НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

На правах рукопису

УДК 547.03+547.562+547.298+547.79

Харченко Сергій Григорович

ФОСФОРОВМІСНІ ТІАКАЛІКС[4]АРЕНИ

02.00.03 – Органічна хімія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник:
Кальченко В. І.
доктор хімічних наук, професор,
член-кор. НАН України,
завідувач відділу хімії фосфоранів

Київ 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ 5

ВСТУП 7

РОЗДІЛ 1 Фосфорильовані каліксарени та тіакаліксарени з практично корисними властивостями (Літературний огляд) 14

1.1 Синтез стереохімія та властивості фосфорильованих калікс[4]аренів 16

1.1.1 Похідні п’ятивалентного фосфору 18

1.1.1.1 Калікс[4]арени, фосфорильовані по верхньому вінцю макроциклу 18

1.1.1.1.1. *ipso*-Фосфорильовані каліксарени 19

1.1.1.1.2 Каліксарен метилфосфонати та їх похідні 21

1.1.1.1.3 Каліксарен α-гідроксиметилфосфонати 23

1.1.1.1.4 Каліксарен метиленбісфосфонати 24

1.1.1.1.5 Каліксарен α-амінометилфосфонати 26

1.1.1.2 Калікс[4]арени, фосфорильовані по нижньому вінцю макроциклу 27

1.1.1.2.1 Каліксарен фосфати 27

1.1.1.2.2 Каліксарен фосфіноксиди 29

1.1.1.3 Калікс[4]арен карбамоїлфосфіноксиди 32

1.1.2 Каліксарени з угрупуваннями тривалентного фосфору 34

1.1.2.1 Каліксарени, P^{III}-фосфорильовані по верхньому вінцю 34

1.1.2.2 Каліксарени, P^{III}-фосфорильовані по нижньому вінцю 37

1.1.3. Каліксарени, як ліганди для металокомплексного каталізу 39

1.1.4 Екстракція актинідів та лантанідів 42

1.1.5 Комплексоутворення з екологічно небезпечними та біологічно важливими органічними молекулами 44

1.1.5.1 Комплексоутворення з похідними бензену, хлороформом та ацетоном 44

1.1.5.2 Комплексоутворення з гербіцидами 2,4-дихлорофенокси-оцтовою кислотою та атразином 46
1.1.5.3 Комплексоутворення з амінокислотами та пептидами 46
1.1.5.4 Біомедичні дослідження каліксаренів 47
1.2 Фосфорильовані тіакалікс[4]арени 50
1.2.1 Синтез та структура тіакалікс[4]аренів 50
1.2.2 Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по нижньому вінцю 51
1.2.3 Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по верхньому вінцю 52
1.2.3.1 Тіакалікс[4]арен метилфосфонати, фосфінати та фосфіноксиди 52
1.2.3.2 Тіакалікс[4]арен карбамоїлфосфіноксиди 53
1.2.4 Властивості фосфорильованих тіакаліксаренів 55
РОЗДІЛ 2 Тіакалікс[4]арени з фосфоровмісними групами на верхньому вінці макроциклу 58
2.1 Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по верхньому вінцю макроциклу 58
2.2 Сульфонілкалікс[4]арен фосфонати, фосфінати та фосфіноксиди 64
2.3 Тіа(сульфоніл)калікс[4]арен фосфонові та фосфінові кислоти 66
РОЗДІЛ 3 Тіакалікс[4]арени з фосфоровмісними групами на нижньому вінці макроциклу 73
3.1 Синтез тіакалікс[4]арен монофосфіноксидів 73
3.2. Функціоналізація верхнього вінця тіакалікс[4]арену **28** 79
3.2.1 Бромування тригідрокситіакалікс[4]арену **28** 80
3.2.2 Нітрування тригідрокситіакалікс[4]арену **28** 82
3.3 Синтез тіакалікс[4]арен дифосфіноксидів 84
3.4 Функціоналізація верхнього вінця тіакалікс[4]арену **32** 90
3.4.1 Бромування дигідрокситіакалікс[4]арену **32** 91
3.5 Синтез тіакалікс[4]арен тетрафосфіноксидів 93
3.5.1 Синтез тіакалікс[4]арен тетрафосфіноксидів в конформації *1,3-альтернат* 93

3.5.2 Синтез тіакалікс[4]арен тетрафосфіноксидів в конформації *конус* 96
3.6 Темплатний ефект катіонів металу в реакції алкілування тіакалікс[4]арену **1** 99
3.7 Тіакалікс[4]арен фосфіноксиди з бутиленовим спейсером між макроциклічною платформою та атомами фосфору 100
3.8 Синтез дифосфорильованого диарилсульфіду 106
РОЗДІЛ 4 Практичнокорисні властивості фосфоровмісних тіакалікс[4]аренів 110
4.1 Зв'язування радіонуклідів 110
4.1.1 Екстракція америцію, європію та технецію тіакалікс[4]арен фосфін оксидами 111
4.1.2 Синтез тіакаліксареновмісних гум Меррифільда та сорбція європію 116
4.2 Сенсорні властивості фосфорильованих тіакалікс[4]аренів 123
4.3 Комплексоутворення тіакаліксарен фосфонових кислот з амінокислотами 131
4.4 Інгібування протеїнтирозинфосфатаз тіакаліксарен-фосфоновими кислотами 137
Експериментальна частина 141
ВИСНОВКИ 167
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 169
ДОДАТОК А. Структурні дані для сполуки 10 202
ДОДАТОК Б. Температурний спектр ПМР сполуки 27 205
ДОДАТОК В. Розрахунок енергії активації бар'єру конформаційного переходу тіакаліксарену 27 методом МНК 208
ДОДАТОК Г. Визначення активного хлору в гумі Меррифільда 212
ДОДАТОК Д. Типові кінетичні криві адсорбції аналітів елементами QCM сенсора, покритими різними тіакаліксареновими чутливими шарами 214

ДОДАТОК Е. Визначення констант стійкості їх комплексів тіакалікс[4]аренів 20 та 25 методом ВЕРХ 217
ДОДАТОК Є. Кристалографічні дані 221

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Alk – Алкільна група;

Ar – Арильна група;

Et – Етильна група;

Me – Метильна група;

Pr – Пропільна група;

i-Pr – *Ізо*-пропільна група;

Bu – Бутильна група;

t-Bu – *Трет*-бутильна група;

BSA – $Me_3SiOC(NSiMe_3)$-CH_3;

Oct – Октильна група;

Ph – Фенільна група;

NBS – N-бромсукцинімід;

DBDMH – 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоін;

DIPEA – N,N-діізопропілетиламіну;

ppm – Мільйонна частка;

TFA – Трифтороцтова кислота;

TOF – Time of flight;

COSY – Correlation Spectroscopy;

NOESY – Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy;

аром. – Ароматичний;

ВАР – Високоактивний рафінад;

ВЕРХ – Високоефективна рідинна хроматографія;

ГГС – Генератор газових сумішей;

д – Дублет;

дд – Дублет дублетів;

ДМСО – Диметилсульфоксид;

м – Мультиплет;

с – Синглет;

к – Квартет;

ДМФА – Диметилформамід;

КМФО – Карбамоїлфосфіноксид;

МК – Мікробаланс кварцовий;

МНК – Метод найменших квадратів;

МФК – розчин 50% NaOH - тетрабутиламоній бромід;

м.ч. – Мільйонна частка;

РЕ – рідкоземельні елементи;

РСА – Рентгеноструктурний аналіз;

ТАФО – Триалкілфосфіноксид;

ТБФ – Трибутилфосфат;

ТГФ – Тетрагідрофуран;

ТМС – Тетраметилсилан;

ТПЕ – транс плутонієві елементи;

ТКА – Тіакалікс[4]арен;

ФОР – Триалкілфосфіноксид різнорадикальний;

ЯМР – Ядерний магнітний резонанс.

ВСТУП

Актуальність теми. Калікс[n]арени, завдяки унікальній просторовій будові, є популярними об'єктами супрамолекулярної хімії [1]. Здатність каліксаренів до хімічної та стереохімічної трансформації макроциклічного кістяка робить їх перспективними сполуками для дизайну молекулярних рецепторів із заданими властивостями. Необхідною умовою для отримання стабільних молекулярних комплексів каліксаренів є кооперативність великої кількості асоціативних сил, яка досягається передорганізацією [2, 3] рецепторних груп на молекулярній платформі [4].

В 1997-му році були синтезовані нові представники класу каліксаренів – тіакалікс[4]арени [5]. Введення замість метиленових спейсерів чотирьох атомів сірки в молекулярний кістяк тіакаліксарену приводить до збільшення розміру його порожнини та зміни геометрії макроциклу. Здатність сульфідних атомів сірки до окиснення, легкість функціоналізації верхнього та нижнього вінця макроциклу надають перспективу тіакалікс[4]аренам в дизайні молекулярних рецепторів.

Широко відомі комплексоутворюючі властивості фосфороорганічних сполук обумовили значний інтерес до тіакаліксаренів, модифікованих фосфоровмісними угрупованнями. Такі сполуки мають широкі перспективи застосування як високоселективні комплексоутворювачі катіонів металів і органічних молекул, включаючи екологічно небезпечні та біологічно активні сполуки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась згідно тем (тематики) та наукових проектів відділу хімії фосфоранів ІОХ НАН України: „Розробка принципів конструювання каліксаренових рецепторів біологічно важливих молекул та іонів" (2012-2013 рр., № держреєстрації 0112U001967); „Синтез та фізико-хімічні дослідження каліксаренових структур для дизайну функціональних матеріалів" (2012-2016 рр., № держреєстрації 0112U000015); „Створення високомолекулярних

сорбентів для видалення радіонуклідів з відходів атомно-промислового комплексу та забруднених об'єктів навклолишнього середовища" цільової програми наукових досліджень НАН України „Науково-технічний супровід розвитку ядерної енергетики та застосування радіаційних технологій у галузях економіки" (2011-2012 рр., № держреєстрації 0110U008363); „Інтелектуальна газоаналізаторна система для аналізу багатокомпонентних сумішей на основі високоселективних каліксаренових рецепторів молекул та іонів" програмно-цільової та конкурсної тематики НАН України „Сенсорні прилади для медико-екологічних та промислово-технологічних потреб: метрологічне забезпечення та дослідна експлуатація" (2013-2017 рр., № держреєстрації 0113U001684); „Синтез, структура та властивості гетероатомних похідних каліксаренів для потреб екології та медицини (2011-2015 рр., № держреєстрації 0110U004997).

Метою роботи була розробка доступних методів синтезу фосфоровмісних тіакалікс[4]аренів та отримання на їх основі комплексо-утворювачів катіонів металів, амінокислот, нейтральних органічних молекул, встановлення залежності комплексоутворюючих властивостей синтезованих сполук від їхньої будови, пошук шляхів практичного застосування фосфоро-вмісних тіакалікс[4]аренів як екстрагентів, сорбентів, хемосенсорів, біо-логічно активних сполук .

Завдання дослідження. Розробка зручних методів регіоселективної та вичерпної функціоналізації верхнього та нижнього вінця тіакалікс[4]арену фосфоровмісними угрупованнями, які ведуть до утворення конформерів *конус* або *1,3-альтернат*.

Вивчення хімічних властивостей отриманих сполук: окиснення атомів двохвалентної сірки макроциклічного кістяка тіакаліксарен фосфонатів з метою утворення сульфонілкаліксаренфосфонатів; розробка методів селективної функціоналізації верхнього вінця макроциклу тіакаліксарен фосфіноксидів; вичерпне та селективне деалкілування тіакаліксарен

фосфонатів та сульфонілкаліксарен фосфонатів з метою синтезу відповідних водорозчинних фосфонових кислот.

Розробка методу хімічної модифікації поверхні хлорометильованого полістирену (гуми Меррифільда) тетрагідрокситіакаліксарен фосфонатами.

Вивчення просторової будови фосфорильованих тіакаліксаренів в кристалічному стані та розчинах.

Дослідження комплексоутворюючих властивостей фосфоровмісних тіакаліксаренів по відношенню до катіонів металів, амінокислот, летких органічних молекул та пошук шляхів їх практичного застосування як екстрагентів та сорбентів європію, америцію, технецію, хемосенсорів, біологічно активних сполук.

Об'єкти дослідження – фосфоровмісні похідні тіакалікс[4]арену.

Предмет дослідження – хімічні властивості тіакаліксаренів.

Методи дослідження – органічний синтез, ЯМР спектроскопія, методи елементного аналізу, рентгеноструктурний аналіз.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено ефективні методи фосфорилювання верхнього і нижнього вінця тіакаліксаренів та синтезовано більше 40 нових фосфоровмісних похідних в стереохімічних конформаціях *конус* та *1,3-альтернат*. Досліджена роль темплатного ефекту катіона металу в реакції алкілування тетрагідрокситіакалікс[4]аренів тозилатом метилолдибутилфосфіноксиду.

Розроблено методи регіоселективного бромування та нітрування верхнього вінця макроциклу тіакаліксарен фосфіноксидів.

Розроблено метод окиснення атомів двохвалентної сірки макроциклічного кістяка тіакаліксарен фосфонатів з утворенням сульфоніл-каліксарен фосфонатів.

Розроблено методи вичерпного і селективного деалкілування тіа-каліксарен фосфонатів і сульфонілкаліксарен фосфонатів та синтезовані відповідні водорозчинні фосфонові кислоти.

Методами рентгеноструктурного аналізу, спектроскопії ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P та молекулярного моделювання вивчено будову отриманих сполук, що існують в стереохімічних конформаціях *конус* та *1,3-альтернат*.

Розроблено метод хімічної модифікації поверхні хлорометильованого полістирену (гуми Меррифільда), тетрагідрокситіакаліксаренами та їх фосфорильованими похідними. Досліджено фізико-хімічні властивості отриманих сорбентів.

Практичне значення одержаних результатів Показано, що тіакаліксарен фосфіноксиди є ефективними екстрагентами європію, америцію та технецію. Виявлено основні фактори, що впливають на ефективність екстракції. Показано, що тригідрокситіакалікс[4]арен фосфіноксид є бінарним екстрагентом, здатним селективно вилучати америцій з сумішей європій/америцій в лужних середовищах. Встановлено, що модифіковані тіакаліксарен фосфонатами гуми Меррифільда здатні ефективно вилучати європій із забруднених природних вод.

Методом кварцового мікробалансу досліджена сорбція низки летких органічних сполук та амоніаку тетрагідрокситіакаліксаренами та їх фосфорильованими похідними на поверхні розподілу фаз кристалічна двовимірна тіакаліксаренова плівка – газ. Встановлено, що введення фосфатних, фосфонатних та фосфіноксидних угруповань на конусоподібну макроциклічну платформу тіакаліксарену суттєво підвищує ефективність та селективність сорбції аналітів.

Методом обернено-фазної високоефективної рідинної хроматографії (ОФ ВЕРХ) показано, що тіакаліксарен фосфонові кислоти виявляють високу комплексоутворюючу здатність до низки амінокислот.

Встановлено, що тіакаліксарен фосфонові та сульфонілкаліксарен фосфонові кислоти є ефективними інгібіторами протеїнтирозинфосфатази 1В.

Особистий внесок здобувача. Автором дисертації особисто розроблено методи селективного та вичерпного фосфорилювання верхнього і

нижнього вінця тіакалікс[4]аренів, досліджено хімічні властивості отриманих речовин та отримано більше 40 нових сполук в стереохімічних конформаціях *конус* і *1,3-альтернат.* Проведено аналіз спектральних даних, встановлено будову синтезованих сполук, а також узагальнено одержані результати.

Автор щиро вдячний професору В.І. Кальченку за плідні наукові дискусії.

Екстракційні властивості тіакаліксарен фосфіноксидів досліджені д.х.н. І.В. Смірновим та к.х.н. М. Д. Караван в Радієвому інституті ім. В.Г.Хлопіна (Санкт-Петербург). Сорбційні властивості модифікованих гум Меррифільда вивчені к.х.н. К.М. Беліковим, к.х.н. К.Ю. Брильовою та аспіранткою М.С. Лукашовою в НТК "Інститут монокристалів" НАН України. Сенсорні властивості синтезованих тіакаліксаренів досліджені методом кварцового мікробалансу к.ф.-м.н. З.І. Казанцевою та к.ф.-м.н. І.А. Кошицем в Інституті фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України. Комплексоутворення тіакаліксаренфосфонових кислот з амінокислотами досліджено методом ОФ ВЕРХ к.х.н. О.І. Кальченко (ІОХ НАН України). Інгібування фосфатаз тіакаліксаренфосфоновими кислотами вивчено чл.-кор. НАН України А.І. Вовком та аспірантом В.В. Трушем в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Рентгеноструктурні дослідження синтезованих сполук проведені д.х.н. О.В. Шишкіним та к.х.н. С.В. Шишкіною в НТК "Інститут монокристалів" НАН України. Спектри ЯМР синтезованих тіакаліксаренів отримані к.х.н. В.В.Пироженком, інж. Ю.Г. Власенком (ІОХ НАН України) та к.х.н. О.Б. Рябицьким (Life Chemicals), Молекулярне моделювання виконане у співпраці з д.х.н. О.Б. Роженком (ІОХ НАН України) та к.х.н. С.В. Шишкіною (НТК "Інститут монокристалів" НАН України). Автор дисертації щиро вдячний співавторам досліджень за плідну співпрацю та спілкування.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на конференціях: III Всеукраїнська конференція молодих вчених з актуальних питань хімії (Київ, 2010); II

Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів “Хімічні Каразінські Читання - 2010”(Харків, 2010); 18th Inernational Conference on Phosphorus Chemistry (Poland, 2010); 3rd International Summer School “Supramolecular Systems in Chemistry and Biology” (Львів, 2010); XXII Українська конференція з органічної хімії (Ужгород, 2010); IX Всеукраїнська конференція молодих вчених з актуальних питань хімії (Дніпропетровськ, 2011); Всероссийская научная конференция “Успехи синтеза и комплексообразования” (Москва, 2012); XXVIII Наукова конференція з біоорганічної хімії та нафтохімії (Київ, 2013); XIV Міжнародна конференція студентів та аспірантів "Сучасні проблеми хімії “ (Київ, 2013), Humboldt-conference "Chemistry and Life" (Poltava, 2013); XXIII Українська конференція з органічної хімії, присвячена 95-річчю з дня заснування Національної академії наук України (Чернівці, 2013); XVII euroANALYSIS, Analytical chemistry for human well-being and sustainable development (Warsaw, 2013); IX Всеукраїнська конференція з аналітичної хімії (Донецьк, 2013); XI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії (Харків, 2014); VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2014" (Харків, 2014); The 10-th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (Strasbourg, France 2015).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 7 статей, тези 17-ти доповідей та отримано патент України на винахід № 103704від 11.11.2013.

РОЗДІЛ 1

Фосфорильовані каліксарени та тіакаліксарени з практично корисними властивостями

(Літературний огляд)

Започаткований Жан-Марі Леном на початку 70-х років двадцятого століття розділ науки Супрамолекулярна хімія присвячений проблемам „організованих сутностей найвищої складності, що утворюються в результаті асоціації принаймні двох хімічних часток, які утримуються разом за рахунок нековалентних взаємодій” [6]. Супрамолекули викликають зацікавленість тим, що їх хімічні властивості кардинальним чином відрізняються від властивостей їх елементарних складових, що дає можливість створення на їх основі матеріалів з принципово новими фізико-хімічними характеристиками. Процес конструювання супрамолекул складається з двох послідовних стадій - розпізнавання та самоорганізації. На першій стадії молекула-Господар (рецептор) вибирає іншу частку (молекулу-Гість або субстрат), а на другій відбувається їх зв’язування в високоорганізовану структуру за рахунок невалентних взаємодій [2, 7].

Важливу нішу в супрамолекулярній хімії займають природні (валіноміцин), та синтетичні (цикодекстрини, краун-етери), макроциклічні сполуки-Господарі (рис. 1.1).

Третьою генерацією синтетичних супрамолекулярних молекул-Гостей після циклодекстринів та краун-етерів є каліксарени (рис. 1.1). Протягом останніх років каліксарени привертають особливу увагу завдяки унікальній просторовій будові, доводячи своє важливе значення в супрамолекулярній хімії. Можливість функціоналізації гідроксильних груп (нижній вінець) [8, 9, 10] або *пара*-положень фенольних фрагментів (верхній вінець) [11, 12] макроциклу калікс[4]арену дає можливість отримувати велику кількість похідних [13, 14], здатних утворювати супрамолекулярні комплекси з

Гостями, комплементарними за розмірами та архітектурою молекулярній чаші каліксаренового Господаря.

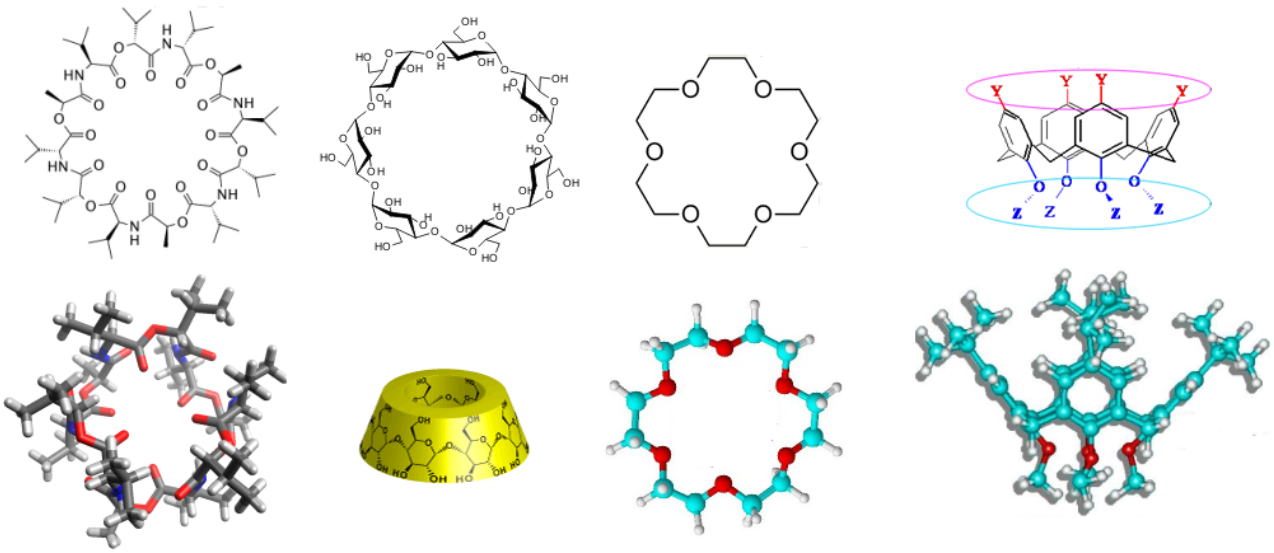


Рис. 1.1. Молекулярні структури валіноміцину, бета-циклодекстрину, 18-краун-6-етеру та калікс[4]арену.

Каліксарени продемонстрували унікальну здатність розпізнавати, зв'язувати в супрамолекулярні комплекси типу гість-господар окремі катіони [15, 16], аніони [17, 18], нейтральні молекули [13, 19] і біомолекули [20] відповідних розмірів і архітектури. Застосування каліксаренів в різних галузях хімії, фізики та біології [20, 21, 22] добре задокументовані. Протягом останнього десятиліття похідні каліксаренів, особливо водорозчинні та амфіфільні, були предметом зростаючого інтересу в біологічній галузі [23, 24].

Даний огляд присвячений фосфорильованим каліксаренам та тіакалікс-аренам [25, 26, 27, 28]. Інтерес до фосфоровмісних (тіа)каліксаренів обумовлений рядом факторів. Фосфор в його різноманітних валентних та координаційних станах має багату хімію і відкриває широкі синтетичні перспективи для хімічного дизайну молекулярних рецепторів із заданими хімічними, фізико-хімічними та супрамолекулярними властивостями. Фосфор є біологічно значимим елементом, що задіяний у багатьох

біохімічних процесах, перш за все високоенергетичних процесах гідролізу фосфатів, що мають місце в живій клітині. Фосфороорганічні похідні трьох та п'ятивалентного фосфору широко використовуються як ліганди в координаційній хімії металів. Варто зазначити, що останні досягнення в металокомплексному каталізі органічних реакцій, відзначені нобелівськими преміями 2001 та 2010 років, в значній мірі ґрунтуються на застосуванні фосфороорганічних лігандів, в тому числі хіральних.

Даний огляд ставить за мету узагальнити літературні дані та виділити найбільш яскраві на наш погляд приклади з хімії фосфоровмісних каліксаренів та тіакаліксаренів, що демонструють практично корисні властивості та мають перспективу застосування як селективні екстрагенти радіонуклідів та рідких земель, робочі тіла хемосенсорів, каталізатори органічних реакцій, в тому числі асиметричних, ефектори різноманітних біохімічних процесів, що обумовлюють їх медико-біологічне застосування.

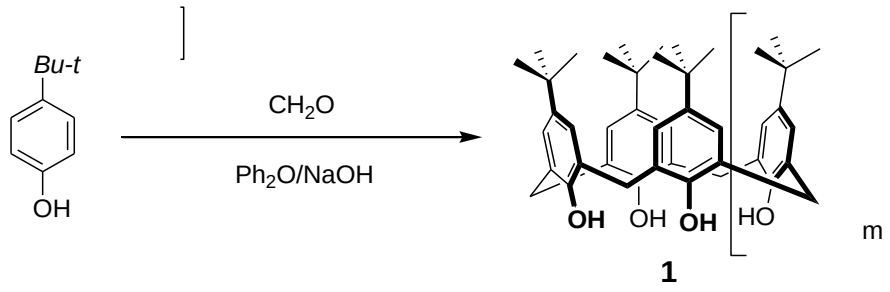
1.1 Синтез, стереохімія та властивості фосфоровмісних калікс[4]аренів

Ефективний метод синтезу каліксаренів, запропонований Гютше [13, 29, 30], полягає в конденсації *пара*-заміщених фенолів із формальдегідом (схема 1.1) в присутності гідроксидів лужних металів. Результат реакції залежить від природи *пара*-замісника фенолу та розміру катіона лужного металу, що виступає темплатом, та властивостей розчинника. Таким чином циклоконденсацію можна спрямувати на селективне утворення калікс[4]аренів, калікс[5]аренів, калікс[6]аренів або калікс[8]аренів.

Молекула калікс[4]арену має можливість приймати декілька конформацій макроциклічного кістяка: *конус*, *1,3-альтернат*, *1,2-альтернат*, *частковий конус* (рис. 1.2) [31].

Стереохімія більших за розміром калікс[5]аренів, калікс[6]аренів та калікс[8]аренів є складнішою [32].

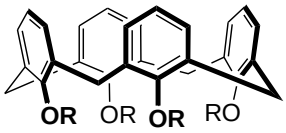
Схема 1.1



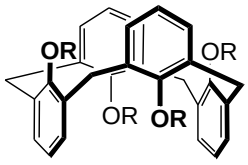
1

m=1, 2, 3, 5

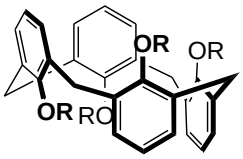
Завдяки здатності легко змінювати конформацію макроциклічного кістяка, каліксарени були названі «молекулярними хамелеонами».



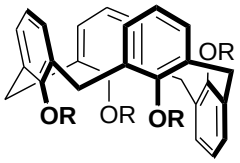
конус



1,3-альтернат



1,2-альтернат



частковий конус

Рис. 1.2. Основні конформації калікс[4]арену.

Через багатоцентровість молекули, каліксарени мають складну регіохімію, яка потребує розробки спеціальних спрямованих методів часткової функціоналізації верхнього та нижнього вінця макроциклу.

Окремою проблемою стереохімії каліксаренів є асиметричне розміщення замісників на каліксареновій платформі, що приводить до утворення внутрішньохіральних похідних, які не мають площин симетрії в макроциклічному кістяку (рис. 1.3) [33]. Дані похідні знаходять своє практичне застосування при створенні хіральних каталізаторів, що виявляють високу ефективність та стереоселективність за каталізу різних органічних реакцій.

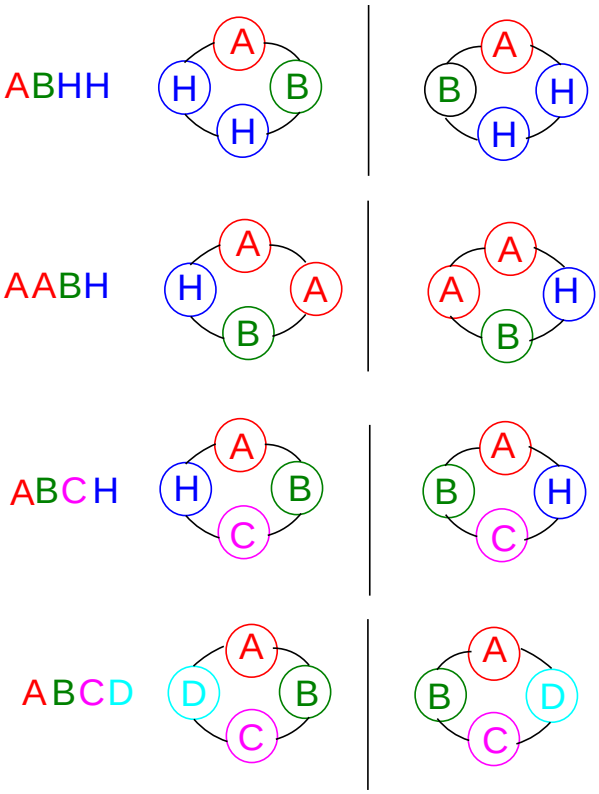


Рис. 1.3. Типи асиметрично заміщених внутрішньохіральних калікс[4]аренів (конформація *конус*).

1.1.1 Похідні п’ятивалентного фосфору

Фосфорильовані каліксарени можна розділити на дві великі групи, які включають похідні тривалентного та п’ятивалентного фосфору. При цьому фосфор може знаходитись на верхньому або/та нижньому вінці макроциклу. Слід відзначити, що більш досконало вивчена хімія похідних п’ятивалентного фосфору.

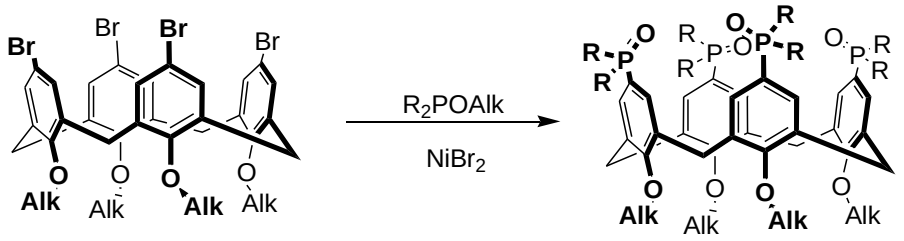
1.1.1.1 Калікс[4]арени, фосфорильовані по верхньому вінці макроциклу

В літературі описані ефективні методи введення угруповань п’ятивалентного фосфору на верхній вінець макроциклу, що базуються, в основному, на класичних реакціях фосфорилювання ароматичних сполук.

1.1.1.1.1. *ipso*-Фосфорильовані каліксарени

Калікс[4]арени **3a-j**, які містять чотири фосфорильні угруповання безпосередньо в *пара*-положеннях ароматичних фрагментів макроциклу, були отримані з високими виходами реакцією Арбузова тетрабромокалікс[4]аренів **2a-d** з ізопропілдифенілфосфінітом чи триалкілфосфітами за наявності каталітичних кількостей броміду нікелю (схема 1.2) [34].

Схема 1.2



2a-d **3a-g**

	2a	**2b**	**2c**	**2d**	**2e**	**2f**	**2g**	**3a**	**3b**	**3c**	**3d**	**3e**	**3f**	**3g**	**3h**	**3i**	**3j**
Alk	Me	Bu	Pr	Oct	C_8H_{17}	$C_{10}H_{21}$	$C_{12}H_{25}$	Me	Me	Bu	Bu	Pr	Pr	Oct	C_8H_{17}	$C_{10}H_{21}$	$C_{12}H_{25}$
R	-	-	-	-				Ph	OPr-i	OEt	OPr-i	OPr-i	OEt	OEt	OPr-i	OPr-i	OPr-i

Фосфорильовані похідні тетраметоксикаліксарену **3a-b,** як і каліксарен **2a** та інші тетраметилові етери калікс[4]аренів, конформаційно нежорсткі. При кімнатній температурі вони існують у вигляді рівноважної суміші декількох конформацій (*конус, частковий конус, 1,2-альтернат і 1,3-альтернат*) із різноманітною орієнтацією бензенових кілець відносно площини макроциклу, утвореної чотирма метиленовими містками. Похідні **2b-g, 3c-j** з більш об'ємними алкільними замісниками на нижньому вінці макроциклу, які унеможливлюють вільне обертання бензенових кілець макроциклічного кістяка навколо зв’язків Ar-CH_2, існують в конформації *сплощений конус* [35]. Ця конформація є стереохімічно мобільною. За даними динамічного ЯМР, в розчинах мають місце швидкі переходи *сплощений конус*

– *сплощений конус* через перехідну структуру *конус* із симетрією C_{4v} (рис. 1.4).

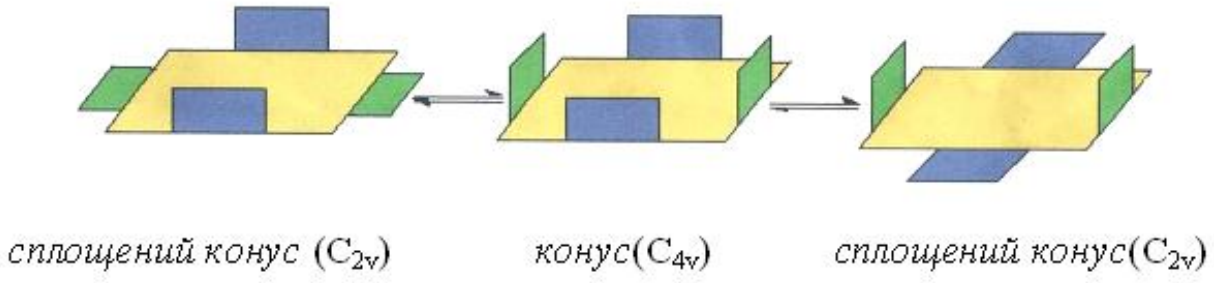
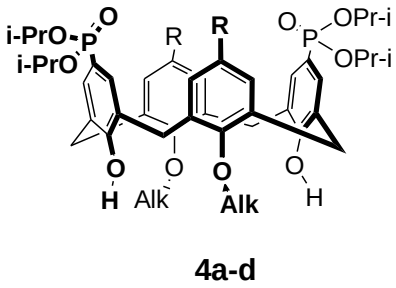


Рис. 1.4. Конформаційні перетворення в тетраалкоксикаліксаренах **3c- j**.

Аналогічною реакцією Арбузова відповідних діалкокси-бромокалікс[4]аренів були отримані діалкоксикаліксарен фосфонати **4a-d** з двома або чотирма фосфоновими групами в *пара*-положеннях бензольних кілець (рис. 1.5) [36].



4a-d

	R	**Alk**
4a	H	$C_{10}H_{21}$
4b	H	$C_{12}H_{25}$
4c	$P(O)(OPr\text{-}i)_2$	$C_{10}H_{21}$
4d	$P(O)(OPr\text{-}i)_2$	$C_{12}H_{25}$

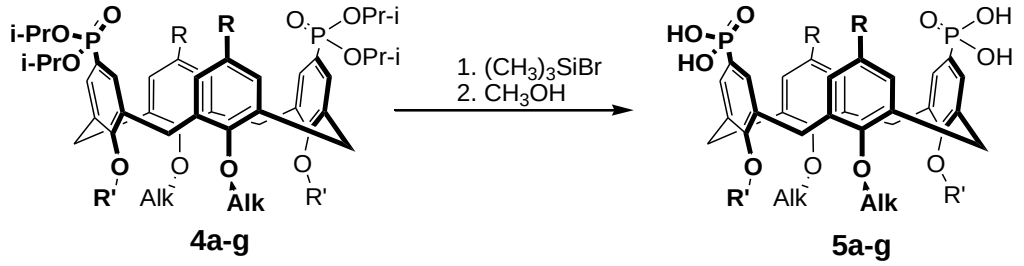
Рис. 1.5. Фосфорильовані похідні діалкоксикаліксарену **4a-d**.

Діалкоксикаліксарени **4** існують в стереохімічно жорсткій конформації *сплощений конус*, яка стабілізована внутрішньомолекулярними водневими зв'язками гідроксильних груп з проксимальними атомами кисню нижнього вінця макроциклу.

Взаємодією каліксарен фосфонатів **3b-j** та **4a-d** з триметилбромосиланом та наступним розкладанням проміжних силілових

естерів метанолом були отримані каліксарен фосфонові кислоти **5a-g** з виходами близькими до кількісних (схема 1.3) [36].

Схема 1.3



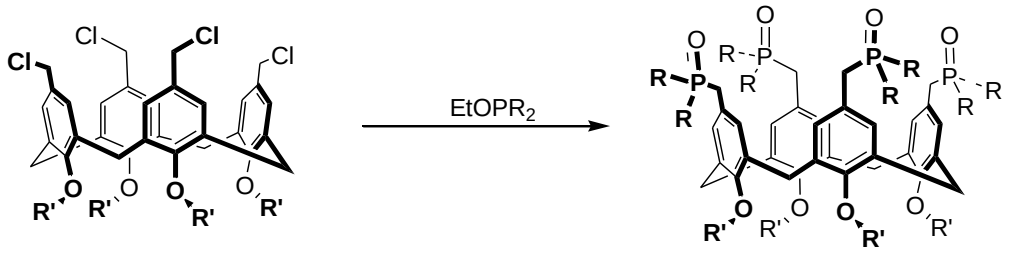
4a-g **5a-g**

	5a	**5b**	**5c**	**5d**	**5e**	**5f**	**5g**	**5h**	**5i**
R	H	H	$P(O)(OH)_2$	$P(O)(OH)_2$	$P(O)(OH)_2$	$P(O)(OH)_2$	$P(O)(OH)_2$	H	$P(O)(OH)_2$
R'	H	H	H	H	C_8H_{17}	$C_{10}H_{21}$	$C_{12}H_{25}$	C_3H_7	C_3H_7
Alk	$C_{10}H_{21}$	$C_{12}H_{25}$	$C_{10}H_{21}$	$C_{12}H_{25}$	C_8H_{17}	$C_{10}H_{21}$	$C_{12}H_{25}$	C_3H_7	C_3H_7

1.1.1.1.2 Каліксаренметил фосфонати та їх похідні

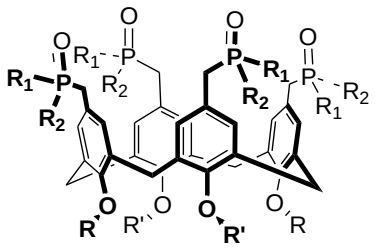
До іншої групи фосфорильованих на верхньому вінці каліксаренів відносяться сполуки, у яких атоми фосфору зв'язані з макроциклічним кістяком через одну або кілька метиленових груп. Калікс[4]арени **7a-b**, фосфорильовані на верхньому вінці через метиленовий "місток", вперше були синтезовані Синкаєм [37] і Унгаро [38], використовуючи реакцію Арбузова хлорометильного похідного калікс[4]арену **6** з алкіловими етерами кислот тривалентного фосфору (схема 1.4). Пізніше ця низка сполук за схожою методикою була доповнена сполуками **8** [39, 40, 41, 42] (рис 1.6).

Схема 1.4



6

7a R=OEt, R'=H
7b R=Ph, R'=Pr



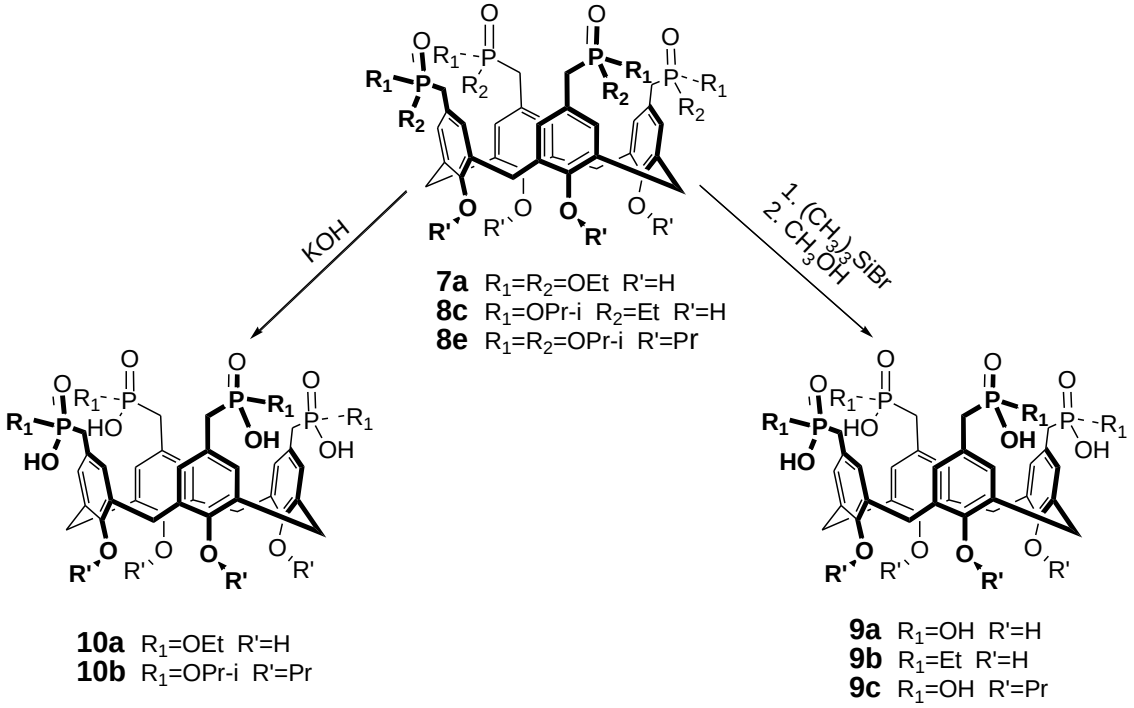
8a-p

	R	R’	R_1	R_2
8a	H	H	Et	Et
8b	Pr	Pr	Et	Et
8c	Pr	Pr	OPr-i	Et
8d	H	H	Ph	Ph
8e	Pr	Pr	OPr-i	OPr-i
8f	Pr	Pr	Bu	OPr-i
8g	Pr	Pr	Bu	$N(Et)_2$
8h	Pr	Pr	Me	Me
8i	Pr	Pr	Et	Et
8j	Pr	Pr	Pr	Pr
8k	Pr	Pr	Bu	Bu
8l	Pr	Pr	Ph	OPr-i
8m	C_6H_{13}	C_6H_{13}	Ph	Ph
8n	H	CH_2bpy(Me)	OEt	OEt
8o	H	Pr	Ph	Ph
8p	H	$P(O)(OEt)_2$	Et	Et

Рис. 1.6. Калікс[4]арени **8a-p**, фосфорильовані на верхньому вінці через метиленовий зв'язок.

Послідовна взаємодія сполук **7a**, **8c**, **8e** з триметилбромосиланом та метанолом чи з розчинами мінеральних кислот приводить до фосфонових кислот **9a-c** (схема 1.5).

Схема 1.5

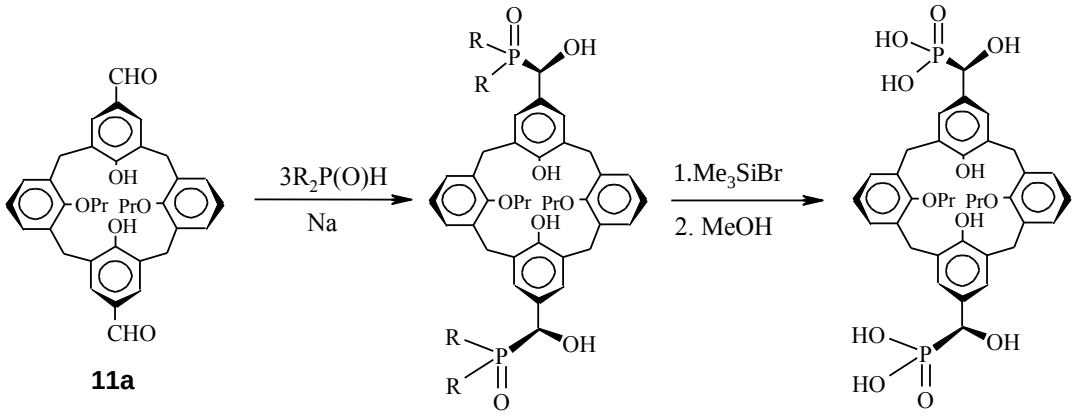


Лужний гідроліз **7a**, **8e** приводить до утворення моноетилових естерів фосфонових кислот **10a-b** (схема 1.5) [37, 38, 39].

1.1.1.1.3 Каліксарен α-гідроксиметилфосфонати

Каліксарен ди-α-гідроксиметилфосфонати **12** були отримані у вигляді *мезо*-форми взаємодією диформілкаліксарену **11a** з діалкілфосфітами за наявності металічного натрію (реакція Пудовика) в розчині діоксану з виходами 80-85 % (схема 1.6) [43].

Схема 1.6



11a

RS

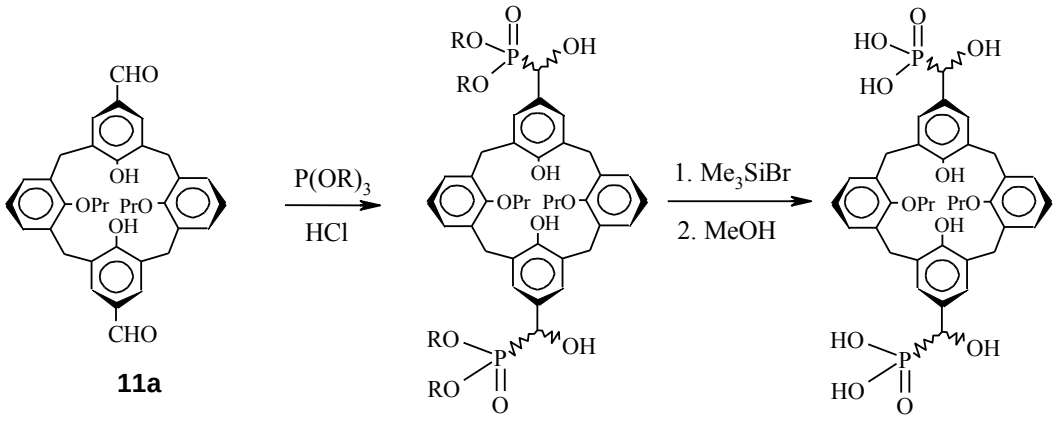
12a: R = OEt
12b: R = OPr
12c: R = OBu

RS

13

Рацемічні каліксарен ди-α-гідроксиметилфосфонати **14** були отримані взаємодією диформілкаліксарену **11** з триалкілфосфітами в розчині діоксану за наявності сухого хлороводню з виходами 65-70 % (схема 1.7) [44].

Схема 1.7



11a

RR+SS

14a: R = Et
14b: R = Pr
14c: R = Bu

RR+SS

15

Мезо та *рацемічну* форми каліксарен гідроксиметилфосфонових кислот **13**, **15** отримали взаємодією відповідних естерів **12**, **14** з триметилбромосиланом та наступним розкладанням силілових естерів, що утворилися, метанолом (схема 1.7) [44].

Каліксарен α-гідроксиметилфосфонові кислоти **13**, **15** перебувають в конформації *сплощений конус,* яка є характерною і для вихідних естерів **12**, **14**. Для кислот **13**, **15** спостерігається зв'язування за рахунок утворення міжмолекулярних водневих зв'язків. Так, в мас-спектрах **13**, **15** були зафіксовані піки (M = 1458.6), що відповідають димерним структурам.

1.1.1.1.4 Каліксарен метиленбісфосфонати

Каліксарен метиленбісфосфонати **17**, **20** були отримані дією на гідроксиметилфосфонати **16**, **19** надлишку натрових солей діалкілфосфітів. Слід зазначити, що сполуки **18**, **20** можна отримувати також дією надлишку натрових солей діалкілфосфітів на відповідні формілкаліксарени типу **11** без виділення проміжних сполук **16**, **19**.

Каліксарен метиленбісфосфонові кислоти **18**, **21** були отримані взаємодією алкілових естерів **17**, **20** з триметилбромосиланом та наступним розкладанням проміжних силілових естерів метанолом (схема 1.8) [45].

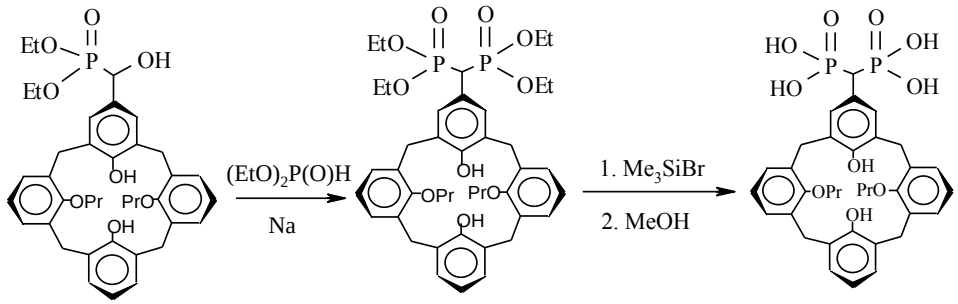
Каліксарен **22**, що містить чотири метиленбісфосфонатні фрагменти на верхньому вінці, був отриманий фосфорилюванням тетраформілкаліксарену **11b** надлишком натрової солі діетилфосфіту (схема 1.9).

Подальшою обробкою триметилбромосиланом та наступним гідролізом проміжних силілових естерів метанолом сполука **22** була перетворена на кислоту **23** (схема 1.9).

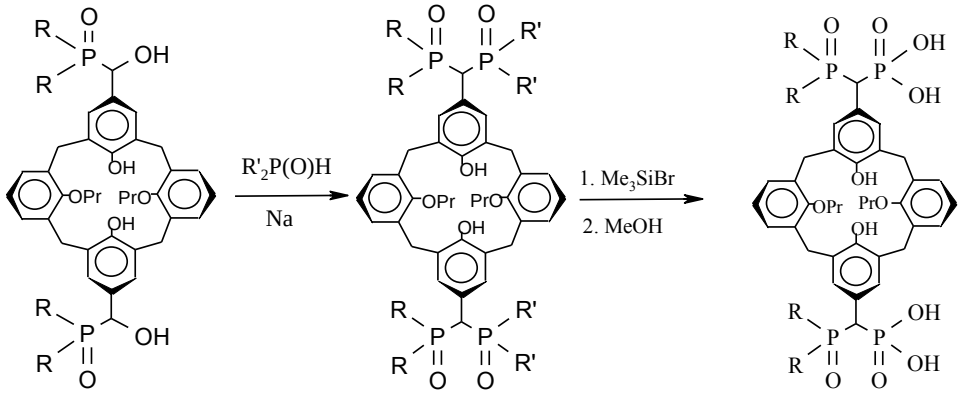
Кислоти **18**,**19**,**23** – безбарвні кристалічні сполуки, добре розчинні в лужних водних розчинах, спиртах, ДМСО. Кислоти не мають чітко визначеної точки плавлення, що може вказувати на наявність асоціатів в

твердому стані. За спектрами ^{1}H ЯМР каліксарен фосфонові кислоти **18**, **21**, **23** в розчинах існують у конформації *сплощений конус*.

Схема 1.8



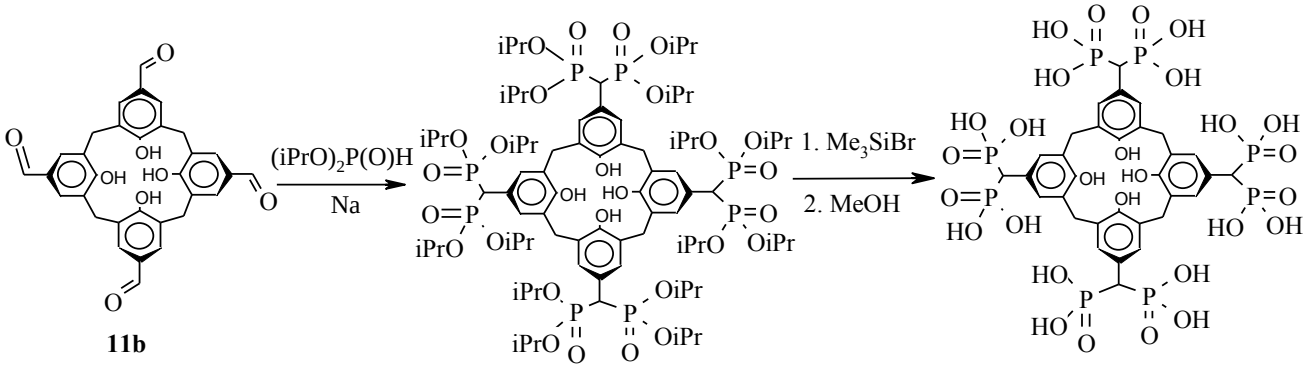
16 **17** **18**



19 **20a-h** **21a:** R =Bu
21b: R=OH

	R	R'
20a:	OMe	OMe
20b:	OEt	OEt
20c:	OPr	OPr
20d:	OiPr	OiPr
20e:	OBu	OBu
20f:	Bu	OEt
20g:	Bu	OBu
20h:	Bu	Bu

Схема 1.9

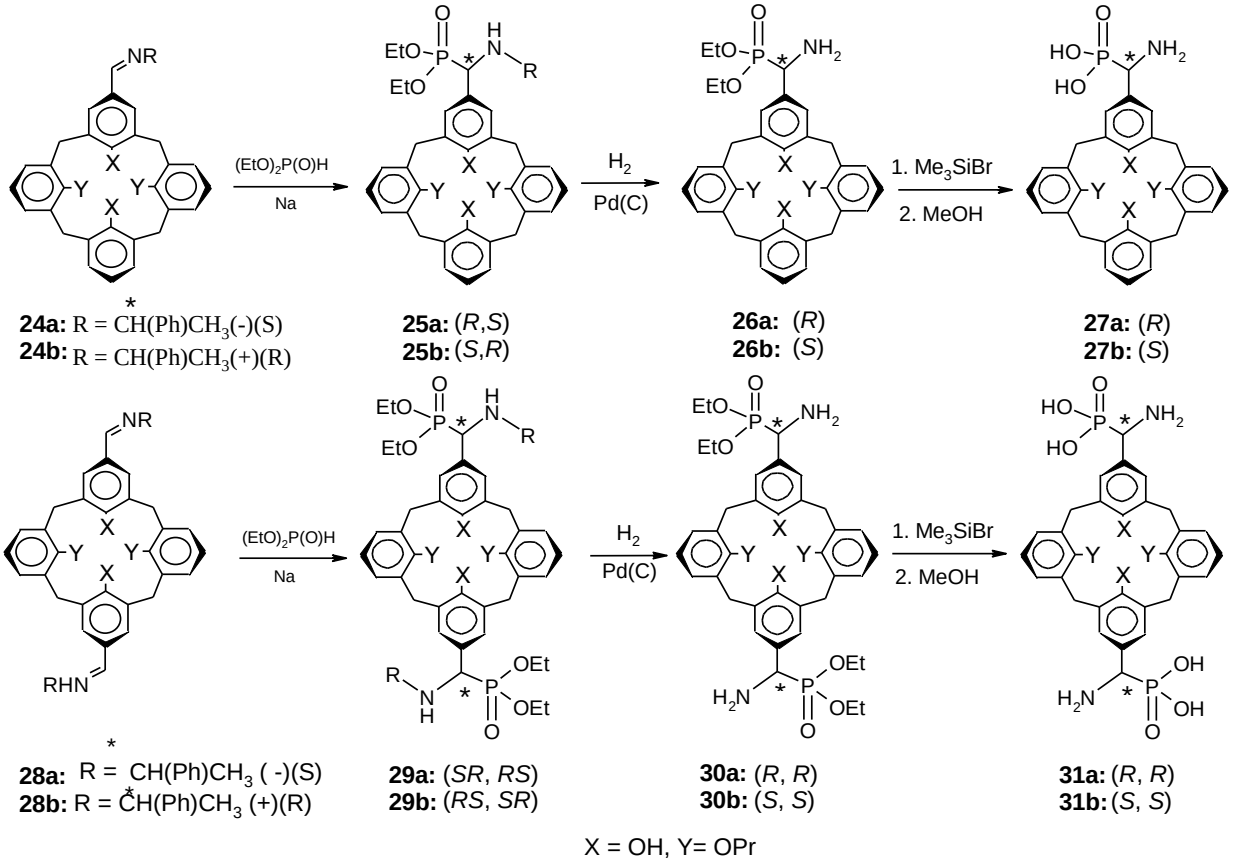


11b **22** **23**

1.1.1.1.5 Каліксарен α-амінометилфосфонати

Асиметричний синтез каліксарен α-амінометилфосфонатів був здійснений за схемою 1.10 [46]. На першій стадії конденсацією стехіометричних кількостей відповідних формілкалікс[4]аренів з оптичними антиподами α-фенілетиламіну в киплячому *м*-ксилолі над молекулярними ситами були синтезовані хіральні моно- та діімінокалікс[4]арени **24**, **28**.

Схема 1.10



Хіральні каліксарени **25**, **29**, які містять одну або дві діетоксифосфоніламінометильні групи на верхньому вінці макроциклу, були отримані взаємодією хіральних імінокаліксаренів **24**, **28** з надлишком натрової солі діетилфосфіту в розчині діетилфосфіту (схема 1.10). Приєднання фосфітів по подвійному C=N зв'язку проходить з високою діастереоселективністю (до 95 %). Хіральні фенілетильні замісники сполук **25, 29** видалялись гідрогенолізом в розчині метанолу на каталізаторі Pd/C.

При цьому утворювались R- або S-енантіомери, і RR- або SS-діастереомери етилових естерів моно- або біс-амінофосфонових кислот **26, 30** відповідно. Виходи енантіомерно або діастереомерно чистих каліксарен амінометилфосфонатів **26**, **30** становили 80-90 %.

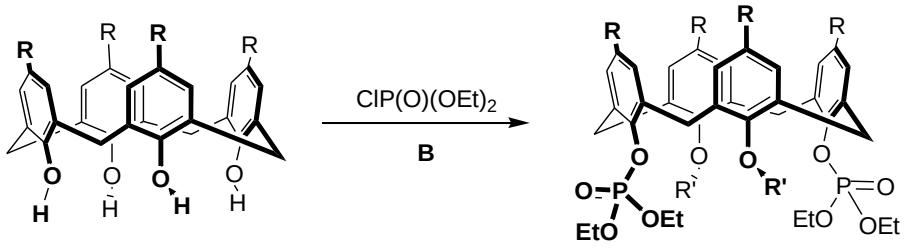
Оптично чисті каліксарен α-амінофосфонові кислоти **27**, **31** були отримані взаємодією каліксарен амінофосфонатів **26**, **30** з триметилбромосиланом та наступним алкоголізом силілових естерів метанолом.

1.1.1.2 Калікс[4]арени, фосфорильовані по нижньому вінці макроциклу

1.1.1.2.1 Каліксарен фосфати

Практично одночасно групами Райнхудта [47], Біалі [48] та Марковського [49] в 1991 році були опубліковані перші праці з функціоналізації нижнього вінця каліксаренів фосфорильними угрупованнями. Так, фосфорилювання калікс[4]арену **1a** діетил-хлорофосфатом [48] чи системою діетилфосфіт/тетрахлорметан в умовах МФК [50], веде до утворення калікс[4]арен тетрафосфату **32c** у конформації *конус* (схема 1.11). Заміна каталізатора на бромід тетраетиламонію веде до утворення калікс[4]арен тетрафосфату **32c** у конформації *частковий конус*.

Схема 1.11



1a: R=t-Bu
1b: R=H
1c: R=$C_5H_{11}C(O)$
1d: R=$C_7H_{15}C(O)$
1e: R=$C_9H_{19}C(O)$
1f: R=$C_{11}H_{23}C(O)$

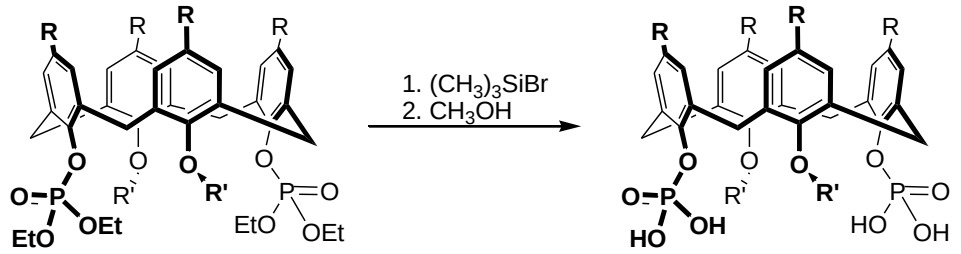
32a: R=t-Bu, R'=H
32b: R=R'=H
32c: R=t-Bu, R'=P(O)$(OEt)_2$
32d: R=$C_5H_{11}C(O)$, R'=H
32e: R=$C_7H_{15}C(O)$, R'=H
32f: R=$C_9H_{19}C(O)$, R'=H
32g: R=$C_{11}H_{23}C(O)$, R'=H

Якщо реакцію гідроксикалікс[4]аренів **1a** і **1b** з діетилхлорофосфатом проводити за м'яких умов (кип'ятіння з надлишком триетиламіну в розчині хлороформу протягом 24 годин), продуктами реакції будуть конусоподібні каліксарен дифосфати з виключно дистальним розміщенням атомів фосфору **32a** і **32b** [49] на нижньому вінці.

В аналогічних умовах були синтезовані сполуки **32d** – **32g**, що містять довгі алкільні замісники на верхньому вінці макроциклу (схема 1.11) [51].

Послідовною обробкою каліксарен дифосфатів **32a-g** надлишком триметилбромосилану та метанолу були отримані калікс[4]арен дифосфорні кислоти **32** (схема 1.12).

Схема 1.12



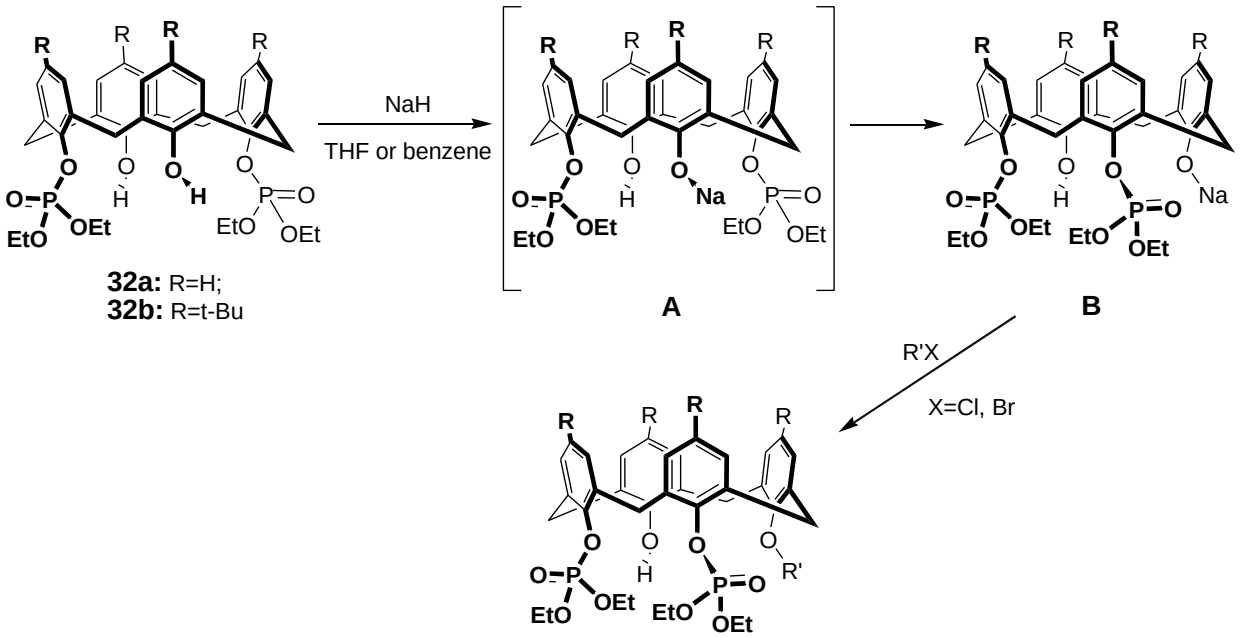
32a-g **33a-g**

	33a	**33b**	**33c**	**33d**	**33e**	**33f**	**33g**
R	t-Bu	H	t-Bu	$C_5H_{11}C(O)$	$C_7H_{15}C(O)$	$C_9H_{19}C(O)$	$C_{11}H_{23}C(O)$
R'	H	H	$P(O)(OEt)_2$	H	H	H	H

При дії на каліксарен дифосфати **32a,b** одного моля гідриду натрію в ТГФ або бензені утворюється натрова сіль **А,** яка швидко ізомеризується в сіль **Б** з проксимальним розміщенням фосфатних груп (схема 1.13) [52]. Подальшим алкілуванням або ацилуванням солі **Б** синтезовані внутрішньо-хіральні каліксарен фосфати **34a-d** з **AABH** типом заміщення нижнього вінця макроциклу.

Аналогічно, фосфоротропною ізомеризацією та наступним бензоїлуванням 25-етокси-27-діетоксифосфорилоксикаліксаренів були отримані внутрішньо хіральні каліксарен фосфати **35e-h**. Естери **35e-h** за стандартною методикою були перетворені у внутрішньохіральні каліксарен фосфорні кислоти **36** (схема 1.14) [53].

Схема 1.13



32a: R=H;
32b: R=t-Bu

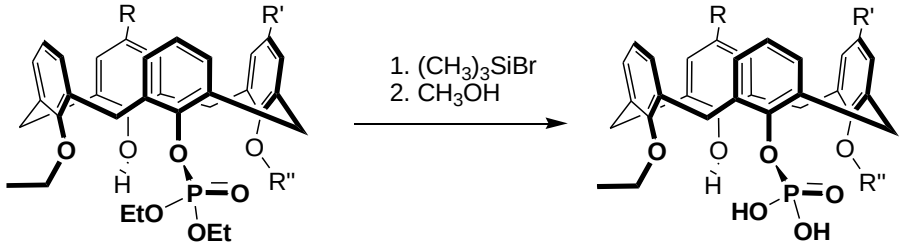
A

B

34a: R'=H;
34b: R'=PhCO;
34c: R'=$CH_2C(O)OCH_3$;
34d: R'=$P(O)(OEt)_2$

Каліксарен фосфорні кислоти **36** при взаємодії з оптично активним L-фенілетиламіном утворюють діастереомерні солі, які не дисоціюють у полярних органічних розчинниках, що дозволило розділити їх методом ВЕРХ на ахіральних колонках з використанням метанол-водної та ацетонітрил-водної рухомих фаз [53].

Схема 1.14



35e: R=R'=R''=H
35f: R=R'=Br, R''=H
35g: R=R'=H, R''=C(O)OPh
35h: R=Br, R'=H, R''=C(O)OPh

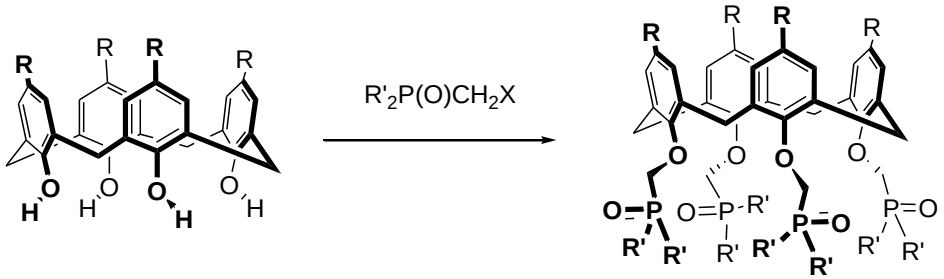
36a: R=R'=R''=H
36b: R=R'=Br, R''=H
36c: R=R'=H, R''=C(O)OPh
36d: R=Br, R'=H, R''=C(O)OPh

1.1.1.2.2 Каліксарен фосфіноксиди

Каліксарени **37a-c** із фосфіноксидними угрупованнями на нижньому вінці макроциклу отримані з виходом 80 % взаємодією калікс[4]аренів **1a,b** із

тозилатом гідроксиметилолдифенілфосфіноксиду (схема 1.15). Реакцію здійснювали в присутності алкілуючого реагента та гідриду натрію або металічного натрію. Отримані сполуки існують у конформації *конус* [54, 55].

Схема 1.15

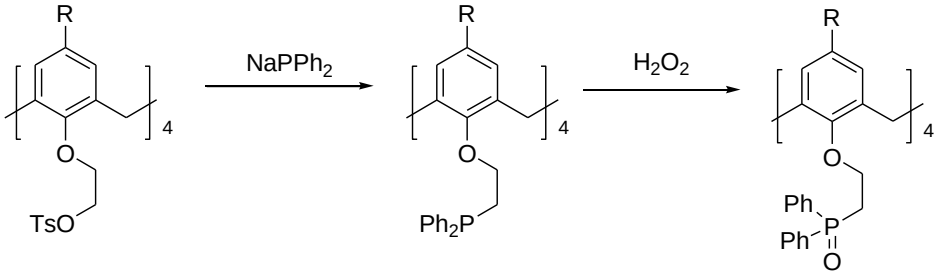


1a: R=t-Bu
1b: R=H

37a: R=H, R'=Ph, X=OTs
37b: R=t-Bu, R'=Ph, X=OTs
37c: R=t-Bu, R'=Me, X=Cl

Крім сполук **37a-b**, в яких атом фосфору відділений від фенольного кисню метиленовим спейсером, отримані також похідні **55-60** [56, 57] з етиленовим «містком». Вони були синтезовані виходячи з тозилатів гідроксиетильних похідних калікс[4]аренів **38a,b** за дві стадії. Взаємодією тозилатів **38a,b** з дифенілфосфідом натрію в діоксані отримані тетрафосфіни **39a,b**, які окислювались пероксидом водню в ацетоні до фосфіноксидів **40a,b** (схема 1.16).

Схема 1.16



38a: R=t-Bu
38b: R=H

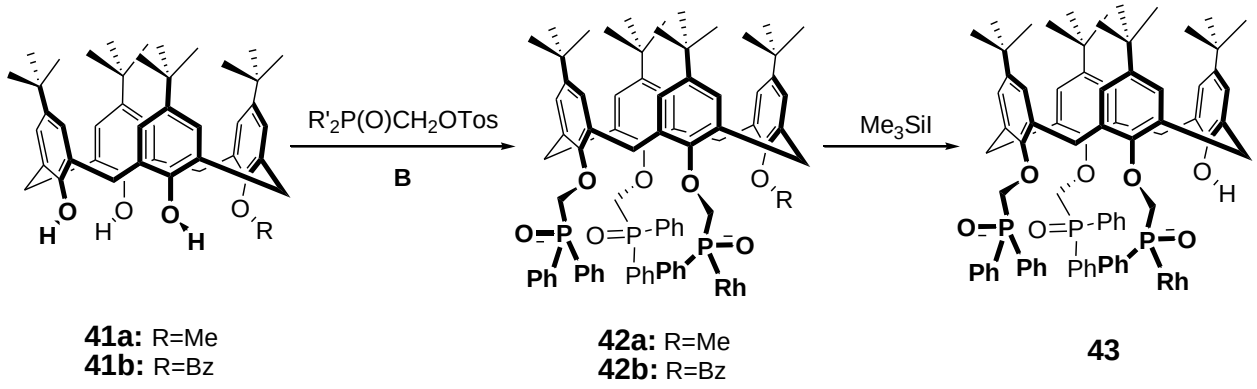
39a: R=t-Bu
39b: R=H

40a: R=t-Bu
40b: R=H

Крім тетразаміщених похідних, були отримані сполуки, що містять від однієї до трьох фосфорильних груп у різних положеннях нижнього вінця калікс[4]арену [58]. Взаємодією моноалкоксикалікс[4]аренів **41** з тозилатом гідроксиметилдифенілфосфіноксиду в суміші розчинників ТГФ-ДМФА був отриманий трифосфорильований каліксарен **42a.** Під дією три метил-йодосилану метоксильна група в сполуці **42a** була селективно видалена, що

дозволило отримати каліксарен **43** із трьома фосфорильними та одною гідроксильною групою на нижньому вінці макроциклу (схема 1.17) [59].

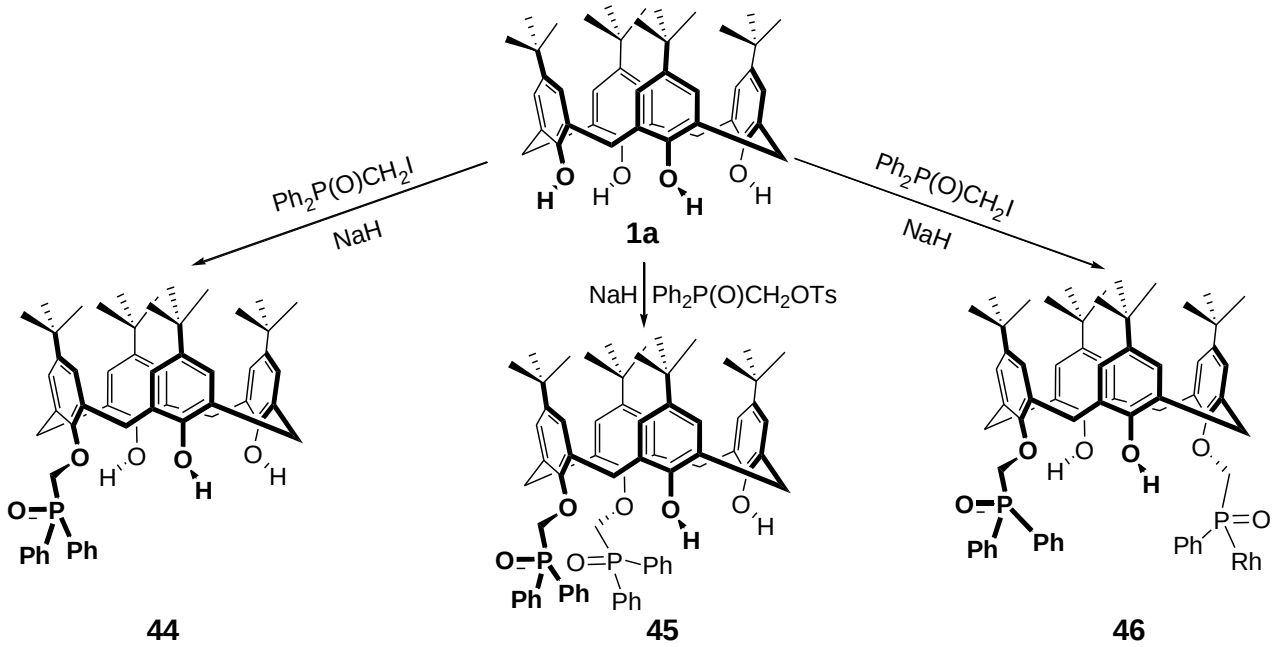
Схема 1.17



Алкілування тетрагідроксикаліксарену **1a** йодметилендифенілфосфіноксидом, в залежності від температури проведення реакції та кількості гідриду натрію, приводить до утворення монофосфіноксиду **44** чи 1,3-дифосфіноксиду **46**.

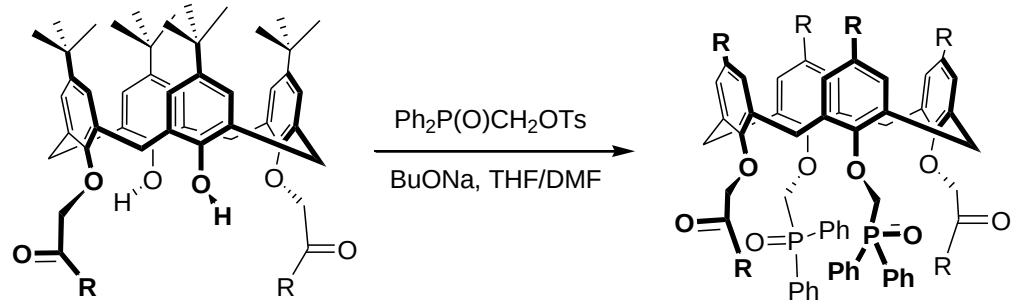
Взаємодія **1a** з більш активним тозилатом гідроксиметилолдифенілфосфіноксиду дозволяє отримати відповідний 1,2-біс-фосфіноксид **45** (схема 1.18). Каліксарени **44-46**, за даними ЯМР спектрів, знаходяться в конформації *сплощений конус* [59].

Схема 1.18



Каліксарен дифенілфосфіноксиди **48,** що містять хіральні L-ментил-карбонілметильні або (R)-(+)-N-(2-фенілетил)амінокарбоніллметильні фрагментти, були синтезовані шляхом обробки хіральних попередників **47** реагентом $Ph_2P(O)CH_2OTs$ в суміші ТГФ/ДМФА за наявності алкоголяту натрію (схема 1.19) [60, 61, 62].

Схема 1.19

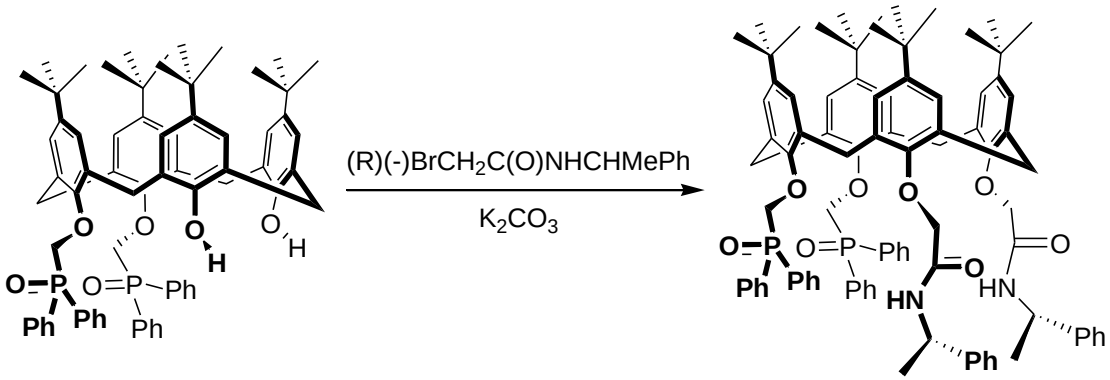


47a: R=L-MentylO;
47b: R=(R)(+)NHCHMePh

48a: R=L-MentylO;
48b: R=(R)(+)NHCHMePh

Каліксарени **49**, що містять дві проксимально розміщені фосфіноксидні групи і дві хіральні L-ментилкарбонілметильні або (R)-(+)-N-(2-фенілетил)амінокарбонілметильні групи були, отримані діалкілуванням каліксарен дифосфіноксиду **45** відповідним хіральним естером або амідом бромоцтової кислоти (схема 1.20) [63].

Схема 1.20



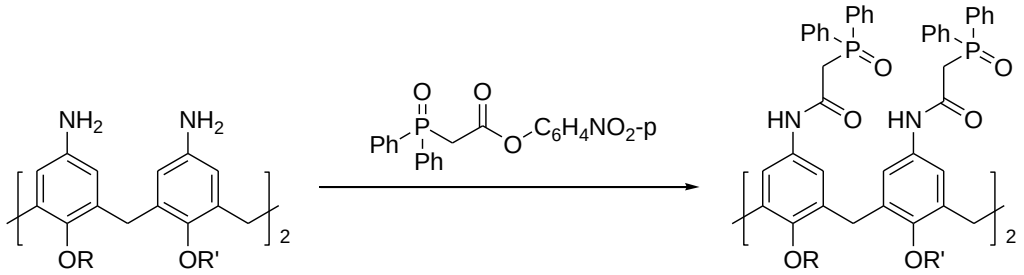
45 **49**

1.1.1.3 Калікс[4]арен карбамоїлфосфіноксиди

Калікс[4]арени **51a-j**, що містять карбамоїлфосфіноксидні (КМФО) фрагменти на верхньому вінці макроциклу, синтезовані групою Бемера [64]

взаємодією ацилуванням тетраамінокалікс[4]аренів **50a-j** *пара*-нітрофеніловим естером дифенілфосфорилоцтової кислоти (схема 1.21).

Схема 1.21



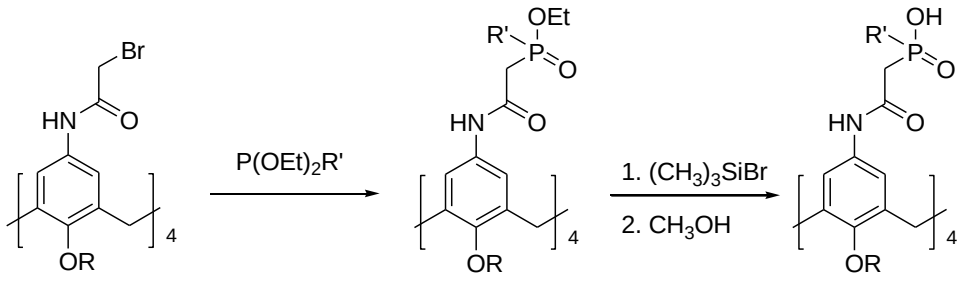
50a-j **51a-j**

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
R	C_5H_{11}	C_3H_7	$C_{10}H_{21}$	$C_{12}H_{25}$	$C_{14}H_{29}$	$C_{16}H_{33}$	$C_{18}H_{37}$	CH_3	CH_3	CH_3
R'	C_5H_{11}	C_3H_7	$C_{10}H_{21}$	$C_{12}H_{25}$	$C_{14}H_{29}$	$C_{16}H_{33}$	$C_{18}H_{37}$	$CH_2CH(C_4H_9)C_2H_5$	$C_{10}H_{21}$	$C_{18}H_{37}$

Похідні **50a-g** з чотирма довгими алкільними групами існують винятково в конформації *конус*. Сполуки **50h-j** з двома дистально орієнтованими метильними угрупованнями на нижньому вінці макроциклу існують в розчині $CDCl_3$ у вигляді суміші трьох конформерів: *конус, частковий конус і 1,3-альтернат*, що підтверджується даними ^{1}H ЯМР спектроскопії.

Каліксарени **53a-e,** що містять на верхньому вінці макроциклу фрагменти $R(EtO)P(O)CH_2C(O)N$, були синтезовані реакцією Арбузова відповідних амідів бромооцтової кислоти **52a-c** за схемою 1.22. Каліксарени **53c,d** були перетворені в фосфонові кислоти **54a,b** послідовною обробкою триметилбромосиланом та метанолом (схема 1.22) [65].

Схема 1.22



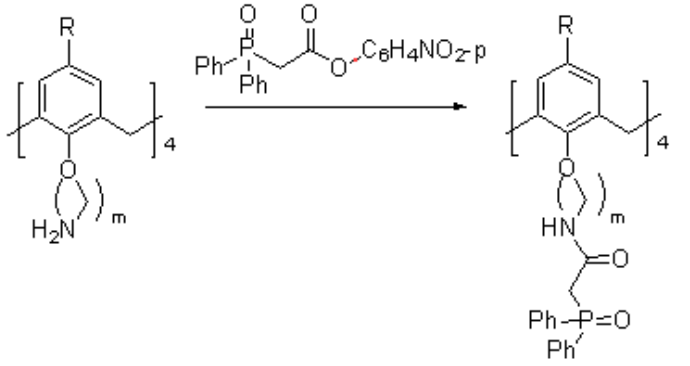
52a: R=C_3H_7
52b: R=C_5H_{11}
52c: R=$C_{10}H_{21}$

53a: R=C_3H_7, R'=OEt
53b: R=C_3H_7, R'=Ph
53c: R=C_5H_{11}, R'=OEt
53d: R=C_5H_{11}, R'=Ph
53e: R=$C_{10}H_{21}$, R'=OEt

54a: R=C_5H_{11}, R'=Ph
54b: R=C_5H_{11}, R'=OH

Калікс[4]арени **56a-i,** що містять КМФО групи на нижньому вінці, синтезовані взаємодією ω-аміноалкільних похідних калікс[4]аренів **55a-i** з *пара*-нітрофеніловим естером дифенілфосфіноїлоцтової кислоти (схема 1.23) [66, 67].

Схема 1.23



55a-i **56a-i**

	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	t-Bu	t-Bu	t-Bu	t-Bu	H	H	H	t-Oct	t-Oct
m	2	3	4	5	3	4	2	3	4

Сполуки **56a-i** відрізняються довжиною алкільного спейсера між функціональною групою КМФО і фенольним киснем макроциклу.

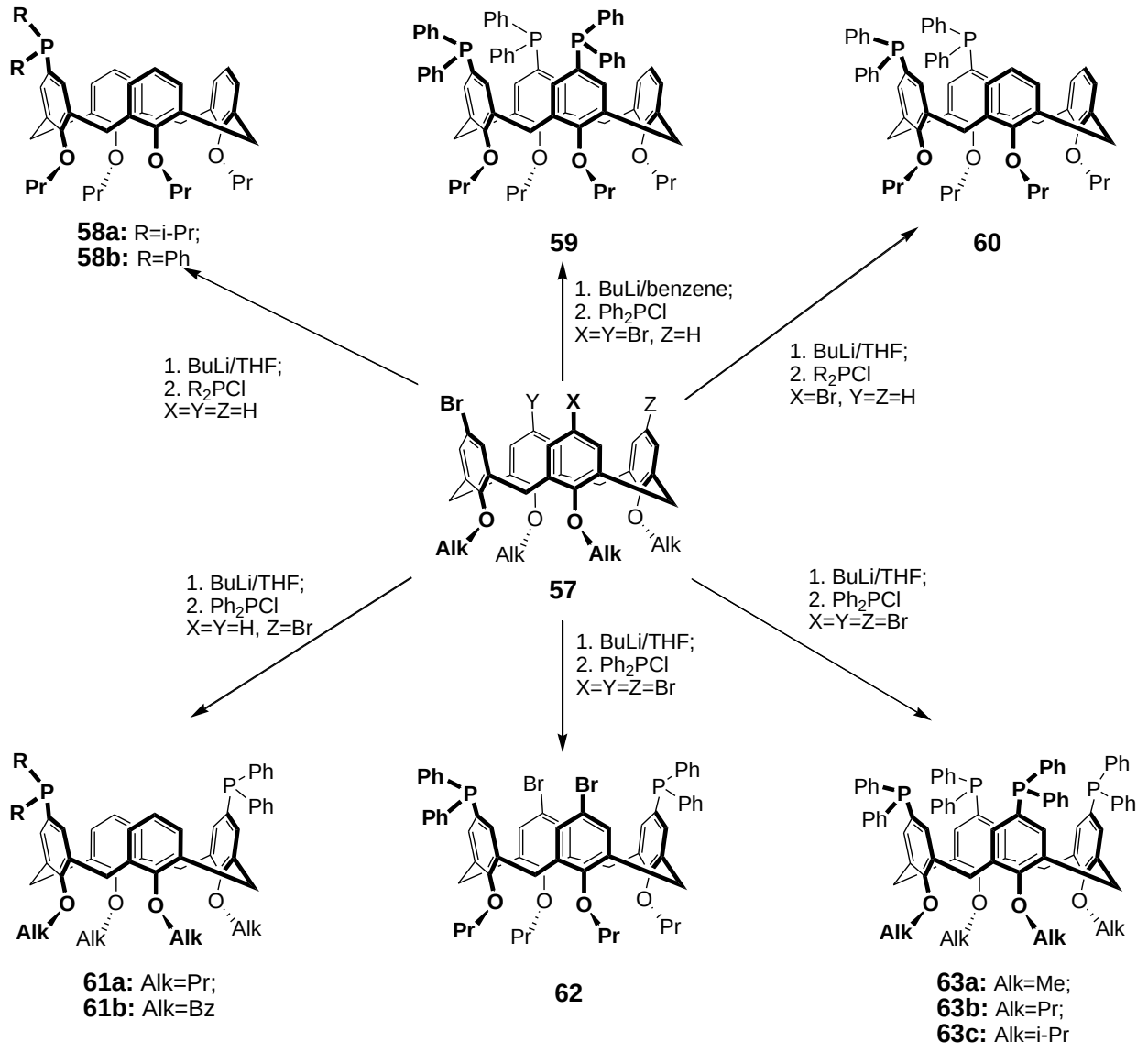
1.1.2 Каліксарен з угрупованнями тривалентного фосфору

1.1.2.1 Каліксарени, P^{III}-фосфорильовані по верхньому вінцю

Перший приклад введення фосфінових фрагментів на верхній вінець калікс[4]арену був описаний Етвудом [68]. При постадійній обробці тетрабромовмісного тетраметоксикалікс[4]арену **57** *н*-BuLi та хлордифенілфосфіном в розчині ТГФ було отримано тетрафосфін **63a** (схема 24). Дані спектроскопії вказують на те, що тетраметоксикалікс[4]арен **63a** існує в кількох конформаціях (*конус*, *частковий конус*, *1,2-альтернат* та *1,3-альтернат*), які знаходяться в рівновазі одна з однією. Використання пропокси- або ізопропокси-похідних каліксарену **57** призвело до отримання тетрафосфінів **63b-c** в конформації *конус* (схема 1.24). Каліксарени **49**, що

містять одну фосфінову групу, були отримані при обробці *н*-BuLi монобромотетрапропоксикалікс[4]арену **57** з подальшою обробкою хлорофосфінами (схема 1.24) [69, 70].

Схема 1.24

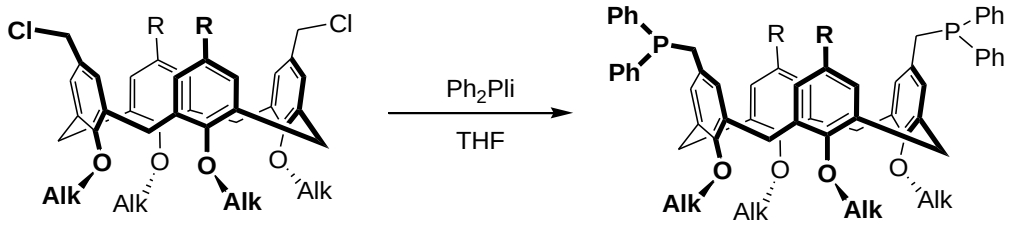


Використовуючи метод фосфорилювання алкілових естерів бромокаліксаренів **57** за Етвудом [68] (*н*-BuLi/Ph_2PCl в ТГФ при -78 °С) була синтезована низка каліксаренів **60-63** з різною кількістю та розташуванням дифенілфосфонових груп на верхньому вінці макроциклу (схема 1.24) [71,72, 73].

Ліганди **65**, котрі містять дві дистальні фосфінові групи, з'єднані з макроциклічною платформою калікс[4]арену через метиленовий місток були отримані обробкою каліксарену **64** двома еквівалентами Ph_2PLi (отриманого

з Ph_2PH і BuLi) (схема 1.25) [74, 75]. При дії кисню сполуки **65** швидко перетворюються у відповідні фосфіноксиди.

Схема 1.25

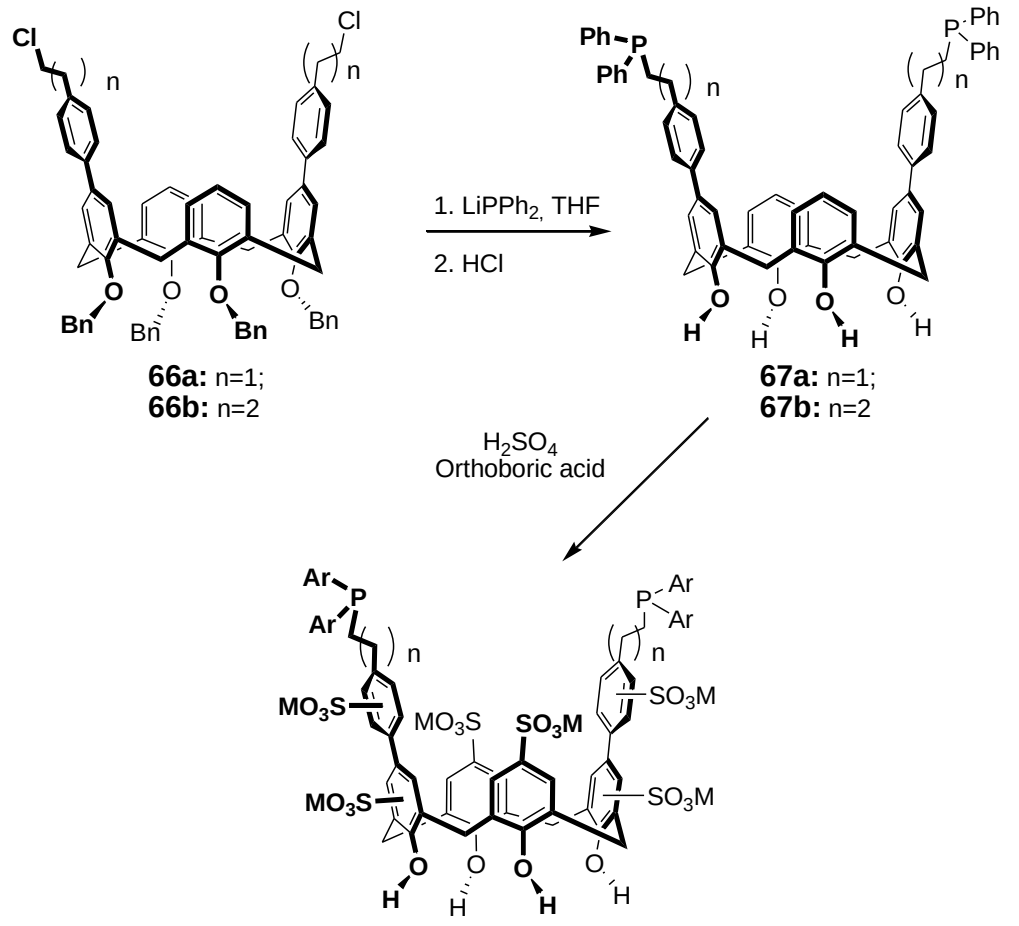


64a: Alk=Pr, R=H;
64b: Alk=CH_2CH_2OEt, R=t-Bu

65a: Alk=Pr, R=H;
65b: Alk=CH_2CH_2OEt, R=t-Bu

Водорозчинні дифосфінокалікс[4]арени **68** були синтезовані, виходячи з хлороалкільних похідних калікс[4]арену **66** в два етапи (схема 1.26) [76].

Схема 1.26



66a: n=1;
66b: n=2

67a: n=1;
67b: n=2

68a: n=1;
68b: n=2
Ar=m-$MOSO_2C_6H_4$

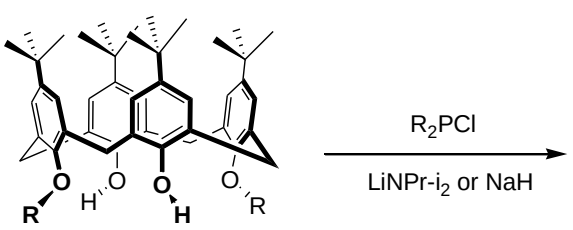
На першому етапі обробкою сполуки **66** двома еквівалентами Ph_2PLi отримали дифосфіни **67**. На другому етапі провели контрольовану реакцію

сульфонілування дифосфіну **67** в м'яких умовах, щоб уникнути окиснення фосфіну.

1.1.2.2 Каліксарени, P^{III}-фосфорильовані по нижньому вінці

Каліксарени **70**, що містять дві фосфітогрупи $(RO)_2P$, були синтезовані взаємодією дигідроксикалікс[4]аренів **69** з діалкіл(арил)хлорфосфітами в присутності сильної основи (схема 1.27) [77, 78, 79].

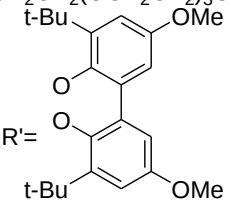
Схема 1.27



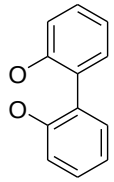
69a: R=Pr;
69b: R=CO_2Chol;
69c: R=CH_2CO_2Et;
69d: RR=$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3O$;

70a: R=Pr, R'=OPh;
70b: R=CO_2Chol, R'=OPh;
70c: R=CH_2CO_2Et, R'=OPh;
70d: RR=$CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_3O$, R'=OEt;

70e: R=H, R'=



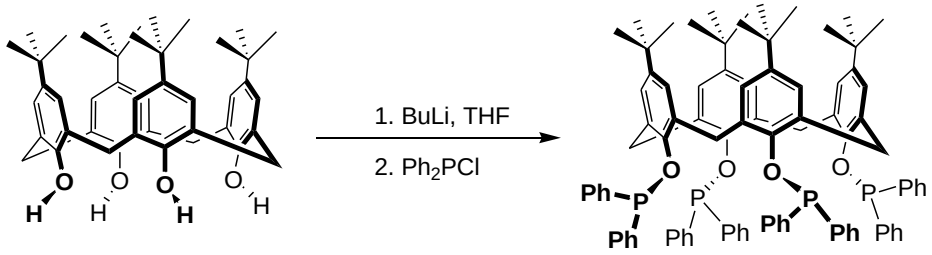
70f: R=Pr, R'=



Каліксарени тетрафосфініти **71** були отримані постадійною обробкою тетрагідроксикалікс[4]арену **1a** BuLi та Ph_2PCl в розчині тетрагідрофурану (схема 1.28) [80].

Каліксарени **73**, що містять одну або дві дифенілфосфітні групи, були синтезовані взаємодією гідроксикаліксаренів **72** з дифенілхлорфосфіном за наявності основи (схема 1.29) [81, 82, 83, 84]. У кожному випадку ключовим кроком є депротонування одного або двох фенольних залишків з подальшою взаємодією з фосфорилюючим реагентом.

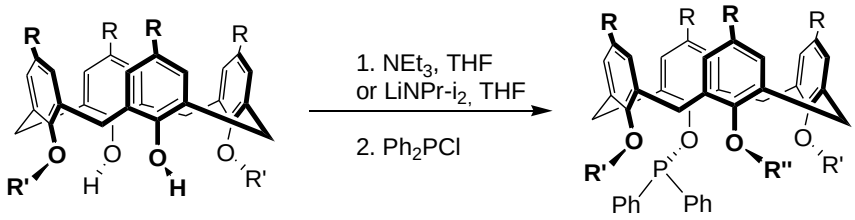
Схема 1.28



1a **71**

Реакція естерів **72c-d** з великим надлишком NEt_3 в ТГФ і подальшим додаванням Ph_2PCl (1 екв.) призводить до отримання монофосфорильованих похідних **73a-b**.

Схема 1.29



72a: R=t-Bu, R'=Et;
72b: R=t-Bu, R'=Pr;
72c: R=H, R'=CH_2CO_2Et;
72d: R=t-Bu, R'=CH_2CO_2Et;
72e: R=t-Bu, R'=CH_2CO_2Me;
72f: R=t-Bu, R'=CH_2CO_2(-)methyl;
72g: R=t-Bu, R'=CO_2Chol

73a: R=H, R'=CH_2CO_2Et, R''=H;
73b: R=t-Bu, R'=CH_2CO_2Et, R''=H;
73c: R=H, R'=H, R''=PPh_2;
73d: R=t-Bu, R'=Et, R''=PPh_2;
73e: R=t-Bu, R'=Pr, R''=PPh_2;
73f: R=t-Bu, R'=CH_2CO_2Me, R''=PPh_2;
73g: R=t-Bu, R'=CH_2CO_2Et, R''=PPh_2;
73h: R=H, R'=CH_2CO_2Et, R''=PPh_2;
73j: R=t-Bu, R'=CH_2CO_2(-)methyl, R''=PPh_2;
73k: R=t-Bu, R'=CO_2Chol, R''=PPh_2;

Всі спроби ввести другу групу Ph_2P за допомогою NEt_3 не увінчалися успіхом. Бісфосфініти **73c-к** були синтезовані при використанні сильної основи, такої як LiN(Pr-*i*)$_2$ або BuLi. Калікс[4]арени **74-77** (рис. 1.7), котрі містять фосфінові групи на нижньому вінці макроциклу, були синтезовані відновленням відповідних каліксарен фосфіноксидів **37b**, **48a-b**, **49** реагентом $PhSiH_3$ при 100°C [60, 61, 85, 86].

Калікс[4]арен фосфіни **79**, в яких фосфінові групи віддалені етиленовим спейсером від макроциклічної платформи, були отримані реакцією тозилатів гідроксиетилкаліксаренів **78** з дифенілфосфідом натрію або літію в суміші діоксан-ТГФ (схема 1.30) [61, 87, 88, 89].

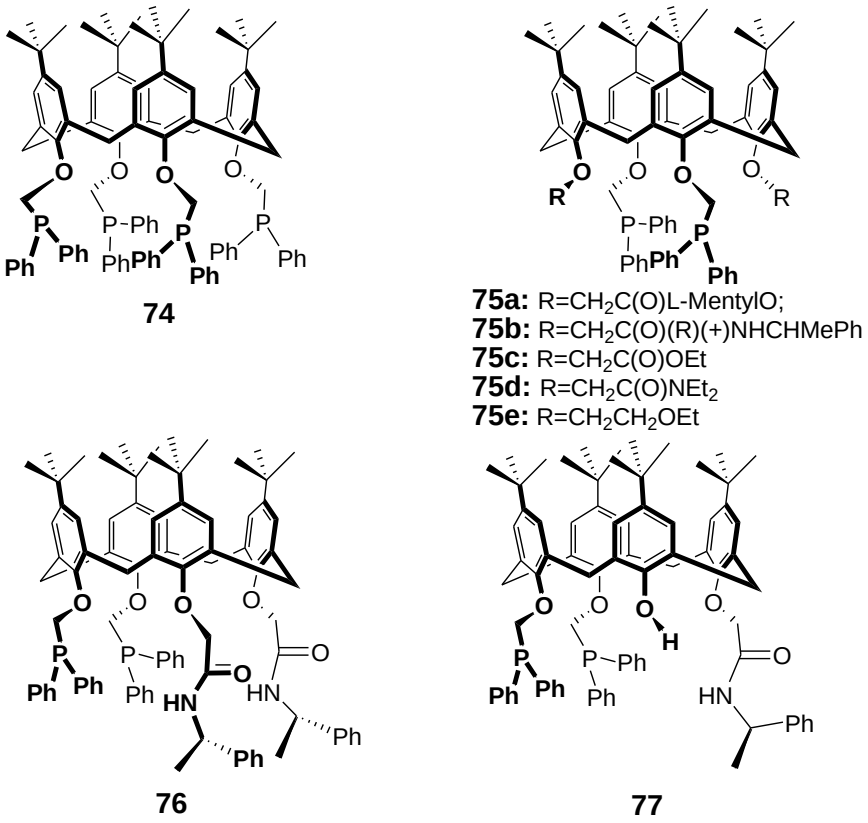
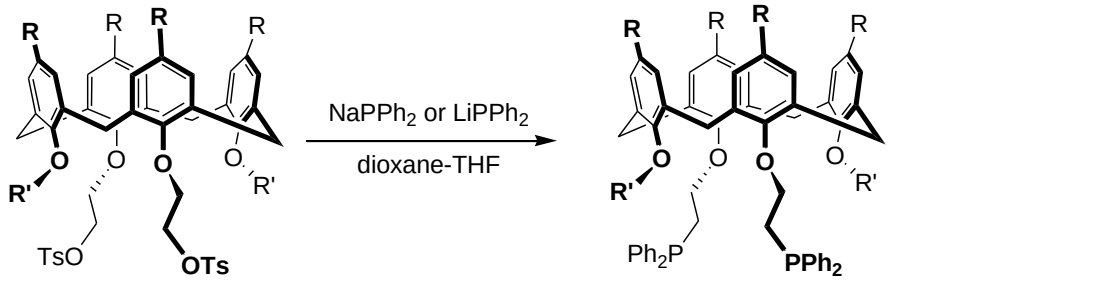


Рис. 1.7. Калікс[4]арен фосфіни **75-77,** отримані відновленням калікс[4]арен фосфіноксидів.

Схема 1.30



78a: R=H, R'=CH_2CH_2OTs;
78b: R=t-Bu, R'=CH_2CH_2OTs;
78c: R=t-Bu, R'=CH_2CH_2OMe;
78d: R=H, R'=Pr (1,3-alternate);
78e: R=H, R'=CH_2CH_2OTs (1,3-alternate)

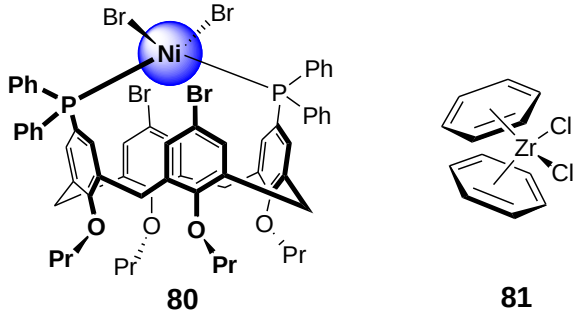
79a: R=H, R'=$CH_2CH_2PPh_2$;
79b: R=t-Bu, R'=$CH_2CH_2PPh_2$;
79c: R=t-Bu, R'=CH_2CH_2OMe;
79d: R=H, R'=Pr (1,3-alternate);
79e: R=H, R'=$CH_2CH_2PPh_2$ (1,3-alternate)

1.1.3. Каліксарени як ліганди для металокомплексного каталізу

Каліксарени, функціоналізовані на верхньому або нижньому вінці макроциклу угрупованнями тривалентного фосфору, утворюють комплекси з перехідними металами, сріблом, золотом, металами платинової групи. Такі

комплекси виявилися ефективними каталізаторами різноманітних хімічних реакцій [90].

Автори показали, що суміш **80** і цирконієвого комплексу **81** можна використовувати для отримання лінійного поліетилену низької щільності [91] (рис. 1.8).

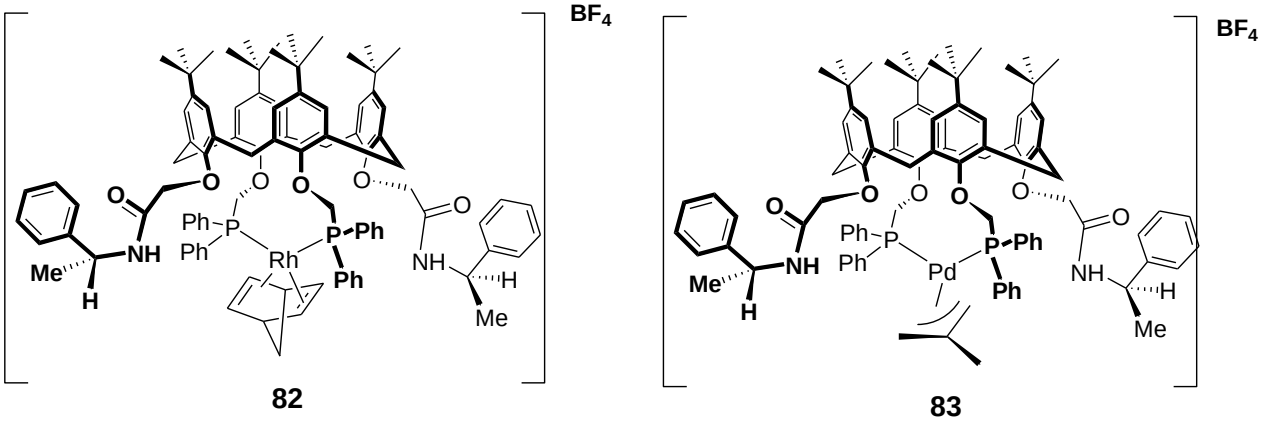


80 **81**

Рис. 1.8. Комплекс $NiBr_2$ з каліксареном **62** (**80**) та комплекс цирконію (**81**).

Реакція гідроформілювання нерозчинних у воді олефінів в двофазних системах була каталізована родієвим комплексом водорозчинного калікс[4]-арен дифосфіну **59** [76, 92].

Родієвий **82** [60] та паладієвий **83** [61] комплекси були отримані при взаємодії дифосфінокаліксаренів, котрі містять хіральні амідні замісники **75b** з $[Rh(norbornadiene)BF_4]_2$ або $Pd(\eta^3\text{-}C_3H_4Me)(THF)_2BF_4$ (рис. 1.9).



82 **83**

Рис. 1.9. Родієвий **82** та паладієвий **83** комплекси калікс[4]аренів.

Родієвий комплекс **82** каталізує гідроформілювання стиролу з утворенням суміші 2-фенілпропаналю та 3-фенілпропаналю в співвідношенні

95:5. Така висока регіоселективність гідроформілування показана вперше для фосфінових каталізаторів на основі родію [60]. Слід відмітити, що схожа стереоселективність характерна для комплексів родію, в котрих лігандами виступають каліксарени **75e** та **79c** [61].

Реакцією дифосфіну **76** з $[Pd(Me\text{-}allyl)(THF)_2]BF_4$ був отриманий стабільний паладієвий комплекс **84**, котрий каталізує алкілування 1,3-дифенілпроп-2-еніл ацетату диметилмалонатом за присутності BSA [63].

Реакцією хірального дифосфінкаліксарену **77** з $Pd(Me\text{-}allyl)(THF)_2BF_4]$ або $[Rh(bicycloheptadien)Cl]_2$ та $AgBF_4$ були отримані хелатні комплекси **85** та **86** [63] (рис. 1.10).

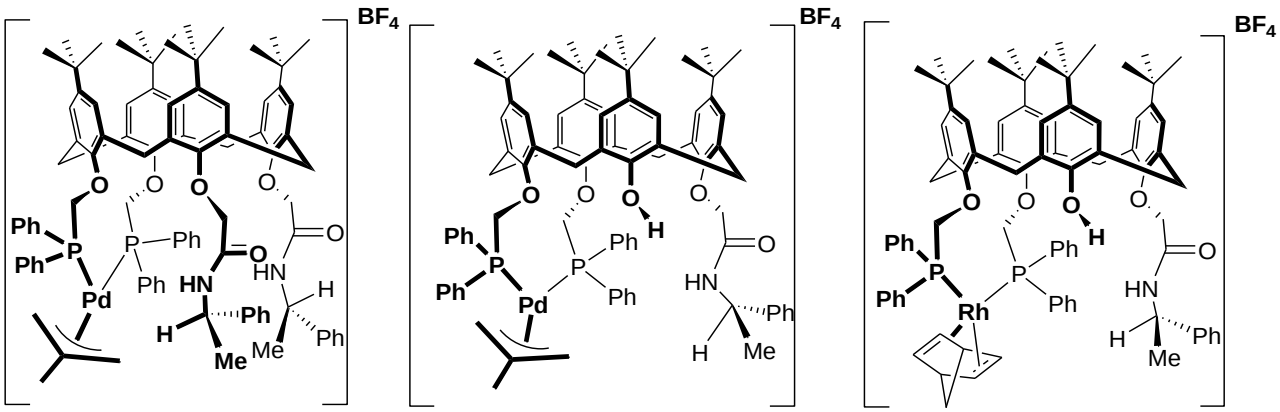


Рис. 1.10. Паладієві **84, 85** та родієвий **86** комплекси калікс[4]арен фосфінів

Паладієвий комплекс **85** був використаний як каталізатор стереоселективного алкілування 1,3-дифенілпроп-2-еніл ацетату диметилмалонатом (e.e. 67%). У той же час комплекси паладію **83** та **84**, які мають два дистальні або проксимальні (R)-(+)-N-(2-фенілетил)амінокарбонільні замісники, не проявили суттєвої асиметричної індукції. Комплекс родію **86** ефективно каталізує реакцію стереоселективного гідрування диметилітаконату (TOF = 2000, e.e = 48 %). У той же час, комплекс **84** практично неактивний в цій реакції (TOF = 10, e.e = 0%). Комплекси металів з хіральними каліксаренами, котрі містять дві

проксимальні фосфіногрупи, виявилися більш ефективними каталізаторами, ніж їх дистальні регіоізомери.

1.1.4 Екстракція актинідів та лантанідів

Комплексоутворюючі та екстракційні характеристики деяких із описаних вище фосфорильованих каліксаренів по відношенню до катіонів металів наведені в літературі [93, 94, 95, 96, 97, 98]. В даному огляді основну увагу буде приділено екстракції актинідів та лантанідів, оскільки вилучення даних металів з ядерних відходів є актуальною проблемою. Основні фактори, які впливають на екстракційну здатність фосфорильованих каліксаренів, можна розділити на три групи: тип фосфорильних груп, конформація і гнучкість макроциклічного кістяка каліксарену, положення фосфорильних замісників на його нижньому чи верхньому вінці.

Екстракція європію і торію із одномолярного розчину азотної кислоти в органічну фазу вивчалася на прикладах калікс[4]аренів **37b, 40a-b**, які відрізняються типом замісника в *пара*-положеннях (H, *t-Bu*) і кількістю метиленових груп між фенольним атомом кисню та атомом фосфору [99, 100]. Усі ці сполуки є більш ефективними екстрагентами нітратів європію і торію, у порівнянні з класичними ТАФО і КМФО. Однакові коефіцієнти розподілу D катіона металу між водною й органічною фазою (хлористий метилен) досягаються за концентрації каліксарену в 10-100 разів меншій, ніж для зазначених класичних екстрагентів. Найбільш ефективним є калікс[4]арен **40b** без *трет*-бутильних груп на верхньому вінці макроциклу, з двома метиленовими угрупованнями в ролі спейсера, що екстрагує торій (IV) на 80% і більше при концентрації ліганду $C_L = 10^{-3}$ М. [99]. Ефективність екстракції торію падає зі збільшенням довжини алкільного спейсера, що з'єднує фенольний атом кисню з фосфіноксидними групами. У випадку екстракції європію подовження спейсера також приводить до значного зменшення ефективності екстракції: від 86% у випадку метиленового до 0%

для етиленового містка (C_L = 2.5 10^{-2} М). Авторами [100] показано, що коефіцієнти розподілу залежать від полярності розчинників: $CHCl_3$ < CH_2Cl_2 < $C_2H_4Cl_2$ < *пара*-нітробензол.

Літературні дані [101] вказують на те, що каліксарени **3a, 7a-b,** фосфорильовані на верхньому вінці, менш ефективні екстрагенти, ніж їх аналоги **37a-c**, заміщені на нижньому вінці. При вивченні екстракції нітратів лантанідів і торію (C_M = 10^{-4} М) каліксаренами з карбамоїлфосфіноксидними угрупованнями на верхньому вінці макроциклу з одномолярного водного розчину азотної кислоти у дихлорметані [102, 103, 104] висока ефективність каліксаренів **51a-e,i-j** відмічалась за їх низької концентрації (C_L = 10^{-4} М). Ефективність екстракції торію склала 50-63%. Ці сполуки також добре екстрагують європій, проте для досягнення 32-72% екстракції необхідна концентрація ліганду 10^{-3} М. Вони набагато ефективніші порівняно з КМФО та ТАФО, які необхідно використовувати для досягнення подібного результату щонайменше в концентраціях $2.5 \cdot 10^{-2}$ М за екстракції торію і $2.5 \cdot 10^{-1}$М за екстракції європію. У зв'язку з низькою розчинністю карбамоїлфосфіноксидних похідних каліксаренів **51a-e,i-j** у НФГЕ, ці сполуки досліджували за дуже низької концентрації катіона (10^{-3} М). За цієї концентрації жоден із класичних екстрагентів не здатний екстрагувати актиніди та лантаніди з кислих розчинів.

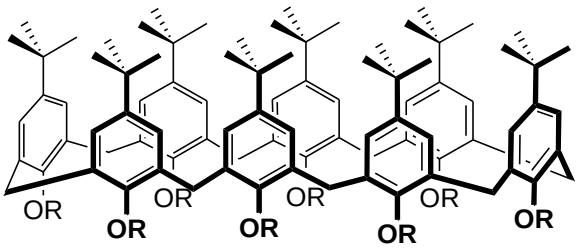
Було вивчено ряд каліксаренів, що відрізняються кількістю CH_2-груп між фенольним атомом кисню й атомами азоту КМФО-фрагмента [101]. Сполуки **56a-d** ефективно екстрагують Th^{4+} (вилучається 80-100% при C_L = 10^{-4} М). Лантаніди екстрагуються ними в меншій мірі, але приблизно так само, як і каліксаренами, що містять КМФО-угруповання на верхньому вінці. Для всіх катіонів ефективність екстракції залежить від довжини алкільного спейсера, що зв'язує функціональні групи. Усі вивчені ліганди екстрагують La^{3+} і Eu^{3+} краще за Yb^{3+} [103]. Максимум екстракції європію досягається у випадку похідних **56b,c** з трьома та чотирма метильними групами (68% при C_L = 10^{-3} М).

Особливістю цього виду каліксаренів є висока селективність торій/лантаніди, більша, ніж для каліксарену **51a,** функціоналізованого на верхньому вінці макроциклу. Найбільш селективним екстрагентом для пари Th^{4+}/Eu^{3+} виявився каліксарен **56b** з трьома групами CH_2 в ролі спейсера. Для каліксарену **56c** характерні високі коефіцієнти розподілу америцію, а для сполуки **56i** - європію й інших лантанідів. При екстракції лантанідів коефіцієнт розподілу має однаковий порядок для каліксаренів **56a-d, h-i**, але для каліксаренів **56e-g**, при заміні алкільних груп на верхньому вінці на водень, його значення зменшується [105]. Таким чином, фосфорильовані каліксарени за рахунок можливості кооперативної участі фосфорильних груп, розміщених на верхньому або нижньому вінці макроциклу, є значно ефективнішими за промислові монодентатні чи бідентатні фосфоровмісні екстрагенти і розглядаються як екстрагенти нового покоління в переробці радіоактивних відходів.

1.1.5 Комплексоутворення з екологічно небезпечними та біологічно важливими органічними молекулами

1.1.5.1 Комплексоутворення з похідними бензену, хлороформом та ацетоном

Методом обернено-фазної високоефективної рідинної хроматографії (ОФ ВЕРХ) проведено дослідження комплексоутворення калікс[4]арен тетрафосфонату **3e** [106] та октакіс(діетоксифосфорилокси)-*трет*-бутилкалікс[8]арену **87** [107] (рис. 1.11) з похідними бензену у розчині ацетонітрил-вода.

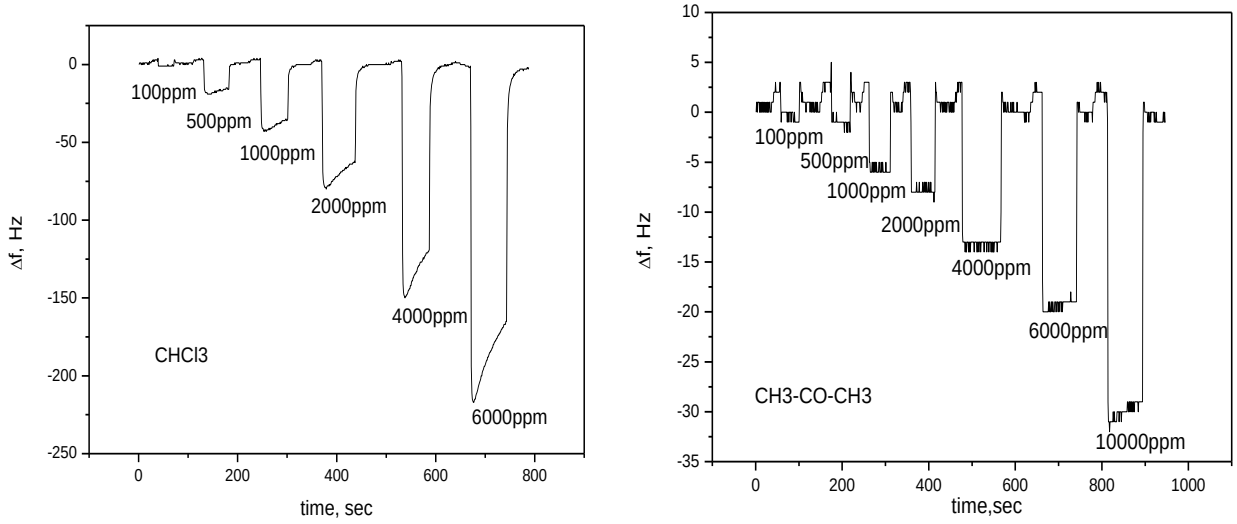


87: R= $(EtO)_2PO$

Рис. 1.11. Октакіс(діетоксифосфорилокси)-*трет*-бутилкалікс[8]арен **87**.

Встановлено, що константи зв'язування комплексів каліксаренів **3e** та **87** з ароматичними молекулами знаходяться в межах 32-2795 M^{-1} і визначаються як розмірами та характером заміщення каліксаренової платформи, так і природою, кількістю та положенням замісників в ароматичному ядрі субстрату. Максимальне значення K_A 2795 M^{-1} спостерігається для комплексу **87** з резорцином, здатним утворювати водневі зв'язки з атомами кисню фосфорильних груп.

Плівки калікс[4]арену **3e с**орбують пари ацетону та хлороформу з повітря (рис. 1.12).



а) **б)**

Рис. 1.12. Кінетичні відгуки кварцевих сенсорів, покритих плівками каліксарену **3e** (30 моношарів), на сорбцію хлороформу (а) і ацетону (б) за різних концентрацій у повітрі.

Разом з тим, калікс[4]арен **3e,** що містить чотири об’ємні диізопропоксифосфорильні групи на верхньому вінці макроциклу, слабкіше зв’язує ароматичні молекули. Тонкі плівки каліксарен тетрафосфонату **3e** були нанесені на поверхню кварцевого резонатора за технологією Ленгмюра-Блоджетта. Такий кварцевий сенсор має швидку кінетику реакції (менше секунди), високу оборотність і відтворюваність (рис. 1.12).

1.1.5.2 Комплексоутворення з гербіцидами – 2,4-дихлорофеноксиоцтовою кислотою та атразином

У роботі [108] методом ОФ ВЕРХ досліджено комплексоутворення каліксарен дифосфонової кислоти **5h** та каліксарен тетрафосфонової кислоти **5i** у воді з 2,4-дихлорофеноксиоцтовою кислотою (2,4-Д) та атразином (АТ) – гербіцидами, котрі, через їх надмірне використання в минулі роки, негативно впливають на навколишнє середовище. Встановлено, що константи зв’язування комплексів (стехіометрія 1:1) знаходяться в межах 772-6785 M^{-1} і визначаються будовою молекул каліксаренів та природою гербіцидів. Процес комплексоутворення типу Господар-Гість у водному розчині може бути пов'язаний із проявом гідрофобного ефекту, електростатичних та ароматичних π-π взаємодій.

1.1.5.3 Комплексоутворення з амінокислотами та пептидами

Вивчення комплексоутворення каліксаренів з амінокислотами в водних розчинах є важливим кроком в дослідженні процесу розпізнавання пептидів та білків, побудованих на їх основі.

Методом ОФ ВЕРХ було досліджено комплексоутворення каліксаренфосфіноксиду **8b** та каліксаренфосфінової кислоти **9b** з низкою різноманітних за будовою та властивостями амінокислот (неполярних, позитивно та негативно заряджених, полярних та ароматичних) [109]

Значення K_A комплексів каліксаренів **8b** і **9b** знаходяться в широких межах (170–14022 M^{-1}) і залежать як від структури каліксарену, так і від природи бічного ланцюга амінокислоти. Серед досліджених амінокислот найбільш ефективно зв'язуються позитивно заряджені і ароматичні сполуки. Кращим комплексоутворювачем для ароматичних амінокислот виявився пропоксикаліксарен **8b**, функціоналізований на верхньому вінці чотирма діетилфосфіноксидними групами.

В роботі [110] досліджено комплексоутворення каліксарен тетракіс-метиленбісфосфонової кислоти **23** з тетрапептидом Gly-Pro-Arg-Pro (будівельний блок системи полімеризації фібрину крові та імітатор центру полімеризації „A" фібрину крові) і його складовими – амінокислотами Gly, Pro і Arg.

Значення K_A комплексів каліксарену **23** з амінокислотами і тетрапептидом Gly-Pro-Arg-Pro корелюють з гідрофобністю їх залишків, що свідчить про роль гідрофобних взаємодій в стабілізації таких комплексів. Проведене дослідження показало, що метиленбісфосфонова кислота **23** є ефективним комплексоутворювачем амінокислот Gly, Pro, Arg і тетрапептиду Gly-Pro-Arg-Pro.

Комплексоутворення натрової солі калікс[4]арен гідроксиметил-фосфонової кислоти **13** з амінокислотами досліджено в роботі [111]. Ця сполука ефективно зв'язує різні амінокислоти у водних розчинах.

1.1.5.4 Біомедичні дослідження каліксаренів

Здатність фосфорильованих каліксаренів з високою селективністю розрізняти, зв'язувати в супрамолекулярні комплекси біологічно важливі катіони, аніони і різноманітні біомолекули відкриває широкі перспективи їх біомедичного застосування.

Калікс[4]арен метиленбісфосфонові кислоти **18, 21** показали високу ефективність при інгібуванні активності АТФази субфрагменту-1 міозину

міометрію свині (коефіцієнт інгібування $I_{0.5}$ = 83 ± 7 μM). У той же час, ці речовини викликають значне збільшення гідродинамічного діаметру субфрагменту-1 міозину міометрію, що може свідчити про міжмолекулярну взаємодію між каліксареном та головкою міозину. Методами комп'ютерного моделювання були показані міжмолекулярні взаємодії між калікс[4]ареном **21** і субфрагментом-1 міозину міометрію, котрі включають гідрофобні, електростатичні і π-π-стейкінг взаємодії [112].

Каліксарентетракісметиленбісфосфонова кислота **23** є потужним інгібітором полімеризації фібрину. Полімеризація фібрину в реакції фібриноген + тромбін зменшується на 50% при концентраціях каліксарену $0.52 \cdot 10^{-6}$ М (IC_{50}). При цій концентрації молярне відношення сполуки до фібриногену становить 1.7: 1. У випадку desAB полімеризації фібрину IC_{50} становить $1.26 \cdot 10^{-6}$ М при молярному співвідношенні каліксарену до мономеру фібрину 4:1. Каліксарен **23** також подвоює протромбіновий час та активує частковий тромбопластиновий час в нормальній плазмі крові людини при концентрації $7.13 \cdot 10^{-5}$ М та $1.10 \cdot 10^{-5}$ М, відповідно [110].

Каліксарени **18** і **21b**, які містять одну або дві групи метиленбісфосфонової кислоти, інгібують дію лужної фосфатази – ферменту з кишок теляти [113]. За ефективністю інгібування дизаміщений каліксарен **21b** значно перевищує монозаміщений каліксарен **18** та модельні сполуки – метиленбісфосфонову та *n*-гідроксифенілбісфосфонову кислоту. Висока активність (стійкість комплексу з ферментом) каліксарену **21b** пояснюється здатністю метиленбісфосфонових угруповань одночасно зв’язувати два катіони металів (Zn^{2+} і Mg^{2+}), розташованих в активному центрі фосфатази. Комплекс може також додатково стабілізуватись за рахунок електростатичних, Ван-дер-Ваальсових, гідрофобних взаємодій з фрагментами амінокислот на поверхні ферменту.

Каліксарен метилен-бісфосфонові кислоті **18**, **21b**, **23** є також ефективними і селективними інгібіторами ферментів протеїн тирозин-фосфатаз [114, 115, 116].

Інгібування лужної фосфатази з нирок свині каліксарен амінометил-фосфоновими кислотами **27a,b** та **31a,b** виявилося чутливим до абсолютної конфігурації хірального атома вуглецю каліксарен *α*-амінофосфонових кислот.

Значення K_i для (*S*) ізомеру **27a** в два рази менше, ніж спостерігалося для (*R*) ізомеру **27b**. В той же час, енантіоселективність інгібування суттєво підвищувалася у випадку каліксарен біс-*α*-амінофосфонових кислот **31.** Зокрема, (*RR*) енантіомер **31a** інгібує лужну фосфатазу з нирок свині в 50 разів сильніше, ніж його (*SS*) енантіомер **31b.** Це відповідає збільшенню вільної енергії комплексів на 2,3 ккал/моль.

Калікс[4]арен α-гідроксиметилфосфонові кислоти **13**, **15** (*мезо*-форма) зарекомендували себе як інгібітори глутатіон S-трансферази з печінки коня та людської плаценти. Показано, що сполуки, які мають спорідненість до ферменту з печінки коня, є активними в мікромолярному діапазоні [117].

У роботі [118] повідомлялось про здатність каліксарен фосфорних кислот **33a,b** зв'язувати і інгібувати дію протеїнів, які викликають лікарську резистентність до протипухлинних препаратів. Каліксарен **21b** з двома фрагментами метиленбісфосфонової кислоти на верхному вінці зв'язує Р-глікопротеїн, який видаляє ксенобіотики різноманітного походження, в тому числі лікарські препарати, з клітин. В результаті каліксарен знижує експресію глікопротеїну і підвищує цитотоксичність протипухлинного препарату "Доксорубіцин" [119]. Пошук способів подолання резистентності до лікарських препаратів є актуальною проблемою медицини та онкології зокрема.

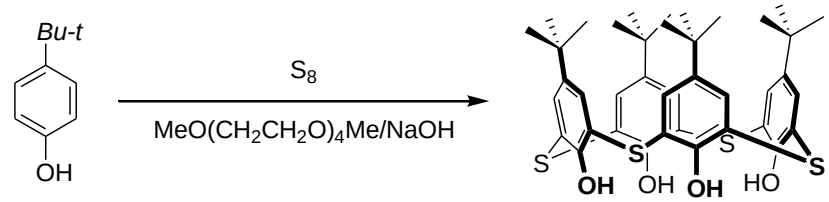
1.2 Фосфорильовані тіакалікс[4]арени – синтез та структура.

Поряд з класичними каліксаренами в літературі описані їх аналоги, в яких метиленові містки макроциклу замінені на гетероатомні фрагменти: S, SO, SO_2, $Si(R_2)$, O, CH_2-O-CH_2 та CH_2-N(R)-CH_2) [120, 121]. Такі сполуки, завдяки варіації розміру порожнини та можливості додаткової функціоналізації гетероатомних містків, мають широкі перспективи в дизайні супрамолекулярних Гостей.

1.2.1 Синтез та структура тіакалікс[4]аренів

В 1997 р. С. Міяно [122] описав просту одностадійну методику отримання *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **88** конденсацією п-*трет*-бутилфенолу з сіркою в диметиловому етері тетраетиленгліколю в присутності гідроксиду натрію при 230 °С (схема 1.31).

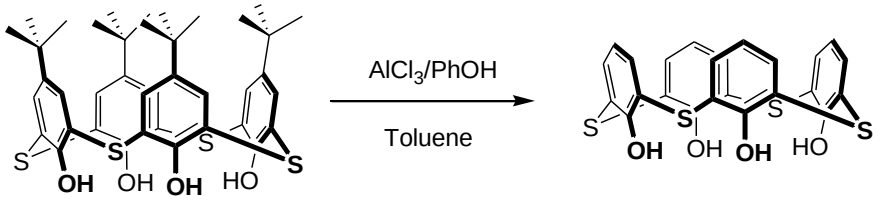
Схема 1.31



88

Тривалим кип’ятінням **88** в толуолі за присутності $AlCl_3$ та фенолу з виходом 77% був отриманий *пара*-незаміщений тіакаліксарен **89** (схема 1.32) [123].

Схема 1.32



88 **89**

Контролюючи співвідношення **88** : $AlCl_3$, також були отримані моно-, *1,2*-ди- та *1,2,3*-три-*трет*-бутилтіакалікс[4]арени [123]. За даними

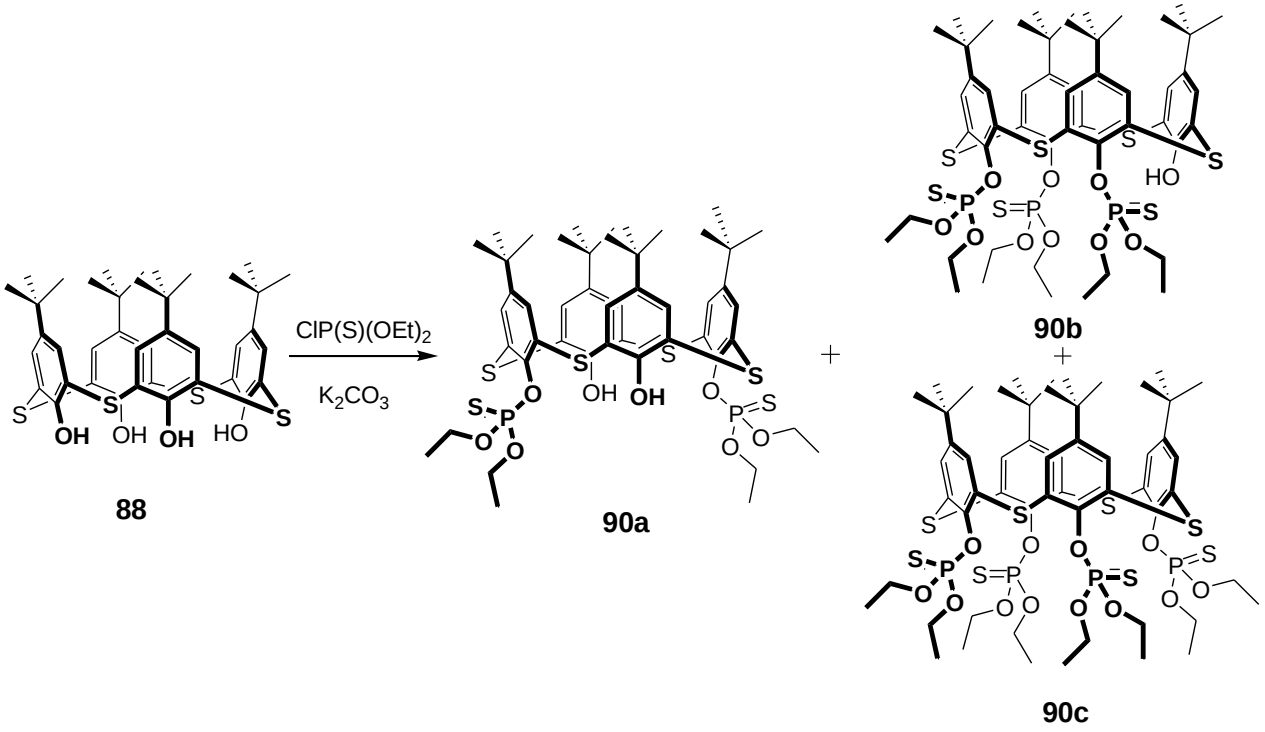
рентгеноструктурних досліджень, тіакаліксарени **88** та **89** в твердому стані існують в конформації *конус*.

1.2.2 Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по нижньому вінцю

При взаємодії *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **88** з $ClP(S)(OEt)_2$ в ацетонітрилі за присутності карбонату калію була отримана суміш похідних **90a-c** (схема 1.33).

Тіофосфати **90a-c** з виходами близько 20% були виділені методом колонкової хроматографії [124].

Схема 1.33

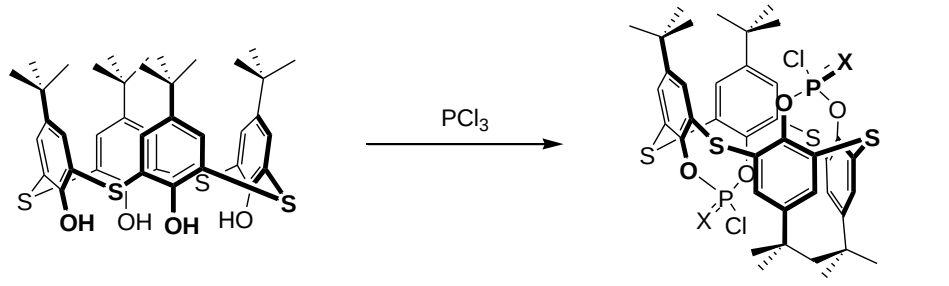


При взаємодії *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **88** з PCl_3 в толуолі за присутності триетиламіну спектральними методами було зафіксовано циклічний хлорофосфіт **91a**, але виділити його в чистому вигляді не вдалося (схема 1.34) [125].

Реакція **88** в *пара*-бромтолуолі при підвищеній температурі з надлишком PCl_3 привела до отримання хлорфосфату **91b**, можливо через

окиснення нестійкого **91a** киснем повітря. Встановлено, що тіакаліксарен **91b** існує в конформації *1,2-альтернат* як комплекс з *пара*-бромтолуолом [125].

Схема 1.34



88 X: вільна пара (**91a**), O (**91b**)

1.2.3 Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані на верхньому вінці

1.2.3.1 Такалікс[4]арен метилфосфонати, фосфінати та фосфіноксиди

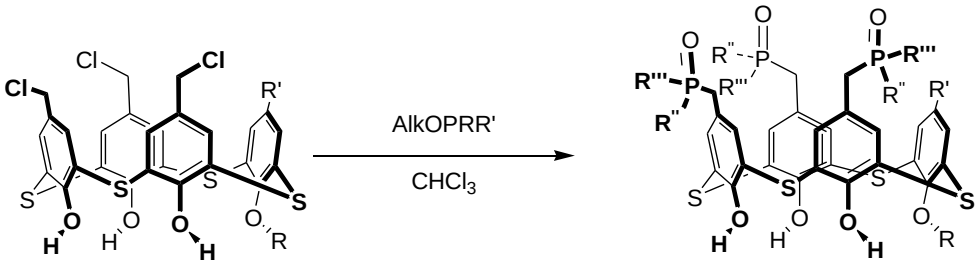
Тетрахлорометилтіакалікс[4]арени **92a,b** є зручними синтонами для отримання фосфорильованих тіакалікс[4]аренів за реакцією Арбузова з фосфітами, фосфонітами чи фосфінітами (схема 1.35).

Реакція відбувається при кімнатній температурі в розчині хлороформу з 5% надлишком фосфорилюючого реагенту [126]. Аналогічно відбувається реакція трихлорметильного похідного **92b** з утворенням відповідного трифосфорильованого тіакаліксарену **93g.**

Згідно з даними спектроскопії ПМР, фосфорильовані тіакаліксарени **93a-f** мають конусоподібну структуру. Будову тіакаліксарену **93a** було підтверджено за допомогою рентгеноструктурних досліджень [127]. Молекула тіакалікс[4]арену **93a** існує в конформації регулярний *конус*, стабілізованій за рахунок формування циклічної системи водневих зв'язків на нижньому вінці макроциклу.

Гідроліз тіакалікс[4]арен метилфосфонатів **93a,g** 20%-ою соляною кислотою приводить до отримання фосфонових кислот **94a,b** з кількісним виходом у вигляді безбарвних кристалічних речовин (схема 1.36).

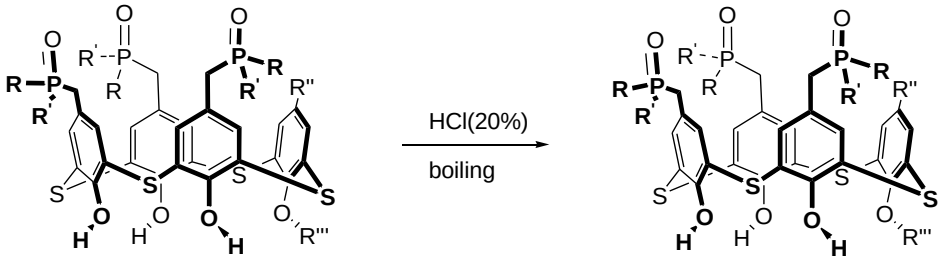
Схема 1.35



92a: R=H, R'=CH_2Cl
92b: R=$C_{10}H_{21}$,R'=H

93a: R=H, R'=$CH_2P(O)(OPr\text{-}i)_2$, R''=R'''=OPr-i
93b: R=H, R'=$CH_2P(O)(OBu)_2$, R''=R'''=OBu
93c: R=H, R'=$CH_2P(O)(OEt)_2$, R''=R'''=OEt
93d: R=H, R'=$CH_2P(O)(OPr\text{-}i)Ph$, R''=Ph, R'''=OPr-i
93e: R=H, R'=$CH_2P(O)Bu_2$, R''=R'''=Bu
93f: R=H, R'=$CH_2P(O)Ph_2$, R''=R'''=Ph
93g: R=$C_{10}H_{21}$, R'=H, R''=R'''=OEt

Схема 1.36



93a: R=R'=OPr-i, R''=$CH_2P(O)(OPr\text{-}i)_2$, R'''=H
93g: R=R'=OEt, R''=H, R'''=$C_{10}H_{21}$

94a: R=R'=OH, R''=$CH_2P(O)(OH)_2$, R'''=H
94g: R=R'=OH, R''=H, R'''=$C_{10}H_{21}$

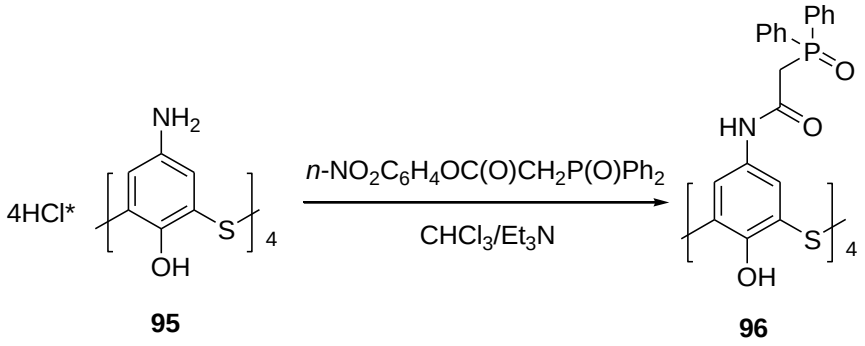
1.2.3.2 Тіакалікс[4]арен карбамоїлфосфіноксиди

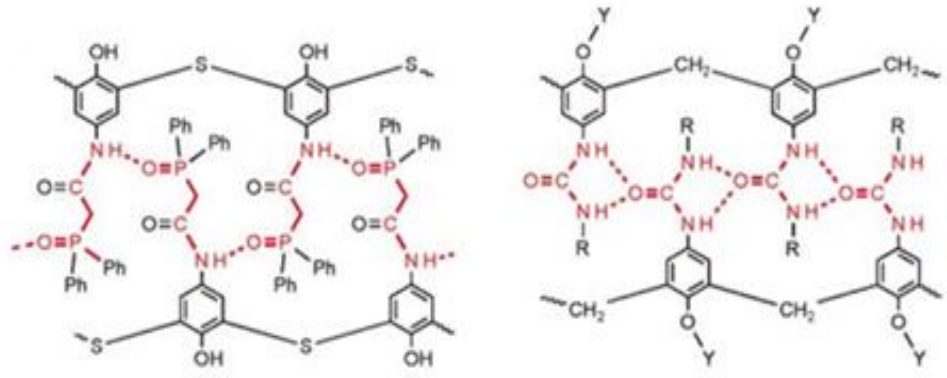
Тіакалікс[4]арен тетркіс-карбамоїфосфіноксид (КМФО) **96** було синтезовано взаємодією гідрохлориду тетраамінотіакалікс-[4]арену **95** з естером *n*-NO_2-$C_6H_4OC(O)CH_2P(O)Ph_2$ в хлороформі за присутності триетиламіну (схема 1.37) [128].

Методом ЯМР встановлено, що в неполярних розчинниках утворюються C_4-симетричні водневозв'язані димери тіакалікс[4]арен-КМФО **96,** подібні до описаних в літературі димерів тетракарбамідних похідних калікс[4]арену **97** (рис. 1.13) [129, 130, 131].

За даними рентгеноструктурного дослідження в кристалічному стані дві молекули **96** розташовані на спільній осі четвертого порядку та формують водневозв'язану димерну капсулу (рис. 1.14).

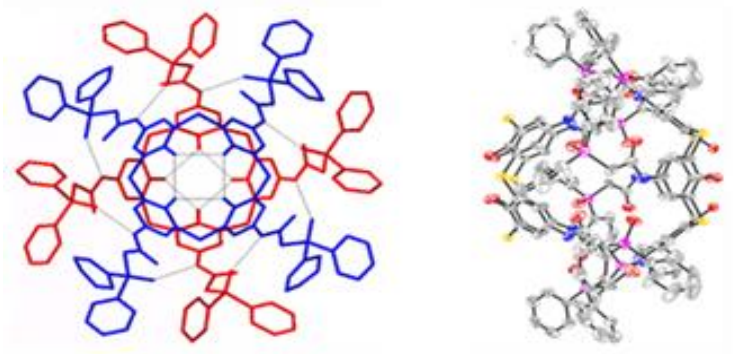
Схема 1.37





а) **б)**

Рис. 1.13. Система внутрішньомолекулярних водневих зв'язків в димерах тіакалікс[4]арен тетра-КМФО **96** (**а**) та калікс[4]арен тетракарбаміду **97** (**б**).

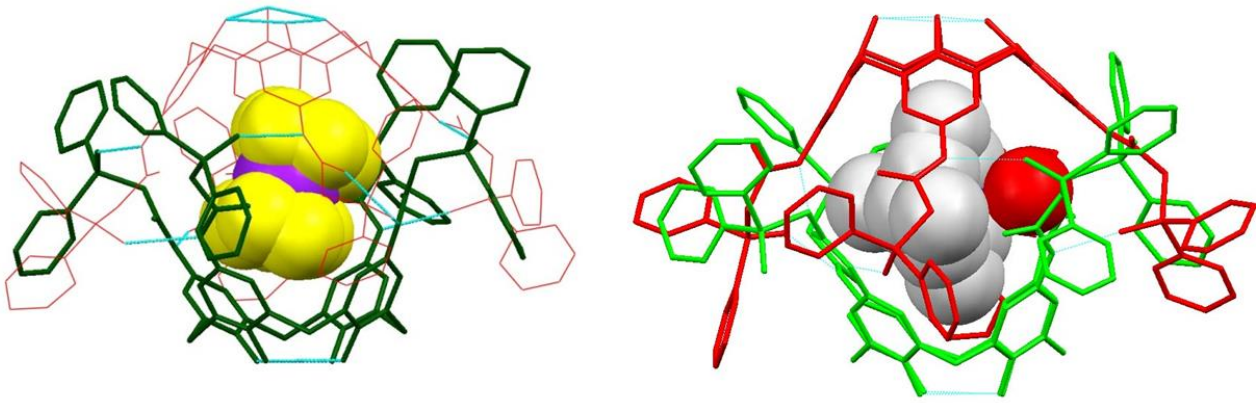


а) **б)**

Рис. 1. 14. Молекулярна структура димерної капсули **96•96.** Вид вздовж осі симетрії (**а**) та перпендикулярно осі симетрії (**б**). Водневі зв'язки N-H…O=P та O-H...O показано пунктирними лініями.

1.2.4 Властивості фосфорильованих тіакаліксаренів

Димерна капсула **96•96** має внутрішній об’єм 370 кубічних ангстремів і здатна інкапсулювати молекули Гостей відповідних розмірів та архітектури. В роботах [126, 132] було досліджено комплексоутворення **96•96** з катіонами кобальтоценію та триетиламонію як в розчинах, так і в кристалічному стані (рис. 1.15). При інкапсулюванні сигнали протонів молекул Гостей в спектрах ПМР зсуваються в сильне поле більш ніж на 1 м.ч.



а) **б)**

Рис. 1.15. Молекулярна структура інкапсулярних комплексів **96•96•**$[C_{10}H_{10}Co]^+$ (а) та **96•96•**$[Et_3NH]^+$ (б).

Натрову сіль тіакалікс[4]арен тетракіс-метилфосфонової кислоти **94a** було досліджено методом ВЕРХ в реакціях комплексоутворення з водорозчинними амінокислотами Asp, Arg, Gly, His, Lys, Prp, Phe, Trp, Tyr [133]. Встановлено, що значення констант зв’язування таких комплексів знаходяться в межах від 540 до 11368 M^{-1}. Найбільш виражені комплексоутворюючі властивості тіакаліксарен **94a** виявив до амінокислот Lys і Arg. Константи зв’язування комплексів, що утворювалися при цьому, становили 8899 і 11368 M^{-1}, відповідно. Таким чином, ця сполука може знайти застосування в галузі біології та медицини при дослідженні процесу комплексоутворення амінокислот, їх аналізу та селективного виділення з водних розчинів.

Тіакаліксарен метиленфосфонова кислота **94a** ефективно та селективно інгібує важливий ензим протеїнтирозинфосфатазу з Йерсинії, причому активність кислоти **94a** приблизно в 1000 раз перевищує активність бензилфосфонової кислоти [134, 135]. Також було вивчено вплив тіакалікс[4]арен тетракіс-метиленфосфонової кислоти **94a** та класичної калікс[4]арен тетракіс-метиленфосфонової кислоти **9a** на активність лужної фосфатази з мукози тонкої кишки бика, лужної фосфатази з плаценти людини та лужної фосфатази з креветок (табл. 1.1) [136].

Таблиця 1.1. Константи інгібування лужних фосфатаз кислотою **64a** і кислотою **9a** та вільна енергія формування комплексу ензим-інгібітор.

Інгібітор	Лужна фосфатаза	K_i, μM	K_i', μM	ΔG**, kcal/mol	ΔG_{doc}***, kcal/mol
9a	from human placenta	940 ± 130	3600 ± 370	-4.13	
67a	from human placenta	59 ± 10	270 ± 21	-5.77	
9a	from bovine intestine	0.070 ± 0.003	0.92 ± 0.22	-9.76	
67a	from bovine intestine	0.021 ± 0.001	0.075 ± 0.007	-10.47	
9a	from shrimp	33 ± 3		-6.11	-9.66
67a	from shrimp	3.0 ± 0.2		-7.53	-10.20

* 0.1 M Tris-HCI буфер (pH 9), 298.15 K.

**Розраховано за рівнянням: $\Delta G = -RT \ln(K_i^{-1})$.

*** Розрахунки проведені з використанням AutoDock 3.05

Отримані дані демонструють перспективи застосування макроциклічної платформи тіакалікс[4]арену для цілеспрямованого конструювання фосфонатних інгібіторів активності різноманітних фосфатаз. Введення атомів сірки в структуру макроциклічної платформи приводить до збільшення її розміру і змін у конформації, що сприяє гідрофобним контактам в центрах зв'язування субстрату [136].

Таким чином, кислота **94a** може знайти застосування в галузі біології та фармакології при дослідженні інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз та створенні нових лікарських засобів.

Резюме

Аналіз літературних даних свідчить, що розміщення фосфоровмісних угруповань на верхньому чи нижньому вінці макроциклічної каліксаренової платформи розширює її супрамолекулярні функції і забезпечує фосфорильованим каліксаренам істотний потенціал застосування в різних областях хімії, фізики, біології. Багатообіцяючими напрямками використання фосфоровмісних каліксаренів є екстракція радіонуклідів і розділення рідкісноземельних металів, а також хіральний металокомплексний каталіз. Розробка розчинних у воді штучних рецепторів, здатних інгібувавати ферменти є також перспективною темою.

Фосфорильовані тіакаліксарени вивчені значно менше, порівняно з відповідними класичними каліксаренами. Поряд з цим, фосфорильовані тіакаліксарени можуть мати цікаві властивості і відрізнятися від класичних фосфорильованих калікс[4]аренів. Введення чотирьох атомів сірки приводить до збільшення розміру порожнини та надає додаткові можливості модифікації макроциклічного кістяка шляхом окислення сульфідних містків до сульфоксидних або сульфонових. При цьому місткові атоми сірки та їх окислені форми, поряд із групами P=O, можуть брати безпосередню участь у комплексоутворенні з катіонами металів та органічними молекулами. Слід також відмітити, що фосфорильовані тетрагідрокситіакалікс[4]арени або їх сульфінільні та сульфонільні аналоги можуть виступати в ролі іонообмінників завдяки наявності дуже кислих протонів OH груп на нижньому вінці макроциклу.

РОЗДІЛ 2

Тіакалікс[4]арени з фосфоровмісними групами на верхньому вінці макроциклу

Як відомо з літератури [137] синтетична хімія тіакалікс[4]аренів відносно добре розвинута. Широко вивченими є методи функціоналізації верхнього та нижнього вінця макроциклу різними угрупованнями. Але методи введення фосфоровмісних груп на макроциклічну платформу досліджені досить слабо. Можна очікувати, що систематичні дослідження в області функціоналізації тіакалікс[4]аренів фосфоровмісними угрупованнями сприятимуть вирішенню сучасних проблем хімії цього класу сполук та дозволять знайти нові сфери їх практичного застосування. Враховуючи високу екстракційну та комплексоутворюючу здатність класичних фосфорильованих калікс[4]аренів, перш за все фосфіноксидних, було цікаво отримати фосфоровмісні похідні їх сірковмісних аналогів - тіакалікс[4]арену та сульфонілкалікс[4]арену.

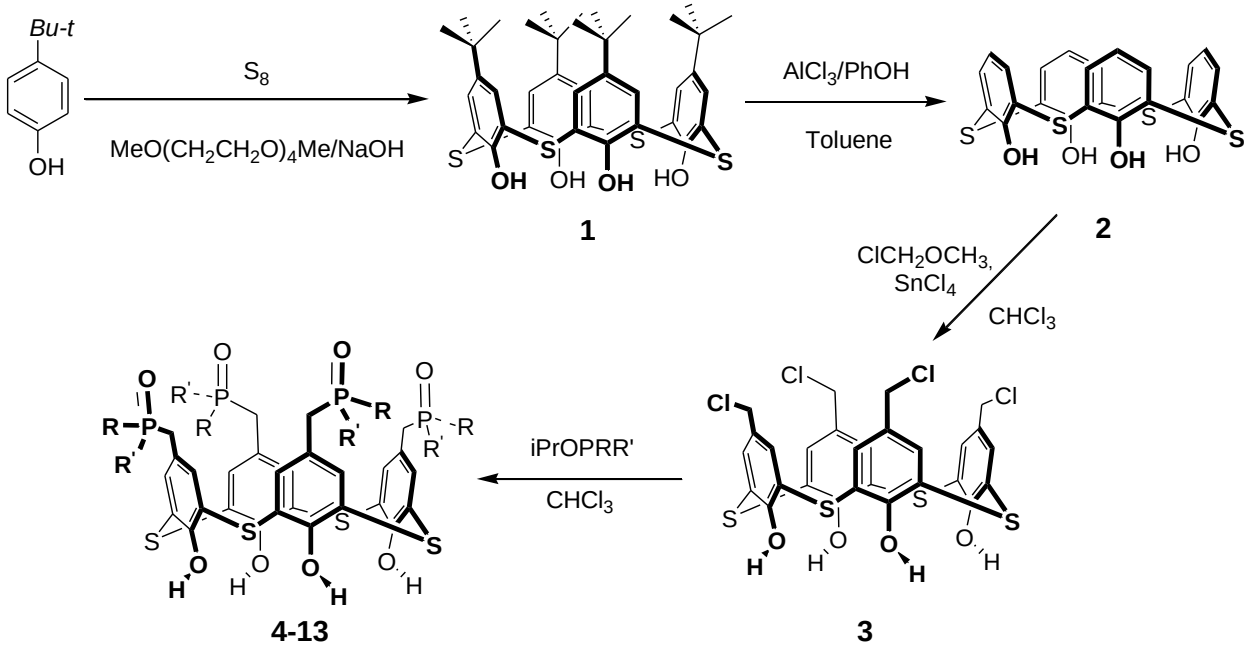
2.1 Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по верхньому вінцю макроциклу

Як зазначалося вище [126], для отримання комплексоутворювачів на основі тіакаліксарену найбільш перспективною є конформація *конус.* Тому з метою отримання сорбентів катіонів металів, хемосенсорів та фізіологічно активних речовин (див. розділ 4) нами були розроблені методи синтезу нових конусоподібних тетрагідрокситіакаліксаренів **4-9** з фосфонатними, фосфінатними та фосфіноксидними групами на верхньому вінці макроциклу. Окрім цього, були також вдосконалені методи синтезу описаних раніше сполук даного типу **10-13** [126].

Синез сполук **4-13** включає чотири стадії, виходями з *трет*-бутилфенолу (схема 2.1) [126]. На першій стадії конденсацією *п-трет*-бутил-

фенолу з сіркою в присутності гідроксиду натрію отримують *трет*-бутилтетрагідрокси -тіакаліксарен **1**. Згідно класичної методики конденсацію в грамових кількостях проводять в диметиловому етері тетраетиленгліколю при 230 °С [122]. Проте при масштабуванні процесу до сотень грамів виходи **1** зменшуються приблизно в два рази і не перевищують 25%. Нами був вдосконалений процес отримання *трет*-бутилтіакаліксарену **1.** Підвищення виходу до 50 - 55% досягається заміною диметилового етеру тетраетиленгліколю на дифініловий етер та градієнтним нагрівом реакційної маси до 260 °С. На другій стадії реакцією *трет*-бутилтіакаліксарену **1** з хлористим алюмінієм в киплячому толуолі за присутності фенолу видаляються *трет*-бутильні групи з утворенням тіакаліксарену **2** (вихід 87%). На третій стадії реакцією тіакалікс[4]арену **2** з метилхлорметиловим етером в хлороформі за присутності кислоти Льюїса ($SnCl_4$) при кімнатній температурі з виходом 90% отримують тетрахлорметилтіакалікс[4]арен **3** [127].

Схема 2.1



На останній стадії реакцією Арбузова сполуки **3** з 5% надлишками відповідних алкілових естерів кислот тривалентного фосфору були отримані

як нові фосфорильовані похідні тіакалікс[4]арену **4-9**, так і описані раніше сполуки **10-13** (Табл. 2.1).

Таблиця 2.1. Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по верхньому вінцю макроциклу.

Структура	**R**	**R′**	**Вихід, %**	**$T_{пл}$, °C**	**^{31}P, ЯМР, м.ч.**
4	OPr-i	Et	91	104-106	52.41
5	Pr-i	Pr-i	93	165-167	47.33
6	Et	Et	62	180-185	49.90
7	Pr	Pr	85	167-171	48.35
8	Bu	Bu	90	154-157	47.20
9	Oct	Ph	72	120-125	38.80
10[a]	OEt	OEt	90 (82[a])	110-115	25.70
11[a]	OPr-i	OPr-i	85 (71[a])	107-110	23.70
12[a]	OBu	OBu	72 (50[a])	101-105	25.90
13[a]	OPr-i	Ph	95 (85[a])	154-157	46.40

[a] Сполука отримана по методу [126]

Заключна стадія також була вдосконалена порівняно з описаною методикою [126]. Заміна хлороформу як розчинника на дихлорметан поліпшує виходи кінцевих сполук на 10-20%. Слід зазначити, що реакція Арбузова хлорометилтіакаліксарену **3** протікає дуже швидко – від кількох секунд для діетилізопропілфосфініту до години для фенілоктилізопропілфосфініту при кімнатній температурі, в залежності від нуклеофільності фосфорилюючого агенту. Подібна реакція Арбузова хлорометильних похідних класичних каліксаренів потребує великих надлишків фосфорилюючих реагентів та високих температур [37, 38].

Фосфоровмісні тіакаліксарени **4-13** (табл. 2.1) з виходами 62% - 95% було виділено у вигляді безбарвних порошкоподібних речовин висадженням гексаном або пентаном з реакційної суміші. Фосфорильовані похідні **4-13** добре розчинні в хлороформі та хлористому метилені, бензолі, толуолі, хлорбензолі, трифтороцтовій кислоті, слабо розчинні в спиртах, ацетонітрилі, гексані, пентані та в петролейному етері. Сполуки **4-7** розчинні у воді. Склад і

будову фосфорильованих тіакаліксаренів **4-13** встановлено методами елементного аналізу та спектроскопії ЯМР.

ПМР спектри сполук **4-13** (рис. 2.1) можуть відповідати як конформації *конус* так і конформації *1,3-альтернат*. Наприклад, у ПМР спектрі сполуки **6** спостерігається чіткий набір сигналів [δ 1.10 м.ч. і 1.16 м.ч. два т, P-CH_2-CH_3; δ 1.66 м.ч. два д, P-CH_2-CH_3; δ 2.89 м.ч. д, CH_2-P; δ 7.57 м.ч. с, H-аром.; δ 9.39 м.ч. шс, OH], що відповідають високій симетрії молекули **6**. Присутність сигналів -OH груп в досить слабкому полі [δ 9.39 м.ч.] (рис. 2.1) підтверджують існування тіакалікс[4]арену **6** в конформації *конус* стабілізованій внутрішньо молекулярними водневими зв'язками гідроксильних груп на нижньому вінці макроциклу.

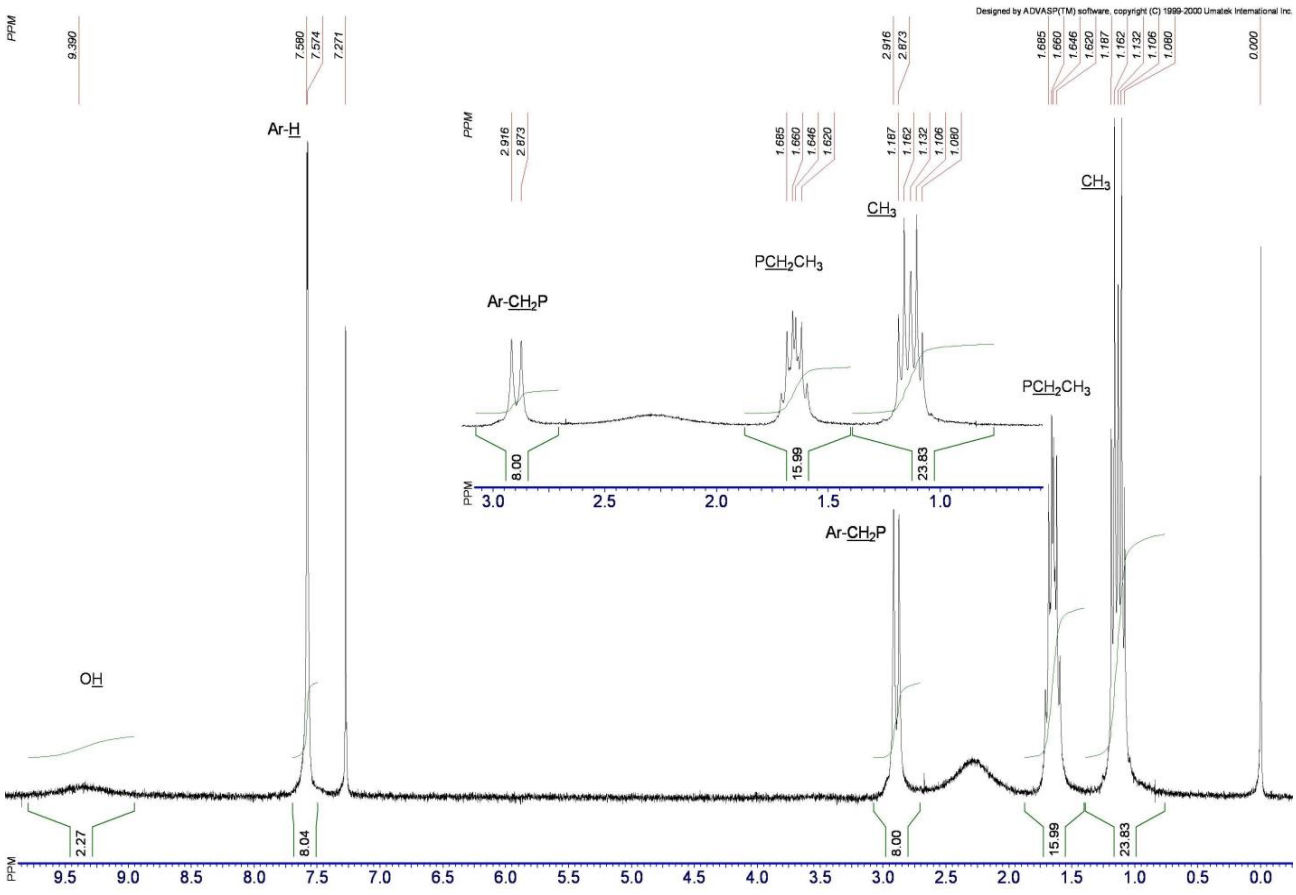


Рис. 2.1 Спектр ^{1}H ЯМР тіакаліксарену **6** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºC).

Хімічні зсуви сигналів фосфору в спектрах ^{31}P ЯМР знаходяться в межах від δ 38.80 м.ч. для фенілоктильної похідної **9** до δ 52.41 м.ч. для ізопропоксиетильної похідної **4.**

Слід відмітити, що конформації *конус* та *1,3-альтернат* тіакаліксаренів, в зв’язку з їх високою симетрією, мають однаковий набір сигналів, і їх складно відрізними за спектрами ПМР. Тому для підтвердження конформації отриманих фосфорильованих тіакаліксаренів були використані методи рентгеноструктурного аналізу та молекулярного моделювання.

Конформація *конус* тіакалікс[4]арену **10** (рис. 2.2). була однозначно встановлена рентгеноструктурним аналізом монокристалу отриманого повільним випаровуванням розчину сполуки в суміші хлороформ:гексан 1:1 (додаток А).

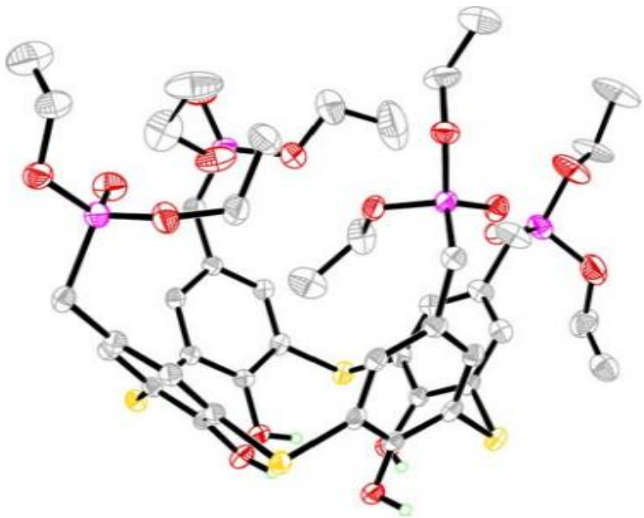


Рис. 2.2. Молекулярна структура сполуки **10**.

Додатково було проведено молекулярне моделювання сполуки **10**. Відносні енергії конформерів сполуки **10** (рис. 2.3) були розраховані квантово-хімічним методом M06-2X/6-311G(d,p) [138, 139] за допомогою програми GAUSSIAN09 [140]. Встановлено, що розрахункові дані для конформації *конус* сполуки **10** добре корелюють з результатами рентгеноструктурного аналізу (додаток А). Кут між однією парою протилежних ароматичних кілець становить 37º, а відстань між їх центрами складають 6.25 Å. Відповідні значення для іншої пари ароматичних кілець 78° і 7.82 Å. Конусоподібна конформація, за рахунок існування внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, є більш вигідною порівняно з конформаціями *частковий конус*, *1,2-альтернат* та *1,3-альтернат*.

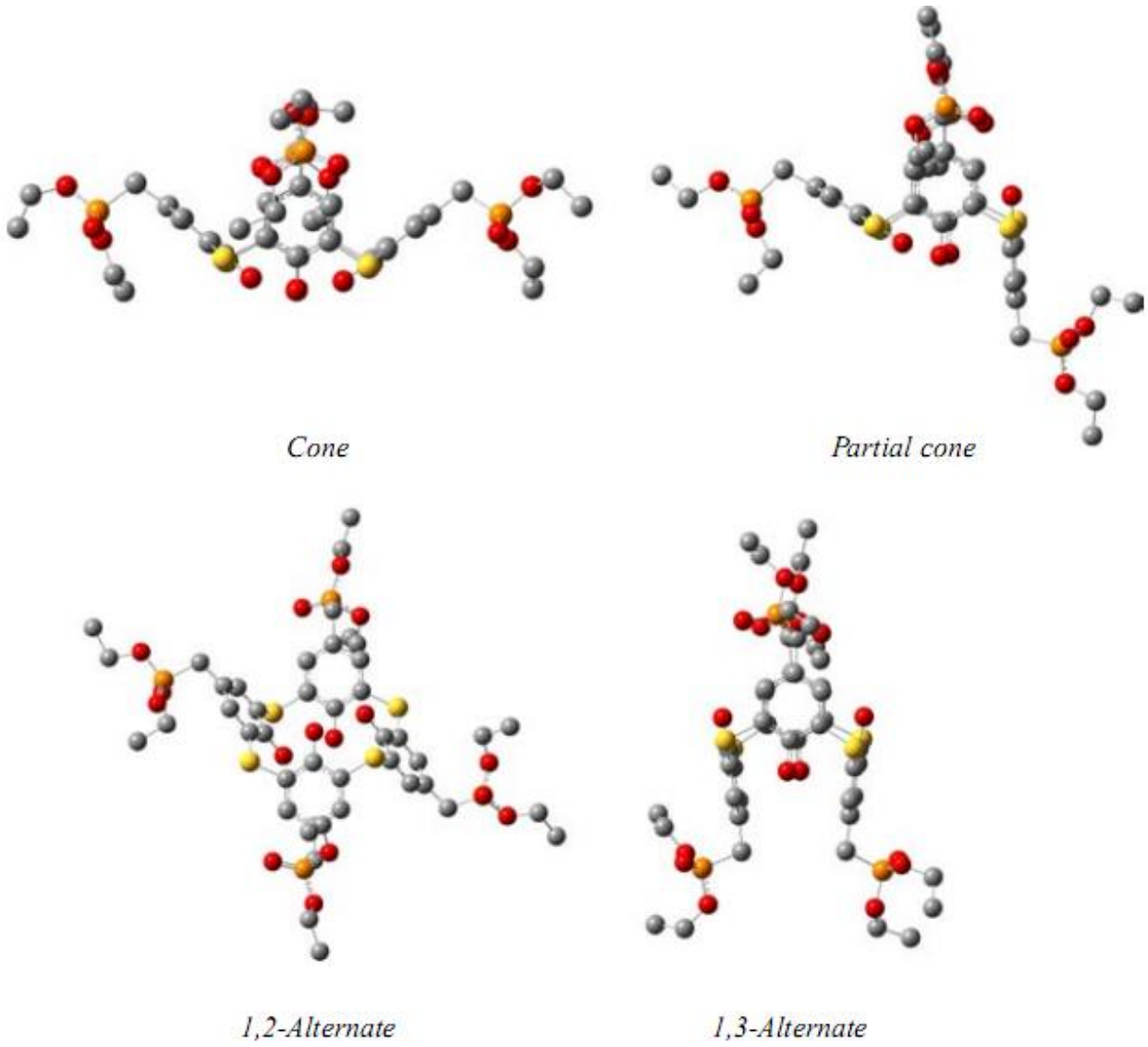


Рис. 2.3. Оптимізовані конформери сполуки **10**.

Згідно проведених розрахунків конформація *конус* є також енергетично вигідною для *пара*-незаміщеного тетрагідрокситіакаліксарену **1** і *трет*-бутилтіакаліксарену **2**, структури яких були підтверджені експериментальними даними [122, 123], та для кислоти **20** (табл. 2.2).

Таблиця 2.2. Відносна енергія конформерів тетрагідрокси-тіакаліксаренів **1**, **2**, **10** та **20**.

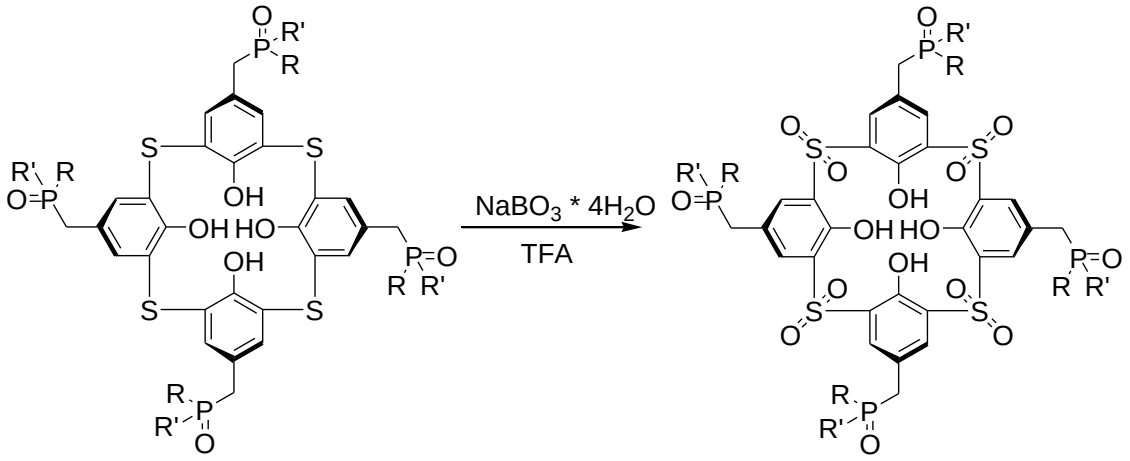
Молекула	Відносна енергія (ΔE, ккал/моль) конформацій			
	конус	*частковий конус*	*1,2- альтернат*	*1,3-альтернат*
1	0	9.07	9.6	10.14
2	0	8.82	9.99	11.57
10	0	6.60	11.86	9.79
20	0	7.33	12.82	10.41

2.2. Сульфонілкалікс[4]арен фосфонати, фосфінати та фосфіноксиди

До переваг тіакаліксаренів, порівняно з класичними каліксаренами, можна віднести можливість їх додаткової функціоналізації шляхом окиснення сульфідних містків [141, 142, 143, 144] до сульфоксидних або сульфонільних фрагментів. При цьому атоми кисню окиснених форм сірки можуть брати безпосередню участь у комплексоутворенні з катіонами металів. При повному окисненні сірки феноксильні протони стають дуже кислими, що в свою чергу дає можливість використовувати сульфонілкалікс[4]арени як катіонообмінники [145, 146, 147].

Як окиснювачі атомів сірки фосфорильованих похідних тіакалікс[4]аренів нами були досліджені реакційні системи: $NaBO_3 \times 4H_2O$/TFA, $NaBO_3 \times 4H_2O/CHCl_3$/AcOH, H_2O_2/AcOH, $HKSO_5/CH_3OH$, бензоловий розчин комплексу перманганату калію з краун-етером (“пурпурний бензол”) та ін. При застосуванні цих систем цільові сульфонілкаліксарен **14-19** (схема 2.2)утворюються з невисокими виходами як суміші з недоокисненими продуктами - сульфоксидокаліксаренами.

Схема 2.2



14-19

Високих виходів фосфорильованих сульфонілкаліксаренів **14-19** (таб. 2.3) вдалось досягти при проведенні реакції окиснення системою $NaBO_3 \times 4H_2O$ в трифтороцтовій кислоті за температури 50 °С.

Фосфоровмісні сульфонілкаліксарени **14-19** було виділено у вигляді світлокоричневих порошкоподібних речовин з виходами 55 % - 82 %. Вони добре розчинні в ДМСО та ДМФА.

Таблиця 2.3. Сульфонілкалікс[4]арени **14-19**, фосфорильовані по верхньому вінцю макроциклу

Структура	**R**	**R′**	**Вихід, %**	**$T_{пл}$, °C**	**^{31}P, ЯМР, м.ч.**
14	OPr-i	OPr-i	82	>350	25.16
15	Et	Et	60	252	60.18
16	Oct	Ph	75	283	46.10
17	OEt	OEt	80	256	27.76
18	OPr-i	Et	55	>350	57.46
19	OPr-i	Ph	77	265	38.98

Отримати фосфоровмісні сульфонілкалікс[4]арени вдалося також при використанні системи H_2O_2/AcOH. Але слід відмітити, що виходи при використанні такої системи суттєво нижчі, також в деяких випадках спостерігається утворення суміші продуктів, яку важко індетифікувати спектрами ПМР через те, що, можливо, реакція окиснення в системі H_2O_2/AcOH не доходить до кінця, як наслідок, сульфоксидна група виступає оптично хіральним центром [141, 142]. В доповнення до класичної конформаційної ізомерії (*конус*; *1,3-альтернат*; *1,2-альтернат*; *частковий конус*) в сульфінільних похідних можливе утворення широкого спектру стереоізомерів за рахунок різної просторової орієнтації [екваторіальна (**e**) та аксіальна (**a**)] атомів кисню та відповідних неподілених пар електронів на атомах сірки.

Спектри ПМР сполук **14-19** відповідають як конформації *конус* так і для конформації *1,3-альтернат*. Наприклад, у ПМР спектрі сполуки **17** (рис. 2.1) спостерігається чіткий набір сигналів [δ 1.17 м.ч., два т, O-CH_2-*CH_3*; δ 3.32 м.ч., д, CH_2-P; δ 4.01 м.ч., м, O-*CH_2*-CH_3; δ 7.93 м.ч., с, *H-аром*.], що відповідають високій симетрії молекули **17**.

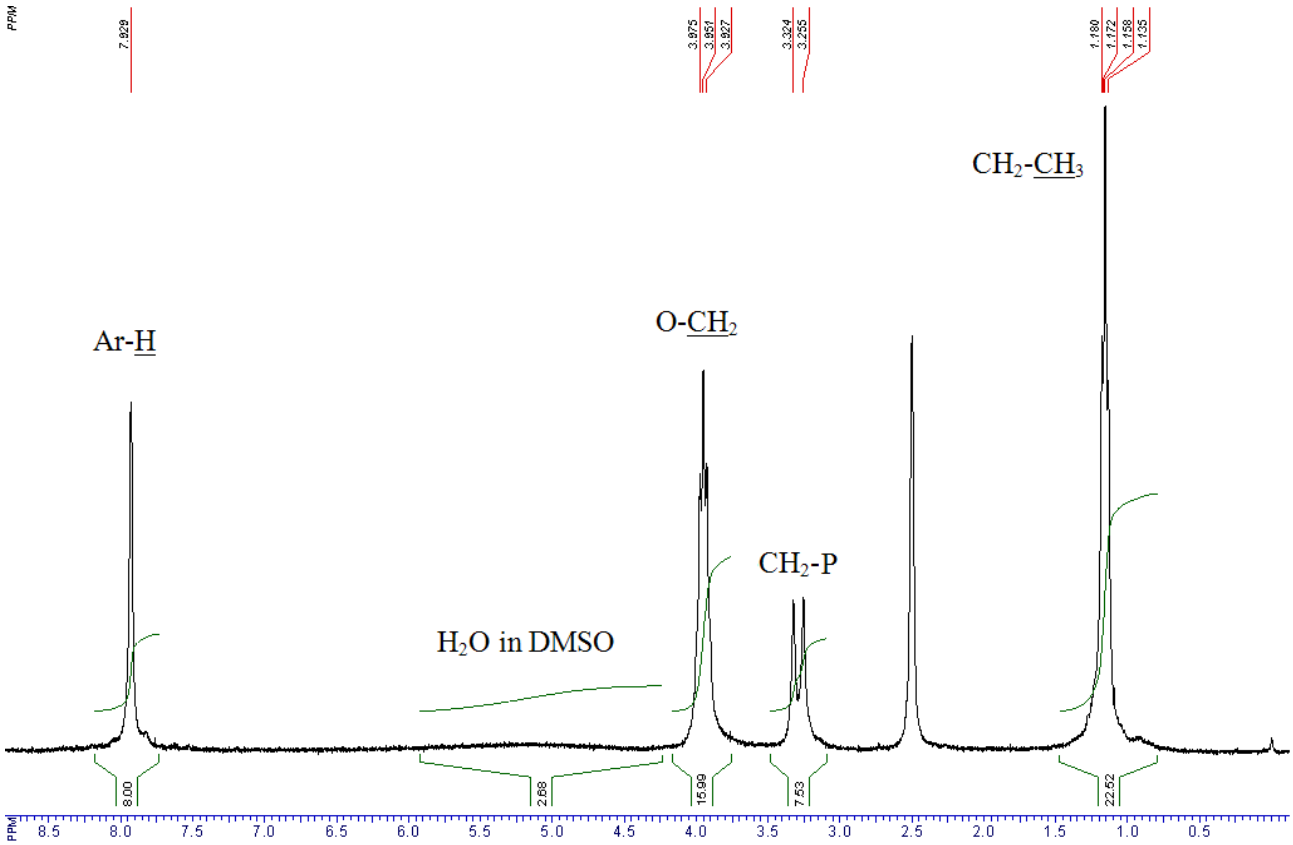


Рис. 2.4. Спектр ^{1}H ЯМР тіакаліксарену **17** (400 МГц, DMSO, 25 ºС).

Слід відмітити, що в ПМР спектрі (рис. 2.4) спостерігається залишковий сигнал H_2O в DMSO зміщений в слабке поле. Це є однією з ознак проходження повного окиснення, оскільки феноксильна група в сульфонілкалікс[4]аренах стає набагато кислішою у порівнянні з вихідною сполукою.

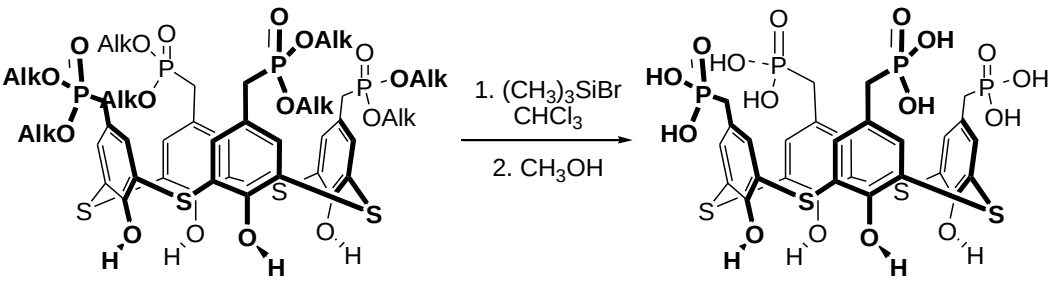
2.3. Тіа(сульфоніл)калікс[4]арен фосфонові та фосфінові кислоти

Як відомо з літератури, тіакаліксарен фосфонова кислота **20** синтезована кип'ятінням відповідного естеру **10-12** в хлористоводневій кислоті, утворює міцні супрамолекулярні комплекси з низкою біологічно важливих амінокислот [133] і є потужним інгібітором лужних фосфатаз [134, 135, 136].

Нами запропонований більш мякий метод деалкілування естеру **10-12,** котрий приводить до практично кількісного виходу кислоти **20** високої

чистоти [127]. Метод включає послідовну обробку фосфонатів **10-12** триметилбромосиланом, що приводить до заміни алкільних груп біля атому фосфору на триметилсилільні групи, та наступне десилілування триметилсилілових естерів метанолом. Слід зазначити, що використання абсолютного метанолу дає можливість отримати не гідратовану форму кислоти **20** (схема 2.3).

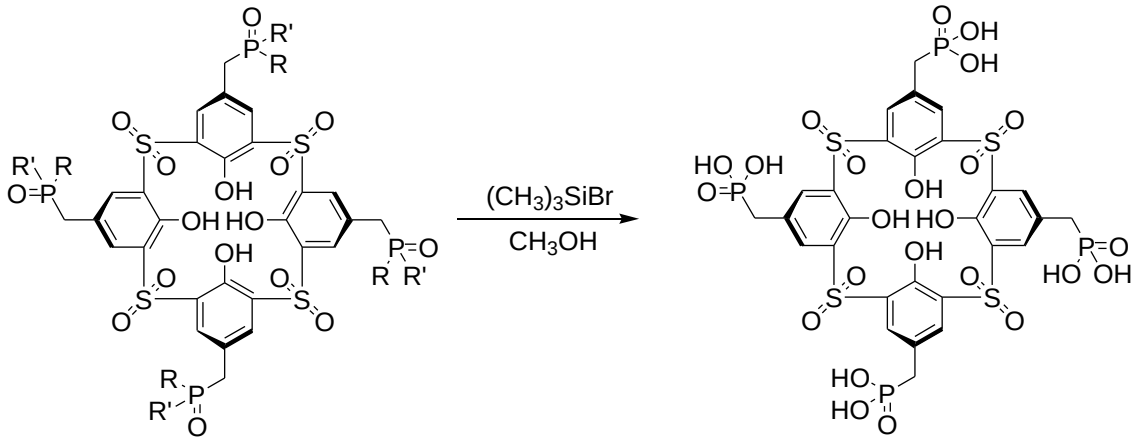
Схема 2.3



10-12 **20**

За «силільним» методом, послідовною обробкою естерів сульфонілкаліксарен фосфонових кислот **14, 17** триметилбромсиланом та метанолом з кількісним виходом була отримана сульфонілкаліксарен фосфонова кислота **21** високої чистоти (схема 2.4).

Схема 2.4



14, 17 **21**

У ПМР спектрі кислоти **21** спостерігається дублет метиленової групи CH_2-P (2.98 м.ч.) та синглет ароматичних протонів 7.88 м.ч. (рис. 2.5).

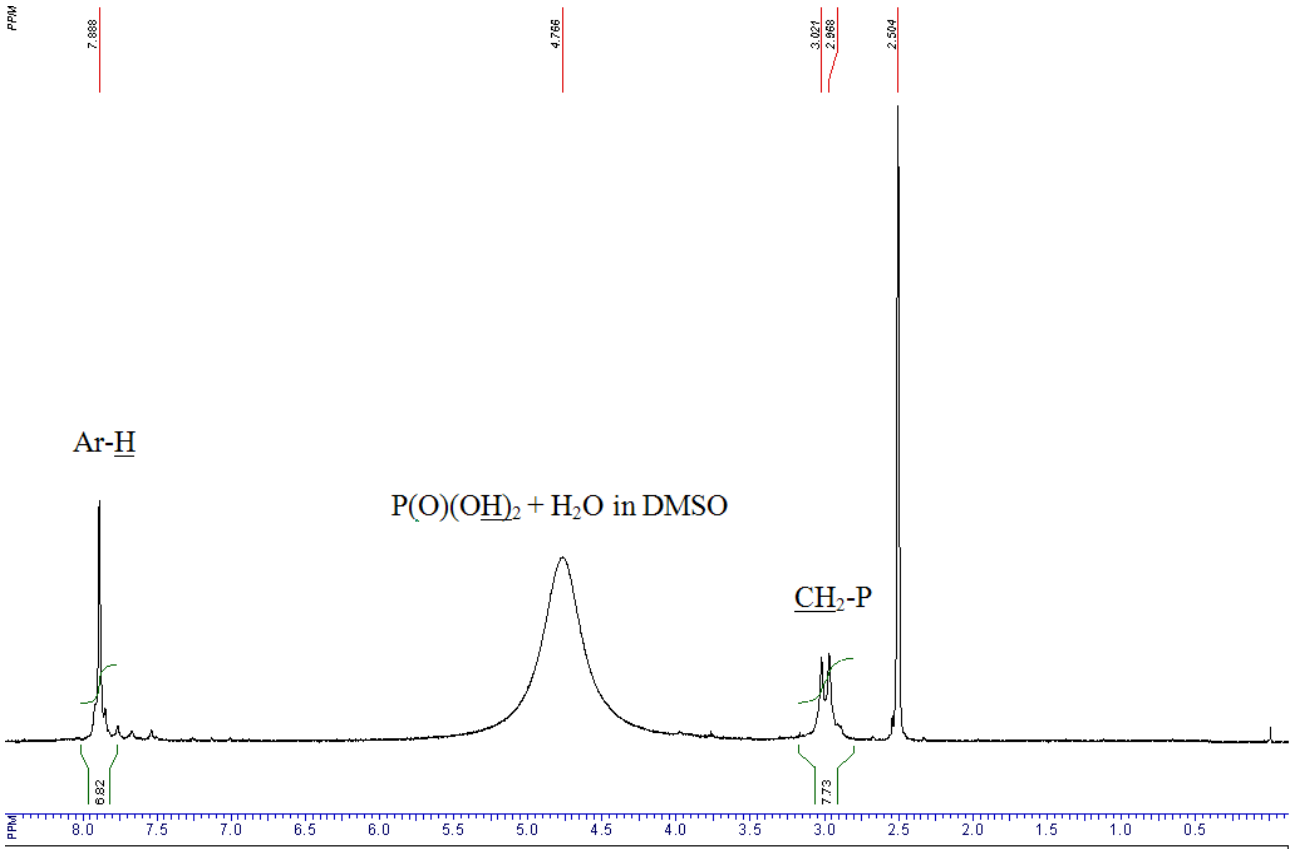
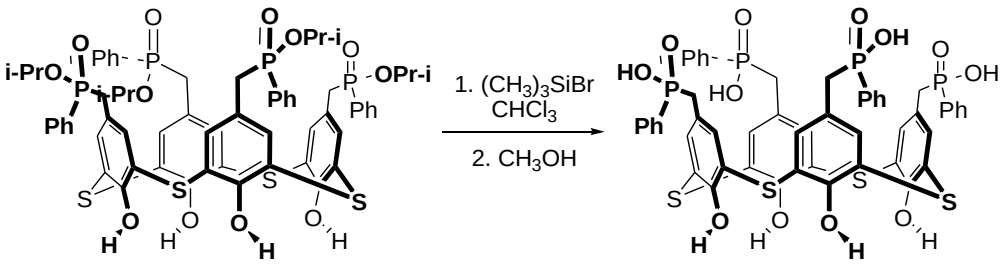


Рис. 2.5. Спектр ^{1}H ЯМР сульфонілкаліксарен фосфонової кислоти **21** (400 МГц, DMSO, 25 ºС).

«Силільний» метод був застосований також для синтезу чотирьохосновної тіакаліксарен фенілфосфінової килоти **22**, котру з кількісним виходом отримують обробкою ізопропілового естеру тіакаліксарен фенілфосфінової кислоти триметилбромсиланом та метанолом (схема 5). Слід відмітити, що гідроліз естеру **13** хлористоводневою кислотою протікає з утворенням складної суміші продуктів.

Схема 2.5



13 **22**

Спектр ПМР тіакаліксаренфенілфосфінової кислоти **22** (рис. 2.6) містить мультиплет ароматичних протонів та два дублети $CH_2P{=}O$ груп, що узгоджується з симетричною конформацією *конус* або *1,3-альтернат*.

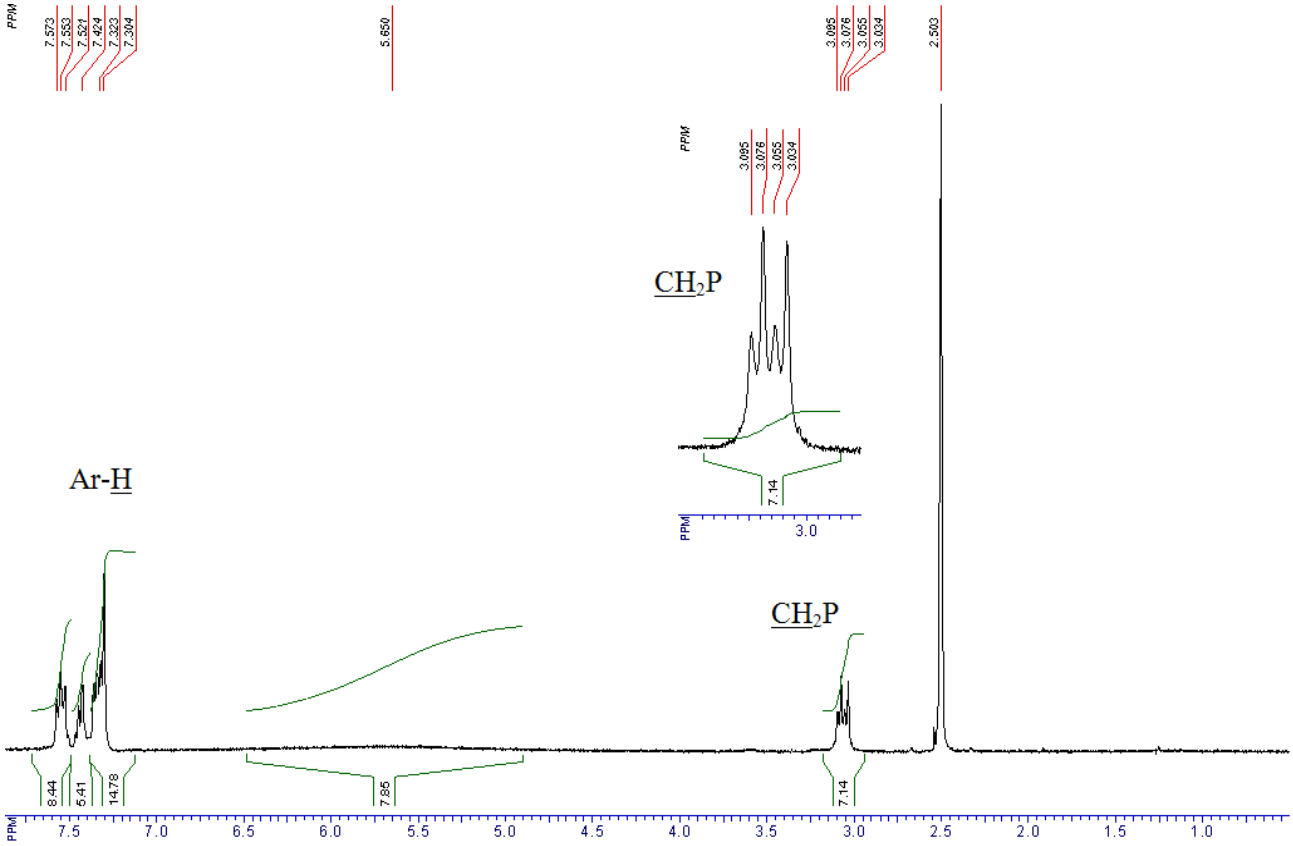
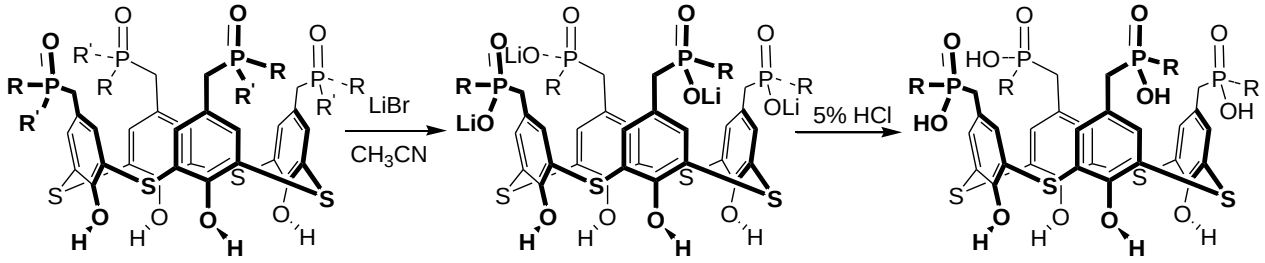


Рис. 2.6. Спектр ^{1}H ЯМР тіакаліксарену **22** (400 МГц, DMSO, 25 ºС).

Отримати чотирьохосновні тіакаліксарен фосфонові кислоти **25, 26** «силільним» методом, використовуючи молярне співвідношення октаестер **10, 12 :** триметилбромосилан 1:4, не вдалося. Силілування октаестерів проходить не селективно з утворенням складних сумішей продуктів. Кислоти **25, 26** були отримані взаємодією октаестерів **10, 12** з бромідом літію в ацетонітрилі або ацетоні (схема 2.6). При цьому спочатку утворюються тетралітієві солі тіакаліксарен фосфонових кислот **23**, **24**, обробка яких 5% розчином соляної кислоти приводить до отримання з кількісним виходом кислот **25**, **26** у вигляді безбарвних гігроскопічних кристалічних речовин (таб. 2.4).

Тіакалікс[4]арен фосфонові кислоти **25-26** розчиняються в полярних апротонних розчинниках (ДМСО, ДМФА). Їх солі з лужними металами розчинні у воді.

Схема 2.6



10, 12 **23-24** **25-26**

Таблиця 2.4. Тіакалікс[4]арен фосфонові кислоти **23**, **24** та їх солі **25**, **26**.

Структура	R	R′	Вихід, %	^{31}P, ЯМР, м.ч.
23	OLi	OEt	95	22.18
24	OLi	OBu	82	21.38
25	OH	OEt	100	17.38
26	OH	OBu	100	18.54

Літієва сіль **23** та кислота **25** у розчинах D_2O та DMSO-d_6 слабо асоційовані і мають вузькі сигнали протонів O-CH_2-*CH_3* , CH_2-P, O-*CH_2*-CH_3 та ArH в спектрах ПМР (рис. 2.7, 2.8), що відповідають симетричним конформаціям *конус* або *1,3-альтернат*. У ПМР спектрі сполуки **23** (рис. 2.7) спостерігається набір сигналів [δ 0.84 м.ч., т, O-CH_2-*CH_3*; δ 2.81 м.ч., д, CH_2-P; δ 3.56 м.ч., к, O-*CH_2*-CH_3; δ 7.52 м.ч., с, H-аром.], що вказує на високу симетрію молекули **23**. Інтегральні інтенсивності даних сигналів вказують, про повноту проходження селективного гідролізу. Можна зробити припущення, що сполука **23** існує в конформації *конус*.

У ПМР спектрі сполуки **25** спостерігається набір сигналів [δ 1.18 м.ч., т, O-CH_2-*CH_3*; δ 2.95 м.ч., д, CH_2-P; δ 3.92 м.ч., к, O-*CH_2*-CH_3; δ 7.49 м.ч., с, H-аром.] (рис. 8), що також відповідають симетричним конформаціям: *конус* або *1,3-альтернат*. Інтегральні інтенсивності даних сигналів вказують на повноту проходження селективного гідролізу.

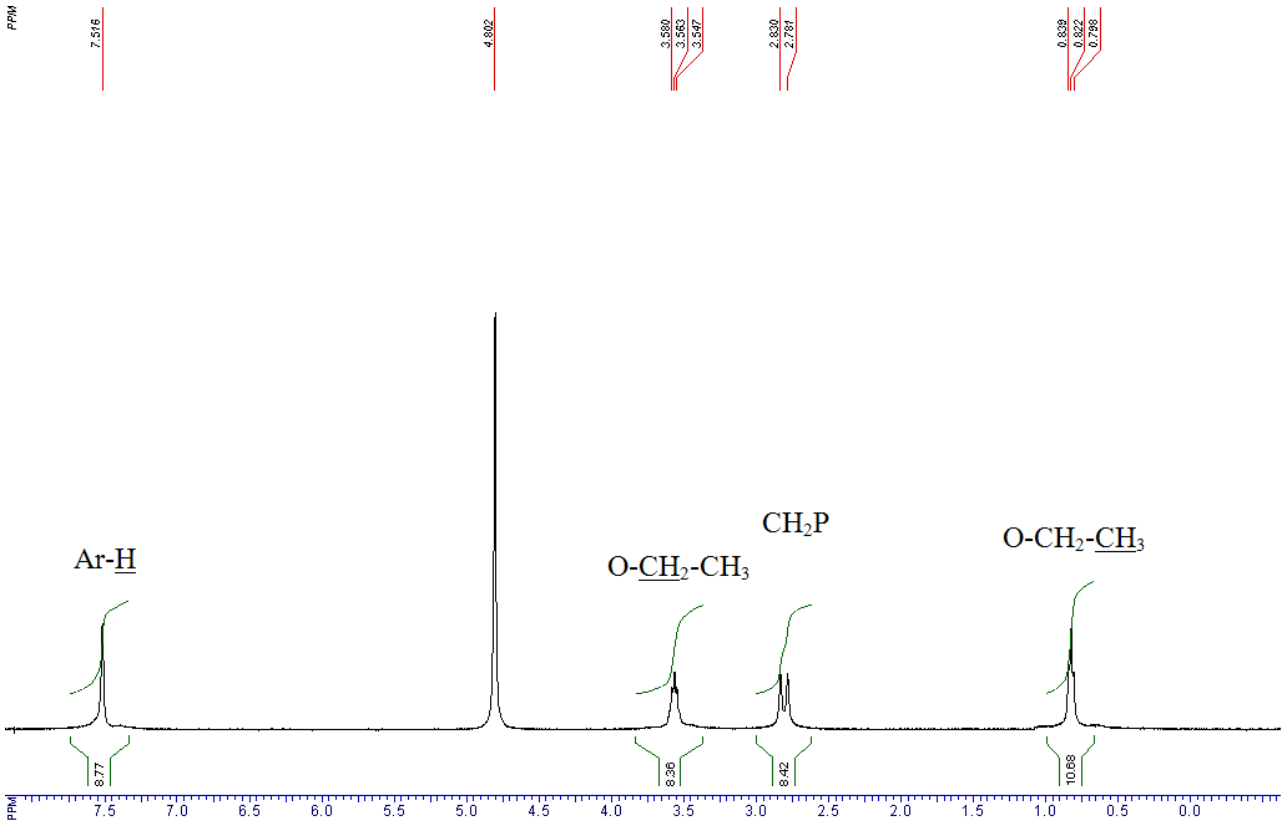


Рис. 2.7. Спектр ^{1}H ЯМР тетралітієвої солі тіакаліксарен фосфонової кислоти **23** (400 МГц, D_2O, 25 ºС).

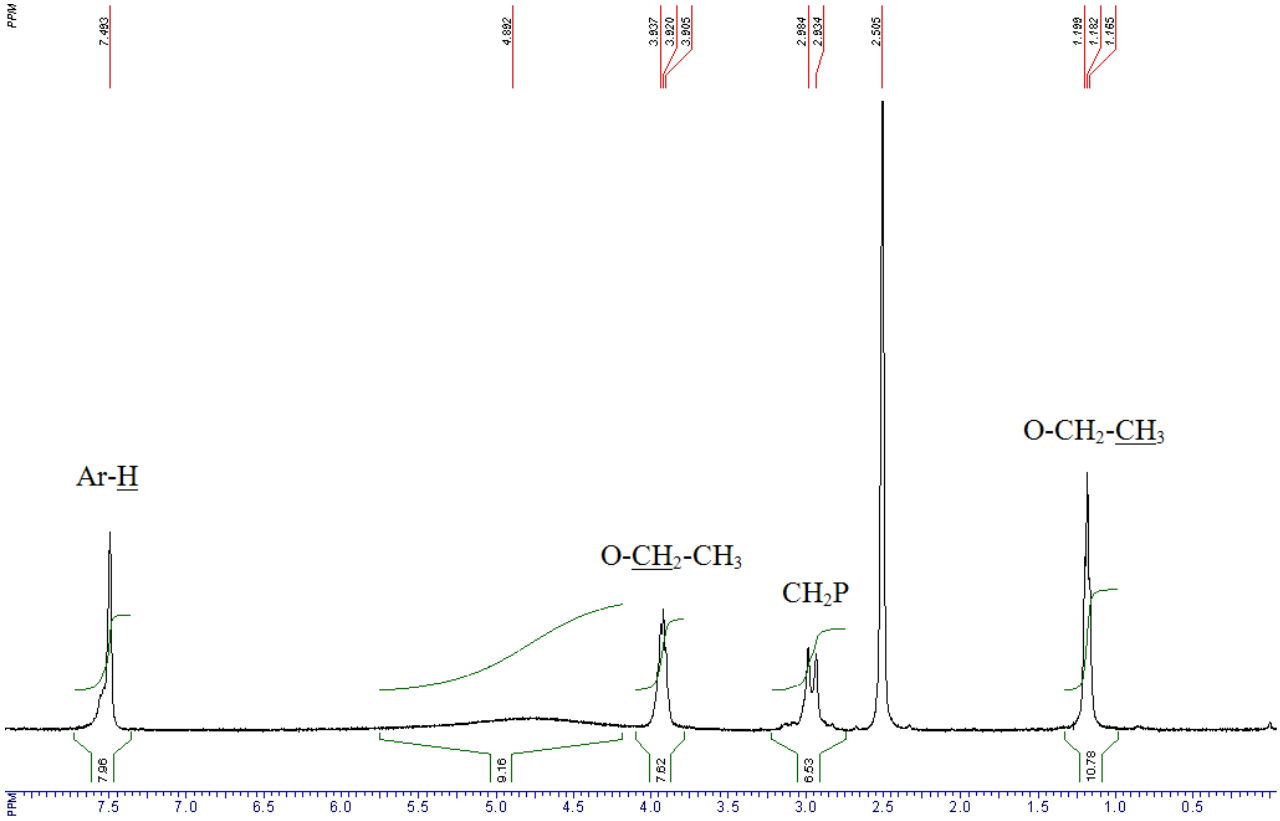


Рис. 2.8. Спектр ^{1}H ЯМР тіакаліксарен фосфонової кислоти **25** (400 МГц, DMSO, 25 ºС).

Конформація *конус* може стабілізуватись системою внутрішньо молекулярних водневих зв’язків між гідроксильними групами нижнього вінця макроциклу. Разом з тим конформацію, *1,3-альтернат* фосфонових та фосфінових кислот можуть стабілізувати внутрішньо молекулярні водневі зв’язки між кислотними групами, розташованими в *пара*-позиціях бензенових кілець макроциклічної платформи. Відносні енергії конформерів кислоти **20** розраховані квантово-хімічним методом M06-2X/6-311G(d,p) [138, 139] за допомогою програми GAUSSIAN09 [140] свідчать, що енергетично вигідною є конформація *конус* (табл. 2.2).

Описані в даному розділіу фосфорильовані тіакаліксарени були використані для розробки сорбентів, хемосенсорів, комплексоутворювачів амінокислот та інгібіторів лужних фосфатаз (розділ 4).

РОЗДІЛ 3

Тіакалікс[4]арени з фосфоровмісними групами на нижньому вінці макроциклу

Введення фосфіноксидних груп на нижній вінець макроциклу дозволяє створити нові високоефективні екстрагенти актиноїдів та лантаноїдів і сенсори для газових аналізаторів. Стратегія селективного введення замісників на нижній вінець дозволяє отримати алкіловані продукти, стабілізовані в конформації *конус* за рахунок внутрішньо молекулярних водневих зв'язків. Також такі сполуки містять комплексоутворюючі центри як введених фосфоровмісних груп так і комплексоутворюючі центри класичної тікакліксаренової платформи, що робить їх привабливими полідентатними лігандами в процесі комплексоутворення.

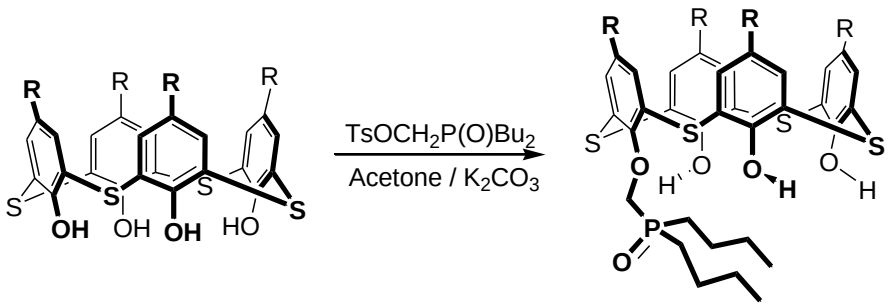
Ведення фосфоровмісних груп було здійснено реакцією алкілування тіакалікс[4]аренів **1**, **2** тозилатом метилолдибутилфосфіноксиду за присутності основи.

3.1 Синтез тіакалікс[4]арен монофосфіноксидів

Тіакаліксарен монофосфіноксиди **27, 28** були отримані алкілуванням по Вільямсону тетрагідрокси тіакалікс[4]аренів **1**, **2** тозилатом метилол-дибутилфосфіноксиду в ацетоні за присутності 5-ти кратного надлишку K_2CO_3. Виходи сполук **27** та **28** складають 85% та 75% (схема 3.1). Тіакаліксарени **27** та **28 –** безбарвні кристалічні речовини добре розчинні в хлороформі та хлористому метилені і погано розчинні в спиртах (крім метанолу) та ацетонітрилі (сполука **27** помірно розчинна). Склад та будову тригідрокситіакалікс[4]аренів **27** та **28** встановлено за допомогою спектроскопії ЯМР, елементного аналізу та рентгеноструктурних досліджень. Монофосфорильовані тіакалікс[4]арени **27** та **28**, завдяки наявності циклічної

системи водневих зв'язків між гідроксильними групами на нижньому вінці макроциклу, зберігають первинну конформацію *конус*, що робить сполуки **27** та **28** перспективними синтонами для здійснення подальших перетворень.

Схема 3.1



1 R = *t*-Bu
2 R = H

27 R = *t*-Bu
28 R = H

У спектрі ПМР сполуки **27** (рис. 3.1) спостерігаються сигнали характеристичних протонів фрагментів O-CH_2P(O)($CH_2CH_2CH_2CH_3$)$_2$: δ 1.00 м.ч., т, CH_2-*CH_3*; δ 1.58 м.ч., м, *CH_2*-CH_3; 1.85 м.ч., м, -*CH_2*-CH_2-CH_3; δ 2.20 м.ч., м, P-CH_2-; δ 2.30 м.ч., м, P-CH_2-; δ 4.88 м.ч., д, O-CH_2-P. Інтегральні інтенсивності даних сигналів вказують, що молекула тіакаліксарену має всього одну фосфіноксидну групу. Арильна область вказує, що сполука **27** має площину симетрії, яка проходить паралельно дистальним незаміщеним ароматичним кільцям макроциклу **27**. Пара дублетів в області [7.19 - 7.67 м.ч.] обумовлена різним просторовим оточенням дистально незаміщених ароматичних кілець. Сигнали –ОН груп в досить слабкому полі [δ 9.34 м.ч.] (рис. 3.1) свідчить про існування тіакаліксарену **27** в конформації *конус*.

Конформація *конус* тригідрокситіакалікс[4]аренів **27** та **28** була встановлена аналізом 2D NOESY спектрів (рис. 3.2, 3.3, 3.4). В NOESY спектрі тіакалікс[4]арену **27** спостерігається просторова взаємодія між ароматичними протонами заміщеного фенольного кільця та двома сусідніми фенольними кільцями (рис. 3.2). Ця взаємодія вказує на однакову просторову орієнтацію трьох ароматичних кілець.

В NOESY спектрі існує слабка просторова взаємодія між *трет*-бутильними замісниками незаміщених фенольних фрагментів (рис. 3.3).

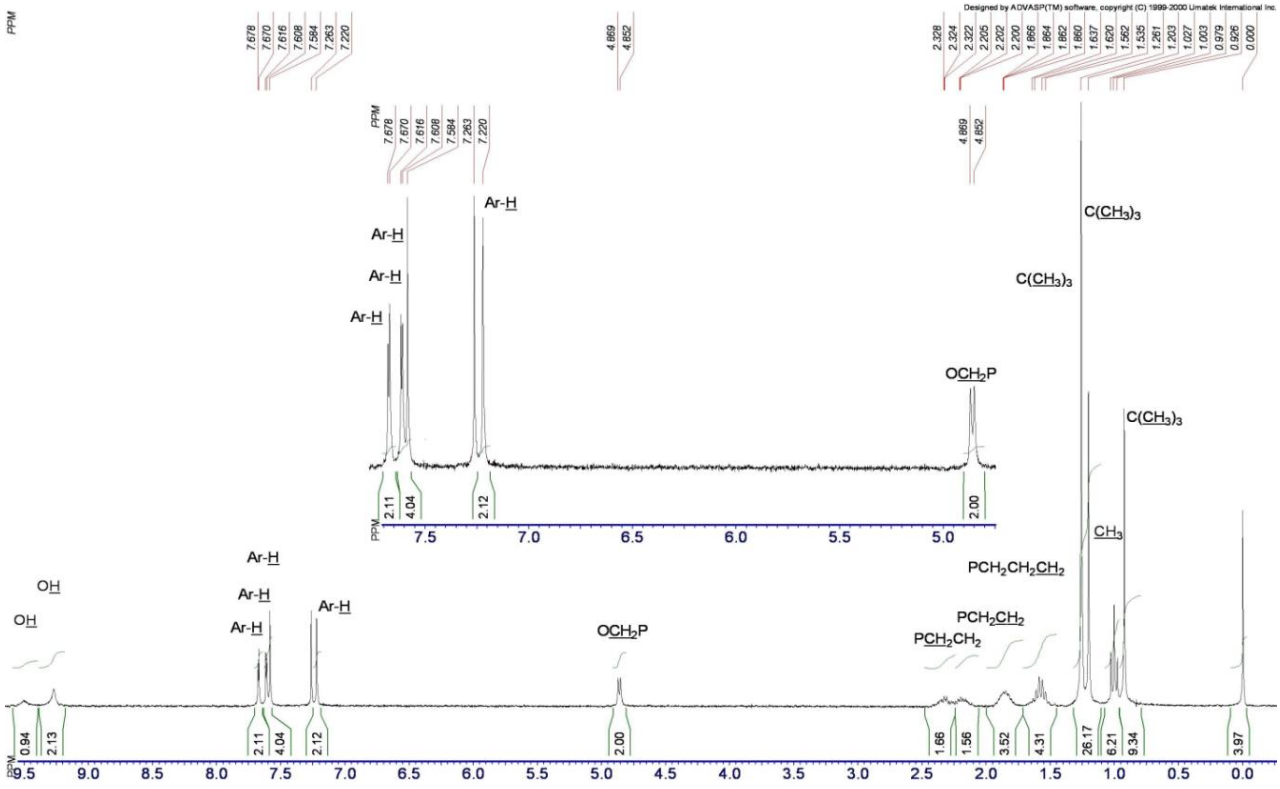


Рис. 3.1. Спектр ^{1}H ЯМР монофосфорильованого тіакалікс[4]арену **27** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

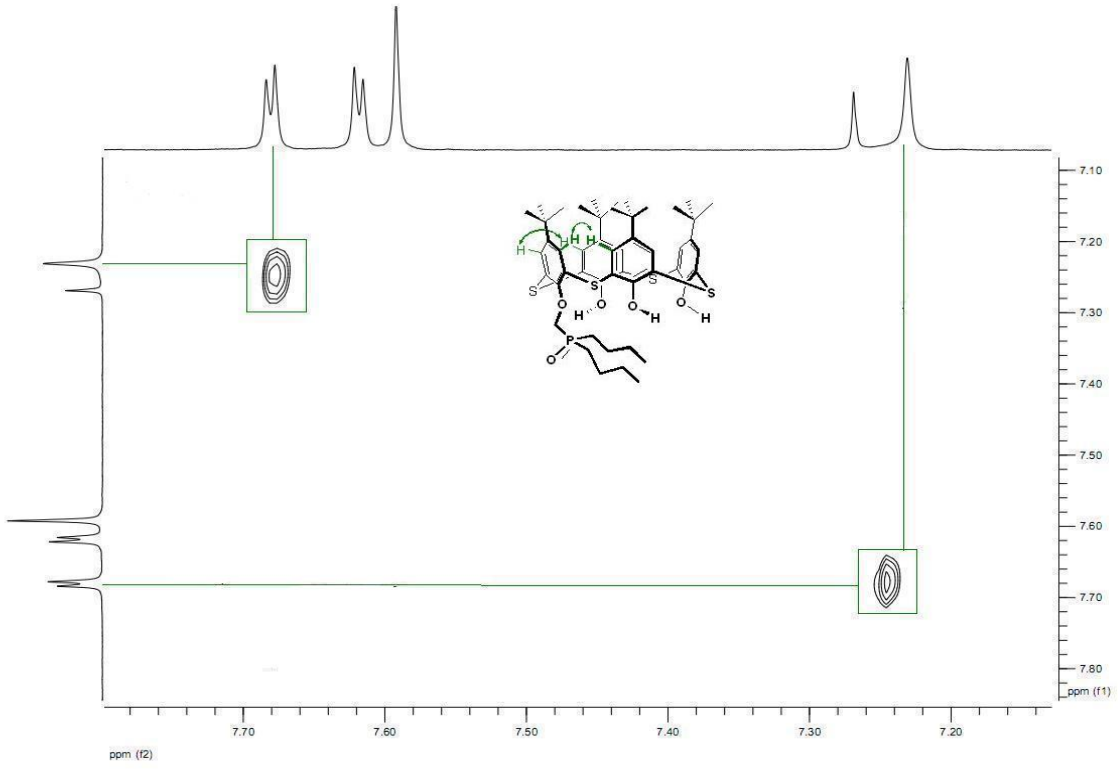


Рис. 3.2. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **27** в області ароматичних протонів (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

Дані крос-піки свідчать, що вільні фенольні кільця також мають однакову просторову орієнтацію. В даному випадку ми можемо стверджувати, що в розчині сполука **27** перебуває у конформації *конус*. На прикладі NOESY спектрів даної сполуки **27** показано можливість підтвердження просторової будови, як прямою взаємодією в просторі ароматичних протонів (рис. 3.2) так і взаємодією *трет*-бутильних замісників (рис. 3.3).

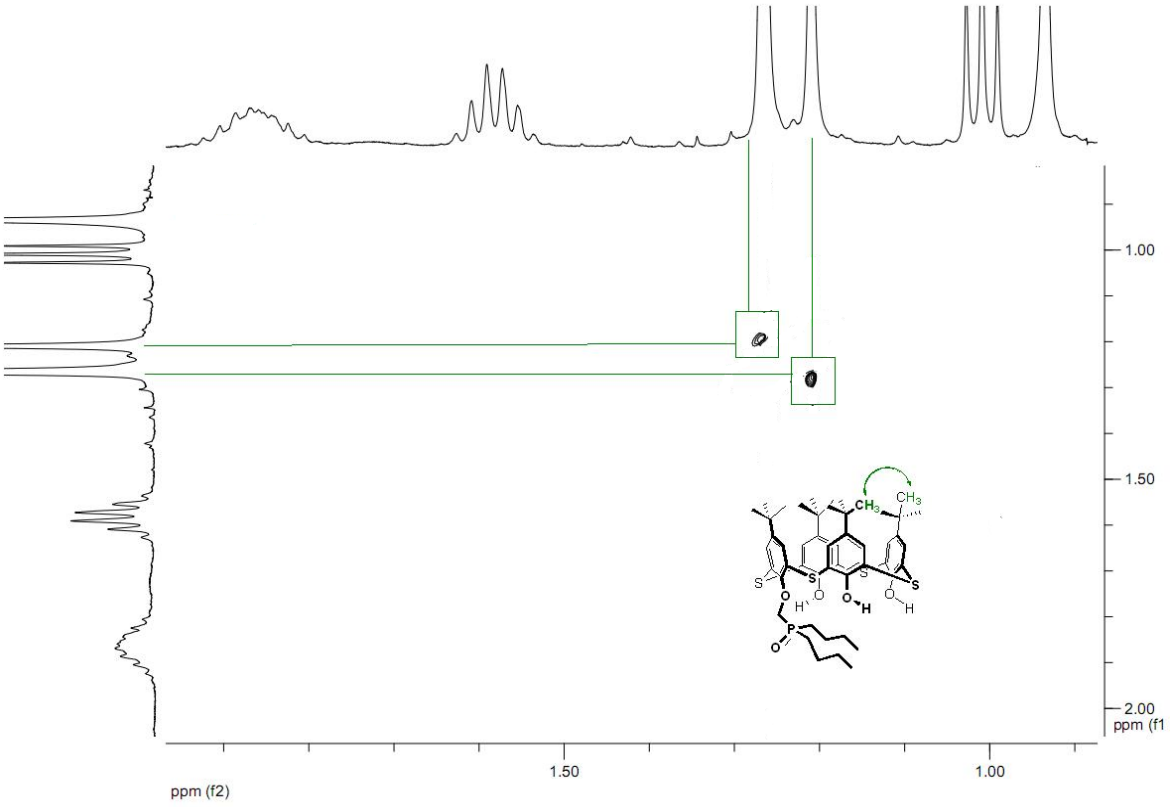


Рис. 3.3. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **27** в області аліфатичних протонів (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

В NOESY спектрі тіакалікс[4]арену **28** спостерігаються крос-піки (рис. 3.4), які відповідають просторовій взаємодії протонів всіх чотирьох ароматичних ядер. Для даної молекули інформації достатньо для того, щоб стверджувати, що сполука **28** перебуває в конформації *конус*.

Більш детальну інформацію про будову монофосфорильованого тіакалікс[4]арену **27** було отримано за допомогою рентгеноструктурних досліджень (рис. 3.5).

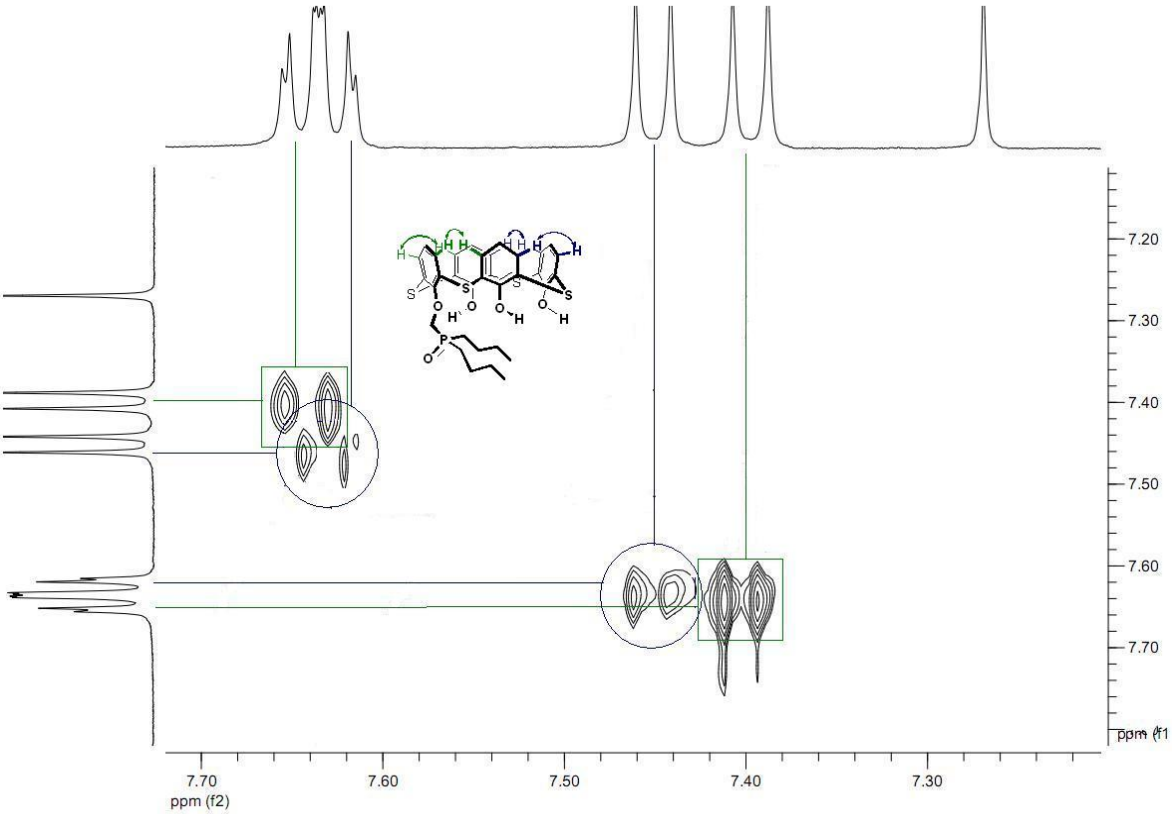


Рис. 3.4. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **28** в області ароматичних протонів (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

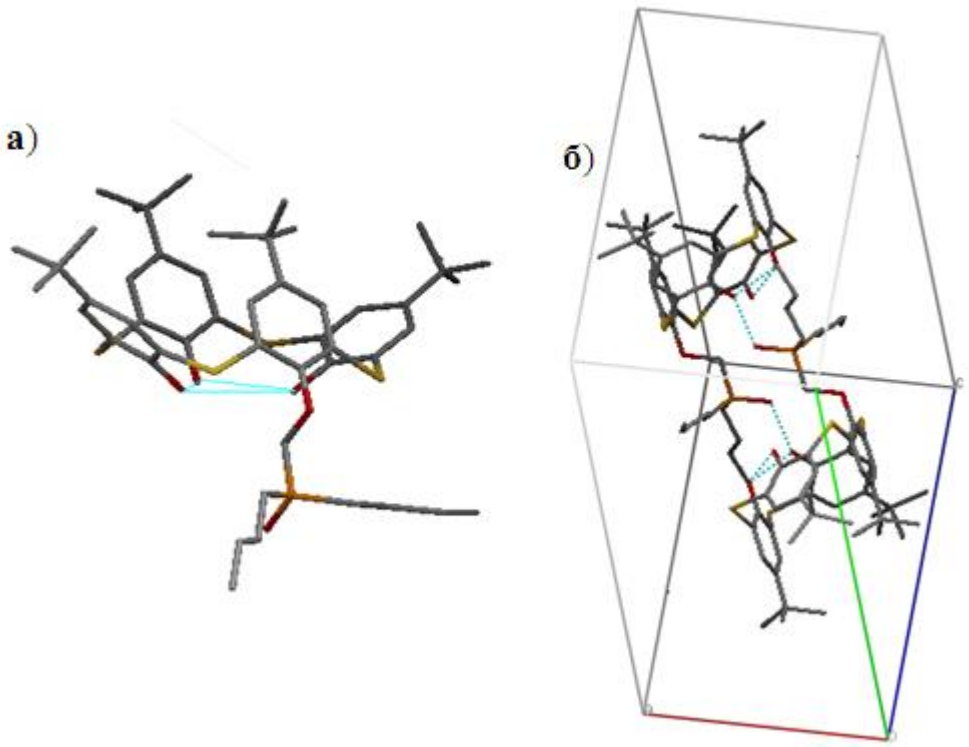


Рис. 3.5. Молекулярна структура тригідрокситіакалікс[4]арену **27** (**а**); Структура димеру-самовключення тіакаліксарену **27** (**б**).

Монокристал тригідрокситіакалікс[4]арену **27** було отримано шляхом перекристалізації з толуолу. Молекула сполуки **27** існує в конформації *конус*. Система водневих зв'язків на нижньому вінці макроциклу (O2-H … O3 H … O 2.03 Å O-H … O 146º и O3-H … O_4 H … O 1.78 Å O-H … O 177º) стабілізує конформацію *сплощений конус* молекули макроциклу.

Третя гідроксильна група в нижньому вінці макроциклу формує досить сильний міжмолекулярний водневий зв'язок з атомом оксигену фосфороксидного фрагменту сусідньої молекули (O4-H … O5' (1-x, 1-y, 1-z) H … O 1.66 Å O-H … O 171º) що приводить до формування димерної структури в кристалі (рис. 3.5).

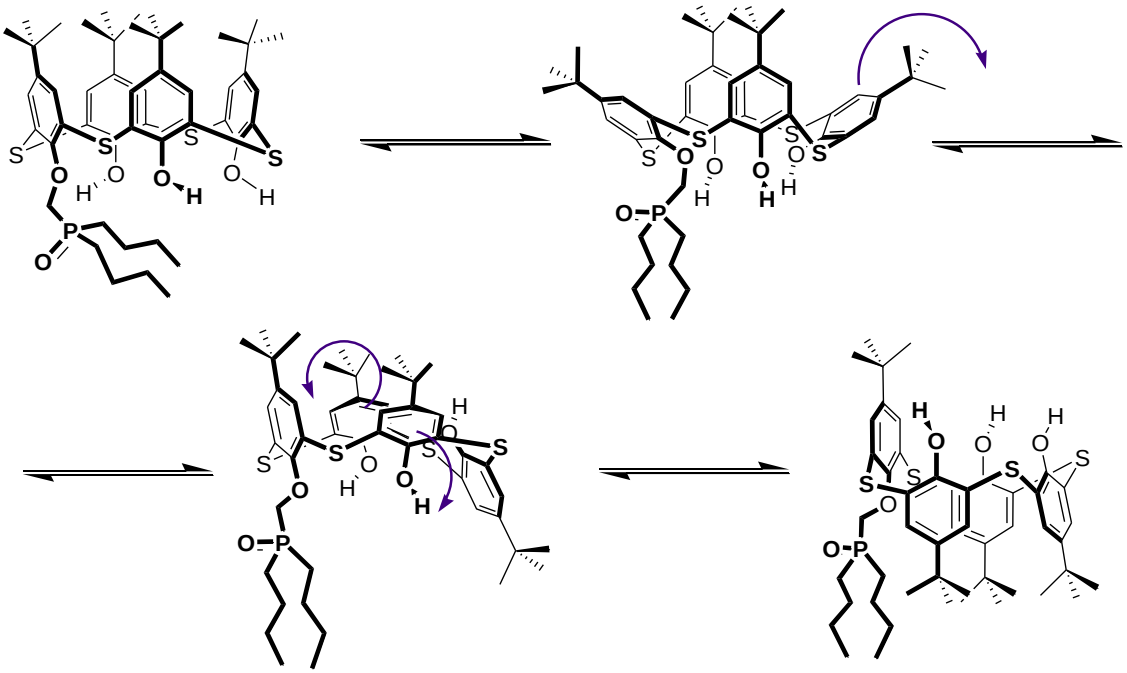
Для визначення природи міжмолекулярних водневих зв'язків в розчинах були досліджені ІЧ спектри монофосфорильованого тіакалікс[4]арену **27** (ν(P=O) тіакалікс[4]арену **27** в чотирьохлористому вуглеці становить 1122 $см^{-1}$). Для порівняння використали ІЧ спектр модельної сполуки $Bu_3P=O$ (в чотирьохлористому вуглеці ν(P=O) становить 1166 $см^{-1}$ [148]). Як відомо при міжмолекулярних взаємодіях з донорами протонів ν(P=O) $Bu_3P=O$ зміщується до низьких частот від 20 $см^{-1}$ (фенол) до 55 $см^{-1}$ (трихлороцтова кислота). Суттєва низькочастотна зміна ν(P=O) для тіакалікс[4]арену **27** становить 44$см^{-1}$ в порівнянні з модельною сполукою та може вказувати на взаємодію фосфорильного кисню з феноксильними протонами на нижньому вінці макроциклу з утворенням водневого зв'язку. При порівнянні ІЧ спектрів тіакалікс[4]арену **1** (ν_{acc} (OH) становить 3280 $см^{-1}$ (CCl_4)) та в тіакалікс[4]арену **27** було зафіксована смуга ν_{acc} (OH), котра зміщена до високих частот на 30 $см^{-1}$ (CCl_4), що свідчить на більш слабші водневі зв'язки за рахунок включення додатково до OH…OH взаємодії, взаємодію P=O…HO. Такі дані можуть вказувати на димерну структуру сполуки **27** в розчині.

У температурному спектрі сполуки **27** (додаток Б) (форма сигналу вирахувана модифікованим рівнянням Блоха для різних температур у випадку, коли за $\delta\nu$ =170 Гц, ν_a =12.5, $\nu_в$ =9.5, Δ= 30 Гц) при температурі 293К

спостерігається зливання піків феноксильних протонів (коалесценція). Дана коалесценція феноксильних протонів свідчить про конформаційний перехід.

Значення енергетичного бар'єру конформаційного переходу (схема 3.2) було знайдено використовуючи МНК (додаток В).

Схема 3.2



Вільна енергія активації конформаційного переходу: *конус – сплощений конус – частковий конус – частковий конус* становить $\Delta G^{\#}$ = 16.93 ккал/моль, яка дещо вища ніж енергія конформаційно мобільних тетразаміщених тіакалікс[4]аренів [149, 150] та нижча ніж енергія класичного тіакалікс[4]арену [123] за рахунок наявності в молекулі сильної протоноакцепторної групи P=O та міжмолекулярного водневого зв'язку.

3.2. Функціоналізація верхнього вінця тіакалікс[4]арену **28**

Заміщення нижнього вінця макроциклічного скелету дає змогу отримати ряд похідних шляхом подальшої селективної функціоналізації їх верхнього вінця. Таким чином можна отримати продукти часткового заміщення, які важко синтезувати іншими методами.

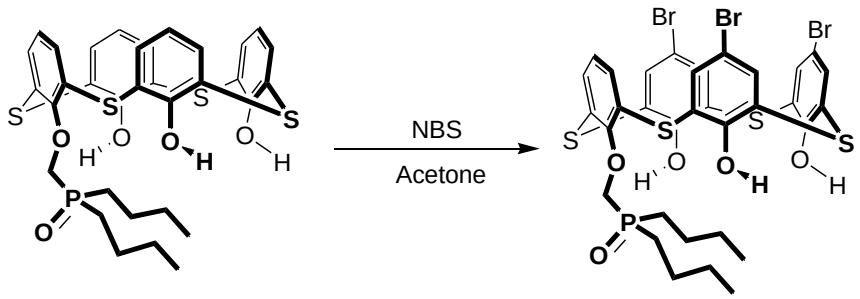
Крім цього для збільшення кислотності гідроксильних груп, які можуть виступати як іонообмінні елементи при комплексоутворенні з катіонами

металів, була проведена функціоналізація фенольних кілець тригідрокситіакалікс[4]арену **28** атомами брому та нітро групами.

3.2.1 Бромування тригідрокситіакалікс[4]арену **28**

Регіоселективним бромуванням тригідрокситіакалікс[4]арену **28** N-бромсукцинімідом в ацетоні був отриманий трибромтіакаліксарен **29** з виходом 87% (схема 3.3). Трибром-тригідрокситіакалікс[4]арен **29** кристалізується безпосередньо з реакційної суміші і не потребує додаткової очистки. Сполука **29** являє собою безбарвну кристалічну речовину, добре розчинну в неполярних органічних розчинниках ($CHCl_3$, CH_2Cl_2 та ін.) та малорозчинну в спиртах чи ацетонітрилі.

Схема 3.3



28 **29**

Будову та склад трибромпохідного **29** встановлено методами спектроскопії ЯМР та елементного аналізу. По аналогії з вихідним тригідрокситіакалікс[4]ареном **28** можна припустити, що трибром-тригідрокситіакалікс[4]арен **28** існує в конформації *конус* завдяки формуванню системи водневих зв'язків між гідроксильними групами на нижньому вінці макроциклу.

В спектрі ПМР сполуки **29** (рис. 3.6) спостерігається набір сигналів [δ 0.95 м.ч., т, CH_2-*CH_3*; δ 1.48 м.ч., м, *CH_2*-CH_3), δ 1.74 м.ч., м, -*CH_2*-CH_2-CH_3; δ 2.16 м.ч., м, P-CH_2-; δ 4.98 м.ч., д, O-CH_2-P; δ 6.75 м.ч., т, *H-аром.*; δ 7.11 м .ч., д, *H-аром.*; δ 7.48 м.ч., м, *H-аром.*; δ 7.57 м.ч., м, *H-аром.*; δ 7.62 м.ч., м, *H-аром.*], що вказує на проходження регіоселективного бромування.

Присутність сигналів –ОН груп [δ 9.00 м.ч.] в досить слабкому полі дає можливість зробити припущення, відносно існування тіакаліксарену **29** в конформації *конус*.

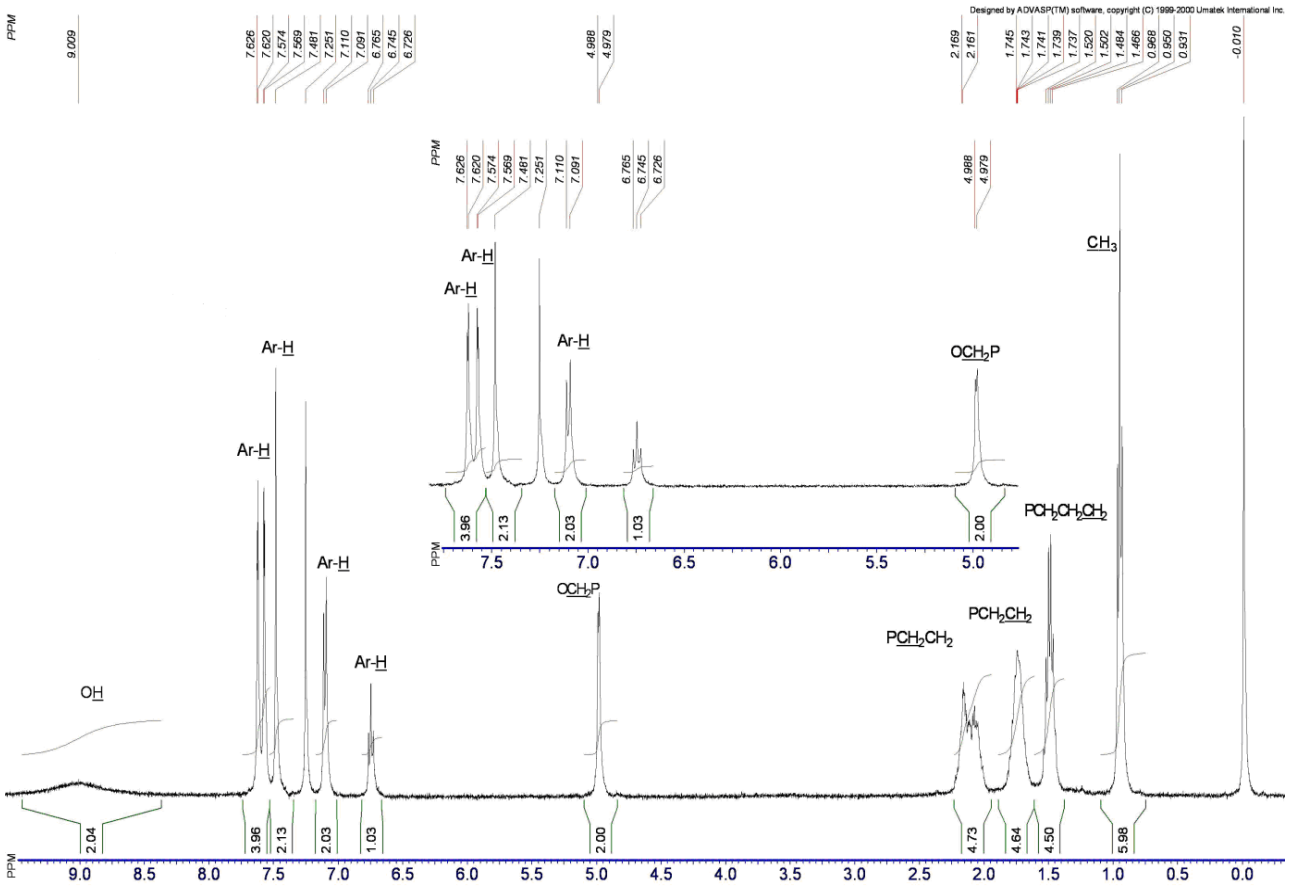


Рис. 3.6. Спектр ^{1}H ЯМР трибромотіакалікс[4]арену **29** (400 МГц, $CDCl_3$, **25** ºС).

В 2D NOESY спектрі сполуки **29** не спостерігається просторової взаємодії, оскільки протони незаміщених фенольних кілець в спектрі мають близькі хімічні зсуви, внаслідок чого відбувається потрапляння відповідних крос-піків в область поглинання.

Конформацію тіакаліксарену **29** було встановлено за допомогою рентгеноструктурних досліджень (рис. 3.7).

Монокристал тригідрокситіакалікс[4]арену **29** було отримано шляхом перекристалізації з толуолу. Система водневих зв’язків на нижньому вінці макроциклу стабілізує конформацію *сплощений конус* молекули макроциклу.

Третя гідроксильна група в нижньому вінці макроциклу формує досить сильний міжмолекулярний водневий зв’язок з атомом оксигену фосфороксидного фрагменту сусідньої молекули (рис. 3.7).

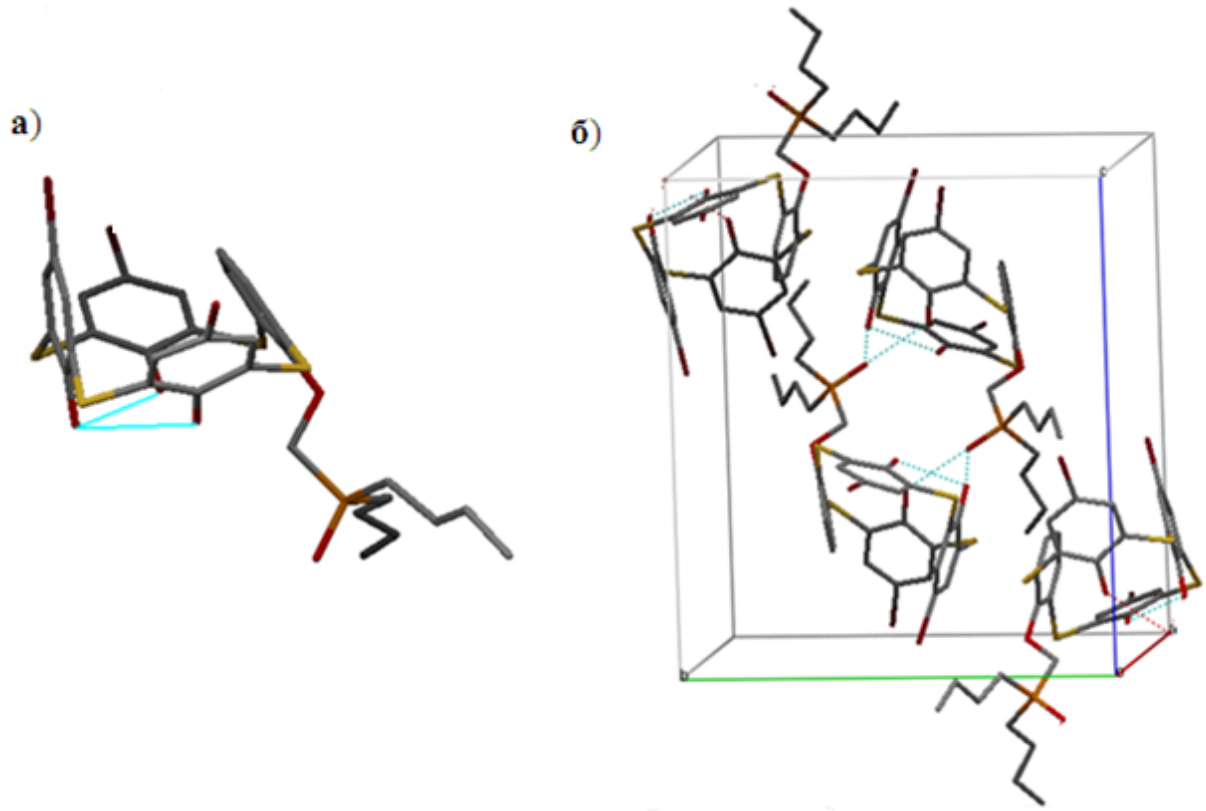


Рис. 3.7. Молекулярна структура тетрадецилокситіакалікс[4]арену **29** (**а**); кристалічна упаковка (**б**).

Виходячи зі сполуки **29,** можуть бути отримані різні функціональні похідні тіакаліксарену шляхом заміщення атомів брому нуклеофільними реагентами в умовах металокомплексного каталізу.

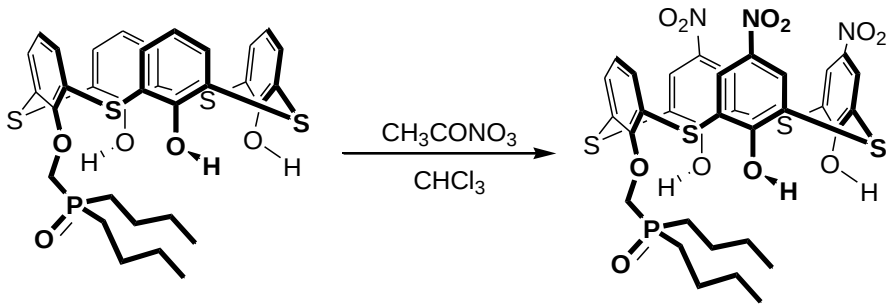
3.2.2 Нітрування тригідрокситіакалікс[4]арену **28**

Тринітро-тригідрокситіакалікс[4]арен **30** був отриманий з виходом 85% реакцією сполуки **28** з нітруючим реагентом – ацетилнітратом (схема 3.4). Реакція триває 24 години при кімнатній температурі.

Тринітро-тригідрокситіакалікс[4]арен являє собою кристалічну речовину світло-жовтого кольору, добре розчинну як в полярних (ДМСО,

ДМФА), так і в неполярних органічних розчинниках ($CHCl_3$, CH_2Cl_2). Будову тринітропохідного **30** встановлено методами спектроскопії ЯМР.

Схема 3.4



28 **30**

В спектрі ПМР сполуки **30** (рис. 3.8) спостерігається набір сигналів [δ 0.79 м.ч., т, CH_2-*CH_3*; δ 1.29 м.ч., м, *CH_2*-CH_3; δ 1.67 м.ч., м, -*CH_2*-CH_2-CH_3; δ 2.12 м.ч., м, P-CH_2; δ 2.49 м.ч., м, P-CH_2; δ 4.46 м.ч., д, O-CH_2-P; δ 6.45 м.ч., т, *H-аром.*; δ 7.06 м.ч., д, *H-аром.*; δ 7.55 м.ч., м, *H-аром.*], що вказує на проходження регіоселективного нітрування.

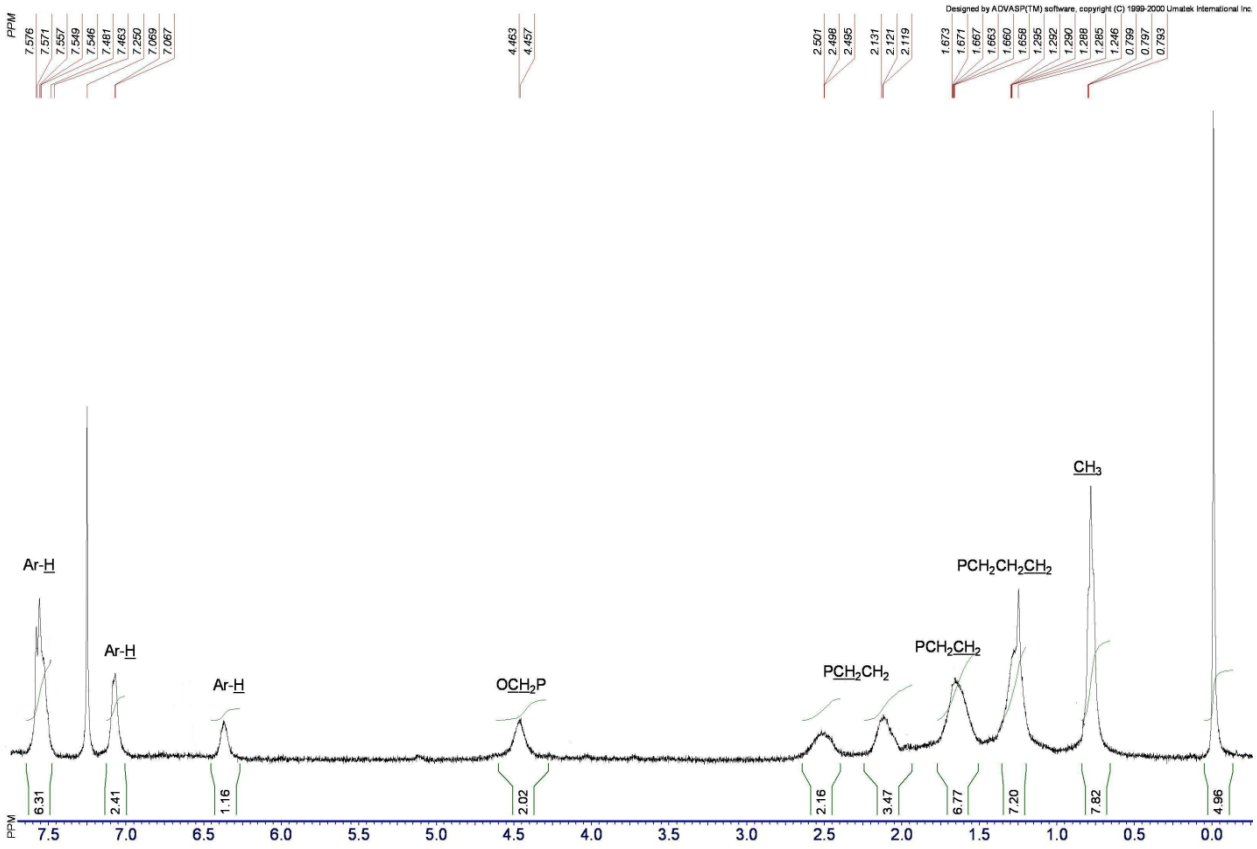


Рис. 3.8. Спектр ^{1}H ЯМР тринітротіакалікс[4]арену **30** (300 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

Можна припустити, що тринітро-тригідрокситіакалікс[4]арен **30** існує в конформації *конус* завдяки формуванню системи водневих зв'язків між гідроксильними групами на нижньому вінці макроциклу.

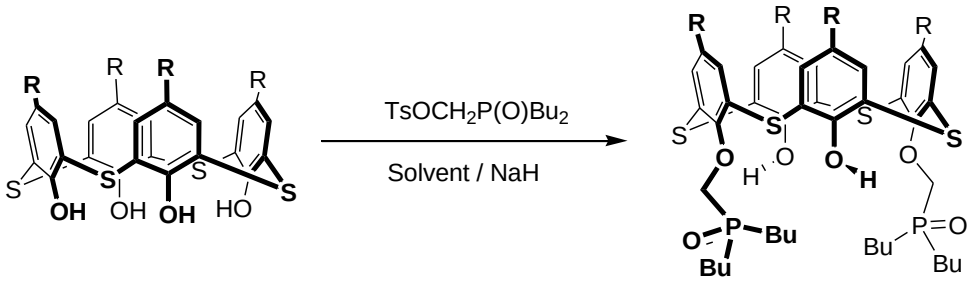
3.3 Синтез тіакалікс[4]арен дифосфіноксидів

Провести реакцію диалкілування тозилатом метиломдибутил-фосфіноксиду тіакалікс[4]аренів **1** та **2** в м'яких умовах (K_2CO_3/CH_3CN, K_2CO_3 /ДМФА) не вдалося.

Диалкіловані тіакалікс[4]аренів **31** та **32** вдалося отримати з виходами – 95% та 80% відповідно при проведенні реакції в толуолі (для сполуки **31**) або тетрагідрофурані (для сполуки **32**) за наявності 2.2 моля гідриду натрію (схема 3.5). Сполуки **31** та **32** є безбарвними кристалічними речовинами, добре розчинними в неполярних органічних розчинниках ($CHCl_3$, CH_2Cl_2, бензолі, толуолі та ін.) та малорозчинні в спиртах, гексані.

При проведенні реакції діалкілування тіакалікс[4]арену **2** за умов толуол/NaH була отримана сполука **28** з виходом 77%. При заміні розчинника на ТГФ відбулося дистальне заміщення, що дало можливість отримати сполуку **32**. Проводячи поточний спектральний контроль реакції діалкілування тіакалікс[4]арену **2** тозилатом метилолдибутилфосфіноксиду по ^{31}P ЯМР, було вивчено стадії процесу дистального заміщення (рис. 3.9).

Схема 3.5



1 R = Bu-t
2 R = H

31 R = *t*-Bu
32 R = H

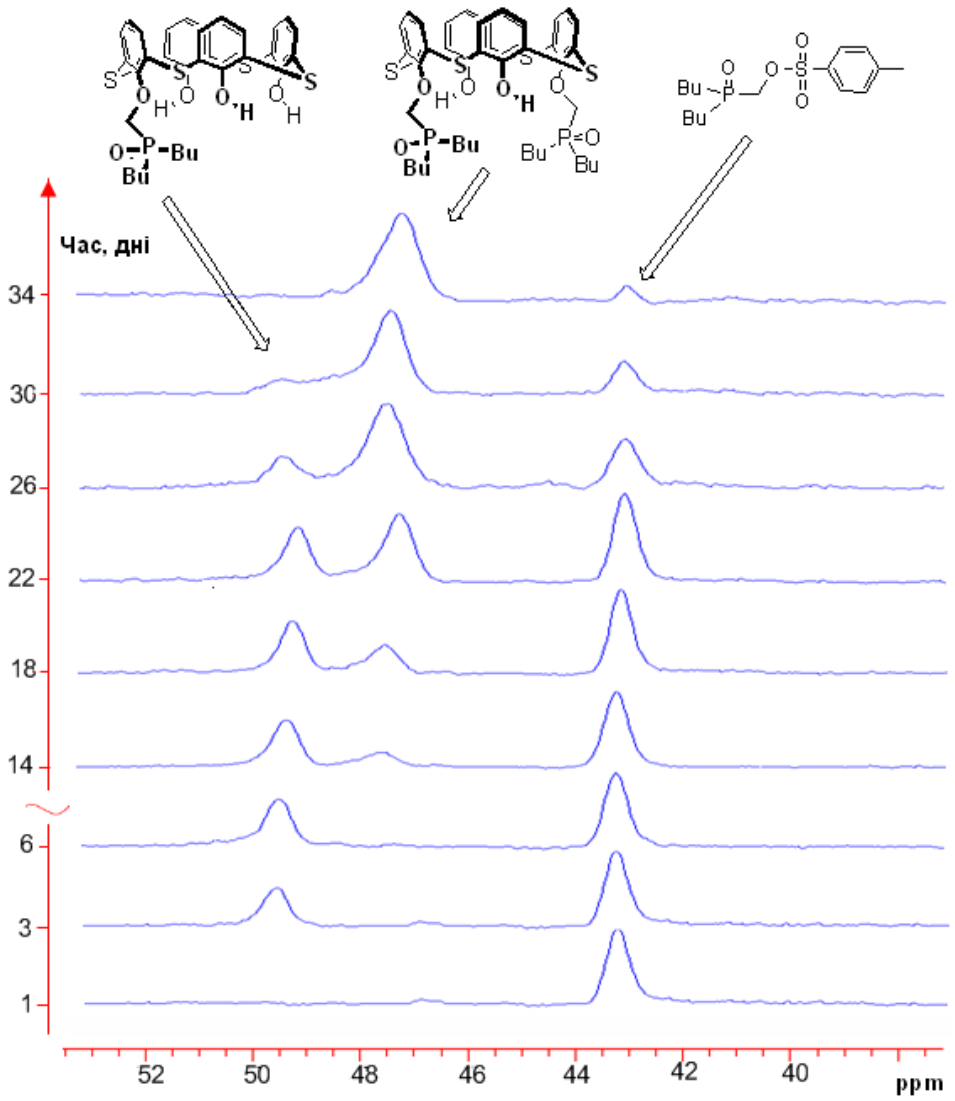
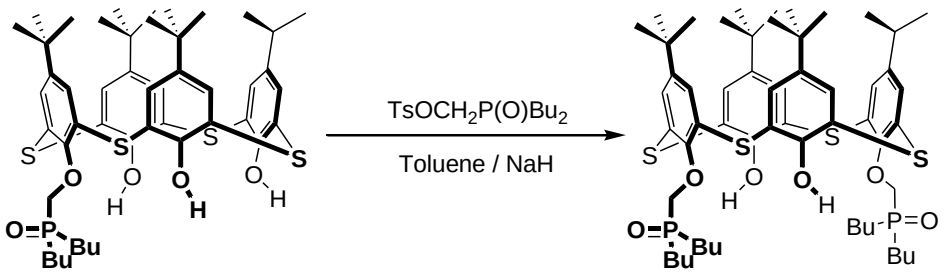


Рис. 3.9. Спектральний контроль реакції діалкілування тіакалікс[4]арену **32** тозилатом метилолдибутилфосфіноксиду по ^{31}P ЯМР.

Як видно з рисунку 3.9, в момент змішування вихідних сполук, спостерігаємо тільки один пік в спектрі ^{31}P [δ 43.25 м.ч.], який відповідає тозилату метилолдибутилфосфіноксиду. Через 72 години з'являється пік [δ 49.55 м.ч.], який свідчить про утворення тригідрокситіакалікс[4]арену **28**. Був зроблений аналіз ^{1}H ЯМР спектру, який підтвердив утворення сполуки **28**. Через 14 днів почав з’явився пік [δ 47.62 м.ч.], що відповідає утворенню дигідрокситіакалікс[4]арену **32.** При подальшому контролі ми спостерігаємо зменшення кількості алкілуючого реагенту та сполуки **28** і збільшення в реакційній масі сполуки **32** (рис. 3.9).

Для підтвердження регіоселективного 1,3-дизаміщення тіакаліксаренової платформи був проведений синтез сполуки **31** виходячи з моноалкілованого тіакаліксарену **27** (схема 3.6).

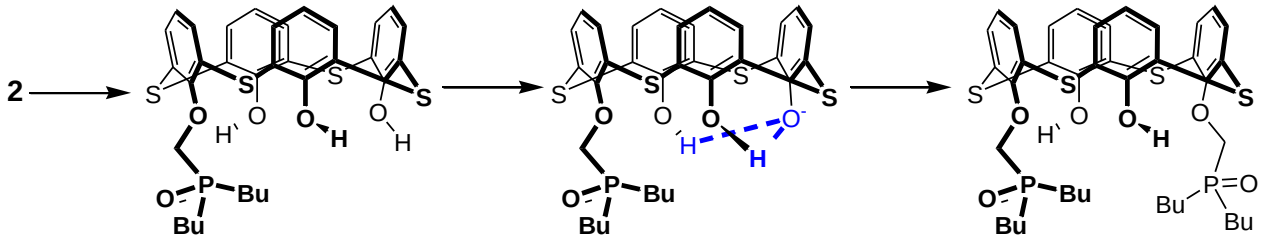
Схема 3.6



27 **31**

Вихід сполуки **31** складає 80%. Таким чином, можна зробити припущення, що регіоселективне 1,3-дизаміщення, так як і у випадку каліксаренів [151], відбувається через стадію утворення монозаміщенного тіакалік[4]арену **28** (схема 3.7), котрий з гідридом натрію утворює моноаніон **A**, стабілізований двома водневими зв'язками з сусідніми гідроксигрупами, що в свою чергу дає можливість збереження початкової конформації *конус*.

Схема 3.7



28 **A** **32**

Склад та будову дигідрокситіакалікс[4]аренів **31** та **32** встановлено за допомогою спектроскопії ЯМР, елементного аналізу.

В спектрі ПМР 1,3-діалкілтіакалікс[4]арену **31** присутні сигнали двох пар нееквівалентних ароматичних кілець [δ 6.93 м.ч. – δ 7.68 м.ч.] з співвідношенням 1:1 та сигнали, котрі відповідають нееквівалентним *трет*-бутильним групам [δ 0.79 м.ч. – δ 1.34 м.ч.] (рис. 3.10). Даний ПМР спектр сполуки **31** вказує на проходження реакції діалкілування та симетричну будову молекули.

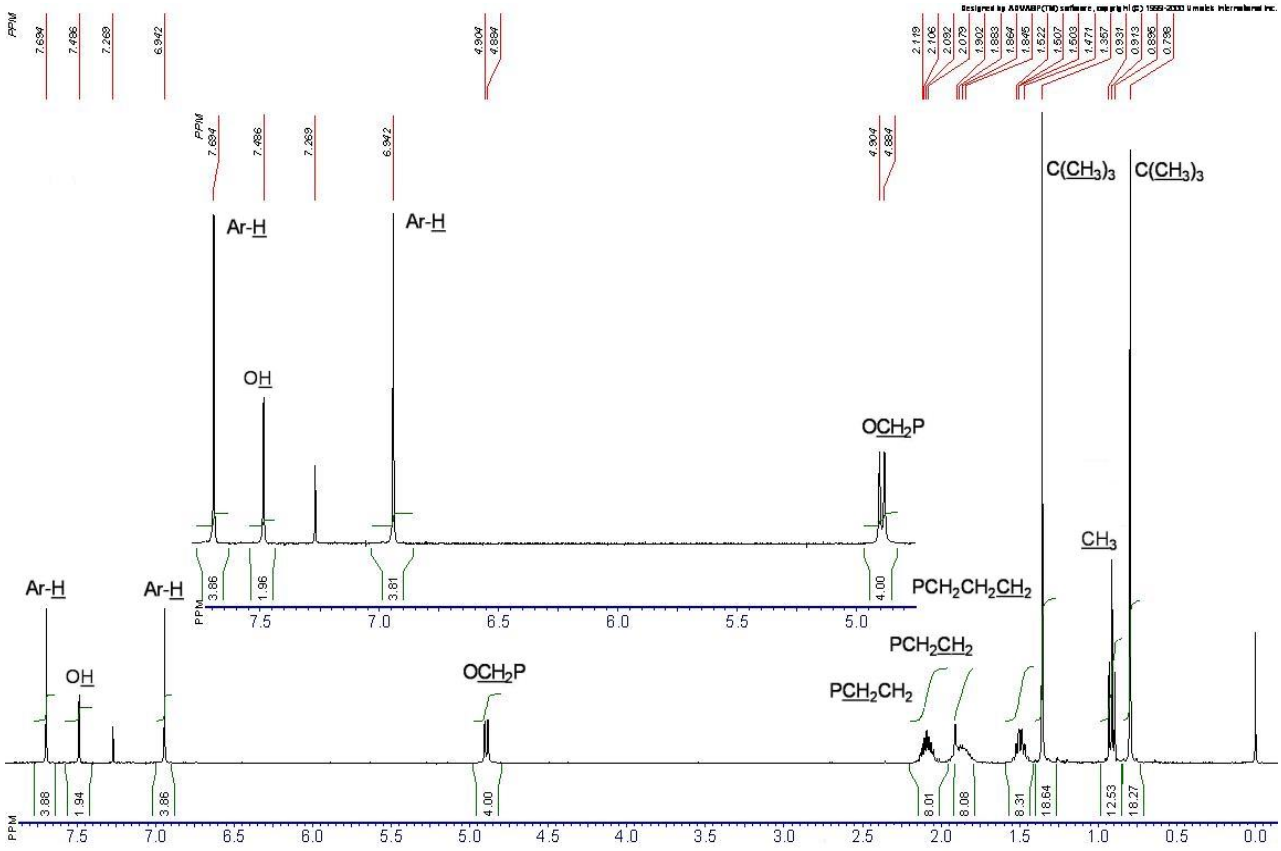


Рис. 3.10. Спектр ^{1}H ЯМР дигідрокситіакалікс[4]арену **31** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

Просторова будова тіакалікс[4]арену **31** встановлена 2D NOESY спектрами (рис. 3.11, 3.12). На 2D NOESY спектрі (рис. 3.11) спостерігається просторова взаємодія між протонами нееквівалентних ароматичних кілець, яка вказує на конформацію сполуки **31**– *конус*. На рис. 3.12 показаний кроспік між протонами –ОН та O-CH_2P(O)($CH_2CH_2CH_2CH_3$)$_2$ груп, який ще раз підтверджує конформацію *конус*.

Просторову будова тіакалікс[4]арену **32** встановлена 2D NOESY спектрами (рис. 3.13, 3.14). На 2D NOESY спектрі (рис. 3.13) спостерігається просторова взаємодія між протонами нееквівалентних ароматичних кілець, яка вказує на конформацію сполуки **32** – *конус*. На рис. 3.14 показаний кроспік між протонами –ОН та O-CH_2P(O)($CH_2CH_2CH_2CH_3$)$_2$ груп, який ще раз підтверджує конформацію *конус*.

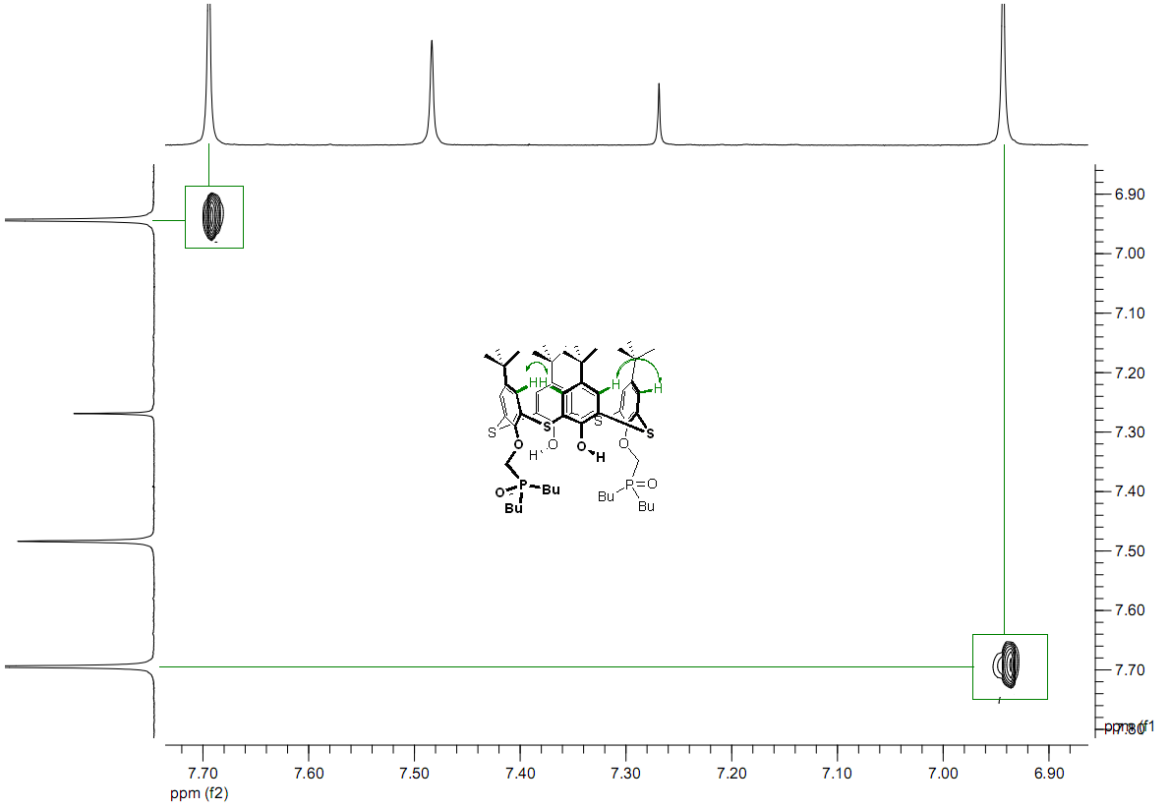


Рис. 3.11. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **31** в області ароматичних протонів (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

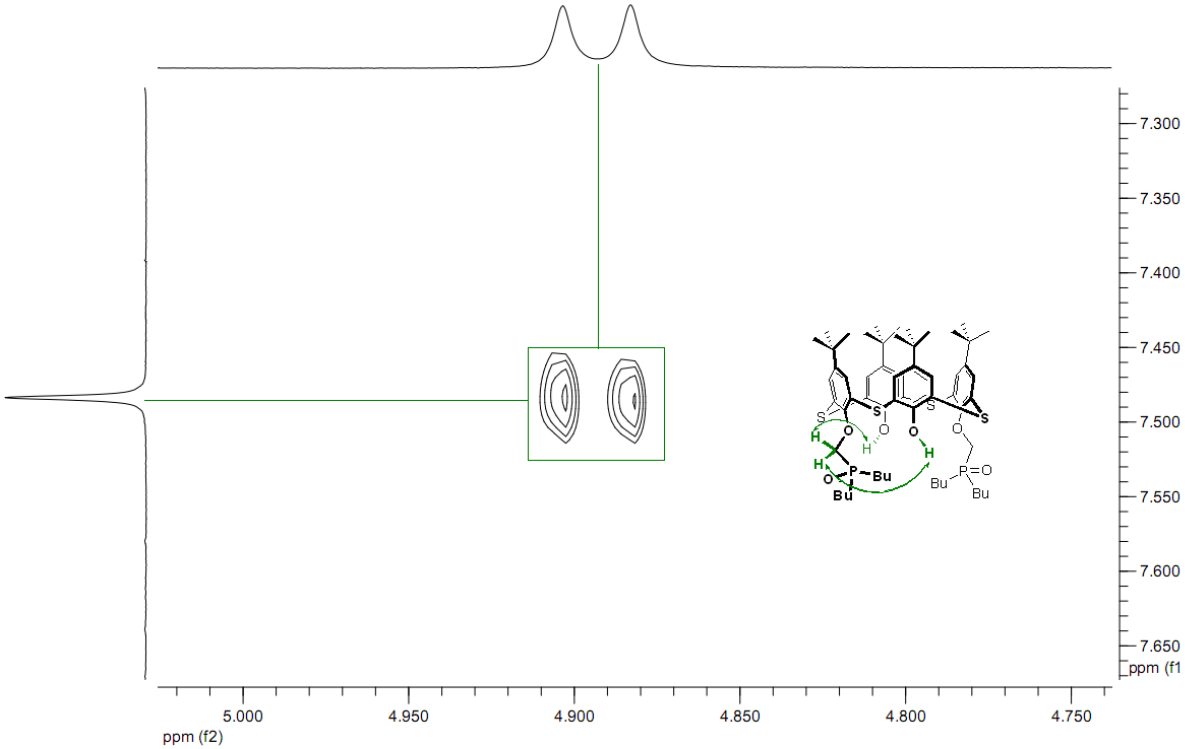


Рис. 3.12. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **31** з крос-піками між протонами ОН та O-CH_2P(O)($CH_2CH_2CH_2CH_3$)$_2$ груп (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

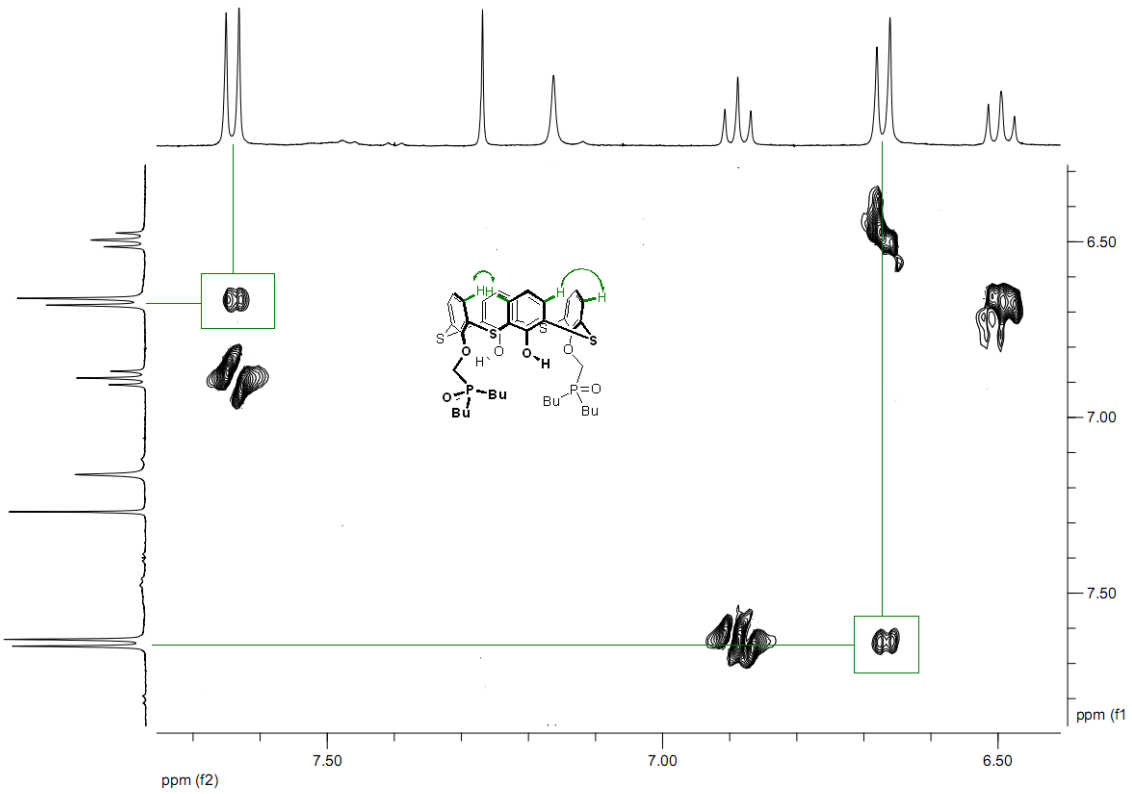


Рис. 3.13. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **32** в області ароматичних протонів (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

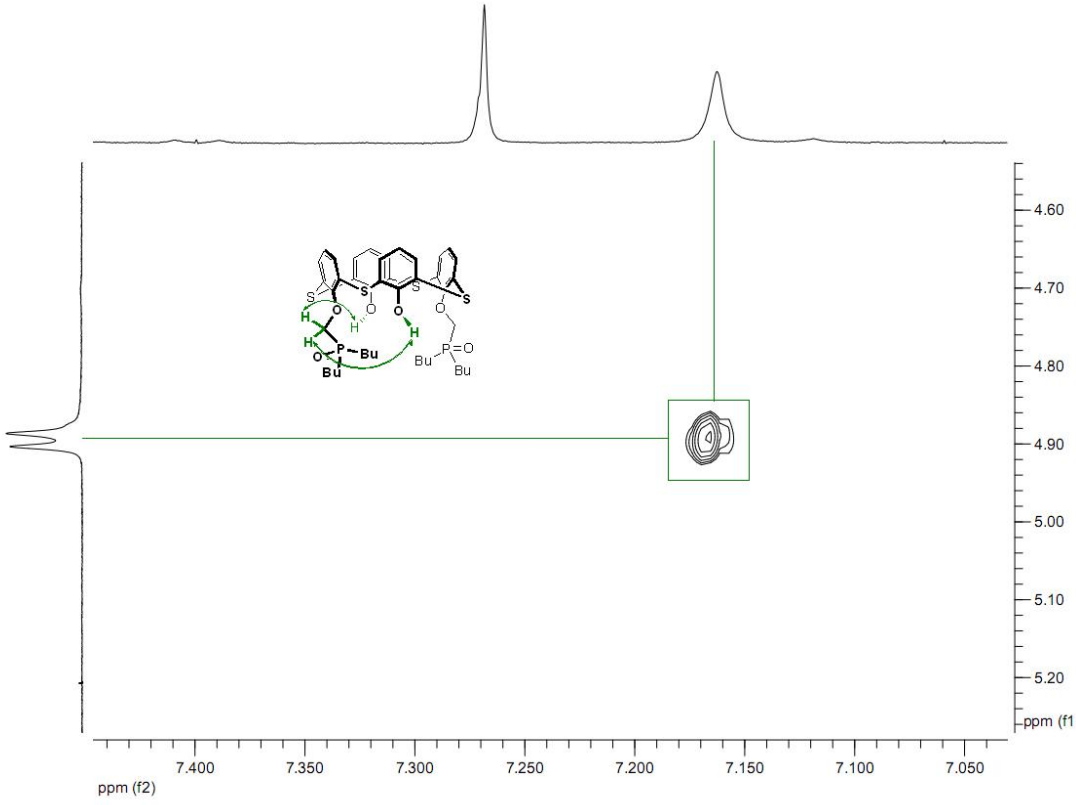
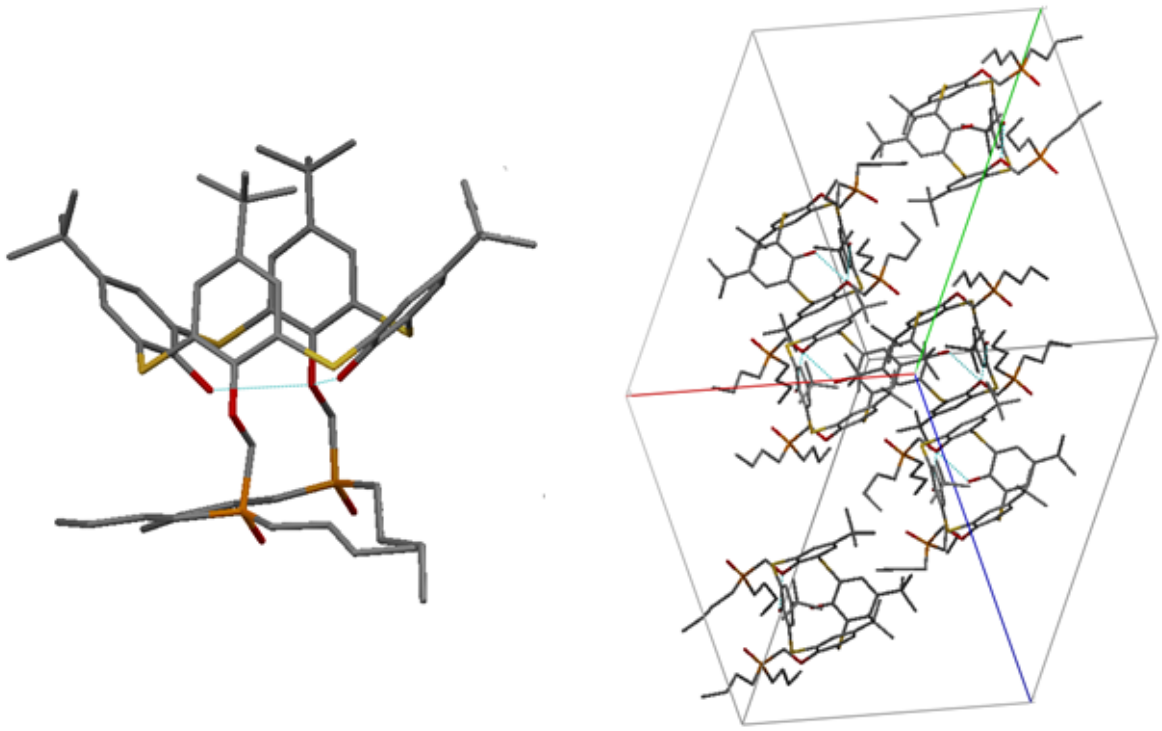


Рис. 3.14. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **32** з крос-піками між протонами ОН та O-CH_2P(O)($CH_2CH_2CH_2CH_3$)$_2$ груп (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

Монокристал тригідрокситіакалікс[4]арену **31** було отримано шляхом перекристалізації з етанолу. Система водневих зв'язків на нижньому вінці макроциклу стабілізує конформацію *сплощений конус* молекули макроциклу (рис. 3.15).



а) **б)**

Рис. 3.15. Молекулярна структура дигідрокситіакалікс[4]арену **31** (**а**). Структура упаковки тіакаліксарену **31** в кристалі (**б**).

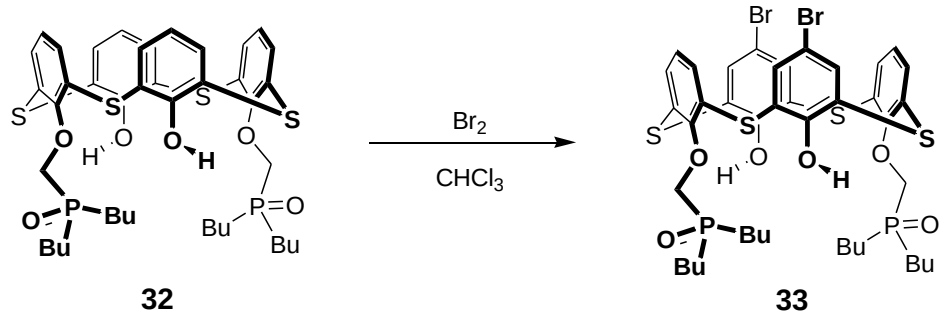
3.4 Функціоналізація верхнього вінця тіакалікс[4]арену **32**

Як і у випадку сполуки **28**, заміщення нижнього вінця макроциклічного скелету дає змогу отримати ряд похідних на основі тіакалікс[4]арену **32** шляхом подальшої селективної функціоналізації їх верхнього вінця. Таким чином можна отримати продукти часткового заміщення, які важко синтезувати іншими методами. Для збільшення кислотності гідроксильних груп, які можуть виступати як іонообмінні елементи при комплексоутворенні з катіонами металів, була проведена функціоналізація фенольних кілець дигідрокситіакалікс[4]арену **32** атомами брому.

3.4.1 Бромування дигідрокситіакалікс[4]арену **32**

Регіоселективним бромуванням дигідрокситіакалікс[4]арену **32** бромом в хлороформі був отриманий дибромтіакаліксарен **33** з виходом 85% (схема 3.8). Слід відмітити, що використання систем N-бромсукцинімід/ацетон, DBDMH/ДМФА дають вихід близький до теоретичного. Сполука **33** являє собою безбарвну кристалічну речовину, добре розчинну в неполярних та полярних органічних розчинниках ($CHCl_3$, CH_2Cl_2, ДМФА, ДМСО та ін.).

Схема 3.8



Будову та склад дибромпохідного **33** встановлено методами спектроскопії ЯМР та елементного аналізу. По аналогії з вихідним дигідрокситіакалікс[4]ареном **32** дибром-дигідрокситіакалікс[4]арен **33** існує в конформації *конус* завдяки формуванню системи водневих зв'язків між гідроксильними групами на нижньому вінці макроциклу.

В спектрі ПМР сполуки **33** (рис. 3.16) спостерігається набір сигналів [δ 0.94 м.ч., т, CH_2-*CH_3*; δ 1.50 м.ч., м, *CH_2*-CH_3; δ 1.79 м.ч., м, -*CH_2*-CH_2-CH_3; δ 2.06 м.ч., м, P-CH_2-; δ 5.06 м.ч., д, O-CH_2-P; δ 6.53 м.ч., т, *H-аром.*; δ 6.67 м.ч., д, *H-аром.*; δ 7.75 м.ч., с, *H-аром.*], що вказує на проходження регіоселективного бромування. Присутність сигналів –ОН груп [δ 8.37 м.ч.] в досить слабкому дає можливість зробити припущення, відносно існування тіакаліксарену **33** в конформації *конус*.

Просторову будова тіакалікс[4]арену **33** встановлена 2D NOESY спектром (рис. 3.17). На 2D NOESY спектрі спостерігається просторова

взаємодія між протонами нееквівалентних ароматичних кілець, яка вказує на конформацію сполуки **33** – *конус*.

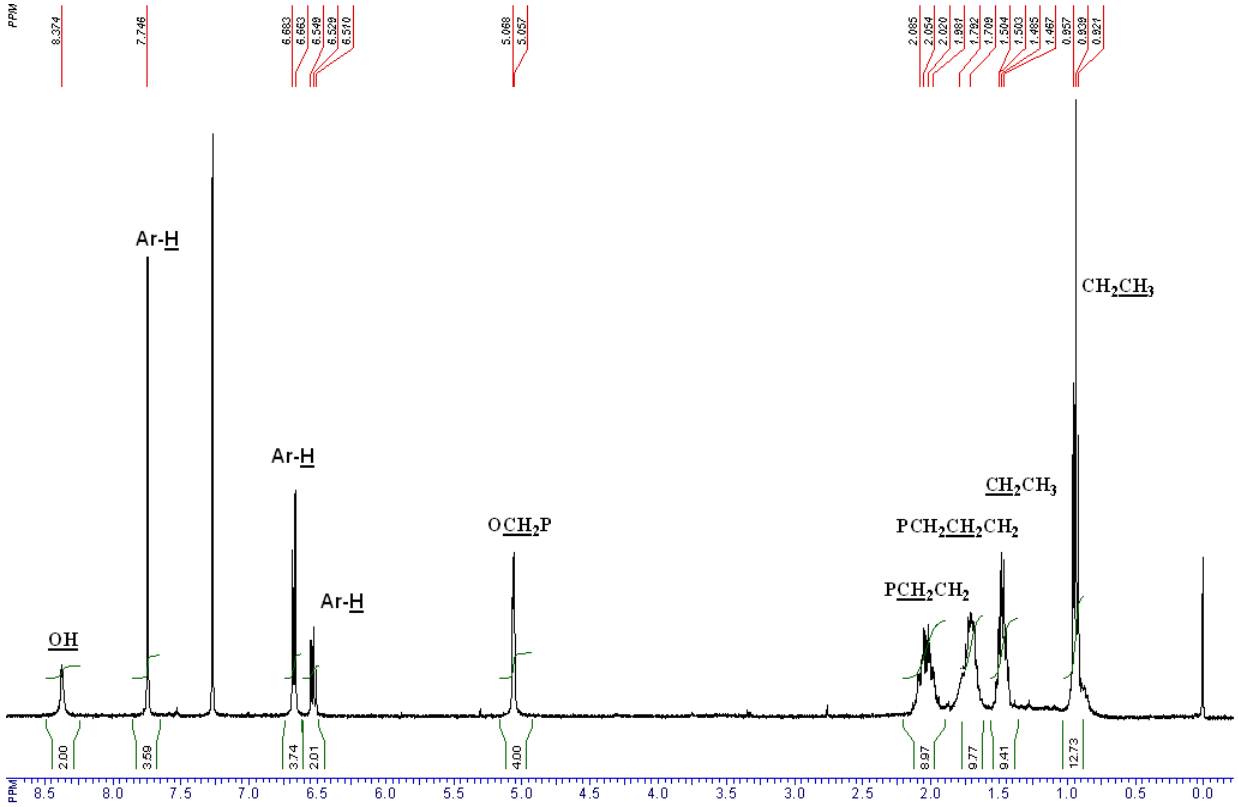


Рис. 3.16. Спектр ^{1}H ЯМР дибромотіакалікс[4]арену **33** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

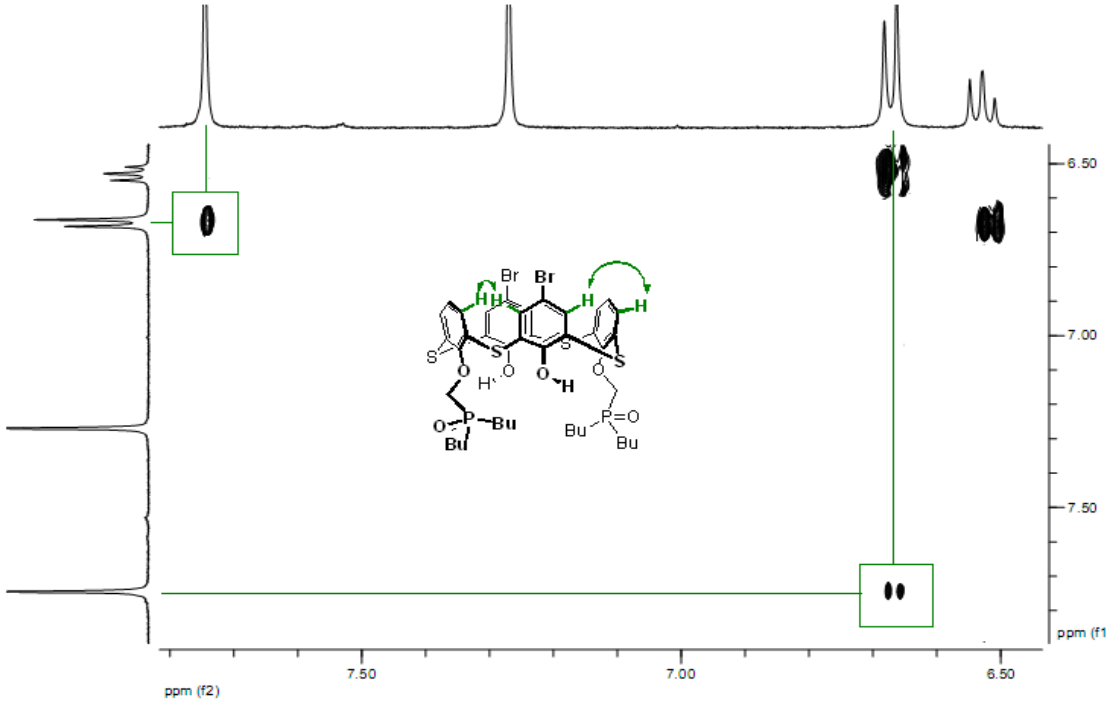


Рис. 3.17. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **33** в області ароматичних протонів (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

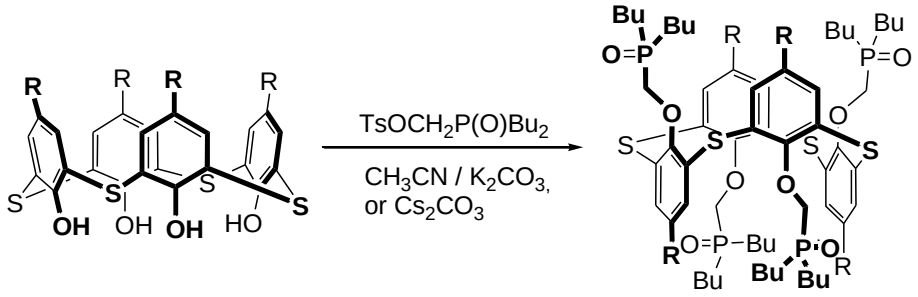
3.5 Синтез тіакалікс[4]арен тетрафосфіноксидів

3.5.1 Синтез тіакалікс[4]арен тетрафосфіноксидів в конформації *1,3-альтернат*

Повного алкілування тіакалікс[4]аренів **1** та **2** тозилатом метанолдибутилфосфіноксиду було досягнуто при кип'ятінні реагентів в ацетонітрилі за присутності надлишку карбонату калію або цезію (схема 3.9).

Тетраалкіловані тіакалікс[4]арени **34** та **35** були отримані у вигляді безбарвних або коричневих, легкорозчинних в неполярних органічних розчинниках ($CHCl_3$, CH_2Cl_2) кристалічних продуктів з виходами 88% та 57% відповідно. Склад та будову тетраалкілованих тіакаліксаренів **34** та **35** встановлено методами спектроскопії ЯМР, елементного аналізу та рентгеноструктурними дослідженнями.

Схема 3.9



1 R = *t*-Bu
2 R = H

34 R = *t*-Bu
35 R = H

У спектрі ПМР сполуки **34** (рис. 3.18) спостерігаються сигнали характеристичних протонів фрагментів O-CH_2P(O)($CH_2CH_2CH_2CH_3$)$_2$: δ 0.86 м.ч., т, -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*; δ 1.27 м.ч., м, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3; δ 1.59 м.ч., м, CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_3; δ 1.73 м.ч. і δ 1.94 м.ч., два м, P-CH_2-; δ 4.87 м.ч., д, O-CH_2-P. Також у ПМР спектрі сполуки **34** спостерігаються сигнали характеристичних протонів тіакаліксаренового кістяка: δ 1.26 м.ч. с, *t-Bu*; δ 7.67 м.ч., с, *H-аром.*, які відповідають високій симетрії молекули. Інтегральні інтенсивності сигналів характеристичних протонів фрагментів O-

$CH_2P(O)(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$ та протонів тіакаліксаренового кістяка вказують, що молекула тіакаліксарену має чотири фосфіноксидні групи.

Просторова будова тіакалікс[4]аренів **34** та **35** встановлена 2D NOESY спектрами (рис. 3.19, 3.20). В 2D NOESY спектрі тіакалікс[4]аренів **34** та **35** спостерігається чіткий крос-пік метиленових протонів дибутилфосфіноксидметокси груп та фенільних протонів, який вказує на просторову взаємодію між ними. Така взаємодія свідчить, що тіакалікс[4]арени **34** та **35** в розчині $CDCl_3$ знаходяться в конформації *1,3-альтернат.*

Будову сполуки **34** в твердому стані було визначено рентгеноструктурними дослідженнями. Монокристал сполуки **34** було отримано шляхом її перекристалізації з циклогексану (рис. 3.21). Молекула **34** існує в кристалічному стані як hemi-сольват с циклогексаном, в конформації *1,3-альтернат*. Обидві пари протилежних ароматичних кілець знаходяться майже паралельно один до одного. (13.8º и 15.6º, відповідно).

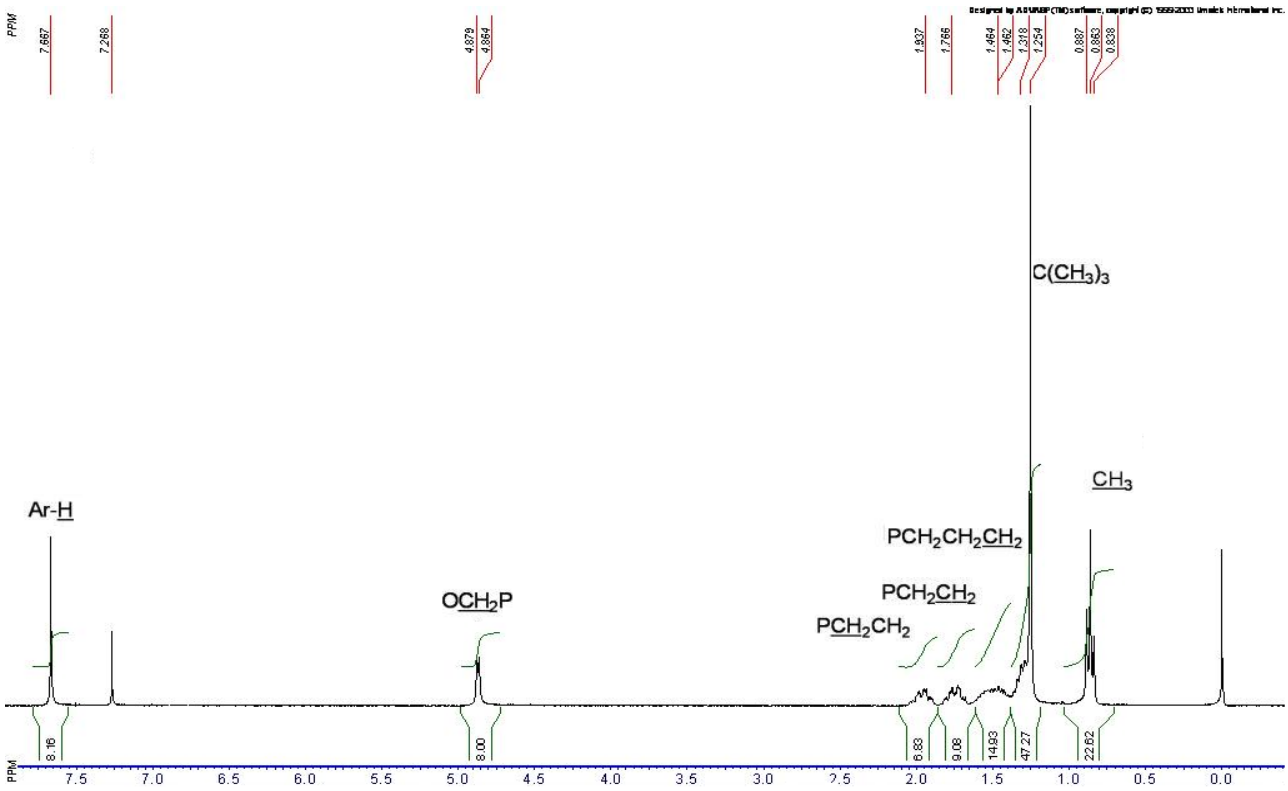


Рис. 3.18. Спектр ^{1}H ЯМР тетрафосфорильованоготіакалікс[4]арену **34** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

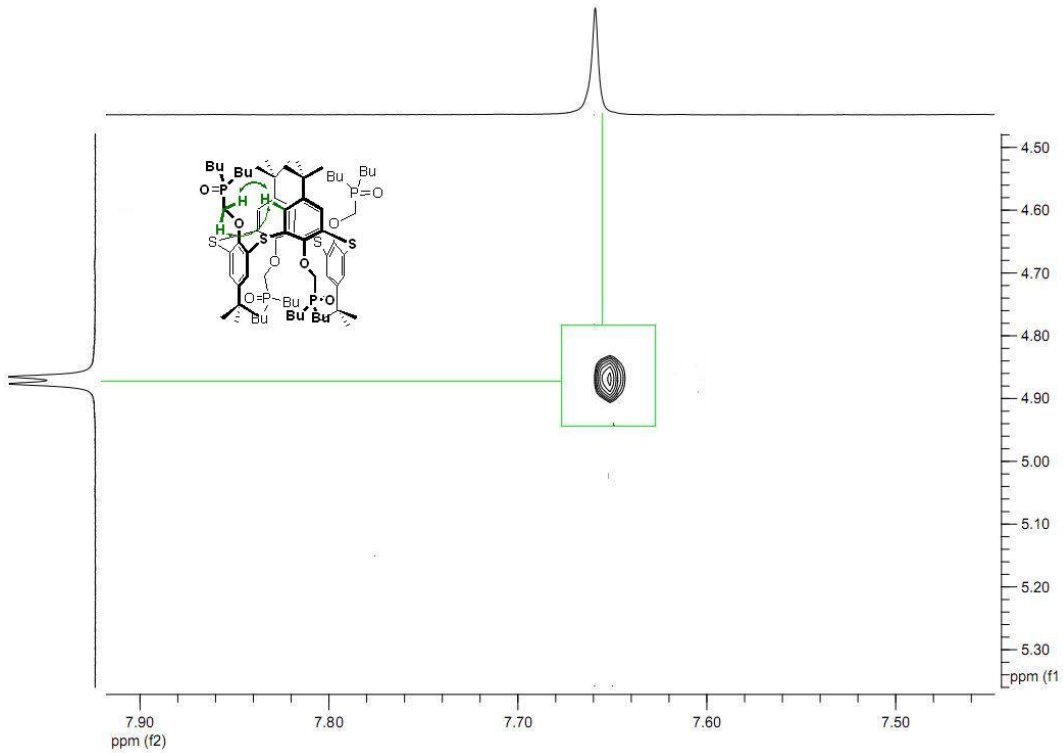


Рис. 3.19. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **34** з крос-піками ароматичних протонів та протонів O-CH_2P групи (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

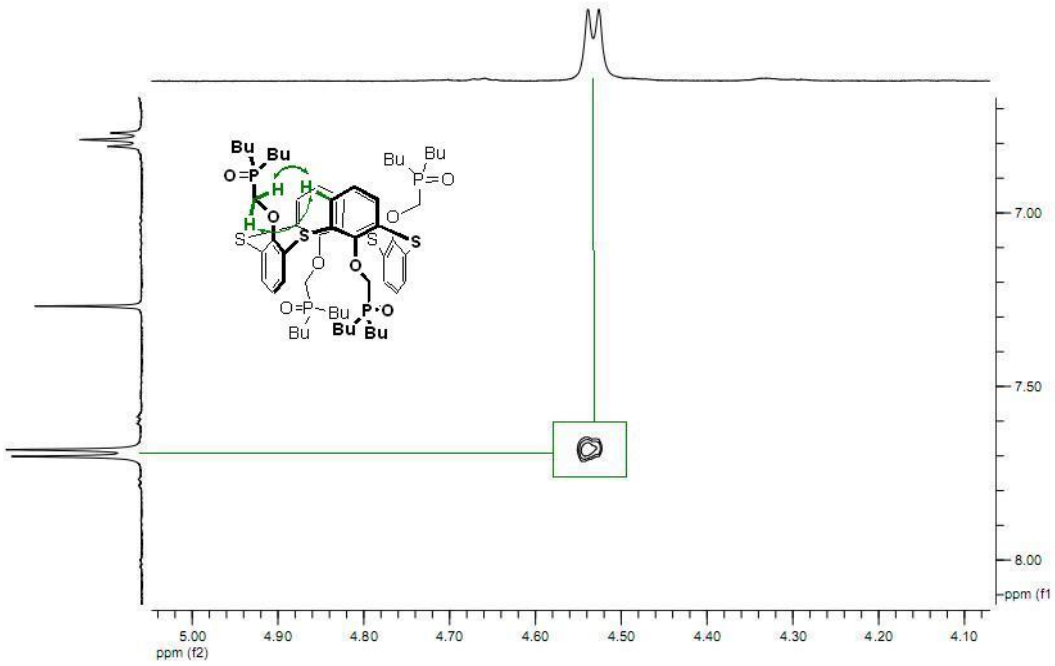


Рис. 3.20. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **35** з крос-піками ароматичних протонів та протонів O-CH_2P групи (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

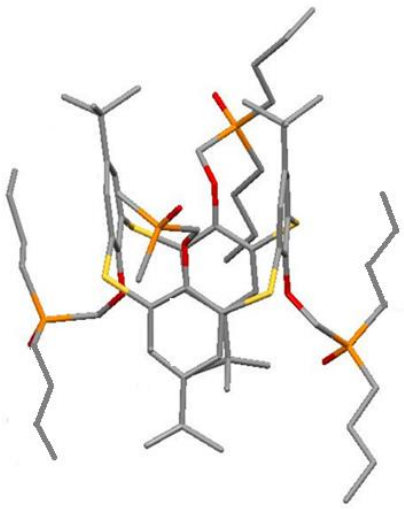
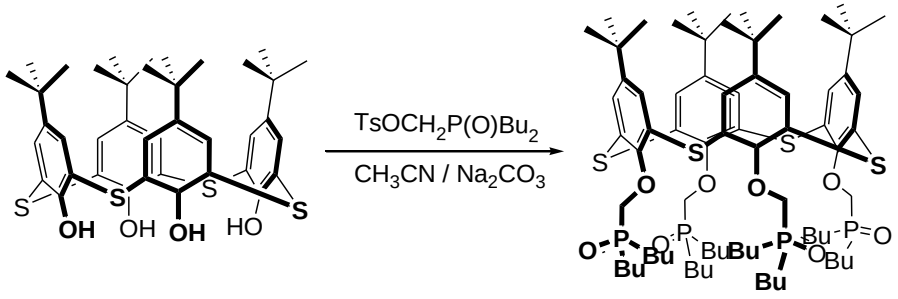


Рис. 3.21. Молекулярна структура тетрафосфорильованого тіакалікс[4]арену **34.**

3.5.2 Синтез тіакалікс[4]арен тетрафосфіноксидів в конформації *конус*

Тіакалікс[4]арен **36** в конформації *конус* вдалося отримати з виходом 90% при проведенні реакції тіакалікс[4]арену **1** тозилатом метанолдибутилфосфіноксиду в ацетонітрилі за наявності 8-ми кратного надлишку Na_2CO_3 (схема 3.10). Сполука **36** являє собою кристалічну безбарвну речовину, добре розчинну як в полярних (ДМСО, ДМФА), так і в неполярних органічних розчинниках ($CHCl_3$, CH_2Cl_2). Склад та будову тетраалкілованого тіакаліксарену **36** встановлено методами спектроскопії ЯМР, елементного аналізу.

Схема 3.10



1 **36**

В спектрі ПМР сполуки **36** (рис. 3.22а) спостерігаються сигнали характеристичних протонів фрагментів O-CH_2P(O)($CH_2CH_2CH_2CH_3$)$_2$: δ 0.85

м.ч., т, -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*; δ 1.34 м.ч., м, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3; δ 1.53 м.ч., м, -CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_3; δ 1.90 м.ч., м, P-CH_2-; δ 4.99 м.ч., д, O-CH_2-P. Також у ПМР спектрі сполуки **36** спостерігаються сигнали характеристичних протонів тіакаліксаренового кістяка: δ 1.06 м.ч. с, *t-Bu*; δ 7.27 м.ч., с, *H-аром.*, які відповідають високій симетрії молекули. Інтегральні інтенсивності сигналів характеристичних протонів фрагментів O-CH_2P(O)($CH_2CH_2CH_2CH_3$)$_2$ та протонів тіакаліксаренового кістяка вказують, що молекула тіакаліксарену має чотири фосфіноксидні групи.

У випадках конформацій *1,3-альтернат* та *конус*, як і слід було очікувати, структура спектрів аналогічна, за виключенням величини хімічних зсувів відповідних протонів, що проявляється за рахунок різного просторового оточення (рис. 3.22 а, б).

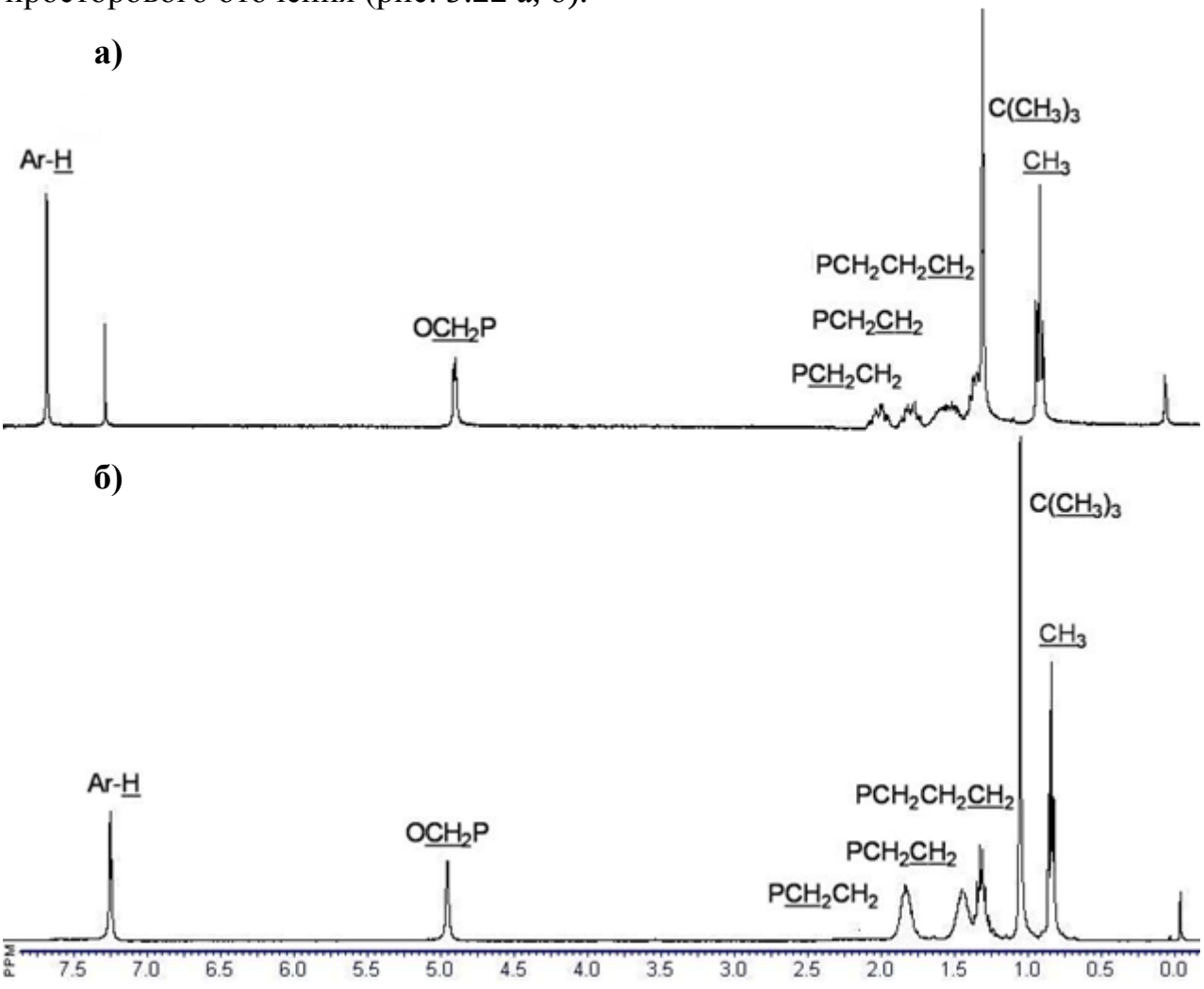


Рис. 3.22. Спектри ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) тіакалікс[4]арену **36** (*конус*) (**а**) та тіакалікс[4]арену **34** (*1,3-альтернат*) (**б**).

В конформації *1,3-альтернат* (сполука **34**) протони *трет*-бутильної групи та ароматичних кілець знаходяться в зоні дезекранування як прилеглого бензольного кільця, так і двох сусідніх кілець [1.25 м.ч. (с, 36Н), 7.67 м.ч. (с, 8Н)] (рис. 30 (**б**)), в той час як в конформації *конус* (сполука **36**) дезекранування відбувається тільки за рахунок прилеглого кільця [1.06 м.ч. (с, 36Н), 7.27 м.ч. (с, 8Н)] (рис. 30 (**а**)). Таким чином, як і очікувалось, спостерігається наявність сигналів протонів для *1,3-альтернату* в більш слабкому полі, ніж для конформації *конус*.

Просторова будова тіакалікс[4]арену **36** встановлена 2D NOESY спектром. В 2D NOESY спектрі тіакалікс[4]арену **36** (рис. 3.23) не спостерігаються просторової взаємодії, яка свідчить про конформацію *конус* тіакалікс[4]арену **36** в розчині $CDCl_3$.

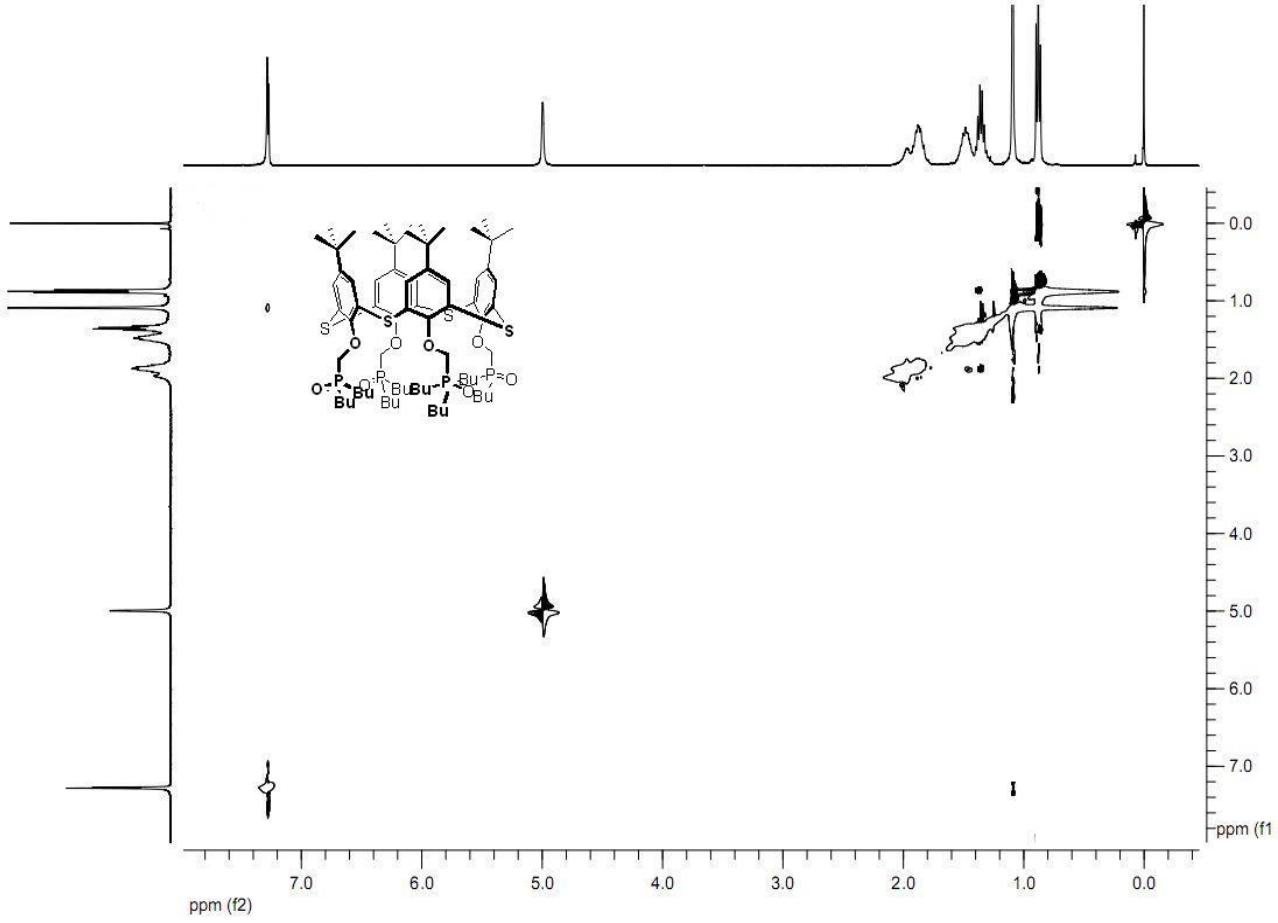


Рис. 3.23. 2D NOESY спектр тіакалікс[4]арену **36** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

3.6 Темплатний ефект катіонів металу в реакції алкілування тіакалікс[4]арену **1**

При проведенні реакції алкілування за присутності надлишку карбонату калію або цезію було зафіксовано переважно утворення одного конформаційного ізомера (табл. 3.1). Слід відмітити, що використання карбонату натрія як основи також привело до утворення переважно одиного ізомера. В разі використання Li_2CO_3 тетраалкілований продукт взагалі не утворюється.

Темплатний ефект катіону металу на конформацію продуктів тетралкілування пояснюється з позиції принципу ЖМКО Пірсона [152]. Маленький за розміром «жорсткий» катіон Na організовує молекулу **1** в конформацію *конус* сполуки **36** за рахунок комплексоутворення з чотирма «жорсткими» атомами кисню нижнього вінця макроциклу по типу краун-етеру. У випадку більших за розміром катіонів K та Cs мають місце їх катіон-π взаємодії з двома паралельно орієнтованими дистальними фенольними кільцями, що є рушійною силою утворення конформації *1,3-альтернат* сполуки **34**.

Таблиця 3.1. Реакція алкілування тіакалікс[4]арену **1** тозилатом метилолдибутилфосфіноксиду (ацетонітрил, 80°C).

№	Основа	Час,год.	Конус, %	1,3-альтернат, %
1	Li_2CO_3	200	0	0
2	Na_2CO_3	150	**90**	0
3	K_2CO_3	100	0	**88**
4	Cs_2CO_3	70	0	**92**

Також темплатний ефект катіона металу (рис. 3.24), що особливо чітко проявляється при проведенні реакції в ацетонітрилі, можна пояснити утворенням металокомплексів з продуктами часткового алкілування.

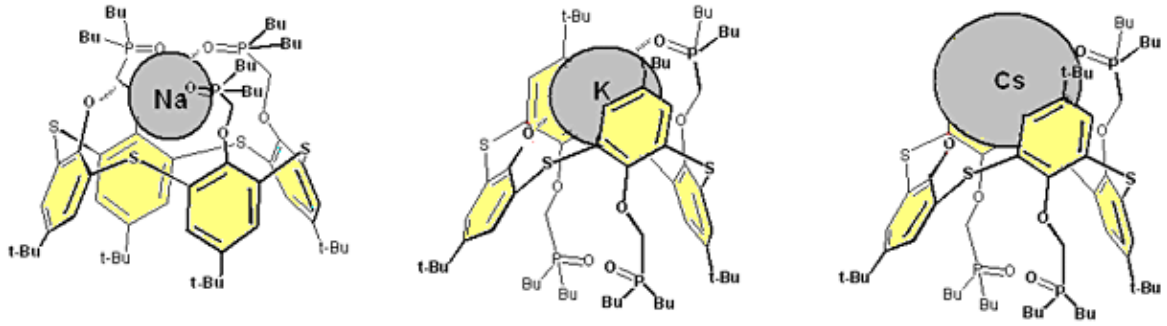
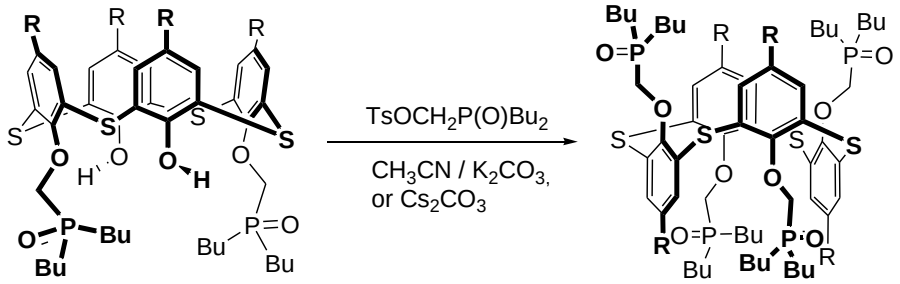


Рис. 3.24. Темплатний ефект катіонів металів в реакції алкілування.

Для підтвердження регіоселективності проходження повного алкілування з утворення конформації *1,3-альтернат* було проведення алкілування дистальнозаміщених тіакалікс[4]аренів **31** та **32** (схема 3.11) тозилатом метилолдибутилфосфіноксиду в киплячому ацетонітрилі за присутності надлишку карбонату калію або цезію (схема 3.11).

Схема 3.11



31 R = *t*-Bu
32 R = H

34 R = *t*-Bu
35 R = H

Тетраалкіловані тіакалікс[4]арени **34** та **35** були отримані у вигляді безбарвних або коричневих, легкорозчинних в неполярних органічних розчинниках ($CHCl_3$, CH_2Cl_2) кристалічних продуктів з виходами 80% та 75% відповідно.

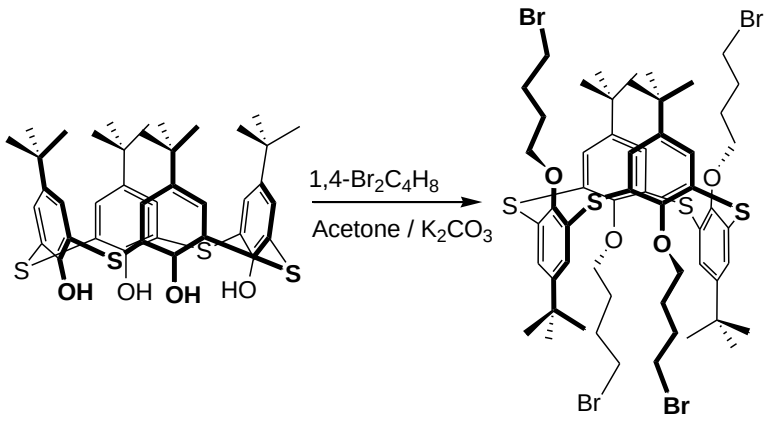
3.7 Тіакалікс[4]арен-фосфіноксиди з бутиленовим спейсером між макроциклічною платформою та атомами фосфору

Для встановлення кореляції просторова будова – комплексоутворюючі властивості були синтезовані тіакаліксарени, в яких фосфіноксидні групи

відокремлені від макроциклічної платформи бутиленовими спейсерами. З цією метою, як вихідну сполуку було синтезовано тетракіс-4-бромобутокси-тіакалікс[4]арен **37**, що містить реакційно здатні периферійні атоми брому.

Сполука **37** була отримана реакцією алкілування тетрагідрокситіакалікс[4]арену **1** 1,4-дибромбутаном кип'ятінням в ацетоні за присутності надлишку карбонату калію (схема 3.12).

Схема 3.12



1 **37**

Тетраалкілований тіакалікс[4]арен **37** був отриманий у вигляді безбарвного, легкорозчинного в неполярних органічних розчинниках ($CHCl_3$, CH_2Cl_2) кристалічного продукту з виходом 80%. Склад та будову тетраалкілованого тіакаліксарену **37** встановлено методами спектроскопії ЯМР та елементного аналізу.

Конформація *1,3-альтернат*, в якій сполука **37** існує у розчині, підтверджується сильнопольним зсувом сигналів протонів алкільних замісників в спектрах ПМР (δ 3.83 - 3.88 м.ч., O-CH_2) [$CDCl_3$; 25 ºС], що є наслідком ефекту їх екранування двома сусідніми бензольними кільцями (рис. 3.25). Ефект екранування не є достатньою характеристикою просторової будови тіакаліксарену, хоча дає можливість зробити припущення про конформацію.

В COSY спектрі сполуки **37** спостерігаються кроспіки A, B, C (рис. 3.26).

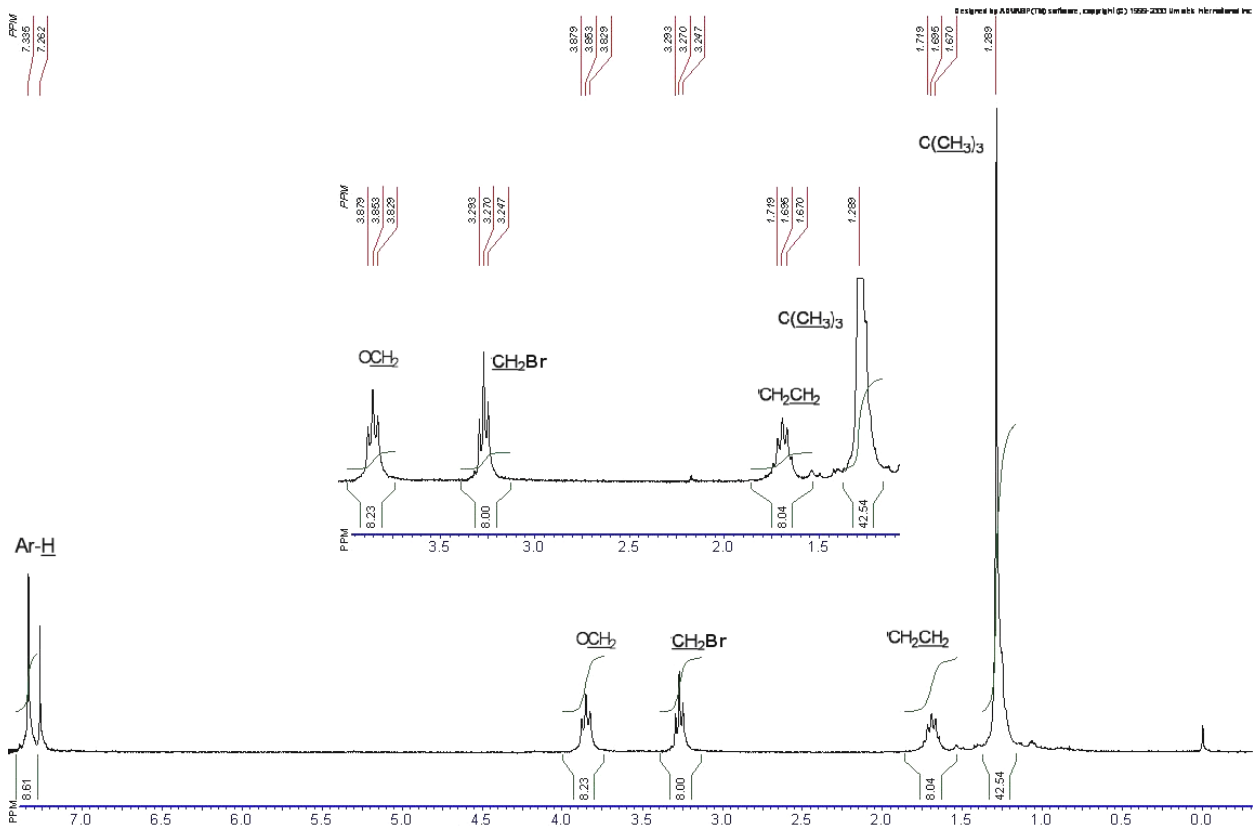


Рис. 3.25. Спектр ^{1}H ЯМР тетраалкілованого тіакалікс[4]арену **37** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

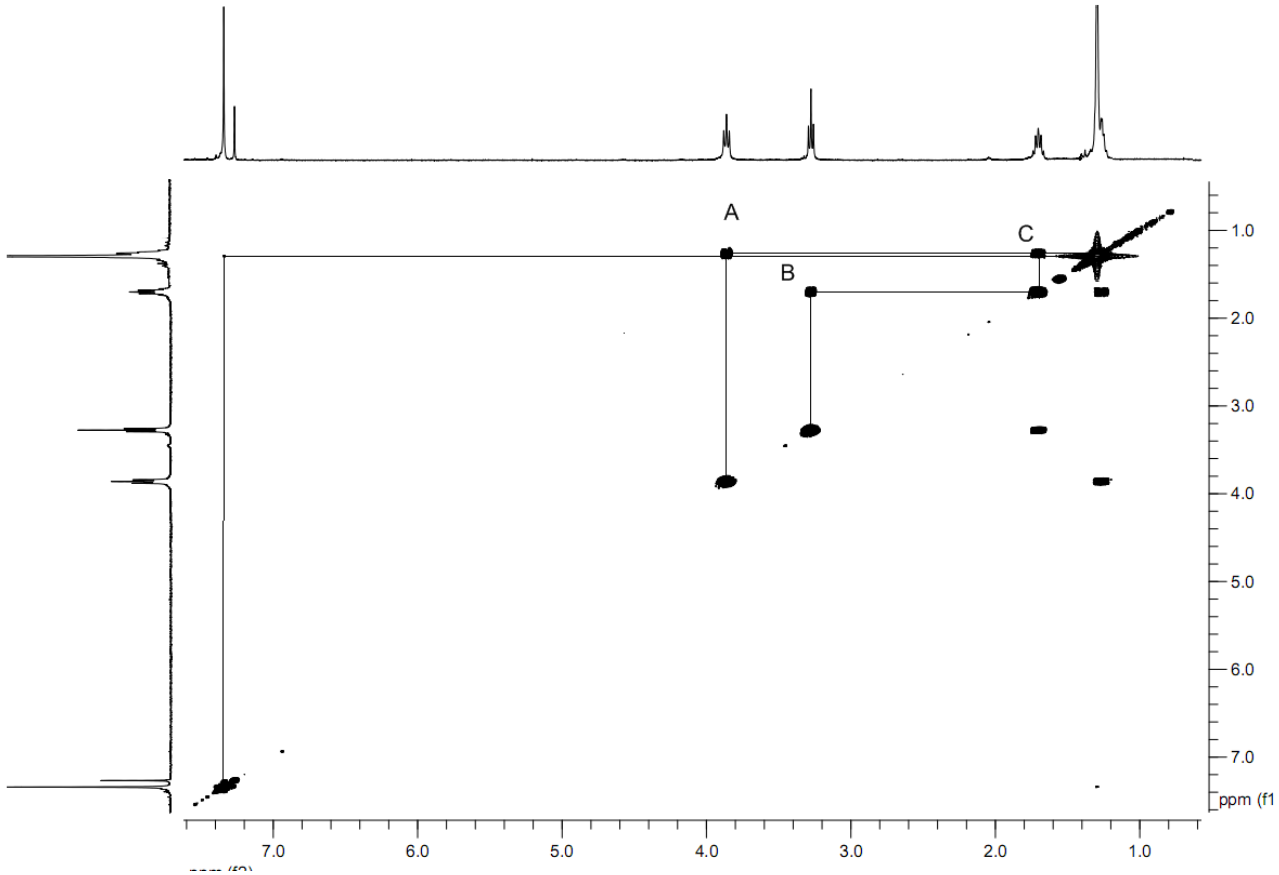


Рис. 3.26. COSY спектр тіакалікс[4]арену **37** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

Кроспік А вказує на спін-спінову взаємодію між протонами O-*CH*$_2$-CH$_2$-CH$_2$-CH$_2$-Br [δ 3.85 м.ч.] та O-CH$_2$-*CH*$_2$-CH$_2$-*CH*$_2$-Br [δ 1.27 м.ч.]; кроспік В вказує на спін-спінову взаємодію між протонами O-CH$_2$-CH$_2$-CH$_2$-*CH*$_2$-Br [δ 3.27 м.ч.] та O-CH$_2$-CH$_2$-*CH*$_2$-CH$_2$-Br [δ 1.69 м.ч.]; кроспік С вказує на спін-спінову взаємодію між протонами O-CH$_2$-*CH*$_2$-CH$_2$-CH$_2$-Br [δ 1.27 м.ч.] та O-CH$_2$-CH$_2$-*CH*$_2$-CH$_2$-Br [δ 1.69 м.ч.].

Результати аналіза COSY спектра сполуки **37** також можна представити графічно – біля відповідних протонів позначені величини хімічних зсувів, а наявність кроспіка позначене вигнутими стрілками (рис. 3.27).

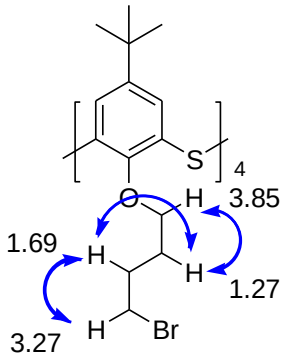


Рис. 3.27. Аналіз COSY спектра тіакалікс[4]арену **37** в графічному вигляді.

Просторову будова тіакалікс[4]арену **37** встановлена 2D NOESY спектром (рис. 3.28). На 2D NOESY спектрі тіакалікс[4]арену **37** видно чітку просторову взаємодію між арильними протонами та протонами O-CH$_2$ групи. В даному випадку цієї інформації достатньо, щоб стверджувати - тіакалікс[4]арен **37** в розчині та в твердому стані знаходиться в конформації *1,3-альтернат.*

Фосфорилювання тіакалікс[4]арену **37** було проведено за реакцією Арбузова з ізопропіловими естерами фосфінистих кислот **(**схема 3.13). Найкращих результатів вдалось досягти при проведенні реакції фосфорилювання при температурі 150 – 170 °С без розчинника з 100-кратним надлишком фосфорилюючого реагенту. Реакція проходить за кілька годин, проте її швидкість помітно залежить від активності та чистоти реагенту.

Наявність навіть 1% відсотку фосфіністої кислоти призводить до утворення жовтої полімерної маси, з якої складно виділити продукт.

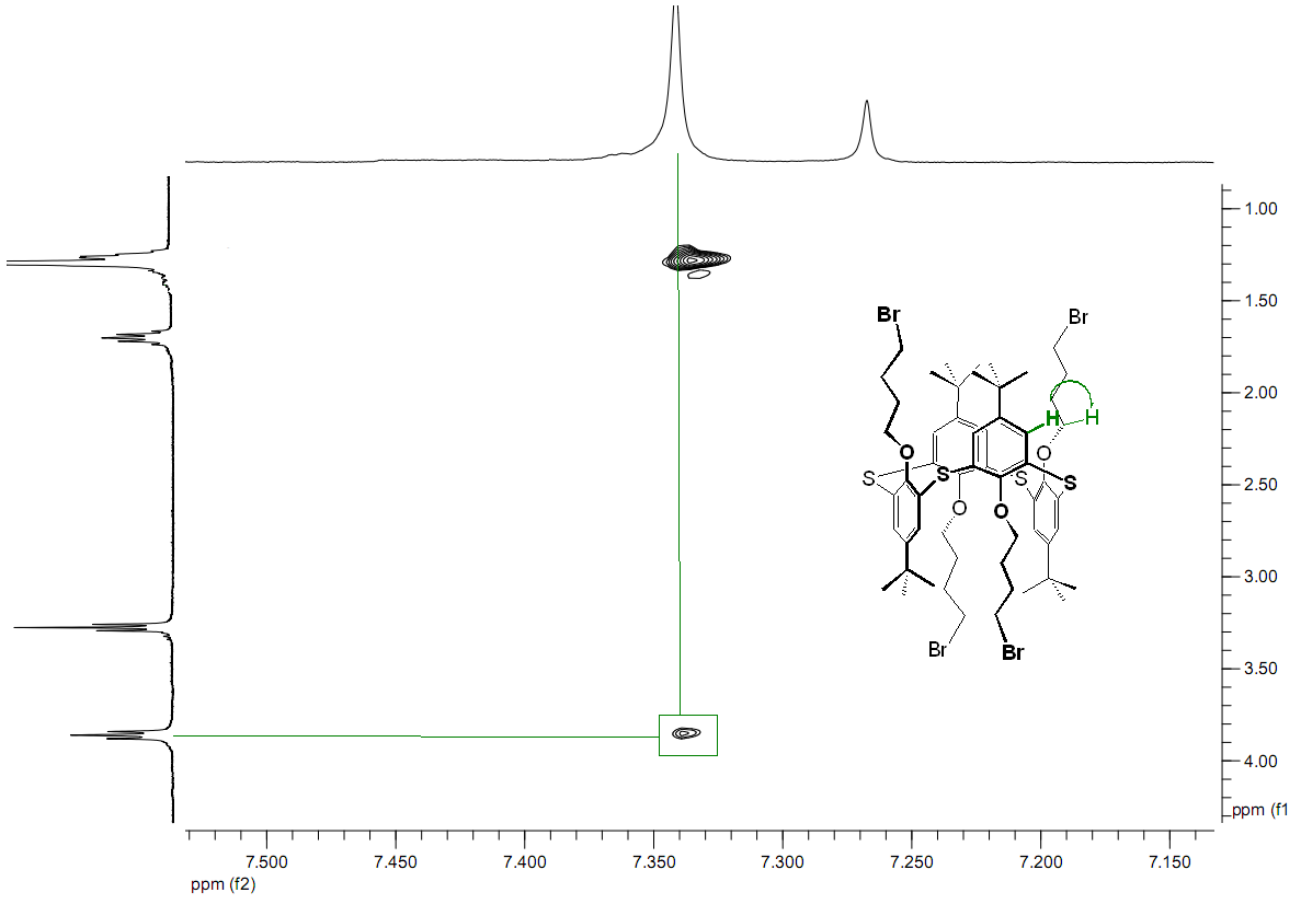
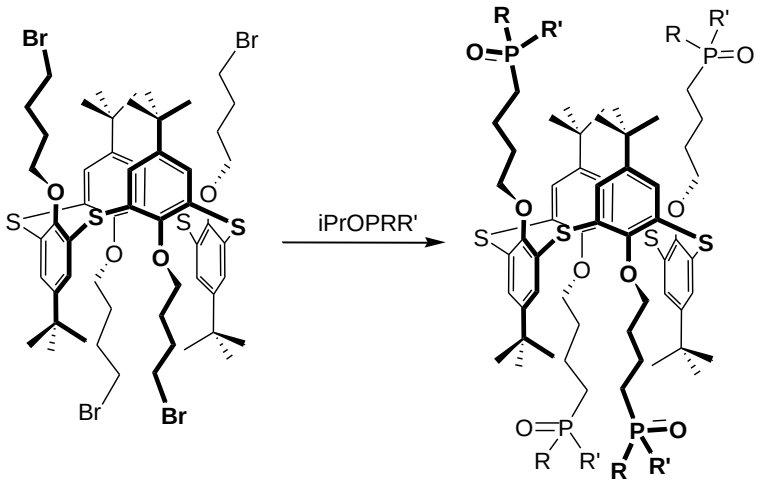


Рис. 3.28. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **37** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

Схема 3.13



37 **38-40**

Фосфорильовані продукти **38-40** (табл. 3.2) отримані у вигляді безбарвних сполук, добре розчинних в неполярних апротонних розчинниках ($CHCl_3$, CH_2Cl_2) з високими виходами від 80% та 95%.

Будову фосфорильованих тіакаліксаренів **38-40** встановлено методами спектроскопії ЯМР. Конформація *1,3-альтернат*, в якій сполуки **38-40** існують у розчині, підтверджується сильнопольним зсувом сигналів протонів алкільних замісників в спектрах ПМР (δ 3.87 м.ч. - δ 3.92 м.ч., O-CH_2) [$CDCl_3$; 25 ºС], що є наслідком ефекту їх екранування двома сусідніми бензольними кільцями (рис. 3.29).

Таблиця 3.2. Тіакалікс[4]арени, фосфорильовані по нижньому вінцю макроциклу

Структура	**R**	**R'**	**$T_{пл}$, ºС**	**Вихід, %**	**^{31}P, ЯМР, м.ч.**
38	Bu	Bu	196-200	95	46.6
39	Ph	Oct	238-242	80	51.9
40	Et	Et	180-186	87	41.2

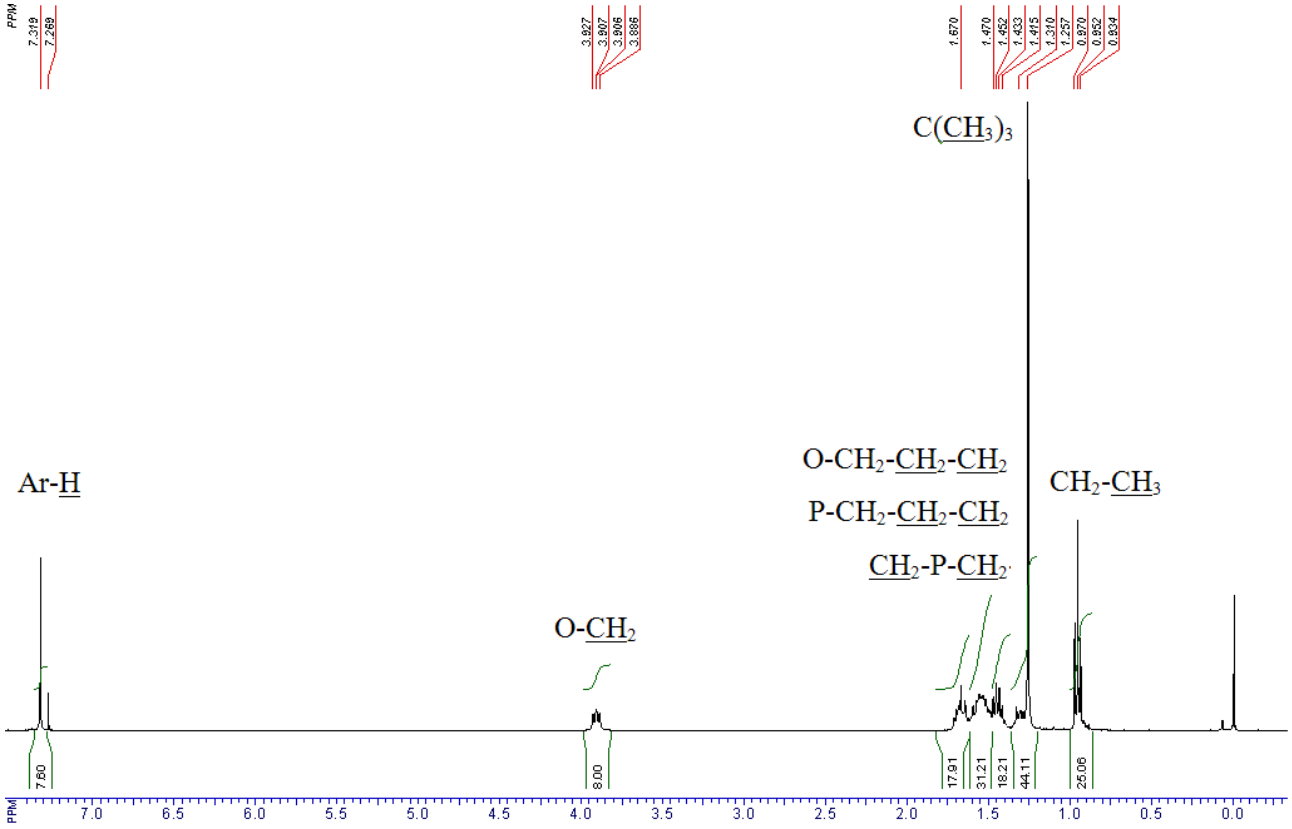


Рис. 3.29. Спектр ^{1}H ЯМР тіакалікс[4]арену **38** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

При порівнянні з вихідною сполукою група O-CH_2 має сталий хімічний зсув, що є підтвердженням збереження конформації вихідної сполуки **37** в жорстких умовах реакції фосфорилювання.

Просторова будова тіакалікс[4]арену **38** встановлена алалізом 2D NOESY спектру (рис. 3.30). На 2D NOESY спектрі тіакалікс[4]арену **37** видно чітку просторову взаємодію між арильними протонами та протонами O-CH_2 групи, що вказує на існування тіакалікс[4]арен **38** в конформації *1,3-альтернат.*

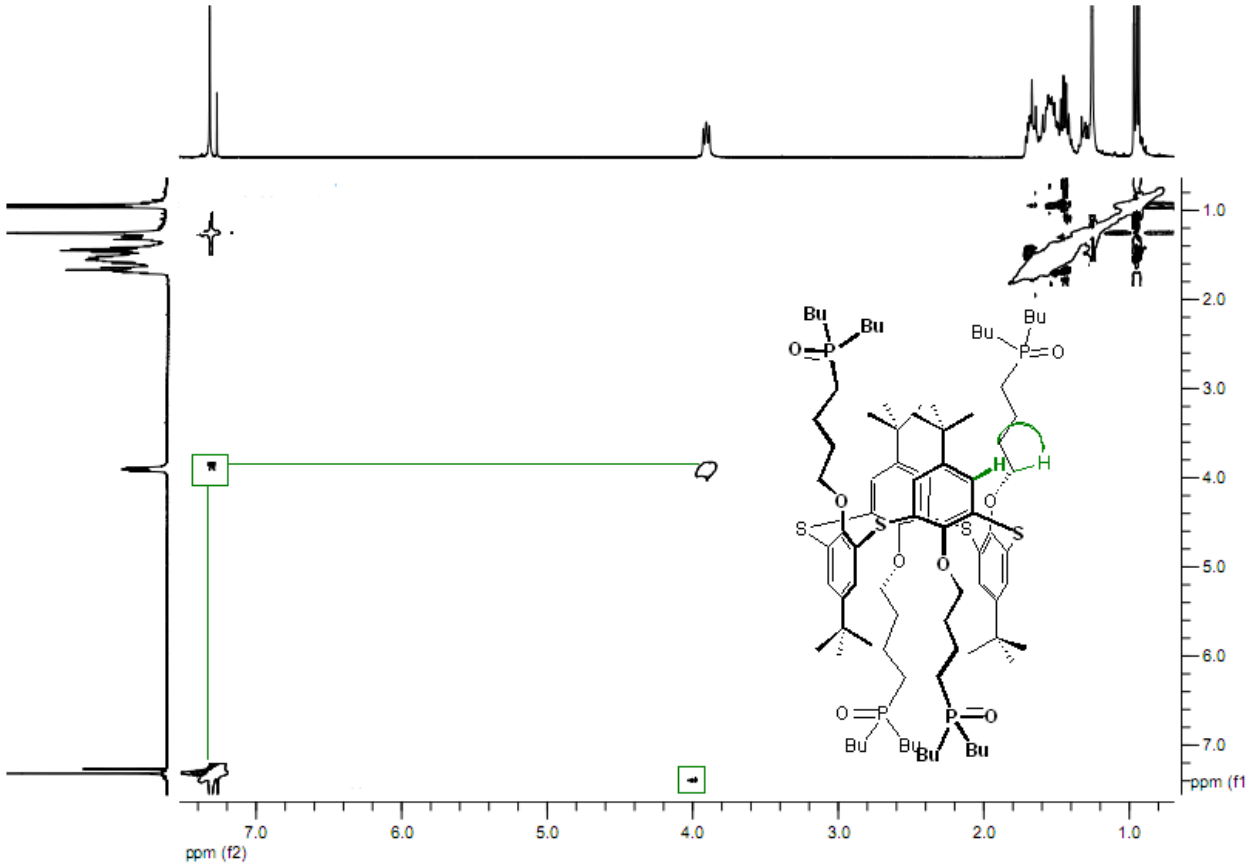


Рис. 3.30. Фрагмент двовимірного NOESY спектра тіакалікс[4]арену **38** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

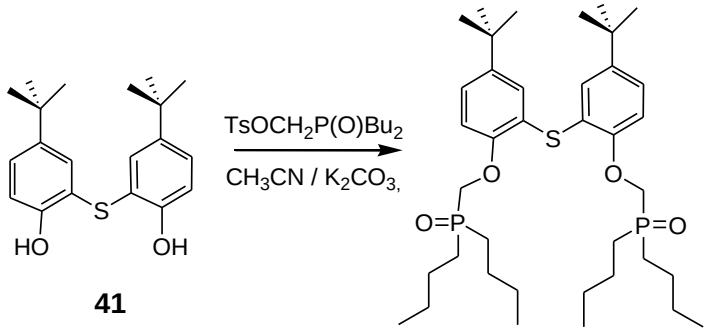
3.8 Синтез дифосфорильованого диарилсульфіду

Для встановлення кореляції вплив макроциклічної платформи – комплексоутворюючі властивості був синтезований диарилсульфід **42**, котрий містить дві фосфіноксидні групи у складі молекули та сульфідний фрагмент

між ароматичними кільцями. В даному випадку молекула **42** моделює хелатуючі фрагменти, котрі притаманні тіакалікс[4]арену **36**.

Сполука **42** була отримана реакцією алкілування димеру **41** тозилатом метилолдибутилфосфіноксиду в ацетоні за присутності 2-ох кратного надлишку K_2CO_3 (схема 3.14).

Схема 3.14



41 **42**

Дифосфіноксид **42** був отриманий у вигляді безбарвного, легкорозчинного в більшості органічних розчинниках ($CHCl_3$, CH_2Cl_2, ДМФА, ДМСО та ін.) кристалічного продукту з виходом 90%. Склад та будову продукту **42** встановлено методами спектроскопії ЯМР та елементного аналізу.

У спектрі ПМР сполуки **42** (рис. 3.31) спостерігаються сигнали характеристичних протонів фрагментів $O\text{-}CH_2P(O)(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$: δ 0.87 м.ч., т, CH_2-*CH_3*; δ 1.35 м.ч., м, *CH_2*-CH_3; 1.69 м.ч., два м, -*CH_2*-CH_2-CH_3; δ 1.81 м.ч., м, P-CH_2-; δ 4.23 м.ч., д, O-CH_2-P та сигнали фенольних кілець димерного фрагменту δ 6.88 м.ч., д, *H-аром.*; δ 6.97 м.ч., д, *H-аром.*; δ 7.25 м.ч., д, *H-аром;* δ 7.27 м.ч., д, *H-аром.* Інтегральні інтенсивності даних сигналів вказують, що реакція алкілування пройшла повністю.

В COSY спектрі сполуки **42** спостерігаються кроспіки А, В, (рис. 3.32). Кроспік А вказує на спін-спінову взаємодію між протонами $C(CH_3)$ [δ 1.17 м.ч.] та Ar-H [δ 7.27 м.ч.]; кроспік В вказує на спін-спінову взаємодію між протонами Ar-H [δ 6.88 м.ч.] та Ar-H [δ 7.27 м.ч.].

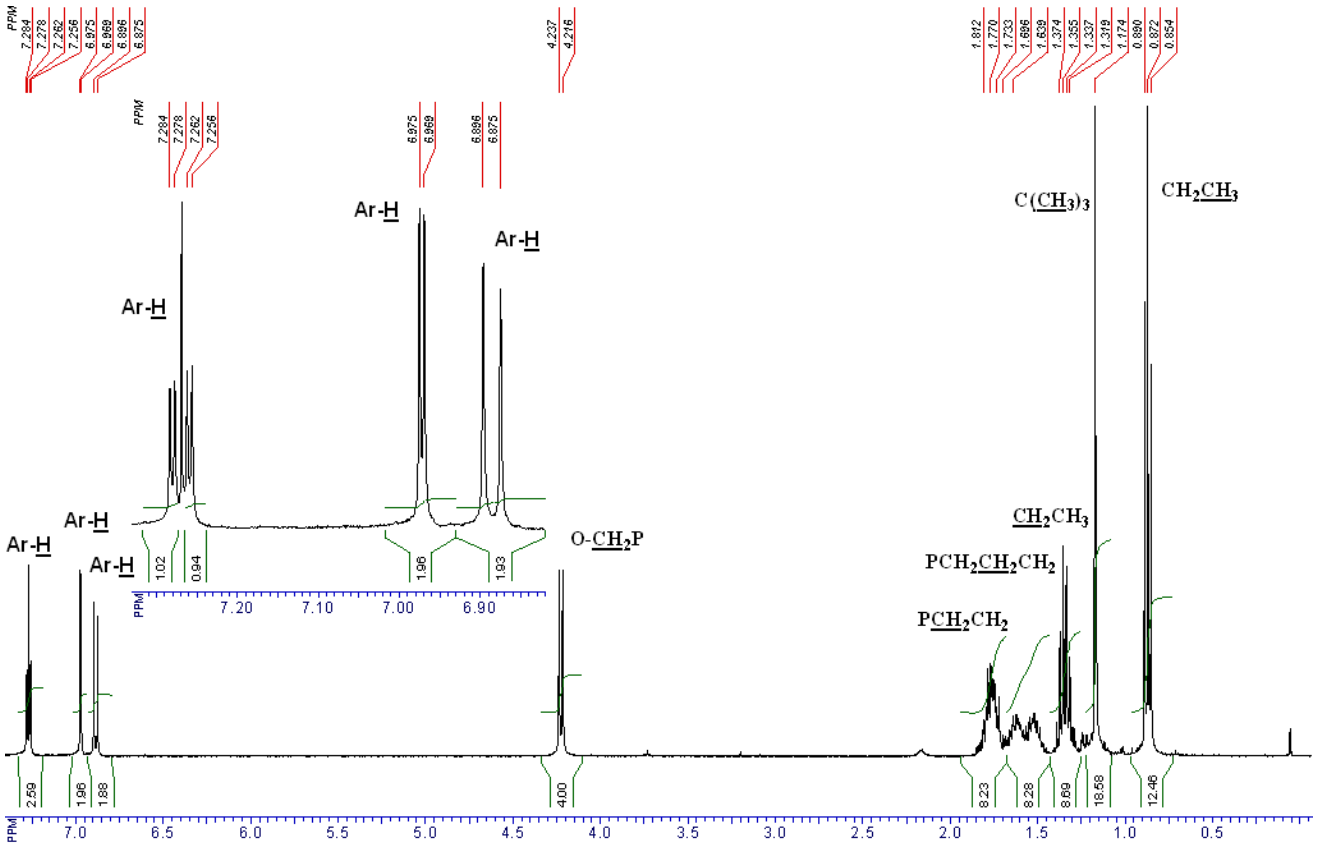


Рис. 3.31. Спектр ^{1}H ЯМР димеру **42** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

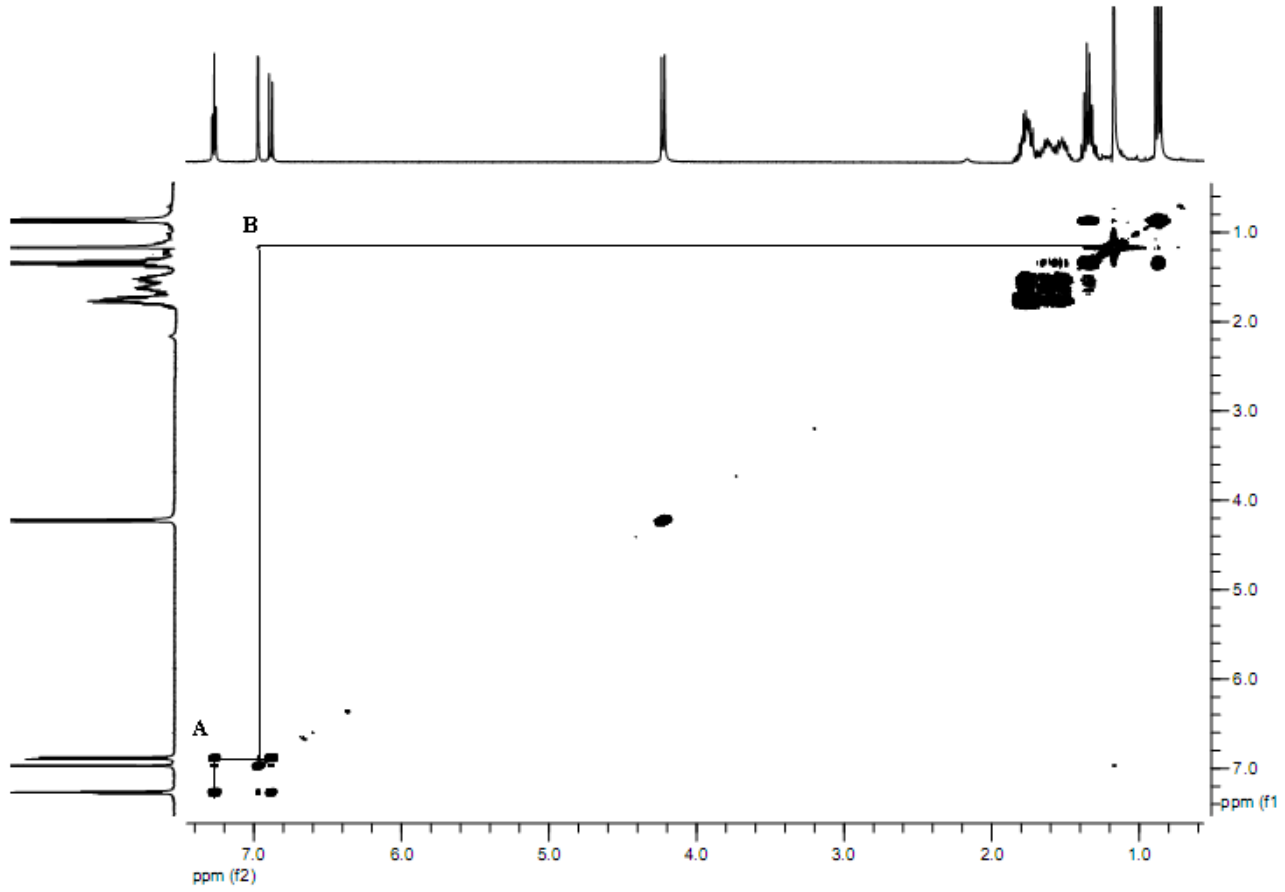


Рис. 3.32. COSY спектр димеру **42** (400 МГц, $CDCl_3$, 25 ºС).

Результати аналіза COSY спектра сполуки **42** також можна представити графічно – біля відповідних протонів позначені величини хімічних зсувів, а наявність кроспіка позначена вигнутими стрілками (рис. 3.33).

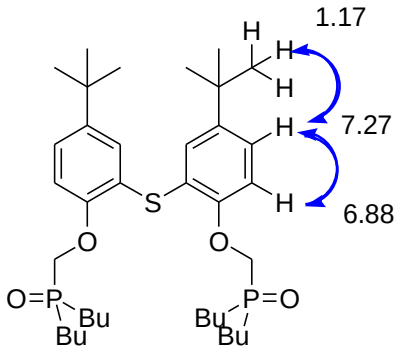


Рис. 3.33. Аналіз COSY спектра димеру **42** в графічному вигляді.

РОЗДІЛ 4

Практичнокорисні властивості фосфоровмісних тіакалікс[4]аренів

4.1. Зв'язування радіонуклідів

Актиніди та лантаніди є токсичними та небезпечними радіонуклідами, що містяться у відпрацьованому ядерному паливі [153, 154, 155]. Враховуючи великий період напіврозпаду та високу рухливість у верхніх шарах ґрунту, вірогідність їх попадання у водоймища та живі організми є дуже високою. Саме тому розробка методів вилучення таких радіонуклідів з відпрацьованого ядерного палива та природних поверхневих і ґрунтових вод є важливим питанням сьогодення.

Згідно з теорією Пірсона [156], для актинідів і лантанідів спостерігається велика спорідненість до атома кисню. Така спорідненість особливо характерна для фосфороорганічних лігандів, в яких на атомах кисню P=O груп сконцентрована висока електронна густина. Електронодонорні замісники біля атома фосфору підвищують координаційну здатність фосфорильних сполук по відношенню до катіонів металів. Також слід зазначити додатковий вплив стеричного фактору, пов'язаного із природою замісника, що також впливає на властивості фосфорильних лігандів і утворених ними комплексів.

Як відомо з літературних джерел, молекули, котрі у своєму складі мають P=O групи, є ефективними комплексоутворювачами та екстрагентами для актинідів та лантанідів [157, 158, 159, 160]. Триалкілфосфіноксиди (ТАФО) є ефективні екстрагенти, що вилучають рідкоземельні (РЕ) та трансплутонієві (ТПЕ) елементи з ВАР (високоактивний рафінад) із низькою концентрацією HNO_3 [161]. Але, при екстракції ТАФО, у складі ВАР залишається певна кількість елементів, які не піддаються вилученню.

Актуальною залишається проблема розділення актинідів і лантанідів за допомогою селективних екстрагентів.

Принципово нові можливості збільшення ефективності і селективності комплексоутворення фосфіноксидів відкриваються при використанні ефекту хелатоутворення, який супроводжується утворенням циклу за участю катіона металу. Для цього молекула повинна екстрагенту мати два чи більше фосфіноксидних угруповань, з`єднаних відповідним містком (спейсером). В екстрагентах такого типу виявлено ефект аномального арильного зміцнення комплексів [162]. Його причиною є передача електронної густини від арильних груп в основний цикл комплексу.

Перспективним напрямком розробки методів вилучення актинідів та лантанідів з радіоактивних відходів та природних об'єктів є використання структурно жорстких фосфорильних похідних калікс[4]аренів. Калікс[4]арени є універсальними молекулярними платформами з практично необмеженими можливостями для модифікацій [8 - 12, 163]. Закріплення на макроциклічній платформі фосфорильних груп може значно підвищити екстракційні властивості молекули за рахунок «каліксаренового ефекту» [41, 164, 165]. Враховуючи високу комплексоутворюючу та екстракційну здатність класичних фосфорильованих калікс[4]аренів, було цікавим дослідити екстракційні властивості отриманих нами фосфорильованих похідних тіакалікс[4]арену, котрий містить додаткові металокоординуючі центри – місткові атоми сірки [123].

4.1.1 Екстракція америцію, європію та технецію тіакалікс[4]арен фосфіноксидами

Було розглянуто здатність тіакаліксаренів **28, 31, 35, 36** екстрагувати іони америцію, європію і техніцію. Даний процес характеризується коефіцієнтом розподілу металів D між фазами *мета*-нітротрифлуоро-метилбензен (m-NBTF) та розчину HNO_3 (Таблиця 4.1, 4.2). Коефіцієнти

розподілу D залежали від концентрації азотної кислоти. Найкраща екстракція спостерігалася при 0.3 M HNO_3.[1]

Згідно даних таблиці 4.1, серед тіакаліксаренових лігандів тільки тетрафосфіноксиди **36** і **35** володіють достатньою розчинністю в м-NBTF. Розчинність монофосфіноксиду **28** або дифосфіноксиду **31** є досить низькою, щоб правильно порівняти екстракційну здатність тіакаліксаренових лігандів.

Дифосфіноксид **31** володіє помірною здатністю до екстракції іону пертехнетату, в той час як тетрафосфіноксиди **35, 36** ефективно екстрагують цей іон.

Конусоподібний тетрафосфіноксид **36** ефективно екстрагує америцій і європій завдяки кооперативному (макроциклічному) ефекту. Порівняння **35** і **36** зі структурно схожими класичними калікс[4]арен тетрафосфіноксидами **43** (*конус*) і **44** (*1,3-альтернат*) показує, що збільшення макроциклічної платформи завдяки наявності чотирьох атомів сірки помітно збільшує екстракційну здатність **36** в конформації *конус* до катіонів америцію і європію. Не виключено, що атоми сірки макроциклічного кістяка також приймають участь у зв'язуванні катіону металу. Екстракційна здатність тіакаліксарену **36** є близькою до екстракційної здатності калікс[5]арен пентафосфіноксиду **45**, що існує в конформації *конус*.

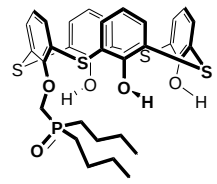
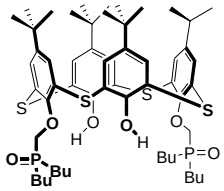
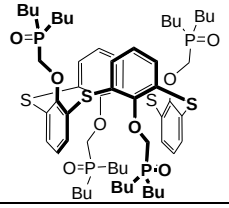
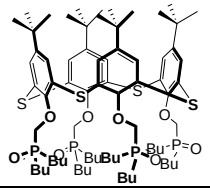
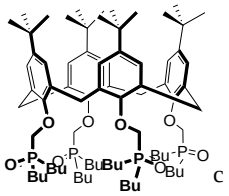
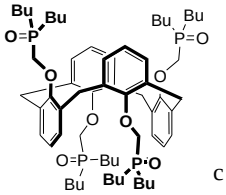
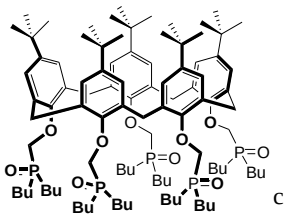
Було досліджено залежність коефіцієнтів розподілу D америцію, європію та пертехнетата від концентрації екстрагента в органічній фазі (C_L) (таблиця 4.2). Експериментальні результати показують утворення комплексів типу 1:1 тіакалікс[4]арену тетрафосфіноксиду **36** з Am^{3+} та Eu^{3+}, які подібні до комплексів калікс[5]арен пентафосфіноксиду **45.**

Слід зазначити, що тригідрокситіакалікс[4]арен фосфіноксид **27** ефективно екстрагує америцій та європій з лужних середовищ.

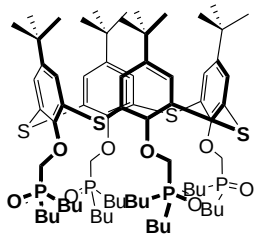
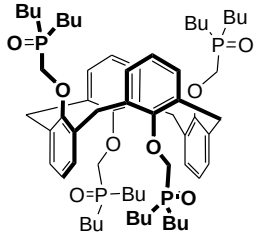
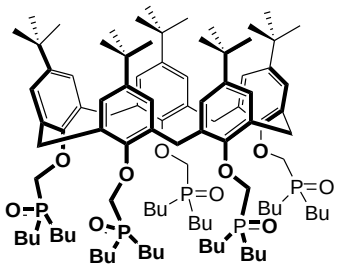
---

[1] Дослідження були проведені спільно зі співробітниками Радієвого Інституту ім. В. Г. Хлопіна (Санкт-Петербург) д.х.н. І. В. Смірновим та к.х.н. М. Ю. Караван.

Таблиця 4.1. Коефіцієнти розподілу D Eu^{3+}, Am^{3+} та TcO_4^- для (тіа)каліксаренів в екстракційних системах *m*-NBTF – 0.3M HNO_3 (C_L = 0.01 моль/л).

Ліганди	D		
	Am^{3+}	Eu^{3+}	TcO_4^-
28  $C_L \sim 7\times10^{-4}$ моль/л	0.00	0.00	0.02
31  C_L = 0.0083 моль/л	0.02	0.01	5.8
35 	0.01	0.01	73
36 	10.8	9.1	47
43 	0.05	0.05	88
44 	0.03	0.03	7.5
45 	7.7	5.6	80

Таблиця 4.2. log-log Аналіз екстракції Am^{3+}, Eu^{3+}, and TcO_4^- тіакаліксареном **36** та каліксаренами **44**, **46** з 0.3M HNO_3 в розчин m-NBTF.

Ліганд	logD = *f* ($logC_L$)		Тип сольвату
36 	Am	y = 1.1x + 3.2 (R^2 = 0.99)	ML
	Eu	y = 1.1x + 3.2 (R^2 = 0.99)	ML
	Tc	y = 0.93x + 3.6 (R^2 = 0.99)	mainly ML
44 [166] 	Am	y = 1.5x + 1.7 (R^2 = 0.98)	ML + ML_2
	Eu	y = 1.4x + 1.6 (R^2 = 0.97)	ML + ML_2
	Tc	y = 0.63x + 3.1 (R^2 = 0.98)	mainly M_2L
45 [166] 	Am	y = 1.1x + 3.1 (R^2 = 0.98)	ML
	Eu	y = 1.1x + 3.1 (R^2 = 0.98)	ML
	Tc	-	-

Залежність коефіцієнтів розподілу D від pH середовища представлена на рисунку рис. 4.1. В лужних середовищах екстракція відбувається по іонообмінному типу за участю кислих атомів водню ОН груп нижнього вінця макроциклу. При цьому спостерігається америцій-європієва селективність екстракціїї, що важливо з практичної точки зору, оскільки америцій необхідно видаляти з відпрацьованого ядерного палива на фоні значно більших концентрацій європію.

Оскільки тіакаліксарен фосфіноксид **27** може екстрагувати Am^{3+} і Eu^{3+} як із кислих, так і лужних середовищ, то він розглядається як бінарний екстрагент.

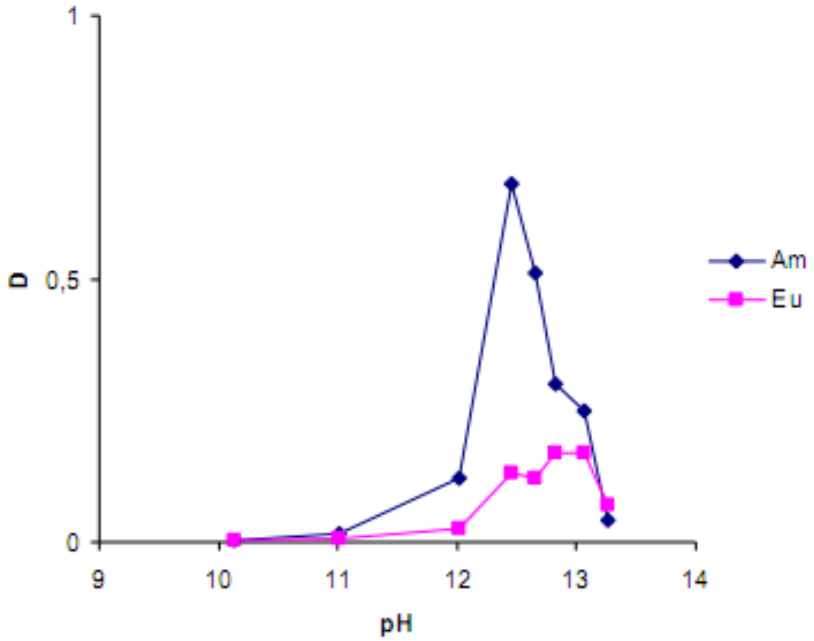


Рис. 4.1. Залежність коефіцієнту розподілу D Eu^{3+} та Am^{3+} від pH середовища при екстракції тригідрокситіакалікс[4]ареном фосфіноксидом **26**.

Залежність ефективності екстракції тригідрокситіакалікс[4]арену **27** по відношенню до Am^{3+} і Eu^{3+} від від концентрації екстрагенту приведені на рис. 4.2.

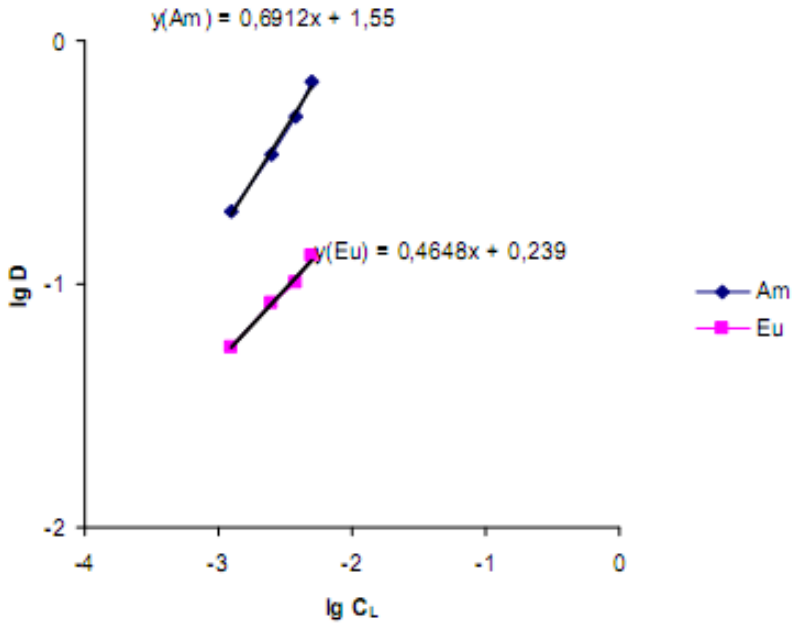


Рис. 4.2. Залежність логарифма коефіцієнта розподілу D Eu^{3+}, Am^{3+} від концентрації екстрактанта - тригідрокситіакалікс[4]арену **27**.

4.1.2 Синтез тіакаліксареновмісних гум Меррифільда та сорбція європію

Для вилучення радіонуклідів з водних розчинів (тіа)каліксаренами використовують різні варіанти екстракції [167, 168], та сорбції [169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179]. Сорбція простіша в апаратурному оформленні процесу ніж екстракція, але створення пористих каліксареновмісних матеріалів з розвинутою поверхнею, високою селективністю і ємністю, хімічною та радіохімічною стійкістю, механічною міцністю, можливістю багаторазового використання, помірною вартістю та ін. є досить складною задачею.

Для синтезу (тіа)каліксареновмісних сорбентів, найбільш широко використовують пористі матриці силікагелю [180, 181, 182, 183] та гуми Меррифільда [184], які мають розвинуту поверхню вкриту функціональними групами, здатними до хімічного зв'язування (тіа)каліксаренових комплексоутворювачів. В роботі [185] було показано, що атоми хлору угруповань CH_2Cl, розташованих на поверхні гум Меррифільда вступають в реакцію Вілямсона з гідроксильнми групами *пара-трет*-бутил-тетрагідрокситіакаліксарену **1** в присутності основи та йодиду натрію як активатора. При цьому утворюється міцний хімічний зв'язок $Ar\text{-}O\text{-}CH_2$ між матрицею та нижнім вінцем тіакаліксарену.

При роботі з *п*-(хлорметил)полістиролом однією з проблем є визначення активного хлору [186]. В літературі зустрічається багато методів визначення активного хлору (додаток Г). Нами був розроблений зручний метод визначення активного хлору шляхом проведення реакції Конанта-Фінкельштейна хлорметильного полімеру з йодидом калію в середовищі абсолютного диметилформаміду, з подальшим гідролізом отриманого продукту гідроксидом натрію або калію. Взаємодію гуми Меррифільда з йодидом калію проводили в середовищі абсолютного ДМФА при температурі 70 – 80 ^oC протягом 1 години. Гідроліз отриманого продукту

проводили гідроксидом натрію протягом 4 годин. Різниця даних по хлору елементного аналізу вихідної та обробленої таким способом гуми Меррифільда показує кількість активного хлору. Даний метод дешевий, швидкий та менш трудоємний у порівнянні з наведеними методами (додаток Г)

Потрібно відмітити, що тіакаліксарени **10-12** здатні кооперативно зв'язувати актиніди та лантаніди як P=O групами верхнього вінця, так і здатності хелатувати їх просторово зближеними атомами сірки та кисню нижнього вінця макроциклу (рис. 4.3). Тому великий інтерес викликає створення сорбентів на основі таких полідентатних лігандів.

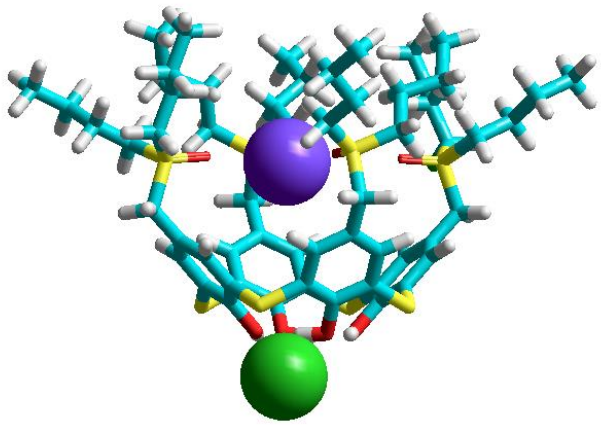
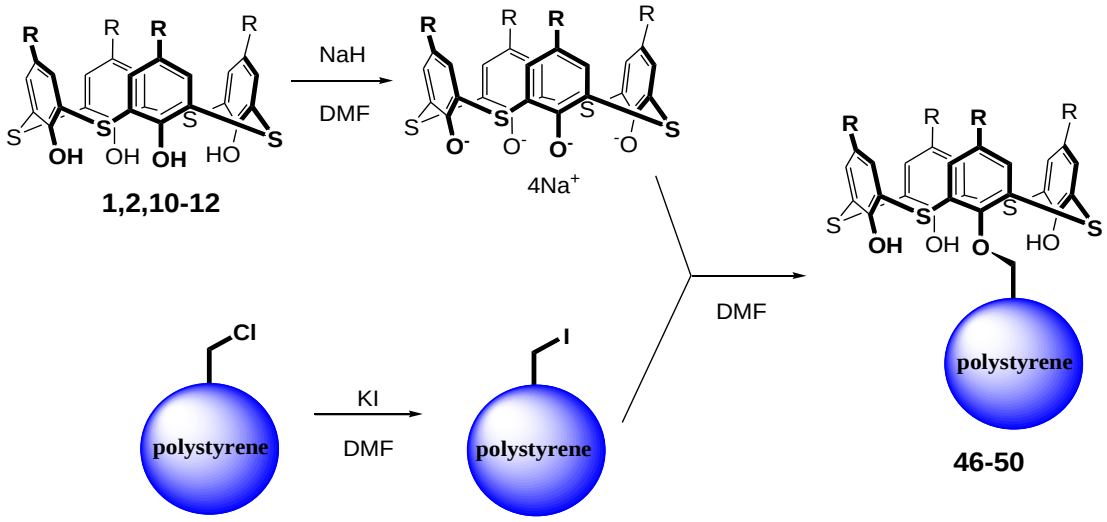


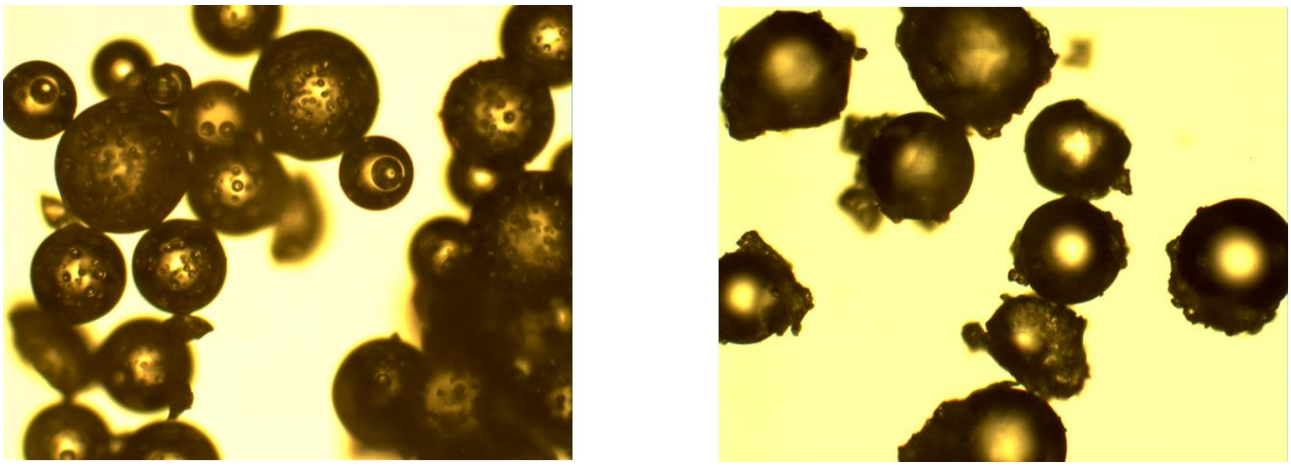
Рис. 4.3. Наглядне зображення біядерного комплексу тетрагідрокситіакаліксарен тетрафосфонату з катіонами металів.

Нами було встановлено, що реакція з тіакаліксаренами **10-12,** а також з *пара*-незаміщеним і *пара-трет*-бутилзаміщеним тетрагідрокситіакалікс-аренами **1** та **2** досить легко проходить при застосуванні як активатора йодиду калію, який заміщує атом хлору групи CH_2Cl на рухливий атом йоду.

Модифікацію проводили при послідовному додаванні до гуми Меррифілда йодиду калію а потім натрової солі тетрагідрокситіакаліксарену **1**, **2**, **10-12** генерованої дією гідриду натрію на відповідний тіакаліксарен. Реакції проходить в середовищі ДМФА при 70 – 80 ^oC протягом 72 годин (схема 4.1).

Схема 4.1





а б

Рис. 4.4. Мікрофотографія модифікованої гуми Меррифільда **43** (а) та **50** (б).

Склад та будову тіакаліксареновмісних гум **43-47** встановлювали методами елементного аналізу, ІЧ спектроскопії та мікроскопії (таблиця 4.3 та рис. 4.4, рис. 4.5).

За даними елементного аналізу вміст тіакаліксаренів **1,2,10-12** в отриманих гумах **43-47** знаходится в межах 0.12 – 0.30 ммоль/грам (таблиця 4.3). Фосфорильовані тіакаліксарени **10-12** дещо гірше зв'язуються з поверхнею гуми порівняно з тіакаліксаренами **1,2**, що містять в *пара*-положеннях атоми водню або *трет*-бутильні групи.

Таблиця 4.3. Тіакаліксареновмісні гуми Меррифілда **46-50**.

Гума	R	Елементний аналіз				Вміст тіакаліксарену, ммоль/г полімеру	ІЧ спектри, $см^{-1}$	
		C	H	S	P		ν_{OH}	$\nu_{P=O}$
46	t-Bu	84.92	8.20	9.70	-	0.28	3339	-
47	H	85.16	6.84	4.52	-	0.3	3296	-
48	$CH_2P(O)(OEt)_2$	78.63	6.86	2.10	1.10	0.16	3375	1248
49	$CH_2P(O)(OPr\text{-}i)_2$	86.36	7.20	0.95	2.12	0.12	3358	1249
50	$CH_2P(O)(OBu)_2$	77.45	7.25	2.65	2.04	0.18	3363	1251

При переході від тетрагідрокситіакаліксаренів **1,2,10-12** до матеріалів **43-47** в ІЧ спектрах записаних в таблетках KBr, спостерігається зсув смуги поглинання гідроксильних груп ν_{acc} (OH) до високих частот на 59 $см^{-1}$ (3280 $см^{-1}$) (рис. 4.5).

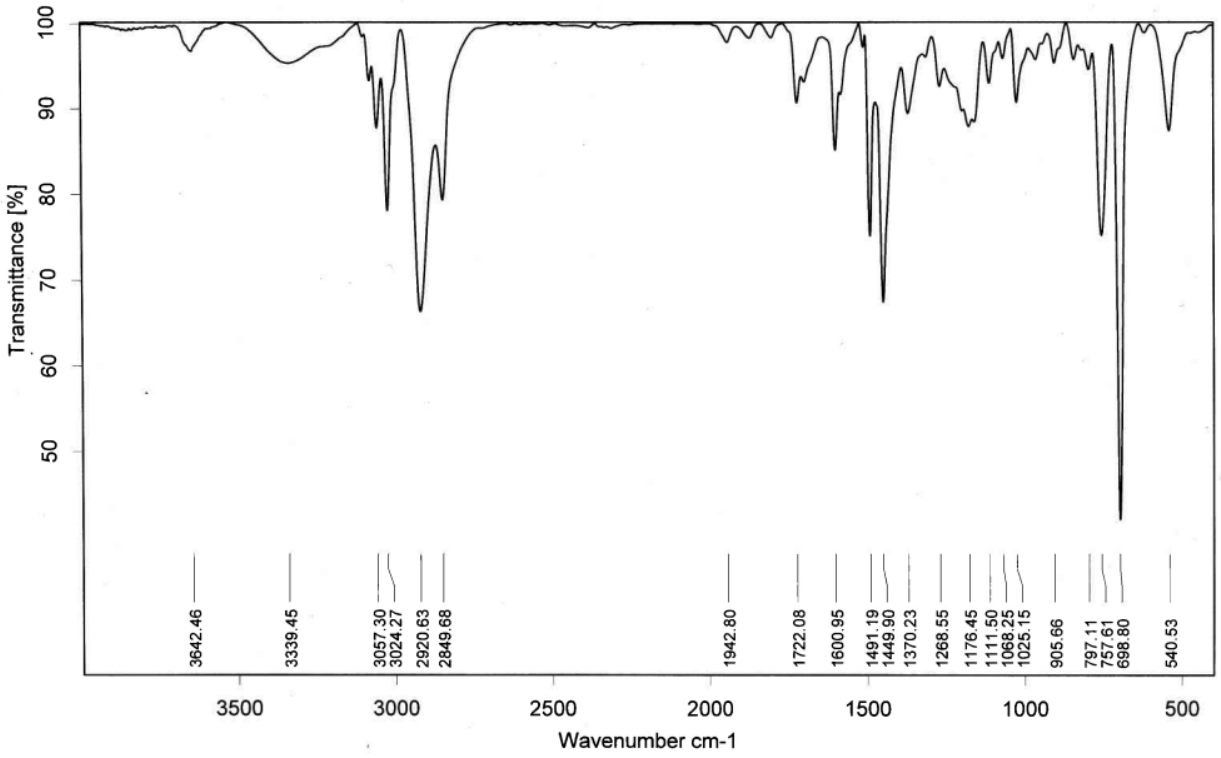


Рис. 4.5 ІЧ-спектр сорбенту **46.**

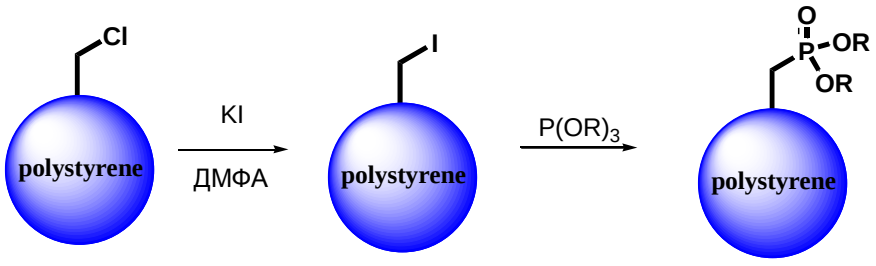
Таке зміщення свідчить про порушення циркуляційної системи внутрішньомолекулярних зв’язків ОН груп в результаті часткового

алкілування гідроксильних фрагментів нижнього вінця макроциклу. В ІЧ спектрах матеріалів **46-50** також спостерігаються слабкі смуги етерного зв'язку ν(ArOCH$_2$) 1025 см$^{-1}$ та сульфідного звязку макроциклу (Ar-S-Ar) 702 см$^{-1}$ (рис. 4.5). В спектрах фосфоровмісних матеріалів **48-50** є смуга при 1250 см$^{-1}$, характерна для груп P=O.

Для оцінки впливу тіакаліксаренової платформи на сорбційні властивості матералів **46-50** були синтезовані гуми Меррифільда **51-53**, в яких комплексоутворюючі P=O угруповання зв'язані безпосередньо з метиленовими групами на поверхні полімеру.

Фосфорильовані гуми **51-53** (схема 4.2) були синтезовані реакцією Арбузова йодметилполістирену з триалкілфосфітами. Реакція протікає при 125 ºС в надлишку фосфорилюючого реагенту.

Схема 4.2



51-53

Склад та будову отриманих матеріалів встановлено методами елементного аналізу та ІЧ спектроскопії (табл. 4.4). Згідно даних елементного аналізу вміст P=O груп в гумі становить 1.0 – 1.6 ммоль/г. В ІЧ спектрі сполук **51-53** спостерігається смуга ν(P=O) при 1120 см$^{-1}$ характерна для фосфонатного угруповання.

Таблиця 4.4 Фосфорильовані гуми Меррифілда **51-53**

Гума	R	Елементний аналіз			Вміст P=O, ммоль/г полімеру	ІЧ спектри, $\nu_{P=O}$ см$^{-1}$
		C	H	P		
51	Et	72.63	5.86	5.41	1.2	1248
52	Pr-i	70.50	6.34	6.05	1.6	1249
53	Bu	73.45	4.59	4.59	1.0	1251

Було показано[2], що гуми Меррифільда, хімічно модифіковані тетрагідрокситіакаліксарен фосфонатами, селективно вилучають до 99% йонів Eu(III) з водних розчинів середньої мінералізації (Eu^{3+} - 10 мг/л, Ca^{2+} – 100 мг/л; Mg^{2+} – 30 мг/л; Na^{+} – 120 мг/л; K^{+} – 11 мг/л; Sr^{2+} – 1 мг/л; Fe(заг.) – 0,1 мг/л; Cl^{-} – 44 мг/л ; NO_3^{-} – 12 мг/л; SO_4^{2-} – 144 мг/л; HCO_3^{-} – 420 мг/л) при pH 5.5-6. Найвіщою сорбційною ємністю характеризується гума з ди-ізопропоксифосфонільними замісниками на верхньому вінці тіакаліксарену **49**.

Рівноважна сорбційна ємність A і коефіцієнти розподілу європію D для модифікованих гум Меррифільда **46-53** наведені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5. Рівноважна сорбційна ємність A і коефіцієнти розподілу європію D для модифікованих гум Меррифільда **46-53**

Гума	**R**	модельні умови		природні води	
		A_∞, мг/г	D, л/г	A_∞, мг/г	D, л/г
46	$CH_2P(O)(OEt)_2$	37,2	5,1	41,4	4,4
47	$CH_2P(O)(OPr\text{-}i)_2$	71,4	11,3	76,9	4,6
48	$CH_2P(O)(OBu)_2$	31,3	11,3	37,3	5,3
49	H	24,8	2,3	26,0	5,5
50	t-Bu	37,0	7,1	17,5	3,6
51	Et	25,0	5,1	23,8	1
52	Pr-i	35,5	0,8	33,5	3,4
53	Bu	22,6	0,8	26,4	2,7

Гуми **48-50** модифіковані тіакаліксаен фосфонатами **10-12** більш ефективні порівняно з гумами **46, 47** модифікованими тіакаліксаренами **1, 2**. Гуми **48-50** є також більш ефективними сорбентами порівняно з гумами **51-53** де фосфонільні угруповання зв’язані безпосередньо з метильними групами

[2] Сорбційні властивості гум Меррифільда було досліджено в НТК Інституті монокристалів НАН України аспіраантккою М.С. Лукашовою та к.х.н. К.Ю.Брильовою під керівництвом к.х.н. К.М.Бєлікова.

полімерної матриці. Це обумовлено кооперативним зв’язуванням катіона європію чотирма P=O групами передорганізованими на макроциклічній платформі тіакаліксарену.

Коректне співвідношення P=O/Eu в гумах **48-50** та **51-53** встановити не вдалося в зв’язку з додатковою сорбцією європію полістиреновою матрицею та його хелатуванням просторово зближеними атомами сірки і кисню на нижньому вінці тіакаліксарену.

4.2 Сенсорні властивості фосфорильованих тіакалікс[4]аренів[3]

Зважаючи на тенденцію підвищення вимог екологічного контролю оточуючого середовища все більше уваги приділяється створенню ефективних, надійних, малогабаритних і швидкодіючих газоаналітичних сенсорів і сенсорних систем. В сенсорних системах використані різні фізичні принципи – зміна провідності (сенсори на провідних полімерах), зміна оптичних характеристик, частоти (кварцовий мікробаланс), порогової напруги (газові польові транзистори) і т.д. – проте, для всіх сенсорів характерна наявність чутливої поверхні, на якій відбувається адсорбція молекул газу. Вимоги, що пред'являються до чутливих шарів, різнопланові і навіть суперечливі: з одного боку вони повинні забезпечувати достатню амплітуду відгуку на введення молекул аналіта, з іншого – сенсори повинні добре очищатися, тобто фізико-хімічні процеси повинні бути оборотними. Крім того, важливим параметром є довговічність сенсора. Таким чином, вибір фізичного перетворювача, методики вимірювання, газової системи, а також адекватний підбір чутливих покриттів для сенсорних елементів грають значну роль у функціонуванні сенсорної системи.

Для розробки каліксаенових сенсорів нами був вибраний метод кварцового мікробалансу (КМ). Функціонування таких сенсорів засновано на реєстрації зміни маси адсорбованих на їх поверхні молекул шляхом вимірювання фундаментальної резонансної частоти об'ємної акустичної моди кварцового осцилятора. Відомо, що маса нанесеної на поверхню осцилятора речовини прямо пропорційна зсуву резонансної частоти [187]. Отже, вимірюючи зміну резонансної частоти, можна безпосередньо стежити за адсорбційно-десорбційними процесами на його поверхні. У даному підрозділі будуть висвітлені основні результати досліджень сенсорних

[3] Дослідження тіакаліксаренів методом КМ були виконані канд. фіз.-мат.н.,с.н.с. З. І. Казанцевою та канд. фіз.-мат.н., с.н.с. І.А Кошецем (Інститут фізики напівпровідників ім. В.Є.Лашкарьова НАН України).

властивостей синтезованих тіакаліксарен-фосфіноксидів по відношенню до спиртів, ароматичних та аліфатичних вуглеводнів.

Як чутливі плівки (рецепторні центри) для селективного зв'язування аналітів нами були досліджені гідрокситіакалікс[4]арени **1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, 27, 28, 29, 30** які містять на нижньому або верхньому вінцю макроциклу фосфонатні, фосфінатні та фосфіноксидні угруповання (рис. 4.6)

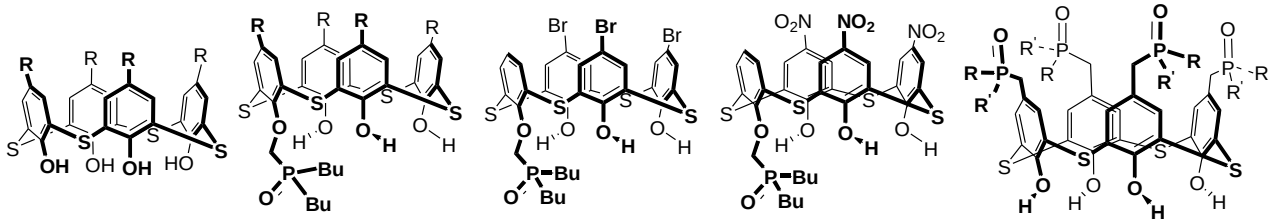


Рис. 4.6. Тіакаліксарени, котрі були використані в як чутливі плівки.

В роботах Далканале та Дутасти показано [188, 189, 190], що введення фосфорильних груп в молекулярний кістяк кавітандів суттєво покращую їх рецепторні властивості по відношенню до нейтральних протонодонорних органічних молекул, катіонів металів та амонієвих катіонів. При цьому електронодонорні P=O групи виступають як додаткові центри зв'язування таких аналітів за рахунок специфічних супрамолукулярних взаємодій – водневих зв'язків та катіон-диполь взаємодій. Було також встановлено, що введення фосфорильних груп на верхній вінець макроциклічної платформи класичних калікс[4]аренів обумовлює специфічне P=O····H-O водневе зв'язування спиртів і приводить до їх ефективної сорбції в системі газ-тверда фаза на поверхні КМ сенсора [191].

В дисертаційній роботі як аналіти досліджувались ацетон, ацетонітрил, бутилацетат, етанол, гексан, толуен, хлороформ, амоніак. Ці сполуки широко використовуються в різноманітних індустріальних процесах ї є токсичними забруднювачами навколишнього середовища. Етанол застосовується в харчовій промисловості. Ацетон є продуктом кетоацидозу, що супроводжує захворювання на цукровий діабет [192, 193]. В цьому сенсі розробка

хемосенсорів для визначення концентрацій ацетону в повітрі, яке видихають діабетики, є важливою медичною проблемою.

Для іммобілізації чутливих тіакаліксаренових шарів використовувались добре відпрацьовані методи: центрифугування (спін-коутінг) та розтікання з краплі. Тестування кожної нової сполуки та відбір сенсорних елементів проведено з використанням одноканальної сенсорної системи. Для восьмиканальної сенсорної системи обирались сенсорні елементи з незначною різницею в товщині (масі) чутливих шарів, відповідно зсуву базової частоти в межах 4000 – 4500 Гц. Відібрані сенсори з нанесеними чутливими шарами сформовано в масив з 8-ми сенсорів. Сенсорний масив був вмонтований в камеру хемосенсорної системи і всі експерименти проводилися із застосуванням даної системи. Задана концентрація аналіту забезпечувалася генератором газових сумішей, принцип дії якого заснований на методі дифузійної труби. Детальна методика конструювання каліксареновмісних КМ сенсорів описана в роботі [194].

Типові кінетичні криві для елементів QCM (КМ) сенсора, покритих різними тіакаліксареновими чутливими шарами, що відображають відповідь датчика до ін'єкції ацетону або толуолу при 20 °С, представлені в додатку Д. Максимальний рівень зсуву частоти встановлюється протягом декількох секунд, відповідно до концентрації аналізованої речовини в вимірювальній комірці. Після того, як відбулася інжекція аналіту, систему продували сухим повітрям, при цьому оригінальні резонансні частоти як правило, відновлюються.

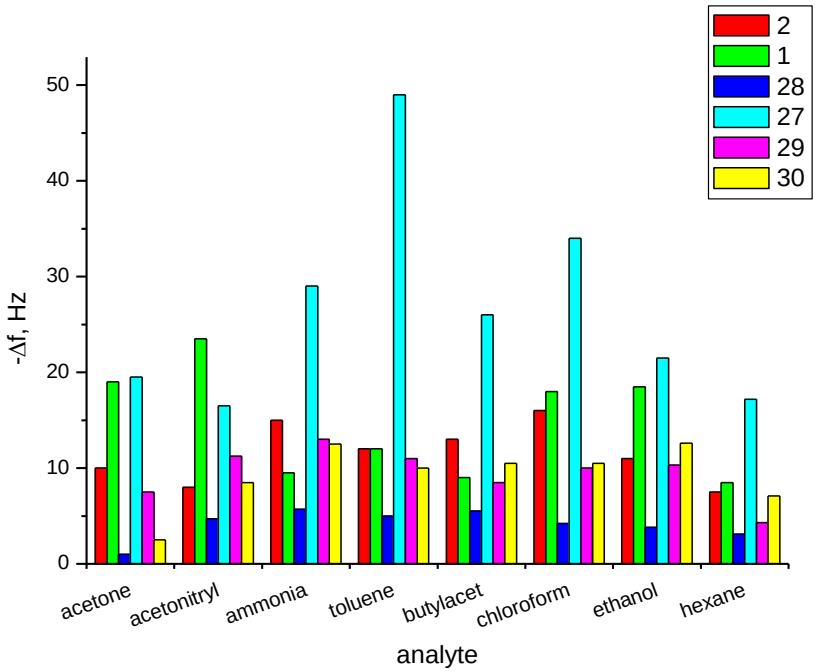
Кінетика формування відгуку при інжекції (on) та кінетика спаду відгуку в режимі очистки (of) суттєво різні для чутливих шарів, що вказує на значні відмінності в процесах адсорбції аналітів тіакаліксаренами з різною природою, кількістю та позицією функціональних груп на макроциклічній платформі. Наприклад для системи тіакаліксарен **4** – ацетон спостерігається затягнута кінетика режиму очистки (додаток Д). Повне відновлення системи відбувається при підвищенні температури до 30-40 ºС.

Гістограми максимальних відгуків сенсорних масивів з чутливими шарами тіакаліксаренів **1**, **2**, **4-6**, **8-10**, **29**, **30** на інжекцію аналітів в концентрації 1000 ppm представлені на рис. 4.7. Як видно на рисунку 4.7а функціоналізація нижнього вінця макроциклу фосфіноксдною групою (сполуки **1**, **2**, **27**, **28**) мало впливає на чутливість сенсорів. Виключення складає відгук *трет*-бутилтіакаліксарен фосфіноксиду **27** на толуен. Його чутливість (Δf 50 Hz) в 2.5 рази вища чутливості *трет*-бутилтіакаліксарену **1** та в 5 раз вище чутливості незаміщеного по верхньому вінцю тіакаліксарену **2**.

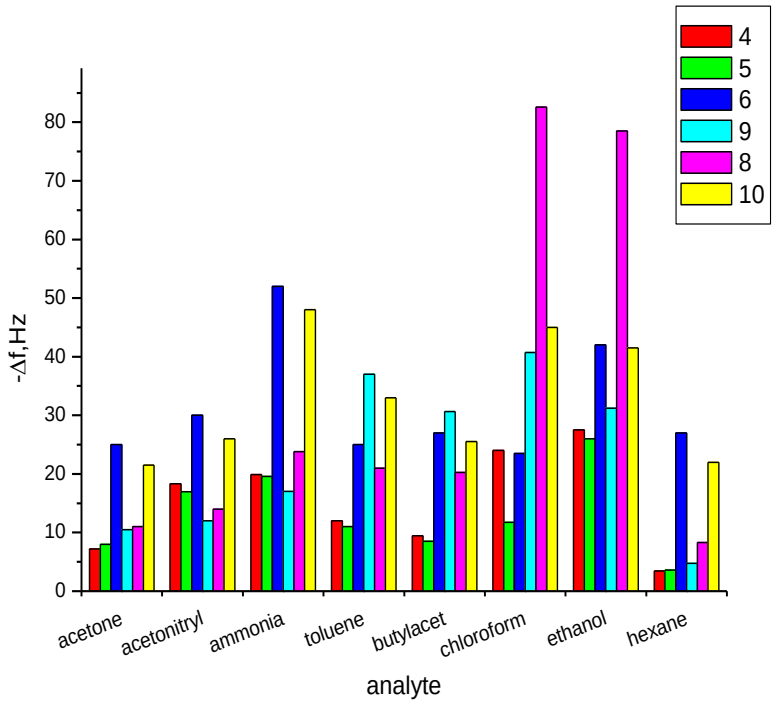
Введення чотирьох P=O угруповань на верхній вінець тіакаліксаренової платформи в більшості випадків підвищує чутливість сенсорів (рис. 4.7). Особливо яскраво це проявляється при зв'язуванні протонодонорних аналітів етанолу (Δf 79 Hz), амоніаку (Δf 52 Hz), хлороформу (Δf 82 Hz), здатних до утворення водневих зв'язків з протоноакцепторними фосфіноксидними групами сполук **6, 8**. Ці сполуки проявляють також селективність зв'язування різних за природою аналітів. Наприклад, для тіакаліксарен тетрафосфіноксиду **8** селективність зв'язування пар аналітів хлороформ - гексан, етанол-гексан, етанол – ацетон становить відповідно 10, 10, та 7.

Селективність можна пояснити специфічними супрамолекулярними взаємодіями типу господар-гість між тіакаліксаренами та молекулами аналітів. Специфічність зв'язування підтверджується залежністю зсуву частоти сенсора (Δf), вкритого чутливими шарами тіакаліксаренів, від концентрації аналітів (додаток Д).

Наприклад, при відносно низьких концентраціях ацетонітрилу, етанолу, толуену їх адсорбція фосфорильованими тіакаліксаренами **4-6**, **8-10** має нелінійний Ленгмюрівський профіль. Лінійні залежності типу Генрі у всьому діапазоні досліджених концентрацій спостерігаються при сорбції тіакаліксаренами **4**, **5**, **8**, **9** ацетону (додаток Д).



а)

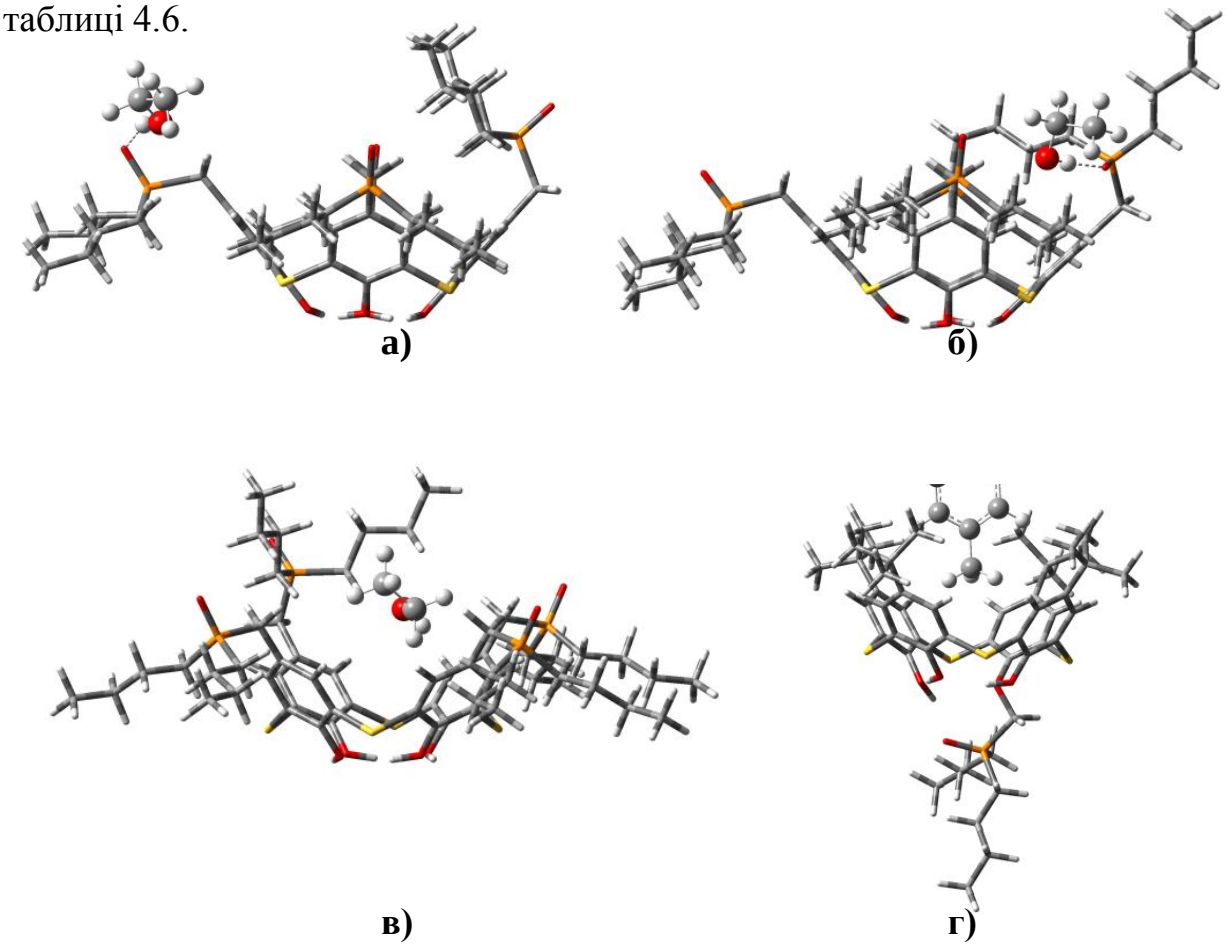


б)

Рис. 4.7. Гістограми відгуків КМ сенсорів покритих чутливим шарами тіакаліксаренів **1**, **2**, **27** – **30** (а) та **4-6**, **8-10** (б) на інжекцію аналітів (1000 ppm в повітрі).)

Результати рентгеноструктурного аналізу тетрафосфіноксиду **10** свідчать, що одна P=O група верхнього вінця задіяна в міжмолекулярному водневому зв'язуванні з достатньо кислою OH групою нижнього вінці сусідньої молекули. В той же час три P=O групи залишаються вільними для супрамолекулярних взаємодій з протонодонорними аналітами.

Енегретично мінімізовані структури комплексів тіакаліксарен фосфіноксиду **8** із спиртом та тіакаліксарен фосфіноксиду **27** з толуеном **(**метод B3LYP/6-31G(d) [139, 140], програма GAUSSIAN09 [138]), показані на рисунку 4.8, а відносні енергії оптимізованих комплексів приведені в таблиці 4.6.



а) **б)**

в) **г)**

Рис. 4.8. Енергетично мінімізовані структури супрамолекулярних комплексів **8** – етанол з урахуваннням P=O···· H-O-Et взаємодії (а); **8** – етанол з урахуваннням P=O···· H-O-Et, молекула етанолу знаходиться між фосфін оксидними фрагментами(б); **8** – етанол без урахуваннням P=O···· H-O-Et взаємодії (в); **27** – толуен (г).

Водневозвязані комплекси тіакаліксарен тетрафосфіноксиду **8** з етанолом (а) та (б) мають нижчу енергію порівняно с інклюзійним комплексом (в) де взаємодія P=O···· H-O-Et не спостерігається (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6. Відносна енергія комплесів, оптимізованих AM1 та B3LYP/6-31G(d) методами.

№ структури	Комплекс	Відносна енергія, ккал/моль	
		AM1	b3lyp/6-31g(d)
а	**8** – етанол з урахуваннням P=O···· H-O-Et взаємодії	-1,5	-11,6
б	**8** – етанол з урахуваннням P=O···· H-O-Et, молекула етанолу знаходиться між двома фосфін оксидними фрагментами	-1,7	-18,4
в	**8** – етанол без урахуваннням P=O···· H-O-Et взаємодії;	4,6	-4,4
г	**28** – толуен	-1,8	-4,3

В тіакаліксаренах **27-28** фосфорильованих по нижньому вінцю зв'язування спиртів P=O групами є слабким, оскільки атоми кисню P=O груп заблоковані міжмолекулярними водневими зв'язками з кислими протонами OH груп сусідніх молекул (див. розділ 3). Разом з тим верхній вінець молекулярної чаші фосорильованих тіакаліксареенів **27**, **28** є відкритим для включення молекул інших аналітів, наприклад ацетонітрилу або толуену.

В енергетично мінімізованому толуеновому комплексі **27**-толуен (рис. 4.8г) спостерігаються C–H···π взаємодії метильних груп толуену з π-основними бензеновими кільцями макроциклу та C-H···π взаємодії t-Bu груп макроциклу з бензеновим кільцем толуену. Слід відзначити, що таке комплексоутворення господар-гість може організовувати макроциклічний кістяк тіакаліксарену і перетворювати конформацію *сплощений конус* в ліганді **27** до конформації *регулярний конус* в його комплексі.

На прикладі толуену (концентрація 1000 ppm) показано, що сорбція аналіту має лінійну залежністю відгуків сенсорних елементів Δf від маси чутливої плівки тіакаліксаренового рецептора **27** та **8**, нанесеної на поверхню трансдюсера, і вираженої в значеннях Δf(film) (рис. 4.9).

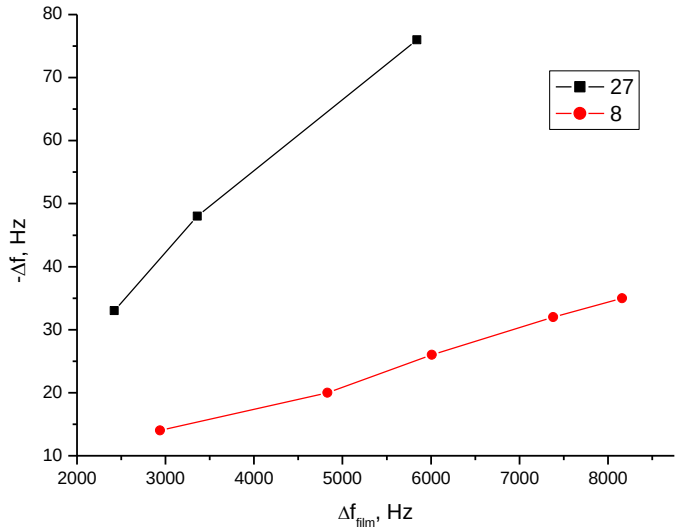
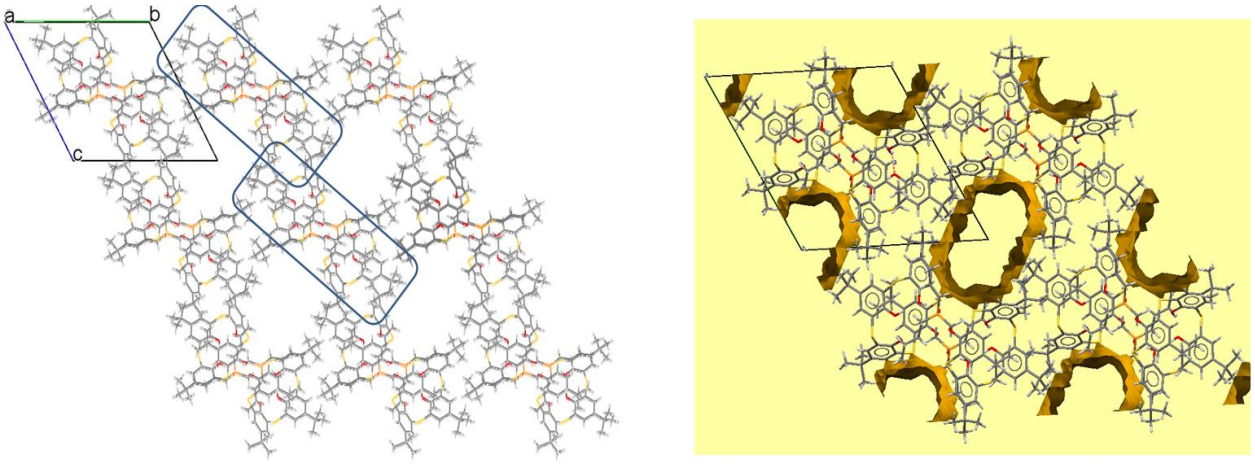


Рис 4.9. Залежність відгуків сенсора на толуен (1000 ppm) від маси тіакаліксаренів **27** та **8** нанесених на поверхню трансдюсера.

При цьому сорбція може відбуватись за рахунок включення толуену як в молекулярну чашу, так і порувату кристалічну гратку тіакаліксарену **27** (рис 4.10).



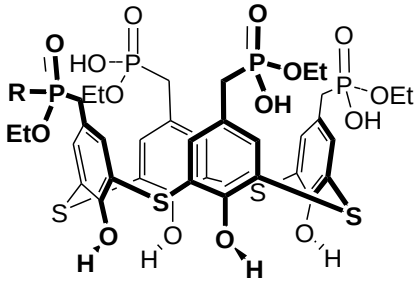
а) **б)**

Рис. 4.10. Упаковка молекул в кристалі (а) та порожнини в кристалі (б) тіакалікс[4]арену **27**.

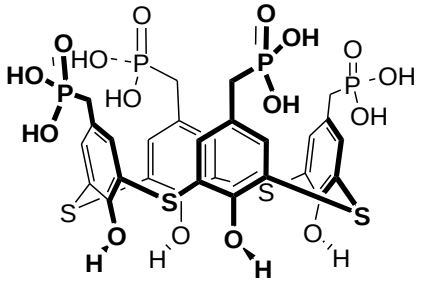
4.3. Комплексоутворення тіакаліксарен фосфонових кислот з амінокислотами

Каліксарени, які містять передорганізовані біо-афінні угруповання, утворюють супрамолекулярні комплекси з біомолекулами - амінокислотами, дипептидами, холіном і ацетилхоліном, вуглеводами, рибофлавіном, вітаміном B_{12}, нуклеотидами, нуклеозидами та короткими фрагментами ДНК [195, 196, 197, 198, 199]. Також похідні калікс[4]аренів здатні закріплюватись на поверхні протеїнів [200, 201].

Пошук ефективних та селективних штучних рецепторів для розпізнавання та зв'язування біологічно активних амінокислот у водних розчинах є актуальною проблемою. Метою даного дослідження було вивчення комплексоутворення тетраетилового естеру тіакаліксарен тетрафосфонової кислоти **25** (рис. 4.11) з різноманітними за структурою амінокислотами (рис. 4.12) у водному розчині та порівняння її властивостей з комплексоуутворюючими властивостями незаміщеної кислоти **20** [134]. Комплексоутворення типу Гість-Господар тіакаліксарену **25** з низкою амінокислот методом ОФ ВЕРХ та молекулярного моделювання у воді (рис. 4.12)[4].



25



20

Рис. 4.11. Тіакаліксарен фосфонові кислоти **20**, **25.**

[4] Робота проведена спільно з к. х. н, ст. н. с. Кальченко Ольгою Іванівною, відділ фізико-хімічних досліджень Інституту органічної хімії НАН України.

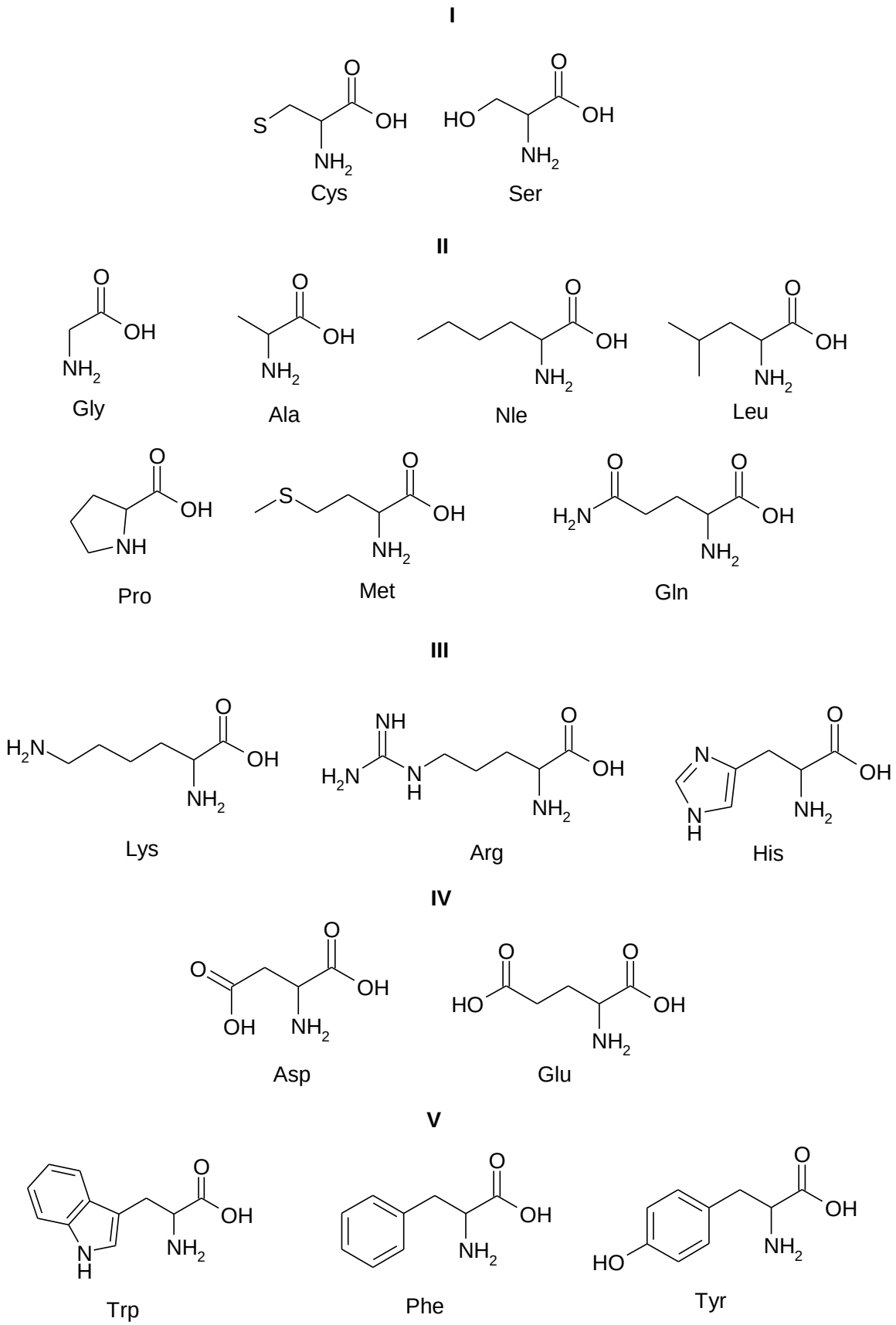


Рис. 4.12 Структурні формули досліджених амінокислот: I - неполярні, II - полярні, III - позитивно заряджені, IV - негативно заряджені, V - ароматичні амінокислоти)

Як відомо, кількісні характеристики процесів комплексоутворення господар – гість каліксаренів з амінокислотами в розчинах визначаются методами ЯМР, калориметрії та обернено-фазної високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). При цьому важливу роль у виборі метода дослідження відіграє розчинність господаря та гостя. Розчинність як амінокислот, так і тіакаліксарен фосфонової кислоти **25** (літієвої солі) у воді є достатньою для визначення констант стійкості їх комплексів методом ВЕРХ. Детальна процедура визначення описана в літературі [202].

Тетраестр **25** як і кислота **20** у вибраних умовах аналізу реєструються на хроматограмах чіткими піками з прийнятними значеннями часу утримання. Лінійні ізотерми адсорбції тіакаліксарену **25** (рис. 4.13) вказують на оберненість його взаємодії з поверхнею хроматографічної насадки Zorbax ODS в колонці.

Константи стійкості комплексів неповного естеру **25** з амінокислотами визначали методом обернено фазної рідинної хроматографії, аналогічно тому як це було зроблено для кислоти **20** [134].

Константи стійкості комплексів K_A були вирахувані за формулою (1), де k_0'-коефіцієнт ємкості амінокислот в рухомій фазі, що не містила добавки каліксарена, а k'- коефіцієнт ємкості амінокислот після добавки каліксарена в рухому фазу (додаток Е), K_A – значення константи стійкості утворюваного комплексу, [СА] – концентрація каліксарена в рухомій фазі.

$$1/k' = 1/k_0' + K_A \times [CA]/ k_0' \qquad (1)$$

Константи зв'язування K_A та вільні енергій Гіббса ΔG ($\Delta G = -RT\ln K_A$) для комплексів тіакаліксарену **25** з амінокислотами представлені в таблиці 4.7.

Значення констант стійкості K_A та вільних енергій Гіббса ΔG (вирахуваних за формулою $\Delta G = -RT \ln K_A$) сполук **20**, **25** з амінокислотами приведені в таблиці 4.7. Для тетраестеру **25** експериментально визначені константи звязування є значно вищі, порівняно з кислотою **20**, і знаходяться в діапазоні від 11172 M^{-1} (Gln) до 30863 M^{-1} (Nor).

Таблиця 4.7. Значення K_A комплексів (M^{-1}) та вільних енергій Гіббса ΔG (кДж/моль) тіакаліксаренових кислот **20**, **25** з амінокислотами.

Amino acid	Тіакаліксарен **20**		Тіакаліксарен **25**	
	K_A	ΔG	K_A	ΔG
Gly	578 ± 104	-15.73	16161±1850	-23.97
Ala	533 ± 53	-15.53	23597±3400	-24.90
Leu	573 ± 141	-15.71	16794±1810	-24.06
Nor	743 ± 182	-16.35	30863±3200	-25.57
Pro	540 ± 125	-15.56	15855±1987	-23.92
Phe	1539 ± 320	-18.15	15804±3045	-23.91
Trp	1965 ± 255	-18.70	25010±2213	-25.05
Tyr	3973 ± 675	-20.50	14094±1543	-23.63
His	1566 ± 250	-18.20	15931±1733	-23.93
Asp	2496 ± 125	-19.40	29776±2900	-25.48
Lys	8899 ± 621	-22.48	16178±1603	-23.97
Arg	10140 ± 1083	-22.80	12700±832	-23.37
Glu	нв*	нв	11978±893	-23.23
Gln	нв	нв	11172±1200	-23.05

*нв – не визначали

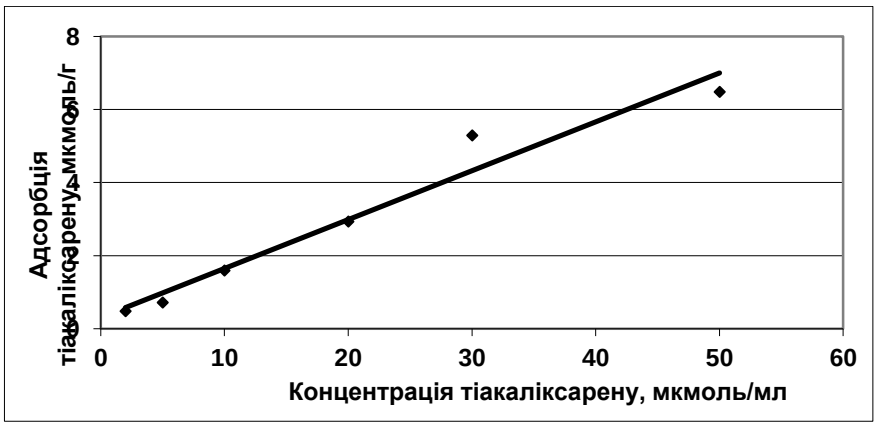


Рис. 4.13. Ізотерма адсорбції тіакаліксаренфосфонової кислоти **25** (r=0.99).

З таблиці видно, що константи зв'язування тіакаліксаренових комплексів залежать від природи амінокислотних залишків, їх об'єму, заряду, ліпофільності *log P* амінокислот. На стійкість комплексів у водному розчині впливають гідрофобні взаємодії між молекулами Гостя та Господаря. Це добре видно із залежності значень K_A тіакаліксарену **25** від ліпофільності log P амінокислот (рис. 4.14). Що вища ліпофільність, то більше значення K_A комплексу.

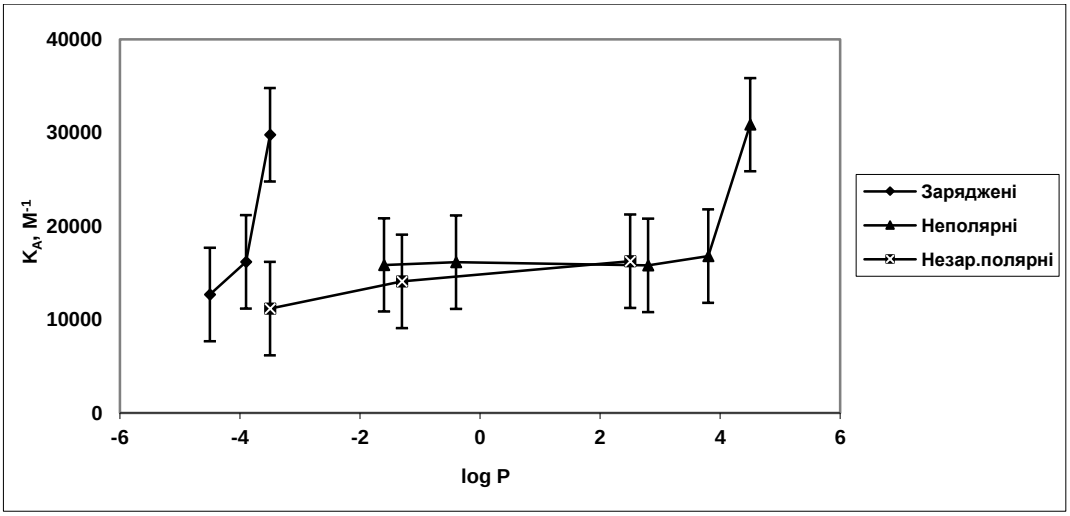
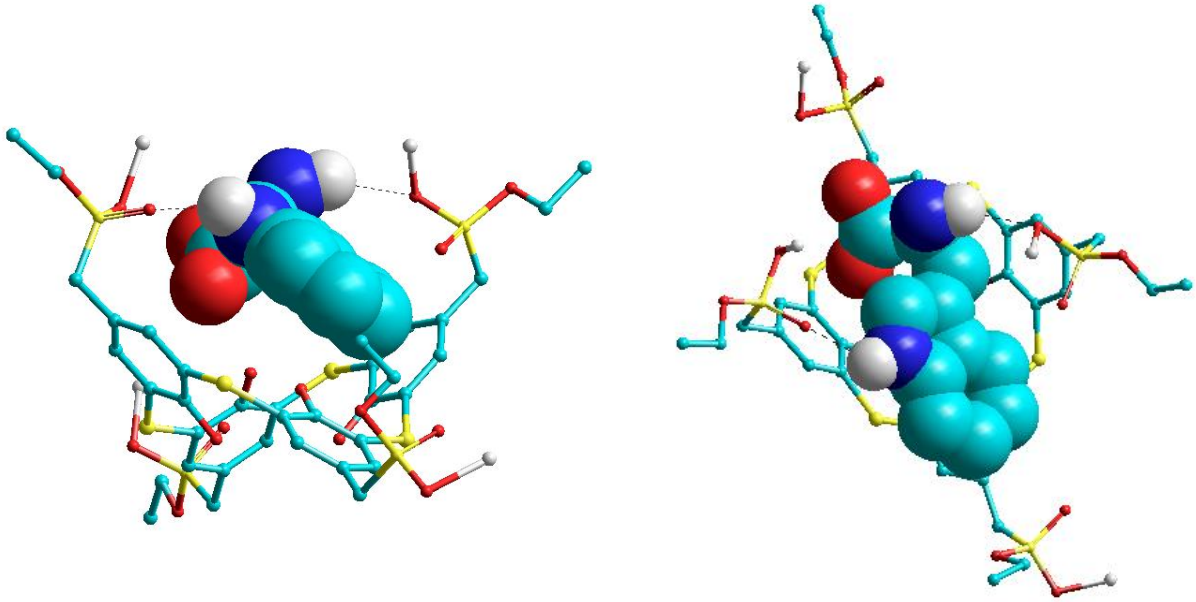


Рис. 4.14. Вплив *log P* заряджених (Asp. Lys, Arg), неполярних (Pro, Gly, Phe, Leu, Nle) та незаряджених полярних (Gln, Tyr, Cys) амінокислот на значення K_A їх комплексів з тіакаліксареном **25.**

Хроматографічне дослідження показало, що додавання тіакаліксаренів **20, 25** до складу рухомої фази призводить до зниження коефіцієнту ємкості *k'* амінокислот. лінійний характер залежностей *k'*від концентрації 25 підтверджує утворення комплексів включення типу Гість-Господар зі стехіометрією 1:1 (додаток Е).

Щоб зрозуміти природу процесу комплексоутворення, було здійснено молекулярне моделювання структур комплексів тіакаліксарену **25** з молекулою Trp (рис. 4.15). Trp відіграє важливу роль в багатьох біохімічних процесах і входить до складу лікарських препаратів. Згідно даних моделювання енергетично вигідною конформацією тіакаліксарену в триптофановому комплексі є *1,3-альтернат*. Комплексоутворення

визначається електростатичними взаємодіями між позитивно зарядженим атомом азоту амінокислот та негативно зарядженим атомом кисню фосфонової групи тіакаліксаренової молекули, π-π, CH-π та сольвофобними взаємодіями між молекулами Господаря та Гостя.



а) **б)**

Рис. 4.15 Енергетично мінімізована молекулярна структура комплексу тіакаліксарену **25** (конформація *1,3-альтернат*) з молекулою Trp. Внурішньомолекулярні водневі зв'язки показано пунктиром.

Отримані значення констант стійкості комплексів та розуміння природи комплексоутворення можуть бути корисні при подальшому пошуку інгібіторів ферментів та потенційних лікарських засобів.

4.4. Інгібування протеїнтирозинфосфатаз тіакаліксаренфосфоновими кислотами

Завдяки здатності імітувати субстрат-рецепторні взаємодії з біомолекулами, каліксарени є популярними об’єктами біологічних досліджень [203, 204]. Показано, що калікс[4]арени, функціоналізовані залишками метилфосфонової, амінофосфонової та метиленбісфосфонової кислоти, є ефективними інгібіторами фосфатаз [45, 136, 205, 206], модуляторами кальцієвих каналів [207, 208], антитромботиками [110], вони інгібують здатність Р-глікопротеїну видаляти з клітин протипухлинний препарат Доксорубіцин [209]. В результаті макроциклічного ефекту каліксаренової платформи такі фосфонові кислоти значно перевищували за біологічною активністю модельні ациклічні сполуки.

Відомо, що протеїнтирозинфосфатази (РТРази) дефосфорилюють фосфотирозинові залишки амінокислот в структурі регуляторних білків, впливаючи таким чином на сигнальні процеси клітин [210]. В людському геномі закодовано інформацію про синтез більше 100 протеїнтирозинфосфатаз. Порушення їх активності може сприяти розвитку раку, діабету, імунних хвороб тощо. Як приклад, надмірна активність протеїнтирозинфосфатази 1В може викликати розвиток діабету 2 типу та ожиріння [211] (рис. 4.16).

Раніше було показано [136], що тіакаліксарен фосфонова кислота **20** здатна зв’язуватись з людським сироватковим альбуміном. Ці дані свідчать про перспективність подальшого синтезу і дослідження властивостей нових похідних тіакаліксаренфосфонової кислоти, які можуть бути використані у створенні нових ліків.

Синтезовані тіа(сульфоніл)каліксарен фосфонові кислоти та їх похідні **10**, **17**, **21**, **25**, **26** були досліджені в модельних системах за наявності

рекомбінантних протеїнтирозинфосфатаз людини, а також людського сироваткового альбуміну[5].

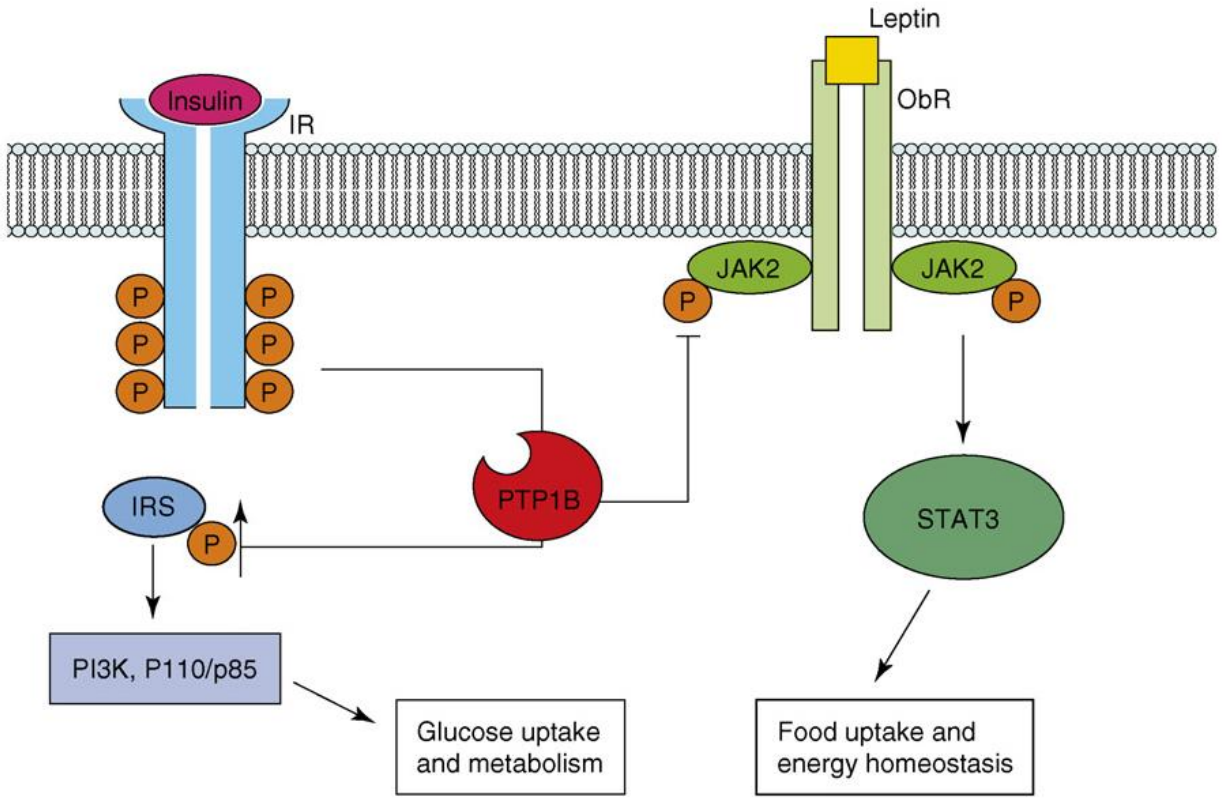


Рис. 4.16. Механізм розвиток діабету 2 типу та ожиріння завдяки впливу PTP1B [212].

Було встановлено, що моноестерні похідні тетракісметилфосфонової кислоти здатні ефективно інгібувати активність протеїнтирозинфосфатази 1B.

Тетраестери тіакалікс[4]арен фосфонової кислоти **25** та **26** характеризуються значеннями IC_{50} у низькомікромолярному діапазоні, виявлючи при цьому більшу селективність інгібування PTP1B в порівнянні з іншими PTPазами (рис. 4.17). В той же час октаалкіловий естер **10** мало впливає на активність PTP1B, що вказує на важливу роль замісників на

[5] Досліження інгібуючої дії тіакаліксаренфосфонових кислот було проведене аспірантом В. В.Трушем, к.х.н., с.н.с. В. Ю.Танчуком, та інж. В. М. Блуденком під керівництвом чл.-кор. НАН України А.І.Вовка у відділі механізмів біоорганічних реакцій Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

верхньому вінці макроциклу при закріпленні сполук **25** та **26** на поверхні ензиму.

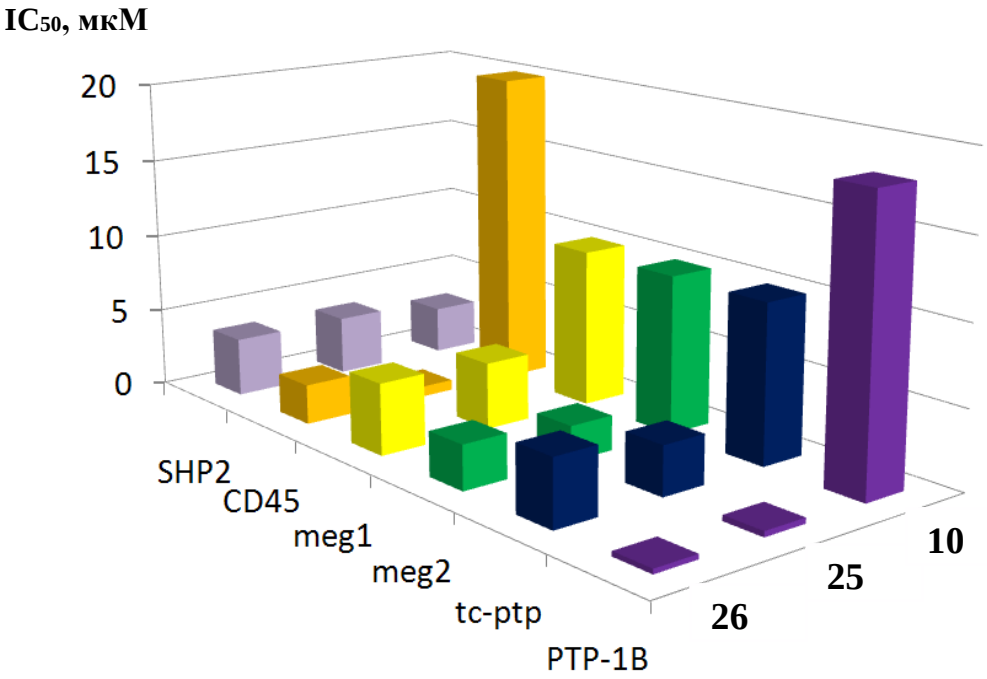


Рис. 4.17. Інгібування PTPаз сполуками **10**, **25**, **26**(IC_{50}, мкМ).

Сульфонілкалікс[4]арен фосфонова кислота **21** та етиловий естер даної кислоти **17** характеризуються значеннями IC_{50} низькомікромолярному діапазоні (рис. 4.18). Слід відмітити, що октаетиловий естер **17** демонструє селективність при інгібуванні фосфатаз у порівнні з сульфонілкаліксарен фосфоновою кислотою **21**. Дана селективність вказує на важливу роль замісників на верхньому вінці макроциклу при закріпленні сполук **17** та **21** на поверхні ензиму.

Компютерне моделювання показало, що конформація PTP1B з закритою WPD-петлею є найсприятливішою для закріплення інгібіторів в активному центрі. При цьому інгібітор **25** наближений до Cys215 та утворює водневі зв’язки між атомами кисню 3-ох фосфонатних груп та залишками Lys120, Lys116, Arg24, Ala217 та Gly218 (рис. 4.19). Крім того, одна з феноксильних груп на нижньому вінці макроциклу утворює водневий зв'язок з Asp48, а фрагменти макроциклічного каркасу залучені до гідрофобної взаємодії з Phe182 WPD-петлі.

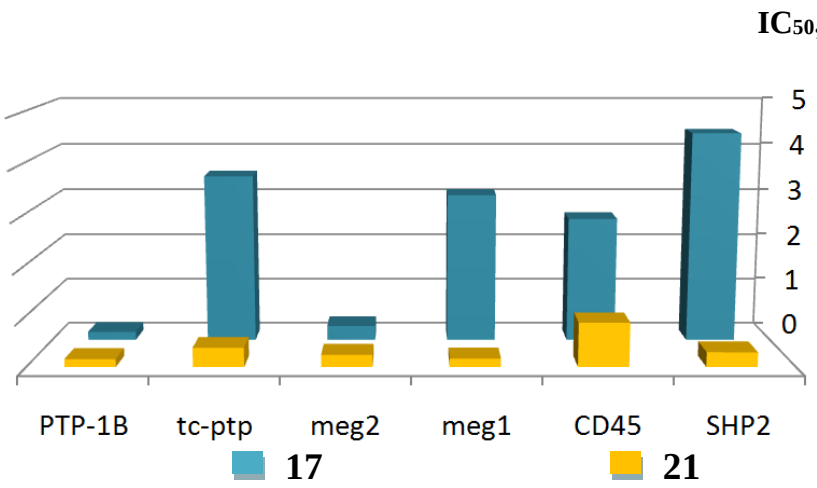


Рис. 4.18. Інгібування PTPаз сполуками **17**, **21** (IC_{50}, мкМ).

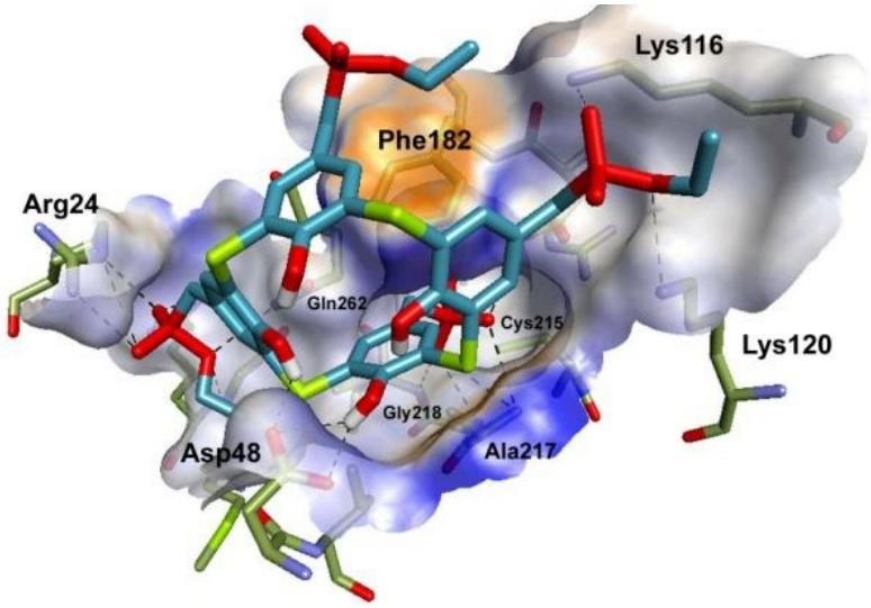


Рис. 4.19. Можливий спосіб розташування сполуки **25** в активному центрі PTP1B.

Експериментальна частина

Всі спектри ЯМР (^{1}H, ^{31}P, ^{13}C) записані при 25 °С (якщо не вказано інше) на спектрометрах Varian-300, Varian -400 при робочих частотах 299.95 (^{1}H), 399.95 (^{1}H) та 121.42 (^{31}P), 100.61 (^{13}C) МГц відповідно. За внутрішний стандарт для спектрів ^{1}H і ^{13}C було використано ТМС, для ^{31}P – (зовнішній стандарт) ортофосфорна кислота (85%). Як розчинники були використані $CDCl_3$ ДМСО-d_6 та D_2O. Розчинники для всіх реакцій було попередньо абсолютовано. Хлорбензол, хлороформ, ацетон та ацетонітрил використовувались в реакціях одразу після перегонки над P_2O_5. TFA використовувалась в реакціях одразу після перегонки. ТГФ та толуол використовувались в реакціях одразу після перегонки над Na. Всі реакції проводили в атмосфері сухого аргону.

NOESY (213) спектри отримували використовуючи спектрометр Varian Gemini 2000 з ^{1}H частотою 400 МГц, використовуючи стандартні методи в 2048 (F2) і 512 (F1) часовій області матриці даних і 2048 (F2) × 2048 (F1) в частотній області матриці після нульового наповнення.

Точки плавлення були визначені на приладі Боетіуса і не коригувались. Аналітичну тонкошарову хроматографію проводили на пластинах Silufol. Колоночну хроматографію проводили з використанням Acros Organics силікагелю (0.04-0.06 мм, діаметр пор 6 нм).

трет-Бутилтіакалікс[4]арен **1**

До 129 г (0.86 моль) *п-трет*-бутилфенолу додають 55 г (1.72 моль) сірки, 17.72 г (0.44 моль) гідроксиду натрію, додають 38 мл перегнаного дифенілоксиду. Нагрівають з поступовим підвищенням температури реакційної суміші протягом 10 годин до 260 °С. Витримують реакційну масу при цій температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до 100 °С і приливають до неї 200 мл толуолу. Потім, при охолодженні реакційної суміші до кімнатної температури, додають 300 мл діетилового етеру, 500 мл

0.5 M H_2SO_4, перемішують протягом 3 годин (до обезбарвлення розчину). Відфільтровують осад, промивають на фільтрі 3 рази по 100 мл сірчаним етером, сушать на повітрі. Кристалізують із 200 мл хлороформу. Отримують 85.1 г (54.9 %) сполуки $T_{пл.}$ = 300 – 303 °C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ_H, ppm.: 1.22 (s, 36H, *t*-Bu), 7.64 (s, 8H, H-arom.), 9.60 (s, 4H, OH). Анал. розр. для $C_{40}H_{48}O_4S_4$, %: C, 66.63; H, 6.71; S, 17.79. Знайдено, %: C, 66.50; H, 6.90; S, 17.40.

Загальна процедура фосфорилювання тетрахлорметил-тетрагідрокси-тіакалікс[4]арену **3**

Фосфорилюючий агент (етилізопропілфосфоніт, триізопропілфосфініт, диетилізопропілфосфініт, дипропілізопропілфосфініт, дибутилізопропілфосфініт, фенілоктилізопропілфосфініт) (3.21 ммоль) додали при перемішуванні до суспензії тетрахлорметил-тетрагідрокситіакалікс[4]арену **3** (0.50 г, 0.73 ммоль) в сухому хлористому метилені (50 мл) (якщо не вказано інше). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник випарили у вакуумі при кімнатній температурі. До отриманого залишку додали гексан (20 мл). Осад швидко фільтрували, промили гексаном (2 × 10 мл) при інтенсивному перемішуванні. Отримані продукти (безбарвні кристалічні речовини) сушили у вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 50 °C протягом 2 годин.

5,11,17,23-тетракіс(*ізо*-пропоксиетилфосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **4.** Фосфорилюючий агент (1.23 ммоль) додали при перемішуванні до суспензії тетрахлорметил-тетрагідрокситіакалікс[4]арену **3** (0.289 г) в сухому хлороформі (20 мл)**.** Отримано (0.20 г, 0.29 ммоль) (91%). $T_{пл.}$ 104 – 106 °C. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 1.06 (с, 12H P-CH_2-CH_3), δ 1.2 (д, 24H, *J* = 6.3 Гц, діастереотопні CH_3 групи) 1.65 (к, 8H P-CH_2-CH_3), 2.88 (д, 8H, *J* = 15.9 Гц, CH_2-P), 4.53 (м, 8H, CH-O), 7.56 (с, 8H, *H-аром*.), 9.34 (с, 4H, OH); ^{31}P ЯМР

(121 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 52.4. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 20.82 (с, O-CH*(CH₃)₂*), 21.79 (с, CH_2-*CH_3*), 24.17 (д, *J* = 28 Гц, P-*CH_2*-CH_3), 34.61 (д, *J* = 86 Гц, Ar-CH_2-P), 68.98 (с, O*CH*$(CH_3)_2$), 120.0 (с, *C-аром*.), 125.07 (с, *C-аром*.), 139.77 (с, *C-аром*.), 156.17 (с, *C-аром*.).

5,11,17,23-тетракіс(ди*ізо*-пропілфосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **5**. Отримано 0.733 г (93%). $T_{пл.}$ 165 – 167 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 1.12 (два д, 48H, *J* = 7.5 Гц, діастереотопні CH_3), 1.97 (м, 8H, P- CH), 2.9 (д, 8H, *J* = 11.7 Гц, CH_2-P), 7.67 (с, 8H, H-аром.), 9.44 (с, 4H, OH); ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 47.33. Анал. розр. для $C_{44}H_{60}O_{16}P_4S_4$, %: C, 48.17; H, 5.51; P, 11.29; S, 11.69. Знайдено, %: C, 47.90; H, 5.31; P, 11.26; S, 11.48.

5,11,17,23-тетракіс(диетилфосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **6**. Отримано 0.45 г (62%). $T_{пл.}$ 180-185°С. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 1.10 і 1.16 (два т, 24H, J = 7.5 Гц, -CH_3), 1.66 (два д, 16H, J = 7.5 Гц, P-*CH_2*-CH_3), 2.89 (д, 8H, *J* = 13,2 Гц, CH_2-P), 7.57 (с, 8H, H-аром.), 9.39 (bc, 4H, OH). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 49.9. Анал. розр. для $C_{44}H_{60}O_8P_4S_4$, %: C 56.60; H 6.24; P 12.78; S 13.23.

5,11,17,23-тетракіс(дипропілфосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **7**. Отримано 0.670 г (85%). $T_{пл.}$ 167-171°С. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 1.43 (два т, 24H, CH_2-CH_2-*CH_3*), 2.01 (м, 32H, *CH_2*-*CH_2*-CH_3), 3.31 (д, 8H, *J* = 5,09 Гц, CH_2-P), 7.57 (s, 8H, *H-аром.*), 9.43 (s, 4H, OH). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 48.35.

5,11,17,23-тетракіс(дибутилфосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідрокси-тіакалікс[4]арен **8** [127]. Отримано 0.775 г (90%). $T_{пл.}$ 154-157°С. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 0.88 (т, 24H, J = 7.0 Гц, -CH_3), 1.10-1.80 (м, 48H, *CH_2*-*CH_2*-*CH_2*-CH_3), 2.88 (д, 8H, *J* = 12,9 Гц, CH_2-P), 7.57 (s, 8H, *H-аром.*), 9.43 (с, 4H, OH). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 47.2. Анал. розр. для $C_{60}H_{92}O_8P_4S_4$, %: C 60.38; H 7.77; P 10.38; S 10.75. Знайдено, %: C 60.47; H 7.97; P 10.12; S 10.37.

5,11,17,23-тетракіс(фенілоктилфосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **9.** Отримано 0.791 г (72%). $T_{пл.}$ 120-125°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 0.85 (т, 12H, J = 7.5 Гц, -CH_3), 1.19 (с, 40H, *CH_2*-*CH_2*-*$(CH_2)_5$*-CH_3), 1.71 і 1.86 (два м, *CH_2*-CH_2-$(CH_2)_5$-CH_3) 3.05 (м, 8H, CH_2-P), 7.52 (м, 8H, *H-аром.*), 7.35 (м, 20H, *H-аром*.), 9.29 (с, 4H, *OH*). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 38.8.

5,11,17,23-тетракіс(диетоксифосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **10** [127]. Отримано 0.711 г (90%). $T_{пл.}$ 110 – 115 °C. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1.24 (т, 24H, *J* = 7.0 Гц, -CH_3), 2.92 (д, 8H, *J* = 21.3 Гц, CH_2-P), 4.01 (м, 16H, O-CH_2), 7.55 (с, 8H, H-аром.), 9.38 (с, 4H, OH); ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 25.7. Анал. розр. для $C_{44}H_{60}O_{16}P_4S_4$, %: C, 48.17; H, 5.51; P, 11.29; S, 11.69. Знайдено, %: C, 47.90; H, 5.31; P, 11.26; S, 11.48.

5,11,17,23-тетракіс(ди*ізо*-пропоксифосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **11** [127]. Отримано 0.743 г (85%). $T_{пл.}$ 107 – 110 °C. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1.12 та 1.25 (два д, 48H, *J* = 6.3 Гц, діастереотопні CH_3 групи), 2.88 (д, 8H, *J* = 21.3 Гц, CH_2-P), 4.55 (м, 8H, CH-O), 7.55 (д, 8H, *J* = 2.6 Гц, H-аром.), 9.30 (с, 4H, OH); ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 23.7. Анал. розр. для $C_{52}H_{76}O_{16}P_4S_4$, %: C, 51.65; H, 6.33; P, 10.25; S, 10.61. Знайдено, %: C, 51.40; H, 6.17; P, 10.06; S, 10.50.

5,11,17,23-тетракіс(бутоксифосфінілметил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **12** [127]. Отримано 0.691 г (72%). $T_{пл.}$ 101 – 105 °C. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 0.80 (т, 24H, *J* = 6.8 Гц, CH_3), 1.30 (м, 16H, *CH_2*-CH_3), 1.54 (м, 16H, *CH_2*-CH_2-CH_3), 2.95 (д, 8H, *J* = 21.3 Гц, CH_2-P), 3.95 (м, 16H, O-CH_2), 7.56 (с, 8H, H-аром.), 9.41 (с, 4H, OH). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 25.9. Анал. розр. для $C_{60}H_{92}O_{16}P_4S_4$, %: C, 54.53; H, 7.02; P, 9.38; S, 9.71. Знайдено, %: C, 54.23; H, 6.97; P, 9.26; S, 9.70.

5,11,17,23-тетракіс(*ізо*-пропоксифенілфосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **13** [127]. Отримано 0.824 г (90%). $T_{пл.}$ 154 – 157

°C. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 0.88 (т, 24H, *J* = 7.0 Гц, CH_3), 1.10 - 1.80 (м, 48H, *CH_2*-*CH_2*-*CH_2*-CH_3), 2.88 (д, 8H, *J* = 12.2 Гц, CH_2-P), 7.57 (с, 8H, H-аром.), 9.41 (с, 4H, OH). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 46.4. Анал. розр. для $C_{60}H_{92}O_8P_4S_4$, %: C, 60.38; H, 7.77; P, 10.38; S, 10.75. Знайдено, %: C, 60.47; H, 7.97; P, 10.12; S, 10.37.

Загальна процедура окиснення фосфоровмісних тіакалікс[4]аренів **4**, **6**, **9**, **10**, **11**, **13**

До розчину фосфоровмісного тіакаліксарену (0.16 ммоль) в абсолютній трифтороцтовій кислоті (5 мл) додали $NaBO_3 \times 4H_2O$ (0,246 г, 1.6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 50 °C протягом 24 годин. Реакційну масу вилили у охолоджений розчин 5N H_2SO_4 (20 мл). Осад відфільтрували та промили водою (2 × 10 мл). Отримані продукти (кристалічні речовини світлокоричневого кольору) сушили у вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 25 °C протягом 2 годин.

5,11,17,23-тетракіс(ізо-пропоксифосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідроксисульфонілкалікс[4]арен **14**. Отримано 0.175 г (82%). $T_{пл.}$ >350 °C. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO, м.ч.): δ 1.16 (д, 48H, *J* = 6 Гц, діастереотопні CH_3 групи), 3.17 (д, 8H, *J* = 21.3 Гц, CH_2-P), 4.47 (м, 8H, CH-O), 7.91 (с, 8H, *H-аром*.); ^{31}P ЯМР (121 МГц, DMSO, м.ч.): δ 25.16. Анал. розр. для $C_{52}H_{76}O_{24}P_4S_4$, %: C, 46.7; H, 5.73; P, 9.26; S, 9.59. Знайдено, %: C, 45.83; H, 5.68; P, 8.95; S, 9.85 (дигідрат).

5,11,17,23-тетракіс(диетилфосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідроксисульфонілкалікс[4]арен **15**. Отримано 0.105 г (60%). $T_{пл.}$ 250 – 255 °C. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO, м.ч.): δ 1.10 і 1.16 (два т, 24H, J = 7.5 Гц, -CH_3), 1.66 (два д, 16H, J = 7.5 Гц, P-CH_2-CH_3), 2.89 (д, 8H, *J* = 13,2 Гц, CH_2-P), 7.57 (с, 8H, H-аром.), 9.39 (bc, 4H, OH). ^{31}P ЯМР (121 МГц, DMSO, м.ч.): δ 60.18. Анал. розр. для $C_{44}H_{60}O_{16}P_4S_4$, %: C, 48.17; H, 5.51; P, 11.29; S, 11.69. Знайдено, %: P, 10.27; S, 10.99 (моногідрат).

5,11,17,23-тетракіс(фенілоктилфосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідрокси сульфонілкалікс[4]арен **16.** Отримано 0.195 г (75%). $T_{пл.}$ 282-285°С. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO, м.ч.): δ 0.81 (т, 12Н, -*CH*$_3$), 1.15 (с, 40Н, CH_2-CH_2-*(CH$_2$)$_5$*-CH_3), 1.49 і 1.91 (два м, *CH$_2$*-*CH$_2$*-$(CH_2)_5$-CH_3), 3.38 (с, 8Н, CH_2-Р),), 7.51 (м, 20Н, *Н-аром.*), 7.69 (м, 8Н, *Н-аром*.). ^{31}Р ЯМР (121 МГц, DMSO, м.ч.): δ 46.10. Анал. розр. для $C_{84}H_{108}O_{16}P_4S_4$, %: Н 6.49; Р 7.62; S 7.89. Знайдено, %: Н 6.2; Р 6.82; S 7.75.

5,11,17,23-тетракіс(диетоксифосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідроксисульфонілкалікс[4]арен **17**. Отримано 0.157 г (80%). $T_{пл.}$ 155 – 157 °С. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO, м.ч.): δ 1.17 (т, 24Н, *J* = 4.2 Гц, О-CH_2-*CH$_3$*), 3.32 (д, 8Н, *J* = 20.4 Гц, CH_2-Р), 4.01 (м, 16Н, О-*CH$_2$*-CH_3), 7.93 (с, 8Н, *Н-аром*.), ^{31}Р ЯМР (121 МГц, DMSO, м.ч.): δ 27.76. Анал. розр. для $C_{44}H_{60}O_{24}P_4S_4$, %: С, 43.14; Н, 4.94; Р, 10.11; S, 10.47. Знайдено, %: С, 42.49; Н, 4.77; Р, 9.66; S, 10.47 (моногідрат).

5,11,17,23-тетракіс(*ізо*-пропоксиетоксифосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідроксисульфонілкалікс[4]арен **18.** Отримано 0.053 г (55%). $T_{пл.}$ >250 °С (розклад). ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 1.13 (с, 12Н, Р-CH_2-С*H$_3$*), δ 1.27 (д, 24Н, діастереотопні CH_3 групи) 1.69 (к, 8Н Р-С*H$_2$*-CH_3), 3.07 (д, 8Н, *J* = 14.4 Гц, CH_2-Р), 4.60 (м, 8Н, О-СН), 8.02 (с, 8Н, *Н-аром*.); ^{31}Р ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 57.46.

5,11,17,23-тетракіс(*ізо*-пропоксифінілфосфініл-метил)-25,26,27,28-тетрагідроксисульфонілкалікс[4]арен **19.** Отримано 0.173 г (77%). $T_{пл.}$ 264-266 °С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO, м.ч.): δ 1.12 (дд, 24Н, *J* = 6 Гц, діастереотопні CH_3 групи), 3.39 (м, 8Н, CH_2-Р), 4.38 (м, 4Н, СН-О), 7.41-7.75 (м, 28Н, *Н-аром*.); ^{31}Р ЯМР (121 МГц, DMSO, м.ч.): δ 38.98. Анал. розр. для $C_{64}H_{68}O_{20}P_4S_4$, %: С, 54.5; Н, 4.86; Р, 8.80; S, 9.10. Знайдено, %: С, 51.3; Н, 4.82; Р, 5.35; S, 9.39 (моногідрат).

Загальна процедура повного деалкілування тіакалікс[4]арен фосфонатів та фосфінатів **10-13** (силільний метод)

До розчину фосфонату чи фосфінату (0.5 ммоль) в абс. хлороформі (50мл) додали при перемішуванні триметилбромсилан (3.06 г, 20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. випарили на роторному випарювачі. До олійного залишоку додали метанол (20 мл). Отримані продукти (кристалічні речовини коричневого кольору) сушили у вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом 4 годин.

5,11,17,23-тетракіс(дигідроксифосфінілметил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **20** [126]. Отримано 0.380 г (100%). $T_{пл.}$ > 400 °С (розкл.). ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 2.90 (д, 8Н, *J* = 21.7 Гц, CH_2-Р), 7.54 (с, 8Н, Н-аром.); ^{31}Р ЯМР (121 МГц, ДМСО-d_6): δ 22.6.

5,11,17,23-тетракіс(фенілгідроксифосфінілметил)-25,26,27,28-тетрагідрокситіакалікс[4]арен **22**. Отримано 0.556 г (100%). $T_{пл.}$ > 350°С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, DMSO, м.ч.): δ 3.03-3.10 (дд, 8Н, *J* = 16.8 Гц, CH_2-Р), 7.30-7.57 (м, 28Н, Н-аром.); ^{31}Р ЯМР (121 МГц, DMSO, м.ч.): δ 3.10. ^{13}С ЯМР (100 МГц, DMSO, м.ч.): δ 34.02 (д, *J* = 94 Гц, Р-CH_2-), 117.91 (с, *С-аром*.), 118.31 (с, *С-аром*.), 122.95 (с, *С-аром*.), 125.96 (с, *С-аром*.), 128.95 (с, *С-аром*.), 129.50 (с, *С-аром*.), 130.88 (с, *С-аром*.), 132.13 (с, *С-аром*.), 135.38 (с, *С-аром*.), 153.47 (с, *С-аром*.). Анал. розр. для $C_{52}H_{44}O_{12}P_4S_4$, %: С, 56.10; Н, 3.98; Р, 11.10; S, 11.50. Знайдено, %: С, 54.80; Н, 3.88; Р, 6.61; S, 12.72.

Загальна процедура деалкілування сульфонілкалікс[4]аренів **14**, **17**

До розчину фосфонату (0.5 ммоль) в абс. хлороформі (50мл) додали при перемішуванні триметилбромсилан (3.06 г, 20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, випарили на роторному випарювачі. До олійного залишоку додали метанол (20 мл). Осад відфільтрували, промили гексаном (2 × 10 мл) та сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 50 °С протягом однієї години.

5,11,17,23-тетракіс(дигідроксифосфінілметил)-25,26,27,28-тетра-гідроксисульфонілкалікс[4]арен **21**. Отримано 0.496 г (100%). $T_{пл.}$ > 350 °C (розкл.). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 2.98 (д, 8H, *J* = 21.2 Гц, CH_2-P), 7.88 (с, 8H, H-аром.); ^{31}P ЯМР (121 МГц, ДМСО-d_6): δ 25.89. Анал. розр. для $C_{28}H_{28}O_{24}P_4S_4$, %: C, 39.61; H, 4.82; P, 12.38; S, 12.81. Знайдено, %: C, 39.27; H, 4.93; P, 7.44; S, 12.29.

Загальна процедура часткового деалкілування тіакалікс[4]аренів **10**, **12** бромідом літію

До розчину тіакаліксарену (1.0 ммоль) в ацетоні або ацетонітрилі (25мл) додали при перемішуванні розчин LiBr (3.82 г, 44 ммоль) в ацетоні або ацетонітрилі (40мл). Суміш перемішували при кип’ятінні протягом 48 год. Реакційну масу охолодили до кімнатної температури. Осад швидко фільтрували, промили охолодженим ацетоном або ацетонітрилом (2 × 10 мл) Отримані продукти (безбарвні кристалічні речовини) сушили у вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 75 °C протягом 2 годин.

Тетра літієва сіль 5,11,17,23-тетракіс(етоксигідроксифосфінілметил)-25,26,27,28-тетра-гідроксисульфонілкалікс[4]арен **23**. Отримано 0.890 г (93%). $T_{пл.}$ >250°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O, м.ч.): δ 0.85 (т, 12H, *J* = 6.0 Гц, O-CH_2-C*H*$_3$), 2.77 (д, 8H, *J* = 8.8 Гц, CH_2-P), 3.57 (м, 8H, O-C*H*$_2$-CH_3), 7.48 (с, 8H, H-аром.); ^{31}P ЯМР (121 МГц, D_2O, м.ч.): δ 22.18. ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O, м.ч.): δ 17.75 (с, O-CH_2-C*H*$_3$), 35.70 (д, *J* = 130 Гц, P-CH_2-), 63.64 (с, O-C*H*$_2$-CH_3), 123.49 (с, *C-аром*.), 129.04 (с, *C-аром*.), 140.85 (с, *C-аром*.), 159.14 (с, *C-аром*.)

Тетра літієва сіль 5,11,17,23-тетракіс(бутоксигідроксифосфінілметил)-25,26,27,28-тетра-гідроксисульфонілкалікс[4]арен **24**. Отримано 0.706 г (82%). $T_{пл.}$ >250°C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, D_2O, м.ч.): δ 0.57 (т, 12H, O-CH_2-CH_2-CH_2-C*H*$_3$), 0.10 (м, 8H, O-CH_2-CH_2-C*H*$_2$-CH_3), 0.13 (м, 8H, O-CH_2-C*H*$_2$-CH_2-CH_3), 2.84 (д, 8H, *J* = 8.8 Гц, CH_2-P), 3.69 (м, 8H, O-C*H*$_2$-CH_2-CH_2-CH_3), 7.78 (с,

8H, H-аром.); ^{31}P ЯМР (121 МГц, D_2O, м.ч.): δ 21.38. ^{13}C ЯМР (100 МГц, D_2O, м.ч.): δ 15.25 (с, O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3), 15.55 (с, O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3), 17.75 (с, O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3), 36.70 (д, *J* = 130 Гц, P-CH_2-), 65.47 (с, O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3), 122.92 (с, *C-аром*.), 128.74 (с, *C-аром*.), 141.15 (с, *C-аром*.), 158.947 (с, *C-аром*.)

Загальна процедура гідролізу літієвих солей тіакалікс[4]арен фосфонових кислот **23-24**

До розчину солі тіакаліксаренфосфонієвої кислоти (0.5 ммоль) у воді (35мл) додали при перемішуванні 5 % розчин HCl (50 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Осад фільтрували, промили водою (2 × 10 мл) Отримані продукти (кристалічні речовини коричневого кольору) сушили у вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом 4 годин.

5,11,17,23-тетракіс(етоксигідроксифосфінілметил)-25,26,27,28-тетрагідроксисульфонілкалікс[4]арен **25**. Отримано 0.439 г (100%). $T_{пл.}$ >250°С. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO м.ч.): δ 1.18 (т, 12H, *J* = 6.4 Гц, O-CH_2-CH_3), 2.96 (д, 8H, *J* = 20.4 Гц, CH_2-P), 3.95 (м, 8H, O-CH_2-CH_3), 7.53 (с, 8H, H-аром.); ^{31}P ЯМР (121 МГц, DMSO, м.ч.): δ 17.38. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO, м.ч.): δ 21.21 (с, O-CH_2-CH_3), 36.70 (д, *J* = 130 Гц, P-CH_2-), 65.52 (с, O-CH_2-CH_3), 129.78 (с, *C-аром*.), 132.98 (с, *C-аром*.), 142.92 (с, *C-аром*.), 161.18 (с, *C-аром*.). Анал. розр. для $C_{36}H_{46}O_{16}P_4S_4$, %: C, 43.81; H, 4.70; P, 12.55; S, 12.99. Знайдено, %: C, 44.25; H, 4.76; P, 12.28; S, 12.72.

5,11,17,23-тетракіс(бутоксигідроксифосфінілметил)-25,26,27,28-тетрагідроксисульфонілкалікс[4]арен **26**. Отримано 0.530 г (100%). $T_{пл.}$ >250°С. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO, м.ч.): δ 0.87 (т, 12H, O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3), 1.11 (м, 8H, O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3), 1.41 (м, 8H, O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3), 2.91 (д, 8H, *J* = 20 Гц, CH_2-P), 3.69 (м, 8H, O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3), 7.78 (с, 8H, H-аром.); ^{31}P ЯМР (121 МГц, DMSO, м.ч.): δ 18.54. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO, м.ч.): δ

15.25 (с, O-CH_2-CH_2-CH_2-C*H_3*), 15.55 (с, O-CH_2-CH_2-C*H_2*-CH_3), 17.75 (с, O-CH_2-C*H_2*-CH_2-CH_3), 36.70 (д, *J* = 130 Гц, P-CH_2-), 65.47 (с, O-C*H_2*-CH_2-CH_2-CH_3), 122.92 (с, *С-аром*.), 128.74 (с, *С-аром*.), 141.15 (с, *С-аром*.), 158.947 (с, *С-аром*.). Анал. розр. для $C_{44}H_{60}O_{16}P_4S_4$, %: C, 48.17; H, 5.51; P, 11.29; S, 11.69. Знайдено, %: C, 47.90; H, 5.31; P, 11.26; S, 11.48.

5,11,17,23-тетракіс(трет-бутил)-25,26,27-тригідрокси-28-(дибутил-фосфіноілметилокси)-тіакалікс[4]арен **27**

До суспензії *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **1** (2.88 г, 0.004 моль) в ацетоні (80 мл) додали безводний карбонат калію (2.76 г, 0.02 моль). Суміш перемішували 30 хв і в одну порцію додали тозилат метилол-дибутилфосфіноксиду (6.93 г, 0.02 моль). Суміш перемішували при кип'ятінні на протязі 40 год. До охолодженої реакційної маси додали 5 % розчин HCl (250 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 75 мл). Органічні шари об'єднали та сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин та випарили на роторному випарювачі. До олійного залишку додали сухий гексан (150 мл) та 5 % розчин метилату натрію в абсолютному метанолі (200 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 12 год при температурі 60 °C. До реакційної маси додали дистильованої води (225 мл) та 25 % розчин HCl (200 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 75 мл), органічні фази об'єднали і промили водою (3 х 75 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, після чого випарили на роторному випарювачі. Олійний залишок обробили гексаном. Осад відфільтрували, промили гексаном (2 × 10 мл) та сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °C протягом однієї години. Одержали 2.80 г (78 %) безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ > 250 °C. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 0.91 (с, 9H, *t-Bu*), 1.00 (т, 6H, CH_2-*CH_3*), 1.20 (с, 9H, *t-Bu*), 1.26 (с, 18H, *t-Bu*), 1.58 (м, 4H, *CH_2*-CH_3), 1.85 (м, 4H, -*CH_2*-CH_2-CH_3), 2.20 (м, 2H, P-CH_2-), 2.30 (м, 2H, P-CH_2-), 4.88 (д, 2H, O-CH_2-P), 7.19 (с, 2H, *H-аром.*), 7.57 (с, 2H, *H-аром.*), 7.62 (д, 2H, *J* = 1.8 Гц, *H-аром.*), 7.67 (д, 2H, *J* = 1.8 Гц, *H-аром.*), 9.34 (bs, 3H, OH). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 49.2.

^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 13.456 (с, *CH₃*), 23.27 (с, *CH₂*-CH_3), 24.06 (с, *CH₂*-CH_2-CH_3), 24.21 (с, *CH₂*-CH_2-CH_3), 25.95 (д, *J* = 65 Гц, P-CH_2-), 29.49 (с, C(*CH₃*)₃) 30.52 (с, C(*CH₃*)₃), 31.02 (с, C(*CH₃*)₃), 31.17 (с, C(*CH₃*)₃), 33.39 (с, *C*(CH_3)$_3$), 70.08 (д, *J* = 79 Гц, O-CH_2-P), 119.82 (с, *С-аром*.), 120.28 (с, *С-аром*.), 120.86 (с, *С-аром*.), 121.28 (с, *С-аром*.), 126.4 (с, *С-аром*.), 127.92 (с, *С-аром*.), 137.28 (с, *С-аром*.), 137.55 (с, *С-аром*.), 138.37 (с, *С-аром*.), 138.53 (с, *С-аром*.), 156.80 (с, *С-аром*.), 157.79 (с, *С-аром*.). Анал. розр. для $C_{49}H_{67}O_5S_4P$, %: C 65.71; H 7.54; P 3.46; S 14.33. Знайдено, %: C 65.76; H 7.52; P 3.73; S 14.37

Кристалографічні дані для тіакалікс[4]арену **27** приведені в додатку Є.

25,26,27-тригідрокси-28-(дибутилфосфіноілметилокси)-тіакалікс[4]арен **28**

Спосіб 1

До тіакалікс[4]арену **2** (0.5 г, 0.001 моль) в ацетоні (20 мл) додали (0.690 г, 0.005 моль) безводного карбонату калію. Суміш перемішували 30 хв і за один раз додали (1.730 г, 0.005 моль) тозилату метилолдибутилфосфіноксиду. Суміш перемішували при кип'ятінні протягом 40 год. До охолодженої реакційної маси додали 5 % розчин HCl (50 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 75 мл). Органічні шари об'єднали та сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, випарили на роторному випарювачі. До олійного залишку додали сухий гексан (50 мл) та 5 % розчин метилату натрію в абсолютному метанолі (75 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 12 год при температурі 60 °С. До реакційної маси додали дистильованої води (75 мл) та 25 % розчин HCl (75 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 75 мл), органічні фази об'єднали і промили водою (3 х 75 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, після чого випарили на роторному випарювачі. Олійний залишок обробили гексаном. Осад відфільтрували, промили гексаном (2 × 10 мл) та сушили в

вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом однієї години. Одержали 0.58 г (85 %) безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ = 243 - 246 °С.

Спосіб 2

До суспензії каліксарену **2** (0.32 г, 0.69 ммоль) в толуолі (10 мл) додали гідрид натрію (0.035 г, 1.53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 80 °С дві години. Додали розчин тозилату метилолдибутилфосфіноксиду (0.53 г, 1.53 ммоль) в толуолі (5 мл). Суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 72 год. Надлишок гідриду натрію нейтралізували метанолом. До реакційної маси додали дистильовану воду (50 мл) та 25 % розчин HCl (10 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл), органічні фази об′єднали і промили водою, сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, після чого випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). Хроматографували – на силікагелі 0.035 ÷ 0.07, елюент: хлороформ – етилацетат 10:1. Сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом години. Одержали 0.45 г (77 %) безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ 241 – 244 °С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 0.98 (т, 6Н, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц, -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*), 1.56 (к, 4Н, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3), 1.89 (м, 4Н, -CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_3), 2.31 (м, 2Н, Р-CH_2-), 2.45 (м, 2Н, Р-CH_2-), 4.76 (д, $^2J_{PH}$ = 7.6 Гц, О-CH_2-Р), 6.68 (т, 1Н, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц, *Н-аром.*), 6.77 (т, 2Н, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц, *Н-аром.*), 6.87 (т, 1Н, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц, *Н-аром.*), 7.39 (д, 2Н, $^3J_{HH}$ = 8 Гц, *Н-аром.*), 7.45 (д, 2Н, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц, *Н-аром.*), 7.63 (м, 4Н, *Н-аром.*), 8.76 (bs, 3Н, ОН). ^{31}Р ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 47.7. ^{13}С ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 13.43 (с, *CH_3*), 22.91 (с, *CH_2*-CH_3), 23.90 (с, *CH_2*-CH_2-CH_3), 24.05 (с, *CH_2*-CH_2-CH_3), 25.64 (д, *J* = 65 Гц , Р-CH_2-), 70.02 (д, *J* = 79 Гц, О-CH_2-Р), 119.82 (с, *С-аром*.), 120.28 (с, *С-аром*.), 120.86 (с, *С-аром*.), 121.28 (с, *С-аром*.), 126.4 (с, *С-аром*.), 127.92 (с, *С-аром*.), 137.28 (с, *С-аром*.), 137.55 (с, *С-аром*.), 138.37 (с, *С-аром*.), 138.53 (с, *С-аром*.), 156.80 (с, *С-аром*.), 157.79 (с, *С-аром*.). Анал. розр. для $C_{49}H_{67}O_5S_4P$, %: С 59.09; Н 5.26; Р 4.62; S 19.12. Знайдено, %: С 54.27; Н 4.59; Р 3.41; S 16.02

5,11,17-трибромо-25,26,27-тригідрокси-28-(дибутилфосфіноіл-метилокси)-тіакалікс[4]арен **29**

NBS (0.092 г, 0.51 ммоль) додали до суспензії **28** (0.11 г, 0.16 ммоль) в сухому ацетоні (45 мл). Реакційну суміш перемішували 4 години при кімнатній температурі. Осад відфільтрували, промили ацетоном (2 × 5 мл) та діетиловим етером (2 × 5 мл). Продукт сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом години. Сполуку **28** (0.13 г, 87%) виділили у вигляді безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ > 350 °С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 0.95 (т, 6Н, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Гц, -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*), 1.48 (м, 4Н, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3), 1.74 (м, 4Н, -CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_3), 2.16 (м, 4Н, -*CH_2*-CH_2-CH_2-CH_3), 4.98 (д, 2Н, $^{2}J_{PH}$ = 3.6 Гц, O-CH_2-P), 6.75 (т, 1Н, *Н-аром.*), 7.11 (д, 2Н, *Н-аром.*), 7.48 (м, 2Н , *Н-аром.*), 7.57 (м, 2Н, *Н-аром.*), 7.62 (м, 4Н, *Н-аром.*), 9.0 (bs, 3Н, ОН). ^{31}Р ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 48.9.

Кристалографічні дані для тіакалікс[4]арену **29** приведені в додатку Є.

5,11,17-тринітро-25,26,27-тригідрокси-28-(дибутилфосфіноіл-метилокси)-тіакалікс[4]арен **30**

До розчину тіакаліксарену **28** (0.05 г, 0.07 ммоль) в хлороформі (25 мл) додали 16.5 мл CH_3CONO_3 в оцтовій кислоті (25 мл). Суміш перемішували при 16 °С протягом 24 годин. Залишок азотної кислоти відмили водою (3 × 5 мл). Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 та випарили. Олійний залишок сушили 90 хвилин у вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 50 °С. Сполуку **28** (0.05 г, 85%) отримали у вигляді твердої речовини світложовтого кольору. $T_{пл.}$ = 210 °С. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 0.79 (т, 6Н, CH_2-*CH_3*), 1.29 (м, 4Н, *CH_2*-CH_3), 1.67 (м, 4Н, -*CH_2*-CH_2-CH_3), 2.12 (м, 2Н, *P*-CH_2), 2.49 (м, 2Н, P-CH_2), 4.46 (д, 2Н, $^{2}J_{PH}$ = 1.8 Гц, O-CH_2-P), 6.45 (т, 1Н, *Н-аром.*), 7.06 (д, 2Н, *Н-аром.*), 7.55 (м, 6Н , *Н-аром.*). ^{31}Р ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$) δ 49.5.

5,11,17,23-тетракіс(трет-бутил)-25,27-дигідрокси-26,28-біс(дибутил-фосфіноілметилокси)-тіакалікс[4]арен **31**

Спосіб 1

До суспензії каліксарену **1** (0.5 г, 0.69 ммоль) в абс. толуолі (10 мл) додали гідрид натрію (0.035 г, 1.53 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 80 °С дві години. Додали розчин тозилату метилолдибутилфосфіноксиду (0.53 г, 1.53 ммоль) в толуолі (5 мл). Суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 72 год. Надлишок гідриду натрію нейтралізували метанолом. До реакційної маси додали дистильовану воду (50 мл) та 25 % розчин HCl (10 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл), органічні фази об′єднали і промили водою, сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, після чого випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). Олійний залишок обробили діетиловим етером. Осад відфільтрували, промили діетиловим ефіром (2 × 5 мл) та сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом години. Одержали 0.705 г (95 %) безбарвної кристалічної речовини $T_{пл.}$ 259 – 261 °С.

Спосіб 2

До суспензії каліксарену **27** (0.62 г, 0.69 ммоль) в абс. толуолі (10 мл) додали гідрид натрію (0.02 г, 0.80 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 80 °С дві години. Додали розчин тозилату метилолдибутилфосфіноксиду (0.27 г, 0.76 ммоль) в толуолі (5 мл). Суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 72 год. Надлишок гідриду натрію нейтралізували метанолом. До реакційної маси додали дистильовану воду (50 мл) та 25 % розчин HCl (10 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл), органічні фази об′єднали і промили водою, сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, після чого випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). Олійний залишок обробили діетиловим етером. Осад відфільтрували, промили діетиловим етером (2 × 5 мл) та сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом години. Одержали 0.59 г (80 %) безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ 259 – 261 °С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): 0.79 (с, 18Н, *t-Bu*), δ 0.91 (т, 12Н, $^3J_{HH}$

= 7.2 Гц, -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*), 1.36 (с, 18Н, *t-Bu*), 1.49 (м, 8Н, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3), 1.86 (м, 8Н, -CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_3), 2.09 (м, 16Н, Р-CH_2-), 4.89 (д, 4Н, $^2J_{PH}$ = 8 Гц, О-CH_2-Р), 6.94 (с, 4Н, *Н-аром.*), 7.49 (с, 2Н, *ОН*), 7.69 (с, 4Н, *Н-аром.*). ^{31}Р ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 48.77. ^{13}С ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 14.48 (с, *CH_3*), 23.99 (с, *CH_2*-CH_3), 24.99 (с, *CH_2*-CH_2-CH_3), 27.45 (д, *J* = 65 Гц, Р-CH_2-), 31.48 (с, С(*CH_3)$_3$*), 32.23 (с, *С*(CH_3)$_3$) 34.87 (с, С(*CH_3)$_3$*), 35.05 (с, С(*CH_3)$_3$*), 69.25 (д, *J* = 75 Гц, О-CH_2-Р), 122.44 (с, *С-аром.*), 129.09 (с, *С-аром.*), 133.80 (с, *С-аром.*), 135.16 (с, *С-аром.*), 143.98 (с, *С-аром.*), 149.65 (с, *С-аром.*), 155.94 (с, *С-аром.*). Анал. розр. для $C_{76}H_{124}O_8S_4P_4$, %: С 65.14; Н 8.1; Р 5.8; S 11.99. Знайдено, %: С 65.09; Н 7.79; Р 5.91; S 12.05.

Кристалографічні дані для тіакалікс[4]арену **31** приведені в додатку Є.

25,26-дигідрокси-28-(дибутилфосфіноілметокси)-тіакалікс[4]арен **32**

До розчину каліксарену **2** (0.57 г, 1.16 ммоль) в абс. ТГФ (15 мл) додали гідрид натрію (0.07 г, 2.9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 80 °С дві години. Додали розчин тозилату метилолдибутилфосфіноксиду (0.87 г, 2.56 ммоль) в ТГФ (5 мл). Суміш кип’ятили при перемішуванні протягом 5 тижнів. Надлишок гідриду натрію нейтралізували метанолом. До реакційної маси додали дистильовану воду (50 мл) та 25 % розчину HCl (10 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл), органічні фази об′єднали і промили водою, сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, після чого випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). До олійного залишку додали гексан (25 мл). Кип’ятили при перемішуванні протягом 4 год. Осад відфільтрували, промили гарячим гексаном (2 × 15 мл) та сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом години. Одержали 0.79 г (80 %) слабкоричневої кристалічної речовини. $T_{пл.}$ 177 – 179 °С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 0.92 (т, 12Н, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц, -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*), 1.49 (м, 8Н, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3), 1.79 (м, 8Н, -CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_3), 2.08 (м, 16Н, Р-CH_2-), 4.89 (д, 4Н, $^2J_{PH}$ = 6.8 Гц, О-CH_2-Р), 6.49 (т, 2Н, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц, *Н-аром.*), 6.67 (д, 2Н, $^3J_{HH}$ = 8 Гц, *Н-аром.*), 6.89 (т, 2Н, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц, *Н-аром.*), 7.16 (с, 2Н,

OH), 7.64 (д, 2H, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц, *H-аром.*). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 48.45. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 13.50 (с, *CH_3*), 23.14 (с, *CH_2*-CH_3), 24.03 (с, *CH_2*-CH_2-CH_3), 24.17 (с, *CH_2*-CH_2-CH_3), 26.05 (д, *J* = 65 Гц, P-CH_2-), 68.18 (д, *J* = 74 Гц, O-CH_2-P), 119.59 (с, *C-аром.*), 122.5 (с, *C-аром.*), 125.40 (с, *C-аром.*), 129.16 (с, *C-аром.*), 133.70 (с, *C-аром.*), 136.25 (с, *C-аром.*), 156.41 (с, *C-аром.*). Анал. розр. для $C_{76}H_{124}O_8S_4P_4$, %: C 59.69; H 6.44; P 7.33; S 15.18. Знайдено, %: C 56.97; H 5.92; P 6.04; S 14.94.

5,11-дибромо-25,27-дигідрокси-26,28-біс(дибутилфосфіноіл-метилокси)-тіакалікс[4]арен **33**

NBS (0.062 г, 0.34 ммоль) додали до суспензії **31** (0.17 г, 0.16 ммоль) в сухому ацетоні (45 мл). Реакційну суміш перемішували 4 години при кімнатній температурі. Осад відфільтрували, промили ацетоном (2 × 5 мл) та діетиловим етером (2 × 5 мл). Продукт сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °C протягом години. Сполуку **33** (0.19 г, 85%) виділили у вигляді безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ > 350 °C. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 0.93 (т, 6H, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц, -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*), 1.48 (м, 4H, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3), 1.74 (м, 4H, -CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_3), 2.06 (м, 4H, -*CH_2*-CH_2-CH_2-CH_3), 5.05 (д, 2H, $^2J_{PH}$ = 4.4 Гц, O-CH_2-P), 6.52 (т, 1H, *H-аром.*), 6.68 (д, 2H, *H-аром.*), 7.74 (м, 2H , *H-аром.*), 8.37 (bs, 3H, OH). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 46.7. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 13.36 (с, *CH_3*), 23.23 (с, *CH_2*-CH_3), 24.05 (с, *CH_2*-CH_2-CH_3), 25.04 (с, *CH_2*-CH_2-CH_3), 25.68 (д, *J* = 65 Гц , P-CH_2-), 68.54 (д, *J* = 80 Гц, O-CH_2-P), 110.11 (с, *C-аром.*), 125.38 (с, *C-аром.*), 125.75 (с, *C-аром.*), 128.61 (с, *C-аром.*), 133.03 (с, *C-аром.*), 137.93 (с, *C-аром.*), 156.19 (с, *C-аром.*), 157.79 (с, *C-аром.*).

5,11,17,23-тетракіс(*трет*-бутил)-25,26,27,28-тетракіс(дибутил-фосфіноілметокси)тіакалікс[4]арен (*1,3-альтернат*) **34**

Спосіб 1

До *трет*–бутилтіакалікс[4]арену **1** (720 мг, 0.001 моль) в ацетонітрилі (40 мл) додали 0.008 моль безводного карбонату калію (карбонату цезію). Суміш перемішували 30 хв і додали однією порцією тозилат метилолдибутилфосфіноксиду (2.08 г, 0.006 моль). Суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 100 год (70 год. при використанні карбонату цезію). Реакційну суміш охолодили та додали 5 % розчин HCl (250 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл). Органічні шари об'єднали, сушили над Na_2SO_4 та випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). До олійного залишку додали абсолютний гексан (100 мл) та 2N розчин метилату натрію (100 мл). При температурі 60 ^oC перемішували протягом 12 год. Реакційну масу охолодили та додали дистильовану воду (125 мл) та 25 % розчин HCl (100 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл), органічні фази об′єднали і промили водою, сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, після чого випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). Олійний залишок затерли в гексані. Осад відфільтрували, промили гексаном (2 × 10 мл) та сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °C протягом години. Одержали 1.25 г (88 %) (карбонат калію) або 1.30 г (92%) (карбонат цезію) безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ 205 – 207 °C.

Спосіб 2

До *трет*–бутилтіакалікс[4]арену **31** (1.06 г, 0.001 моль) в ацетонітрилі (40 мл) додали 0.004 моль безводного карбонату калію (карбонату цезію). Суміш перемішували 30 хв і додали однією порцією тозилат метилолдибутилфосфіноксиду (1.04 г, 0.003 моль). Суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 100 год (70 год. при використанні карбонату цезію). Реакційну суміш охолодили та додали 5 % розчин HCl (250 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл). Органічні шари об'єднали, сушили над Na_2SO_4 та випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). До олійного залишку додали абсолютний гексан (100 мл) та 2N розчин метилату натрію (100 мл). При температурі 60 ^oC перемішували протягом 12 год. Реакційну масу охолодили та додали дистильовану воду (125 мл) та 25 % розчин HCl (100 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл), органічні фази об′єднали і промили

водою, сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, після чого випарили випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). Олійний залишок обробили гексаном. Осад відфільтрували, промили гексаном (2 × 10 мл) та сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом години. Одержали 1.14 г (80%) безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ 206 – 207 °С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 0.86 (т, 24Н, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц, -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*), 1.26 (с, 36Н, *t-Bu*), 1.27 (м, 16Н, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3), 1.59 (м, 16Н, -CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_3), 1.73 і 1.94 (два м, 16Н, Р-CH_2-), 4.87 (д, 8Н, $^2J_{PH}$ = 4.5 Гц, О-CH_2-Р), 7.67 (с, 8Н, *Н-аром.*). ^{31}Р ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 46.7. ^{13}С ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 13.79 (с, *CH_3*), 23.53 (с, *CH_2*-CH_3), 24.34 (д, *J* = 14.1 Гц, *CH_2*-CH_2-CH_3), 27.24 (д, *J* = 65 Гц, Р-CH_2-), 31.47 (с, С(*CH_3*)*$_3$*), 34.39 (с, *С*(CH_3)$_3$), 67.47 (д, *J* = 70 Гц, О-CH_2-Р), 126.24 (с, *С-аром*.), 135.25 (с, *С-аром*.), 146.23 (с, *С-аром*.), 158.63 (с, *С-аром*.). Анал. розр. для $C_{76}H_{124}O_8P_4S_4$: С 64.37; Н 8.81; Р 8.74; S 9.04 %. Знайдено: С 64.45; Н 8.74; Р 8.20; S 9.29 %.

Кристалографічні дані для тіакалікс[4]арену **34** приведені в додатку Є.

25,26,27,28-тетракіс(дибутилфосфіноілметокси)тіакалікс[4]арен (*1,3-альтернат*) **35**

Спосіб 1

До тіакалікс[4]арену **32** (0.496г, 0.001 моль) в ацетонітрилі (50 мл) додали безводного карбонату калію (1.11 г, 0.008 моль). Суміш перемішували 30 хв і додали за один раз тозилату метилолдибутилфосфіноксиду (2.08 г, 0.006 моль). Суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 100 год. До реакційної маси додали 5 % розчин HCl (250 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл). Органічні шари об'єднали і сушили над Na_2SO_4 та випарили. Олійний залишок обробили абсолютним гексаном (100 мл) та 2N метилатом натрію (100 мл). При температурі 60 °С перемішували протягом 12 год. До реакційної маси додали дистильовану воду (125 мл) та 25 % розчину HCl (100 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл), органічні фази об′єднали і промили водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 протягом 4

годин, після чого випарили. Маслянистий залишок обробили гексаном. Осад відфільтрували, промили гексаном (2 × 10 мл) та сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом години. Одержали 670 мг (57 %) коричневої кристалічної речовини.

Спосіб 2

До тіакалікс[4]арену **2** (0.496г, 0.001 моль) в ацетонітрилі (50 мл) додали безводного карбонату калію (1.11 г, 0.008 моль). Суміш перемішували 30 хв і додали за один раз тозилату метилолдибутилфосфіноксиду (2.08 г, 0.006 моль). Суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 100 год. До реакційної маси додали 5 % розчин HCl (250 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл). Органічні шари об'єднали і сушили над Na_2SO_4 та випарили. До олійного залишку додали абсолютний гексан (100 мл) та 2N метилат натрію (100 мл). При температурі 60 °С перемішували протягом 12 год. До реакційної маси додали дистильовану воду (125 мл) та 25 % розчин HCl (100 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл), органічні фази об′єднали і промили водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, після чого випарили. Маслянистий залишок обробили гексаном. Осад відфільтрували, промили гексаном (2 × 10 мл) та сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом години. Одержали 0.881 г (57 %) коричневої кристалічної речовини. $T_{пл.}$ 185 – 187 °С. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 0.98 (т, 24H, *Bu*), 1.49 (м, 16H, -*CH*$_2$-*CH*$_3$), 1.74 (м, 16H, -*CH*$_2$-*CH*$_2$-*CH*$_3$), 2.05 (м, 16H, P-*CH*$_2$-), 4.53 (д, 8H, *O*-*CH*$_2$-*P*), 6.69 (т, 4H, *H-аром.*), 7.69 (д, 8H, *H-аром.*). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 43.7. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ (ppm): 13.39 (с, *CH*$_3$), 23.21 (с, *CH*$_2$CH$_3$), 24.09 (д, $^2J_{PC}$ = 14 Гц, *CH*$_2$CH$_2$CH$_3$), 26.55 (д, $^1J_{PC}$ = 65 Hz, P*CH*$_2$), 69.87 (д, $^1J_{PC}$ = 73 Hz, O*CH*$_2$P), 123.22 (с, *C*-arom.), 128.10 (с, *C*-arom.), 138.61 (с, *C*-arom.), 161.68 (с, *C*-arom.).

5,11,17,23-тетракіс(*трет*-бутил)-25,26,27,28-тетракіс(дибутил-фосфіноілметокси)-тіакалікс[4]арен (*конус*) **36**

До *трет*–бутилтіакалікс[4]арену **1** (0.36 г, 0.0005 моль) в ацетонітрилі (40 мл) додали безводний карбонат натрію (0.424 г, 0.004 моль). Суміш перемішували 30 хв і додали однією порцією тозилат метанолдибутилфосфіноксиду (1.04 г, 0.003 ммоль). Суміш перемішували та кип'ятили протягом 170 год. Реакційну масу охолодили та додали 5 % розчин HCl (100 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 25 мл). Органічні шари об'єднали, сушили над Na_2SO_4 та випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). Хроматографували на силікагелі 0.035 ÷ 0.07, елюент: хлороформ – метанол 15:1. Сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом години. Одержали 0.634 г (90 %) безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ 246 – 249 °С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 0.85 (т, 24Н, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*), 1.06 (с, 36Н, *t-Bu*), 1.34 (м, 16Н, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3), 1.53 (м, 16Н, -CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_3), 1.9 (м, 16Н, Р-CH_2-), 4.99 (д, 8Н, $^2J_{PH}$ = 0.8 Гц О-CH_2-Р), 7.28 (с, 8Н, *Н-аром.*). ^{31}Р ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 45.9. ^{13}С ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 13.62 (с, *CH_3*), 23.47 (с, *CH_2*-CH_3), 24.13 (с, *CH_2*-CH_2-CH_3), 24.26 (с, *CH_2*-CH_2-CH_3), 26.62 (д, *J* = 65 Гц, Р-CH_2-), 30.91 (с, С(*CH_3*)*$_3$*), 33.95 (с, *С*(CH_3)$_3$), 69.26 (д, *J* = 70 Гц, О-CH_2-Р), 126.24 (с, *С-аром*.), 135.25 (с, *С-аром*.), 146.23 (с, *С-аром*.), 158.63 (с, *С-аром*.). Анал. розр. для $C_{76}H_{124}O_8S_4P_4$, %: С 64.37; Н 8.81; Р 8.74; S 9.04. Знайдено, %: С 64.02; Н 8.81; Р 8.6; S 9.0.

5,11,17,23-тетракіс(*трет*-бутил)-25,26,27,28-тетра(4-бромобутил)-тіакалікс[4]арен (*1,3-альтернат*) **37**

До суспензії тіакаліксарену **1** (1.00 г, 1.39 ммоль) та K_2CO_3 (4.00 г, 27.78 ммоль) в сухому ацетоні (60 мл) додали 1,4-дибромбутан (6.0 г, 27.78 ммоль, 5.9 мл). Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні протягом 60 годин. Додали 1N HCl до pH < 7. Водний шар промили хлороформом (3 × 30 мл). Об'єднані органічні фракції сушили над Na_2SO_4 та випарили. До маслянистого залишку додали ацетон (50 мл). Кип'ятили при перемішуванні протягом 5 год. Охолодили, утворений осад відфільтрували, обробили

ацетоном (2 × 5 мл) та сушили у вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 50 °С протягом 2 годин. Сполуку **37** (1.40 г, 80%) отримали у вигляді безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ 318 – 321 °С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1.29 (м, 44Н, O-CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_2-Br та *t-Bu*), 1.70 (м, O-CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_2-Br), 3.27 (т, 8Н, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц, O-CH_2-CH_2-CH_2-*CH_2*-Br), 3.86 (т, 8Н, $^3J_{HH}$ = 7.6 Гц, O-*CH_2*-CH_2-CH_2-CH_2-Br), 7.34 (с, 8Н, Н-аром.); ^{13}С ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 27.63 (с, O-CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_2-Br), 29.05 (с, O-CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_2-Br), 31.23 (с, C*(CH_3)$_3$*), 32.85 (с, - O-CH_2-CH_2-CH_2-*CH_2*-Br), 34.11 (с, *C*(CH_3)$_3$), 67.90 (с, O-CH_2), 127.54 (с, С-аром.), 127.82 (с, С-аром.), 145.31 (с, С-аром.), 156.54 (с, С-аром.). Анал. розр. для $C_{56}H_{76}O_4S_4$ Br_4, %: С, 53.34; Н, 6.07; S, 10.17; Br, 25.34. Знайдено, %: С, 53.58; Н, 6.07; S, 10.26; Br, 24.68.

Загальна процедура фосфорилювання тіакалікс[4]арену **37**

Фосфорилюючий агент (дибутилізопропілфосфініт, фенілоктил-ізопропілфосфініт диетилізопропілфосфініт) (7.9 ммоль) додали до тіакалікс[4]арену **37** (0.10 г, 0.079 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі 150 – 170 °С протягом 4 годин. Надлишок фосфорилюючого реагенту випарили у вакуумі (0.01 мм рт. ст.). До отриманого залишку додали абсолютний пентан (10 мл). Осад швидко фільтрували, промили пентаном (2 × 5 мл) при інтенсивному перемішуванні. Отримані продукти (безбарвні кристалічні речовини) сушили у вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 50 °С протягом 2 годин.

5,11,17,23-тетракіс(*трет*-бутил)-25,26,27,28-тетра(4-дибутил-фосфіноілбутил)- тіакалікс[4]арен (*1,3-альтернат*) **38**. 0.11 г (95%). Тпл. 196-200°С. ^{1}Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 0.93 (т, 24Н, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц, -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*), 1.25 (с, 36Н, t-Bu), 1.31 (м, 16Н, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3), 1.41, 145. і 1.77 (три м, 52Н, O-CH_2-*CH_2*-*CH_2*-CH_2-P-*CH_2*- CH_2), 3.91 (т, 8Н, $^3J_{HH}$ = 5.7 Гц, O-*CH_2*-CH_2-CH_2-CH_2), 7.32 (м, 8Н, Н-аром.). ^{31}Р ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 46.7. ^{13}С ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 13.35 – 33.91 (с, CH_2-CH_2-

CH_2-P-CH_2-CH_2-CH_2-CH3, $C(CH_3)_3$, 68.01 (д, J = 70 Гц, O-CH_2), 127.85 (с, С-аром.), 128.37 (с, С-аром.), 144.93 (с, С-аром.), 156.76 (с, С-аром.). Анал. розр. для $C_{88}H_{148}O_8S_4P_4$, %: С, 60.53; Н, 8.54; S, 8.55; Р, 7.95. Знайдено, %: С, 60.86; Н, 6.07; S, 6.94; Р, 8.20.

5,11,17,23-тетракіс(*трет*-бутил)-25,26,27,28-тетра(4-фенілоктил-фосфіноілбутил)- тіакалікс[4]арен (*1,3-альтернат*) **39**. 0.12 г (80%). $T_{пл.}$ 238-241°С. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 0.85 (т, 12Н, J = 7.5 Гц, -CH_3), 1.15 (с, 40Н, CH_2-CH_2-*(*CH_2*)*$_5$-CH_3), 1.31 (м, 36Н, *t-Bu* та 8Н, O-CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_2), 1.71 і 1.86 (два м, 16Н, *CH_2-CH_2*-(CH_2)$_5$-CH_3) 3.84 (т, 8Н, $^3J_{HH}$ = 5.7 Гц, O-*CH_2*-CH_2-CH_2-CH_2), 7.35 (м, 8Н, *Н-аром.*), 7.55 (м, 20Н, *Н-аром*.). ^{31}Р ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 41.2.

5,11,17,23-тетракіс(*трет*-бутил)-25,26,27,28-тетра(4-диетифосфіноіл-бутил)- тіакалікс[4]арен (*1,3-альтернат*) **40**. 0.09 г (87%). $T_{пл.}$ 180-185°С. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 1.13 (два т, 24Н, Р-CH_2-*CH_3*), 1.35 (м, 36Н, *t-Bu* та 8Н, O-CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_2), 1.57 (м, 8Н, O-CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_2), 1.69 (м, 16Н, Р-*CH_2*-CH_3), 1.92 (м, 8Н, O-CH_2-CH_2-CH_2-*CH_2*), 3.86 (т, 8Н, $^3J_{HH}$ = 5.7 Гц, O-*CH_2*-CH_2-CH_2-CH_2), 7.30 (с, 8Н, Н-аром.). ^{31}Р ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 51.9.

Дифосфорильований диарилсульфід **42**

До димеру **41** (0.33 г, 0.001 моль) в ацетонітрилі (40 мл) додали 0.004 моль безводного карбонату калію (карбонату цезію). Суміш перемішували 30 хв і додали однією порцією тозилат метилолдибутилфосфіноксиду (0.74 г, 0.002 моль). Суміш кип’ятили при перемішуванні протягом 50 год (20 год. при використанні карбонату цезію). Реакційну суміш охолодили та додали 5 % розчин HCl (150 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл). Органічні шари об’єднали, сушили над Na_2SO_4 та випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). До олійного залишку додали абсолютний гексан (50 мл) та 2N розчин метилату натрію (50 мл). При температурі 60 ^{o}С перемішували протягом 12 год. Реакційну масу охолодили та додали дистильовану воду (25 мл) та 25 %

розчин HCl (50 мл). Продукт екстрагували хлороформом (3 х 50 мл), органічні фази об′єднали і промили водою, сушили над Na_2SO_4 протягом 4 годин, після чого випарили випарили у вакуумі (8 мм рт. ст.). Олійний залишок обробили гексаном. Осад відфільтрували, промили гексаном (2 × 10 мл) та сушили в вакуумі (0.01 мм рт. ст.) при 100 °С протягом години. Одержали 0.61 г (90%) безбарвної кристалічної речовини. $T_{пл.}$ 78 – 82 °С. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 0.86 (т, 12H, $^3J_{HH}$ = 7.2 Гц, -CH_2-CH_2-CH_2-*CH_3*), 1.17 (с, 18H, *t-Bu*), 1.34 (м, 8H, -CH_2-CH_2-*CH_2*-CH_3), 1.55 та 1.64 (два м, 8H, -CH_2-*CH_2*-CH_2-CH_3), 1.77 (м, 8H, P-CH_2-), 4.23 (д, 8H, $^2J_{PH}$ = 8.4 Гц, O-CH_2-P), 6.88 (д, *H-аром*.), 6.97 (д, *H-аром.*), 7.25 (д, *H-аром*), 7.27 (д, *H-аром*). ^{31}P ЯМР (121 МГц, $CDCl_3$): δ 46.8. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, м.ч.): δ 13.35 (с, *CH_3*), 17.75 (с, *CH_2*-CH_3), 23.46 (д, *J* = 14.1 Гц, *CH_2*-CH_2-CH_3), 27.75 (д, *J* = 65 Гц, P-CH_2-), 31.47 (с, C(*CH_3)$_3$*), 33.91 (с, *C*(CH_3)$_3$), 68.01 (с, O-CH_2-P), 127.85 (с, *C-аром*.), 128.37 (с, *C-аром*.), 144.93 (с, *C-аром*.), 156.76 (с, *C-аром*.). Анал. розр. для $C_{38}H_{164}O_4P_2S$: C 67.23; H 9.50; P 9.12; S 4.72 %. Знайдено: C 65.98; H 9.68; P 8.85; S 4.82 %.

Визначення активного хлору в гумі Меррифілда

Гуму Меррифільда обробляли йодидом калію в середовищі абсолютного ДМФА при температурі 70 – 80 °С протягом 1 години, потім гідролізували гідроксидом натрію протягом 4 годин. Вміст аніону йоду в аліквоті гідролізату визначали за методом Фольгарда і перераховували на активний хлор. Вміст активного хлору в зразку гуми складав 2.0 ммоль/грам.

Загальна процедура модифікації гуми Меррифільда тетрагідрокситіакаліксаренами***:***

До суспензії гуми Меррифільда (1.00 г) в абсолютному ДМФА (20 мл) додали йодид калію (0.30 г) та перемішували при 70 – 80 °С 1 годину. До синтезованого таким чином йодметилполістиролу додали розчин натрової солі тетрагідрокситіакаліксарену **1**, **2**, **10-12**, отриманої обробкою відпо-

відного тетрагідрокситіакаліксарену (1.5 ммоль) гідридом натрію (0.144 г, 6.0 ммоль) в 15 мл ДМФА. Реакційну суміш перемішували при температурі 70-80 ºС 72 години. Гуму відфільтровували, промивали ДМФА (3 х 10 мл), 2% розчином соляної кислоти (3 х 10 мл), дистильованою водою (3 х 20 мл) та метанолом (3 х 15 мл), висушили у вакуумі 0.1 мм рт. ст. до постійної маси. Вміст тіакаліксарена, ковалентно привитого до полімерної матриці визначали за допомогою елементного аналізу.

Загальна процедура фосфрилювання гуми Меррифільда

До суспензії гуми Меррифільда (1.00 г) в абсолютному ДМФА (20 мл) додали йодид калію (0.30 г) та перемішували при 70 – 80 ^{o}C 1 годину. Полімер відфільтровували та сушили у вакуумі 0.1 мм рт. ст. до постійної маси. До отриманого полімеру додали фосфорилюючий агент (триетиллфосфіт, триізопропілфосфіт, трибутиллфосфіт) (0.1 моль). Суспензію нагрівали в середовищі аргону при температурі 125-150 ^{o}C протягом 48 годин. Гуму відфільтровували, промивали ДМФА (3 х 10 мл), 2% розчином соляної кислоти (3 х 10 мл), дистильованою водою (3 х 20 мл) та метанолом (3 х 15 мл), висушили у вакуумі 0.1 мм рт. ст. до постійної маси. Вміст фосфонатних груп привитих до полімерної матриці визначали за допомогою елементного аналізу.

Загальна процедура екстракції ^{152}Eu ^{241}Am та ^{99m}Tc тіакаліксаренфосфіноксидами

Коефіцієнти розподілу іонів металів були отримані таким чином: до розчину екстрагенту в *м*-NBTF (C_L = 0,01 моль / л, якщо це не було вказано іншого, V = 0.5 мл) додавали азоткислий розчин (V = 0.5 мл) різних концентраційх (від 0,1 моль / л до 1,0 моль / л), що містить ^{152}Eu (10^{-5} моль/л) або ^{241}Am (у присутності 10^{-5} моль/л стабільного європію) або ^{99m}Tc (сліди) у співвідношенні 1: 1.

Екстракцію проводили в пластикових пробірках. Час контакту становить 3 хв і температура встановлюється на (23 ± 2) °С. Потім органічну і водну фази розділяли і зразки (V = 0,4 мл) вимірювали на робочому столі сцинтилляционного γ-променів спектрофотометра з детектором NaI (51 × 51 мм). Час вимірювання зразка був обраний таким чином, щоб похибка вимірювання не перевищувала 15%.

Методика дослідження сорбційних властивостей

Дослідження сорбційних властивостей отриманих матеріалів проводили у статичних умовах як у однокомпонентних розчинах іонів Eu(III) у деіонізованій воді (модельні розчини), так і у природних водах з додаванням іонів Eu(III). Об'єм розчинів складав 20 мл, маса наважки сорбційних матеріалів – 0.05 г. Потрібне значення pH встановлювали розчинами аміаку та нітратної кислоти, контроль вмісту іонів Eu(III) проводили до та після сорбції. Початкова концентрація іонів європію становила 10 мг/л, час сорбції – 2 години. Ступень вилучення розраховували за формулою 1.

$$R = \frac{C_0 - C_e}{C_0} \times 100, \qquad (1)$$

де C_0 – початкова концентрація іонів у розчині, C_e – рівноважна концентрація, мг/л.

При визначенні сорбційної ємності концентрацію іонів Eu(III) змінювали у діапазоні 10 – 250 мг/л, pH 5.5-6, час контакту розчину з сорбційним матеріалом 2 години. Експериментальні данні обробляли за допомогою рівняння ізотерми мономолекулярної адсорбції Ленгмюра у лінійній формі (2):

$$\frac{C}{A} = \frac{1}{K_L A_\infty} + \frac{C}{A_\infty} \qquad (2)$$

де С – рівноважна концентрація іонів у розчині, мг/л; А – рівноважна сорбційна ємність, мг/г; A_∞ – гранична сорбційні ємність, мг/г; K_L – константа Ленгмюра, л/мг.

Значення коефіцієнту розподілу розраховували за формулою 3

$$D = \frac{V}{m} \cdot \frac{C_0 - C_e}{C_e} \qquad (3)$$

де: D – коефіцієнт розподілу л/г; C_0 – початкова концентрація іонів в розчині, мг/л; C_e – рівноважна концентрація іонів у розчині, мг/л; V – об'єм розчину для сорбції, л; m – маса наважки сорбійного матеріалу, г.

Методика дослідження комплексоутворення з амінокислотами

У зв'язку з незадовільною розчинністю фосфонових кислот **20**, **25** у водних середовищах, вони аналізувались у формі тетралітієвої (**25**) або тетранатрової (**20**) солі. Для дослідження використано ВЕРХ систему Hitachi, укомплектовану насосом високого тиску, вузлом вводу зразків марки Rheodyne sample 7120 injector ("Rheodyne, Berkeley", CA) та УФ-детектором. Вибір хроматографічної насадки Zorbax ODS обумовлений властивостями досліджуваних каліксаренів. Реєстрацію та обробку результатів аналізу здійснювали за допомогою інтегруючого пристрою "Мультиспектр 3.1" (м. Харків, НВО "Аналітика"). У хроматографічних дослідженнях застосовано водну рухому фазу, швидкість потоку якої становила 0.8 мл/хв. Зразки амінокислот для аналізу об'ємом 20 мкл та концентрацією 10^{-3}-10^{-4} М готували у воді. Кожний із зразків аналізували тричі. Хроматограми отримані при температурі 34 ^oC.

Молекулярне моделювання комплексу тіакаліксарену **25** з триптофаном проводили методом молекулярної механіки. Отримані структури уточнювались напівемпіричним методом РМ3 (програмний пакет Hyper Chem, версія 8).

ВИСНОВКИ

1. Реакцією Арбузова тетрагідроксихлорометилтіакаліксарену синтезовано з високими виходами нові тіакаліксарени, модифіковані по верхньому вінцю чотирма метилфосфонатними, фосфінатними та фосфіноксидними групами. Сполуки існують в конформації *конус*, стабілізованій циркуляційною системою внутрішньомолекулярних водневих зв'язків ОН груп на нижньому вінці макроциклу.

2. Розроблено препаративний метод окиснення атомів двохвалентної сірки макроциклічного кістяка тетрагідрокситіакаліксарен фосфонатів системою $NaBO_3 \times 4H_2O$/TFA, що веде до утворення відповідних сульфонілкаліксарен фосфонатів.

3. Розроблено методи вичерпного і селективного деалкілування тіакаліксаренфосфонатів і сульфонілкаліксаренфосфонатів та синтезовані тетраосновні та октаосновні водорозчинні тіа(сульфоніл)каліксарен фосфонові кислоти.

4. Реакцією Вільямсона тетрагідрокситіакаліксаренів з тозилатом дибутилметилолфосфінокиду в присутності мінеральних основ (NaH, Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3) синтезовані тіакаліксарени в конформаціях *конус* та *1,3-альтернат*, які містять одну, дві та чотири фосфіноксидні групи. Встановлено вплив темплатного ефекту катіона металу на стереохімічний результат реакції. Розроблено методи регіоселективного бромування та нітрування верхнього вінця макроциклу тіакаліксарен монофосфіноксиду та дифосфіноксиду.

5. Методами рентгеноструктурного аналізу, спектроскопії ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P та молекулярного моделювання вивчено будову отриманих сполук, що існують в стереохімічних конформаціях *конус* та *1,3-альтернат*, встановлені основні фактори, які впливають на конформацію молекули.

6. Розроблено метод хімічної модифікації поверхні поруватого хлорометильованого полістирену (гуми Меррифільда) тетрагідрокси-

тіакаліксаренами та їх фосфорильованими похідними. Досліджено фізико-хімічні властивості отриманих сорбентів.

7. Показано, що тіакаліксарен фосфіноксиди є ефективними та селективними екстрагентами європію, америцію та технецію з кислих та лужних середовищ. Гуми Меррифільда, хімічно модифіковані тетрагідрокситіакаліксарен фосфонатами, селективно вилучають до 99% йонів Eu(III) з водних розчинів середньої мінералізації.

8. Методом кварцевого мікробалансу досліджена сорбція низки летких органічних сполук та амоніаку тетрагідрокситіакаліксаренами та їх фосфорильованими похідними на поверхні розподілу фаз кристалічна двовимірна тіакаліксаренова плівка – газ. Встановлено, що введення фосфонатних, фосфінатних та фосфіноксидних угруповань на конусоподібну макроциклічну платформу тіакаліксарену суттєво підвищує ефективність та селективність сорбції аналітів.

9. Методом ОФ ВЕРХ показано, що тіакаліксаренфосфонові кислоти є ефективними та селективними коплексоутворювачами біологічно важливих амінокислот у водних розчинах. Встановлено, що тіакаліксаренфосфонові та сульфонілкаліксаренфосфонові кислоти в наномолярних концентраціях інгібують терапевтично важливі ензими протеїнтирозинфосфатази 1B.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

[1]Supramolecular Chemistry – Concepts and Perspectives / J.-M. Lehn. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 1995. – 271p.

[2] Cram D. J. Preorganization – from solvents to spherands / D. J. Cram // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1986. – Vol. 25, №12. – P. 1039-1057.

[3] Cram D. J. The design of molecular hosts, guests, and their complexes (Nobel Lecture)/ D. J. Cram // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1988. – Vol. 27, №8. – P. 1009 – 1020.

[4] Higler I. The modular approach in supramolecular chemistry / I. Higler, P. Timmerman, V. Verboom, D.N. Reinhoudt // *Eur. J. Org.Chem.* – 1998. – V 12. – P. 2689 - 2702.

[5] Kumagai H. Facile synthesis of *p-tert*-butylthiacalix[4]arene by the reaction of *p-tert*-butylphenol with elemental sulfur in the presence of a base / H. Kumagai, M. Hasegawa, S. Miyanari, Yo. Sugawa, Yo. Sato, T. Hori, S. Ueda, H. Kamiyama and S. Miyano // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – 38. – P. 3971-3972.

[6] Lehn J. M. Supramolecular chemistry Scope and perspectives, molecules, supermolecules and molecular devices / J. M. Lehn // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*. – 1988. – V. 27. – P. 89-112.

[7] Химия комплексов “гость-хозяин”. Синтез, структура, применение / Ф. Фегтле, Э. Вебера. – Москва: Мир. – 1985. – 511с.

[8] Verboom W. Tetra-O-alkylated calix[4]arenes in the 1,3-alternate conformation / W. Verboom, S. Datta, Z. Asfari, S. Harkema, D. N. Reinhoudt // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – P. 5394-5398.

[9] Araki K. Optimization of phase transfer catalysts designed from calix[4]arene / K. Araki, A. Yanagi, S. Shinkai // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49. – P. 6763-6772.

[10] Groenen L. C. Synthesis of monoalkylated calix[4]arenes via direct alkylation / L. C. Groenen, B. H. Ruel, A. Casnati, W. Verboom, A. Pochini, R. Ungaro, D. N. Reinhoudt // *Tetrahedron.* – 1991. – V. 47. – P. 8379-8384.

[11] Conner M. Synthesis and alkaline metal binding properties of "Upper rim" functionalized calix[4]arenes / M. Conner, V. Janout, S. L. Regen // *J. Org. Chem*. – 1992. – V. 57. – P. 3744-3746.

[12] Almi M. Chloromethylation of calixarenes and synthesis of new water soluble macrocyclic host / M. Almi, A. Arduini, A. Casnati, A Pochini, R. Ungaro // *Tetrahedron*. – 1989. – V. 45. – P. 2177-2182.

[13] Calixarenes / C. D. Gutsche et al. – London: Royal Society of Chemistry, Cambridge – 1989. – 251p.

[14] Vicens J. V. Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds / J. Vicens and V. Böhmer // Dordrecht: Kluwer Academic – 1991. – P. 211-231.

[15] De Namor A. The various factors involved in the extraction of alkali metal picrates by calixarene ester derivatives in the mutually saturated water–dichloromethane solvent system / A. De Namor, A. Pugliese, A. Casal, M. Llerena,

P. Aymonino, F. Velarde // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2000. – V.2. – P. 4355-4360.

[16] Talanova G. Calix[4]arenes with a novel proton-ionizable group: synthesis and metal ion separations / G. Talanova, H. Hwang, V. Talanov, R. Bartsch // *Chem. Commun*. – 1988. – V.9. – P.419-420.

[17] Pelizzi N. Synthesis and properties of new calixarene-based ditopic receptors for the simultaneous complexation of cations and carboxylate anions / N. Pelizzi, A. Casnati, A. Friggeri, R. Ungaro // *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2*. – 1988. – V.6. – P. 1307-1311.

[18] Budka J. Urea derivatives of calix[4]arene 1,3-alternate: an anion receptor with profound negative allosteric effect / J. Budka, P. Lhotak, V. Michlova, I. Stibor // *Tetrahedron. Lett.* – 2001. – V.42. – P. 1583-1586.

[19] Arena G. Complexation of small neutral organic molecules by water soluble calix[4]arenes / G. Arena, A. Contino, F. Gulino, A. Magri, D. Sciotto, R. Ungaro R // *Tetrahedron. Lett.* – 2000. – V.41. – P. 9327-9330.

[20] Calixarenes 2001/ eds Z. Asfari, V. Boehmer, J. Harowfield, J. Vicens // Dordrecht: Kluwer Academic – 2001. – 883p.

[21] Calixarenes for Separations / G. Lumetta, R. Rogers, A. Gopalan. - Washington : American Chemical Society, 2000.

[22] Mandolini L. Calixarenes in Action / L. Mandolini, R. Ungaro // Singapore: Imperial College Press. – 2000. – P. 242-265.

[23] Perret F. Biochemistry of the para-sulfonato-calix[n]arenes / F. P. Adina, N. Lazar and A. W. Coleman // *Chem. Commun.* – 2006. – V.23. – P.2425-2438.

[24]Silva E. Biopharmaceutical applications of calixarenes / E. Silva, A. N. Lazar, A. W. Coleman // J. Drug. Del. Sci. Tech. – 2004. – V.14. – P.3-20.

[25] Antipin I. Phosphorus-containing calixarenes / I. Antipin, E. Kazakova, W. Habicher, A. Konovalov // *Russian Chemical Reviews* – 1998. – V.67. – P.905-922.

[26] Alexandratos S, Natesan S / Coordination chemistry of phosphorylated calixarenes and their application to separations science // *Ind. Eng. Chem. Res.* – 2000. – V. 39. – P. 3998-4010

[27] Finocchiaro P. Syntheses, characterization, stereochemistry and complexing properties of acyclic and macrocyclic compounds possessing α-amino or α-hydroxyphosphonate units: a review article / S. Failla, P. Finocchiaro and G. Consiglio// *Het. Chem.* – 2000. – V.11, №7. – P. 493-504.

[28] Armspach D. Conical cavitands as second coordination spheres and protecting environments. towards metal-centred, intra-cavity reactions / D. Armspach, I. Bagatin, E. Engeldinger, C. Jeunesse, J. Harrowfield, M. Lejeune, D. Matt D // J. Iranian Chem. Soc. – V.1, №1. – P. 10-19.

[29] Gutsche C.D. The synthesis, characterization, and properties of the Calixarenes from p-tert-butylphenol / C.D. Gutsche, B. Dhawan, K.H. No, R. Muthukrishman // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – Vol. 103, №13. – P. 3782-3791.

[30] Gutsche C. D. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols / C. D. Gutsche, R. Muthukrishman // *J. Org. Chem.* – 1978. – Vol. 43, №25. – P. 4905-4906.

[31] Gutsche C. D. Calixarenes. 9. conformational isomers of the ethers and esters of calix[4]arenes / C. D. Gutsche, B. Dhawan, J. A. Levine, K. H. No, L. J. Bauer // *Tetrahedron*. – 1983. – V. 39. – P. 409-426.

[32] Gutsche, C.D. / Calixarenes: an introduction. // Monographs in supramolecular chemistry. Royal Society of Chemistry. Cambridge. – 2008.

[33] Бойко В. І. Хіральні каліксарени / В. І. Бойко, В. І. Кальченко, О. А. Єсипенко // ЦП "Компринт". Київ. – 2013.

[34] Кальченко В. И. / Фосфорилирование тетраметилового ефира 5, 11, 17, 23-тетрабромкаликс[4]арена / В. И. Кальченко, Л. И. Атамась, Л. Н. Марковский // *ЖОХ*. – 1994. – Т. 62, №11. – С. 2623-2625.

[35] Zadmard R. / Self-assembly of molecular capsules in polar solvents / R. Zadmard, T. Schrader, T. Grawe, A. Kraft // *Organic Lettets.* – 2002. – Vol. 4, №10. – P. 1687-1690.

[36] Houel E. Interfacial interaction of cations with amphiphilic dihydroxyphosphonylcalix[4]arene mesosystems / E. Houel, A. Lazar, E. Da Silva, A. W. Coleman, A. Solovyov, S. Cherenok, V. I. Kalchenko // *Langmuir*. – 2002. – Vol. 18. – P. 1374-1379.

[37] Arimura T. Host-Guest properties of new water-soluble calixarenes derived from p-(chloromethyl)calixarenes / T. Arimura, T. Nagasaki, S. Shinkai, T. Matsuda // *J.Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54, №16. – P. 3766-3768.

[38] Almi M. / Chloromethylation of calixarenes and synthesis of new water soluble macrocyclic host / M. Almi, A. Arduini, A. Casnati, A. Pochini, R. Ungaro // *Tetrahedron.* – 1989. – Vol. 45, № 22. – P. 2177-2182.

[39] Torgov V. G. A Ru/Zn synergism in extraction of ruthenium by calixarene phosphine oxides / V. G. Torgov, T. V. Us, T. M. Korda et al. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*. – 2008. – 62. – P. 51-58.

[40] Пат. 84625 Україна, МПК C 07 F 9/30. Етилгідроксифосфонілметилтетрапропоксикалікс[4]арен як комплексоутворювач амінокислот. Заявл. 06.02.2007; Опубл. 10.11.2008, - 3 с.

[41] Klimchuk O. New wide rim phosphomethylated calix[4]arenes in extraction of americium and europium / O. Klimchuk, L. Atamas, S. Miroshnichenko, V. Kalchenko, I. Smirnov, V. Babain, A. Varnek, G. Wipff // *J. Inc.l Phenom. and Macrocyclic Chem.* – 2004. – V.49. – P. 47-50.

[42] Kostin G. Monomeric and polymeric dinuclear complexes of Co(II) or Ni(II) with calix[4]arene-tetraphosphineoxide / G. Kostin, A. Borodin, V. Torgov, N. Kuratieva, D. Naumov, S. Miroshnichenko, V. Kalchenko // *J. Incl. Phenom. and Macrocyclic Chem.* – 2007. – V.59. P. 45-52.

[43] Zielenkiewicz W. Phosphorylated calixarenes as receptors of L-amino acids and dipeptides: calorimetric determination of Gibbs energy, enthalpy and entropy

of complexation / W. Zielenkiewicz, A. Marcinowicz, S. Cherenok, V. Kalchenko, J. Poznan´ski // *Supramolecular Chemistry* – 2006. – Vol. 18. – P. 167-176.

[44] Solovyov A. Calix[4]arenes bearing α-amino- or α-hydroxyphosphonic acid fragments at the upper rim / A. Solovyov, S. Cherenok, I. Tsymbal, S. Failla, G. Consiglio, P. Finocchiaro, V. Kalchenko // *Heteroatom Chem*. – 2001. – Vol. 12. – P. 58-67.

[45] Vovk A. I. Calix[4]arene methylenebisphosphonic acids as calf intestine alkaline phosphatase inhibitors / A. I. Vovk, V. I. Kalchenko, S. A. Cherenok, V. P. Kukhar, O. V. Muzychka, M. O. Lozynsky // *Org. Biomol. Chem*. – 2004. – Vol. 2. – P. 3162 – 3166.

[46] Cherenok S. Calix[4]arene α-aminophosphonic acids: asymmetric synthesis and enantioselective inhibition of alkaline phosphatases / S. Cherenok, A. Vovk, I. Muravyova, A. Shivanyuk, V. Kukhar, J. Lipkowski, V. Kalchenko // *Org. Lett*. – 2006. – Vol. 8. – P. 549-552.

[47] Ting Y. Selectively dehydroxylated calix[4]arenes and 1,3-dithiocalix[4]arenes; novel classes of calix[4]arenes / Y. Ting, W. Verboom, L. C. Groenen, J.-D. van Loon, D. N. Reinhoudt // *J. Chem.Soc., Chem.Commun.* – 1990. – V. 20. – P. 1432-1433.

[48] Goren Z. Multiple reductive cleavage of calixarene diethyl phosphate esters: a route to [1n]metacyclophanes / Z. Goren, S. E. Biali // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1990. – V. 5. – P. 1484-1487.

[49] Марковский Л. Н. О-Фосфорилированные *п-трет*.-бутилкаликсарены / Л. Н. Марковский, В. И. Кальченко, Н. А. Пархоменко // *ЖОХ*. – 1990. - Т. 60. – Вып. 12. – С. 2811-2812.

[50] McMurry J. E. Synthesis and conformation of unsubstituted calix[4]arene / J. E. McMurry, J. C. Phelan // *Tetrahedron Lett*. – 1991. – V. 41. – P. 5655-5658.

[51] Shahgaldian P. Synthesis and properties of novel amphiphilic calix[4]arene derivatives / P. Shahgaldian, A. W. Coleman, V. I. Kalchenko // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 42. – P. 577-579.

[52] Markovsky, L. N. Phosphorotropic rearrangement in synthesis of asymmetrically-substituted calix[4]arenes / L. N. Markovsky, M. A. Visotsky, V. V. Pirozhenko, V. I. Kalchenko, J. Lipkowski, Yu. A. Simonov // *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* – 1996. – P. 69-71.

[53] Tairov M. A. Symmetrical and inherently chiral water-soluble calix[4]arenes bearing dihydroxyphosphoryl groups / M. A. Tairov, M. O. Vysotsky, O. I. Kalchenko, V. V. Pirozhenko, V. I. Kalchenko // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 2002. – P. 1405-1411.

[54] Dieleman C Arranging phosphoryl ligands on a calixarene platform / C. Dieleman, D. Matt, P. G. Jones // *J.Organomet.Chem.* – 1997. – Vol. 545-546. – P. 461 -473.

[55] Le Saulnier L. Lanthanide complexes with a *p-tert*-butylcalix[4]arene fitted with phosphinoyl pendant arms / L. Le Saulnier, S. Varbanov, R. Scopelini, M. Elhabiri, G. Bunzli // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1999. – P. 3919-3925.

[56] Malone J. F. Calix[n]arene phosphine oxides. A new series of cation receptors for extraction of europium, thorium, plutonium and americium in nuclear waste treatment / J. F. Malone, D. J.Marrs, M. A. McKervey, P. O'Hagan, N. Thompson, A. Walker, F. Arnaud-Neu, O. Mauprivez, M.-J. Schwing-Weill// *J. Chem. Soc., Chem. Commun* – 1995. – P.2151-2153.

[57] Arnaud-Neu F. Extraction and complexation of alkali, alkaline earth, and F-element cations by calixaryl phosphine oxides / F. Arnaud-Neu, J. K. Browne, D. Byrne, D. J. Marrs, M. A. McKervey, P. O'Hagan P., M. J. Schwing-Weill, Walker A. // *Chem. Eur. J.* – 1999. – Vol.5, № 1. – P. 175-186.

[58] Dieleman C. / Facile synthetic route to cone-shaped phosphorylated [$CH_2P(O)Ph_2$] calix[4]arenes / C. Dieleman, C. Loeber, D. Matt, A. De Cian, J. Fischer // *J. Chem. Soc., Dalton Trans* – 1995. – Vol. 18. – P. 3097-3100.

[59] Dieleman C. B. Coordination chemistry of calix-phosphanes: cooperativity in the assembly of a tetragold calixarene complex / C. B. Dieleman, D. Matt, A. Harriman // *European Journal of Inorganic Chemistry.* – 1997. – Vol. 5. – P. 831-834.

[60] Loeber C. Cavity-shaped phosphane ligands. Phosphane-amide hybrids based on a calix[4]arene matrix and their chelating behavior towards platinum and rodium / C. Loeber, C. Wieser, D. Matt, A. De Cian, J. Fischer, L. Toupet // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1995. – V. 132. – P. 166-177.

[61] Jeunesse C. Calix[4]arene-derived diphosphines, diphosphinites and diphosphites as chelating ligands for transition metal ions. Encapsulation of silver(I) in a calix-crown diphosphite / C. Jeunesse, C. Dieleman, S. Steyer, D. Matt // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 2001. – P. 881-892.

[62] Wieser C. Capping calixarenes with metallodiphosphine fragments: towards intracavity reactions / C. Wieser, D. Matt, J. Fischer, A. Harriman // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 1997. – P. 2391-2402.

[63] Dieleman C. Diphosphines based on an inherently chiral calix[4]arene scaffold: synthesis and use in enantioselective catalysis / C. Dieleman, S. Steyer, C. Jeunesse, D. Matt // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 2001. – P. 2508–2517.

[64] Arnaud-Neu F. Calixarenes with diphenylphosphoryl acetamide functions at the upper rim. A new class of highly efficient extractants for lanthanides and actinides / F. Arnaud-Neu, V. Böhmer, J.-F. Dozol, G. Gьnter, R. A. Jakobi, D. Kraft, O. Mauprivez, H. Rouquette, M.-J. Schwing-Weill, N. Simon, W. Vogt // *J.Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1996. – V.10. – P. 1175-1182.

[65] Arduini A. Rigidified calixarenes bearing four carbamoylmethyl-phosphineoxide or carbamoylmethylphosphoryl functions at the wide rim / A. Arduini, V. Bohmer, L. Delmau, J.-F. Desreux, J.-F. Dozol, M. A. Carrera, B. Lambert, C. Musigmann, A. Pochini, A. Shivanyuk, F. Ugozzoli // *Chem. Eur. J.* – 2000. – Vol. 6, V. 12. – P. 2135-2144.

[66] Zevos N. Radioactivity, radiation, and the chemistry of nuclear waste / N. Zevos et al. // *J. Chem. Education*. – 2002. – Vol. 79, № 6. - P. 692-696.

[67] Barboso S. Calix[4]arenes with CMPO functions at the narrow rim. Synthesis and extraction properties / S. Barboso, A. G. Carrera, S. E. Matthews, F. Arnaud-Neu, V. Bohmer, J.-F. Dozol, H. Rouquette, M.-J. Schwing-Weill// *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1999. – V.2, № 4. – P. 719-724.

[68] Hamada F. Liquid-liquid extraction of transition and alkali cations by a new calixarene: diphenylphosphino calix[4]arene methyl ether / F. Hamada, T. Fukugami, K. Murai, G. Orr, J. Atwood // *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry* – 1991. – V.10. P. 57-61.

[69] Vézina M. Upper-rim monofunctionalization of calix[4]arene by organometallic diphenylphosphinorhodium complexes / M. Vézina, J. Gagnon, K. Villeneuve, M. Drouin, P. Harvey // *Chem. Commun.* – 2000. – P. 1073-1074.

[70] Vezina M. (η5-Pentamethylcyclopentadienyl)rhodium complexes of upper-rim monophosphinated calix[4]arene / M. Vezina, J. Cagnon, K. Villeneuve, P. Harvey // *Organometallics* – 2001. – V.20. – P.273-281.

[71] Gagnon J. Regioselective upper-rim functionalizations of calix[4]arene by diphenylphosphino groups / J. Gagnon, M. Vezina, P. Harvey // *Can. J. Chem.* – 2001. – V.79. – P. 1439–1446.

[72] Takenaka K, Obora Y, Jiang L, Tsuji Y Platinum(II) and palladium(II) complexes of bis(diphenylphosphino)calix[4]arene tetrabenzyl ether: fluxional behavior caused by two motions / K. Takenaka, Y. Obora, L. Jiang, Y. Tsuji // *Organometallics* – 2002. – V.21. – P. 1158-1166.

[73] Plourde F. Syntheses and characterization of upper rim 1,2- and 1,3-diphosphinated calix[4]arenes and their corresponding 1,5-cyclooctadienylrhodium(I) complexes: comparison of the catalytic hydroformylation properties of terminal alkenes / F. Plourde, K. Gilbert, J. Gagnon and P. D. Harvey // *Organometallics* – 2003. – V.22. – P. 2862-2875.

[74] Fang X. Metal complexes based on an upper-rim calix[4]arene phosphine ligand / X. Fang, B. Scott, J. Watkin, C. Carter, G. Kubas // *Inorg. Chim. Acta* – 2001. – V.317. – P. 276-281.

[75] Bagatin I. Calix[4]arene ligands with phosphorus-containing groups tethered at the upper rim / I. Bagatin, H. Tholnnessen, D. Matt, P. Jones // *Inorg. Chem.* – 1999. – V.38. – P. 1585-1591.

[76] Shimizu S. Novel water-Soluble calix[4]arene ligands with phosphane-containing groups for dual functional metal-complex catalysts: the biphasic hydroformylation of water-insoluble olefins / S. Shimizu, S. Shirakawa, Y. Sasaki and C. Hirai // Angew. Chem. Int. Ed. – 2000. – V.39, No.7. – P. 1256-1259.

[77] Steyer S. Bis-phosphites and bis-phosphinites based on distally-functionalised calix[4]arenes: coordination chemistry and use in rhodium-catalysed, low-pressure olefin hydroformylation / S. Steyer, C. Jeunesse, J. Harrowfield, D. Matt // *Dalton Trans.* – 2005. – P. 1301–1309.

[78] Sarkar A. Phosphite ligands derived from distally and proximally substituted dipropyloxy calix[4]arenes and their palladium complexes: Solution dynamics, solid-state structures and catalysis / A. Sarkar, M. Nethaji, S. Krishnamurthy // *Journal of Organometallic Chemistry* – 2008. – V.693. P. 2097–2110.

[79] Kunze C. Synthesis of new calix[4]arene-based phosphorus ligands and their application in the Rh(I) catalyzed hydroformylation of 1-octene / C. Kunze, D. Selent, I. Neda, R. Schmutzler, A. Spannenberg, A. Borner // *Het. Chem*. – 2001. – V.12. – P. 577-585.

[80] Jacoby D. A novel class of polyphosphorus donor ligands based on a calix[n]arene skeleton: structural characterization of a dinuclear iron complex / Jacoby D, Floriani C, Chiesi-Villa A, Rizzoli C // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 1993. – P. 813-814.

[81] Matt D. Multifunctional calixarene-derived phosphinites / D. Matt, C. Loeber, J. Vicens, Z. Asfari // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1993. – P. 604-606.

[82] Faidherbe P. Complexation studies with a calix[4]arene-derived phosphinite – divergent arrays of cavities linked by MCl_2 fragments (M = Pd, Pt) / P. Faidherbe, C. Wieser, D. Matt, A. Harriman, A. De Cian, J. Fisher *// Eur. J. Inorg. Chem.* – 1998. – P. 451-457

[83] Loeber C. Transition-metal complexation by calix [4] arene-derived phosphinites / C. Loeber, D. Matt, P. Briard, D. Grandjean // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* – 1996. – P. 513-524.

[84] Cameron B. Transition metal complexes of lower rim 1,3-diphosphinite and 1,3-diphosphino calix[4larenes / B. Cameron, F. Veggel, D. Reinhoudt // *J. Org. Chem*. – 1995. – V.60. – P. 2802-2806.

[85] Loeber C. Multifunctional phosphane and phosphane oxide ligands derived from p-tert-butylcalix[4]arene. Synthesis of a large diphosphane with C, symmetry and behaving as a cis or trans binding ligand / C. Loeber, D. Matt, A. De Cian, J. Fischer // *Journal of Organometallic Chemistry* – 1994. – V.475. – P. 297-305.

[86] Wieser C. Entrapment of a Pt-H bond by a cavity-shaped receptor / C. Wieser, D. Matt, L. Toupet, H. Bourgeois, J. Kintzinger // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1996. – P. 4041-4043.

[87] Malone J. Calix[n]arene phosphine oxides. A new series of cation receptors for extraction of europium, thorium, plutonium and americium in nuclear waste treatment / J. F. Malone, D. J. Marrs, M. A. McKervey, P. O'Hagan, N. Thompson, *A. Walker, F. Arnaud-Neu, O. Mauprivez, M.-J. Schwing-Weill, J.-F. DozoI, H.* Rouquettec and N. Simon // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1995. – P. 2151-2153.

[88] Kim S. Metallic macrocycle with a 1,3-alternate calix[4]arene phosphorus ligand / S. Kim, J. Kim, J. Shon, S. Lee, K.-M. Park, S. Kang and J. Ko // *Inorg. Chem.* – 2004. – V.43. – P. 2906−2913.

[89] Kim S. Two organometallic fragments inclusioned in a 1,3-alternate calix[4]arene tetraphosphane: evidence for transition metal−arene interaction through the cavity / S . Kim, J. Seung Kim, S. Kuk Kim, H. Suh, S. Kang, J. Ko // *Inorg. Chem.* – 2005. V.44. P. 1846−1851.

[90] Séméril D. Synthesis and catalytic relevance of P(III) and P(V)-functionalised calixarenes and resorcinarenes / D. Séméril, D. Matt // Coordination Chemistry Reviews – 2014. – V.279. – P.58–95.

[91] Semeril D. Calix[4]arene-derived nickel diphosphine complexes for LLDPE synthesis via orthogonal tandem and one-pot catalysis / D. Semeril, M. Lejeune, D. Matt // *New J. Chem.* – 2007. – V.31. – P. 502–505.

[92] Shirakawa S. Rhodium-catalyzed biphasic hydroformylation of 4-octene using water-soluble calix[4]arene-phosphine ligands / S. Shirakawa, S. Shimizu, Y. Sasaki // New J. Chem. – 2001. – V.25. – P. 777-779.

[93]Kalchenko V. Synthesis and binding properties of phosphoruscontaining calixarenes and binding properties of phosphoruscontaining calixarenes and calixresorcinarenes / V. Kalchenko, M. Visotsky, A. Shivanyuk et al. // *Phosphorus Sulfur Silicon*. – 1996. – V.109. P. 513-516.

[94] Lukin O. O-phosphorylated calyx[4]arenas as Li^+-selective receptors / O. Lukin, M. Vysotsky, V. Kalchenko // *J Phys Org Chem.* – 2001. – V.14. – P. 468-571.

[95] Yaftian M. Multifunctional calix[4]arenes containing pendant / M. Yaftian, M. Burgard, D. Matt, C. Wieser, C. Dieleman// *J Incl. Phenom and Mol. Recogn. Chem*. – 1997. – 27. 127-140.

[96] Baaden M. Cation coordination by calix[4]arenes bearing amide and/or phosphine oxide pendant groups: how many arms are needed to bind Li^+ *vs.* Na^+? A combined NMR and molecular dynamics study / M. Baaden, G. Wipff, M. Yaftian, M. Burgard, D. Matt // *J Chem Soc Perkin Trans.* 2 – 2000. – P.1315-1321.

[97] Kim S. / Metallic macrocycle with a 1,3-alternate calix[4]arene phosphorus ligand / S. Kim, J. Kim, O. Shon, S. Lee, K. Park, S. Kang, J. Ko // *Inorg Chem.* – 2004. – V.43. – P. 2906-2913.

[98] Kim S. Two organometallic fragments inclusioned in a 1,3-alternate calix[4]arene / S. Kim, J. S. Kim, S. Kim. H. Suh, S. Kang, J. Ko // *Inorg Chem.* – 2005. – V.44. – P. 1846-1851.

[99] Arnaud-Neu F. Extraction and complexation of alkali, alkaline earth, and F-element cations by calixaryl phosphine oxides / F. Arnaud-Neu, J. K. Browne, D.

Byrne, D. J. Marrs , M. A. McKervey, P. O'Hagan, M. J. Schwing-Weill, A. Walker // *Chem. Eur. J.* – 1999. – Vol.5. № 1. – P. 175-186.

[100] Malone J. F. Calix[n]arene phosphine oxides. A new series of cation receptors for extraction of europium, thorium, plutonium and americium in nuclear waste treatment / J. F. Malone, D. J. Marrs, M. A. McKervey, P. O'Hagan, N. Thompson, A. Walker, F. Arnaud-Neu, O. Mauprivez, M.-J. Schwing-Weill // *J. Chem. Soc., Chem. Commun* – 1995. – V.20. – P. 2151-2153.

[101] Barboso S. Calixarenes in the treatment of radioactive wastes /S. Barboso, A. Casnati,J.-F. Dozol, A. Pochini and R. Ungaro // *Chimica e l'Industria.* – Vol.82, № 4. – P. 423-427.

[102] Schwing-Weill M. J. Modulation of the cation complexing properties in the lower rim chemically modified calixarene series / M. J. Schwing-Weill, F. Arnaud-Neu and M. A. McKervey // *J. Phys. Org. Chem.* – 1992. – V.5, № 8. – P. 496-501.

[103] Arnaud-Neu F. Binding of lanthanides(III) and thorium(IV) by phosphorylated calixarenes / F. Arnaud-Neu, S. Barboso, D. Byrne, L. J. Charbonniere, M. J. Schwing-Weill, G. Ulrich // *ACS Symposium Series. - Calixarenes for Separations.* – 2000. – V. 757. - P. 150-164.

[104] Arnaud-Neu F. Cation complexation by chemically modified calixarenes / F. Arnaud-Neu, G. Barrett, D. Corry, S. Cremin, G. Ferguson, J. F. Gallagher, S. J. Harris, M. A. McKervey, M.-J. Schwing-Weill // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1997. – V.2, № 3. – P. 575-579.

[105] Lambert T. N. Syntheses of some new polyaminocarboxylate and CMPO calix[4]arene chelators for the selective extraction of actinide ions / T. N. Lambert, G. D. Jarvinen, A. S. Gopalan // *Tetrahedron Lett* – 1999. – V. 40, № 9. – P. 1613-1616.

[106] Kalchenko O. I., Бойко В.І., Яковенко А.В., Черенок С.О., Кальченко В.І. // XXI конференція з органічної хімії: - 2007. - Чернігів. - Тези доповідей. - С. 34

[107] Kalchenko O.I. Effect of octakis(diethoxyphosphoryloxy)-tert-butylcalix[8]arene in mobile phase on the reversed-phase retention behavior of aromatic compounds: Host-Guest complex formation and stability constants determination / O. I. Kalchenko, J. Lipkowski,V. I. Kalchenk, M. A. Vysotsky, L. N. Markovsky *// J. Chrom. Sci.* - 1998. - Vol. 36. - P. 269-272.

[108] Kalchenko O. I. Complexation of calix[4]arenephosphonous acids with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and atrazine in water. / O. I. Kalchenko, A. V. Solovyov, S. A. Cherenok, N. F. Starodub, V. I. Kalchenko // *J.Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* – 2003. – V. 46. – P. 19-25.

[109]Етилгідроксифосфонілметилтетрапропоксикалікс[4]арен в якості комплексоутворювача амінокислот. Кальченко О.І, Мірошниченко С. І., Кальченко В.І. // Патент України. – 2007. – № а 01243.

[110] Lugovskoy E.V. Calix[4]arene methylenebisphosphonic acids as inhibitors of fibrin polymerization / E. V. Lugovskoy, P. G. Gritsenko, T. A. Koshel et al. // *FEBS Journal.* – 2011. – V.278. – P. 1244 – 1251.

[111] Kalchenko O. Complexation of calix[4]arenehydroxymethylphosphonic acids with amino acids. Binding constants determination of the complexes by HPLC method / O. Kalchenko, S. Cherenok, A. Yuschenko, V. Kalchenko // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2013. – V.76. – P. 29–36

[112] Bevza A. Effect of calix[4]arenes on the activity of actomyosin ATPase and actomyosin subfragment-1 ATPase from the myometrium / A. Bevza, R. Labintseva, R. Rodik, S. Cherenok, S. Kosterin, V. Kalchenko // *Ukr. Biokhim. Zh.* – 2009. – V.81. – P. 49–58.

[113] Vovk A. I. Calix[4]arenemethylenebisphosphonic acids as calf intestine alkaline phosphatase inhibitors / A. I. Vovk, V. I. Kalchenko, S. A. Cherenok et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – V.2. – P. 3162–3166.

[114] Vovk A. I. Inhibition of *Yersinia* protein tyrosine phosphatase by calixarene phosphonous and methylenebisphosphonous acids / A. I. Vovk, L. A. Kononets, V. Yu. Tanchuk, S. O. Cherenok, A. B. Drapailo, V. I. Kalchenko, V. I. Kukhar // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V.20. – P. 483–487.

[115] Trush, V. V. Calix[4]arene methylenebisphosphonic acids as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B / V. V. Trush, S. O. Cherenok, V. Y. Tanchuk, V. P. Kukhar, V. I. Kalchenko, A. I. Vovk // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V.23. – P. 5619-5623.

[116] Труш В. В.Інгібування протеїнтирозинфосфатаз фосфоновими кислотами на платформі калікс[4]арену і тіакалікс[4]арену/ В. В. Труш, В.Ю. Танчук, Л. А. Кононець et al. // *Доповіді НАНУ* – 2012. – №3. – С.145 – 151.

[117] Cherenok S. Calix[4]arene-α-hydroxyphosphonic acids. Synthesis, stereochemistry, and inhibition of glutathione S-transferase / S. Cherenok, O. Yushchenko, V. Tanchuk, I. Mischenko, N. Samus, O. Ruban, Y. Matvieiev, J. Karpenko, V. Kukhar, A. Vovk, V. Kalchenko // *Arcivok* – 2012. – V.4. – P. 278-298.

[118] Perret F. An ESI/MS study of the formation of ternary 25,27-bis(dihydroxy-phosphoryloxy) calix[4]arene-metal ion-amino acid complexes / F. Perret, N. Morel-Desrosiers, A. Coleman // *J. Supramol. Chem.* – 2004. – P. 533 – 539.

[119]Спосіб подолання лікарської резистентності до протипухлинного препарату «ДОКСОРУБІЦИН».Чехун В.Ф., Лук'янова Р.Ю., Демаш Д.В., Черенок С.О., Кальченко В.І. // Патент України на корисну модель № 50922. – Держреєстрація 25.06.2010.

[120] König B. Heteroatom-Bridged Calixarenes / B. König, M. Hechavarria Fonseca // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2000. – P. 2303-2310.

[121] Iki N. Can Thiacalixarene Surpass Calixarene? / N. Iki, S. Miyano // *J. Inclusion Phenom. and Macrocyclic Chemistry* – 2001. – V. 41. – P. 99-105.

[122] Kumagai H. Facile Synthesis of p-*tert*-Butylthiacalix[4]arene by the reaction p-*tert*-Butylphenol with Elemental Sulfur in the Presence of Base / H. Kumagai, M. Hasegawa, S. Miyanari, Y. Sugawa, Y. Sato, T Hori, S. Ueda, H. Kamiyama, S. Miyano // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – P. 3971-3972.

[123] Morohashi N. Thiacalixarenes / N. Morohashi, F. Narumi, N. Iki, T. Hattori, S. Miyano // *Chem.Rew*. – 2006. Vol.106. –P. 5291-5316.

[124] Bouhroum S. Sulphur-enriched thiacalix[4]arenes in the cone conformation: synthesis, crystal structure and cation bilding properties / S. Bouhroum, J. Kim et al. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2008. – V.62. – P. 239-250.

[125] Antipin I. S. Phosphorylation of p-*tert*-buthylthiocalix[4]arene: reaction with phosphorus trichloride / I. S. Antipin, I. I. Stoikov, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov, D. Weber, W. D. Habicher, A. I. Konovalov // *Tetrahedron Lett*. – 1999. – V. 40. – P. 8461-8464.

[126] Функціональні похідні тіакалікс[4]арену [Дисертація] / О.В.Касьяна – Київ. – 2007. – 174с.

[127] Kasyan O. Upper rim substituted thiacalix[4]arenes / O. Kasyan, D. Swierczynski, A. Drapailo, K. Suwinska, J. Lipkowski, V. Kalchenko // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V.44. – P. 7167-7170.

[128] Kasyan O. Hydrogen-bonded dimers of a thiacalixarene substituted by carbamoylmethylphosphineoxide groups at the wide rim / O. Kasyan, V. Kalchenko, M. Bolte, V. Böhmer // *Chem. Commun.* – 2006. – V. 18. – P. 1932 – 1934.

[129] Shimizu K. D. Synthesis and assembly of self-complementary calix[4]arenes / K. D. Shimizu, J. Rebek // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – V. 92. – P. 12403–12407.

[130] Mogck O. Hydrogen bonded homo- and heterodimers of tetra urea derivatives of calix[4]arenas / O. Mogck, V. Böhmer, W. Vogt // *Tetrahedron.* – 1996. – V. 52. – P. 8489–8496.

[131] Vysotsky M. O. Molecular motions within self-assembled dimeric capsules with tetraethylammonium cations as guest / M. O. Vysotsky, A. Pop, F. Broda, I. Thondorf, V. Böhmer // *Chem. Eur. J.* – 2001. – V. 7. – P. 4403–4410.

[132] Rudzevich V. Dimeric capsules formed by tetra-CMPO derivatives of (thia)calix[4]arenes / V. Rudzevich, O. Kasyan, A. Drapailo, M. Bolte and V. Bohmer // Chem. Asian.J. – 2010. – V.5. – P.1347-55.

[133] Касьян О.В., Драпайло А.Б., Кальченко О.І., Кальченко В.І. // Патент України на винахід № 84626. Бюл. №21 від 10.11.2008.

[134] Кононець Л.А., Вовк А.І., Танчук В.Ю., Драпайло А.Б., Кальченко В.І., Кухар В.П. // Патент України на корисну модель № 48050. Бюл. №5 від 10.03.2010.

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

[136] Vovk A. I. Thiacalix[4]arene as molecular platform for design of alkaline phosphatase inhibitors / A. I. Vovk, L. A. Kononets, V. Yu. Tanchuk, A. B. Drapailo, V. I. Kalchenko, V. P. Kukhar // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2010. – V. 66. – P. 271-276.

[137] Kumar R. Recent developments of thiacalixarene based molecular motifs / R. Kumar, Y. Lee, V. Bhalla, M. Kumar, J. Kim // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – V.43. – P. 4824-4870.

[138] Zhao Y. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functional / Y. Zhao, D. G. Truhlar // *Theor. Chem. Acc*. – 2008. – V.120. – P. 215– 241.

[139]Ab initio molecular orbital theory / Hehre W. H., Radom L., Schleyer P. V. R., Pople J. A. – Wiley: New York – 1986. – 576p.

[140]Gaussian 09, Revision B.01; Gaussian, Inc. / Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, Jr, J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J .C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, O., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J. – England: Wallingford, CT. – 2010.

[141] Iki N. Selective oxidation of thiacalix[4]arenes to the sulfinyl- and sulfonilcalix[4]arenes and their coordination ability to metal ions / N. Iki, H. Kumagai, N. Morohashi, K. Ejima, M. Hasegawa, S. Miyanari, S. Miyano // *Tetrahedron Lett*. – 1998. – V. 39. – P. 7559-7562.

[142] Morohashi N. Stereocontrolled oxidation of a thiacalix[4]arene to the sulfinyl counterpart of a defined S=O configuration / N. Morohashi, N. Iki, C. Kabuto, S. Miyano // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – P. 2933–2937.

[143] Mislin G. Tetrasulfinylcalix[4]arenes: synthesis and solid state structural analysis / G. Mislin, E. Graf, M. Hosseini, A. De Cian and J. Fischer, J. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – P. 1129-1132.

[144] Mislin G. Sulfone-calixarenes: a new class of molecular building block / G. Mislin, E. Graf, M. Hosseini, A. De Cian, J. Fischer // *Chem. Commun.* – 1998. – P. 1345-1346.

[145] Iki N. High complexation ability of thiacalixarene with transition metal ions. The effect of replacing methylene bridges of tetra(p-t-butyl)calyx[4]arenetetrol by epithio groups / N. Iki, N. Morohashi, F. Narumi, S. Miyano // *Bull. Chem. Soc. Jpn*. – 1998. – V. 71. – P. 1597-1603.

[146] Kajiwara T. Sulfonylcalix[4]arene as a bis-tridentate facial ligand: syntheses and structures of dinuclear complexes, $[M_2(L)(H_2O)_2(dmf)_4]$ (M = Co(II), Ni(II); H_4L = p-*tert*-butylsulfonylcalix[4]arene) / T. Kajiwara, S. Yokozawa, T. Ito, N. Iki, N. Morohashi, S. Miyano // *Chemistry Letters*. – 2001. – P. 6-7.

[147] Kon N. Facile synthesis of thiacalix[n]arenes (n = 4, 6, and 8) consisting of p-tert-butylphenol and methylene/sulfide alternating linkage and metal-binding property of the n = 4 homologue / N. Kon, N. Iki, Y. Yamane, S. Shirasaki, S. Miyano // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. - P. 207-211.

[148] Бельських В., Амрафуліна Л. // *ЖОХ* – 1979. – Т. 49, в.10. – с. 2241-2245

[149] Ikeda A. NMR spectroscopic and X-Ray crystallographic studies of calix[4]arene×Ag^+ complexes. Influence of bound Ag^+ on C_{2v}-C_{2v} interconversion in cone- calix[4]arenes / A. Ikeda, H. Tsuzuki, S. Shinkai // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1994. – V. 4. – P. 2073-2080.

[150] Soi A. Investigations on the dynamic properties of 25,26,27,28-tetraalkoxycalix[4]arenes: para-substituent- and solvent-dependent properties of paco conformers and determination of thermodynamic parameters of the pinched cone/pinched cone conversion / A. Soi, W. Bauer, H. Mauser, C. Moll, F. Hampel, A. Hirsch // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1998. – P. 1471-1478.

[151] Van Loon J.-D. Selective functionalization and conformational properties of calix[4]arenes / J.-D. Van Loon, W. Verboom, D. N. Reinhoudt // *Org. Prep. Proc. Int.* – 1992. – Vol. 24. – P. 437-462.

[152] Успехи химии / Пирсон Р. Дж. – 1971. – т. 40. в. 7, с. 1259-1282

[153] Audi G. et al. Proceedings of the third international conference on nuclear physics at storage rings / G. Audi G. et al. //*Nuclear Physics, Part A.* – 1997. – Vol. 624, № 1. - P. 1–124.

[154] Audi G. The 2003 NUBASE and atomic mass evaluations / G. Audi, A. H. Wapstra, C. Thibault // *Nuclear Physics A.* – 2003. – Vol. 729,№ 1. – P. 337–676.

[155] Singhal R.K. Removal of low level americium-241 from potable water originated from different geochemical environments by calcium alginate / R. K. Singhal, H. Basu, V. Manisha, A. V. R. Reddy, T. Mukherjee // *Desalination.* – 2011. – Vol. 280, № 1–3. – P. 313–318.

[156] Pearson R. G. Hard and soft acids and bases / R.G. Pearson // *J. Amer. Chem. Soc*. – 1963. – Vol. 85, №22. – P.3533-3539.

[157] Nash K. L. Separations chemistry for actinide elements: recent developments and historical perspective / K. L. Nash, G. R. Choppin //*Separation Science and Technology*. – 1997. – Vol. 32, № 1-4. – P. 255–274.

[158] Yaftian M. R. Extraction of thorium (IV) and europium (III) by a phosphorylated calix [4] arene in dichloromethane / M. R. Yaftian, M. R. Razipour , D. Matt // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* – 2006. – Vol. 270, № 2. – P. 357–361.

[159] Lin Y. Supercritical fluid extraction of lanthanides and actinides from solid materials with a fluorinated b-diketone / Y. Lin, R. D. Brauer, K. E. Laintz and C. M. Wai // *Anal. Chem.* – 1993. – Vol. 65, № 18. – P. 2549–2551.

[160] Makrlík E. Extraction of europium trifluoromethanesulfonate into nitrobenzene in the presence of some electroneutral calixarene ligands / E. Makrlík, J. Budka, P. Vaňura, P. Selucký // *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* - 2010. - Vol. 283, № 1. - P. 193–196.

[161] Babain V. V / New extraction technologies for management of radioactive wastes / V. V. Babain, A. Yu. Shadrin // *Chemical Separation Technologies and Related Methods of nuclear waste management.* – 1999. – P. 135-154.

[162] Розен А. М. Влияние разбавителей на экстракцию актинидов и азотной кислоты бидентатными фосфорорганическими соединениями / А. М. Розен, А. С. Никифоров, З. И. Николотова, Н. А. Карташева // *Докл. АН СССР*. – 1986. – № 286. – С. 667-670.

[163] Diamond D. J. Calixarene-based sensing agents / D. J. Diamond // *Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 1994. – Vol. 19, № 1-4. – P. 149–166.

[164] Atamas L. New calix[4]arene ionophores for trivalent lanthanide and actinide cations / L. Atamas, O. Klimchuk, V. L. Rudzevich, V. Kalchenko, I. Smirnov, V. Babain, T. Efremova, A. Varnek, G. Wipff, F. Arnaud-Neu, M. Roch, M. Saadioui, V. Bohmer *// Journal of Supramolecular Chemistry* – 2002. – Vol. 2, № 4-5. – P. 421–427.

[165] Karavan M. Novel phosphorylated calixarenes for the recognition of f-elements / M. Karavan, F. Arnaud-Neu, V. Hubscher-Bruder, I. Smirnov, V. Kalchenko // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. – 2010. – Vol. 66, № 1. – P. 113–123.

[166] Smirnov I. Effect of alkyl substituents on extraction properties and solubility of calix[4]arene dialkylphosphine oxides / I. Smirnov, M. Karavan, V. Babain, I. Kvashitskiy, E. Stoyanov, S. Miroshnichenko // *Radiochim. Acta.* – 2007. – V.95. – P. 97-102.

[167]New separation chemistry techniques for radioactive waste and other specific applications / L. Cecille, M. Casera, L. Pietrelli et al. London: Elsevier. – 1991.

[168] Schwing-Weill M. J. Calixarenes for radioactive waste management / M. J. Schwing-Weill, F. Arnaud-Neu // *Gazetta Chimica Italiana* – 1997. – V.127. – P. 687–692.

[169] Коровін В. Ю. Сорбционные материалы для извлечения скандия из кислых сред / В. Ю. Коровін, Ю.Ф. Коровін, Ю.Г. Шестак, Ю.М. Погорєлов // *Вопросы химии и химической технологи* – 2008. – No 2. – С. 156-159.

[170] Yilmaz M. New frontiers in polymer research / M. Yilmaz, S. Memon, M. Tabakci, R. A. Bartsch // Hauppauge NY: Nova science publisher – 2006. – P. 125-171.

[171] Matsumiya H. Chelating adsorbent for heavy metal ions prepared by loading anion-exchange resin with thiacalix[4]arenetetrasulfonate / H. Matsumiya, H. Masai, Y. Terazono, N. Iki, S. Miyano // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2003. – V.76. – P. 133-136.

[172] Matsumiya H. Thiacalix[4]arenetetrasulfonate as specific pre-column chelating reagent for nickel(II) ion in kinetic differentiation mode high-performance liquid chromatography / H. Matsumiya, T. Ishida, N. Iki, S. Miyano // *Anal. Chim. Acta* – 2003. – V.478. – P. 163-170.

[173] Alexandratos S. D. Synthesis and ion-Binding affinities of calix[4]arenes immobilized on cross-linked polystyrene / S. D. Alexandratos, S. Natesan // *Macromolecules* –2001. – V. 34. – P. 206-210.

[174] Dondoni A. Synthesis and characterization of bisphenol-A copolyethers and copolyesters carrying calix[4]arene units in the main chains and their binding properties towards silver cations/ A. Dondoni, C. Ghiglione, A. Marra, M. Scoponi, // *Macromol. Chem. Phys.* – 1999. – V.200. – P. 77–86.

[175] Jain V. K. Polymer supported calix[4]arene-semicarbazone derivative for separation and preconcentration of La(III), Ce(III), Th(IV) and U(VI) / V. K. Jain, H. R. Pandya, P. Shrivastav, Y. K. Agrawal // *React. Funct. Polym.* – 2002. – V.51. – P. 101-110.

[176] Trivedi U. V. Polymer supported calix[6]arene hydroxamic acid, a novel chelating resin / U.V. Trivedi, S.K. Menon, Y.K. Agrawal // *React. Funct. Polym.* – 2002. – V.50. – P. 205-216.

[177] Memon S. Synthesis and complexation studies of 1,3-dialkylated p-tert-butylcalix[4]arene telomers / S. Memon, M. Yilmaz // *React. Funct. Polym.* – 2000. – V.44. – P. 227-233.

[178] Memon S. Synthesis and complexation studies of p-tertbutyl butylcalix[4]crown telomers / S. Memon, G. Uysal, M. Yilmaz // *Macromol . Sci., Pure Appl. Chem.* – 2001. – V. 38. – P. 173-184.

[179] Tabakci M. A calix[4]arene derived dibenzonitrile receptor modified at its 'Lower rim' by a polymerizable group / M. Tabakci, S. Memon, B. Sap, D. Roundhill and M. Yilmaz // *Macromol. Sci., Pure and Appl. Chem.* – 2004. – V.41. – P. 811-825.

[180] Mildbradt R. Calixarenes as stationary phases. Calixarenes 2001 / R. Mildbradt, M.-Z. Asfari, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers – 2001. – P.663-676.

[181] Hu W. Preparation and characterization of p-tret -butyl-calix[6]arene-bonded silica gel stationary phase for high - performance liquid chromatography / W. Hu, J. Li, Y. Feng, S. Da, Y. Chen, X. Xiao // *Chromatographia* – 1998. – V.48. – P. 245-250.

[182] Schneider C. Characterization of calixarene-bonded stationary phases / C. Schneider, U. Menyes, T. Jira // *J. Sep. Sci.* – 2010. – V. 33. – P. 2930-2942.

[183] Кальченко О. І., Каліксареновмісні фази в хроматографії / О. І. Кальченко, В. І. Кальченко // *Хімія, фізика та технологія поверхні* – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 3-19.

[184] Memon S. 1,3 Polymer supporred calix calix[4]arene derivatves for the toxic metal ions / S. Memon, E. Akceylan, B. Sap, M. Tabakci, D. M. Roundhill and M. Yilmaz // *J. Polym. Environ.* – 2003. – V.11. – P. 67–74.

[185] Tabakci B. Synthesis and binding properties of two polymeric thiacalix[4]arenes / B. Tabakci, D. Beduk, M. Tabakci, M. Yilmaz. // *Reactive and Functional Polymers* – 2006. – V. 66. – P. 379-386.

[186]Твердофазный синтез пептидов / Дж. Стюарт, Дж. Янг. – М.: МИР – 1971. – 171 с.

[187] King W. H. Piezoelectric sorption detector / W. H. King // *Anal.Chem.* – 1964. – V. 36. – P. 1735.

[188] Pinalli R. Supramolecular Sensing with Phosphonate Cavitands / R. Pinalli, E. Dalcanale // *Acc. Chem. Res*. – 2013. – V.*46.* – P. 399-411.

[189] Melegari M. Supramolecular sensing of short chain alcohols with mixed-bridged thio-phosphonate cavitands / M. Melegari, C. Massera, R. Pinalli, R. M. Yebeutchou, E. Dalcanale // *Sens & Act. B.* – 2013. – V.*179* – P. 74-80.

[190] Melegari M. Dalcanale: Supramolecular Sensing with Phosphonate Cavitands / M. Melegari, M. Suman, L. Pirondini, D. Moiani, C. Massera, F. Ugozzoli, E. Kalenius, P. Vainiotalo, J.-C. Mulatier, J.-P. Dutasta, E. Dalcanale // *Chem. Eur. J.* – 2008. – V.14. – P.5772-5779.

[191] Solovyov A. V. Synthesis and complexation of amphiphilic calyx[4]arene phosphonates with organic molecules in solutions and Langmuir-Blodgett films / A. V. Solovyov, S. O. Cherenok, O. I. Kalchenko, L. I. Atamas, Z. I. Kazantseva, I. A. Koshets, I. F. Tsymbal, V. I. Kalchenko // *J. of Molecular Liquids* – 2011. – V. 159, N2. – P. 117-123

[192] Эндокринология / Под ред. Н. Лавина – М.: Практика – 1999. – С. 803-819.

[193] Клиническая диабетология / Ефимов А. С., Скробонская Н. А. – К.: Здоровья – 1998. – С. 259-262.

[194] Kalchenko V. I. Calixarene based QCM sensors array and it's response to volatile organic vapours / V. I. Kalchenko, I. A. Koshets, E. P. Matsas, O. N. Kopylov, A. V. Solovyov, Z. I. Kazantseva, Yu. M. Shirshov // *Materials Science* – 2002. – V. 20. – P. 73-88

[195] Sansone F. Calixarenes in bioorganic and biomimetic chemistry / F. Sansone, M. Segura, R. Ungaro, V. Böhmer, J. Harrowfield, J. Vicens et al. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers – 2001. – P. 496-512.

[196] Casnati A. Peptido- and glycocalixarenes: Playing with hydrogen bonds around hydrofobik cavities / A. Casnati, F. Sansone, U. Ungaro // *Acc. Chem. Res*. – 2003. – V.36. – P. 246-254.

[197] Da Silva E. Coleman biopharmaceutical applications of calixarenes / E. Da Silva, A. N. Lazar, A. W. Coleman // J. Drug. Sci. Tech. – 2004. – V.14. – P. 3-20

[198] Perret F. Biochemistry of the para-sulfonato-calix[n]arenes / F. Perret, A. N. Lazar, A. W. Coleman // *Chem. Commun*. – 2006. – P. 2425-2438.

[199] Coleman A. Calix[n]arenes as protein sensors. Creative chemical sensor systems. Topics in current chemistry / A. Coleman, F. Perret, A. Moussa, M. Dupin, Y. Guo, H. Perron // Berlin: Springer – 2007. – V.277. – P. 31-88

[200] Zadmard R. Nanomolar protein sensing with embedded receptor molecules / R. Zadmard, T. Schrader // *J. Am. Chem. Soc*. – 2005. – V.127. – P. 904-915.

[201] Park H. S. Hamilton protein surface recognition by synthetic receptors: A route to novel submicromolar inhibitors for R-chymotrypsin / H. S. Park, Q. Lin, A. D. Hamilton // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V.121. – P. 8-13.

[202] Casnati A. Water-soluble calixarenes: in Calixarenes 2001 / A. Casnati, D. Sciotto, G. Arena, Z.Asfari, V.Boehmer, J.Harowfield, J.Vicens // Dodrecht: Kluwer Academic Publishers – 2001. – P. 440-456.

[203] Rodik R. V. Calixarenes in bio-medical researches / R. V. Rodik, V. I. Boyko, V. I. Kalchenko // *Cur. Med. Chem*. – 2009. – V.16. – P. 1630-1655.

[204] Fatima A. Calixarenes as new platforms for drug design / A. de Fatima, S. A. Fernandes, A. A. Sabino // *Curr. Drug Discovery Technol*. – 2009. – V.6. – P. 151-170.

[205] Cherenok S. Calix[4]arene α-aminophosphonic acids: asymmetric synthesis and enantioselective inhibition of an alkaline phosphatase / S. Cherenok, A. Vovk, I. Muravyova, A. Shivanyuk, V. Kukhar, J. Lipkowski, V. Kalchenko // *Org. Lett.* – 2006. – V.8. – P. 549-552.

[206] A.I. Vovk, L.A. Kononets, V.Yu. Tanchuk, A.B. Drapailo, V.I. Kalchenko, V.P. Kukhar: Thiacalix[4]arene as molecular platform for design of alkaline phosphatase inhibitors *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **66**, 271-277 (2010).

[207] Векліч Т. О. Просторова будова каліксарен-амінофосфонових кислот є суттєвою для прояву їхньої інгібуючої дії на Na^+,K^+-АТР-азну активність у плазматичних мембран гладеньком`язових клітин / Т. О. Векліч, О. Ф. Шкрабак, Р. В. Родік, В. І. Бойко, В. І. Кальченко, С. О. Костерін // *Укр. біохім. журн*. – 2010. – Т.82, № 2. – С. 6-17.

[208]Бевза О. В. Комп'ютерне моделювання взаємодії калікс[4]арену С-99 із субфрагментом-1 міозину біометрія / О. В. Бевза, А. А. Бевза, Р. Д. Лабинцева, С. О. Черенок, В. І. Кальченко, С. О. Костерін // *Укр. біохім. журн*. – 2010. – Т.82, № 2. – С. 85-93.

[209] V.F. Chehun, N.Yu. Lukjanova, D.V. Demash, S.O. Cherenok, V.I. Kalchenko *Patent of Ukraine* **№ 50922** from 25.06.2010.

[210] Hunter T. Signaling-2000 and beyond / T. Hunter // *Cell*. – 2000. – V. 100. P. 113-127.

[211] Tonks N. Protein tyrosine phosphatases: from genes, to function, to disease / N. K. Tonks // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2006. – V.7. – P. 833-846.

[212] Zhang S. PTP1B as a drug target: recent developments in PTP1B inhibitor discovery / S. Zhang, Z.-Y. Zhang // Drug Discov. – 2007. – V.12. – P. 373-381.

[213] Haberkorn R. A. Ruben a two-dimensional nuclear overhauser experiment with pure absorption phase in four quadrants states / R. A. Haberkorn, D. J. Ruben, *J. Magn. Reson.* – 1982. – V.48. – P. 286 – 292.

Додаток А

Структурні дані для сполуки и 10

Естер **10** існує в кристалічній фазі як моногідрат (hemihydrate). Дві молекули (**10A** та **10B)** сполуки **10** та одна молекула води спостерігаються в асиметричній частині комірки (рис. 1, 2).

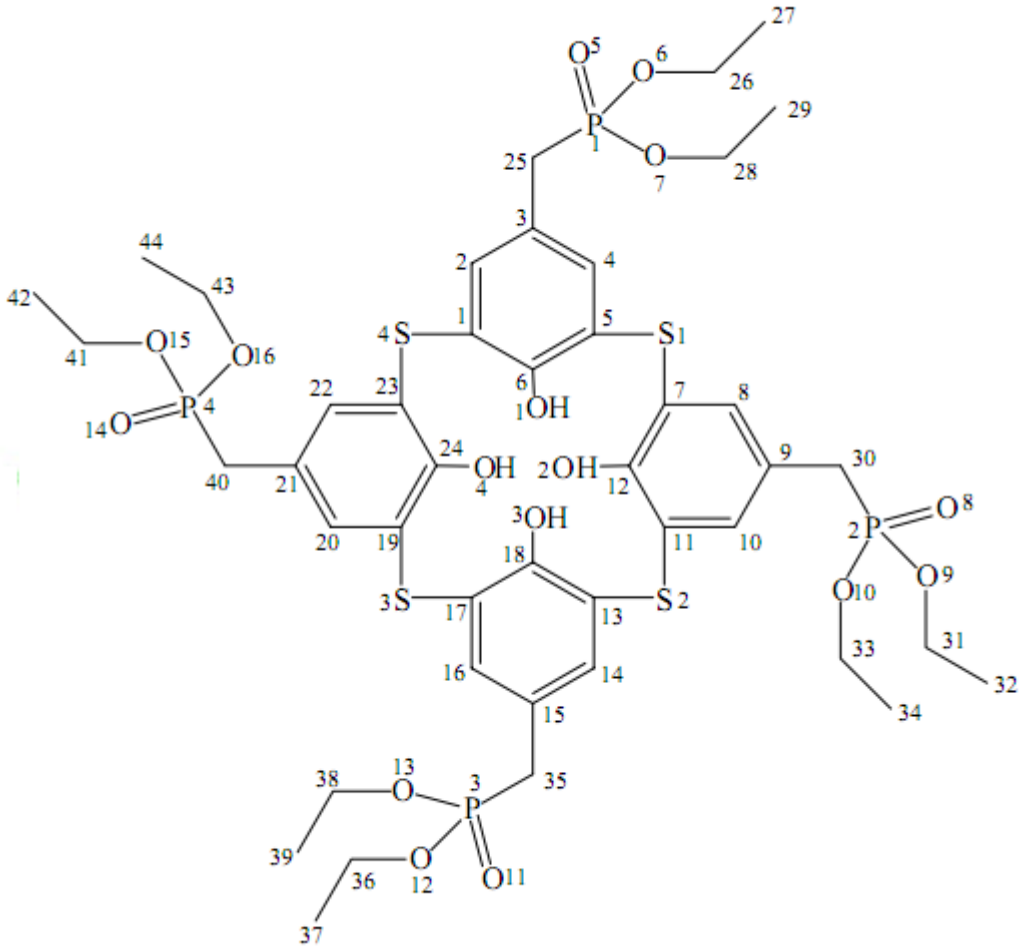


Рис. 1. Нумерація неводневих атомів у сполуці **10**.

Макроцикл в молекулах **10A** та **10B** приймає злегка викривлену конформації *конус*. Кут між C1.....C6 та C13.....C18 ароматичними кільцями макроциклу становить 49° в молекулі **10A** та 43° в молекулі **10B**, а відстань між центрами цих кілець 6.67 Å в **10A** та 6.60 Å в **10B**, відповідно. Відповідно, кут між двома іншими протилежними ароматичними кільцями становить 80° в молекулі **10A** та 85° в **10B**. Відстань між центрами C7.....C12

та C19.....C24 кілець 7.41 Å в **10A** та 7.45 Å в **10B**, відповідно. Така конформація макроциклів стабілізується водневими зв'язками між гідроксильними групами на нижньому вінці.

Самостійне включення однієї з етильних груп в молекулах **10A** і **10B** спостерігається в кристалічній фазі (рис. 2). Таке положення етильних груп C36-C37 в молекулі **10B** стабілізоване C–H.....π взаємодіями між замісником і ароматичним кільцем макроциклу: : C37–H37d.....C5b (π) H.....C 2.69 Å C–H.....C 147°; C37–H37d.....C6b (π) H.....C 2.77 Å C–H.....C 170 °; C37–H37e.....C7b (π) H.....C 2.74 Å C–H.....C 128 °.

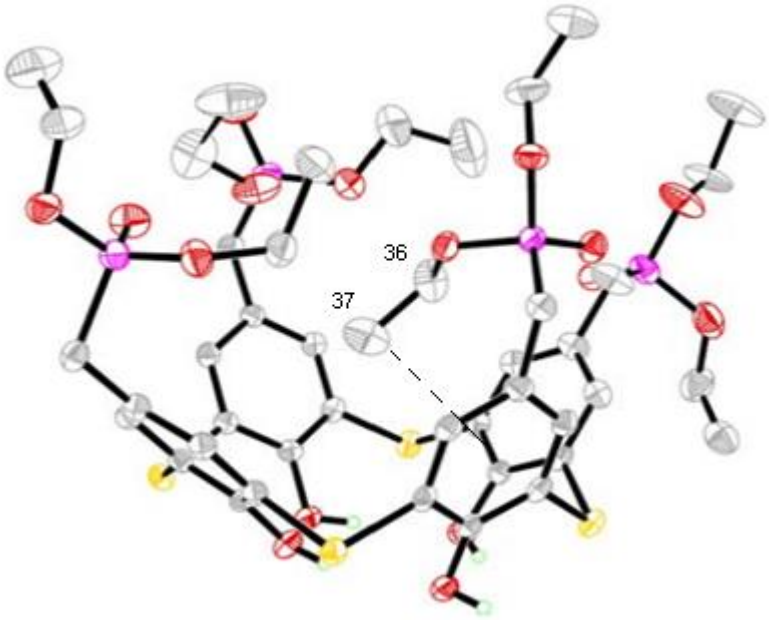


Рис. 2. Молекулярна структура сполуки **10**.

Конформація *конус* макроциклу **10** в газовій фазі, розрахована M06-2X/6-311G(d,p), дуже близька до спостережуваної знайденої експериментально в кристалічній фазі. Кут між однією парою протилежних ароматичних кілець 37°, а відстань між їх центрами 6.25 Å. Відповідні значення для іншої пари ароматичних кілець 78° і 7.82 Å. Конформація *конус* стабілізується чотирма внутрішньо молекулярними водневими зв'язками між гідроксильними групами на нижньому вінці (табл. 1). Конусоподібна

конформація, за рахунок існування внутрішньо молекулярних водневих зв'язків, є більш вигідною порівняно з конформаціями *частковий конус*, *1,2-альтернат* та *1,3-альтернат*.

Табл. 1. Внутрішньо молекулярні і міжмолекулярні водневі зв'язки, утворені гідроксильними групами на нижньому вінці макроциклу в молекулах **10A** і **10B** за даними рентгенівської дифракції та квантово-хімічних розрахунків M06-2X / 6-311G(d,p) методу.

D –H.....A	Операції симетрії	H.....A (Å)	D – H.....A deg
Молекула **10A** (експериментальні дані)			
O1a–H.....O2a	x,y,z	2.06	159
O2a–H.....O3a	x,y,z	2.44	140
O4a–H.....O3a	x,y,z	2.09	149
O3a–H.....S3a'	1–x,1–y,1–z	2.46	178
Молекула **10B** (експериментальні дані)			
O1b–H.....O2b	x,y,z	2.11	142
O2b–H.....O3b	x,y,z	2.18	156
O4b–H.....O1b	x,y,z	1.96	157
O3b–H.....O11'	x,y,z	1.89	144
Конформація *конус* молекули **10** (теоретичні дані)			
O1–H.....O2		2.07	132
O2–H.....O3		1.94	151
O3–H.....O4		2.02	134
O4–H.....O1		1.98	149

Додаток Б

Температурний спектр сполуки 27

У температурному спектрі сполуки **27** (рис. 1) (форма сигналу вирахувана модифікованим рівнянням Блоха для різних температур у випадку, коли за δν=170 Гц, ν_a=12.5, $\nu_в$=9.5, Δ= 30 Гц) при температурі 293К спостерігається зливання піків феноксильних протонів (коалесценція).

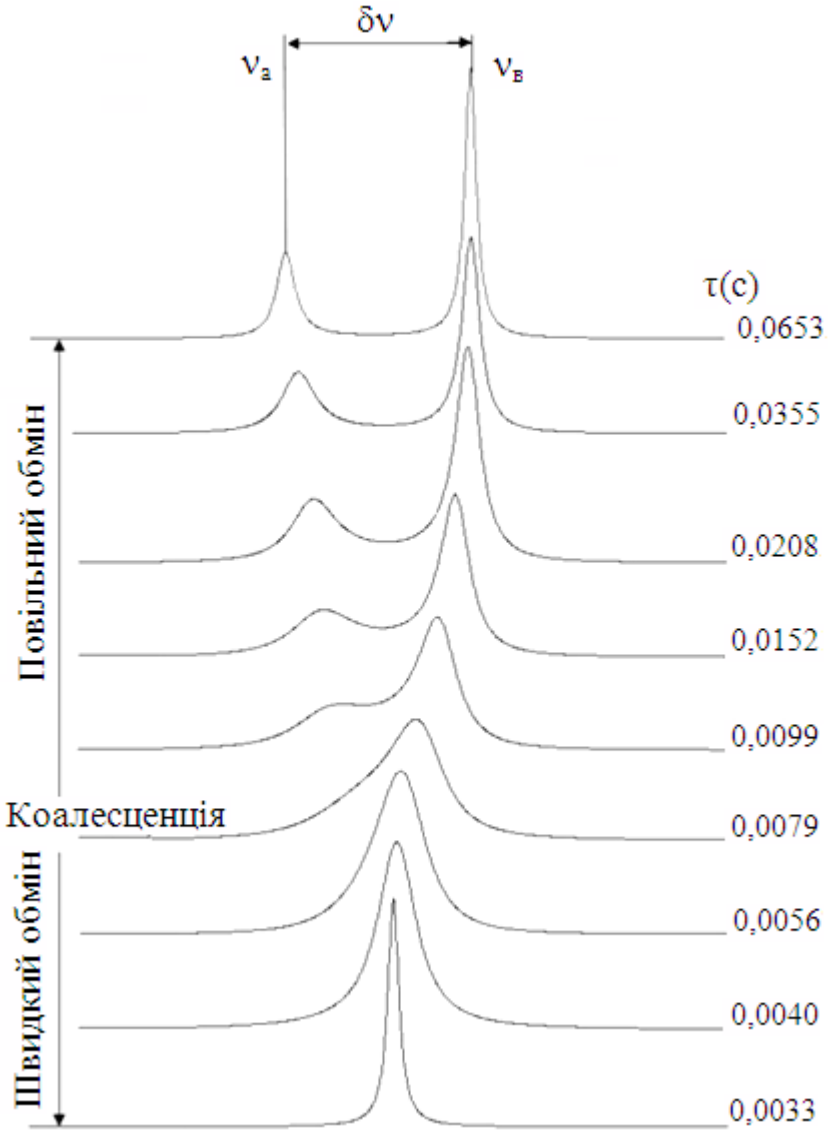


Рис. 1. Розрахункова форма лінії сигналу фенокильних груп монофосфорильованого тіакалікс[4]арену **27** для різних часів життя протонів в однаковому оточенні.

Коалесценція феноксильних протонів свідчить про конформаційний перехід. У фрагментах ПМР спектрів сполуки **27** (рис. 2, 3, 4, 5) за температури 20ºС, 30ºС, 40ºС та 50ºС, в арильній області [7.0 – 8.0] спостерігається зміна форми сигналів дистально незаміщених бензольних кілець. У фрагменті ПМР спектру монофосфорильованого тіакалікс[4]арену **27** (рис. 2) при температурі 20 ºС спостерігаються чіткі два дублети [δ 7.62 д, *J* = 2.4 Гц, *Н-аром*; δ 7.66 д, *J* = 2.4 Гц, *Н-аром*], які відповідають конформації *конус*. При 30 ºС (рис. 3) замість дублетів з'являються синглети [δ 7.66 с, *Н-аром*; δ 7.72 с, *Н-аром*], що відповідають конформації *сплощений конус* сполуки **27**. При 40 ºС (рис. 4) замість двох синглетів спостерігається синглет [δ 7.69 с, *Н-аром*], та дублет [δ 7.74 д, *J* = 2 Гц, *Н-аром*]. Така форма сигналів дистально незаміщених ароматичних кілець відповідає конформації *частковий конус*. При 50 ºС (рис. 5) замість двох сигналів синглет – дублет спостерігається дублет [δ 7.72 д, *J* = 2 Гц, *Н-аром*] та синглет [δ 7.76 с, *Н-аром*], що свідчить про конформацію *частковий конус*.

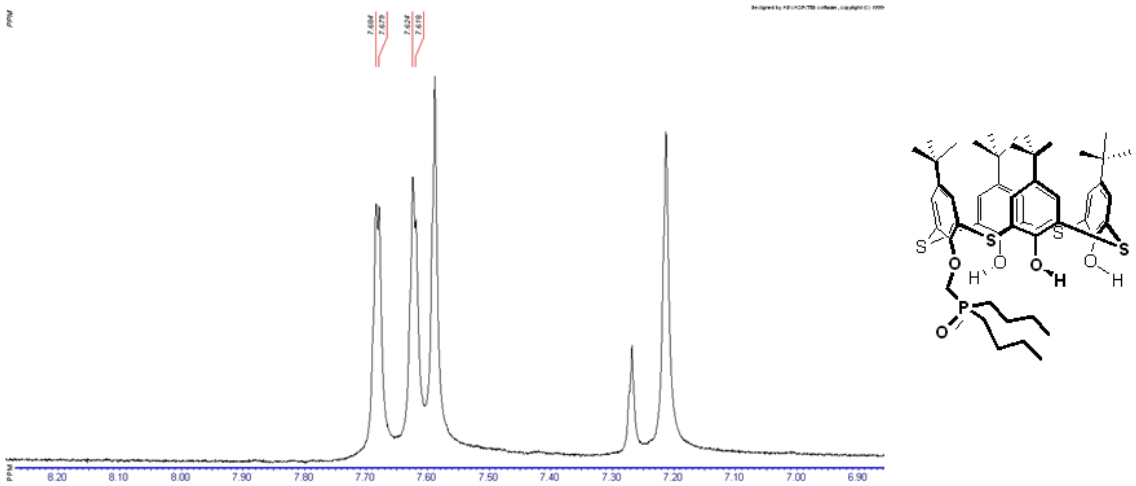


Рис. 2. Фрагмент спектру ^{1}Н ЯМР монофосфорильованого тіакалікс[4]арену **27** (400 МГц, $CDCl_3$, 20 ºС).

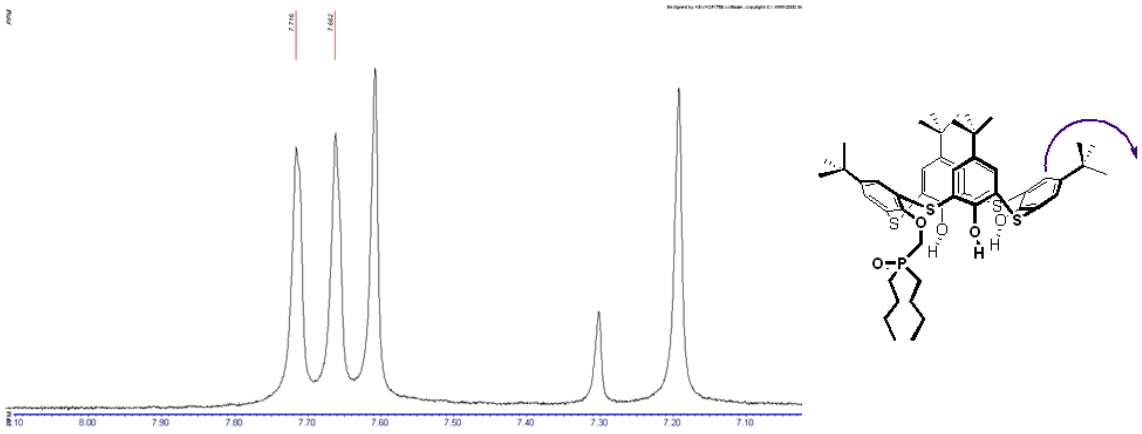


Рис. 3. Фрагмент спектру ^{1}H ЯМР монофосфорильованого тіакалікс[4]арену **27** (400 МГц, $CDCl_3$, 30 ºС).

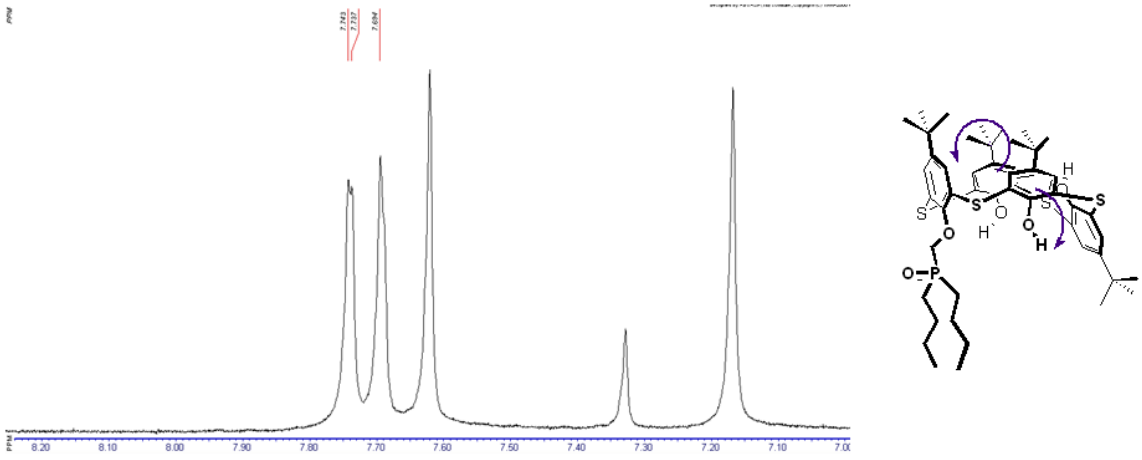


Рис. 4. Фрагмент спектру ^{1}H ЯМР монофосфорильованого тіакалікс[4]арену **27** (400 МГц, $CDCl_3$, 40 ºС).

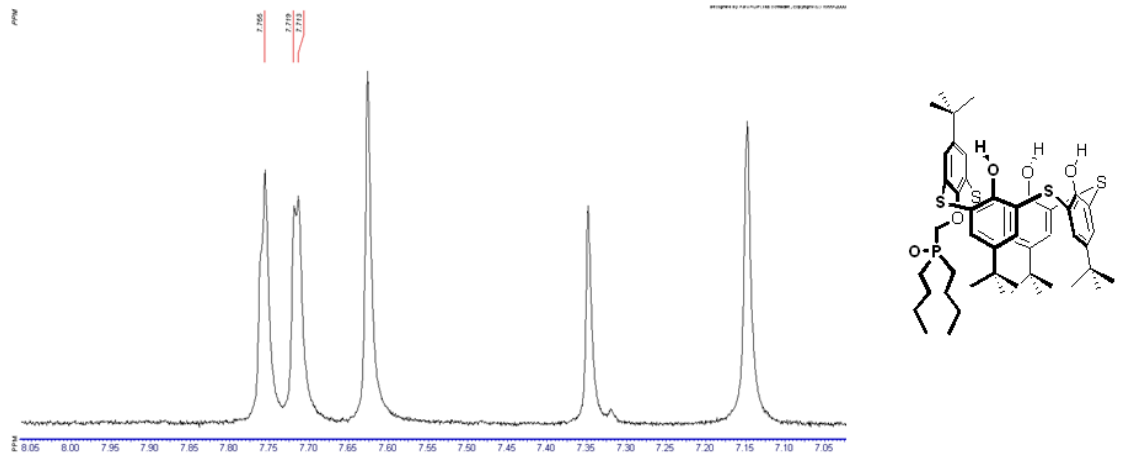


Рис. 5. Фрагмент спектру ^{1}H ЯМР монофосфорильованого тіакалікс[4]арену **27** (400 МГц, $CDCl_3$, 50 ºС).

ДОДАТОК В

Розрахунок енергії активації барєру конфірмаційного переходу тіакаліксарену 27 методом МНК

Вихідні дані

$$X := \begin{pmatrix} 0.000495 \\ 0.000475 \\ 0.000457 \\ 0.000441 \\ 0.000425 \\ 0.000410 \\ 0.000397 \\ 0.000384 \\ 0.000372 \end{pmatrix} \qquad Y := \begin{pmatrix} 2.727853 \\ 3.336481 \\ 3.870159 \\ 4.185708 \\ 4.608365 \\ 4.831509 \\ 5.172301 \\ 5.506307 \\ 5.703182 \end{pmatrix}$$

Розвязання:

$SX := \sum X$ $\qquad SX = 3.856 \times 10^{-3}$

$SY := \sum Y$ $\qquad SY = 39.942$

$SXX := SX^2$ $\qquad SXX = 1.487 \times 10^{-5}$

$SYY := SY^2$ $\qquad SYY = 1.595 \times 10^{3}$

$SXY := SX \cdot SY$ $\qquad SXY = 0.154$

$SXK := \sum X^2$ $\qquad SXK = 1.666 \times 10^{-6}$

$SYK := \sum Y^2$ $\qquad SYK = 185.25$

$XY := X \cdot Y$ $\qquad XY = 0.017$

$n := 9$

$A := n \cdot SXK - SXX$ $\qquad A = 1.267 \times 10^{-7}$

$B := n \cdot SYK - SYY$ $\qquad B = 71.902$

$C := n \cdot XY - SXY$ $\qquad C = -3.009 \times 10^{-3}$

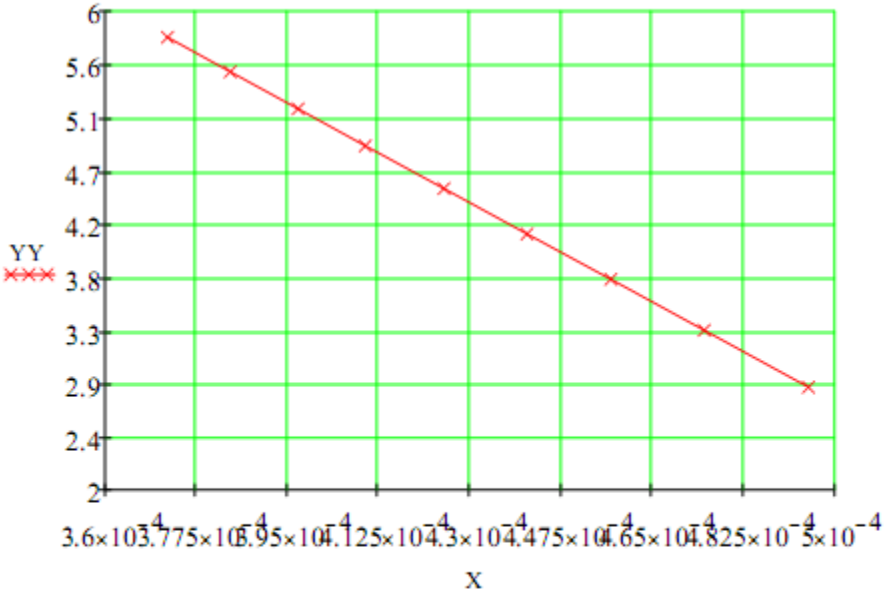
$A1 := \frac{C}{A}$ $\qquad A1 = -2.376 \times 10^{4}$

$$A0 := \frac{(SY \cdot SXK - XY \cdot SX)}{A} \qquad A0 = 14.616$$

$$R := \frac{C}{\sqrt{A \cdot B}} \qquad R = -0.997$$

Геометрична інтерпритація результатів:

$YY := A0 + A1 \cdot X$



$$E := \sqrt{\left[\sum \left[(YY - Y)^2\right]\right] \div (n - 1)} \qquad E = 0.077$$

$$YY = \begin{pmatrix} 2.857 \\ 3.332 \\ 3.76 \\ 4.14 \\ 4.52 \\ 4.876 \\ 5.185 \\ 5.494 \\ 5.779 \end{pmatrix}$$

$$z := \frac{(5.779 - 2.857)}{(0.000495 - 0.000372)}$$

$$z = 2.376 \times 10^4$$

$$Ea := \frac{z}{4.184}$$

$$Ea = 5.678 \times 10^3$$

Вихідні експерементальні точки та їх значення:

$$x := \begin{pmatrix} 0.000495 \\ 0.000475 \\ 0.000457 \\ 0.000441 \\ 0.000425 \\ 0.000410 \\ 0.000397 \\ 0.000384 \\ 0.000372 \end{pmatrix} \qquad y := \begin{pmatrix} 3.806662 \\ 4.330733 \\ 4.919981 \\ 5.153292 \\ 5.575949 \\ 5.799093 \\ 6.139885 \\ 6.473891 \\ 6.670766 \end{pmatrix}$$

Визначення вільного члена рівняння регресії:

$a0 := \text{intercept}(x, y)$ $\qquad a0 = 15.274$

Визначення коефіцієнта A1:

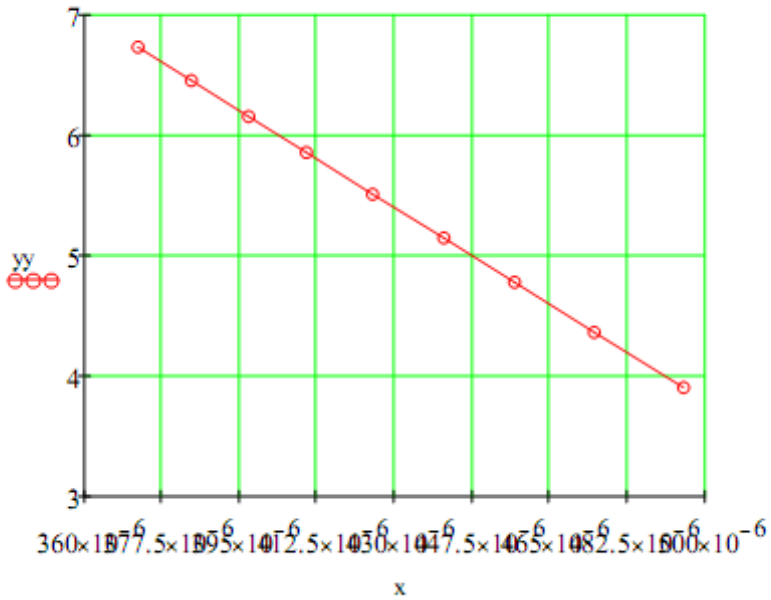
$a1 := \text{slope}(x, y)$ $\qquad a1 = -2.298 \times 10^{4}$

Визначення коефіцієнта кореляції:

$r := \text{corr}(x, y)$ $\qquad r = -0.997$

Геометрична інтерпритація результатів:

$yy := a0 + a1 \cdot x$



	T, K	k	lnk	1/RT
-30	243,15	15,3	2,727853	0,000495
-20	253,15	28,12	3,336481	0,000475
-10	263,15	47,95	3,870159	0,000457
0	273,15	65,74	4,185708	0,000441
10	283,15	100,32	4,608365	0,000425
20	293,15	125,4	4,831509	0,000410
30	303,15	176,32	5,172301	0,000397
40	313,15	246,24	5,506307	0,000384
50	323,15	299,82	5,703182	0,000372

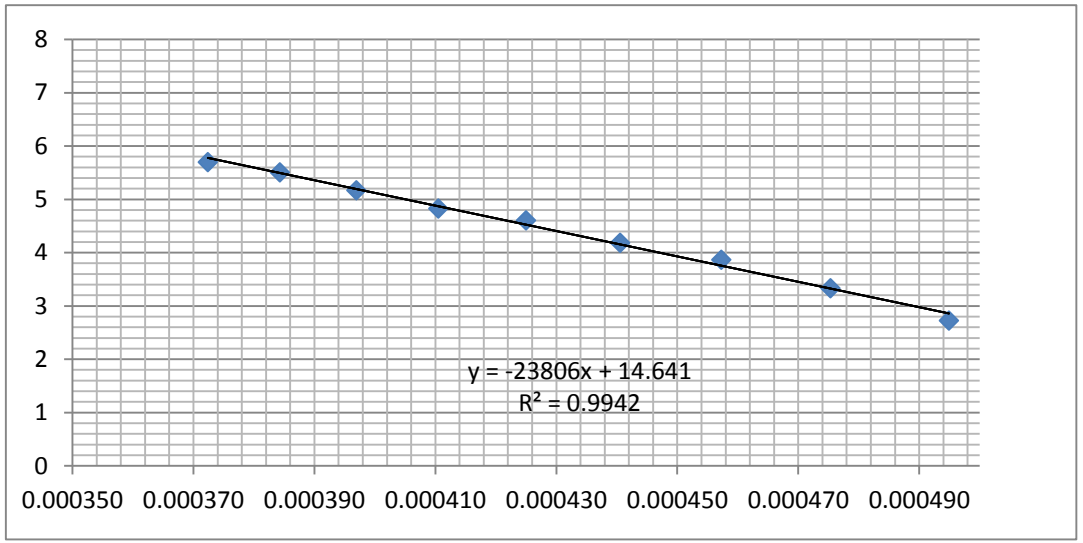
0,000091		R=	8,31
2,169825603		kv=	1,381E-23
Ea	23760	h=	6,626E-34
A	0,000617		

t
0,065359
0,035562
0,020855
0,015211
0,009968
0,007974
0,005672
0,004061
0,003335

ΔH=	21323,92
ΔS=	-314,378

ΔG=	70835,93	kJ/mol
	16930,19	kcal/mol

Графік залежності lnk 1/RT з використання програми MS Office



Додаток Г

Визначення активного хлору в гумі Меррифільда

Нами були використані декілька відомих методів аналізу активного хлору. За методом проводили обробку гуми Мерріфільда ацетатом натрію з подальшим аналізом хлориду натрію, котрий перейшов в розчин, методом Мора або методом Фольгарда.

В основі методу Мора лежить реакція взаємодії йонів срібла з йонами галогенів (в даному випадку – хлору):

$$Ag^+ + Cl^- = AgCl\downarrow.$$

Робочими розчинами в даному методі є розчин хлориду натрію (NaCl), який отримують при розчиненні точної наважки хімічно чистого препарату, та розчин азотнокислого срібла ($AgNO_3$), точну концентрацію якого встановлюють по NaCl. Індикатором виступає розчин хромату калію (K_2CrO_4), котрий утворює з йонами срібла червоно-коричневий осад:

$$2Ag^+ + CrO_4^{2-} = Ag_2CrO_4\downarrow$$

Поява забарвленого осаду Ag_2CrO_4, котрий випадає після повного осадження галогеніду срібла, відповідає закінченню реакції. Даний метод не працює в лужному та кислому середовищах, в присутності аміаку.

Нами був використаний також метод Фольгарда, в основі якого лежить реакція йонів срібла з йонами роданіду:

$$Ag^+ + SCN^- = AgSCN\downarrow$$

Робочими розчинами в даному випадку виступають: розчин азотнокислого срібла ($AgNO_3$) та розчин роданіду калію (KSCN) або амонію (NH_4SCN), точну концентрацію якого встановлюють по розчину $AgNO_3$. Індикатором закінчення реакції є розчин залізоамонійного галуну ($NH_4Fe(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$) в азотній кислоті.

Роданід-йон (SCN^-) утворює з йонами тривалентного заліза (Fe^{3+}) комплексні йони червоного кольору. Титрування закінчують при появі червоного кольору. За методом Фольгарда визначають сполуки срібла,

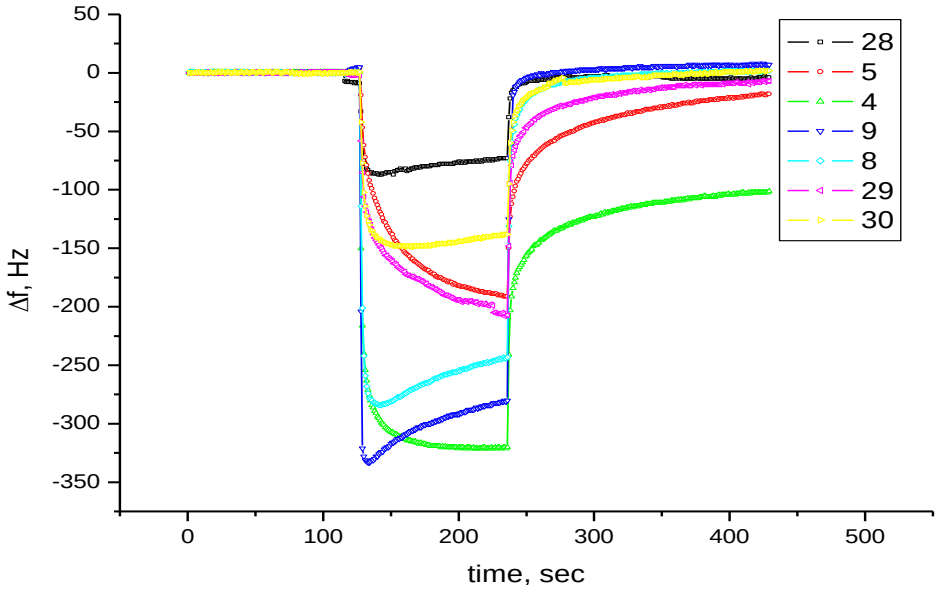
роданіди та зворотнім титруванням визначають галогеніди. В цьому випадку до розчину солі галогену додають розчин $AgNO_3$ в надлишку, нітрат срібла, який не вступив в реакцію, титрують розчином роданіду калію (KSCN).

Визначення активного хлору проводили також обробкою полімеру *трет*-бутиловим естером диметиламінопрпіонової кислоти в присутності N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA). Отриману реакційну масу промивали та сушили, подрібнювали та пресували пресом в крихку плівку, і прямо на дзеркалі пресу знімали ІЧ – спектр відображення. Проводили контроль інтенсивності сигналу карбонільної групи (C=O).

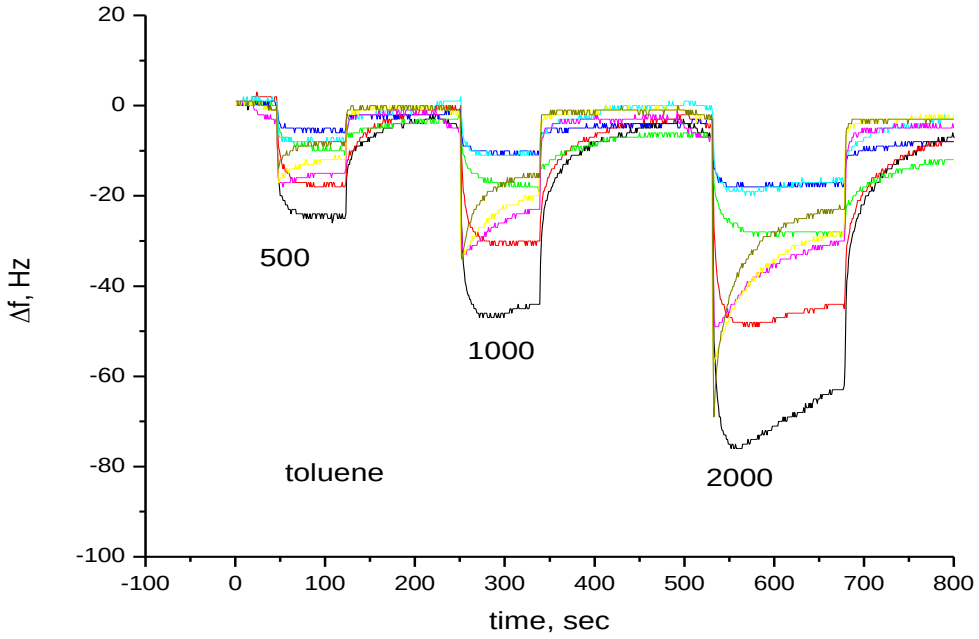
Використовували також метод Кайзера – кватернізація з піридином, після чого отриманий хлорид кількісно обмінювали на аніон нінгідринової синьки, яку потім елюювали тетраметиламонійхлоридом ($Me_4N^+Cl^-$) або тетраетиламонійхлоридом ($Et_4N^+Cl^-$). Наведені методи мають високу трудоємність.

Додаток Д

Типові кінетичні криві адсорбції аналітів елементами QCM сенсора, покритими різними тіакаліксареновими чутливими шарами



а)



б)

Рис. 1. Кінетика відгуків сенсорних масивів **28-30, 4, 5, 8, 9** на інжекцію ацетону (а) та **4-6, 8-10** на інжекцію толуену (б) при 20 °С.

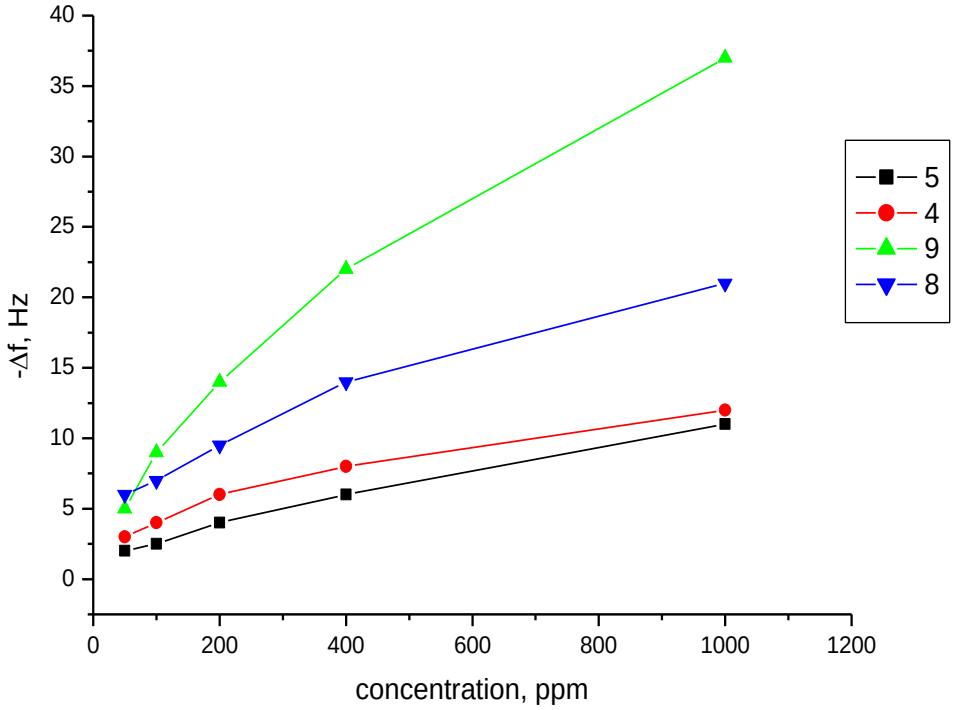


Рис. 2. Залежність частотного зсуву сенсора (Δf) від концентрації ацетонітрилу (ppm).

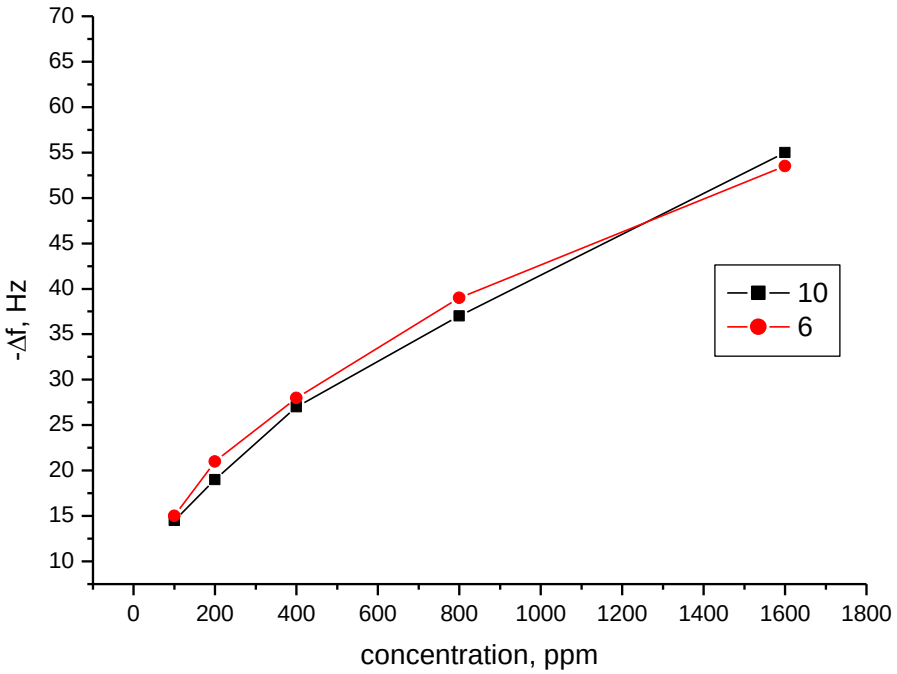


Рис. 3. Залежність частотного зсуву сенсора (Δf) від концентрації етанолу (ppm).

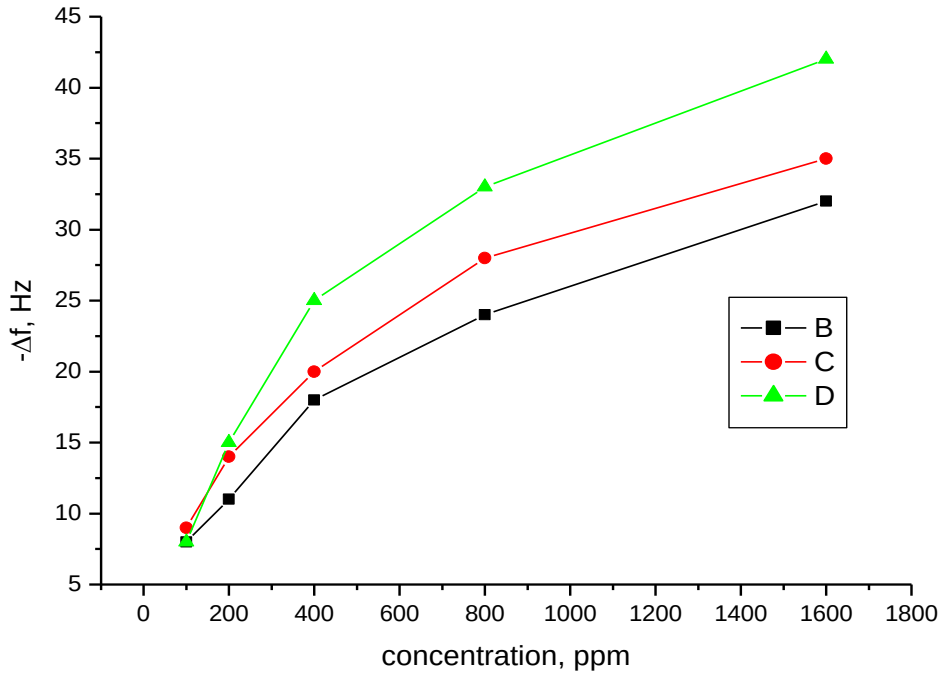


Рис. 4. Залежність частотного зсуву сенсора (Δf) від концентрації толуену(ppm).

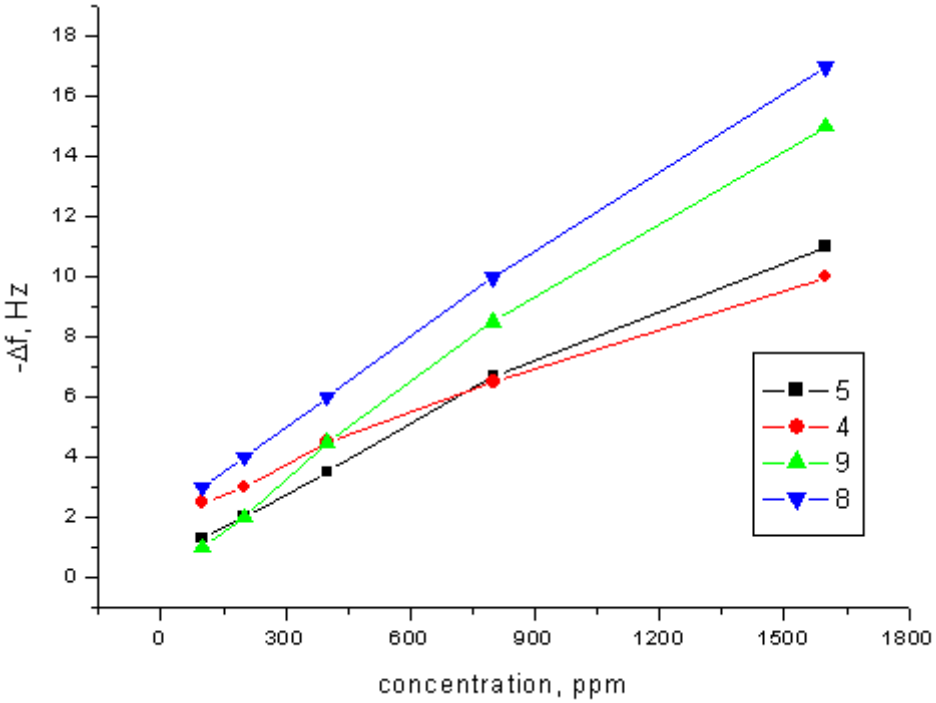


Рис. 5. Залежність частотного зсуву сенсора (Δf) від концентрації ацетону (ppm).

Додаток Е

Визначення констант стійкості їх комплексів тіакалікс[4]аренів 20 та 25 методом ВЕРХ

За отриманими даними тіакаліксарен **25** реєструються чіткими піками у вибраних умовах аналізу з прийнятними значеннями часу утримання і характеризуються оберненою адсорбцією. Лінійні ізотерми адсорбції тіакаліксарену **25** (рис. 1) вказують на оберненість їх взаємодії з поверхнею хроматографічної насадки Zorbax ODS в колонці.

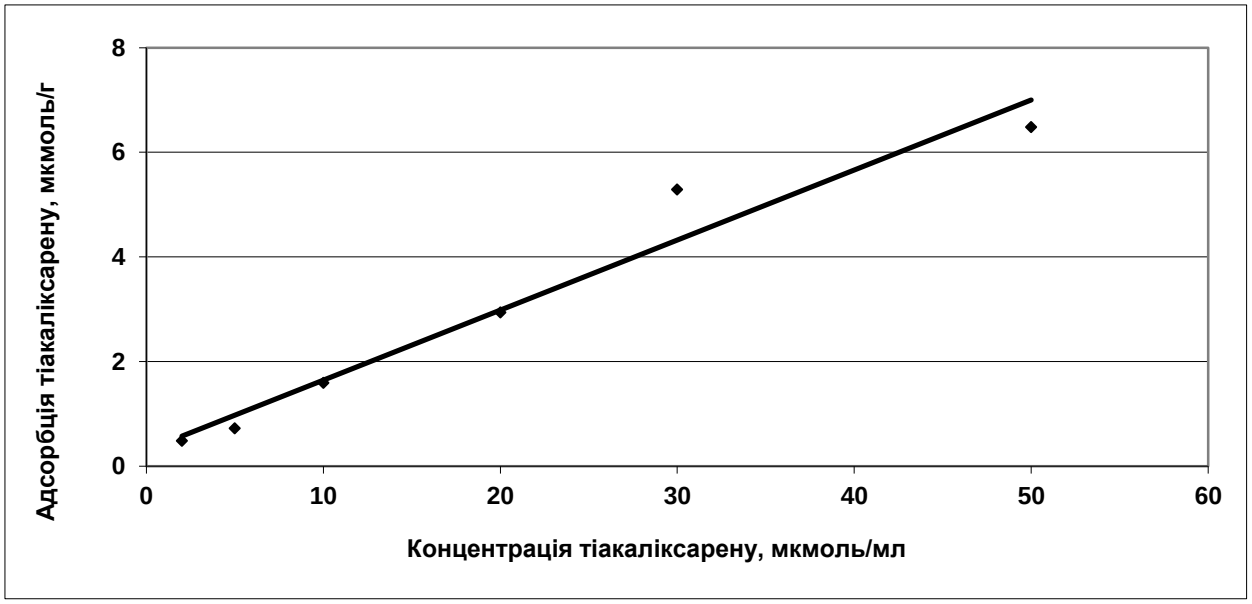


Рис. 1**.** Ізотерма адсорбції тіакаліксаренфосфонової кислоти **25** (r=0.99).

В ході дослідження встановлено, що коефіцієнт ємкості *k'* аліфатичних амінокислот зростає з подовженням аліфатичного ланцюга в їх молекулах (рис. 2).

Хроматографічне дослідження показало, що додавання тіакаліксаренів **20, 25** до складу рухомої фази призводить до зниження коефіцієнту ємкості *k'* амінокислот. лінійний характер залежностей *k'*від концентрації **25** підтверджує утворення комплексів включення типу Гість-Господар зі стехіометрією 1:1 (Рис. 3-6).

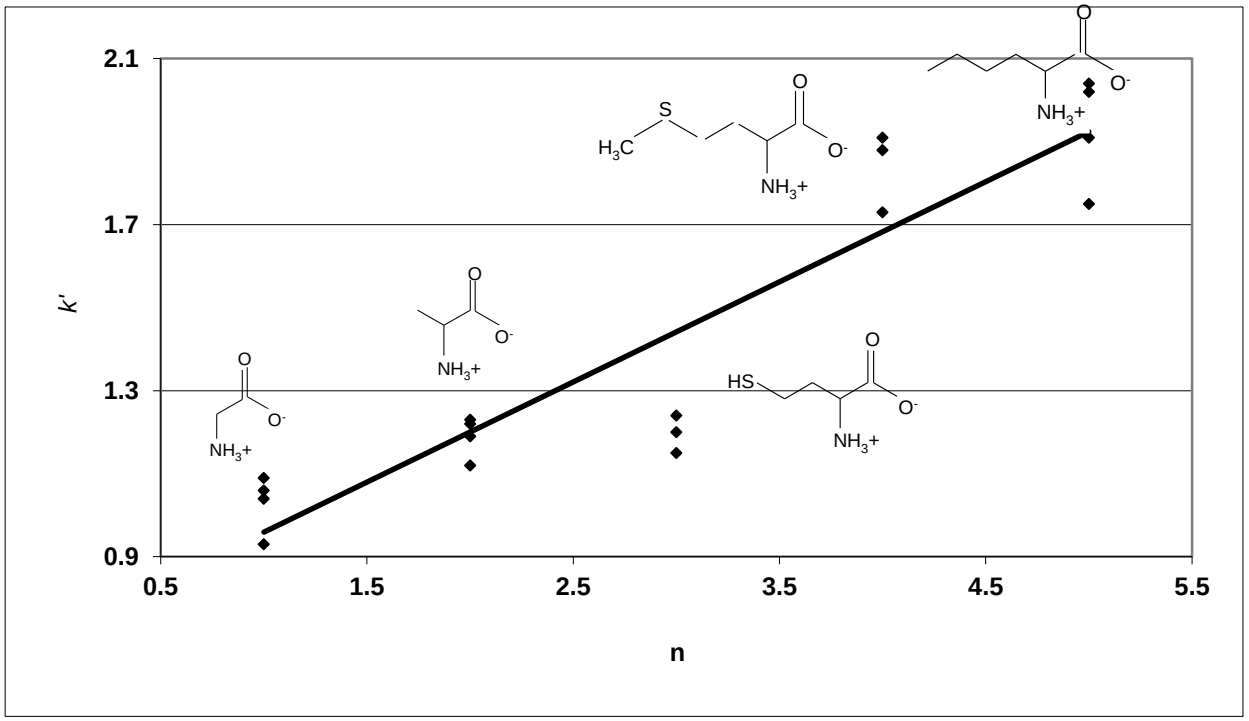


Рис. 2. Вплив подовження аліфатичного ланцюга в молекулах аліфатичних амінокислот на їх коефіцієнт ємкості *k'* (r=0.90)

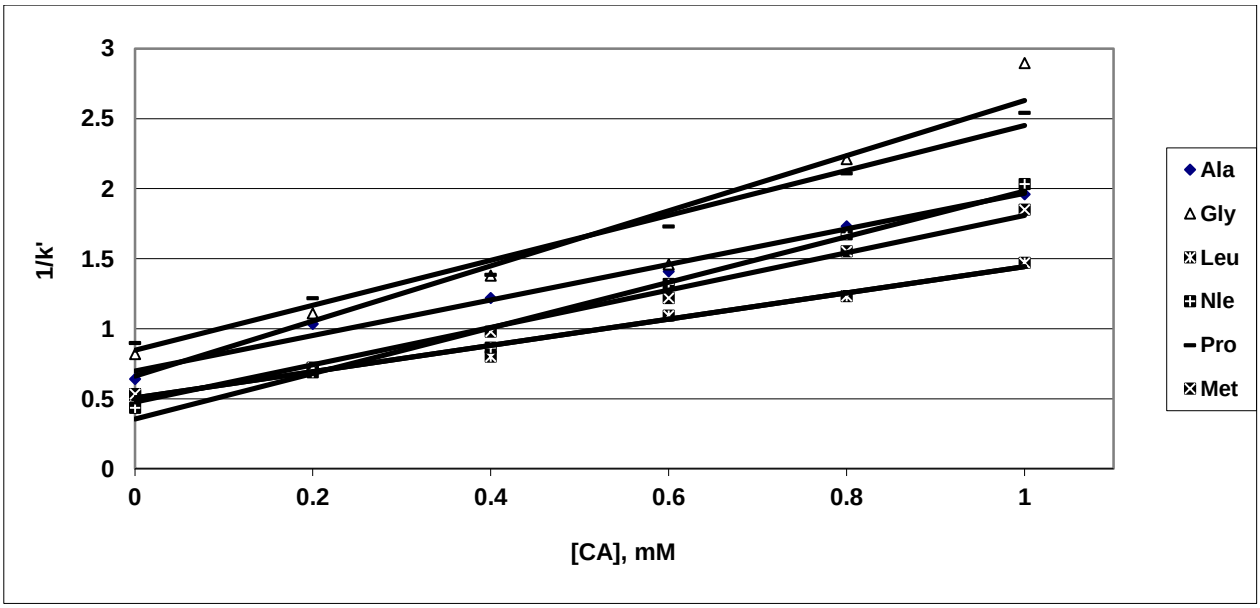


Рис. 3. Залежності значень 1/*k'* від концентрації тіакаліксарену **25** в рухомій фазі для Ala, Gly, Leu, Nle, Pro, Met (r= 0.95-0.99).

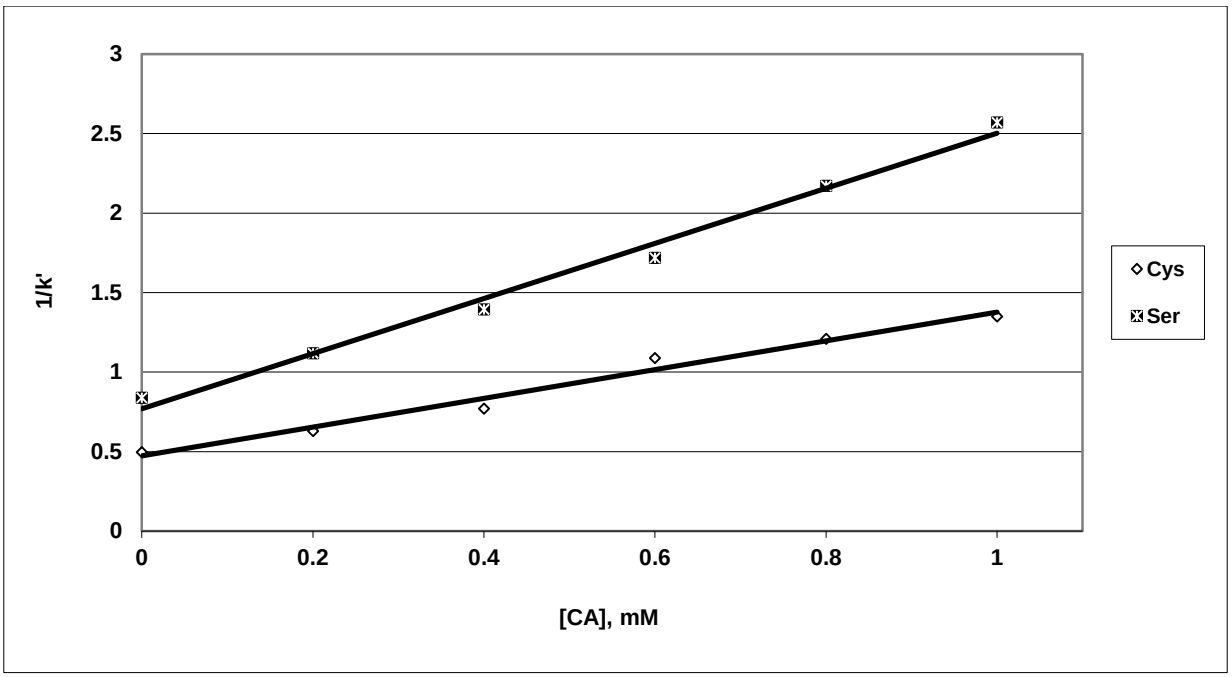


Рис. 4. Залежності значень 1/*k'* від концентрації тіакаліксарену **25** в рухомій фазі для Ser та Cys (r=0.99).

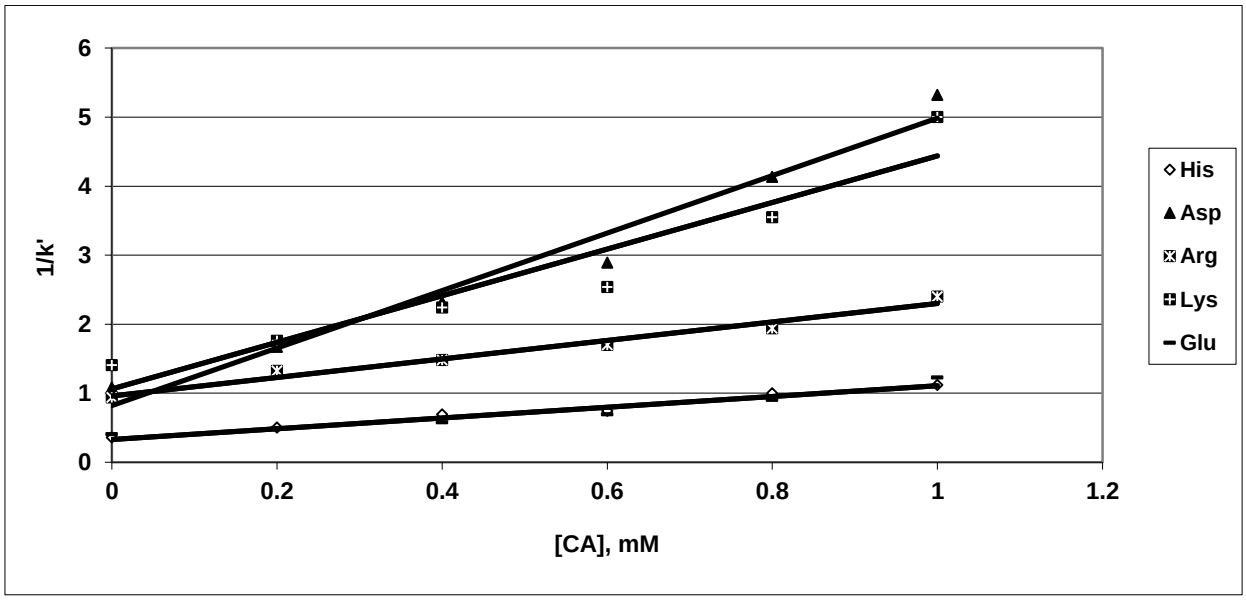


Рис.5. Залежності значень 1/*k'* від концентрації тіакаліксарену **25** в рухомій фазі для His, Asp, Arg, Lys, Glu (r=0.95-0.99).

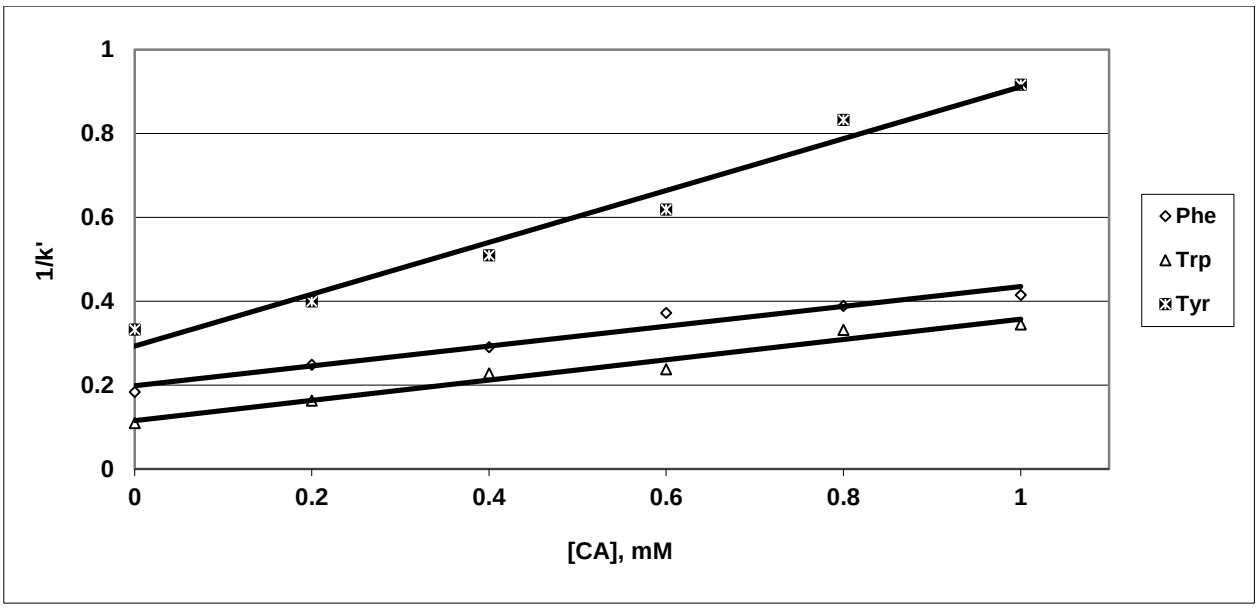


Рис. 6. Залежності значень 1/*k'* від концентрації тіакаліксарену **25** в рухомій фазі для Phe, Trp, Tyr (r=0.98-0.99).

Додаток Є

Кристалографічні дані

Кристалографічні дані для тіакалікс[4]арену **27**

Вимірювання проводились на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_\alpha$ випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{макс}$= 60°).

Кристалографічні дані для **27**. Кристали **27** триклинні, $C_{49}H_{67}O_5PS_4$, при -173 °C ***a*** = 10.333(1), ***b*** = 17.939(2), ***c*** = 18.203(2) Å, α = 61.66(1)°, ***β*** = 80.176(9)º, γ = 87.51(1)°, V = 2923.5(6) Å^3, M_r = 895.24, Z = 2, просторова група $P\bar{1}$, $d_{обч}$= 1.017 г/см^3, μ(MoK$_\alpha$) = 0.226 мм $^{-1}$, F(000) = 960. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 32439 відбиттів (17062 незалежних, R_{int}=0.091).

Структура розшифрована прямим методом по комплексу програм SHELXTL. При уточненні структури використовувались обмеження на довжини зв‘язків (Csp^3-Csp^3 1.54 Å) в розупорядкованому *трет*-бутильному замісннику в ароматичному циклі C19….C24. Положення атомів гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини та уточнені по моделі «вершника» з $U_{ізо}$ = n$U_{екв}$ (n=1.5 для метальних та гідроксильних груп та n=1.2 для інших атомів Гідрогену). Структура уточнена по F^2 повноматричними МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до wR_2 = 0.059 по 16192 відбиттям (R_1 = 0.050 по 4642 відбиттям с F>4σ(F), S = 0.512).

Кристалографічні дані для тіакалікс[4]арену **29**

Вимірювання проводились на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_\alpha$ випромінення, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, $2\theta_{макс}$= 60°).

Кристалографічні дані для **29**. Емпірична формула $C_{33}H_{32}Br_3O_5PS_4$, M = 907.64 г·моль$^{-1}$, триклинна, P 2 $_{1/n}$ група, *a* = 12.6013(3) Å, *b* = 15.8302(4) Å, *c* = 18.1588(4) Å, *α* = 90.00°, *β* = 91.341(2)°, *γ* = 90.00°, *U* = 3621.35 Å^3, *Z* = 4. R-фактор 2.75%.

Кристалографічні дані для тіакалікс[4]арену **31, 34**

Рентгенівські дифракційні дослідження були виконані на автоматичному «Xcalibur 3» дифрактометрі (графіт монохроматизоване MoKα випромінювання, CCD -детектор, ω- сканування). Структури були вирішені за допомогою прямого способу з використанням SHELXTL пакету. Обмеження для Csp^3-Csp^3 (1.54 Å)довжини зв'язку в n-алкільних замісниках були застосовані під час уточнення структур. Позиції атомів водню були розташовані згідно з різницевих карт електронної густини і уточнена "рухаючоюсь" моделлю з U_{iso} = nU_{eq} атома носія (n = 1.5 для метильних і гідроксильних груп і для молекули води і n = 1.2 для інших атомів водню). Кристалографічні дані та експериментальні параметри наведені в Таблиці 1. Кінцеві координати атомів, геометричні параметри і кристалографічні дані були депоновані з Cambridge Crystallographic Data Centre, 11 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk). Депоновані номери наведені в таблиці 1.

Молекула **34** існує в кристалічному стані як hemi-сольват с циклогексаном, в конформації *1,3 альтернат*. Обидві пари протилежних ароматичних кілець знаходяться майже паралельно один до одного. (13.8º и 15.6º, відповідно). Об’ємний *трет*-бутильний фрагмент закриває порожнину кільця макроциклу з обох сторін.

Таблиця 1. Кристалографічні дані та експериментальні параметри для сполуки **31, 34,**

Параметр	**31**	**34**
Розміри елементарної комірки a, Å	17.918(1)	16.4174(5)
b, Å	24.774(1)	15.3259(4)
c, Å	25.363(2)	35.213(1)
α, deg.	116.075(6)	90.0
β, deg.	96.317(6)	102.221(3)
γ, deg.	108.086(5)	90.0
V, $Å^3$	9204(1)	8659.2(4)
F(000)	3456	2
Кристалічна гратка	Триклінна	Моноклінна
Просторова група	$P\bar{1}$	$P2_1/n$
Z	6	2
T, K	100	100
μ, $мм^{-1}$	0.252	0.231
D_{calc}, $г/см^3$	1.158	1.104
$2\Theta_{max}$, deg.	50	60
R_{int}	0.133	0.111
Параметри	1945	911
R_1	0.097	0.048
wR_2	0.230	0.082
S	0.920	0.712
CCDC номер	925976	925977