

УДК 547.541 + 547.654

**Р.В.Родік****СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ТРИАМІНОДИПРОПОКСИ-*трет*-БУТИЛКАЛІКСАРЕНУ**

Розроблено метод синтезу 5,11,17-триаміно-23-*трет*-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арену (триамінокаліксарену), який полягає в іпсо-нітруванні дипропокси-*трет*-бутилкаліксарену та відновленні тринітропродукту гідразин-гідратом над нікелем Ренея. Взаємодією триамінокаліксарену з електрофільними агентами отримано триамідо-, трикарбамідо-, трисульфоніламідино- та триімінокаліксарени.

*ВСТУП.* Каліксарени — це макроциклічні сполуки чашоподібної будови, які легко синтезують прецизійною циклоконденсацією *пара*-заміщених фенолів та формальдегіду. Наразі проводяться активні дослідження властивостей цих макроциклів [1–6]. Каліксарени, модифіковані аміногрупами (амінокаліксарени), часто використовують в якості вихідних сполук для подальших перетворень. Їх функціоналізацією були отримані пептидо- і гліко-каліксарени [6], комплексоутворювачі для перехідних металів, сполуки з протипухлинною активністю [7], модулятори кальцієвого обміну клітин [8, 9], бактерицидні сполуки [10], агенти для трансфекції [11, 12] та капсули [13].

Разом з тим на біологічний ефект похідних амінокаліксаренів впливає кількість та взаємне розташування фармакофорних груп. Наші дослідження інгібіторного впливу каліксарен-біс(аміно)фосфонових кислот на  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу плазмалеми гладеньком'язових клітин міометрію свідчать, що дистальний регіоізомер має значно більшу активність, ніж проксимальний [14]. У ряду ди- та тетрасульфоніламідінокаліксаренів теж є чіткі закономірності по здатності інгібувати  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазу плазмалеми гладеньком'язових клітин міометрію [15]. Глюкозознижуючий ефект сульфонілкарбамідокаліксаренів є більшим у дизаміщеного макроциклу, хоча порогова концентрація прояву ефекту у тетразаміщеної сполуки є меншою [16]. Таким чином, є актуальним синтез та дослідження каліксаренів, модифікованих трьома фармакофорними групами. Тому мета даної роботи — розробка методу синтезу 5,11,17-триаміно-23-*трет*-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арену

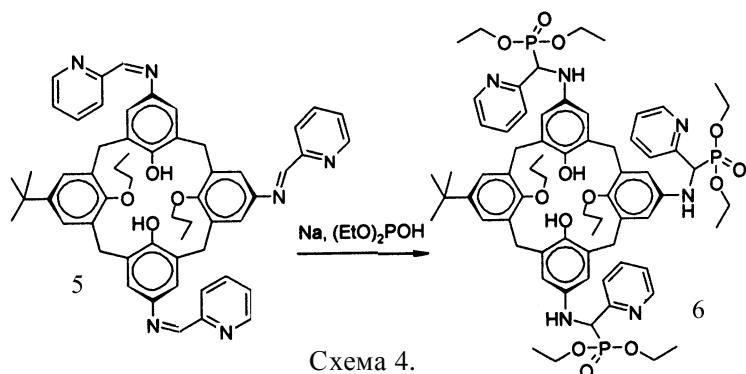
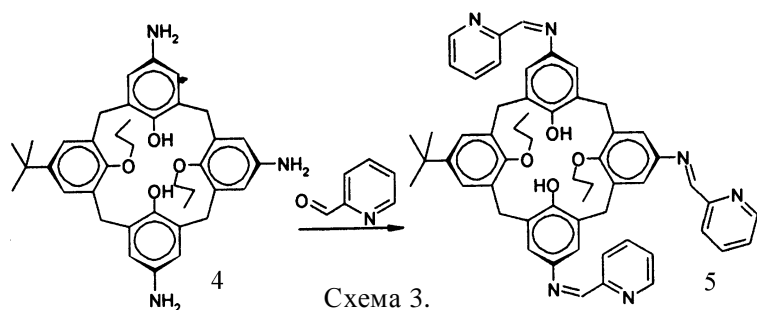
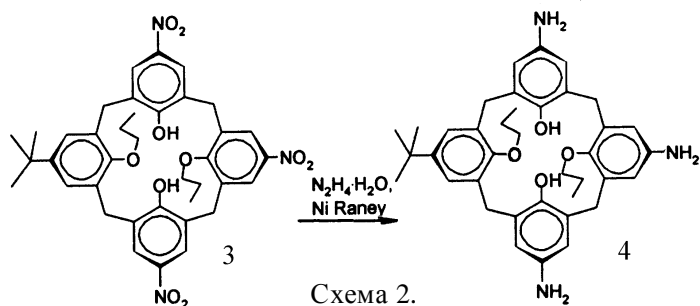
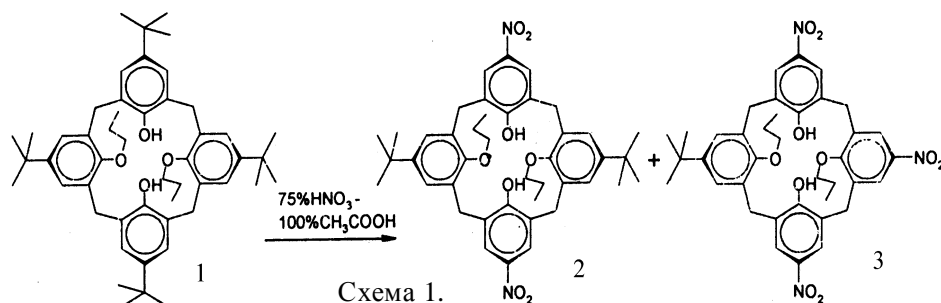
(триамінокаліксарену) 4 та його використання як синтону для введення фармакофорних груп на макроциклічну платформу. Поряд із 1,3-діаміно- [8], 1,2-діаміно- [17] та тетраамінокаліксаренами [18] триамінокаліксарен відкриває широкі можливості по регіоселективному дизайну макроциклів, модифікованих різноманітними азотовмісними фармакофорними групами та пошуку взаємозв'язків будова—активність.

*ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.* Відомо, що продукти реакції іпсо-нітрування дипропокси-*трет*-бутилкаліксарену 1 суттєво залежать від часу реакції, дотримання температурного режиму та концентрації азотної кислоти [19]. При нітруванні каліксарену 1 сумішшю 75 %-ї азотної кислоти та льодяної оцтової кислоти в дихлорометані при 0 °С протягом 12–15 хв утворюються два продукти: основний — динітрокаліксарен 2 та побічний — тринітрокаліксарен 3 (схема 1). Вони були виділені і розділені за допомогою колонкової хроматографії з виходами 78 (2) та 9 % (3).

Оптимізація умов реакції, яка полягала у збільшенні вдвічі кількості нітруючої суміші і проведенні реакції при температурі 20–25 °С протягом 15–20 хв підвищила вихід тринітропохідної 3 до 26 %, в той час як вихід динітрокаліксарену 2 становив 27 %. Подальше збільшення часу проходження реакції різко зменшувало вихід каліксаренів 2 і 3, через 35–40 хв динітрокаліксарен повністю зникав, а кількість тринітрокаліксарену значно зменшувалась за даними тонкошарової хроматографії (ТШХ). Вірогідно, за цих умов відбувається деструкція каліксаренового кістяка.

Методика відновлення нітрокаліксаренів

© Р.В.Родік, 2015



[20] з успіхом використана для відновлення тринітро-дипропоксикаліксарену 3 після незначної зміни (схема 2). Реакцію проводили в 2-пропанолі замість абсолютного етанолу. Було використано надлишок гідрозин-гідрату в присутності каталізатора нікелю Ренея, виходи в реакції практично кількісні.

Реакціями триамінокаліксарену 4 з елект-

рофільними реагентами (ізоціанати, хлорангідриди, імідоїлхлориди та альдегіди) одержані відповідні трикарбамідо-, триамідо-, трисульфоніамідино- та триімінокаліксарени (схеми 3, 5–7).

Триімінокаліксарен 5 отримували за схемою 3. Невеликий надлишок (10–20%) піколінальдегіду кип'ятили 14–16 год з триамінокаліксареном 4 у сухому бензолі над молекулярними ситами. Хід реакції контролювали за даними ТШХ.

Після упарювання бензолу продукт переосадили з суміші ТГФ—пентан (при цьому видаляється надлишок альдегіду). Отриманий імінокаліксарен 5 — кристалічна речовина жовтого кольору.

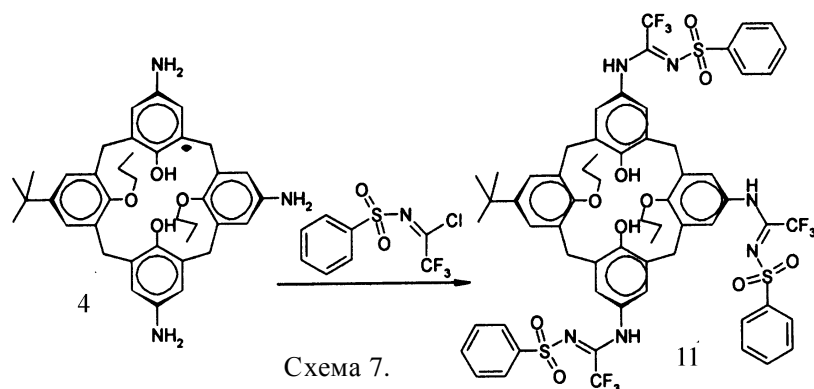
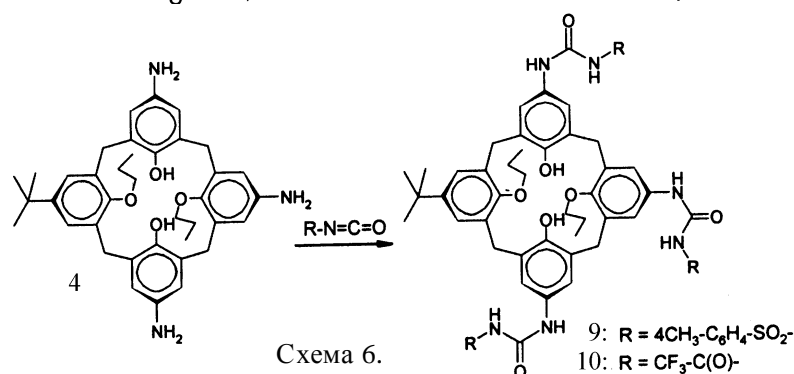
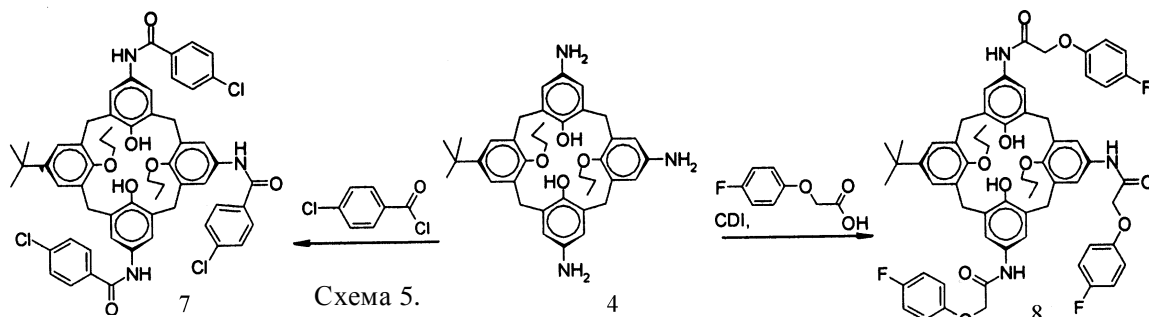
Приєднанням до С=N-зв'язків триімінокаліксарену 5 діетилфосфіту в умовах реакції Пудовіка синтезовано триамінофосфонат 6 (схема 4).

Завдяки наявності трьох хіральних атомів вуглецю та асиметрії заміщення макроциклічної платформи амінофосфонат 6 існує у вигляді 8 стереоізомерів, з яких дві пари — енантіомери [21].

Триамідокаліксарени 7 та 8 отримували згідно зі схемою 5.

Каліксарентриамід *n*-хлоробензойної кислоти 7 синтезували при тривалому кип'ятінні надлишку відповідного хлорангідриду з амінокаліксареном у толуолі. Після упарювання розчинника залишок промили метанолом і одержали чистий амід 7 у вигляді світло-жовтих кристалів із задовільним виходом. Амід *n*-фторофеноксіоцтової кислоти 8 синтезували за допомогою конденсуючого агенту — карбодіімідазолу (CDI).

На першій стадії було отримано аддукт кислоти та CDI, до якого *in situ* додали амінокаліксарен 4 та перемішували при нагріванні добу, контролюючи хід реакції за даними ТШХ. Після упарювання розчинника залишок перекристалізували з водного метанолу і одержали чистий амід 8 у вигляді безколірових кристалів із добрим виходом.



Трикарбамідокаліксарени 9 та 10 отримували згідно зі схемою 6. Реакцію проводили у безводних умовах. При повільному додаванні розчину ізоціанату до розчину триаміну 4 відбувалась швидко реакція з утворенням безбарвних дрібнокристалічних осадів каліксарентрикарбамідів 9 та 10. Перемішування проводили протягом 6–8 год, осад відфільтровували та сушили на повітрі. Трикарбамідокаліксарени 9 та 10 є слабо забарвленими кристалічними речовинами.

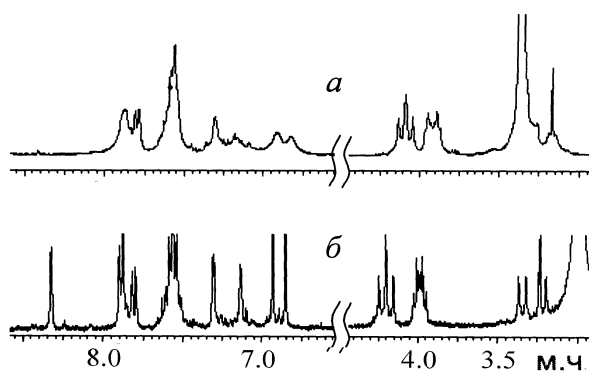
Каліксарен 11 з трьома сульфоніламідними групами одержували реакцією триамінокаліксарену 4 з N-сульфонілімідоїлхлоридом [8] (схема 7). Реакцію проводили при кімнатній температурі у сухому бензолі в присутності еквівален-

ту триетиламіну в якості основи. Сульфоніламіднокаліксарен 11 випадав в осад разом із гідрохлоридом триетиламіну і був легко відділений від останнього промиванням водно-метанольною (9: 1) сумішшю. Він є безбарвною кристалічною речовиною, що добре розчиняється у широкому колі розчинників.

Сpektри <sup>1</sup>H ЯМР тризаміщених калікс[4]аренів відображають особливості їх просторової будови у розчинах. Ці каліксарени існують у конформації сплюснений конус, про що свідчить наявність АВ-системи СН<sub>2</sub>-протонів метиленових груп макроциклу з константою спин-спінової взаємодії 13–14 Гц та різницею хімічних зсувів δΔ 0.6–1.1 м.ч. [22]. Найменше відхилення від конформації регулярний конус згідно із значенням δΔ притаманне триамінокаліксарену 4, а найбільше — тримінокаліксарену 5.

У зв'язку з наявністю в таких каліксаренів з елементів симетрії лише площини симетрії їх спектри ПМР значним чином ускладнюються. Сигнали місткових СН<sub>2</sub>-груп проявляються як дві пари дублетів, що накладаються в багатьох сполуках. Відстань між ними характеризує відхилення від конформації регулярний конус у розчинах і залежить від полярності розчинника та типу замісників.

Мають місце і ускладнення спектрів через утворення внутрішньо- та міжмолекулярних водневих зв'язків та уповільнене обертання функціональних груп відносно одинарних зв'язків. Але при підвищенні температур вплив цих факторів зменшується і спектри ПМР стають чіткіши-



Спектр ПМР трисульфоніламідинокаліксарену 11 (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ): а — при 293; б — 328 К.

ми і однозначно відповідають структурі каліксарену (рисунок).

Таким чином, реакцією нітрування дипропокси-*трет*-бутилкаліксарену сумішшю 75 %-ї азотної кислоти та льодяної оцтової кислоти при кімнатній температурі протягом 15–20 хв отримано тринітрокаліксарен. Він був кількісно відновлений до відповідного триамінокаліксарену — реакційно-здатного синтону, придатного для введення фармакофорних груп на макроциклічну платформу. Так були синтезовані триамідо-, трикарбамідо-, трисульфоніламідино- та триімінокаліксарени, а з останнього — каліксарен-трисамінофосфонат. Отримані похідні дають можливість подальшого вивчення біологічних ефектів даних фармакофорних груп, розміщених на каліксареновій платформі, та дослідження взаємозв'язків будова—активність.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  вимірювали на спектрометрах Gemini VXR-200 та Varian XL-300 (робочі частоти вказані при описі спектрів), хімічні зсуви сигналів встановлювали відносно гексаметилдисилоксану та гексафторбензолу (внутрішній стандарт) і 85 %-ї фосфорної кислоти (зовнішній стандарт) відповідно. Температури топлення визначали на приладі Voetius. Аналітичну тонкошарову хроматографію проводили на пластинках із нанесеним силікагелем (Silufol), препаративну хроматографію — на силікагелі фірми Merck.

Всі реакції з хлорангідрідами, імідоїлхлорідами, ізоціанатами проводили у сухій атмосфері, використовуючи безводні розчинники. Бензол, діетиловий етер та хлористий метилен дистилювали над  $\text{P}_2\text{O}_5$ , ТГФ переганяли над КОН і

двічі над Na, зберігали над стружкою Na. Хлороформ та ацетонітрил переганяли над  $\text{P}_2\text{O}_5$  і використовували без зберігання.

*Нітрування трет-бутил-2,4-дипропоксикаліксарену 1.* До розчину 5,17,11,23-тетра-*трет*-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арену 1 [23] (490 мг, 0.67 ммоль) у хлористому метилені (18 мл) при температурі 25 °С додавали по краплям суміш 75 %-ї азотної (2 мл) та оцтової (2 мл) кислот. Розчин миттєво набував синечорного кольору та знебарвлювався. Реакційну суміш перемішували 20–25 хв та виливали у воду (100 мл), органічний шар відділяли, промивали водою та розсолем (по 20 мл) та сушили 12 год над сульфатом натрію. Розчинник відганяли у вакуумі (10 мм рт.ст., 30 °С). Залишок розділяли на силікагелі (0.063–0.100 мм), елюент — хлороформ,  $R_f(3)$  0.15,  $R_f(2)$  0.5.

*5,11,17-тринітро-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арен (3).* Жовта кристалічна речовина, вихід 25.5 %.  $T_{\text{пл}} = 280\text{--}281$  °С. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 1.07 с (9H, *t*-BuH) 1.29 та 1.32 два т ( $J=7.5$  Гц, 6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) 2.09 м (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.55 та 3.62 два д ( $J=13.4$  Гц, 4H, ArCH<sub>eq</sub>-Ar), 4.01 та 4.06 два т ( $J=6.2$  Гц, 4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.21 та 4.36 два д ( $J=13.4$  Гц, 4H, ArCH<sub>ax</sub>-Ar), 6.95 с (2H, *t*-Bu-ArH), 7.83 с (2H, O<sub>2</sub>N-ArH), 8.11 с (4H, O<sub>2</sub>N-ArH), 9.05 с (2H, OH).

Знайдено, %: C 64.79; H 5.99; N 5.64.  $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{10}$ . Розраховано, %: C 65.23; H 5.91; N 6.00.

*5,11,17-триаміно-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арен (4).* До суспензії тринітрокаліксарену 3 (2 г, 2.86 ммоль) у 2-пропанолі (120 мл) додавали гідразингідрат (3 мл) та нагрівали при перемішуванні до 70 °С і прибавляли суспензію нікелю Ренея (10 %, 0.2–0.3 мл). Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні 6–7 год до повного розчинення осаду та знебарвлення розчину. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури нікель Ренея відфільтровували крізь шар силікагелю (1–1.5 см). Розчинник відганяли у вакуумі (10 мм рт.ст., 80 °С). Для повного видалення води до продукту додавали толуол (20 мл), який потім відганяли у вакуумі (10 мм рт.ст., 110 °С). Залишок перекристалізували з толуолу та сушили у вакуумі. Отримали триамінокаліксарен 4 у вигляді світло-жовтої кристалічної речовини, що повільно окислюється на повітрі до рожевого ко-

льору. Вихід 1.7 г, 97%.  $T_{\text{пл}}=250\text{--}252\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 1.12 с (9H, *t*-Bu), 1.23 т ( $J=7.3$  Гц, 6H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.03 м (4H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3.00–3.40 уш. с (6H,  $\text{NH}_2$ ), 3.12 та 3.25 два д ( $J=12.7$  Гц, 4H,  $\text{ArCH}_{\text{eq}}\text{Ar}$ ), 3.85 та 3.91 два т ( $J=6.4$  Гц, 4H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 4.19 та 4.25 два д ( $J=12.8$  Гц, 2H,  $\text{ArCH}_{\text{ax}}\text{Ar}$ ), 6.11 с (2H,  $\text{NH}_2-\text{ArH}$ ), 6.5 д ( $J=4.0$  Гц, 4H,  $\text{NH}_2-\text{ArH}$ ), 6.93 с (2H, *t*-Bu–ArH), 7.90 уш. с (2H, OH).

5,11,17-три(2-піридилметиліден) аміно-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропокси-калікс[4]арен (5). До розчину триамінокаліксарену 4 (410 мг, 0.67 ммоль) у бензолі (18 мл) додавали піридин-2-альдегід (240 мг, 2.22 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили над молекулярними ситами 16 год. Після її охолодження молекулярні сита відокремлювали, розчинник відганяли у вакуумі (10 мм рт.ст.,  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Залишок переосадили з суміші ТГФ–пентан (1:4) і продукт 5, світло-жовту тверду речовину, відфільтрували та сушили на повітрі. Вихід 450 мг, 71.5%.  $T_{\text{пл}}=273\text{--}275\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{S}=\text{O}$ , 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 1.10 с (9H, *t*-Bu), 1.34 уш. т ( $J=6.9$  Гц, 6H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.04 м (4H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3.60 уш. с (4H,  $\text{ArCH}_{\text{eq}}\text{Ar}$ ), 3.98 м (4H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 4.20 та 4.23 два д ( $J=11.6$  Гц, 4H,  $\text{ArCH}_{\text{ax}}\text{Ar}$ ), 7.19 уш. т (1H, 4-PrH) 7.25 та 7.26 два с (4H, *t*-Bu–ArH, N–ArH), 7.42 та 7.46 два уш. с (6H, N–ArH, 4-PrH), 7.63 т ( $J=6.9$  Гц, 1H, 5-PrH), 7.88 м (1H+2H, 3,5-PrH), 8.10 д ( $J=7.5$  Гц, 2H, 3-PrH), 8.43 с (1H, N=CH–Pr), 8.45 д ( $J=4.4$  Гц, 1H, 6-PrH), 8.62 с (2H, N=CH–Pr), 8.67 д ( $J=4.4$  Гц, 2H, 6-PrH), 8.95 с (2H, OH).

Знайдено, %: С 76.55; Н 6.50; N 9.23.  $\text{C}_{56}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_4$ . Розраховано, %: С 76.69; Н 6.44; N 9.58.

5,11,17-три(діетоксифосфорил-2-піридилметил) аміно-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропоксикалікс[4]арен (6). До діетилфосфіту (15 мл) додавали натрій (40 мг, 1.74 ммоль), а після його розчинення — каліксаренімін 5 (150 мг, 0.17 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі 24 год. Реакційну суміш виливали у воду (230 мл), до неї прибавляли при перемішуванні триетиламін до стійкого рН 8–9 та залишали на 8–12 год при  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Безбарвний осад продукту відфільтровували та сушили на повітрі. Вихід 100 мг, 47%.  $T_{\text{пл}}=118\text{ }^{\circ}\text{C}$ . RRR+RRS++RSR+SRR+RSS+SSS+SSR+SRS – стереоізомерні форми. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 1.02 с (*t*-Bu), 1.12 с (*t*-Bu), 1.24 (P–O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>,

O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 2.05 м –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 3.16 м ( $\text{ArCH}_{\text{eq}}\text{Ar}$ ), 3.88 м (P–O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>, O–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>), 4.22 м ( $\text{ArCH}_{\text{ax}}\text{Ar}$ ), 4.88 м (CH–P(O)), 6.36 м (N–ArH), 7.42 м (N–ArH), 7.56 м (*t*-Bu–ArH), 7.83, 7.97 та 8.24 три м (3,4,5-PrH) 8.60 уш. д (6-PrH), 9.68, 9.75 та 9.82 три с (OH). ЯМР  $^{31}\text{P}$ , ( $\text{CDCl}_3$ , 80.95 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 21.8 м (HC–P(O)(OEt)<sub>2</sub>).

5,11,17-три(4-хлорофеніл) карбоксамідо-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропокси-калікс[4]арен (7). До розчину триамінокаліксарену 4 (480 мг, 0.787 ммоль) у толуолі (25 мл) при перемішуванні додавали протягом 5 хв розчин 4-хлоробензоїлхлориду (440 мг, 2.51 ммоль) у толуолі (10 мл). Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні 18 год. Після охолодження осад, що випав, відфільтрували, фільтрат упарили. Залишок промили метанолом (10 мл) та кристалізували з толуолу. Безбарвна кристалічна речовина: вихід 280 мг, 35%.  $T_{\text{пл}}=235\text{--}237\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{S}=\text{O}$ , 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 1.14 с (9H, *t*-Bu), 1.33 т ( $J=7.2$  Гц, 6H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.01 уш. м (4H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 3.42 та 3.47 два д ( $J=12.4$  Гц, 4H,  $\text{ArCH}_{\text{eq}}\text{Ar}$ ), 3.96 уш. м (4H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 4.20 та 4.25 два д ( $J=12.4$  Гц, 2H,  $\text{ArCH}_{\text{ax}}\text{Ar}$ ), 7.10 с (2H, *t*-Bu–ArH), 7.38 с (2H, NH–ArH), 7.51 та 7.57 два уш. с (4H, NH–ArH), 7.51 та 7.60 два д ( $J=8.3$  Гц, 2H+4H, C(O)ArH, мета), 7.81 та 7.96 два д ( $J=8.3$  Гц, 2H+4H, C(O)–ArH, орто), 8.59 с (2H, OH), 10.00 та 10.04 два с (1H+2H, NH).

Знайдено, %: С 68.80, Н 5.88, Cl 10.60, N 4.13.  $\text{C}_{59}\text{H}_{56}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_7$ . Розраховано, %: С 69.11, Н 5.50, Cl 10.37, N 4.10.

5,11,17-три(4-фторофенілокси) ацетамідо-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропокси-калікс[4]арен (8). До суспензії 4-фторофеноксі-оцтової кислоти (290 мг, 1.70 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) при перемішуванні додавали протягом 5 хв розчин CDI (ди(1H-імідазоліл-1)метанону, 300 мг, 1.85 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл). Отриману суміш нагрівали до закінчення виділення газу. До одержаного розчину прибавляли протягом 10 хв розчин триамінокаліксарену 4 (330 мг, 0.54 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл). Реакційну масу перемішували при  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  (в бані) під аргоном. Через кожні 8 год хід реакції перевіряли за допомогою ТШХ відносно вихідного амінокаліксарену. Через 24 год розчинник упарили на роторному випаровувачі, залишок пере-

кристалізували з водного метанолу та промили гарячим 2-пропанолом. Безбарвна кристалічна речовина: вихід 330 мг 57.3 %.  $T_{\text{пл}} = 152\text{--}153\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{S}=\text{O}$ , 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 1.13 с (9H, *t*-Bu), 1.31 т ( $J=7.4$  Гц, 6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.99 уш. м (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.38 та 3.43 два д ( $J=12.2\text{--}4$  Гц, 4H, ArCH<sub>eq</sub>Ar), 3.93 уш. м (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.17 та 4.19 два д ( $J=12.2\text{--}4$  Гц, 2H, ArCH<sub>ax</sub>Ar), 4.52 с (2H O-CH<sub>2</sub>-Ph), 4.62 с (4H O-CH<sub>2</sub>-Ph), 6.92 м (2H, C(O)ArH, мета), 7.04 уш. м (4H+2H+2H C(O)ArH мета, C(O)ArH орто, *t*-Bu-ArH), 7.15 т ( $J=8.8$  Гц, 4H C(O)ArH орто), 7.25 с (2H, NH-ArH), 7.34 та 7.45 два уш. д (4H, NH-ArH), 8.55 с (2H, OH), 9.75 с (2H, NH) 9.85 с (1H, NH).

Знайдено, %: С 68.28, Н 5.62, N 4.01. C<sub>62</sub>H<sub>62</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>. Розраховано, %: С 69.85, Н 5.86, N 3.94.

*5,11,17-три(4-сульфонілолуол)уреїдо-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропокси-калікс[4]арен (9)*. До розчину триамінокаліксарену 4 (460 мг, 0.75 ммоль) у діетиловому етері (12 мл) та ТГФ (6 мл), який містив 2 краплі триетиламіну, при перемішуванні додавали по краплям протягом 5 хв розчин ізоціанату (490 мг, 2.50 ммоль) у діетиловому етері (6 мл). Реакційну суміш перемішували 6 год. Осад карбамідокаліксарену 9, що утворився, відфільтрували та промили етером, потім сушили на повітрі. Безбарвна кристалічна речовина. Вихід 600 мг, 66 %.  $T_{\text{пл}} = 245\text{--}250\text{ }^{\circ}\text{C}$  (розкл.). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{S}=\text{O}$ , 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 1.10 с (9H, *t*-Bu), 1.25 уш. т (6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.94 уш. м, (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.40 уш. с (9H, SO<sub>2</sub>-Ph-CH<sub>3</sub>), 3.31 та 3.41 два д ( $J=12.9$  Гц, 4H, ArCH<sub>eq</sub>Ar), 3.86 два уш. м (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.07 та 4.10 два уш. д ( $J=12.9$  Гц, 2H, ArCH<sub>ax</sub>Ar), 6.89 уш. с (2H, *t*-Bu-ArH), 7.00, 7.04 та 7.12 три уш. с (6H, N-ArH), 7.40 уш. м (6H, SO<sub>2</sub>-PhH, мета), 7.77 та 7.83 два д ( $J=7.5$  Гц, 2H+4H, SO<sub>2</sub>-PhH, орто), 8.41 уш. с (3H, NH), 8.47 с (2H, OH), 10.45 уш. с (3H, NH).

Знайдено, %: С 60.93, Н 6.79, N 6.31, S 7.92. C<sub>62</sub>H<sub>68</sub>N<sub>6</sub>O<sub>13</sub>S<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 61.98, Н 5.7, N 6.99, S 8.01.

*5,11,17-три(трифторметилацетил)уреїдо-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропокси-калікс[4]арен (10)*. До розчину триамінокаліксарену 4 (310 мг, 0.51 ммоль) у діетиловому етері (15 мл) та ТГФ (4 мл), який містив 2 краплі ді-ізо-пропілетиламіну, при перемішуванні додавали по краплям протягом 5 хв розчин ізоціана-

ту (235 мг, 1.67 ммоль) у діетиловому етері (12 мл). Реакційну суміш перемішували 6 год. Залишили на ніч при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Осад карбамідокаліксарену 10, що утворився, відфільтрували та промили етером. Сушили на повітрі. Безбарвна кристалічна речовина. Вихід 240 мг, 46 %.  $T_{\text{пл}} = 315\text{--}320\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{S}=\text{O}$ , 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 1.13 с (9H, *t*-Bu), 1.25 т ( $J=7.1$  Гц, 6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.00 уш. м, (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.47 уш. д ( $J=12.6$  Гц, 4H, ArCH<sub>eq</sub>Ar), 3.93 та 3.95 два уш. м (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.16 та 4.18 два уш. д ( $J=12.6$  Гц, 2H, ArCH<sub>ax</sub>Ar), 7.13 с (2H, *t*-Bu-ArH), 7.11, с (2H, N-ArH) 7.26 та 7.38 два уш. с (4H, N-ArH), 8.63 с (2H, OH), 9.41 та 9.47 два с (1H+2H, NH), 11.61 та 11.67 два уш. с (3H, NH). ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{S}=\text{O}$ , 188.14 МГц),  $\delta$ , м.ч.:  $-74.5$  с (2F),  $-74.6$  с (1F).

Знайдено, %: С 51.97, Н 5.28, N 7.80. C<sub>47</sub>H<sub>47</sub>F<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>. Розраховано, %: С 54.97, Н 4.61, N 8.18.

*5,11,7-три(трифтор)метил(фенілсульфоніліміно)метиламіно-23-трет-бутил-26,28-дигідрокси-25,27-дипропокси-калікс[4]арен (11)*. До розчину триамінокаліксарену 4 (250 мг, 0.41 ммоль) та триетиламіну (120 мг, 1.19 ммоль) у бензолі (30 мл) при перемішуванні додавали протягом 15 хв розчин імідоїлхлориду (350 мг, 1.29 ммоль) у бензолі (10 мл). Реакційну суміш перемішували 16 год при кімнатній температурі. Утворений у результаті реакції осад трисульфоніламідину 11 та солянокислого триетиламіну відфільтрували. Осад промили бензолом та двічі сумішню вода-метанол (9:1, v/v). Сушили на повітрі. Отримали каліксаренсульфоніламідин 11 у вигляді безбарвної кристалічної речовини. Вихід 420 мг, 78 %.  $T_{\text{пл}} = 225\text{--}227\text{ }^{\circ}\text{C}$ . ЯМР  $^1\text{H}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{S}=\text{O}$ , 299.94 МГц),  $\delta$ , м.ч.: 1.03 с (9H, *t*-Bu), 1.27 уш. т (6H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.95 уш. м, (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.18 д ( $J=13.5$  Гц, 2H, ArCH<sub>eq</sub>Ar), 3.32 уш. д (2H, ArCH<sub>eq</sub>Ar), 3.85 та 3.95 два уш. м (4H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.05 та 4.09 два д ( $J=13.5$  Гц, 2H, ArCH<sub>ax</sub>Ar), 6.81 та 6.92 два уш. с (4H, N-ArH), 7.19, уш. м (2H, N-ArH), 7.31 с (2H, *t*-Bu-ArH), 7.57 уш. с (9H, SO<sub>2</sub>-PhH), 7.79 д ( $J=7.2$  Гц, 2H, SO<sub>2</sub>-PhH), 7.88 уш. с (4H, SO<sub>2</sub>-PhH), 8.68 с (2H, OH), 10.82 та 11.24 два с (1H+2H, NH). ЯМР  $^{19}\text{F}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{S}=\text{O}$ , 188.14 МГц),  $\delta$ , м.ч.:  $-66.1$  с (3F),  $-65.6$  с (6F).

Знайдено, %: С 56.60, Н 5.06, N 6.33, S, 7.06. C<sub>62</sub>H<sub>59</sub>F<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 56.61, Н 4.52, F 13.00, N 6.39, S 7.31.

РЕЗЮМЕ. Разработан метод синтеза 5,11,17-триамино-23-*tert*-бутил-26,28-дигидрокси-25,27-дипропоксиаликс[4]арена (триаминокаликсарена), который заключается в *ipso*-нитровании соответствующего дипропокси-*tert*-бутилкаликсарена и восстановлении тринитропроизводного гидразин-гидратом над никелем Ренея. Реакциями триаминокаликсарена с электрофильными реагентами получены триамидо-, трикарбамидо-, трисульфониламидино- и трииминокаликсарены. Из последнего синтезирован каликсарен-трисаминофосфонат.

SUMMARY. Method of 5,11,17-trisamino-23-*tert*-butyl-26,28-dihydroxy-25,27-dipropoxy-calix[4]arene (trisaminocalixarene) synthesis was developed. Method consists in *ipso*-nitration of corresponded dipropoxy-*tert*-butylcalixarene, separation of nitroderivatives and reduction of obtained trinitrocalixarene with hydrazine-hydrate on Ni Raney. Reaction of tris-aminocalixarene with electrophilic reagents trisamido, tricarbamido-, trisulfonylamidino and trisiminocalixarenes were obtained. Latter was transformed to calixarene-trisaminophosphonate.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Atwood J.L., Barbour L.J., Jerga A. // Perspectives in Supramolecular Chemistry. Vol. 7: Crystal Design: Structure and Function / Ed. G.R.Desiraju. -New York: John Wiley and Sons, 2003. -P. 153—176.
2. Martz J., Graf E., B De Cian A., Hosseini M.W. // Perspectives in Supramolecular Chemistry. Vol. 7: Crystal Design: Structure and Function / Ed G.R.Desiraju. -New York: John Wiley and Sons, 2003. -P. 177—210.
3. Ludwig R. // Microchim. Acta. -2005. -152, № 1—2. -P. 1—19.
4. Baldini L., Casnati A., Sansone F., Ungaro R. // Chem. Soc. Rev. -2007. -36, № 2. -P. 254—266.

5. Rodik R.V., Boyko V.I., Kalchenko V.I. // Curr. Med. Chem. -2009. -16, № 13. -P. 1630—1655.
6. Calixarenes 2001 / Eds. Z.Asfari, V.Boehmer, J.Harrowfield, J.Vicens. -Dordrecht: Kluwer Academ. Publ., 2001. -P. 700.
7. Zhou H., Wang D., Baldini L. et al. // Org. Biomol. Chem. -2006. -4, № 12. -P. 2376—2386.
8. Rodik R.V., Boyko V.I., Danylyuk O.B. et al. // Tetrahedron Lett. -2005. -46, № 43. -P. 7459—7462.
9. Лабинцева Р.Д., Слінченко Н.М., Веклич Т.О. та ін. // Укр. біохім. журн. -2007. -79, № 3. -P. 44—54.
10. Frish L., Sansone F., Casnati A. et al. // J. Org. Chem. -2000. -65, № 16. -P. 5026—5030.
11. Lalor R., DiGesso J.L., Mueller A., Matthews S.E. // Chem. Commun. -2007. -№ 46. -P. 4907—4909.
12. Sansone F., Dudic M., Donofrio G. et al. // J. Amer. Chem. Soc. -2006. -128, № 45. -P. 14528—14535.
13. Vysotsky M. O., Mogck O., Rudzevich Y. et al. // J. Org. Chem. -2004. -69, № 15. -P. 6115—6120.
14. Веклич Т.О., Шкрабак О.А., Родік Р.В. та ін. // Укр. біохім. журн. -2010. -82, № 1. -С. 6—17.
15. Veklich T. A., Shkrabak A. A., Slinchenko N. N. et al. // Biochemistry (M). -2014. -79, № 5. -P. 417—424.
16. Пат. України на кор. модель. -Опубл. 25.02.2015.
17. Родік Р.В. // Журн. орган. та фарм. хімії. -2012. -10, № 3. -С. 69—74.
18. Van Wageningen A.M.A., Snip E., Verboom W. et al. // Liebigs Ann./Recueil. -1997. -№ 11. -P. 2235—2245.
19. Mogck O., Bohmer V., Ferguson G., Vogt W. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. -1996. -№ 14. -P. 1711—1715.
20. Timmerman P., Verboom W., Reinhoudt D.N. et al. // Synthesis. -1994. -№ 2. -P. 185—192.
21. Бойко В.І., Кальченко В.І., Єсипенко О.А. Хіральні каліксарени. -Київ: “Компринт”, 2013.
22. Bohmer V. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. -1995. -34, № 7. -P. 713—745.
23. Iwamoto I., Araki K., Shinkai S. // Tetrahedron. -1991. -47, № 25. -P. 4325—4329.