

ДИХЛОРОСФАТЫ ОКТА-2-ГИДРОКСИЭТИЛИРОВАННЫХ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНОВ – ПРЕКУРСОРЫ В СИНТЕЗЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ФОСФАТОВ И АМИДОФОСФАТОВ НА ПЛАТФОРМЕ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНА

© 2021 г. Э. М. Гибадуллина^{а,*}, А. Д. Мухаметьянова^б, А. Р. Каюпов^а,
М. А. Пудовик^а, А. Р. Бурилов^а

^а Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

^б Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, 420015 Россия

*e-mail: elmirak_1978@mail.ru

Поступило в Редакцию 26 июля 2021 г.

После доработки 26 июля 2021 г.

Принято к печати 19 августа 2021 г.

Взаимодействие кремнийорганических производных окта-2-гидроксиэтилированных каликс[4]резорцинов с оксихлоридом фосфора и последующий гидролиз полученных хлорангидридов кислот фосфора позволяет синтезировать новые водорастворимые каликс[4]резорцины с восемью фрагментами фосфорной кислоты на верхнем «ободке» молекулы. Синтезированные производные с дихлорфосфатными группами на каликсареновой платформе – удобные прекурсоры для синтеза соответствующих амидов.

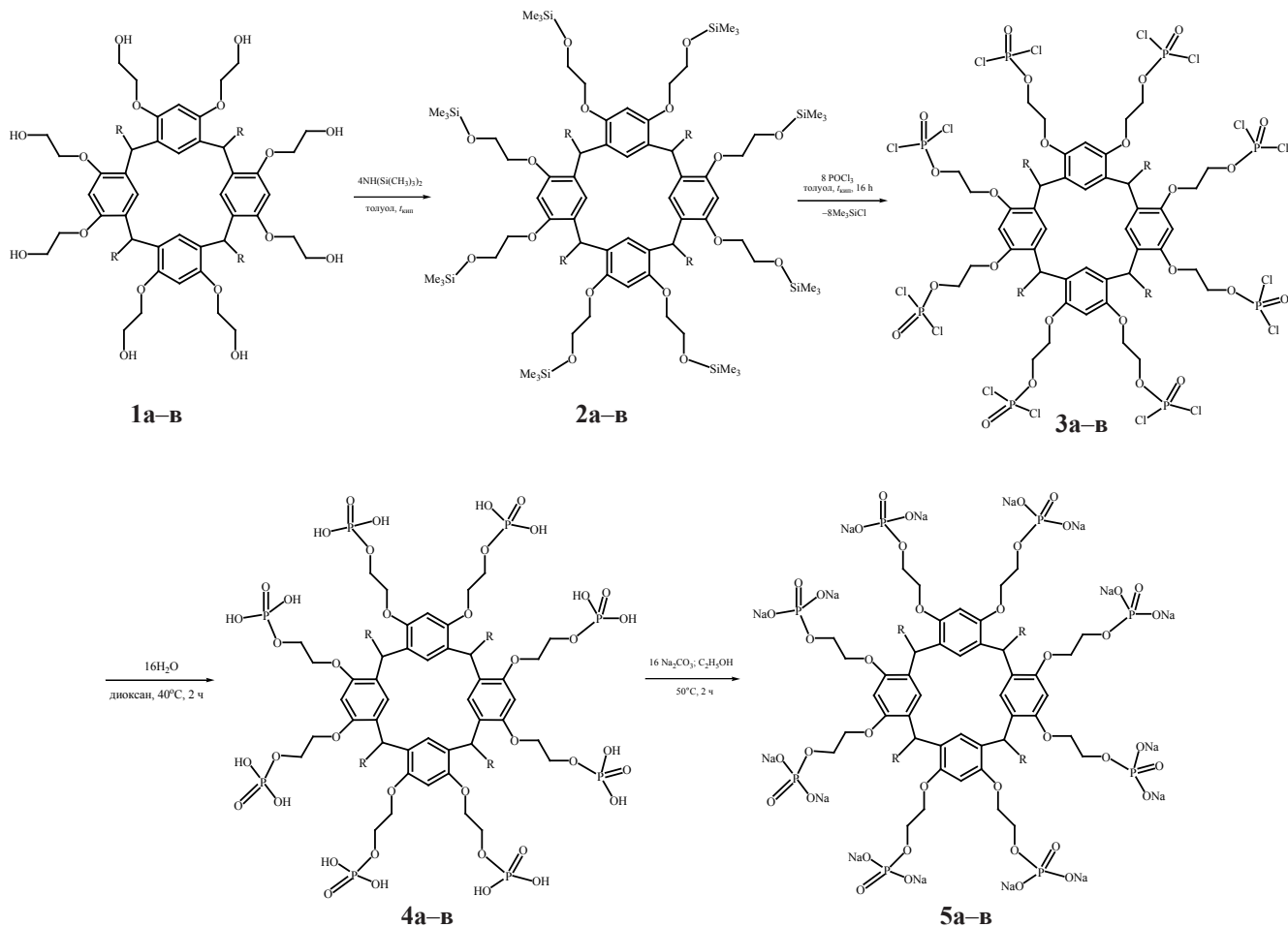
Ключевые слова: фосфорилирование, водорастворимый каликс[4]резорцин, фосфаты каликс[4]резорцина

DOI: 10.31857/S0044460X21100176

Водорастворимые макроциклические соединения, обладающие молекулярной полостью, широко применяются при создании супрамолекулярных амфифильных систем [1–6], самоорганизующихся в четко определенные наноструктуры в воде, которые нашли применение в сенсорах [7, 8], органических и неорганических материалах [6, 9, 10], системах доставки лекарств [1, 11, 12]. Сложные эфиры фосфорной кислоты – важные промежуточные звенья в метаболизме углеводов, в образовании нуклеотидов и их сборке в РНК и ДНК, играют ключевую роль в процессах передачи сигналов в клетке. Внутри клетки фосфатная группа обычно служит регулируемой уходящей группой [13, 14]. Соединения фосфора предоставляют широкие

возможности для разработки лекарств, способных проходить через биологические мембраны. Макроциклические соединения с фосфатными и фосфонатными фрагментами предложены в качестве систем доставки лекарственных препаратов [12, 15, 16]. Амфифильные каликс[4]арены разработаны в качестве миметиков фосфолипидов [16, 17]. Каликс[4]арены и тиакаликс[4]арены, модифицированные различными производными фосфоновых кислот, ингибируют глутатион-S-трансферазу, АТФазы гладкомышечных клеток, полимеризацию фибрина, представляют собой класс не ковалентных ингибиторов нуклеокапсида с противовирусной активностью [18–21]. В связи с этим синтез водорастворимых соединений с

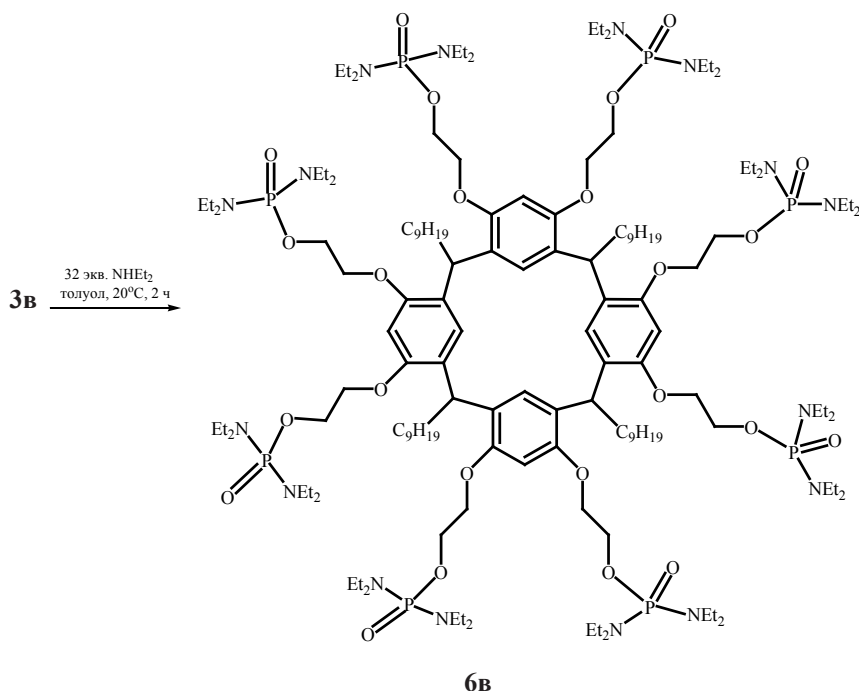
Схема 1.



фосфорными группами, имплантированными на каликсареновую матрицу, – актуальная задача. Ранее были синтезированы новые амфифильные каликс[4]резорцины **1a–в**, оксиэтилированные по верхнему ободу и алкилированные по нижнему ободу молекулы [22]. Данные соединения способны регулировать поверхностную активность и каталитический эффект систем при варьировании длины алкильных заместителей на нижнем ободу. Благодаря низкому порогу концентрации агрегативной активности и настраиваемой морфологии каликс[4]резорцины **1a–в** имеют дополнительные преимущества по сравнению с другими строительными блоками и могут выступать в качестве систем доставки лекарственных средств.

Нами предложен синтез водорастворимых фосфорсодержащих макроциклов с гибкой периферийной цепью на основе гидроксиэтилированных каликс[4]резорцинов с длинноцепочечными алкильными заместителями на нижнем ободу. Первоначально в синтезе фосфорзамещенных каликс[4]резорцинов был использован так называемый хлорангидридный метод, который предполагает введение в реакцию третичных аминов. Однако при взаимодействии гидроксиэтилированного каликс[4]резорцина с оксихлоридом фосфора в присутствии триэтиламина происходит гидролиз продуктов реакции при их выделении, продукт реакции выделяется только в смеси с солянокислым триэтиламином. Поэтому возникла необходимость

Схема 2.



разработать альтернативный метод синтеза фосфорпроизводных без участия основания. Один из подходов к синтезу таких соединений основан на реакциях фосфорилирования соответствующих кремнийорганических эфиров галогенидами фосфора. Силилирование окта(2-гидроксиэтил)замещенных каликс[4]резорцинов **1a–в** с длинноцепочечными алкильными заместителями на нижнем ободе проводили в избытке гексаметилдисилазана при нагревании в безводном толуоле. Взаимодействие каликс[4]резорцинов **2a–в** с оксихлоридом фосфора происходило по классической схеме с выделением триметилхлорсилана и образованием с высокими выходами соединений **3a–в** с восемью остатками дихлорфосфата (схема 1). Соединения такого типа предполагают много возможностей для дальнейшей функционализации верхнего обода каликс[4]резорцинов.

Гидролиз соединений **3a–в** приводит к образованию соответствующих водорастворимых производных фосфорной кислоты **4a–в**. Из-за сильной ассоциации полученных кислот в воде сигналы в спектрах ЯМР имеют уширенный характер. Для уменьшения межмолекулярной ассоциации нами

были синтезированы натриевые соли **5a–в** при действии на кислоты **4a–в** карбоната натрия в этаноле (схема 1). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C становятся более информативными. Несмотря на уширенный характер сигналов в спектрах ЯМР ^1H соединений **5a–в** можно наблюдать соответствующие сигналы каликсаренового остова и оксиэтильных фрагментов. Более информативны спектры ЯМР ^{13}C .

Для улучшения активности многих лекарственных препаратов применяется стратегия синтеза фосфорамидных пролекарств [14, 23]. На примере соединения **3b** мы изучили возможность введения амидных групп к остаткам фосфорной кислоты на каликсареновой платформе (схема 2). Амид **6b** получен с выходом 75% при взаимодействии хлорангидрида **3b** с диэтиламином при комнатной температуре в безводном толуоле.

Структура и состав синтезированных соединений установлены на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF/TOF) и элементного анализа.

Таким образом, впервые разработан синтез водорастворимых производных фосфорной кислоты на платформе окта(2-гидроксиэтил)замещенных

каликс[4]резорцинов с использованием соответствующих окта(2-дихлорфосфорилоксиэтокси)-производных каликс[4]резорцина. Полученные соединения – хорошие прекурсоры для синтеза макроциклических амидов фосфора.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{31}P записывали на спектрометре Bruker MSL-400 (400.13 и 161.94 МГц соответственно) при 303 К. Спектры ЯМР ^{13}C снимали на приборе Bruker Avance-600 с рабочей частотой 150 МГц относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. ИК спектры регистрировали на спектрометре Bruker Vector-22 в интервале волновых чисел 4000–400 см^{-1} в таблетках KBr. Масс-спектры (MALDI) регистрировали на масс-спектрометре UltraFlex III TOF/TOF в линейном режиме, в качестве матрицы использовали *n*-нитроанилин. Элементный анализ выполняли на приборе Carlo-Erba марки EA 1108.

Синтез гидроксиэтилированных каликс[4]резорцинов **1a–в** проведен по методике [22].

Общая методика синтеза соединений 2a–в. К раствору 1 ммоль октакис(2-гидроксиэтил)замещенного каликс[4]резорцина **1a–в** в 5 мл безводного толуола при постоянном перемешивании в атмосфере аргона при 40–50°C добавляли по каплям 3-кратный избыток свежеперегнанного гексаметилдисилазана. Реакционную массу выдерживали при кипячении 24 (**2a**) или 8 ч (**2б, в**). Растворитель и избыток гексаметилдисилазана удаляли в вакууме, продукт реакции промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (2 ч, 20°C, 1 мм рт. ст.). Маслообразные соединения **2a–в** хорошо растворимы в полярных органических растворителях.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-триметилсилилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетрапентилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9-,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецен (2a). Выход 1.64 г (97%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1611, 1583 (аром.), 842 (Si–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.17 с [72H, Si(CH_3)₃], 0.88 т (12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 1.32 м [24H, (CH_2)₃], 1.83 м (8H, CH_2), 3.80–3.88 уш. м (32H, OCH_2CH_2), 4.51 т (4H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 10.8 Гц), 6.37 с (4H, H_{Ar}), 6.62 с (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: –0.20 к [Si(CH_3)₃, $^1J_{\text{CH}}$ 118.1 Гц], 14.18 к (CH_3 , $^1J_{\text{CH}}$ 123.0 Гц), 22.65 т (CH_2 , $^1J_{\text{CH}}$

125.0 Гц), 27.61 т (CH_2 , $^1J_{\text{CH}}$ 125.0 Гц), 32.12 т (CH_2 , $^1J_{\text{CH}}$ 125.0 Гц), 34.83 т (CH_2 , $^1J_{\text{CH}}$ 125.0 Гц), 35.76 д ($\text{CHC}_5\text{H}_{11}$, $^1J_{\text{CH}}$ 130.0 Гц), 61.45 т (CH_2OSi , $^1J_{\text{CH}}$ 140.0 Гц), 69.83 т (ArOCH_2 , $^1J_{\text{CH}}$ 142.0 Гц), 100.12 д (CH_{Ar} , $^1J_{\text{CH}}$ 150.0 Гц), 125.15 (C_{Ar}), 126.01 д (CH_{Ar} , $^1J_{\text{CH}}$ 150.0 Гц), 154.51 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 1720.99 [$M + \text{Na}$]⁺, 1736.68 [$M + \text{K}$]⁺. Найдено, %: C 62.24; H 9.39; Si 13.17. $\text{C}_{88}\text{H}_{160}\text{O}_{16}\text{Si}_8$. Вычислено, %: C 62.21; H 9.49; Si 13.23.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-триметилсилилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетрагептилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9-,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецен (2б). Выход 1.71 г (95%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610, 1584 (аром.), 842 (Si–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.15 с [72H, Si(CH_3)₃], 0.90 т (12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 1.35 м [40H, (CH_2)₅], 1.85 м (8H, CH_2), 3.72–3.85 уш. м (32H, OCH_2CH_2), 4.55 т (4H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 10.7 Гц), 6.39 с (4H, H_{Ar}), 6.65 с (4H, H_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 1833.11 [$M + \text{Na}$]⁺, 1849.01 [$M + \text{K}$]⁺. Найдено, %: C 63.54; H 9.72; Si 12.37. $\text{C}_{96}\text{H}_{176}\text{O}_{16}\text{Si}_8$. Вычислено, %: C 63.66; H 9.80; Si 12.41.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-триметилсилилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетранонилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9-,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецен (2в). Выход 1.86 г (97%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1611, 1583 (аром.), 842 (Si–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.12 с [72H, Si(CH_3)₃], 0.87 т (12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 1.28 м [24H, (CH_2)₇], 1.88 м (8H, CH_2), 3.76–3.83 уш. м (32H, OCH_2CH_2), 4.53 т (4H, CH, $^3J_{\text{HH}}$ 10.8 Гц), 6.35 с (4H, H_{Ar}), 6.64 с (4H, H_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 1945.24 [$M + \text{Na}$]⁺, 1961.05 [$M + \text{K}$]⁺. Найдено, %: C 64.67; H 9.89; Si 11.47. $\text{C}_{104}\text{H}_{192}\text{O}_{16}\text{Si}_8$. Вычислено, %: C 64.95; H 10.06; Si 11.68.

Общая методика синтеза соединений 3a–в. К раствору 1.0 ммоль соединения **2a–в** в 4 мл безводного толуола при перемешивании в атмосфере аргона медленно добавляли 2-кратный избыток оксихлорида фосфора в 2 мл безводного толуола. Реакционную смесь кипятили 16 ч. Растворитель и триметилхлорсилан удаляли в вакууме, продукт реакции промывали 3 раза пентаном и сушили в вакууме (3 ч, 20°C, 1 мм рт. ст.). Маслообразные соединения **3a–в** хорошо растворимы в полярных органических растворителях.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-дихлорфосфорилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетрапентилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецен (3а). Выход 1.97 г (96%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1611, 1584 (аром.), 1295 (P=O), 583 (P-Cl). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.82 т (12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 1.27 м [24H, $(\text{CH}_2)_3$], 1.81 м (8H, CH_2), 3.80–3.88 уш. м (32H, OCH_2CH_2), 4.51 т (4H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 10.8 Гц), 6.37 с (4H, H_{Ar}), 6.62 с (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.59 к (CH_3 , $^1J_{\text{CH}}$ 123.9 Гц), 22.12 т (CH_2 , $^1J_{\text{CH}}$ 126.1 Гц), 27.36 т (CH_2 , $^1J_{\text{CH}}$ 124.3 Гц), 31.64 т (CH_2 , $^1J_{\text{CH}}$ 125.3 Гц), 34.1 т (CH_2 , $^1J_{\text{CH}}$ 126.1 Гц), 35.17 д ($\text{CNC}_5\text{H}_{11}$, $^1J_{\text{CH}}$ 130.4 Гц), 66.63 т (ArOCH_2 , $^1J_{\text{CH}}$ 146.4 Гц), 69.84 т (CH_2OP , $^1J_{\text{CH}}$ 151.1 Гц), 99.44 д (CH_{Ar} , $^1J_{\text{CH}}$ 150.2 Гц), 126.09 с (C_{Ar}), 128.92 д (CH_{Ar} , $^1J_{\text{CH}}$ 154.8 Гц), 153.72 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{O}$). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 7.01 м. д. Масс-спектр, m/z : 2078.80 [$M + \text{Na}$] $^+$, 2094.68 [$M + \text{K}$] $^+$. Найдено, %: С 37.25; Н 4.01; Cl 27.48; P 11.95. $\text{C}_{64}\text{H}_{88}\text{Cl}_{16}\text{O}_{24}\text{P}_8$. Вычислено, %: С 37.38; Н 4.31; Cl 27.58; P 12.05.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-дихлорфосфорилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетрапентилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецен (3б). Выход 2.05 г (95%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610, 1583 (аром.), 1289 (P=O), 586 (P-Cl). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.85 т (12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 1.25 м [40H, $(\text{CH}_2)_5$], 1.76 м (8H, CH_2), 3.78–3.86 уш. м (32H, OCH_2CH_2), 4.54 т (4H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 10.7 Гц), 6.41 с (4H, H_{Ar}), 6.65 с (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 7.15 м. д. Масс-спектр, m/z : 2191.01 [$M + \text{Na}$] $^+$, 2207.18 [$M + \text{K}$] $^+$. Найдено, %: С 39.25; Н 4.71; Cl 26.08; P 11.25. $\text{C}_{72}\text{H}_{104}\text{Cl}_{16}\text{O}_{24}\text{P}_8$. Вычислено, %: С 39.88; Н 4.83; Cl 26.16; P 11.43.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-дихлорфосфорилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетранонилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецен (3в). Выход 2.18 г (96%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1608, 1582 (аром.), 1293 (P=O), 590 (P-Cl). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.88 т (12H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц), 1.29 м [56H, $(\text{CH}_2)_7$], 1.83 м (8H, CH_2), 3.80–3.86 уш. м (32H, OCH_2CH_2), 4.53 т (4H, CH , $^3J_{\text{HH}}$ 10.6 Гц), 6.42 с (4H, H_{Ar}), 6.67 с (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 7.12 м. д. Масс-спектр, m/z : 2303.10

[$M + \text{Na}$] $^+$, 2319.26 [$M + \text{K}$] $^+$ Найдено, %: С 41.96; Н 5.01; Cl 24.68; P 10.65. $\text{C}_{80}\text{H}_{120}\text{Cl}_{16}\text{O}_{24}\text{P}_8$. Вычислено, %: С 42.13; Н 5.30; Cl 24.87; P 10.86.

Общая методика синтеза соединений 4а–в. К раствору 1.0 ммоль соединения 3а–в в 10 мл абсолютного диоксана добавляли 6 мл воды. Полученную смесь нагревали до 40°C и выдерживали 2 ч. Удаляли растворитель, остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (3 ч, 20°C, 1 мм рт. ст.). Получены серые, низкоплавкие вещества, легко растворимые в воде и практически не растворимые в органических растворителях.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-дигидрокси фосфорилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетрапентилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецен (4а). Выход 1.67 г (95%), т. пл. 30–32°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3428 ш, 2345 (P=O), 1610, 1584 (аром.), 1265 (P=O). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O): δ_{P} –0.63 м. д. Найдено, %: С 43.26; Н 5.61; P 14.02. $\text{C}_{64}\text{H}_{104}\text{O}_{40}\text{P}_8$. Вычислено, %: С 43.64; Н 5.95; P 14.07.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-дигидрокси фосфорилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетрапентилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецен (4б). Выход 1.73 г (93%), т. пл. 35–37°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3428 ш, 2345 (P=O), 1602, 1582 (аром.), 1243 (P=O). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O): δ_{P} –0.65 м. д. Найдено, %: С 45.92; Н 6.31; P 13.11. $\text{C}_{72}\text{H}_{120}\text{O}_{40}\text{P}_8$. Вычислено, %: С 46.16; Н 6.46; P 13.23.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-дигидрокси фосфорилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетранонилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецен (4в). Выход 1.86 г (94%), т. пл. 37–38°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3428 ш, 2345 (P=O), 1607, 1583 (аром.), 1243 (P=O). Спектр ЯМР ^{31}P (D_2O), δ , м. д.: –0.67. Найдено, %: С 48.12; Н 6.31, P 12.41. $\text{C}_{80}\text{H}_{136}\text{O}_{40}\text{P}_8$. Вычислено, %: С 48.39; Н 6.90, P 12.48.

Общая методика синтеза натриевых солей 5а–в. К раствору 1.0 ммоль соединения 4а–в в 10 мл этанола добавляли 17.5 ммоль Na_2CO_3 . Реакционную массу нагревали до 50°C и выдерживали 2 ч. Удаляли растворитель, остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме (3 ч, 20°C, 1 мм рт. ст.). Полученные соединения – высокоплавкие кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-диоксифосфорилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетрапентилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецена натриевая соль (5а). Выход 1.78 г (85%), т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1604, 1594 (аром.), 1293 (P=O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д.: 0.68 уш. с (12H, CH₃), 1.18 м [24H, (CH₂)₃], 1.71 м (8H, CH₂), 3.72–4.18 уш. м (32H, OCH₂CH₂), 4.40 уш. с (4H, CH), 6.67 уш. м (8H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ , м. д.: 13.94 к (CH₃, ¹J_{CH} 124.7 Гц), 22.17 т (CH₂, ¹J_{CH} 126.2 Гц), 27.13 т (CH₂, ¹J_{CH} 125.4 Гц), 32.12 т (CH₂, ¹J_{CH} 123.6 Гц), 34.82 т (CH₂, ¹J_{CH} 125.4 Гц), 35.43 д (HCC₅H₁₁, ¹J_{CH} 128.0 Гц), 62.79 т (ArOCH₂, ¹J_{CH} 144.2 Гц), 70.47 т (CH₂OR, ¹J_{CH} 149.7 Гц), 103.00 д (CH_{Ar}, ¹J_{CH} 150.2 Гц), 125.91 (C_{Ar}), 128.10 д (CH_{Ar}, ¹J_{CH} 153.32 Гц), 154.87 (C_{Ar}O). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O): δ _P 6.35 м. д. Найдено, %: C 36.09; H 4.08; Na 17.38; P 11.66. C₆₄H₈₈Na₁₆O₄₀P₈. Вычислено, %: C 36.38; H 4.20; Na 17.41; P 11.73.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-диоксифосфорилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетрагептилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецена натриевая соль (5б). Выход 2.0 г (80%), т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1604, 1594 (аром.), 1295 (P=O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д.: 0.57 уш. с (12H, CH₃), 1.01 м [40H, (CH₂)₅], 1.53 м (8H, CH₂), 3.60–4.05 уш. м (32H, OCH₂CH₂), 4.33 уш. с (4H, CH), 6.50 уш. м (4H, H_{Ar}), 7.15 (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ , м. д.: 13.30 к (CH₃, ¹J_{CH} 126.8 Гц), 21.74 т (CH₂, ¹J_{CH} 126.4 Гц), 26.89 т (CH₂, ¹J_{CH} 125.4 Гц), 28.23 т (CH₂, ¹J_{CH} 126.3 Гц), 28.50 т (CH₂, ¹J_{CH} 125.7 Гц), 29.39 т (CH₂, ¹J_{CH} 123.8 Гц), 31.18 т (CH₂, ¹J_{CH} 127.3 Гц), 34.54 д (HCC₇H₁₅, ¹J_{CH} 128.6 Гц), 62.25 т (CH₂OR, ¹J_{CH} 146.8 Гц), 69.91 т (ArOCH₂, ¹J_{CH} 140.2 Гц), 103.00 д (CH_{Ar}, ¹J_{CH} 152.1 Гц), 126.02 (C_{Ar}), 126.80 д (CH_{Ar}, ¹J_{CH} 153.3 Гц), 154.84 (C_{Ar}O). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O): δ _P 6.45 м. д. Найдено, %: C 36.09; H 4.08; Na 17.38; P 11.66. C₆₄H₈₈Na₁₆O₄₀P₈. Вычислено, %: C 36.38; H 4.20; Na 17.41; P 11.73.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис(2-диоксифосфорилоксиэтокси)-2,8,14,20-тетранонилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецена натриевая соль (5в). Выход 1.93 г (83%), т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1608, 1584 (C_{Ar}),

1291 (P=O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д.: 0.70 уш. с (12H, CH₃), 1.11 м [56H, (CH₂)₇], 1.60 м (8H, CH₂), 3.70–4.12 уш. м (32H, OCH₂CH₂), 4.41 уш. с (4H, CH), 6.57 уш. м (4H, H_{Ar}), 7.21 (4H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ , м. д.: 14.12 к (CH₃, ¹J_{CH} 124.3 Гц), 22.64 т (CH₂, ¹J_{CH} 125.3 Гц), 27.77 т (CH₂, ¹J_{CH} 123.2 Гц), 29.24 т (CH₂, ¹J_{CH} 122.8 Гц), 29.45 т (CH₂, ¹J_{CH} 128.6 Гц), 29.84 т (CH₂, ¹J_{CH} 124.6 Гц), 30.32 т (CH₂, ¹J_{CH} 128.6 Гц), 31.99 т (CH₂, ¹J_{CH} 126.4 Гц), 35.29 т (CH₂, ¹J_{CH} 119.9 Гц), 35.61 д (HCC₉H₁₉, ¹J_{CH} 124.9 Гц), 63.09 т (CH₂OR, ¹J_{CH} 144.9 Гц), 70.70 т (ArOCH₂, ¹J_{CH} 143.9 Гц), 102.00 д (CH_{Ar}, ¹J_{CH} 148.3 Гц), 126.12 (C_{Ar}), 128.57 д (CH_{Ar}, ¹J_{CH} 145.7 Гц), 155.16 (C_{Ar}O). Спектр ЯМР ³¹P (D₂O): δ _P 6.38 м. д. Найдено, %: C 43.96; H 5.01; Na 15.67; P 10.40. C₈₀H₁₂₀Na₁₆O₂₄P₈. Вычислено, %: C 41.11; H 5.17; Na 15.74; P 10.60.

4,6,10,12,16,18,22,24-Октакис[2-бис(Н,Н-диэтиламино)фосфорилоксиэтокси]-2,8,14,20-тетранонилпентацикло[19.3.1.1^{3,7}.1^{9,13}.1^{15,19}]октакоза-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додецен (6в). К раствору 1.0 ммоль соединения **3в** в 6 мл безводного толуола при перемешивании в атмосфере аргона добавляли по каплям 36.5 ммоль диэтиламина в 2 мл толуола. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 2 ч. Полученный осадок солянокислого диэтиламина отфильтровывали, из фильтрата удаляли растворитель. Остаток промывали дистиллированной водой (2×2 мл) и диэтиловым эфиром, продукт сушили в вакууме (3 ч, 20°C, 1 мм рт. ст.). Выход 2.15 г (75%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1604, 1593 (аром.), 1295 (P=O), 954 (P–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.62 уш. с (12H, CH₃), 0.87 м (96H, NCH₂CH₃), 1.00 м [56H, (CH₂)₇], 1.58 м (8H, CH₂), 2.82 м (16H, NCH₂CH₃), 3.86–4.05 уш. м (32H, OCH₂CH₂), 4.28 уш. с (4H, CH), 6.12 с (4H, H^A), 6.97 с (4H, H^B). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 13.80 к (NCH₂CH₃, ¹J_{CH} 125.8 Гц), 14.06 к (CH₃, ¹J_{CH} 126.2 Гц), 22.42 т (CH₂, ¹J_{CH} 125.1 Гц), 28.10 т (CH₂, ¹J_{CH} 122.9 Гц), 29.24 т (CH₂, ¹J_{CH} 124.7 Гц), 29.84 т (CH₂, ¹J_{CH} 124.3 Гц), 29.93 т (CH₂, ¹J_{CH} 128.4 Гц), 30.32 т (CH₂, ¹J_{CH} 128.0 Гц), 31.82 т (CH₂, ¹J_{CH} 127.4 Гц), 34.47 т (CH₂, ¹J_{CH} 126.5 Гц), 35.39 д (C¹, ¹J_{CH} 133.9 Гц), 39.37 т (NCH₂CH₃, ¹J_{CH} 136.4 Гц), 62.85 т (ArOCH₂, ¹J_{CH} 146.7 Гц), 68.21 т (CH₂OR, ¹J_{CH} 143.8 Гц), 100.07 д (C⁷, ¹J_{CH} 147.3 Гц), 126.05 д (C⁴, ¹J_{CH} 152.2 Гц), 127.08 (C^{2,6}), 154.55 (C^{3,5}).

Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 17.25 м. д. Масс-спектр, m/z : 2889.90 [$M + \text{Na}$] $^+$, 2905.68 [$M + \text{K}$] $^+$, Найдено, %: С 59.97; Н 9.53; N 7.76; P 8.62. $\text{C}_{144}\text{H}_{280}\text{N}_{16}\text{O}_{24}\text{P}_8$. Вычислено, %: С 60.31; Н 9.84; N 7.82; P 8.64.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гибадуллина Эльмира Мингалеевна, ORCID.
<https://orcid.org/0000-0003-2938-7352>

Бурилов Александр Романович, ORCID. <https://orcid.org/0000-0003-2938-7352>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Спектро-аналитическому центру Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» за проведенные исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hua Y., Lan C., Chenxi H., Shengbo L., Zhichao P., Yuchao L. // *Int. J. Nanomedicine*. 2020. Vol. 15. P. 5873. doi 10.2147/ijn.s255637
2. *Supramolecular Amphiphiles* / Ed. X. Zhang. Croydon: Royal Society of Chemistry, 2017. P. 171. doi 10.1039/9781788010566
3. Thota B.N.S., Urner L.H., Haag R. // *Chem. Rev.* 2016. Vol. 116. P. 2079. doi 10.1021/acs.chemrev.5b00417
4. Zhou Y., Jie K., Yao Y. // *New J. Chem.* 2017. Vol. 41. P. 916. doi 10.1039/C6NJ03026B
5. Bussolati R., Carrieri P., Secchi A., Arduini A., Credi A., Semeraro M. Fontana A. // *Org. Biomol. Chem.* 2013. Vol. 11. P. 5944. doi 10.1039/c3ob40739j
6. Zhu H., Shanguan L., Shi B., Yu G., Huang F. // *Mater. Chem. Front.* 2018. Vol. 2. P. 2152. doi 10.1039/C8QM00314A
7. Ji X., Yao Y., Li J., Yan X., Huang F. // *J. Am. Chem. Soc.* 2013. Vol. 135. P. 74. doi 10.1021/ja3108559
8. Shaban A., Eddaif L. // *Electroanalysis*. 2021. Vol. 33. P. 336. doi 10.1002/elan.202060331
9. Cretu C., Maiuolo L., Lombardo D., Szerb E.I., Calandra P. // *J. Nanomaterials*. 2020. Article ID 5395048. doi 10.1155/2020/5395048
10. Yu G., Jie K., Huang F. // *Chem. Rev.* 2015. Vol. 115. P. 7240. doi 10.1021/cr5005315
11. Shah M.R., Ali I., Ali H.S., El-Haj B.M., Imran M. *Pat. US 10751285 B1* (2020).
12. Zheng Z., Geng W.-C., Xu Z., Guo D.-S. // *Isr. J. Chem.* 2019. Vol. 59. P.913. doi 10.1002/ijch.201900032
13. Elliott T.S., Slowey A., Yulin Yeb Y., Conway S.J. // *Med. Chem. Commun.* 2012. Vol. 3. P. 735. doi 10.1039/c2md20079a
14. Wiemer A.J., Wiemer D.F. // *Top Curr. Chem.* 2015. Vol. 360. P. 115. doi 10.1007/128_2014_561
15. Tian H.-W., Liu Y.-C., Guo D.-S. // *Mater. Chem. Front.* 2020. Vol. 4. P. 46. doi 10.1039/c9qm00489k
16. James E., Eggers P.K., Harvey A.R., Dunlop S.A., Fitzgerald M., Stubbs K.A., Raston C.L. // *Org. Biomol. Chem.* 2013. Vol. 11. P. 6108. doi 10.1039/c3ob41178h
17. Fujii S., Nishina K., Yamada S., Mochizuki S., Ohta N., Takahara A., Sakurai K. // *Soft Matter*. 2014. Vol. 10. P. 8216. doi 10.1039/c4sm01355g
18. Lugovskoy E.V., Gritsenko P.G., Koshel T.A., Koliesnik I.O., Cherenok S.O., Kalchenko O.I., Kalchenko V.I., Komisarenko S.V. // *FEBS J.* 2011. Vol. 278. P. 1244. doi 10.1111/j.1742-4658.2011.08045.x
19. Vovk A.I., Kalchenko V.I., Cherenok S.A., Kukhar V.P., Muzychka O.V., Lozynsky M.O. // *Org. Biomol. Chem.* 2004. Vol. 2. N 21. P. 3162. doi 10.1039/B409526J.
20. Trush V.V., Kharchenko S.G., Tanchuk V.Y., Kalchenko V.I., Vovk A.I. // *Org. Biomol. Chem.* 2015. Vol. 13. P. 8803. doi 10.1039/c5ob01247c
21. Humbert N., Kovalenko L., Saladini F., Giannini A., Pires M., Botzanowski T., Cherenok S., Boudier C., Sharma K.K., Real E., Zaporozhets O.A., Cianferani S., Seguin-Devaux C., Poggialini F., Botta M., Zazzi M., Kalchenko V.I., Mori M., Mely Y. // *ACS Infect. Dis.* 2020. Vol. 6. P. 687. doi 10.1021/acsinfecdis.9b00290
22. Pashirova T.N., Gibadullina E.M., Burilov A.R., Kashapov R.R., Zhiltsova E.P., Syakaev V.V., Habicher W.D., Rummeli M.H., Latypov Sh.K., Zakharova L.Ya., Kononov A.I. // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4. P. 9912. doi 10.1039/C3RA46146G
23. McGuigan C., Bourdin C., Derudas M., Hamon N., Hingsinger K., Kandil S., Madela K., Meneghesso S., Pertusati F, Serpi M., Slusarczyk M., Chamberlain S., Kolykhalov A., Vernachio J., Vanpouille C., Introini A., Margolis L., Balzarini J. // *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 70. P. 326. doi 10.1016/j.ejmech.2013.09.047

Octakis(2-hydroxyethylated) Calix[4]resorcinarenes Phosphorochloridates As Precursors in Production of Water-Soluble Calix[4]resorcinarene and Phosphoramidates

E. M. Gibadullina^{a,*}, A. D. Mukhamet'yanova^b, A. R. Kaupov^a,
M. A. Pudovik^a, and A. R. Burilov^a

^a*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center
"Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", Kazan, 420088 Russia*

^b*Kazan National Research Technological University, Kazan, 420015 Russia*

*e-mail: elmirak_1978@mail.ru

Received July 26, 2021; revised July 26, 2021; accepted August 19, 2021

The reactions of organosilicon derivatives of octa-2-hydroxyethylated calix[4]resorcinarenes with phosphoryl trichloride and the subsequent hydrolysis of the resulting phosphorochloridates provides new water-soluble calix[4]resorcinarenes containing eight phosphorus acid fragments. It was shown that phosphorodichloridates derivatives on a calixarene platform are convenient precursors for the synthesis of phosphoramidates.

Keywords: phosphorylation, water-soluble calix[4]resorcinarene, phosphates, phosphorochloridate, phosphoramidate