

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP DẪN XUẤT CALIXAREN

Vũ Ngọc Doãn^{1,*}, Lê Thị Trang¹, Trần Văn Kết¹, Lê Minh Đông¹

¹Khoa Hóa - Lý kỹ thuật, Đại học Kỹ thuật Lê Quý Đôn

Tóm tắt

Các sự cố trong ngành công nghiệp hạt nhân cũng như những cuộc khủng bố hạt nhân làm cho việc phát triển các chất khử nhiễm trở thành nhiệm vụ cấp thiết hiện nay. Sản phẩm p-tert-butylcalix[6]aren và dẫn xuất là lớp chất đang được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu bởi khả năng tạo phức mạnh với các chất phóng xạ. Bài báo trình bày kết quả nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất 2,4,6-triethylester-1,3,5-trimethoxy-p-tert-butylcalix[6]aren và 1,3,5-trimethoxy-2,4,6-tri (carboxylic acid)-p-tert-butylcalix[6]aren dựa trên phản ứng ether hóa theo Williamson sử dụng bazơ K₂CO₃. Cấu trúc của sản phẩm được chứng minh bằng dữ liệu phổ IR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR.

Từ khóa: Phóng xạ; calixaren; chất khử nhiễm; bazơ; phản ứng Williamson.

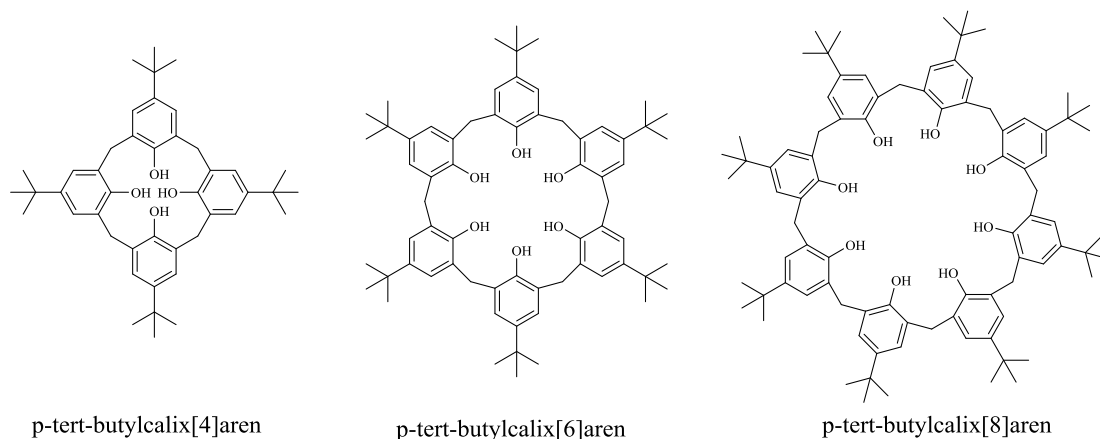
1. Mở đầu

Phóng xạ hay bức xạ hạt nhân đang là vấn đề cấp thiết hiện nay, các thảm họa hạt nhân luôn tiềm ẩn và để lại hậu quả nặng nề cho môi trường sống khi xảy ra sự cố: sự cố Chernobyl (Nga, năm 1986), sự cố nhà máy điện hạt nhân Fukushima (Nhật Bản, năm 2011)... Chất thải phóng xạ có thể đến từ nhiều nguồn khác nhau, tập trung ở các nước có nhà máy điện hạt nhân, vũ khí hạt nhân hay nhà máy xử lý nhiên liệu hạt nhân, phần lớn chất thải bắt nguồn từ quá trình làm giàu nhiên liệu hạt nhân và tái chế vũ khí hạt nhân. Khi tiếp xúc với chất thải phóng xạ có thể tổn thương vùng da bị phơi nhiễm, tiếp xúc thời gian dài dẫn đến các bệnh ung thư, với liều lượng cao thậm chí có thể gây tử vong. Thống kê cho thấy, ở người trưởng thành với một lượng nhỏ 5,5% bức xạ ion có nguy cơ gây ung thư [1], bức xạ ion hóa có thể xóa bỏ hoặc thay đổi các đoạn mã trong nhiễm sắc thể [2]. Một sinh vật đang phát triển ở giai đoạn bào thai bị chiếu xạ hoặc phơi nhiễm có thể gây nên dị tật bẩm sinh, những đột biến do chiếu xạ ở người không nhiều, cũng như hầu hết ở động vật có vú, do nhờ có các cơ chế sửa chữa tế bào mà trong số đó có những cơ chế mới được phát hiện. Chúng bao gồm sửa chữa DNA, RNA thông tin và protein, cũng như tiêu thể tiêu hóa nội bào những protein hỏng, thậm chí tế bào tự chết [3].

Calix[n]arenes được ứng dụng nhiều trong ngành dược bởi những đặc tính của cấu trúc phân tử gồm 2 phần ưa nước và ưa dầu [4-6]. Calixaren có thể tạo phức với các phân tử khác như thuốc tẩy giun sán [7], testosterone [8], hóc môn steroid [9], thuốc

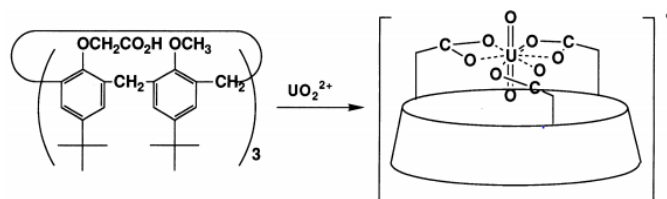
* Email: doanvn@lqdtu.edu.vn

kháng khuẩn [10] và thuốc trừ sâu [11, 12], từ đó thể hiện tính kháng virus [13], kháng nấm [14], khả năng chống ung thư [15]. Đặc biệt, chúng có thể tạo phức với các ion kim loại phóng xạ và dễ dàng tách chúng ra khỏi các dung dịch, được ứng dụng làm chất khử nhiễm dùng trong quân sự và dân sự [16]. Năm 1979, nhóm nghiên cứu của giáo sư David Gutsche đã phát hiện và công bố hợp chất mới từ chất đầu p-tert-butylphenyl phản ứng với formaldehyde được đặt tên là calixaren [17]. Đến năm 1980, nhóm dựa trên kết quả cộng hưởng từ NMR đã xác định chính xác cấu trúc của calixaren là những aren đóng vòng [18]. Cấu trúc calixaren được minh họa ở hình 1.



Hình 1. Công thức cấu tạo calixaren.

P-tert-butylcalix[6]aren và các dẫn xuất đang được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu bởi khả năng tạo phức mạnh với ion các chất phóng xạ, là nguyên liệu quan trọng trong chế tạo các chất khử nhiễm khẩn cấp, giảm thiểu tối đa tác hại có thể gây ra cho người bị tiếp xúc, phơi nhiễm. Nhóm tác giả Izatt và cộng sự đã sử dụng cation kiềm tạo liên kết với calixaren để thu hồi cesium từ dung dịch trong nước thải hạt nhân [19, 20]. Nghiên cứu để phân lập họ Lanthanum đã được nghiên cứu bởi nhóm tác giả Horrowfield bằng cách tạo phức giữa calixaren và kim loại đất hiếm trong dung môi DMF, công bố đã chỉ ra rằng calixaren có tiềm năng trong việc hấp thụ ion họ lanthanide [21]. Hiện nay, có 6 bằng sáng chế của tác giả Shinkai (Nhật Bản) công bố dung dịch nước calixaren có tiềm năng thu hồi ion uranium từ nước thải phóng xạ [22]. Cấu trúc tạo phức với uranium được mô tả ở hình 2.



Hình 2. Cấu trúc tạo phức của calixaren với uranium [22].

Bên cạnh đó, năm 2016, ba nhà máy điện hạt nhân ở phía Nam Trung Quốc vận hành thương mại, các nhà máy này đều nằm gần biên giới phía Bắc Việt Nam, gần nhất là Phòng Thành chỉ cách Móng Cái - Quảng Ninh 50 km, cách Hà Nội dưới 500 km. Việc Trung Quốc xây dựng ba nhà máy điện hạt nhân gần với biên giới Việt Nam và đi vào vận hành đang đặt ra một thách thức không nhỏ đối với các tỉnh phía Bắc trong đó có thủ đô Hà Nội khi có sự cố xảy ra. Do vậy, việc nghiên cứu tổng hợp các hợp chất có khả năng giảm thiểu tác hại của các bức xạ hạt nhân, phóng xạ đối với con người đang là vấn đề cấp thiết.

Những kết quả nghiên cứu công bố quốc tế cho thấy tiềm năng to lớn của calixaren trong việc hấp thụ, loại bỏ các chất phóng xạ. Hiện tại, trong nước vẫn chưa có nhóm nghiên cứu nào công bố về calixaren cũng như các dẫn xuất. Trong nghiên cứu này, các tác giả trình bày kết quả tổng hợp một số dẫn xuất calixaren sử dụng làm nguyên liệu cho các nghiên cứu chế tạo dung dịch khử nhiễm phóng xạ trong tương lai.

2. Thực nghiệm

Hóa chất p-tert-butylcalix[6]aren; potassium carbonate; methyl iode; cerium carbonate; ethyl bromoacetate; sodium sulfate từ hãng Sigma, Mỹ với độ tinh khiết trên 98% được sử dụng trực tiếp mà không cần phải tinh chế lại. Các dung môi sử dụng được mua từ Trung Quốc, trước khi tiến hành thí nghiệm được chưng cất lại. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc ký bản mỏng tráng sẵn silica gel 60 GF₂₅₄, độ dày 0,2 mm, sử dụng chỉ thị KMnO₄. Các sản phẩm được tinh chế và phân lập bằng phương pháp sắc ký cột, kỹ thuật kết tinh lại. Cấu trúc của sản phẩm được xác định dựa trên: Phổ IR được đo bởi máy chụp phổ IR Spectrum two (PerkinElmer) tại Bộ môn Phòng hóa, Đại học Kỹ thuật Lê Quý Đôn; phổ cộng hưởng từ NMR được đo bởi máy chụp phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR Bruker Avance 500 MHz tại Khoa Hóa, Đại học Khoa học tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội; phổ khối ESI-MS được ghi trên máy Hewlett Packard Mass Spectrometer 5989 MS tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Tổng hợp hợp chất 1,3,5-trimethoxy-para-tert-butylcalix[6]aren (2)

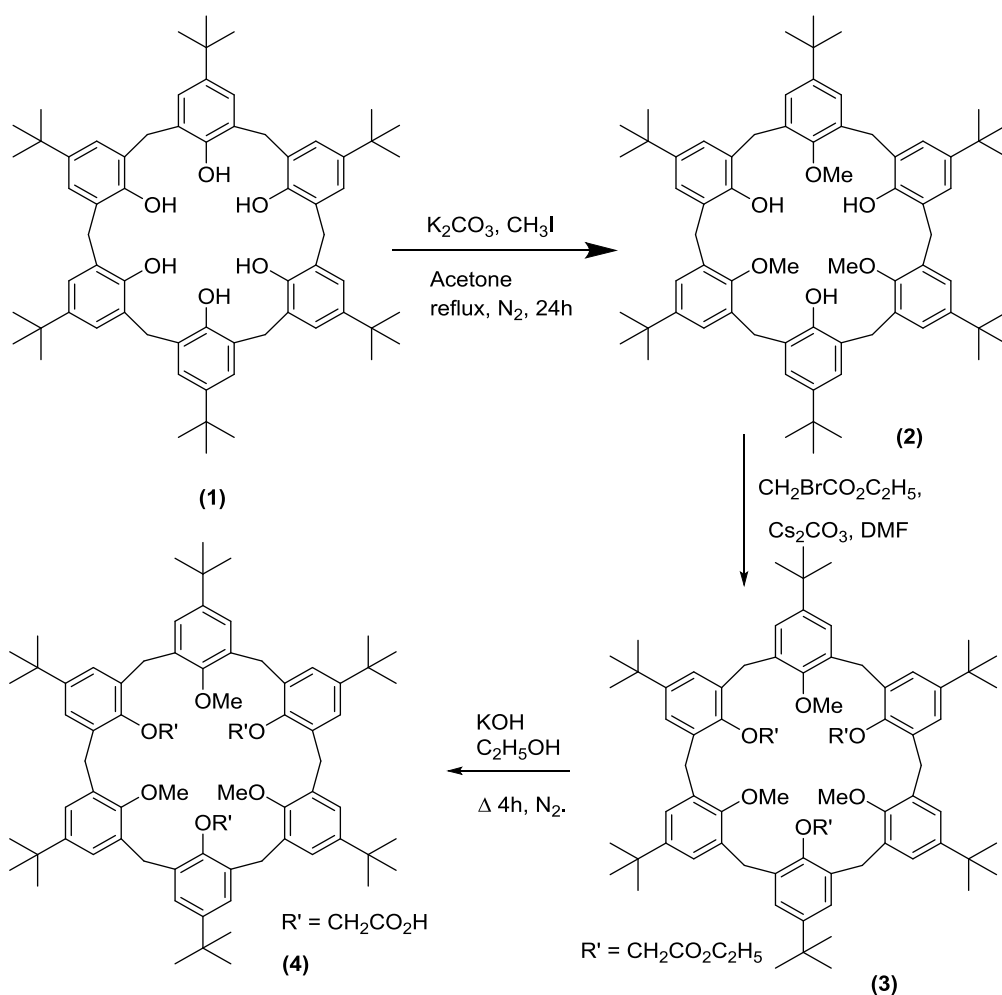
Hòa tan 500 mg p-tert-butylcalix[6]aren (0,514 mmol) trong bình cầu 100 mL có chứa 40 mL acetone khan, khuấy đều hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí nitơ trong khoảng thời gian 30 phút. Sau đó từ từ cho thêm 250 mg K₂CO₃ (1,182 mmol) vào hỗn hợp trên trong thời gian 3 giờ. Kết thúc quá trình trên, tiếp tục nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng 320 mg methylode (2,056 mmol) trong 5 phút, sau đó gia nhiệt và đun hồi lưu trong 24 giờ ở điều kiện môi trường khí nitơ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Phản ứng kết thúc đưa về nhiệt độ phòng, cất loại dung môi aceton bằng máy cô quay chân không. Sản phẩm thô được chiết bằng DCM (3x15 mL), trung hòa phần dư K₂CO₃ bằng dung dịch HCl 1M. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄

khan, loại dung môi ở áp suất thấp sử dụng máy cô quay chân không, sản phẩm thô được phân lập bằng sắc ký cột sử dụng hệ diclometan : *n*-hexan = 7 : 3, thu được sản phẩm **2** (chất rắn màu trắng, lượng thu 144 mg; hiệu suất 28,8%).

IR (ATR): $\nu_{\text{OH}} = 3336 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CHsp}^3} = 2955 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}} = 1299, 1003 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C(Ar)}} = 1482, 1600 \text{ cm}^{-1}$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3), δ (ppm): 7,01 (s, 6H, ArH meta OH); 6,90 (s, 6H, ArH meta OCH_3); 6,73 (s, 3H, OH); 3,89 (s, 12H, ArCH_2Ar); 3,47 (s, 9H, OCH_3); 1,21 (s, 27H, *t*-Bu); 1,02 ppm (s, 27H, *t*-Bu);

ESI-MS (m/z): Tính toán $\text{C}_{68}\text{H}_{89}\text{O}_6^+$ 1015,1, phát hiện 1015,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp dẫn xuất calixaren.

Tổng hợp 2,4,6-triethylester-1,3,5-trimethoxy-*p*-tert-butylcalix[6]aren

Hòa tan hoàn toàn 50 mg (0,0493 mmol) sản phẩm **2** trong 15 mL DMF (đã được cất khan bởi NaH) vào bình cầu 50 ml và khuấy đều hỗn hợp trong môi trường khí nitơ

trong 5 phút. Tiếp theo, cho từng phần 110 mg Cs₂CO₃ (0,337 mmol) vào hỗn hợp và khuấy mạnh liệt trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nhỏ giọt từ từ 65 mg (0,389 mmol) ethylbromoacetat trong 5 phút, gia nhiệt và đun hồi lưu trong 24 giờ ở môi trường khí nitơ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng. Phản ứng kết thúc, đưa về nhiệt độ phòng, trung hòa Cs₂CO₃ dư bằng dung dịch HCl 1M. Sản phẩm thô được chiết bằng DCM (3x15 mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, loại dung môi ở áp suất thấp bằng cất quay chân không, sản phẩm thô được phân lập bằng sắc ký cột sử dụng hệ diclometan : *n*-hexan = 7 : 3, thu được sản phẩm **3** (chất rắn màu trắng, lượng thu 30 mg; hiệu suất 60%).

IR (ATR): $\nu_{\text{C=O}} = 1737 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CHsp}^3} = 2956 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}} = 1295, 1120 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C(Ar)}} = 1481, 1585 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 7,31–6,69 (m, 12H, ArH meta); 4,55 (s, 12H, CH₂CO₂CH₂CH₃); 3,52 (s, 12H, CH₂CO₂CH₂CH₃); 2,56 (s, 9H, OCH₃); 1,29 (s, 54H, *t*-Bu); 1,16 (t, 9H, OCH₂CH₃).

Tổng hợp 1,3,5-trimethoxy-2,4,6-tri(carboxylic acid)-*p*-tert-butylcalix[6]aren

Khuấy đều 30 mg chất **3** (0,0236 mmol) trong hỗn hợp dung dịch KOH (0,15 g, 2,67 mmol)/10 mL ethanol : nước (1 : 1) ở 5°C. Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt và đun hồi lưu trong 4 giờ. Sau phản ứng, làm lạnh hỗn hợp về 10°C, trung hòa hết lượng dư KOH bằng acid HCl 1M. Sản phẩm thô thu được ở thể rắn màu trắng, sau đó lọc và rửa lại 3 lần với nước và ethanol, cuối cùng sấy khô ở 40°C trong chân không đến khối lượng không đổi thu được sản phẩm tinh khiết **4** (lượng thu 25,15 mg; hiệu suất 86%).

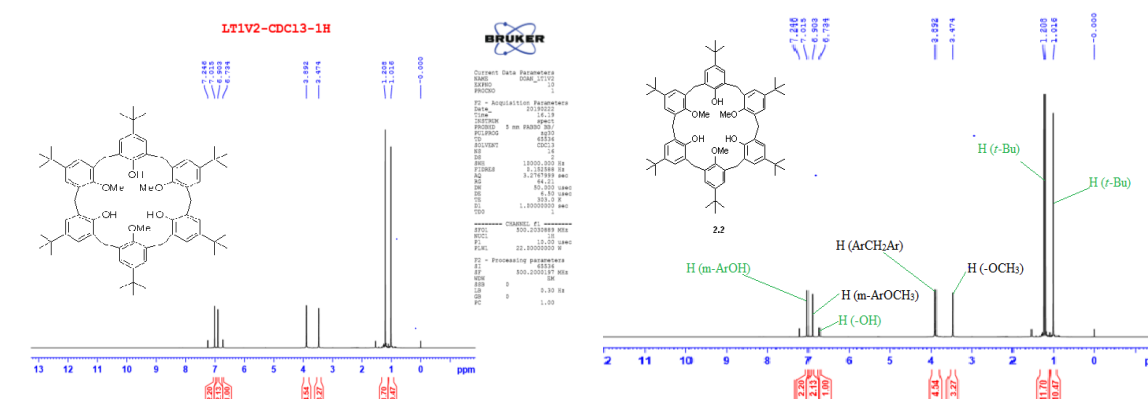
IR (ATR): $\nu_{\text{OH}} = 3334 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CHsp}^3} = 2860 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-O}} = 1240, 1119 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C(Ar)}} = 1481, 1520 \text{ cm}^{-1}$.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃), δ (ppm): 10,33 (s, 1H, OH); 8,66 (s, 1H, OH); 8,16 (s, 1H, OH); 7,11-6,94 (m, 12H, ArH); 4,65-3,48 (m, 27H, ArCH₂Ar + OCH₂CO₂H + ArOCH₃); 1,26 (s, 18H, *t*-Bu); 1,24 (s, 18H, *t*-Bu); 1,13 (s, 18H, *t*-Bu).

3. Kết quả và thảo luận

1,3,5-trimethoxy-*p*-tert-butylcalix[6]aren là nguyên liệu đầu quan trọng cho quá trình tổng hợp các dẫn xuất calix[6]aren. Dựa trên phản ứng ether hóa theo Williamson giữa *p*-tert-butylcalix[6]aren và methyl iodide sử dụng xúc tác bazơ (K₂CO₃) trong dung môi aceton khan, các tác giả đã tổng hợp thành công 2 dẫn xuất methoxy-*p*-tert-butylcalix[6]aren. Trong phản ứng ether hóa, bazơ có vai trò quan trọng ảnh hưởng đến sự hình thành các sản phẩm thế theo trật tự xen kẽ hay liền kề. Các nghiên cứu của Shinkai cho thấy khi sử dụng xúc tác bazơ như NaH, CaH₂, Ba(OH)₂ thì sản phẩm tạo ra chủ yếu là sản phẩm thế dạng liền kề H-H-R-R [9]. Trong khi đó, các bazơ như

K_2CO_3 , hay Cs_2CO_3 cho sản phẩm thế chủ yếu ở dạng xen kẽ H-R-H-R. Dựa trên công bố của Shinkai, nhóm tác giả tiến hành khảo sát các bazơ (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH, *t*-BuOK, NaOAc, KOAc). Bazơ K_2CO_3 là tác nhân được chọn, sản phẩm thế ở vị trí 1,3,5 với hiệu suất cao nhất (28,8%). Trên phổ 1H -NMR của chất **2** trong hình 3 xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đặc trưng của các proton có mặt trong phân tử: 6 proton vòng thơm *m*-ArOH cho 1 tín hiệu singlet cộng hưởng tại vị trí 7,01 ppm; 6 proton vòng thơm *m*-ArOCH₃ cộng hưởng tại vị trí 6,90 ppm; 3 proton trong nhóm -OH cũng cho tín hiệu singlet tại 6,73 ppm; tín hiệu singlet tại 3,89 ppm tương ứng với 12 proton trong liên kết ArCH₂Ar; 9 proton OCH₃ cộng hưởng tại 3,47 ppm. Ngoài ra, các tín hiệu khác cũng xuất hiện đầy đủ trên phổ 1H -NMR như vị trí (ppm): 1,21 (s, 27H, *t*-Bu); 1,02 (s, 27H, *t*-Bu).

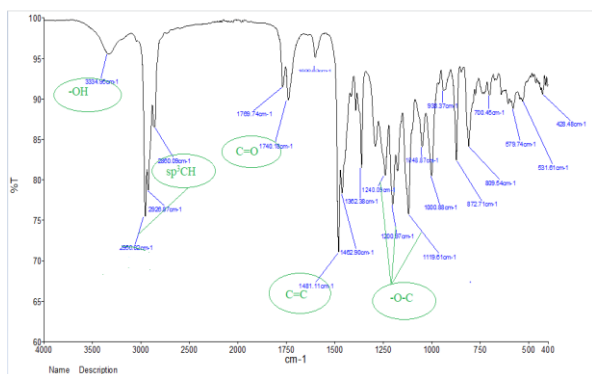


Hình 3. Phổ 1H -NMR của sản phẩm **2**.

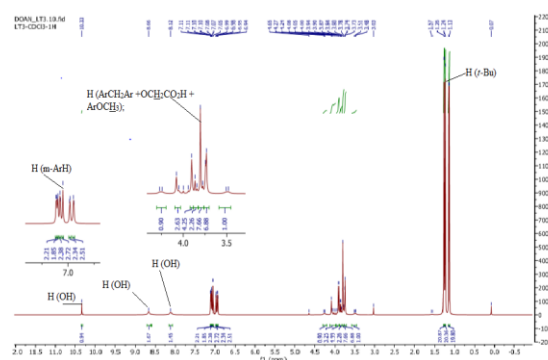
Trên phổ khối ESI-MS của chất **2** (Hình 3) phát hiện pic ion giả phân tử m/z : 1015,0 $[M+H]^+$, tính toán tương ứng với công thức $C_{68}H_{89}O_6^+$. Như vậy, từ kết quả dữ liệu phân tích phổ IR, NMR, MS cho phép khẳng định được cấu trúc của hợp chất **2**.

2,4,6-triethylester-1,3,5-trimethoxy-*p*-tert-butylcalix[6]aren thu được từ phản ứng ester hóa 1,3,5-trimethoxy-*p*-tert-butylcalix[6]aren với etyl bromacetate, dung môi DMF sử dụng xúc tác Cs_2CO_3 trong môi trường khí nitơ. Sau khi phân lập và tinh chế thu được chất rắn **3** màu trắng. Nhóm nghiên cứu đã nghiên cứu tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại trong ethanol lạnh. Trên phổ 1H -NMR của chất **3** cũng xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đặc trưng của các proton có mặt trong phân tử: 12 proton của nguyên tử hydro vòng thơm (ArH) xuất hiện tại 7,31 ÷ 6,69 ppm; 24 proton của nguyên tử hydro trong liên kết ArCH₂Ar; CH₂CO₂CH₂CH₃ xuất hiện cộng hưởng tại 4,20 ppm và 3,50 ppm; 9 proton trong -OCH₃ cộng hưởng tại 2,56 ppm. Các proton trong nhóm *t*-Bu và CH₃CH₂O- cộng hưởng tại 1,29 ÷ 1,16 ppm. Từ kết quả phân tích dữ liệu phổ IR, NMR và tài liệu tham khảo khẳng định được cấu trúc của hợp chất **3**.

Quá trình tổng hợp 1,3,5-trimethoxy-2,4,6-tri(carboxylic acid)-p-tert-butylcalix[6]aren (**4**) được thực hiện thông qua phản ứng thủy phân của 2,4,6-triester-1,3,5-trimethoxy-p-tert-butylcalix[6]aren (**3**) với bazơ KOH trong dung môi ethanol. Các dữ liệu phân tích phổ IR trên cho phép khẳng định hợp chất (**4**) có chứa các nhóm chức: -OH, C=O, -O-C, các vòng thơm có chứa các liên kết C=C, và nhóm -CH₃ bão hòa.



Hình 4. Phổ IR của sản phẩm 4



Hình 5. Phổ ¹H-NMR của sản phẩm 4

Trên phổ ¹H-NMR của sản phẩm chất **4** (Hình 5) cũng xuất hiện đầy đủ các tín hiệu đặc trưng của các proton có mặt trong phân tử: 1 proton của -OH trong nhóm carbonyl cho 1 tín hiệu singlet cộng hưởng tại vị trí 10,33 ppm; 1 proton của -OH cho tín hiệu singlet cộng hưởng tại vị trí 8,66 ppm và 1 proton của -OH cho tín hiệu singlet cộng hưởng tại vị trí 8,16 ppm; 12 proton của nguyên tử hydro vòng thơm (ArH) xuất hiện cộng hưởng tại khoảng 7,11 ÷ 6,94 ppm; 27 proton của nguyên tử hydro trong liên kết ArCH₂Ar, OCH₂CO₂H và ArOCH₃ xuất hiện cộng hưởng tại 4,65 và 3,48 ppm; các proton trong nhóm *t*-Bu cộng hưởng tại 1,26; 1,24 và 1,13 ppm. Kết quả phân tích phổ IR, NMR cho phép khẳng định được cấu trúc của hợp chất **4**.

4. Kết luận

Sản phẩm 1,3,5-trimethoxy-2,4,6-tri(carboxylic acid)-p-tert-butylcalix[6]aren (**4**) là nguyên liệu quan trọng được dùng trong chế tạo bộ kit khử nhiễm bụi phóng xạ trên da sử dụng trong các trường hợp khẩn cấp. Các tác giả đã tổng hợp thành công một số dẫn xuất của calixaren và sản phẩm cuối **4** từ nguyên liệu đầu p-tert-butylcalix[6]aren (**1**) qua ba bước phản ứng. Các sản phẩm được phân lập, xác định và chứng minh cấu trúc dựa trên phương pháp phân tích hiện đại IR, NMR, ESI-MS. Nghiên cứu hoàn thiện và tối ưu hóa quá trình tổng hợp chất này có ý nghĩa quan trọng trong quốc phòng, dân sinh và cần tiếp tục được nghiên cứu, hoàn thiện trong tương lai.

Lời cảm ơn

Các tác giả cảm ơn sự tài trợ của đề tài mã số CTHSB.2018.KTQS.05 để thực hiện công trình này.

Tài liệu tham khảo

- [1] Clarke R.H., Gonzalez A.J., Sasaki Y. "The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection," *Annals of the ICRP*, 103, 37 (2-4), 2007.
- [2] Gofman, John W., *Radiation and human health*, San Francisco: Sierra Club Books, 1981, 787.
- [3] Sancar, A. et al., *Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints*, Washington D.C.: NIH PubMed.gov, 2004.
- [4] Edilma S.E., Maucicio M.V. "Calixarenes: Generalities and Their Role in Improving the Solubility, Biocompatibility, Stability, Bioavailability, Detection, and Transport of Biomolecules," *Biomolecules*, 9(90), 1-15, 2019.
- [5] Yakaev V.V., Morozova, J.E., Bogdanov A.V., Shalaeva Y.V., Ermakova A.M., Voloshina A.D., Zobov V.V., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Morinov V.F. "Solubilization of azo-dye-modified isatin derivative by amphiphilic carboxyresorcinarenes: The effect of macrocycle structure on the supramolecular association," *Colloids Surf. A.*, 553, 368-377, 2018.
- [6] Korchowiec B., Korchowiec J., Orlof-Naturalna M., Regnouf de Vains J.-B., Rogalska E. "Two antibacterial nalidixate calixarene derivatives in cholesterol monolayers: Molecular dynamics and physicochemical effects," *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 145, 777-784, 2016.
- [7] Yang W., de Villiers M.M. "Effect of 4-sulphonato-calix[n]arenes and cyclodextrins on the solubilization of niclosamide, a poorly water soluble anthelmintic," *AAPS J.*, 7, E241-E248, 2005.
- [8] Da Silva E., Valmalle C., Becchi M., Cuilleron C.Y., Coleman A.W. "The use of electrospray mass spectrometry (ES/MS) for the differential detection of some steroids as calix-[n]-arene sulphonate complexes," *J. Incl. Phenom. Macrocycl.*, 46, 65-69, 2003.
- [9] Liu M., Li L.S., Da S.-L., Feng Y.-Q. "Preparation of p-tert-butyl-calix[8]arene bonded silica stationary phase and separation for steroid hormone medicines," *Anal. Lett.*, 37, 3017-3031, 2004.
- [10] Dawn A., Chandra H., Ade-Browne C., Yadav J., Kumari H. "Multifaceted supramolecular interactions from C-methylresorcin[4]arene lead to an enhancement in in vitro antibacterial activity of gatifloxacin," *Chem. Eur. J.*, 23, 18171-18179, 2017.
- [11] Sanabria E., Maldonado M. "Host-guest recognition of toxicological interest molecules by calixarenes," *Crit. Rev. Anal. Chem.* 2019, in press.
- [12] Guo D.-S., Liu Y. "Supramolecular chemistry of p-sulfonatocalix[n]arenes and its biological applications," *Acc. Chem. Res.*, 47, 1925-1934, 2014.
- [13] Hwang K.M., Qi Y.M., Liu S.Y., Choy W. "Treatment of Infection by Enveloped Virus with Calixarene Compounds," U.S. Patent. 5,441,983, 15 August 1995.

- [14] Mourer M., Duval R.E., Finance C., Regnouf-de-Vains J.-B. "Functional organisation and gain of activity: The case of the antibacterial tetra-para-guanidinoethyl-calix[4]arene," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 2960-2963, 2006.
- [15] Sun J.Z., Blaskovich M.A., Jain R.K., Delaure F., Paris D., Brem S., Wotoczek-Obadia M., Lin Q., Coppola D., Choi K.H. "Blocking angiogenesis and tumorigenesis with GFA-116, a synthetic molecule that inhibits binding of vascular endothelial growth factor to its receptor," *Cancer Res.*, 64, 3586-3592, 2004.
- [16] Hoskins C., Anthony DMC. "Simple Calix[n]arenes and Calix[4]resorcinarenes as Drug Solubilizing Agents," *J. Nanomed Res.*, 2(3): 00028, 2015.
- [17] Muthukrishnan R., Gutsche C.D. "Preparation of the 2,4-dinitrophenyl and camphorsulfonyl derivatives of the calix[8]arene from p-tert-butylphenol," *The Journal of Organic Chemistry*, 44(22), 3962-3964, 1979.
- [18] Gutsche C.D., M. Iqbal, D. Stewart, "Syntheses procedures for p-tert-butylcalix[4]arene," *The Journal of Organic Chemistry*, 51(5), 742-745, 1986.
- [19] Izatt R., Clark G.A., Bradshaw J.S., Lamb J.D., Christensen J.J. "Macrocyclic-facilitated transport of ions in liquid membrane systems," *Separation and Purification Methods*, 15(1), 21-72, 1986.
- [20] Goldmann H., Vogt W., Paulus E., Boehmer V. "A series of calix [4] arenes, having two opposite para positions connected by an aliphatic chain," *Journal of the American Chemical Society*, 110(20), 6811-6817, 1988.
- [21] Furphy B.M., Harrowfield J.M., Kepert D.L., Skelton B.W., White A.H., Wilner F.R. "Bimetallic lanthanide complexes of the calixarenes: Europium (III) and tert-butylcalix[8] arene," *Inorganic Chemistry*, 26(25), 4231-4236, 1987.
- [22] S. Shinkai, O. Manabe, Y. Kondo, and T. Yamamoto: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62/136242 A2* [87/136242] 19 June 1987.

SYNTHESIS OF CALIXARENE DERIVATIVES

Abstract: *Accidents in the nuclear industry and nuclear terrorist attacks render the development of new decontamination strategies critical. Scientists have recently conducted intensive studies on p-tert-butylcalix[6]arene and its derivatives because of their ability to form complex with radioactive substances. This article presents the synthesis of compounds 2,4,6-triethylester-1,3,5-trimethoxy-p-tert-butylcalix[6]arene and 1,3,5-trimethoxy-2,4,6-tri (carboxylic acid)-p-tert-butylcalix[6]arene. This synthesis was based on the Williamson reaction using potassium carbonate as base. The structures of the synthesized compounds were determined by adopting IR, MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR databases.*

Keywords: Radioactive; calixarene; decontamination agents; base; Williamson reaction.

Nhận bài: 15/12/2021; *Hoàn thiện sau phân biện:* 17/02/2022; *Chấp nhận đăng:* 16/09/2022

