

РЕГІОСЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 5,11-ДІАМІНО-17,23-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-25,26-ДИПРОПОКСИ-27,28-ДИГІДРОКСИКАЛІКСАРЕНУ

Р.В.Родік

Інститут органічної хімії НАН України
02660, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: manli@ioch.kiev.ua

Ключові слова: амінокаліксарени; сульфоніламідинакаліксарени; карбамідо-каліксарени; спектр ПМР

Розроблено метод синтезу 5,11-діаміно-17,23-ди-трет-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигідроксиалікс[4]арену, який полягає у іпсо-нітруванні 25,26-дипропокси-трет-бутил-каліксарену та відновленні нітропродукту гідразин-гідратом над нікелем Ренея. Взаємодією діамінокаліксарену з електрофільними агентами отримані діамідо-, дикарбамідо-, дисульфоніламідино- та діімінокаліксарени. На основі діімінокаліксарену синтезовано каліксарен-біс-амінофосфонат та біс-амінофосфонову кислоту.

SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS OF 5,11-DIAMINO-17,23-DI-TERT-BUTYL-25,26-DIPROPOXY-27,28-DIHYDROXYCALIX[4]ARENE

R.V.Rodik

The synthetic method for 5,11-diamino-17,23-di-tert-butyl-25,26-dipropoxy-27,28-dihydroxycalix[4]arene has been developed. It consists in ipso-nitration of the corresponding dipropoxy-tert-butylcalixarene and reduction of the nitrocalixarene obtained with hydrazine-hydrate on Ni Raney. diamido-, dicarbamido- disulfonylamidino and diiminocalixarenes have been obtained by the reactions of diaminocalixarene with electrophilic reagents. The latter was transformed to calixarene-bis-aminophosphonate and bis-aminophosphonic acid.

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 5,11-ДИАМИНО-17,23-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-25,26-ДИПРОПОКСИ-27,28-ДИГИДРОКСИКАЛИКС[4]АРЕНА

Р.В.Родик

Разработан метод синтеза 5,11-диамино-17,23-ди-трет-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигидроксиаликс[4]арена (1,2-диаминокаликсарена) который заключается в ипсо-нитровании соответствующего дипропокси-трет-бутилкаликсарена и восстановлении нитропроизводного гидразин-гидратом над никелем Ренея. Реакциями диаминокаликсарена с электрофильными реагентами получены диамидо-, дикарбамидо-, дисульфониламидино- и дииминокаликсарены. Из дииминокаликсарена синтезированы каликсарен-бис-аминофосфонат и бис-аминофосфоновая кислота.

Каліксарени – це препаративно доступні макроциклічні сполуки чашоподібної будови, які синтезують прецизійною циклоконденсацією *n*-заміщених фенолів та формальдегіду. Каліксарени використовують як молекулярні платформи для дизайну та синтезу біологічно активних сполук [1, 2, 3]. Амінокаліксарени є одними з найбільш придатних синтонів для такого дизайну. Функціоналізацією амінокаліксаренів були отримані сполуки з протипухлинною активністю [4], модулятори кальцієвого обміну клітин [5, 6], бактерицидні сполуки [7], ген-трансфектуючі агенти [8, 9]. При цьому в усіх випадках використовували тетраамінокаліксарени [10] або діамінокаліксарени з дистальним розташуванням аміногруп (1,3-діамінокаліксарени) [5].

Метою даної роботи були розробка методу отримання каліксарену з проксимальним розташуванням аміногруп на макроциклічній плат-

формі (1,2 діамінокаліксарену) та його модифікація фармакоформними групами.

Як вихідну сполуку для синтезу 1,2-діамінокаліксарену **3** використовували 1,2-дипропокси-трет-бутилкаліксарен **1**, який був отриманий регіоселективною реакцією тетра-трет-бутилтетрагідроксиаліксарену з пропілбромідом в середовищі ДМСО-NaOH [11]. 1,2-Діамінокаліксарен **3** синтезували в дві стадії: іпсо-нітруванням трет-бутилкаліксарену **1** концентрованою азотною кислотою до динітрокаліксарену **2** та подальшим відновленням **2** гідразин-гідратом над нікелем Ренея (схема 1).

Загальний вихід діамінокаліксарену **3** в перерахунок на дипропоксиаліксарен **1** складає 50%.

З метою введення в молекулу фармакоформних груп було проведено дослідження реакцій діамінокаліксарену **3** з електрофільними агентами: трифтороцтовим ангідридом, фенілізоці-

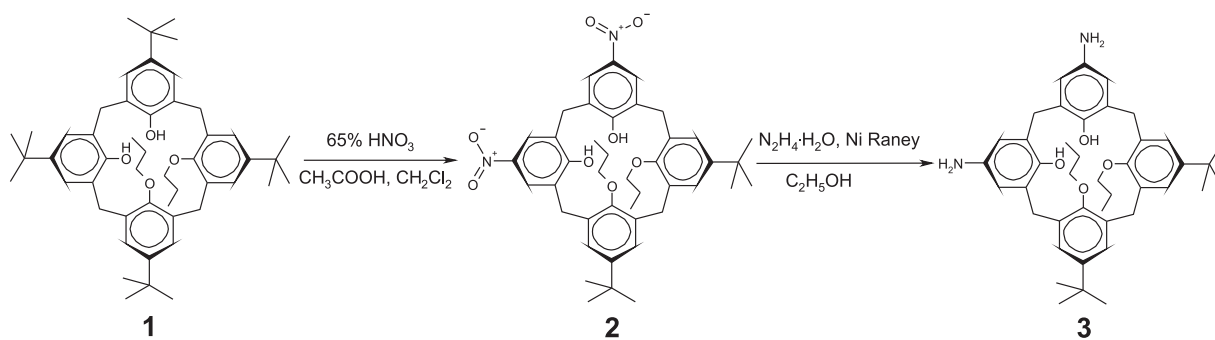


Схема 1

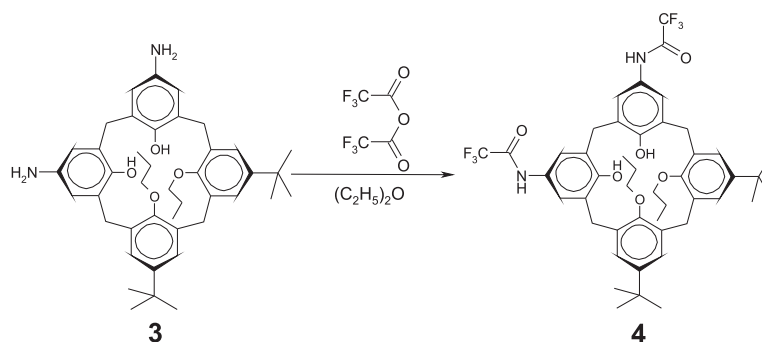


Схема 2

анатом, N-сульфонілімідоїдхлоридом та 2-формілпіридином (схеми 2-5). Імінокаліксарен **7** було використано для синтезу фосфонових похідних **8** та **9**. Вибір електрофілів для функціоналізації амінокаліксарену **3** зумовлений описаними в літературі властивостями 1,3-дизаміщених та тетразаміщених каліксаренів, аналогічних до каліксаренів **4-9** [5, 12, 13].

Каліксарендіамід трифтороцтової кислоти **4** синтезували при перемішуванні діамінокаліксарену **3** та трифтороцтового ангідриду (мольне співвідношення 1:2) в сухому етері протягом 8-10 год (схема 2). Діамід **4** – склоподібна речовина світло-коричневого кольору була отримана з практично кількісним виходом після упарювання реакційної маси.

Дікарбамідокаліксарен **5** отримували реакцією діамінокаліксарену **3** з фенілізоціанатом в діетиловому етері (схема 3).

Каліксарен **5** є безбарвною кристалічною речовиною, розчинною у малополярних (хлороформі, дихлорометані, етилацетаті) та високополярних (ДМСО, ДМФА) розчинниках.

Каліксарен **6** з двома сульфоніламідinovими групами отримували взаємодією діамінокаліксарену **3** з N-сульфонілімідоїдхлоридом [5] (схема 4).

Реакцію проводили при кімнатній температурі у сухому бензолі в присутності триетиламіну як основи. Отриманий каліксарен **6** є безбарвною кристалічною речовиною, що добре розчиняється у широкому колі розчинників.

Діімінокаліксарен **7** та його фосфонові похідні **8** та **9** отримали згідно зі схемою 5. Діімінопохідну **7** синтезували конденсацією діамінокаліксарену **3** з піколіл-альдегідом при кип'ятінні у сухому бензолі над молекулярними ситами.

Каліксарен **7** є кристалічною речовиною жовтого кольору.

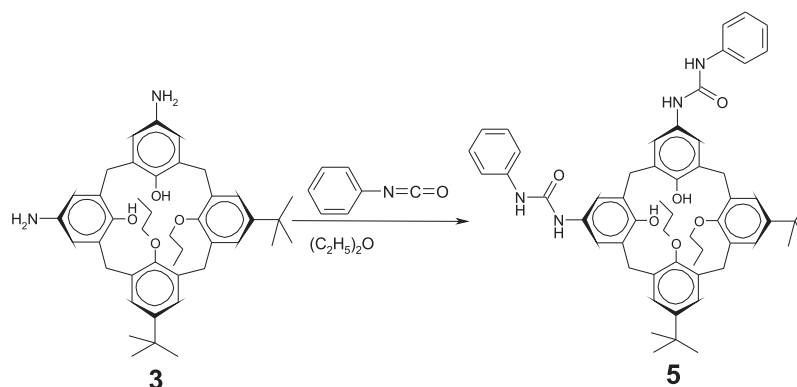


Схема 3

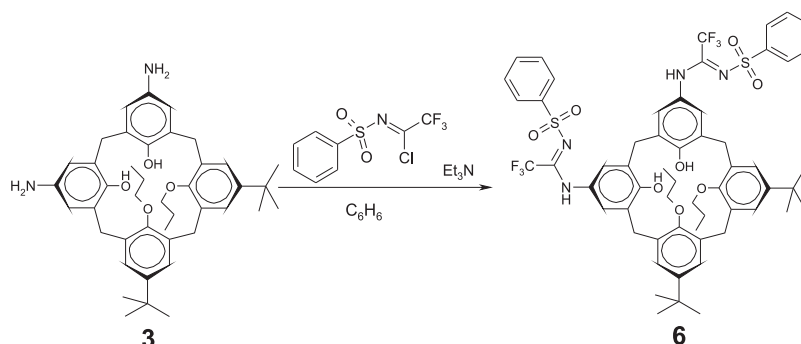


Схема 4

Приєднанням до C=N зв'язків діімінокаліксарену **7** діетилфосфіту в умовах реакції Пудовіка (діетилфосфонат натрію в розчині діетилфосфіту) отримано біс-амінофосфонат **8**. Останній був перетворений на біс-амінофосфонову кислоту **9** послідовною дією надлишку триметилсилілброміду та метанолу. Отримані фосфонові похідні **8** та **9** – це кристалічні речовини жовто-оранжевого кольору.

Просторова будова синтезованих сполук була підтверджена спектрами ^1H ЯМР. Спінова система АВ нееквівалентних аксіальних та екваторіальних протонів метиленових груп ArCH_2Ar однозначно вказує на конформацію конус. Але спектри ПМР 1,2-діамінокаліксарену **3** та синтезованих похідних **4-9** є більш складними, ніж 1,3-дизаміщених аналогів. Це пояснюється C_v -симетрією заміщеного макроциклічного кістяка цих сполук (рис. 1). Так, сигнали місткових CH_2 груп проявляються як 3 пари дублетів (Ha та Ha*, Hb та Hb*, Hc та Hc*, рис. 1, 2) з відносною інтенсивністю 1:2:1. Характеристичним для симетрії C_v є роз-

щеплення сигналів *мета*-протонів ароматичних кілець макроциклічного кістяка. Вони проявляються у вигляді двох пар дублетів з константами щеплення $J_{\text{HH}} \approx 2$ Гц.

Експериментальна частина

^1H -спектри вимірювались на приладі Specord M-80, спектри ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{31}P вимірювались на спектрометрах Gemini VXR-200 та Varian XL-300,

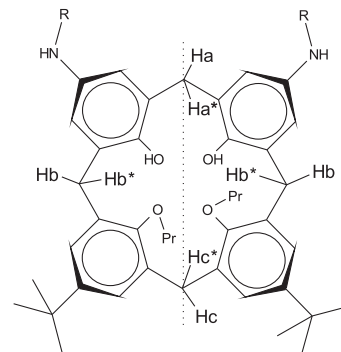


Рис. 1. Площина симетрії та метиленові протони у 1,2-дизаміщених каліксаренах **3-9**.

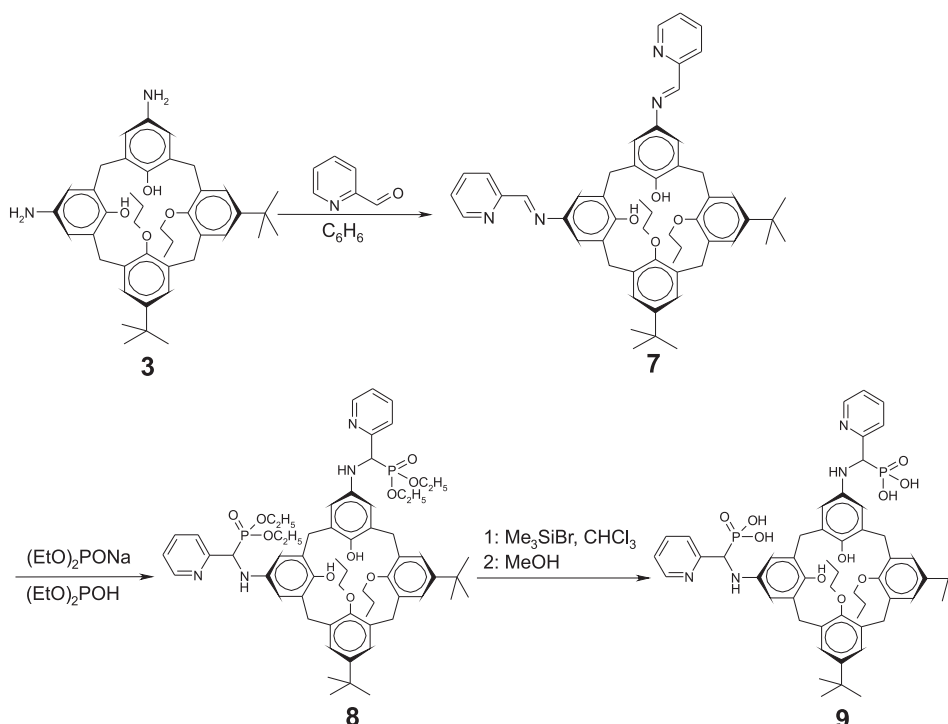


Схема 5

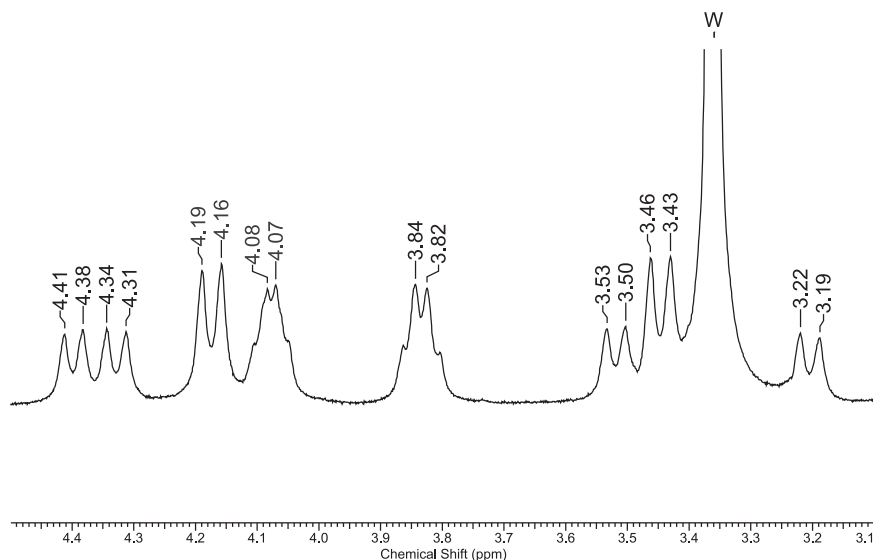


Рис. 2. Спектр ПМР дикарбамідо-каліксарену **5**, ділянка протонів місткових CH_2 груп (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 298 К).

хімічні зсуви сигналів визначали відносно гексаметилдисилоксану та гексафторобензолу (внутрішній стандарт) та 85% фосфорної кислоти (зовнішній стандарт) відповідно. Температури плавлення визначали на приладі Boetius. Аналітичну тонкошарову хроматографію проводили на пластинках із нанесеним силікагелем (Silufol). Всі реакції проводили у сухій атмосфері, використовуючи безводні розчинники. 1,2-Дипропоксикаліксарен **1** синтезували за відомою методикою [11].

5,11-динітро-17,23-ди-трет-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигідрокси-калікс[4]арен 2. До охолодженого (0°C) розчину 1,2-дипропоксикаліксарену **1**, (0,68 ммоль) у сухому хлористому метилені (18 мл) додавали по краплях суміш 65% азотної (1 мл) та оцтової (1 мл) кислот. Розчин набував синьо-чорного кольору. Після зміни кольору реакційної суміші до коричневого її виливали у воду (100 мл), органічний шар відділяли, промивали водою та насиченим водним розчином NaCl (по 20 мл) та сушили впродовж 12 год над сульфатом натрію. Розчинник відганяли у вакуумі при 25°C . До залишку додавали 4 мл метанолу та кип'ятили впродовж 3 год. Після охолодження світло-жовтий порошок продукту **2** відфільтровували та сушили на повітрі. Вихід – 50%. Т.пл. – $302-305^\circ\text{C}$. ЯМР ^1H (CDCl_3 , 299.94 МГц), δ , м.ч.: 1.16 с (18H, t-BuH), 1.17 т ($J = 7.2$ Гц, 6H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 2.14 м (4H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.45 д ($J = 12.5$ Гц, 1H, $\text{ArCH}_{\text{eq}}\text{Ar}$), 3.46 д ($J = 13.1$ Гц, 1H, $\text{ArCH}_{\text{eq}}\text{Ar}$), 3.56 д ($J = 13.7$ Гц, 2H, $\text{ArCH}_{\text{eq}}\text{Ar}$), 3.92 м (2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.15 м (2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.18 д ($J = 13.7$ Гц, 2H, $\text{ArCH}_{\text{ax}}\text{Ar}$), 4.41 д ($J = 12.5$ Гц, 1H, $\text{ArCH}_{\text{ax}}\text{Ar}$), 4.64 д ($J = 13.1$ Гц, 1H, $\text{ArCH}_{\text{ax}}\text{Ar}$), 6.99 д ($J = 2.3$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_2-\text{OPr}$), 7.19 д ($J = 2.3$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_2-\text{OPr}$), 7.96 д ($J = 2.7$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_2-\text{OH}$), 7.99 д ($J = 2.7$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_2-\text{OH}$), 9.69 с (2H, OH). Розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_8$, %: C, 70.96; H, 7.09; N, 3.94. Знайдено, %: C, 71.13; H, 7.14; N, 3.79.

5,11-Діаміно-17,23-ди-трет-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигідрокси-калікс[4]арен 3. До суспензії динітрокаліксарену **2** (1,4 ммоль) в абсолютному етанолі (50 мл) додавали гідразиногідрат (2,9 мл). Реакційну суміш нагрівали при перемішуванні до 70°C та додавали водну суспензію нікелю Ренея (1 г/10 мл, 0,1-0,2 мл). Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні декілька годин до повного розчинення осаду та знебарвлення розчину. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури нікель Ренея відфільтровували крізь шар силікагелю (1-2 см). Розчинник відганяли у вакуумі при 70°C . Для повного видалення води продукт розчиняли у толуолі (20 мл) та відганяли азеотроп у вакуумі при 95°C . Залишок, діамінокаліксарен **3** – це безбарвна кристалічна речовина, яка легко окиснюється на повітрі. Вихід – 90%. Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3 , 299.94 МГц), δ , м.ч.: 1.12 т ($J = 7.5$ Гц, 6H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.19 с (18H, t-Bu), 2.11 м (4H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.12 д ($J = 13.2$ Гц, 1H, $\text{ArCH}_{\text{eq}}\text{Ar}$), 3.15-3.24 уш. с (4H, NH_2), 3.27 д ($J = 12.9$ Гц, 2H, $\text{ArCH}_{\text{eq}}\text{Ar}$), 3.37 д ($J = 12.3$ Гц, 1H, $\text{ArCH}_{\text{eq}}\text{Ar}$), 3.87 м (2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.03 м (2H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 4.27 д ($J = 12.9$ Гц, 2H, $\text{ArCH}_{\text{ax}}\text{Ar}$), 4.35 д ($J = 13.2$ Гц, 1H, $\text{ArCH}_{\text{ax}}\text{Ar}$), 4.45 д ($J = 12.2$ Гц, 1H, $\text{ArCH}_{\text{ax}}\text{Ar}$), 6.35 д ($J = 2.8$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_2-\text{OH}$), 6.38 д ($J = 2.8$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_2-\text{OH}$), 6.95 д ($J = 2.8$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_2-\text{OPr}$), 7.09 д ($J = 2.8$ Гц, 2H, $\text{C}_6\text{H}_2-\text{OPr}$), 8.28 с (2H, OH). ІЧ спектр (KBr , cm^{-1}) $\nu_{\text{NH}} = 3510$, $\nu_{\text{OH}} = 3300$. Розраховано для $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4$, %: C, 77.50; H, 8.36; N, 4.30. Знайдено, %: C, 77.86; H, 8.23; N, 4.02.

5,11-Ди(трифторо)ацетамідо-17,23-ди-трет-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигідроксикалікс[4]арен 4. До розчину діамінокаліксарену (0,9 ммоль) у діетиловому етері (15 мл) при перемішуванні додавали протягом 5 хв розчин трифтороцтового ангідриду (2,1 ммоль) у діетиловому етері (5 мл). Реакційну суміш перемішу-

вали впродовж 18 год. Розчинник відганяли у вакуумі при 50°C. До залишку додавали 15 мл 90% водного метанолу і перемішували протягом 1 год, продукт відфільтрували та промили метанолом (15 мл), сушили на повітрі. Світло-коричнева тверда речовина. Вихід – 40%. Т.пл. – 250-252°C; ЯМР ^1H (CDCl_3 , 299.94 МГц), δ м.ч.: 1.14 т (J = 7.5 Гц, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1.17 с (18H, t-BuH) 2.12 м (4H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.27 д (J = 13.0 Гц, 1H, ArCH_{eq}Ar), 3.41 м (3H, ArCH_{eq}Ar), 3.88 м (2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.07 м (2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.24 д (J = 13.0 Гц, 2H, ArCH_{ax}Ar), 4.42 д (J = 12.5 Гц, 1H, ArCH_{ax}Ar), 4.52 д (J = 13.0 Гц, 1H, ArCH_{ax}Ar), 6.96 д (J = 1.9 Гц, 2H, C₆H₂-OH), 7.13 д (J = 2.1 Гц, 2H, C₆H₂-OPr), 7.15 д (J = 2.1 Гц, 2H, C₆H₂-OPr), 7.30 д (J = 12.5 Гц, 2H, C₆H₂-OH), 7.79 с (2H, NH), 8.95 с (2H, OH). Розраховано для C₄₆H₅₂F₆N₂O₆, %: C, 65.55, H, 6.22, N, 3.22. Знайдено, %: C, 65.60, H, 6.40, N, 3.35.

5,11-Дифенілуреїдо-17,23-ди-трет-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигідроксикалікс[4]арен 5. До суспензії діамінокаліксарену (1,00 ммоль) у діетиловому етері (20 мл), який містив 2 краплі триетиламіну, при перемішуванні додавали по краплях протягом 5 хв розчин ізоціанату (2,05 ммоль) у діетиловому етері (8 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 10 год. Осад каліксарендикарбаміду, що утворився, відфільтрували та промивали етером. Сушили на повітрі. Безбарвна кристалічна речовина. Вихід – 75%. ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{S}=\text{O}$, 299.94 МГц), δ м.ч.: 1.15 т (J = 7.5 Гц, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1.18 с (18H, t-BuH) 2.07 м (4H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.22 д (J = 12.5 Гц, 1H, ArCH_{eq}Ar), 3.46 д (J = 12.9 Гц, 2H, ArCH_{eq}Ar), 3.53 д (J = 12.0 Гц, 1H, ArCH_{eq}Ar), 3.84 м (2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.07 м (2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.16 д (J = 12.5 Гц, 2H, ArCH_{ax}Ar), 4.31 д (J = 12.9 Гц, 1H, ArCH_{ax}Ar), 4.38 д (J = 12.0 Гц, 1H, ArCH_{ax}Ar), 6.93 т (J = 7.0 Гц, 2H, Ph), 7.1 уш. с (6H, C₆H₂-OH, C₆H₂-OPr), 7.24 т (J = 7.5 Гц, 4H, Ph), 7.40 уш. м (6H, C₆H₂-OH, Ph), 8.15 с (2H, OH), 8.48 с (2H, NH), 8.53 с (2H, NH). Розраховано для C₅₆H₆₄N₄O₆, %: C, 75.63, H, 7.27, N, 6.30. Знайдено, %: C, 75.54, H, 7.19, N, 6.31.

5,11-Ди(трифторо)метил(фенілсульфоніліміно)метиламіно-17,23-ди-трет-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигідроксикалікс[4]арен 6. До розчину імідоїлхлориду (2,1 ммоль) у бензолі (15 мл) при перемішуванні додавали протягом 15 хв розчин діамінокаліксарену (1 ммоль) та триетиламіну (2 ммоль) у бензолі (20 мл). Реакційну суміш перемішували на протязі 16 год при кімнатній температурі. Утворений осад дисульфоніламідину та солянокислого триетиламіну відфільтрували. Осад промили бензолом та двічі сумішшю метанол-вода (2:1). Залишок сушили впродовж 3 год на повітрі та 4 год у вакуумі (0,05 мм рт. ст., 90°C). Отримали каліксаренсульфоніламідин у вигляді безбарвної кристалічної речовини.

Вихід – 83,5%. ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{S}=\text{O}$, 299.94 МГц), δ м.ч.: 1.10 т (J = 7.5 Гц, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1.12 с (18H, t-BuH) 2.01 м (4H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 2.94 д (J = 11.0 Гц, 1H, ArCH_{eq}Ar), 3.32 уш.с (2H, ArCH_{eq}Ar), 3.54 д (J = 12.5 Гц, 1H, ArCH_{eq}Ar), 3.82 м (2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.11 уш. с (4H, O-CH₂-CH₂-CH₃, ArCH_{ax}Ar), 4.30 д (J = 12.0 Гц, 2H, ArCH_{ax}Ar), 6.91 уш. с (4H, C₆H₂-OPr), 7.15 уш. с (2H, C₆H₂-OH), 7.40 с (2H, C₆H₂-OH), 7.57 м (6H, SO₂-Ph), 7.85 с (4H, SO₂-Ph), 8.60 уш. с (2H, OH), 11.01 уш. с (2H, NH). Розраховано для C₅₈H₆₂F₆N₄O₈S₂, %: C, 62.13, H, 5.57, N, 5.00, S, 5.72. Знайдено, %: C, 62.01, H, 5.40, N, 4.80, S, 5.92.

5,11-Ди(2-піридилметиліден)аміно-17,23-ди-трет-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигідроксикалікс[4]арен 7. До розчину діамінокаліксарену 3 (1 ммоль) у бензолі (20 мл) додавали альдегід (2,2 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили над молекулярними ситами 4Å, 8-12 Mesh впродовж 15 год. Після охолодження молекулярні сита відокремлювали, розчинник відганяли у вакуумі при 90°C. Залишок перемішували впродовж 3 год у киплячому гексані (10 мл) і продукт 7, жовто-оранжеву тверду речовину, відфільтровували з гарячого розчину. Сушили на повітрі. Вихід – 72%. Т.пл. – 260°C (розкл.). ЯМР ^1H (CDCl_3 , 299.94 МГц), δ м.ч.: 0.85 т (J = 6.5 Гц, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 1.15 с (18H, t-Bu) 2.14 м (4H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.41 д (J = 13.0 Гц, 1H, ArCH_{eq}Ar), 3.43 д (J = 12.6 Гц, 1H, ArCH_{eq}Ar), 3.46 д (J = 13.0 Гц, 2H, ArCH_{eq}Ar), 3.91 м (2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.11 м (2H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 4.31 д (J = 13.0 Гц, 2H, ArCH_{ax}Ar), 4.47 д (J = 13.0 Гц, 1H, ArCH_{ax}Ar), 4.50 д (J = 12.6 Гц, 1H, ArCH_{ax}Ar), 6.99 д (J = 2.3 Гц, 2H, C₆H₂-OPr), 7.10 д (J = 2.4 Гц, 2H, C₆H₂-OH), 7.11 д (J = 2.3 Гц, 2H, C₆H₂-OPr), 7.11 д (J = 2.4 Гц, 2H, C₆H₂-OH), 7.22 и 7.69 два м (4H 4,5-Pyr), 8.11 д (J = 8.0 Гц, 2H, 3-Pyr) 8.55 с (2H N=CH), 8.60 д (J = 4.6 Гц, 2H, 6-Pyr), 9.07 с (2H, OH). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹) $\nu_{\text{C=N}}$ =1575, ν_{OH} = 3290. Розраховано для C₅₄H₆₀N₄O₄, %: C 78.23; H 7.29; N 6.76. Знайдено, %: C 78.13; H 7.14; N 6.78.

5,11-Ди(діетоксифосфорил-2-піридилметил)аміно-17,23-ди-трет-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигідроксикалікс[4]арен 8. До діетилфосфіту (5 мл) додавали натрій (1,30 ммоль), після його розчинення додавали каліксаренімін 7 (0,12 ммоль). Розчин залишали при кімнатній температурі на 18 год, його колір ставав блідо-оранжевим, при цьому з'являлась незначна кількість безбарвного осаду. Реакційну суміш виливали у воду (230 мл). Для коагуляції осаду при перемішуванні додавали триетиламін до стійкого в часі рН 8-9 та залишали на 8-12 год при 5°C. Безбарвний осад відфільтровували та сушили на повітрі. Вихід – 55%. Т.пл. – 118-122°C. (RR+SS+RS+SR – стереоізомерні форми) ЯМР ^1H (CDCl_3 , 299.94 МГц), δ м.ч.: 0.80-1.17 м (18H, P-O-CH₂-CH₃, O-CH₂-CH₂-CH₃),

1.07 с, 1.08 с, 1.15 с та 1.17 с (18H, t-Bu), 2.05 м (4H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 2.98-3.31 три м (4H, ArCH_{eq}Ar), 3.78-4.27 три м (15H, P-O-CH₂-CH₃, O-CH₂-CH₂-CH₃, ArCH_{ax}Ar), 4.39 д (J = 13.2 Гц, 1H, ArCH_{ax}Ar), 4.73-4.89 чотири д (J = 21.6-22.4 Гц, 2H CH-P), 6.11 д (J = 2.6 Гц), 6.16 д (J = 2.4 Гц) та 6.30-6.37 м (4H, C₆H₂-OH), 6.75 д (J = 1.9 Гц), 6.91 м та 7.00-7.06 м (4H, C₆H₂-OPr), 7.15, 7.46, 7.59 три м (6 H, 3,4,5-Pyr) 8.19, 8.29, 8.35 та 8.36 чотири с (2H, OH), 8.61 уш. д (2H, 6-Pyr). ЯМР ³¹P, (CDCl₃, 80.95 МГц) δ, м.д.: 22.1 м. ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹) ν_{P=O} 965, ν_{C-O-P} 1027, 1056, ν_{P=O} 1240, ν_{OH} 3330, ν_{NH} 3475. Розраховано для C₆₂H₈₂N₄O₁₀P₂, %: C, 67.37, H, 7.48, N, 5.07, P, 5.60. Знайдено, %: C, 67.85, H, 7.53, N, 4.89, P, 5.79.

5,11-Ди(фосфоно-2-піридилметил)аміно-17, 23-ди-трет-бутил-25,26-дипропокси-27,28-дигідроксикалікс[4]арен 9. До розчину амінофосфонату **8** (0,1 ммоль) у хлороформі (5 мл) додавали свіжоперегнаний триметилсилілбромід (2 ммоль) і залишали на 48 год. Реакційна суміш набуває яскравого оранжево-червоного кольору. Розчинник та надлишок реагенту відганяли у вакуумі при 70°C, склоподібний залишок витримували у вакуумі (0,05 мм рт. ст., 20°C) впродовж 3 год та розчиняли в метанолі (10 мл). Через 4 год розчинник відганяли у вакуумі при 80°C. Отримували жовто-коричневу тверду речовину. Вихід – 60%. Т.пл. – 108°C. (RR+SS+RS+SR стереоізомерні форми) ЯМР ¹H (CD₃OD, 299.94 МГц), δ, м.ч.:

1.60-1.80 м (24H, t-Bu, O-CH₂-CH₂-CH₃), 2.46-2.69 м (4H, O-CH₂-CH₂-CH₃), 3.72-4.09 м (4H, ArCH_{eq}Ar), 4.37-4.86 м (8H, O-CH₂-CH₂-CH₃, ArCH_{ax}Ar), 5.97-6.13 м (2H, CH-P), 6.85-9.26 п'ять м (16H, C₆H₂-OH, C₆H₂-OPr, Pyr). ЯМР ³¹P, (CD₃OD, 80,95 МГц) δ, м.д.: 12.96 м. ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹) ν_{P=O} 978, ν_{C-O-P} 1028, 1070, ν_{P=O} 12605, ν_{NH,OH} 3330, (широка), ν_{NH,OH} 3505 (широка). Розраховано для C₅₄H₆₆N₄O₁₀P₂, %: C, 65.31, H, 6.70, N, 5.64, P, 6.24. Знайдено, %: C, 66.23, H, 6.94, N, 5.12, P, 5.96.

Висновки

Іпсо-нітруванням легкодоступного 25,26-дипропокси-трет-бутилкаліксарену та відновленням отриманої динітропохідної синтезовано новий каліксареновий синтон з проксимальним розташуванням двох аміногруп на верхньому вінці макроциклу. Поряд із 1,3-діамінокаліксаренами та тетраамінокаліксаренами отриманий 1,2-діамінокаліксарен відкриває широкі можливості по дизайну макроциклів модифікованих різноманітними азотовмісними фармакоформними групами та пошуку взаємозв'язків будова-активність. Реакціями діамінокаліксарену з трифторооцтовим ангідридом, фенілізоціанатом, N-сульфонілімідоїдхлоридом та 2-формілпіридином отримано його діамідо-, дикарбамідо-, дисульфоніламідино- та діімінопохідні. На основі діімінокаліксарену синтезовано каліксарен-біс-амінофосфонат та амінофосфонову кислоту.

Література

1. Rodik R.V., Boyko V.I., Kalchenko V.I. // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16 (13). – P. 1630-1655.
2. Baldini L., Casnati A., Sansone F., Ungaro R. // *Chem. Soc. Rev.* – 2007. – Vol. 36. – P. 254-266.
3. Dordea R., Brisach F., Haddaoui J. et al. // *Supramolecular Chem.* – 2010. – Vol. 22. – P. 347-357.
4. Zhou H., Wang D., Baldini L. et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4. – P. 2376-2386.
5. Rodik R.V., Boyko V.I., Danylyuk O.B. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46. – P. 7459-7466.
6. Лабінтцева Р.Д., Слінченко Н.М., Веклич Т.О. та ін. // *Укр. біохім. журн.* – 2007. – Т. 79, №3. – С. 44-54.
7. Frish L., Sansone F., Casnati A. et al. // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65. – P. 5026-5030.
8. Lalor R., DiGesso J.L., Mueller A., Matthews S.E. // *Chem. Commun.* – 2007. – P. 4907-4909.
9. Sansone F., Dudic M., Donofrio G. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – Vol. 128. – P. 14528-14535.
10. Van Wageningen A.M.A., Snip E., Verboom W. et al. // *Liebigs Ann. Recueil.* – 1997. – P. 2235-2245.
11. Boyko V.I., Podoprigrorina A.A., Yakovenko A.V. et al. // *J. Incl. Phenom.* – 2004. – Vol. 50. – P. 193-197.
12. Веклич Т.О., Костерін С.О., Родік Р.В. та ін. // *Укр. біохім. журн.* – 2006. – Т. 78. – С. 70-86.
13. Mogk O., Bohmer V., Vogt W. // *Tetrahedron.* – 1996. – Vol. 52. – P. 8489-8496.

Надійшла до редакції 10.04.2012 р.