як цільовою сполукою була саме бісамінофосфонова кислота, нижній вінець макроциклу алкілували за реакцією Міцунобу з бутиловим спиртом, отримавши дибутокситіакаліксарен **2** (схема 2.1). Речовина була дещо забруднена домішками, але наступна стадія синтезу в будь-якому випадку передбачає проведення колонкової хроматографії, тому після цієї додаткова очистка від домішок не проводилася.

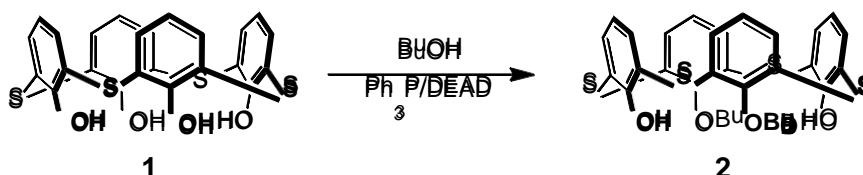


Схема 2.1

Подальше формілювання проводили за допомогою реакції Даффа з уротропіном в трифтороцтовій кислоті (схема 2.2), орієнтуючись на вже відому методику отримання формільованих алкокситіакаліксаренів [26]. При цьому, для підвищення регіоселективності реакції, час її проходження був зменшений вдвічі, а на попередній стадії на нижній вінець макроциклу були введені довші замісники. За рахунок такої модифікації ми змогли збільшити вихід диформільного похідного **3** в порівнянні з вже описаним методом майже в півтора рази (з 27% до 39,7%). Не зважаючи на це, продукт все ще значно забруднений триформільним похідним, тому далі цільову речовину від домішок відділяли колонковою хроматографією.

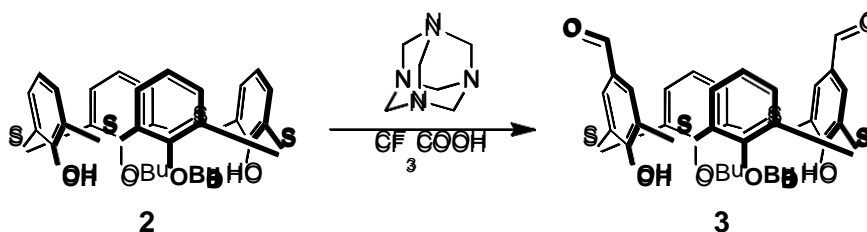


Схема 2.2

Біспаратолімін **4** був отриманий взаємодією диформільтіакаліксарену **3** з п-толуїдином з високим виходом і чистотою (схема 2.3).

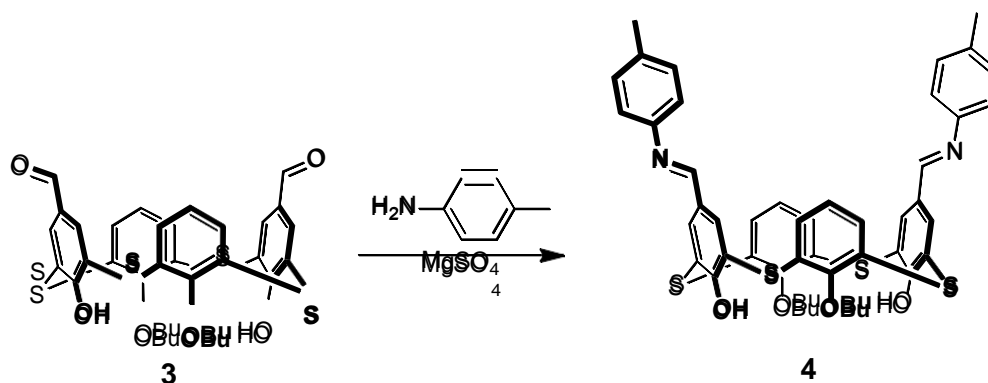


Схема 2.3

Найголовнішою стадією синтезу є отримання амінофосфонату **5** за допомогою реакції Пудовіка з диетилфосфітом (схема 2.4), адже саме під час цієї реакції утворюється стереоцентр у вигляді α -карбону майбутньої кислоти, а як показують літературні дані, біологічна активність амінофосфонових кислот, отриманих таким чином, залежить від їх просторової структури. Виходячи з

даних тонкошарової хроматографії в отриманій суміші цільовий продукт становив 70-80%, але нам не вдалося відділити домішки за допомогою колонкової хроматографії. Тому нам довелося використати від домішок метод перекристалізації, що значно зменшило вихід, але при цьому дозволило отримати амінофосфонат в чистому вигляді. Спектральні дослідження отриманого продукту показали, що в спектрах ^1H ЯМР і ^{31}P ЯМР наша речовина має лише один набір сигналів, а отже утворюється лише один діастереомер, що узгоджується з раніше отриманими даними для аналогічної речовини на базі класичного каліксарену [27]. При цьому за непрямыми ознаками в спектрах можна припустити, що утворився саме (S,S) або (R,R) ізомер, а не мезо-форма.

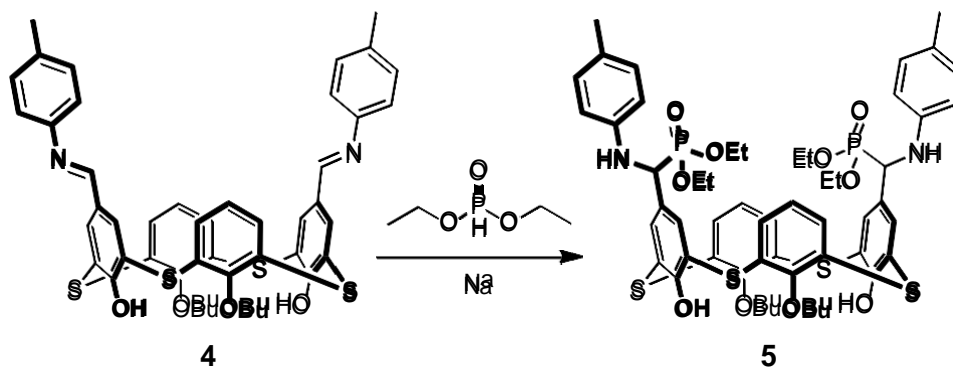


Схема 2.4

Виходячи з амінофосфонату **5** відновленням з триметилбромсиланом була отримана амфнофосфонова кислота **6** (схема 2.5), а отже була досягнута мета даної роботи. Отримані спектри ^1H ЯМР і ^{31}P ЯМР значно ускладнені утворенням асоціатів, що характерно для цього типу сполук, але підтверджують отримання цільової амінофосфонової кислоти і збереження конформації стереоцентрів на верхньому вінці.

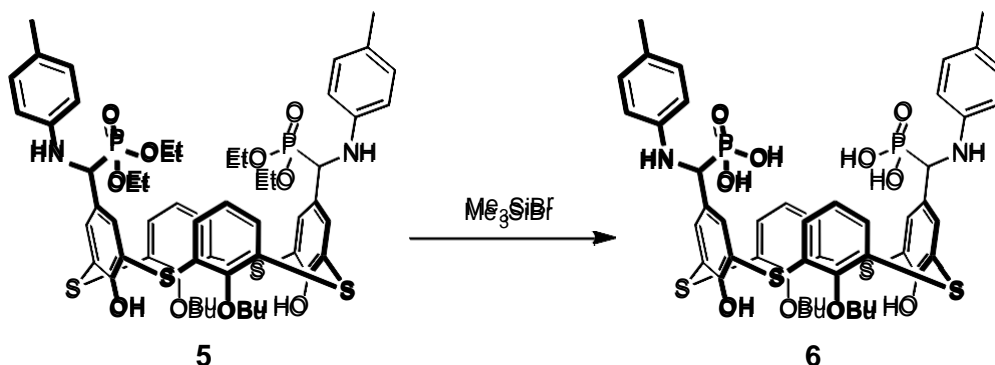


Схема 2.5

Розділ 3. Експериментальна частина

Спектроскопію ЯМР ^1H , ^{13}C та ^{31}P проводили на спектрометрі Varian Unity INOVA 400, з частотами 400, 126 та 162 МГц відповідно. В якості розчинника використовували CDCl_3 , запис виконували за температури навколишнього середовища. Хімічні зсуви δ (м.ч.) представлені відносно внутрішнього стандарту TMS. Колонкову хроматографію проводили на силікагелі 60 (230-400 меш), використані елюенти вказані в методиці. Для тонкошарової хроматографії використовували пластинки з нанесеним силікагелем (Silufol), візуалізація відбувалася за допомогою УФ.

Тіакалікс[4]арен 1. Тіакалікс[4]арен 1 отримували у дві стадії. На першій стадії *трет*-бутилтіакалікс[4]арен синтезували конденсацією *п*-третбутилфенолу з сіркою в диметиловому етері тетраетиленгліколю за присутності гідроксиду натрію при 230°C згідно з відомою методикою з літератури [1]. На другій стадії тіакалікс[4]арен 1 отримали кип'ятінням *трет*-бутилтіакалікс[4]арену в толуолі з додаванням фенолу та AlCl_3 протягом 5 годин відповідно до літератури [3].

25,27-Дибутокситіакалікс[4]арен 2. Тіакалікс[4]арен 1 (5 г, 0,01 моль) розчинили в ТГФ (50 мл). При перемішуванні додали бутанол (7,4 г, 0,1 моль) і трифенілфосфін (6,55 г, 0,025 моль), після чого через септу за допомогою шприця прикапали DEAD (5,22 г, 0,03 моль) і залишили на ніч. Наступного дня упарили ТГФ, залили суміш метанолом, довели її до кипіння, після чого вимкнули нагрів і залишили на ніч. Зранку відфільтрували метанол, осад залили гексаном, довели до кипіння і залишили на ніч. Наступного дня гексан відфільтрували, осад висушили і проаналізували за допомогою тонкошарової хроматографії і ^1H ЯМР. Згідно результатів аналізу речовина забруднена домішками, очистка від них відбулася за результатами наступної стадії. Вихід 5 г (82,2 %). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.64 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.99 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.38 (t, J = 6.7 Hz, 4H,

$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArH), 6.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 6.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H, ArH), 7.43 (s, 2H, OH), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, ArH).

5,17-Диформіл-25,27-дибутокситіакалікс[4]арен

3.

Дибутокситіакалікс[4]арен **2** (5 г, 0,0082 моль) розчинили в трифтороцтовій кислоті. При перемішуванні і температурі 60 °С до суміші повільно додали уротропін (34,58 г, 0,247 моль), після чого температуру підвищили до 90 °С і залишили на 6 годин. Отриману суміш відфільтрували, фільтрат залили водою і залишили при перемішуванні на 2 години. Після цього суміш відфільтрували, осад висушили і очистили за допомогою колонкової хроматографії (елюент хлороформ – етилацетат 60:1). Отриманий диформілтіакалікс[4]арен проаналізували за допомогою ^1H і ^{13}C ЯМР. Вихід 2,17 г (39,7 %). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.74 – 1.60 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.09 – 1.98 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.37 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H, ArH), 8.19 (s, 4H, ArH), 8.47 (s, 2H, OH), 9.88 (s, 2H, CHO). ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 14.0, 19.12, 77.4, 123.67, 125.56, 128.48, 128.94, 136.44, 138.31, 159.11, 163.3, 189.4.

5,17-Біс(*n*-толілімін)-25,27-дибутокситіакалікс[4]арен

4.

Диформілтіакалікс[4]арен **3** (0,53 г, 0,0008 моль) розчинили в хлороформі (14 мл) і при перемішуванні додали *p*-толуїдин (0,34 г, 0,0032 моль) і сульфат магнію (1 г). Після цього суміш помістили на масляну баню і нагріли до 65 °С. Суміш залишили на ніч при нагріванні, а зранку відфільтрували і отриманий фільтрат упарили. Після цього речовину прокип'ятили в гексані 1 годину і відфільтрували ще гарячу суміш, промиваючи на фільтрі гексаном. Отриманий імінотіакалікс[4]арен висушили на фільтрі і проаналізували за допомогою ^1H ЯМР. Вихід 0,6 г (87,5%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.07 (t, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.66 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.03 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.40 (s, 6H, NArCH₃), 4.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArH), 7.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H, ArH), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, NArHCH₃), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H, NArHCH₃), 7.94 (s, 2H, OH), 8.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 4H, ArH), 8.40 (s, 2H, CHN).

5,17-Біс(діетоксифосфоніл–N-*n*-толіламін)-25,27-

дибутокситіакалікс[4]арен 5. Натрій (0,06 г, 0,00261 моль) розчинили в диетилфосфіті (2 мл) при перемішуванні та охолодженні, після чого додали імінотіакалікс[4]арен **4** (0,5 г, 0,00058 моль) в атмосфері аргону і залишили на ніч. Зранку суміш вилили в підкислену воду (рН 6) і залишили при перемішуванні на 2 години. Після цього суміш відфільтрували, осад промили водою і висушили. Отриману речовину очистили від домішок за допомогою перекристалізації в метанолі з додаванням невеликої кількості води. Вихід 0,4 г (59,4 %). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.08, 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH_2CH_3), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH_2CH_3), 1.65 – 1.55 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.95 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.23 (s, 6H, NArCH_3), 3.86 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.12 – 3.98 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.26 – 4.14 (m, 4H, OCH_2CH_3), 4.37 – 4.27 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.70 (d, J = 23.6 Hz, 2H, PCHN), 6.42 – 6.25 (m, 2H, ArH), 6.56 (m, 6H, $\text{NArHCH}_3 + \text{ArH}$), 6.75 (t, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 4H, NArHCH_3), 7.40 (d, J = 4.5 Hz, 2H, OH), 7.71 (s, 4H, ArH). ^{31}P ЯМР (CDCl_3), δ 22.8.

5,17-Біс(дигідроксифосфоніл–N-*n*-толіламін)-25,27-

дибутокситіакалікс[4]арен 6. Тіакалікс[4]арен амінофосфонат **5** (0,4 г, 0,00034 моль) розчинили у дихлорометані (15 мл), додали триметилбромсилан (0,45 мл, 0,0034 моль) і залишили на 2 дні. Після цього суміш упарили, висушили, залили метанолом при нагріванні і залишили на годину. Отриманий розчин знов упарили і висушили. Вихід 0,33 г (92,4%) Аналіз речовини провели за допомогою ^1H ЯМР і ^{31}P ЯМР.

Висновки

1. Був розроблений метод синтезу тіакаліксарен амінофосфонової кислоти з пара-незаміщеного тіакаліксарену з використанням пара толуїдину і диетилфосфіту для утворення амінофосфонових замісників на верхньому вінці макроциклу. Деякі стадії розробленого синтезу були модифіковані для подолання виявлених чи раніше відомих проблем.

2. Було виявлено, що амінофосфонат **5** утворюється стереоспецифічно, що узгоджується з результатами для класичних каліксаренів. Це може означати, що закономірності стереохімії, які раніше були показані для класичних каліксаренів, можуть також виявитися правильними і для тіакаліксаренів.

3. Необхідно детальніше вивчити будову отриманих амінофосфонату та амінофосфонової кислоти за допомогою двовимірних методик ЯМР і кристалографії, вивчити їх здатність до комплексоутворення з амінокислотами і інгібування фосфатаз та продовжити розробку методик для інших амінофосфонових кислот, наприклад з фенілетиламіном, щоб вивчити вплив хіральності замісника при азоті на стереохімію утворення амінофосфонату.

Список використаних джерел

- [1] Coleman, A. W., Jebors, S., Cecillon, S., Perret, P., Garin, D., Marti-Battle, D., & Moulin, M. (2008). Toxicity and biodistribution of para-sulfonato-calix[4]arene in mice. *New Journal of Chemistry*, 32(5), 780.
- [2] Da Silva, Eric & Lazar, Adina & Coleman, Anthony. (2004). Biopharmaceutical applications of calixarenes. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 14. 3.
- [3] Paclet, M.-H., Rousseau, C. F., Yannick, C., Morel, F., & Coleman, A. W. (2006). An Absence of Non-specific Immune Response towards para-Sulphonato-calix[n]arenes. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 55(3-4), 353–357.
- [4] Rouge, P., Pires, V. S., Gaboriau, F., Dassonville-Klimpt, A., Guillon, J., Nascimento, S. D., ... Sonnet, P. (2009). Antiproliferative effect on HepaRG cell cultures of new calix[4]arenes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 25(2), 216–227.
- [5] Perret, F., Lazar, A. N., & Coleman, A. W. (2006). Biochemistry of the para-sulfonato-calix[n]arenes. *Chemical Communications*, (23), 2425.
- [6] Vovk, A. I., Kononets, L. A., Tanchuk, V. Y., Drapailo, A. B., Kalchenko, V. I., & Kukhar, V. P. (2009). Thiocalix[4]arene as molecular platform for design of alkaline phosphatase inhibitors. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 66(3-4), 271–277.
- [7] Humbert, N., Kovalenko, lesia, Saladini, F., Giannini, alessia, Pires, manuel, Botzanowski, T., ... Mély, Y. (2020). (Thia)calixarenephosphonic acids as potent inhibitors of the nucleic acid chaperone activity of the HIV-1 nucleocapsid protein with a new binding mode and multi-target antiviral activity. *ACS Infectious Diseases*.
- [8] Cherenok, S., Vovk, A., Muravyova, I., Shivanyuk, A., Kukhar, V., Lipkowski, J., & Kalchenko, V. (2006). Calix[4]arene α -Aminophosphonic Acids: Asymmetric Synthesis and Enantioselective Inhibition of an Alkaline Phosphatase. *Organic Letters*, 8(4), 549–552.

- [9] H. Kumagai, M. Hasegawa, S. Miyanari, Y. Sugawa, Y. Sato, T Hori, S. Ueda, H. Kamiyama, S. Miyano (1997). Facile Synthesis of p-tert-Butylthiacalix[4]arene by the reaction p-tert-Butylphenol with Elemental Sulfur in the Presence of Base. *Tetrahedron Lett*, 38, 3971-3972.
- [10] N. Morohashi, F. Narumi, N. Iki, T. Hattori, S. Miyano (2006). Thiacalixarenes *Chem.Rev*, 106, 5291-5316.
- [11] О.В.Касьян. Функціональні похідні тіакалікс[4]арену [Дисертація]. Київ, 2007, 174с.
- [12] - Kharchenko, S. G., Drapailo, A. B., Kalchenko, O. I., Yampolska, G. D., Shishkina, S. V., Shishkin, O. V., & Kalchenko, V. I. (2013). Thia- and Sulfonyl-Calix[4]Arene Methylphosphonous Acids: Synthesis, Structure, and Amino Acids Binding. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 188(1-3), 243–248.
- [13] O. Kasyan, D. Swierczynski, A. Drapailo, K. Suwinska, J. Lipkowski, V. Kalchenko (2003). Upper rim substituted thiacalix[4]arenes. *Tetrahedron Lett*, 44, 7167-7170.
- [14] S. Bouhroum, J. Kim et al. (2008). Sulphur-enriched thiacalix[4]arenes in the cone conformation: synthesis, crystal structure and cation binding properties. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, 62, 239-250.
- [15] I. S. Antipin, I. I. Stoikov, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov, D. Weber, W. D. Habicher, A. I. Konovalov (1999). Phosphorylation of p-tert-butylthiacalix[4]arene: reaction with phosphorus trichloride *Tetrahedron Lett.*, 40, 8461-8464.
- [16] Stoikov, I. I., Mostovaya, O. A., Yantemirova, A. A., Antipin, I. S., & Konovalov, A. I. (2012). Phosphorylation of p-tert-butyl(thia)calixarenes by ethylene chlorophosphite. *Mendeleev Communications*, 22(1), 21–22.
- [17] Kharchenko, S., Drapailo, A., Shishkina, S., Shishkin, O., Karavan, M., Smirnov, I., ... Kalchenko, V. I. (2014). Dibutylphosphinoylmethoxythiacalix[4]arenes. Synthesis, structure, americium,

europium and technetium extraction. *Supramolecular Chemistry*, 26(10-12), 864–872.

[18] С.Г.Харченко. Фосфоровмісні тіакалікс[4]арени [Дисертація]. Київ, 2016, 202с.

[19] Kalchenko, O., Drapailo, A., Shishkina, S., Shishkin, O., Kharchenko, S., Gorbachuk, V., & Kalchenko, V. (2013). Complexation of thiacalix[4]arene methylphosphonic and sulphonic acids with amino acids. *Supramolecular Chemistry*, 25(5), 263–268.

[20] A. I. Vovk, L. A. Kononets, V. Yu. Tanchuk, A. B. Drapailo, V. I. Kalchenko, V. P. Kukhar (2010). Inhibition of Yersinia protein tyrosine phosphatase by phosphonate derivatives of calixarenes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 483-487.

[21] Kazantseva, Z. (2017). Phosphorylated thiacalixarenes as molecular receptors for QCM sensors of volatile compounds. *Functional Materials*, 24(4), 599–606.

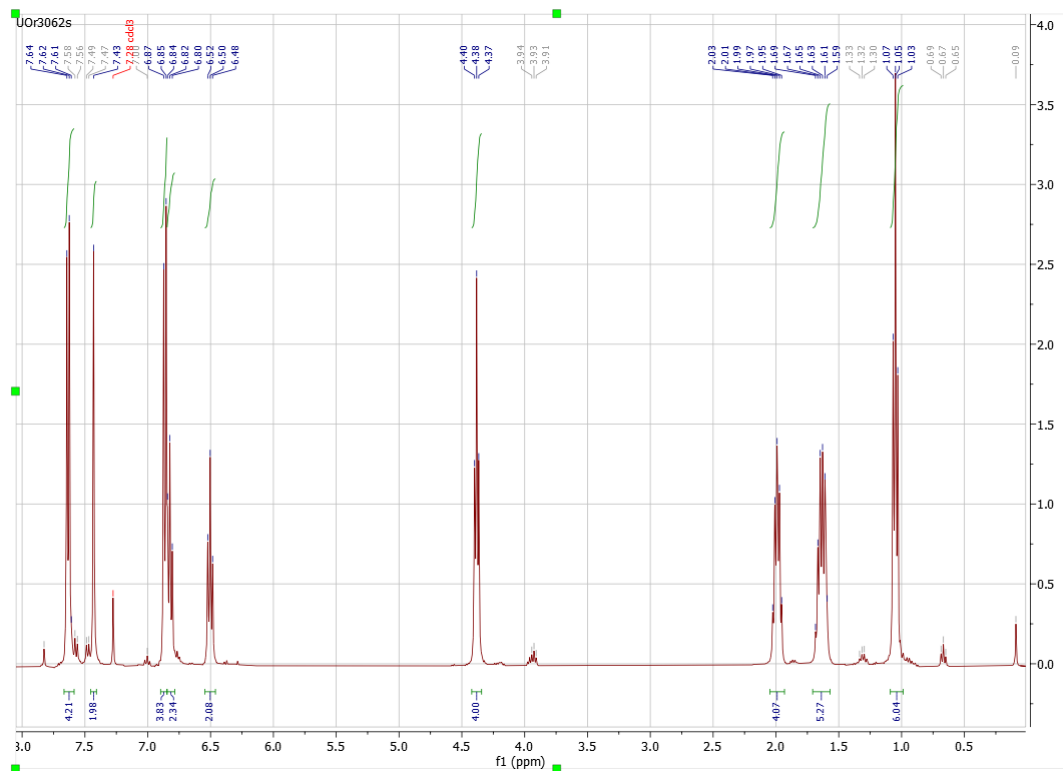
[22] Mostovaya, O. A., Agafonova, M. N., Galukhin, A. V., Khayrutdinov, B. I., Islamov, D., Kataeva, O. N., ... Stoikov, I. I. (2013). Phosphorylated amino derivatives of thiacalix[4]arene as membrane carriers: synthesis and host-guest molecular recognition of amino, hydroxy and dicarboxylic acids. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 27(1), 57–65.

[23] Shibaeva, K. S., Mostovaya, O. A., Nazarova, A. A., Shurpik, D. N., Shiabiev, I. E., Kuznetsova, D. I., & Stoykov, I. I. (2018). The Kabachnik–Fields Reaction in the Synthesis of Polyaminophosphonate Derivatives of p-tert-Butylthiacalix[4]arene. *Russian Journal of General Chemistry*, 88(9), 1812–1817.

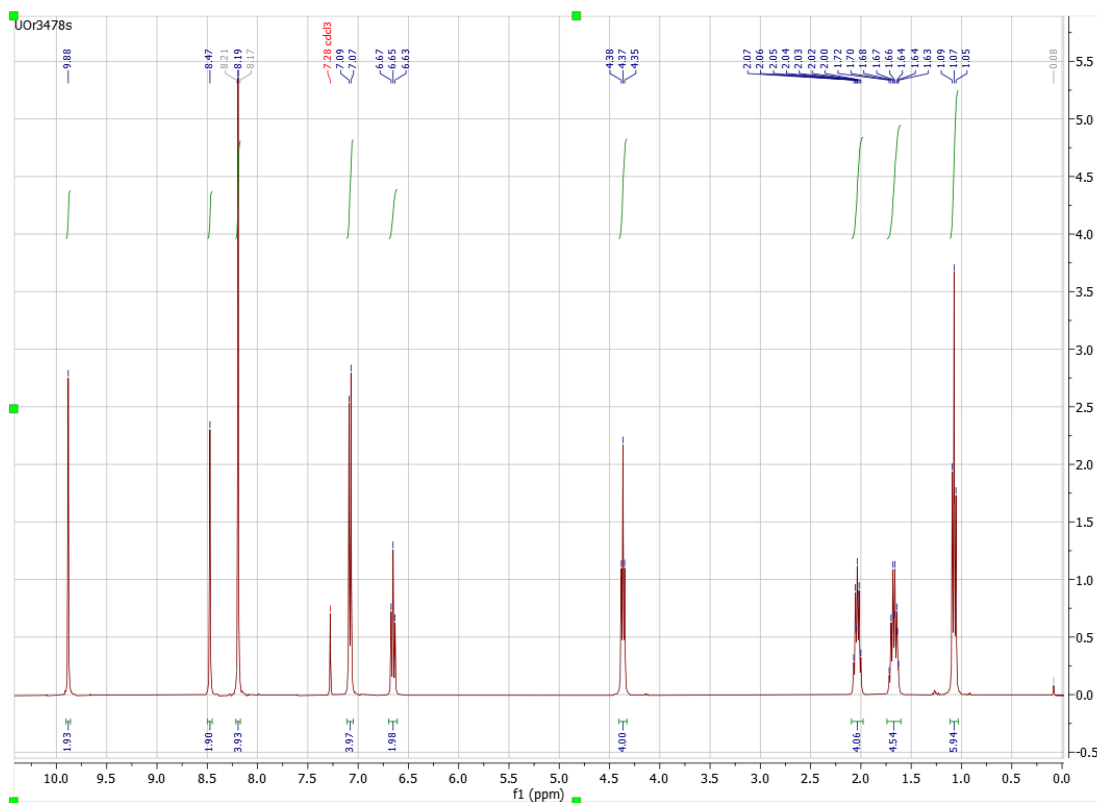
[24] Shibaeva, K. S., Nazarova, A. A., Kuznetsova, D. I., & Stoikov, I. I. (2016). Synthesis of aminobismethylenephosphonic acids on a platform of p-tert-Butylthiacalix[4]arene in 1,3-alternate configuration. *Russian Journal of General Chemistry*, 86(3), 579–583.

- [25] - Yakimova, L., Vavilova, A., Shibaeva, K., Sultanaev, V., Mukhametzyanov, T., & Stoikov, I. (2020). Supramolecular approaches to the formation of nanostructures based on phosphonate-thiacalix[4]arenes, their selective lysozyme recognition. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 125897.
- [26] Yang, W., Wang, W., Guo, R., Gong, L., & Gong, S. (2012). Convenient Direct Syntheses of Selectively para-Substituted Di-, Tri- and Tetra-Formylated Thiacalix[4]arenes. *European Journal of Organic Chemistry*, 2012(17), 3326–3330.
- [27] Solovyov, A., Cherenok, S., Tsymbal, I., Failla, S., Consiglio, G. A., Finocchiaro, P., & Kalchenko, V. (2001). Calix[4]arenes bearing α -amino- or α -hydroxyphosphonic acid fragments at the upper rim. *Heteroatom Chemistry*, 12(2), 58–67.

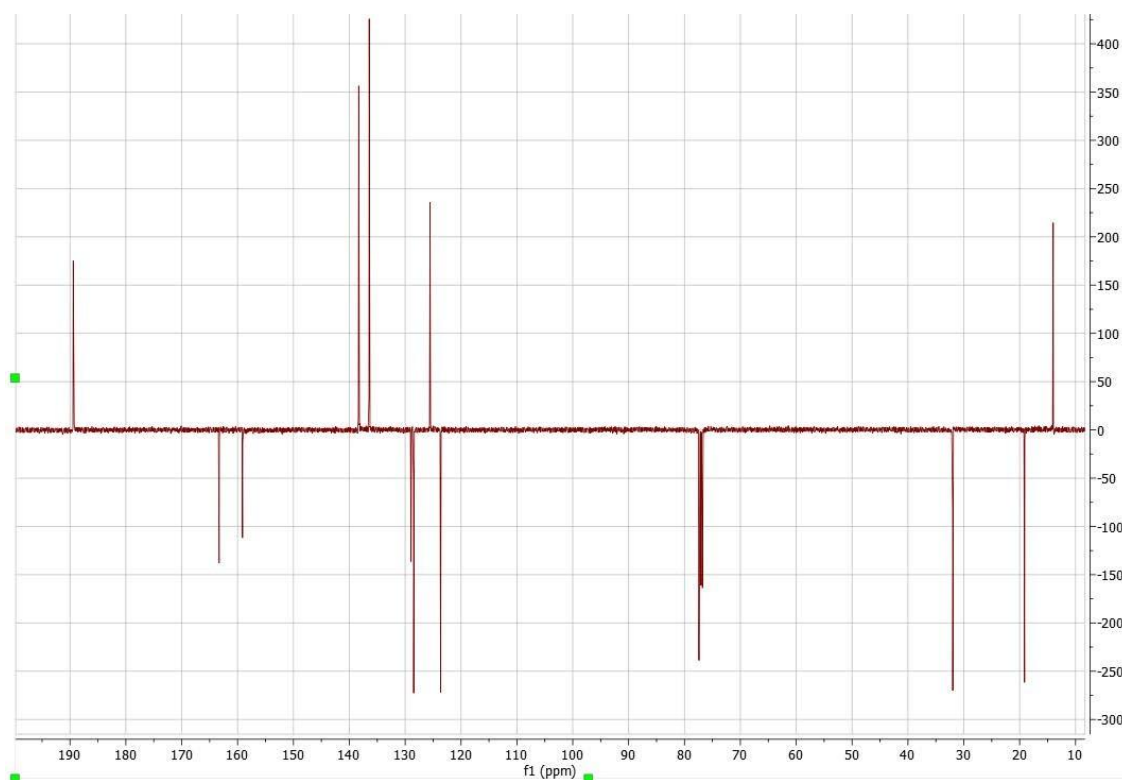
Додатки



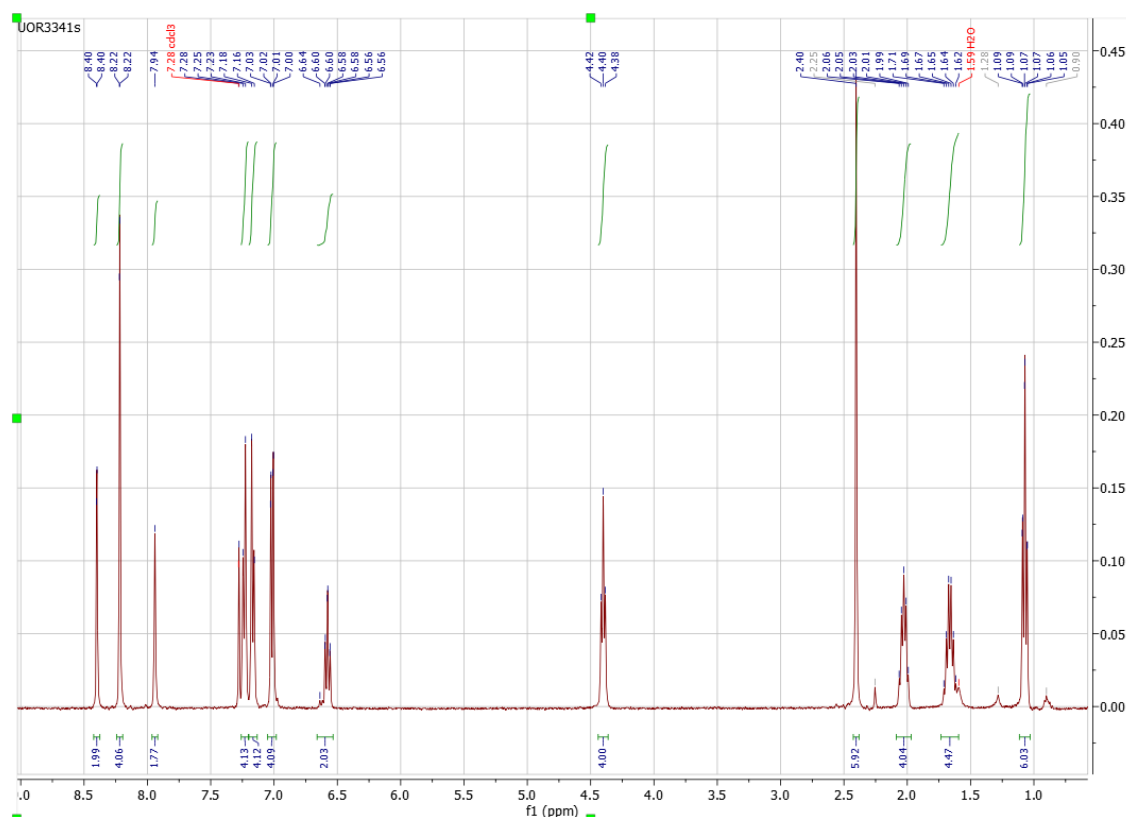
Додаток 1. Спектр ¹H ЯМР 25,27-Дибутокситіакалікс[4]арену 2 (400 МГц, CDCl₃)



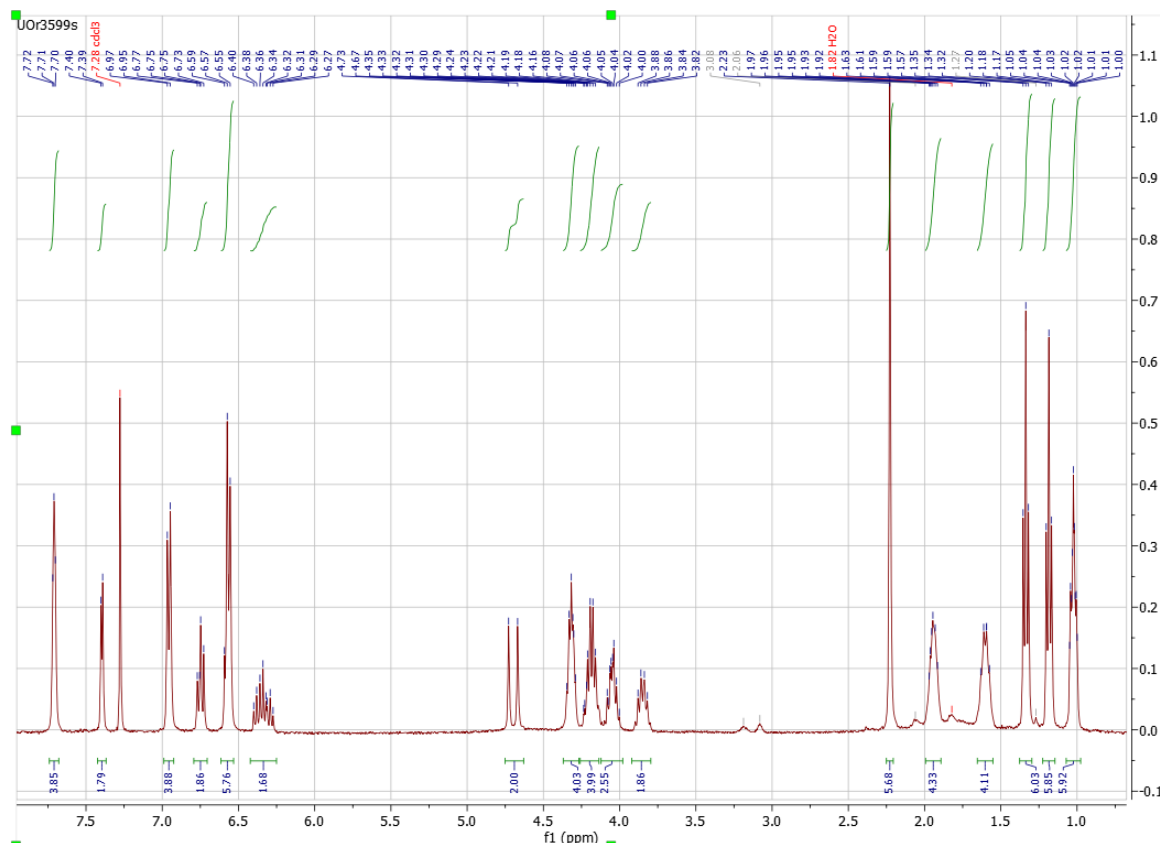
Додаток 2. Спектр ¹H ЯМР 5,17-Диформіл-25,27-дибутокситіакалікс[4]арен 3 (400 МГц, CDCl₃)



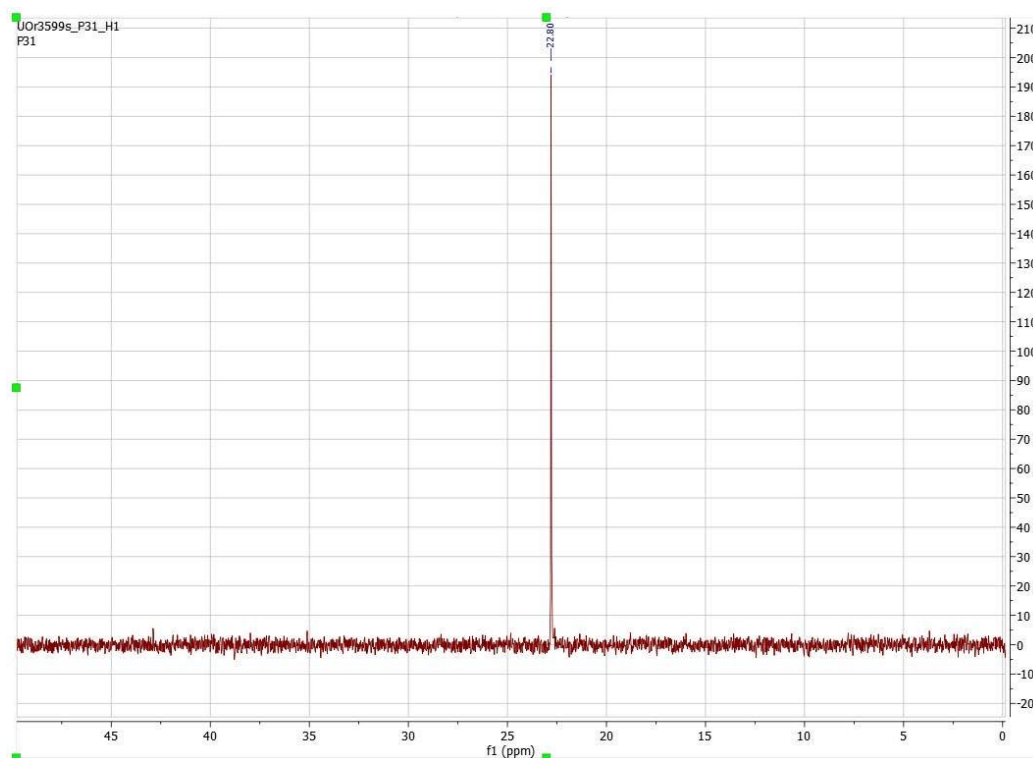
Додаток 3. Спектр ^{13}C ЯМР 5,17-Диформіл-25,27-дибутокситіакалікс[4]арен **3**
(126 МГц, CDCl_3)



Додаток 4. Спектр ^1H ЯМР 5,17-Біс(п-толлімін)-25,27-дибутокситіакалікс[4]арен **4** (400 МГц, CDCl_3)



Додаток 5. Спектр ^1H ЯМР 5,17-Біс(діетоксифосфоніл–N-п-толіламін)-25,27-дибутоксиіакалікс[4]арен **5** (400 МГц, CDCl_3)



Додаток 6. Спектр ^{31}P ЯМР 5,17-Біс(діетоксифосфоніл–N-п-толіламін)-25,27-дибутоксиіакалікс[4]арен **5** (162 МГц, CDCl_3)