

## ХІМІЯ ТІАКАЛІКС[4]АРЕНІВ

А.Б.Драпайло, О.В.Касьян, В.І.Кальченко

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

*Ключові слова:* супрамолекулярна хімія; тіакаліксарени; комплексоутворення; біологічна активність

*Огляд присвячений досягненням у галузі хімії тіакалікс[4]аренів – макроциклічних сполук чашоподібної будови. Представлені методи синтезу та функціоналізації тіакалікс[4]аренів, а також їх супрамолекулярні властивості. Проаналізовано стереохімічні особливості і комплексоутворення отриманих сполук з катіонами металів та органічними молекулами.*

### CHEMISTRY OF THIALICALIX[4]ARENES

A.B.Drapaylo, O.V.Kasyan, V.I.Kalchenko

*The review is devoted to achievements in the chemistry of thiacalix[4]arenes – cup-shaped macrocyclic compounds. The methods of synthesis, chemical modification, as well as supramolecular properties of thiacalix[4]arenes are presented. Stereochemical peculiarities and complexation of the thiacalixarenes with metal cations and organic molecules have been analysed.*

### ХИМИЯ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВ

А.Б.Драпайло, О.В.Касьян, В.І.Кальченко

*Обзор посвящен достижениям в области химии тиакаликс[4]аренов – макроциклических соединений чашеобразного строения. Представлены методы синтеза и функционализации тиакаликс[4]аренов, а также их супрамолекулярные свойства. Проанализированы стереохимические особенности и комплексообразование полученных соединений с катионами металлов и органическими соединениями.*

Калікс[n]арени – макроциклічні сполуки, які отримують конденсацією п-алкілфенолів з формальдегідом у присутності гідроксидів металів, завдяки унікальній просторовій будові привертають особливу увагу як об'єкти супрамолекулярної хімії [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Здатність каліксаренів до хімічної трансформації поряд з можливістю зміни просторової будови макроциклічного кістяка робить їх перспективними з точки зору побудови нових молекул-рецепторів з заданою формою та властивостями. З літератури відомо багато прикладів використання калікс[n]аренів як молекулярних матриць для синтезу складних молекулярних рецепторів та комплексоутворювачів [8, 9, 10, 11].

Заміна метиленових містків у структурі калікс[n]аренів на гетероатомні фрагменти (S, SO, SO<sub>2</sub>, Si(R)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub> та CH<sub>2</sub>-N(R)-CH<sub>2</sub>) приводить до отримання гетероциклічних аналогів калікс[n]аренів [12, 13]. Завдяки варіації розміру молекулярної порожнини та можливості додаткової функціоналізації гетероатомних містків вони використовуються для дизайну комплексоутворювачів катіонів металів та органічних молекул.

У даному огляді проаналізовані методи синтезу, просторова будова, хімічні трансформації та

комплексоутворюючі властивості тіакаліксаренів. Огляд містить також результати власних досліджень авторів.

### 1. Синтез і структура тіакалікс[4]аренів

Серед гетерокаліксаренів лише тіакалікс[4]арени є препаративно доступними на теперішній час. Історично першим методом синтезу тіакаліксарену **1** була реакція тетракіс-*трет*-бутил(гідроксифеніл)трисульфиду **A** з дихлоридом сірки. Вихід тіакаліксарену **1** при цьому складає лише 4% (схема 1.1) [14].

Серію тіакалікс[4]аренів **E-G**, які містять від одного до трьох атомів сірки в складі макроциклу, синтезовано внутрішньомолекулярною кислотною конденсацією гідроксиметильних похідних тетраарилсульфідів **B-D** (схема 1.2) [15].

У 1997 р. Міяно (S. Miyano) [16] була описана проста одностадійна процедура отримання *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **1** конденсацією п-*трет*-бутилфенолу з сіркою в диметиловому етері тетраетиленгліколю за присутності гідроксиду натрію при 230°C (схема 1.3). Катіон натрію виступає як темплат при формуванні макроциклу. Серед побічних продуктів реакції, окрім складної суміші сірковмісних фенольних олігомерів, були за-

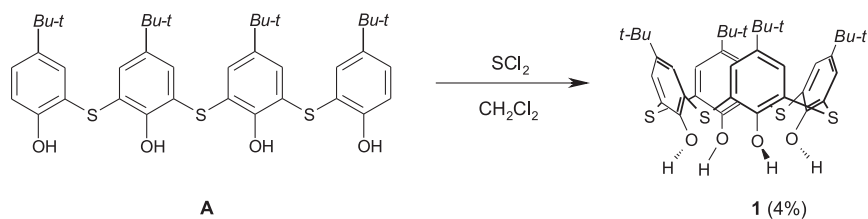


Схема 1.1

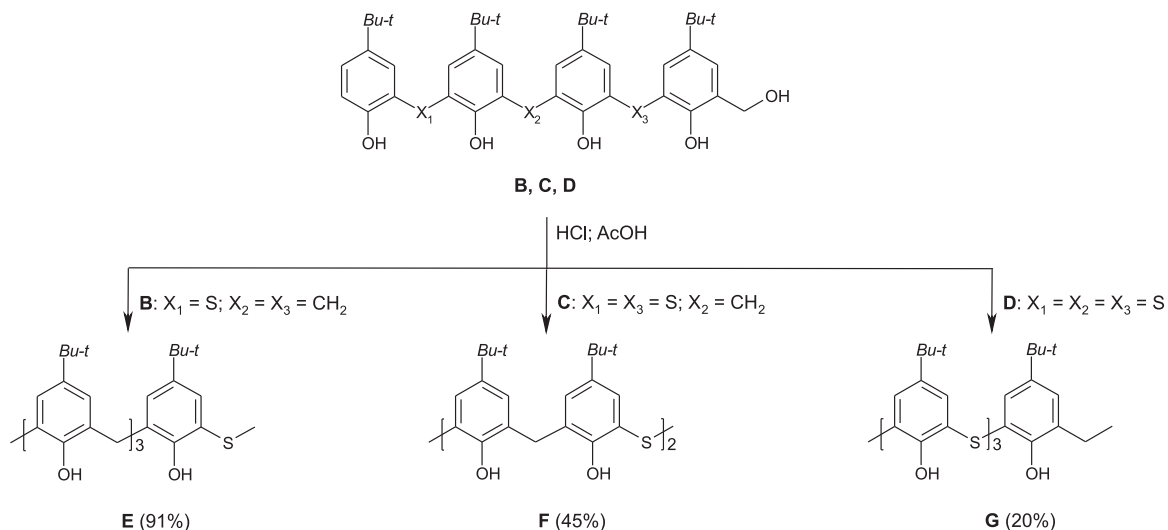


Схема 1.2

фіксовані також слідові кількості *трет*-бутилтіакалікс[5]арену та *трет*-бутилтіакалікс[6]арену.

Аналогічно одностадійним синтезом з відповідних *n*-заміщених фенолів з виходом 14-28% були отримані тіакаліксарени, що містять у *n*-положенні фенільну [17], 1-адамантильну [18] та *трет*-октильну групи [19].

Використання в даному синтезі диарилсульфіду при 200°C в дифеніловому етері дозволило отримати *трет*-бутилтіакаліксарен **1** з виходом 83%, а також відповідні гекса(*трет*-бутил)тіакалікс[6]-арен – **2** та окта(*трет*-бутил)тіакалікс[8]арен – **3** з виходами 4-5% (схема 1.4) [20].

Тіакалікс[4]арен **4** з вільними *пара*-положеннями фенольних фрагментів відкриває широкі можливості функціоналізації молекули як по нижньому, так і по верхньому вінцю макроциклу. Він був отриманий реакцією *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **1** з  $AlCl_3$  з виходом 87% (схема 1.5) [21]. Контролюючи співвідношення  $1:AlCl_3$ , ми також отримали моно-, 1,2-ди-та 1,2,3-три-*трет*-бутилтіакалікс[4]арени [22].

Згідно з даними рентгеноструктурного аналізу тіакаліксарен **1** існує в конформації конус (група симетрії  $C_4$ ), стабілізованій системою внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між гід-

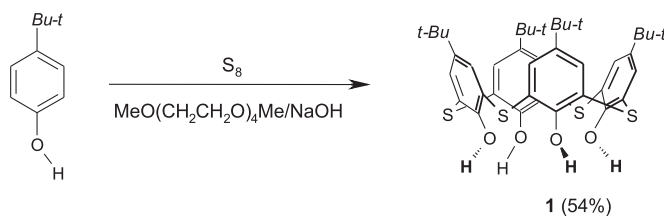


Схема 1.3

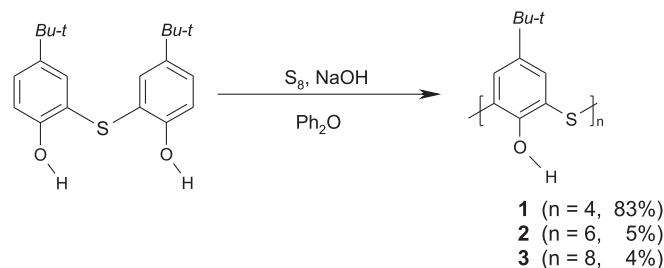


Схема 1.4

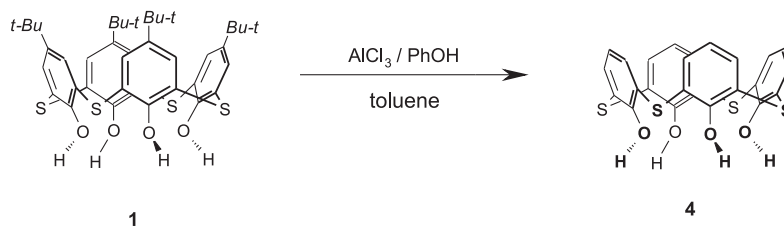


Схема 1.5

роксильними групами на нижньому вінці макроциклу. Розміри молекули тіакалікс[4]арену дещо більші порівняно з класичним калікс[4]ареном (відстані між сусідніми та протилежними містками складають 5.50 Å, 7.80 Å та 5.10 Å, 7.20 Å, відповідно) [23].

Тіакалікс[4]арен **4** за даними рентгеноструктурних досліджень у твердому стані існує в конформації *конус* та кристалізується у вигляді гексагональної кристалічної системи з групою симетрії  $P6_3/m$  [23]. Середня відстань між сусідніми атомами сірки складає 5.50 Å, відстань між сусідніми атомами кисню – 2.60 Å, що свідчить про наявність водневих зв'язків  $OH \cdots O$ .

Тіакалікс[4]арени подібно до класичних калікс[4]аренів можуть мати декілька конформацій макроциклічного кістяка: *конус*, *1,3-альтернат*, *1,2-альтернат*, *частковий конус* (рис. 1).

## 2. Функціональні похідні тіакалікс[4]арену

Розроблено ряд способів функціоналізації верхнього та нижнього вінців тіакалікс[4]арену [24, 25, 26, 27]. Найбільш дослідженими є алкілювання [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34] та ацилювання [35, 36] гідроксильних груп нижнього вінця сполук **1** та **4**. Серед методів модифікації верхнього вінця описані *inco*-сульфування тіакаліксарену **1** [37], бромовання [38], нітрування [39, 40] та азосполучення тіакаліксарену **4** [41, 42]. Існує також кіль-

ка робіт, присвячених подальшим перетворенням отриманих функціональних похідних [34, 36, 37].

### 2.1. Функціоналізація нижнього вінця тіакалікс[4]арену

Важливою проблемою функціоналізації тіакаліксаренів є розробка регіо- та стереоселективних методів, які можуть вести до утворення індивідуальних сполук у певній конформації. В більшості випадків ефект «заморожування» конформації досягається шляхом введення достатньо об'ємних замісників на нижній вінець макроциклу [29, 30, 43].

#### 2.1.1. Алкілювання нижнього вінця тіакалікс[4]арену

Найбільш дослідженими є реакції тетраалкілювання тетрагідрокситіакаліксаренів **1**, **4** [29], описані також моно- та діалкілювання. Реакція тіакаліксаренів **1** та **4** з алкілгалогенідами за присутності основи зазвичай приводить до тетразаміщених похідних з добрими виходами. У випадку реакції **4** з MeI отримано серію моно-, ди-, три- і тетразаміщених похідних, які були розділені хроматографічним методом [44].

##### 2.1.1.1. Моноалкілювання

Варіюванням умов алкілювання сполуки **4** дещицлбромідом був отриманий монодецилокситіакалікс[4]арен **5** з виходом 60% (схема 2.1) [45]. Склад та будову отриманої сполуки встановлено за допомогою спектроскопії ЯМР, мас-спект-

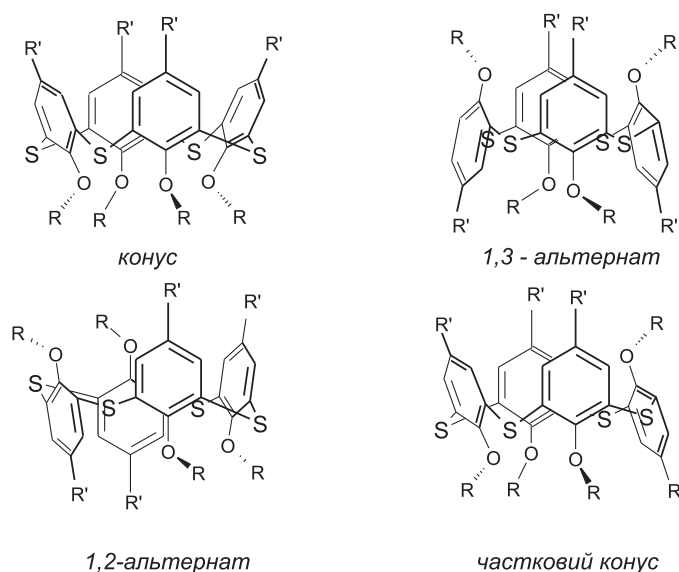


Рис. 1. Основні конформації макроциклічного кістяка тіакалікс[4]арену.

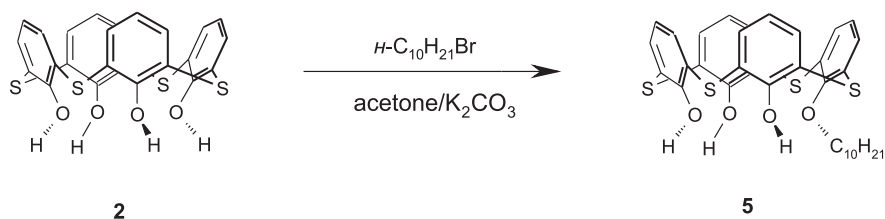


Схема 2.1

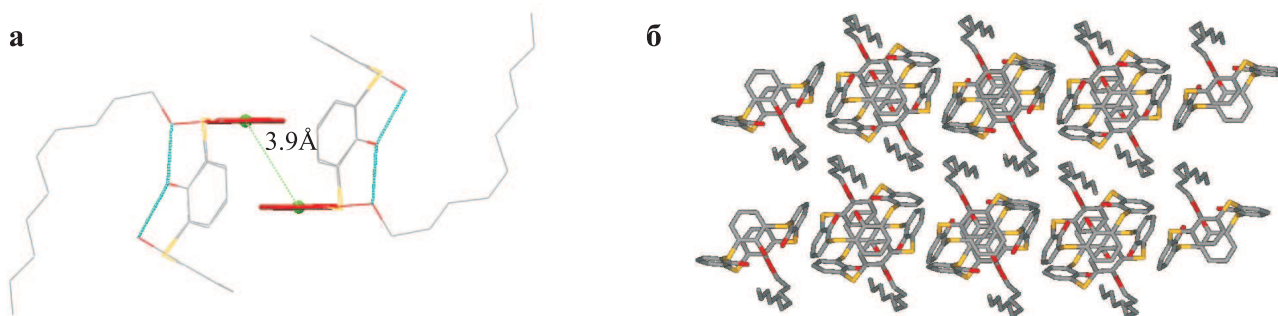


Рис. 2. Молекулярна структура тіакаліксарену **5** в елементарній комірниці (а); упаковка молекул тіакаліксарену **5** в кристалі (б).

роскопії, елементного аналізу та рентгеноструктурних досліджень (рис. 2).

Система водневих зв'язків на нижньому вінці макроциклу **5** (відстані між атомами кисню складають 2.82-2.93 Å) стабілізує конформацію *сплощений конус*. За рахунок самовклучення молекули тіакалікс[4]арену **5** утворюють димери, стабілізовані  $\pi \cdots \pi$  взаємодіями між алкільованими ароматичними кільцями макроциклу (рис. 2а). У кристалі молекули **5** формують шарові структури, скріплені міжмолекулярними  $\pi \cdots \pi$  та  $\text{C-H} \cdots \pi$  взаємодіями. Відстань між шарами складає 12.20 Å (рис. 2б) [45].

Моноалкілюванням тіакаліксарену **1** гумою Мерріфілда було отримано сполуку **6**, в якій молекули тіакаліксарену зв'язані ковалентними зв'язками з полімерним ланцюжком (схема 2.2) [46]. Отриманий продукт містить 0,4 ммоль тіакаліксарену на 1 г полімеру.

#### 2.1.1.2. Діалкілювання

За допомогою реакції Міцунобу, використовуючи систему діетилазодикарбоксилат/трифенілфосфін, вдалось провести регіоселективне дистальне алкілювання тіакалікс[4]арену **1** (схема 2.3).

Реакція зупиняється на стадії дизаміщення і три- або тетраетери не утворюються [47].

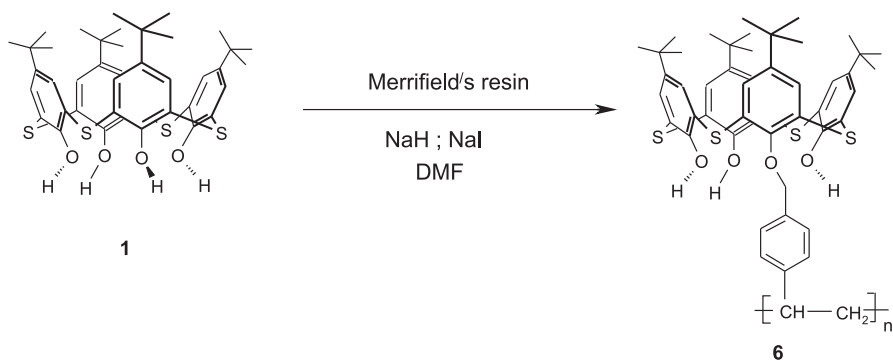


Схема 2.2

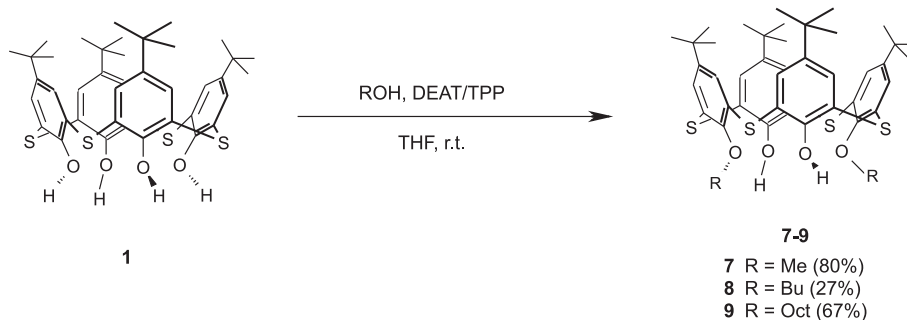


Схема 2.3

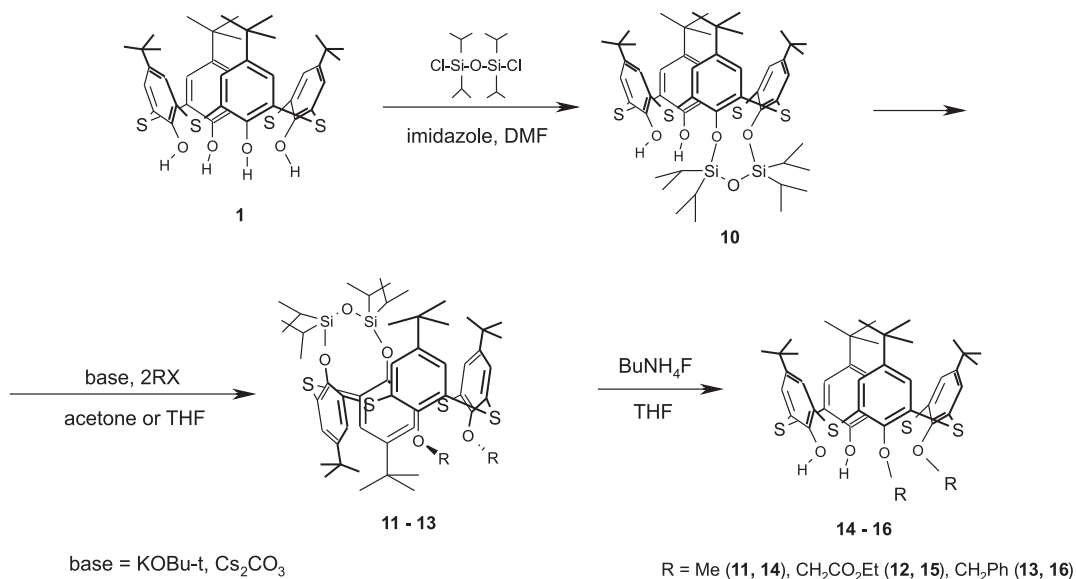


Схема 2.4

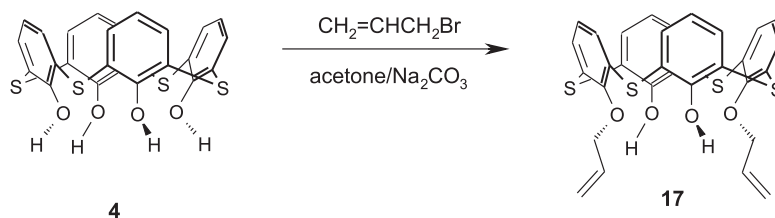


Схема 2.5

Отримання проксимально діалкільованих тіакаліксаренів можливе через проміжне використання дисилоксанових похідних [48]. Взаємодія тіакалікс[4]арену **1** з 1,3-дихлоро-1,1,3,3-тетраізопропілдисилоксаном приводить з добрим виходом до утворення сполуки **10** з проксимальним силоксановим мостиком. Обробка **10** алкілгалогенідом у присутності основи дає діалкільовані продукти **11-13** в конформації *1,2-альтернат*. Подальше зняття силільного захисту взаємодією з тетрабутиламонійфторидом з кількісним виходом приводить до відновлення конформації *конус* у сполуках **14-16** (схема 2.4).

Реакція тіакалікс[4]арену **4** з алілбромідом в киплячому ацетоні за присутності карбонату натрію приводить до 1,3-діалілоксипохідного **17** з виходом 46% (схема 2.5) [49].

У кристалічному стані 1,3-діалілокситіакалікс[4]арен **17** існує в конформації *сплющений конус* (рис. 3).

### 2.1.1.3. Тетраалкілювання

Реакція гідрокситіакаліксаренів **1, 4** з надлишком алкілгалогенідів у присутності карбонатів калію або цезію приводить до тетраалкільованих тіакаліксаренів **18-27** (схема 2.6), які в кристалічному стані в більшості випадків були охарактеризовані як *1,3-альтернати* [29, 50, 51].

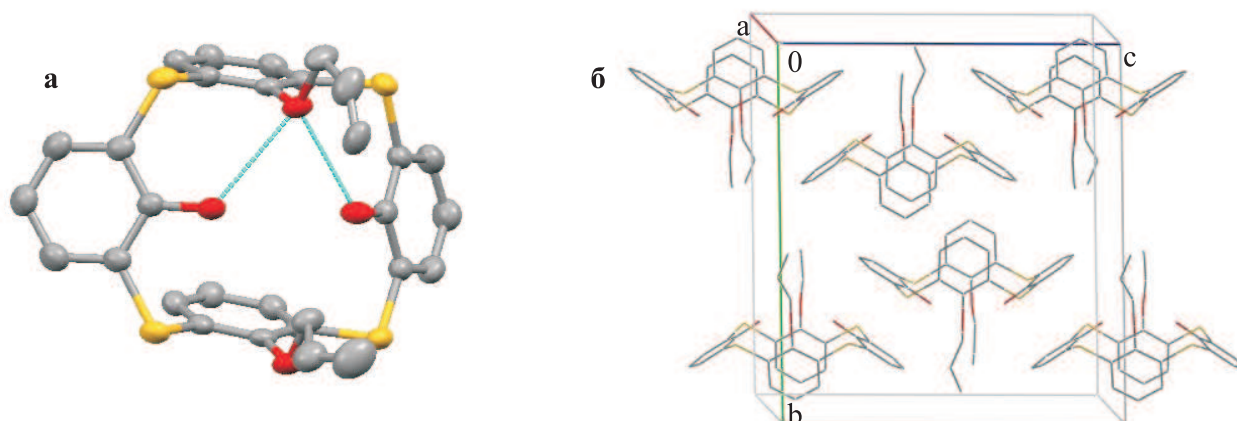


Рис. 3. Молекулярна структура 1,3-діалілокситіакалікс[4]арену **7** (а); кристалічна упаковка (б).

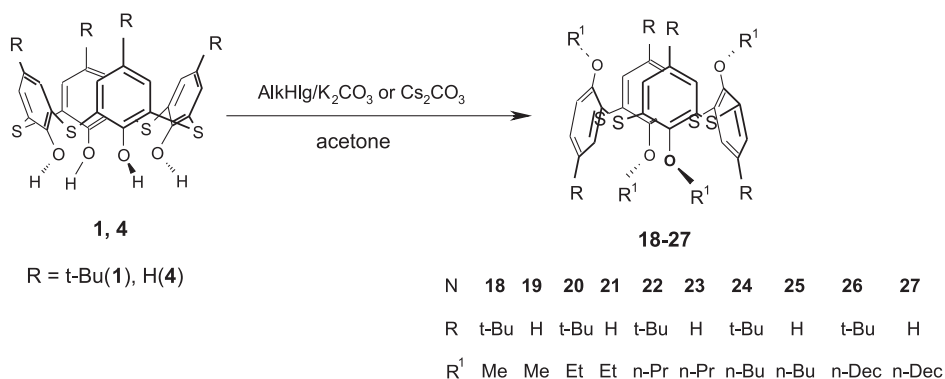


Схема 2.6

Як показано на прикладі *трет*-бутилтетрадезокситіакаліксарену **26** (рис. 4) конформація 1,3-альтернат стабілізована внутрішньомолекулярними СН $\cdots$ п взаємодіями між алкільними замісниками та ароматичними кільцями макроциклічного кістяка. Кристалічна ґратка сполуки **26** являє собою сукупність неперервних молекулярних каналів, що формуються завдяки системі міжмолекулярних СН $\cdots$ п взаємодій між трет-бутильними групами та ароматичними кільцями сусідніх молекул [45].

Тетраетокситіакаліксарен **21** у розчині Cl<sub>2</sub>CDCDCl<sub>2</sub> при 303 К існує у динамічній рівновазі *конус:частковий конус:1,2-альтернат:1,3-альтернат* у співвідношенні 17:55:2:26. Для порівняння класичний тетраетокси-*трет*-бутилкаліксарен у розчині знає конформаційних перетворень лише при температурі  $> 403$  К, а співвідношення конформерів після охолодження до 298 К становить 7:47:43:3, відповідно [25, 52]. При нагріванні тетрапропокси-тіакаліксарену **23** (*1,3-альтернат*) в Cl<sub>2</sub>CDCDCl<sub>2</sub> до 120°C спостерігається поя-

ва всіх чотирьох конформерів, ідентифікованих методами <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопії. Класичний тетрапропоксикаліксарен є конформаційно стійким в цих умовах. В той же час *n*-бутильні групи є достатньо об'ємними для «замороження» кістяка тіакалік[4]арену [43].

У тетрапропокси-тіакаліксарені **23** поряд з конформаційними перетвореннями *конус – частковий конус – 1,2-альтернат – 1,3-альтернат* ( $\Delta G^\ddagger = 20\text{-}23$  ккал/моль) спостерігається динамічний процес взаємопереходу *сплощений конус – сплющений конус* (рис. 5). Енергетичний бар'єр цього перетворення  $\Delta G^\ddagger = 11.3\text{-}13.8$  ккал/моль (табл. 1) є дещо вищим від бар'єру подібного процесу в класичному тетрапропоксикаліксарені ( $\Delta G^\ddagger = 8\text{-}10$  ккал/моль). Температурні дослідження сполуки **23** показали, що величина  $\Delta G^\ddagger$  даного переходу залежить від природи розчинника (табл. 1) [25].

Досить несподівані результати були отримані при постадійному алкілюванні нижнього вінця тіакаліксаренів. Двостадійний процес (діалкілювання / діалкілювання) дає можливість отримувати

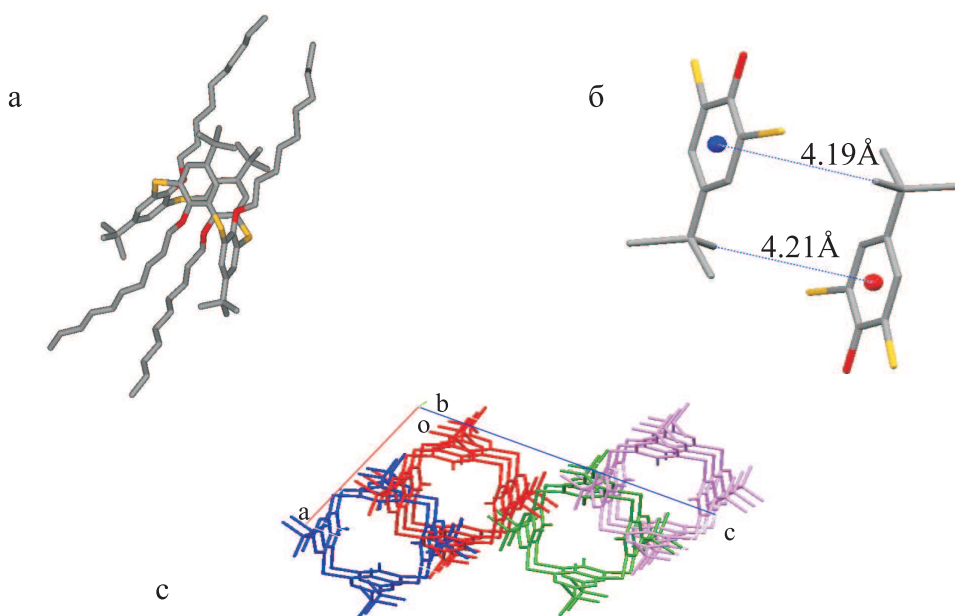
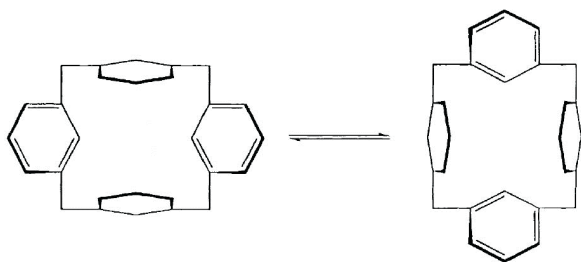


Рис. 4. Молекулярна структура *трет*-бутил-тетрадецилокситіакалік[4]арену **26** (а); міжмолекулярні СН $\cdots$ п взаємодії в кристалічній ґратці (б); молекулярні канали кристалічної ґратки (с).

Рис. 5. Взаємне  $C_{2v}$  –  $C_{2v}$  перетворення в тіакалікс[4]аренах.

тетраалкоксипохідні тіакалікс[4]арену в конформації *конус* з досить високими виходами [34, 51].

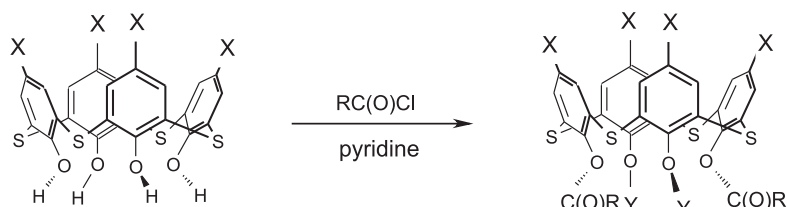
Алкілювання тіакалікс[4]арену **1** бензилбромідом з використанням NaH в системі ТГФ / ДМФА (9:1) приводить до тетразаміщеного похідного **28** у вигляді суміші конформерів: *конус* – 48%; *частковий конус* – 16%; *1,3-альтернат* – 4%, що були розділені за допомогою хроматографії [53]. Використання в реакції карбонату цезію як основи дозволяє отримати *1,3-альтернат* як основний продукт (70%).

Повне O-алкілювання *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **1** етилбромацетатом за присутності карбонатів лужних металів в ДМФА або ацетоні [28, 31, 32] також приводить до суміші конформаційних ізомерів (*конус*, *частковий конус* та *1,3-альтернат*) *трет*-бутил-тетракіс-етоксикарбоніл-метокситіакалікс[4]арену **29**. Стереохімічний результат алкілювання теж можна регулювати природою основи. Так, використання  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  та  $Cs_2CO_3$  в ацетоні приводять до отримання конформерів *трет*-бутил-тетракіс-етоксикарбоніл-метокситіакалікс[4]арену **29**, відповідно: *конус* (77%), *частковий конус* (58%) та *1,3-альтернат* (78%).

### 2.1.2. Ацилювання нижнього вінця тіакалікс[4]аренів

Одним з найпростіших методів функціоналізації макроциклічного кістяка тіакаліксаренів є ацилювання його гідроксильних груп [35, 36].

Ацилювання **4** бензоїлхлоридом (схема 2.7) в розчині піридину при кімнатній температурі приводить до утворення *1,3*-дизаміщеного похідного **30** в конформації *конус*. При взаємодії тетрагі-



**1, 4**  
X=t-Bu (**1**), X=H (**4**)

Таблиця 1

Температури коалесценції та енергії активації  $C_{2v}$  –  $C_{2v}$  інтерконверсії **23**

Розчинник	$T_c$ , K	$\Delta G^\ddagger$ , ккал/моль
$Cl_2CDCDCl_2$	313	13.8
$CDCl_3$	298	13.3
$CD_2Cl_2$	293	12.9
ДМФА-d <sub>7</sub>	259	11.3
$C_6D_5Cl$	308	13.6

дроксилохідних **1** чи **4** з хлорангідридами нікотинової або ізонікотинової кислоти в киплячому піридині були отримані тетраацильовані похідні **31-34** у вигляді сумішей конформерів [54]. У сполуках **31** та **32** основним конформером є *1,2-альтернат* (> 60 %), а в сполуках **33**, **34** – *1,3-альтернат* (> 85 %).

### 2.1.3. Амінування нижнього вінця *трет*-бутилтіакалікс[4]арену

Авторами [55] був запропонований оригінальний метод отримання тетраамінотіакалікс[4]арену **40**, який суттєво відрізняється від синтезу класичних амінокаліксаренів. Окиснення чотирьох місткових атомів сірки тіакаліксарену **1** до сульфоксиду **35** та наступним метилюванням вдається досягти активації ароматичних кілець макроциклу по відношенню до нуклеофілів. Реакцією **36** з  $PhCH_2NHLi$  отримують N-бензиламінотіакаліксарен **37**. Сполуку **37** взаємодією з N-бромсукцинімідом окиснюють до іміну **38**, гідроліз якого дає аміносполуку **39**. Відновлення тетрасульфоксиду **39** літійалюмогідридом у присутності тетрахлориду титану приводить до цільової сполуки **40** (схема 2.8).

### 2.1.4. Фосфорилування *трет*-бутилтіакалікс[4]арену

При взаємодії *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **1** з  $PCl_3$  в толуолі за присутності триетиламіну спектральними методами було зафіксовано циклічний хлорфосфіт **41** (схема 2.9), але виділити його в

X = H; Y = H; R = Ph (**30**)  
X = H; Y = C(O)R; R = 4-Py (**31**)  
X = t-Bu; Y = C(O)R; R = 4-Py (**32**)  
X = H; Y = C(O)R; R = 3-Py (**33**)  
X = t-Bu; Y = C(O)R; R = 3-Py (**34**)

Схема 2.7

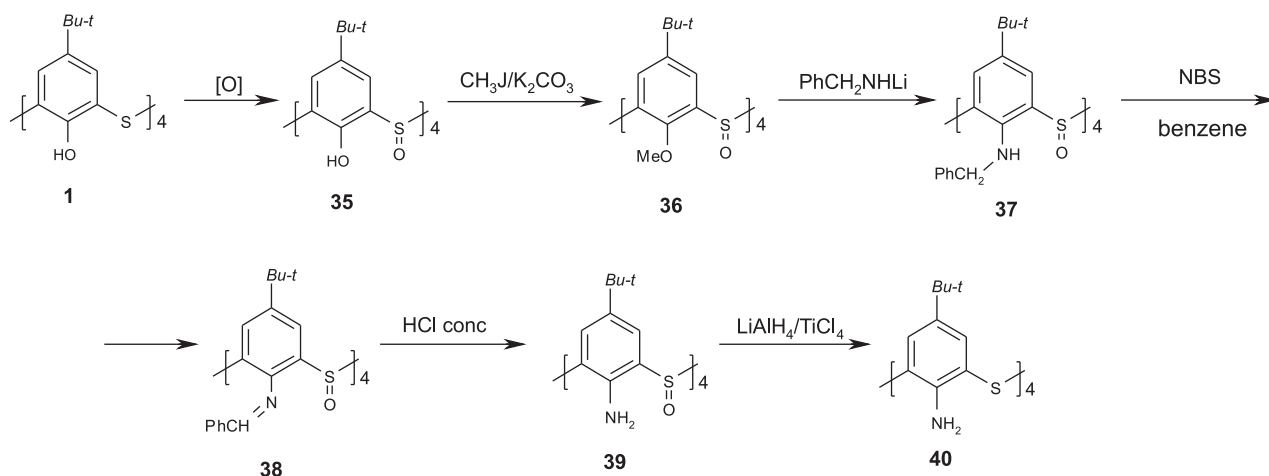


Схема 2.8

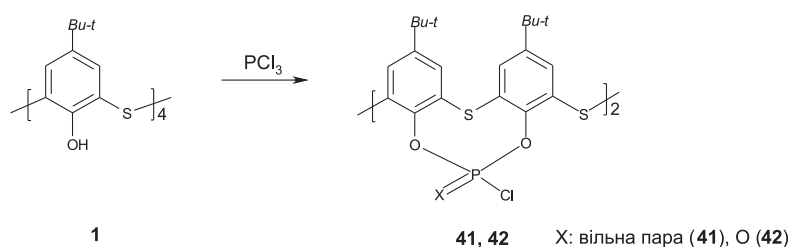


Схема 2.9

чистому вигляді не вдалося. Реакція **1** з надлишком  $PCl_3$  в *n*-бромтолуені при підвищеній температурі привела до хлорфосфату **42**, можливо, через окиснення **41** киснем повітря. Встановлено, що тіакаліксарен **42** існує в конформації сплюснений *1,2*-альтернат і утворює комплекс з *n*-бромтолуеном [56].

### 2.1.5. Синтез тетрамеркаптотіакалікс[4]арену

Спроби синтезу тетрамеркаптотіакалікс[4]арену **45** циклоконденсацією *p*-*tert*-бутил-тіофенолу з сіркою не дали позитивних результатів. Сполуку **45** вдалося отримати шляхом поетапної трансформації тетрагідрокситіакалікс[4]арену **1** [26, 32, 57].

Реакція тіакалікс[4]арену **1** з *N,N*-диметилтіокарбамоїлхлоридом у м'яких умовах приводить до отримання тетразаміщеного *O*-тіокарбамоїльного похідного **43** (схема 2.10) з сумарним виходом 92% (80% в конформації *1,3*-альтернат та 12% в конформації частковий конус) [57].

Термічним перегрупуванням при 300°C у вакуумі *O*-тіокарбамоїльне похідне **43** з кількісним

виходом було перетворено на *S*-карбамоїлтіакаліксарен **44**. Реакція *S*-карбамоїлу **44** з гідразингідратом при 100°C приводить до тетрамеркаптотіакалікс[4]арену **45** з виходом 90%.

Рентгеноструктурні дослідження показали, що тетрамеркаптотіакалікс[4]арен **45**, на відміну від вихідного тетрагідрокситіакалікс[4]арену **1**, існує в конформації *1,3*-альтернат [57].

### 2.2. Окиснення тіакалікс[4]аренів до сульфініл- та сульфонілкалікс[4]аренів

Перевагою тіакаліксаренів над класичними каліксаренами є можливість їх функціоналізації шляхом окиснення сульфідних містків [58, 59, 60]. Контрольованим окисненням можуть бути отримані як сульфініл-, так і сульфонілкалікс[4]арени.

Вперше тетрагідроксисульфонілкалікс[4]арен **47** було отримано тристадійним синтезом [55] (схема 2.11). На першій стадії з метою запобігання окисненню фенольних фрагментів було проведено метилювання гідроксильних груп *tert*-бутилтіакалікс[4]арену **1** з утворенням тетраметилового етеру **18**. Окиснення **18** до тетраметоксисульфонілкалікс[4]арену **46** було проведене

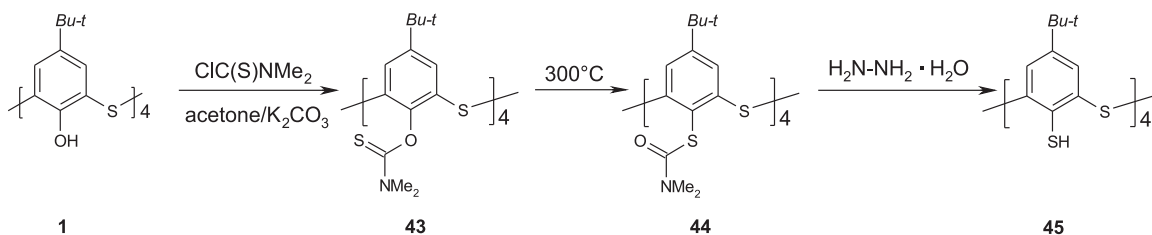


Схема 2.10



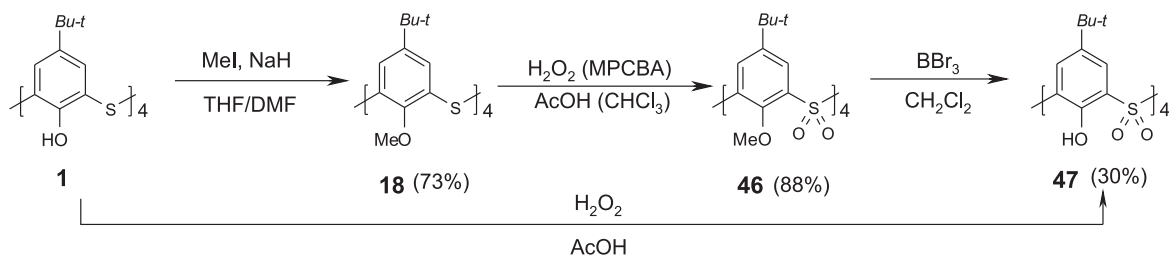


Схема 2.11

*m*-хлорпербензойною кислотою (МХПБК) в хлороформі (4 доби, кімнатна температура). Тетрагідросульфонілкалікс[4]арен **47** було отримано зняттям захисних метильних груп за допомогою  $\text{BBr}_3$  в хлористому метилени. Сумарний вихід сполуки **47** складав 19%. Пізніше сульфонілкалікс[4]арен **47** був отриманий з виходом 59% в одну стадію окисненням *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **1** системою  $\text{H}_2\text{O}_2$  /  $\text{AcOH}$  [60].

За м'яких умов проведення реакції також можливе часткове окиснення місткової сірки тіакаліксаренів з утворенням тетрасульфоксидних похідних (схема 2.12). Окиснення *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **1** реагентом  $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  в суміші хлороформу та оцтової кислоти приводить до сульфоксиду **48** з 31%-м виходом [56]. За аналогічних умов окиснення тетрабензилового етеру **28** (*конус*) приводить до сульфоксиду **50** з виходом 82% [53]. Взаємодія **1** та **4** з  $\text{H}_2\text{O}_2$  в оцтовій кислоті або з *m*-хлорпербензойною кислотою в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  дозволяє отримати тетрасульфінілкалікс[4]арени **48** та **49** з 28% та 20% виходами, відповідно [60].

Рентгеноструктурним методом доведено, що *трет*-бутилсульфонілкалікс[4]арен **47** у твердому стані існує в конформації *1,3-альтернат* з атомами кисню сульфонільних груп, спрямованими від центру порожнини. Довжина зв'язку  $\text{S}=\text{O}$  складає 1.44 Å,  $\text{C}-\text{S}$  – 1.77 Å, відстань між двома сусідніми атомами сірки – 5.52 Å. Аналогічно, в конформації *1,3-альтернат* існують також суль-

фоксиди **47** та **48** [59]. Конформація *1,3-альтернат* сполуки **47** (рівно як і **48** та **49**) може бути обумовлена утворенням сильних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків між сусідніми  $\text{OH}$  та  $\text{SO}_2$  групами [59]. Відстань між атомами кисню  $\text{OH}$  та  $\text{SO}_2$  груп знаходиться в інтервалі 2.81 Å - 3.02 Å. Додаткова стабілізація досягається за рахунок утворення міжмолекулярних  $\text{OH} \cdots \text{O}_2\text{S}$  водневих зв'язків.

В разі сульфінільних похідних в доповнення до класичної конформаційної ізомерії (*конус*, *1,3-альтернат*, *1,2-альтернат*, *частковий конус*) можливе утворення стереоізомерів (42 сполуки) за рахунок різної просторової орієнтації (екваторіальної та аксіальної) атомів кисню та неподілених пар електронів на атомах сірки [59]. Сульфоксидні групи каліксаренів **48**, **49**, **50** можуть виступати у ролі хіральных центрів [61].

### 2.3. Функціоналізація верхнього вінця тіакалікс[4]арену

#### 2.3.1. *Inco*-сульфонування *трет*-бутилтіакалікс[4]арену

Описані вище тіакалікс[4]арени, як і більшість представників класичних каліксаренів, нерозчинні у воді, але введенням полярних замісників до макроциклічного кістяка можна отримати їх водорозчинні похідні. Так, водорозчинний тіакаліксарен-тетрасульфонат **51** був отриманий з виходом близько 70% повним *inco*-сульфонуванням *трет*-бутилтіакалікс[4]арену **1** шляхом нагрівання в концентрованій сірчаній кислоті при 80°C (схема 2.13) [37].

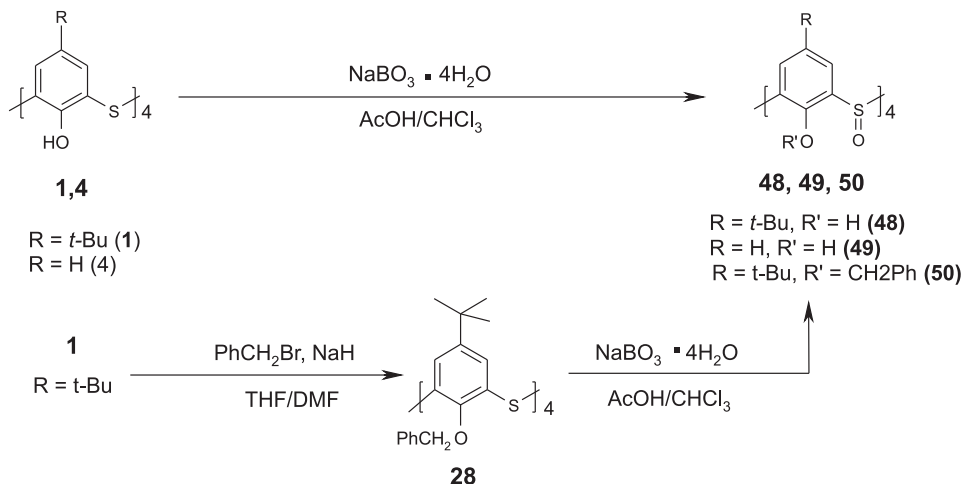


Схема 2.12

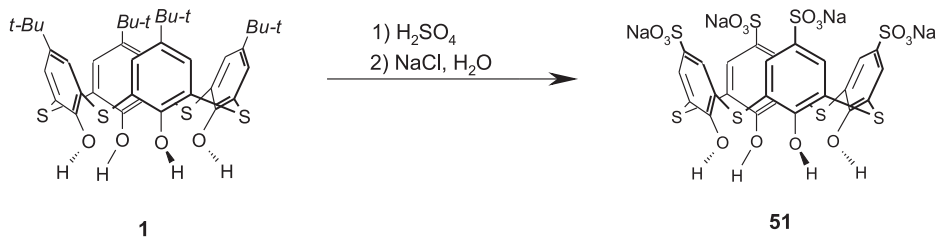


Схема 2.13

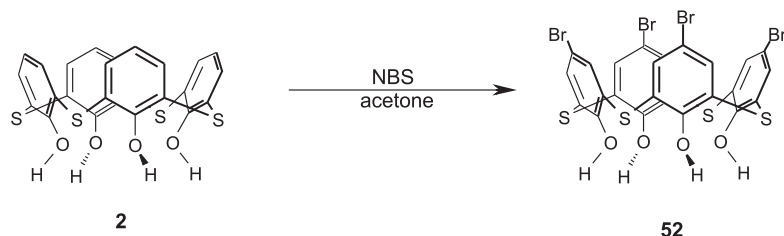


Схема 2.14

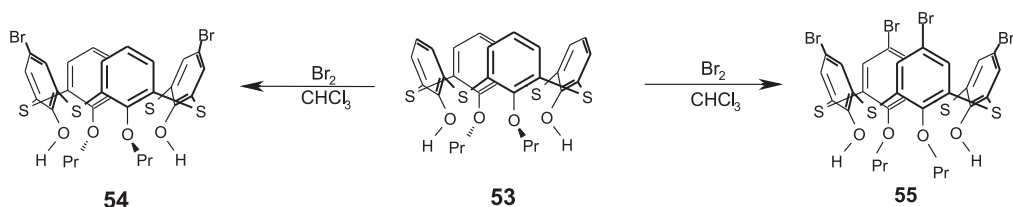


Схема 2.15

### 2.3.2. Бромовання тіакалікс[4]аренів

Бромовані похідні тіакалікс[4]арену є зручними синтонами для подальших перетворень. Бромованням тіакаліксарену **4** *N*-бромсукцинімідом в ацетоні був отриманий тетрабромтіакалікс[4]арен **52** з виходом 61% [38].

Бромованням дипропокситіакалікс[4]арену **53** відповідними кількостями розчину бром у  $\text{CHCl}_3$  було отримано дипропоксидибромтіакалікс[4]арен **54** (90%) або дипропоксидитетрабромтіакалікс[4]арен **55** (73%) (схема 2.15) [38].

Регіоселективним бромованням монодецилокситіакалікс[4]арену **5** бромсукцинімідом в ацетоні

був отриманий трибромтіакаліксарен **56** з виходом 90% (схема 2.16) [51].

### 2.3.3. Хлорометилування тіакалікс[4]аренів

Хлорометильні похідні є перспективними білдинг-блоками для подальшого синтезу різноманітних похідних тіакалікс[4]аренів. Реакція тіакалікс[4]арену **4** з метилхлорометилловим етером у хлороформі за присутності кислоти Льюїса ( $\text{SnCl}_4$ ) при кімнатній температурі приводить до утворення тетрахлорометилтіакалікс[4]арену **57** з виходом 90% (схема 2.17) [62].

У випадку монодецилокситіакалікс[4]арену **5** подібне хлорометилування проходить регіо-

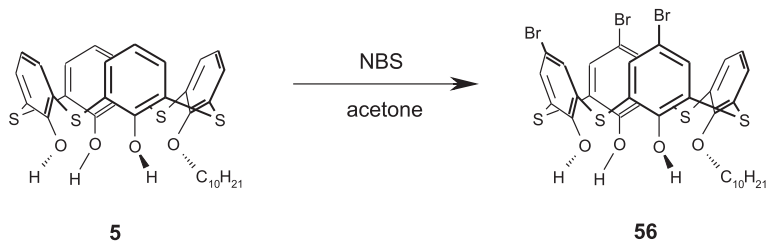


Схема 2.16

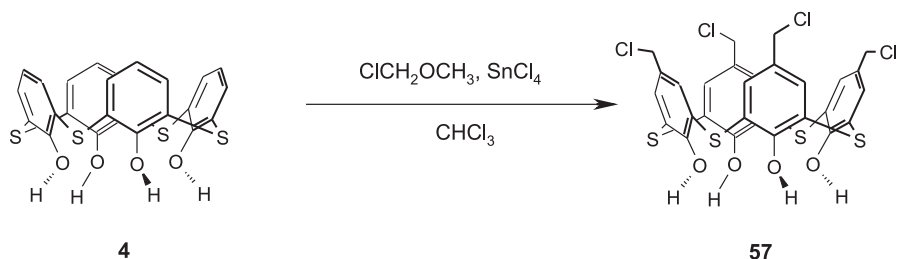


Схема 2.17

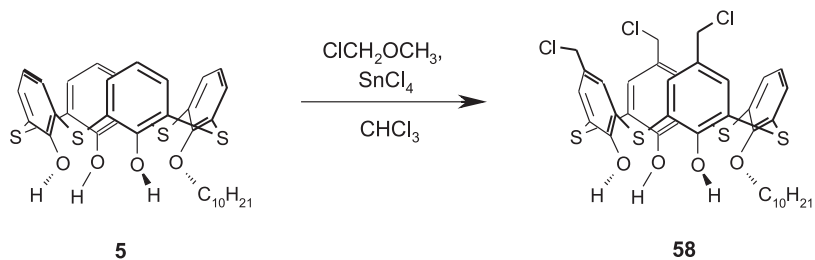


Схема 2.18

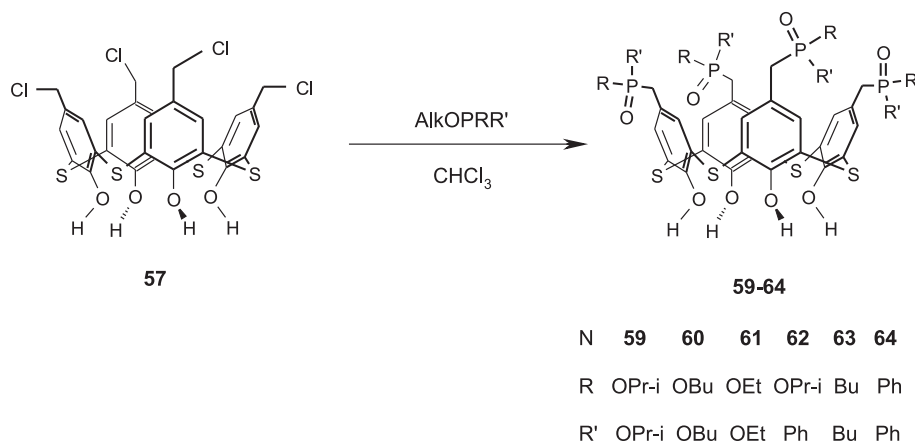


Схема 2.19

селективно з утворенням трис-хлорометилтіакалік[4]арену **58** (схема 2.18).

Хлорометильні похідні **57** та **58** існують у конформації конус [45, 62].

### 2.3.4. Фосфорилування тетрахлорометилтіакалік[4]арену

Тетрахлорометилтіакалік[4]арен **56** є зручним синтоном для отримання фосфорильованих тіакалік[4]аренів за реакцією Арбузова з фосфітами, фосфонітами чи фосфінітами. Проведення реакції при кімнатній температурі в розчині хлороформу з двократним надлишком фосфорилуючого реагента [62] приводить до утворення фосфоровмісних тіакаліксаренів **59-64** (схема 2.19).

Згідно зі спектрами ЯМР тіакаліксарени **59-64** мають  $C_4$ -симетричну структуру молекул, характерну для конформації конус. Хімічні зсуви

сигналів фосфору у спектрах  $^{31}\text{P}$  ЯМР знаходяться в межах від  $\delta$  23.80 м.ч. для **59** до  $\delta$  46.40 м.ч. для **63**.

Будову тіакаліксарену **59** було підтверджено за допомогою рентгеноструктурних досліджень [62]. Молекула тіакалік[4]арену **59** існує в конформації конус, стабілізованій за рахунок формування циклічної системи водневих зв'язків на нижньому вінці макроциклу (рис. 6). Відстані між атомами кисню сусідніх гідроксильних груп складають 2.75 Å, 2.85 Å, 2.88 Å та 2.96 Å. Три фосфорильні замісники спрямовані назовні від макроциклу, а четвертий розташований таким чином, що одна із ізопропільних груп включена в порожнину молекули. При цьому фосфорильна група, спрямована всередину порожнини, утворює водневий зв'язок з однією з гідроксильних груп су-

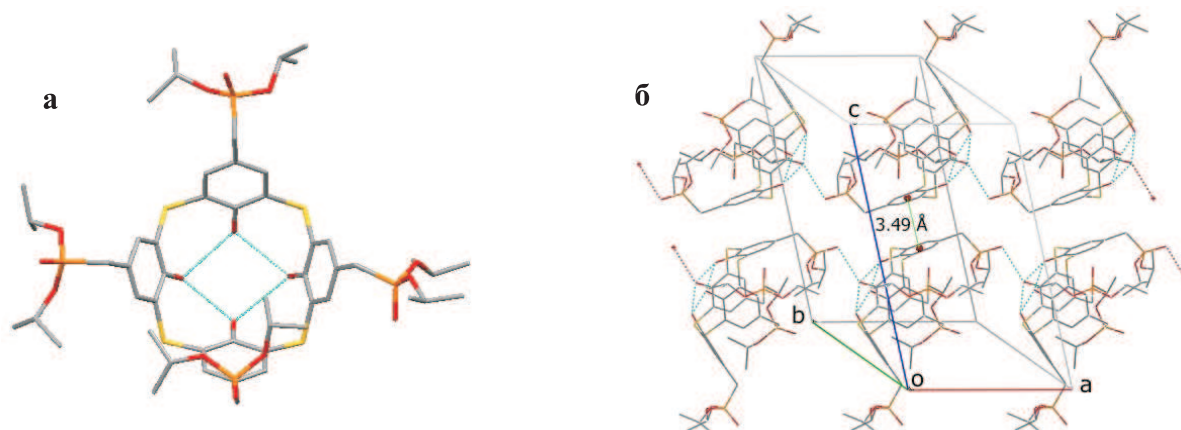


Рис. 6. Молекулярна структура тіакалік[4]арену **58** (а) та кристалічна упаковка (б).

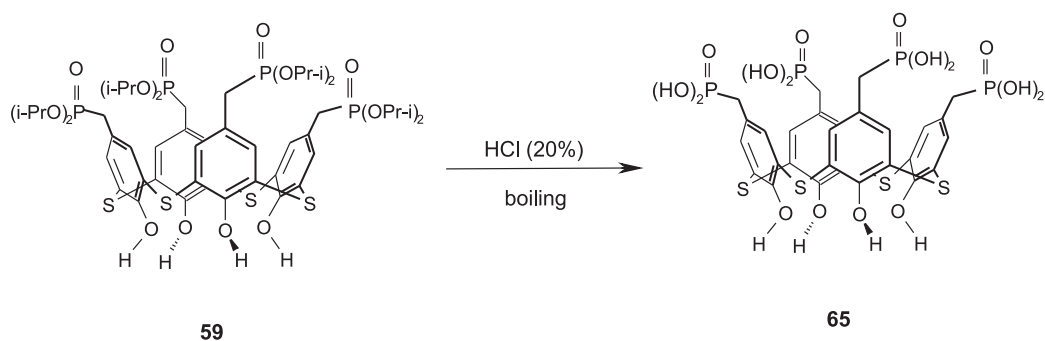


Схема 2.20

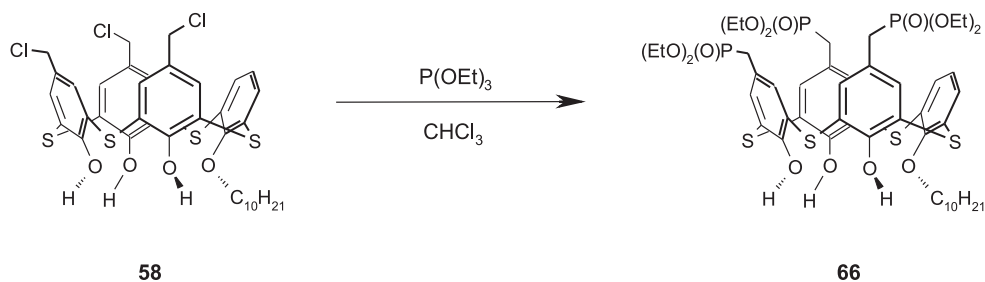


Схема 2.21

сідньої молекули тіакаліксарену (відстань  $P=O \cdots OH$  становить 2.78 Å) (рис. 6б). Між ароматичними кільцями, зв'язаними з цими фосфорильними групами, простежується  $\pi \cdots \pi$  взаємодія (відстань між центроїдами копланарних кілець становить 3.49 Å). Таким чином, дві молекули тіакаліксарену **59**, що входять до елементарної комірки, є складовими двох паралельних, протилежно направлених водневозв'язаних ланцюгів (рис. 6б).

Гідроліз тетракіс-діізопропоксифосфонілметилтіакалікс[4]арену **59** в 20%-му розчині соляної кислоти приводить до отримання фосфонової кислоти **65** з кількісним виходом у вигляді безбарвної кристалічної речовини (схема 2.20). Тіакалікс[4]аренфосфонова кислота **65** розчиняється в полярних апротонних розчинниках (ДМСО, ДМФА), солі лужних металів кислоти **65** розчинні у воді [21].

Реакція Арбузова трихлорометилтіакаліксарену **58** з триетилфосфітом у хлороформі при кімнатній температурі (схема 2.21) приводить до амфіфільного трифосфорильованого тіакаліксарену **66** [45].

### 2.3.5. Нітрування тіакалікс[4]аренів

У літературі описано декілька методів нітрування верхнього вінця тіакалікс[4]арену **4**. Тет-

ранітрокаліксарен **67** вдалося синтезувати, використовуючи стабільний комплекс нітрозіумнітрат / 18-краун-6, або при проведенні реакції нітрування системою  $KNO_3 / AlCl_3$  в диметиловому етері тетраетиленгліколю (виходи – біля 70%) [36]. При нітруванні тіакалікс[4]арену **4** 65%-ю  $HNO_3$  в суміші хлороформу та льодяної оцтової кислоти тетранітротіакалікс[4]арен **67** виділено з виходом 76% [40].

Нітрування тіакалікс[4]арену **4** двоокисом азоту при кімнатній температурі приводить до утворення тетранітротіакалікс[4]арену **67** з виходом 70% (схема 2.22). Реакція завершується за кілька хвилин при барботуванні  $NO_2$  (отриманий при нагріванні азотної кислоти) через суспензію тіакаліксарену **4** в хлороформі при інтенсивному перемішуванні [21].

Селективним нітруванням 1,3-добензоїлокситіакалікс[4]арену **30** ( $HNO_3$ , (65%) /  $CHCl_3$  /  $CH_3COOH$ ) було синтезовано 1,3-добензоїлокситіакалікс[4]арен **68**, лужним гідролізом якого отримано динітротіакалікс[4]арен **69** з сумарним виходом 71% (схема 2.23) [36].

### 2.3.6. Азосполучення тіакалікс[4]арену

Арилазозаміщені тіакаліксарени **70-78** були отримані взаємодією тіакаліксарену **4** з діазоніє-

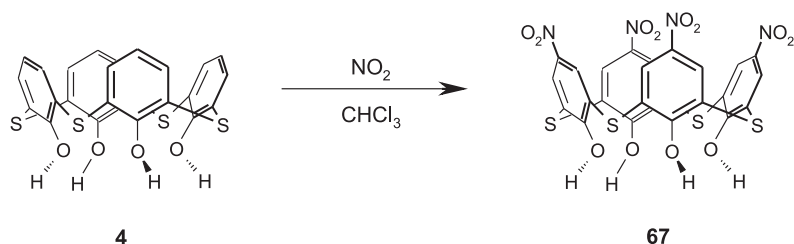


Схема 2.22

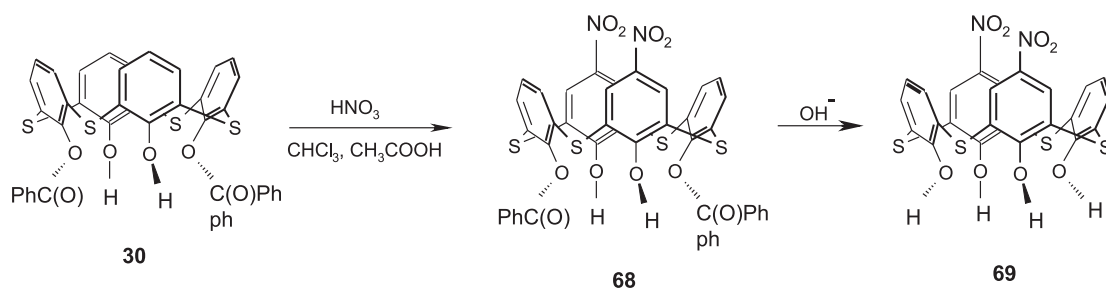
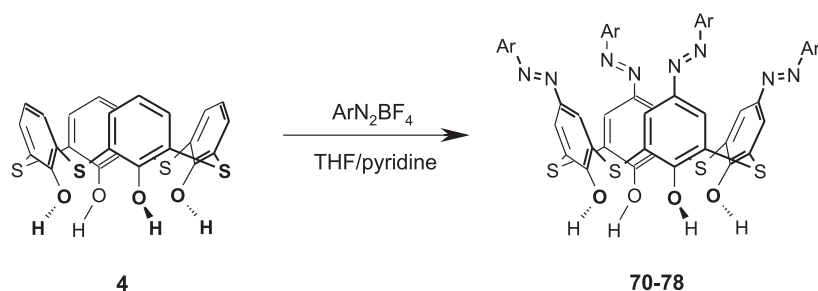


Схема 2.23



Ar : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (70); 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (71); 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (72);  
4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (73); 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (74); 4-HOC(O)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
(75); *b*-Naphthyl (76); 3-Py (77); thiazolyl (78)

Схема 2.24

вими солями в розчині ТГФ за присутності піридину як основи (вихід 25-79%) (схема 2.24) [41, 42].

Азосполучення монодецилокситіакалік[4]арену **5** з солями діазонію проходить селективно по трьох пара-положеннях з утворенням трис-4-нітрофенілазо-монодецилокситіакалік[4]арену **78** (вихід – 88%) (схема 2.25) [21].

У розчинах та в кристалічному стані тіакалік[4]арен **78** існує в конформації конус, стабілізованій

за рахунок формування системи водневих зв'язків ОН...О (рис. 7а). Молекули тіакалік[4]арену **78** аналогічно до вихідного монодецилокситіакалік[4]арену **5** формують димери, стабілізовані за рахунок π...π взаємодій між алкільованими ароматичними кільцями макроциклу сусідніх молекул (рис. 7б).

### 2.3.7. Синтез тетраамінотіакалік[4]арену

Введення аміногруп на верхній вінець макроциклу тіакалік[4]арену відкриває широкі мож-

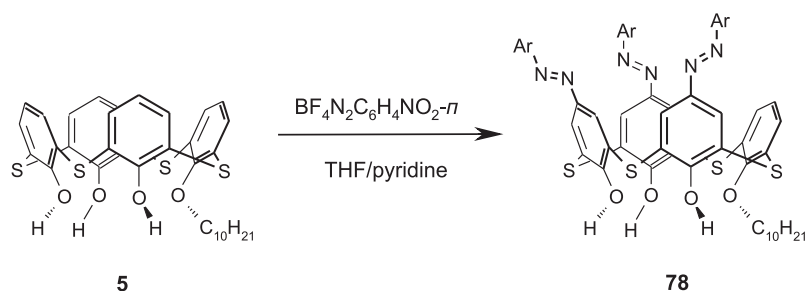


Схема 2.25

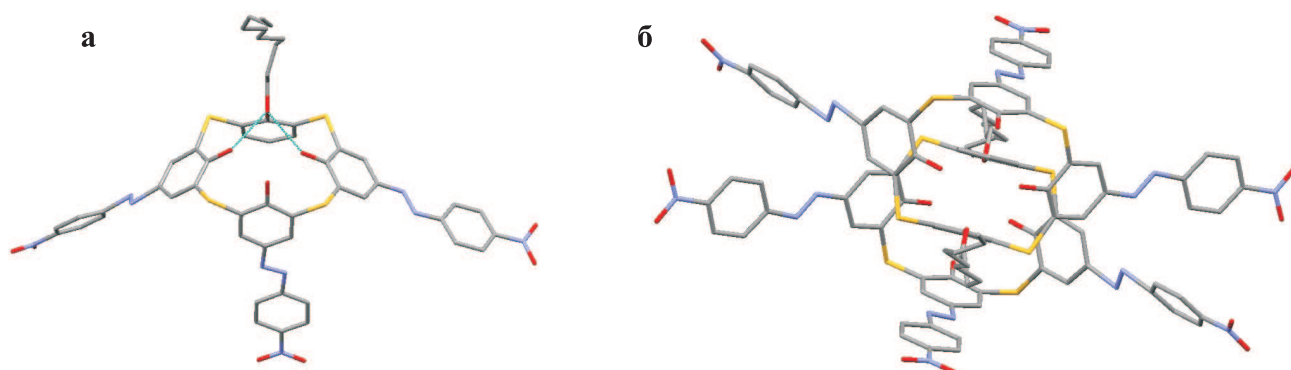


Рис. 7. Молекулярна структура трис-4-нітрофенілазо-монодецилокситіакалік[4]арену **78** (а); та його димеру (б).

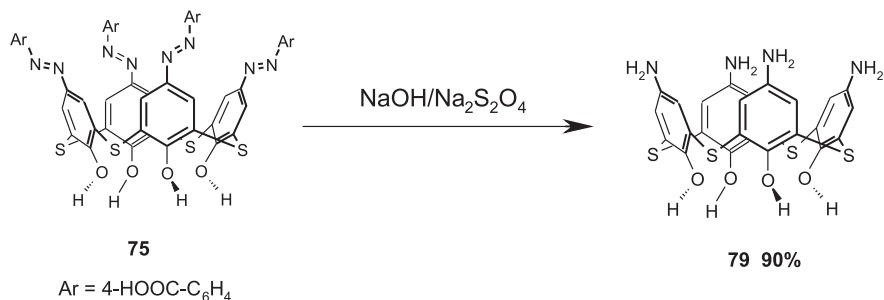


Схема 2.26

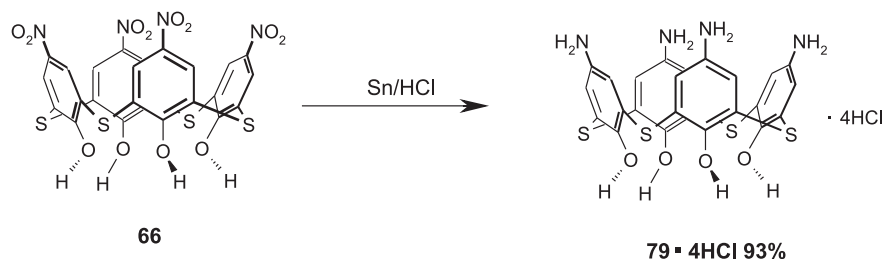


Схема 2.27

ливості для його подальшої функціоналізації. Тетраазотіакаліксарен **75** був відновлений в лужних умовах (NaOH / Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> / H<sub>2</sub>O) з утворенням нестабільного на повітрі тетраамінотіакалік[4]арену **79** схема 2.26 (вихід – 90%) [41].

При відновленні тетранітротіакалік[4]арену **67** в кислих умовах (Sn/HCl) отримано стабільний гідрохлорид тетраамінотіакалік[4]арену **79** (схема 2.27) [39].

Авторами [41] досліджено реакцію тетраамінотіакалік[4]арену **79** з ароматичними альдегідами.

#### 2.4. Синтез тіакалік[4]арен-тетракарбамойлфосфіноксиду

Як відомо, калікс[4]арени з чотирма карбамойлфосфіноксидними групами (КМФО) на верхньому вінці макроциклу ефективно екстрагують актиніди та лантаніди [63]. Вони демонструють селективність у ряду лантанідів та високу спорідненість до америцію порівняно з європієм [64].

Тіакалік[4]арен-тетра-КМФО **80** було синтезовано взаємодією гідрохлориду тетраамінотіакалік[4]арену **79** з активним естером *n*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>P(O)Ph<sub>2</sub> у хлороформі за присутності триетиламіну (схема 2.28) [65].

Склад та будову тіакалік[4]арен-тетра-КМФО **80** встановлено за допомогою методів мас-спектрометрії, спектроскопії ЯМР та рентгеноструктурних досліджень.

У спектрі ПМР тіакалік[4]арен-тетра-КМФО **80**, записаного в розчині DMSO-d<sub>6</sub>, спостерігається один набір сигналів, що повністю відповідає C<sub>4</sub>-симетричній структурі молекули макроциклу. Однак в неполярних розчинниках з'являються два «*мета*-розщеплені» дублети ароматичних протонів макроциклічного кістяка з константою щеплення близько двох герц, а протони CH<sub>2</sub>-P=O груп стають діастереотопними і проявляються у вигляді двох пар дублетів. У мас-спектрі (ESI) спостерігається пік *m/z* = 1548.36 ([M + Na]<sup>+</sup>). Дослідження двовимірних (COSY) спектрів дозволило встановити, що в неполярних розчинниках спостерігаються C<sub>4</sub>-симетричні водневозв'язані димери тіакалік[4]арен-тетра-КМФО **80**, подібні до описаних в літературі димерів тетракарбамідних похідних калікс[4]арену **81** (рис. 8) [66, 67, 68].

За даними рентгеноструктурного дослідження в кристалічному стані дві молекули **80** розташовані на спільній осі четвертого порядку та формують водневозв'язану димерну капсулу (рис. 9).

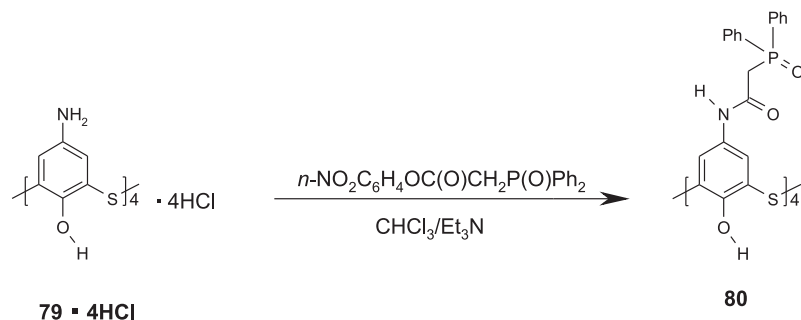


Схема 2.28

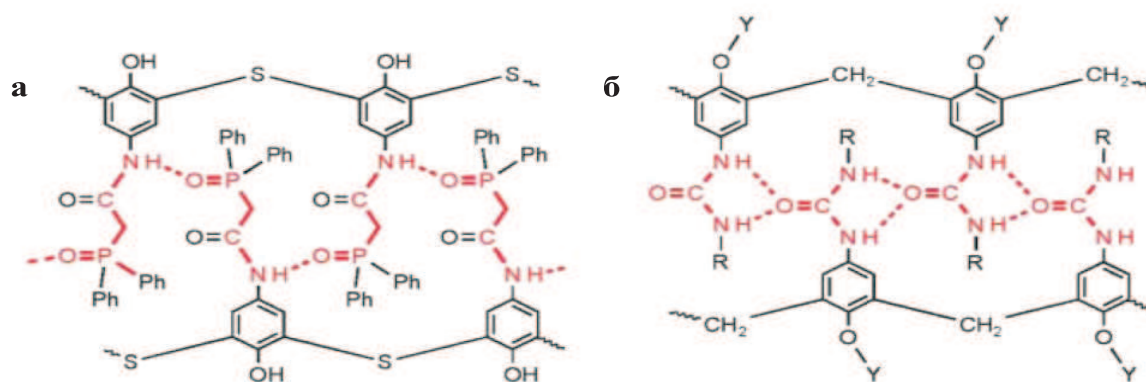


Рис. 8. Система внутрішньомолекулярних водневих зв'язків в димерах тіакалікс[4]арен-тетра-КМФО **80** (а) та калікс[4]арен-тетракарбаміду **81** (б).

Молекули макроциклу з'єднані між собою за рахунок формування восьми однаково направлених міжмолекулярних N–H⋯O=P водневих зв'язків (рис. 9а).

Об'єм внутрішньої порожнини димера **80•80** складає близько 370 Å<sup>3</sup>, що майже вдвічі перевищує об'єм відповідної порожнини в димері калікс[4]арен-тетракарбаміду **81** (~200 Å<sup>3</sup>). До елементарної комірки кристалу тіакалікс[4]арену **80** входить 20 молекул діоксану та чотири молекули води, при цьому формуються молекулярні ланцюги (колони), сформовані димерними капсулами, що чергуються з двома молекулами води [69].

Спектри ПМР тетра-КМФО **80** в неполярних розчинниках відповідають загальній S<sub>8</sub> симетрії димерних капсул, що складаються з двох C<sub>4</sub>-симетричних молекул макроциклу. При цьому складові капсул є енантімерними за рахунок формування однаково направлених водневих зв'язків. При додаванні відповідних за об'ємом та геометрією Гостей ([Et<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>[PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup>, [Et<sub>3</sub>NH]<sup>+</sup>[Cl]<sup>-</sup>, [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Co]<sup>+</sup>[PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup>) до розчинів тетра-КМФО **80** в CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в спектрах ПМР спостерігаються сигнали протонів катіонів Гостей, зміщені в сильне поле. Включення катіонів [Me<sub>4</sub>N]<sup>+</sup> та [Bu<sub>4</sub>N]<sup>+</sup> не було зафіксовано.

Слід відзначити, що водневозв'язані димерні капсули тетра-КМФО **80•80** є більш стійкими порівняно з подібними димерами калікс[4]арен-тетракарбамідів **81**. Всі синтезовані капсули тіакаліксарен-тетра-КМФО **80•80** зі включеними в порожнину катіонами (Гостями) в ESI мас-спектрах (в неполярних розчинниках) дають піки m/z [80•80•Гість]<sup>+</sup>, що є зовсім нехарактерним для асоціатів **81•81**. Процеси димеризації тетра-КМФО **80** та включення Гостей в порожнину капсули є повільними в шкалі часу ЯМР. При цьому в усіх випадках при нестачі Гостя спостерігається подвійний набір сигналів **80•80**, які свідчать про присутність у розчині двох рівноважних форм «порожньої» та «заповненої» капсул, у той час як при нестачі **80** спостерігаються сигнали як включеного в порожнину, так і вільного Гостя.

За даними рентгеноструктурного дослідження комплексу **80•80**•[C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Co]<sup>+</sup> його капсула суттєво деформована. Її складові не мають спільної осі, а сама капсула є C<sub>1</sub>-симетричною (рис. 10). Проте, як і в разі «порожньої» капсули **80•80**, молекули макроциклу з'єднані між собою за рахунок формування восьми однаково направлених міжмолекулярних N–H⋯O=P водневих зв'язків

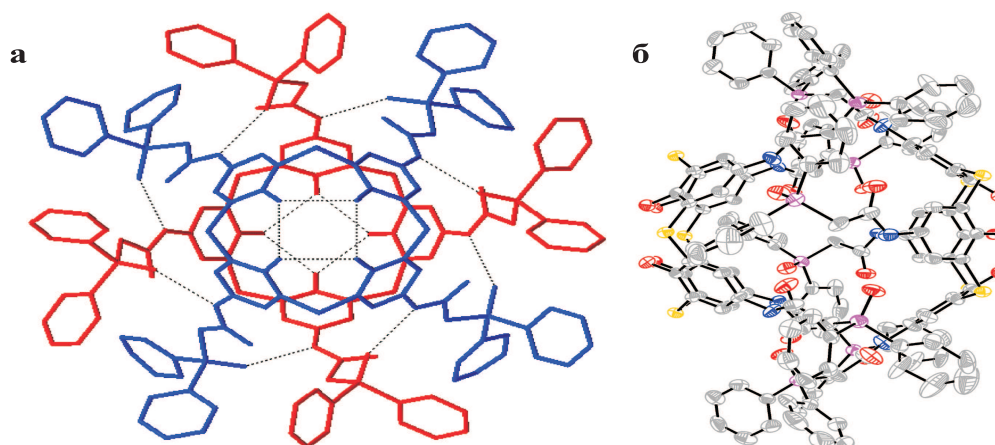


Рис. 9. Молекулярна структура димерної капсули **80•80**. Вид вздовж осі симетрії (а) та перпендикулярно осі симетрії (б). Водневі зв'язки N–H⋯O=P та O–H⋯O показано штриховими лініями.

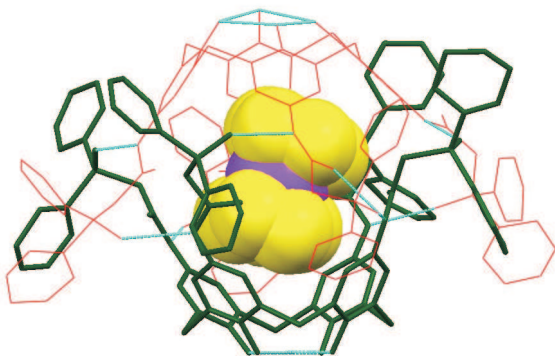


Рис. 10. Молекулярна структура димерної капсули  $80 \cdot 80 \cdot [C_{10}H_{10}Co]^+$ .

[відстані між амідними атомами азоту та атомами кисню сусідніх P=O груп складають  $2,71 \div 2,88 \text{ \AA}$ ] (рис. 10 та 11). Між усіма гідроксильними групами нижнього вінця тіакаліксарену формується кільцева система внутрішньомолекулярних водневих зв'язків (відстані між сусідніми атомами кисню лежать в межах  $2,49 \div 2,88 \text{ \AA}$ ).

Молекула Гостя ( $[C_{10}H_{10}Co]^+$ ) в капсулі розташована під кутом, що дозволяє їй максимально ефективно заповнити об'єм порожнини. До елементарної комірки кристалу  $80 \cdot 80 \cdot [C_{10}H_{10}Co]^+$  входять дві енантімерні капсули та вісім молекул ацетону. При цьому між ароматичними кільцями більш симетричних складових кожної з капсул формуються міжмолекулярні  $\pi \cdots \pi$  зв'язки. Відстань між центроїдами відповідних ароматичних фрагментів складає  $3,54 \text{ \AA}$ , а кільця мають площину перекривання (рис. 11) [69].

Разом з тим у результаті міжмолекулярної димеризації за участю груп P=O сполука **80** не здатна до комплексоутворення з лантанідами та актинідами [65].

### 3. Властивості тіакалікс[4]аренів

#### 3.1. Комплекси з катіонами металів

Завдяки своїй унікальній просторовій будові функціоналізовані лігандними групами каліксарени здатні розрізняти (зв'язувати) схожі за властивостями метали. Красномовним прикладом вирішального впливу конфігурації макроциклічного кістяка тіакаліксаренового ліганду на його комплексоутворюючі властивості можуть служити дані з екстракції катіонів лужних металів з водної фази в органічну карбоксетильним похідним **29** [28, 30]. Конформери конус та частковий конус тіакаліксарену **29** в умовах іон-парної екстракції демонструють більшу спорідненість до невеликих за розміром катіонів  $Na^+$  та  $K^+$ , відповідно. Тіакаліксарен **29** в конформації 1,3-альтернат ефективніше зв'яже більші за розміром катіони [ $Rb^+ > K^+ > Cs^+$ ]. Іонна селективність тіакаліксарену **29** значно вища, ніж у його аналога на основі класичного калікс[4]арену.

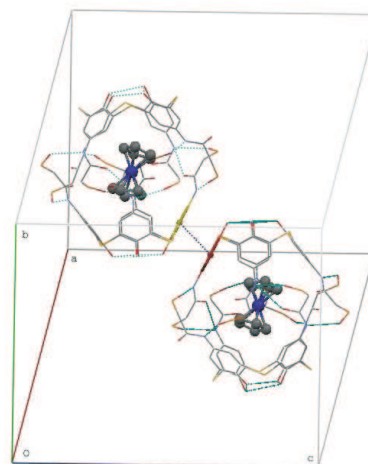


Рис. 11. Кристалічна упаковка димерної капсули  $80 \cdot 80 \cdot [C_{10}H_{10}Co]^+$ . Молекули ацетону не показані.

Наявність атомів сірки в макроциклічному остові тіакалікс[4]аренів зумовлює появу якісно нових комплексоутворюючих властивостей порівняно з класичними калікс[4]аренами. Так, *трет*-бутилтіакалікс[4]арен **1** кількісно екстрагує катіони перехідних металів  $Co^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  та  $Zn^{2+}$  з водної фази в хлороформ ( $E > 97\%$  при  $pH = 7 \div 8$ ), в той час як екстракційна здатність *трет*-бутилкалікс[4]арену відносно цих металів досить низька ( $E < 6\%$  при  $pH = 8$ ). Було встановлено, що вільна пара одного з атомів сірки може брати участь в координації з катіонним центром разом з двома гідроксильними групами, формуючи п'ятичленну хелатну структуру (рис. 12) [58, 70, 71, 72].

Детальне вивчення будови комплексу **1** з  $Zn^{2+}$  за допомогою методів спектроскопії ЯМР та рентгеноструктурних досліджень вказує на те, що атоми сірки беруть безпосередню участь у формуванні комплексу [73]. Цікавих результатів також було досягнуто при вивченні молекулярної будови комплексів тіакалікс[4]аренів з катіонами родію, іридію, титану, молібдену, золота, паладію та марганцю [74, 75, 76, 77, 78].

Вивчено комплексоутворення тіакалікс[4]арен-тетрасульфату **51** з катіонами тербію (III) та срібла (I). При  $pH 6$  утворюється комплекс складу  $Ag_2^+ Tb^{III}_2 51_2$ . Крім того, при  $pH 10$  в присутності 20-кратного надлишку  $Ag(I)$  та 50-кратного надлишку **51** по відношенню до  $Tb(III)$  спостеріга-

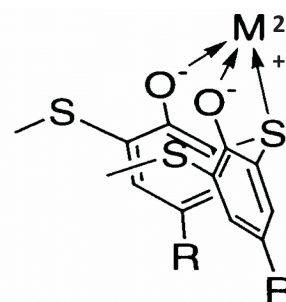


Рис. 12. Зв'язування тіакаліксареном **1** катіону  $Zn^{2+}$ .



Таблиця 2

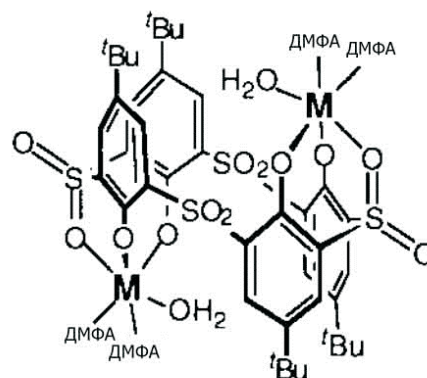
Екстракція (E%) м'яких катіонів металів з водної фази в хлороформ

M	Mn <sup>2+</sup>	Fe <sup>2+</sup>	Co <sup>2+</sup>	Ni <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup>	Zn <sup>2+</sup>	Pd <sup>2+</sup>	Ag <sup>+</sup>	Cd <sup>2+</sup>	Au <sup>3+</sup>	Hg <sup>2+</sup>	Pb <sup>2+</sup>	Bi <sup>3+</sup>
pH	8.0	6.8	8.0	8.0	8.0	8.0	-	5.9	8.4	-	7.9	6.3	2.8
CH <sub>2</sub>	6	12	2	0	6	6	14	6	-	21	0	3	-
S	80	37	98	99	91	100	73	99	98	31	100	89	42
SO	56	100	99	64	10	79	92	-	14	38	0	89	78
SO <sub>2</sub>	72	90	9	2	4	10	15	-	4	12	0	0	26

ється утворення супрамолекулярного комплексу Ag<sup>I</sup>Tb<sup>III</sup>51<sub>2</sub> як основного люмінесцентного компонента. Запропоновані структури отриманих комплексів та вивчені їх люмінесцентні властивості [79].

Вплив ступеня окиснення сірки на стійкість комплексів з катіонами металів було вивчено на прикладі їх екстракції з розчинів. Як згадувалось вище, тіакаліксарен **1** показав досить добру екстракційну здатність відносно перехідних металів, але практично не екстрагував лужноземельні (для Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> та Ba<sup>2+</sup> E < 7% при pH = 10). Сульфонілкалік[4]арени навпаки мають значну спорідненість до лужноземельних металів (E(Mg<sup>2+</sup>) = 60%, E(Ca<sup>2+</sup>) = 100%, E(Ba<sup>2+</sup>) = 80% при pH = 10) і меншу – до перехідних металів (E < 10% при pH = 8) [58, 70, 71]. Структуру комплексів **47** з катіонами Co<sup>2+</sup> та Ni<sup>2+</sup> також було досліджено методом РСА [72]. Встановлено, що в обох випадках сульфонілкаліксарен в конформації 1,2-альтернат виступає як біс-тридентатний біядерний ліганд і утворює комплекс складу [Me<sub>2</sub>(L)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(ДМФА)<sub>4</sub>], де L<sup>4-</sup> – тетрааніон каліксарену **47** (рис. 13).

Тетрасульфінілкалік[4]арен **48** демонструє однаково високу спорідненість як до перехідних (при pH = 8), так і до лужноземельних (при pH = 10) металів (E > 91%), що зумовлено наявністю вільних електронних пар на атомах сірки та кисню місткових S=O груп [58].

Рис. 13. Схематичне зображення структури комплексів **47** з катіонами Co<sup>2+</sup> та Ni<sup>2+</sup>.

У табл. 2, 3 наведені результати досліджень екстракційних властивостей *трет*-октил-тетрагідроксиподібних класичного калікс[4]арену (CH<sub>2</sub>), тіакалік[4]арену (S), сульфінілкалік[4]арену (SO) та сульфонілкалік[4]арену (SO<sub>2</sub>) по відношенню до деяких жорстких та м'яких катіонів металів.

Тетрасульфінілкалік[4]арен (SO) здатен екстрагувати також катіони Be<sup>2+</sup> (E = 100%), Sc<sup>3+</sup> (E = 100%), V<sup>5+</sup> (E = 41%), Nb<sup>5+</sup> (E = 85%), Ru<sup>3+</sup> (E = 68%), Al<sup>3+</sup> (E = 100%), Ga<sup>3+</sup> (E = 97%), In<sup>3+</sup> (E = 42%), в той час як інші каліксарени їх практично не екстрагують (E < 13%). Катіони Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, Mo<sup>6+</sup>, Rh<sup>3+</sup>, Pt<sup>2+</sup>, Tl<sup>+</sup>, Sb<sup>3+</sup> слабо екстрагуються всіма випробуваними лігандами (E < 23%) [80].

Таблиця 3

Екстракція (E%) жорстких катіонів металів з водної фази в хлороформ

M	Mg <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Sr <sup>2+</sup>	Ba <sup>2+</sup>	Y <sup>3+</sup>	Pr <sup>3+</sup>	Eu <sup>3+</sup>	Ti <sup>4+</sup>	Zr <sup>4+</sup>	Hf <sup>4+</sup>
pH	9.8	9.8	9.8	9.8	6.0	6.3	6.3	2.2	1.4	1.4
CH <sub>2</sub>	<0.4	6	<0.4	<0.4	9	<0.4	<0.4	3	21	<0.4
S	<0.4	2	<0.4	<0.4	5	3	<0.4	4	22	<0.4
SO	55	69	10	9	98	100	100	99	100	100
SO <sub>2</sub>	56	100	95	80	44	100	100	75	99	99

Вміст розчинника в комплексах трет-бутилтіакалікс[4]арену 1

№	Гість	Вміст розчинника, (моль %) <sup>a</sup>	X/Г <sup>b</sup>	Форма кристалу	Час витримки в вакуумі при 25°C, (год)
1	1,2-Дихлоретан	64	1/2		2
2	1,4-Діоксан	51	1/1	Кубічна	2
3	Анілін	22	?		2
4	Ацетон	41	3/2		2
5	Бензол	53	1/1	Кубічна	1
6	Декалін	48	1/1		4
7	Дихлорметан	–	2/1		2
8	Етилбензол	0	-	Кубічна	1
9	Метил циклогексан	49	1/1		2
10	<i>m</i> -Ксилол	7	?		2
11	<i>n</i> -Октан	7	?		2
12	<i>o</i> -Ксилол	7	?		2
13	<i>p</i> -Ксилол	6	?	Кубічна	1
14	Тетрахлорометан	50 <sup>b</sup>	1/1	Кубічна	2
15	Толуол	34	2/1	Кубічна	1
16	Триглім	49	1/1	Призматична	4
17	Хлоробензол	0	-	Кубічна	2
18	Хлороформ	50 <sup>b</sup>	1/1	Кубічна	2
19	Циклогексан	45	1/1	Кубічна	2
20	Циклооктан	5	?		4

<sup>a</sup> Встановлено за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц); <sup>b</sup> «-» – комплекс не утворюється; «?» – співвідношення не встановлено;

<sup>a</sup> Встановлено елементним аналізом.

Тетрасульфонілкалікс[4]арен **47**, імпрегнований на силікагелі, показав більш високі результати з екстракції катіону америцію в кислих середовищах порівняно з промисловим екстрагентом Суапех301 (при рН 4  $K_{d_{Am}}$  відповідно 5000 та 3800) при набагато вищій хімічній стійкості в умовах радіоактивного опромінення [81].

В літературі також описані металокомплекси функціональних похідних тіакаліксаренів (карбоксиметильних, азопохідних і т. д.). Проте, формування подібних комплексів обумовлене катіонзв'язуючими властивостями введених на верхній або нижній вінець замісників. При цьому атоми сірки молекулярної платформи участі в зв'язуванні катіонів металу не беруть.

### 3.2. Комплексоутворення з органічними молекулами

Зв'язування нейтральних молекул є однією з найважливіших задач у хімії каліксаренів. Тіакалікс[4]арен **1** здатен зв'язувати різноманітні органічні молекули [15, 16, 24, 82 83]. Так, перекристалізація **1** (Хазяїн) з ряду розчинників веде до утворення комплексів **1** з однією або кількома молекулами органічного розчинника (Гість). Отримані таким чином комплекси не втрачають молекулу Гостя при кімнатній температурі та тис-

ку 2 мм рт. ст. – 4 мм рт. ст. протягом кількох годин. При нагріванні комплексів до 100°C (2 мм рт. ст. – 4 мм рт. ст.) вміст циклогексану, 1,4-діоксану та *o*-ксилолу за дві години падає до 0%, 2,7% та 1,2%, відповідно (табл. 4).

Структуру комплексів **1** з невеликими органічними молекулами було вивчено рентгеноструктурним методом. У випадках комплексів з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (а), CHCl<sub>3</sub> (б) та MeOH (в) трет-бутилтіакалікс[4]арен **1** знаходиться в конформації конус (симетрія C<sub>4</sub>), стабілізований циклічним ланцюгом водневих зв'язків на нижньому вінці макроциклу, молекула Гостя розташована глибоко в порожнині Хазяїна (рис. 14) [24].

Деяка інша картина спостерігається в комплексі **1** з двома молекулами 1,2-дихлороетану [81]. Як видно з рис. 15, одна з молекул дихлороетану, включена до кристалічної ґратки комплексу, існує в звичній *анти*-конформації, в той час як інша під впливом геометричних факторів порожнини Хазяїна змінює свою конформацію на *гош*. Молекула Хазяїна на теж зазнає змін під впливом двох молекул дихлороетану, хоча й лишається в конформації сплющеного конусу з більш низькою, ніж C<sub>4</sub> симетрією [83].

Методом висадження було досліджено здатність тетрасульфонату **51** утворювати комплекси

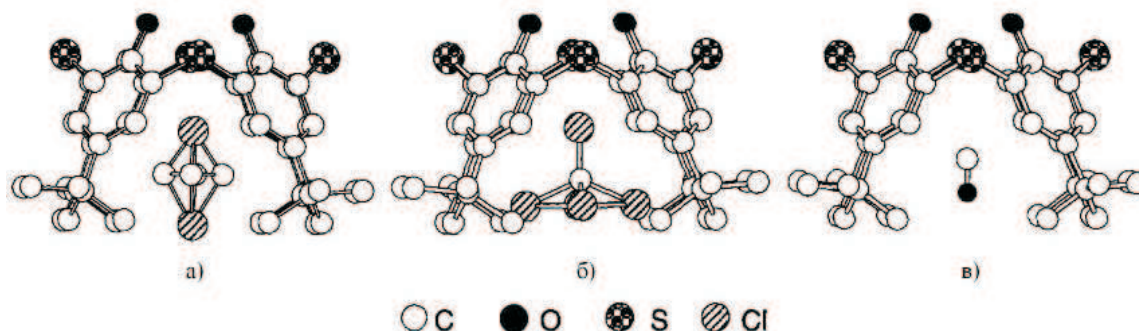


Рис. 14. Структура комплексів включення тіакалік[4]арену **1** з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (а),  $\text{CHCl}_3$  (б),  $\text{MeOH}$  (в).

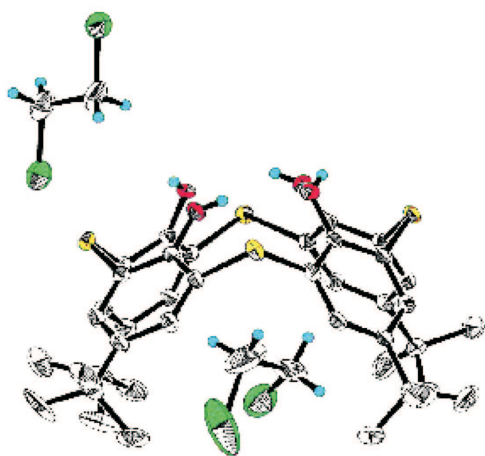


Рис. 15. Структура комплексу тіакалік[4]арену **1** з дихлоретаном.

з невеликими за розміром органічними молекулами [37, 84, 85, 86]. Комплексоутворююча здатність тіакалік[4]арентетрасульфону **51** залежить від розміру молекули Гостя. Встановлено, що  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHBr}_3$ , 1,2-дихлоретан, 1,1,2-трихлоретан та 1,1,2,2-тетрахлоретан з тетрасульфонатом **51** утворюють комплекси складу 1:1, в той час як для  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  співвідношення Гість:Хазяїн дорівнює двом [27, 84], а молекули бензолу, толуолу, 1,1,1-трихлоретану та трихлоретилену майже не зв'язуються.

Висока комплексоутворююча здатність тіакалік[4]арен-тетрасульфону **51** по відношенню до органігалогенідів у водному середовищі може бути ефективно використана для їх видалення у вигляді комплексів Гість-Хазяїн за допомогою іонообмінних смол [84].

Натрову сіль дигідроксиметилфосфонілтіакалік[4]арену **65** було досліджено методом ВЕРХ у реакціях комплексоутворення по відношенню до водорозчинних амінокислот, таких як Asp, Arg, Gly, His, Lys, Prg, Phe, Trp, Tyr [87]. В результаті проведених досліджень встановлено, що натрова сіль сполуки **65** виявляє комплексоутворюючі властивості до амінокислот, що характеризуються значеннями константи стійкості комплексів у діапазоні від 540 до 11368  $\text{M}^{-1}$ . Найбільш виражені комплексоутворюючі властивості сполука виявила до амінокислот Lys і Arg. Константи стійкості комплексів, що утворювалися при цьому, становили 8899 і 11368  $\text{M}^{-1}$  відповідно. Таким чином, нова сполука може знайти застосування в галузі біології та медицини при дослідженні процесу комплексоутворення амінокислот, їх аналізу та селективного виділення з водних розчинів.

### 3.3. Біологічна активність тіакаліксарен-фосфонових кислот

Вивчення поведінки тіакалік[4]арентетракісметиленфосфону **65** в біологічних процесах показало, що дана сполука може висту-

Таблиця 5

Константи інгібування для інгібування лужних фосфатаз тіакаліксарен[4]тетракісметиленфосфону **65** і класичною каліксарен[4]тетракісметиленфосфону **82** та вільна енергія формування комплексу ензим-інгібітор

Інгібітор	Лужна фосфатаза	$K_i$ , $\mu\text{M}$	$K_i'$ , $\mu\text{M}$	$\Delta G^{**}$ , kcal/mol	$\Delta G_{\text{doc}}^{***}$ , kcal/mol
82	from human placenta	940±130	3600±370	-4.13	
65	from human placenta	59±10	270±21	-5.77	
82	from bovine intestine	0.070±0.003	0.92±0.22	-9.76	
65	from bovine intestine	0.021±0.001	0.075±0.007	-10.47	
82	from shrimp	33±3		-6.11	-9.66
65	from shrimp	3.0±0.2		-7.53	-10.20

\* 0.1 M Tris-HCl буфер (pH 9), 298.15 K; \*\* Розраховано за рівнянням:  $\Delta G = -RT \ln(K_i^{-1})$ ; \*\*\* Розрахунки проведені з використанням AutoDock 3.05.

пати в ролі активного інгібітора протеїнтирозинфосфатази з Йерсинії, причому її активність приблизно в 1000 раз перевищує активність бензилфосфонової кислоти [88, 89]. Також було вивчено вплив тіакалікс[4]арен-тетракісметиленфосфонової кислоти **65** та класичної калікс[4]арентетракісметиленфосфонової кислоти **82** на активність лужної фосфатази з мукози тонкої кишки бика, лужної фосфатази з плаценти людини та лужної фосфатази з креветок (табл. 5) [90].

Результати докінгу цих сполук в активний центр лужної фосфатази з креветок вказують на деякі відмінності в позиціях і способах фіксації лігандів. Дані, отримані в результаті виконаного дослідження, демонструють особливості і переваги застосування макроциклічної платформи тіакалікс[4]арену для цілеспрямованого конструювання фосфонатних інгібіторів активності металозалежних 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 [90].

Таким чином, кислота **65** може знайти застосування в галузі біології та фармакології при дослідженні інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз та створенні нових лікарських засобів.

## Висновки

Отже, аналіз літературних даних свідчить, що функціональні похідні тіакалікс[4]арену мають специфічні властивості, які багато в чому відрізняються від властивостей «класичних» калікс[4]аренів. Введення чотирьох атомів сірки приводить до збільшення розміру порожнини та надає додаткові можливості модифікації макроциклічного кістяка шляхом окиснення сульфідних містків до сульфоксидних або сульфонових. При цьому місткові атоми сірки та їх окиснені форми можуть брати безпосередню участь у комплексоутворенні з катіонами металів. Такі зміни в структурі ядра макроциклу, поряд з властивою для всіх каліксаренів можливістю функціоналізації верхнього та нижнього вінця макроциклу, роблять тіакалікс[4]арени привабливими з точки зору отримання нових типів комплексоутворювачів та рецепторів для розпізнавання катіонів металів та нейтральних органічних молекул, в тому числі біомолекул. Можна очікувати, що подальші систематичні дослідження в області функціоналізації тіакалікс[4]аренів сприятимуть вирішенню фундаментальних та прикладних проблем хімії цього класу сполук та дозволять знайти нові сфери їх практичного застосування.

## Література

1. Gutsche C.D. *Calixarenes: an introduction, monographs in supramolecular chemistry*. – Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.
2. Vicens J., Böhmer V. *Calixarenes: A Versatile of Macrocyclic Compounds*. – Kluwer, Dordrecht, 1991.
3. Vicens J., Harrowfield J., Baklouti L. *Calixarenes in the Nanoworld*. – Dordrecht: Springer, 2007. – 395 p.
4. Shinkai S. // *Tetrahedron*. – 1993. – Vol. 49. – P. 8933-8968.
5. Böhmer V. // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1995. – Vol. 34. – P. 713-745.
6. *Calixarenes for Separations* / Eds. G.J.Lumetta, R.D.Rogers, A.S.Gopalan. – Washington: American Chemical Society, 2000. – 366 p.
7. Sansone F., Segura M., Ungaro R. *Calixarenes in Bioorganic and Biomimetic Chemistry. In: Calixarenes 2001* / Eds. M.-Z.Asfari, V.Böhmer, J.Harrowfield, J.Vicens. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. – P. 496-512.
8. Arnaud-Neu F., Cremin S., Harris S. et al. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 1997. – Vol. 13. – P. 329-334.
9. Klimchuk O., Atamas L., Miroshnichenko V. et al. // *J. Incl. Phenom.* – 2004. – Vol. 49. – P. 47-56.
10. Shimizu S., Shirakawa S., Suzuki T., Sasaki Y. // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57. – P. 6169-6174.
11. Kalchenko V.I., Koshets I.A., Matsas E.P. et al. // *Materials Sci.* – 2002. – Vol. 20. – P. 73-88.
12. König B., Hechavarria Fonseca M. // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2000. – P. 2303-2310.
13. Iki N., Miyano S. // *J. Incl. Phenom.* – 2001. – Vol. 41. – P. 99-105.
14. Sone T., Ohba Y., Moriya K., Kumada H. *Abstract Book of Workshop on Calixarenes and Related Compounds*. – Fukuoka, Japan, 1993. – PS/B-36.
15. Sone T., Ohba Y., Moriya K. et al. // *Tetrahedron*. – 1997. – Vol. 53. – P. 10689-10698.
16. Kumagai H., Hasegawa M., Miyanari S. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38. – P. 3971-3972.
17. Iki N., Kabuto C., Fukushima T. et al. // *Tetrahedron* – 2002. – Vol. 56. – P. 1437-1440.
18. Lhoták P., Smejkal T., Stibor I. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44. – P. 8093-8095.
19. Shokova E., Tafeenko V., Kovalev V. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 39. – P. 2311-2315.

20. Kon N., Iki N., Miyano S. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 2231-2234.
21. Касьян О.В. Функціональні похідні тіакалікс[4]арену: Дис. ... канд. хім. наук. – К., 2007. – 250 с.
22. Kabuto C., Higuchi Y., Niimi T. et al. // *J. Incl. Phenom.* – 2002. – Vol. 42. – P. 89-98.
23. Akdas H., Bringel L., Graf E. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. – P. 2311-2314.
24. Шокова Э.А., Ковалев В.В. // *ЖОХ.* – 2003. – Т. 39. – С. 13-40.
25. Lhoták P. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – P. 1675-1692.
26. Hosseini M.W. *Calixarenes 2001*, Kluwer Academic Publishers / Eds. Z.Asfari, V.Böhmer, J.Harowfield, J.Vicens. – Dordrecht, 2001.
27. Morohashi N., Narumi F., Iki N. et al. // *Chem. Rew.* – 2006. – Vol. 106. – P. 5291-5316.
28. Iki N., Narumi F., Fujimoto T. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1998. – P. 2745-2750.
29. Lhotak P., Himl M., Pakhomova S., Stibor I. // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. – P. 8915-8918.
30. Lang J., Dvorakova H., Bartosova I. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – P. 373-376.
31. Iki N., Morohashi N., Narumi F. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – P. 7337-7341.
32. Akdas H., Mislin G., Graf E. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – P. 2113-2116.
33. Lamartine R., Bavoux C., Vocanson F. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1021-1024.
34. Narumi F., Hattori T., Morohashi N. et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2004. – Vol. 2. – P. 890-898.
35. Akdas H., Graf E., Hosseini M.W. et al. // *C. R. Chimie.* – 2003. – Vol. 6. – P. 565-572.
36. Hu X., Shi H., Shi X. et al. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2005. – Vol. 78. – P. 138-141.
37. Iki N., Fujimoto T., Miyano S. // *Chem. Lett.* – 1998. – P. 625-626.
38. Desroches C., Lopes C., Kessler V., Parola S. // *Dalton Trans.* – 2003. – P. 2085-2092.
39. Desroches C., Parola S., Vocanson F. et al. // *New J. Chem.* – 2002. – Vol. 26. – P. 651-655.
40. Hu X., Zhu Z., Shen T. et al. // *Can. J. Chem.* – 2004. – Vol. 82. – P. 1266-1270.
41. Lhoták P., Morávek J., Stibor I. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 3665-3668.
42. Chakrabarti A., Chawla H.M., Francis T. et al. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62. – P. 1150-1157.
43. Lang J., Vlach J., Dvořáková H. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 2001. – P. 576-580.
44. Lhotak P., Kaplanek L., Stibor I. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41. – P. 9339-9347.
45. Kasyan O., Healey E.R., Drapailo A. et al. // *J. Incl. Phenom. and Macrocyclic Chemistry.* – 2007. – Vol. 58. – P. 127-132.
46. Tabaksi B., Beduk D., Tabaksi M., Yilmaz M. // *Reactive & Functional Polymers.* – 2006. – Vol. 66. – P. 379-386.
47. Bitter I., Csokai V. // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44. – P. 2261-2265.
48. Narumi F., Morohashi N., Matsumura N. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 621-625.
49. Kasyan O., Thondorf I., Bolte M. et al. // *Acta Cryst. Sect. C.* – 2006. – C62. – P. 289-294.
50. Lhotak P., Himl M., Stibor I., Petrickova H. // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – Vol. 43. – P. 9621-9625.
51. Himl M., Pojarová M., Stibor I. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Vol. 46. – P. 461-464.
52. Groenen L.C., van Loon J.-D., Verboom W. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 113. – P. 2385-2392.
53. Morohashi N., Iki N., Kabuto C., Miyano S. // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41. – P. 2933-2937.
54. Morohashi N., Katagiri H., Iki N. et al. // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – P. 2324-2328.
55. Katagiri H., Iki N., Hattori T. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123. – P. 779-780.
56. Antipin I.S., Stoikov I.I., Gubaidullin A.T. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – P. 8461-8464.
57. Rao P., Hosseini M.W., De Cian A., Fisher J. // *Chem. Commun.* – 1999. – P. 2169-2170.
58. Iki N., Kumagai H., Morohashi N. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. – P. 7559-7562.
59. Mislin G., Graf E., Hosseini M.W. et al. // *Chem. Commun.* – 1998. – P. 1345-1346.
60. Mislin G., Graf E., Hosseini M.W. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – P. 1129-1132.
61. Morohashi N., Iki N., Kabuto C., Miyano S. // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41. – P. 2933-2937.
62. Kasyan O., Swierczynski D., Drapailo A. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44. – P. 7167-7170.
63. Arnaud-Neu F., Böhmer V., Dozol J.-F. et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1996. – P. 1175-1182.
64. Delmau L.H., Simon N., Schwing-Weill M.-J. et al. // *Chem. Commun.* – 1998. – P. 1627-1628.
65. Kasyan O., Kalchenko V., Bolte M., Böhmer V. // *Chem. Commun.* – 2006. – Vol. 18. – P. 1932-1934.
66. Shimizu K.D., Rebek J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. – P. 12403-12407.

67. Mogck O., Böhmer V., Vogt W. // *Tetrahedron*. – 1996. – Vol. 52. – P. 8489-8496.
68. Vysotsky M.O., Pop A., Broda F. et al. // *Chem. Eur. J.* – 2001. – Vol. 7. – P. 4403-4410.
69. Rudzevich V., Kasyan O., Drapailo A. et al. // *Chem. Asian J.* – 2010. – Vol. 5. – P. 1347-1355.
70. Iki N., Morohashi N., Narumi F., Miyano S. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1998. – Vol. 71. – P. 1597-1603.
71. Kon N., Iki N., Yamane Y. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – Vol. 45. – P. 207-211.
72. Kajiwara T., Yokozawa S., Ito T. et al. // *Chem. Lett.* – 2001. – P. 6-7.
73. Iki N., Morohashi N., Kabuto C., Miyano S. // *Chem. Lett.* – 1999. – P. 219-220.
74. Hirata K., Suzuki T., Noya A. et al. // *Chem. Commun.* – 2005. – P. 3718-3720.
75. Takemoto S., Tanaka S., Mizobe Y., Hidai M. // *Chem. Commun.* – 2004. – P. 838-839.
76. Katagiri H., Iki N., Matsunaga Y. et al. // *Chem. Commun.* – 2002. – P. 2080-2081.
77. Katagiri H., Morohashi N., Iki N. et al. // *Dalton Trans.* – 2003. – P. 723-726.
78. Desroches C., Pilet G., Borshch S. A. et al. // *Inorg. Chem.* – 2005. – Vol. 44. – P. 9112-9120.
79. Iki N., Ohta M., Horiuchi T., Hoshino H. // *Chem. Asian J.* – 2008. – Vol. 3. – P. 849-853.
80. Morohashi N., Iki N., Sugawara A., Miyano S. // *Tetrahedron*. – 2001. – Vol. 57. – P. 5557-5563.
81. Kikuchi T., Suzuki K. // *J. of Alloys and Compounds*. – 2006. – Vol. 408-412. – P. 1287-1290.
82. Akdas H., Bringel L., Graf E. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. – P. 2311-2314.
83. Iki N., Kabuto C., Fukushima T. et al. // *Tetrahedron*. – 2000. – Vol. 56. – P. 1437-1443.
84. Iki N., Fujimoto T., Shindo T. et al. // *Chem. Lett.* – 1999. – P. 777-778.
85. Kon N., Iki N., Miyano S. // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – Vol. 1. – P. 751-755.
86. Iki N., Suzuki T., Koyama K. et al. // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4. – P. 509-512.
87. Касьян О.В., Драпайло А.Б., Кальченко О.І., Кальченко В.І. // Пат. України на винахід №84626. – Бюл. №21 від 10.11.2008.
88. Кононець Л.А., Вовк А.І., Танчук В.Ю. та ін. // Пат. України на корисну модель №48050. – Бюл. №5 від 10.03.2010.
89. Vovk A.I., Kononets L.A., Tanchuk V.Yu. et al. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 483-487.
90. Vovk A.I., Kononets L.A., Tanchuk V.Yu. et al. // *J. Incl. Phenom. Macrocyclic Chem.* – 2010. – Vol. 66. – P. 271-276.

Надійшла до редакції 14.09.2010 р.