

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»**

*На правах рукописи*



**ЯКИМОВА ЛЮДМИЛА СЕРГЕЕВНА**

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ  
МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ДИОКСИДА КРЕМНИЯ:  
ОТ СИНТЕЗА МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР К СОЗДАНИЮ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ**

1.4.3. Органическая химия

**Диссертация**

**на соискание ученой степени доктора химических наук**

Научный консультант: доктор химических наук,  
профессор Стойков Иван Иванович

**КАЗАНЬ – 2024**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. МЕТА- И ПАРАЦИКЛОФАНЫ КАК УНИВЕРСАЛЬНАЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРЕДОРГАНИЗОВАННЫХ ЛИГАНДОВ И ОРГАНО-НЕОРГАНИЧЕСКИХ ГИБРИДНЫХ МАТЕРИАЛОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)</b> .....	16
1.1. Каликс[4]арены, тиакаликс[4]арены, пиллар[5]арены: строение, структурные особенности и основные подходы к синтезу.....	17
1.2. Синтез водорастворимых мета- и парациклофанов.....	25
1.2.1. Синтез производных каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов, содержащих карбоксильные и карбоксилатные фрагменты, и их применение.....	27
1.2.2. Синтез пиллар[5]аренов, содержащих карбоксильные и карбоксилатные фрагменты.....	30
1.2.3. Синтез производных каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов, содержащих сульфатные и фосфатные группы, и их применение.....	32
1.2.4. Синтез производных каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов, содержащих аммонийные и аминогруппы, и их взаимодействие с нуклеиновыми кислотами.....	39
1.2.5. Синтез производных каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов, содержащих гуанидиниевые фрагменты, и их взаимодействие с нуклеиновыми кислотами.....	50
1.3. Синтез органо-неорганических частиц на основе диоксида кремния и органических (ациклических и макроциклических) соединений: подходы к поверхностной функционализации и поликонденсации.....	54
1.3.1. Функционализация поверхности наночастиц SiO <sub>2</sub> макроциклическими соединениями. Органо-неорганические гибридные материалы.....	57
1.3.2. Поликонденсация тетраалкоксисилильных ациклических и макроциклических соединений.....	68
1.4. Самособирающиеся системы на основе макроциклических соединений.....	75
1.4.1. Супрамолекулярные ансамбли на основе комплексов «гость-хозяин».....	79
1.4.2. Послойная сборка супрамолекулярных ансамблей за счет ион-ионных взаимодействий.....	83
1.5. Общее заключение об основных направлениях в синтезе и применении водорастворимых производных каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов.....	87
<b>ГЛАВА 2. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ (ТИА)КАЛИКСАРЕНА И ПИЛЛАР[5]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИХ КАТИОННЫЕ И АНИОННЫЕ ФРАГМЕНТЫ, И ИХ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПО ОТНОШЕНИЮ К НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ СУБСТРАТАМ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)</b> .....	89

2.1. Синтез макроциклов, содержащих карбоксильные, карбоксилатные и алкилсульфонатные фрагменты, прямым алкилированием свободных гидроксильных групп.....	89
2.1.1. Синтез декапроизводных пиллар[5]аренов, содержащих карбоксильные и карбоксилатные фрагменты.....	89
2.1.2. Синтез тетразамещенных производных <i>n</i> -трет-бутил(тия)каликс[4]аренов и каликс[4]аренов, функционализированных по нижнему ободу пропокси- и бутоксисульфонатными фрагментами.....	93
2.1.3. Влияние природы катиона металла ( $K^+$ , $Cs^+$ ) на соотношение стереоизомерных форм тетразамещенных алкилсульфонатных производных <i>n</i> -трет-бутил(тия)каликс[4]аренов и каликс[4]аренов.....	96
2.1.4. Синтез производных пиллар[5]аренов, содержащих пропокси- и бутоксисульфонатные фрагменты .....	101
2.2. Синтез полифункциональных производных тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена.....	103
2.2.1. Синтез полиаминов на платформе тетразамещенных по нижнему ободу <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]аренов.....	104
2.2.2. Синтез моно- и декафункционализированных пиллар[5]аренов, содержащих амидные фрагменты.....	114
2.2.3. Синтез аммонийных и сульфобетаиновых производных <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена.....	124
2.3. Комплексообразующие свойства производных пиллар[5]арена по отношению к низкомолекулярным субстратам.....	127
2.3.1. Комплексообразующие свойства деказамещенных пиллар[5]аренов, содержащих амидные фрагменты, по отношению к катионам металлов.....	128
2.3.2. Комплексообразующие свойства деказамещенных пиллар[5]аренов, содержащих амидные фрагменты, по отношению к органическим и неорганическим анионам.....	131
2.3.3. Комплексообразующие свойства пиллар[5]аренов, содержащих аммонийные фрагменты, по отношению к алифатическим и ароматическим сульфопроизводным.....	135
<b>ГЛАВА 3. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПОВЕРХНОСТНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ И СИЛСЕСКВИОКСАНОВ.....</b>	<b>141</b>
3.1. Синтез поверхностно-модифицированного диоксида кремния и силсесквиоксанов на основе немакроциклических соединений .....	144
3.1.1. Пошаговый синтез поверхностно-модифицированного немакроциклическими соединениями диоксида кремния.....	144
3.1.2. Блочный синтез поверхностно-модифицированного немакроциклическими соединениями диоксида кремния.....	148
3.1.3. Синтез силсесквиоксанов на основе немакроциклических соединений...	150

3.2. Синтез поверхностно-модифицированных производными <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]арена наночастиц диоксида кремния.....	153
3.2.1. Пошаговый синтез поверхностно-модифицированного производными <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]арена диоксида кремния.....	153
3.2.2. Блочный подход к синтезу поверхностно-модифицированного производными <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]арена диоксида кремния.....	155
3.2.2.1. Синтез замещённых по нижнему ободу <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих триэтоксисилильные фрагменты.....	155
3.2.2.1.1. Синтез различно замещённых по нижнему ободу <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих один триэтоксисилильный фрагмент.....	155
3.2.2.1.2. Синтез различно замещённых по нижнему ободу <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих два триэтоксисилильных фрагмента.....	157
3.2.2.1.3. Синтез тетразамещённых по нижнему ободу кремнийорганических производных <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих триалкоксильные фрагменты.....	160
3.2.2.2. Синтез органо-неорганических наночастиц на основе диоксида кремния и замещённых по нижнему ободу триалкоксильными группами <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]аренов.....	162
3.3. Синтез и изучение структуры коллоидных силсесквиоксанов на основе кремнийорганических производных <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]арена.....	166
3.3.1. Синтез и изучение структуры силсесквиоксанов на основе тетразамещённых по нижнему ободу <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих триметоксисилильные фрагменты.....	166
3.3.2. Синтез и изучение структуры силсесквиоксанов на основе тетразамещённых по нижнему ободу <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих триэтоксисилильные фрагменты.....	176
3.4. Композитные материалы на основе гибридных органо-неорганических наночастиц и полидиметилсилоксана.....	179
3.5. Адсорбенты на основе гибридных органо-неорганических частиц с нитропроизводными фенола и анилина.....	180
<b>ГЛАВА 4. СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ САМОСБОРКА ПРОИЗВОДНЫХ (ТИА)КАЛИКСАРЕНА И ПИЛЛАР[5]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИХ АМИНО-, АММОНИЙНЫЕ И СУЛЬФОГРУППЫ, И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С БИОПОЛИМЕРАМИ.....</b>	<b>184</b>
4.1. Супрамолекулярная самосборка тетразамещённых по нижнему ободу <i>n</i> -трет-бутилтиакаликс[4]арена и <i>n</i> -трет-бутилкаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободе пропилсульфонатные фрагменты.....	184
4.2. Супрамолекулярная самосборка монофункционализированных пиллар[5]аренов. ....	190
4.2.1. Супрамолекулярная самосборка монофункционализированных пиллар[5]аренов, содержащих амидные и аминные фрагменты: влияние природы	

терминальной группы заместителя в структуре монофункционализированных пиллар[5]аренов на форму ассоциатов.....	190
4.2.2. Синтез твердых липидных наночастиц на основе монофункционализированных пиллар[5]аренов .....	192
4.2.3. Синтез твердых липидных наночастиц на основе монофункционализированных пиллар[5]аренов, нагруженных красителями и их взаимодействие с ДНК из тимуса теленка.....	194
4.3. Самосборка аминов на основе <i>n-трет</i> -бутилтиакаликс[4]арена с ДНК из тимуса теленка.....	199
<b>ГЛАВА 5. СИНТЕЗ ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ АССОЦИАТОВ ПУТЕМ НЕКОВАЛЕНТНОЙ СБОРКИ НЕСКОЛЬКИХ ПОЛИИОННЫХ ПЛАТФОРМ (КАК ОРГАНИЧЕСКИХ, ТАК И НЕОРГАНИЧЕСКИХ) И РАСПОЗНАВАНИЕ БИОПОЛИМЕРОВ.....</b>	<b>205</b>
5.1. Интерполиэлектролитные ассоциаты на основе макроциклических соединений и их взаимодействие с модельными биополимерами .....	207
5.1.1. Интерполиэлектролитные ассоциаты на основе производных <i>n-трет</i> -бутилтиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена .....	207
5.1.2. Самосборка смешанных интерполиэлектролитных ассоциатов на основе макроциклических соединений с модельными биополимерами .....	212
5.2. Синтез интерполиэлектролитных наночастиц на основе диоксида кремния для селективного распознавания биополимеров.....	223
5.2.1. Самосборка и самоорганизация смешанных частиц на основе аминированных и сульфированных наночастиц диоксида кремния.....	223
5.2.2. Адсорбция макромолекул на поверхности гибридных наночастиц диоксида кремния.....	225
5.3. Синтез интерполиэлектролитных наночастиц на основе функционализированных производных диоксида кремния и пиллар[5]арена для распознавания модельных белков.....	227
<b>ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....</b>	<b>232</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>285</b>
<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>289</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	<b>291</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Современное развитие органической химии позволило разработать различные методы и подходы, которые успешно применяются для синтеза полифункциональных соединений, в частности, макроциклических, для направленного регулирования их способности к молекулярному распознаванию биополимеров и их совместной самосборки с образованием полифункциональных ассоциатов, поверхность которых в существенной степени определяет избирательность такого распознавания и его эффективность. Различные типы макроциклов, такие как циклодекстрины, каликсарены, кукурбитурилы и пиллар[n]арены, были получены с целью конструирования новых систем доставки терапевтических агентов и биополимеров (ДНК, РНК, белков). Огромный интерес в этом направлении вызывают поверхностно-функционализированные частицы оксидов неметаллов, в частности, диоксид кремния. Дальнейшее развитие органической химии направлено на синтез все более структурно сложных молекул с целью повышения селективности и эффективности их взаимодействия с целевыми субстратами. Однако синтез новых целевых полифункциональных соединений зачастую трудоемок и не позволяет получать их с высокими выходами. Кроме того, с усложнением структуры макроциклов не всегда удается регулировать их растворимость и гидрофильно-гидрофобный баланс, появляется высокая токсичность, возникают проблемы с биосовместимостью и биodeградируемостью. Низкая растворимость многих макроциклов в воде сильно ограничивает развитие супрамолекулярной химии в плане биомедицинских приложений, поскольку именно в водной среде происходит большинство биологических процессов. По этой причине ученые во всем мире разрабатывают подходы к синтезу водорастворимых полиионных макроциклических супрамолекулярных систем.

Несмотря на большое количество примеров использования макроциклов в создании наноконтейнеров для адресной доставки, защиты, хранения и пролонгированного высвобождения биологически активных соединений, генетического материала, зачастую эти системы работают в водно-органических средах, ввиду их ограниченной растворимости в воде. Данный факт свидетельствует о том, что задача получения макроциклических структур с катионными или анионными фрагментами все еще далека от решения. Кроме того, несмотря на имеющиеся к настоящему времени примеры водорастворимых соединений

различных макроциклов ((тия)каликс[n]арены, кукурбит[n]урилы, пиллар[n]арены), в литературе отсутствует описание закономерностей и особенностей химического поведения макроциклических производных, которые облегчали бы применение и распространение известных синтетических подходов для получения водорастворимых соединений на различных макроциклических платформах.

Учитывая тот факт, что полученные хорошо растворимые в воде макроциклы используются для создания систем с управляемыми свойствами для решения задач биомедицинской диагностики, генной терапии (невирусные векторы), систем адресной доставки, решение обозначенной выше задачи синтеза макроциклов с катионными и анионными фрагментами, ковалентной и нековалентной сборки наноструктурированных систем на их основе является актуальной.

### **Степень разработанности темы исследования.**

Одним из наиболее результативных подходов к синтезу структур, способных к супрамолекулярной самосборке, является целенаправленная функционализация макроциклической платформы и поверхностная модификация неорганических оксидов.

На сегодняшний день самособирающиеся системы на каликсареновой и пилларареновой платформах применяются для создания самоорганизующихся молекулярных монослоев, нанотрубок, искусственных ионных каналов, молекулярных устройств, иных наноматериалов. Кроме того, пилларарены проявляют способность к самосборке с образованием механически связанных молекул (ротаксаны, полиротаксаны, псевдоротаксаны и катенаны), основанной на молекулярном распознавании по типу «гость-хозяин».

Химическая модификация поверхности минеральных оксидов позволяет синтезировать широкий круг гибридных материалов, химические свойства которых определяет природа соединения, закрепленного ковалентной связью на поверхности минеральных оксидов. Такого рода функционализация позволяет варьировать в широких пределах и оптимизировать состав, структуру и свойства получаемых материалов. Особое внимание уделяется гибридным органо-неорганическим материалам на основе кремнийорганических соединений, которые представляют огромный интерес при создании биоматериалов и самособирающихся систем.

Анализ литературных данных показал способность молекулярных структур на основе тиакаликс[4]ареновой и пиллар[5]ареновой платформ к самосборке. Однако, в литературе практически отсутствуют работы по изучению этого процесса

в смешанных системах, которые получены с использованием двух различных платформ (пилларарены, тиакаликсарены или гибридные органо-неорганические частицы), и, соответственно, не выявлены закономерности нековалентной самосборки макроциклов, функционализированных различными сайтами связывания, и гибридных частиц на основе поверхностно модифицированного диоксида кремния.

**Цели работы** заключаются в развитии теоретических и прикладных основ синтеза полифункциональных (тия)каликс[4]аренов, пиллар[5]аренов и химически модифицированного диоксида кремния, ковалентной или нековалентной сборки наноструктурированных гибридных систем на их платформе, включая установление закономерностей, связывающих структурные факторы с эффективностью и селективностью распознавания биологически значимых субстратов, в том числе биополимеров (белков и ДНК).

Для достижения поставленных целей были сформулированы и решены следующие задачи:

- поиск и реализация новых эффективных подходов к синтезу поликатионных и полианионных производных пиллар[5]аренов и (тия)каликс[4]аренов;
- установление общих закономерностей протекания реакций алкилирования ОН-групп каликс[4]арена, *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена сульфатами: влияния природы макроцикла, длины метиленового линкера в сульфате, природы основания и катиона металла, экспериментальных условий на синтетический и стереохимический результат реакций;
- выявление особенностей химического поведения производных (тия)каликс[4]аренов и пиллар[5]аренов при модификации полифункциональными фрагментами;
- разработка подходов к синтезу кремнийорганических соединений на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена и гибридных органо-неорганических частиц оксидов кремния (диоксида кремния  $\text{SiO}_2$  и силсесквиоксанов  $\text{SiO}_{1.5}$ ) с поверхностью, модифицированной ациклическими и макроциклическими фрагментами;
- выявление закономерностей между структурой впервые синтезированных макроциклов, их комплексообразующими свойствами по отношению к низко- и высокомолекулярным «гостям», а также их способностью к самосборке с

образованием механически связанных молекул (псевдоротахсаны, комплексы самовключения, супрамолекулярные полимеры, твердые липидные наночастицы, мицеллы);

- синтез полифункциональных частиц (интерполиэлектролитных ассоциатов) путем нековалентной сборки двух полиионных платформ (как органических – пиллар[5]аренов и (тия)каликс[4]аренов, так и неорганической – химически модифицированного SiO<sub>2</sub>).

**Научная новизна работы** состоит в следующем:

- предложены новые и оптимизированы известные методы направленного синтеза водорастворимых поликатионных и полианионных производных пиллар[5]арена и (тия)каликс[4]аренов, содержащих аммониевые, карбоксилатные, сульфонатные, сульфобетаиновые фрагменты с различными по природе (форма и размер) и липофильности противоионами;

- впервые разработан синтетический подход к получению потенциального трансфекционного агента на основе *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащего третичные аминогруппы и терминальные сложноэфирные и гидроксильные функции;

- впервые синтезированы замещённые по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арены, содержащие как один, так и четыре триэтоксисилильных фрагмента, и различающиеся числом и типом центров связывания (бензильными, нитрильными и амидными группами), пространственным расположением связывающих групп за счет применения темплатного эффекта, подбора растворителя, температуры, в стереоизомерных формах *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*;

- разработан метод получения коллоидных полисилсесквиоксанов на основе трёх конфигурационных изомеров *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, функционализированного кремнийорганическими группами по нижнему ободу;

- впервые разработаны синтетические подходы (пошаговый и блочный синтезы) к получению наночастиц диоксида кремния, функционализированных производными пропилтриалкоксисилана и *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена. Установлено влияние конфигурации макроциклических производных на размеры полученных на их основе коллоидных частиц;

- разработаны подходы нековалентной сборки наноразмерных частиц на платформе поликатионных и полианионных производных пиллар[5]арена, *n-трет*-

бутилтиакаликс[4]арена и диоксида кремния в водных и водно-органических средах, основанные на ион-ионном взаимодействии противоположно заряженных групп пространственно предорганизованных циклофановых макроциклических платформ;

– получены первые представители интерполиэлектrolитных ассоциатов, созданные на основе предорганизованных полиионных макроциклических соединений и частиц диоксида кремния. Установлена зависимость между структурой функционального блока и составом ассоциата, определяющая селективность в распознавании биополимеров;

– разработана и реализована концепция направленного синтеза, позволяющая управлять трехмерной структурой ассоциатов и расположением функциональных групп на платформе синтетического рецептора путем выбора соответствующего типа замещения макроциклического ядра и диоксида кремния, длины спейсера и наличия в них определенных функциональных групп.

В части создания материалов для полиэлектролитного капсулирования и конструирования наноконтейнеров для адресной доставки, защиты, хранения и пролонгированного высвобождения биологически активных соединений, генетического материала, подход к формированию полифункциональных частиц путем комбинирования макроциклических соединений и неорганических частиц был выделен как новый, практически не имеющий аналогов, потому что подобные материалы до исследований диссертанта, в основном, создавались на основе полимеров.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Синтетическая стратегия, позволяющая получать катионные и анионные полифункциональные соединения в одну стадию, либо за счет последовательной функционализации в несколько стадий, реализуемая на макроциклических производных фенола и гидрохинона – (тиа)каликс[4]аренах и пиллар[5]аренах, и нанодисперсном порошке диоксида кремния.

2. Методы стереоселективной функционализации нижнего обода каликс[4]арена, *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена алкилсульфонатными фрагментами, позволяющие регулировать стереохимический результат реакции (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*).

3. Методы селективной функционализации нижнего обода (тиа)каликс[4]аренов амидоазобензольными, 1-амидоантрахиноновыми,

триалкоксисилильными, бензильными и сложноэфирными группами, в стереоизомерных формах *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*.

4. Концепция направленного синтеза разветвленных полиаминных макроциклов, позволяющая управлять трехмерной структурой ассоциатов и расположением функциональных групп путем выбора соответствующего типа замещения макроциклического ядра (разветвленный или линейный олигоамин), длины спейсера (ди- и триметиленовый) и наличия в них определенных функциональных групп (гидроксильные, сложноэфирные, амидные).

5. Особенности химического поведения производных (тия)каликс[4]аренов и пиллар[5]аренов при модификации полифункциональными фрагментами.

6. Методы синтеза гибридных органо-неорганических частиц оксидов кремния (диоксида кремния  $\text{SiO}_2$  и силсесквиоксанов  $\text{SiO}_{1.5}$ ) с поверхностью, модифицированной ациклическими и макроциклическими фрагментами.

7. Методики формирования наноструктурированных интерполиэлектролитных ассоциатов путем комбинирования макроциклических платформ и наночастиц диоксида кремния.

8. Закономерности типа «структура-свойство», связывающие природу супрамолекулярного интерполиэлектролитного ассоциата и его способность к взаимодействию с тем или иным биосубстратом.

Полученные в рамках данной диссертационной работы результаты, сформулированные на их основе выводы и положения, выносимые на защиту, являются новым крупным научным достижением в органической химии макроциклических соединений, которое заключается в создании комплексного подхода к синтезу полифункциональных частиц, базирующегося на особенностях химического поведения макроциклических производных фенола и гидрохинона ((тия)каликс[4]арена и пиллар[5]арена), и конструировании на их платформе новых супрамолекулярных и наноразмерных систем методами ковалентной и нековалентной сборки.

#### **Практическая значимость работы.**

Разработаны удобные и эффективные методики синтеза ряда полностью и частично функционализированных поликатионных и полианионных производных пиллар[5]арена, (тия)каликс[4]арена и наночастиц диоксида кремния.

Предложена и реализована методология синтеза функционализированных коллоидных наночастиц диоксида кремния, позволяющая целенаправленно получать гибридные материалы, модифицированные тиакаликс[4]аренами.

Методология синтеза интерполиэлектrolитных комплексов с участием полимеров успешно применена для получения полифункциональных частиц на основе макроциклических соединений и частиц диоксида кремния, обеспечивающая высокую регулярность их строения, оптимальный гидрофильно-гидрофобный баланс и высокую аффинность в отношении субстратов различного строения, а также возможности регуляции селективности взаимодействия с субстратом.

Разработанные методики синтеза и функционализации поверхности диоксида кремния позволили создать нанонаполнители для полимеров. Запатентован композитный материал, состоящий из полидиметилсилоксана и наночастиц диоксида кремния, модифицированных тиакаликс[4]ареном в конфигурации *конус*, для которого расширен термический диапазон до 420-500°C, где не наблюдается разложение композитного материала.

На основе наночастиц SiO<sub>2</sub>, модифицированных тиакаликс[4]ареном, получены адсорбенты ароматических нитросоединений и фенолов.

**Методология и методы исследования.** В рамках проведённых исследований был использован широкий набор современных подходов к получению частично и полностью замещённых пиллар[5]аренов, (тия)каликс[4]аренов и частиц диоксида кремния и методов установления их структуры и состава (УФ, ИК, КД, ЯМР, флуоресцентная спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ), а также размера ассоциатов и агрегатов (методы динамического светорассеяния, анализ траекторий наночастиц, ПЭМ, АСМ).

**Личный вклад автора.** Автором диссертации сформулированы цели и задачи исследования, разработаны подходы к их решению, проведена интерпретация и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы. Все включенные в диссертацию результаты получены лично автором либо при его непосредственном участии. В диссертации использованы данные, полученные и опубликованные в соавторстве с д.х.н., профессором И.И. Стойковым, к.х.н., доцентом О.А. Мостовой, к.х.н. А.А. Вавиловой, к.х.н. В.В. Горбачуком, к.х.н. Д.Б. Пуплампу, к.х.н., доцентом Д.Н. Шурпиком, к.х.н. П.Л. Падня, к.х.н. Р.В. Зиатдиновой, к.х.н. А.А. Назаровой. Часть работы выполнена под руководством автора в рамках дипломных работ (Горбачук В.В., Терехина О.А., Махмутова А.Р., Рахимбекова А., Гильманова Л.Х.,

Кунафина А.Ф., Лосев Н.А., Терешина Д.С., Султанаев В.Р., Филимонова Д.А. и Гуральник Е.Г.) и диссертационной работы аспиранта (Нугмановой А.Р.) кафедры органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ. В ходе выполнения представленной работы под руководством автора была подготовлена и успешно защищена одна диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием целого ряда современных физических и физико-химических методов анализа.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях: Международной научной конференции «Органические и гибридные функциональные материалы, и аддитивные технологии», ChemTrends-2018 (Москва, 2018), Четвертом междисциплинарном научном форуме с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии» (Москва, 2018), научной конференции грантодержателей РФ «Современные тенденции в химии, биологии, медицине. От молекулы к лекарству» (Казань, 2018), Russian-German Seminar dedicated to the 30th anniversary of partnership between Justus Liebig University Giessen and Kazan (Volga-Region) Federal University “Interaction: from cell to human” (Kazan, 2019), Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Moscow-Kazan, 2019), I, II, III, IV школе-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) (Казань, 2019, 2020, 2021, 2022), II Научной конференции «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 75-летию ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Казанского научного центра РАН (Казань, 2020), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020), X Международном симпозиуме «Дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур», посвященном 90 – летнему юбилею академика РАН Александра Ивановича Коновалова (Казань, 2024).

Диссертант является автором 67 статей, из них 39 статей по материалам диссертации, опубликованных в международных и отечественных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включённых в международные системы

цитирования Scopus, Web of Science и Chemical Abstracts, получен патент на изобретение.

**Объём и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 333 страницах машинописного текста, включает 76 схем, 97 рисунков, 22 таблицы. Состоит из введения, пяти глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка использованных библиографических источников, включающего 420 ссылок.

В первой Главе представлен обзор литературных данных по строению, структурным особенностям и основным подходам к синтезу каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов, пиллар[5]аренов, а также синтезу органо-неорганических частиц на основе диоксида кремния; рассмотрены самособирающиеся системы на основе макроциклических соединений.

Основные результаты экспериментальных исследований, их обсуждение приведены в Главах 2-5. Представлены подходы к синтезу производных (тия)каликсарена и пиллар[5]арена, содержащих катионные и анионные фрагменты; продемонстрирована комплексообразующая способность производных пиллар[5]арена по отношению к низкомолекулярным субстратам. В Главе 3 рассмотрены подходы к синтезу поверхностно-модифицированных полифункциональными фрагментами наночастиц диоксида кремния и силсесквиоксанов. Главы 4 и 5 посвящены изучению самосборки с участием синтезированных макроциклов и гибридных частиц.

Экспериментальная часть, включающая методики синтеза и используемые физические методы исследования, приведена в Главе 6 диссертации.

**Работа выполнена** на кафедре органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», является частью исследований по основному научному направлению «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений». Исследования проводили при поддержке грантов РНФ 14-13-00058 «Пилларарены как новая синтетическая платформа для создания электрохимических (био)сенсоров» (2014-2016), РФФИ 15-03-02877 А «Мультициклофаны на основе тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов: дизайн и закономерности самосборки полианилиновых наночастиц» (2015-2017), РНФ 17-13-01208 «Супрамолекулярные полимеры нового поколения на основе функционализированных макроциклов для

медицинской диагностики: дизайн и применение в составе электрохимических сенсоров» (2017-2019), РФФ 18-73-10094 «Полифункциональные частицы оксидов неметаллов и макроциклических соединений для 3D конструктора самособирающихся наноструктур» (2017-2023), РФФИ 20-03-00816 «Твердые липидные наночастицы с пористой поверхностью на основе монопиллар[5]аренов для гетеротопного распознавания (олиго)пептидов» (2020-2023), гранта президента РФ для поддержки ведущих научных школ (НШ-2499.2020.3).

Автор выражает благодарность д.х.н., проф. Стойкову И.И. за консультации и ценные советы; чл. корр. РАН, д.х.н., проф. Антипину И.С. за поддержку на всех этапах работы; к.х.н., доценту Мостовой О.А., к.х.н. Вавиловой А.А., к.х.н. Горбачуку В.В., к.х.н. Пуплампу Д.Б., к.х.н., доценту Шурпику Д.Н., к.х.н. Зиятдиновой Р.В., к.х.н. Нугмановой А.Р., к.х.н. Назаровой А.А., к.х.н. Падне П.Л., к.х.н. К.С. Шибяевой за помощь в выполнении синтетических и физико-химических исследований; а также всем студентам, выполнявшим курсовые и дипломные работы под руководством автора, и аспирантам за помощь в выполнении экспериментальных синтетических исследований; к.х.н. Ризванову И.Х. за проведение масс-спектрометрических измерений, д.х.н., проф. Зиганшину М.А. и к.х.н. Герасимову А.В. за выполнение термического анализа, к.б.н. Евтюгину В.Г. за проведение исследований методом микроскопии, Мухаметзянову Т.А. за регистрацию КД-спектров.

## ГЛАВА 1. МЕТА- И ПАРАЦИКЛОФАНЫ КАК УНИВЕРСАЛЬНАЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРЕДОРГАНИЗОВАННЫХ ЛИГАНДОВ И ОРГАНО-НЕОРГАНИЧЕСКИХ ГИБРИДНЫХ МАТЕРИАЛОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Супрамолекулярная химия является чрезвычайно быстроразвивающейся областью научного исследования, вследствие чего с каждым годом достижений и успехов в этом направлении становится больше, что вызывает неподдельный интерес многих ученых по всему миру [1-6]. Попытки сконструировать *in vitro* системы, имитирующие каталитическую активность ферментов *in vivo*, побудили химиков все больше внимания уделять соединениям, которые содержат полости достаточного диаметра и глубины для образования комплексов «хозяин-гость», подобных тем, которые представляют собой один из первых промежуточных продуктов в модельных ферментативных процессах.

Однако к началу 1980-х годов было известно и доступно относительно немного соединений, которые бы не являлись пептидами по составу и обладали при этом молекулярной архитектурой, подходящей для включения органических соединений в полость. Безусловно, наиболее известными и по сей день из этой группы являются циклодекстрины – циклические олигомеры глюкозы, получаемые из крахмала ферментативным путем. В частности, хорошо изучены циклодекстрины, содержащие 6, 7 и 8 фрагментов в цикле и было показано, что они образуют комплексы с широким спектром соединений проявляют каталитическую активность и к настоящему времени уже широко применяются в различных сферах жизнедеятельности человека. И, в целом, это неудивительно, поскольку для циклодекстринов, как представителей сахаров, характерна высокая растворимость в воде и биологических средах. Именно отсутствие хорошей растворимости в воде уже известного с 1940-х годов другого типа циклических структур - каликсаренов – тогда не нашло их широкого применения в качестве биомиметических систем. Если провести сравнение каликсаренов с углеводами, то они имеют архитектуру, примерно сравнимую с архитектурой циклодекстринов, только представляющие собой циклические массивы фенольных остатков, соединенных метиленовыми группами в положениях *орто*- по отношению к гидроксильным группам.

Макроциклические соединения включают в себя серию циклических олигомеров, содержащих повторяющиеся звенья. К настоящему времени к ним относятся краун-эфир, циклодекстрины, (тия)каликс[n]арены, пиллар[n]арены и

кукурбит[*n*]урилы. Эти макроциклические соединения, также известные как молекулы-«хозяева», могут связывать различные органические и неорганические биологически значимые молекулы-«гости» в своих полостях с образованием комплексов «гость-хозяин». Взаимодействия по типу «гость-хозяин», синергетический эффект нескольких нековалентных взаимодействий, таких как вандер-ваальсовы и гидрофобные, водородное связывание и ион-ионные взаимодействия, являются основой молекулярного распознавания [7-10]. Между тем, предорганизованная структура макроциклических соединений способствует супрамолекулярной сборке, которая является еще одним важным направлением исследования супрамолекулярной химии. Известно об огромном количестве успешных исследований по формированию супрамолекулярных систем на основе макроциклических соединений. Это катенаны, ротаксаны, молекулярные переключатели, флуоресцентные хемосенсоры и гели и т. п. [11-15]. Однако плохая растворимость многих макроциклов в воде сильно ограничивает развитие супрамолекулярной химии в плане биомедицинских приложений, поскольку именно в водной среде происходит большинство биологических процессов. По этой причине ученые во всем мире разрабатывают подходы к синтезу водорастворимых макроциклических супрамолекулярных систем.

### **1.1. Каликс[4]арены, тиакаликс[4]арены, пиллар[5]арены: строение, структурные особенности и основные подходы к синтезу**

(Тиа)каликс[*n*]арены и пиллар[*n*]арены представляют собой класс синтетических циклических олигомеров, содержащих повторяющиеся фенольные и гидрохиноновые звенья, соответственно, связанные в *мета*- или *пара*-положениях ароматического кольца посредством метиленовых/сульфидных мостиков.

Каликс[*n*]арены широко известны как третье поколение супрамолекул [16]. Они были синтезированы позже краун-эфиров (второе поколение) и гораздо позднее циклодекстринов (первое поколение). Каликс[*n*]арены различаются между собой количеством мономерных звеньев в цикле, типом заместителей на верхнем и нижнем ободах, а также стереоизомерной формой (*конус*, *частичный конус*, *1,2-* и *1,3-альтернаты*). Каликс[*n*]арены синтезируются конденсацией *n*-алкилфенолов, катализируемой основанием, и могут быть модифицированы путем функционализации по верхнему и нижнему ободу [17,18].

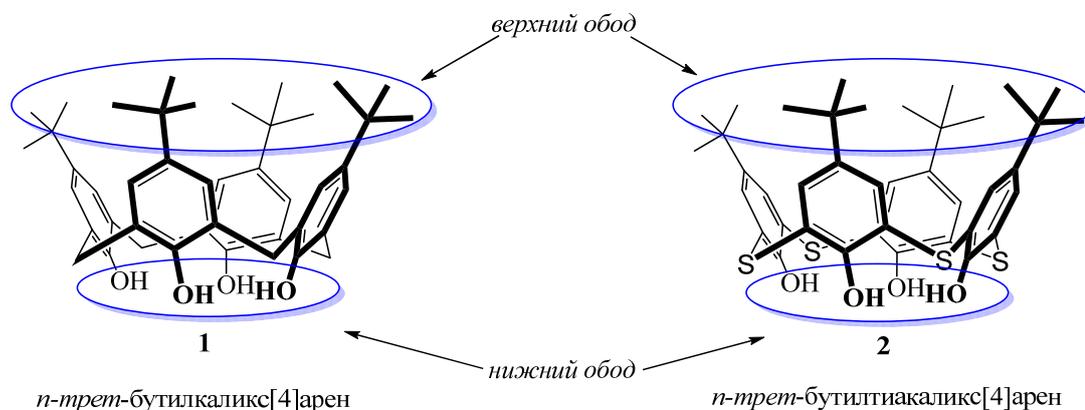
В данном литературном обзоре будет сделан акцент, в основном, на каликсаренах, содержащих четыре мономерных звена в цикле, так как именно они являются объектами исследования в данной диссертационной работе.

Циклические тетрамеры этой группы ( $n = 4$ ) тогда получили разные названия [19] и Chemical Abstract присвоил этому соединению довольно сложное название (пентацикло[19.3.1.1<sup>3,7</sup>.1<sup>9,3</sup>.1<sup>15,9</sup>]октакоса-1(25),3,5,7-(28),9,11,13(27),15,17,19(26),21,23-додекаен-25,26,27,28-тетролы (Ring Index No. 6485). К счастью, для удобства написания и произношения К. Д. Гютше, помимо установления идеальных условий реакции для выделения чистых тетрамеров, гексамеров или октамеров, также предложил назвать их «каликсаренами» благодаря их сходству по форме с вазой («каликс» с греч.), определяя размер макроцикла числом в скобках [n], вставленным между каликсом и ареном, и определяя характер и положение замещения ароматических колец соответствующими префиксами. Таким образом, циклический тетрамер, полученный из *n*-трет-бутилфенольных и метиленовых звеньев (например, **1**,  $n = 4$ ), будет наиболее просто обозначен как *n*-трет-бутилкаликс[4]арен. Принимая схему нумерации, рекомендованную Chemical Abstracts, это же соединение имеет систематическое название 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетрагидроксикаликс[4]арен.

Несомненно, одно из ключевых мест в химии этого класса макроциклов занимает *n*-трет-бутилкаликс[4]арен **2** (Рис. 1.1), который представляет собой четыре молекулы *n*-трет-бутилфенола, соединенные между собой метиленовыми мостиками. *n*-Трет-бутилкаликс[4]арен с хорошими выходами (62%), как уже упоминалось выше, был впервые синтезирован в группе профессора Д. Гютше в 1981 г. в результате реакции между трет-бутилфенолом и формалином в присутствии гидроксида натрия [19, 20].

Значительно позже 1997 году профессору Мияно [21] удалось заменить метиленовые мостики на сульфидные и реакцией *n*-трет-бутилфенола с элементарной серой и NaOH в диметиловом эфире тетраэтиленгликоля с одновременным удалением H<sub>2</sub>S был получен *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арен **2** (Рис. 1.1). Одностадийный синтез целевого продукта уже давно проводится в специально сконструированных реакторах для крупномасштабного производства. Достаточно простая методика разработки реакционной смеси, заключающая в перекристаллизации в соответствующих растворителях, позволяет получать целевой продукт с хорошими выходами (выше 60 %). Стоит отметить, что впервые *n*-трет-

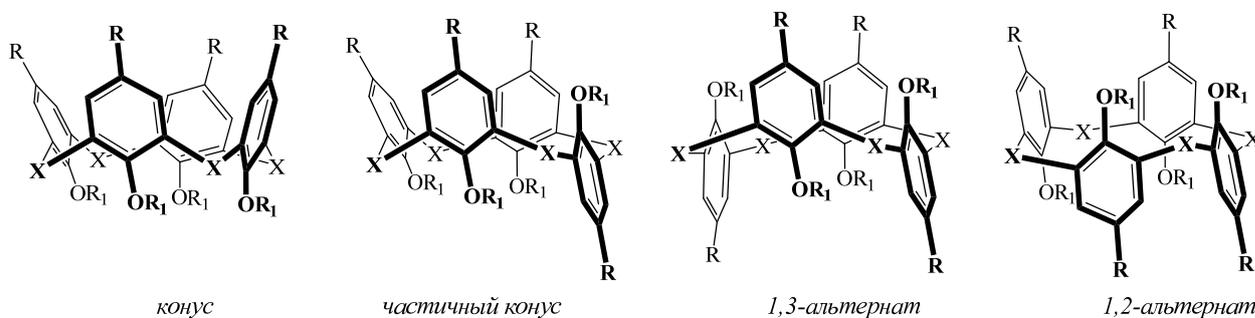
бутилтиакаликс[4]арен **2** был синтезирован в 1993 году в группе профессора Соне ступенчатым синтезом из *n*-трет-бутилфенола и  $\text{SCl}_2$  [22]. Однако, тогда выходы оказались невелики.



**Рис. 1.1.** Основные типы каликс[4]аренов.

Платформа тиакаликс[4]арена, как и классического каликс[4]арена, имеет два обода. Обод, который несет фенольные гидроксилы известен как «нижний обод», в то время как пара-заместители по отношению к фенольным гидроксильным макроциклической платформы именуется как «верхний обод» (Рис. 1.1).

В зависимости от условий синтеза могут быть получены четыре стереоизомерные формы как «классического», так и тиакаликс[4]арена: *конус*, *частичный конус*, *1,2-альтернат* и *1,3-альтернат* (Рис. 1.2). Причем, благодаря большому объему атома серы и, соответственно, удлинению связи Ag-S-Ag легкость образования стереоизомерных форм увеличивается при переходе от «классического» к тиакаликс[4]арену [23], и, если в случае «классического» каликс[4]арена с хорошими выходами получается только стереоизомерная форма *конус*, то в случае тетразамещенного тиакаликс[4]арена легко и с высокими выходами синтезируются все четыре стереоизомерные формы.

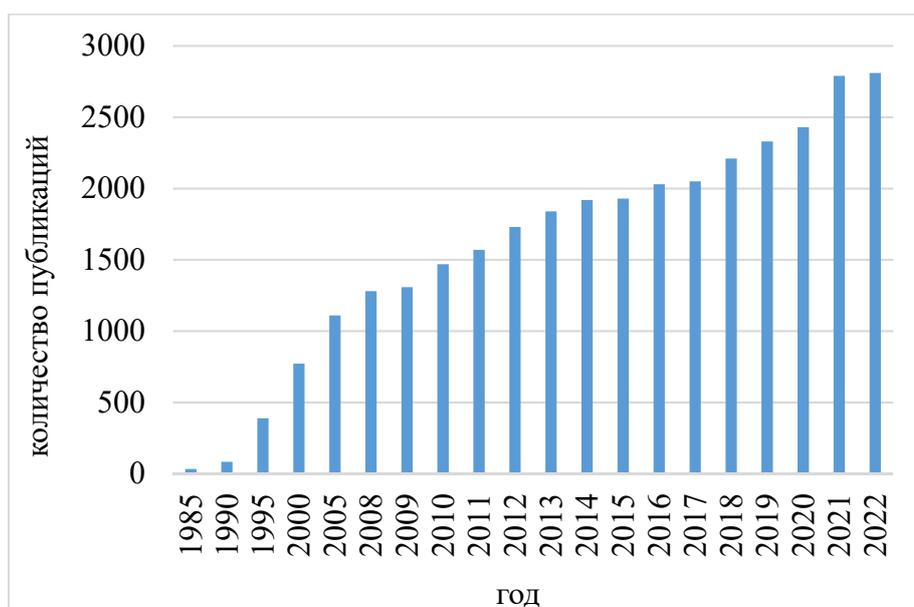


**Рис. 1.2.** Стереоизомерные формы тиа- и каликс[4]арена (X –  $\text{CH}_2$  или S; R и  $\text{R}_1$  – заместители верхнего и нижнего обода соответственно).

Первая рентгеновская структура *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена была представлена в работе [23] и показано, что этот макроцикл имеет стереоизомерную форму *конуса* с осью симметрии  $C_4$ , образованию которой благоприятствует циклическая водородная связь между четырьмя фенольными звеньями. Именно благодаря этим рентгеновским данным было показано, что длина связи между мостиковой группой и ароматическими фрагментами на 15% больше, чем у «классического» каликс[4]арена, что явилось доказательством большего размера макроцикла тиакаликс[4]арен [23]. Строго говоря, чашеподобную (*calix* – чаша, ваза) форму молекулы каликсарена можно отнести лишь к макроциклам, содержащим четыре мономерных звена. Увеличение числа последних приводит к отклонению формы макроциклической платформы от чашеобразной [25, 26]. Отметим, что в растворе тиакаликс[4]арен **2** всегда существует в стереоизомерной форме *конус* благодаря внутримолекулярным кольцевым водородным связям между соседними фенольными группами.

Несомненным преимуществом (тия)каликс[4]аренов является относительная легкость синтеза мультивалентных лигандов путем введения различных заместителей как в верхний, так и нижний ободы. Например, они могут иметь гидрофильный характер, если фенольные кольца макроциклического скелета будут функционализированы ионными группами. Стоит отметить, что многовалентность является одной из важнейших особенностей сильных нековалентных взаимодействий, встречающихся в природе, и это ключевой фактор, который следует учитывать при создании супрамолекулярных систем биомедицинского значения.

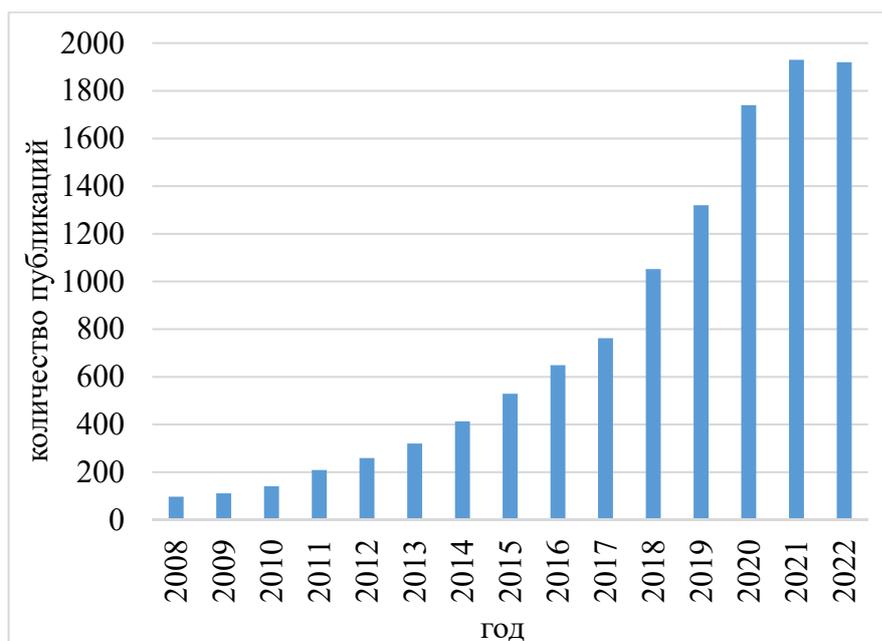
Несмотря на уже практически полувековую историю каликс[*n*]аренов, интерес к ним не ослабевает и по сей день (Рис. 1.3). Это обусловлено, в первую очередь, широкими возможностями функционализации верхнего и нижнего обода, а также мостиковых атомов / групп атомов, существовании различных устойчивых стереоизомерных форм, варьировании числа мономерных звеньев в макроциклической платформе.



**Рис. 1.3.** Количество публикаций, посвященных каликс[*n*]аренам с 1985 по 2022 года. Статистика приведена по ключевому слову calix[*n*]arene в поисковике Google scholar.

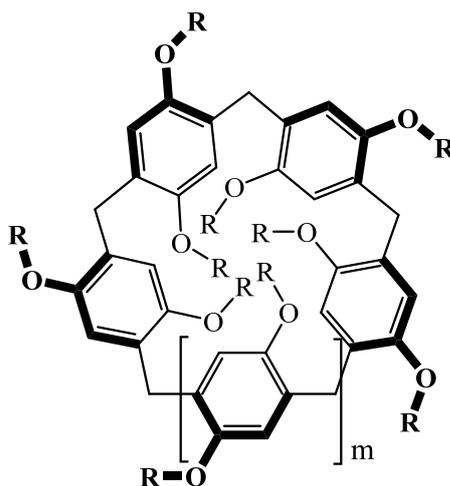
Большинство супрамолекулярных паттернов самосборки и распознавания субстрата сначала были реализованы на примере каликс[4]аренов, а затем и с другими производными каликс[*n*]аренов. Относительная простота функционализации как верхнего, так и нижнего ободов каликс[4]аренов сделала их привлекательными и универсальными строительными блоками для супрамолекулярных гибридных материалов [27-29].

Появившись в 2008 году как относительно новый класс аналогов каликс[*n*]аренов, пиллар[*n*]арены (от англ. pillar - столб, колонна) и их производные в последние десятилетия привлекают особый интерес в супрамолекулярной химии и материаловедении [30, 31]. В отличие от обычных каликс[*n*]аренов, их симметричные жесткие столбчатые структуры, регулируемый размер полости, простота функционализации, уникальные способности распознавания «гость-хозяин» и супрамолекулярной самосборки в различные типы ассоциатов вдохновляют исследователей на создание функциональных наноматериалов на основе пиллар[*n*]аренов (Рис. 1.4) [32-37].



**Рис. 1.4.** Количество публикаций, посвященных пиллар[n]аренам с 2008 по 2022 года. Статистика приведена по ключевому слову pillar[n]arene в поисковике Google scholar.

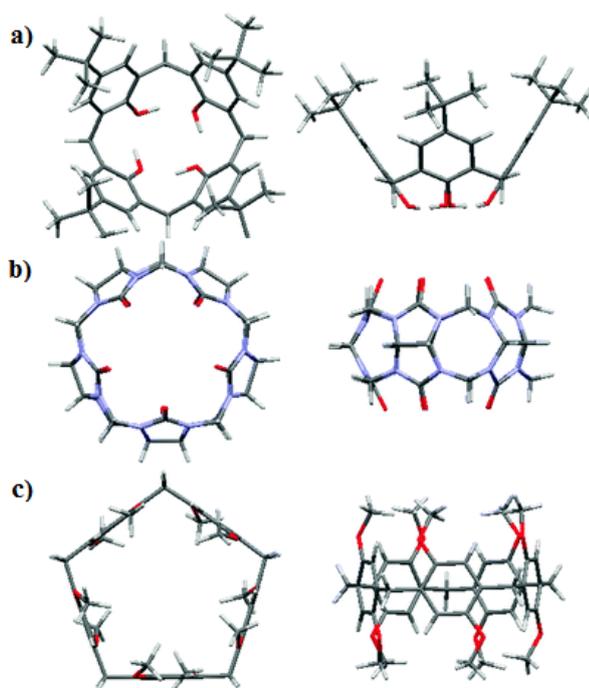
Пиллар[n]арены представляют собой 1,4-дизамещенные парациклофаны, содержащие фрагменты гидрохинонов, связанных между собой метиленовыми мостиками (Рис. 1.5) [38], что делает их структурно сходными с каликс[n]аренами, однако в отличие от каликсаренов ароматические звенья связаны метиленовыми мостиками в *пара*-положении.



**Рис. 1.5.** Структура пиллар[n]арена.

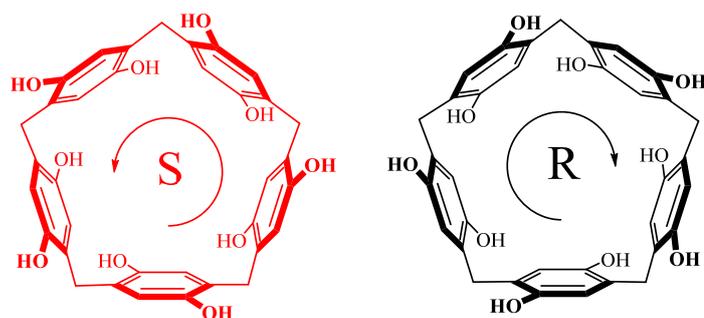
Именно этим обусловлена цилиндрическая форма пиллар[n]аренов, близкая по геометрии к трубчатой форме кукурбит[n]урилов, а не коническая как у

каликс[4]аренов (Рис. 1.6) [38, 39]. Пиллар[n]арены выделяются перед уже известными классами макроциклов набором особых свойств. Новый класс молекулярных рецепторов обладает жесткой конформационной устойчивостью и высокой степенью симметрии, по сравнению с краун-эфирами и калликс[n]аренами. Данная особенность структуры пиллар[n]аренов приводит к увеличению электронной плотности в полости макроцикла, что позволяет обеспечивать их более селективное связывание с различными катионными молекулами-«гостями» и молекулами, содержащими электроноакцепторные группы. Диаметр полости пиллар[5]арена составляет  $\sim 5.5$  Å, что близко по значению к размерам полости  $\alpha$ -циклодекстрина ( $\sim 4.7$  Å) и кукурбит[6]урилы ( $\sim 5.8$  Å), распознающих ароматические соединения и линейные алканы [41].



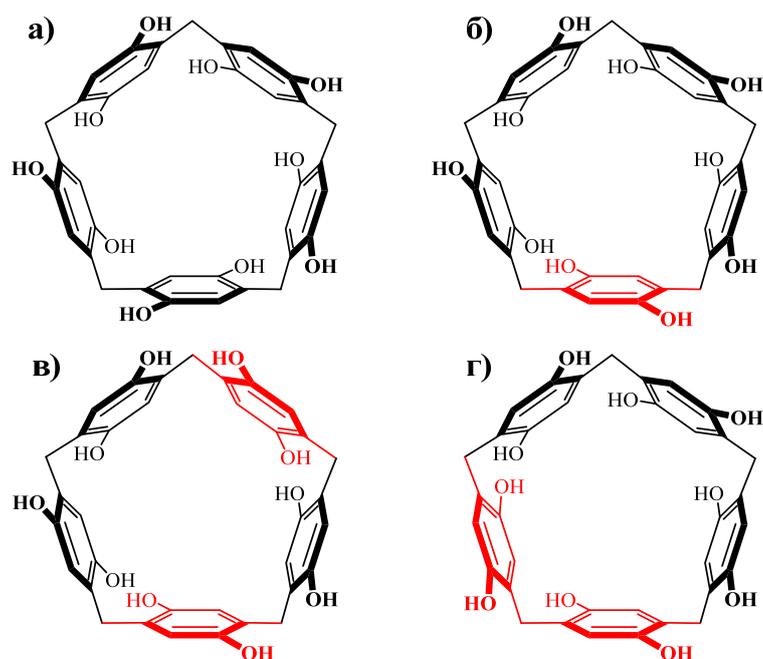
**Рис. 1.6.** Строение макроциклов: а) калликс[4]арен, б) кукурбит[5]урил, в) диметоксипиллар[5]арен [23, 39, 40].

Однако, кроме схожих свойств, в частности, распознавания различных молекул-«гостей», свойства пиллар[n]аренов значительно расширены, благодаря возможности различного рода функционализации макроциклов и хиральности платформы. Присутствие заместителей в положениях 1 и 4 пиллар[5]арена приводит к возникновению двух хиральных стереоизомеров (Рис. 1.7).



**Рис. 1.7.** Хиральные пиллар[5]арены: Sp (слева) и Rp (справа).

Также в 2010 году научной группой Томоки Огоши методом динамической ЯМР спектроскопии было исследовано образование конформационных изомеров пиллар[5]арена, что обусловлено возможностью проворачивания одного или нескольких гидрохиноновых фрагментов макроцикла. Однако скорость вращения очень велика, в связи с чем, выделение отдельных конформеров представляет собой сложную синтетическую задачу (Рис. 1.8) [42].



**Рис. 1.8.** Конформационные изомеры пиллар[5]арены.

Еще одной отличительной особенностью нового класса макроциклов является их хорошая растворимость в органических растворителях, по сравнению с водорастворимыми макроциклами с аналогичным размером полости (циклодекстринами) [43]. Кроме того, для пиллар[n]аренов, в отличие от каликс[n]аренов, характерно образование в результате супрамолекулярной самосборки новых типов ассоциатов: ротаксанов или псевдоротаксанов, супрамолекулярных димеров или полимеров, комплексов самовключения и т.д. [33, 44-47].

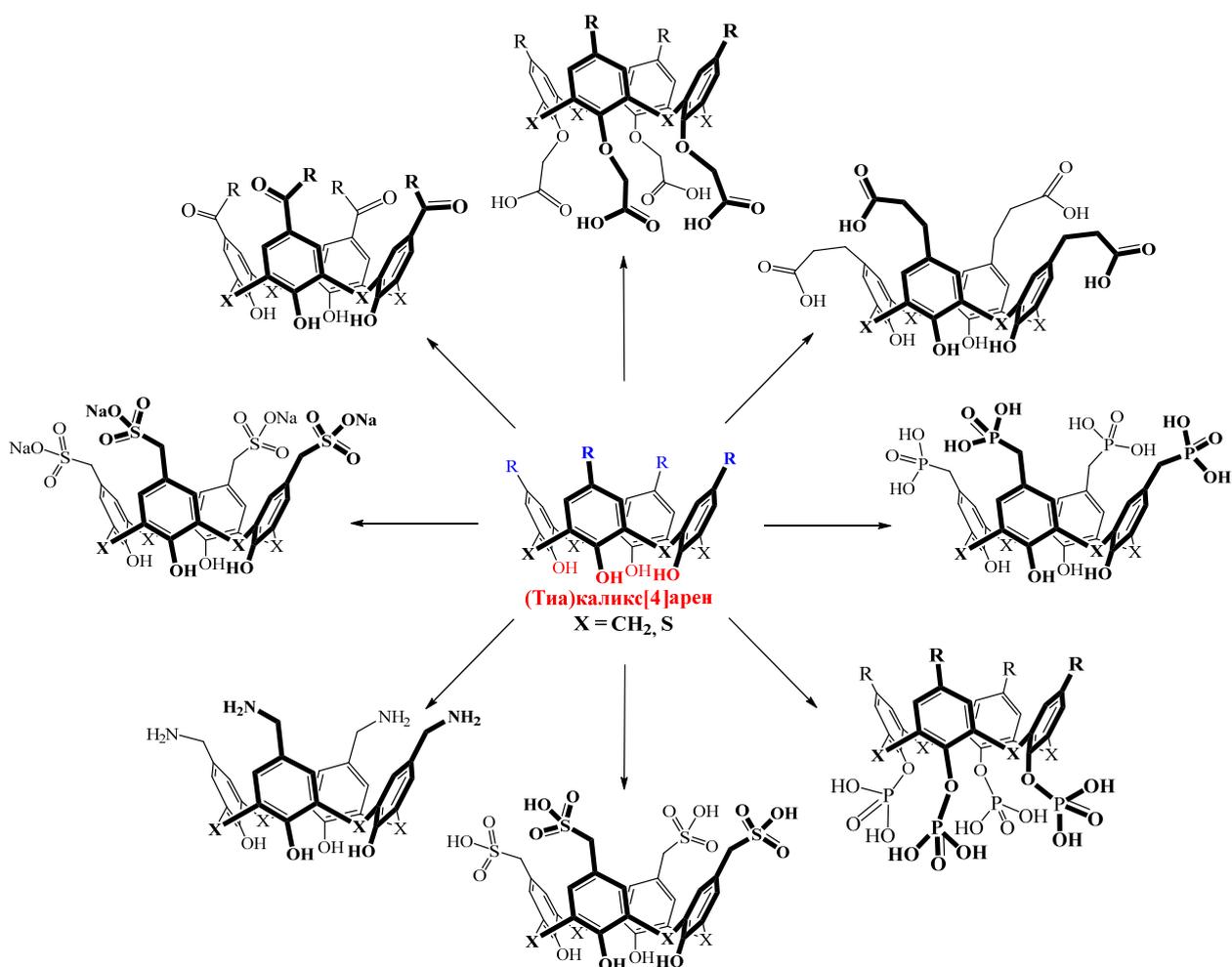
Стоит отметить, что выше указанные отличия и сходства двух типов макроциклов – это именно то, что обсуждается и анализируется в литературе [48-50]. Однако, в известных литературных источниках отсутствуют работы, в которых проводится сравнение проявляемых данными макроциклами свойств с учетом количества заместителей, которые можно ввести в макроциклический обод. В случае *n*-*трет*-бутил(тиа)каликс[4]аренов – это лишь четыре функциональных фрагмента, тогда как в случае пиллар[5]аренов – это не пять, а уже десять фрагментов, благодаря легкости функционализации всех заместителей в *пара*-положении макроциклической платформы. Примеров функционализации каликсаренов одинаковыми функциональными фрагментами по верхнему и нижнему ободу неизвестны.

Таким образом, такие уникальные свойства пиллар[*n*]аренов, как относительная простота синтеза, возможность функционализации, наличие электронодонорной полости, планарная хиральность и др., обуславливают их перспективу использования в качестве молекул-«хозяев» для различных электронодефицитных или нейтральных молекул-«гостей», и, как следствие, в создании новых супрамолекулярных рецепторных систем.

## 1.2. Синтез водорастворимых *мета*- и *пара*-циклофанов

Рассматривая химическую функционализацию «классических» и тиакаликс[4]аренов, можно однозначно утверждать, что в общих чертах она имеет много сходств, но стерические и электронные эффекты атомов серы в тиакаликс[4]аренах значительно изменяют характер реакционной способности тиакаликс[4]аренов по сравнению с каликс[4]аренами.

(Тиа)каликс[4]арены функционализируются как по верхнему, так и по нижнему ободам различными функциональными группами, содержащими амидные, аминок-, сульфо-, фосфато-, азо-, семикарбазоновые, гуанидиниевые, карбоксильные фрагменты (Рис. 1.9), что обеспечивает за счет межмолекулярных взаимодействий возможность образования большого разнообразия супрамолекулярных ансамблей и комплексов с биологически значимыми субстратами, повышая их растворимость и селективность взаимодействия [51].



**Рис. 1.9.** Производные (тиа)каликс[4]аренов, тетрафункционализированные по нижнему и верхнему ободам полярными группами.

В этой главе основное внимание будет уделено функционализации нижнего и верхнего ободов «классических» и тиакаликс[4]аренов, как представителей метациклофанов, а также пиллар[5, 6]аренов, с целью введения в макроциклическую структуры полярных заместителей, имеющих выраженное сродство к водным средам, что однозначно решает проблему плохой растворимости и открывает новые возможности применения макроциклов в биомедицинских приложениях, в частности, (1) как транспортные молекулы для биологически значимых субстратов, и (2) для получения самособирающихся систем, таких как мицеллы, липосомы или твердые липидные наночастицы.

Этот последний аспект очень важен, поскольку с введением полярных групп в можно сконструировать амфифильные макроциклы с гидрофильной головкой и гидрофобным хвостом, которые могут самособираться в мицеллы, везикулы, липосомы и другие агрегаты, применимые в доставке и транспортировке

лекарственных препаратов, молекул ДНК, РНК, белков [13]. Образование таких ассоциатов становится возможным благодаря межмолекулярным взаимодействиям, таким как водородная связь, катион-π и Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия, π-π-стэкинг, и так называемое анион-π взаимодействие, когда ароматическая система является электронодефицитной [53, 54]. Причем сила таких взаимодействий также зависит от конформации макроцикла [55].

### 1.2.1. Синтез производных каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов, содержащих карбоксильные и карбоксилатные фрагменты, и их применение

В связи с тем, что тиааналоги каликс[*n*]аренов были открыты позднее, первые работы по синтезу замещенных макроциклов были проведены на платформе каликс[4]арена. Одним из самых ранних подходов в синтезе водорастворимых функционализированных каликс[4]аренов было введение карбоксильных групп в нижний обод макроциклической платформы [56], реализованный впервые в группе профессора Унгаро Р. (Схема 1.1). Сначала *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арен был обработан NaH для получения высоко реакционноспособного фенолят-иона, последующее алкилирование которого *трет*-бутилбромацетатом привело к тетраэфиру **3** в конформации *конус*, что было подтверждено методом <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии по характеристическому сигналу – дублету экваториальных протонов метиленового мостика при 3.18 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 13 Гц. Дальнейший щелочной гидролиз тетраэфира позволил получить целевой продукт **4**.

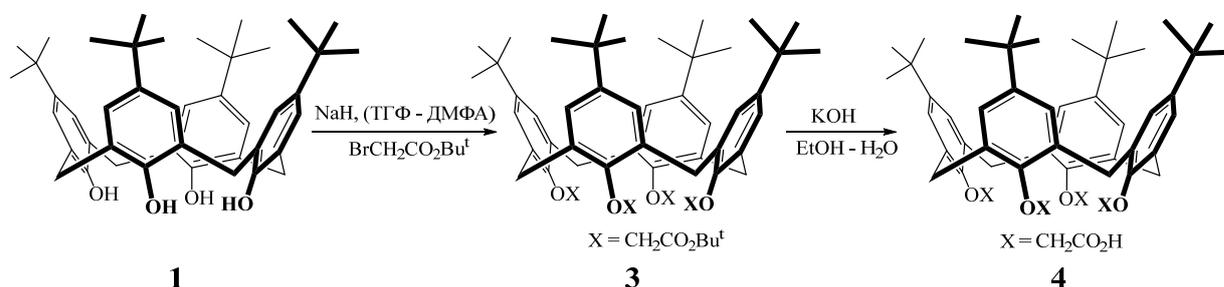
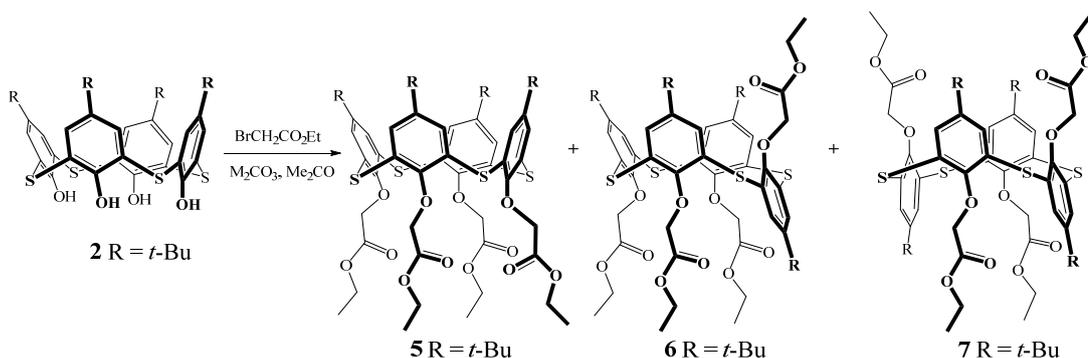


Схема 1.1.

Выбор основания допускает избирательное моно-, ди-, три- или тетразамещение, также, как и образование различных стереоизомерных форм (*конуса*, *частичного конуса* или *1,3-альтерната*) [57]. Присутствие карбонатов натрия или калия в системе благоприятствует образованию конформаций *конуса*

производных *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, тогда как использование карбоната цезия приводит к образованию смеси *конуса* и *частичного конуса*, причем использование в качестве растворителя ацетона дает 100% выход только одного стереоизомера *частичный конус*.

После открытия тиааналогов каликс[4]аренов в группе профессора Мияно *O*-алкилированием нижнего обода бромэтилацетатом в ацетоне в присутствии карбонатов щелочных металлов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cs^+$ ) были получены производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, тетразамещенные по нижнему ободу сложноэфирными фрагментами, как полные аналоги классических каликс[4]аренов, прекурсоры в синтезе карбоксилированных макроциклов [58]. Использование карбоната натрия позволяет преимущественно получать тетраэфир **5** в конфигурации *конус*, катиона калия – *частичный конус* **6**, и относительно объемного катиона цезия – *1,3-альтернат* **7** (Схема 1.2, Табл.1.1).



### Схема 1.2.

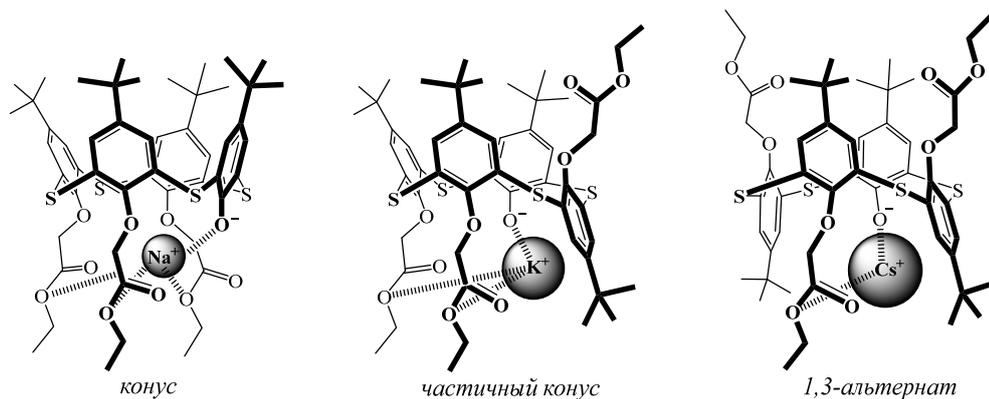
Однако влияние замены метиленового мостика на сульфидный отразилось на легкости и селективности образования конформации *1,3-альтернат*, который в случае тиааналога был получен с выходом 81% уже в течении 4 часов в присутствии карбоната цезия, в то время как алкилирование *n*-трет-бутилкаликс[4]арена в аналогичных условиях не позволило получить ожидаемую конформацию и лишь кипячение в течении 3 часов в ДМФА привело к образованию смеси конформаций *конус* и *частичный конус* с выходом 27 и 73% соответственно (Табл. 1.1) [59].

Несомненную роль в преобладании той или иной конформации в продуктах тетраэтерификации играет размер катиона металла, а также природа растворителя.

**Таблица 1.1.** Выход продуктов алкилирования этилбромацетатом *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **1** и *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **2** [58, 60].

Основа раствори ние	раствори тель	1			2		
		время реакц ии, час	Вы ход , %	распределение конформеров (конус/частич ный конус/1,3- альтернат), %	время реакц ии, час	Вых од, %	распределение конформеров (конус/частич ный конус/1,3- альтернат), %
NaN	ТГФ	1	96	100/0/0	-	-	-
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ДМФА	6	100	88/12/0	16	81	26/65/9
	ацетон	22	59	100/0/0	36	85	91/9/0
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ДМФА	8	100	84/16/0	6	95	13/63/24
	ацетон	22	99	96/4/0	28	95	24/61/15
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ДМФА	3	100	27/73/0	2	85	6/34/60
	ацетон	1	100	0/100/0	4	96	3/16/81

Если сравнивать реакции в ацетоне и ДМФА, то ацетон способствует образованию более тесных контактов между катионом металла и кислородами метоксильной и карбонильной групп в фрагменте –OCH<sub>2</sub>CO–, что наблюдается в более выраженном темплатной эффекте катиона металла при образовании различных стереоизомерных форм (Рис. 1.10) [58, 60, 61].



**Рис. 1.10.** Координация катиона щелочного металла при проявлении темплатного эффекта [61].

При алкилировании *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в присутствии карбонатов щелочных металлов реагентами, в структуре которых имеются центры координации, способные к взаимодействию с электрон-дефицитным катионом

основания, на выход продуктов влияет природа используемого катиона металла. Авторы работ [61-66] связывают эти экспериментальные факты с проявлением темплатного эффекта: в зависимости от размера катиона (шаблона) в реакционной смеси преобладает определенный, наиболее термодинамически выгодный, стереоизомер.

Для перевода тетраэфиров в тетракислоты обычно используют щелочной гидролиз. В первых работах в этом направлении тетраэфиры выдерживали 12 часов при 120 °С в растворе ДМСО-вода в присутствии карбоната калия. Многостадийная обработка, включающая процессы растворения, осаждения, выделения и перекристаллизации, приводили к выделению целевого продукта [67]. Позже появились оптимизированные методики по использованию щелочей (KOH [61] и NaOH [68]) в водно-этанольных растворах, но реакции проводились в жестких условиях, при кипячении и достаточно длительное время [68]. В 2006 году в группе профессора Стойкова был использован LiOH в системе ТГФ-вода [69]. Это позволило существенно ускорить сам процесс, проводить его в более мягких условиях и значительно упростить выделение целевых продуктов. Выходы во всех методиках близки к количественным и составляют более 90%.

Несмотря на наличие четырех карбоксильных групп на нижнем ободе макроциклического кольца каликс[4]аренов и их тиааналогов, их растворимость в воде оказалась невысокой в отличие от их солей. Карбоксилаты щелочных металлов и соли аммония на основе макроцикла **1** в конформации *конус* растворимы при pH около 7 в диапазоне концентраций  $5 \times 10^{-4}$  и  $5 \times 10^{-3}$  М в зависимости от противоиона ( $\text{Na}^+ < \text{K}^+ < \text{Cs}^+ < \text{NH}_4^+ < \text{Li}^+$ ). Таким образом, тетракислота **4** и соли на ее основе являются первыми примерами водорастворимых производных каликс[4]аренов [56].

### **1.2.2. Синтез пиллар[5]аренов, содержащих карбоксильные и карбоксилатные фрагменты**

Повысить растворимость макроциклических соединений возможно заменой нейтральных (карбоксильных) групп на анионные (карбоксилатные (солевые)), как было описано выше (раздел 1.2.1), либо путем увеличения их количества относительно макроциклической платформы. Синтезированный в 2008 году пиллар[5]арен **8** имеет десять гидроксильных групп на обоих ободах, которые могут функционализированы фрагментами, имеющими повышенное сродство к воде.

Полностью пергидроксилированный пиллар[5]арен хорошо растворяется в полярных растворителях, таких как ДМСО, ДМФА, спирты, ацетон, тетрагидрофуран, но нерастворим в воде. В 2010 году в группе профессора Т. Огоши впервые был синтезирован водорастворимый макроцикл (Схема 1.3) [70].

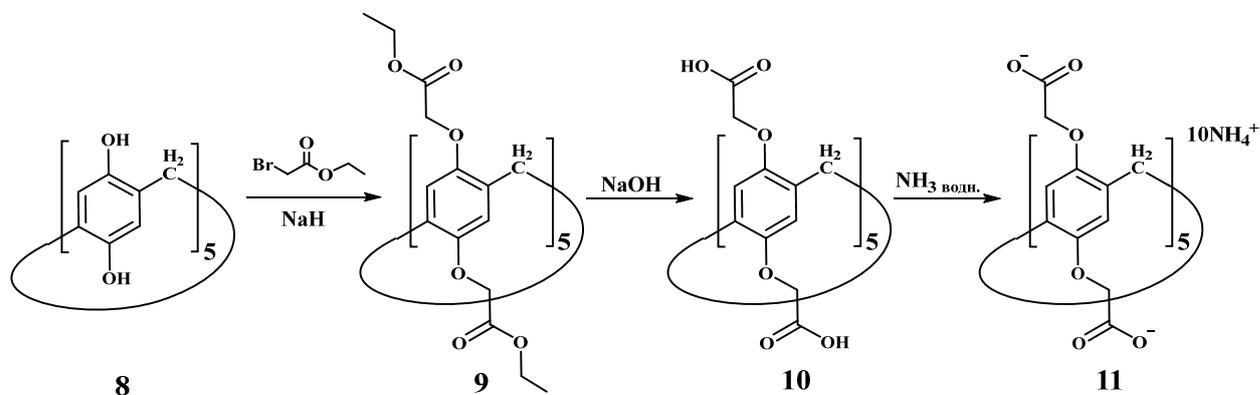


Схема 1.3.

По аналогии с подходом к синтезу каликс[4]аренов, пиллар[5]арен **8** был обработан гидридом натрия в ТГФ для образования высокореакционных гидрохинолят-ионов. Последующим алкилированием пиллар[5]арена этилбромацетатом был синтезирован декаэфир карбоновой кислоты **9**, который последующим гидролизом в щелочной среде был переведён в соответствующую декакарбоновую кислоту **10** [70]. Стоит отметить, что при увеличении количества реакционных центров при переходе от *мета*- к *пара*-циклофанам значительно увеличилось время реакции: с одного часа в случае *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арена **1** до 48 часов в случае пиллар[5]арена **8**. К сожалению, увеличение количества карбоксильных групп в структуре пиллар[5]арена **10** не привело к существенному увеличению растворимости. Однако, как и в случае карбоксилатных производных на основе макроцикла **1**, перевод пиллар[5]арена **10** в солевую форму обработкой раствором аммиака позволила получить хорошо растворимое в воде производное **11**.

Стоит отметить, что конформация *конус* в случае незамещенных по нижнему ободу (тия)каликс[4]аренов стабилизирована в растворе и твердой фазе благодаря внутримолекулярной водородной связи, в то время как гидрохиноновые фрагменты пиллар[5]арена свободно вращаются относительно метиленового мостика. Алкилирование пиллар[5]арена по обоим ободам ингибирует вращение мономерных звеньев и фиксирует конформацию [70].

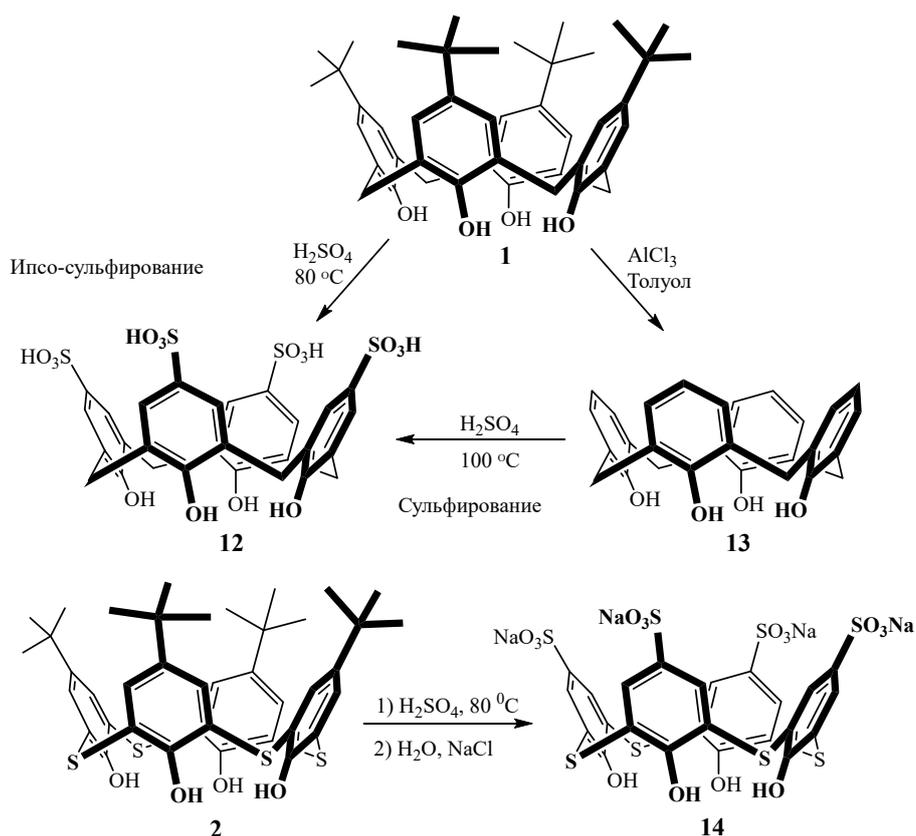
Комплексообразующие свойства макроцикла **11** были изучены к ряду заряженных и незаряженных субстратов [70-72]: катионная соль виологена

(константа ассоциации составила  $10^4 \text{ M}^{-1}$ ) [71], 1,4-бис(пиридилий)бутанами ( $K_a$  до  $10^5 \text{ M}^{-1}$ ) [71], основными аминокислотами, такими как. лизин Lys, аргинин Arg и гистидин Hys) [72]. Также описано комплексообразование макроцикла **11** с метаболитами Lys, включая кадаверин, ацетил-L-Lys и триметил-L-Lys, и константы ассоциации составляют до  $10^3 \text{ M}^{-1}$  [72].

### **1.2.3. Синтез производных каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов, содержащих сульфонатные и фосфатные группы, и их применение**

Особый интерес к синтезу хорошо растворимых в воде производных (тия)каликс[4]аренов обусловлен перспективой формирования комплексов «гость-хозяин» с участием макроциклической полости, как до открытия этого поколения макроциклов, было продемонстрировано на примере циклодекстринов и кукурбитурилов [73-75]. Однако, хорошая растворимость каликсаренов была показана лишь в органических растворителях [76, 77]. Единственным примером комплексообразования непосредственно в полости каликсарена, полученным к тому времени в органических растворителях, являлась кислотнo-основная нейтрализация *трет*-бутиламина [78]. Это говорит о том, что для поиска доказательств существования комплексов в водных растворах необходимо синтезировать водорастворимые каликсарены. В водных системах можно ожидать, что гидрофобные силы будут способствовать образованию комплекса хозяин-гость, тогда как в органических растворителях «хозяин» должен конкурировать с молекулами растворителя за молекулу-«гостя».

Выдающейся вклад в развитие путей синтеза водорастворимых (тия)каликс[4]аренов, наряду с группой профессора Мияно, внесла еще одна научная группа мирового уровня во главе с профессором Сэйдзи Шинкай [78-83]. Его исследовательская группа сообщила о первых водорастворимых производных каликс[*n*]аренов, функционализированных по верхнему ободу. Анионный *n*-сульфонатокаликс[4]арен **12** может быть получен как прямым сульфированием, так и *ипсо*-замещением, соответствующих исходных макроциклов с серной кислотой (Схема 1.4).

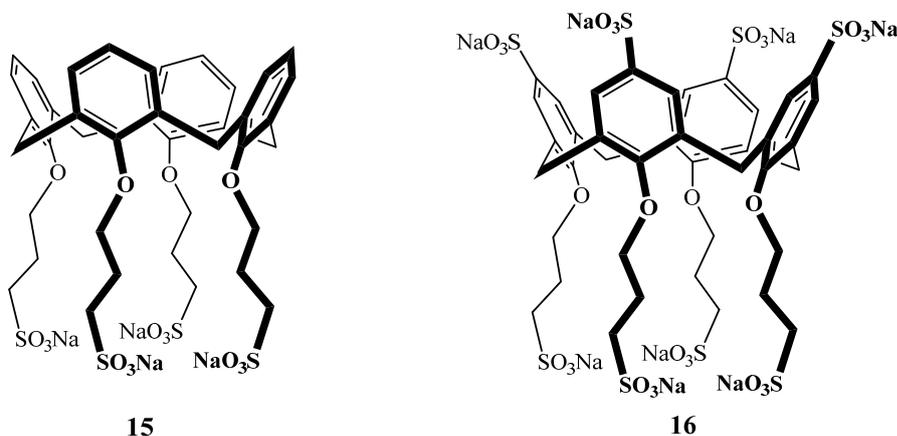


**Схема 1.4.**

В продолжение этого исследования были синтезированы еще два типа водорастворимых макроциклов на платформе классического каликс[4]арена: макроциклы, содержащие анионные сульфонатные группы на нижнем ободе каликсареновой платформы в отличие от первого типа, где сульфогруппы находятся на верхнем ободе [78-83], и макроциклы, содержащие сульфогруппы одновременно на верхнем и нижнем ободах [79, 84, 85] (Рис. 1.11). Для функционализации по нижнему ободу в группе профессора Шинкай была разработана методика [79, 84], которая заключалась в обработке исходного макроцикла гидридом натрия в тетрагидрофуране для образования высоко реакционноспособного фенолят-иона, с последующим введением 1,3-пропансультона, раскрытие которого в процессе синтеза позволило получить каликс[4]арены, тетразамещенные по нижнему ободу алкилсульфонатными фрагментами **15** и **16**.

Однако в литературе встречается ограниченное число примеров синтеза и исследования каликсаренов, замещенных по нижнему ободу алкилсульфонатными фрагментами. Примеров подобных соединений на платформе тиааналога до наших работ в литературе представлено не было. Кроме того, отсутствуют работы по влиянию природы силы основания (гидрид, карбонат) и природой катиона ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,

Cs<sup>+</sup>) на распределение стереоизомерных форм (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*) как в случае классического каликс[4]арена, так и его тиааналога, что несомненно, является важным направлением в синтезе различных водорастворимых макроциклов для применения в биомедицинских материалах и биотехнологиях, их способность к молекулярному распознаванию играют решающую роль.



**Рис. 1.11.** Макроциклы, содержащие сульфогруппы на верхнем и нижнем ободах.

Интересны закономерности «структура-свойство» для сульфокаликс[4]аренов. Макроциклы, функционализированные по нижнему ободу алкилсульфонатными фрагментами в большей степени склонны к агрегации с образованием мицеллярных систем, которые способны включать в мицеллы различные субстраты [79, 84]. Лишь функционализация *n*-сульфонатокаликс[4]арена **12** длинными алкильными заместителями придает им амфифильные свойства и мицеллообразующую способность в воде. Только для *n*-сульфонатокаликс[4]арена показано формирование комплексов с различными «гостями» в водных средах с участием непосредственно макроциклической полости [86, 87]. Большая часть комплексов «гость-хозяин» на основе производных (тиа)каликс[4]аренов сформировано за счет псевдополости, образованной заместителями на нижнем ободу [25, 88].

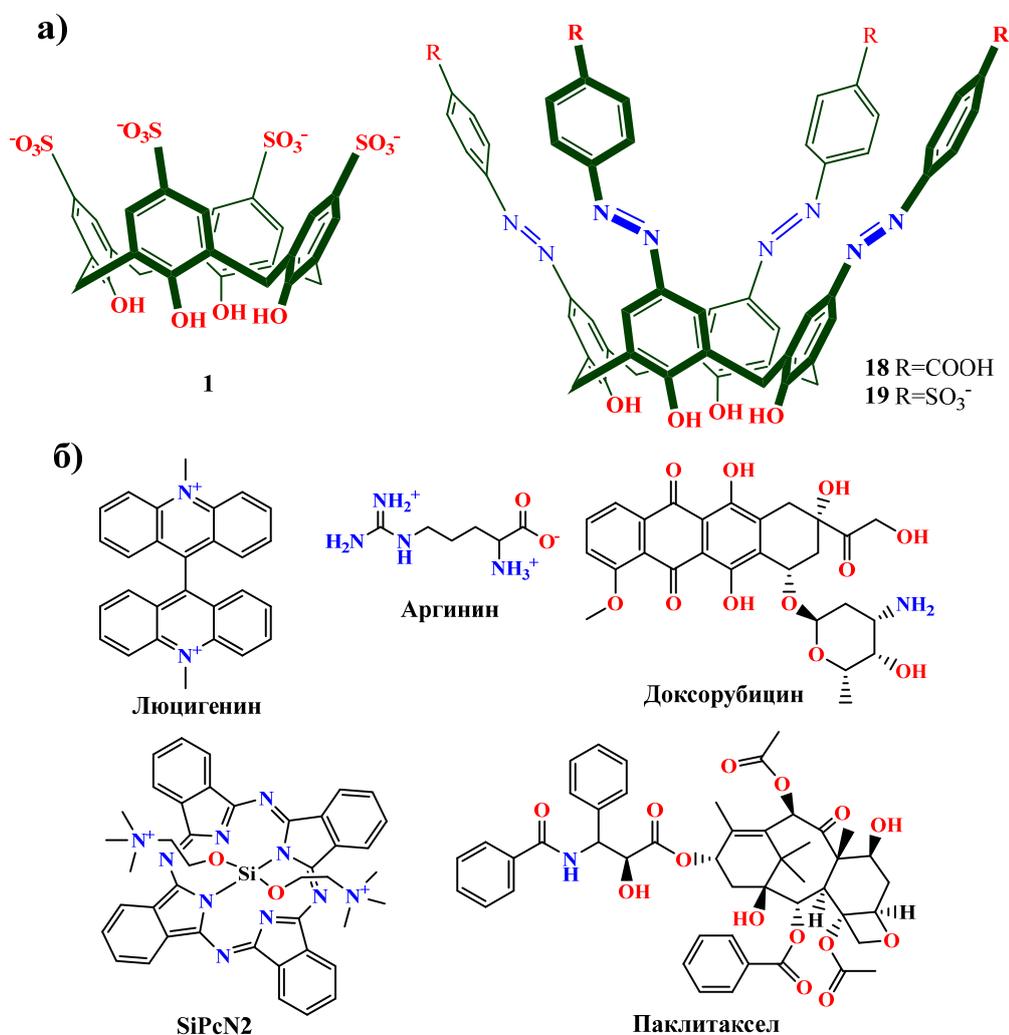
В формировании комплексов включения в водных растворах с участием макроциклической полости определяющую роль играют гидрофобные взаимодействия, поскольку взаимодействия между полярными группами, такие как ион-ионные взаимодействия и водородные связи, часто значительно ослабляются в водных средах [89]. Поэтому распознавание полярных молекул с хорошим сродством и селективностью в водной среде представляет собой серьезную

проблему в супрамолекулярной химии [90]. Однако, как известно, биологические системы, такие как белок/лиганд [91], фермент/субстрат [92] и интеркаляция в ДНК [93], демонстрируют замечательное сродство и специфичность. Это связано с тем, что в гидрофобном микроокружении гидратация полярных групп существенно подавляется и распознавание ион-ионных и водородных связей в таком гидрофобном микроокружении остается высокоэффективным. Так, гидрофобные карманы в белках часто содержат фрагменты, способные образовывать различные ион-ионные или водородные связи [94], которые жизненно важны для специфичности распознавания субстрата. Подобные закономерности дают ученым понимание как использовать полярные группы при создании рецепторов, рационально размещая их в структуре молекулы, чтобы преодолеть проблемы, связанные с распознаванием полярных молекул (например, биомолекул) в водных средах.

На основании вышеизложенного можно предположить, что сила гидрофобного эффекта будет возрастать с увеличением размера этой полости. Действительно, в ряде случаев увеличение размера полости *n*-сульфонатокаликс[4, 6, 8]аренов приводит к увеличению констант связывания субстратов [95-97]. Увеличение размера макроцикла возможно не только за счет увеличения числа мономерных звеньев, но и за счет увеличения глубины макроциклической полости и, как следствие общего объема гидрофобного кармана. Так, для каликс[4]аренов **18** и **19**, функционализированных по верхнему ободу азобензольными группами (Рис. 1.12) [98], показано увеличение константы связывания с рядом ионогенных и неионогенных лекарств, таких как доксорубин, паклитаксел, до величины  $K_a = 10^6 - 10^8 \text{ M}^{-1}$ . Согласно базе данных Suprabank для комплексов азокаликсаренов с различными «гостями» в водных средах среднее значение  $K_a$  комплексов включения достигает  $10^6 \text{ M}^{-1}$ , что существенно превышает среднее значение  $K_a$  других каликсаренов ( $10^4 \text{ M}^{-1}$ ). Эти результаты подчеркивают значительное влияние увеличения глубины гидрофобной полости метациклофана как высокоэффективного подхода к повышению аффинности связывания.

Использование анионных каликсаренов в качестве мультимодальных наносистем доставки лекарств в дальнейшем сосредоточилось на доксорубине (DOX) и других субстратах. Используя карбоксилированный азокаликс[4]арен **18** (Рис. 1.12), группа Лиу (Liu) синтезировала наночастицы размером 200 нм, встроив

в них доксорубицин и систему CRISPRi на основе плазмидной ДНК, нацеленную на миРНК-21 [99]. Испытания *in vivo*, проведенные на голых мышах с опухолями MDA-MB-231, привели к значительному подавлению роста опухоли, одновременно проявляя на низкую токсичность по отношению к нормальным тканям и другим органам.



**Рис. 1.12.** Структуры макроциклов и лекарственных препаратов для создания мультимодальных наносистем доставки лекарств [99].

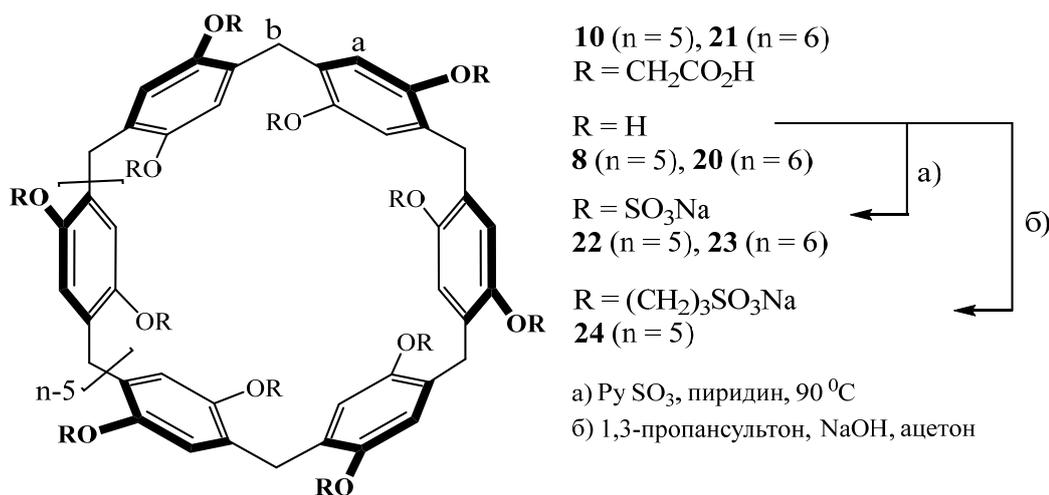
В самой последней работе та же группа разработала самособирающуюся систему доставки на основе сульфированного азакаликс[4]арена **19**. К этому соединению они привили поли(гидроксиэтилметакрилат). Макроструктуру дополнительно соединили с флуоресцентным зондом родамином В, модифицированным 4-цепочечным ПЭГ, чтобы можно было отслеживать загруженное лекарство [100], и изучили сродство получившейся макромолекулы к различными противоопухолевым препаратам. Высокое сродство к противораковым препаратам было выявлено в нормоксических условиях, что указывает на хорошее

удержание лекарственного средства, с повышенным высвобождением лекарственного средства в гипоксических условиях, усиливающим подавление опухоли, а присутствие родамина В подтвердило способность наноносителя на основе макроцикла **19** индуцировать апоптоз клеток и нарушать пролиферацию раковых клеток.

Интересно, что и для пиллар[*n*]аренов, функционализированных сульфонатными группами, наблюдается схожая тенденция. В синтезированном в 2008 году пиллар[5]арене гидрофобная полость может быть увеличена одновременно и за счет увеличения числа мономерных звеньев, и за счет ее глубины, благодаря соединению хиноновых фрагментов в *para*-положении и формированию цилиндрической структуры, и открывшейся возможности функционализации одновременно обоих ободов макроцикла. Выше уже упоминалось о первом водорастворимом пиллар[5]арене [70]. Позже было синтезировано множество водорастворимых пиллар[5]аренов, и их свойства по отношению к разного рода субстратам были тщательно исследованы [101]. Причем, работах, где проводится сравнительное исследование влияния размера цикла на эффективность связывания, авторы наблюдают тот факт, что увеличение числа мономерных звеньев и глубины полости макроцикла за счет функционализации приводит к увеличению констант связывания с субстратами. Так, в 2020 году профессор Айзекс с сотрудниками синтезировали [102] новые анионные пиллар[*n*]арены (Схема 1.5), которые проявляют высокую прочность связывания с восемнадцатью солями четвертичного аммония, а также с рядом лекарственных средств. Как показано на Схеме 1.5, авторы сравнили силу связывания «гость-хозяин» трех различных производных пиллар[5,6]арена: карбоксильных производных пиллар[5]арена **10**, **21** и двух типов сульфонатных производных пиллар[5]аренов, в одном из которых сульфонатная группа связана непосредственно с хинолатным атомом кислорода **22**, **23**, в другом – через триметиленовый линкер **24**. Для получения макроциклов **8**, **20** пергидроксилированные пиллар[*n*]арены были обработаны триоксидом серы в пиридине при 90°C. Выход целевых продуктов составил 70 и 66%.

Для более полного понимания роли гидрофобных линкеров в увеличении глубины полости пиллар[5]арена, авторам данной работы, путем реакции макроцикла **8** с 1,3-пропансультоном и NaOH в ацетоне, несмотря на очень низкий выход (8%), удалось синтезировать макроцикл **24**. Все три «хозяина» **10**, **22** и **24**

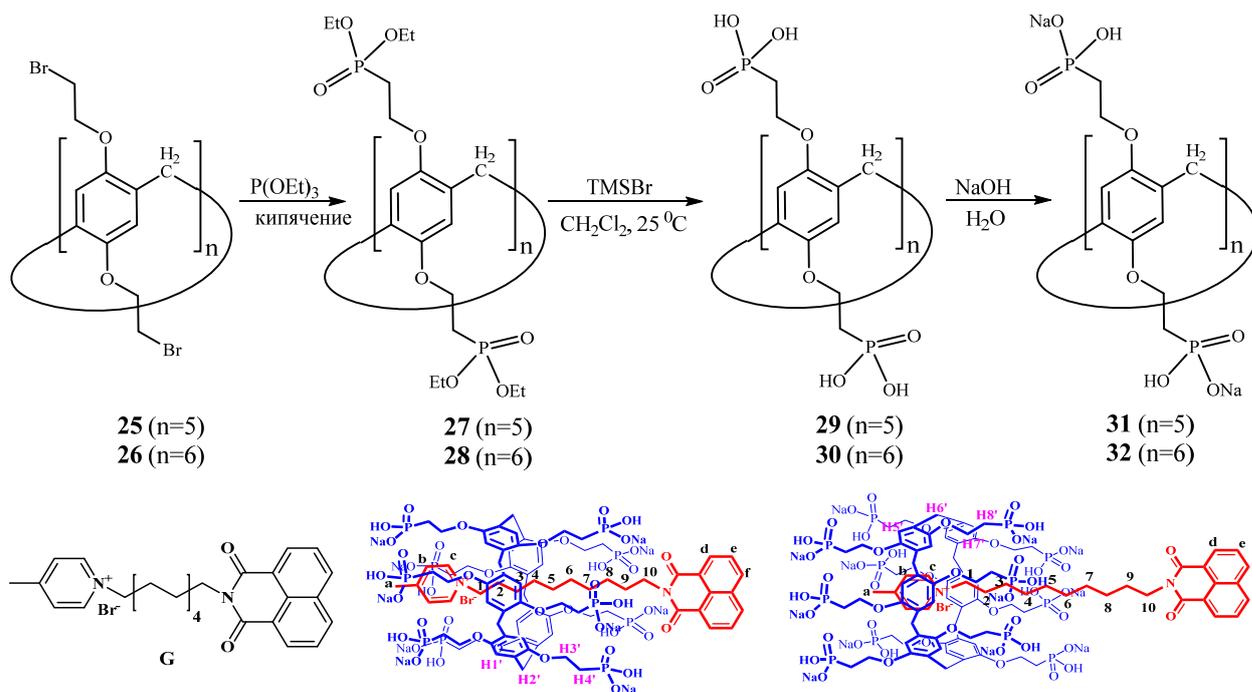
обладают одинаковой пиллар[5]ареновой основой, и единственное различие заключается в анионных функциональных группах. Примечательно, что именно пиллар[5]арен **22** в большинстве случаев демонстрировал гораздо более высокую аффинность связывания, чем два других «хозяина». Это в еще большей степени проявляется при сравнении макроциклов **22** и **24**: в большинстве случаев прочность связывания макроцикла **22** на 2–6 порядков выше, чем у **24**. Наивысшая аффинность связывания достигает  $10^{12} \text{ M}^{-1}$ .



**Схема 1.5.**

Необычайно высокое сродство **22** объясняется плотным декорированием множества отрицательно заряженных сульфонатных групп на ободах гидрофобной полости. Такое стратегическое расположение обеспечивает синергетическое взаимодействие между гидрофобными взаимодействиями и многоточечными ионными эффектами, что приводит к исключительно сильной связывающей способности по отношению к солям четвертичного аммония.

Интересно, что для водорастворимых фосфатных производных пиллар[5,6]аренов при связывании «гостя» на основе соли пиридиния **G** наблюдается обратная тенденция, несмотря на то, что авторы в качестве движущих факторов также указывают на ключевую роль ион-ионных и гидрофобных взаимодействий. Однако два макроцикла **31** и **32** через разные сайты связывания взаимодействуют с «гостем» **G**. В случае пиллар[5]арена **31** положительно заряженный фрагмент молекулы **G** пронизывает полость макроцикла и фиксируется в ней за счет ион-ионных взаимодействий с фосфатными группами на противоположной стороне, в то время как макроцикл **32** связывает данный структурный фрагмент «гостя» непосредственно макроциклической полостью.



**Схема 1.6.**

Очевидно, это приводит к меньшей прочности комплекса, и константа связывания понижается на два порядка при переходе от **32** к **31**. Данные макроциклы были получены многоступенчатым синтезом (Схема 1.6): (1) с помощью классической реакции Арбузова [103] между триэтилфосфитом и бромзамещенными производными пиллар[5]- и пиллар[6]аренов **25** и **26**, (2) реакцией Маккенны [104] с помощью бромтриметилсилана (TMSBr) с образованием фосфонатных эфиров **27** и **28**. Такой подход является одним из наиболее широко используемых методов в синтезе фосфорорганических кислот, и целевые макроциклы **31** и **32** были получены с хорошими выходами.

#### 1.2.4. Синтез производных каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов, содержащих аммонийные и аминогруппы, и их взаимодействие с нуклеиновыми кислотами

Вышеупомянутые исследования по карбоксилатным производным (тиа)каликс[4]арена и пиллар[5]арена демонстрируют невысокие константы связывания водорастворимых макроциклов с водорастворимыми субстратами. Действительно сродство связывания с гидрофильными молекулами обычно значительно слабее, чем с гидрофобными гостями аналогичного размера и формы. «Хозяева» с полярными сайтами связывания часто могут связывать полярные молекулы в неполярных растворителях, например, посредством водородных связей

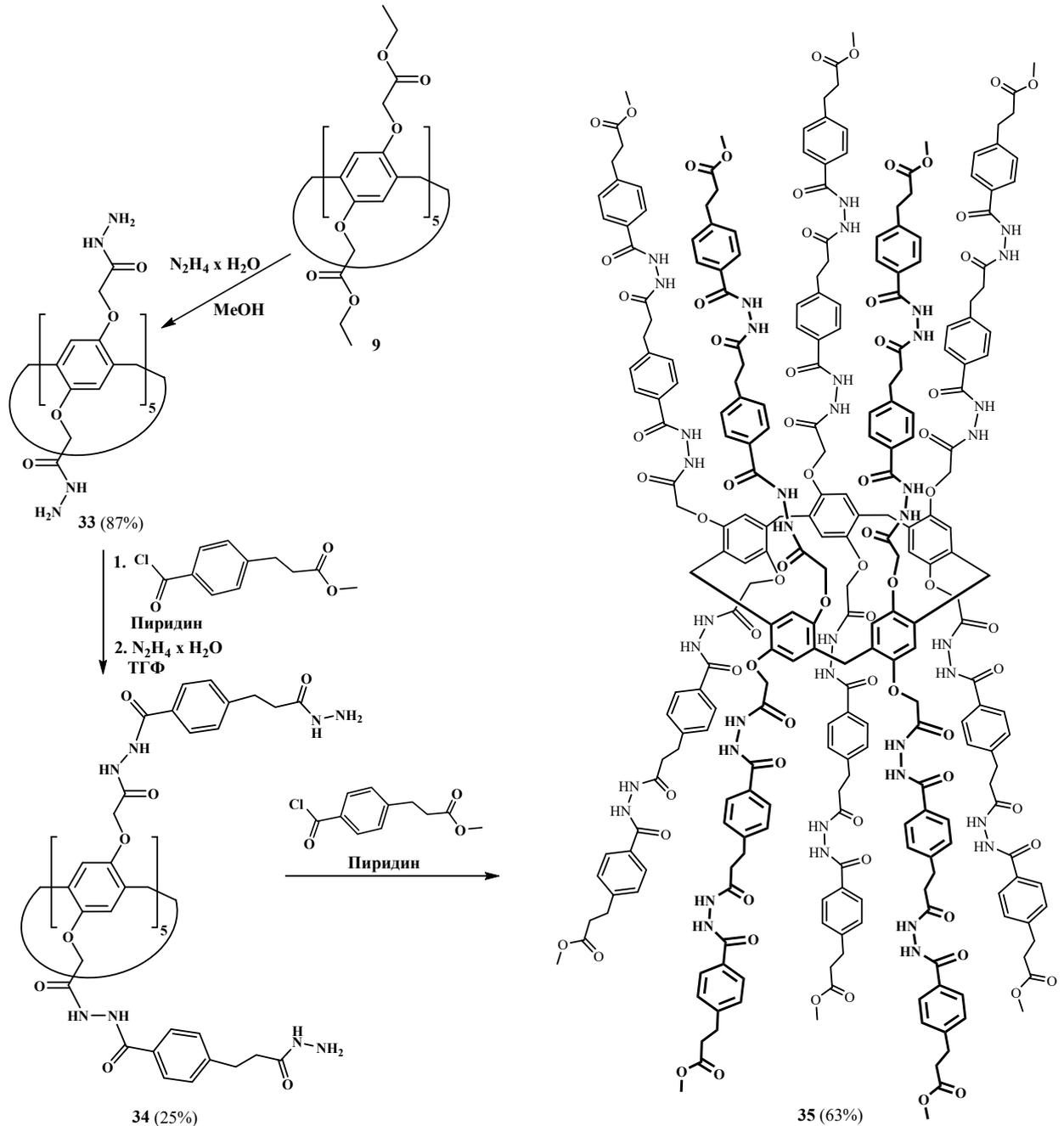
[105]. Однако при переносе в воду связывание значительно ослабляется или даже полностью устраняется [106]. Проблема здесь в том, что полярные взаимодействия, такие как водородные связи, сложно использовать для молекулярного распознавания в воде [107, 108], поскольку высокополярная молекула воды ( $1.85 \text{ \AA}$ ,  $\epsilon = 78$ ) конкурирует с полярными сайтами связывания синтетических рецепторов, что существенно ослабляет полярные взаимодействия в комплексах «хозяин-гость». Несмотря на это гидрофильные молекулы/фрагменты молекул могут хорошо распознаваться биорецепторами с высокой селективностью. Их карманы связывания представляют собой глубокую гидрофобную полость, содержащую полярные сайты связывания, такие как сайты водородных связей. Таким образом, места водородных связей защищены от воды, а окружающая среда становится относительно неполярной. Водородные связи наряду с гидрофобным эффектом могут значительно повысить аффинность (до  $10^{13}$ - $10^{15} \text{ M}^{-1}$ ) и селективность связывания [109, 110].

Действительно, имитируя природную пористость белковых каналов с уникальным балансом гидрофобных и водородных взаимодействий, авторы работы [111] вдохновились созданием искусственных водных каналов и представили первый пример искусственных одномолекулярных трансмембранных водных каналов, образованных из гидразидного производного пиллар[5]арена **35**.

Синтез соединения **35** заключался в серии последовательных реакций гидразинолиза и ацилирования (Схема 1.7). Гидразинолизом эфира макроцикла **9** в метаноле с был получен макроцикл **33** (выход 87%), дальнейшее ацилирование которого метил-3-(4-(хлоркарбонил)фенил)пропаноатом в пиридине с повторным гидразинолизом продукта позволили получить пиллар[5]арен **34** с выходом 25%. Повторное ацилирование макроцикла **34** привело к целевому продукту **35** трубчатой формы, образованной за счет внутримолекулярных водородных связей, который может функционировать как одномолекулярный канал для транспортировки воды через липидную мембрану в очень низкой концентрации.

Несмотря на первоначальный посыл каждого нового поколения макроциклических структур распознавать и селективно взаимодействовать, в первую очередь, с небольшими по размеру и относительно структурно простыми молекулами-«гостями», макроциклический остов является очень привлекательным для разработки лигандов биополимеров, в частности ДНК [112-114]. В целом, чтобы соединения могли быть применимы в биологических системах, необходимы два

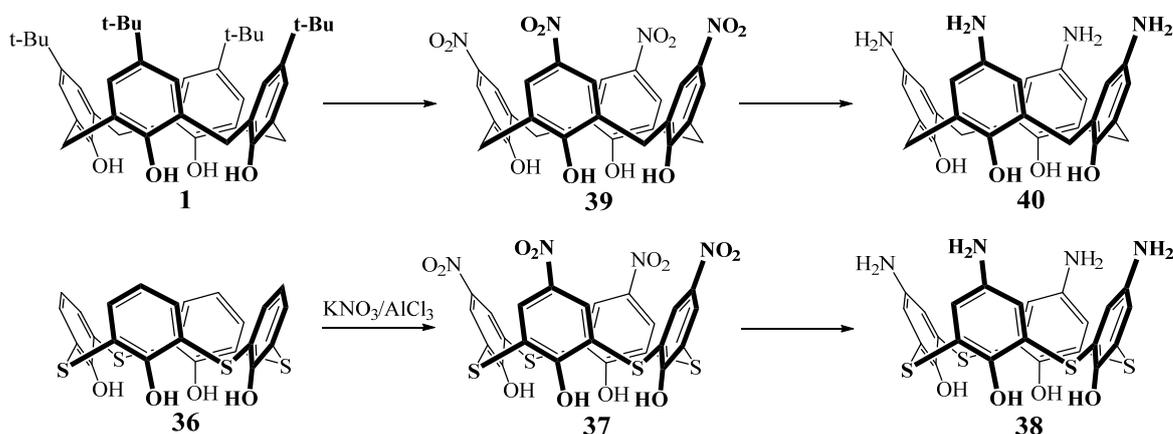
свойства: (1) хорошая растворимость в воде и (2) низкая (или отсутствие) цитотоксичность к нормальным клеткам.



**Схема 1.7.**

Для повышения растворимости макроциклов и одновременно увеличения сродства к молекулам ДНК в структуру макроциклов обычно ковалентно вводят amino-, аммонийные и гуанидиниевые фрагменты [16, 115-120]. В распознавании биополимеров нейтральные аминогруппы являются источником формирования водородных связей, тогда как положительно заряженные аммонийные и гуанидиниевые группы связывают молекулы ДНК также посредством ион-ионных взаимодействий.

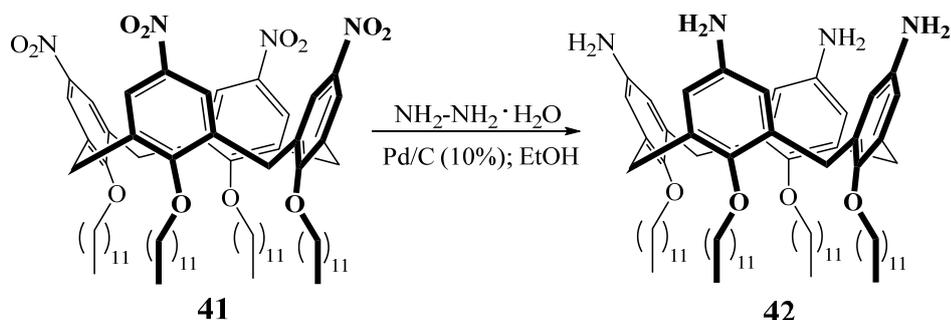
В верхний обод каликс[4]арена аминогруппы обычно вводят прямым нитрованием де-*трет*-бутилированного тиакаликс[4]арена **36** либо через ипсо-замещением в случае классического каликс[4]арена (Схема 1.8), с последующим восстановлением нитрогрупп до аминогрупп [120]. Успешное нитрование де-*трет*-бутилированного тиакаликс[4]арена **36** без окисления серы было проведено с использованием  $\text{KNO}_3/\text{AlCl}_3$  в присутствии ди-, три- или тетраглима. С хорошим выходом был получен тетранитротиакаликс[4]арен **37**. Выбор растворителя в данной реакции имеет принципиально важное значение, поскольку он стабилизирует активные электрофильные частицы  $\text{NO}^+\text{NO}_3^-$ , образующиеся *in situ*. При восстановлении тетранитротиакаликс[4]арен **37** с помощью хлорида олова  $\text{SnCl}_2$  было получено тетрааминопроизводное **38** как потенциально полезный прекурсор для дальнейшей функционализации верхнего обода.



**Схема 1.8.**

По аналогичной методике (Схема 1.9), только с использованием гидразин гидрата и частиц палладия на активированном угле в качестве восстановителя, было синтезировано тетрааминопроизводное каликс[4]арена, способное собираться в достаточно стабильные монодисперсные системы в виде твердых липидных наночастиц, обладающих свойствами молекулярного распознавания ДНК [121].

Введение аминогрупп в нижний обод макроциклов по фенольным гидросилам в большей степени распространён для тиааналогов каликсаренов вследствие большего размера полости макроцикла и присутствия мостиковых атомов серы [122, 123]. Причем, стоит отметить тот факт, что полиамины с открытой цепью по-разному протонируются в водном растворе при разных значениях pH и основность аминогрупп зависит как от количества алкильных заместителей при атоме азоте, так и от количества метиленовых групп в этих заместителях [124, 125].



### Схема 1.9.

Количество  $-\text{CH}_2-$  фрагментов в алкильном заместителе отвечает за широкий диапазон рК полиаминов, который обычно находится в пределах от 7 до 11. Этот факт позволяет управлять связыванием с биополимерами, поскольку, например, взаимодействием полиаминов с молекулами ДНК можно регулировать с помощью рН, температуры, присутствием электролитов в системе [124, 125]. Поэтому даже небольшие изменения в структуре полиаминов и микроокружении будут оказывать существенное влияние на конденсацию молекул ДНК, а также защищать от воздействия ферментов, усиливать захват клетками и, как следствие, высвобождение. Все эти факторы необходимы для эффективной трансфекции ДНК в клетку.

В целях создания синтетических векторов доставки генного материала авторами работы [126, 127] алкилированием  $-\text{OH}$  групп макроцикла с последующим гидразинолизом и повторным исчерпывающим алкилированием фталимидом был синтезирован полиамин на платформе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **44**, содержащий одновременно третичные и первичные аминогруппы (Схема 1.10).

Для оценки трансфецирующего действия через клеточные мембраны на предварительном этапе было исследование его взаимодействие с мембранами везикул, приготовленных из дипальмитоилфосфатидилхолина [128]. Было выявлено, что макроцикл **44** контактирует на поверхности мембраны с фосфатными группами, что дало предпосылки для исследования данного макроцикла для «упаковки» молекулы нуклеиновой кислоты. Методами ЯМР спектроскопии и молекулярного докинга было выявлено, что тиакаликс[4]арен **44** формирует комплексы с двухцепочечной ДНК в области большой бороздки [129], что позволяет утверждать о потенциале данного типа полиаминных макроциклов в качестве трансфекторов ДНК.

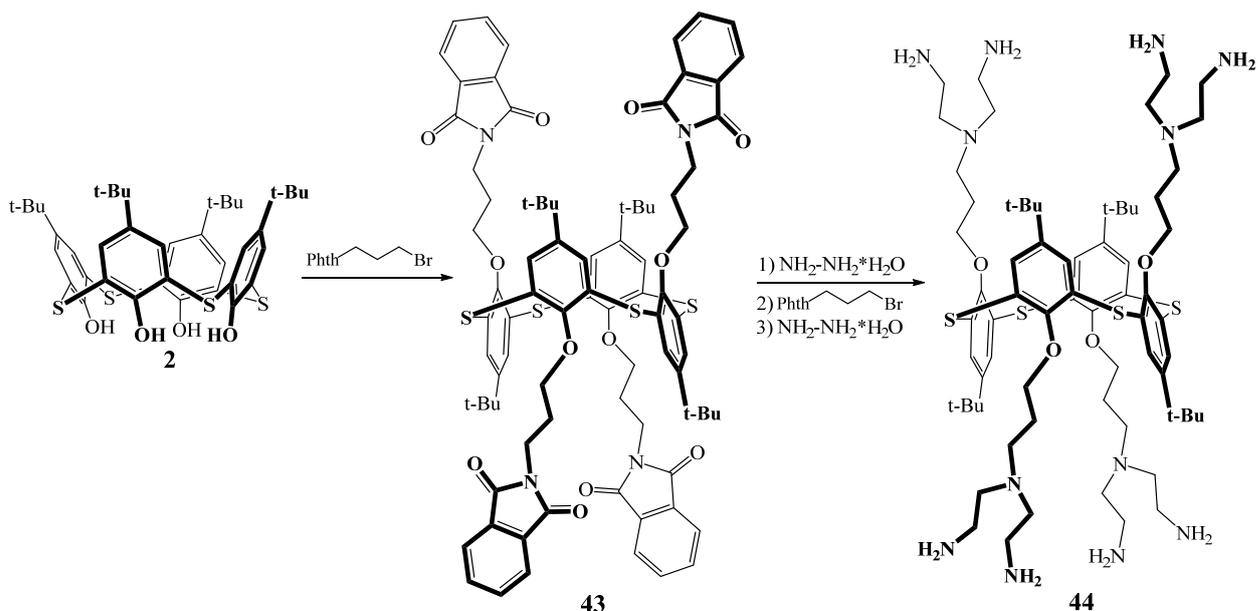
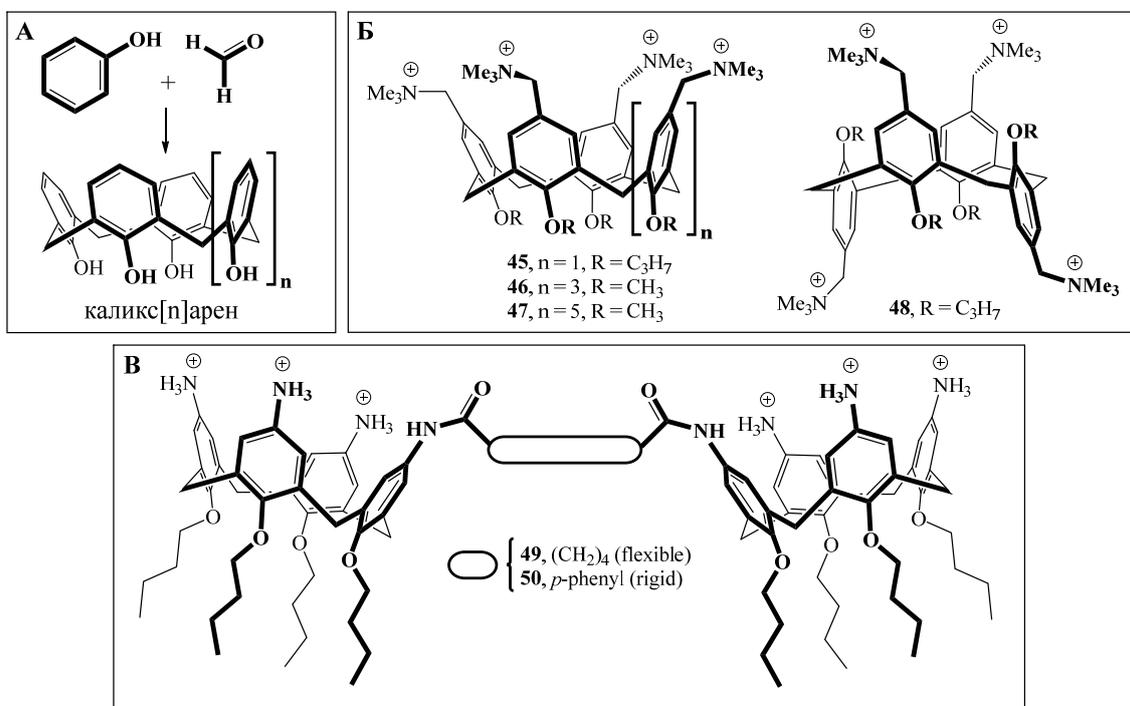


Схема 1.10.

Потенциал положительно заряженных каликс[ $n$ ]аренов и наночастиц на их основе для образования комплексов ДНК был реализован еще 1999 году Ши и Шнайдером, которые в своей работе прекрасно продемонстрировали разную способность связывания олигонуклеотидов полиаминированных каликс[ $n$ ]аренов 45–47 (Рис. 1.13) [130].

Рис. 1.13. Структуры аммонийных каликс[ $n$ ]аренов.

Каликс[4]арен 45 в конформации *конус* обладал наибольшим средством к связыванию с ДНК в данном ряду, намного лучше по сравнению со стереоизомерной

формой **46**, и аналогичен эффективности взаимодействия, которые реализуют более крупные макроциклы **46** и **47**. Что однозначно указывает на благоприятный эффект предорганизации аммонийных групп в структуре каликс[*n*]арена. Макроциклы, содержащие аммоний группы на верхнем ободе синтезируются в соответствии со схемой 1.11.

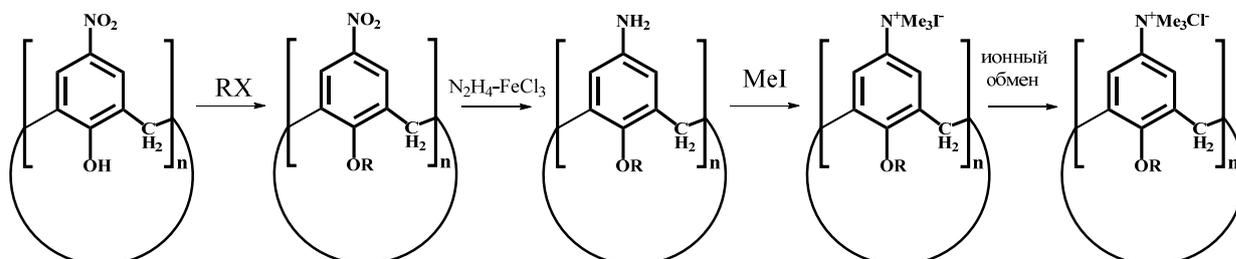


Схема 1.11.

В том же направлении Задмар и Шардер защитой исходного тетраанилина десятью *tert*-бутоксикарбонильными (Boc) группами с последующим амидным сочетанием с дихлоридами двухосновных кислот получили димерные защищенные предшественники катионных димерных макроциклов, расщепление которых в мягких условиях трифторуксусной кислотой (TFA) были получены поликатионные димеры каликс[4]аренов **49** и **50** (Рис. 1.13, Схема 1.12). Авторы работы заметили, что гибкость критически определяет аффинность и селективность связывания двухцепочечной ДНК [131].

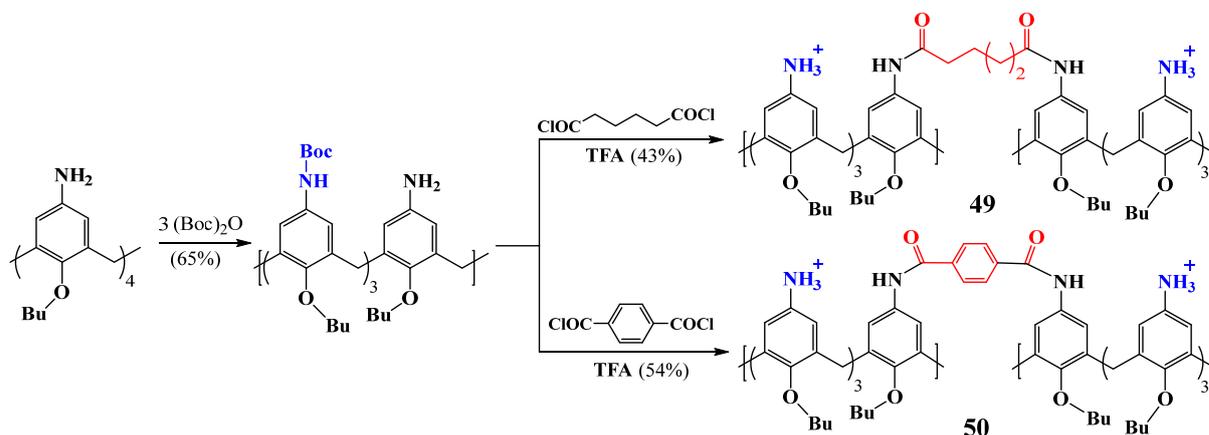
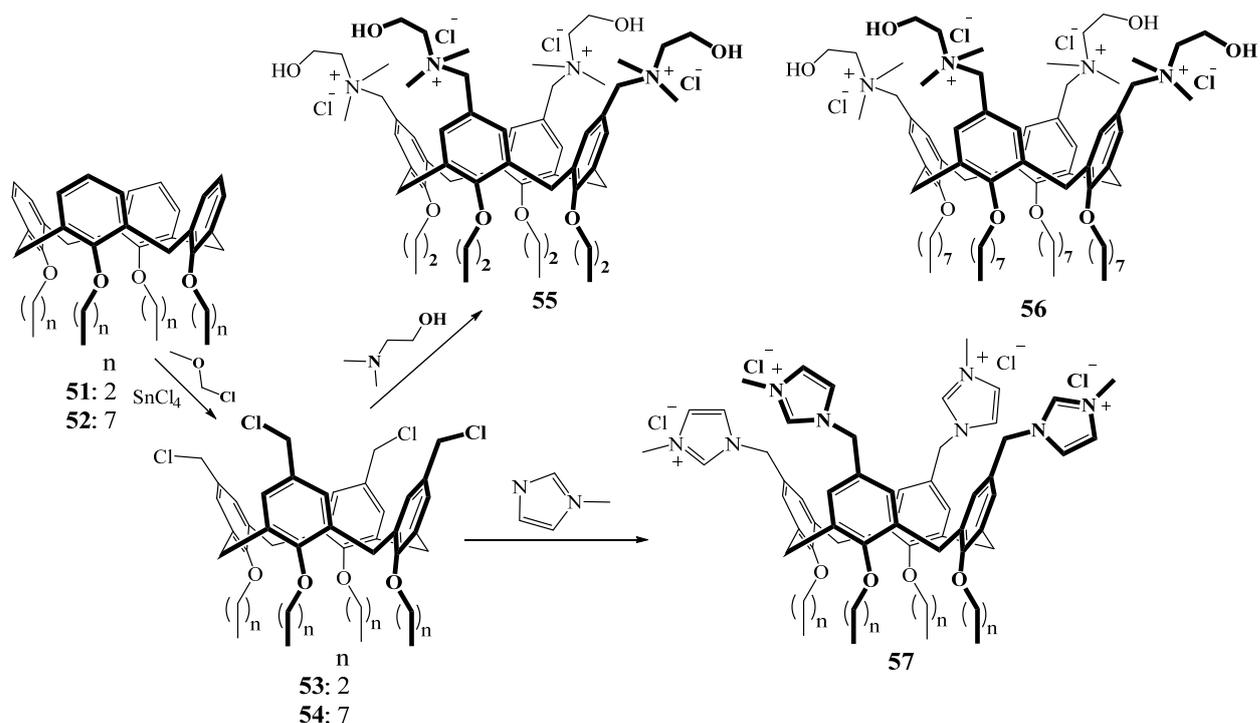


Схема 1.12.

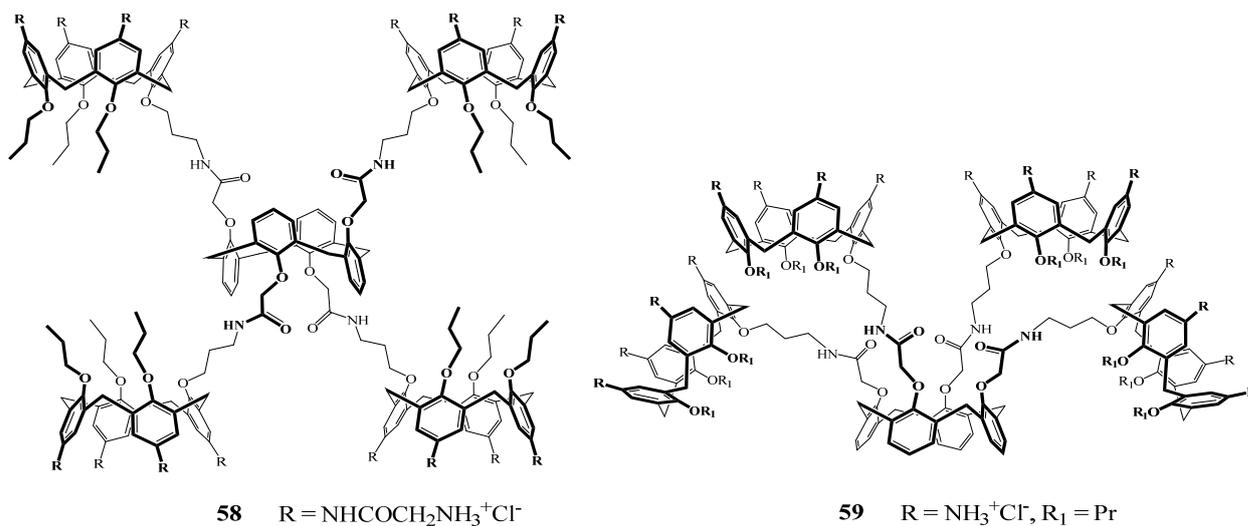
Наночастицы, содержащие молекулы ДНК и мицеллообразующие каликс[4]арены (Схема 1.13) [132], Дизайн макроциклов был осуществлен таким образом, чтобы ввести в макроциклическую платформу дополнительные возможности образования Н-связей: ОН-групп в макроциклах **55**, **56** и фрагменты гетероциклов в макроцикле **57**.



**Схема 1.13.**

Данные методов гелевого электрофореза, динамического рассеяния света, атомно-силовой микроскопии, цитотоксичности и трансфекционного анализа показали, что катионные аммонийные каликсарены **56** и **57** с  $C_8H_{17}$ -заместителями на нижнем ободе формируют ассоциаты с гидродинкамическим диаметром шесть нм, а при добавлении к этим мицеллам ДНК образуются наночастицы диаметром 50 нм, проявляющих высокую трансфекционную активность. Противоположный результат показал макроцикл **55** с  $C_3H_7$ -заместителями на нижнем ободе: мицелл и ассоциатов каликсарена с ДНК нанометрового размера обнаружено не было. Это однозначно подтверждает, что структура макроциклов влияет на размер образующихся наночастиц с ДНК, а, соответственно, размер – на трансфекционную способность [132].

Мэтьюз и его коллеги далее воспользовались синтетической универсальностью каркасов каликс[4]аренов для создания дендритных мультикаликсареновых структур **58** и **59** (Рис. 1.14) [133].



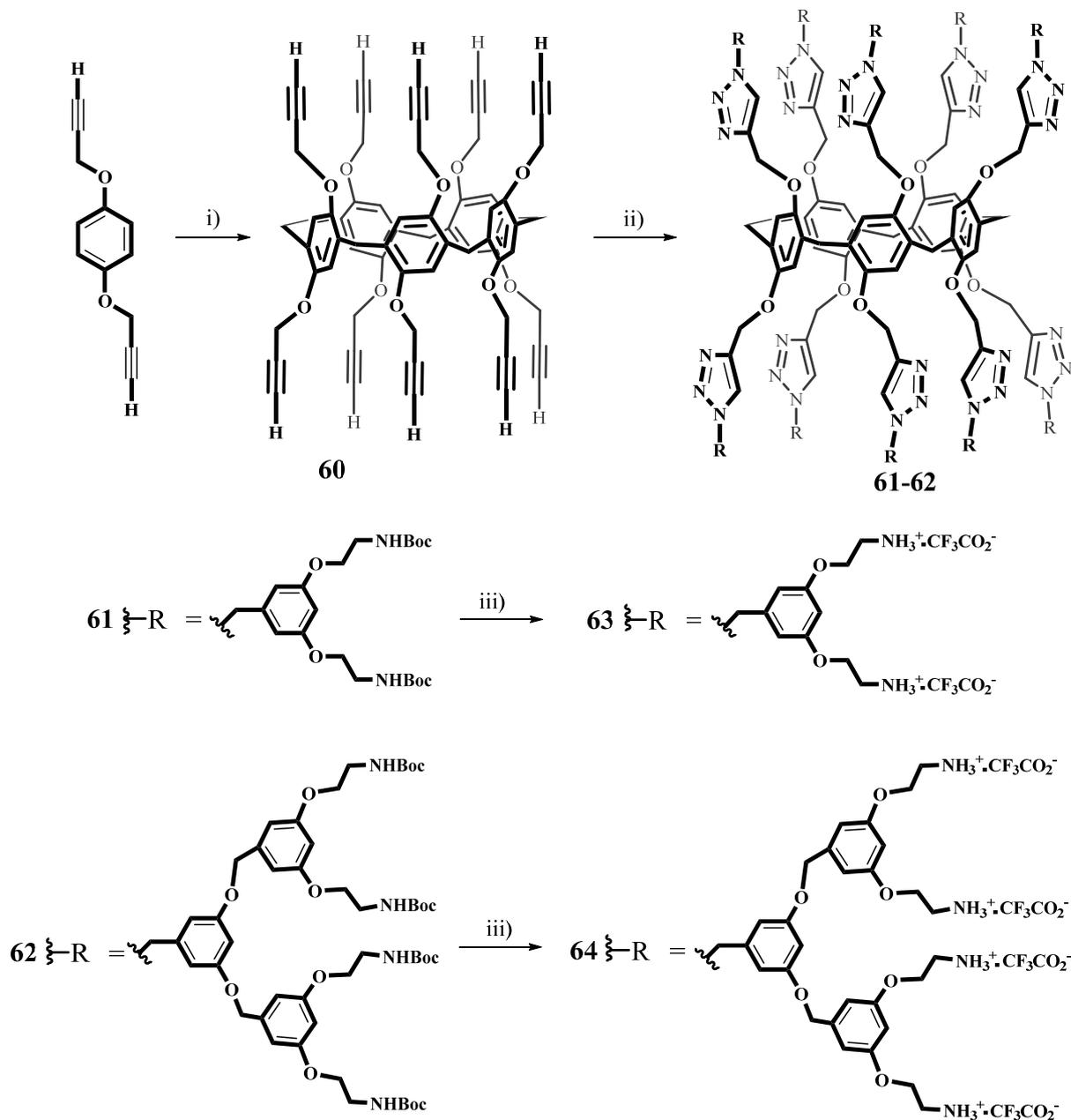
**Рис. 1.14.** Структуры мультикаликсаренов.

Интересно, что кластеризация поликатионного каликса[4]арена вызывала усиление способности к комплексообразованию ДНК и возможности трансфекции в клетках яичника китайского хомячка, а также снижение цитотоксичности по сравнению с мономерным тетракаатионным аналогом каликса[4]арена. Также было обнаружено, что на связывание ДНК влияет мультикаликсареновая топология, которая оказывается более эффективной, когда заряженные группы находятся с одной стороны от макроциклического кольца, как это реализуется в случае конформации *конус*.

Увеличение количества аммонийных групп в молекуле возможно не только путем увеличения макроциклических фрагментов, синтезируя мультимакроциклы, как в примерах выше [133]. Кратно увеличить их количество можно, синтезируя дендримероподобные структуры на макроциклической платформе. Дендритные производные пиллар[5]арена **61** и **62** были эффективно получены путем прививки дендронов с периферическими Вос-защищенными аминными субъединицами на предварительно сконструированный каркас пиллар[5]арена (Схема 1.14) [134].

При расщеплении Вос-защищенных групп были получены водорастворимые производные пиллар[5]арена **63** и **64** с двадцатью и сорока периферийными аммониевыми группами соответственно. Эта методология оказалась мощной процедурой функционализации производных пиллар[5]арена благодаря своей универсальности и доступности исходных материалов [135-142]. Дендритные ветви поли(арилового эфира) с Вос-защищенными аминоконцевыми группами получены путем конвергентного синтеза с использованием классической методологии, разработанной Хокером и Фреше [143, 144]. Методами гель-электрофореза, ПЭМ и

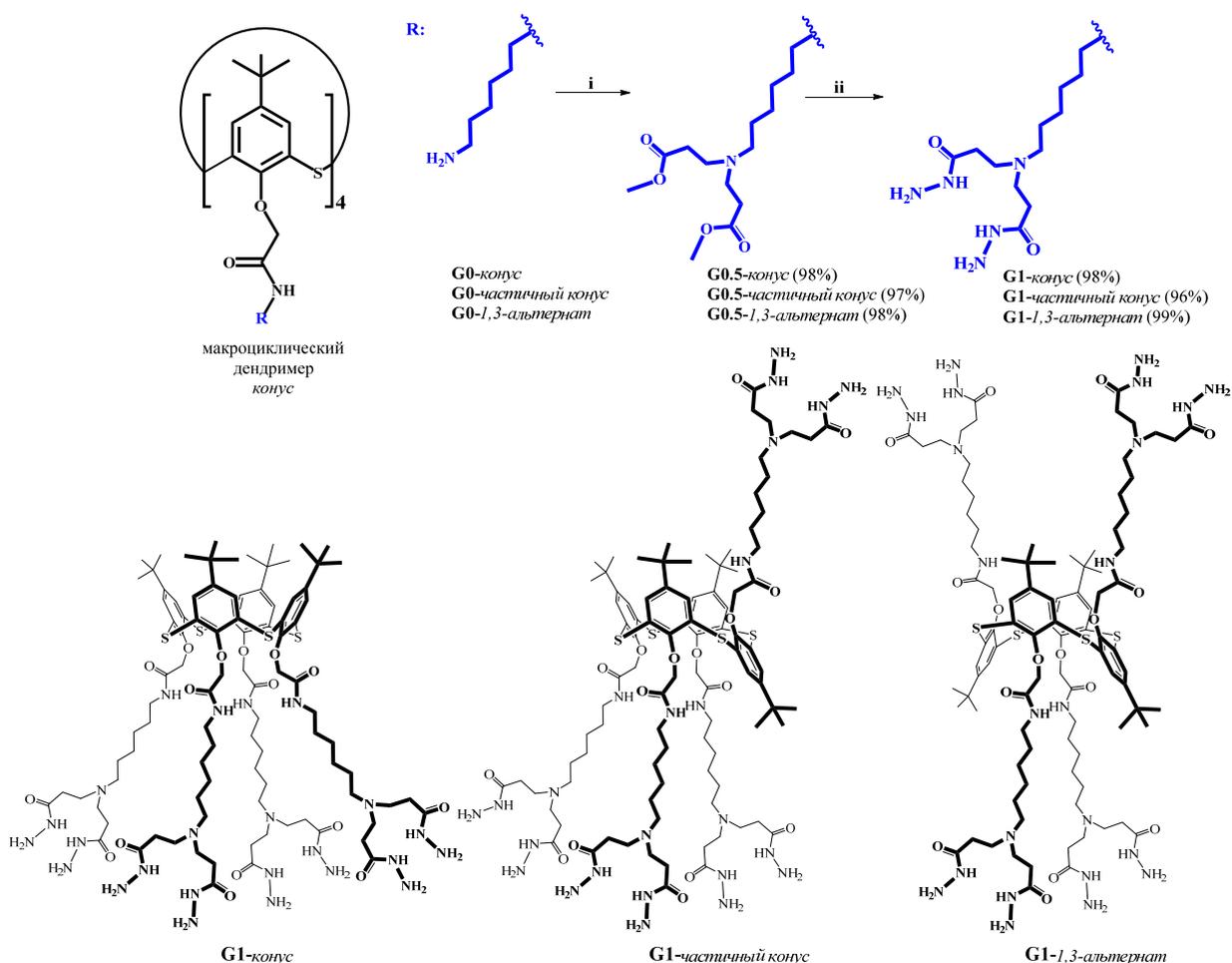
ДСР показана способность **63** и **64** эффективно конденсировать плазмидную ДНК в стабильные и положительно заряженные полиплексы, причем эффективность трансфекции этих частиц оказалась чуть ниже таковой для полиэтиленimina, однако макроциклический дендример оказался менее токсичен.



**Схема 1.14.** Реагенты и условия: i)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (40 %); ii)  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , аскорбат натрия,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  (**61**: 88 %, **62**: 81 %); iii) трифторуксусная кислота.

Эффективная упаковка высокомолекулярной ДНК из молок лосося до размеров 200 нм без ее разрушения была продемонстрирована ПАМАМ-дендримерами на платформе тиакаликс[4]арена (Схема 1.15) [146]. ПАМАМ-дендримеров высокой генерации ( $G > 2$ ) на основе тиакаликс[4]ареновой платформы

до этой работы в литературе представлено не было. В качестве ядер для синтеза ПАМAM-каликс-дендримеров были выбраны макроциклические соединения G0 в стереоизомерных *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат* [146]. Исходные соединения содержат в своей структуре четыре первичные аминогруппы. Это позволило авторам эффективно применить дивергентный подход к синтезу дендримеров (Схема 1.15). Чтобы свести к минимуму возможность возникновения побочных реакций, температура на всех стадиях синтеза, выделения и очистки не превышала 30 °С.



**Схема 1.15.** Реагенты и условия: i) метилакрилат, метанол, комнатная температура, 12 ч; ii) этилендиамин, метанол, комнатная температура, 70 ч.

Таким образом, для эффективной компактизации молекул ДНК (тия)каликс[4]аренами и пиллар[5]аренами в нанометровые ассоциаты важно учитывать длину алкилиденных линкеров, природу и число аминогрупп, а также их расположение относительно макроциклической полости.

### 1.2.5. Синтез производных каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов, содержащих гуанидиниевые фрагменты, и их взаимодействие с нуклеиновыми кислотами

Унгаро, Каснати, Сансоне и их коллеги совершили крупный прорыв в направлении синтеза катионных макроциклов, представив гуанидиниевые фрагменты в качестве катионных групп (Рис. 1.15). Гуанидины не только остаются протонированными в гораздо более широком диапазоне pH (рК около 12), чем амины, но также могут одновременно устанавливать контакты Н-связей с фосфатными группами в основной цепи нуклеиновой кислоты, чтобы усилить взаимодействие, о чем свидетельствует ингибирование электрофоретической подвижности [147, 148].

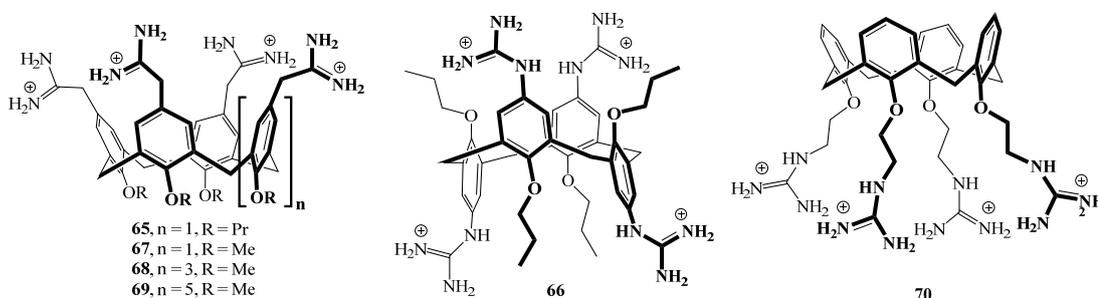
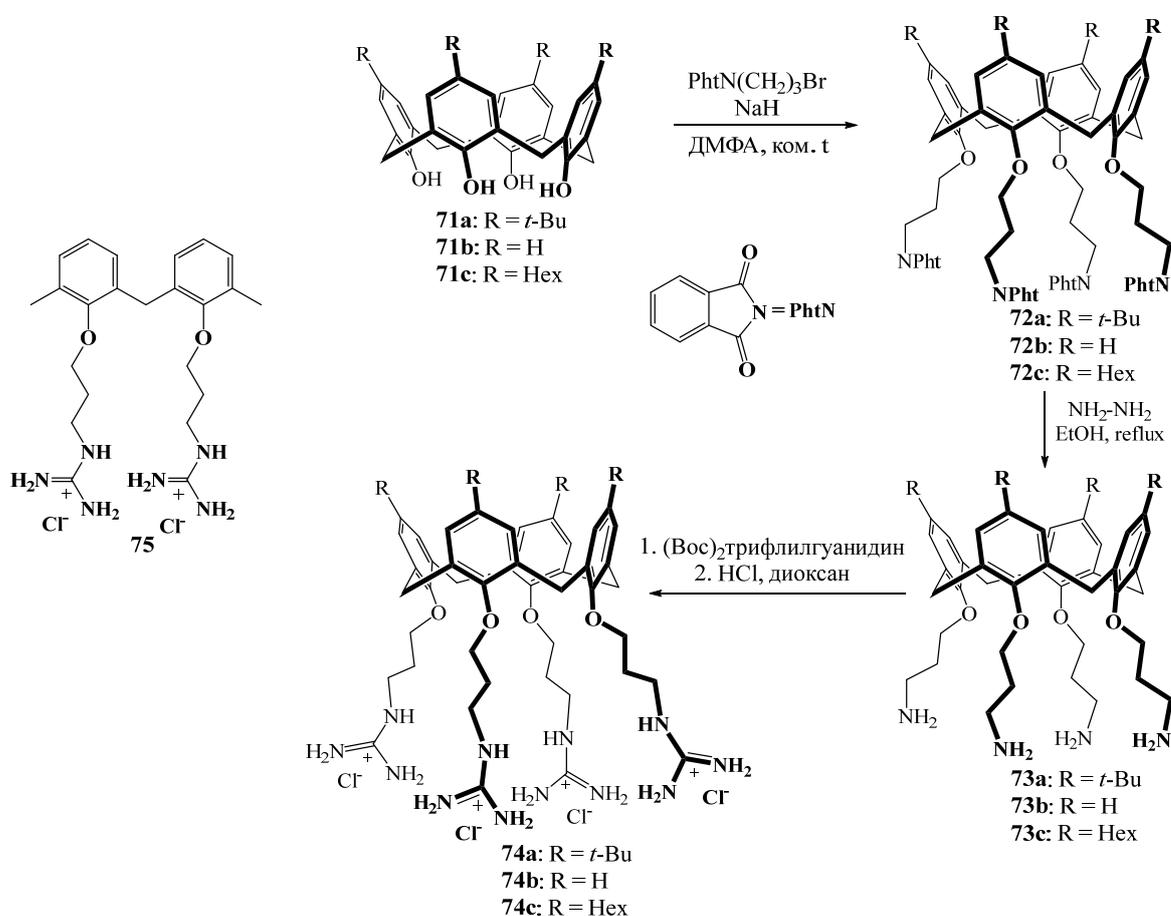


Рис. 1.15. Структуры каликс[4]аренов, содержащих гуанидиниевые фрагменты.

Они провели исследование SAR на библиотеке гуанидиний-каликсаренов **65-69** (Рис. 1.15), чтобы точно определить влияние размера размера макроциклического кольца, стереоизомерной формы, гибкости, катионной мультивалентности и баланса амфифильности на нейтрализацию плазмидной ДНК и способность к уплотнению, а также способности к трансфекции [149]. Несмотря на то, что все соединения представленной библиотеки были способны связывать плазмидную ДНК, только каликс[4]арен **65** в конформации *конус* образовывал наноконплексы (диаметром менее 100 нм), обеспечивающие полную защиту ДНК и опосредующие захват и экспрессию ДНК в клеточной линии рабдомиосаркомы человека RD-4. Более крупные каликс[n]арены с n=6 и 8, а также отличная от *конуса* конформация *1,3-альтернат* формировали более крупные ассоциаты, неэффективные в трансфекции. Кроме того, расположение гуанидиниевых групп у нижнего обода макроцикла, как в случае макроцикла **70**, значительно улучшало доставку генов [148].

Было обнаружено, что способность к переносу плазмидной ДНК и молекулярная структура переносчика тесно связаны, поскольку использование

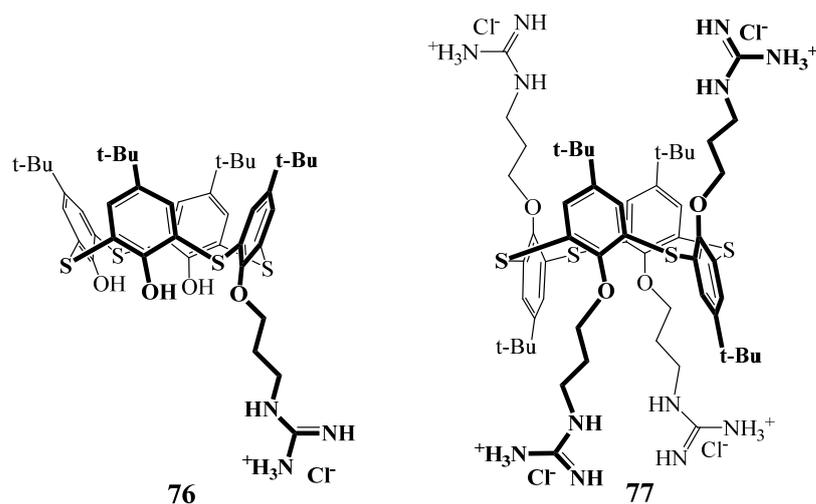
немакроциклических гуанидиниевых молекул **75**, замена гуанидиниевых фрагментов на аминогруппы (**73а-с**) или даже незначительное изменение гидрофильного/липофильного баланса инактивировали вектор (Схема 1.16) [150].



**Схема 1.16.**

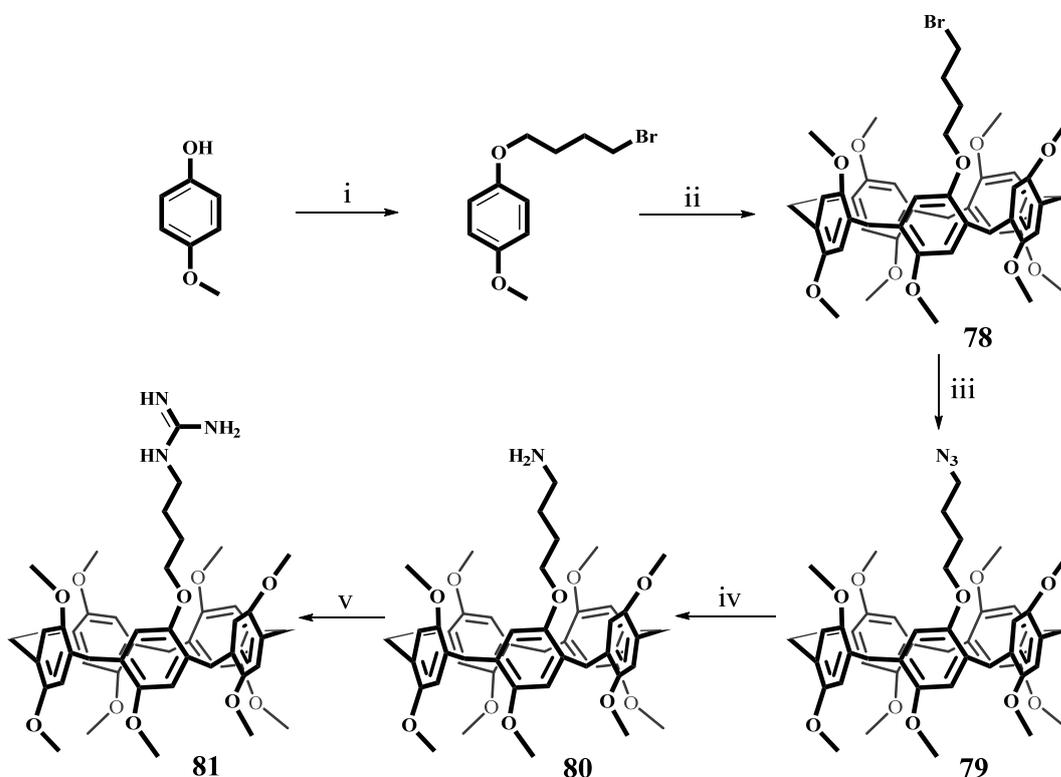
Также в группе профессора Унгаро было обнаружено, что амфифильный аргининовый фрагмент в структуре каликса[4]арена как в верхнем, так и в нижнем ободе дополнительно улучшает доставку ДНК в клетку по сравнению с предыдущими прототипами, способствуя исключительно высоким уровням трансфекции, более высоким, чем у коммерческих агентов [151].

В группе профессора Стойкова двухстадийным синтезом из *n*-трет-бутилтиакаликса[4]арена были получены монозамещенный и тетразамещенный макроциклы, содержащие гуанидиниевые фрагменты **76** и **77** (Рис. 1.16) [152]. Была оценена способность макроцикла **77** к взаимодействию с ДНК из молок лосося методами флуоресценции и динамического рассеяния света. Было обнаружено, что макроцикл **77** формирует с молекулами ДНК наночастицы с размером около 15 нм.



**Рис. 1.16.** Структуры гуанидиниевых производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена.

На платформе пиллар[5]арена были синтезированы моногуанидиниевые [153] и декагуанидиниевые производные (Схемы 1.17 и 1.18) [154]. Сначала было проведено алкилирование 4-метоксифенола 1,4-дибромбутаном. Кислотно-катализируемый синтез бромфункционализированного со-пиллар[5]арена **78** проведен в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .



**Схема 1.17.** Условия и реагенты: i) 1,4-дибромбутан,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{KI}$  в ацетонитриле,  $81^\circ\text{C}$ ; ii) 1,4-диметоксибензол,  $(\text{CH}_2\text{O})_n$  и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в ДМФА,  $0^\circ\text{C}$ ; iii)  $\text{NaN}_3$  в ДМФА,  $90^\circ\text{C}$ ; iv)  $\text{Pd/C}$  (10%),  $\text{H}_2$  в метаноле и дихлорметане, комнатная

температура; v) 1-аминодинопиразол гидрохлорид, 1-изопропилэтиламин в метаноле и дихлорметане, комнатная температура.

Замещение брома азидом натрия протекало гладко с образованием азидосодержащего со-столбика[5]арена **79**, который впоследствии восстанавливался под действием  $H_2$  и каталитическое количество Pd/C в смеси MeOH:дихлорметан (1:1, по объему) при комнатной температуре с получением аминифункционализированного сопутствующего со-пиллар[5]арена **80**. Использование гуанилирующего реагента 1-амидинопиразола гидрохлорида обеспечило получение пиллар[5]арена **81** в одну стадию в мягких условиях реакции. Деказамещенный гуанидиниевыми фрагментами пиллар[5]арен **84** синтезировали по методу, представленному на схеме 1.18 [154].

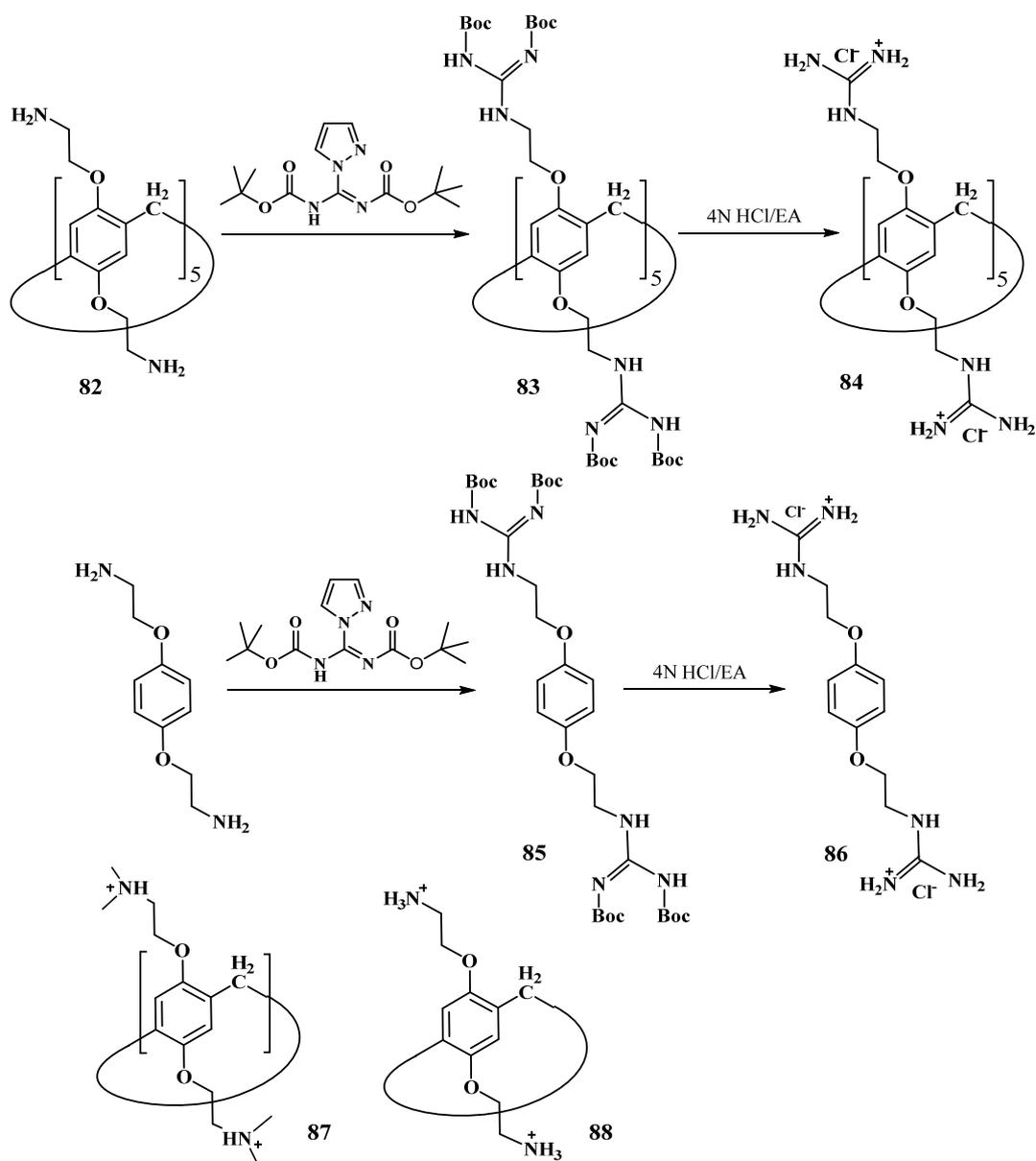


Схема 1.18.

Для сравнения также были синтезированы первичные и четвертичные аммонийные производные пиллар[5]арена **87** и **88**, а также мономер **86**. Антибактериальная активность соединений **84**, **86-88** против *E. coli* (BH101) и *S. Aureus* (ATCC25 904) оценивали путем измерения минимальной концентрации ингибирования (МИК). Примечательно, что по сравнению с макроциклами **87** и **88** мономер **86** проявлял наиболее сильную антибактериальную активность как против *E. coli*, так и против *S. aureus*, со значениями МИК 12.5 мкМ и 6.3 мкМ соответственно. Однако мономер **86** оказался неспособным ингибировать рост ни одного бактериального штамма даже при концентрации 2 мМ. При этом плотно организованные гуанидиниевые фрагменты по обе стороны платформы пиллар[5]арена **84** оказали решающее значение в антибактериальной активности. Макроцикл **84** продемонстрировал относительно низкую гемолитическую активность и цитотоксичность для клеток млекопитающих при концентрации ниже 25 мкМ, что позволяет предположить его хорошую биосовместимость.

Анализ литературных данных показывает, что (тия)каликсарены, функционализированные гуанидиниевыми группами способны эффективно упаковывать высокомолекулярные и плазмидные ДНК в нанометровые полиплексы, которые способны осуществлять трансфекцию ДНК через клеточную мембрану. Однако строение макроциклов (стереоизомерная форма, расположение группа на верхнем или нижнем ободе, длины спейсеров между макроциклической платформой и гуанидиниевыми фрагментами) значительно влияет на цитотоксичность, эффективность упаковки и трансфекцию. Для пиллар[5]арена, несмотря на то, что синтезированы как моно-, так и декафункционализированные гуанидиниевые производные, в литературе отсутствует информация об их способности к трансфекции.

### **1.3. Синтез органо-неорганических частиц на основе диоксида кремния и макроциклических соединений: подходы к поверхностной функционализации и поликонденсации**

Представленные в предыдущих разделах исследования по синтезу и применению макроциклических соединений на платформе (тия)каликс[n]аренов и пиллар[5]аренов показали, что интерес к ним не угасает и по сей день, а только лишь расширяются синтетические возможности для получения структурно более сложных

и, как следствие, более целенаправленного действия. При этом было показано, что количества «рецепторных» групп имеет критическое значение для проявления необходимых свойств различных приложениях, в том числе биомедицинских, для связывания и разделения биополимеров и биологически значимых субстратов. По этой причине процессы «концентрирования» «рецепторных» групп на единицу площади поверхности в образующейся наночастице имеют важное значение. Следовательно, иммобилизация макроциклических или немакроциклических соединений на поверхности носителя обычно является взаимовыгодным процессом как для лиганда, так и для носителя, поскольку полученный материал обладает механической (а иногда и химической) стабильностью носителя и функциональностью (т.е. способностью к взаимодействию) лиганда. Это широко используемый процесс в различных областях для получения стабильных и функциональных материалов, подходящих для конкретного применения. С точки зрения науки о разделении цель процесса иммобилизации можно резюмировать следующим образом:

- 1) Получение материала, который, по крайней мере, стабилен в изучаемых условиях (т.е. хорошая химическая и механическая стабильность).
- 2) Получение материала с высокой емкостью и селективностью, обратимым взаимодействием с субстратами, желаемой морфологии, высокой эффективностью и т.п.).

В общем, практически невозможно получить материал, обладающий всеми необходимыми свойствами. Однако благодаря тщательно разработанному процессу иммобилизации ключевые аспекты могут преобладать. Следовательно, общий успех процесса иммобилизации тесно связан со следующим:

- с природой материала носителя и лиганда,
- используемым спейсером,
- способом иммобилизации.

Другими словами, как лиганд, подлежащий иммобилизации, так и материал носителя имеют почти одинаковое значение в процессах иммобилизации и разделения. Однако иногда роль вспомогательного материала в процессах иммобилизации и отделения, к сожалению, игнорируется; тогда как химия и морфология носителя имеют решающее значение для эффективного выполнения обоих процессов.

Диоксид кремния, кремнезем (silica),  $\text{SiO}_2$ , который несет на своих «плечах» по крайней мере половину всего «бремени» хроматографии, очевидно, является наиболее широко используемым вспомогательным материалом в науке о разделении. Некоторые из его свойств, такие как высокая механическая стабильность, контролируемый размер и форма частиц, способность к дальнейшей функционализации, легкое отделение от суспензий и т. д., сделали  $\text{SiO}_2$  непревзойденным носителем, особенно в хроматографии. Кроме того, кремнезем не набухает и не сжимается в воде и органических растворителях и, таким образом, представляет собой хорошую среду в качестве носителя. Несмотря на отмеченные привлекательные свойства, плохая химическая (гидролитическая) стабильность кремнезема считается важной проблемой, которую следует учитывать при работе в сильноокислых ( $\text{pH} < 3$ ) и щелочных ( $\text{pH} > 8$ ) условиях [155,156]. Другими словами, когда  $\text{SiO}_2$  вступает в контакт с сильноокислыми и основными водными растворами, он и материалы, полученные из него, могут гидролизироваться и, таким образом, лиганд, иммобилизованный на  $\text{SiO}_2$ , может удалиться с поверхности. Это свойство ограничивает использование кремнезема в процессах разделения, где иногда необходимы сильноокислые и основные водные растворы.

На практике перед иммобилизацией лиганда на твердой подложке придерживаются двух способов:

- 1) поверхность носителя активируется подходящей реакцией, и таким образом ее поверхность превращается в более привлекательную и/или реакционноспособную форму для макроцикла или немакроциклического модификатора;
- 2) лиганд (макроцикл или немакроциклический модификатор) превращают в активную форму, которая может легко вступать в реакцию с функциональными группами носителя.

В зависимости от химического состава носителя и лиганда можно использовать обе методики, однако и первая, и вторая методика, не лишены недостатков, основными из которых является укрупнение частиц на каждой стадии получения «активированной» поверхности, а также возможные побочные реакции силилирующих фрагментов с другими группами или молекулами, в частности, гидролиз и поликонденсация с образованием силсесквиоксанов и, как следствие, трудности с отделением основного продукта и потеря выхода [157-159]. Как правило, в процессе иммобилизации химический состав лиганда и носителя должен

соответствовать друг другу; другими словами, на макроцикле и носителе должны присутствовать подходящие функциональные группы. Для этого перед иммобилизацией обычно проводят процесс, называемый поверхностной активацией. Благодаря этому процессу поверхность твердого носителя «украшается» электронодонорными или электроноакцепторными группами и, таким образом, превращается в более привлекательную форму для каликсарена.

### 1.3.1. Модификация поверхности наночастиц диоксида кремния макроциклическими соединениями. Органо-неорганические гибридные материалы

Для иммобилизации каликсаренов, а впоследствии и пиллар[5]аренов, используются различные синтетические подходы, такие как образование амидной связи, активация эпоксида, реакции нуклеофильного замещения, диазотирование, клик-химия и т. д. [160-167] (Рис. 1.17).

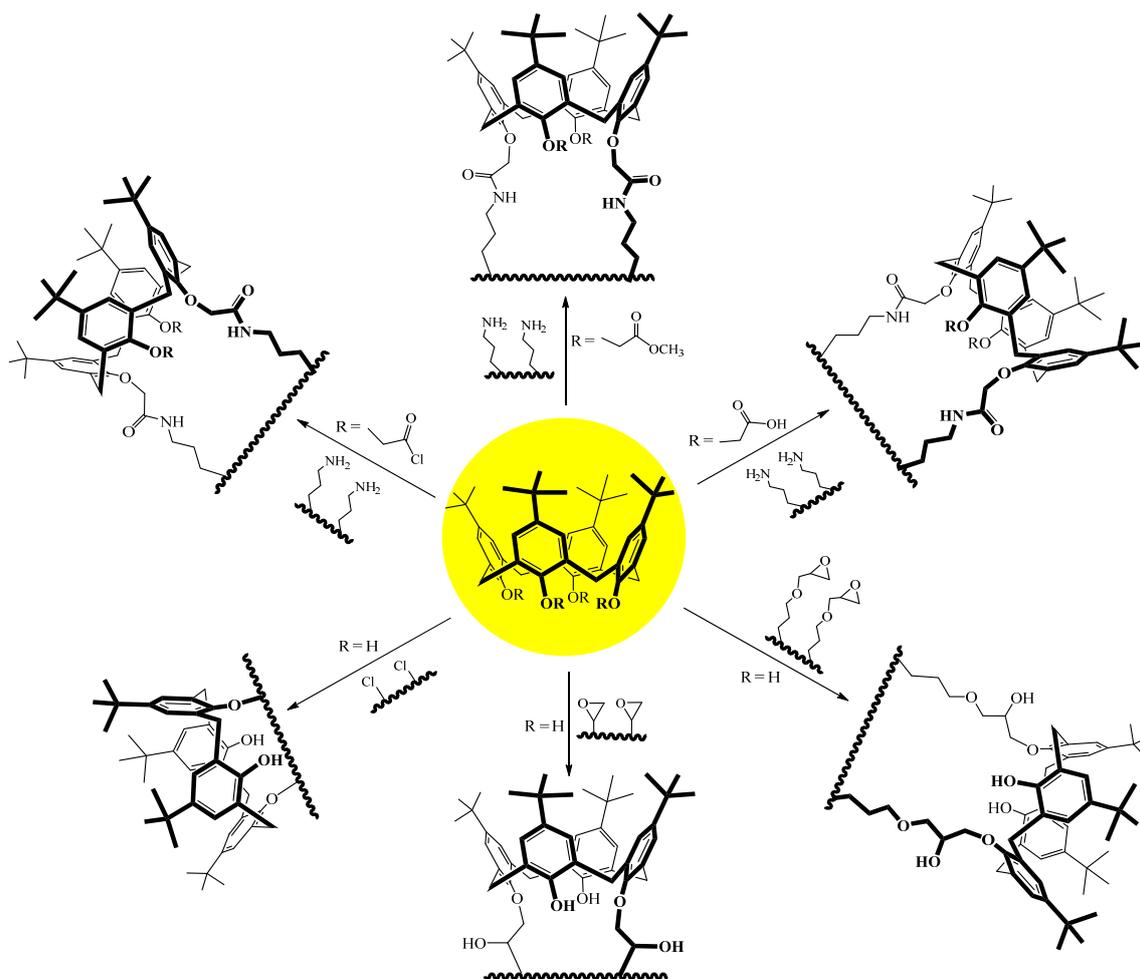
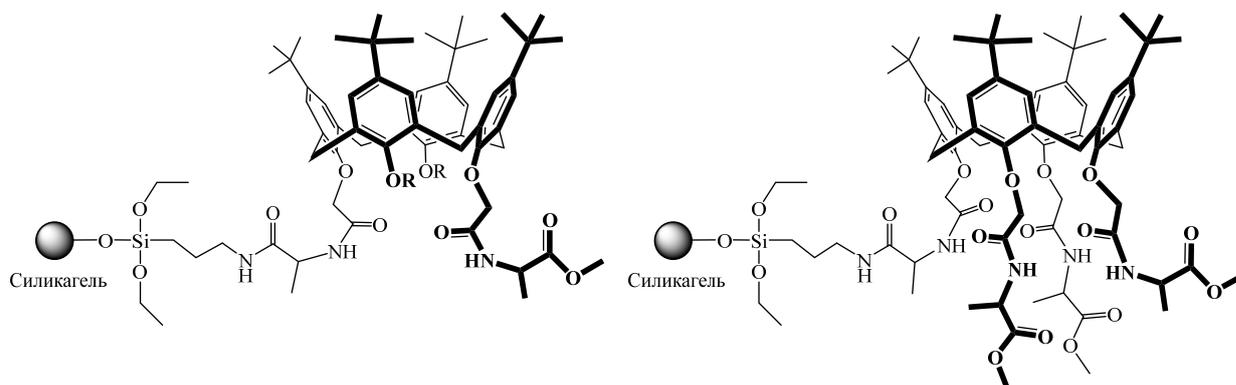


Рис. 1.17. Синтетические подходы, используемые для иммобилизации каликсаренов.

Эти стратегии иммобилизации часто называются в соответствии с основной химической реакцией, используемым спейсером и типом образующейся связи. Благодаря спейсеру (линкеру) лиганд «пришивается» к поверхности носителя. В некоторых случаях без спейсера выход иммобилизации может быть значительно низким из-за стерических эффектов, когда лиганд и носитель не могут найти подходящее положение для эффективного взаимодействия с функциональными группами. При использовании подходящего спейсера можно существенно повысить общую эффективность процесса иммобилизации.

В подходе, основанном на образовании амидной связи между каликсареном и носителем, процесс может осуществляться в водной или безводной среде в зависимости от физико-химических свойств каликсарена и рассматриваемого материала носителя. Однако в случае каликсаренов этот процесс практически полностью осуществляется в безводных средах.

В классическом, наиболее распространенном, варианте поверхность носителя обычно активируют с помощью аминопропилтриэтоксисилана (АПТЭС) [168]. Например, такая концепция была применена при иммобилизации производного каликс[4]арена, функционализированного сложноэфирными фрагментами на основе аминокислоты, на аминированные с помощью АПТЭС частицы  $\text{SiO}_2$  (Рис. 1.18) [169].



**Рис. 1.18.** Модифицированный силикагель.

Как и сложноэфирные группы, хлорангидридные производные каликсаренов являются хорошими предшественниками для иммобилизации каликсаренов по механизму образования амидной связи. В работе [170] монохлорангидрид производного каликс[4]арена с нитрильными группами **92** было получено реакцией монокарбоновой кислоты каликс[4]арена **91** с оксалилдихлоридом в ТГФ (Схема

1.19). После этого калекс[4]арен иммобилизовали на 3-аминопропилсиликагеле по механизму образования амидной связи.

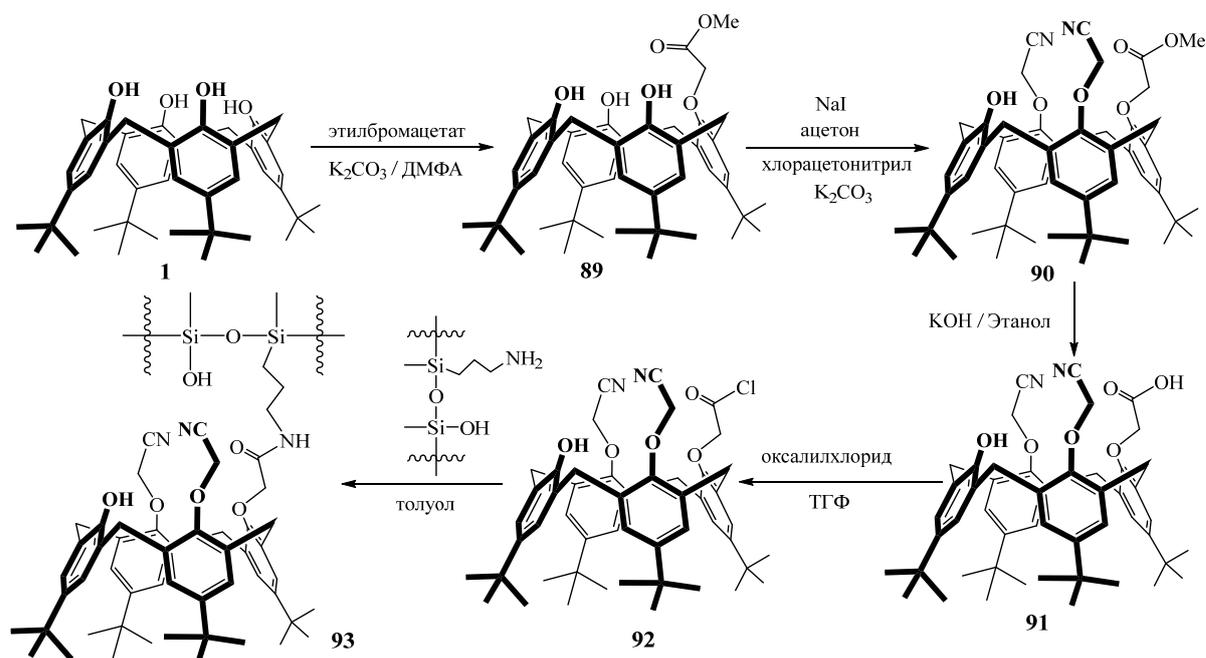
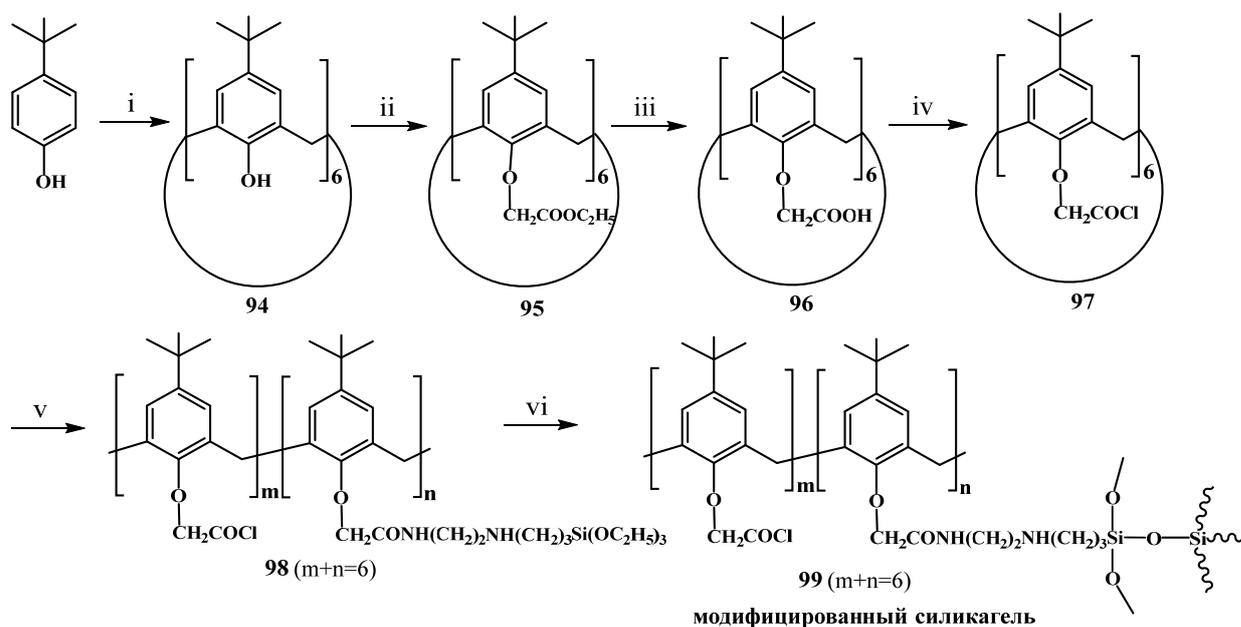


Схема 1.19.

Иммобилизацию диацилхлоридного производного калекс[4]арена на активированном 3-аминопропилтриэтоксисиланом кремнеземе проводили по очень похожей методике [171]. Исследования Xiao [159,172] являются примерами этого же подхода, когда 1,3-замещенное хлорангидридное производное *n*-трет-бутилкаликс[6]арена **97** подвергается реакции с  $\gamma$ -(этилендиамино)пропилтриэтоксисиланом с образованием производного триэтоксисилана **98** (Схема 1.20). Поскольку хлорангидриды очень чувствительны к влаге, при проведении такого рода реакций необходима особая осторожность, поэтому данные стадии проводят в сухих растворителях (например, толуоле, дихлорметане) в атмосфере сухого азота. Стоит обратить внимание на тот факт, что слабое основание Льюиса, такое как триэтиламин, в реакционной среде играет роль «поглотителя» HCl, поскольку во время иммобилизации образуется HCl, и его необходимо удалить из реакционной среды или инактивировать.

Модифицированные макроциклом поверхности **99** были использованы как неподвижные фазы в методе ВЭЖХ для разделения лекарственных препаратов рядов сульфаниламидов и хинолонов, при этом учитывались такие параметры как содержание органического модификатора, ионная сила, и pH. Хроматографическое

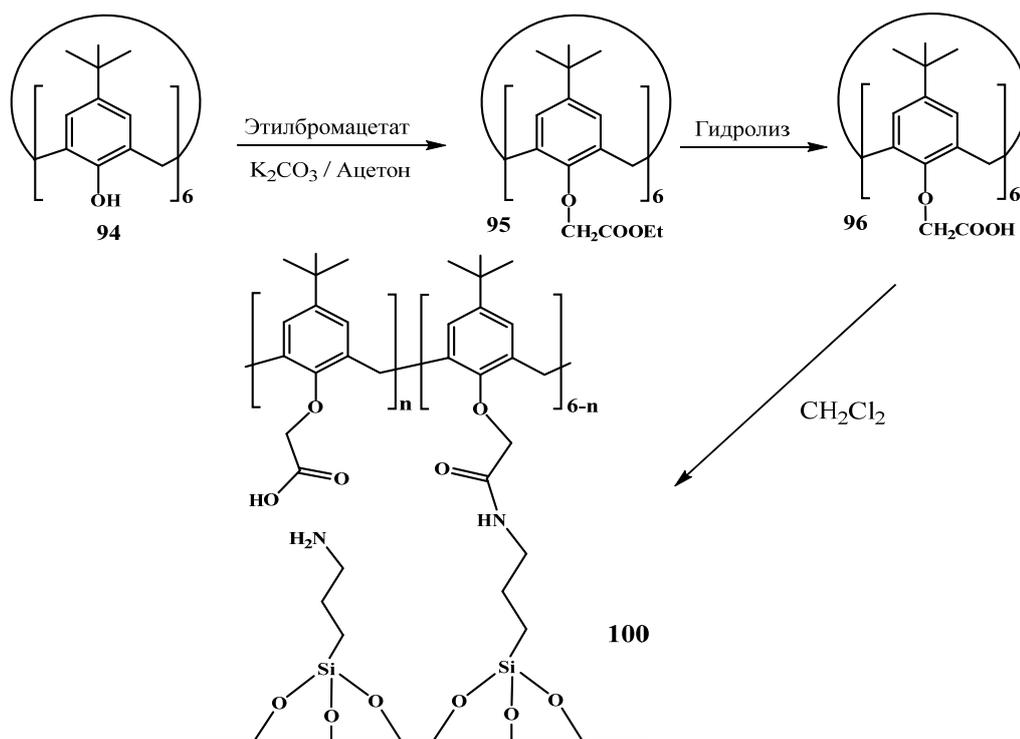
поведение растворенных веществ указывало на то, что гидрофобное взаимодействие может способствовать удерживанию сульфонамидов и хинолонов.



**Схема 1.20.** Условия и реагенты: (i) HCHO, KOH, ксилол, кипячение, 3 ч.; (ii) BrCH<sub>2</sub>COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ацетон, кипячение, 7 дней; (iii) этанол, NaOH, кипячение, 24 ч.; (iv) SOCl<sub>2</sub>, кипячение, 4 ч.; (v) N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Si(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, толуол, комнатная температура, 16 часов; (vi) N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, силикагель, толуол, кипячение, 24 ч.

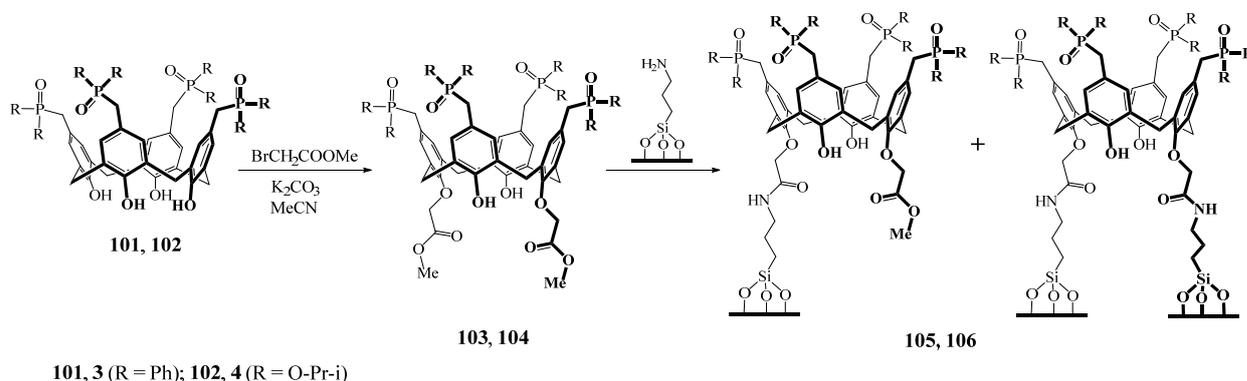
Селективность разделения неподвижной фазы по отношению к сульфонидам превосходит селективность не только известной и широко применяемой неподвижной фазы Zorbax C18, но и фазы с диаминными связями. Значения удерживания большинства сульфонидамидов на неподвижной фазе выше, чем на фазе Zorbax C18 и на диаминосвязанной фазе. Механизм удерживания сульфаниламидов на неподвижной фазе, который отличается от такового как на фазе Zorbax C18, так и на диаминосвязанной фазе, может включать гидрофобный, полярное, зарядовое и комплексобразующее взаимодействие [172].

О примере иммобилизации каликсарена посредством образования амидной связи в присутствии связывающего реагента сообщил Табакчи (Табакци) [173]. В представленном исследовании гексакарбоксилатное производное *n*-трет-бутилкаликс[6]арена было иммобилизовано на 3-аминопропилбоксиде кремния в присутствии *N,N'*-диизопропилкарбодиимида в дихлорметане (Схема 1.21).



**Схема 1.21.**

В работе [162] региоселективным дистальным диалкилированием гидроксильных групп фосфорилированных тетрагидроксикаликс[4]аренов с высокими выходами получены бис-метоксикарбонилметоксипроизводные **103** и **104**, способные вступить в реакцию с поверхностью аминопропилированного силикагеля с образованием химически и термически стабильных амидных связей (Схема 1.22). Установлено, что фосфиноксидные и фосфонатные группы  $\text{P}=\text{O}$ , локализованные на верхнем ободе, кооперативно связывают катионы  $\text{Eu}^{3+}$  и эффективно сорбируют их из растворов азотной кислоты.



**Схема 1.22.**

Необходимо отметить, что работ по модификации  $\text{SiO}_2$  производными тиакаликсарена в литературе представлено ограниченное количество. В основном, это работы, выполненные в группе проф. Стойкова И.И. и в соавторстве в

американскими учеными (группа проф. И. Жарова) (Схема 1.23) [168, 174]. Проф. И. Жаров модифицировал аминированные с помощью АПТЭС кремниевые сферы диаметром 200 нм для функционализации их карбоксильными производными *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена в конформации конус для изучения механизма транспорта двух редокс-активных частиц: ферроцендиметанола и трис(бипиридил)гексафторфосфат железа (Схема 1.23).

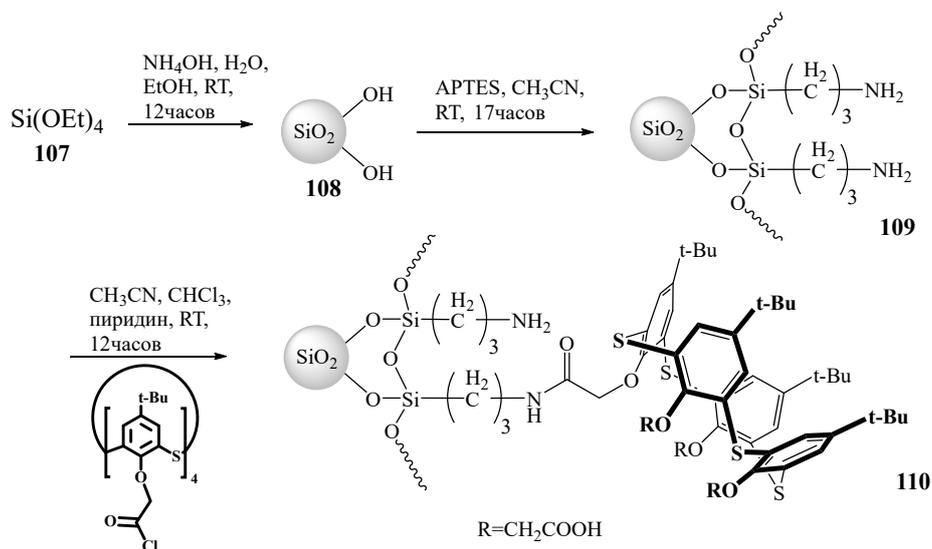


Схема 1.23.

В группе Стойкова И.И. были синтезированы гуанидиевые производные *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена и, используя подход с образованием амидной связи, они были применены для модификации аминированных частиц SiO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (Схема 1.24) [174].

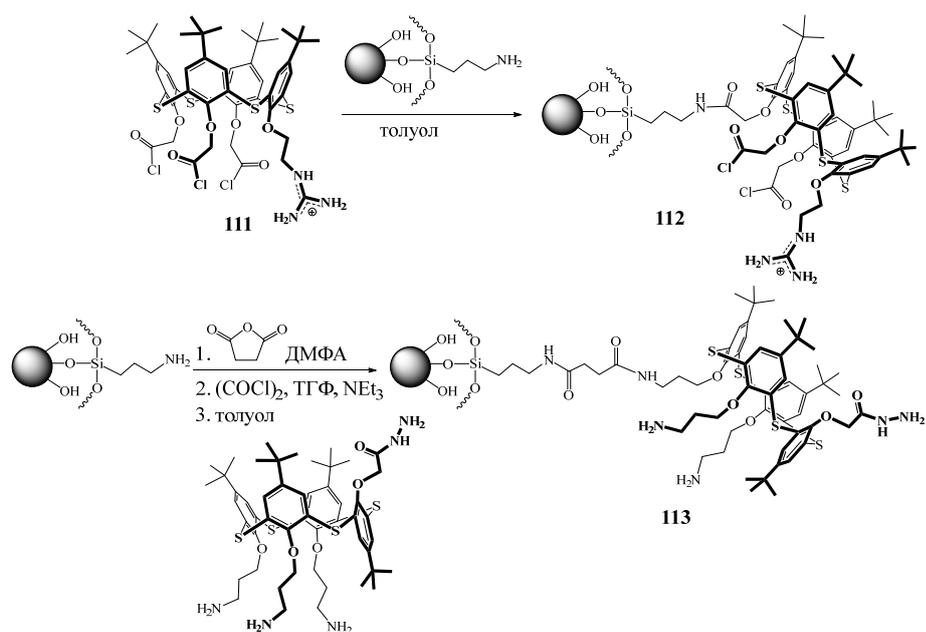
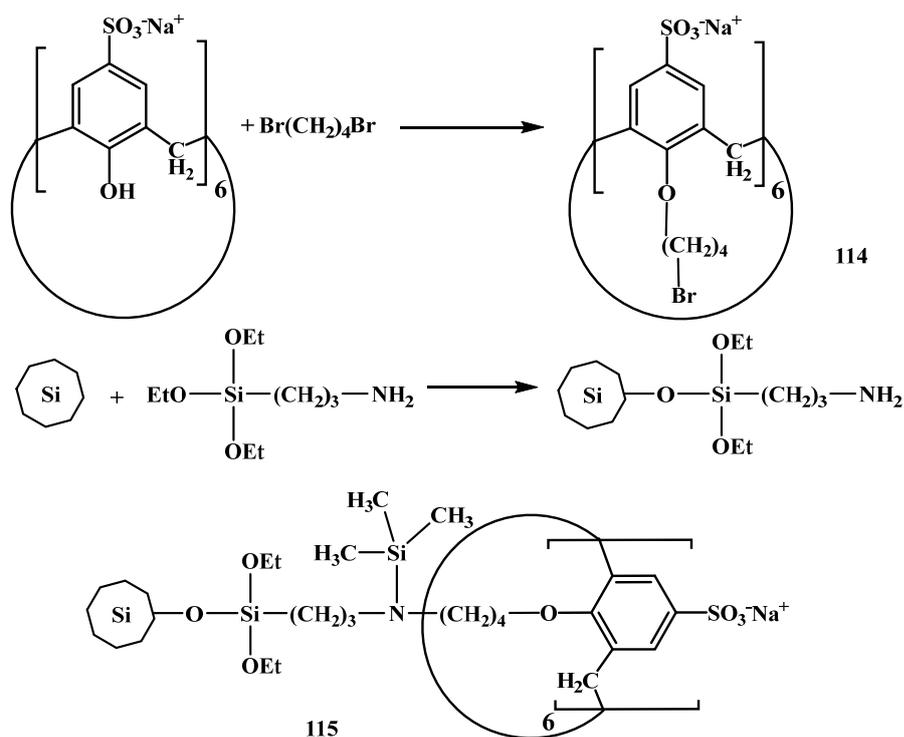


Схема 1.24.

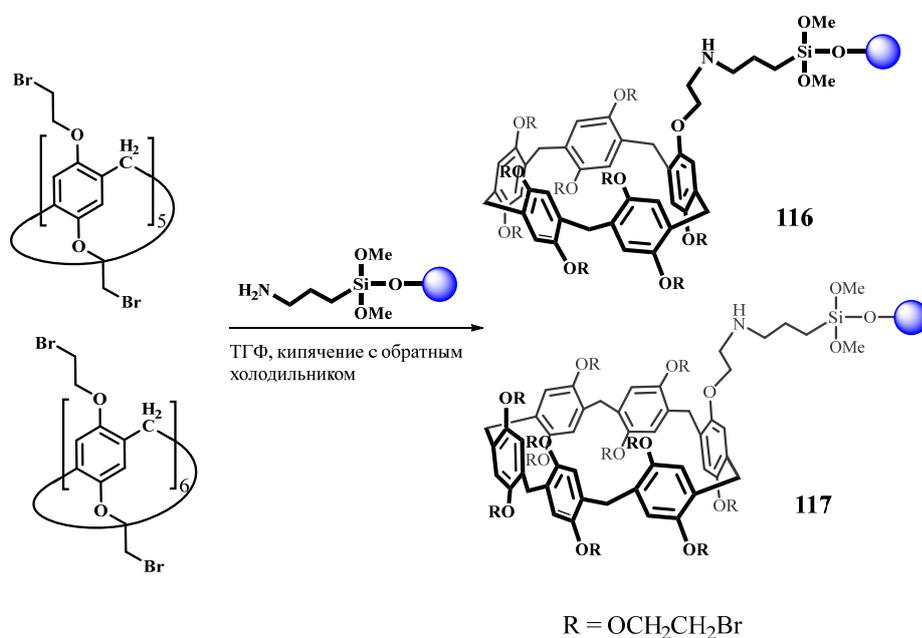
В предыдущих разделах были показаны перспективы применения гуанидиниевых производных на макроциклической основе для селективного взаимодействия с биополимерами. В этой работе авторы с на примере органо-неорганических частиц **112** и **113** показали, что адсорбция биополимеров (олигонуклеотиды, ДНК и белки) носит селективный характер и зависит от типа биополимера, pH раствора и природы функциональных групп на поверхности частиц кремнезема. Иммуобилизируя молекулы тиакаликс[4]арена на поверхность наночастиц, можно избирательно адсорбировать длинноцепочечный олигонуклеотид и позволяет добиться селективной адсорбции белков (лизозим, БСА, гемоглобин), в частности, лизоцим не адсорбируется на частицах кремнезема, модифицированного тиакаликсареном, во всем изученном диапазоне pH, в то время как БСА адсорбируется при pH 4 и 8, а гемоглобин адсорбируется при pH 4 с особенно высокой константой ассоциации. На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что частицы SiO<sub>2</sub>, модифицированные молекулами тиакаликсарена, содержащими различные функциональные группы, могут быть использованы для pH-селективного связывания и высвобождения биомакромолекул.

Реакции нуклеофильного замещения также широко используются при иммобилизации каликсаренов, как и подход с образованием амидных связей. В этом методе уходящая группа на носителе заменяется лигандом, что приводит к образованию ковалентной связи между носителем и лигандом. В общем случае, тиол, амин, фенольный гидроксил являются хорошими лигандами, которые могут заменить слабое основание Льюиса (например, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>) на носителе. Например, бромбутоксипроизводное *n*-сульфонатокаликс[6]арена было успешно иммобилизовано на аминопропилоксиде кремния на основе реакций замещения (Схема 1.25) [158].



### Схема 1.25.

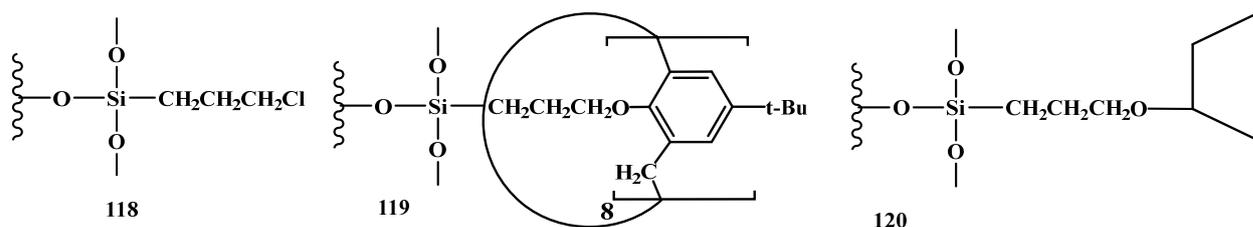
По аналогичной схеме нуклеофильного замещения была реализована модификация пиллар[5,6]аренов в работе [175]. Синтезированные по Схеме 1.36 органо-неорганические гибридные материалы **116** и **117** были применены в качестве наполнителей колонок для ВЭЖХ при анализе смесей аналитов.



### Схема 1.26.

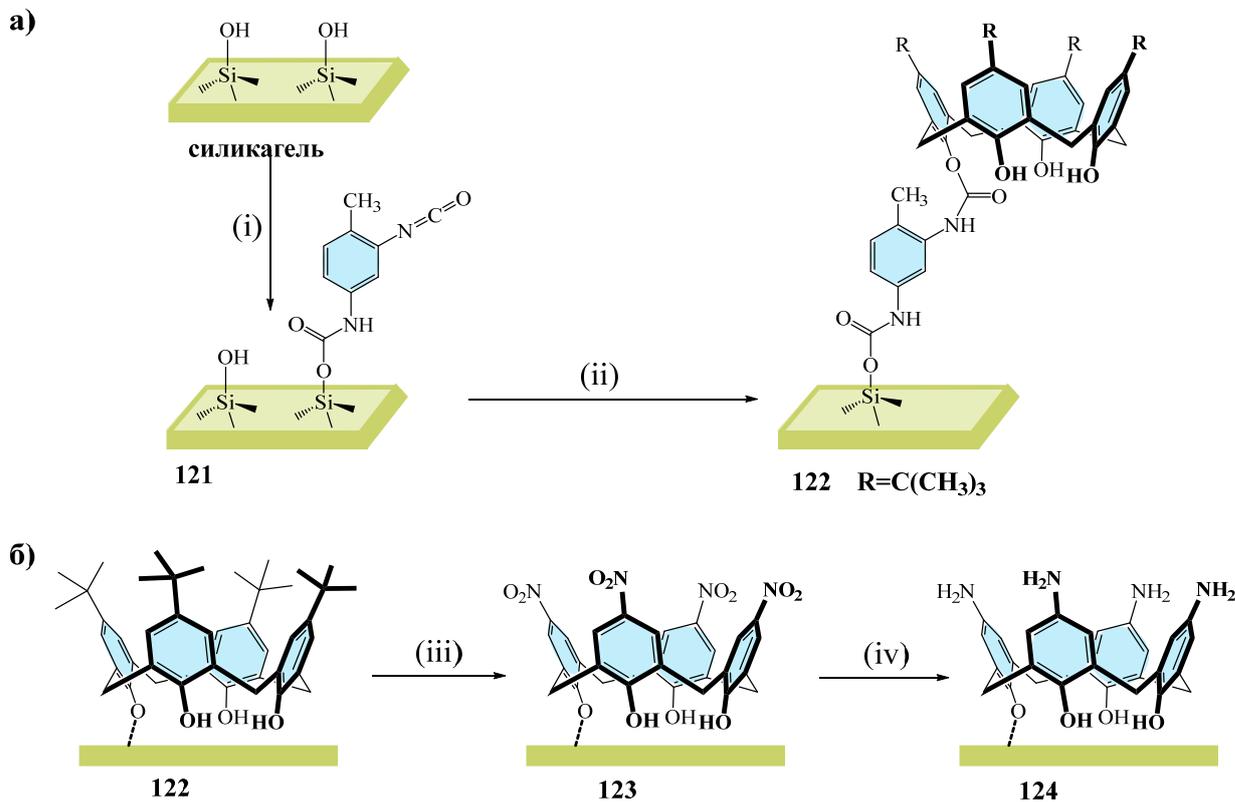
Другим примером иммобилизации каликсаренов на кремнеземе по механизму нуклеофильного замещения является присоединение *n*-трет-бутилкаликс[8]арена к SiO<sub>2</sub>, активированному хлорпропилтриэтоксисиланом **118**. Иммобилизация

протекает путем атаки депротонированных фенольных групп –ОН каликсарена на алкилуглерод и, таким образом, замещения хлорида (Рис. 1.19) [176].



**Рис. 1.19.** Примеры стационарных фаз.

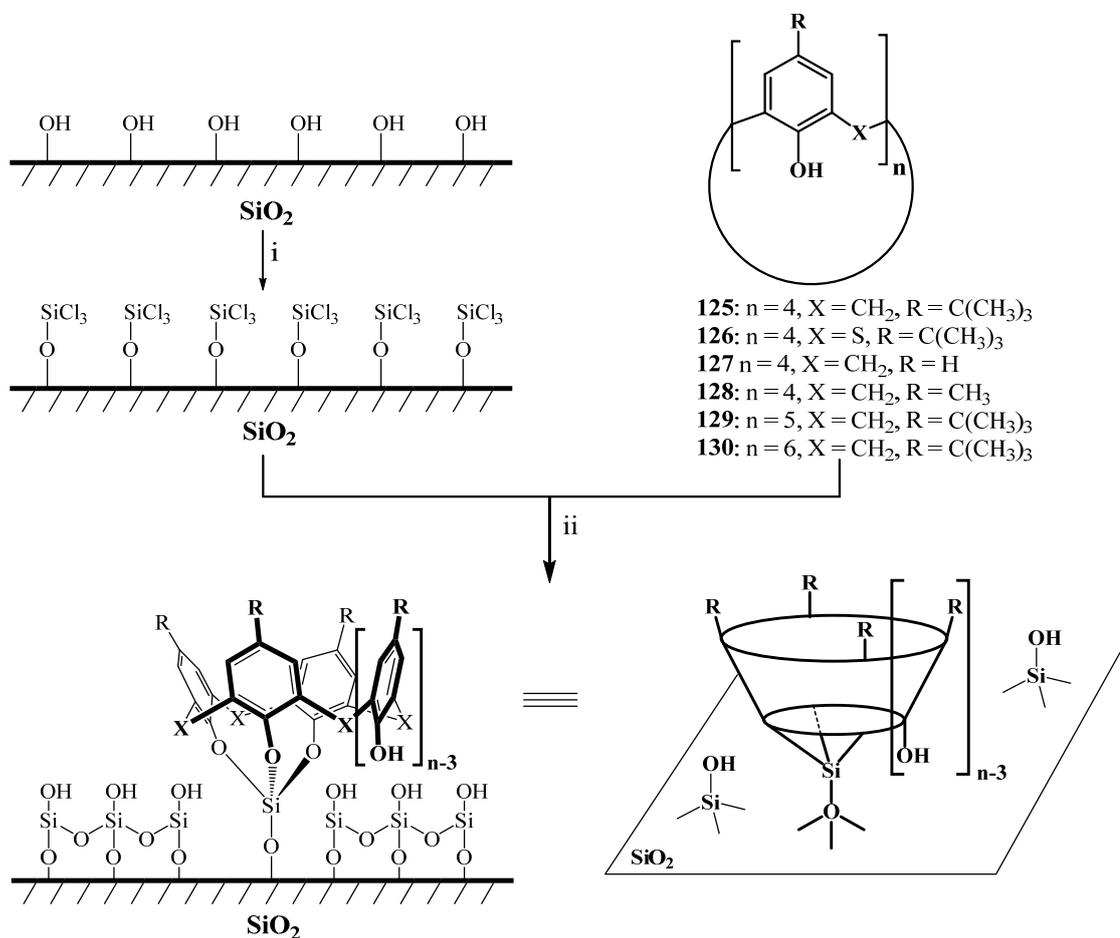
Еще один подход связан с иммобилизацией на подложке с использованием изоцианатных групп (Схема 1.37) [177]. Функционализированные по верхнему ободу различными группами каликс[4]арены были «пришиты» на поверхности  $\text{SiO}_2$  через линкер 2,4-толуолдиизоцианат и показали себя высокоселективными гибридными адсорбентами для улавливания  $\text{CO}_2$ .



**Схема 1.27.** Условия и реагенты: (i) диизоцианат толуола, толуол, атмосфера  $\text{N}_2$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 5 ч.; (ii) каликс[4]арен, толуол, триэтиламин,  $\text{N}_2$ , кипячение, 6 ч.; (iii)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , эквимольная смесь  $\text{HNO}_3$  и  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 5 ч.; (IV)  $\text{H}_2$ , Pd/C, комнатная температура, 48 ч.

Стоит упомянуть о прямой иммобилизации производных каликсарена на  $\text{SiO}_2$ , активированном  $\text{SiCl}_4$ . В предлагаемом методе группы –ОН на поверхности

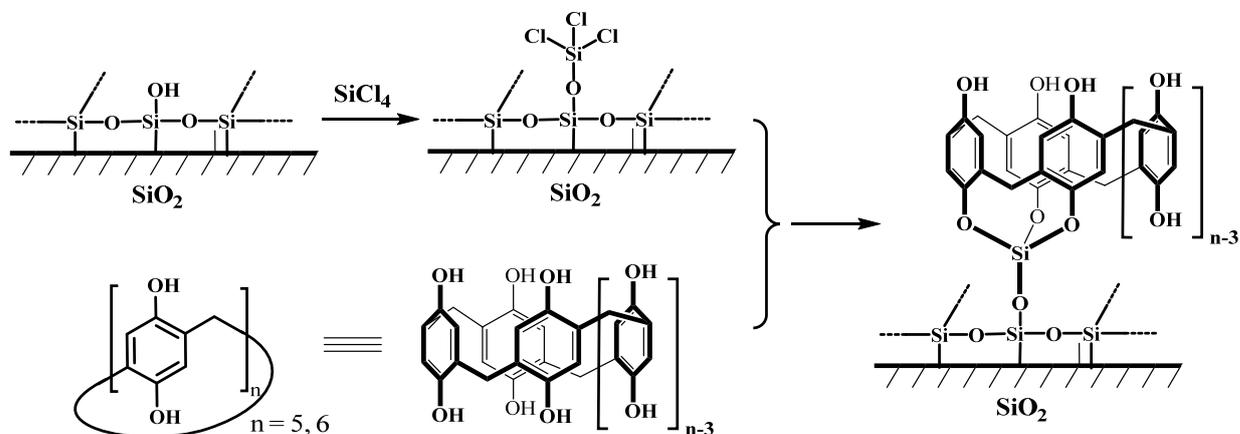
кремнезема превращаются в активные группы  $-\text{OSiCl}_3$ , а каликсарен присоединяется к поверхности за счет нуклеофильной атаки фенольных групп  $-\text{OH}$  нижнего обода каликсарена [178]. Как можно видеть (Схема 1.28), в этой методике не использовалась предварительная функционализация поверхности с помощью АПТЭС для создания линкера между носителем и лигандом.



**Схема 1.28.** Условия и реагенты: (i) перемешивание 24 ч. при комнатной температуре  $\text{SiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$  (1:1) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (ii) Кипячение 24 ч. в толуоле с  $\text{Et}_3\text{N}$ /каликсарен (1.1:1).

Первый и пока единственный пример прямой иммобилизации пиллар[ $n$ ]аренов на носитель был представлен в работе [179]. Пергидроксилированные пиллар[5]- и пиллар[6]арены были иммобилизованы на поверхность кремнезема путем активации гидроксильных групп с помощью тетрахлорсилана (Схема 1.29). Полученные материалы были применены для адсорбции гербицида из воды, причем материал на основе пятичленного макроцикла оказался менее эффективным адсорбентом по сравнению с шестичленным. Величина максимальной адсорбции достигала около 0.20 ммоль параквата на грамм материала. Весь процесс адсорбции был эндотермическим, и

существенно повышенная температура приводила к увеличению количества адсорбции. Этот новый тип адсорбирующих материалов на основе пиллараренов можно рассматривать как потенциальный адсорбент для удаления вредных веществ из сточных вод.



**Схема 1.29.**

В качестве вывода по данному разделу можно сделать следующее:

Несмотря на то, что неподвижные фазы каликсарена на основе  $\text{SiO}_2$  обладают хорошей механической стабильностью, они страдают от плохой гидролитической стабильности. Имобилизация может осуществляться на основе образования амидных, эфирных, тиоэфирных, аминных, иминных и др. связей между каликсареном и носителем. Стратегия имобилизации определяется в зависимости от химического состава каликсарена и носителя.

Длина и химический состав линкера между носителем и лигандом оказывают существенное влияние на результат имобилизации и характеристики неподвижной фазы в процессах разделения [180]. На самом деле, не существует эмпирического правила выбора лучшего линкера, и поэтому роль упомянутых аспектов лучше всего оценить экспериментально.

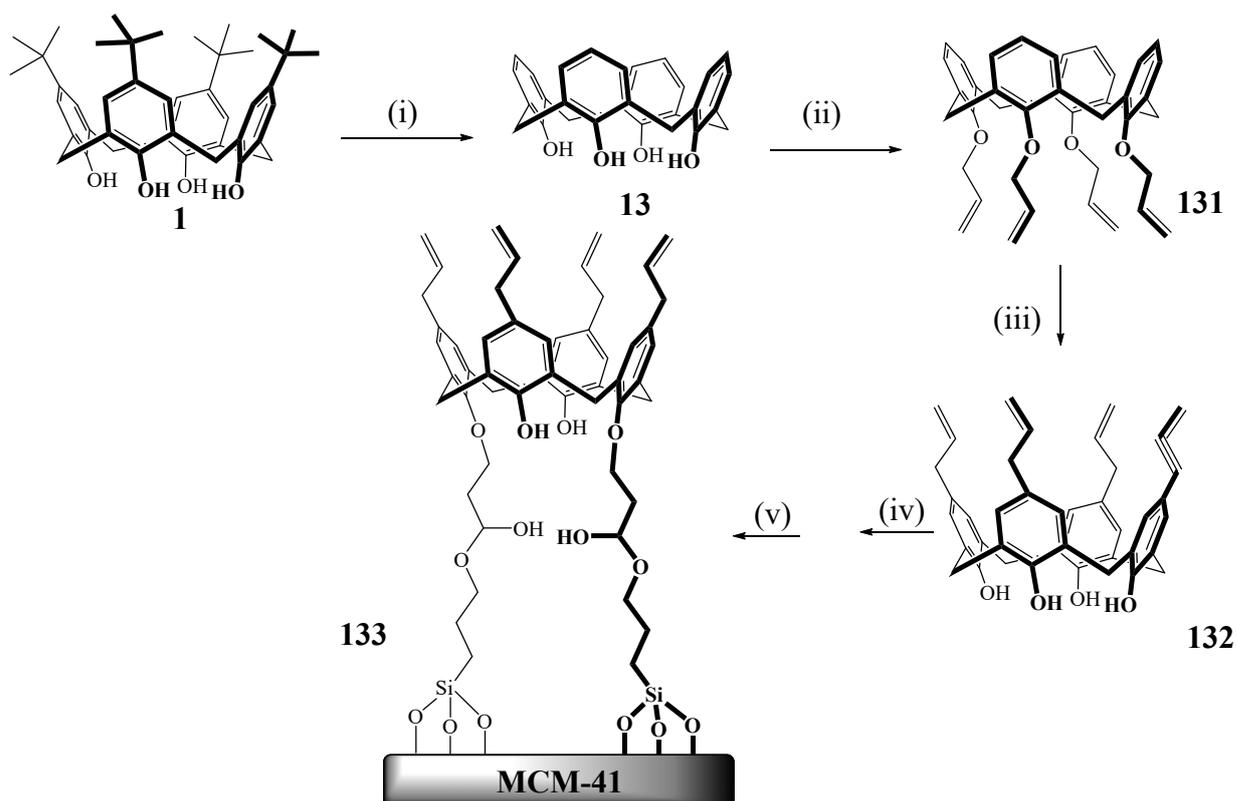
Кроме того, к сожалению, примеров использования тиакаликс[4]аренов в качестве лигандов для  $\text{SiO}_2$  представлено в литературе пренебрежимо мало, несмотря на их большой потенциал в качестве лигандов, благодаря легкости получения различных стереоизомерных форм тиакаликс[4]аренов.

### 1.3.2. Поликонденсация тетраалкоксисилильных ациклических и макроциклических соединений

Предварительная активация поверхности  $\text{SiO}_2$  аминогруппами, глицидоксильными или хлоралкильными фрагментами с последующей функционализацией макроциклическими соединениями является эффективным подходом к получению функциональных материалов. Однако этот подход имеет существенный недостаток – наличие на поверхности  $\text{SiO}_2$  непрореагировавших реакционноспособных групп, что может сказаться на ограничении в применимости этих материалов. Решением данного ограничения является применение второго подхода, в котором отсутствует стадия активации поверхности реакционноспособными группами. Все синтетические манипуляции проводятся непосредственно на макроциклической платформе, на заключительном этапе которых получается макроцикл, содержащий триакоксисилильные фрагменты, посредством которых проводится иммобилизация макроцикла на поверхность носителя.

Так, в работе [181, 182] успешно функционализированы органо-неорганические гибридные частицы мезопористого кремнезема **133** с ковалентно пришитым аллилкаликс[4]ареном согласно Схеме 1.30. Подобная модификация значительно повысила агрегативную устойчивость частиц  $\text{SiO}_2$  по сравнению с немодифицированным кремнеземом. Гибридные частицы продемонстрировали большой потенциал в качестве носителя противоракового препарата доксорубина. Исследования показали, что загрузка доксорубина гибридными частицами была увеличена до 300% по сравнению с нефункционализированным мезопористым кремнеземом. Авторы связывают данный факт с присутствием каликсареновой полости и аллильного фрагмента, обеспечивающего подходящую гидрофобную среду для загрузки лекарственного средства.

В комплексе с наночастицами палладия данный гибридный материал продемонстрировал свое практическое применение в качестве катализатора реакции кросс-сочетания Сузуки, восстановления нитросоединений и разложения органических красителей [182].



**Схема 1.30.** Условия и реагенты: (i) безводный  $\text{AlCl}_3$ , фенол, толуол, комнатная температура, 8 ч; (ii)  $\text{NaNH}/\text{TГФ}$ ,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$ ,  $\text{N}_2$ , кипячение, 24 ч; (iii) *N,N*-диметиланилин,  $\text{N}_2$ , 80 °С, 15 ч.; (v) мезопористый кремнезем, 110 °С, 48 ч.,  $\text{N}_2$ , 210 °С, 6 ч.; (iv) (3-глицидилоксипропил)триметоксисилан, толуол,  $\text{N}_2$ .

Нуклеофильное присоединение к платформе *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арена и *де-трет*-бутилированного каликс[4]арена молекулы 3-(триэтоксисил)пропилизотиоцианата позволило получить два прекурсора **134** и **135** для функционализации мезопористого кремнезема (Схема 1.31) [183, 184]. Данные макроциклы были собраны золь-гель методом в материалы **136** и **137** с разной эффективностью люминисценции.

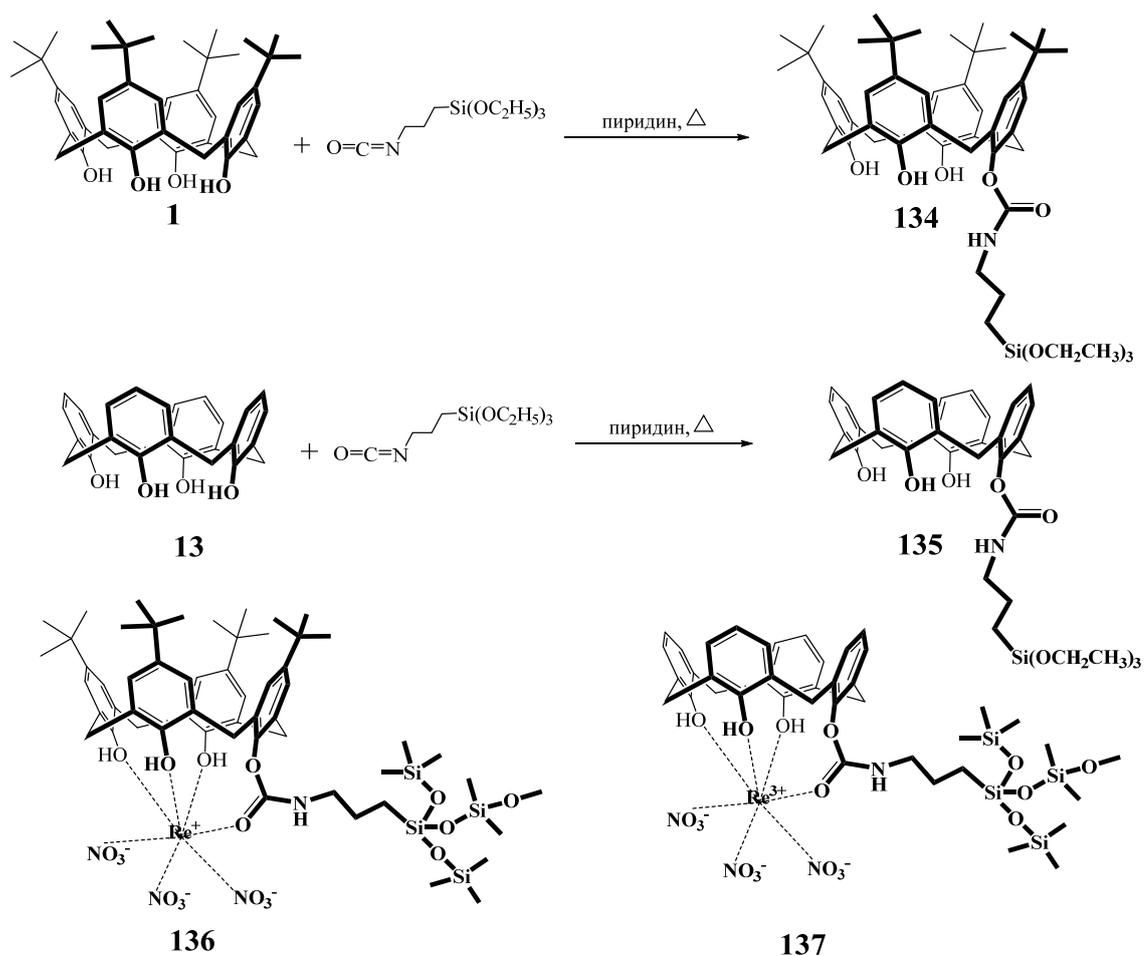


Схема 1.31.

Аналогичный подход с использованием цианатных алкоксипроизводных был использован для получения тетразамещенного по нижнему ободу алкоксигруппами *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **138** (Схема 1.32) [185]. Реакцию проводили в ТГФ в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Соконденсация полученного макроцикла с тетраэтоксисиланом (ТЭОС) в присутствии ионов лантаноидов привела к получению флуоресцирующих комплексов.

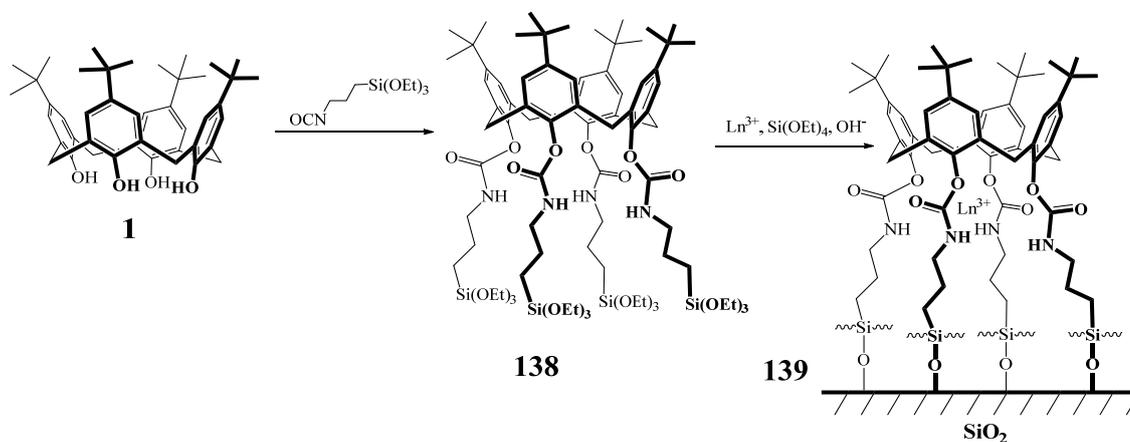
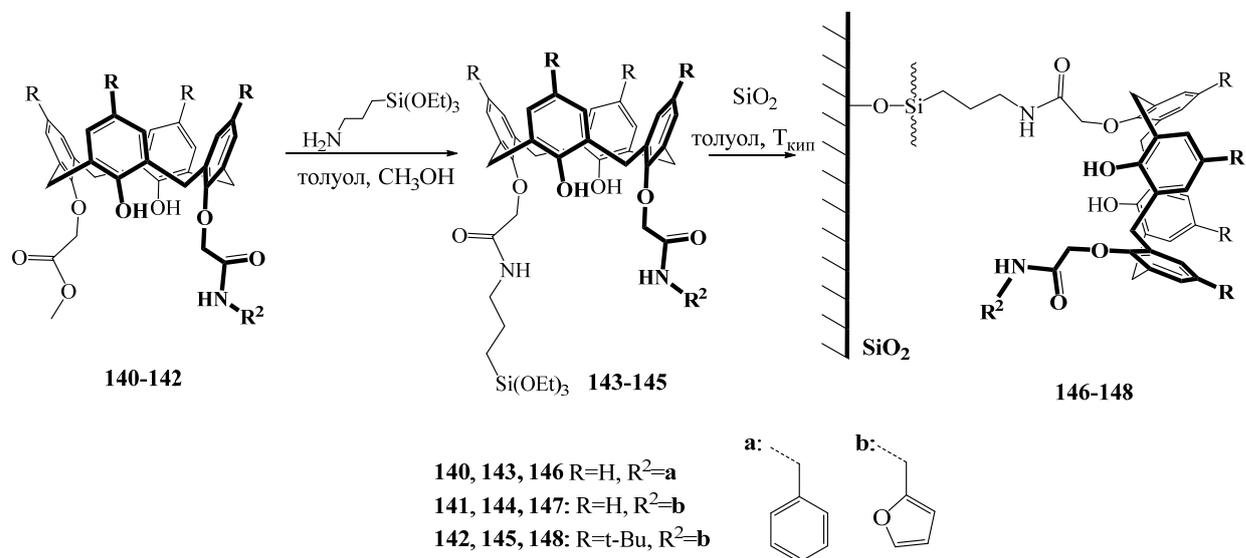


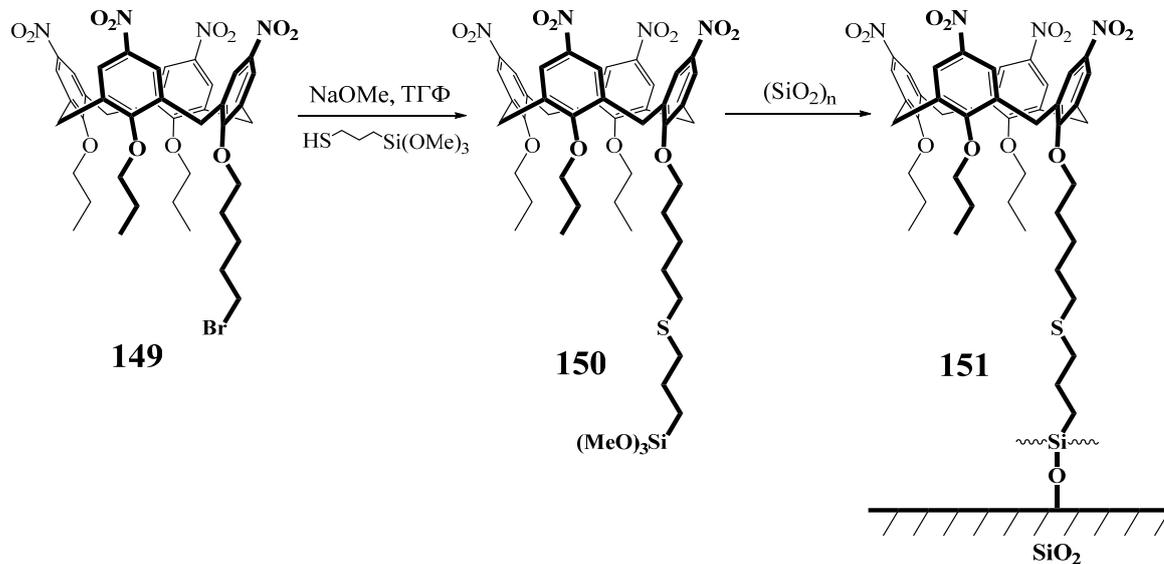
Схема 1.32.

Аминолизом с помощью АПТЭС сложноэфирных групп каликс[4]аренов в смеси толуол/метанол были получены макроциклические алкоксипроизводные [186]. 1,3-Дизамещённые производные каликс[4]арена **140-142**, синтезированные в этой работе по схеме 1.33, имеют двойную функциональность: один заместитель используется для иммобилизации макроцикла на поверхность, а второй – как рецепторная группа на бихромат-ионы.



**Схема 1.33.**

Чтобы сорбировать катионы тяжелых металлов, в структуру соединения часто вводят атомы серы [187-190]. Нуклеофильное замещение бромпроизводного каликс[4]арена **149** с помощью меркаптопроизводного АПТМС в присутствии метилата натрия в ТГФ, с последующей иммобилизацией на подложке позволили получить пленки с оптически нелинейными свойствами (Схема 1.34) [191].



**Схема 1.34.**

Введение двух таких групп в структуру *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **152** и **153** увеличило экстракционную способность гибридных материалов на основе мезопористого кремнезема по отношению к тяжелым и переходным металлам (Схема 1.35) [192].

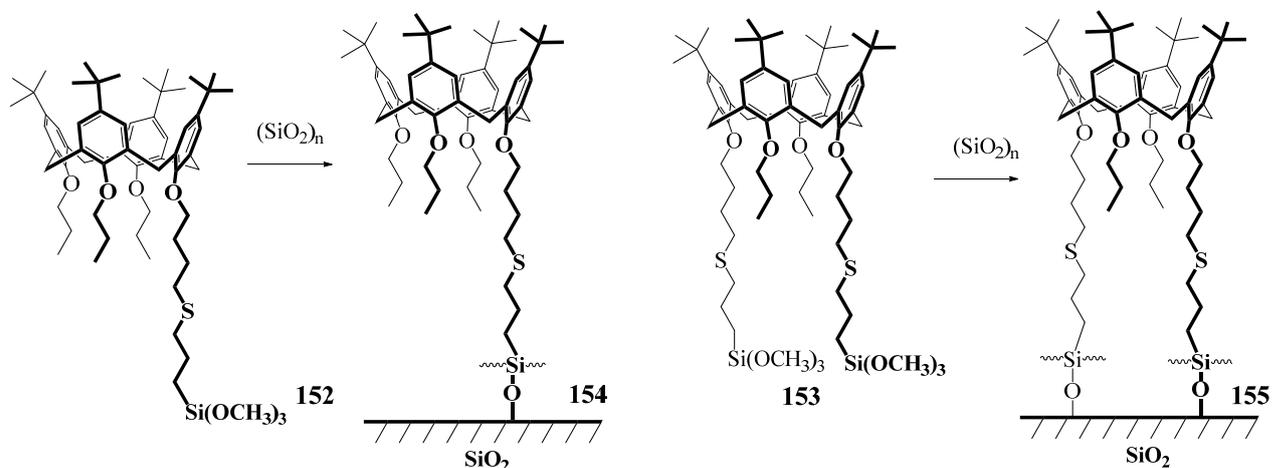


Схема 1.35.

Как и в случае активации подложки глицидоксиалкилметоксисиланом, можно проводить активацию непосредственно макроциклической платформы. *n*-Трет-бутилкаликс[4]арен был функционализирован глицидоксипропилтриметоксисиланом с последующей иммобилизацией на молекулярные сита марки SBA-15 [193]. Полученный сорбент **157** оказался эффективен в связывании промышленных токсикантов – бисфенола и дистилъбена (Схема 1.36).

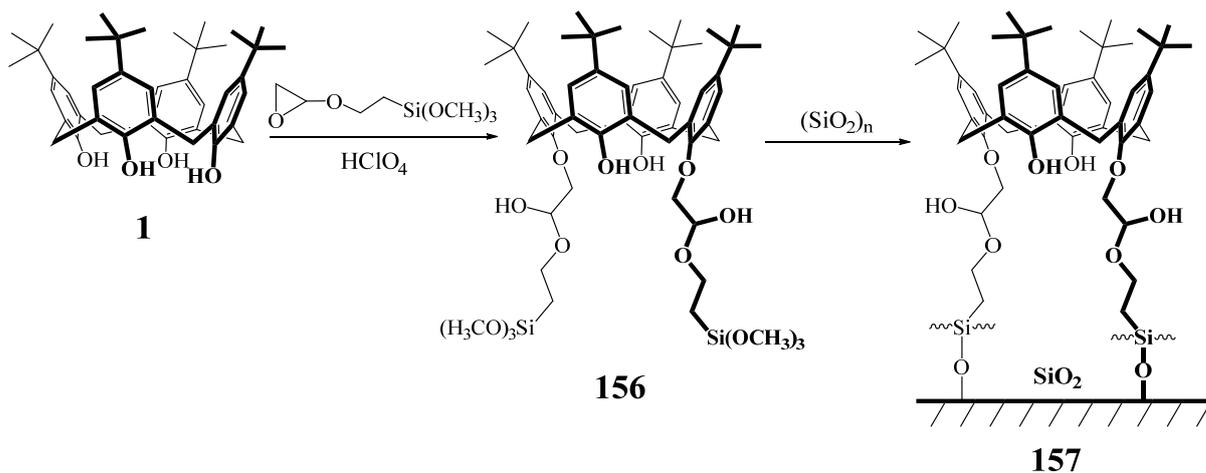


Схема 1.36.

В работе [194] описан синтез производных каликс[4]арена, содержащих одновременно в одной структуре несколько функциональных групп, используя ряд последовательных реакций (Схема 1.37).

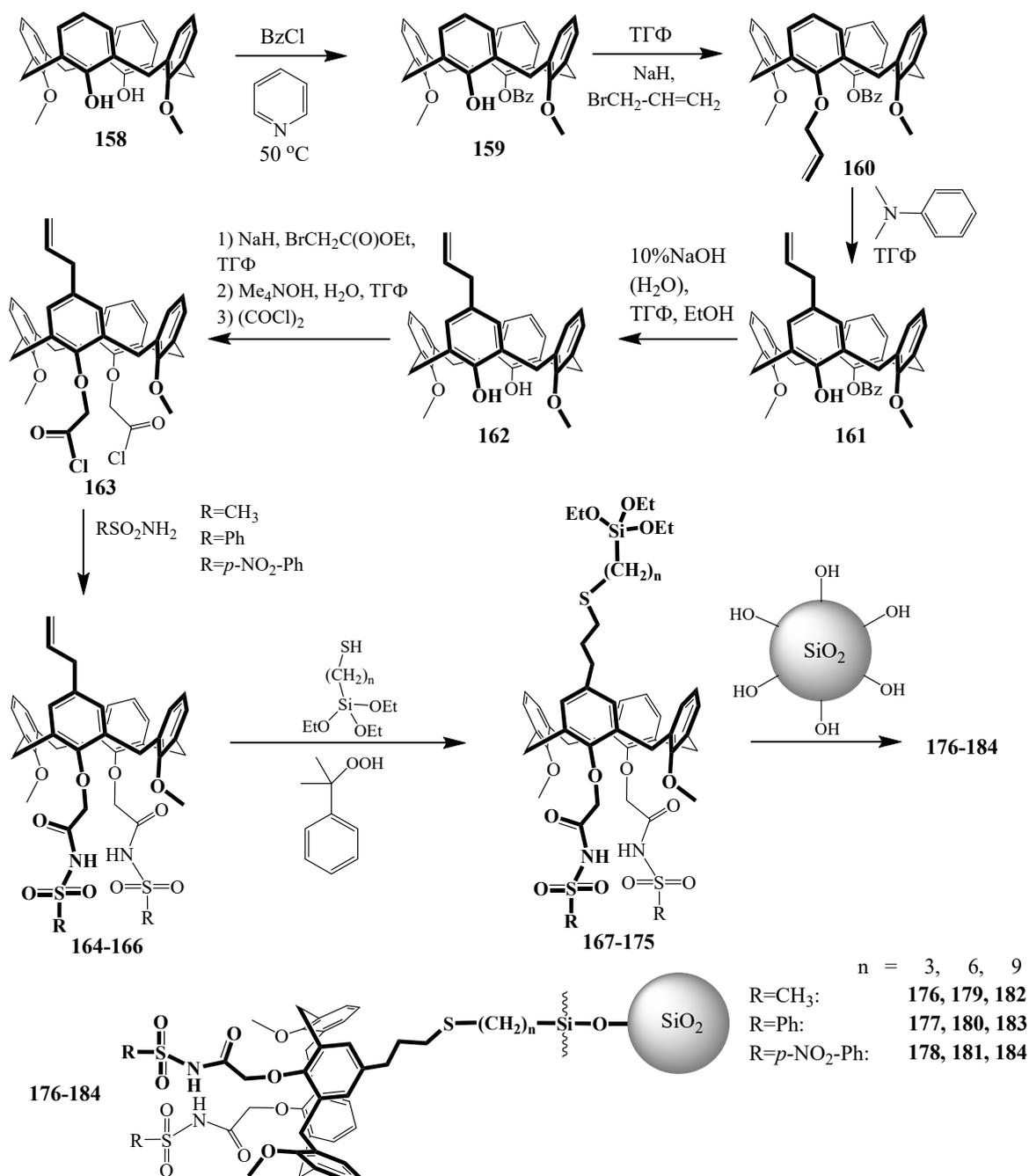
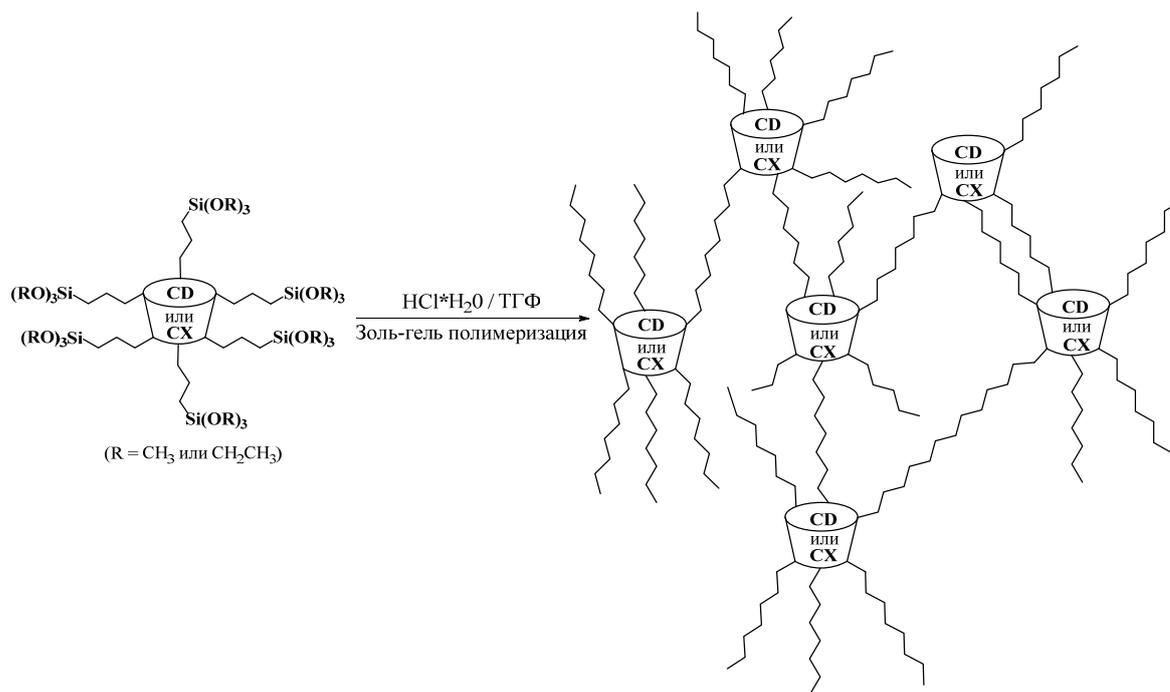


Схема 1.37.

Получены соединения, содержащие сульфонамидные фрагменты, сульфидные мостики и триэтоксисильные фрагменты для модификации готовых частиц  $\text{SiO}_2$ . Для ряда синтезированных на основе этих макроциклов материалов **176-184** была показана возможность селективной разделения ионов  $\text{Hg}^{2+}$ .

В синтезе кремнийорганических модификаторов поверхности стоит обратить внимание на склонность алкоксильных групп к поликонденсации/полимеризации, что зачастую приводит не только к иммобилизации лиганда на подложку, но и к образованию силесквioxановых структур [192-210]. И если для немакроциклических структур этот процесс в большей степени описан и имеются

подходы к установлению структуры силсесквиоксанов, то вопрос характеристики силсесквиоксанных структур на основе макроциклов практически не изучен. В частности, в работе [211] были получены функционализированные триалкоксисилильными группами циклодекстрины и каликсарены, которые легко подвергались золь-гель процессу (гидролиз/поликонденсация) и превращались в полимеры силсесквиоксанового строения, физически напоминающие силикагель, с высоким выходом за считанные минуты (Схема 1.38).



**Схема 1.38.**

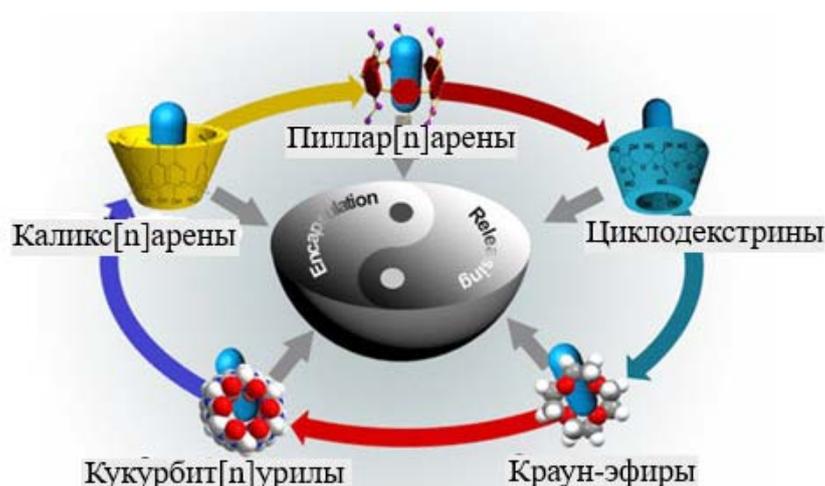
Исследования при высоких и низких значениях pH продемонстрировали хорошую устойчивость этих материалов к гидролизу. Было показано, что полимер на основе циклодекстрина за счет гидрофобной полости извлекал из водного раствора больше 90% 4-нитрофенола. Полимер на основе каликсарена удаляет катионы железа из водного раствора в присутствии множества других неорганических катионов. Гибридные полимеры, содержащие как нанокарманы циклодекстрина, так и звено каликсарена, успешно удаляют как 4-нитрофенол, так и катионы железа.

Таким образом, проанализировав данные в подразделе 1.3 показал, можно заключить, что синтез гибридных материалов на основе макроциклов несомненно является важной и своевременной задачей [211-217]. В основном, в работах сделан акцент на функционкализацию силикагеля каликсаренами. Все имеющиеся в литературе работы по их тиааналогам представлены работами под руководством

проф. Стойкова. В целом, перед исследователями стоит исключительно практическая задача получения наполнителей для хроматографии или адсорбентов для разделения ионов. К сожалению, не учитываются побочные реакции при модификации силикагеля, такие как гидролиз алкоксисилильных групп модификатора и их сшивка, которая в случае применения в качестве поверхности для модификации наночастиц, будет значительно влиять на размер образующихся частиц, их геометрию и морфологию, содержание органической части на поверхности, что несомненно, должно сказываться на количественных характеристиках готовых адсорбентов. Кроме того, при переходе от классических каликсаренов к их тиааналогам открывается возможность относительно легкого синтеза трех стереоизомерных форм с хорошими выходами, что также должно влиять на распределение рецепторных фрагментов относительно подложки и, как следствие, эффективность экстракции и разделения, размеры образующихся при модификации частиц. Понимание фундаментальных основ и механизмов модификации наноразмерного порошка  $\text{SiO}_2$  тиааналогам каликс[4]аренов откроет возможность управления свойствами органо-неорганических частиц на их основе для создания новых материалов.

#### **1.4. Самособирающиеся системы на основе макроциклических соединений**

Большинство разрабатываемых и уже выпускаемых фармацевтической промышленностью лекарственных препаратов имеют один существенный недостаток – низкая растворимость в биологических средах и, как следствие, плохая проницаемость в клетки, что делает их менее доступными. Это влияет на их последующее высвобождение и ограничивает их терапевтический эффект [218, 219]. Для решения проблемы плохой растворимости в водных средах разрабатывают и успешно применяют макроциклические соединения (Рис.1.20).

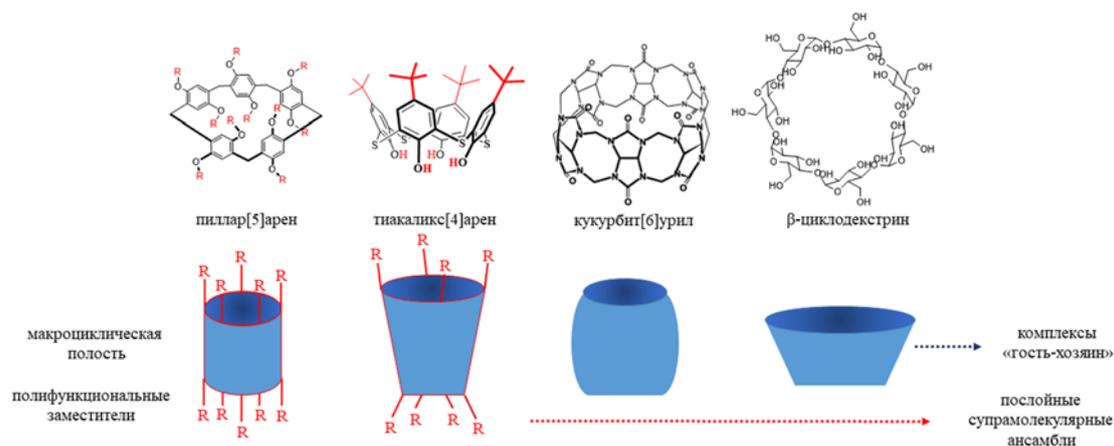


**Рис.1.20.** Макроциклические соединения для инкапсуляции и высвобождения биологически активных субстратов, в том числе лекарственных препаратов [220].

В частности, инкапсуляция лекарственных препаратов в  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстрины широко используется в фармацевтике (входят в состав нестероидного противовоспалительного препарата пироксикама, индометацина и др). В целом, для инкапсуляции лекарственных препаратов разрабатываются как органические, так и неорганические носители и каждый из этих имеет свои преимущества и недостатки [221-224]. К преимуществам неорганических наноносителей, таких как диоксид кремния и оксиды металлов можно отнести высокую сорбционную емкость, возможность регулировать функционал поверхности и сорбционное сродство к определенному субстрату, регулируемый размер частиц. Однако они труднее разлагаются *in vivo* нежели органические наноносители, более токсичны и часто вызывают повреждение нормальных клеток человека, что ограничивает их применение в фармакологии. Для органических наноносителей, например, липосомальных лекарственных форм, наоборот характерна более высокая биосовместимость и меньше побочных эффектов в клинической практике, при этом стоит отметить, что для некоторых металл-органических каркасов с высокой пористостью характерна очень высокая загрузка лекарственного средства и при этом его прочное удерживание, что приводит к медленному высвобождению лекарственного средства и, как следствие, недостаточному накоплению препарата в целевом месте [225-227]. Таким образом, неэффективность лечения, а впоследствии и множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), серьезно препятствует практическому применению органических носителей для доставки противоопухолевых препаратов [228, 229].

Основываясь на имеющемся опыте применения немакроциклических соединений для инкапсуляции лекарственных препаратов, комбинация супрамолекулярных свойств молекул-«хозяев» и лекарств-«гостей» вносит элементы новизны и прогресса в улучшении свойств традиционных препаратов. Несомненно, новаторским направлением является комбинация нескольких макроциклов посредством ковалентной сборки, что позволит добиться лучшего результата, чем использование каждого из них по отдельности. Поэтому в этом разделе будут рассмотрены возможности макроциклических соединений ((тия)каликс[4]аренов и пиллар[5]аренов) в качестве наноносителей лекарственных препаратов, путем создания на их основе самособирающихся смешанных систем, развитие которых до недавнего времени находилось в самом начале своего развития, несмотря на отдельные известные работы, опубликованные в конце 20 века.

Анализ литературных данных [28, 32, 231] показывает, что можно выделить две основные стратегии супрамолекулярной сборки макроциклических соединений для конструирования различных типов материалов с контролируемой размерностью внутренней архитектуры – (1) супрамолекулярные ансамбли на основе комплексов «гость-хозяин» и (2) послойная сборка супрамолекулярных ансамблей за счет ионных взаимодействий (Рис. 1.21).



**Рис. 1.21.** Макроциклические структуры как компоненты супрамолекулярных ансамблей.

Первый подход основан на том, что макроциклические соединения способны включать молекулы «гостей» или их фрагменты в свои полости, формируя комплексы типа «гость-хозяин». Эта уникальная способность макроциклов к молекулярному распознаванию применяется для их супрамолекулярной сборки посредством включения в молекулярную полость фрагментов «соединительных»

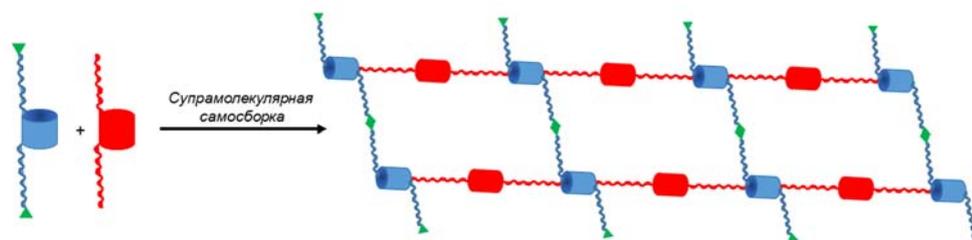
блоков. Вторая стратегия предусматривает функционализацию макроциклических соединений заряженными фрагментами, что позволяет формировать послойные супрамолекулярные ансамбли за счет ион-ионных взаимодействий.

Образование непрерывных пористых структур посредством самосборки макроциклических соединений может не только привести к кооперативному связыванию молекул «гостя», но и привести новые преимущества, которые будут отличаться от простого комплексообразования по типу «гость-хозяин». Например, одномерные (1D) каналы, построенные путем соединения макроциклических соединений, могут использоваться в качестве трансмембранных каналов для воды, ионов или нейтральных малых молекул. В структурах двумерных (2D) и трехмерных (3D) ансамблей могут создаваться новые пустоты, что также обеспечивает новые сайты связывания для более сложных молекул, например, белков, ДНК, РНК. Большинство супрамолекулярных ансамблей получены посредством нековалентных взаимодействий, таких как водородные связи, координационные связи с металлами, взаимодействия «гость-хозяин» и  $\pi$ - $\pi$ -стэкинг на основе одной макроциклической платформы. Чтобы повысить многообразие супрамолекулярных наночастиц, в последнее время актуальным направлением стало комбинирование нескольких макроциклических платформ [232-236]. Расширение и систематизация исследований систем, полученных совместной самосборкой двух макроциклических платформ позволяют устанавливать закономерности их самоорганизации и проводить направленный подбор компонентов, руководствуясь полученными знаниями. Комбинация нескольких макроциклов часто позволяет добиться лучшего результата, чем использование каждого из них по отдельности. Найденные решения в части синтеза новых полифункциональных частиц и их применения существенно расширят возможности использования макроциклов.

В данном разделе обзора рассматриваются два направления совместной самосборки макроциклических соединений: (1) формирование новых материалов с заданными свойствами за счет способности макроциклов включать молекулы «гостей» внутрь своей полости для конкретных задач нанотехнологии и (2) послойная сборка макроциклов посредством ион-ионных взаимодействий с формированием супрамолекулярных ансамблей для создания биомиметических систем.

### 1.4.1. Супрамолекулярные ансамбли на основе комплексов «гость-хозяин»

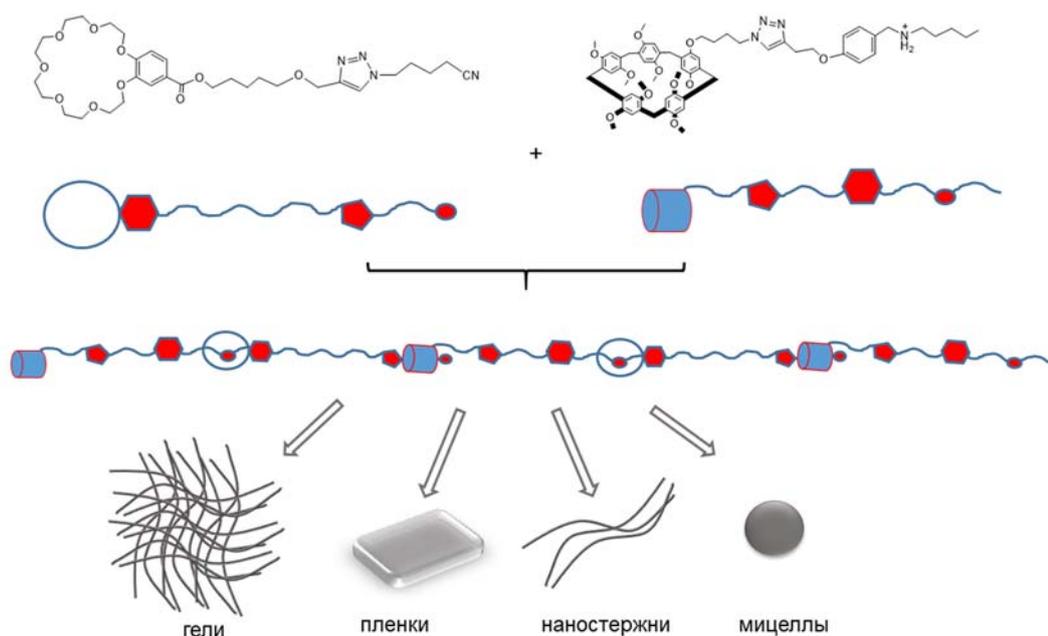
Используя способность пиллар[5]аренов связывать линейные алифатические молекулы-«гостей», в работе [237] была сконструирована двухмерная супрамолекулярная сетка, образованная посредством взаимодействия «гость-хозяин» (**Ошибка! Источник ссылки не найден..22**). Для этой цели были выбраны два пиллар[5]арена, один из которых функционализирован фрагментами бис-тиоацетилгидразина, а другой – фрагментами бис-бромгексана, причем фрагменты последнего выполняли роль «гостей» для второго «хозяина». По сравнению с плотными конструкциями, построенными путем бокового  $\pi$ - $\pi$  стэкинга пиллар[5]аренов, когда пиллар[5]арены, как многогранники, плотно расположены друг к другу своими гранями и нековалентно взаимодействуют за счет перекрывания с соседними р-орбиталями ароматической системы, такая сборка представляется менее плотной и как следствие более пористой. Не участвующие в комплексообразовании «свободные» фрагменты бис-тиоацетилгидразина продемонстрировали высокую способность к связыванию катионов  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  и  $\text{Fe}^{3+}$  и обнаружения  $\text{F}^-$ ,  $\text{Br}^-$  и L-цистеина благодаря своему чувствительному флуоресцентному отклику.



**Рис. 1.22.** Схематичное изображение двухмерной супрамолекулярной сетки, образованной посредством взаимодействия «гость-хозяин», с участием производных пиллар[5]арена.

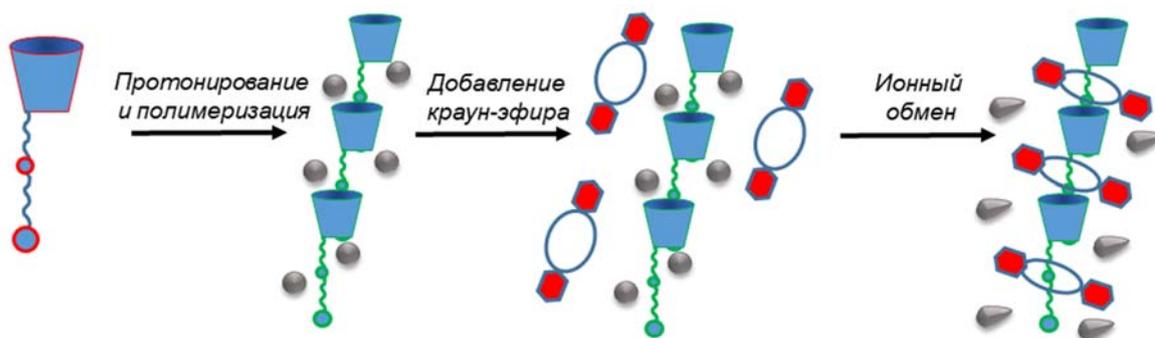
Подобные плоские 2D структуры легко могут быть построены из одинаковых пиллар[5]аренов или пиллар[6]аренов. Большинство таких супрамолекулярных сборок подобны вследствие применения одних и тех же строительных блоков, и, как следствие, разнообразие и функциональность таких структур сильно ограничены [28, 233-236, 238, 239]. Чтобы решить эту проблему, в работе [240] были синтезированы самосортируемые материалы на основе двух макроциклических платформ – пиллар[5]арена и краун-эфира (**Ошибка! Источник ссылки не найден.1.23**). Здесь была использована способность пиллар[n]аренов образовывать

комплексы с положительно заряженными и нейтральными молекулами в тандеме со способностью краун-эфиров связывать аммонийные группы. Такая стратегия предусматривает интеграцию этих двух типов нековалентных взаимодействий для получения супрамолекулярных чередующихся полимеров, способных формировать иерархические материалы от нульмерных (0D) до трехмерных (3D), варьируя лишь скорость испарения растворителя.



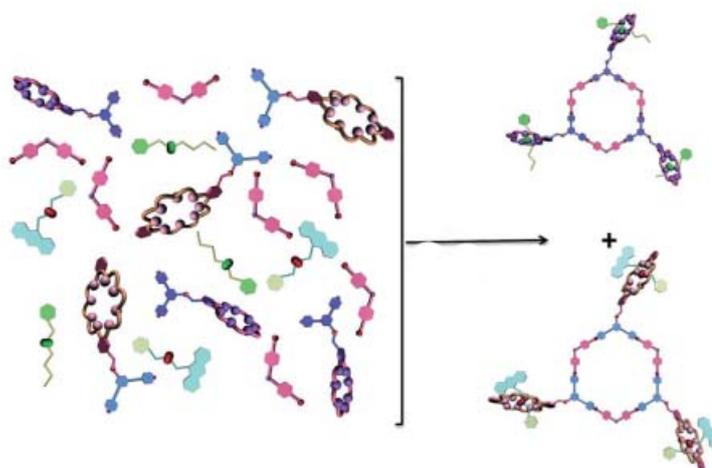
**Рис. 1.23.** Самосортируемые материалы на основе двух макроциклических платформ – пиллар[5]арена и краун-эфира.

Более сложные, самосортируемые системы, были получены в работе [241]. Самосортировка основывается на способности различных молекул избирательно распознавать своих взаимных аналогов даже в присутствии конкурирующих молекул. Многокомпонентная супрамолекулярная система, состоящая из двух разных групп-«хозяев» (каликс[5]арена и дибензо-24-краун-8) и двух разных «гостей» (первичный алкиламмоний- и вторичный диалкиламмоний-ионы), способна самостоятельно собираться в строго определенную супрамолекулярную архитектуру, благодаря самосортировке пар «хозяин-гость» - каликс[5]арен/первичный алкиламмоний-ион и дибензо-24-краун-8/вторичный диалкиламмоний-ион, контролируемой действием противоионов (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**1.24). В свете недавних применений полипсевдоротахсанов в наномедицине и материаловедении, данное исследование является новым подходом к получению высокоорганизованных супрамолекулярных материалов.



**Рис. 1.24.** Самосортируемая система на основе двух макроциклических платформ – каликс[5]арена и краун-эфира.

Сочетание самосборки и принципа самосортировки в многокомпонентной системе (два «хозяина» - краун-эфиры и три «гостя») позволило авторам работы [242] собрать два новых трис[2]псевдоротахсана (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**1.25). Управление многокомпонентным процессом сборки осуществляется посредством реализации двух типов нековалентных взаимодействий: металл-лиганд и «гость-хозяин», а самосортировка контролируется размером молекул «гостя» и стерическими эффектами.



**Рис.1.25.** Схематичное представление синтеза трис[2]псевдоротахсана на основе самосборки и принципа самосортировки.

Гетеропсевдоротахсаны были получены с участием кукурбит[8]урилов и циклодекстринов [243, 244] путем смешения двух комплексов: кукурбит[8]урила с адамантилвиологеном и  $\beta$ -циклодекстрина с гидроксинафталином. В процессе формирования этой системы наблюдался обмен молекулами «гостей» так, что адамантильный фрагмент располагался в полости циклодекстрина, в то время как нафталин – в полости кукурбитурила. Циклодекстрин в данной системе играет ключевую роль в формировании сборки. В его отсутствии, кукурбитурил, в

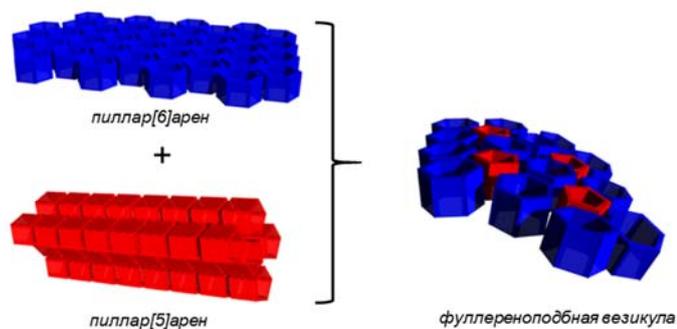
основном, связывает адамантильный фрагмент молекулы «гостя», поэтому его полость не может участвовать в формировании стабильного комплекса с переносом заряда адамантанилвиологена с гидроксинафталином.

Применение кооперативной сборки кукурбитурила и циклодекстрина может также быть распространено на конструирование более сложной супрамолекулярной архитектуры - двумерных псевдополиротаксанов. Так, в работе [245] на основе монозамещенного  $\beta$ -циклодекстрина и кукурбит[6]урилла был синтезирован псевдоротаксан, последующее добавление к которому линейного полимера привело к формированию псевдополиротаксанов одновременно в основной и боковой цепях. Примечательно, что 2D-псевдополиротаксан может превращаться в псевдополиротаксан в основной цепи (1D) в присутствии основания. Последующее добавление  $\alpha$ -циклодекстринов может привести к обратному переключению в 2D-псевдополиротаксан. Топологические структуры псевдополиротаксанов и их обратимые взаимопревращения применимы не только для разработки новых супрамолекулярных полиротаксанов и мультикатенанов, но также предоставляют возможность конструировать и разрабатывать молекулярные переключатели и машины на основе псевдополиротаксана.

На основе кукурбит[6]урилла и пиллар[6]арена в работе [246] были синтезированы гетеро[4]ротаксаны, в структуре которых молекула пиллар[6]арена, расположенная между двумя молекулами кукурбит[6]урилла, является конформационно подвижной в растворе и принимает энергетически выгодную конформацию с локальной симметрией  $C_{3v}$  в твердом состоянии. Это исследование показало важность водородных связей в ускорении реакций алкин-азидного 1,3-диполярного циклоприсоединения, где в качестве темплата выступает кукурбит[6]урил.

Смещение пятичленного и шестичленного макроцикла может привести к искривлению поверхности и формированию сферических ансамблей подобно молекуле фуллерена  $C_{60}$ . Действительно, в работе [247] были получены трехмерные везикулярные ансамбли путем совместной сборки пентагонального пиллар[5]арена и шестигонального пиллар[6]арена (Рис. 1.26). Как было показано ранее, высокосимметричный пиллар[6]арен легко образует 2D слои. Добавление к нему низкосимметричного пиллар[5]арена привело к искривлению поверхности и переходу от слоистой структуры 2D к объемной трехмерной 3D. При соотношении

пяти- и шестичленных макроциклов равном 12:20 совместно собранная структура становится похожа на структуру молекул фуллерена  $C_{60}$ , также построенных из пяти- и шестигранников. Пятичленные кольца в фуллерене обеспечивают кривизну, необходимую для формирования его сферической структуры. Таким образом, пиллар[5]арен обеспечивал кривизну для образования везикулярной структуры.



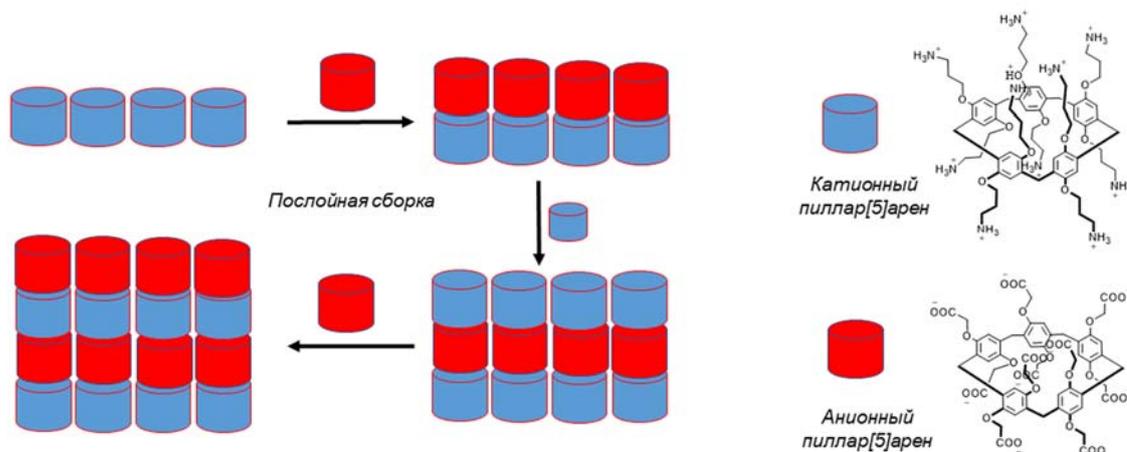
**Рис. 1.26.** Схематичное изображение трехмерных везикулярных ансамблей путем совместной сборки пентагонального пиллар[5]арена и шестигонального пиллар[6]арена [247].

Таким образом, применение свойства макроциклических соединений включать молекулы «гостей» внутрь своей полости позволяет получать не только комплексы по типу «гость-хозяин», но и открывает широкие перспективы формирования новых материалов с различной размерностью (1D, 2D, 3D), путем комбинирования как однотипных, так и разных макроциклов.

#### 1.4.2. Послойная сборка супрамолекулярных ансамблей за счет ионных взаимодействий

Столпообразная форма пиллар[ $n$ ]аренов идеально подходит для модификации поверхности и формирования одномерных (1D) каналов [248]. Правильная форма многоугольной призмы пиллар[ $n$ ]аренов способствует построению высокоупорядоченных структур, таких как двумерные (2D) слои и трехмерные (3D) сферы. Многослойные пленки, полученные путем послойного чередования пиллар[5]арена, содержащего десять положительно заряженных терминальных фрагментов, и пиллар[5]арена с десятью анионными группами, избирательно связывают молекулы «гостей» - производных динитробензола в соответствии с их геометрическими размерами (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**1.27). Так, размер полости пиллар[5]арена составляет около 4.7 Å, что больше, чем размер  $n$ -динитробензола (около 4.3 Å), но меньше, чем размеры  $o$ -динитробензола (около 5.9

А) и *m*-динитробензола (около 5.9 Å). Поэтому такая многослойная пленка селективно связывает только *p*-динитробензол [249].



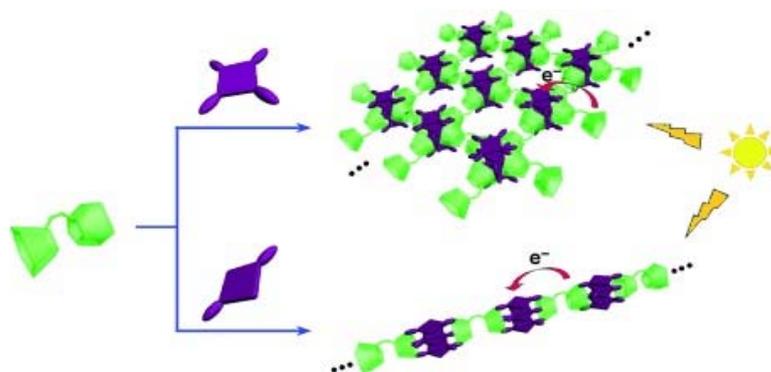
**Рис. 1.27.** Многослойные пленки, полученные путем послойного чередования пиллар[5]арена, содержащего десять положительно заряженных терминальных фрагментов, и пиллар[5]арена с десятью анионными группами [248].

Объем таких пор можно контролировать с помощью количества нанесенных слоев, что является новым методом построения контролируемых микропористых тонких пленок, которые имеют потенциальное применение в молекулярном разделении и хранении.

Самоагрегация водорастворимых пиридинийзамещенных порфиринов с функционализированными каликсаренами, содержащими карбоксилатные фрагменты на одном ободе и сульфонатные – на другом, приводит к формированию ассоциатов с четко определенной стехиометрией, которая регулируется уровнем pH [250]. При pH 2 и 6 и различных соотношениях порфирин:каликсарен формируются два типа архитектур. Оба комплекса стабилизированы за счет синергизма нековалентных взаимодействий: 1) ион-ионные взаимодействия между положительными фрагментами на порфириновых кольцах и анионными сульфонатными группами, 2)  $\pi$ - $\pi$  стэкингом между порфириновыми кольцами и 3)  $\text{C-H}\cdots\pi$ -взаимодействиями между группой  $\text{N}^+-\text{CH}_3$  и молекулой каликсарена. Одинаковая стехиометрия комплексов сохраняется как в растворе, так и в твердом состоянии.

Комбинируя водорастворимые бис(*n*-сульфонатокаликс[5]арены) и катионные порфирины, в работе [251] были получены два типа супрамолекулярных наноархитектур с двумерной сетчатой и одномерной линейной топологической структурой (**Ошибка! Источник ссылки не найден.**1.28). Заместители в

порфириновом макроцикле выступают «гостем» при формировании данных архитектур, а сама самосборка происходит под действием ион-ионных взаимодействий. Комбинация двух типов межмолекулярных взаимодействий позволяет легко синтезировать супрамолекулярные агрегаты высокой степени чистоты простым стехиометрическим смешиванием. Получающиеся в результате наноструктуры хорошо упорядочены с четко определенными размерами, формой и пространственным распределением, управление которыми может быть осуществлено дизайном сайтов связывания «хозяев» и «гостей». Кроме того, в этих супрамолекулярных системах каликсарены и порфирины действуют не только как взаимодействующие тектоны, но и как эффективные донорно-акцепторные электронные пары. Как следствие, построенные супрамолекулярные агрегаты обладают фотоэлектрическими свойствами с переносом электронов между строительными блоками в наноразмерной области. Эти результаты являются потенциально применимыми в искусственном фотосинтезе, а также в инженерной молекулярной электронике и оптоэлектронике.

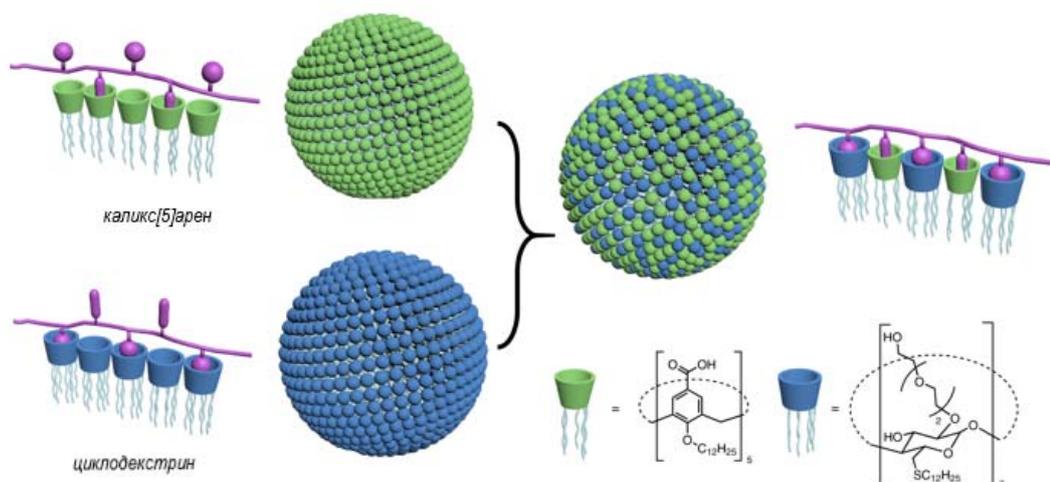


**Рис.1.28.** Супрамолекулярные nanoархитектуры с двумерной сетчатой и одномерной линейной топологической структурой на основе водорастворимых бис(*n*-сульфонатокаликс[5]арена) и катионных порфиринов [251].

В работе [252] авторы, используя принцип гетеровалентности, широко распространенный в природе, объединили два разных макроциклических рецептора (амфифильные циклодекстрин и каликсарен) в один ансамбль для достижения гетеромультивалентного молекулярного распознавания модельных пептидов (Рис. 1.29). Они использовались для изучения взаимодействий с белками, в частности, ингибирования фибрилляции и растворения амилоидных  $\beta$ -пептидов посредством взаимодействий с 42-членным амилоидным  $\beta$ -пептидом ( $A\beta$  42).

В настоящее время такой подход действительно актуален, поскольку реализация гетеромультивалентности путем ковалентной сшивки различных

макроциклов в один каркас по-прежнему представляет собой сложную задачу, часто требующую интенсивного и трудоемкого синтеза для создания сложных ковалентных структур.



**Рис. 1.29.** Супрамолекулярные ансамбли на основе амфифильного каликс[5]арена и циклодекстрина [252].

Таким образом, относительная легкость функционализации некоторых макроциклов, таких как (тия)каликс[*n*]арены и пиллар[*n*]арены, позволяет разработать новые подходы к синтезу полифункциональных частиц медицинского назначения, обеспечивающие высокую регулярность их строения, гидрофильно-гидрофобный баланс и совместимость с биологическими рецепторами, высокую аффинность в отношении субстратов различного строения, гидрофильности и молекулярной массы, а также возможность регуляции указанных свойств путем варьирования природы заместителей «хозяина» в составе полиэлектролитных ассоциатов.

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод, что применение различных классов макроциклических соединений, путем их совместной сборки открывает возможность получения супрамолекулярных ансамблей с размерностью 1D, 2D и 3D, используя два основных подхода – 1) полиэлектролитная сборка полиионов (слой за слоем) и 2) применение характерных для макроциклов комплексов «гость-хозяин» (частный случай – комплексы включения). Одновременная реализация двух подходов зачастую возможна для ограниченного круга макроциклических производных, в частности для производных (тия)каликс[*n*]аренов и пиллар[*n*]аренов. Однако, для большинства синтетически недоступных полифункциональных макроциклов (кукурбитурилы, циклодекстрины, краун-

эффиры) самосборка зачастую возможна только используя подход, основанный на способности формировать комплексы включения. Совместная самосборка нескольких макроциклов открывает новые возможности для этих классов макроциклических соединений, в частности, используя принцип гетеровалентности, возможно создание сложно организованных биомиметических систем, что является фундаментальным началом к построению искусственных биологических систем.

### **1.5. Общее заключение об основных направлениях в синтезе и применении водорастворимых производных каликс[4]аренов, тиакаликс[4]аренов, пиллар[5]аренов и модифицированного диоксида кремния**

Анализ литературных данных показал, что развитие супрамолекулярной химии послужило развитию химии макроциклов – синтетических рецепторов для распознавания широкого круга «гостей». Различные классы макроциклов, такие как каликс[n]арены, тиакаликс[4]арены и пиллар[n]арены, используются при конструировании систем доставки терапевтических агентов и биополимеров (нуклеиновые кислоты, белки), в диагностике. Дальнейшее развитие химии макроциклов направлено на усложнение структуры с целью получения мультивалентных молекул кооперативного действия для повышения селективности и эффективности взаимодействия с целевым субстратом. Однако синтез новых полифункциональных молекул для создания на их основе систем доставки (мицеллы, липосомы, везикулы и т.п.), к сожалению, зачастую трудоемок и не позволяет получать их с высокими выходами. Кроме того, с усложнением структуры не всегда удается регулировать гидрофильно-гидрофобный баланс в молекуле, появляется высокая токсичность, возникают проблемы с биосовместимостью и биodeградируемостью. В связи с этим, остро стоит вопрос создания универсального подхода в дизайне органических или гибридных материалов, которые были бы построены на основе относительно несложных, легко доступных в синтетическом плане молекул (как составных частей lego-конструктора), и при этом могли бы собираться в различные архитектуры за счет нековалентных взаимодействий по примеру известных природных макромолекул (белки и нуклеиновые кислоты), которые представляют собой полиэлектролиты, причем функциональность этих материалов будет зависеть от способа сборки «конструктора».

Синтезируя макроциклические молекулы (каликсарены, тиакаликсарены, пилларарены) или модифицируя поверхности (диоксид кремния), в их структуру вводятся определенные рецепторные фрагменты. И, зачастую, именно структурные

элементы платформы, а не только рецепторные фрагменты, играют принципиальную роль в проявлении особых свойств. Анализ литературных данных показал, что на данном этапе развития органической супрамолекулярной химии, стоит задача не просто синтезировать молекулу, которая будет селективно связывать субстраты, что достаточно легко делается на молекулярном уровне, а создать управляемые, стимул-чувствительные системы, которые можно встраивать в другие подобные или живые системы. Именно поэтому представляет интерес выбрать несколько принципиально отличающихся по структуре и некоторым свойствам платформы (каликс[4]арен, тиакаликс[4]арен, пиллар[5]арен и диоксид кремния  $\text{SiO}_2$ ), разработать для них методики синтеза, чтобы создать набор отдельных, индивидуальных соединений, из которых научиться собирать разные по структуре, составу, форме, размерам, заряду поверхности полифункциональные частицы, аналогично природным полиэлектролитам, используя либо одну платформу, либо комбинации нескольких.

## **ГЛАВА 2. ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ (ТИА)КАЛИКСАРЕНА И ПИЛЛАР[5]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИХ КАТИОННЫЕ И АНИОННЫЕ ФРАГМЕНТЫ, И ИХ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СВОЙСТВА ПО ОТНОШЕНИЮ К НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ СУБСТРАТАМ**

В Главе 2 будут рассмотрены подходы к синтезу водорастворимых макроциклических соединений на платформе «классического» каликс[4]арена, тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена путем одноступенчатого прямого алкилирования свободных гидроксильных групп макроциклов, а также с использованием последовательной функционализации макроциклической платформы. В синтетическом плане будет сделан акцент как на получении полифункциональных макроциклических молекул, содержащих несколько рецепторных фрагментов с одной структуре (последовательная функционализация), которые непосредственно могут быть использованы для «упаковки» ДНК, разделении и выделении групп белков, так и на синтезе относительно простых макроциклических молекул (прямое алкилирование ОН-групп), обладающих хорошей растворимостью в воде, из которых в дальнейшем будут созданы полифункциональные частицы – интерполиэлектролитные ассоциаты, и будут показаны различные биомедицинские приложения. Особое внимание будет уделено особенностям химического поведения трех типов макроциклов: каликс[4]арена, тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена.

### **2.1. Синтез макроциклов, содержащих карбоксильные, карбоксилатные и алкилсульфонатные фрагменты, прямым алкилированием свободных гидроксильных групп**

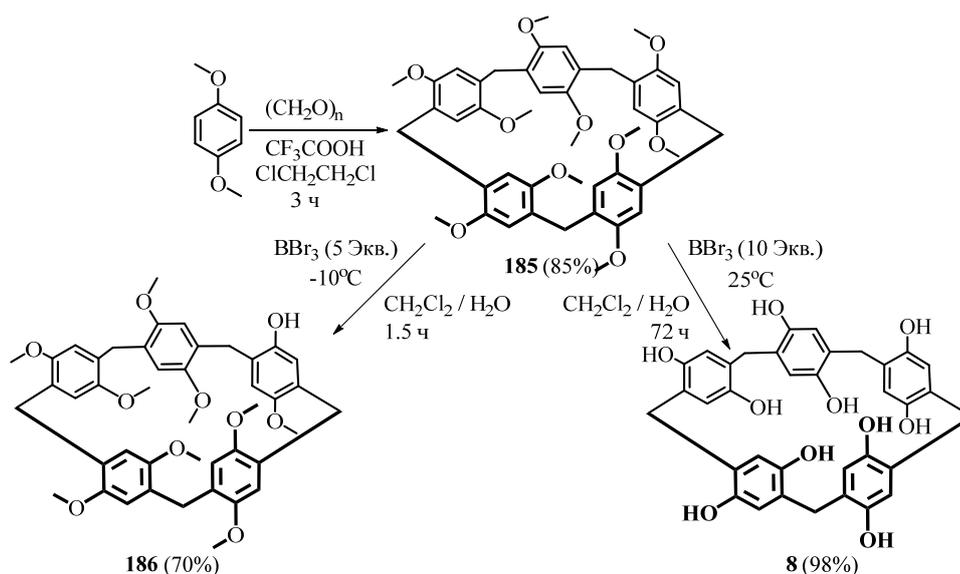
#### **2.1.1. Синтез декапроизводных пиллар[5]аренов, содержащих карбоксильные и карбоксилатные фрагменты**

Анализ литературных данных по синтезу целевых макроциклических производных показал, что алкилирование гидроксильных групп макроциклов позволяет получать широкий ряд функциональных производных, причем для «классических» каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов представлены различные синтетические подходы. В то же время для относительно нового поколения макроциклов, пиллар[5]аренов, методики функционализации продолжают

разрабатываться. В связи с этим, представляло интерес применение синтетических подходов, известных для «классических» каликс[4]аренов, для относительно нового типа макроциклов, пиллар[5]арена, с целью получения полифункциональных производных [253]. Итак, на первом этапе были оптимизированы условия синтеза пиллар[5]аренов с одной (моногидроксилированный **186**) и десятью (пергидроксилированный **8**) гидроксильными группами, поскольку известные до начала наших исследований подходы не позволяли масштабировать условия синтеза и получать целевые продукты с высокими выходами [31, 254, 255].

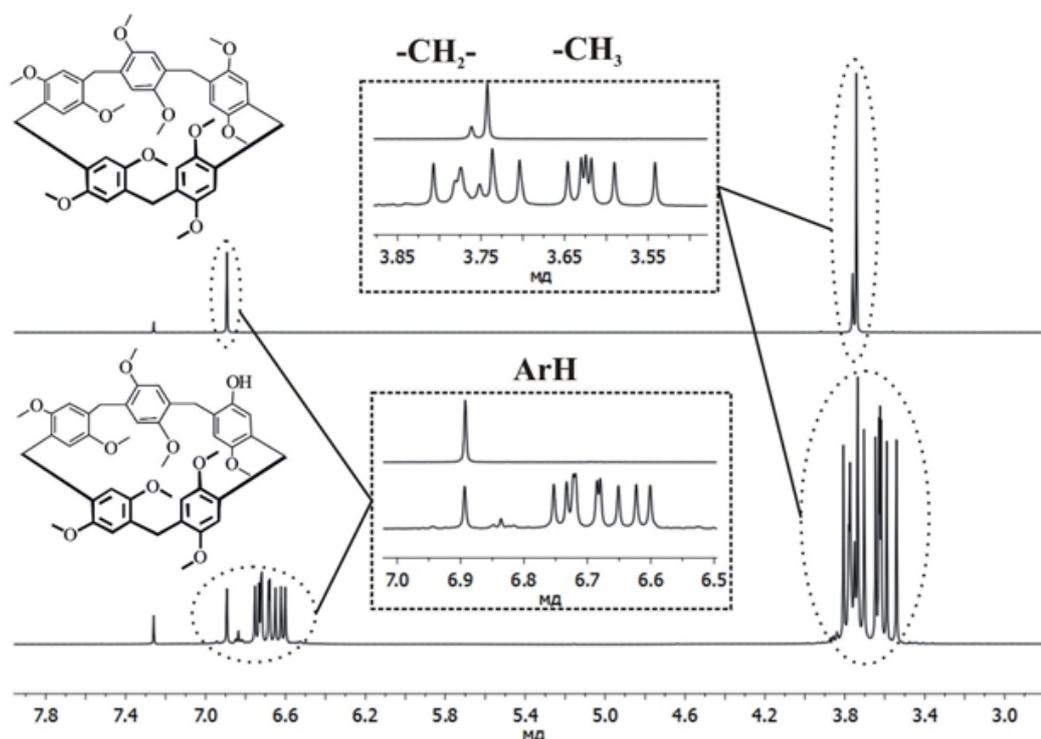
Конденсация 1,4-диметоксибензола с параформом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии кислот Льюиса ( $\text{BF}_3(\text{Et}_2\text{O})$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ) является наиболее удобным подходом в синтезе исходных макроциклов [31, 254, 255]. Выходы пергидроксилированного и перметоксилированного пиллар[5]арена по данной методике варьируются в пределах 20-70%. Повысить выход макроцикла **8** до 80% можно, проводя реакцию в  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (массовая доля кислоты не более 5%) в течение 2 часов ( $T=80^\circ\text{C}$ ) [256]. Таким образом, было решено воспроизвести литературную методику [256] при двукратном увеличении количества исходных реагентов при сохранении исходных параметров реакции. Однако это привело к понижению выхода продукта за счет увеличения количества полимеризованных продуктов. В связи с этим, было увеличено время реакции с двух до трех часов и на предварительном этапе был приготовлен раствор трифторуксусной кислоты (5%) в 1,2-дихлорэтане, в котором растворялся параформ (Схема 2.1). Лишь после этого добавлялся 1,4-диметоксибензол. Выход целевого макроцикла при масштабировании реакции достигает 85%. Пергидроксилированный пиллар[5]арен получался с выходом 98% гидролизом в присутствии десяти эквивалентов  $\text{VBr}_3$  [31]. Для получения моногидроксилированного пиллар[5]арена также была оптимизирована литературная методика [257] и выход целевого продукта увеличился до 70% (Схема 2.1).

Гидролиз даже одной  $\text{CH}_3\text{O}$ -группы сильно нарушает симметрию и это отражается на характере ЯМР  $^1\text{H}$  спектра (Рис. 2.1). Протоны  $-\text{CH}_2-$ , Ar,  $\text{CH}_3\text{O}$ -фрагментов становятся неэквивалентными, в связи с чем они представлены в спектре как группы синглетов в узкой области.



**Схема 2.1.**

Таким образом, благодаря оптимизации методик синтеза пиллар[5]аренов, появилась возможность масштабировать синтез и получать целевые макроциклы, содержащие одну и десять OH-групп с высокими выходами.



**Рис. 2.1.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **185** и **186** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

Стоит отметить, что даже для «классических» каликс[4]аренов и их тиааналогов, задача прямой одностадийной функционализации гидроксильных групп фрагментами, введение которых обеспечивало бы хорошую растворимость в воде, далека от решения. Так, растворимость тетракислот на основе «классического»

и тиакаликс[4]арена в воде невелика [56, 61, 67-69]. К сожалению, даже увеличение количества карбоксильных групп при переходе от (тия)каликс[4]аренов к декакислоте на основе пиллар[5]арена **10** не привело к существенному увеличению растворимости [71, 258].

Для повышения растворимости полученная декакислота **10** была переведена нами в натриевые и калиевые соли **187** и **188** (схема 2.2) [259]. Причем ранее предложенная в группе Янга методика с использованием в качестве растворителя деионизированной воды не позволяла выделять с высокими выходами макроциклы в солевой форме [260]. Нами был предложен альтернативный способ синтеза солей щелочных металлов на основе деказамещённого пиллар[5]арена с использованием в качестве растворителя метанола, что позволило упростить выделение целевых продуктов **187** и **188**, которые были получены с количественными выходами. Помимо натриевых и калиевых солей, были получены аммониевые соли на основе деказамещённого пиллар[5]арена **189** и **190** [261, 262]. В качестве противоионов было предложено использовать триэтиламин и трибутиламин. Соединения **189** и **190** были получены с выходами 91 и 93% соответственно.

Стоит отметить, что введение более объёмной трибутиламмониевой группы в структуру приводит к уширению сигнала протонов оксиметиленового фрагмента в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Такое уширение, согласно литературным данным, указывает на замедление вращения арильных фрагментов в синтезированном макроцикле [70, 71, 260, 263-266], поскольку для несимметричных и симметричных пиллар[n]аренов характерной стереохимической особенностью является рацемизация при вращении на  $180^\circ$  арильных фрагментов, которая реализуется для макроциклов с относительно коротким заместителем. Данный факт обычно проявляется в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  по характеру сигналов оксиметиленовых и мостиковых протонов. Если вращение замедленное/отсутствует, то, благодаря диастереотопности, оксиметиленовые протоны проявляются как АВ-квадруплет. При свободном вращении ароматических фрагментов они энантиотопны и представляют собою синглет.

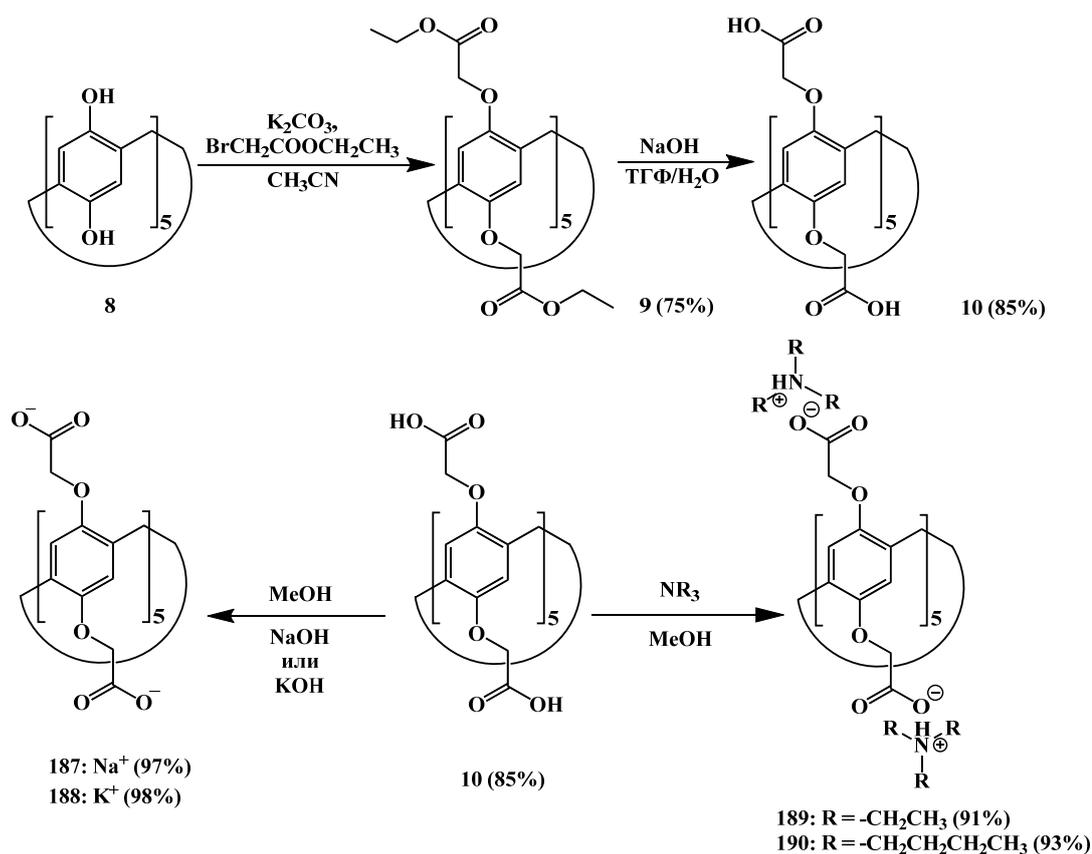


Схема 2.2.

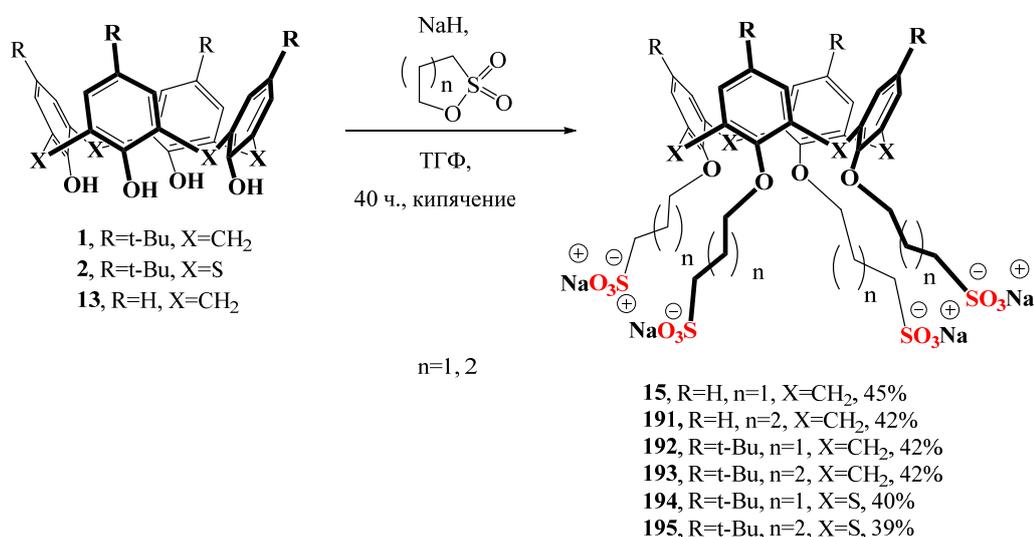
Таким образом, для всех трех типов макроциклов, содержащих карбоксильные группы, введенных в структуру макроцикла алкилированием гидроксильных групп бромэтилацетатом, характерна низкая растворимость в воде и лишь последующий перевод их в солевую форму позволил получить хорошо растворимые в воде макроциклы.

### 2.1.2. Синтез тетразамещенных производных *n*-трет-бутил(тиа)каликс[4]аренов и каликс[4]аренов, функционализированных по нижнему ободу пропокси- и бутоксисульфонатными фрагментами

В литературном обзоре были продемонстрированы возможности анионных макроциклов на платформе классического каликс[4]арена, в частности, содержащих  $-\text{SO}_3^-$  фрагменты на нижнем ободу. Однако, примеров подобных соединений для тиакаликс[4]арена представлено не было, кроме того, не было оценено влияние природы используемого катиона на стереоизомерный результат реакции как для «классического» каликс[4]арена, так и для его тиааналога.

Для реализации одностадийной функционализации и получения анионных макроциклов было проведено алкилирование классических и тиакаликс[4]аренов

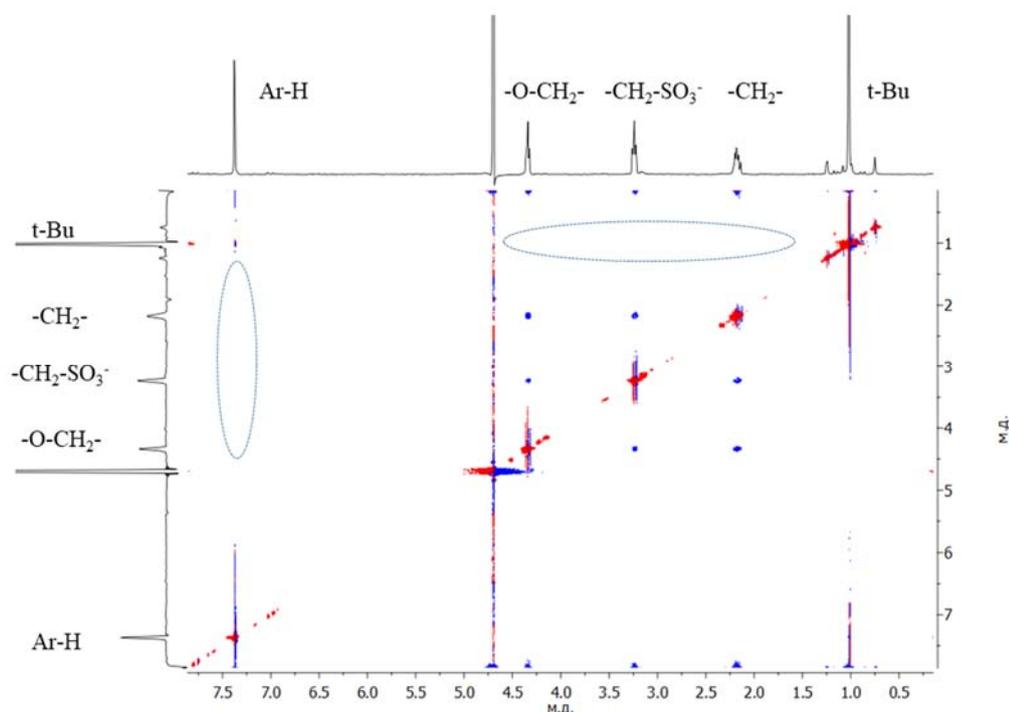
сульфонами. Для получения производных, содержащих на нижнем ободе пропоксид- и бутоксисульфонатные фрагменты соединения **1**, **2** и **13** «активировались» NaH для образования высокорекреационных фенолят-ионов в абсолютном ТГФ, а затем *in situ* вступали в реакцию с 1,3-пропансультоном при кипячении в течение 40 часов (схема 2.3) [267, 268]. Четырехкратный избыток сультона каждую фенолятную группу обеспечивал полноту протекания реакции даже в условиях «холостого» раскрытия сультона без вступления в реакции с фенолятными группами. К сожалению, получить целевые продукты с количественными выходами не удалось, поскольку данные вещества представляют собой поверхностно-активные вещества, сильно пенящиеся выделении из смеси растворителей при пониженном давлении.



### Схема 2.3.

Однако, оптимизация методики выделения макроциклов **15**, **191-195** варьированием условий реакции (уменьшение времени реакции с 48 до 40 часов) и способом их выделения (перекристаллизация из смеси ацетон/вода 4:1) увеличила выходы на 10%. Сигналы ароматических протонов в виде мультиплета при 6.79 м.д. и в виде триплета АВ системы при 6.61 м.д. с КССВ 7.2 Гц в спектре ЯМР <sup>1</sup>H свидетельствуют о нахождении макроцикла **192** в конфигурации *конус*, что согласуется с литературными данными [85]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H макроцикла **194** подтвердил полноту протекания реакции и образование тетразамещенного продукта по химическим сдвигам протонов оксиметиленовой группы (4.37 м.д.), а также протонов метиленовой группы, непосредственно связанной с сульфогруппой (3.29 м.д.). Для установления конфигурации макроцикла **194** был записан двумерный спектр ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY (Рис. 2.2). Отсутствие кросс-пиков сигналов протонов

ароматической и *трет*-бутильных групп с сигналами протонов всех метиленовых групп, однозначно указывает на сохранение стереоизомерной формы *конус*. Данный факт несколько удивителен, поскольку вследствие большего размера цикла у тиааналога электростатическое отталкивание четырех отрицательно заряженных алкилсульфонатных групп должно было приводить к получению конфигурации *1,3-альтернат*. Однако, как показал результат реакции, отталкивание стабилизировано за счет образования конформации *искаженный конус*. Такая же картина характерна для макроциклов **15**, **191-193**, **195**. Но для «классических» калекс[4]аренов **1** и **13** сохранение конфигурации *конус* является предсказуемым результатом, который был показан в группе профессора Шинкай [269-271]. При этом в ряде работе профессора Лотака показано образование тетразамещенной конфигурации *1,3-альтернат* в результате алкилирования *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена пропилюдидом в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  [272]. Применение  $\text{NaN}$  вместо  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  также приводила к образованию конфигурации *1,3-альтернат* [273]. К сожалению, в реакции с сультонном использование карбоната натрия не привело к целевым продуктам, а применение  $\text{NaN}$ , как более сильного основания, позволил получить макроциклы **15**, **191-195** исключительно в стереоизомерной форме *конус*.



**Рис. 2.2.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY макроцикла **194** ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

Структура всех синтезированных макроциклов была подтверждена физическими методами. Все полученные по реакции с сультонами макроциклы

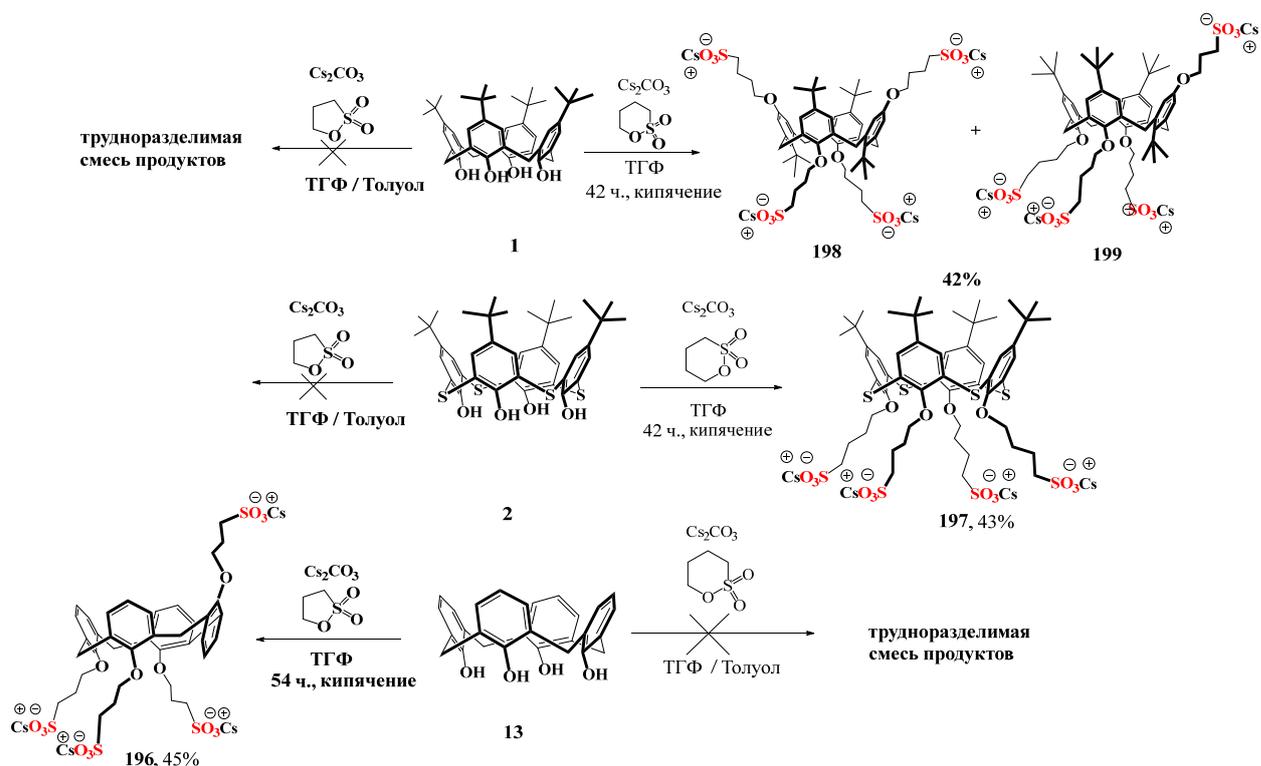
находились в стереоизомерной форме *конус*, независимо от типа макроцикла и используемых реагентов (1,3-пропан- и 1,4-бутансультоны).

### 2.1.3. Влияние природы катиона металла ( $K^+$ , $Cs^+$ ) на соотношение стереоизомерных форм тетразамещенных алкилсульфонатных производных *n*-трет-бутил(тиа)каликс[4]аренов и каликс[4]аренов

Из синтетической химии каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов хорошо известно, что условия алкилирования нижнего обода влияют на распределение стереоизомерных форм [274]. К таким условиям относятся температура, растворитель, природа используемого основания и его противоиона - катиона металла, в первую очередь, его размер. Такое влияние катиона металла на распределение стереоизомерных форм (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*) именуется «темплатным эффектом». В частности, в случае алкилирования, одними из таких условий являются растворитель, температура и концентрация, а также характер используемого основания, а именно, – размер входящего в состав основания катиона металла. Такой эффект иона металла на формирование определенной стереоизомерной формы (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*) макроцикла назвали «темплатным эффектом».

Чтобы оценить влияние природы катиона металла ( $K^+$ ,  $Cs^+$ ) на распределение стереоизомерных форм тетразамещенных макроциклических производных были проведены реакции макроциклов **1**, **2**, **13** сультонами с карбонатами калия и цезия [268]. В реакции с 1,3-пропансультоном в присутствии  $Cs_2CO_3$ , удалось выделить целевой продукт лишь для каликс[4]арена **13**, незамещенного по верхнему ободу, (Схема 2.4). Время реакции в случае использования карбоната цезия увеличилось до 54 часов. Региоселективно был получен макроцикл **196** в конфигурации *частичный конус*. Стоит отметить, что известное из литературы алкилирование «классических» каликс[4]аренов с помощью *n*-PrI приводит к смеси конфигураций (*частичный конус* и *1,3-альтернат*) [269-271]. Очевидно, что природа алкилирующего реагента оказывает влияние на соотношение стереоизомерных форм. К сожалению, ни смена растворителей (ацетон, ацетонитрил, толуол), ни варьирование времени протекания реакции, не позволили выделить продукты алкилирования 1,3-пропансультоном макроциклов **1**

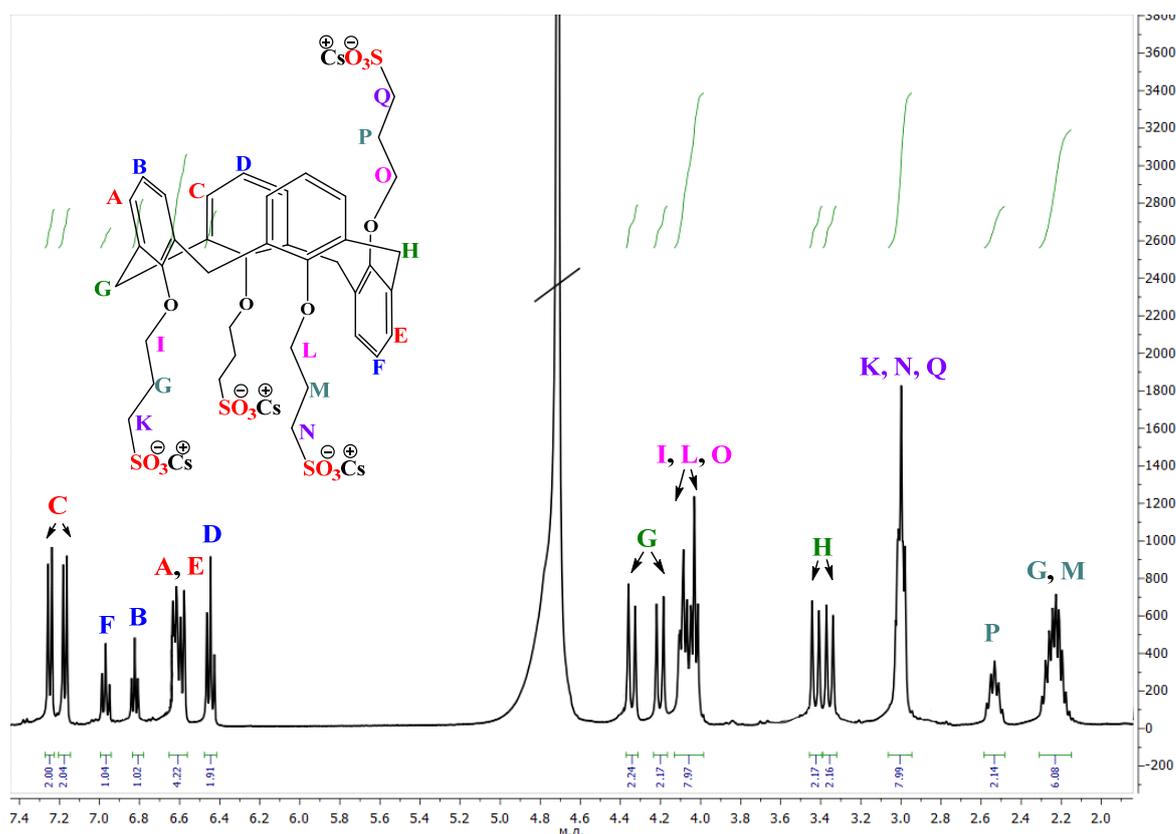
и **2** в чистом виде. Были получены трудноразделимые смеси различно замещенных продуктов *O*-функционализации.



**Схема 2.4.**

Конфигурацию макроцикла **196** как *частичный конус* подтверждает наличие в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  (Рис. 2.2) двух наборов пар дублетов мостиковых метиленовых групп  $\text{Ar-CH}_2\text{-Ar}$  в области 3-5 м.д. (АХ и АВ системы при 4.27 и 3.47 м.д. соответственно), а также трех областей ароматических протонов: АВ система в 7.3 м.д., мультиплет в диапазоне 6.71-6.9 м.д., триплет в области 6.55 м.д. с КССВ 7.5 Гц. Полное протекание реакции подтверждает наличие сигналов протонов метиленовых групп в заместителе на нижнем ободе макроцикла.

Конфигурация дополнительно была подтверждена присутствием в двумерном спектре 2D ЯМР  $^1\text{H-}^1\text{H}$  NOESY макроцикла **196** кросс-пиков между протонами метиленового мостика «Н» и арильными протонами «перевернутого» ароматического кольца «В» и «Е» (Рис. 2.4) свидетельствует об «искаженной» конфигурации *частичного конуса*. Это также подтверждается отсутствием кросс-пика между сигналами оксиметиленовых «О» и ароматических протонов «С». Очевидно, алкилсульфонатная группа с цезиевым противоионом, связанная с «перевернутым» ароматическим кольцом, находится на значительном расстоянии от макроциклической полости.

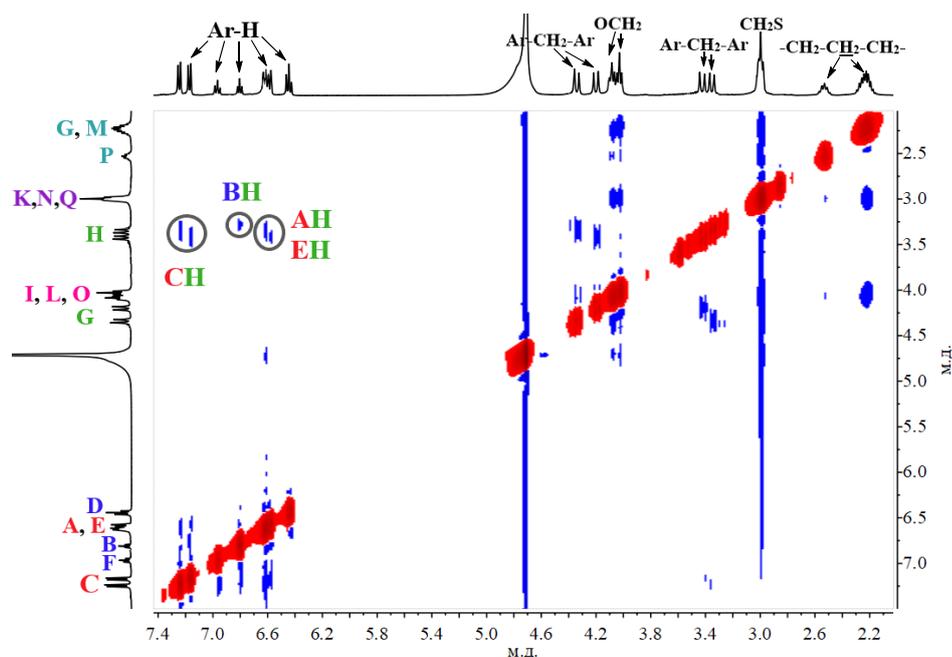


**Рис. 2.3.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  макроцикла **196** ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 400 МГц).

Иная картина наблюдалась в реакции макроциклов **1**, **2**, **13** с 1,4-бутансультоном в присутствии карбоната цезия. Продукт в случае макроцикла **13** выделить не удалось, несмотря на варьирование условий реакции (смена растворителя на более высококипящий толуол, увеличение времени реакции до 54 часов). Однако удалось выделить продукты полного алкилирования только для макроциклов **1** и **2**. Реакции также проходили в абсолютном ТГФ при кипячении в течение 42 часов (Схема 2.4).

Стереоселективно прошла реакция 1,4-бутансультона с *n*-трет-бутилтиакаликс[4]ареном **2** и с выходом 43% был выделен макроцикл **197**. И вновь тиакаликс[4]арен **2** вместо ожидаемой конфигурации *1,3-альтернат* дает продукт в стереоизомерной форме *конус*.

Основываясь на данных ЯМР  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  NOESY соединений **194** и **195**, а также сравнивая значения химических сдвигов протонов арильных, оксиметиленовых и трет-бутильных групп макроциклов **194**, **195** и **197**, можно однозначно утверждать, что макроцикл **197** находится в стереоизомерной форме *конус* (табл. 2.1). В случае макроцикла **1** была выделена смесь двух стереоизомерных форм тетразамещенных продуктов (*1,3-альтернат* и *частичный конус*) [**198+199**].



**Рис. 2.4.** Спектр ЯМР 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY макроцикла **196** ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $25^\circ\text{C}$ ).

Конфигурация макроциклов **198** и **199** была определена из одномерного спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (рис 2.5), сравнивая химические сдвиги протонов *трет*-бутильных групп и протонов метиленового мостика. Для *частичного конуса* как самого несимметричного стереоизомера в спектре должны проявляться все три неэквивалентные *трет*-бутильные группы в соотношении 2:1:1.

**Таблица 2.1.** Химические сдвиги протонов *трет*-бутильных, оксиметиленовых и арильных групп макроциклов **194**, **195** и **197**.

соединение	<i>t</i> -Bu, м.д.	O-CH <sub>2</sub> , м.д.	Ar-H, м.д.
макроцикл <b>194</b>	1.06	4.38	7.41
макроцикл <b>195</b>	1.07	4.24	7.14
макроцикл <b>197</b>	1.06	4.22	7.39

Однако для макроцикла **199** наблюдается лишь два синглета с соотношением интегральных интенсивностей 3:1 при 0.97 и 0.69 м.д. соответственно. Такое становится возможным вследствие экранирования одного *трет*-бутильного фрагмента отрицательно заряженными группами, приводящее к сдвигу сигнала в более сильные поля на 0.28 м.д. Определить конфигурацию макроцикла **198** по сигналам протонов *t*-Bu групп достаточно сложно, поскольку и *конус*, и 1,3-альтернат являются симметричными конфигурациями и в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  эти протоны проявляются в виде единственного синглета в сильных полях. Чаше

их различают по химсдвигам протонов оксиметиленовых групп, поскольку в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* они находятся в зоне экранирования ароматических колец, в отличие от *конуса*, в связи с чем они оказываются смещенными в область сильных полей и проявляются при 3.90 м.д.

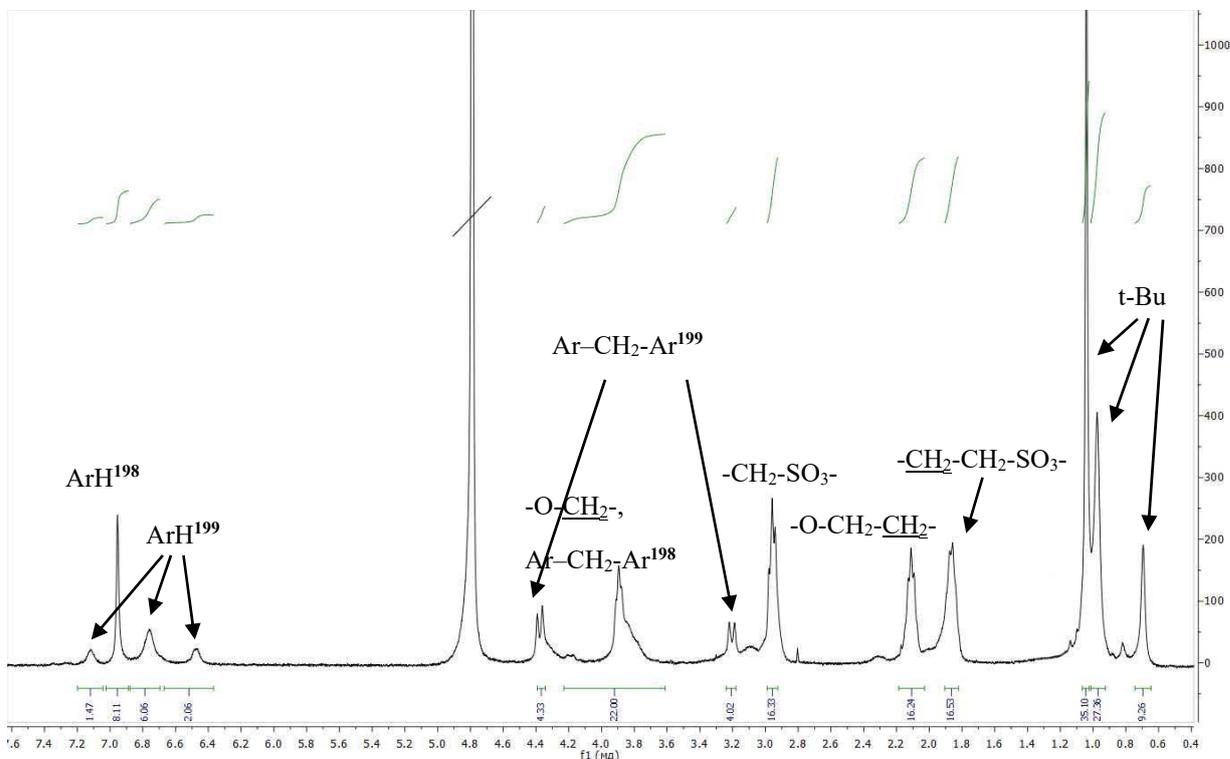


Рис. 2.5. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H смеси соединений [198+199] (D<sub>2</sub>O, 25°C).

Однако в нашем случае сигналы оксиметиленовых протонов двух макроциклов **198** и **199** накладываются друг на друга и однозначно приписать конфигурацию сложно. Стоит отметить, что *трет*-бутильные протоны стереоизомера *1,3-альтернат* расположены в зоне деэкранирования не только ароматического кольца, с которым связаны ковалентной связью, но и двух соседних бензольных колец. По этой причине синглет протонов *трет*-бутильных групп *1,3-альтерната* должен проявляться в более слабых полях по сравнению с сигналом *трет*-бутильных протонов стереоизомера *конус*. Действительно, химсдвиги протонов *трет*-бутильных групп макроцикла **198** находятся в более слабых полях (1.04 м.д.), чем химические сдвиги протонов *трет*-бутильных групп макроцикла **199** (0.69 и 1.04 м.д.), Таким образом, структуры соединений **198** и **199** можно однозначно отнести к стереоизомерам *1,3-альтернат* и *частичный конус* соответственно. Исходя из соотношения интегральных интенсивностей сигналов, можно сделать вывод, что в полученной смеси стереоизомеры **198** и **199** находятся в

соотношении 1:1, что согласуется с литературными данными [269, 270]. К сожалению, алкилированием макроциклов **1**, **2**, **13** сульфонами в присутствии карбоната калия при кипячении в ТГФ и других растворителях (ацетон, ацетонитрил, толуол) не удалось выделить целевые продукты.

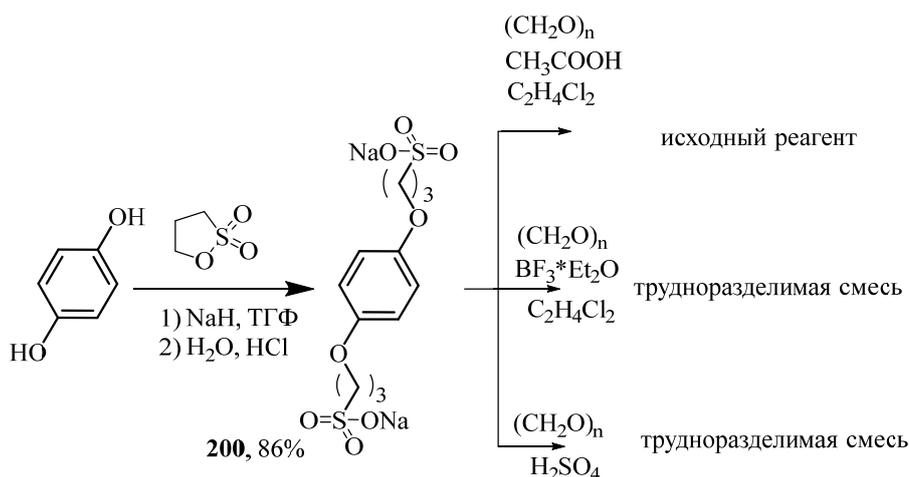
Таким образом, были синтезированы новые тетразамещённые по нижнему ободу алкилсульфонатными фрагментами производные каликс[4]арена и *n*-трет-бутил(тиа)каликс[4]арена в стереоизомерных формах *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Обнаружена конфигурационная стереоселективность функционализации (тиа)каликс[4]аренов пропан- и бутансульфонами, которая определяется природой катиона ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ), силой основания ( $\text{H}^-$  и  $\text{CO}_3^{2-}$ ), размером цикла реагента (пятичленный 1,3-пропан- и шестичленный 1,4-бутансульфон) и особенностями строения макроциклической платформы (классический каликс[4]арен и тиакаликс[4]арен).

Полученные макроциклы в Главе 5 будут использоваться как строительные блоки в синтезе полифункциональных частиц – интерполиэлектролитных ассоциатов.

#### **2.1.4. Синтез производных пиллар[5]аренов, содержащих пропокси- и бутоксисульфонатные фрагменты**

Попытка прямого одностадийного введения алкилсульфонатного фрагмента, используя 1,3-пропан- и 1,4-бутансульфоны в макроцикл **8** по свободным гидроксильным группам в условиях, реализуемых для производных (тиа)каликс[4]аренов в присутствии  $\text{NaN}$ , также не позволила получить целевой продукт. Как и в реакциях с (тиа)каликс[4]аренами, были использованы различные растворители (ТГФ, ацетон, ацетонитрил), варьировалось время протекания реакции (до 72 часов). Однако во всех случаях была получена трудноразделимая смесь осмоленного продукта.

В связи с этим, как альтернатива, был осуществлен другой подход: предварительное получение мономера на основе гидрохинона с последующей его циклизацией. Для этой цели было проведено алкилирование гидрохинона 1,3-пропансульфоном по литературной методике [85]. В результате был получен продукт **200** с выходом 86% (Схема 2.5).



### Схема 2.5.

Дальнейшей целью стал подбор условий реакции для получения пиллар[5]арена, декафункционализированного пропоксисульфонатными фрагментами. Основным способом получения макроциклического продукта является проведение реакции конденсации исходного мономера с параформальдегидом в присутствии катализатора. Первоначально для проведения реакции в качестве катализатора был выбран эфират трехфтористого бора. Однако в результате был получен продукт осмоления без образования целевого продукта. Варьирование времени и температуры реакции так же не привело к образованию целевого продукта. Затем в качестве катализатора была использована трифторуксусная кислота. Однако в результате было выделено исходное соединение. Увеличение времени и температуры реакции так же не повлияло на ход протекания реакции. Использование в качестве растворителя дихлорбензола также не привело к образованию целевого соединения (схема 2.5). Далее была предпринята попытка циклизации в условиях гетерофазного синтеза. В качестве катализатора была выбрана серная кислота. При нагревании мономера в течение 3-х часов было получено нерастворимое соединение, оказавшееся продуктом осмоления. В связи с чем было принято решение уменьшить время протекания реакции. Как оказалось, уменьшение времени протекания также реакции не позволила получить целевой продукт (Схема 2.5). По-видимому, сильная конформационная подвижность гидрохиноновых фрагментов за счет отсутствия циклической водородной связи в пиллар[5]арене, которая присутствует в тиакаликс[4]аренах, не позволила выделить продукты алкилирования сульфонами в чистом виде.

Таким образом, синтезирована серия соединений, содержащих ионные фрагменты (сульфо-, карбоксильные и аммонийные) на трех макроциклических платформах (каликс[4]арен, тикаликс[4]арен и пиллар[5]арен). Показано, что стереоселективность реакции классических и тиакаликсаренов в реакциях алкилирования с сульфонами определяется силой основания и природой катиона щелочного металла. При этом, сильная конформационная подвижность гидрохиноновых фрагментов за счет отсутствия циклической водородной связи в пиллар[5]арене, которая присутствует в (тия)каликс[4]аренах, не позволила выделить целевые продукты алкилирования сульфонами в чистом виде.

## **2.2. Синтез полифункциональных производных тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена**

Как было показано в предыдущем Разделе 2.1 алкилирование гидроксильных групп макроциклов позволяет вводить сложноэфирные фрагменты, прекурсоры в синтезе полифункциональных структур, растворимых в воде. Введение в структуру макроцикла амидных –NH–CO– фрагментов дает возможность реализации различных типов межмолекулярных взаимодействий, причем функциональные группы при амидном фрагменте управляют взаимодействием с разными по природе субстратами.

Прямой аминолиз сложноэфирных групп позволяет в одну стадию получать амиды декаислот, однако недостатком этого подхода является тот факт, что с хорошим выходом могут быть получены амиды только на основе первичных аминов. Тем не менее, данный подход был применен для получения макроциклов, содержащих терминальные третичные аминогруппы.

Более универсальным, но многостадийным, является второй подход, который заключается в предварительном гидролизе сложноэфирной группы, с последующим получением *in situ* ацилхлорида и его реакцией с соответствующим амином.

И, если к настоящему времени по химии (тия)каликс[4]аренов накоплен обширный по объему материал для сравнительного анализа преимуществ и недостатков в синтетическом и прикладном аспекте по сравнению с предыдущими поколениями макроциклов, то к моменту начала наших работ с пиллар[5]ареном,

химия этого поколения макроциклов только зарождалась. Так, примеров аминолита на платформе пиллар[5]аренов представлено не было, в то время как введение амидных фрагментов в структуру макроцикла повышает растворимость, селективность и эффективность взаимодействия с биополимерами и биологически значимыми молекулами, влияет на процессы самоассоциации.

В связи с этим, несомненный интерес в синтетическом плане представляет переход от каликс[4]арена к пиллар[5]арену на примере подходов к синтезу водорастворимых макроциклов, которые, в первую очередь, обусловлены увеличением числа гидроксильных групп для модификации, отсутствием циклической водородной связи, большим размером макроциклической платформы.

### **2.2.1. Синтез полиаминов на платформе тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов**

Литературные данные, представленные в Главе 1, показали, что комплексообразующие свойства, сродство к биополимерам, способность к самосборке в различные архитектуры в значительной степени зависят от расположения рецепторных фрагментов относительно макроциклической платформы. Поэтому несомненным преимуществом тиакаликс[4]аренов, среди других поколений макроциклов, является возможность селективного получения нескольких стереоизомерных форм (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*) с высокими выходами.

Прямым аминолитом сложноэфирных групп макроциклов **5-7** разветвленным амином (трис(2-аминоэтил)амином, TREN) был получен ряд водорастворимых макроциклических производных, содержащих одновременно первичные и третичные аминогруппы, причем структура конечного продукта зависела от исходной конфигурации макроцикла (Схема 2.6) [275]. Стоит отметить, что, используя подход прямого аминолита удалось получить целевые макроциклы с хорошими выходами, в отличие от ранее применяемых в литературе для синтеза амидных производных активных хлорангидридов карбоновых кислот либо самих кислот с активирующими агентами, такими как 1,3-дициклогексилкарбодимид, карбонилдиимидазол и т.п. [276, 277]. При этом прямой аминолит был использован ранее, однако до наших работ представлен только для диаминопроизводных и было

показано, что результат реакции определяет конфигурация исходного макроцикла, число метиленовых звеньев между терминальными аминогруппами и концентрация самого амина [278-281].

Ввиду низкой растворимости исходных макроциклов в полярных протонных растворителях, благоприятных для протекания реакций аминолита, целевые макроциклы удалось получить лишь при использовании смеси растворителей (толуол/метанол) (1:1, 3:1), 20-кратном избытке трис(2-аминоэтил)амина и кипячении не менее 72 часов. Реакция при комнатной температуре (20°C) также приводит к получению целевых продуктов, но при этом увеличивается время реакции (120 часов). Кроме того, большой избыток амина (1:100) приводит к трудноразделимой смеси продуктов.

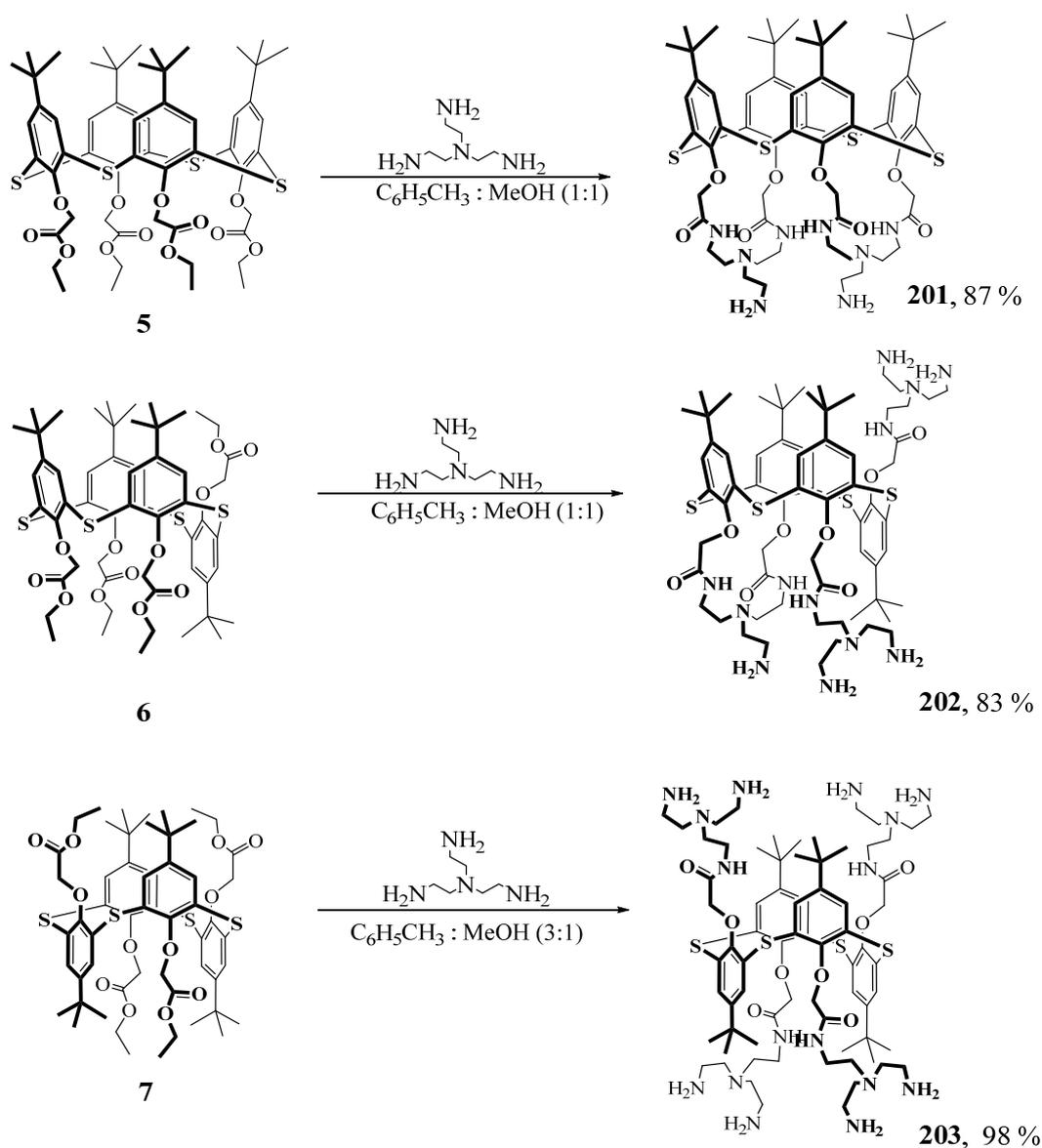


Схема 2.6.

Мы ожидали, что реакция с трис(2-аминоэтил)амином приведет к получению полиаминопроизводных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, в которых каждый заместитель в нижнем ободе макроцикла будет содержать две терминальные аминогруппы и третичный атом азота, что приведет к получению хорошо растворимых в воде макроциклов для применения их в биомедицинских приложениях. Однако, пространственная сближенность двух сложноэфирных групп в стереоизомерных формах *конус* и *частичный конус* при взаимодействии с трис(2-аминоэтил)амином привела к образованию дополнительных циклов в структуре продуктов, что в целом, нехарактерно для данного амина [281] и, по-видимому, обусловлено комплементарностью центров двух реагирующих молекул (амино- и сложноэфирных групп). В случае конфигурации *1,3-альтернат* циклических продуктов реакции зафиксировано не было; макроцикл **203** содержит 8 терминальных аминогрупп.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналы ароматических протонов всех трех стереоизомерных форм проявлялись по-разному. В макроцикле **201** они представлены в виде двух дублетов АВ-спиновой системы ( $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Гц, 7.32 м.д. и 7.40 м.д.), в симметричной молекуле *1,3-альтерната* – в виде синглета при 7.53 м.д. Для макроцикла в стереоизомерной форме *частичный конус* область ароматических протонов находится в диапазоне 7.01-7.76 м.д. и представляет собой шесть дублетов АВ и АХ-систем. Масс-спектры этих соединений в дополнение к данным ЯМР спектроскопии подтвердили образование макроциклов со структурой, предложенной на схеме 2.6.

Как видно, два стереоизомера *конус* и *1,3-альтернат* дали два кардинально отличающихся по структуре продукта реакции. Полиамин был получен только в случае *1,3-альтерната*. Поэтому следующим шагом стал аминолиз линейными аминами (*N*-(3-аминопропил)пропан-1,3-диамином, *N*-(2-аминоэтил)-*N'*-[2-[(2-аминоэтил)амино]этил]-1,2-этандиамином и *N,N'*-бис[2-(2-аминоэтиламино)этил]этан-1,2-диамином) (Схема 2.7) [282]. К сожалению, удалось выделить только продукты реакции тетраэфиров **5** и **7** с *N*-(3-аминопропил)пропан-1,3-диамином. Аминолиз тетраэфиров с аминами большей длины и числом атомов азота всегда приводил к трудноразделимым продуктам реакции, несмотря на выбор

различных растворителей, время реакции и соотношение исходных реагентов (1:20 и 1:100).

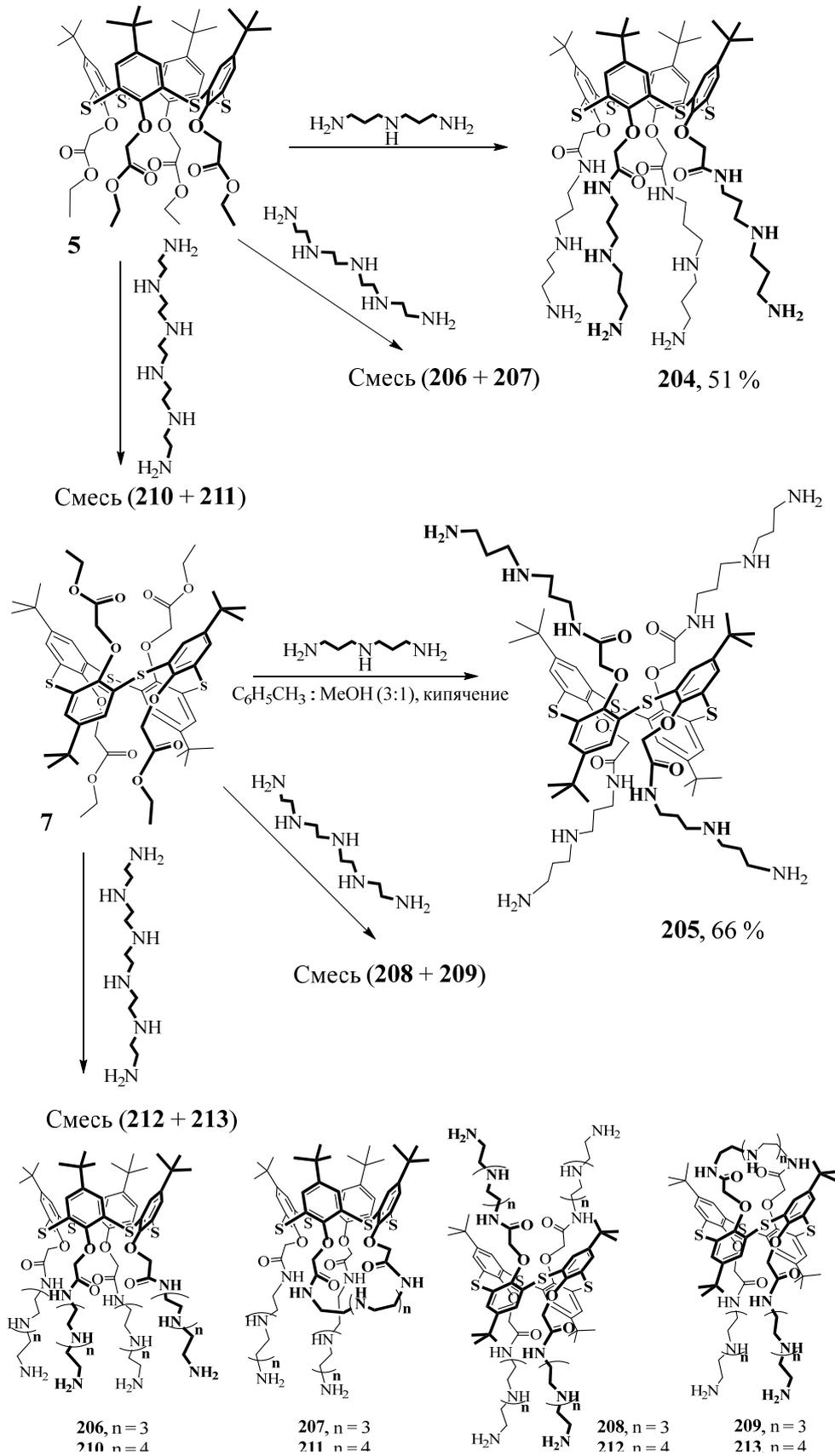
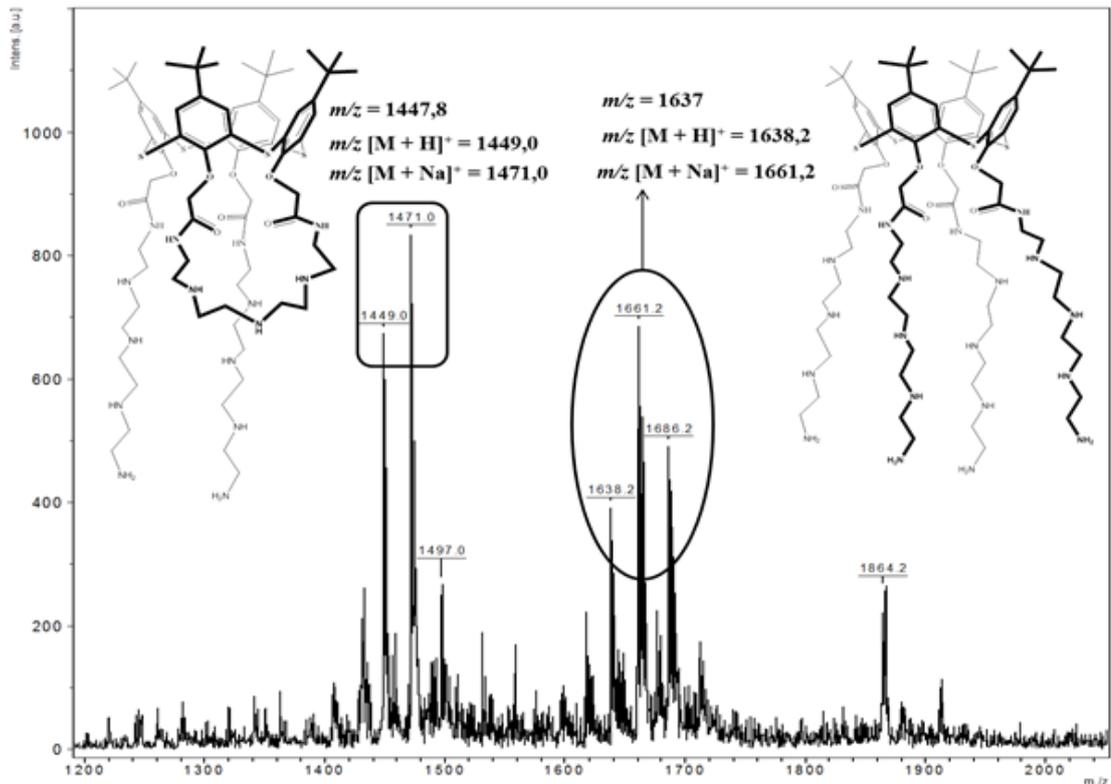


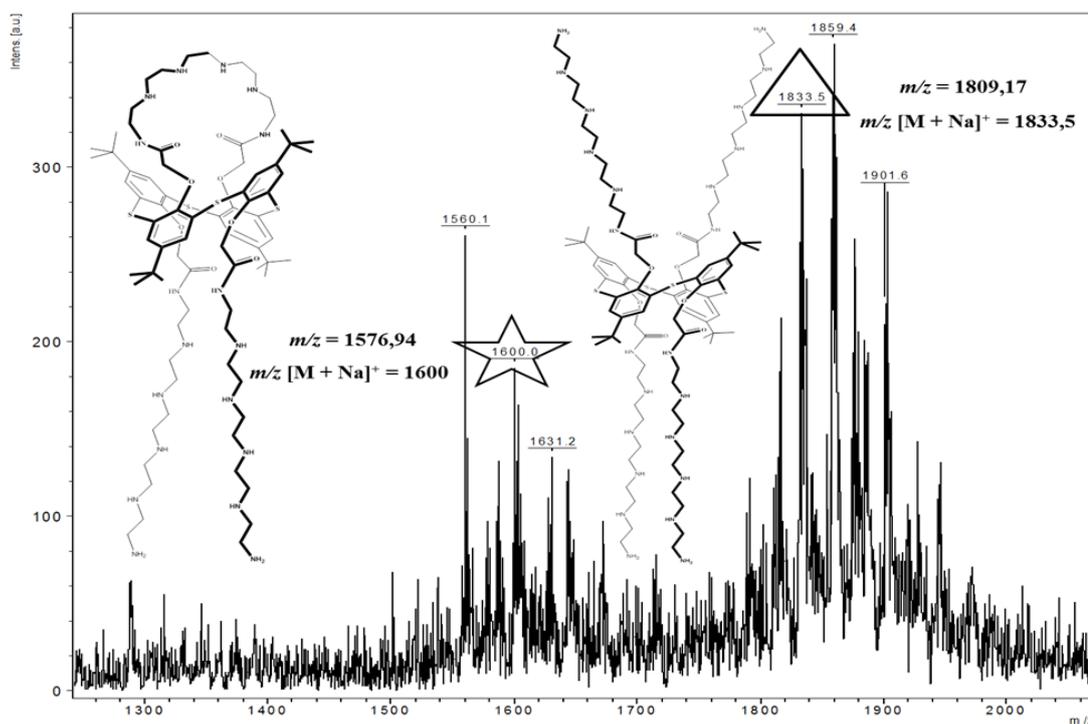
Схема 2.7.

Смеси были охарактеризованы масс-спектрометрией МАЛДИ и по массе молекулярных ионов были предложены возможные структуры продуктов реакции (Рис. 2.6 и 2.7). Были обнаружены пики молекулярных ионов макроциклов: **206** ( $m/z$   $[M+H]^+=1638.2$ ;  $[M+Na]^+=1661.2$ ), **208** ( $m/z$   $[M+Na]^+=1660.6$ ), **210** ( $m/z$   $[M+Na]^+=1833.4$ ) и **212** ( $m/z$   $[M+Na]^+=1833.5$ ), наряду с пиками молекулярных ионов возможных амидокраун-макроциклов **207** ( $m/z$   $[M+H]^+=1449.0$ ;  $[M+Na]^+=1471.0$ ), **209** ( $m/z$   $[M+Na]^+=1471.4$ ), **211** ( $m/z$   $[M+Na]^+=1601.1$ ) и **213** ( $m/z$   $[M+Na]^+=1600.0$ ) соответственно, содержащие  $NH_2$ -группы и циклический фрагмент (Рис. 2.6 и 2.7).



**Рис. 2.6.** МАЛДИ масс-спектр продуктов [206+207] (матрица *n*-нитроанилин).

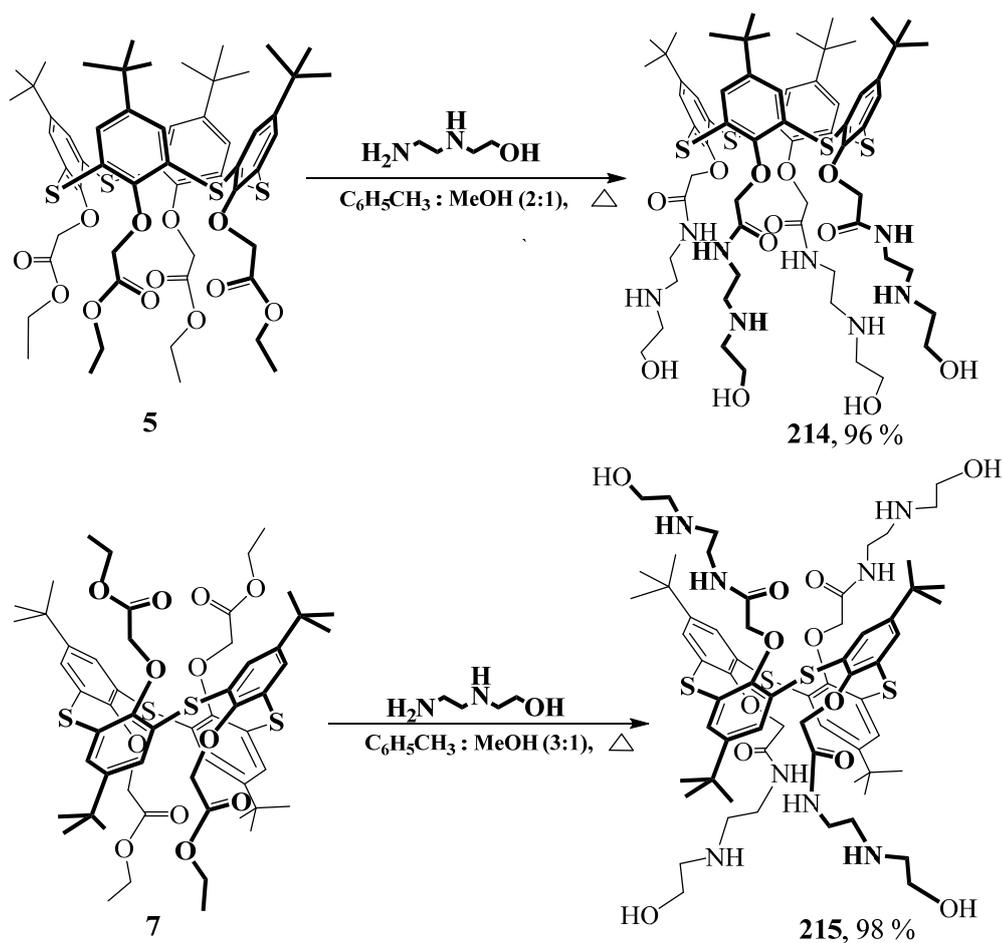
Интересно, что образование аминокраун циклов в литературе обнаружено только для ди- и олигоаминов. Образование циклических продуктов с более длинными мостиками, нехарактерно для данных реакций. Этот факт может быть обусловлен конкуренцией между молекулами растворителя и реакционными центрами в макроцикле [277, 283].



**Рис. 2.7.** МАЛДИ масс-спектр продуктов [212+213] (матрица *n*-нитроанилин).

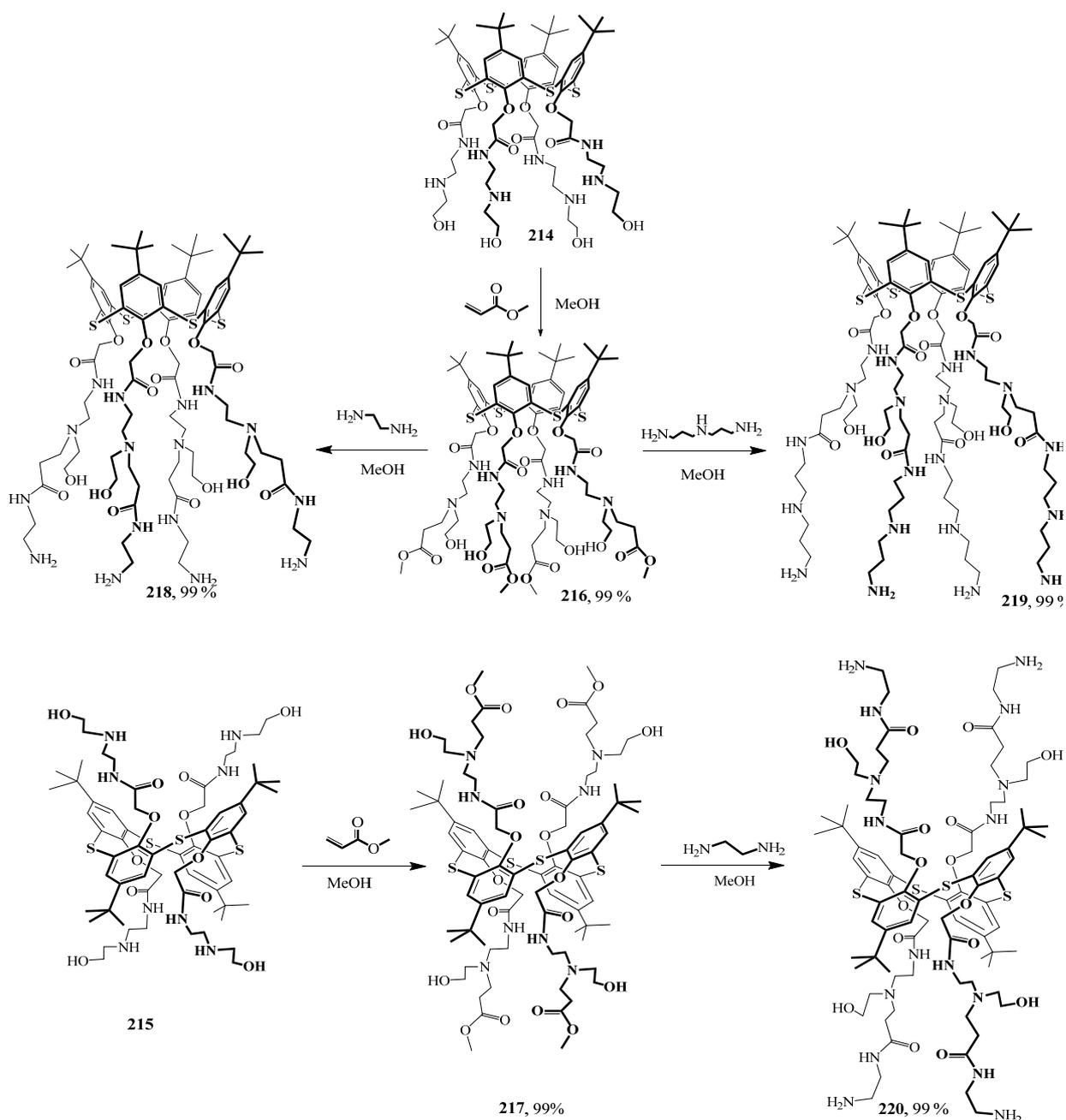
Наличие в структуре амина ОН-групп позволяет реализовать дополнительные Н-связи к тем, что формируют аминогруппы. В связи с этим, представляло интерес провести аминолиз тетраэфиров аминоспиртом (*N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамином) (Схема 2.8) [284]. Аналогично ранее проведенным исследованиям и найденным условиям аминолиза тетраэфиров, было решено проводить реакции в смеси толуола и метанола, причем соотношение растворителей варьировалось, в зависимости от растворимости исходных макроциклов. Учитывая, что *1,3-альтернат* растворим в полярных протонных растворителях хуже макроцикла в конфигурации *конус*, то оптимальными оказались соотношения 2:1 и 3:1 (толуол/метанол). Практически с количественными выходами были получены макроциклы, содержащие по четыре терминальные гидроксильные и вторичные аминогруппы.

Введение полученных соединений **214** и **215** в реакцию Михаэля с метилакрилатом привело к синтезу макроциклов, содержащих четыре сложноэфирных фрагмента, которые были подвергнуты аминолизу этилендиамином и бис(3-аминопропил)-амином, что привело к получению разветвлённых полиаминосоединений с выходами близкими к количественным (Схема 2.9) [285].



**Схема 2.8.**

Важно отметить уникальность синтезированных макроциклов **216** и **217**, которые содержат одновременно три функционально важные в синтетическом плане группы: гидроксильные и аминогруппы, а также сложноэфирные фрагменты, которые являются платформой для создания трёхмерных архитектур с несколькими центрами связывания и различным расположением относительно макроциклической платформы, благодаря селективным превращениям: алкилированию амино и гидроксигрупп и ацилированию сложноэфирных групп. Возможность существования различных стереоизомерных форм платформы триакаликс[4]арена добавляет дополнительные возможности к уникальным свойствам этого класса макроциклов в качестве супрамолекулярных строительных блоков.



### Схема 2.9.

Успешность протекания аминолита подтверждает отсутствие в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР макроциклов **218-220** синглета протонов метоксигруппы (около 3.60 м.д.) и проявление синглета амидных протонов (около 8.00 м.д.). При этом фрагменты спектра в области от 2.00 до 3.50 м.д. очень похожи, что осложняет расшифровку и приписание сигналов соответствующим протонам (Рис.2.8). Кроме того, из одномерных спектров ЯМР  $^1\text{H}$  крайне сложно получить информацию о возможном образовании циклических структур, которые могут получаться при в аминолите диаминами [279, 281].

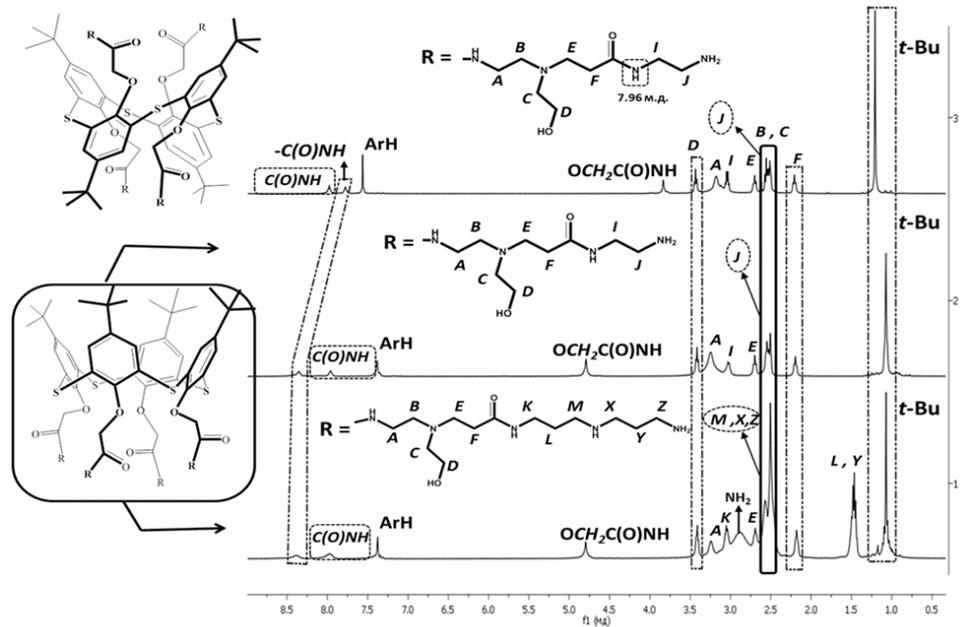


Рис. 2.8. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **218-220** (ДМСО- $d_6$ , 25°C).

Для установления структуры образовавшихся продуктов были использованы данные двумерной ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC спектроскопии, кросс-пики которых приписаны соответствующим метиленовым группам, и масс-спектрометрии МАЛДИ, соответствующие пики молекулярных ионов которых соответствуют приписываемым структурам (макроцикл **218**:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1753.6$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1775.5$ , макроцикл **219**:  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 2059.2$  и макроцикл **220**:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1753.5$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1776.5$ ) (Рис. 2.9).

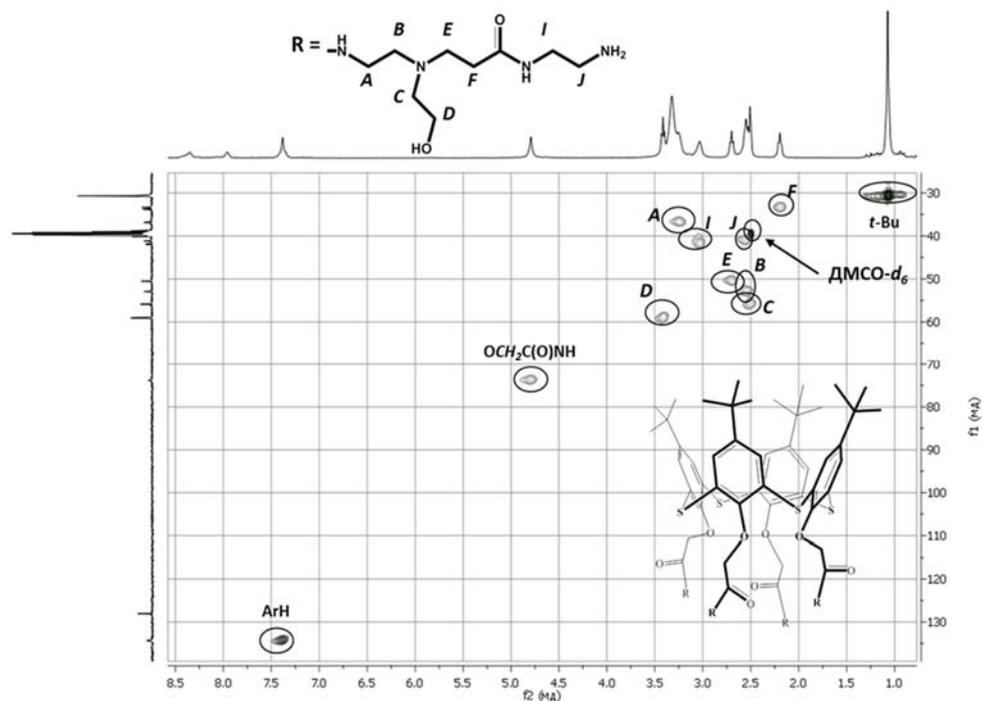


Рис. 2.9. Двумерный спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC соединения **218** (ДМСО- $d_6$ , 25°C).

С целью повышения растворимости и увеличения плотности заряда в структуре макроцикла для создания эффективных синтетических рецепторов на молекулы ДНК была попытка ввести в макроциклическую структуру гуанидиниевые фрагменты, но целевые продукты в чистом виде выделить не удалось (Схема 2.10). Такой результат скорее всего связан со стерическими затруднениями, препятствующими к взаимодействию вторичных аминогрупп с объемными гуанидирующими фрагментами. Аналогично гидролиз сложноэфирных групп макроциклов **214** и **216** привел к трудно разделяемым смесям продуктов.

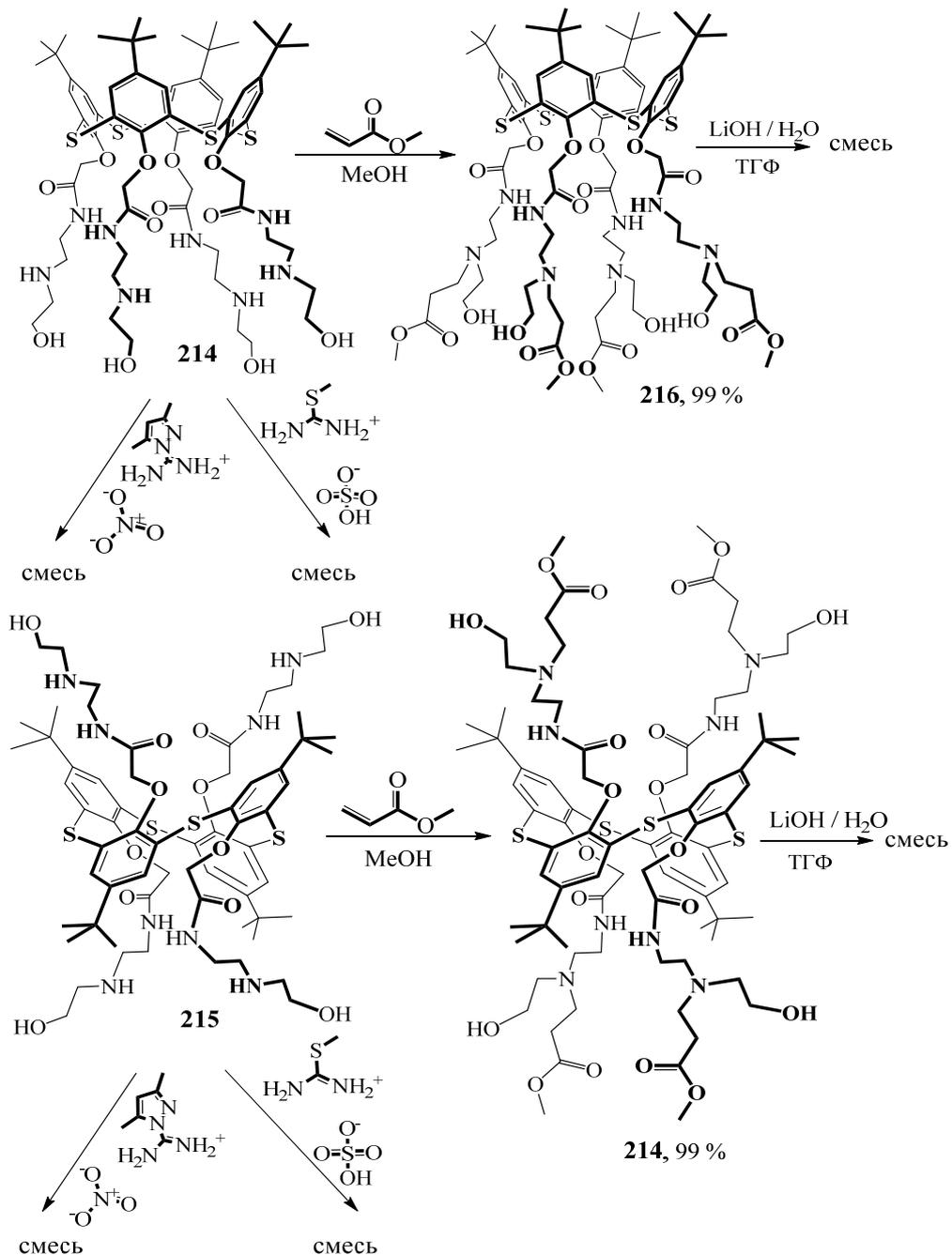


Схема 2.10.

На примере взаимодействия диаминов с тиакаликс[4]аренами отчетливо прослеживается влияние пространственного расположения реакционных центров, в данном случае, сложноэфирных, и их близость к макроциклической платформе на возможность протекания аминолита и тип образуемого продукта. Так, в группе И.И. Стойкова было показано, что прямой аминолит сложноэфирных групп макроцикла **5** в конфигурации *конус* 1,2-диаминоэтаном и *N*-(3-аминопропил)пропан-1,3-диамином не дает целевых продуктов, в то время как стереоизомерная форма *1,3-альтернат* участвует в аминолите с бис(2-аминоэтил)амином и приводит к образованию тетразамещенного продукта [277]. Взаимодействие **216** (*конус*) с 1,2-диаминоэтаном и *N*-(3-аминопропил)пропан-1,3-диамином, также как и реакция стереоизомера *1,3-альтернат* **217** с этилендиамином, приводит к образованию тетразамещенных макроциклов с выходами близкими к количественным. Подобная функционализация макроциклической платформы, приводящая к макроциклам **216** и **217**, делает их перспективными строительными блоками для получения полифункциональных архитектур, сочетающих разнообразную пространственную ориентацию и склонность к многоточечному взаимодействию.

Итак, полученные результаты прямого аминолита сложноэфирных групп *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена показали, что использование разветвленного олигоамина TREN дает целевой продукт с максимальным количеством NH<sub>2</sub>-групп только в случае стереоизомерной формы *1,3-альтернат*. При этом подход, основанный на аминолите сложноэфирных групп, показал свою универсальность как на примере прямого аминолита тетраэфиров *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, так и на примере последовательно функционализированных разветвленных макроциклических структур: путем введения в структуру макроцикла фрагмента метилакрилата по реакции Михаэлиса и последующего аминолита сложноэфирных групп ди- и линейными триаминами. Таким образом, на основе тетраэфиров *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена показаны возможности аминолита, приводящие к получению разветвленных полиаминных структур.

### **2.2.2. Синтез моно- и декафункционализированных пиллар[5]аренов, содержащих амидные фрагменты.**

Описанные в предыдущем разделе полифункциональные структуры можно получать не только за счет удлинения заместителей путем функционализации каждой последующей введенной в заместитель группы, но и за счет увеличения

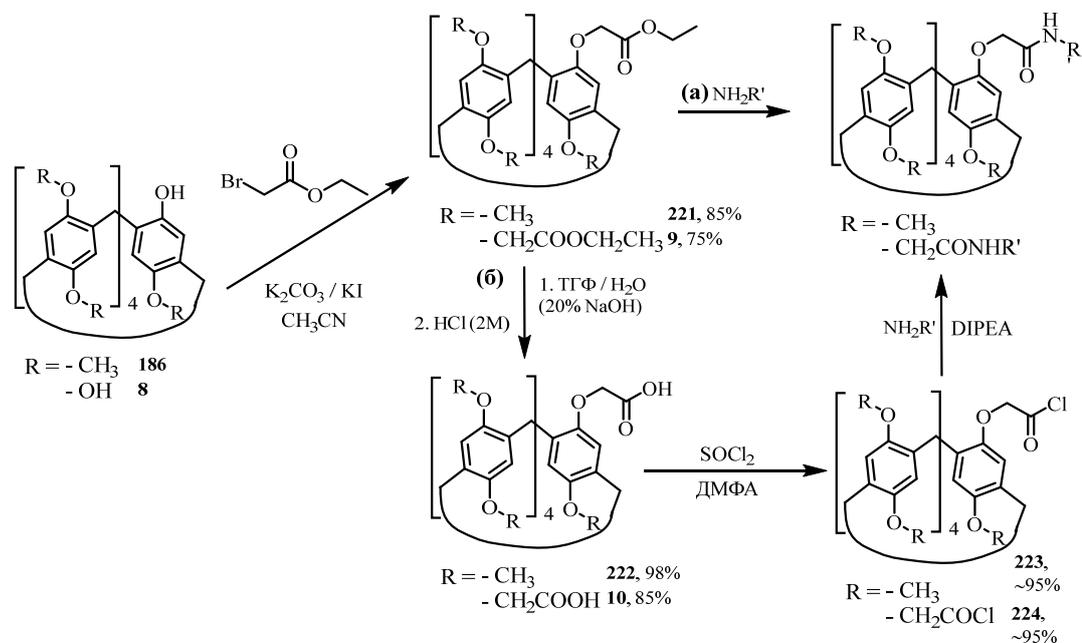
числа мономерных звеньев в макроциклической платформе и увеличения числа сайтов для модификации. Синтезированные в 2008 году пиллар[5]арены, несмотря на схожесть в структуре мономерных звеньев с каликсаренами, связаны метиленовыми мостиками не в мета-, а в параположениях, что привело к кардинальной смене формы молекулы (трубка вместо чаши), и как следствие к уникальным свойствам:

- возможность одновременного введения десяти одинаковых заместителей по обе стороны макроциклической платформы;

- способность связывать молекулы-«гостей» протяженной формы посредством макроциклической полости с образованием псевдоротаганов;

- за счет селективной функционализации с получением монозамещенных пиллар[5]аренов открывается возможность формирования различных типов наноструктур: псевдоротаганов, супрамолекулярных полимеров, комплексов самовключения и т.п.

Ранее было отмечено, что до наших работ реакции аминолита сложных эфиров на примере пиллар[5]аренов исследованы не были. На примере моно- и декаэфиров пиллар[5]аренов нами были рассмотрены оба подхода аминолита (Схема 2.11) [253].

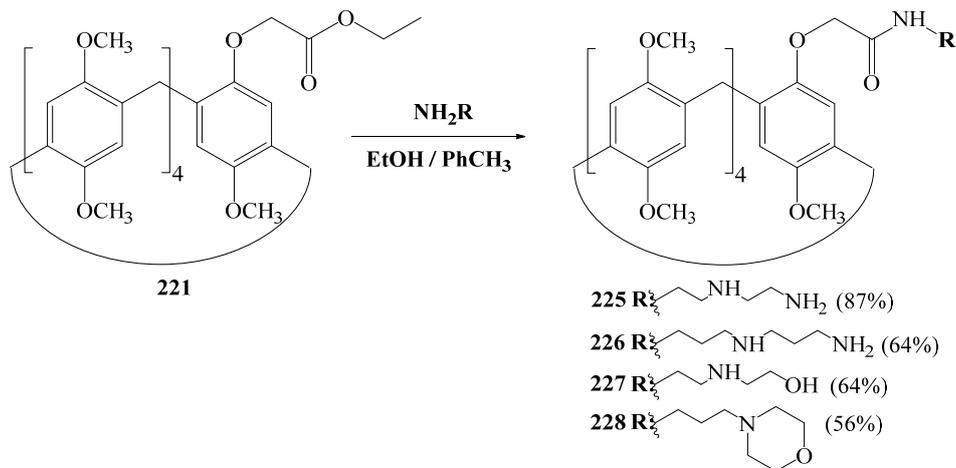


**Схема 2.11.**

Соответственно на первом этапе стояла задача получения моно- и декаэфиров и продуктов их гидролиза [71, 258]. Несмотря на то, что недостатком прямого

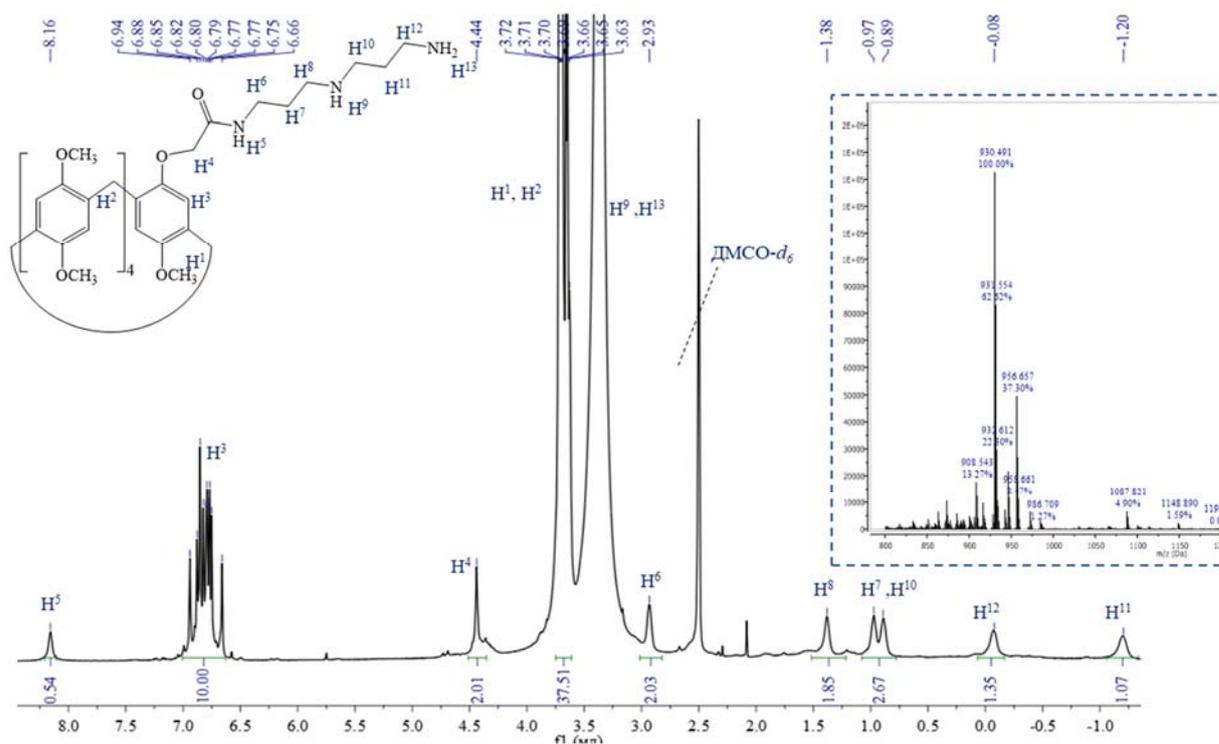
аминолиза сложноэфирных групп (первый подход) является использование преимущественно первичных аминов, данный подход был применен для получения макроциклов, содержащих различные по природе группы (-ОН, СООН, ароматические и циклические, первичные и третичные аминогруппы).

Далее аминолизом макроцикла **221** соответствующими аминами в инертной атмосфере аргона в запаянной ампуле в течение 48 часов в смеси растворителей этанол/толуол (1:1) при нагревании (схема 2.12) были получены макроциклы **225-228** [286, 287].



### Схема 2.12.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **226** в области  $\delta$  -1.20 – (-0.08) м.д. наблюдаются сигналы триметиленовых протонов между аминогруппами в виде уширенных мультиплетов. Далее, в области  $\delta$  0.89-2.93 м.д. выявлены уширенные мультиплеты пропиленовых протонов между амино- и амидной группами (Рис 2.10). Протоны метиленовых мостиков и метоксильных групп пиллар[5]арена **226** представлены в виде уширенных синглетов при  $\delta$  3.63-3.72 м.д. Метиленовые протоны при атоме углерода, связанном с карбонильной группой, резонируют при  $\delta$  4.44 м.д. Набор сигналов в области  $\delta$  6.66-6.94 м.д. обусловлен резонированием ароматических протонов макроцикла. Сигнал при 8.16 м.д. соответствует протону амидного фрагмента. МАЛДИ масс-спектр соединения **226**, также подтверждает структуру синтезированного макроцикла (вычислено:  $[\text{M}]^+=907.46$ , найдено:  $[\text{M}+\text{Na}]^+=930.49$ ).

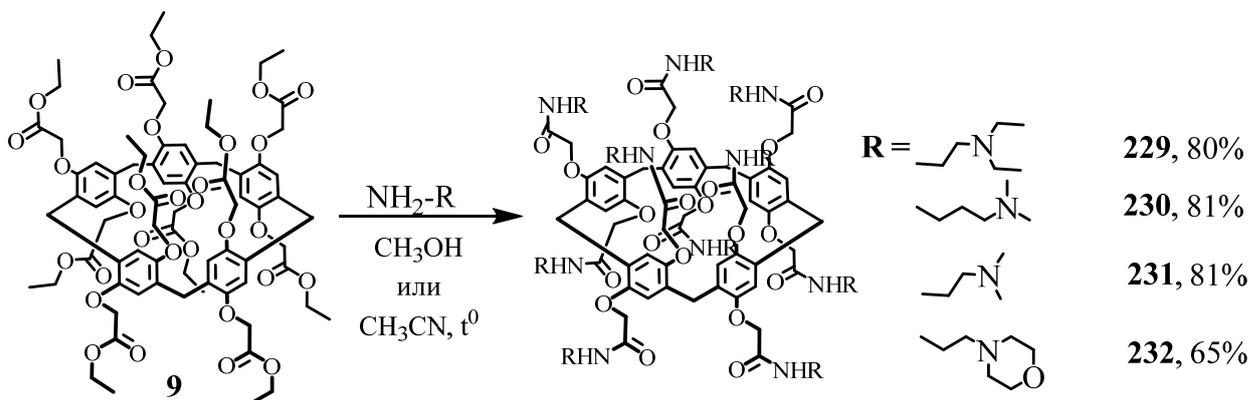


**Рис. 2.10.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **226** ( $\text{DMSO-}d_6$ , при  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ). Вставка: МАЛДИ масс-спектр соединения **226** (матрица – *n*-нитроанилин).

Как и ожидалось, растворимость синтезированных макроциклов в воде оказалась невелика, однако монофункционализированные пиллар[5]арены, способны к образованию наночастиц, стабильных в водных растворах, благодаря способности самособираться в различные типы ассоциатов (супрамолекулярных димеров, полимеров, псевдоротаКСановых структур и т.д.). Введение в структуру пиллар[5]арена таких функциональных групп, как амидная, гидроксильная, аминогруппы является перспективным подходом к конструированию нового типа стабильных в воде наночастиц (твердые липидные наночастицы), ранее не известного для данного поколения макроциклов, синтез и применение которого будет представлено в разделах 4 и 5.

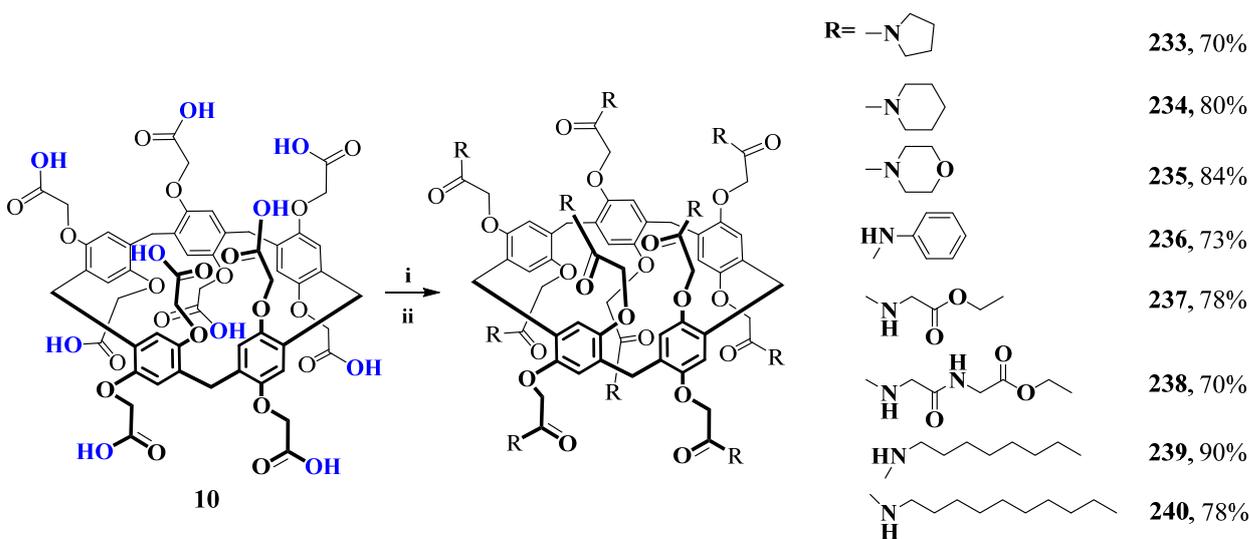
Аминолиз пиллар[5]арена **9**, содержащего десять сложноэфирных групп, *N*, *N*-диэтилэтан-1,2-диамином, *N*, *N*-диметилпропан-1,3-диамином и *N*-аминоэтилморфолином в метаноле привел к получению макроциклов [288], содержащих терминальные третичные аминогруппы, однако выходы оказались невелики (71, 72 и 65%). Увеличение соотношения эфир:амин до 1:3, а также смена растворителя на ацетонитрил в случае *N*, *N*-диметилпропан-1,3-диамином привело к увеличению выходов целевых продуктов до 80% для соединения **229** и до 81% для

пиллар[5]арена **230** (Схема 2.13). Однако, и в данном случае синтезированные макроциклы оказались недостаточно хорошо растворимы в воде.



**Схема 2.13.**

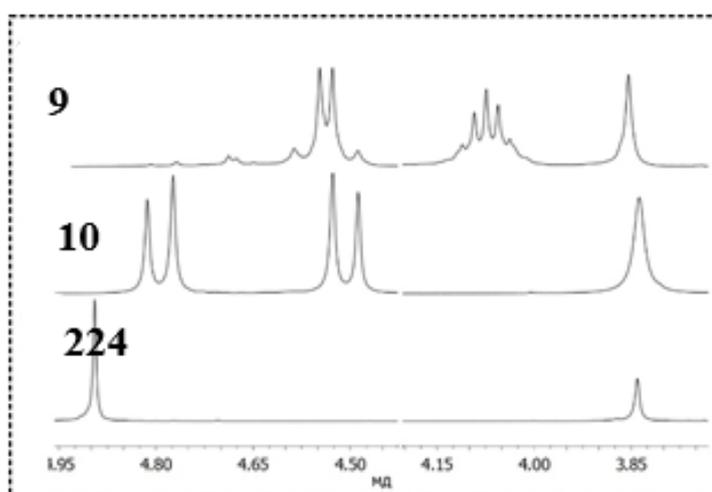
Для расширения структурного многообразия полифункциональных пиллар[5]аренов, содержащих  $\text{-NH-CO-}$  фрагменты, используя второй подход, была синтезирована серия макроциклов (Схема 2.14) в соответствии со Схемой 2.11 [289, 290].



**Схема 2.14.** Условия и реагенты: i -  $\text{SOCl}_2$ , ДМФА, кипячение; ii - амин,  $\text{Et}_3\text{N}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Декакарбоновая кислота **10** была *in situ* переведена в ацилхлорид **224** взаимодействием с  $\text{SOCl}_2$  в присутствии ДМФА (кат.). Интересно, что для получения монокислоты было достаточно двух часов, а для получения декакислоты – 19 часов, чтобы получить целевые продукты с практически количественными выходами (более 95%). Кроме того, что в отличие от (тия)каликс[4]аренов, хлорангидриды пиллар[5]аренов достаточно устойчивы и могут быть выделены и охарактеризованы. Для макроцикла **224** был записан спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (Рис. 2.11) и

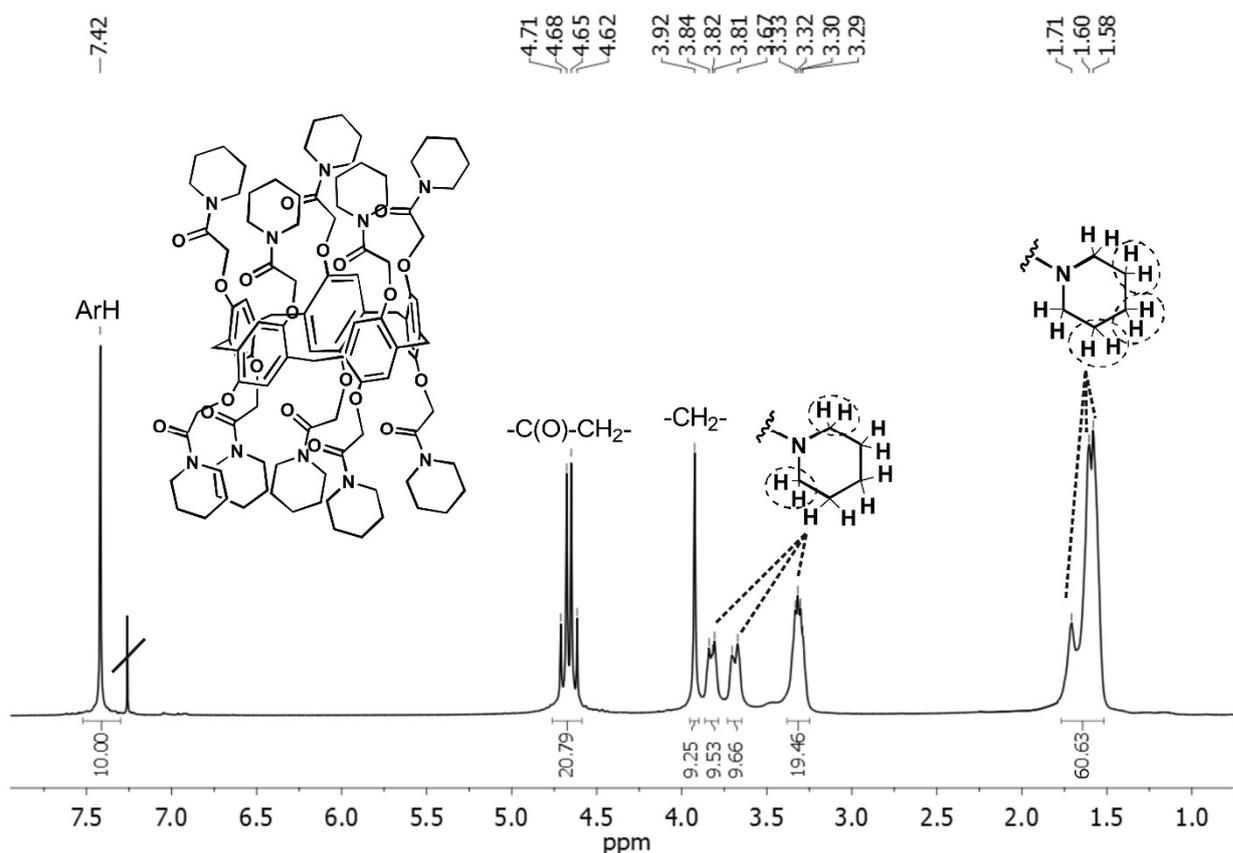
обнаружено, что оксиметиленовые протоны в хлорангидриде проявляются в виде синглета, что в целом характерно для деказамещенных пиллар[5]аренов с относительно короткими заместителями, вследствие конформационной подвижности арильных фрагментов и способностью вращаться вокруг своей оси. Удлинение заместителей или их фиксация посредством нековалентных взаимодействий (Н-связи) приводит к торможению этого вращения, что легко наблюдать в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  по виду сигналов  $-\text{OCH}_2-$  протонов. Так, в заторможенном состоянии в спектрах декакислоты и ее эфира сигналы оксиметиленовых протонов представлены в виде разрешенного АВ-квадруплета.



**Рис. 2.11.** Фрагменты спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **9**, **10** и **224** ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

Далее ацилированием соответствующих аминов ацилхлоридом **10** были синтезированы макроциклы **233-238** с выходами более 70%. Ввиду большого количества реакционных центров ацилхлориде **10** реакционная смесь кипятилась в течение 48 часов в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$ .

Сигналы ароматических протонов и протонов метиленовых мостиков в виде синглетов при 7.42 и 3.92 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  пиллар[5]арена **234** указывают на синтез полностью ацилированного продукта (Рис. 2.12). Интересно, что химические сдвиги и мультиплетность метиленовых и ароматических протонов аналогичны таковым в каликс[ $n$ ]арене с  $n \geq 6$ . Пиперидидные протоны проявляются в виде мультиплетов в поле при концентрации от 3.83 до 1.60 м.д., вследствие неэквивалентности протонов может быть, вызванной хиральностью макроцикла. Данные протоны образуют две четырехспиновые и две шестиспиновые системы без видимого порядка.



**Рис. 2.12.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **234** ( $\text{CDCl}_3$ , при  $25\text{ }^\circ\text{C}$ ).

Для отнесения каждого протона к сигналу и углеродному кольцу получен по кросс-пикам спектра ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (Рис. 2.13). В области резонанса пиперидидных фрагментов **234** видно, что атомы углерода пиперидидных фрагментов  $\text{C}^{\text{d}'\text{c}'}$ ,  $\text{C}^{\text{ee}'}$ ,  $\text{C}^{\text{dd}}$ ,  $\text{C}^{\text{ab}}$  и  $\text{C}^{\text{a}'\text{b}'}$  неэквивалентны.

В соответствии с работой [291] ядра углерода  $\text{C}^{\text{d}'\text{c}'}$ ,  $\text{C}^{\text{ee}'}$ ,  $\text{C}^{\text{dd}}$  резонируют в более сильном поле и соответствуют сигналам двух эквивалентных протонов  $\text{H}^{\text{c}'}$  и  $\text{H}^{\text{d}'}$ ,  $\text{H}^{\text{e}}$  и  $\text{H}^{\text{e}'}$ ,  $\text{H}^{\text{c}}$  и  $\text{H}^{\text{d}}$ , соответственно. Сигналы атомов углерода  $\text{C}^{\text{ab}}$  и  $\text{C}^{\text{a}'\text{b}'}$  соответствуют четырем сигналам неэквивалентных протонов  $\text{H}^{\text{a}}$ ,  $\text{H}^{\text{b}}$  и  $\text{H}^{\text{a}'}$ ,  $\text{H}^{\text{b}'}$ . Резонансные области этих протонов перекрываются.

Литературные данные и наши исследования показали, что конформационные превращения симметричных пиллар[5]аренов приводят к рацемизации макроциклической платформы за счет подвижности ароматических фрагментов. При замедленной вращении часто спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений значительно усложняются в области сигналов  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  протонов [70, 71, 260, 265].

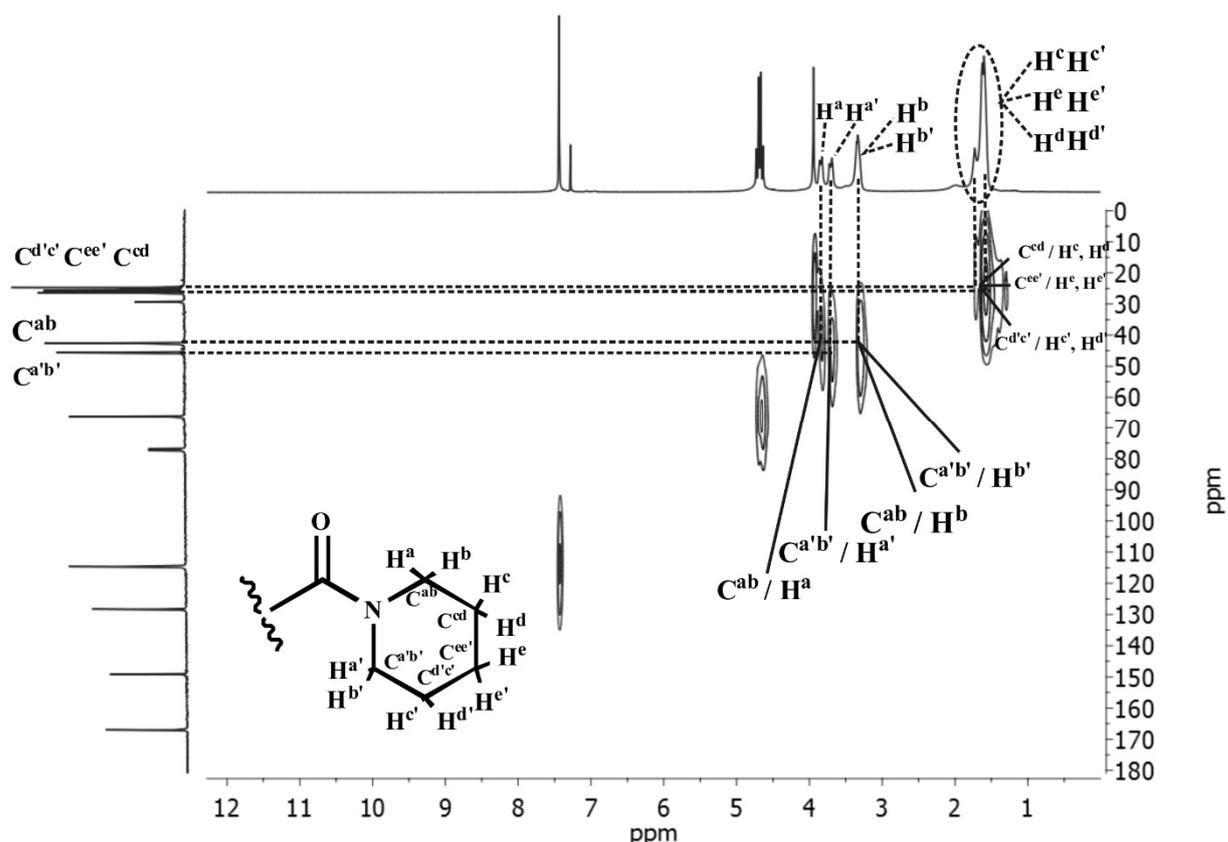


Рис. 2.13. Фрагмент спектра ЯМР  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC макроцикла **234** ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °С, 400 МГц).

Как только вращение прекращается, эти протоны становятся диастереомерными и проявляются как АВ-система. Синтезировав серию макроциклов, содержащих амидные фрагменты, представляло интерес оценить, как их присутствие в структуре макроцикла будет сказываться на спектральной картине. Для этого был проведен анализ спиновых систем макроциклов **233-238**. Дополнительно были синтезированы макроциклы, не содержащие амидных групп, **241** и **242** (Схема 2.15).

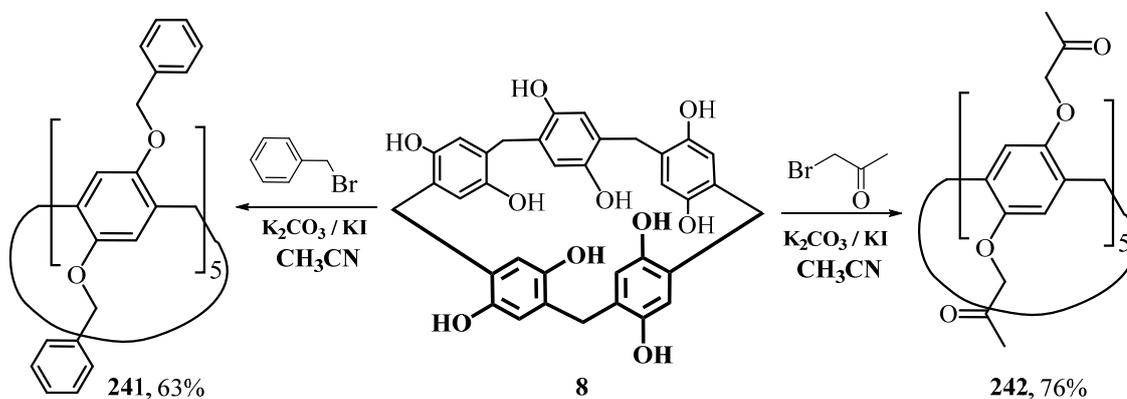


Схема 2.15.

Отметим, что данный макроцикл интересен с точки зрения оценки влияния электронодонорного заместителя при карбонильной группе на комплексообразующую способность с катионами металлов. Согласно экспериментальным данным, наибольшие значения КССВ между  $-\text{OCH}_2-$  протонами оказались у макроциклов **233** и **236**, содержащих фрагменты пиррола и анилина (табл. 2.2).

**Таблица 2.2.** Характеристики спиновых систем протонов соединений **233-238**, **241** и **242** ( $\text{CDCl}_3$ , 25 °C).

соединение	Спиновая система		$^3J_{\text{HH}} / \text{Гц}$
	$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$	
<b>233</b>	$A_2$ (с)	AB	14.4
<b>234</b>	$A_2$ (с)	AB	13.8
<b>235</b>	$A_2$ (с)	AB	13.8
<b>236</b>	$A_2$ (с)	AB	14.1
<b>237</b>	$A_2$ (с)	$A_2$ (уш. с)	-
<b>238</b>	$A_2$ (с)	$A_2$ (уш. с)	-
<b>239</b>	$A_2$ (с)	AB	11.7
<b>240</b>	$A_2$ (с)	$A_2$ (с)	-

В случае макроциклов **237** и **238**, которые содержат амидный фрагмент, но не содержат цикл в структуре заместителя,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  протоны в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  проявляются в виде уширенного синглета благодаря небольшому вращению ароматических колец. Абсолютно свободное вращение наблюдается для макроциклов, не содержащих амидных фрагментов. Как предполагалось [292], цикл в структуре заместителя пиллар[5]арена понижает конформационную подвижность соединений **233-235**. Поэтому введение амидного фрагмента приводит к стабилизации плоских энантиомеров макроцикла.

Введение в структуру пиллар[5]арена фрагментов глицина и глицилглицина [293] не случайно (Схема 2.16), поскольку на примере (тия)каликс[4]аренов было показано, что увеличение числа амидных фрагментов приводит к получению водорастворимых полифункциональных структур с повышенным сродством к молекулам ДНК.

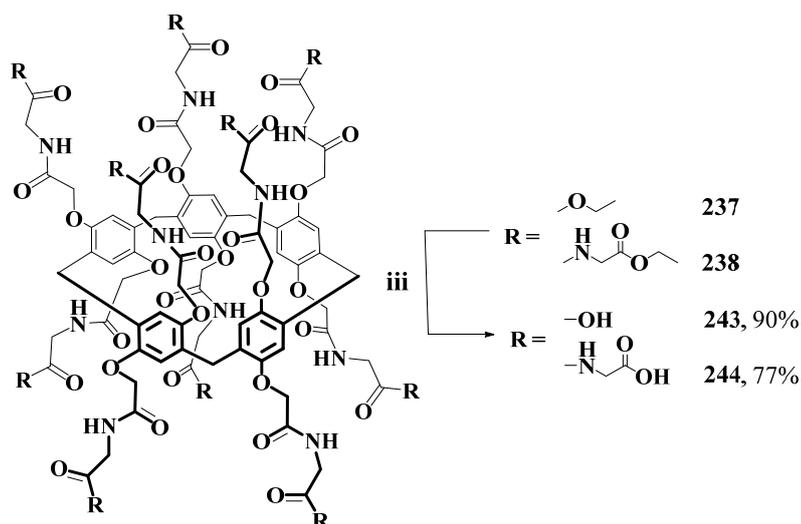


Схема 2.16. Условия и реагенты: iii – LiOH, H<sub>2</sub>O/ТГФ, 25 мин.

В связи с этим на следующем этапе макроциклы **237** и **238** были подвергнуты гидролизу под действием LiOH в водном ТГФ (Схема 2.18). Стоит отметить, что гидролиз макроциклов **237** и **238** проходил с очень высокой скоростью по сравнению с макроциклом **9** и завершился в течение 25 минут [258]. Однако в данных условиях гидролизу подвергается не только сложноэфирная связь, но и амидные фрагмент и по истечении пяти часов гидролиза в данных условиях для обоих макроциклов была выделена исходная декакислота **10**. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H макроцикла **243** (Рис. 2.14). сигналы протонов заместителей уширены, а сигнал метиленового фрагмента NH-CH<sub>2</sub>-C(O)-, проявляется не как дублет, а как мультиплет из-за влияния магнитно анизотропной карбонильной группы.

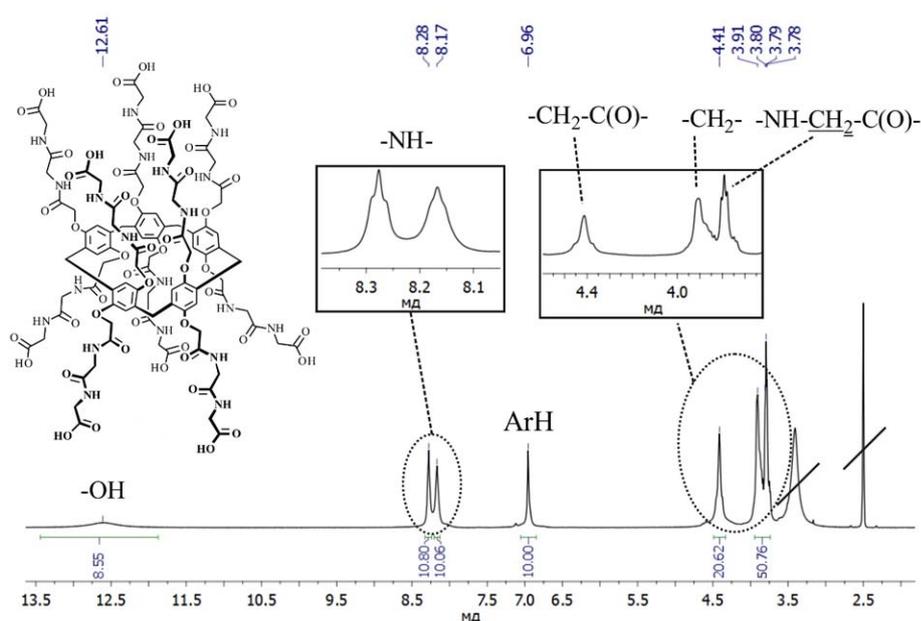


Рис. 2.14. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **243** (DMCO-d<sub>6</sub>, 25 °C).

Можно заключить, что, используя аминолит сложноеэфирных групп на примере моно-и декаэфиров, был получен широкий ряд полифункциональных макроциклов, содержащих первичные, вторичные и третичные аминогруппы. Растворимость в воде монозамещенных макроциклов ожидаемо оказалась низкой. К сожалению, и растворимость деказамещенных соединений, несмотря на десять терминальных аминогрупп и наличие десяти амидных фрагментов, за некоторым исключением, оказалась невысокой.

### 2.2.3. Синтез аммонийных и сульфобетаиновых производных *p*-трет-бутилтиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена

В связи с низкой растворимостью большинства (за исключением соединения **232**) синтезированных в Разделе 2.2.2 деказамещенных пиллар[5]аренов, содержащих терминальные аминогруппы, было решено перевести их в аммонийные соли. Макроциклы **229-231** вводились в реакцию Меншуткина (Схема 2.17) с использованием в качестве растворителя ацетонитрила при кипячении в течении 48 часов, поскольку реакция при комнатной температуре протекала медленно, вероятно, из-за большого числа реакционных центров в макроцикле. В качестве алкилирующих агентов были использованы йодметан и йодэтан, поскольку скорость реакции нуклеофильного замещения наибольшая в случае йодид-иона и при использовании апротонных полярных растворителей [253]. С количественными выходами были выделены соединения **245** и **248**, хорошо растворимые в воде.

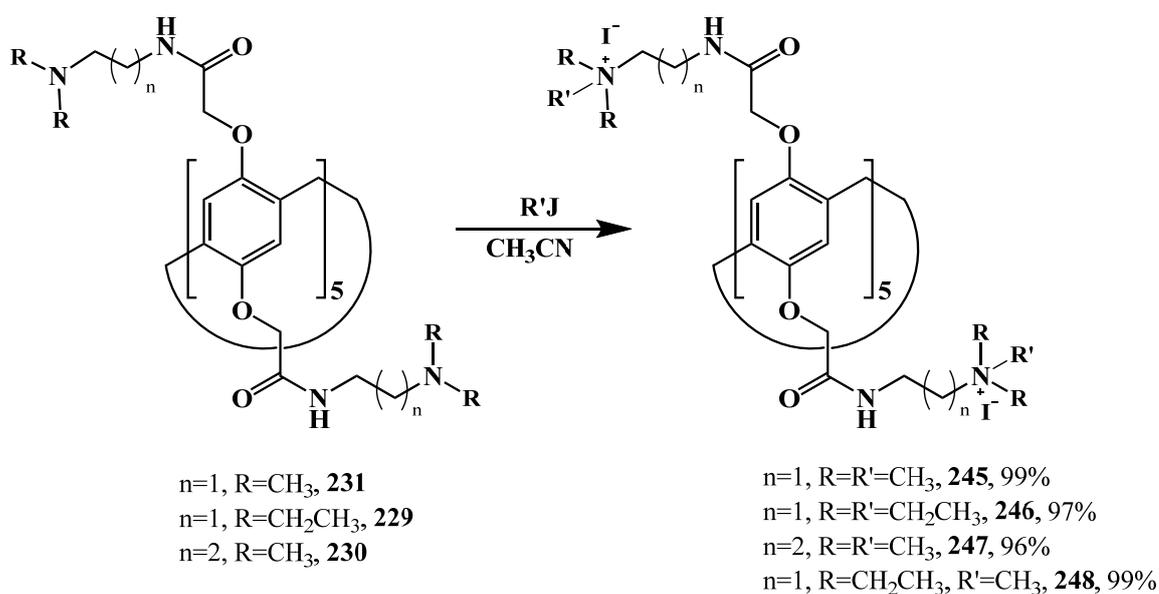


Схема 2.17.

Примечательно, что  $-\text{CH}_2\text{-C(O)-}$  протоны макроциклов **245-248** представлены в спектрах как АВ – системы ( $K\text{ССВ}=15$  Гц), что свидетельствует об отсутствии вращения ароматических колец относительно метиленовых мостиков [265].

Полученные в Разделе 2.2.2 соединения интересны также и в плане получения более сложных полифункциональных структур, содержащих несколько рецепторных групп, хорошо растворимых в воде, а также одновременно сохраняющих электронейтральность за счет присутствия в структуре положительно и отрицательно заряженных групп. Поэтому синтез макроциклов, содержащих бетаиновые фрагменты, представляет особый интерес. При этом, анализируя реакцию способность тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов в одних и тех же реакциях, мы показали значительное отличие. В связи с этим, синтез бетаиновых структур целесообразно рассмотреть на примере обоих поколений макроциклов.

Для этого по литературной методике [294] амилолизом *N,N*-диметилпропан-1,3-диамином тетраэфира *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме конус **91** был получен макроцикл **50**, содержащий третичные аминогруппы (Схема 2.18), который был введен в реакцию нуклеофильного замещения с 1,3-пропансультоном и 1,4-бутансультоном.

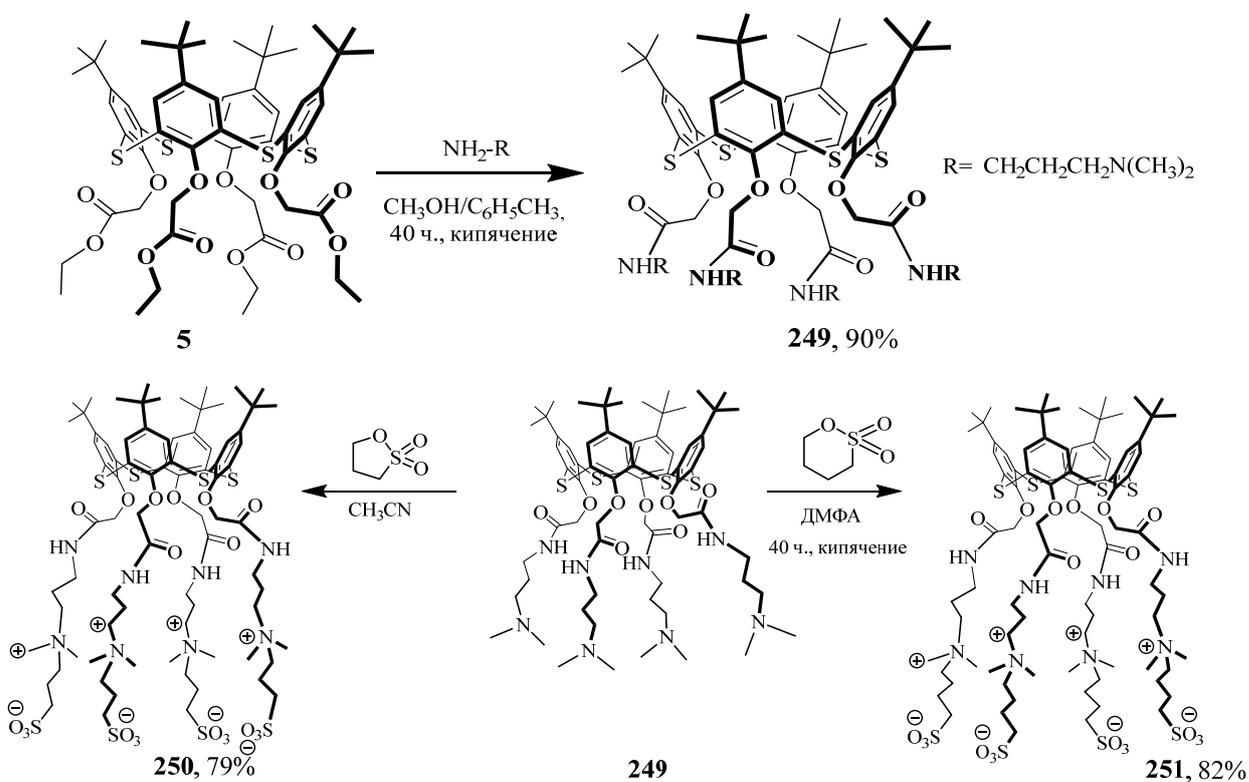
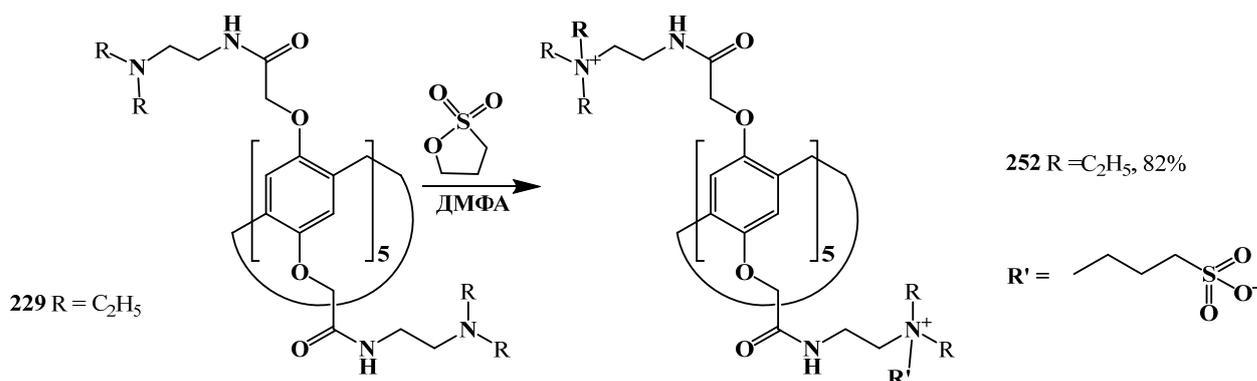


Схема 2.18.

Реакция макроцикла **249** с 1,3-пропансультоном в  $\text{CH}_3\text{CN}$  в течение 40 часов привела к получению макроцикла **248** (Схема 2.18). Однако в данных условия продукт реакции **249** с 1,4-бутансультоном выделить не удалось. Возможной причиной может являться меньшая реакционная способность шестичленного цикла 1,4-бутансультона по сравнению с пятичленным циклом 1,3-пропансультона. Замена растворителя  $\text{CH}_3\text{CN}$  на более высококипящий ДМФА без увеличения времени реакции позволила выделить целевое соединение **251** с выходом 82%.

Макроциклы **250** и **251** были охарактеризованы физическими методами исследования структуры. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре этих соединений появляются ключевые сигналы фрагментов  $(-\text{CH}_2-)(\text{CH}_3)_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$  и  $(-\text{CH}_2-)(\text{CH}_3)_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ . Так, метильные группы при третичном атоме азота в макроцикле **249** проявлялись в виде синглета при 2.21 м.д., а бетаиновом фрагменте макроциклов **250** и **251** сигналы смещены в область слабых полей и проявляются при 3.04 и 3.02 м.д. соответственно. Аналогичным образом сместились протоны метиленового фрагмента, непосредственно связанного с четвертичным атомом азота: сдвиг из области 2.34 м.д. в макроцикле **249** в область 3.45 и около 3.30 м.д. для макроциклов **250** и **251** соответственно. Все эти данные, в дополнение к данным ИК спектроскопии, масс-спектрометрии МАЛДИ однозначно подтверждает успешное протекание реакции нуклеофильного замещения при третичном атоме азота с помощью сультонов.

По апробированной на тиакаликс[4]аренах методике пиллар[5]арен **229** был введен в реакцию нуклеофильного замещения с сультонами (1,3-пропансультон и 1,4-бутансультон). Ввиду большего числа реакционных центров и, соответственно, более жестких условиях протекания реакций с участием пиллар[5]аренов по сравнению с тиакаликс[4]аренами было решено сразу проводить реакции в более высококипящем растворителе ДМФА (Схема 2.19). После разработки реакционной смеси макроцикл **252** был выделен с выходом 82%, в то время как реакция макроцикла **229** с 1,4-бутансультоном привела к смеси нескольких различно замещенных продуктов. Увеличение времени проведения реакции и температуры не повлияло на ход протекания реакции. К сожалению, выделить целевой макроцикл не удалось.



**Схема 2.19.**

Таким образом, нами представлены два подхода для повышения растворимости полифункциональных макроциклов, содержащих терминальные третичные аминогруппы: (1) перевод макроциклов в аммонийные соли с применением реакции Меншуткина, и (2) нуклеофильное замещение с сульфатами с получением нейтральных бетаиновых структур. Увеличение числа амидных фрагментов в структуре деказамещенных полифункциональных пиллар[5]аренов привело к получению водорастворимых макроциклов, содержащие терминальные карбоксильные группы. Кроме того, экспериментально было показано, что реакции с участием пиллар[5]аренов, в целом, протекают медленнее, чем аналогичные для (тия)каликс[4]аренов, что обусловлено увеличением числа реакционных центров в макроцикле.

Полученные макроциклы, содержащие в структуре сульфобетаиновые фрагменты, были синтезированы с целью получения полифункциональных молекул, стабильных в широком диапазоне pH, что характерно для бетаиновых структур, поведение которых по отношению к биологически значимым субстратам в дальнейшем (Главы 4 и 5) будет сопоставлено с полифункциональными частицами (интерполиэлектролитными ассоциатами), полученными нековалентной самосборкой на основе аммонийных и сульфопроизводных тиакаликс[4]арена.

### 2.3. Комплексообразующие свойства производных пиллар[5]арена по отношению к низкомолекулярным субстратам

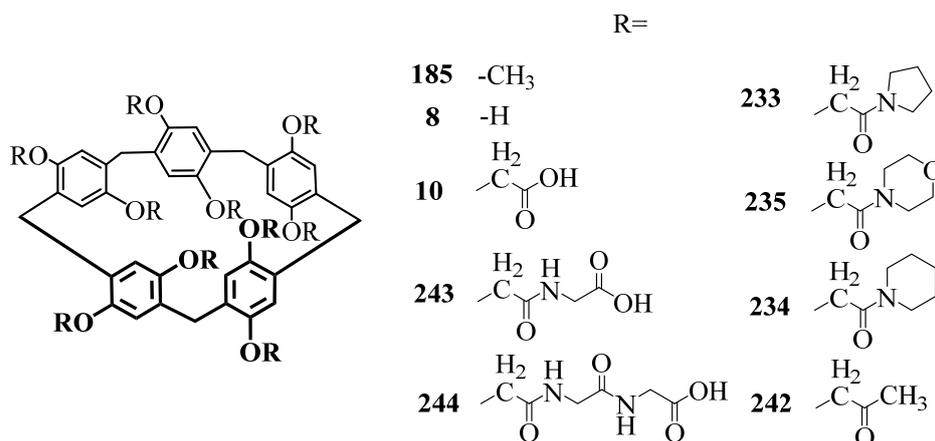
Как уже обсуждалось, синтезированные в настоящей работе макроциклы, в большинстве случаев достаточно хорошо растворимые в воде, делятся на два типа: полифункциональные структуры, которые содержат несколько рецепторных

фрагментов в одной молекуле, благодаря которым они способны распознавать как небольшие биологически значимые субстраты, так и биополимеры, и относительно простые макроциклы, содержащие анионные и катионные фрагменты, синтезированные прямым алкилированием гидроксильных групп, которые будут использованы для синтеза полифункциональных частиц – интерполиэлектролитных ассоциатов, также для распознавания биополимеров. Полифункциональные структуру за счет введения в структуру макроцикла амидных, гидроксильных, карбоксильных и заряженных фрагментов различной природы делает их селективными к различным типам субстратов. В связи с этим, синтезированные в настоящей работе пиллар[5]арены, как относительно новый класс макроциклов, были исследованы в качестве молекул-«хозяев», а также проведена оценка влияния природы заместителей на их способность к формированию комплексов.

### **2.3.1. Комплексообразующие свойства деказамещённых пиллар[5]аренов по отношению к катионам металлов.**

Для оценки влияния природы заместителей в макроцикле на способность распознавать ионы металлов, включая *s*-элементы ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ) и *d*-элементы ( $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ), были исследованы пиллар[5]арены **8**, **10**, **233-235**, **185** и **242-244** [290, 293]. Взаимодействие ионов металлов с пиллар[5]аренами **8**, **10**, **233-235**, **185** и **242-244** в метаноле, контролируемое методом УФ-видимой спектроскопии, показало существенные изменения в спектре поглощения макроциклов только после добавления  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  к макроциклам **10**, **233-235**, **185**, **243** и **244**. Гиперхромный эффект наблюдался при 200–250 нм.

Несмотря на то, что фенольные атомы кислорода в макроциклах **185** и **10** имеют две неподеленные электронные пары, которые могут способствовать связыванию катионов металлов, комплексообразования не происходит. Очевидно, это связано с +*M*-эффектом групп -ОН и -ОСН<sub>3</sub>, вызывающим делокализацию одной неподеленной пары кислорода, а также свободным вращением ароматических колец, которое было показано нами ранее. Кроме того, катионы *d*-элементов не связываются ни одним из исследованных макроциклов.



**Рис. 2.15.** Структуры пиллар[5]аренов.

Согласно концепции ЖМКО, мягкие кислоты преимущественно взаимодействуют с мягкими основаниями, а жесткие кислоты — с жесткими основаниями. Ионы щелочных металлов являются жесткими кислотами, в отличие от катионов *d*-элементов (мягких кислот). Макроциклы **10**, **233-235**, **185** и **242-244** содержат карбонильную группу с заместителями различного строения. Все эти макроциклы, кроме пиллар[5]арена **242**, образуют комплексы с ионами щелочных металлов в соответствии с концепцией ЖМКО. Макроцикл **242**, в отличие от макроцикла **10**, не образует комплексов с катионами *s*-элементов, несмотря на то, что содержит жесткое основание (кислород карбонильной группы). По-видимому, сильное электронодонорное действие заместителя (группа OH) в макроцикле **10** по сравнению с макроциклом **242** (группа -CH<sub>3</sub>) способствует увеличению заряда атома кислорода у карбонильной группы, что создает благоприятные условия для образования комплекса. Для пиллар[5]аренов **10**, **233-235**, **185**, **243** и **244** были установлены константы ассоциации с катионами щелочных металлов (Табл. 2.3) и стехиометрия ассоциатов (1:1).

**Таблица 2.3.** Константы ассоциации  $\lg K_a$  комплексов пиллар[5]аренов **10**, **233-235** с катионами щелочных металлов.

Макроцикл	$\lg K_a$			
	Li <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cs <sup>+</sup>
<b>10</b>	3.33±0.11	2.67±0.18	2.71±0.13	2.52±0.16
<b>243</b>	4.67±0.17	3.71±0.29	3.26±0.19	2.62±0.15
<b>244</b>	4.96±0.43	4.81±0.15	4.09±0.18	3.51±0.30
<b>233</b>	3.53±0.11	2.19±0.16	2.78±0.12	2.31±0.14
<b>235</b>	3.60±0.07	2.15±0.02	2.46±0.17	2.45±0.12
<b>234</b>	2.98±0.17	2.27±0.05	2.06±0.20	1.69±0.28

Значения  $lgK_a$  полученных комплексов варьировались от 1.69 до 4.96, причем в случае макроциклов **243** и **244** значение  $lgK_a$  увеличивается на 1-2 порядка по всем катионам щелочных металлов. Так, пиллар[5]арен **244**, содержащий глицилглицидные фрагменты, показал наиболее эффективную комплексообразующую способность по отношению ко всем исследованным *s*-элементам:  $lgK_a$  находятся в диапазоне от 4.96 для  $Li^+$  до 3.51 для  $Cs^+$ . Очевидно, увеличение электронодонорности заместителя при переходе от макроциклов **233**, **235** к макроциклам **243** и **244** приводит к увеличению отрицательного заряда на атоме кислорода в амидном фрагменте, что влияет на эффективность связывания, а именно на значения  $lgK_a$ . Стоит отметить, что аналогичное действие заместителя проявляется и в случае соединений **235** и **234**: наличие в циклическом фрагменте заместителя дополнительного донора электронов (атома кислорода) увеличивает эффективность связывания.

В случае макроцикла **244** наблюдается эффективное связывание всех ионов щелочных металлов, независимо от их размера и, очевидно, не только в соответствии с принципом ЖМКО, который реализуется в других макроциклах с амидными и карбоксильными фрагментами. Из литературных данных [295] известно, что ионы  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$  могут быть размещены в полости пиллар[5]арена, а  $Cs^+$ , из-за слишком большого размера катиона, не входит в полость. Примечательно, что  $lgK_a$  для комплекса **244**/ $Cs^+$  на порядок выше, чем для других макроциклов. По-видимому, в данном случае дополнительным фактором является расстояние между координационными центрами и макроциклической платформой, максимальное в случае макроцикла **244**. По данным ЯМР  $^1H$ , макроцикл **244** характеризуется медленным вращением, что обусловлено циклическими Н-связями, образуемыми карбоксильными и амидными фрагментами. Причем в случае макроцикла **244** по сравнению с макроциклами **10**, **243** и **233-235** количество этих связей максимально. Такая структура с псевдополостью для связывания относительно крупных молекул-«гостей» обеспечивает эффективное комплексообразование самого крупного катиона в этом ряду -  $Cs^+$ . В целом в ряду катионов (от  $Li^+$  до  $Cs^+$ ) наблюдается снижение эффективности связывания, что, вероятно, связано с увеличением размера катиона и уменьшением его жесткости и согласуется с результатами молекулярного моделирования [295].

Таким образом, пиллар[5]арены, содержащие амидные и карбоксильные группы, продемонстрировали эффективность распознавания катионов щелочных металлов, а именно,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cs}^+$ , в ряду катионов *s*- и *d*-элементов по сравнению с пиллар[5]аренами, содержащими гидроксильные, метоксильные и ацетоновые фрагменты. Обнаружено, что пиллар[5]арен, содержащий остатки глицилглицина, является наиболее эффективным катионным рецептором в представленном ряду макроциклов по отношению к катионам *s*-металлов. Введение в структуру макроцикла длинных фрагментов глицилглицина позволило увеличить логарифм константы ассоциации с катионом лития на два порядка. Кроме того, выявлена закономерность, которая обеспечивает увеличение эффективности связывания данных катионов, а именно, включение в структуру макроцикла дополнительных амидных фрагментов и карбоксильных групп приводит к повышению эффективности связывания.

### 2.3.2. Комплексообразующие свойства деказамещённых пиллар[5]аренов по отношению к анионам

Известно, что при конструировании молекул-«хозяев» для связывания анионных субстратов [296-299] в структуру макроциклов вводят амидные фрагменты, способные как к образованию водородных связей, так и к ион-ионному взаимодействию с анионами [300-306]. В связи с этим было выдвинуто предположение, что синтезированные пиллар[5]арены **236**, **239**, **240** являются потенциальными рецепторами на анионы, так как содержат протонодонорные (амидные) группы (Рис. 2.16) [289].

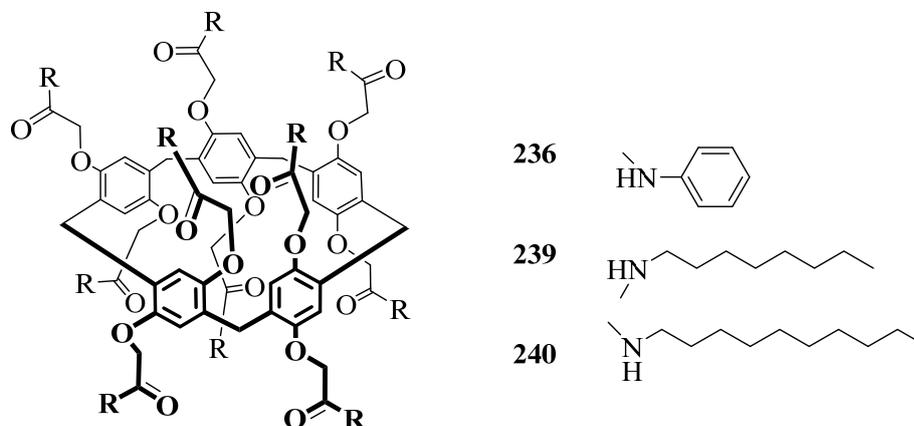
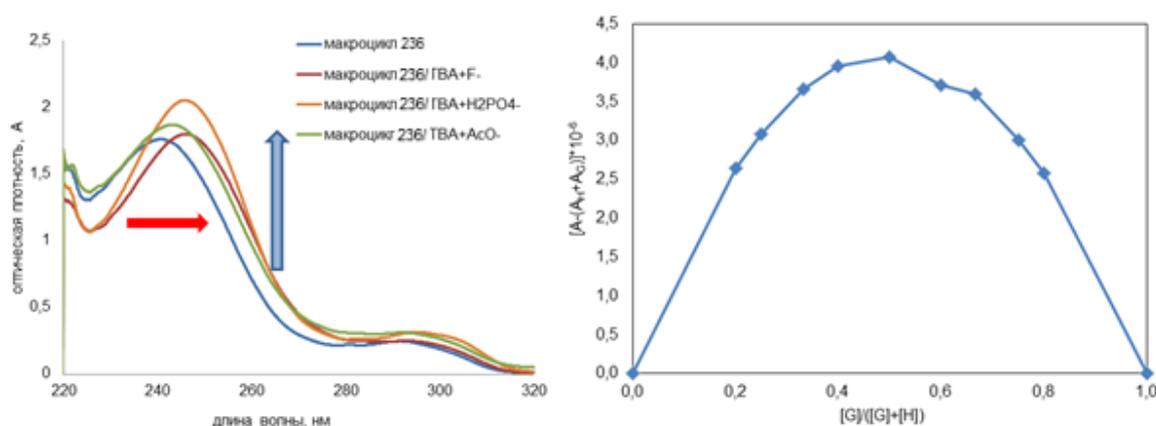


Рис. 2.16. Структуры пиллар[5]аренов.

В УФ спектрах пиллар[5]аренов **236**, **239** и **240** в присутствии 100-кратного избытка солей ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $NO_3^-$ ,  $AcO^-$ ,  $H_2PO_4^-$ ) тетрабутиламмония (ТВАХ) в  $CH_2Cl_2$  наиболее существенные изменения наблюдаются в присутствии ацетат-, дигидрофосфат- и фторид-ионов, а именно батохромный сдвиг полосы поглощения (5 нм в случаях  $H_2PO_4^-$  и  $F^-$  и 4 нм в случае  $AcO^-$ ) в области 220-280 нм и небольшой гиперхромный эффект, наблюдаются при взаимодействии макроцикла **236** с ацетат-, дигидрофосфат- и фторид-ионами (Рис.2.17), а случаях макроциклов **239** и **240** только с  $TVAH_2PO_4$ . В случае остальных анионов ( $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $NO_3^-$ ) изменений в электронных спектрах не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии взаимодействия.



**Рис.2.17.** УФ-спектры для систем «пиллар[5]арен **236**/анион» в присутствии 100-кратного избытка аниона ( $c_{\text{макроцикла}}=3 \cdot 10^{-4}M$ ,  $c_{\text{аниона}}=1 \cdot 10^{-3}M$ ). График Джоба для системы **236**+ТВАФ ( $c_{\text{макроцикла}}=c_{\text{аниона}}=1 \cdot 10^{-5}M$ ).

Для количественной оценки комплексообразующей способности соединений **236**, **239** и **240** по отношению к некоторым анионам ТВАХ ( $X = F^-$ ,  $AcO^-$ ,  $H_2PO_4^-$ ) были определены величины констант устойчивости  $lgK_a$  и стехиометрия образующихся комплексов. Метод изомолярных серий показал, что состав комплексов 1:1. УФ-титрование позволило определить логарифмы констант ассоциации. Они варьируются в пределах от 1.65 до 3.51 (Табл. 2.4).

Из таблицы 2.4 видно, что деказамещенный пиллар[5]арен с анилидным фрагментом эффективно и селективно связывает  $F^-$ ,  $AcO^-$ ,  $H_2PO_4^-$ . Однако самыми селективными макроциклами оказались пилларарены с *N*-алифатическими амидными фрагментами, которые связывают только  $H_2PO_4^-$ . Очевидно, это обусловлено наличием в структуре макроциклов **236**, **239** и **240** протонноакцепторной

карбонильной группы, которая способна селективно распознавать  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Способность макроцикла **236** связывать еще и  $\text{F}^-$  и  $\text{AcO}^-$  связана, в первую очередь, с наличием *N*-ароматического заместителя при амидной группе, которая повышает кислотность N-H протона, благодаря делокализации заряда на атоме азота, и, тем самым, обуславливает связывание «более основных»  $\text{F}^-$  и  $\text{AcO}^-$ . При этом из таблицы 2.4 видно, что наиболее эффективно макроцикл **236** связывает «более основной»  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  в соответствие со значениями  $pK_a$  сопряженных кислот. Кроме того, обнаружено, что в ряду изученных пиллар[5]аренов более эффективно  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  связывает пиллар[5]арен с *N*-фенильным фрагментом, при этом с увеличением электронодонорности заместителя наблюдается понижение в значениях  $\lg K_a$  комплексов.

**Таблица 2.4.** Значения  $\lg K_a$  для комплексов пиллар[5]арен/анион.

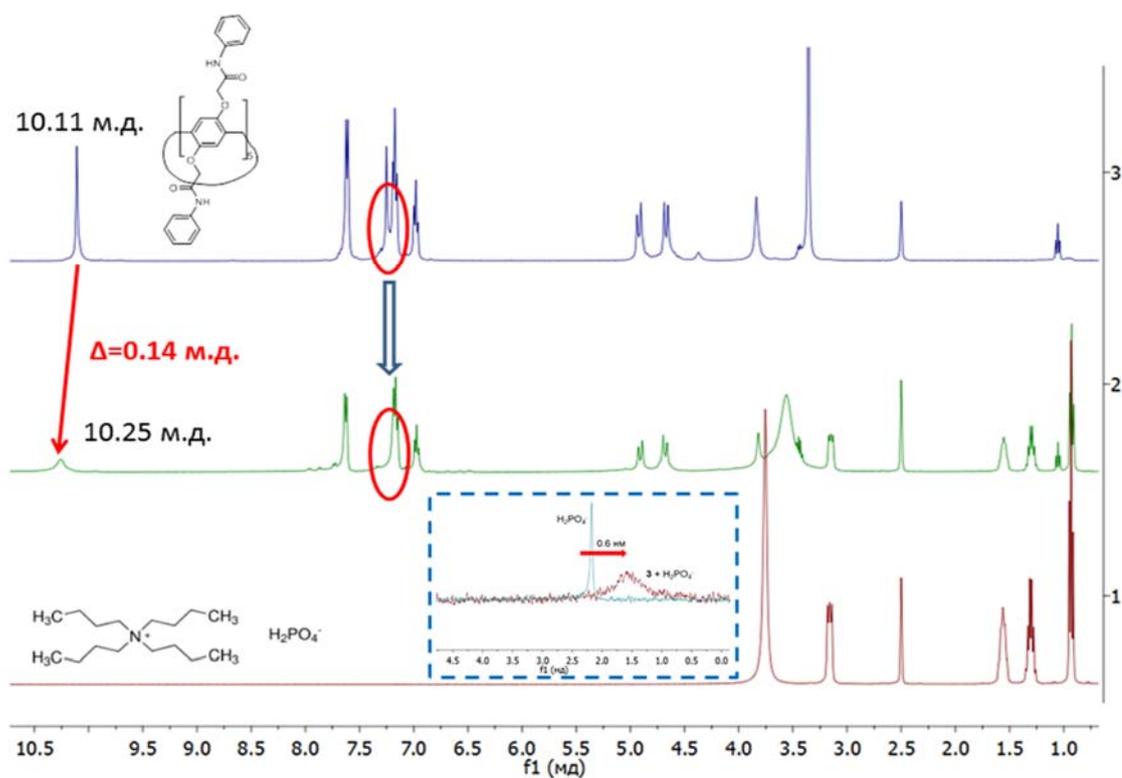
	$\lg K_a$			$pK_a$ сопряженных кислот
	<b>236</b>	<b>239</b>	<b>240</b>	
$\text{F}^-$	3.33±0.23	_*	_*	3
$\text{Cl}^-$	_*	_*	_*	-7
$\text{Br}^-$	_*	_*	_*	-9
$\text{I}^-$	_*	_*	_*	-10
$\text{NO}_3^-$	_*	_*	_*	-1.4
$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	3.51±0.18	2.43±0.14	1.65±0.08	7.12
$\text{AcO}^-$	3.17±0.21	_*	_*	4.76

\* Методами ЯМР и УФ спектроскопии образование комплексов не зафиксировано.

Метод спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , также, как и УФ спектроскопия, позволяет подтвердить факт образования комплекса, а также получить детальную информацию как о структуре самого макроцикла, так и о структуре и составе комплексов с его участием в растворе. На рисунке 2.18 приведены спектры ЯМР  $^1\text{H}$  «гостя» -  $\text{ТВАН}_2\text{PO}_4$  в  $\text{DMCO}-d_6$  в присутствие и отсутствие эквивалентного количества пиллар[5]арена **236**. Для сравнения также приведен спектр пиллар[5]арена **236**.

Смещение сигналов NH протонов в слабополюную область на 0.14 м.д. и сигналов арильных протонов в сильнополюную область спектра ЯМР  $^1\text{H}$  подтверждают факт комплексообразования. Это означает, что в комплексообразовании участвует непосредственно вторичные амидные фрагменты заместителя. Методом ЯМР  $^{31}\text{P}$  спектроскопии (Рис. 2.18, вставка) были

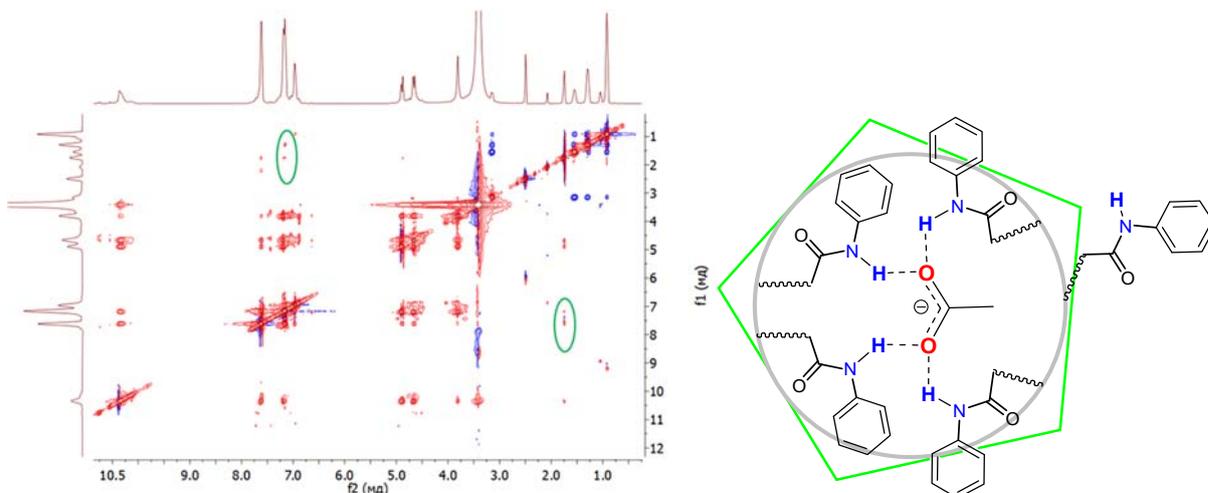
зафиксированы изменение химического сдвига (0.6 мд) и уширение сигнала атомов фосфора  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ -аниона при комплексообразовании с макроциклом **236**.



**Рис.2.18.**  $^1\text{H}$  ЯМР спектры (ДМСО- $d_6$ , 293К, 400МГц): 1)  $\text{TVAH}_2\text{PO}_4$ ; 2)  $\text{TVAH}_2\text{PO}_4 + \mathbf{236}$ ; 3) **236**. Вставка:  $^{31}\text{P}$  ЯМР спектры ( $\text{CDCl}_3$ , 293К, 400МГц):  $\text{TVAH}_2\text{PO}_4$  и система  $\text{TVAH}_2\text{PO}_4 + \mathbf{236}$ . Концентрация компонентов 0.01 моль/л.

В случае системы «пиллар[5]арен **240**/ $\text{AcO}^-$ » в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  также наблюдаются аналогичные изменения, причем химические сдвиги NH протонов еще больше смещаются в слабую область (0.31 м.д.). Кроме того, при комплексообразовании происходит удвоение уширенного синглетного сигнала NH протонов в макроцикле **240**, возможно, обусловленное разной долей участия NH групп при взаимодействии с  $\text{AcO}^-$ . Следует отметить, что  $\text{AcO}^-$ , в отличие от других ионов, содержит  $\text{CH}_3$  протоны, и в данном случае, в спектре можно наблюдать за смещением их сигналов, а именно, происходит сдвиг сигналов протонов  $\text{CH}_3$  группы в слабую область на 0.15 м.д. Кроме того, методом двумерной ЯМР NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  спектроскопии (Рис.2.19) были обнаружены соответствующие кросс-пики протонов  $\text{CH}_3$  группы ацетат-аниона (1.75 м.д.) с протонами фенильного фрагмента заместителя (7.25 м.д.) в макроцикле. Это однозначно подтверждает, что взаимодействие аниона с макроциклом происходит за счет водородного связывания

NH протонов пилларарена **240** с «гостем». Основываясь на полученных результатах, можно предположить структуру образующегося комплекса (Рис. 2.19 справа).



**Рис.2.19.** Слева 2D ЯМР NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  для смеси **240** (0.01 моль/л) и  $\text{AcO}^-$  (0.01 моль/л) в  $\text{DMSO-}d_6$  при 293 К. Справа: Предполагаемая структура комплекса пиллар[5]арена **240** с ацетат-анионом.

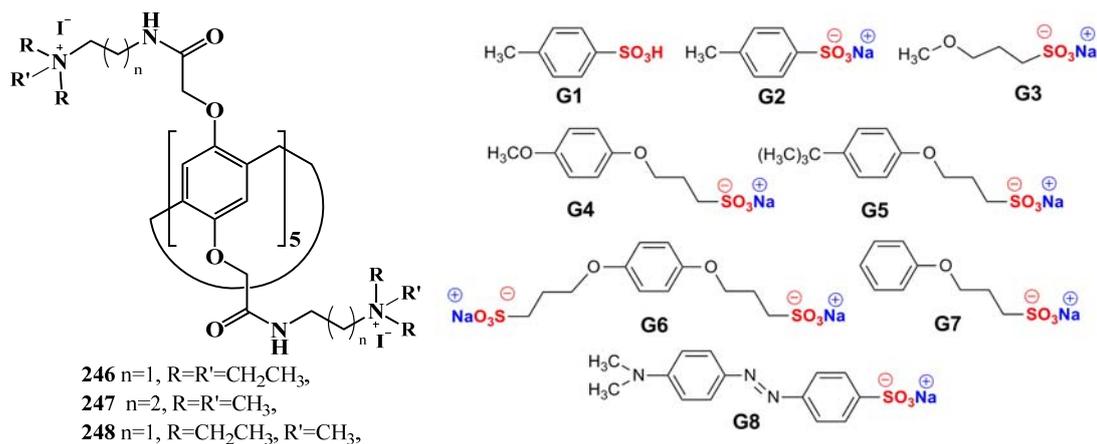
Установлено, что деказамещенный пиллар[5]арен с анилидным фрагментом эффективно и селективно связывает фторид-, дигидрофосфат- и ацетат-анионы, причем связывание аниона происходит за счет NH протонов макроцикла и свободной пары электронов аниона. Таким образом, задача селективного связывания дигидрофосфат- или ацетат-иона, которая в супрамолекулярной химии решалась многие десятилетия, нами была решена с использованием пиллар[5]аренов, содержащими амидные фрагменты.

### 2.3.3. Комплексообразующие свойства пиллар[5]аренов, содержащих аммонийные фрагменты, по отношению к алифатическим и ароматическим сульфопроизводным

Помимо хорошо известных водорастворимых пиллар[5]аренов, содержащих либо карбонильные, либо аммониевые группы, в структурах **247**, **248** и **246** впервые были объединены аммонийные группы и амидные фрагменты в одной молекуле с целью увеличения глубины полости и селективности связывания, поскольку показано, что в комплексообразовании протяженных молекул ключевую роль играет собственная полость пиллар[5]арена и его псевдополости, образуемые десятью заместителями по обе стороны макроциклической платформы, благодаря ион-

ионных, гидрофобных и  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействиям между «хозяином» и «гостем» в качестве движущих сил [307-309].

В связи с этим, макроциклы **246-248** были использованы в качестве рецепторов на ряд производных ароматических сульфокислот и их натриевых солей различного строения (Рис. 2.20) [288]. Методом УФ-спектроскопии обнаружен гиперхромный эффект в области 270-320 нм при добавлении практически всех изученных «гостей», кроме **G3**, **G5** и **G6** (Табл. 2.4).

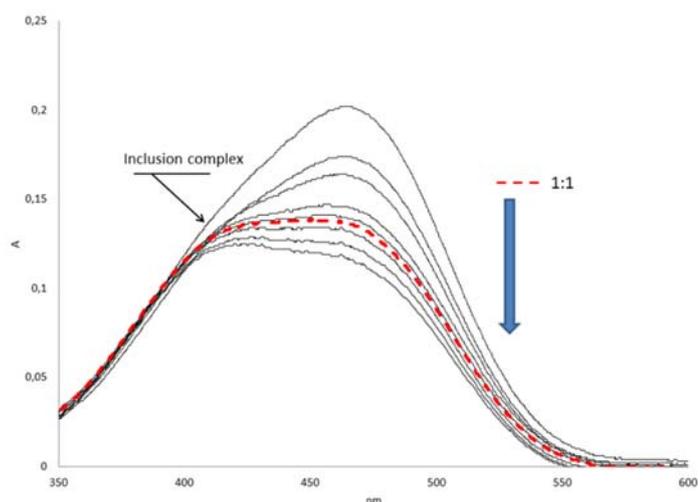


**Рис. 2.20.** Структуры пиллар[5]аренов и молекул-«гостей».

Для метилоранжа **G8** изменения поглощения контролировали в области 350-600 нм (Рис. 2.21). Новая полоса поглощения с максимумом около 426 нм была обнаружена для системы **G8/246** при добавлении менее одного эквивалента **G8**. При более высокой концентрации полоса поглощения перекрывалась с максимумом полосы поглощения свободного «гостя» **G8** (460 нм) в видимой области спектра. Новая полоса, очевидно, соответствует комплексообразованию. Значения  $\lg K_a$  полученных комплексов варьировались от 1.22 до 3.97.

В случае азокрасителя **G8** значения  $\lg K_a$  были в 10-100 раз выше, чем рассчитанные для других исследованных производных сульфокислот. Вероятно, сродство «гостя» к полости макроцикла резко возрастает с его липофильностью. Значение  $\log P$  метилового оранжевого (2.0593) более чем в два раза выше, чем у других «гостей» (Рис. 2.20). Стоит отметить, что гость **G5** имеет максимальную липофильность ( $\log P=2.6096$ ) в ряду исследуемых «гостей», однако, образования комплекса с этим субстратом не обнаружено. Очевидно, объемный *трет*-бутильный заместитель в структуре **G5** препятствует проникновению «гостя» в полость макроцикла. Это может говорить о комплексообразовании за счет вхождения незаряженного фрагмента «гостя» в полость макроцикла и ион-ионного

взаимодействия заряженного сульфонатного фрагмента «гостя» с аммонийными группами пиллар[5]арена. Это предположение подтверждает отсутствие комплексообразования с **G6**, который содержит две заряженные алкилсульфонатные группы, которые препятствуют вхождению в полость макроцикла. Все это говорит о формировании комплекса включения между «хозяевами» **246-248** и «гостями» **G1-G8**, в основном, за счет гидрофобного взаимодействия и в меньшей степени за счет ион-ионного взаимодействия. В целом, аффинность к исследуемым «гостям» снижалась в ряду **247-248-246** (Табл. 2.5).



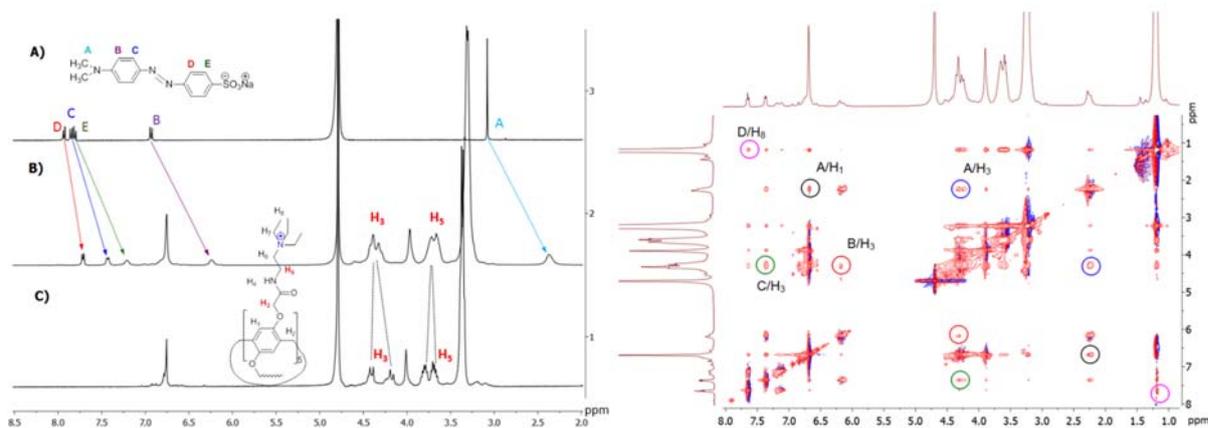
**Рис.2.21.** Спектрофотометрическое титрование системы пиллар[5]арен **246** и **G8** в воде. Мольное соотношение «хозяина» и «гостя» изменяется от 0.3:1 до 2:1 (0.3:1, 0.5:1, 0.8:1, 0.9:1, 1:1, 1.1:1, 1.3:1, 1.5:1, 2:1).

Пиллар[5]арен **247** с триметиленовым линкером образует более устойчивые комплексы включения с метилоранжем **G8**, чем пиллар[5]арены **248** и **246** с диметиленовым линкером, несмотря на более длинные этильные фрагменты при аммонийной группе. Следовательно, пиллар[5]арены с большей глубиной полости за счет алкилиденных линкеров способны к высокоселективному и эффективному связыванию **G8** по сравнению с другими исследованными субстратами.

**Таблица 2.5.** Значения  $lgK_a$  для комплексов пиллар[5]арен/«гость» в воде.

«Гость»	<b>247</b>	<b>248</b>	<b>246</b>
<b>G1</b>	1.43±0.12 <sup>a</sup>	1.22±0.08	1.94±0.01
<b>G2</b>	2.38±0.10	2.52±0.01	2.74±0.02
<b>G4</b>	1.84±0.15	2.25±0.20	1.99±0.01
<b>G7</b>	2.04±0.02	2.70±0.07	3.06±0.04
<b>G8</b>	3.97±0.03	3.84±0.02	3.24±0.01

Данные  $^1\text{H}$  ЯМР подтвердили образование комплекса «хозяин-гость» в растворе [309, 310]. Как показано на рисунке 2.22, при добавлении одного эквивалента «хозяина» **246** сигналы протонов **G8** (АЕ) демонстрируют очевидный сдвиг в сильное поле и эффект уширения по сравнению с сигналами свободного «ГОСТЯ».



**Рис.2.22.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 293К, 400МГц): а) **G8**; б) **G8+246**; в) **246**; б) 2D ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (500 МГц) анализ комплекса **246** с **G8** в  $\text{D}_2\text{O}$ . Концентрации «хозяина» и «гостя» составляют 0.0112 М.

Сильные сдвиги ароматического и метильного сигналов в сильное поле ( $\Delta\delta$ ) указывают на то, что **G8** расположен в полости макроцикла. Эти сдвиги появляются из-за довольно быстрого обмена протонов, наблюдаемого при комплексообразовании в шкале времени ЯМР  $^1\text{H}$ . Следует отметить, что  $\Delta\delta(\text{A}) > \Delta\delta(\text{B}) > \Delta\delta(\text{E}) > \Delta\delta(\text{C}) > \Delta\delta(\text{D})$ . Таким образом, метильные группы **G8** должны быть глубже внедрены в полость макроцикла **246** ( $\Delta\delta = 0.71$  м.д. для А). Кроме того, АВ-квартуплеты протонных сигналов Н3 (диастереотопные протоны) макроцикла сливаются в неразрешенный мультиплет в комплексе включения. Также значительные химические сдвиги ( $\Delta\delta$ ) от 0.11 до 0.25 м.д. наблюдались для комплексов включения хозяина **246** с **G2**, **G3** и **G7**.

Спектры 2D ЯМР NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  комплексов подтверждает образование комплекса «гость-хозяин» (Рис. 2.22 б)). Ароматические протоны **G8** (В, С, D) имеют кросс-пики с Н3 и Н8 макроцикла **246**. Метильные протоны *N,N*-диметиламиногруппы (А) показывают кросс-пики с протонами ароматических звеньев (Н1) и метоксикарбонильного фрагмент (Н3). Таким образом, формируется комплекс включения, в котором молекула «гостя» пронизывает полость пиллар[5]арена **246**. Его отрицательная сульфонатная группа сближена с положительными триэтиламмониевыми группами макроцикла **246**, фрагмент

$N(CH_3)_2-Ar-$  в метилоранже **G8** расположен в полости, а фрагмент  $-Ar-SO_3Na$  вне полости.

Диффузионная спектроскопия ЯМР  $^1H$  (DOSY) для системы **246/G8** показала образование комплекса включения «хозяин-гость»: [311-313] коэффициенты диффузии макроцикла **246** ( $3.43 \times 10^{-10} \text{ м}^2 \text{ с}^{-1}$ ) и небольшой молекулы-«гостя» велики ( $2.21 \times 10^{-10} \text{ м}^2 \text{ с}^{-1}$ ) и уменьшаются с образованием комплекса ( $1.21 \times 10^{-10} \text{ м}^2 \text{ с}^{-1}$ ). Кроме того, в спектре DOSY контурные пики лежат на горизонтальной линии, что также подтверждает образование комплекса включения между «хозяином» **246** и «гостем» **G8**.

Так, благодаря столпообразной форме макроцикла, пиллар[5]арены могут образовывать комплексы не только за счет заместителей, что очень характерно для производных (тия)каликс[4]аренов, но и за счет электронодонорной полости, что проявилось в эффективном связывании метилоранжа серией водорастворимых макроциклов. Включение такой полифункциональной, достаточно «жесткой» молекулы, как метилоранж, в полость пиллар[5]арена, явилось пионерской работой, и показало потенциал применения данного класса макроциклов в качестве антидотов, что в дальнейших работах нашей исследовательской группы было реализовано на примере известного миорелаксанта. Таким образом, мы показали способность пиллар[5]аренов формировать комплексы с различными субстратами, катионами, анионами, органическими молекулами, причем для данного типа макроциклов характерно участие в комплексообразовании макроциклической полости.

\*\*\*

Таким образом, нами реализована синтетическая стратегия, включающая два подхода: (1) одностадийный синтез, когда полифункциональные соединения можно получать в одну стадию, и (2) подход многостадийного синтеза – когда за счет последовательных реакций в структуру макроцикла вводится необходимое количество функциональных групп. Синтезирована серия соединений, содержащих ионные группы (сульфо, карбоксильные и аммонийные) и фрагменты, способные к образованию водородных связей (амино и гидроксильные группы) на трех платформах. Используя первый подход, нами было показано, что стереоселективность реакции «классических» и тиакаликс[4]аренов в реакциях алкилирования с сульфонами определяется силой основания и природой катиона щелочного металла. При этом, сильная конформационная подвижность гидрохиноновых фрагментов за счет отсутствия циклической водородной связи в

пиллар[5]арене, которая присутствует в тиакаликс[4]аренах, не позволила выделить продукты алкилирования сульфонами в чистом виде. Фиксируя исходную стереоизомерную форму (реализация второго подхода) за счет удлинения заместителей как в случае тиакаликс[4]арена, так и в случае пиллар[5]арена, достаточно легко были получены различные полифункциональные производные. Однако, все же реакционная способность пиллар[5]аренов оказалось ниже тиакаликс[4]аренов.

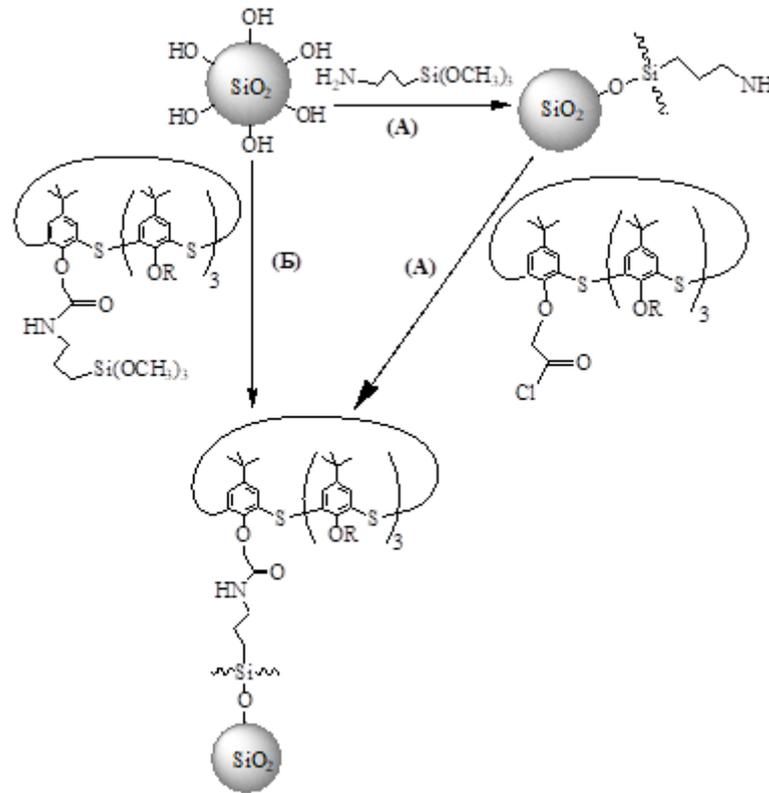
Важно отметить, что при комплексообразовании макроциклическая полость (тия)каликс[4]аренов, в отличие от предыдущих поколений макроциклов, в большинстве случаев не задействуется; связывание осуществляется «псевдополостью», образованной заместителями на верхнем и нижнем ободах макроцикла. Однако именно на синтетической платформе метациклофана была реализована возможность получения стереоизомеры *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*, позволяющие различным образом распределять в пространстве функциональные группы, отвечающие за связывание с низко- и высокомолекулярными субстратами. Было показано, что при переходе к парациклофанам (пиллар[5]аренам), не только увеличивается количество вводимых функциональных заместителей до десяти, но во взаимодействии с субстратами, в отличие от (тия)каликс[4]аренов, участвуют не только заместители, но и макроциклическая полость пиллар[5]арена. Была обнаружена уникальная способность пиллар[5]аренов формировать комплексы с различными субстратами, катионами, анионами, органическими молекулами, посредством одновременно макроциклической полости и «псевдополости», образованной заместителями на обоих ободах макроцикла, причем, чем длиннее заместители, тем более прочный комплекс образовывался.

Переходя к диоксиду кремния в следующей Главе 3, необходимо отметить, что количество вводимых рецепторных фрагментов кратно увеличивается. Последнее, несомненно, скажется на проявляемых свойствах, однако, задача синтеза подобных структур и установление закономерностей влияния методов их получения на свойства остается нерешенной.

### ГЛАВА 3. СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПОВЕРХНОСТНО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ НАНОЧАСТИЦ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ И СИЛСЕСКВИОКСАНОВ

Диоксид кремния  $\text{SiO}_2$ , благодаря поверхностным группам (в основном, силанольным), аналогично макроциклическим соединениям, может быть функционализирован различными фрагментами, селективно взаимодействующими с биологически значимыми соединениями. Несомненным преимуществом данной платформы по сравнению с макроциклическими (тиакаликс[4]арены и пиллар[5]арены) является высокая удельная поверхность, что обеспечивает большее число реакционных центров для модификации [314]. Кроме того, в отличие от макроциклов, частицы  $\text{SiO}_2$  являются коммерчески доступной, готовой платформой для функционализации, что несомненно, облегчает и ускоряет этапы синтеза целевого продукта. Однако, несмотря на явные преимущества платформы  $\text{SiO}_2$  для получения бисовместимых материалов, для него характерны низкая растворимость, агрегация в процессе модификации, приводящая в ряде случаев к значительному укрупнению частиц, что снижает их биодоступность и способность преодолевать клеточный барьер. Решением этой проблемы является получение мезопористых частиц  $\text{SiO}_2$ , функционализированных рецепторными фрагментами. Они имеют большую площадь поверхности, внешние и внутренние поры, высокую биосовместимость и биоразлагаемость, механическую и термическую стабильность, а также высокую способность к загрузке биологически значимыми субстратами и образуют стабильные водные дисперсии [315-318].

Важным этапом в разработке подходов к синтезу наночастиц  $\text{SiO}_2$ , функционализированных различными по строению и свойствам фрагментами, управление процессами агрегации и коллоидной стабильности органических частиц в зависимости от природы прививаемой группы (немакроциклические и макроциклические - тиакаликс[4]арены). В связи с этим, мы предлагаем два возможных направления в синтезе гибридных частиц на основе  $\text{SiO}_2$ : пошаговый (А) и блочный (Б) синтезы (Рис. 2.1) [319-321].

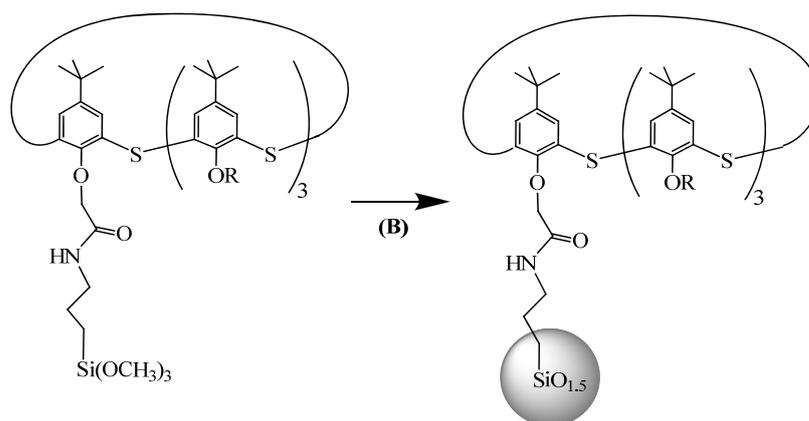


**Рис.3.1.** Два возможных направления в синтезе гибридных частиц на основе  $\text{SiO}_2$ : пошаговый (А) и блочный (Б) синтезы

Пошаговый синтез является двухстадийным (Рис.3.1А), на первом этапе которого на поверхность вводятся аминогруппы, которые на втором этапе обрабатываются галогенангидридами немакроциклических и макроциклических соединений. Отметим, что на каждом этапе происходит укрупнение частиц, что, несомненно, приводит к понижению содержания органической частиц по сравнению с неорганической [322, 323]. В связи с этим, представляет интерес уменьшение количества стадий, в которых участвует  $\text{SiO}_2$ , за счет предварительного синтеза готовых модификаторов, содержащих триалкоксисилильные группы, которыми будут функционализированы исходные частицы  $\text{SiO}_2$  (блочный синтез) (Рис.3.1Б). Стоит отметить, что триалкоксисилильные производные могут являться прекурсорами в синтезе силсесквиоксановых структур (Рис. 3.2), хорошо известных в литературе [324-326] на примере немакроциклических соединений. Однако примеры подобных соединений на основе макроциклических соединений до начала наших работ в литературе отсутствовали.

Известно, что полисилсесквиоксаны представляют собой материалы с различной структурой. Например, выделяют нерегулярную (беспорядочную),

лестничную и кубическую формы. Структура образующихся продуктов зависит от условий поликонденсации (катализатора, температуры и растворителя). Среди перечисленных типов структур наибольший интерес, с точки зрения свойств, представляют лестничные силсесквиоксаны, благодаря их высокой термической стабильности и упорядоченности структуры [324-326]. Переход от материалов на основе  $\text{SiO}_2$  к силсесквиоксанам  $\text{SiO}_{1.5}$  интересен прежде всего, благодаря сочетанию прочного силоксанового каркаса, повышенного содержания функциональных групп на площадь поверхности, а также присутствию дополнительных пор в структуре силсесквиоксанового каркаса. Все это должно привести к более эффективному и селективному связыванию молекул-«гостей». В связи с этим, помимо поверхностной функционализации, которая включает пошговый и блочный синтезы, можно выделить второй подход к получению гибридных частиц, который заключается в конденсации триалкооксисилильных производных тиакаликс[4]арена и формировании силсесквиоксановых гибридных материалов (Рис.3.2).



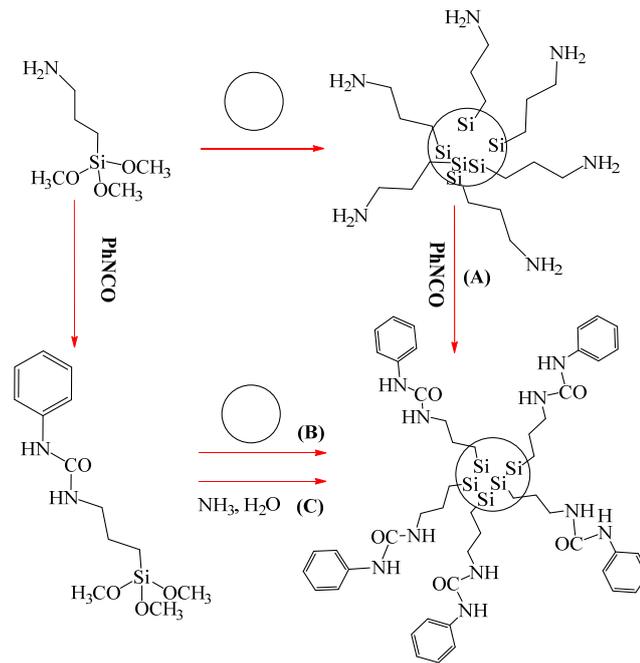
**Рис.3.2.** Схема синтеза силсесквиоксанов на основе макроциклических молекул.

Получение коллоидных систем на основе гибридных органо-неорганических структур с каркасом, образованным предорганизованными макроциклическими фрагментами открывает возможность создания коллоидных материалов с заданной геометрией и стереохимией пор, что должно значительно повысить селективность и эффективность сорбции по сравнению с известными в литературе аналогами. Кроме того, большая часть представленных в литературе работ [327-329] относится к модифицированию микронных частиц  $\text{SiO}_2$ , используемых в качестве сорбентов в хроматографических колонках, где контроль за размером частиц и стабильностью в водных растворах не является ключевой задачей. В связи с этим, на предварительном этапе оба этих подхода были реализованы на относительно простых

немакроциклических молекулах, которые содержат схожие с (тия)каликс[4]аренами структурные фрагменты: ароматические и амидные фрагменты.

### 3.1. Синтез поверхностно-модифицированного диоксида кремния и силесквиоксанов на основе немакроциклических соединений

Были изучены три метода синтеза гибридных частиц (Рис. 3.3) и проведен анализ преимуществ и применимости каждого из подходов с целью их реализации на макроциклических соединениях.

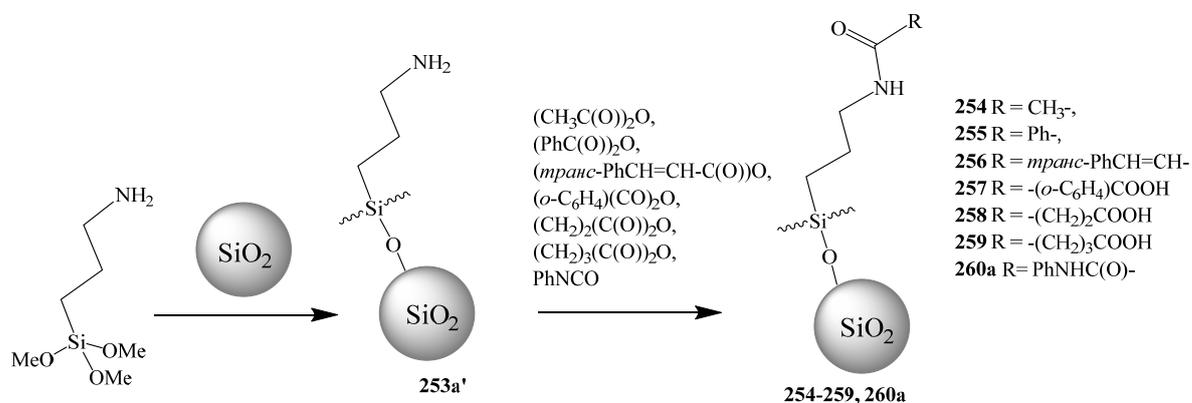


**Рис 3.3.** Возможные подходы к получению модифицированных силикатных субмикрo- и наночастиц на примере немакроциклических соединений.

#### 3.1.1 Пошаговый синтез поверхностно-модифицированного немакроциклическими соединениями диоксида кремния

Первый метод (А) (Рис. 3.3) основан на предварительном введении аминогрупп на поверхность SiO<sub>2</sub>. Был выбран коллоидный раствор марки LUDOX TM40 (Sigma-Aldrich) с гидродинамическим диаметром частиц 22 нм. Аминопропилтриалкоксисиланы являются доступным и сравнительно дешёвым реагентом для модификации поверхностей силикатов аминогруппами. Была выбрана модифицированная литературная методика [330], которая обеспечивает оптимальное удельное количество функциональных групп и позволяет получать наночастицы с воспроизводимыми размерами. Были получены частицы с

гидродинамическим диаметром 45 нм (PDI=0.33) согласно методу ДСР. Методом совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ-ДСК) в инертной атмосфере было показано, что первая ступень ТГ-кривой соответствует удалению молекул воды (3.37 масс. %), а вторая ступень – разложению органической части, химически привитой к поверхности SiO<sub>2</sub> (5.75 масс. %) [331, 332], что соответствует содержанию одной аминогруппы на 8 нм<sup>2</sup> SiO<sub>2</sub>. На второй стадии модификация аминированных частиц проводилась фенилизоцианатом и ангидридами карбоновых кислот без изменения условий и без разбавления, добавлением избытка реагента в раствор частиц.



**Схема 3.1.**

Методом динамического рассеяния света (табл. 3.1) показано, что после модификации SiO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> повышается агрегирующая способность, что, очевидно, обусловлено способностью -COOH групп образовывать более прочные Н-связи. Учитывая, что присутствие сторонних ионов в растворе может влиять на коллоидную стабильность, было оценено влияние рН среды на стабильность растворов (табл. 3.1). Следует ожидать, что карбоксильные группы наиболее чувствительны к изменению рН среды, так как в щелочной среде образуются отрицательно заряженные карбоксилатные группы. Действительно, в щелочной среде водные растворы частиц **257** и **259** представляют собой монодисперсную систему с нанометровым размером частиц. Для частиц **254-256** и **259** обнаружено уменьшение гидродинамического диаметра при повышении рН раствора, что может быть связано с депротонированием: амидных групп в случае частиц **254-256** и карбоксильных групп в случае частиц **259** [323].

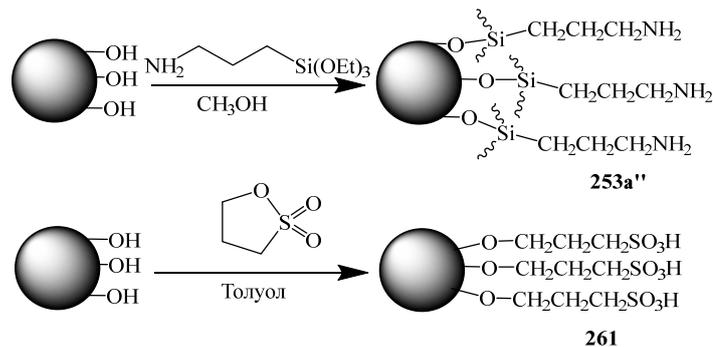
Из таблицы 3.1 видно, что, в основном, пошаговый синтез приводит к значительному укрупнению частиц, а присутствие карбоксильных групп в структуре

модификатора понижает склонности к агрегации. Экстраполируя эти выводы на более сложные макроциклические молекулы, можно сделать вывод, что желательным является введение производных триакаликс[4]арена в наиболее реакционноспособной хлорангидридной форме.

**Таблица 3.1.** Данные ДСР (гидродинамический диаметр и индекс полидисперсности) частиц **254-260a** в водных буферных растворах.

Функциональная группа Y	Без буфера		pH=4.09		pH=7.02		pH=9.18	
	d, нм	PDI	d, нм	PDI	d, нм	PDI	d, нм	PDI
<b>254</b> (R=CH <sub>3</sub> -)	860	0.58	244	0.44	288	0.50	106	0.20
<b>255</b> (R=Ph-)	1590	0.38	769	0.65	291	0.44	86	0.21
<b>256</b> (R= <i>транс</i> -PhCH=CH-)	357	0.96	232	0.38	536	0.99	233	0.26
<b>257</b> (X=- <i>о</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -)	2002	0.20	267	0.45	267	0.50	94	0.23
<b>258</b> (X=-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -)	1075	0.63	351	0.44	328	0.40	750	0.40
<b>259</b> (X=-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -)	101	0.22	172	0.341	734	0.55	103	0.25
<b>260a</b> (R=PhNHC(O)-)	29	0.41	35	0.08	34	0.28	31	0.37

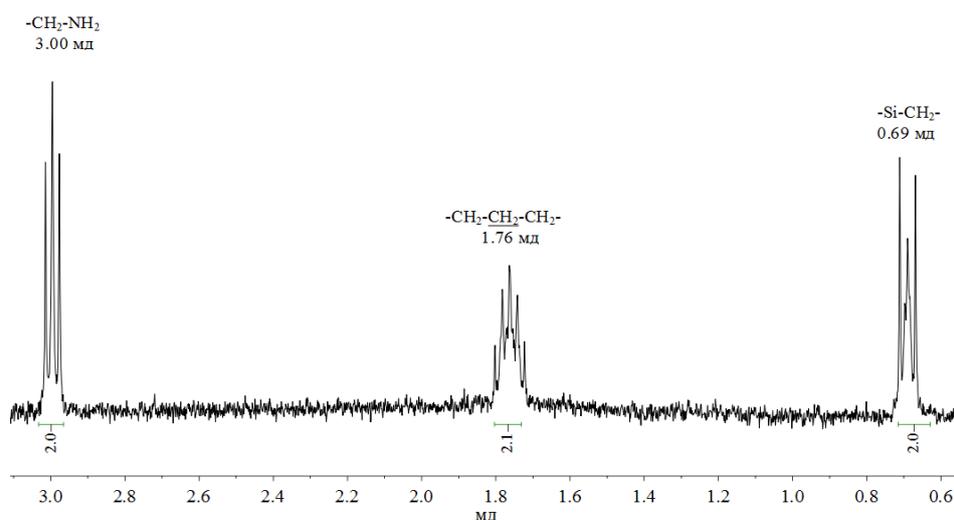
Чтобы подтвердить предположение о значительном влиянии кислотных фрагментов на агрегационную способность, была проведена одностадийная модификация нанодисперсного порошка SiO<sub>2</sub> с размером частиц 12 нм 1,3-пропансультоном, с целью введения сульфогрупп на поверхность [333]. Нанодисперсный порошок был выбран, чтобы исключить влияние растворителя на процесс модификации и оценить непосредственное влияние функциональных групп на стабильность. Для сравнения такая же одностадийная модификация была проведена с помощью АПТЭС (Схема 3.2). Подтверждение модификации наночастиц SiO<sub>2</sub> осуществлено методами ЯМР <sup>1</sup>H, УФ, ИК-спектроскопией, ТГ-ДСК анализа.



**Схема 3.2.**

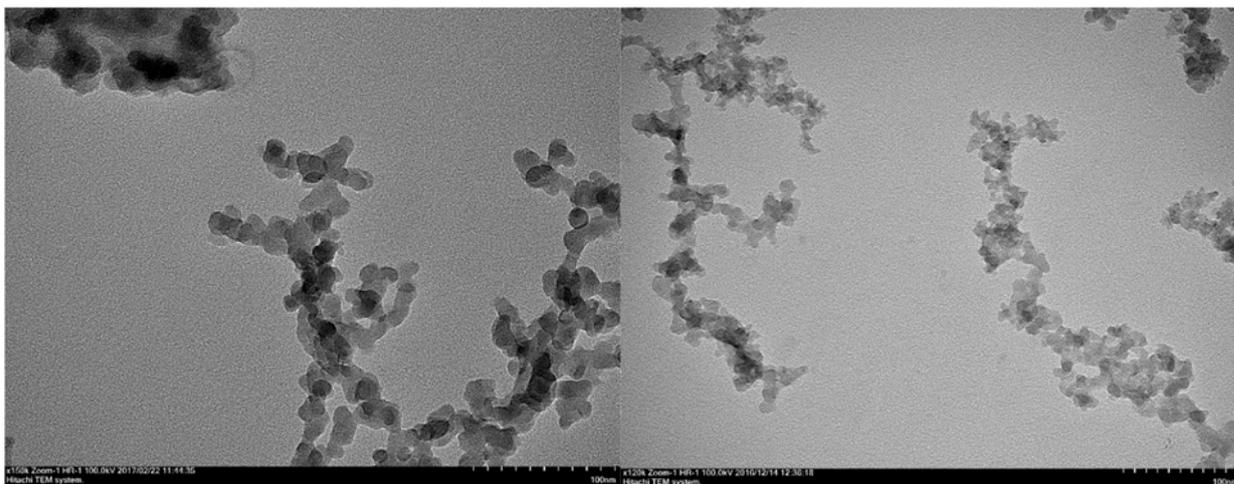
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наночастиц  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ , диспергированных в воде, **251a''** проявляются сигналы протонов от метиленовой группы, связанной с кремнием ( $-\text{Si-CH}_2-$ ) в виде мультиплета в области 0.69 м.д., сигналы протонов от метиленовой группы, связанной с аминогруппой ( $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ) в виде мультиплета в области 3.00 м.д., сигналы протонов от метиленовой группы в фрагменте ( $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ ) - в виде мультиплета в области 1.76 м.д. (Рис.3.4).

Методом ТГ-ДСК для частиц  $\text{SiO}_2$  **253a''** и **261** подтвердил модификацию нанодисперсного порошка  $\text{SiO}_2$  (потеря органической части составила 3-9 %).



**Рис. 3.4.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  аминированных частиц  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$  **251a''** ( $\text{D}_2\text{O}$ , 25 °С, 400 МГц).

Разложение частиц  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$  и  $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$  происходит в несколько ступеней, первая из которых соответствует удалению молекул воды (0.95 масс. % и 1.84 масс. %, соответственно), вторая, третья и четвертая ступени – разложению органической части, химически привитой к поверхности силикатной частицы (1.10, 4.66 и 2.61 масс. % - для  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ ; 2.21 и 0.84 масс. % - для  $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ ). Стоит отметить, что в целом, количество привитой органической части на поверхности нанопорошка оказалось больше (8.37 масс. % против 5.75 масс. % для коллоидного  $\text{SiO}_2$ ) в случае частиц  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ . Однако размер частиц **253a'** (45 нм) оказался значительно меньше, чем для частиц, полученных из нанодисперсного порошка в метаноле (186 нм), монодисперсность выше в случае нанодисперсного порошка как материала для модификации (PDI=0.09), нежели в случае коллоидного  $\text{SiO}_2$  (PDI=0.33).



**Рис. 3.5.** ПЭМ-изображение частиц, формирующихся в ходе поверхностной модификации  $\text{SiO}_2$  **253a''** (слева) и **261** (справа).

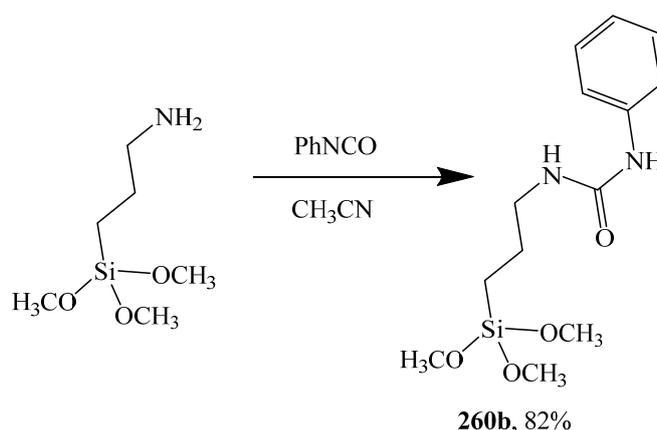
В случае сульфированных частиц **259** образуются монодисперсные системы ( $\text{PDI}=0.23$ ,  $d=201$  нм). Размеры наночастиц **251a''** и **259**, составляющие основу этих ассоциатов были определены просвечивающей электронной микроскопией (ПЭМ) и составили 18 и 23 нм, соответственно (Рис.3.5).

Необходимо обратить внимание, что наличие анионных групп сильной кислоты на поверхности частиц стабилизирует коллоидный раствор: значения  $\zeta$ -потенциала раствора частиц  $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$  равен  $-43.1$  мВ. В виду способности  $\text{NH}_2$ -групп к образованию Н-связей и, как следствие, к агрегации, стабильность частиц  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$  существенно ниже по абсолютной величине ( $+11.3$  мВ).

Таким образом, для реализации одностадийной функционализации по аналогии с макроциклами и получения частиц  $\text{SiO}_2$ , содержащих анионные и катионные терминальные группы, была проведена функционализация 1,3-пропансультоном и 3-аминопропилтриэтоксисиланом. Во всех случаях модификация привела к значительному увеличению размеров по сравнению с немодифицированными частицами, причем обнаружено, что модификация нанодисперсного порошка  $\text{SiO}_2$  1,3-пропансультоном привела к формированию монодисперсной системы с высокой стабильностью.

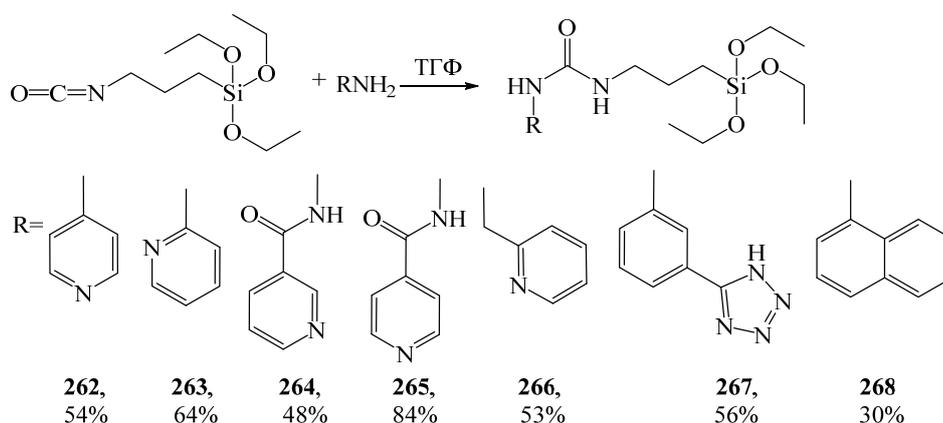
### 3.1.2 Блочный синтез поверхностно-модифицированного немакроциклическими соединениями диоксида кремния

1-Фенил-3-(3-(триметоксисилил)пропил)мочевина **260b** в рамках реализации блочного подхода (В) в соответствии с рисунком 3.3 была получена по схеме 3.3.



**Схема 3.3.** Условия и реагенты: в присутствии молекулярных сит 3Å и комнатной температуре.

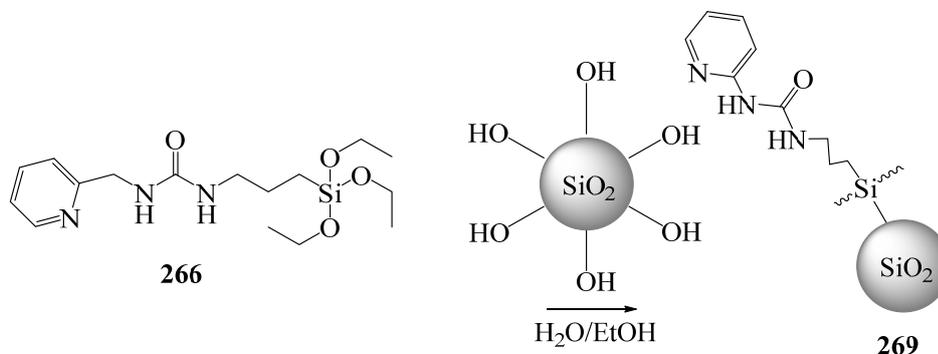
В рамках блочного подхода (В) также было предложено ввести гетероциклические фрагменты в структуру триалкоксисилана, поскольку они интересны в плане создания рН-контролируемых систем. Для этой цели вместо АПТМС был использован триалкоксисилан с изоционатным фрагментом и ряд аминов (Схема 3.4).



**Схема 3.4.**

Для увеличения выхода продуктов при проведении всех реакций был использован двукратный избыток 3-(триэтоксисилан)пропилизотиоцианата. Почти во всех случаях это позволило повысить выход целевых продуктов. Так, например, в случае соединения **265** выход целевого продукта увеличился в два раза. Реакцию проводили при температуре кипения растворителя для всех соединений за исключением соединения **266**, в связи с его более высокой реакционной способностью. Большинство синтезированных соединений, за исключением **266** и **267**, к сожалению, оказались ограниченно растворимы в полярных органических растворителях, что затруднило их использование в модификации поверхности

частиц  $\text{SiO}_2$ . Для модификации поверхности частиц  $\text{SiO}_2$  соединением **267** в качестве растворителя был выбран изопропиловый спирт; были получены частицы **260b** с гидродинамическим диаметром 32 нм. В смеси вода-этанол получены коллоидные частицы **269**, с размером 35 нм согласно методу ДСР (Схема 3.5).



**Схема 3.5.**

Таким образом, на примере широкого ряда различных триалкоксисиланов мы показали, что ключевым фактором является растворимость силанов в полярных растворителях, при этом подбор растворителей для реализации блочного синтеза позволил получить монодисперсные коллоидные растворы. Однако, стоит обратить внимание не только на монодисперность систем, но и на тот факт, что размер модифицированных частиц, несмотря на сохранение наноразмерности, значительно больше, если бы покрытие поверхности органической частью было бы мономолекулярным. Ковалентная сшивка одной молекулы силана с несколькими частицами  $\text{SiO}_2$  невозможна по стерическим факторам. Однако, известно, что алкоксисиланы достаточно легко гидролизуются и полимеризуются аналогично ТЭОС, что приводит к образованию частиц на основе атомов Si и O силесквioxанового строения. В связи с этим, условия образования таких структур предложено рассмотреть на примере некоторых немакроциклических структур, чтобы адаптировать методики получения тиакаликс[4]арен-силесквioxановых структур, примеры которых в литературе отсутствуют, поскольку их характеристика является нетривиальной задачей.

### 3.1.3. Синтез силесквioxанов на основе немакроциклических соединений

Алифатические, ароматические и гетероциклические производные, содержащие триметоксисилильный фрагмент, представляют интерес не только для

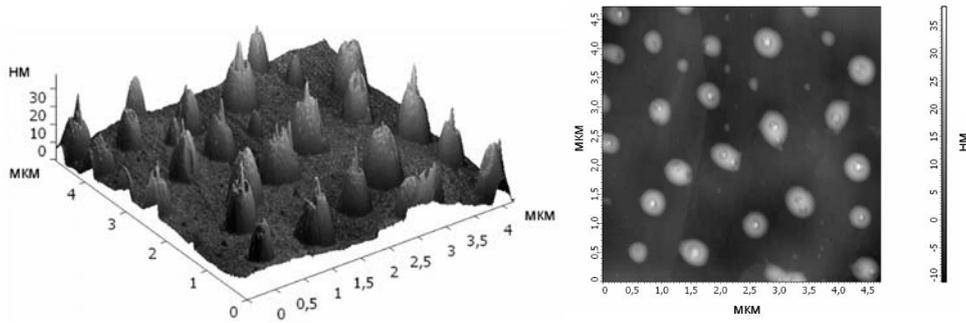
получения поверхностно-функционализированных частиц SiO<sub>2</sub>, а также для синтеза на их основе силсесквиоксанов в соответствии с третьим методом (С), который основан на гидролизе триалкоксисилилированных функциональных производных 3-аминопропилтриметоксисилана и представлен в литературе ограниченным числом публикаций [335-337].

Для реализации третьего подхода при получении гибридных частиц был использован метод Штобера [338], где в качестве прекурсора используется тетраэтоксисилан ТЭОС и его производные [335-378, 339, 340]. Известно о куполообразной зависимости размеров частиц от концентрации реагента в методе Штобера [338], поэтому были рассмотрены разные экспериментальные условия. При низких и высоких (1.6 ммоль/л) концентрациях 1-фенил-3-(3-(триметоксисилил)пропил)мочевинны в изопропиловом спирте, были получены частицы субмикронного размера **260с** и **260с''** соответственно (Табл. 3.2). Замена изопропилового спирта на этанол в условиях высокой концентрации реагента (1.6 ммоль/л) в смеси NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O-EtOH привело к образованию полидисперсной системы [322]. Полученные экспериментальные данные хорошо согласуются с литературными данными [342] в том плане, что более гидрофобный спирт в большей степени стабилизирует коллоидную систему. К сожалению, в случае остальных синтезированных соединений **261-268** не удалось получить монодисперсные системы, несмотря на варьирование природы спирты (от метанола до бутанола-1) и концентрации реагента. Поликонденсация в условиях кислотного катализа (HCl, CH<sub>3</sub>COOH) также не позволила получить стабильные коллоидные системы.

**Таблица 3.2.** Данные ДСР (гидродинамический диаметр и индекс полидисперсности) частиц, содержащих фенилмочевинные фрагменты.

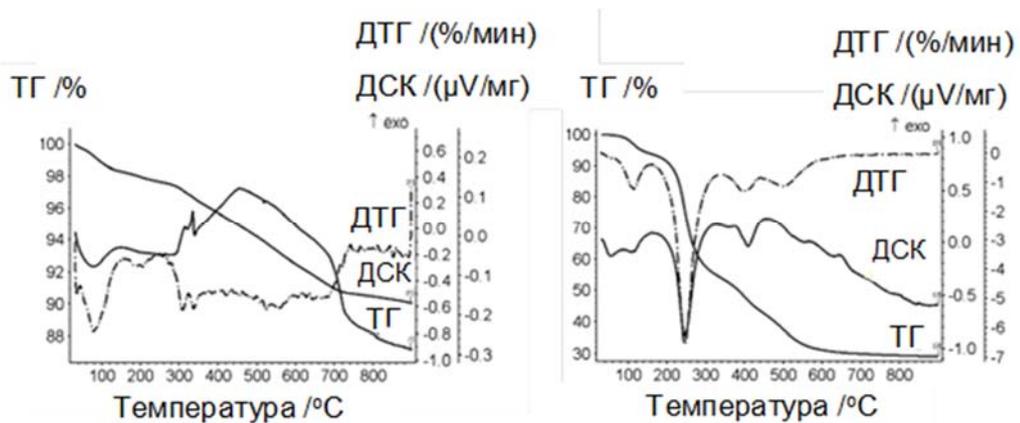
Метода синтеза	d, нм	PDI
Пошаговый синтез, <b>260</b>	91	0.41
Блочный синтез, <b>260b</b>	32	0.19
Поликонденсация, <b>260с</b>	109	0.40
Поликонденсация, <b>260с'</b>	781	0.62
Поликонденсация, <b>260с''</b>	198	0.20

Для силикатных частиц, полученных конденсацией производного фенилмочевинны **260с**, получено АСМ-изображение. Размеры (98 нм) соответствуют данным, полученным методом ДСР (109 нм).



**Рис. 3.6.** АСМ-изображения частиц **260с** (3D and 2D).

Таким образом, частицы **260** были получены всеми тремя способами. Подходы А и В, наиболее часто используемые для синтеза модифицированных силикатных частиц, позволили получить частицы нанометрового размера (91 и 32 нм, соответственно), тогда как, используя метод С, получаются частицы с размерами от 108 до 781 нм в зависимости от условий синтеза. Тем не менее, по сравнению с частицами, полученными третьим методом С, модифицированные силикатные частицы, синтезированные методами А и В, имеют гораздо меньше функциональных групп на поверхности: 8 % от общей массы (методы А и В) по сравнению с 64% потери массы (метод С), связанной с разложением органической части согласно данным полученным методом ТГ-ДСК. Последний метод представляет особенный интерес, т.к. удельное количество функциональных групп, на единицу массы достигаемое таким методом очень велико. Это может позволить получить более эффективные комплексообразователи с биополимерами. Кроме того, высокая потеря массы при нагревании, связанная с удалением органического фрагмента может быть использована для получения пористых нефункционализированных частиц.



**Рис 3.7.** Диаграмма, полученная методом ТГ-ДСК для частиц **260а** и **260с**.

Таким образом, в зависимости от требуемых свойств гибридных частиц, предпочтительно использование методов Б и С, поскольку двухстадийная

модификация, реализуемая в подходе А, приводит к значительному укрупнению частиц. Поэтому для получения наноразмерных частиц модификацией SiO<sub>2</sub> наиболее применим подход Б. При этом метод С позволяет синтезировать субмикронные частицы с высоким содержанием органических фрагментов по сравнению методом Б.

### **3.2. Синтез поверхностно-модифицированных производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена наночастиц диоксида кремния**

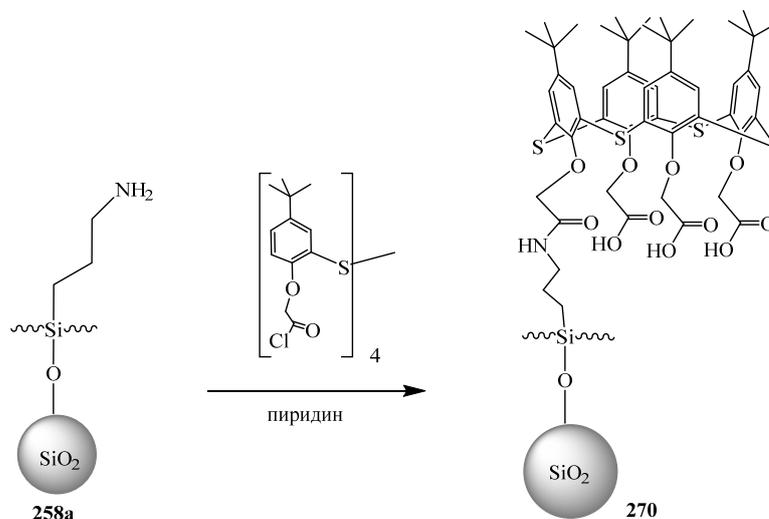
Помимо классических примеров модификаторов поверхности SiO<sub>2</sub> на основе 3-аминопропилтриалкоксисиланов, вызывает интерес применение макроциклических соединений для этих целей. Выбрав в качестве модификатора тиакаликс[4]арены, появляется возможность четырехкратного увеличения числа групп на поверхности SiO<sub>2</sub> после модификации по сравнению с немакроциклическими аналогами. Несмотря на значительное количество работ по модификации поверхности SiO<sub>2</sub> каликс[4]аренами, применение нами тиааналогов для этих целей является пионерским. В связи с этим, для модификации были применены пошаговый и блочный синтезы. Для реализации пошагового метода были использованы высокореакционноспособные хлорангидриды кислот, а для реализации блочного метода – триалкоксисильные производные тиакаликс[4]арена.

#### **3.2.1. Пошаговый синтез поверхностно-модифицированного производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена диоксида кремния**

В разделе 3.1.1 на модельных немакроциклических соединениях было показано, что пошаговый синтез удобен при получении полифункциональных частиц и желательно, чтобы соединения для функционализации содержали анионные группы для стабилизации коллоидной системы в монодисперсном состоянии. В связи с этим, было сделано предположение, что желательным является введение производных тиакаликс[4]арена в наиболее реакционноспособной форме (хлорангидриды), чтобы в прививаемой структуре были непрореагировавшие карбоксильные группы. Предварительно были получены наночастицы, функционализированные аминогруппами **253a** [344], которые затем были введены в реакцию с хлорангидридом тетракислоты в конфигурации *конус* в присутствии

пиридина (мольное соотношение макроцикла к количеству аминогрупп 1:1) (Схема 3.6). Оказалось, что полученные частицы **270**, согласно ДСР, имели микронные размеры (более 1 мкм) с низкой полидисперсностью ( $PDI=0.23$ ).

На основании данных ТГ/ДСК анализа было рассчитано что на  $8 \text{ nm}^2$  содержится один макроцикл. Примечательно, что крупные размеры агрегатов частиц **270** хорошо согласуются с данными, полученными для частиц **255**, функционализированных карбоксибензамидными группами, также имеющих размеры микронного порядка и низкой полидисперсностью для амидокислотных модельных соединений (табл.3.1), в частности, сходные результаты были получены По-видимому, в данном случае агрегация также связана с присутствием карбоксильных групп, являющихся, с одной стороны, слабыми кислотами Бренстеда для создания высокого поверхностного заряда, а с другой – способными к формированию Н-связей с  $\text{COOH}$  группами как на поверхности одной наночастицы  $\text{SiO}_2$ , так и с карбоксильными группами, иммобилизованными на поверхности других частиц.



**Схема 3.6.**

Очевидно, что переход к другим стереомерным формам тиакаликс[4]арена (*частичный конус, 1,3-альтернат*) в большей степени приведет к агрегации частиц. В связи с этим, для минимизации влияния структурных факторов на получение наноразмерных химически модифицированных частиц  $\text{SiO}_2$ , было решено перейти к блочному синтезу триалкоксильных тетразамещенных макроциклических производных.

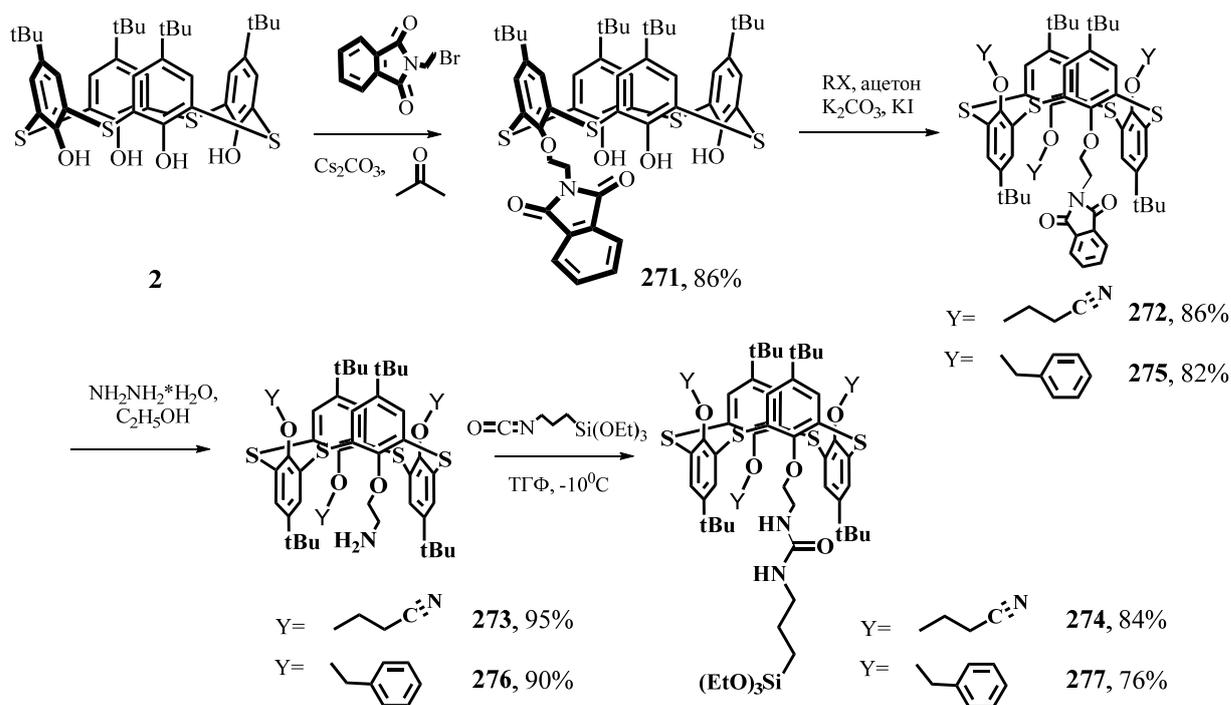
### 3.2.2. Блочный подход к синтезу поверхностно-модифицированного производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена диоксида кремния

Для реализации блочного подхода к синтезу поверхностно-модифицированного производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена SiO<sub>2</sub> (Рис. 3.1) на первом этапе необходимо было провести синтез кремнийорганических производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена. Причем представляло интерес получить не только тетразамещенные производные, но и различно замещенные, полифункциональные макроциклы.

#### 3.2.2.1. Синтез замещённых по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих триэтоксисилильные фрагменты

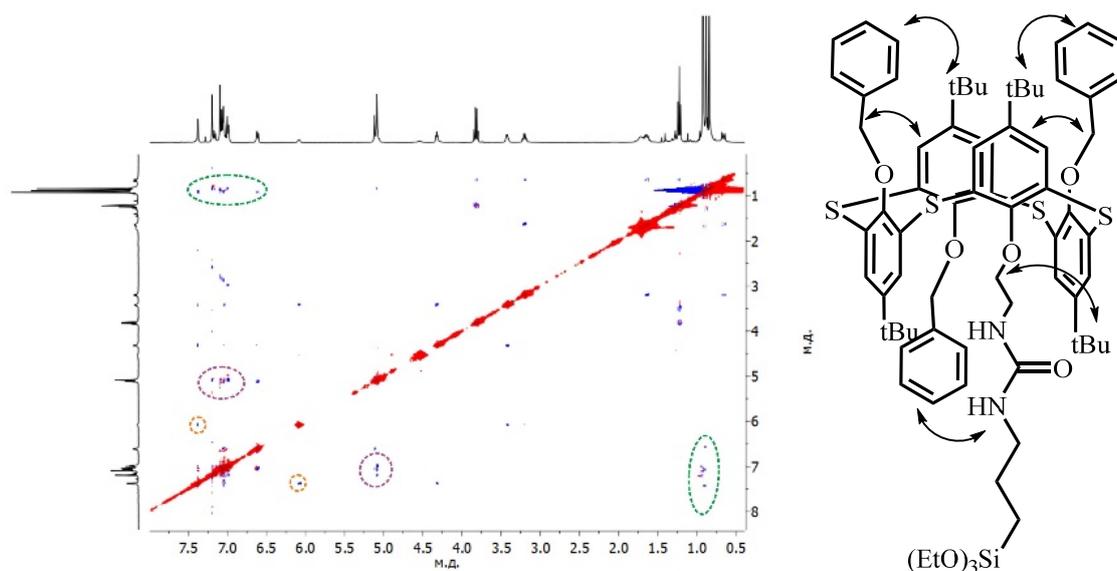
##### 3.2.2.1.1. Синтез различно замещённых по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих один триэтоксисилильный фрагмент

Для синтеза различно замещенных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **274** и **277**, содержащих один триэтоксисилильный фрагмент (Схема 3.7), алкилированием макроцикла **2** бромэтилфталимидом [345] в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> был получен монофталимид **271** [58]. Далее алкилированием макроцикла **271** с последующим гидразиолизом были получены моноамины **273** и **276** соответственно, обработка которых 3-(триэтоксисилил)пропилизоцианатом привела к получению макроциклов **274** и **277**. Последняя реакция протекает с быстро и без катализатора. В связи с этим, стереоселективность реакции можно регулировать понижением температуры (до -10°C) для получения наиболее термодинамически стабильного конформера *1,3-альтернат* [345, 346], что было подтверждено присутствием в спектре двумерной ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY спектроскопии кросс-пиков между протонами *трет*-бутильных и фенильных, арильных и оксиметиленовых групп (Рис. 3.8).



### Схема 3.7.

На выход макроцикла **274**, кроме температуры реакции, оказывает влияние также мольное соотношение исходных реагентов, поскольку присутствие в структуре полярной нитрильной группы способствует протеканию побочных реакций гидролиза и поликонденсации. Варьирование соотношения исходных реагентов в диапазоне 1:1.1 ÷ 1:1.5 показало, что при соотношении 1:1.1 и комнатной температуре реакция не идет, а при пониженной температуре образуется небольшое количество продукта.



**Рис. 3.8.** Двумерный спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединения **277** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц, 25°C).

При соотношении 1:1.5 и нагревании образуются продукты поликонденсации. Поэтому использование в реализации блочного синтеза макроцикла **274** оказалось затруднительно.

Таким образом, предложен и реализован подход к синтезу различно замещённых по нижнему ободу производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих одновременно три бензильных группы и один якорный фрагмент - триэтоксисилильный фрагмент.

### 3.2.2.1.2. Синтез различно замещённых по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих два триэтоксисилильных фрагмента

Чтобы синтезировать различно замещённые производные тиакаликс[4]арена, содержащие два триалкоксильных фрагмента и две рецепторные группы, в качестве которых были выбраны фотопереключаемые/флуоресцентные функции [347, 348], нами было предложено два синтетических пути: (1) синтез 1,3-дизамещенного макроцикла с фотопереключаемым фрагментом и последующее его алкилирование  $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$  и (2) синтез по литературной методике [349] 1,3-дизамещенного диэфира макроцикла и его последующее алкилирование бромпроизводным аминоксизобензола.

В соответствии с первым синтетическим путем для получения 1,3-дизамещенного макроцикла с фотопереключаемым фрагментом была проведена серия экспериментов, где варьировалась соотношение макроцикл:алкилирующий реагент:  $\text{Me}_2\text{CO}_3$  ( $\text{Me}=\text{Na}, \text{K}, \text{Cs}$ ) (Схема 3.8). Были выбраны три соотношения = 1:1:1, 1:2:2 и 1:2:3. В качестве растворителя использовался ацетон [58]. Оказалось, что в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  при всех соотношениях образовывался продукт **279**. Однако максимальный выход (44%) был достигнут для системы макроцикл **2**:алкилирующий реагент **278**: $\text{Na}_2\text{CO}_3$  = 1:2:2. с максимальным выходом 44%. Согласно методу ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектроскопии макроцикл **279** находится в стереоизомерной форме *конус*. Последующее алкилирование этилбромацетатом привело к целевому продукту **280**. Однако стерические факторы, а также протекание побочных процессов с участием NH-протонов, препятствовали получению макроцикла **280** с высоким выходом.

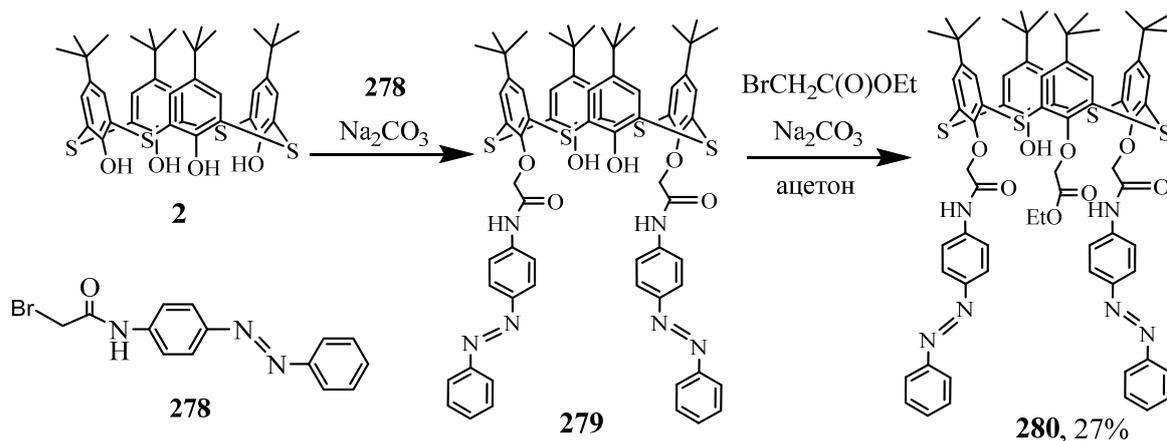


Схема 3.8.

В связи с невысоким выходом макроциклов **279** и **280**, было решено реализовать второй синтетический путь. Был синтезирован 1,3-дизамещённый по нижнему ободу макроцикл **281** (Схема 3.9), алкилирование которого производным аминоазобензола в присутствии  $Cs_2CO_3$  с привело к получению макроцикла **282**, содержащего по два сложноэфирных и фотопереключаемых фрагмента, с выходом 30%, что незначительно больше в сравнении с первым синтетическим путем.

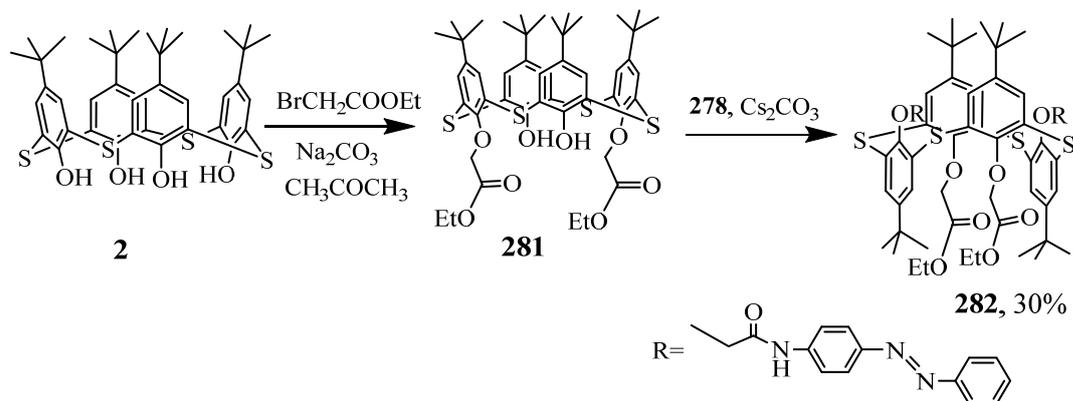
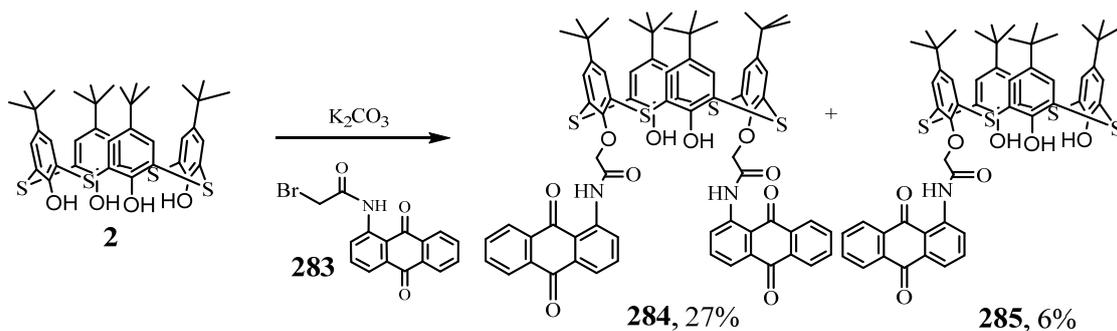


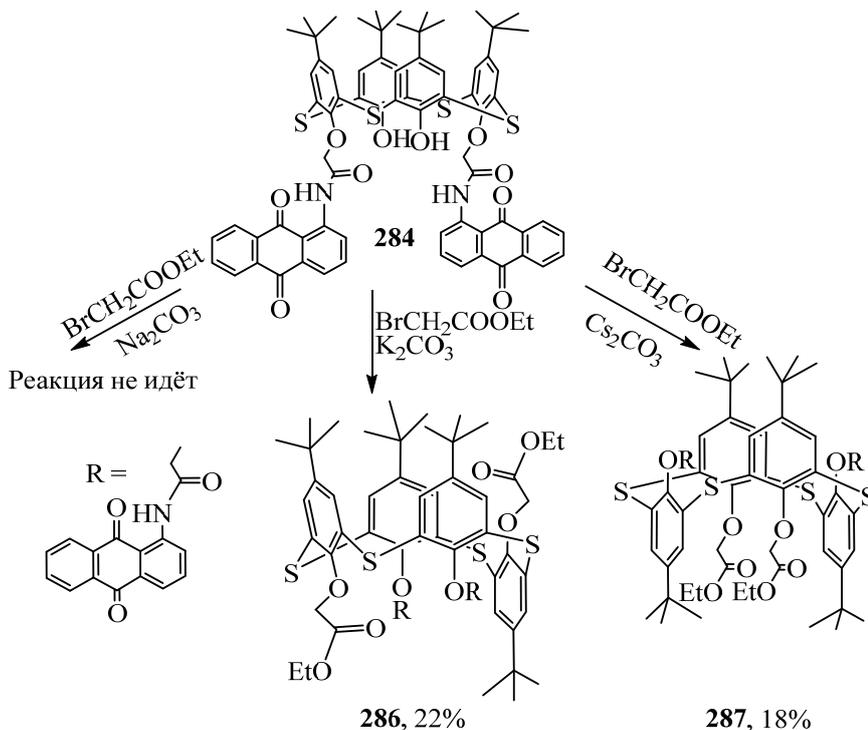
Схема 3.9.

Используя первый синтетический подход, но в присутствии  $K_2CO_3$ , был получен 1,3-дизамещённый по нижнему ободу макроцикл **284**, который в качестве рецепторного фрагмента содержал флуоресцентно активный 1-амидоантрахиноновый фрагмент [347, 348]. Однако в качестве побочного продукта в смеси содержался монозамещённый по нижнему ободу макроцикл **285**.



### Схема 3.10.

Последующее алкилирование макроцикла **284** этилбромацетатом в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (Схема 3.11) показало, что в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  реакция не идет, в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  был выделен макроцикл **286** в стереоизомерной форме *частичный конус* с выходом 22%, а в случае использования  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  - макроцикл **287** в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* с выходом 18%.



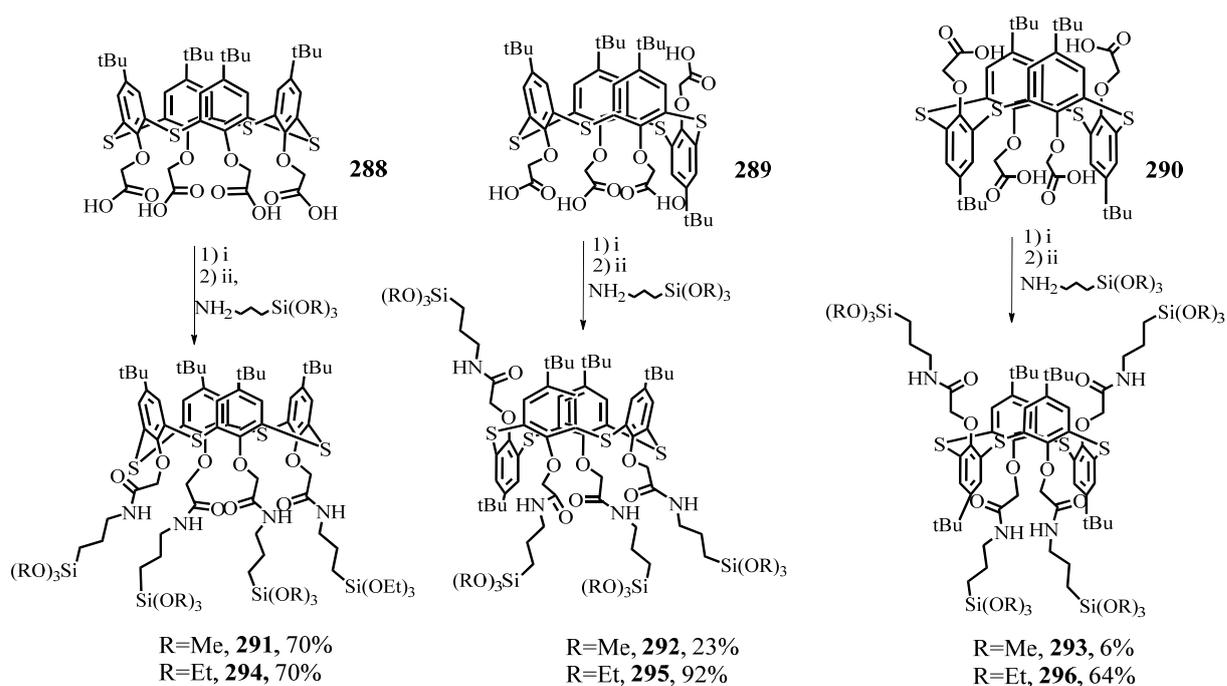
### Схема 3.11.

Далее синтезированные макроциклы, содержащие фотопереклюаемые и флуоресцентные группы, были вовлечены в реакцию аминолита с 3-аминопропилтриметоксисиланом. Реакция проводилась в разных условиях (в ТГФ и смеси метанол/толуол) [186, 349], при разном соотношении реагентов (1:2, 1:10, 1:20), при нагревании и при нормальных условиях, однако выделить продукты аминолита в чистом виде не удалось, поскольку они представляли собой продукты

поликонденсации триметоксисилильных групп. Кроме того, значительную роль играл стерический фактор, при котором объемные фотопереключаемые и флуоресцентные группы, экранировали сложноэфирные фрагменты, что препятствовало аминолиту. В связи с этим, синтез различно замещённых производных тиакаликс[4]арена, содержащих два триалкоксильных фрагмента и две рецепторные группы, в качестве которых выступали фотопереключаемые/флуоресцентные функции, оказалась практически сложно реализуемой. Поэтому было решено применять более реакционноспособные тетразамещенные кремнийорганические производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена.

### 3.2.2.1.3. Синтез тетразамещённых по нижнему ободу кремнийорганических производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих триалкоксильные фрагменты

Из литературных данных [350] известно о повышенной реакционной способности триметоксисилильных групп, что приводит не только к сшивке с поверхностными силанольными группами SiO<sub>2</sub>, но и к поликонденсации с образованием силсесквиоксанных структур, отделение которых от поверхностно-модифицированных частиц является нетривиальной задачей. В связи с этим, было решено заменить АПТМС на АПТЭС в реакциях ацилирования с производными тиакаликс[4]арена **288-290** с целью увеличения выхода модифицированных частиц (Схема 3.12). Ацилированием АПТМС и АПТЭС хлорангидридами тетракислот **288-290** в безводных ТГФ и (EtO)<sub>2</sub>O в присутствии NEt<sub>3</sub> были получены тетразамещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены в конфигурациях *конус* **291/294**, *частичный конус* **292/295** и *1,3-альтернат* **293/296** [319-321, 351].



**Схема 3.12.** Условия и реагенты: i –  $\text{SOCl}_2$ , ii – (R=Me) ТГФ,  $\text{NEt}_3$ , 24 часа, (R=Et)  $(\text{EtO})_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$ , 24 часа.

Примечательно, что с увеличением растворимости хлорангидридов в ряду *1,3-альтернат* **293** < *частичный конус* **292** < *конус* **291** в ТГФ, а также влияния стерического фактора, выходы соответствующих кремнийорганических производных увеличиваются от следовых количеств чистого продукта в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* до 70 % в стереоизомерной форме *конус*. Данный факт особенно интересен, так как косвенно подтверждает наличие стерических препятствий к формированию амидных связей, а также неэффективностью выбранного основания в качестве ловушки выделяющегося в ходе реакции  $\text{HCl}$ , который является катализатором поликонденсации/полимеризации алкоксисилильных групп. Попытка увеличить выход стереоизомера *1,3-альтернат* варьированием условий реакции (добавление смеси дициклогексилкарбодиимид DCC/*n*-нитрофенол, применение активированных *n*-нитрофильными группами эфиров) во всех случаях приводила к процессам поликонденсации, и лишь в присутствии метилового эфира хлормуравьиной кислоты и триэтиламина тетракислота *1,3-альтернат* превращалась в кремнийорганическое производное **293** с выходом 63%. Кроме того, видно, что замена АПТМС на АПТЭС в реакциях ацилирования с производными

тиакаликс[4]арена **288-290** привела к значительному увеличению выхода целевых продуктов в стереоизомерных формах *частичный конус* и *1,3-альтернат*.

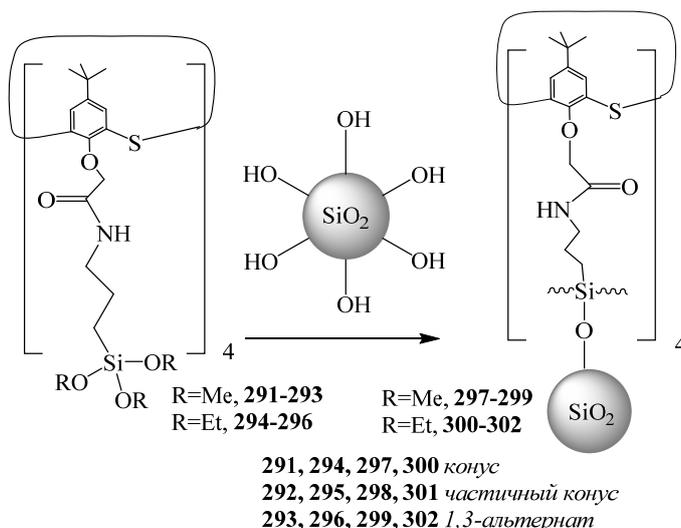
Таким образом, были получены новые *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арены, функционализированные по нижнему ободу алкоксильными фрагментами, в трех различных конфигурациях: *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Выявлено, что повышенная склонность триметоксисильных групп к поликонденсации, наряду со стерическими факторами, оказывает сильное влияние на выход целевых продуктов различных стереоизомерных форм. При этом подобранные условия синтеза всех трех стереоизомеров, отличающихся ориентацией кремнийорганических фрагментов относительно макроциклической платформы, является особенно интересным с точки зрения изучения влияния предорганизации на процессы конденсации, как с поверхностью SiO<sub>2</sub>, так и для получения силсесквиоксанов на их основе, которые будут рассмотрены в следующих разделах.

### 3.2.2.2. Синтез органо-неорганических наночастиц на основе диоксида кремния и замещённых по нижнему ободу триалкоксильными группами *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов

На основании полученной информации по модификации наночастиц SiO<sub>2</sub> модельными соединениями была проведена модификация поверхности частиц SiO<sub>2</sub> (LUDOX TM40) *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренами **291-293** (Схема 3.13) [319-321]. Наличие в соединениях **292** и **293** нескольких конденсируемых фрагментов расположенных по разные стороны макроцикла позволяет ожидать сшивку с поверхностями нескольких частиц SiO<sub>2</sub>.

Полученные коллоидные суспензии были охарактеризованы методом ДСР: при модификации макроциклом **291** (*конус*) размер частиц **297** был найден как 24 нм (PDI=0.25). При модификации поверхности макроциклом **292** (*частичный конус*) наблюдалось два размерных распределения с диаметром частиц (**298**) 56 (66%) и 390 (34%) нм с индексом PDI=0.65. Для частиц **299**, полученных модификацией поверхности макроциклом **293** (*1,3-альтернат*), в системе 54% составляли частицы с размером 51 нм, остальная фракция была с частицами более микрона (PDI=0.91). Такое укрупнение при переходе от стереоизомерной формы *конус* к *1,3-альтернат*,

скорее всего, связано с расположением метоксильных групп относительно макроцикла, приводящей к сшивке сразу нескольких частиц  $\text{SiO}_2$  при модификации.



**Схема 3.13.** Условия и реагенты: для  $\text{R=Me}$ , этанол, вода, LUDOX TM40; для  $\text{R=Et}$ , уксусная кислота, нанодисперсный порошок  $\text{SiO}_2$ .

Частицы **297** дополнительно были охарактеризованы с помощью ПЭМ, по данным которого размер частиц составил 25 нм (исходный размер LUDOX 22 нм), что скорее свидетельствует о мономолекулярном покрытии производным макроцикла, однако, не исключается факт поликонденсации/полимеризации одновременно с пришивкой к поверхности.

Поскольку этоксильные группы являются менее реакционноспособными по сравнению с метоксильными, модификацию поверхности нанодисперсного порошка  $\text{SiO}_2$  (12 нм) синтезированными тиакаликс[4]аренами **294-296** проводили в активной среде, уксусной кислоте, в течение трех часов (Схема 3.13). Подтверждение модификации поверхности было осуществлено с помощью методов ДСР, ПЭМ, ТГ-ДСК, ИК спектроскопии. Метод ДСР показал, что при модификации  $\text{SiO}_2$  макроциклом **294** образуется монодисперсная система с индексом  $\text{PDI}=0.20$ , в которой частицы **300** имеют диаметр 157 нм. В случае коллоидных систем **301** и **302**, у которых функциональные группы находятся по обе стороны макроцикла, образуются полидисперсные системы ( $\text{PDI}=0.3$  и  $0.5$  соответственно) с  $d=303$  нм (**301**) и  $d=1577$  нм (**302**). Размер индивидуальных синтезированных частиц в составе ассоциатов, зафиксированных методом ДСР, был определен ПЭМ и составил 16 нм (конус), 15 нм (частичный конус) и 13 нм (1,3-альтернат). Все частицы имели сферическую форму.

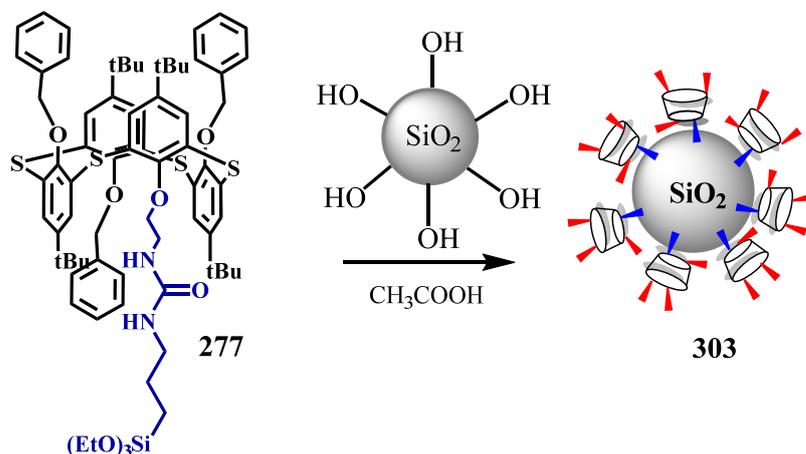
Методом ТГ-ДСК-МС была установлена температурная зависимость скорости потери массы синтезированных наночастиц. Было показано, что потеря массы составляет 4-6%, что подтверждает прохождение модификации нанодисперсного порошка SiO<sub>2</sub>. Первая ступень на ТГ кривой соответствует удалению молекул воды ( $m/z = 18$ ), в результате дегидроксилирования силанольных групп на поверхности SiO<sub>2</sub>, непрореагировавших с триэтоксисилильной группой тиакаликсарена вследствие стерических факторов. При более высоких температурах происходит разложение органической части, химически привитой к поверхности, что подтверждается образованием CO<sub>2</sub> ( $m/z = 44$  Да). Наблюдается влияние стереоизомерной формы макроциклов на содержание органической части гибридных частиц. Так, в случае частиц **302** (*1,3-альтернат*), органической части на 22% больше по сравнению частицами **300** (*конус*). Для частиц **301** содержание органической части отличается всего лишь на 2 % в меньшую сторону по сравнению с частицами **302**.

Таким образом, реализация блочного синтеза на примере трех стереоизомерных форм тетразамещенных триалкоксисилильными группами макроциклов показала, что при переходе от стереоизомерной формы *конус* к форме *1,3-альтернат* увеличивается полидисперсность системы и размер частиц, но все же размер частиц, полученных с использованием блочного подхода, оказался меньше, чем при использовании пошагового синтеза.

В аналогичных условиях активной среды была проведена поверхностная модификация нанодисперсного порошка SiO<sub>2</sub> (12 нм) различно замещенным макроциклом, содержащим, наряду с одним кремнийорганическим фрагментом, три бензильные группы (Схема 3.14).

Функционализация поверхности проводилась в ледяной уксусной кислоте, которая активирует этоксисилильную группу тиакаликсарена **277**. В соответствии с ранее опубликованной работой [352], тиакаликсарен **277** рекомендуется вводить в реакционную смесь в избытке по отношению к нанодисперсному порошку SiO<sub>2</sub>. Это необходимо в связи с протеканием побочного процесса - поликонденсации этоксисилильных групп с образованием олиго/поликонденсированных продуктов. Избыток макроцикла **277** позволяет образовать максимальное количество связей Si-O-Si между макроциклом и подложкой. После завершения процесса модификации

гибридные частицы **303** они отделялись от уксусной кислоты, низкомолекулярных соединений и макроциклических продуктов олиго/поликонденсации путем трехкратного повторения цикла центрифугирования – диспергирования в диэтиловом эфире. Использование диэтилового эфира обеспечивает высокую стабильность коллоидной системы к седиментации и агрегации в течение 24 часов.



**Схема 3.14.**

Успешное проведение модификации наночастиц диоксида кремния тиакаликсареном **277** органических заместителей было подтверждено методом совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ/ДСК/МС), согласно которому первая ступень на ТГ кривой соответствует удалению молекул воды ( $m/z = 18$  Да), образованной в процессе дегидроксилирования силанольных групп на поверхности  $\text{SiO}_2$ , непрореагировавших с триэтоксисилилильной группой тиакаликсарена вследствие стерических факторов. При более высоких температурах происходит разложение органической части (5.93 %), химически привитой к поверхности, что подтверждается образованием диоксида углерода ( $m/z = 44$  Да), причем из ТГ-кривой видна многоступенчатость этого процесса. При термическом разложении органических соединений распад происходит по наименее прочной связи и температура, необходимая для термолитиза, тем ниже, чем более термодинамически стабильны образующиеся свободные радикалы – обычно это разрыв связей углерод – кислород, углерод – сера, углерод – азот. Разрыв значительно более прочных С-С связей (345.5 кДж/моль) и еще более прочных С=C связей (615.5 кДж/моль) происходит при более высоких температурах (более 400 °С).

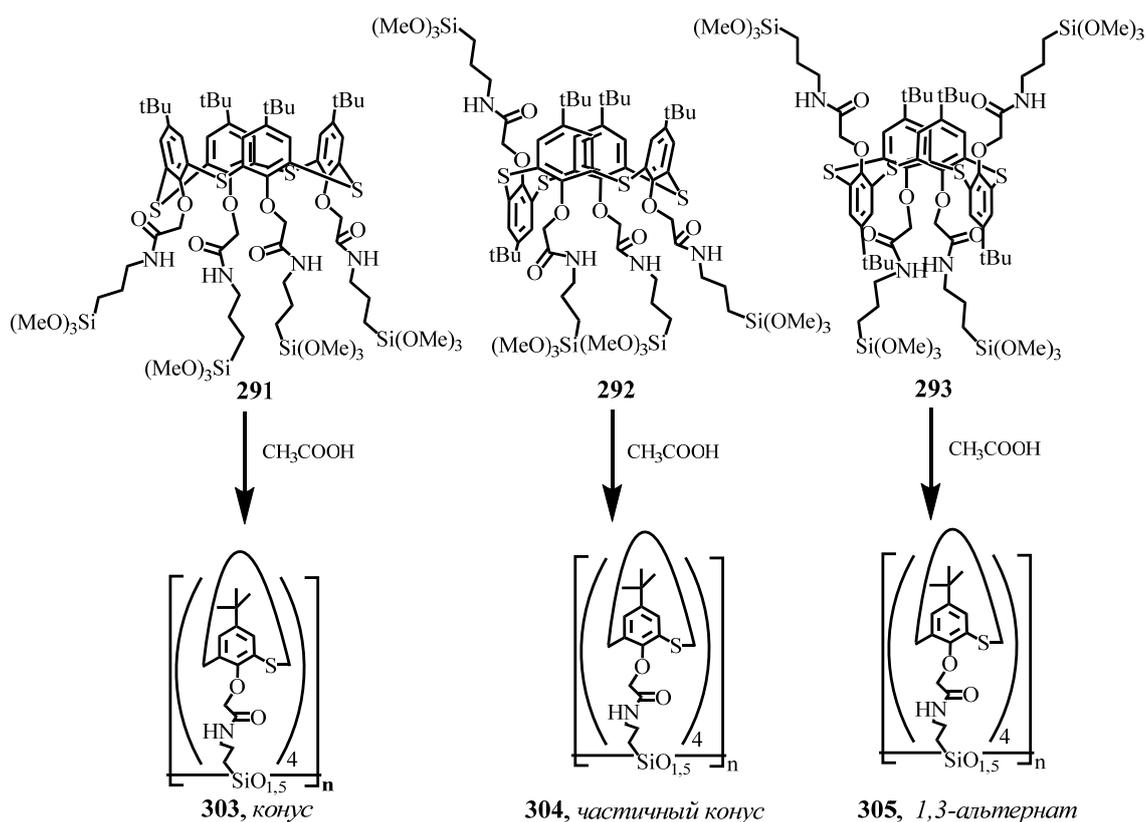
Таким образом, проведена модификация поверхности нанодисперсного порошка  $\text{SiO}_2$  тиакаликсареном **277**, содержащим, наряду с одним кремнийорганическим фрагментом, три функциональные группы. Модификация частиц  $\text{SiO}_2$  различно замещенными макроциклами позволяет менять природу поверхности, обеспечивая в перспективе селективность распознавания субстратов.

### **3.3. Синтез и изучение структуры коллоидных силсесквиоксана на основе кремнийорганических производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена**

Одновременно с блочной модификацией поверхности  $\text{SiO}_2$  замещенными по нижнему ободу триалкоксисилильными группами *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренами **277** и **291-296** может протекать и поликонденсация макроциклов с образованием силсесквиоксана. Разделение смеси поверхностно-модифицированных наночастиц и соответствующих олиго- и полисилсесквиоксана на сегодняшний день представляется трудновыполнимой процедурой. В связи с этим, требовалось оценить условия поликонденсации тиакаликсаренов, содержащих триметоксисилильные и триэтоксисилильные фрагменты [352-354].

#### **3.3.1. Синтез и изучение структуры силсесквиоксана на основе тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих триметоксисилильные фрагменты**

В качестве активной среды поликонденсации (Схема 3.15) была использована уксусная кислота, так как в отличие от обычных органических растворителей она не только растворяет исходные реагенты и образующиеся продукты реакции, но и является сорреагентом [355]. Из литературных данных известно [356], что при использовании избытка безводной уксусной кислоты процесс протекает по механизму гидролитической поликонденсации, при этом необходимая вода генерируется в реакционной системе в количествах, необходимых для полной конверсии алкоксисилильных групп.



**Схема 3.15.**

Одной из проблем при получении новых силсесквиоксанов является характеристика продуктов поликонденсации: широко используемые методы установления структуры продуктов реакции, такие как ЯМР и ИК спектроскопия, оказались малоприменимы для данной задачи [357]. Дело в том, что продукты конденсации триалкоксисиланов имеют магнитно-эквивалентные протоны триметоксисилильных групп, и сделать выводы о структуре (например, о количестве звеньев) на основании подобных данных не представляется возможным. Поскольку образующиеся силсесквиоксаны состоят, как правило, из смеси структурно родственных соединений с одинаковыми функциональными группами, это значительно усложняет их структурную идентификацию. В то же время масс-спектрометрия позволяет установить точные молекулярные массы ионов компонентов смеси, по которым можно определить структуру продуктов, но не их соотношение [358]. К настоящему времени были получены масс-спектры для конденсированных продуктов кремнийорганических производных, которые содержат только одну кремнийорганическую группу [211, 359-362]. Метод масс-спектрометрии МАЛДИ был выбран из-за высокой чувствительности и широкого диапазона определяемых масс молекулярных ионов [360, 361]. Этот метод

ионизации широко используется для анализа смесей силсесквиоксанов, полученных с помощью олигоконденсации [362]. Несмотря на то, что сам метод синтеза силсесквиоксанов, основанный на конденсации макроциклических производных, в литературе описан [211], работ по характеристике подобных силсесквиоксанов методом масс-спектрометрии не опубликовано. С целью установления структуры поликонденсированных продуктов кремнийорганических производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **291-293**, содержащих на нижнем ободе четыре 3-аминопропилтриметоксисильных фрагмента, был использован метод масс-спектрометрии МАЛДИ [363]. Был проведён ряд экспериментов в различных матрицах и в различных соотношениях «аналит:матрица». Основываясь на литературных данных, посвященных характеристике олигомерных силсесквиоксановых производных [211, 359-362], в качестве матриц были применены соединения различной природы:  $\alpha$ -циано-4-гидроксикоричная кислота (НССА), 2,5-дигидроксибензойная кислота (ДНВ), *n*-нитроанилин (рNa), *транс*-2-[3-(4-трет-бутилфенил)-2-метил-2-пропенилиден]малонитрил (DCTB), пиколиновая (РА) и синаповая кислоты (SA). Наиболее информативные масс-спектры были получены в случае матрицы ДНВ.

Так, в масс-спектрах полисилсесквиоксанового производного тиакаликсарена в конфигурации *конус* **303** (Рис.3.9) наблюдаются пики протонированных и катионированных молекулярных ионов. Кроме того, образование олигомеров с различным числом метоксильных и гидроксильных групп в протонированной и катионированной формах приводит к увеличению количества пиков в спектре. Однако разница в величинах  $m/z$  между такими группами пиков соответствует увеличению числа конденсированных макроциклов.

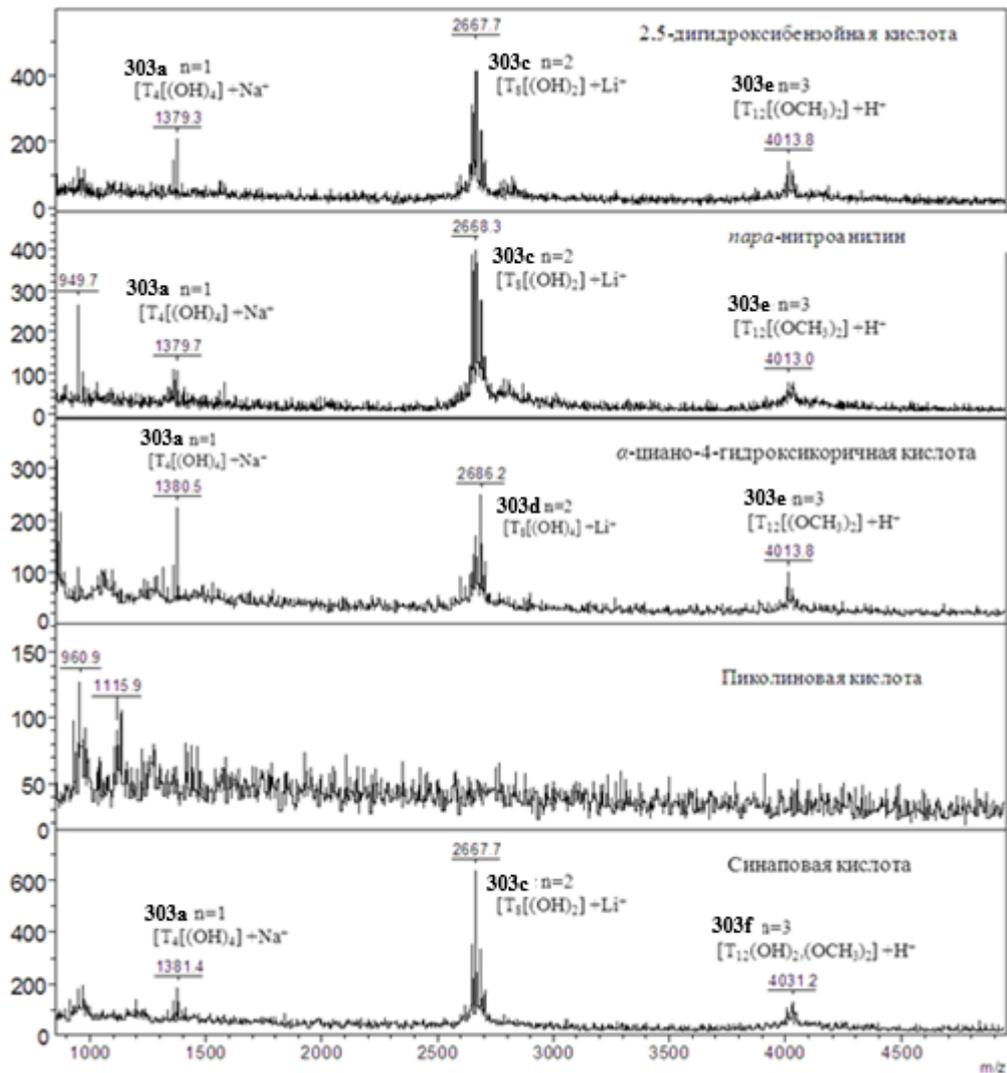
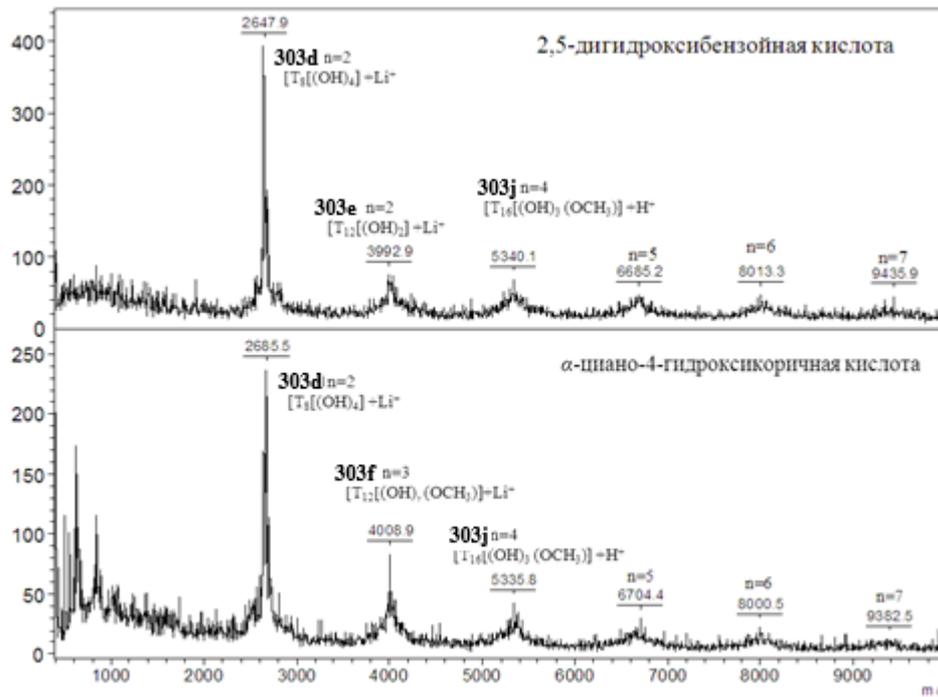


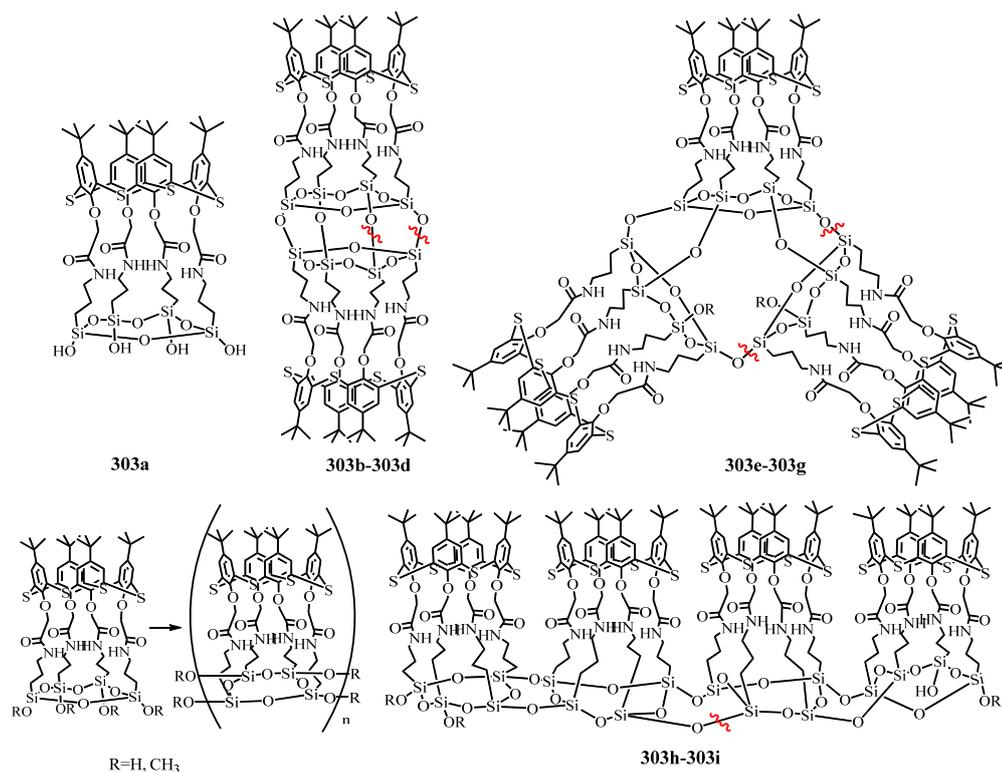
Рис.3.9. Масс-спектры МАЛДИ продукта конденсации 303.

В масс-спектрах наблюдаются пики ионов от каликсаренового производного (мономер) до гептаксикаликсарена (гептамер). Величины  $m/z$  пиков ионов, полученные из масс-спектров, позволяют сделать предположение о типе кремниевого фрагмента (M, D, T, Q). Эта терминология используется, чтобы показать количество атомов кислорода, связанных с атомом кремния. Если атом кремния соединен с одним атомом кислорода, его обозначают символом M (монозамещенный), с двумя - D (дизамещенный), тремя - T (тризамещенный) и четырьмя атомами кислорода Q (четвертичный или тетразамещенный). Так, эмпирическая структура  $R_3SiO_{0.5}$  соответствует символу M,  $R_2SiO$  - D,  $RSiO_{1.5}$  - T и  $SiO_2$  - Q, где R - алкильная группа. Из величин  $m/z$  пиков ионов в полученных масс-спектрах были рассчитаны структуры продуктов конденсации тиакаликс[4]арена 291  $[T_4(OR)_4]$ , R =  $CH_3$ , OH (Рис.3.10).

Для продуктов конденсации производного каликсарена в конфигурации *конус* в уксусной кислоте была предложена лестничная структура силсесквиоксанового каркаса (Рис.3.11). На основе данных, полученных методом МАЛДИ масс-спектрометрии, можно сделать вывод, что производное *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена на первой стадии конденсации образует внутримолекулярно конденсированную структуру **303a**, из которой затем образуются димеры **303b-d** с *m/z*, соответствующей структуре  $T_8$  силсесквиоксанового каркаса.



**Рис.3.10.** Масс-спектры МАЛДИ, в которых наблюдаются массы молекулярных ионов для поликонденсации соединения **291** в конфигурации *конус* (*n* - соответствует количеству макроциклических единиц).



**Рис.3.11.** Возможные структуры **303a-i**, соответствующие продукту конденсации триакаликсарена **291** в конфигурации конус.

Среди матриц, используемых для характеристики полученных частиц, лучшие результаты были достигнуты с применением «мягкого» основания *para*-нитроанилина и «мягкой»  $\alpha$ -циано-4-гидроксикоричной кислоты. При использовании более сильной пиколиновой кислоты информативные пики молекулярных ионов не наблюдались. Наличие в масс-спектрах пика катионированного молекулярного иона с катионом лития связано с использованием LiOH на одной из стадий получения соединений **291-293**. Пики, наблюдаемые в масс-спектрах продуктов конденсации **291-293**, перечислены в табл.2.1, где  $n$  соответствует числу макроциклических фрагментов,  $T_x$  - число атомов кремния в молекуле силсесквиоксана.

**Таблица 3.3.** Пики, наблюдаемые в МАЛДИ масс-спектрах продуктов конденсации **303-305**.

Найдено, $m/z$	Предлагаемые структуры	Вычислено, $m/z$
1363.4	<b>303a</b> $n=1$ $[T_4(OH)_4]+Li^+$ <sup>a</sup>	1356.38
1379.3	<b>303a</b> $n=1$ $[T_4(OH)_4]+Na^+$	
2641.7	<b>303b</b> $n=2$ $[T_8]+H^+$	2641.73
2650.8	<b>303b</b> $n=2$ $[T_8]+Li^+$	

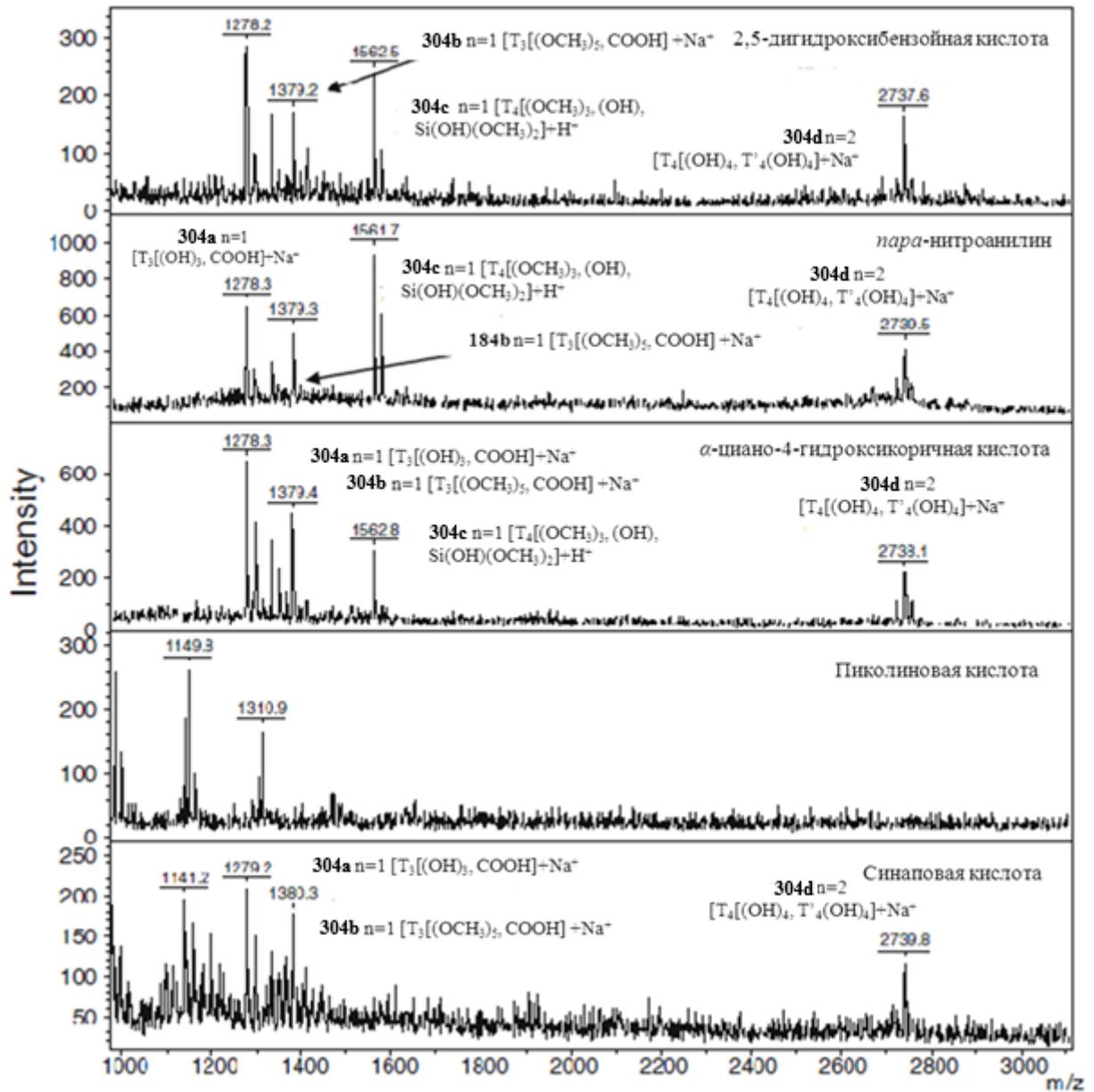
2667.7	<b>303c</b> n=2[T <sub>8</sub> (OH) <sub>2</sub> ]+ Li <sup>+</sup>	2659.74
2685.7	<b>303d</b> n=2[T <sub>8</sub> (OH) <sub>4</sub> ]+ Li <sup>+</sup>	2677.75
2677.75	<b>303d</b> n=2[T <sub>8</sub> (OH) <sub>4</sub> ]+H <sup>+</sup>	
2702.2	<b>303d</b> n=2[T <sub>8</sub> (OH) <sub>4</sub> ]+Na <sup>+</sup>	
3990.3	<b>303e</b> n=3 [T <sub>12</sub> (OH) <sub>2</sub> ]+Li <sup>+</sup>	3983.10
3997.2	<b>303e</b> n=3 [T <sub>12</sub> (OH),(OMe)]+H <sup>+</sup>	3995.12
4013.8	<b>303e</b> n=3 [T <sub>12</sub> (OMe) <sub>2</sub> ]+ H <sup>+</sup>	4011.13
4029.9	<b>303f</b> n=3 [T <sub>12</sub> (OH) <sub>2</sub> , (OMe) <sub>2</sub> ]+ H <sup>+</sup>	4028.14
4046.8	<b>303g</b> n=3 [T <sub>12</sub> (OH) <sub>4</sub> (OMe) <sub>2</sub> ]+H <sup>+</sup>	4045.16
5323.9	<b>303h</b> n=4 [T <sub>16</sub> (OH) <sub>4</sub> ]+H <sup>+</sup>	5322.48
5336.4	<b>303h</b> n=4 [T <sub>16</sub> (OH) <sub>3</sub> (OMe)]+H <sup>+</sup>	5335.49
5357.51	<b>303h</b> n=4 [T <sub>16</sub> (OH) <sub>2</sub> (OMe) <sub>2</sub> ]+Li <sup>+</sup>	5350.51
5392.0	<b>303h</b> n=4 [T <sub>16</sub> (OMe) <sub>4</sub> ]+Na <sup>+</sup>	5378.54
5376.0	<b>303i</b> n=4 [T <sub>16</sub> (OH) <sub>2</sub> (OMe) <sub>2</sub> ]+Na <sup>+</sup>	5353.50
1278.2	<b>304a</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OH) <sub>3</sub> , COOH] +Na <sup>+</sup>	1255.35
1295.1	<b>304a</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OH) <sub>3</sub> , COOH <sup>b</sup> ] +K <sup>+</sup>	
1310.9	<b>304b</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OH) <sub>4</sub> , COOH]+Na <sup>+</sup>	1287.38
1333.2	<b>304a</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OMe) <sub>3</sub> , COOMe]+Na <sup>+</sup>	1311.42
1350.2	<b>304a</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OMe) <sub>3</sub> , COOMe]+K <sup>+</sup>	1311.42
1365.5	<b>304b</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OMe) <sub>5</sub> , COOH]+Na <sup>+</sup>	1343.44
1379.2	<b>304b</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OMe) <sub>5</sub> , COOH]+ Na <sup>+</sup>	1357.46
1562.5	<b>304c</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OH) <sub>5</sub> T <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> (OMe) <sub>2</sub> ]+Na <sup>+</sup>	1540.48
	<b>304c</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OMe) <sub>3</sub> T <sub>2</sub> (OH) <sub>2</sub> (OMe) <sub>2</sub> ]+H <sup>+</sup>	1563.15
	<b>304c</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OH)(OMe) <sub>2</sub> T <sub>2</sub> (OMe) <sub>4</sub> ]+H <sup>+</sup>	1578.53
1578.4	<b>304d</b> n=2 [T <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> , T' <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ]+Li <sup>+</sup>	2713.77
2722.9	<b>304d</b> n=2 [T <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> , T' <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ]+ Na <sup>+</sup>	
2739.5	<b>304d</b> n=2 [T <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> , T' <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ]+K <sup>+</sup>	
2754.8	<b>304d</b> n=2 [T <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> , T' <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ]+K <sup>+</sup>	
2739.5	<b>304d</b> n=2 [T <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> , T' <sub>4</sub> (OH) <sub>4</sub> ]+K <sup>+</sup>	2738.81
950.1	<b>305a</b> n=1 [(CO) <sub>2</sub> O, COOH, COOCH <sub>3</sub> ]+H <sup>+</sup>	948.27
972.1	<b>305a</b> n=1 [(CO) <sub>2</sub> O, COOH,	
988.1	<b>305a</b> n=1 [(CO) <sub>2</sub> O, COOH,	
1134.9	<b>305b</b> n=1 [Si(OMe) <sub>3</sub> , (CO) <sub>2</sub> O,	1095.34
1409.4	<b>305c</b> n=1 [Si(OH) <sub>2</sub> (OMe) <sub>3</sub> , Si(OMe) <sub>3</sub> ,	1407.50
1431.6	<b>305c</b> n=1 [Si(OH) <sub>2</sub> (OMe) <sub>3</sub> , Si(OMe) <sub>3</sub> ,	
1447.5	<b>305c</b> n=1 [Si(OH) <sub>2</sub> (OMe) <sub>3</sub> , Si(OMe) <sub>3</sub> ,	
1323.3	<b>305d</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub> (OH), (CO) <sub>2</sub> O]+K <sup>+</sup>	1283.39
	<b>305e</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OMe) <sub>2</sub> (OH),	1301.40
1552.1	<b>305f</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OH) <sub>5</sub> , T' <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> ,	1529.46
1568.9	<b>305f</b> n=1 [T <sub>3</sub> (OH) <sub>5</sub> , T' <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> , COOH]+K <sup>+</sup>	1529.46
1591.7	<b>305h</b> n=1	1568.51
1639.0	<b>305i</b> n=1	1638.59
1660.2	<b>305i</b> n=1	
1676.9	<b>305i</b> n=1	

<sup>a</sup> n - число триаликсаренов в олигомере.

<sup>b</sup> COOH соответствует числу карбоксильных групп при наличии, соответственно, (CO)<sub>2</sub>O - соответствует ангидридной части.

В масс-спектрах (Рис.3.12) продукта поликонденсации макроцикла **292** (*частичный конус*) в уксусной кислоте на матрицах SA, HCCA и pNa присутствуют

пики с  $m/z = 1379$  и  $2739$  Да, предположительно соответствующие структурам, представленным на рис.3.13.

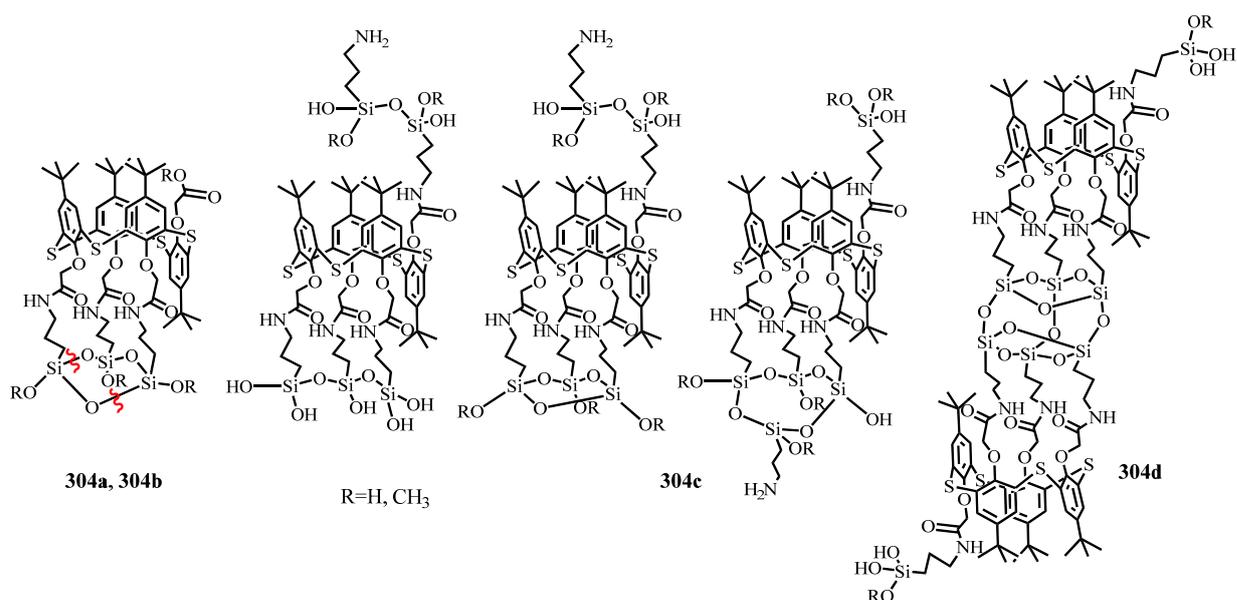


**Рис.3.12.** Масс-спектры МАЛДИ продукта конденсации **304** в конфигурации *частичный конус* в уксусной кислоте.

В случае пиколиновой кислоты не было зафиксировано ни одного пика с массой, соответствующей димеру или мономеру. В масс-спектре наблюдается пик с молекулярной массой  $1278.2$  Да, который может соответствовать продукту гидролиза одной амидной связи **304a** [ $T_3(OH)_3, COOH$ ], содержащему гексамерные силоксановые циклические фрагменты. В то же время пик с  $m/z = 1562$  Да, по-видимому, соответствует продукту конденсации **304d** [ $T_3(OH)_7(OCH_3)_2, COOH$ ], содержащему аминопропильный фрагмент, который может образовываться в

процессе гидролиза амидной связи. Для пика с  $m/z$ , соответствующего димеру, была предложена структура **304e**  $[T_4(OH)_4, T_4'(OH)_4]$ .  $T_4$  означает второй силесквиоксанный каркас, который не соединен силоксановыми связями с  $T_4$ .

Для продукта поликонденсации кремнийорганического производного *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурации *1,3-альтернат* **293** в масс-спектре (Рис.3.14) наблюдаются только пики молекулярных ионов с  $m/z$ , соответствующие силесквиоксанам с одним фрагментом тиакаликс[4]арена. Тем не менее, следует отметить, что в масс-спектрах присутствуют интенсивные пики, соответствующие тиакаликсареновым производным, которые имеют карбоксильные группы и аминопропильные фрагменты **305a** и **305f**. Это может быть связано с частичным гидролизом амидных связей и объясняет присутствие продукта конденсации кремнийорганического производного тиакаликсарена и выделяемого в процессе гидролиза кремнийорганического производного с 3-аминопропильной функциональной группой **305h** (Рис.3.15).



**Рис.3.13.** Возможные структуры, соответствующие продукту конденсации тиакаликсарена **293** в конфигурации *частичный конус*.

Гидролиз амидных групп в случае конфигурации *1,3-альтернат* может быть вызван условиями поликонденсации: было использовано ультразвуковое диспергирование для получения однородной коллоидной системы и предотвращения осаждения производного *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*. По-видимому, обработка реакционной смеси ультразвуком привела к гидролизу некоторых амидных связей.

Отсутствие пиков молекулярных ионов, соответствующих олигомерным производным, можно объяснить высокосимметричной структурой соединения **293**, которая, по-видимому, препятствует образованию замкнутых, кинетически стабильных промежуточных продуктов, так как на каждой стадии конденсации с другим макроциклическим соединением количество кремнийорганических фрагментов, не участвовавших в конденсации, должно как минимум оставаться прежним. То есть, на каждые две группы, находящиеся по одну сторону от макроциклического обода, которые гипотетически могут конденсироваться друг с другом или с другим моно- или олигомером, появляются как минимум две, находящиеся по другую сторону макроциклического обода (Рис. 3.15).

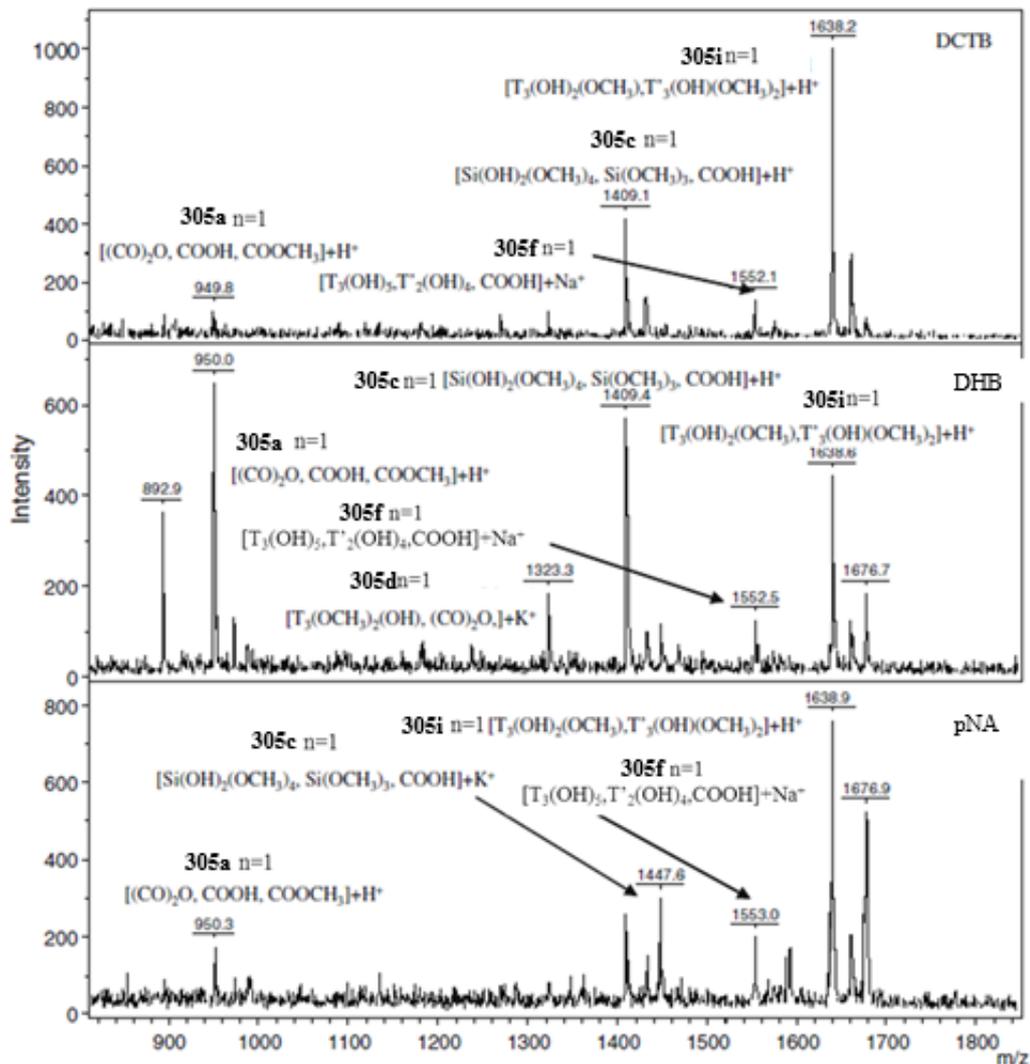
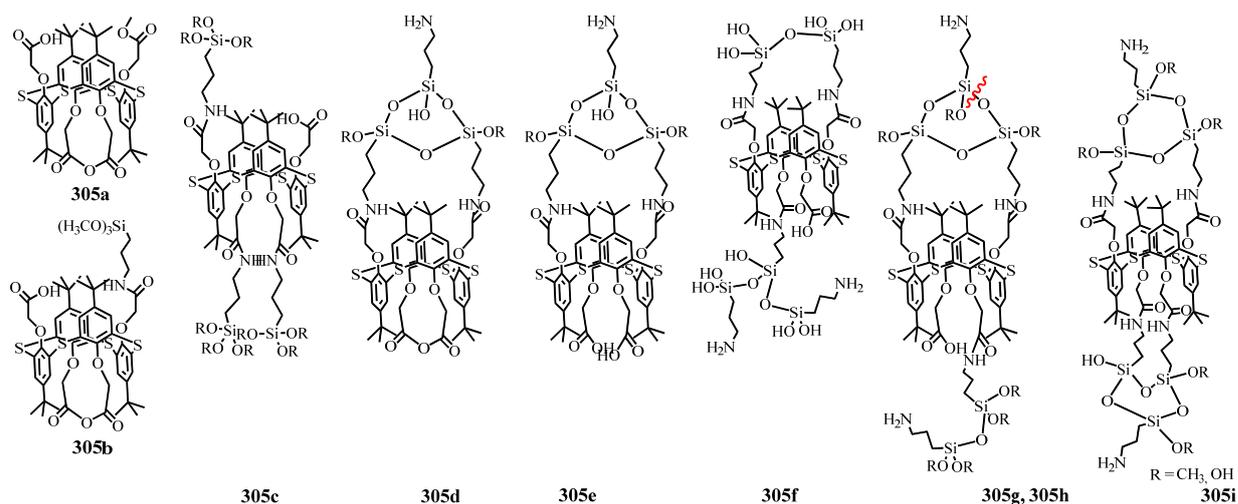


Рис.3.14. Масс-спектры МАЛДИ продукта конденсации **305** в конфигурации *1,3-альтернат* в уксусной кислоте, полученные в ряде матриц (DCTB, DHB, pNa).



**Рис.3.15.** Возможные структуры продуктов поликонденсации кремнийорганического производного *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурации *1,3-альтернат* **293**.

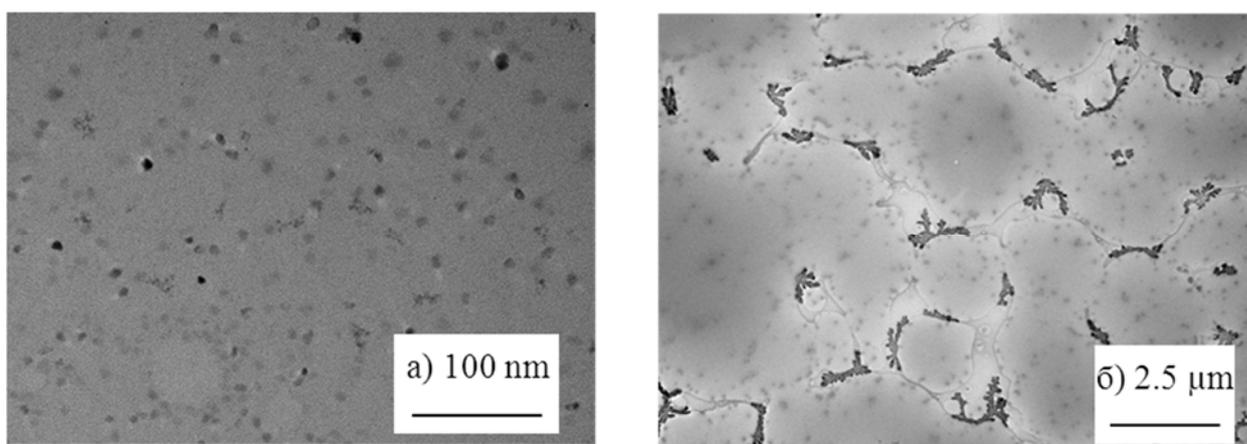
Таким образом, впервые были получены охарактеризованы олигомерные продукты поликонденсации кремнийорганических производных тиакаликс[4]арена. Установлены основные факторы, позволяющие получить информативные масс-спектры: требуется применение мягких кислот и оснований Бренстеда (оптимальны рNa, HCCA, DHB, в то время как сравнительно сильная никотиновая кислота не позволяет получить информативные масс-спектры). Полученные результаты открывают широкие перспективы для расширения области применимости метода масс-спектрометрии. Развитие данного метода позволит охарактеризовать олигомеры и полимеры более высоких масс, а анализ их фрагментации позволит установить структуру олигомерных производных и однозначно приписать структуру силсесквиоксанам.

### 3.3.2. Синтез и изучение структуры силсесквиоксанов на основе тетразамещённых по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих триэтоксисилильные фрагменты

При изучении поликонденсации макроциклов **294-296** в уксусной кислоте оказалось, что скорость их поликонденсации по сравнению с макроциклами, содержащими метоксисилильные группы (**291-293**), значительно уменьшилась [319]. В изученных условиях заметные изменения в растворах наблюдаются только по истечении семи дней согласно методу ДСР. Также оказалось возможным

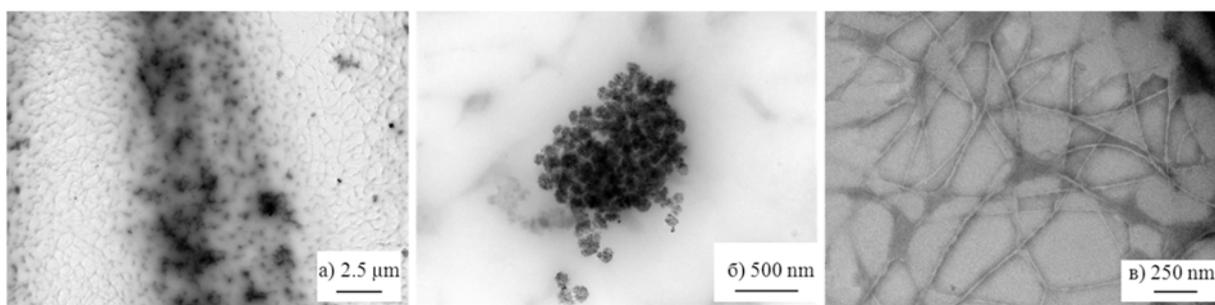
образование как наноразмерных частиц, так и полимерных гелей в зависимости от конфигурации макроциклов. Силсесквиоксаны на основе макроциклов **294-296** были охарактеризованы комплексом физических методов: ИК спектроскопией, ТГ-ДСК-МС, ДСР, ПЭМ и масс-спектрометрией МАЛДИ.

В случае макроцикла **294** в конфигурации *конус* происходит образование наноразмерных частиц с диаметром 500 нм (PDI=0.18). Методом ПЭМ размер частиц определен как 17-22 нм (Рис.2.11а). С течением времени наблюдалось выпадение осадка (Рис. 3.16б).

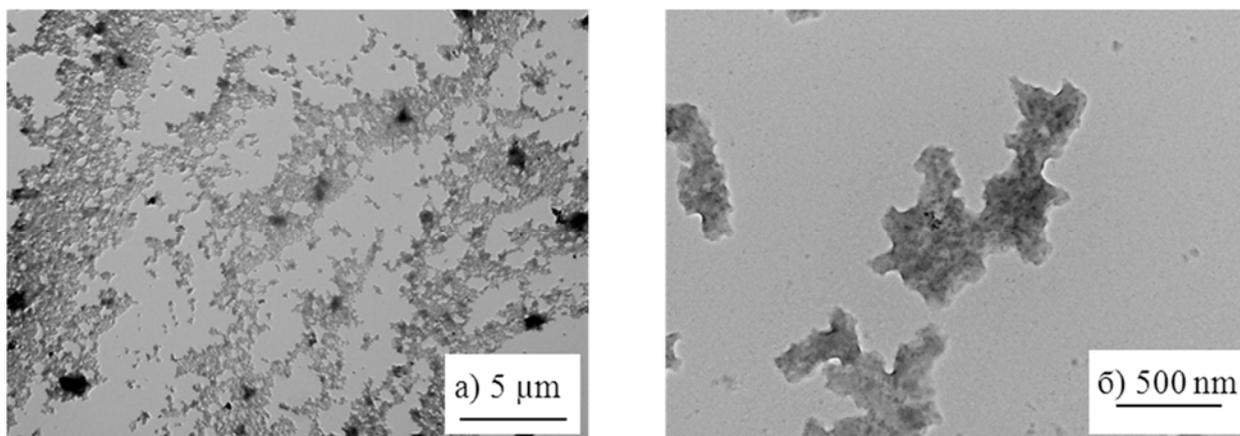


**Рис.3.16.** ПЭМ-изображение силсесквиоксанов, синтезированных из макроцикла **294** в стереоизомерной форме *конус*.

В случае стереоизомерных форм *частичный конус* **295** и *1,3-альтернат* **296**, когда функциональные группы находятся с обеих сторон макроцикла, образуются полимерные гели (Рис. 3.17 и 3.18).



**Рис.3.17.** ПЭМ-изображение силсесквиоксанов, синтезированных из макроцикла **295** в стереоизомерной форме *частичный конус*: а) 2.5 μм; б) 500 нм; в) 250 нм.



**Рис.3.18.** ПЭМ-изображение силсесквиоксанов, синтезированных из макроцикла **294** в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*: а) 5  $\mu\text{m}$ ; б) 500 нм.

Согласно данным ИК спектроскопии, для частиц на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **296** характерны полосы поглощения, соответствующие как группам Si-O ( $799\text{ cm}^{-1}$ ), так и макроциклу ( $1244\text{ cm}^{-1}$  (COC);  $1673\text{ cm}^{-1}$  (C=O);  $2962\text{ cm}^{-1}$  (Ar-H);  $3210\text{ cm}^{-1}$  (NH)).

Методом ТГ-ДСК была установлена температурная зависимость скорости потери массы синтезированных материалов. Установлено, что в ряду стереоизомеров *конус - частичный конус - 1,3-альтернат* наблюдаются увеличение процентного содержания органической части силсесквиоксанов: 64.29% - 91.70% - 94.82%. Это, очевидно, связано с увеличением плотности упаковки молекул на поверхности наночастиц в данном ряду, обусловленной более симметричной структурой *1,3-альтерната*.

С целью установления структуры полученных органосиликатных материалов на основе макроциклов **294-296** был применен метод масс-спектрометрии МАЛДИ. Независимо от вида матрицы и соотношения «аналит:матрица» в масс-спектрах отсутствовали пики молекулярных ионов, что свидетельствует об образовании полимеров.

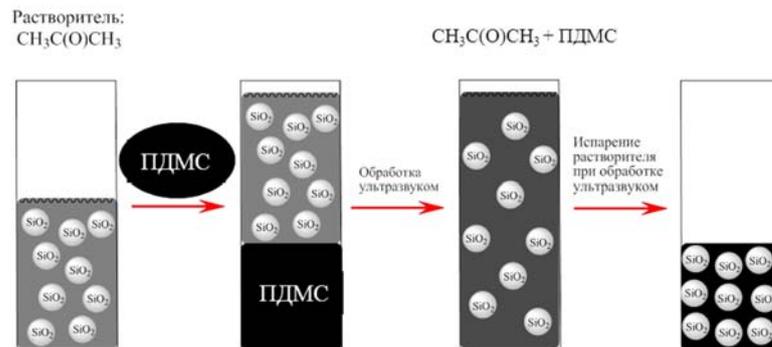
Таким образом, было показано, что поликонденсация в активной среде производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободе четыре этоксисилильные группы, протекает, но значительно медленнее по сравнению с поликонденсацией производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с метоксисилильными фрагментами. Причем образуются различные типы

коллоидных систем (наночастицы и гели), которые чётко фиксируются ПЭМ, но не детектируются методом масс-спектрометрии МАЛДИ.

### 3.4. Композитные материалы на основе гибридных органико-неорганических наночастиц и полидиметилсилоксана

Существует две основные проблемы в создании композитных материалов: (1) управление процессом агрегации наночастиц в полимерной матрице и (2) повышение адгезии наполнителя к полимерным цепям. Для контроля адгезии и управлением агрегацией наночастиц в полидиметилсилоксане (ПДМС, вязкость 950-1050 мПа) нами было предложено применить наночастицы  $\text{SiO}_2$ , модифицированные кремнийорганическим производным *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с четырьмя этоксисилильными фрагментами в конфигурации конус (**300**) [364].

Композитный материал с 0.1%, 1%, 10%, 40 % содержанием наполнителя (частицы **300**) (Табл. 3.4) был получен по схеме, представленной на рис. 3.19. Для этого частицы **300** в ацетоне под действием ультразвука распределялись в полимерной матрице. Преимуществом данного растворителя является высокая активность паров и полярность [147], что обеспечивает стабильность образующихся суспензий



**Рис.3.19.** Схема получения композитного материала.

Полученные композитные материалы ПДМС/**300** и ПДМС/ $\text{SiO}_2$  были исследованы на термическую стабильность. Обнаружено, что даже при 0.1% содержании частиц **300** происходит увеличение стабильности полимера на 158 °С. При этом немодифицированные частицы увеличивают термостабильность ПДМС лишь на 40-88 °С Максимальное значение температуры разложения получено при содержании 10 % наночастиц **300** от массы композитного материала ПДМС/**300**.

**Таблица 3.4.** Температура разложения ( $T_{\text{разл}}$ ) композитных материалов: ПДМС/300 и ПДМС/SiO<sub>2</sub>.

	% содержание частиц от массы композитного материала	$T_{\text{разл}}, ^\circ\text{C}$
Гибридные частицы <b>300</b>	0.1	428
	1	439
	10	460
	40	409
наночастицы SiO <sub>2</sub>	0.1	310
	1	320
	10	339
	40	358
ПДМС	100	270

Увеличение термостабильности объясняется тем, что линейные макромолекулы ПДМС входят в чашеобразную полость *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, что гарантирует высокую адгезию наночастиц SiO<sub>2</sub> к ПДМС. Высокая адгезия, благодаря *n*-трет-бутилтиакаликсарену, также обеспечивает высокую температуру разложения и одновременно низкую токсичность заявленного композитного материала в силу его природных свойств.

Таким образом, полученный композитный материал имеет высокую температуру разложения (420-500°C) при низкой удельной массе наночастиц диоксида кремния (0.01-5% от массы композитного материала), доступность компонентов.

### **3.5. Адсорбенты на основе гибридных органо-неорганических частиц с нитропроизводными фенола и анилина**

Значительную антропогенную нагрузку на экологическое состояние окружающей среды оказывают различные отрасли промышленности, среди которых по объему и токсичности сбрасываемых загрязнений ведущее место занимает химическая промышленность. К основным источникам загрязнения химической промышленности относят сточные воды, газы, пары и пыль химических соединений. Немодифицированный и модифицированный органическими заместителями SiO<sub>2</sub> является широко используемым адсорбентом для связывания различных органических загрязнителей [365]. При изучении сорбции низкомолекулярных ароматических соединений на модифицированных производными

тиакаликс[4]аренами частицах  $\text{SiO}_2$  в качестве сорбатов были выбраны наиболее распространенные загрязнители сточных вод предприятий ряда отраслей промышленности: 2,4,6-тринитрофенол, 2,4-динитрофенол, 2,4-динитроанилин, 2-нитроанилин, 3-нитроанилин, 4-нитроанилин.

В работе [21] мы изучили сорбционные свойства гибридных частиц  $\text{SiO}_2$ , модифицированного производным тиакаликс[4]арена в конфигурации *1,3-альтернат*, содержащего в своем составе три бензильных фрагмента и один кремнийорганический, выполняющий в модификации якорную функцию и показали, что данный тип сорбента адсорбирует преимущественно нитропроизводные анилина (2-нитроанилин и 2,4-динитроанилин) и 2,4-динитрофенол. Модифицированный гидрофобными макроциклическими соединениями диоксид кремния **303** связывает близкие по природе молекулы-«гости» преимущественно за счет  $\pi$ - $\pi$  стэкинга (Табл. 3.5). Немодифицированный  $\text{SiO}_2$  адсорбирует исключительно нитрофенолы. Очевидно, это обусловлено природой поверхности  $\text{SiO}_2$ . Немодифицированный порошок  $\text{SiO}_2$  содержит на поверхности большое количество гидроксильных групп разного типа, которые могут проявлять как кислотные, так и основные свойства [368]. Исходя из данной селективности по отношению к нитрофенолам, которые являются более сильными кислотами по сравнению с фенолом за счет электроноакцепторного влияния нитрогрупп, можно полагать, что гидроксильные группы  $\text{SiO}_2$  в водном растворе проявляют в большей степени основной характер, нежели кислотный. Связывание адсорбата с поверхностью диоксида кремния происходит за счет межмолекулярных водородных связей между гидроксильными группами адсорбента и «гостя». Однако адсорбционная способность немодифицированного диоксида кремния оказалась существенно ниже по отношению к 2,4,6-тринитрофенолу, проявляющему за счет трех нитрогрупп более кислотные свойства, по сравнению с 2,4-динитрофенолом. Очевидно, в данном случае немалую роль играет стерическая загруженность гидроксильной группы и соответственно ее доступность для связывания с поверхностью частицы, которая более благоприятна именно в случае 2,4-динитрофенола.

Для сорбентов тиакаликс[4]арен/ $\text{SiO}_2$  **300-302** также наблюдается селективность связывания по отношению к производным фенола и анилина. Была

идентифицирована эффективность извлечения R (%) 2,4,6-тринитрофенола (21% и 20%), 2,4-динитрофенола (12% и 28%) и 4-нитроанилина (10% и 10%) частицами диоксида кремния, модифицированными тиакаликсареном **301** (в конфигурации *частичный конус*) и **302** (в конфигурации *1,3-альтернат*) соответственно, из ряда ароматических нитропроизводных. В случае частиц диоксида кремния, модифицированных макроциклом **300** в конфигурации *конус*, сорбирование ряда субстратов не наблюдается, что, по-видимому, связано с расположением заместителей по одну сторону макроциклической платформы, которое не позволяет участвовать амидным группам в связывании нитрофенолов. Напротив, в случае частиц диоксида кремния, модифицированных тиакаликсареном **301** (в конфигурации *частичный конус*) и **302** (в конфигурации *1,3-альтернат*) в связывании изученных соединений участвуют амидные группы, выступающие в качестве протоноакцепторов.

**Таблица 3.5.** Адсорбционная способность SiO<sub>2</sub> и гибридных частиц **300-303** по отношению к ряду ароматических нитросоединений. Значения в таблице показывают эффективность извлечения R (%) каждого «гостя».

Адсорбат	SiO <sub>2</sub>	<b>303</b>	<b>302</b>	<b>301</b>	<b>300</b>
2,4,6-ТНФ (λ 370 нм) <sup>a</sup>	28%	- <sup>b</sup>	20%	21%	-
2,4-ДНФ (λ 375 нм)	62%	35%	28%	12%	-
2,4-ДНА (λ 413 нм)	-	30%	-	-	-
2-НА (λ 292 нм)	-	17%	-	-	-
3-НА (λ 293 нм)	-	-	-	-	-
4-НА (λ 370 нм)	-	-	10%	10%	-

а) Для каждого соединения указана аналитическая длина волны, цифры в таблице показывают эффективность его извлечения, R, %.

б) «-» адсорбция на частицах отсутствует.

Таким образом, обнаружено, что адсорбенты **300-302** на основе SiO<sub>2</sub>, функционализированного тетразамещенными производными тиакаликс[4]арена, содержащими четыре кремнийорганических фрагмента, не обладают достаточной гидрофобностью для сорбирования ароматических нитрофенолов и анилинов по сравнению с частицами, модифицированными тиакаликсареном, содержащим помимо одного кремнийорганического фрагмента три бензильных фрагмента.

\*\*\*

Таким образом, в результате проведённого исследования разработаны подходы к синтезу аминопроизводных тетразамещённых по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих четыре и одну якорную триалкоксисилильную группу, а также получены гибридные органо-неорганические наночастицы SiO<sub>2</sub> на их основе. Стоит отметить, что на платформе тиааналога каликс[4]арена такие исследования проведены в настоящей работе впервые. Показано, что поликонденсация в активной среде производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободу четыре этоксисилильные группы протекает значительно медленнее по сравнению с поликонденсацией производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с метоксисилильными фрагментами. Впервые масс-спектрометрией МАЛДИ охарактеризованы олигомерные продукты поликонденсации кремнийорганических производных тиакаликс[4]арена и установлено, что для регистрации информативных масс-спектров макроциклических олигосилсесквиоксанов необходимо применение мягких кислот и оснований Бренстеда (*para*-нитроанилина,  $\alpha$ -циано-4-гидроксикоричной и 2,5-дигидроксибензойной кислот).

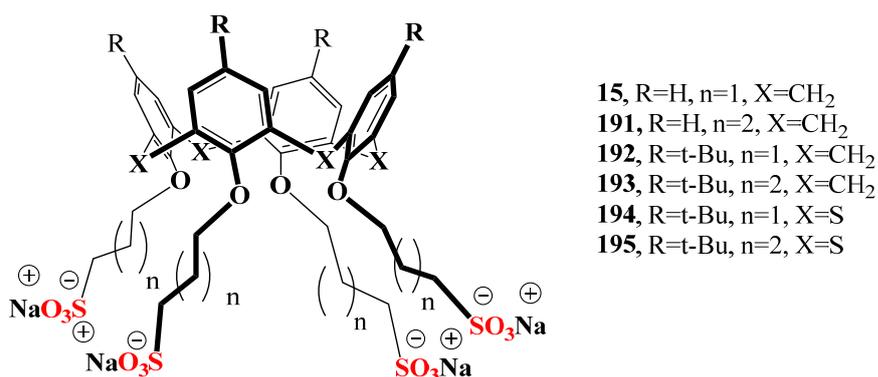
Для гибридных органо-неорганических частиц на основе нанодисперсного порошка SiO<sub>2</sub> и производных тиакаликс[4]арена методами ДСР и ТГ-ДСК-МС показано, что в ряду стереоизомеров *конус - частичный конус - 1,3-альтернат* наблюдается увеличение размера диаметра агрегатов наночастиц и увеличение процентного содержания органической части. Впервые на основе наночастиц SiO<sub>2</sub>, модифицированных тиакаликс[4]ареном, были получены адсорбенты нитросоединений и фенолов, а также высокомолекулярные полидиметилсилоксановые композитные материалы, обладающие повышенной устойчивостью к температурным воздействиям.

## ГЛАВА 4. СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ САМОСБОРКА ПРОИЗВОДНЫХ (ТИА)КАЛИКСАРЕНА И ПИЛЛАР[5]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИХ АМИНО-, АММОНИЙНЫЕ И СУЛЬФОГРУППЫ, И ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С БИОПОЛИМЕРАМИ

В данной Главе будет рассмотрена способность синтезированных в Главе 2 макроциклов самособиаться и самоорганизовываться в различные типы ассоциатов в зависимости от природы функциональных групп, а также способность образующихся ассоциатов распознавать и «упаковывать» биополимеры.

### 4.1. Супрамолекулярная самосборка тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена и *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободу пропилсульфонатные фрагменты

Мицеллообразование в коллоидных растворах ПАВ является наиболее термодинамически выгодным процессом по сравнению с процессами, при которых происходит расслоение или расслоение. На способ агрегации поверхностно-активных веществ на основе каликсарена может влиять несколько факторов, а именно природа ионных групп, их положение на каликсареновом каркасе (верхний или нижний ободы), размер макроцикла и длина гидрофобных частей. Благодаря своему строению, синтезированные в Главе 2 водорастворимые макроциклы **15**, **191-195** были исследованы на способность к образованию мицелл в воде (Рис.4.1).



**Рис. 4.1.** Структуры водорастворимых макроциклов.

Для этого методом кондуктометрии была определена удельная электропроводность для серии растворов с разными концентрациями. Излом кривой, описывающей результаты измерения удельной электропроводности, соответствует критической концентрации мицеллообразования. Из данных таблицы 4.1 для

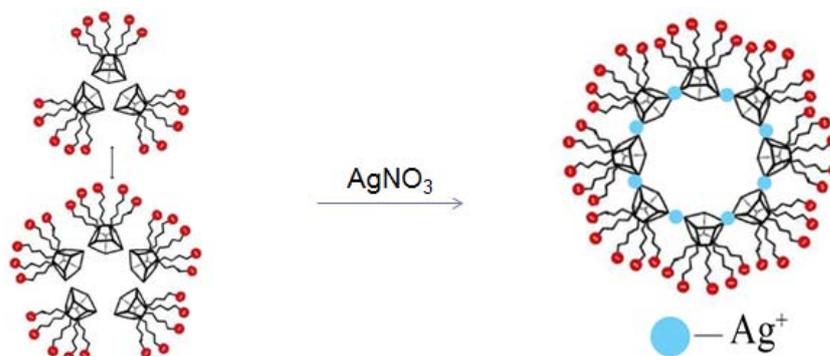
макроциклов **15**, **191-195** видно, что резкое увеличение электропроводности наблюдается при концентрации  $1.65 \cdot 10^{-5}$  М, что соответствует критической концентрации мицеллообразования (ККМ).

**Таблица 4.1.** Значения электропроводности водных растворов макроциклов при различных концентрациях.

с, моль/л	Электропроводность макроциклов, См					
	<b>192</b>	<b>194</b>	<b>193</b>	<b>15</b>	<b>195</b>	<b>191</b>
$3.33 \cdot 10^{-6}$	3.2	2.3	1.9	3.1	1.8	2.2
$6.67 \cdot 10^{-6}$	3.4	3.2	3.0	3.3	2.9	3.1
$8.25 \cdot 10^{-6}$	4.3	3.6	3.6	4.2	3.4	3.4
$1.00 \cdot 10^{-6}$	6.2	4.2	4.0	6.0	3.8	3.9
$1.65 \cdot 10^{-5}$	6.7	6.5	6.2	6.5	6.0	6.0
$3.33 \cdot 10^{-5}$	12.2	12.6	11.9	11.9	12.1	11.4
$6.67 \cdot 10^{-5}$	22.7	23.5	22.7	22.0	22.9	22.0

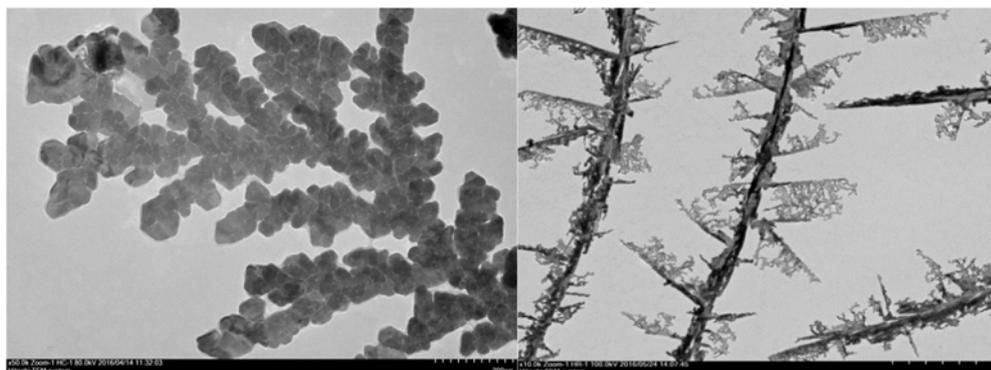
Дополнительно был привлечен метод ДСР для определения размера образующихся самоассоциатов. Оказалось, что коллоидные растворы макроциклов **15**, **191-195** в области ККМ ( $1.65 \cdot 10^{-5}$  М) характеризуются высокой полидисперсностью ( $PDI > 0.37$ ), а значит и низкой стабильностью. Очевидно, это возможно за счет: (1) громоздкой структуры макроциклов с внутренней полостью, (2) наличия четырех заряженных групп, (3) искаженной конформации *конус* вследствие ион-ионного отталкивания сульфогрупп. Эти факторы приводят к образованию мицелл различного состава и формы, и, соответственно, к увеличению полидисперсности. В связи с этим, стояла задача подбора условий стабилизации растворов. Известно о повышенном средстве атомов серы к катиону серебра, которое может оказывать влияние на стабильность коллоидных растворов, поэтому были выбраны два соединения для оценки этого влияния: «классический» каликс[4]арен **192** и его тиааналог **194** [267]. Добавление к коллоидным растворам макроциклов по одному эквиваленту  $AgNO_3$  привело к самоорганизации макроцикла **194** ( $d=95 \pm 7$  нм,  $PDI=0.23 \pm 0.01$ ), при этом дисперсность «классического» каликс[4]арена осталась практически неизменной ( $d=211 \pm 12$  нм,  $PDI=0.41 \pm 0.01$ ). Очевидно, что присутствие мостиковых атомов серы в структуре макроцикла **194**

приводит к снижению полидисперсности, благодаря образованию координационных связей  $S \cdots Ag \cdots S$ , не характерных для классических каликсаренов.



**Рис. 4.2.** Самосборка макроцикла **194**.

Для подтверждения образования супрамолекулярных агрегатов на основе серебра был использован метод ПЭМ. Судя по изображениям, полученным после испарения растворителя из частиц, в обоих случаях сформировались дендритные фрактальные структуры, однако принципы их формирования различны. В формировании фрактальной структуры на основе тиааналога **194** решающую роль играет мостиковые атомы серы, которая способствует образованию сферических агрегатов (Рис.4.3).

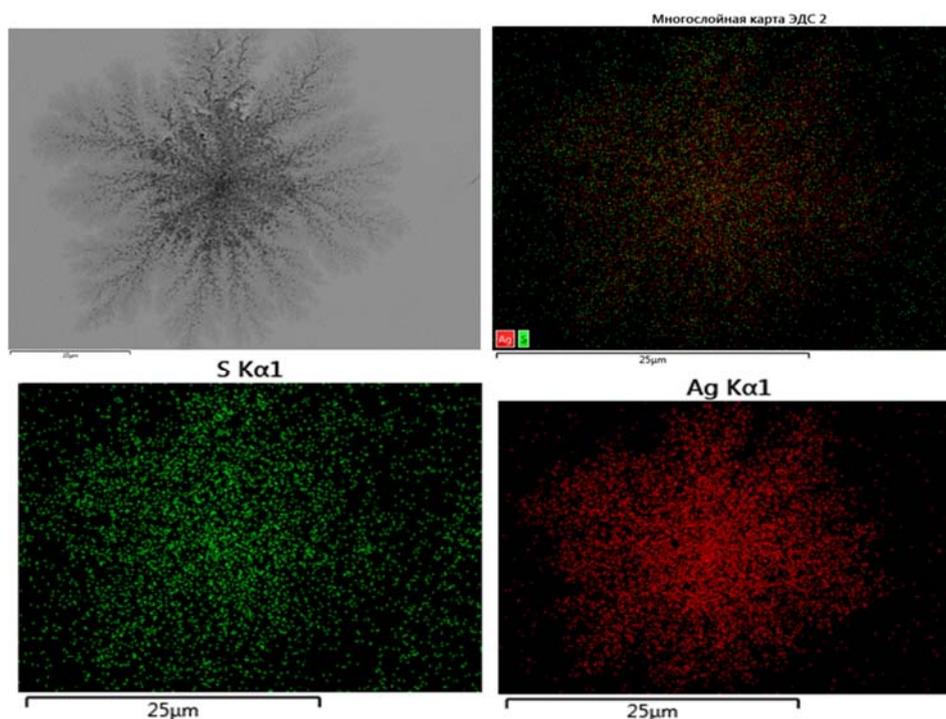


**Рис. 4.3.** Результаты ПЭМ анализа соединений **194** (слева) и **192** (справа) в присутствии  $Ag^+$ .

Это видно из-за равномерного распределения в такой структуре светлых (атомы в структуре макроцикла) и темных (ионы серебра) областей. В случае дендритных структур на основе каликс[4]арена и  $AgNO_3$  отчетливо проявляется видимый темный скелет ( $Ag$  имеет более высокий атомный номер). Вдоль этого ядра более светлые области - молекулы каликсарена **192**. Распределение более тяжелых и более легких атомов неодинаково, что указывает на другой механизм образования

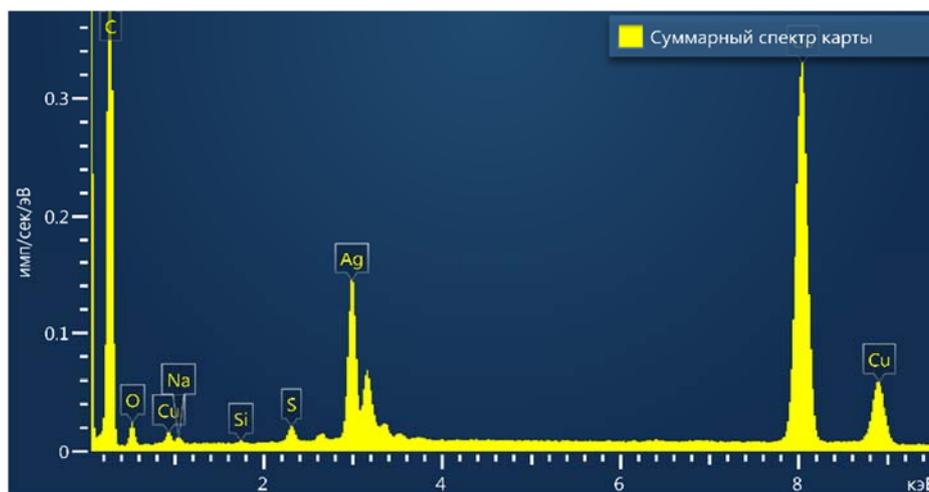
фрактальной структуры. В случае системы **192**/Ag решающую роль играют сульфонатные фрагменты, ион-ионных взаимодействующие с катионом  $\text{Ag}^+$ .

Для того чтобы определить состав полученных фрактальных кластерных структур, для макроцикла **194** были записаны элементные карты S и Ag, которые показали, что наблюдаемые структуры являются результатом ассоциации атомов серы тиакаликс[4]арена с частицами серебра (Рис. 4.4).



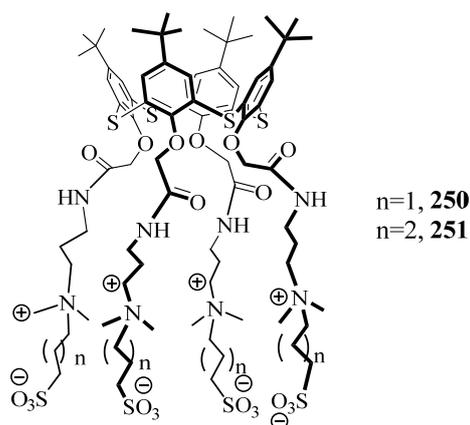
**Рис. 4.4.** Элементная карта соединения **194** в присутствии  $\text{Ag}^+$ .

Одновременно при записи элементной карты был определен качественный состав полученных кластеров (Рис. 4.5), которые подтвердили, что данные ассоциаты состоят из молекул каликсарена, координированного с атомами серы.



**Рис. 4.5.** Элементный анализ соединения **194** в присутствии  $\text{Ag}^+$ .

Таким образом, мы показали, что формирование упорядоченных архитектур в присутствии серебра возможно не только за счет наличия мостиковых атомов серы в структуре макроциклов, но и благодаря ион-ионным взаимодействиям. Однако, получение монодисперной системы лишь только за счет ион-ионных взаимодействий с катионом серебра не удалось. Очевидно, здесь ключевую роль играют именно взаимодействия по принципу ЖМКО (S-Ag). Чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу мы изучили самоорганизацию сульфобетаиновых производных тиакликс[4]аренов **250** и **251** [369].



**Рис. 4.6.** Структуры сульфобетаиновых производных **250** и **251**.

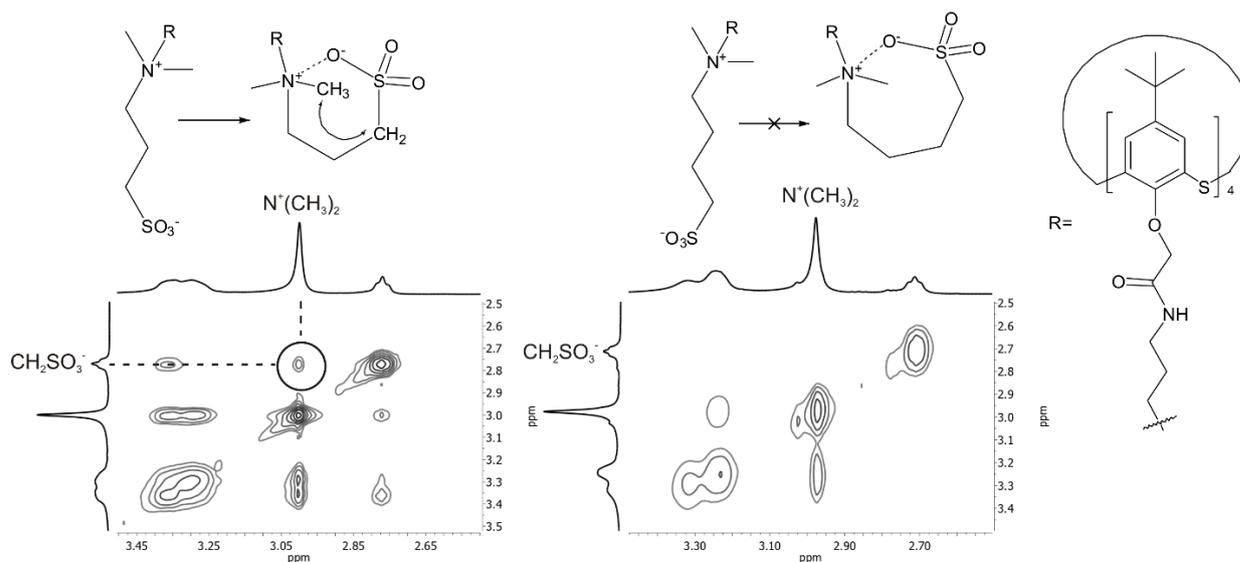
Оба макроцикла содержат мостиковые атомы серы, и терминальные сульфогруппы, с тем лишь отличием, что в этих структурах присутствует четвертичный атом азота, отделенный от сульфогруппы триметиленовым или тетраметиленовым линкером. Оказалось, что в отсутствие нитрата серебра растворы макроциклов **250** и **251** характеризуются высокой полидисперсности (табл. 4.2).

**Таблица 4.2.** Размеры агрегатов (гидродинамические диаметры частиц  $d$ , нм), образованные соединениями **250** и **251** в воде в присутствии/отсутствии нитрата серебра (нм), индекс полидисперсности (PDI).

с,	<b>250</b>		<b>251</b>		<b>250</b>		<b>251</b>	
	в воде		в воде+Ag (I)		в воде		в воде+Ag (I)	
I	PDI	d, нм	PDI	d, нм	PDI	d, нм	PDI	d, нм
$3 \times 10^{-4}$	0.82±0.15	421±74	<b>0.18±0.05</b>	<b>197±5</b>	0.73±0.13	756±93	0.55±0.06	332±23
$3 \times 10^{-5}$	0.54±0.17	335±47	0.48±0.12	347±121	0.81±0.22	530±270	0.50±0.1	389±83
$3 \times 10^{-6}$	0.48±0.33	317±203	0.51±0.09	435±153	0.62±0.54	235±206	0.50±0.08	377±62

После добавления к раствору макроцикла **250** с концентрацией  $3 \times 10^{-4}$  М нитрата серебра происходит образование наноразмерных частиц ( $d=197$  нм,

PDI=0.18). Однако, добавление  $\text{AgNO}_3$  к раствору макроцикла **251** не приводит к понижению полидисперсности. Для объяснения такого различия было выдвинуто предположение, что катион  $\text{Ag}$  вносит различный вклад в самосборку этих макроциклов. Как и в случае макроцикла **194**, тиакаликс[4]арены **250**, **251** содержат в своей структуре несколько центров связывания: мостиковые атомы  $\text{S}$  и сульфогруппы. Видимо, в самосборке макроциклов **250** и **251** эти центры участвуют в разной степени. Для подтверждения этой гипотезы были записаны спектры ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY макроциклов **250** и **251** для установления возможной структуры ассоциатов по соответствующим кросс-пикам протонов (Рис. 4.7). Различие в спектрах заключается в присутствии кросс-пика между метиленовой группой заместителя  $\text{CH}_2\text{SO}_3^-$  и метильными группами  $\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$  в соединении **250**, что свидетельствует о сближении этих групп в пространстве, при этом аналогичного кросс-пика в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединения **251** не обнаружено.



**Рис. 4.7.** Фрагменты двумерных спектров ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY макроциклов **250** и **251** [369].

Это можно объяснить образованием внутримолекулярной ионной связи между отрицательно заряженной сульфогруппой и положительно заряженным аммониевым фрагментом. В случае соединения **250** образуется стабильный шестичленный цикл, который является более устойчивым по сравнению с семичленным в случае соединения **251**. Таким образом, в структуре соединения **250** происходит компенсация заряда в заряженном фрагменте, при этом координация

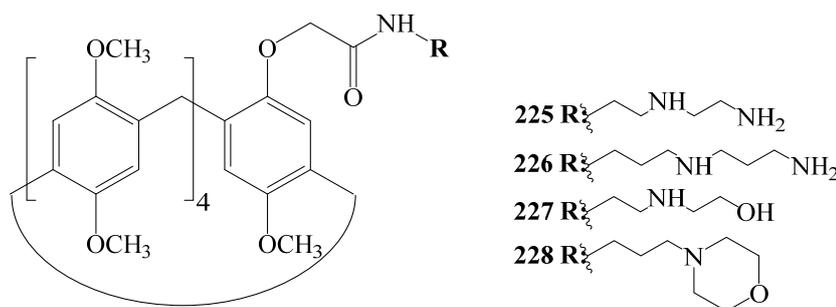
катионов серебра возможна исключительно по мостиковым атомам серы, что приводит к образованию стабильных ассоциатов с низким PDI.

Таким образом, на примере (тия)каликс[4]аренов, содержащих терминальные сульфогруппы в своей структуре, была показана ключевая роль мостиковых атомов серы в образовании стабильных монодисперсных коллоидных систем.

## 4.2. Супрамолекулярная самосборка монофункционализированных пиллар[5]аренов

### 4.2.1. Супрамолекулярная самосборка монофункционализированных пиллар[5]аренов, содержащих амидные и аминные фрагменты: влияние природы терминальной группы заместителя на структуру ассоциатов

Супрамолекулярная самосборка производных пиллар[5]аренов является одним из наиболее привлекательных свойств данного класса макроциклов. Ассоциация рассматриваемых молекул может приводить к образованию большого разнообразия супрамолекулярных систем: димеров, полимеров, комплексов включения, ротаксановых и псевдоротаксановых структур [370]. Синтезированные производные **225-228** (Рис. 4.8) были исследованы на способность к формированию самоассоциатов, для чего была изучена самосборка макроциклов в различных растворителях методом ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

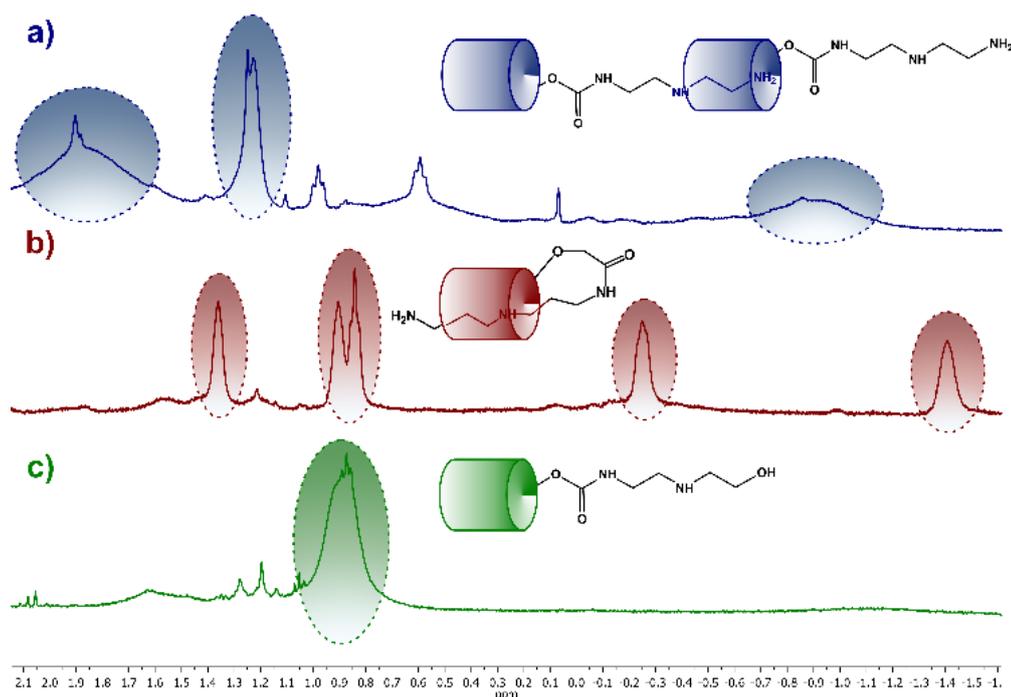


**Рис. 4.8.** Структуры пиллар[5]аренов.

В качестве примера на рисунке 4.9 приведены спектры соединений **225-228**, зарегистрированные в протондонорном  $\text{CDCl}_3$  и протонаакцепторном  $\text{DMCO-}d_6$ . По спектрам **225** и **226** протоны диметиленового и триметиленового линкеров находятся в области отрицательных значений вследствие экранирующего эффекта макроциклической полости. В спектре, зарегистрированном в  $\text{DMCO-}d_6$  наблюдается смещение сигналов пропиленовых протонов заместителя в отрицательную область сильных полей, что указывает на образование

супрамолекулярного узла за счет встраивания заместителя в макроциклическую полость самого пиллар[5]арена (Рис. 4.9b), либо в полость соседней молекулы, что соответствует образованию супрамолекулярного полимера (Рис. 4.9a).

Гипотеза об образовании структуры подобного рода была подтверждена методом ДСР. В растворе макроцикла **226** в ДМСО ( $C=1 \times 10^{-3} M$ ) наблюдается ассоциация пиллар[5]арена с образованием одного типа самоассоциатов ( $d=389 \pm 20$  нм,  $PDI=0.17 \pm 0.06$ ), о чем свидетельствует мономодальное распределение по интенсивности. Уширение сигналов протонов заместителя макроцикла **225**, наблюдаемого в спектре, зарегистрированном в  $CDCl_3$ , можно объяснить протеканием процессов ассоциации макроцикла с образованием нескольких типов супрамолекулярных ассоциатов, что подтверждается бимодальным распределением по интенсивности, наблюдаемым при исследовании процесса методом ДСР ( $d_1=161 \pm 48$  нм (74%),  $d_2=4698 \pm 454$  нм (25%)).



**Рис. 4.9.** Спектры ЯМР  $^1H$  (25 °С, 400 МГц) соединений: а) **225** в  $CDCl_3$ , б) **226** в  $DMCO-d_6$ , в) **227** в  $DMCO-d_6$ ,

При анализе спектральных данных других синтезированных моноаминов выявлены следующие особенности строения: сдвиг сигналов протонов заместителя соединения **225** в большей степени зарегистрирован в  $CDCl_3$ , при этом в смещение сигнала в отрицательную область наблюдается также и в спектре, зарегистрированном в  $DMCO-d_6$ , что говорит о возможности самоассоциации

макроцикла в обоих типах растворителей; обратная картина наблюдается при анализе спектров соединения **227** – смещения сигналов протонов функциональной группы пиллар[5]арена в отрицательную область не происходит, что говорит о нахождении заместителя вне полости макроцикла в свободной форме; в случае соединения **228** смещение сигналов в отрицательную область в большей степени наблюдалось при регистрации спектров в  $CDCl_3$ .

Таким образом, удлинение алкильного линкера в заместителе, замена аминогруппы на гидроксильную и изменение размера заместителя оказывает существенное влияние на самоассоциацию монозамещенных пиллар[5]аренов.

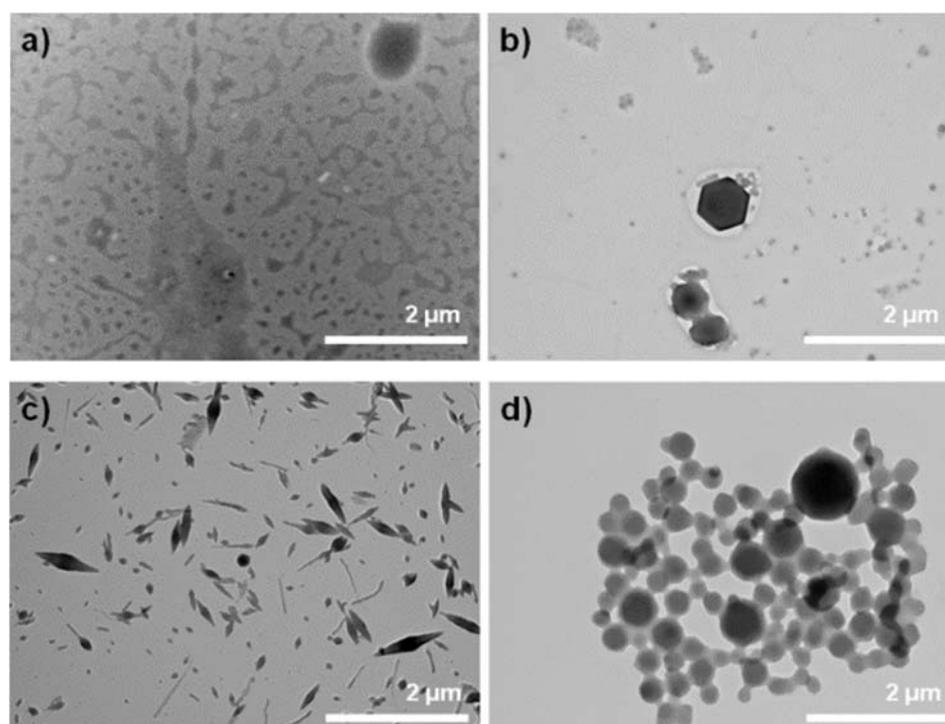
#### **4.2.2. Синтез твердых липидных наночастиц на основе монофункционализированных пиллар[5]аренов**

Способность к самоорганизации пиллар[5]аренов **225-228** может быть использована для создания более сложных коллоидных систем, например, твердых липидных наночастиц (ТЛН). Ранее такой тип ассоциатов был синтезирован на примере амфифильного тиакаликс[4]арена [371]. Подобные частицы характеризуются высокой стабильностью в воде с сохранением первоначальных размеров частиц на протяжении длительного периода времени. Кроме того, для таких частиц показана способность эффективно взаимодействовать с ДНК, однако, частицы на основе тиакаликс[4]арена вызывали частичную денатурацию биополимера [370, 371]. В связи с этим, мы первые синтезировали твердые липидные наночастицы на основе пиллар[5]арена и изучили его способность взаимодействовать с ДНК [286, 287]. Синтезированные производные **225-228** нерастворимы в воде, в связи с чем могут быть использованы для создания аналогичных ТЛН. Методом нанопреципитации с использованием системы растворителей ТГФ-вода по методике аналогичной литературной [371] нами были получены ТЛН в воде. Сформированные наночастицы были охарактеризованы методами ПЭМ и ДСР (Табл. 4.3, Рис. 4.10). Приведенные в таблице 4.3 параметры сохранялись неизменными в течение более трех месяцев, что говорит о высокой стабильности полученных частиц и обуславливает перспективу их использования по сравнению с везикулами на основе пиллар[5]аренов, стабильность которых не превышает недели [374].

**Таблица 4.3.** Характеристики ТЛН ( $C=3 \times 10^{-4} M$ ), определенные методом ДСР.

	ТЛН-225	ТЛН-226	ТЛН-227	ТЛН-228
d, нм	405±3	397±4	432±6	1286±69
PDI	0.14±0.03	0.38±0.05	0.11±0.025	0.25±0.16
ζ, мВ	+41±1	+67±1	+37±1	+6±1

Представленные параметры, описывающие морфологию и физические характеристики сформированных ТЛН позволяют сделать вывод о наличии зависимости между структурой используемого макроцикла и свойствами получаемых наночастиц. Макроцикл 228 со «свободным» заместителем образует сферические ТЛН. Способность макроцикла 227 образовывать супрамолекулярные полимеры позволила нам синтезировать веретенообразные и стержнеобразные ТЛН.



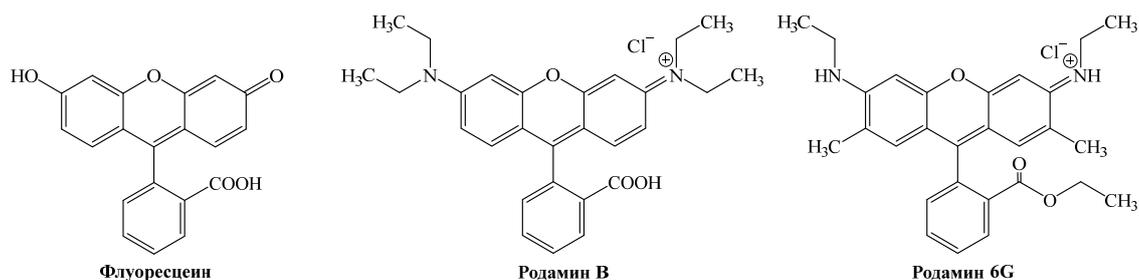
**Рис. 4.10.** ПЭМ изображения ( $H_2O$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ): а) ТЛН-225, б) ТЛН-226, в) ТЛН-227, д) ТЛН-228.

Таким образом, мы показали, что синтезированные монопроизводные пиллар[5]арена способны к формированию самоассоциатов в различных растворителях. Причем, в зависимости от природы и длины заместителя, а также природы растворителя образуются различные типы ассоциатов. При этом, несмотря их низкую растворимость в воде, мы синтезировали стабильный в воде тип ассоциатов – твердые липидные наночастицы. Выявлено, что форма и размер этих частиц зависят от природы заместителя. Кроме того, для данного типа наночастиц

обнаружена высокая стабильность в течение длительного времени (более трех месяцев).

#### 4.2.3. Синтез твердых липидных наночастиц на основе монофункционализированных пиллар[5]аренов, нагруженных красителями и их взаимодействие с ДНК из тимуса теленка

Сформированные ТЛН на основе синтезированных макроциклов **225-228** могут выступать в качестве новых наноразмерных носителей для таргетной доставки фармацевтических агентов, либо для отслеживания локализации частиц, нагруженных фармацевтическим агентом в организме. Для этого методом нанопреципитации, используемым ранее, с одновременным введением красителя нами были синтезированы ТЛН, нагруженные флуоресцеином (**Flu**), родамином В (**RhB**) и родамином 6G (**Rh6G**) (Рис. 4.11) [286, 287].



**Рис. 4.11.** Структуры красителей.

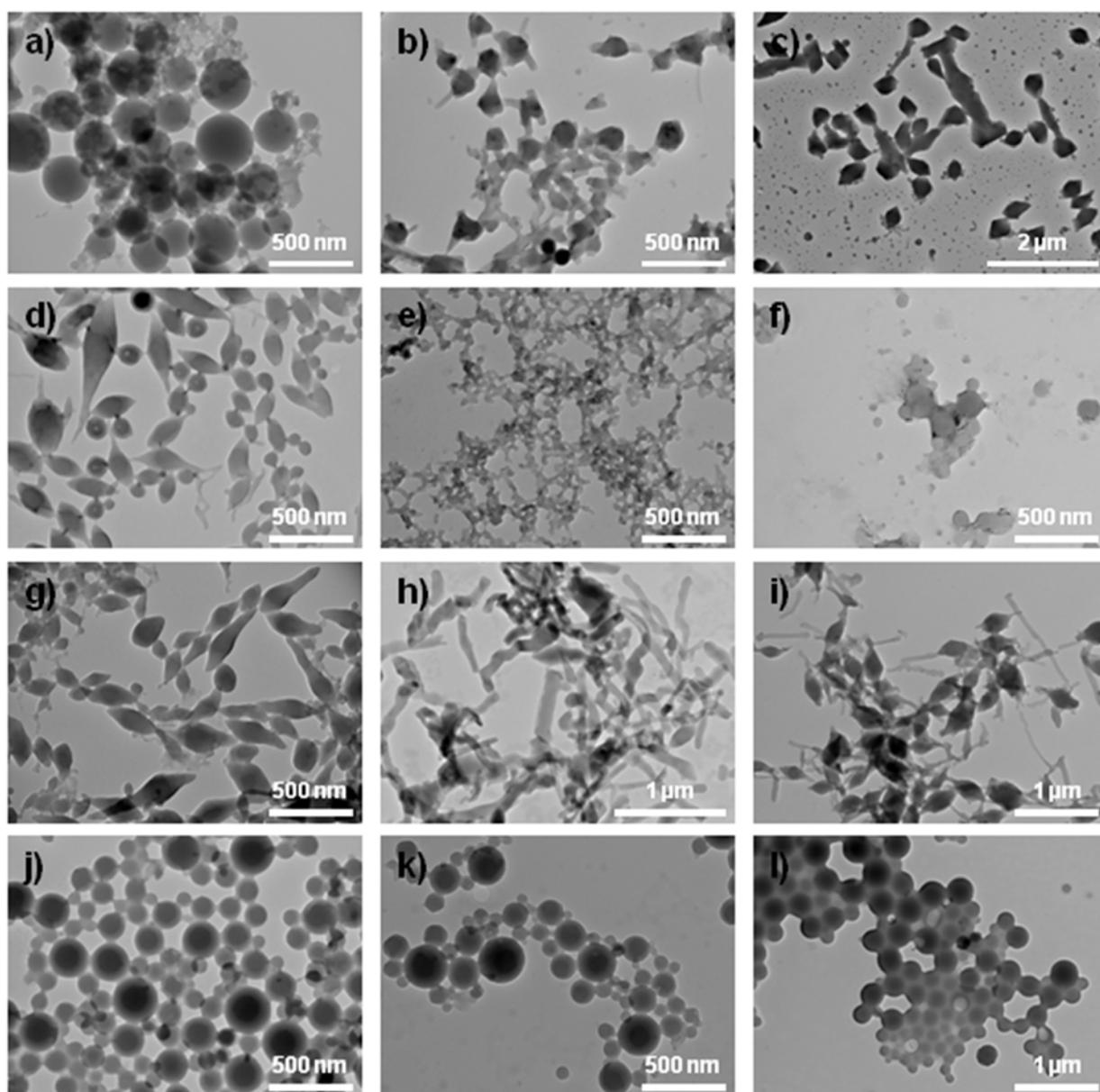
Полученные частицы были охарактеризованы при помощи методов ДСР и ПЭМ (Табл. 4.4, Рис. 4.12). Проанализировав данные в таблице 4.4, видно, что введение красителей в ТЛН способствует получению частиц меньшего размера и большей стабильности, что характеризуется увеличением электрокинетического потенциала.

Кроме того, форма синтезированных ТЛН напрямую зависит от природы заместителя в структуре макроцикла и природы красителя (Рис. 4.11). Пиллар[5]арен **228** с объемным морфолиновым заместителем со всеми красителями образует исключительно классические сферические ТЛН. Природа красителя (анионный **Flu** и катионные **Rh6G** и **RhB**) не влияет на форму частиц. Пиллар[5]арен **227** с концевой ОН-группой образует в присутствии красителей ТЛН вытянутой формы – веретенообразные и стержнеобразные.

**Таблица 4.4.** Характеристики ТЛН-**Flu**, ТЛН-**RhB**, ТЛН-**Rh6G** ( $C=3 \times 10^{-4} M$ ), определенные методом ДСР:  $d$  – средний гидродинамический диаметр частиц, PDI – индекс полидисперсности,  $\zeta$  – электрокинетический потенциал.

ТЛН		$d$ , нм	PDI	$\zeta$ , мВ
ТЛН-225	<b>Flu</b>	188±2	0.13±0.03	+34±1
	<b>RhB</b>	264±5	0.25±0.02	+45±2
	<b>RhB/ДНК</b>	270±31	0.38±0.04	-41±2
	<b>Rh6G</b>	469±3	0.23±0.02	+42±1
	<b>Rh6G/ДНК</b>	498±13	0.35±0.02	-55±1
	<b>Flu</b>	226±2	0.06±0.03	+40±1
ТЛН-226	<b>RhB</b>	210±2	0.13±0.02	+42±2
	<b>RhB/ДНК</b>	212±8	0.38±0.13	-35±2
	<b>Rh6G</b>	303±3	0.43±0.01	+49±1
	<b>Rh6G/ДНК</b>	305±28	0.50±0.03	-47±1
	<b>Flu</b>	416±7	0.25±0.01	+32±1
ТЛН-227	<b>RhB</b>	307±2	0.16±0.04	+34±1
	<b>RhB/ДНК</b>	367±10	0.29±0.03	-61±2
	<b>Rh6G</b>	318±3	0.11±0.01	+47±1
	<b>Rh6G/ДНК</b>	320±±	0.23±0.03	-50±1
	<b>Flu</b>	320±3	0.20±0.02	+30±1
ТЛН-228	<b>RhB</b>	322±6	0.33±0.03	+36±1
	<b>RhB/ДНК</b>	629±40	0.41±0.04	-44±3
	<b>Rh6G</b>	315±3	0.23±0.02	+38±1
	<b>Rh6G/ДНК</b>	394±8	0.28±0.03	-43±1

Примечательно, что макроцикл **227** образовывал смесь веретенообразных и стержнеобразных ТЛН и в отсутствие красителей, однако, добавление красителя разделило эти две формы частиц. У ТЛН-**227/Flu** имеют веретенообразную форму, а у ТЛН-**227/RhB** исключительно палочковидную (Рис. 4.12). Макроцикл **225** с концевой аминогруппой образует сферические ТЛН только с **Flu**. Напротив, более длинный заместитель в структуре макроцикла **226** приводит к образованию ТЛН разветвленной структуры с обоими родами, которые слипаются при испарении растворителя. Кубоподобные ТЛН формировались в системах ТЛН-**225/RhB** и ТЛН-**225/Rh6G**.



**Рис. 4.12.** ПЭМ изображения ( $H_2O$ ,  $c=3 \times 10^{-4}$ ): (a) ТЛН-225/Flu, (b) ТЛН-225/RhB, (c) ТЛН-225/Rh6G, (d) ТЛН-226/Flu, (e) ТЛН-226/RhB, (f) ТЛН-226/Rh6G, (g) ТЛН-227/Flu, (h) ТЛН-227/RhB, (i) ТЛН-227/Rh6G, (j) ТЛН-228/Flu, (k) ТЛН-228/RhB, (l) ТЛН-228/Rh6G.

Таким образом, варьирование природы заместителя в структуре монозамещенного пиллар[5]арена и красителя позволило получить флуоресцентные метки различной формы. Это можно рассматривать как преимущество, поскольку форма наночастиц влияет на транспорт и разрушение частиц в организме человека, а также на их диффузию и прилипание к стенкам сосудов, дыхательных путей и кишечника [373-375]. Кроме того, обнаружено, что форма, отличная от сферической, позволяет целенаправленно доставлять частицы непосредственно к пораженным

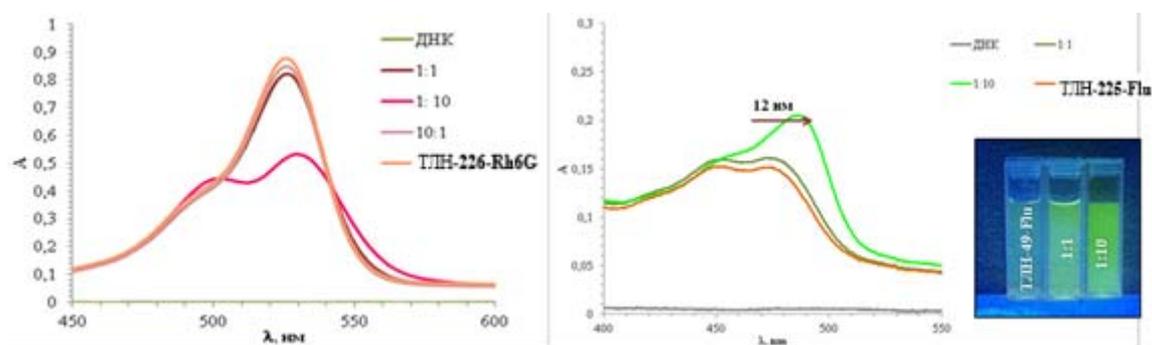
тканям и клеткам без нежелательного поглощения частиц иммунными клетками [376].

Использование полученных частиц доставки напрямую зависит от их токсичности и безопасности потенциальных средств доставки [140]. Нами изучена цитотоксичность всех систем с красителями по отношению к клеткам аденокарциномы человека A549 в МТТ-тесте. Цитотоксичность всех частиц соответствовала диапазону концентраций от  $3 \cdot 10^{-5}$  до  $3 \cdot 10^{-8}$  М и была достаточно низкой. Среди изученных красителей наиболее токсичными являются **RhB** и **Rh6G** [377-379]. При концентрации **RhB** от 0 до 100 мкМ погибало почти 100% клеток. В случае **Rh6G** их смертность составляла около 90%. Инкапсулирование родаминов в ТЛН снизило их токсичность в тестах *in vitro*. Так, ТЛН-225/**Rh6G**, ТЛН-227/**Rh6G**, ТЛН-228/**Rh6G** показали выживаемость  $39 \pm 3\%$  при 30 мкМ, что было выше, чем у свободного Rh6G. Аналогичное поведение наблюдалось и для остальных систем, за исключением макроцикла **226**. Выживаемость модельных клеток при их концентрации 30 мкМ была близка к 100%, как и в контрольной серии. Для 30 мкМ **RhB** в свободной форме этот показатель составлял около 50%.

Во всех случаях размер и стабильность синтезированных ТЛН, нагруженных родаминами, не влияли на их цитотоксичность. Однако в случае частиц ТЛН-226/**RhB** и ТЛН-226/**Rh6G** наблюдалась высокая смертность клеток (около 90%). Очевидно, это связано с образованием преимущественно экзокомплексов макроциклов с красителями, где краситель не экранируется полостью макроцикла и имеет место молярность клеток. При образовании преимущественно эндокомплексов (ТЛН-226/**RhB**) краситель экранируется макроциклической полостью, что значительно снижает цитотоксичность нагруженных красителем ТЛН. Во всех случаях полученные результаты однозначно свидетельствуют о снижении токсичности флуоресцеиновых и родаминовых красителей в их комплексах с ТЛН при их концентрации 30 мкМ, что также может приводить к снижению токсичности терапевтических средств аналогичной структуры и состава. Полученные системы ТЛН могут быть использованы в качестве нетоксичных систем направленного действия терапевтических агентов.

Завершающий этап работы заключался в изучении супрамолекулярной самосборки полученных ТЛН, содержащих флуоресцентный маркер, с модельным

биополимером – ДНК-ТТ. Из литературы известно, что успешное взаимодействие молекул с ДНК-ТТ приводит к образованию комплекса, характеризующегося сдвигом длины волны поглощения или изменением молярной поглощательной способности. Нами были зарегистрированы спектры электронного поглощения для растворов ТЛН-**{225-228}**-**Flu**, ТЛН-**{225-228}**-**RhB**, ТЛН-**{225-228}**-**Rh6G**, ДНК ( $C=1 \times 10^{-5}$  М) и смесей ТЛН – ДНК в соотношениях 10:1, 1:1, 1:10. Аналогичные системы были охарактеризованы методом ДСР. Образование комплексов ТЛН/краситель с ДНК-ТТ проявлялось в УФ-спектрах в виде гипохромного эффекта. Кроме того, добавление ДНК-ТТ к раствору ТЛН в десятикратном избытке приводило к изменению формы сигнала поглощения, а также к получению агрегатов размером до 500 нм с отрицательно заряженной поверхностью (Рис. 4.13).



**Рис. 4.13.** Электронные спектры поглощения для систем ТЛН-226/Rh6G, ДНК и смесей. ТЛН-225/Flu, ДНК и смесей.

В случаях взаимодействия ТЛН/краситель с ДНК образование комплекса сопровождалось люминесценцией, усиленной УФ-облучением, что может свидетельствовать о высвобождении молекул красителя в момент взаимодействия.

Таким образом, синтезированы монозамещенные производные пиллар[5]арена, содержащие амидные, гидроксильные и амидные фрагменты, показали способность к образованию различных супрамолекулярных систем в зависимости от условий – супрамолекулярных полимеров и псевдоротаксановых структур. На основе синтезированных макроциклов впервые получены твердые липидные наночастицы, стабильные в воде в течение длительного промежутка времени. Возможность образования комплексов гость-хозяин между пиллар[5]аренами **225-228** и красителями (флуоресцеином, родамином В, родамином 6G) позволила сформировать на их основе твердые липидные наночастицы, содержащие флуоресцентную метку, способные к высвобождению

визуализационного агента при взаимодействии с биополимером – ДНК из тимуса телят (ДНК-ТТ). Полученные результаты говорят о перспективе применения данных макроциклов и наноносителей на их основе для решения актуальной задачи таргетной доставки фармацевтических средств.

#### 4.3. Самосборка аминов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с ДНК из тимуса телят

Известно, что различные производные тиакаликс[4]арена способны к самоборке и к образованию ассоциатов как в отсутствие, так и присутствии различных субстратов от низкомолекулярных ионов до биополимеров [380, 381]. При этом, олиго- и полиамины интересны, в первую очередь, как платформы для компактизации высокомолекулярной ДНК с целью создания синтетических ветров для доставки ДНК в клетку. В связи с этим, синтезированные в настоящей работе макроциклы (Рис. 4.14) [382], были исследованы на способность упаковывать в наноразмерные ассоциаты высокомолекулярную ДНК-ТТ, которая в водных растворах образует полидисперсную систему с частицами микронного размера, (Табл. 4.5).

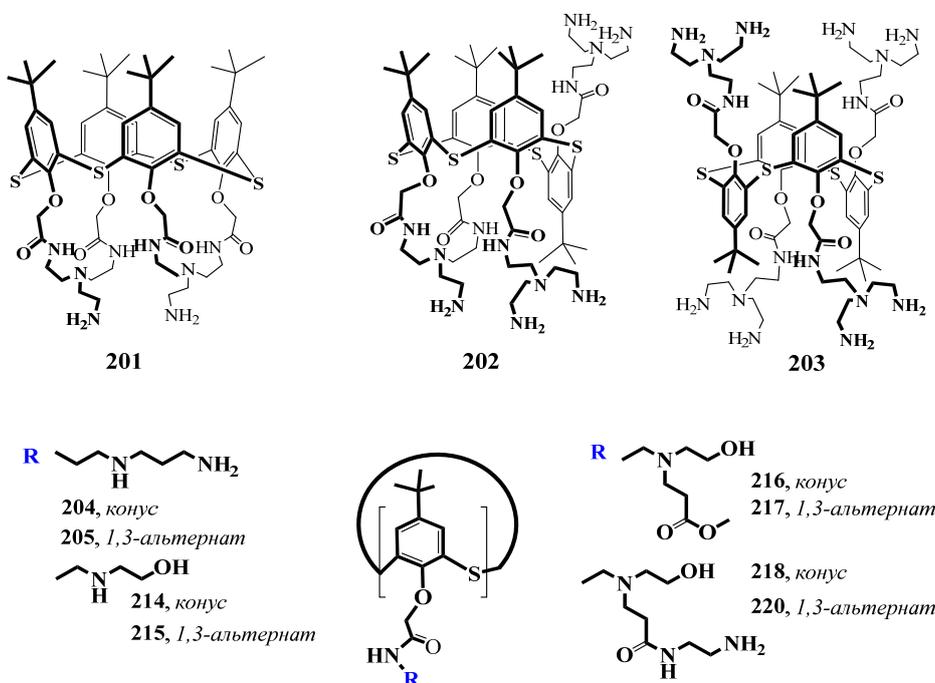


Рис. 4.14. Макроциклы, используемые для взаимодействия с ДНК-ТТ.

Макроциклы **201-203** находятся в различных стереоизомерных формах и содержат различное количество пераичных аминогрупп. При добавлении к раствору

ДНК-ТТ макроцикла **201** в стереоизомерной форме *конус* происходит уменьшение размеров частиц ДНК-ТТ до 78 нм при соотношении, равном 1.00 (Табл. 4.5). Увеличение содержания макроцикла приводит к увеличению размеров ассоциатов и индекса полидисперсности (Табл. 4.5). Макроциклы **202** и **203** упаковывают ДНК-ТТ до нанометровых размеров только при их высокой концентрации  $[H]/[G]=13.13$ . Образуются ассоциаты с размерами 183 и 153 нм, соответственно.

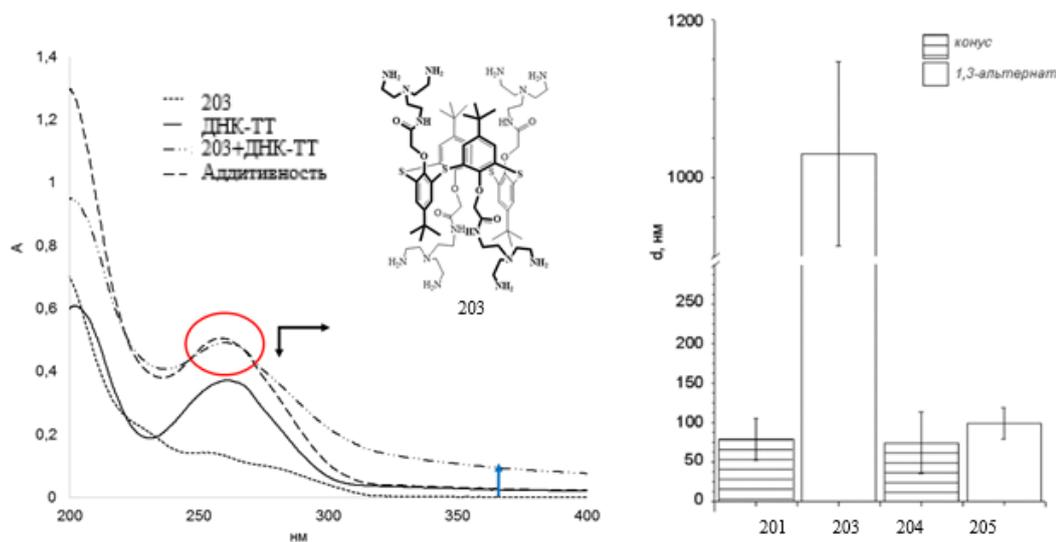
**Таблица 4.5.** Диаметр ассоциатов,  $d$  (нм), и индекс полидисперсности, PDI, макроциклов **201-205**, **214-218**, **220** с ДНК-ТТ.

	$d$ , нм / PDI					
	[H]/[G]					
	$4.2 \cdot 10^{-4} / 0.0$	0.26	1.00	1.95	3.90	13.13
<b>201</b>	329±132 / 0.74±0.17	1208±302 / 0.66±0.12	<b>78±27</b> / 0.35±0.09	353±148 / 0.47±0.12	-*	-*
<b>202</b>	276±87 / 0.63±0.13	958±65 / 0.57±0.02	1324±172 / 0.50±0.13	1416±427 / 0.61±0.22	1230±238 / 0.59±0.14	183±67 / 0.45±0.05
<b>203</b>	215±47 / 0.44±0.05	1197±264 / 0.64±0.13	1030±117 / 0.47±0.05	549±52 / 0.33±0.04	354±68 / 0.30±0.03	153±9 / 0.25±0.01
<b>204</b>	394±85 / 0.78±0.11	1862±730 / 0.44±0.09	<b>75±39</b> / 0.40±0.08	<b>50±10</b> / 0.46±0.15	<b>42±9</b> / 0.42±0.06	168±94 / 0.46±0.06
<b>205</b>	172±7 / 0.37±0.01	1021±114 / 0.30±0.03	<b>99±20</b> / 0.28±0.05	<b>83±9</b> / 0.38±0.07	<b>80±12</b> / 0.35±0.09	158±7 / 0.37±0.02
<b>214</b>	184±41 / 0.46±0.15	1323±308 / 0.38±0.03	1710±209 / 0.41±0.03	1297±134 / 0.38±0.05	771±152 / 0.91±0.1	240±9 / 0.24±0.02
<b>215</b>	297±67 / 0.47±0.06	492±42 / 0.24±0.03	680±25 / 0.33±0.01	584±34 / 0.29±0.03	431±23 / 0.31±0.05	605±54 / 0.32±0.04
<b>216</b>	171±45 / 0.48±0.09	145±2 / 0.12±0.01	725±44 / 0.32±0.03	707±55 / 0.39±0.05	-*	-*
<b>217</b>	538±300 / 0.88±0.16	<b>51±6</b> / 0.42±0.09	189±5 / 0.11±0.03	318±35 / 0.21±0.03	-*	660±45 / 0.37±0.06
<b>218</b>	434±76 / 0.55±0.12	1241±171 / 0.42±0.05	1332±160 / 0.37±0.07	1496±217 / 0.44±0.10	1158±155 / 0.49±0.06	1400±253 / 0.51±0.13
<b>220</b>	356±185 / 0.66±0.21	1759±339 / 0.51±0.12	1914±109 / 0.51±0.11	1589±346 / 0.54±0.09	1568±214 / 0.64±0.10	<b>92±28</b> / 0.39±0.08

-\* PDI близка к 1.

Образование ассоциатов было подтверждено также методом УФ спектроскопии по подъему базовой линии УФ-спектра (Рис. 4.15). При взаимодействии макроцикла **203** с ДНК-ТТ при их мольном соотношении 13.13 наблюдался гипохромный эффект в области 257 нм и батохромный сдвиг максимума полосы поглощения в область 265 нм, что однозначно подтверждает взаимодействие. Тем не менее, полученных данных недостаточно для точного

определения типа связывания, однако *a priori* можно предположить тривиальный тип экзосвязывания (встраивание в бороздку), основываясь на структуре тиакаликс[4]арена и литературных данных [129].



**Рис. 4.15.** (слева) Спектры поглощения ДНК-ТТ в отсутствие и присутствии макроцикла **203** при мольном соотношении  $[H]/[G]=13.13$ . (справа) Диаграмма эффективности упаковки ДНК-ТТ при взаимодействии с макроциклами ( $[макроцикл]/[ДНК]=1.0$ ).

Соединение **201** в стереоизомерной форме *конус* оказалось эффективнее в упаковке ДНК-ТТ, чем макроцикл **203** в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, несмотря на то, что количество первичных аминогрупп увеличивается в ряду изомеров *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Следовательно, не только количество аминогрупп, но и стереоизомерная форма влияет на эффективность упаковки ДНК-ТТ. Однако оценить вклад каждого фактора по отдельности для соединений **201-203** не представляется возможным.

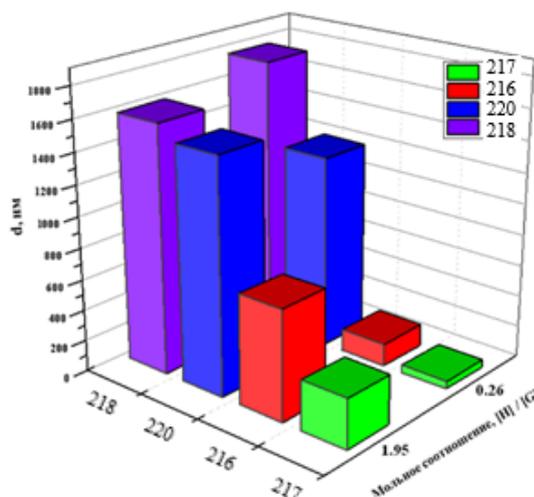
Полиамины эффективно упаковывают ДНК, поэтому, можно ожидать, что введение бис(3-аминопропил)амидных фрагментов в структуру **204** и **205** должно в еще большей степени уменьшать размеры ДНК при взаимодействии с макроциклами по сравнению с TREN-производными [282]. Кроме того, известно, что аналогичное производное каликс[4]арена и спермидина в конфигурации *1,3-альтернат* легко взаимодействует с фосфолипидным бислоем и селективно переносит анионы через мембрану [383]. Действительно, увеличение мольного соотношения **204**/ДНК с 0.26 до 3.90 приводит к понижению гидродинамического

диаметра ассоциатов **204**/ДНК до 42 нм. Ассоциация **205** с ДНК сопровождается аналогичными закономерностями: диаметр частиц уменьшился до 80 нм при мольном соотношении **205**/ДНК равном 3.90. Таким образом, оба макроцикла **205** и **205** в стереоизомерных формах *конус* и *1,3-альтернат* приводят к эффективной компактизации ДНК-ТТ до размеров менее 100 нм. Кроме того, при сравнении макроциклов **201** и **203** с макроциклами **204** и **205** обнаружено, что макроциклы в стереоизомерной форме *конус* более эффективны, чем в конфигурации *1,3-альтернат*. В целом, макроциклы **204** и **205**, содержащие бис(3-аминопропил)амидные фрагменты, оказались намного эффективнее, чем TREN производные **201** и **203**. Эффективность упаковки ДНК-ТТ уменьшается в ряду **204** > **201** > **205** >> **203**.

Было интересно проследить изменение в способности к упаковке ДНК при замене терминальной первичной аминогруппы на ОН-группу. Однако, макроциклы **214** и **215** [285] не проявили способности упаковке ДНК-ТТ до нанометрового размера (Табл. 4.5), по-видимому, вследствие малого количества аминогрупп, приходящихся на молекулу тиакаликс[4]арена, а также низкой плотности заряда на вторичных аминогруппах. Также стоит отметить, что макроциклы **214** и **215** в буфере Трис-НСI плохо растворимы, что также может влиять на эффективность к упаковке, очевидно, вследствие самосборки самих каликсаренов, которая согласно литературным данным является мешающим фактором [384, 385].

Макроцикл **217** в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, содержащий одновременно третичные аминогруппы, сложноэфирный фрагмент и ОН-группу оказался эффективен к конденсации ДНК даже при мольном отношении  $[\mathbf{217}]/[\text{ДНК}] = 0.5$ . Были сформированы ассоциаты гидродинамического диаметра 85 нм (PDI=0.2). При этом продукты аминолиза **218** и **220** макроциклов **216** и **217** проявили гораздо худшую эффективность нежели исходные сложноэфирные производные (Табл 4.5).

Таким образом, мы предполагали, что соединения **218** и **220**, благодаря дополнительным концевым *N*-2-аминоэтиламидным фрагментам, будут иметь большую способность к упаковке ДНК, чем соединения **216** и **217**, однако сильно разветвленная структура макроциклов препятствует эффективному взаимодействию с ДНК.



**Рис. 4.16.** Размеры частиц, полученные для ассоциатов соединений **216-218** и **220** с ДНК-ТТ (при  $H/G=0.26$  и  $1.95$ ) в фосфатном буфере ( $pH=5.0$ ).

Таким образом, на примере полифункциональных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена мы показали влияние стереоизомерной формы макроцикла, природы (первичная, вторичная, третичная) и количества аминогрупп на эффективность упаковки высокомолекулярной ДНК-ТТ. Обнаружено, что *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, функционализированные по нижнему ободу трис(2-аминоэтил)амином, *N*-(3-аминопропил)пропан-1,3-диамином, *N*-(2-аминоэтил)-*N'*-[2-[(2-аминоэтил)амино]этил]-1,2-этандиамином и *N,N'*-бис[2-(2-аминоэтиламино)этил]этан-1,2-диамином, упаковывают ДНК-ТТ в наночастицы. Варьируя структурой заместителей, а именно рядом полиаминных фрагментов, различающихся по количеству аминогрупп, длине алкильного линкера, наличию/отсутствию гидроксильных групп, степени разветвленности, и их расположением относительно тиакаликс[4]ареновой платформы, найден новый синтетический рецептор на основе стереоизомера *1,3-альтернат n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащий сложноэфирные, гидроксильные и третичные аминогруппы, способный упаковывать ДНК до размеров наночастиц (менее 85 нм) при низких мольных соотношениях  $[H]/[G]$ , равных 0.26-0.5, и высокой степенью монодисперсности.

\*\*\*

Таким образом, изучение супрамолекулярной самосборки производных (тиа)каликсарена и пиллар[5]арена, содержащих амино-, аммонийные и сульфогруппы, в воде, позволило выявить ряд особенностей. Показано что, синтезированные водорастворимые декафункционализированные пиллар[5]арены не образуют монодисперсные системы в водных средах, в то время как, они проявляют способность к формированию с субстратом классических комплексов по типу «гость-хозяин» с участием макроциклической полости. Выявлено, что уникальностью монофункционализированных пиллар[5]аренов является способность к самосборке в различные типы ассоциатов в зависимости от используемого растворителя; кроме того, несмотря на их крайне низкую водорастворимость, все изученные монопиллар[5]арены способны формировать стабильные в воде ассоциаты (ТЛН), в которые могут быть включены субстраты. Установлено, что в тетразамещенных тиакаликс[4]аренах, в отличие от декапиллар[5]аренов, можно менять расположение функциональных групп относительно макроциклической платформы, что обеспечивает уникальность взаимодействия с биополимерами.

## ГЛАВА 5. СИНТЕЗ ИНТЕРПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ АССОЦИАТОВ ПУТЕМ НЕКОВАЛЕНТНОЙ СБОРКИ НЕСКОЛЬКИХ ПОЛИИОННЫХ ПЛАТФОРМ (КАК ОРГАНИЧЕСКИХ, ТАК И НЕОРГАНИЧЕСКИХ) И РАСПОЗНАВАНИЕ БИОПОЛИМЕРОВ

В данной главе обсуждается использование некоторых из полученных макроциклов на платформах тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена и функционализированных частиц  $\text{SiO}_2$  в качестве компонентов полифункциональных частиц, а именно, интерполиэлектродитных (ИПЭ) ассоциатов, для применения их в биомедицинских приложениях в водных средах.

Несмотря на достижения медицины в лечении ряда заболеваний, многие препараты имеют серьезный недостаток - негативное воздействие на нормальные ткани, а их адресная доставка в клетки неэффективна. Наночастицы на основе полимеров [386-388], липосомы [389], являются носителями для лекарств и биополимеров, в частности, молекул ДНК и РНК. Однако, например, неорганические носители для доставки нуклеиновых кислот распространены мало, а органические носители, наоборот, достаточно хорошо изучены и широко применяются, в том числе и в исследованиях *in vivo*. Поэтому поиск новых материалов для создания систем с контролируемыми свойствами для решения задач биомедицинской диагностики, генной терапии и системы адресной доставки - актуальная проблема [390].

Перспективным подходом для решения этих проблем представляется использование интерполиэлектродитных комплексов. Они представляют собой особый класс полимерных веществ, образованных противоположно заряженными полиэлектролитами с использованием нековалентных связей [391-393]. Для этих систем в настоящее время используются исключительно полимерные материалы. Однако, полимеры характеризуются молекулярно-массовым распределением и для них характерна полидисперность, что оказывает существенное влияние на макроскопические свойства полимеров, распределение заряда по поверхности полимеров, количество заряженных фрагментов, стабильность и т. д.

В данной работе было решено использовать преимущества полифункциональных макроциклических соединений, которые могут существовать в различных стереоизомерных формах для синтеза ИПЭ. Молекулы макроциклов,

такие как производные тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена являются олигомерными молекулами, имеют точную молекулярную массу, структуру, количество функционально заряженных групп. В отличие от полимеров, они конформационно стабильны и нетоксичны [394]. Более того, литературный обзор показал, что различные заместители на ободах тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов позволяют селективно связываться с широким кругом молекул, и именно функциональные группы заместителей, как правило, определяют физические свойства макроциклов, включая растворимость, способность к самосборке и молекулярному распознаванию. Это делает их применимыми в качестве рецепторов биологически активных веществ и ионов металлов, для создания биомиметических систем, а также в качестве носителей ферментов, лекарственных средств, ДНК и РНК. Использование для этих целей химически модифицированного  $\text{SiO}_2$  открывает возможность создания гетерогенных систем.

Разработка и реализация новых принципов формирования трехмерных ИПЭ посредством комбинации нескольких полиионных платформ (как органических, так и неорганических), позволит:

- повысить разнообразие супрамолекулярных наночастиц, применяемых в генной терапии в качестве невирусных векторов;

- повысить разнообразие супрамолекулярных материалов, применяемых в составе биосенсорных устройств, с целью придания им высокой избирательности в отношении природных и синтетических субстратов биомедицинского значения;

- разработать новые технологии синтеза полифункциональных частиц медицинского назначения, обеспечивающие высокую регулярность их строения, гидрофильно-гидрофобный баланс и совместимость с биологическими рецепторами, высокую аффинность в отношении субстратов различного строения, гидрофильности и молекулярной массы, а также возможности регуляции указанных свойств путем внесения структурных элементов в состав компонентов ИПЭ;

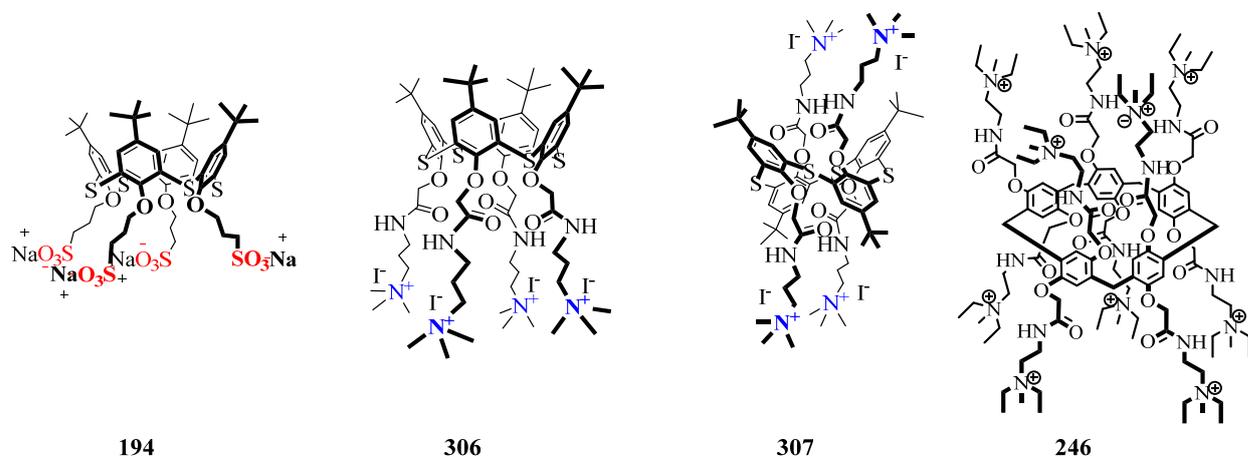
- создать и протестировать синтезированные материалы как носители, стабилизаторы существующих биорецепторов, а также как синтетические рецепторные структуры с высокой аффинностью и избирательностью связывания субстратов. Найденные решения в части синтеза новых полифункциональных

частиц и их применения существенно расширяют возможности биомедицинского использования наночастиц SiO<sub>2</sub> и макроциклических платформ.

## 5.1. Интерполиэлектролитные ассоциаты на основе макроциклических соединений и их взаимодействие с модельными биополимерами

### 5.1.1. Интерполиэлектролитные ассоциаты на основе производных *p*-трет-бутилтиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена

Разработав методы синтеза и получив серию водорастворимых макроциклов с различной функциональностью, было решено нековалентно собрать мультивалентные частицы на основе некоторых противоположно заряженных макроциклов, используя подход формирования интерполиэлектролитных комплексов, широко применяемый для полимеров [391]. На первом этапе были выбраны катионные (аммонийные) и анионный (сульфонатный) тиакаликс[4]арены (Рис. 5.1). Тиакаликсарены **306**, **307** в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* соответственно были синтезированы нами по литературной методике [395].



**Рис. 5.1.** Структуры макроциклических производных, функционализированных по нижнему ободу аммониевыми (**306**, **307**, **246**) и сульфонатными группами (**194**).

Методом ДСР предварительно была изучена способность макроциклов самособираться в мицеллы в воде [396]. Однако оказалось, что в диапазоне концентраций  $3 \cdot 10^{-6}$ - $3 \cdot 10^{-3}$  М относительно стабильные ( $\zeta = -60$  мВ) монодисперсные системы с диаметром частиц  $168 \pm 8$  (PDI=0.32) образует только макроцикл **194**.

Для получения ИПЭ анионный и катионные макроциклические платформы смешивались в мольном соотношении 1:1, поскольку оба макроцикла содержат

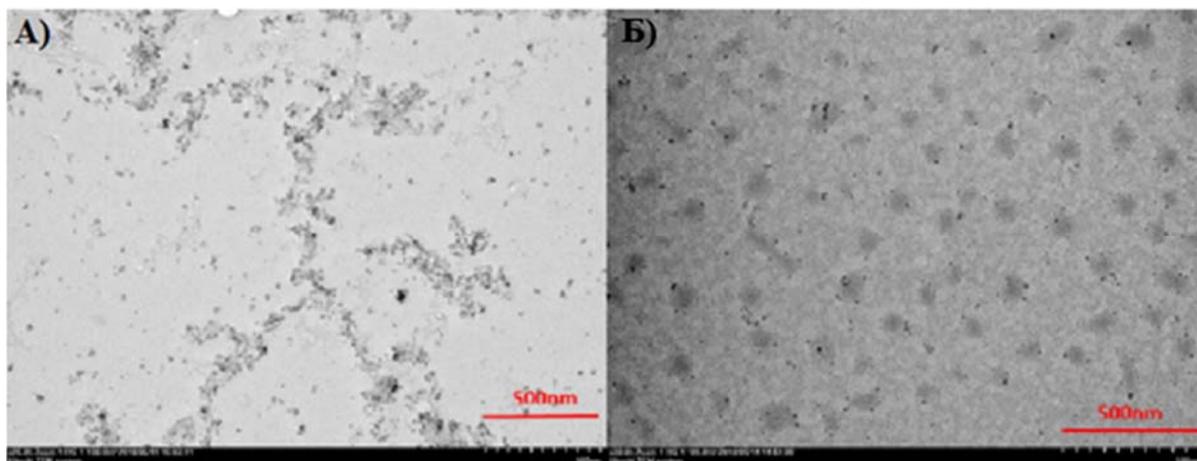
одинаковое количество заряженных фрагментов. Концентрация макроциклов изменялась в диапазоне от  $3 \cdot 10^{-6}$ - $3 \cdot 10^{-3}$  М.

**Таблица 5.1.** Гидродинамический диаметр частиц (d, нм), PDI и электрокинетический потенциал ( $\zeta$ , мВ) ассоциатов, образованных соединениями **194, 306** и **307** в воде.

с, моль/л	<b>194+306</b>			<b>194+307</b>		
	PDI	d, нм	$\zeta$ , мВ	PDI	d, нм	$\zeta$ , мВ
$3 \cdot 10^{-3}$	0.84±0.25	2724±2371	+27±2	0.72±0.32	2780±3045	+16±2
$3 \cdot 10^{-4}$	0.75±0.14	918±302	-29±1	0.96±0.09	672±244	+2±0
$3 \cdot 10^{-5}$	<b>0.21±0.01</b>	<b>72±4</b>	+7±1	0.47±0.05	2083±576	-3±0
$3 \cdot 10^{-6}$	0.39±0.06	173±19	-25±4	<b>0.23±0.01</b>	<b>127±6</b>	-6±1

В зависимости от концентрации макроциклов в растворе образуются либо стабильные в воде ИПЭ ассоциаты в области низких концентраций, либо нерастворимые ассоциаты ИПЭ при высокой концентрации исходных компонентов. С понижением концентрации диаметр частиц и PDI систем уменьшаются, а при концентрациях  $3 \cdot 10^{-5}$  М (для ИПЭ **194+306**) и  $3 \cdot 10^{-6}$  М (для ИПЭ **194+307**) образуются монодисперсные системы с  $d=72 \pm 4$  нм и  $d=127 \pm 6$  нм соответственно (табл. 5.1). Следовательно, простое смешение компонентов при молярном соотношении 1:1 между анионным и катионным макроциклами приводит к образованию стабильных коллоидных систем без осаждения со временем. Такое поведение ИПЭ на основе макроциклов резко отличается от их полимерных аналогов, поскольку при эквимольном смешении двух противоположно заряженных полимеров всегда образуются нерастворимые интерполиэлектrolитные комплексы [391].  $\zeta$ -Потенциал частиц, как и ожидалось, исходя из их стехиометрического соотношения, близок к нулю.

Размерные характеристики ИПЭ ассоциатов были получены с ПЭМ (Рис. 5.2). Сравнивая ПЭМ-изображения для ИПЭ **194+306** и **194+307**, видно, что в случае ИПЭ **194+306**, помимо индивидуальных ассоциатов, существуют агрегаты, состоящие из набора свободных ИПЭ.



**Рис. 5.2.** ПЭМ-изображения системы: А) 194+306, Б) 194+307 [396].

Эти агрегаты намного крупнее самих ассоциатов и имеют протяженную структуру в нескольких направлениях роста. Образование таких звеньев, вероятно, связано с определенным нескомпенсированным зарядом в случае смеси **194+306** (оба макроцикла находятся в конфигурации *конус*), что обеспечивает дополнительные возможности для образования межмолекулярных связей, например, катион- $\pi$ -взаимодействия. Очевидно, что ИПЭ частицы, вероятно, имеют многослойную структуру, которая содержит формообразующее ядро, промежуточный слой, состоящий из нековалентно связанных полиионных макроциклов, а внешний лиофильный слой состоит из нескомпенсированных заряженных фрагментов макроцикла **306**. Можно утверждать, что в результате смешения двух противоположно заряженных макроциклов образуются наноразмерные ИПЭ ассоциаты с различной морфологией, которая зависит от конфигурации макроциклов.

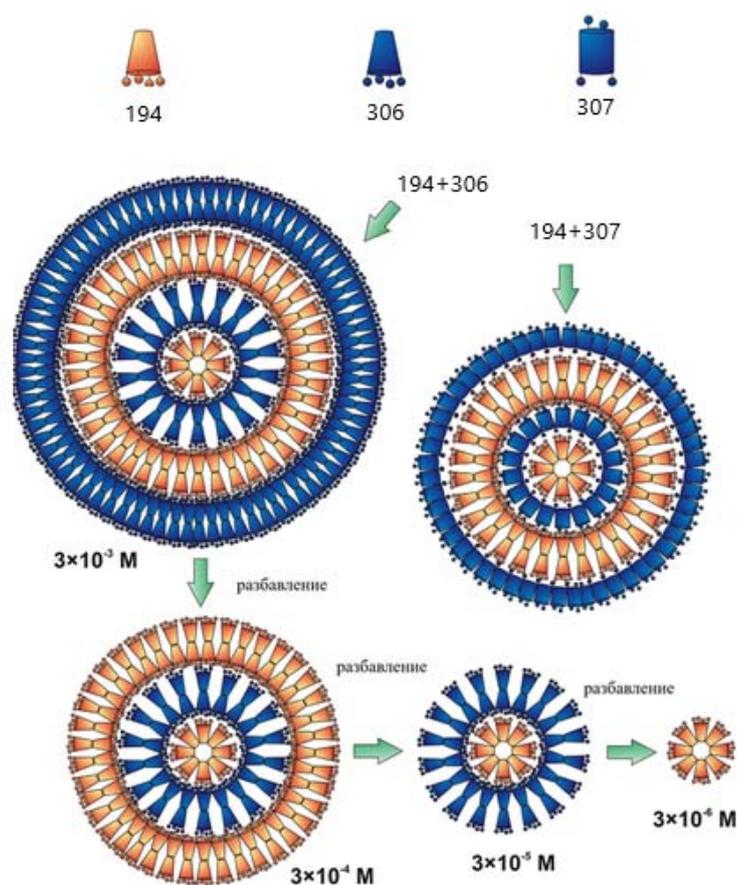
Известно, что при разбавлении любой коллоидной системы  $\zeta$ -потенциал должен увеличиваться, потому что толщина двойного электрического слоя увеличивается из-за уменьшения концентрации противоионов в растворе. Однако при разбавлении системы **194+307** ( $c=3 \cdot 10^{-3}$  до  $3 \cdot 10^{-6}$  М)  $\zeta$ -потенциал уменьшается (табл. 5.1) [396]. Это четко указывает на десорбцию потенциалопределяющих ионов с поверхности дисперсной фазы. В случае смеси **194+306** нет однозначной зависимости величины  $\zeta$ -потенциала от концентрации коллоидной системы (табл. 5.1). Более того, при каждом 10-кратном разбавлении ИПЭ системы **194+306** знак  $\zeta$ -потенциала меняется. Такая резкая разница в поведении двух ИПЭ систем (**194+306** и **194+307**) при разбавлении, очевидно, связана с упаковкой макроциклов в

структуре ИПЭ ассоциатов **194+306** и **194+307**. Отметим, что при начальной концентрации ( $c=3 \cdot 10^{-3}$  М), обе системы характеризуются достаточно высоким положительным значением  $\zeta$ -потенциала, который может свидетельствовать об относительно схожем строении. Поверхностный слой ассоциатов образуется, когда на поверхности находятся нескомпенсированные положительно заряженные фрагменты аммонийных производных тиакаликс[4]арена. Схематическое изображение предполагаемой упаковки макроциклов в различных конфигурациях в составе ИПЭ ассоциатов **194+306** и **194+307** показано на рисунке 5.3.

Макроциклы **306**, **307**, **194** в ИПЭ ассоциатах **194+306** и **194+307** связаны между собой посредством ион-ионных и гидрофобных взаимодействий. Среди макроциклов **306**, **307**, **194** только соединение **194** образует ассоциаты и имеет критическую концентрацию мицелл  $3 \cdot 10^{-5}$  М. Таким образом, можно предположить, что именно он составляет основу сферического ИПЭ ассоциата. Противоположно заряженные макроциклы **306** и **307** ориентированы вокруг обратной мицеллы за счет ион-ионных и гидрофобных взаимодействий. В обоих случаях образуются двухслойные структуры. При разбавлении ИПЭ ассоциатов **194+306** и **194+307** можно удалить несколько слоев (включая бислои) (Рис. 5.3). Количество удаляемых слоев зависит от конфигурации макроциклов, поэтому поверхностный заряд изменяется по-разному.

Чтобы подтвердить влияние конфигурации (*конус*, *1,3-альтернат*) аммонийных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов на их упаковку в структуре ИПЭ ассоциата, был выбран еще один катионный макроцикл пиллар[5]арен **246** [397, 398]. Макроцикл **307** в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* похож по расположению функциональных групп с пиллар[5]ареном **246**. Разница лишь в количестве аммонийных групп: у макроцикла **194** их четыре, а у макроцикла **246** – десять. Поэтому предварительно были подобраны соотношения макроциклов для образования стабильных растворов ИПЭ ассоциатов. Среди серии исследований с разными соотношениями (1:1; 1:2; 1:2.5; 1:3; 1:9), где *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арен **194** присутствовал в избытке, только две системы 1:2 и 1:2.5 характеризовались высокой монодисперсностью с размерами частиц  $129 \pm 6$  и  $158 \pm 8$  нм ( $\zeta=37$  и  $35$  мВ соответственно).

Примечательно, что поведение смешанной системы тиакаликсарен-пилларарен **194+246** при разбавлении аналогично системе тиакаликсарен-тиакаликсарен (*1,3-альтернат*) **194+307**. С понижением концентрации в ряду  $10^{-4} > 10^{-5} > 10^{-6}$  М наблюдается понижение  $\zeta$ -потенциала ( $+37 \pm 1 > +21 \pm 1 > +16 \pm 1$  мВ). Данный факт однозначно подтверждает наше предположение об упаковке макроциклов в структуре ИПЭ ассоциатов, как представлено на рис. 5.3.



**Рис. 5.3.** Схематическое изображение ИПЭ ассоциатов между анионным (194) и катионными (306 и 307) макроциклами при их эквимольном смешении.

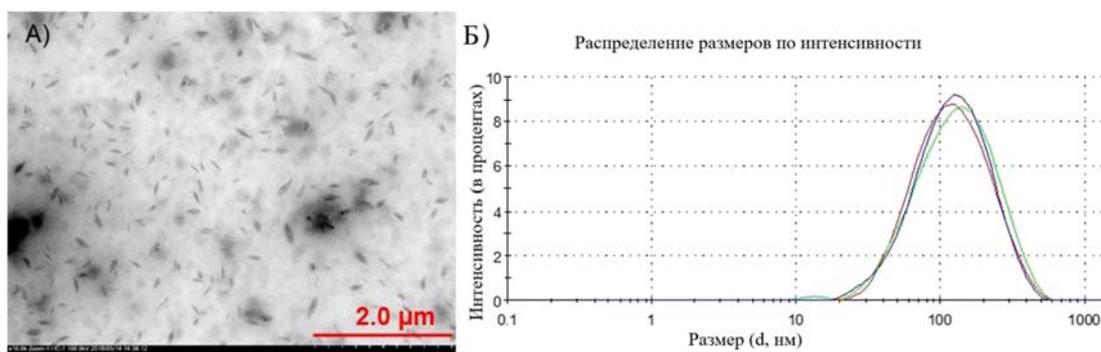
Таким образом, сочетание поликатионных и полианионных макроциклов при соотношениях, близких к стехиометрическим, за счет межмолекулярных взаимодействий в строго определенной концентрации растворов позволило сформировать ИПЭ ассоциаты с различным размером частиц, поверхностным зарядом и стабильностью. Стоит отметить, что получение стехиометрических интерполиэлектролитных комплексов на основе противоположно заряженных полимеров – нетривиальная и трудно реализуемая задача. Такие комплексы представляют собой осадки, практически нерастворимые в воде. Использование

макроциклов вместо полимерных молекул позволило получить стабильные монодисперсные системы с размерами частиц близким к нанометровым.

### 5.1.2. Самосборка смешанных интерполиэлектролитных ассоциатов на основе макроциклических соединений с модельными биополимерами

Разный заряд поверхности ИПЭ ассоциатов **194+306**, **194+306** и **194+307** предполагает их использование для распознавания и «упаковки» биополимеров: белков и ДНК [396-398].

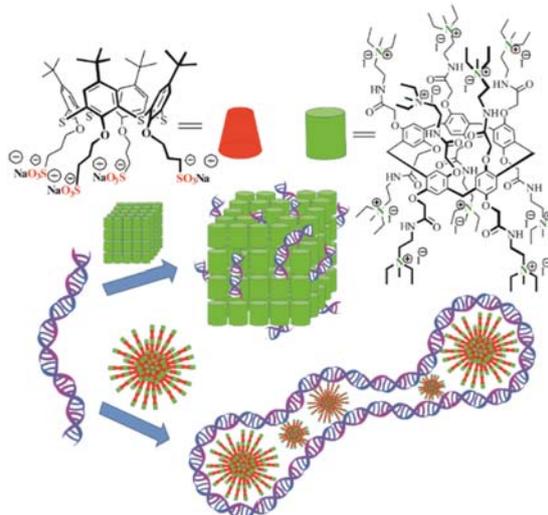
Для взаимодействия с высокомолекулярной ДНК-ТТ ( $M(w)=8580000$ , 6 мкм) были выбраны системы с мономодальным распределением наночастиц и самым низким PDI: ИПЭ ассоциаты **194+306** с концентрацией  $3 \cdot 10^{-5}$  М. На рисунке 5.4А видно, что ИПЭ ассоциаты **194+306** с ДНК-ТТ в твердом состоянии формируют ламинарные структуры. При этом на изображениях не было обнаружено свободных цепей ДНК-ТТ микронного размера. Кроме того, тиакаликс[4]арен **306**, как компонент ИПЭ ассоциатов **194+306**, содержит четыре аммонийных фрагмента, которые, как и эти ассоциаты, потенциально могут упаковывать ДНК-ТТ за счет ионных взаимодействий. Однако, добавление ДНК-ТТ к раствору макроцикла **306** не приводит к образованию монодисперсной системы. Метод ДСР (Рис. 5.4Б) показал образование, что взаимодействие ИПЭ ассоциатов **194+306** с ДНК-ТТ приводит к ее значительному уплотнению ( $d=143 \pm 6$  нм,  $PDI=0.35 \pm 0.01$ ), причем исходя из знака  $\zeta=-19.9 \pm 2.1$  мВ, очевидно, отрицательно заряженная ДНК-ТТ обволакивает положительно заряженные ИПЭ ассоциаты **194+306**.



**Рис. 5.4.** А) ПЭМ-изображение гибридных частиц с ДНК ([**194+306**]/ДНК-ТТ); Б) Распределение по размерам частиц ([**194+306**]/ДНК-ТТ) в воде ( $3 \cdot 10^{-5}$  М).

Аналогичным образом ИПЭ ассоциаты **194+246** с концентрацией  $1 \cdot 10^{-4}$  М при смешении их с ДНК-ТТ при соотношении 1:3 образовывали гибридные частицы

([194+246]/ДНК-ТТ) с  $d=186$  нм и  $\zeta=-36\pm 1$  мВ. Примечательно, что в отличие от макроцикла **306**, пиллар[5]арен **246** образует с ДНК-ТТ системы с мономодальным распределением ( $d=109$  нм,  $\zeta=+24\pm 1$  мВ). Образование противоположно заряженных частиц при взаимодействии с ДНК позволило сделать предположение, что структура ассоциатов [194+246]/ДНК-ТТ и 246/ДНК-ТТ различается. В литературе ассоциаты на основе полимерных интерполиэлектролитных комплексов и ДНК называют мицеллоплексами. Они интересны, в первую очередь, благодаря своей способности одновременно доставлять лекарственные препараты и нуклеиновые кислоты [399, 400]. Еще один тип носителей ДНК – полиплексы, которые состоят из поликатионных полимеров (полиэтиленимин, полилизин, хитозан и др.) и ДНК [401]. Связывание поликатионов с ДНК происходит неспецифически за счет Ван-дер-Ваальсовых и Н-связей. Уплотнение ДНК поликатионами защищает ДНК от внеклеточных ферментов и усиливает поглощение комплексов клетками. Схематично структура мицеллоплексов и полиплексов на основе макроциклических соединений и ДНК представлена на рисунке 5.5.



**Рис. 5.5.** Предполагаемая схема образования мицеллоплексов и полиплексов с ДНК.

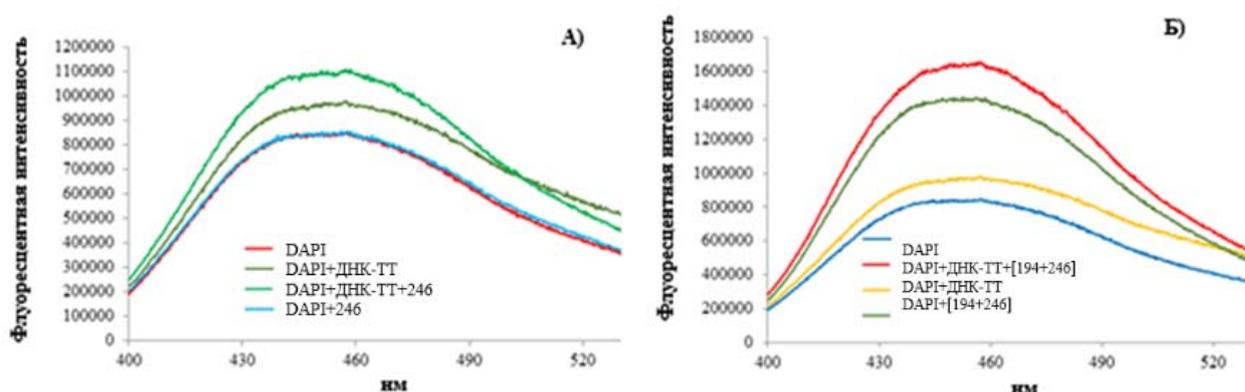
Методы УФ-, кругового дихроизма (КД) и флуоресцентной спектроскопии были применены для описания взаимодействия ассоциатов в ДНК-ТТ. Добавление ДНК-ТТ к ИПЭ ассоциатам **194+246** не выявило взаимодействия, что может говорить об отсутствии конформационных изменений в молекуле ДНК-ТТ, а значит,

преобладают ион-ионные взаимодействия ассоциатов с отрицательно заряженными фосфатными группами ДНК-ТТ.

В методе флуоресцентной спектроскопии качестве флуоресцентной метки был выбран 4,6-диамидино-2-фенилиндиол (DAPI) – краситель, взаимодействующий с ДНК при невысоких соотношениях [DAPI]/[ДНК-ТТ] в малой бороздке, предпочтительно связываясь с парами А–Т [402]. Увеличение концентрации DAPI приводит к появлению дополнительной возможности связывания с фосфатными группами ДНК-ТТ. Характер связывания легко можно контролировать, регулируя соотношение DAPI и ДНК-ТТ [403]. Таким образом, нами было выбрано высокое содержание красителя (1 молекула красителя на пару оснований ДНК), в результате чего осуществляется связывание как в малой бороздке, так и с фосфатными группами биополимера [405]. Первоначально было изучено взаимодействие системы DAPI/ДНК-ТТ с макроциклом **246**. Оказалось, что в присутствии макроцикла интенсивность флуоресценции красителя возрастает по сравнению с холостым экспериментом, что нехарактерно для подобных систем [406, 407], при этом наблюдается небольшое смещение максимума эмиссии в красную область спектра (с 450 до 456 нм) (Рис. 5.6А). Такой сдвиг максимума испускания согласуется с преобладанием связывания как красителя, так и парациклофана **246** именно по фосфатным группам ДНК-ТТ, немного увеличивая полярность окружающей краситель среды по сравнению с буфером за счёт имеющегося на макроцикле заряда [408]. Как известно, молекула ДНК-ТТ несёт на себе чрезвычайно высокую плотность отрицательного заряда, которая не может быть экранирована буфером. В итоге, вероятнее всего, наблюдается ион-ионное взаимодействие положительно заряженного **246** с фосфатными группами ДНК-ТТ. Именно дополнительным экранированием красителя от буфера мицеллами обусловлено возрастание интенсивности эмиссии. Кроме того, можно предположить отсутствие связывания **246** в малой бороздке, которое должно было бы сопровождаться тушением флуоресценции в связи с вытеснением красителя из биомолекулы в растворитель. Нужно отметить и отсутствие изменений в спектре испускания свободного DAPI в присутствии **246**: вероятнее всего, положительно заряженный краситель не способен к встраиванию в мицеллы, образуемые аналогично

заряженным парациклофаном. Совокупность полученных данных указывает на то, что **246** связывается с ДНК-ТТ.

Интересным оказался факт, что интенсивность флуоресценции DAPI существенно возрастает в присутствии ИПЭ частиц **194+246** (Рис. 5.6Б). Вероятно, как было установлено методом ДСР, при низких концентрациях частиц наблюдается образование нестабильных систем [409] ( $\zeta=+10$  мВ), что и позволяет DAPI осуществить встраивание внутрь мицелл. В присутствии ДНК-ТТ возрастание флуоресценции для системы DAPI+ДНК-ТТ+[**194+246**] более выражено. Характер изменений полностью аналогичен системе DAPI+ДНК-ТТ+**246**, что позволяет предположить схожую модель взаимодействия – связывание ИПЭ частиц по фосфатным группам ДНК без вытеснения интеркалятора из малой бороздки.

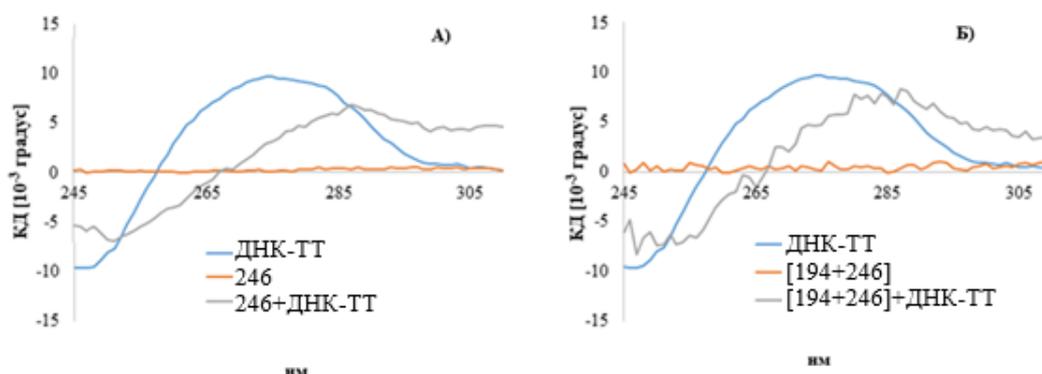


**Рис. 5.6.** Флуоресцентные спектры красителя DAPI в присутствии систем **246**/ДНК-ТТ (А) и [**194+246**]/ДНК-ТТ (Б).

Методом КД подтверждается сохранение канонической формы ДНК (Рис. 5.7). Однако наблюдалось небольшое изменение соотношения форм А и В с увеличением содержания формы А. Эти изменения указывают на то, что ДНК-ТТ сохраняет В-форму при связывании, но в то же время претерпевает некоторые конформационные изменения. Следовательно, ДНК-ТТ связывается лигандами (**246** и **194+246**) посредством ион-ионных взаимодействий с фосфатными группами. Невозможность интеркалирования исследуемых соединений в ДНК-ТТ подтверждает сохранение формы кривой КД: отсутствие дополнительных полос в спектре свидетельствует о нерасщеплении молекулы ДНК-ТТ, что хорошо согласуется с данными флуоресцентной спектроскопии.

Аналогичные закономерности наблюдаются и для систем, где в качестве нуклеиновой кислоты была выбрана низкомолекулярная ДНК из молок лосося

(ДНК-МЛ) [398]. Были также сформированы полиплексы и мицеллоплексы **246**/ДНК-МЛ и **[194+246]**/ДНК-МЛ соответственно.

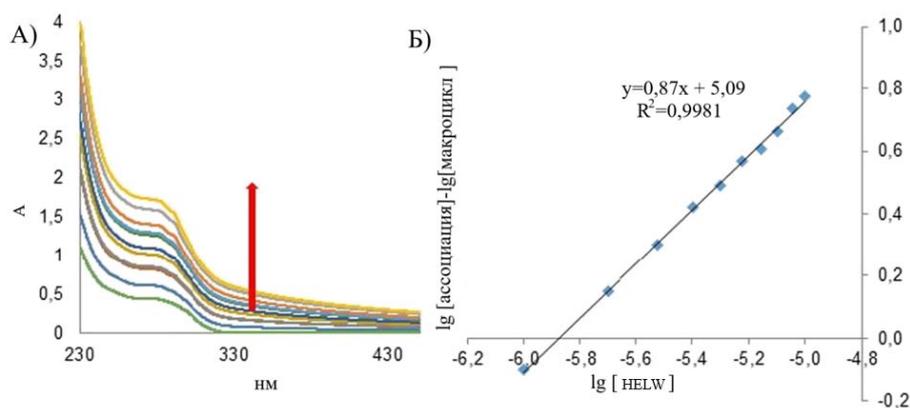


**Рис. 5.7.** Спектры КД систем **246**/ДНК-ТТ (А) и **[194+246]**/ДНК-ТТ (Б).

Отрицательно заряженные ИПЭ ассоциаты **194+307** (1:1,  $c=3 \cdot 10^{-5}$  М) были исследованы на взаимодействие с лизоцимом, выделенным из яичного белка курицы (HEWL). Он представляет собой небольшой глобулярный белок ( $M=14.3$  кДа). Его единственная полипептидная цепь состоит из 129 аминокислотных остатков и свернута в компактную глобулу размером  $3.0 \times 3.0 \times 4.5$  нм. Жесткость структуры HEWL обеспечивается наличием дисульфидных мостиков. Изоэлектрическая точка HEWL  $pI=11.0$ ; поэтому, в водных растворах с низкой ионной силой при нейтральном pH HEWL положительно заряжен. Вследствие ассоциации размер гибридных частиц **[194+307]**/HEWL аналогичен с исходным **194+307**, что однозначно исключает денатурацию фермента: макромолекула не разворачивается, а встраивается в поверхностный слой ассоциата **194+307**. Это подтверждается положительным знаком  $\zeta$ -потенциала поверхности частиц **[194+307]**/HEWL ( $\zeta=+17 \pm 1$  мВ). Возможно, это связано с тем, что HEWL не проникает в ИПЭ ассоциат, а встраивается в оболочку ассоциата, что не приводит к значительным изменениям в его размерах. Аналогичное показано для систем ПАВ-HEWL: лизоцим не входит в ядро мицеллы из-за своей гидрофильности, а образует комплекс, представляющий собой набухшую мицеллу с белком в нативной и частично развернутой формах, расположенных вблизи оболочки мицеллы [410].

В УФ-спектре значительных изменений в системе **[194+307]**/HEWL также не обнаружено. Однако добавление HEWL к раствору **194** в воде приводило к сильному гиперхромному эффекту максимума поглощения макроцикла **194** при длине волны

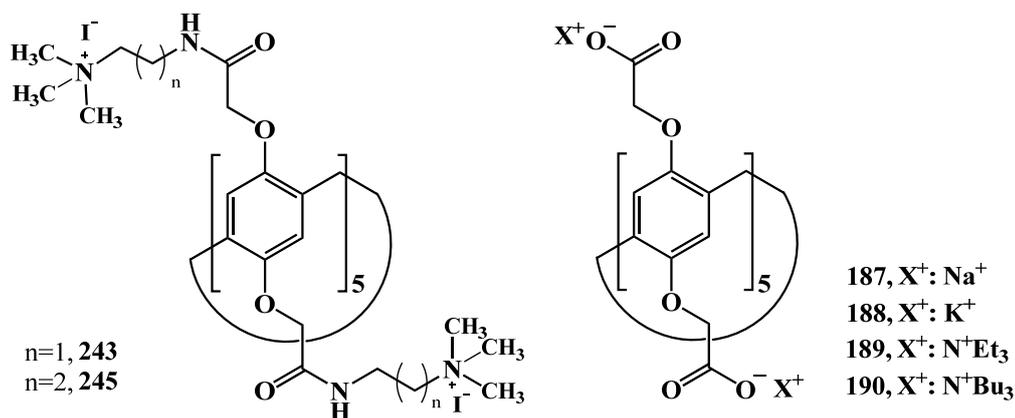
280 нм. Также наблюдался подъем базовой линии, вызванный рассеянием света частицами **194**+HEWL (Рис. 5.8). Для этой системы УФ-титрованием была определена константа ассоциации, логарифм которой составил  $5.02 \pm 0.18$ .



**Рис. 5.8.** Спектрофотометрическое титрование макроцикла **194** ( $3 \cdot 10^{-6}$  М) с HEWL (от 0 до  $3 \cdot 10^{-5}$  М) при 25 °С в воде: А) кривые титрования и Б) линейаризация кривых титрования при 308 нм для определения значения  $\lg K_a$ .

Когда белок не заряжен или заряжен отрицательно, белок и ПАВ могут связываться исключительно за счет гидрофобных взаимодействий [411]. В этом отношении можно было бы ожидать образования комплекса с бычьим сывороточным альбумином БСА, который имеет изоэлектрическую точку  $pI=4$  и отрицательно заряжен в нейтральной среде. Однако методы УФ-видимой спектроскопии и ДСР не показали образования комплекса ни с макроциклом **194**, ни и с ИПЭ ассоциатом **194+307**. Однако, интересным результатом явилось то, что объединение аммонийного фрагмента и сульфогруппы в одной структуре тиакаликс[4]арена (сульфобетаиновое производное **248**) ковалентными связями привело к формированию частиц, которые оказались селективны к БСА и позволили выделить этот белок в мономерной форме, размер частиц которой составляет 7 нм. [396].

На следующем этапе мы создали еще несколько ИПЭ систем, основанных на самосборке водорастворимых противоположно заряженных пиллар[5]аренов и тиакаликс[4]аренов [259, 412]. Так, в случае водорастворимых аммонийных и карбоксилатных пилла[5]аренов, было обнаружено, что сами по себе они не собираются в монодисперсные системы (Рис. 5.9).

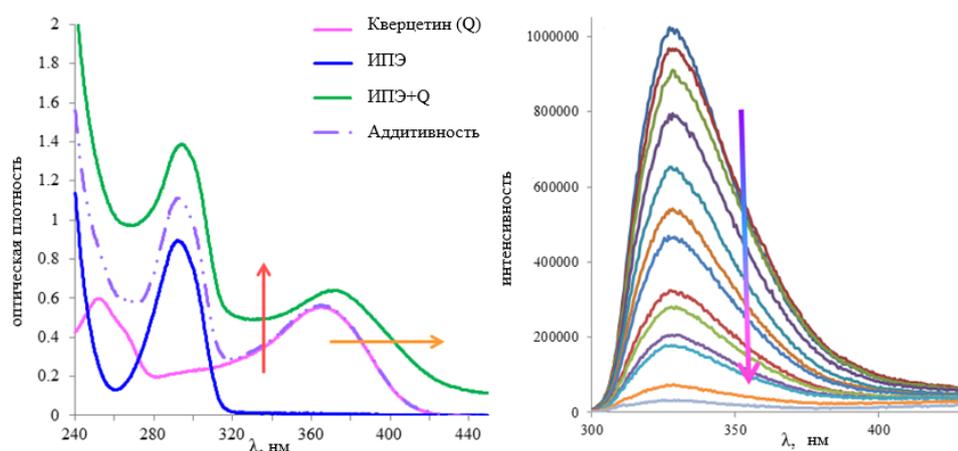


**Рис. 5.9.** Структуры пиллар[5]аренов, используемые для синтеза ИПЭ ассоциатов.

При смешении противоположно заряженных макроциклов в ряде случаев при определенной концентрации и по истечении некоторого (разного для разных систем) времени образуются стабильные ассоциаты. Кроме того, было выявлено влияние природы противоиона на стабильность систем. При смешении макроцикла **245** с карбоксилатными пиллар[5]аренами **187-190** стабильность систем возрастает при переходе от относительно небольшого катиона натрия к три-*n*-бутиламмонии в качестве противоиона. Так, спустя неделю хранения растворов макроциклов лишь растворы **245+189** и **245+190** ( $c=10^{-3}$  М) сформировали монодисперсные системы с размерами агрегатов (7 и 6 нм, PDI=0.09 и 0.06 соответственно). Поверхность агрегатов практически не имеет заряда ( $\zeta=1.4$  и 1.8 мВ). Это говорит о том, что данные системы, как и в случае с производными тиакаликс[4]арена, могут быть использованы для взаимодействия как с положительно заряженными биомолекулами (белки), так и с отрицательно заряженными молекулами ДНК. Укорочение линкера с триметиленовый на диметиленовый при переходе от макроцикла **245** к макроциклу **243** привело к обратной картине. Монодисперсные системы образовывались в системах, где в качестве противоиона в карбоксилатном макроцикле были относительно небольшие катионы натрия и калия – **243+187** и **243+188**. Данные системы содержали частицы с размером 8 и 9 нм и PDI=0.13 и 0.10. Поверхность агрегатов также, как и в выше описанных случаях, практически не имеет заряда ( $\zeta=1.2$  и 1.5 мВ, соответственно).

В качестве эффективного использования данных систем в качестве системы для инкапсуляции водонерастворимых биологически значимых субстратов, мы изучили системы **243+188** с кверцетином, который представляет собой один из

флавоноидов, широко распространенных в растительном мире и обладающих антиоксидантной и противоопухолевой активностью благодаря способности поглощать свободные радикалы [413,414]. Было установлено, что взаимодействие между ИПЭ (**243+188**) и кверцетином сопровождается батохромным сдвигом и подъёмом базовой линии, последнее указывает на образование дисперсной системы ( $PDI=0.35\pm 0.21$ ) (Рис. 5.10).

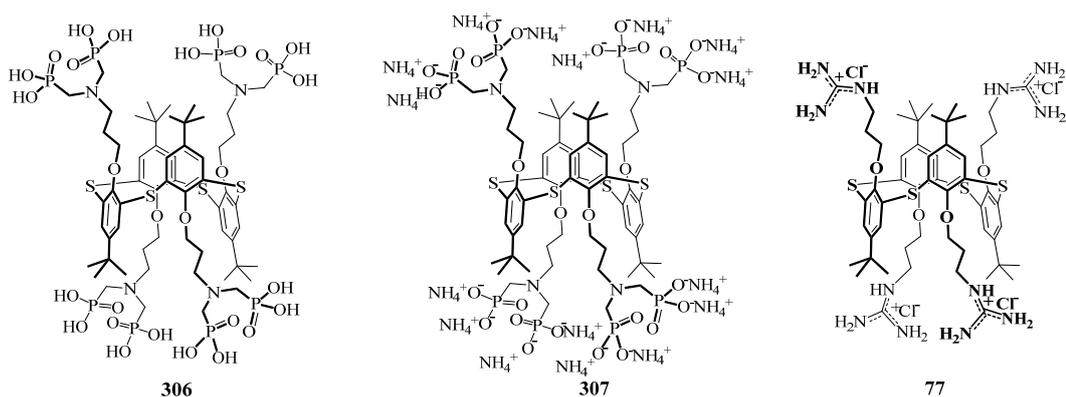


**Рис. 5.10.** (слева) Электронные спектры поглощения для системы ИПЭ (**243+188**)/Q в эквимольном соотношении ( $C_{\text{ИПЭ}}=3\cdot 10^{-5}$  М,  $C_{\text{«гость»}}=3\cdot 10^{-5}$  М); (справа) спектры флуоресценции ИПЭ с различными концентрациями Q (от 0.2 to 5-кратного избытка) в бинарной система ( $\text{H}_2\text{O}+5\% \text{EtOH}$ ).

Метод флуоресцентной спектроскопии показал, что в присутствии кверцетина происходит тушение флуоресценции пиллар[5]аренов **243** и **188** и образованного ими ИПЭ (Рис. 5.10), что указывает на взаимодействие пиллар[5]аренов с кверцетином. Для количественной оценки данного взаимодействия было проведено флуориметрическое титрование, где для систем пиллар[5]арен **243**/Q, пиллар[5]арен **188**/Q, ИПЭ/Q концентрация макроциклов оставалась постоянной, в то время как концентрация кверцетина увеличивалась от соотношения 1:0.2 до 1:5. Линеаризация полученных кривых титрования с использованием BindFit [51] позволила вычислить константы ассоциации комплексов состава 1:1:  $\lg K_a(\mathbf{243}/\text{Q})=4.14$ ,  $\lg K_a(\mathbf{188}/\text{Q})=4.36$ ,  $\lg K_a(\text{ИПЭ}/\text{Q})=5.13$ . Отличие  $\lg K_a$  исходных пиллар[5]аренов **243** и **188** по сравнению с ИПЭ, образованным ими, по-видимому, обусловлено образованием стабильных ассоциатов двумя противоположно заряженными макроциклами ( $d=9$  нм,  $PDI=0.1$ ), что приводит к более эффективному связыванию молекулы-«гостя».

Перспективу практического применения комплексы водорастворимых пиллар[5]аренов с лекарствами имеют в том случае, если связывание происходит обратимо, то есть в одних условиях происходит связывание препарата, а при изменении окружения происходит его высвобождение за счет разрушения комплекса [415, 416]. В связи с этим было изучено высвобождение кверцетина из эквимольного комплекса с ИПЭ **243+188** ( $C=3 \cdot 10^{-6}$  М) при изменении рН раствора. Для этого были приготовлены растворы тройной системы (ИПЭ+Q) в ацетатном буфере (рН=4.0), фосфатном буфере (рН=7.44 и рН=8.15) и в водной среде. Оценка степени высвобождения кверцетина из тройной системы проводилась по изменению интенсивности поглощения полосы кверцетина при 366 нм. Методом УФ-спектроскопии было показано высвобождение кверцетина из ИПЭ ассоциата с течением времени в нейтральном (рН=7.44) и слабощелочном растворе (рН=8.15). Стоит отметить, что высвобождение флавоноида в слабощелочном растворе сопровождается одновременным окислением кверцетина. В кислой среде (рН=4.00) не происходит высвобождения кверцетина из ИПЭ [259].

ИПЭ ассоциаты на основе гуанидиниевых и фосфониевых производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена (Рис. 5.11) оказались способны избирательно связывать другой белок – лизоцим из белка куриных яиц (HELW)– с сохранением его конформации [412].



**Рис. 5.11.** Структуры гуанидиниевых и фосфониевых производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена.

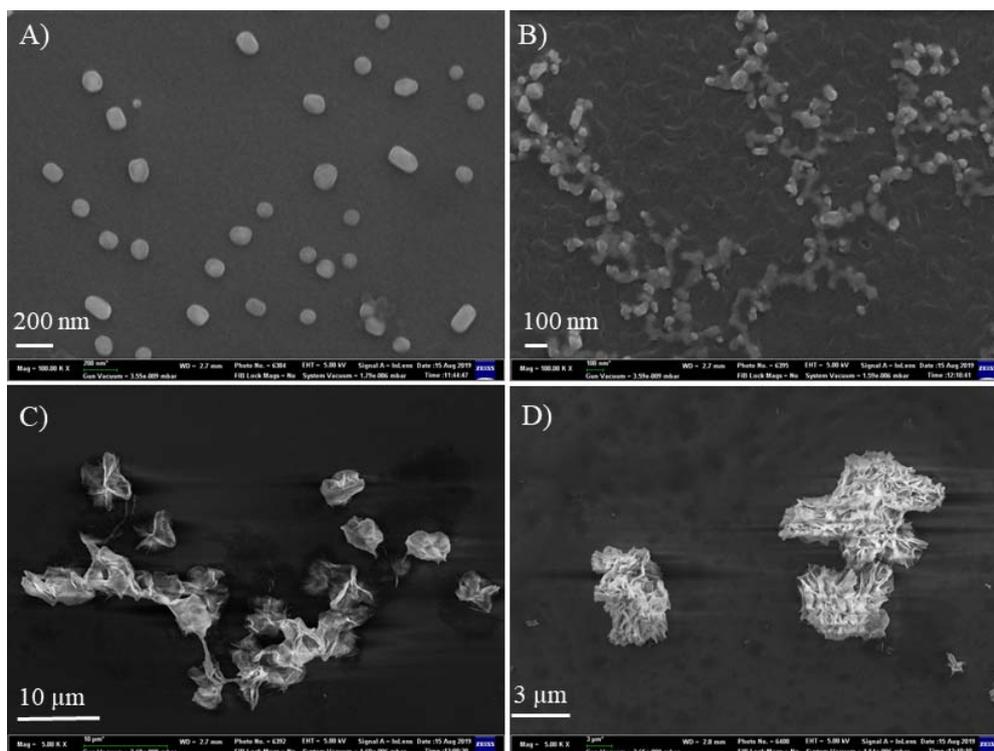
Взаимодействие синтезированных ИПЭ **306+77** и **307+77** с белками (БСА, лизоцим HELW и гемоглобин) исследовалось методами ДСР (ДСР) и УФ-спектроскопией. Только взаимодействие ИПЭ наночастиц **307+77** с лизоцимом при рН=7.4 привело к образованию коллоидной системы наночастиц [**306+77**]/HELW с

мономодальным распределением по размерам:  $d=99\pm 7$  нм,  $PDI=0.22\pm 0.01$ . В случае системы [307+77]/HELW образовывались субмикронные ассоциаты с лизоцимом ( $d=214\pm 11$  нм,  $PDI=0.24\pm 0.01$ ). Существенных изменений в УФ спектрах поглощения в обоих случаях не наблюдалось, что свидетельствует о значительной роли ион-ионных взаимодействий при образовании ассоциатов с лизоцимом и сохранении структуры/конформации белка в процессе самосборки ассоциатов.

Макроциклы 306 и 307 являются анионными соединениями, однако, системы 306/ HELW и 307/ HELW оказались с полимодальным распределением частиц по интенсивности. Возможно, в данном случае, ключевую роль играет этап предорганизации поверхности (формирование ИПЭ ассоциатов 306+77 и 307+77) для связывания белка.

Для наблюдения за формой ассоциатов 306+77 и 307+77 до и после взаимодействия с лизоцимом был использован метод СЭМ (Рис. 5.12). Так, на рисунке 5.12А наблюдаем схожую к сферической с небольшой шероховатостью форму ассоциатов 307+77 со средним диаметром  $113\pm 17$  нм. Обратная морфология обнаруживается для ИПЭ ассоциатов 306+77. Наблюдаемые данные от СЭМ не противоречат результатам, которые были получены методом ДСР: ассоциаты 306+77 не образовывали стабильной системы с мономодальным распределением частиц по интенсивности при данной концентрации ( $1\cdot 10^{-4}$  М). При относительно высоких концентрациях тиакаликс[4]арен 307, который представлен солевой формой, посредством ион-ионных взаимодействий, образует с гуанидиниевым производным тиакаликс[4]арена 77 ИПЭ ассоциаты с достаточно плотной упаковкой. В случае же ассоциатов 306+77, которые образованы за счет водородных связей и кулоновских взаимодействий между исходными макроциклами, возникновение многослойных структур (Рис.5.12С) происходит в результате разрыва пленки, которая образуется после нанесения образца на подложку и испарения растворителя, в местах с повышенной концентрации. Формирование объёмных структур типа «гипсовая роза» в результате взаимодействия ассоциатов 306+77 с лизоцимом (Рис. 5.12D) наглядно подтверждает результаты, полученные с помощью метода кругового дихроизма, о уплотнении вторичной структуры белка при взаимодействии с ассоциатом. Ассоциация лизоцима с частицами 307+77, напротив, привела лишь к склеиванию на основе ион-ионных сил

взаимодействующих компонентов и образованию крупитчатых протяженных структур (Рис. 5.12В).



**Рис. 5.12.** Микрофотографии СЭМ ассоциатов **307+77** (А) и **306+77** (С) до и после взаимодействия с лизоцимом (В и D, соответственно).

Образованные путем нековалентной самосборки ИПЭ ассоциаты **306+77** и **307+77**, проявляют селективность в распознавании белка лизоцима по сравнению с другими модельными биополимерами (гемоглобином и БСА). Селективность в данном случае обусловлена типом биополимера и зависит от природы ИПЭ ассоциата, а именно, заряда и типа функциональных групп, находящихся в структуре исходного макроцикла.

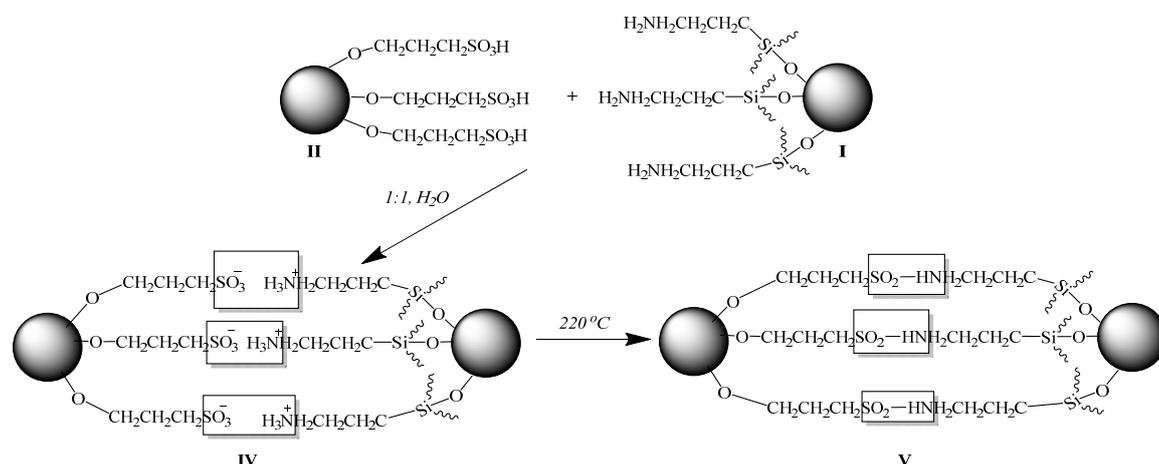
Таким образом, впервые описан новый подход к построению самоорганизующихся наночастиц для распознавания биологически значимых молекул на основе образования ИПЭ смешанных ассоциатов катионных и анионных производных тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена. Получена серия ИПЭ систем, а также проведена выборка созданных полиэлектролитных систем-ассоциатов на основе общего заряда поверхности ассоциата для взаимодействия с биомакромолекулами и изучена их самосборка с биологически значимыми субстратами. На основании характеристик самоассоциации каждой из платформ, показано, что ключевую роль в формировании ИПЭ ассоциата играет способность

макроцикла формировать его основу (ядро) за счет способности к мицеллообразованию. Выявлено, что именно знак заряда поверхности (отрицательный или положительный), а не его величина является определяющим в распознавании биополимеров за счет ион-ионных взаимодействием. Обнаружено, что для изменения селективности ИПЭ ассоциата по отношению к различным заряженным биополимерам (ДНК или белки) достаточной является смена стереоизомерной формы макроцикла (в случае производных тиакаликс[4]арена) без изменения природы функциональных групп.

## 5.2. Синтез интерполиэлектролитных наночастиц на основе диоксида кремния для селективного распознавания биополимеров

### 5.2.1. Самосборка и самоорганизация смешанных частиц на основе аминированных и сульфированных гибридных наночастиц диоксида кремния

Самосборка и самоорганизация наночастиц  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$  **I** и  $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$  **II** была использована для синтеза ИПЭ частиц [333]. Самосборку проводили двумя способами. Первый способ заключался в смешении двух растворов сульфированных и аминированных наночастиц  $\text{SiO}_2$ , полученных ультразвуковым диспергированием порошков в воде (**III**).



**Схема 5.1.**

Второй способ (Схема 5.1) заключался в смешении исходных растворов частиц, полученных сразу после синтеза *in situ* (**IV**). Часть самособирающихся гибридных ассоциатов, полученных вторым способом, подвергли термической обработке при  $220^\circ\text{C}$  (**V**).

Согласно данным ДСР (Табл. 5.2) для самособирающихся гибридных ассоциатов, состоящих из положительно заряженных аминированных ( $\zeta=11$  мВ) и отрицательно заряженных сульфированных ( $\zeta=-43$  мВ) наночастиц SiO<sub>2</sub> свидетельствуют о:

- полимодальном распределении ассоциатов в системах **III** (PDI=0.44, d=300 нм) и **IV** (PDI=0.32, d=311 нм);
- мономодальном распределении ассоциатов в системе **V** (PDI=0.20, и d=406 нм).

Стоит отметить, что при нагревании полимодальное распределение ассоциатов в системе **III** переходит в устойчивое мономодальное распределение (PDI=0.10, d=181 нм), что вероятно связано с образованием ионных пар ( $[-NH_3^+] + [-SO_3^-]$ ). (Табл. 5.2).

**Таблица 5.2.** Характеристики светорассеяния (d, PDI,  $\zeta$ ) модифицированных (**I** и **II**) и смешанных частиц (**III**, **IV**, **V**) и pH растворов.

	Растворитель, условия	d, нм	PDI	$\zeta$	pH
<b>I</b>	H <sub>2</sub> O	290±31	0.24±0.03	+11.3±1.5	6.6
<b>II</b>	H <sub>2</sub> O	201±17	0.23±0.04	-43.1±1.4	4.2
<b>III</b>	H <sub>2</sub> O	300±115	0.44±0.03	-25.7±1.4	6.1
	H <sub>2</sub> O, после нагревания	270±24	0.28±0.03	-31.6±2.9	5.6
	H <sub>2</sub> O, через 24 часа	181±16	0.10±0.08	-21.4±1.3	6.0
<b>IV</b>	H <sub>2</sub> O	311±20	0.32±0.02	+12.4±0.8	5.4
<b>V</b>	H <sub>2</sub> O	406±38	0.20±0.02	+4.7±0.4	4.5

±, стандартное отклонение

Заряд поверхности гибридных ассоциатов зависит от количества функциональных групп на поверхности. Так, при первом способе получения смешанных ассоциатов **III**, количество сульфогрупп на поверхности частиц **II** (0.036-0.046 ммоль/м<sup>2</sup>) больше по сравнению с аминогруппами на поверхности частиц **I** (0.020-0.026 ммоль/м<sup>2</sup>), следовательно, при смешении двух типов частиц общий заряд поверхности гибридных ассоциатов отрицательный ( $\zeta=-26$  мВ). Поверхность самособирающихся смешанных ассоциатов **IV**, полученных вторым способом, заряжена положительно при одинаковом количестве модификаторов поверхности ( $\zeta=12$  мВ). После термической обработки их поверхность практически

не имеет заряда ( $\zeta=5$  мВ), что вероятно связано с образованием ковалентных связей между  $\text{NH}_2$  и  $\text{SO}_3\text{H}$  группами наночастиц  $\text{SiO}_2$  (V). Таким образом, было показано, что, заряд поверхности самособирающихся гибридных ассоциатов, образованных  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$  и  $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$  в воде, зависит от условий получения частиц.

### 5.2.2. Адсорбция макромолекул на поверхности гибридных наночастиц диоксида кремния

Соединения, которые способны как селективно, так и обратимо связываться с биологически важными макромолекулами, являются перспективными в качестве терапевтических и диагностических средств. В свою очередь, соединения, способные узнавать/упаковывать молекулы ДНК, различные типы белков, могут быть переносчиками биологически важных макромолекул в клетки организма [303].

В УФ-спектрах поглощения ДНК-ТТ в присутствии различных типов положительно заряженных наночастиц (I, IV, V) при  $\text{pH}=7.4$  (в буфере 10мМ Трис- $\text{HCl}$ , 10мМ  $\text{NaCl}$ ) наблюдались гипохромные эффекты в области 270 нм для всех типов частиц. В таблице 5.3 представлены значения эффективности взаимодействия частиц с ДНК-ТТ. Поскольку, согласно закону Бугера-Ламберта-Бера оптическая плотность прямо пропорционально концентрации, то эффективность извлечения

адсорбата из раствора,  $R$  (%), мы рассчитывали по формуле: 
$$R = \frac{(A_0 - A_a)}{A_0} \times 100 \%$$
, где  $A_0$  и  $A_a$  – оптическая плотность раствора до и после сорбции сорбата, соответственно. Из таблицы 5.3 видно, что из трех типов частиц наиболее эффективно связывают ДНК частицы, подвергшиеся термической обработке.

**Таблица 5.3.** Эффективность извлечения адсорбата из раствора,  $R$  (%), ДНК-ТТ модифицированными частицами  $\text{SiO}_2$  I и смешанными частицами  $\text{SiO}_2$  IV и V.

$R$ (%)		
I	IV	V
10.32±1.01	6.20±0.90	28.14±1.50

Установлено, что эффективность адсорбции ДНК-ТТ в ряду изученных модифицированных частиц  $\text{SiO}_2$  увеличивается в соответствии с их  $\zeta$ -потенциалами

смешанных частиц IV (4.7 мВ), аминированных наночастиц I (11.3 мВ), сшитых субмикронных частиц V (12.4 мВ).

Далее была исследована адсорбция HEWL и БСА на поверхности отрицательно заряженных частиц SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H II. HEWL во всех изученных pH положительно заряжен. Следовательно, эффективность взаимодействия SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H с HEWL определяется ион-ионными взаимодействиями. Эффективность связывания для лизоцима наименьшая в Трис-НСl (pH=7.4), наибольшая в фосфатном буфере. У БСА изоэлектрическая точка pI=4.0 и при значениях pH больше pI поверхность белка заряжена отрицательно. Несмотря на это, наблюдается эффективное связывание SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H II с отрицательно заряженным БСА при данном значении pH. Как видно из таблицы 3 взаимодействие изученных модельных белков (БСА и HEWL) с SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H усиливается при понижении pH среды.

**Таблица 5.4.** Адсорбционная способность SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H по отношению к белкам. Значения в таблице показывают эффективность связывания *R* (%) белков.

Белки	II
БСА (pH = 6.86, фосфатный)	24.26±1.60
БСА (pH = 9.18, фосфатный)	9.89±0.94
Лизоцим (pH = 6.86, фосфатный)	37.09±1.10
Лизоцим (pH = 7.40, Трис-НСl)	8.95±0.50
Лизоцим (pH = 9.18, фосфатный)	27.17±1.15

Спектры поглощения SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H в присутствии различных количеств БСА показали, что при увеличении концентрации БСА наблюдается гиперхромный эффект в области 300-450 нм. Линеаризация кривых титрования при 290 нм, позволила определить величину *K<sub>a</sub>*, которая оказалась равной 10<sup>5</sup>.

Методом ДСР показано образование ассоциатов в системе БСА/SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H. Обнаружено, что раствор БСА в фосфатном буфере характеризуется высокой полидисперсностью (PDI=0.59±0.02). При смешении БСА с SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H полидисперсность уменьшается почти в 2 раза (PDI=0.35±0.05) вследствие образования наноразмерных ассоциатов со средним d=187 нм. Образование ассоциатов БСА/SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H наблюдается в условиях, когда макромолекула и наночастицы несут одинаковый заряд. Вероятно, это связано с тем, что частицы

SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H могут взаимодействовать с отдельными участками глобулы БСА, заряд которых отличается от общего заряда белка.

Таким образом, варьированием способов получения синтезированных наночастиц SiO<sub>2</sub>, модифицированных амино- и сульфогруппами, и условий проведения их взаимодействия (природы растворителя, температуры) были разработаны методики синтеза трех типов «буферных» смешанных субмикронных частиц с соответствующими ζ-потенциалами (-21.4±1.3, +4.7±0.4, +12.4±0.8). Установлено, что эффективность адсорбции модельной высокомолекулярной ДНК-ТТ в ряду изученных модифицированных частиц SiO<sub>2</sub> увеличивается в соответствии с их ζ-потенциалами «буферных» смешанных субмикронных частиц (4.7), аминированных наночастиц (11.3), сшитых субмикронных частиц (12.4). Показано, что взаимодействие изученных модельных белков (БСА и HEWL) с синтезированными наночастицами SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H усиливается при понижении рН среды.

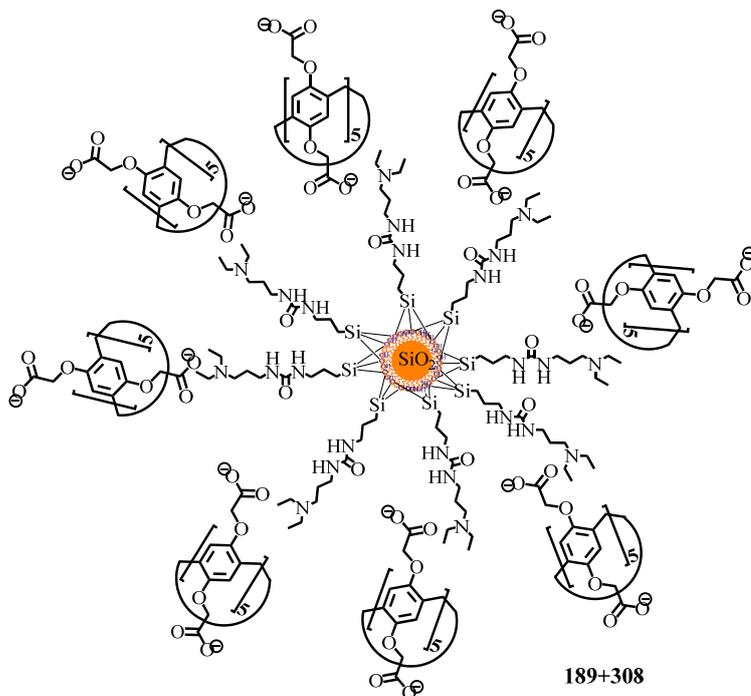
### 5.3. Синтез интерполиэлектrolитных наночастиц на основе функционализированных производных диоксида кремния и пиллар[5]арена для распознавания модельных белков

Самосборку смешанных ИПЭ ассоциатов (Рис. 5.13) проводили путем смешения водных растворов с концентрацией 10<sup>-5</sup> М, один из которых содержит полианионный макроцикл **189**, а другой – поверхностно-модифицированный SiO<sub>2</sub> **308** [261]. Амины, являясь более сильными основаниями, чем вода, проявляют свойства оснований Брэнстеда-Лоури, поэтому находятся в воде в равновесии с протонированной формой, что обуславливает положительный заряд поверхности частиц **308**, определенный методом ДСР (ζ=+16.6 мВ, d=159 нм, PDI=0.11). Карбоксилатное производное пиллар[5]арена **189** в растворе формирует отрицательно заряженные ассоциаты (ζ=-13.3 мВ, d=164 нм, PDI=0.13 (Табл. 5.5).

Анионо - и катионные компоненты были смешаны в соотношении 1:1 (одна COO<sup>-</sup>-группа макроцикла на одну аминогруппу частиц **308**), и были получены двухкомпонентные смешанные ИПЭ частицы **189+308**. Варьирование мольных соотношений между соединениями **9** и **308** (10:1, 1:1, 1:10) показало, что монодисперсные коллоидные системы образуются только при эквимольном

соотношении компонентов. Так, методом ДСР было выявлено, что при концентрации  $10^{-3}$  и  $10^{-4}$  М системы полидисперсны ( $PDI \geq 0.3$ ).

При уменьшении концентрации ( $10^{-5}$ - $10^{-6}$  М) наблюдается снижение полидисперсности ( $PDI=0.18$ ), и в растворе формируются отрицательно заряженные частицы ( $\zeta=-26.1$  мВ,  $d=157$  нм) (Табл. 5.5). Отрицательный заряд ИПЭ частиц **189+308**, по-видимому, обусловлен «обволакиванием» частиц **308** пиллар[5]ареном **189**. Известно, что значение  $\zeta$ -потенциала равное  $\pm 30$  мВ можно рассматривать как характерное значение, характеризующее стабильность системы. Чем больше электрокинетический потенциал, тем устойчивее коллоид. Из таблицы 5.5 видно, что при формировании смешанных ИПЭ частиц происходит увеличение значения  $\zeta$ -потенциала ( $-26.1$  мВ) по сравнению с растворами составляющих её компонентов ( $+16.6$  мВ для **308** и  $-13.3$  мВ для **189**).



**Рис. 5.13.** Структура ИПЭ ассоциата **189+308**.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что при одновременном присутствии в воде модифицированных частиц **308** и ассоциатов макроцикла **189** происходит дезагрегация частиц, образуемых ими, с последующим формированием новых смешанных частиц, на что указывает несущественная разница в размерах всех трёх ассоциатов (**308**, **189** и **189+308**) (Таблица). Таким образом, смешанные ИПЭ частицы **189+308** представляют собой агрегаты из модифицированного  $\text{SiO}_2$  **308**, который является ядром ассоциатов, а внешний слой образован макроциклом **189**.

**Таблица. 5.5.** Характеристики светорассеяния ( $d$ , площадь пика  $S$ , PDI,  $\zeta$ -потенциал) модифицированных частиц **308**, ассоциатов макроцикла **189** и смешанных ИПЭ частиц **189+308**, а также их ассоциатов с HEWL и БСА. Концентрации биополимеров составляли  $10^{-6}$  М.

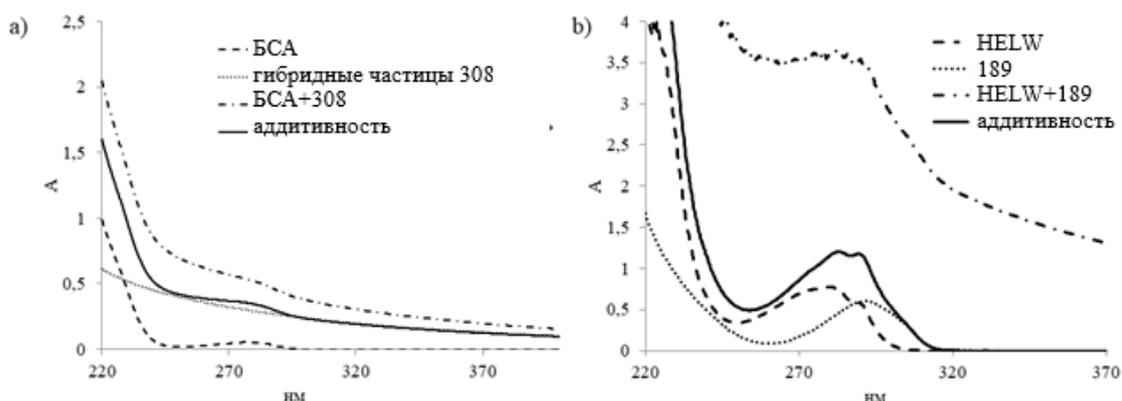
Система	PDI	$d$ , нм ( $S$ , %)	$\zeta$ , мВ
<b>308</b>	0.11±0.02	159±2 (100%)	+16.6±0.6
<b>189</b>	0.13±0.02	164±1 (100%)	-13.3±2.3
<b>189+308</b>	0.18±0.02	157±10 (100%)	-26.1±3.1
БСА+ <b>308</b>	0.18 ±0.03	193±7 (100%) 286±87 (60%)	+13.4
БСА+ <b>189</b>	0.55±0.25	29±49 (29%) 2550±2753 (11%)	-*
HEWL+ <b>308</b>	0.39±0.04	260±25 (86%) 4085±2085 (14%)	-*
HEWL+ <b>189</b>	0.26±0.01	187±22 (100%)	+21.6
БСА+[ <b>189+308</b> ]	0.41±0.03	190±11 (85%) 19±11 (15%)	-*
HEWL+[ <b>189+308</b> ]	0.27±0.01	290±45 (100%)	+20.9

\*система полидисперсна, измерение  $\zeta$ -потенциала некорректно.

Из литературных данных известно, что отрицательно заряженные частицы немодифицированного  $\text{SiO}_2$  распознают положительно заряженные молекулы лизоцима [417]. Методом ДСР показано, что при смешении раствора гибридных частиц **308** с БСА образуется монодисперсная система с PDI=0.18 и  $d=193$  нм). Так как в условиях деионизированной воды ( $\text{pH}=7$ ) поверхностные заряды белка БСА могут быть разделены на три домена: домен I составляет -7.8 мВ, домен II составляет -9.0 мВ и домен III имеет -1.3 мВ, а гибридные частицы **308** имеют положительный заряд на поверхности раздела фаз, то взаимодействие между ними происходит, очевидно, за счет ион-ионных взаимодействий. Это подтверждается понижением величины  $\zeta$ -потенциала системы БСА+**308** ( $\zeta=+13.4$  мВ), обусловленной компенсацией заряда поверхности при взаимодействии с отрицательно заряженными доменами белка. Анализ спектров поглощения данной системы и её компонентов в диапазоне длин волн 200–400 нм также свидетельствует о

комплексообразовании: в присутствии модифицированных частиц **308** в области 280 нм наблюдается выраженный гиперхромный эффект (Рис. 5.14а).

Вместе с тем, при смешении частиц **308** с HEWL взаимодействие отсутствует, что подтверждается отсутствием каких-либо значимых эффектов в спектрах поглощения. Методом ДСР в этом случае показано образование полидисперсной системы.



**Рис. 5.14.** а) Спектры поглощения гибридных частиц **308** ( $10^{-5}$  М), БСА ( $10^{-6}$  М) и их смеси в воде; б) спектры поглощения макроцикла **189** ( $10^{-5}$  М), HELW ( $10^{-6}$  М) и их смеси в воде.

В случае макроцикла **189** наблюдается иная тенденция. Гиперхромный эффект наблюдается при его взаимодействии с обоими белками (Рис. 5.14б). Однако нужно отметить, что характер образующихся систем различается: в случае HEWL она монодисперсна, в то время как для БСА – полидисперсна. Если в случае HEWL взаимодействие происходит за счет ион-ионных сил, то в случае БСА существенную роль во взаимодействии, вероятно, играют гидрофобные взаимодействия.

При смешении ИПЭ частиц **189+308** с модельными белками методом ДСР показано, что в обоих случаях образуются коллоидные системы с PDI около 0.3 и средним диаметром частиц, не превышающим 300 нм. В УФ-спектрах также для обоих белков наблюдаются гиперхромные эффекты, что дополнительно свидетельствует о взаимодействии ИПЭ ассоциатов **189+308** с биополимерами. Обобщая полученные методом ДСР данные, мы полагаем, что взаимодействие HEWL со всеми ИПЭ частицами сопровождается их координацией на поверхности частиц, о чём свидетельствует смена заряда образующихся ассоциатов по сравнению с исходными частицами. БСА связывается частицами, вероятно, за счет ион-

ионных и гидрофобных взаимодействий, причем последние играют значительную роль, способствуя образованию агрегатов относительно крупного размера, повышая, таким образом, полидисперсность системы с одновременным понижением её стабильности.

\*\*\*

Таким образом, на основании синтезированных в настоящей работе макроциклов и химически модифицированного диоксида кремния была получена серия смешанных систем, а также проведена выборка созданных ИПЭ систем-ассоциатов на основе общего заряда поверхности ассоциата для взаимодействия с биомакромолекулами и изучена их самосборка с биологически значимыми субстратами.

Выявлены следующие закономерности:

- на основании характеристик самоассоциации каждой из платформ, показано, что ключевую роль в формировании ИПЭ ассоциата играет способность макроцикла формировать его основу (ядро) за счет способности к мицеллообразованию. В данном случае диоксид кремния имеет явное преимущество, поскольку является готовым ядром ассоциата;

- выявлено, что именно знак заряда поверхности (отрицательный или положительный), а не его величина является определяющим в распознавании биополимеров за счет ион-ионных взаимодействием;

- обнаружено, что для селективного распознавания, выделения, упаковывания биополимера в нанометровый ассоциат, недостаточным является определённый заряд или природа функциональной группы макроцикла. Именно формирование поверхности (границы раздела) при образовании ИПЭ ассоциата при смешении двух типов макроциклических платформ является определяющим фактором в формировании «распознающей» поверхности по типу биополимера.

- выявлено, что для изменения селективности ИПЭ ассоциата по отношению к различно заряженным биополимерам (ДНК или белки) достаточной является смена конформации макроцикла (в случае производных тиакаликс[4]арена) без изменения природы функциональных групп.

## ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры записывали на спектрометре Bruker Avance-400. Химические сдвиги протонов определялись относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей. Концентрация анализируемых растворов составляла 3-5%. ИК-спектры нарушенного полного внутреннего отражения регистрировали на Фурье-спектрометре Spectrum 400 (Perkin Elmer). Элементный анализ кристаллических образцов выполняли на приборе Perkin Elmer 2400 Series II. Спектры МАЛДИ записывали на масс-спектрометре Ultraflex III. Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР или ESI) получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Температуру плавления веществ определяли на нагревательном столике «Boetius». Контроль чистоты соединений проводили по температурам плавления, а также по спектрам ЯМР  $^1\text{H}$ . Дополнительный контроль чистоты веществ (исходных реагентов и впервые синтезированных) и контроль протекания реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silica G, 200  $\mu\text{m}$ , UV 254.

Исследования ДСР проводились на приборе Malvern Zetasizer Nano ZS. Результаты ТЭМ зарегистрированы на Hitachi HT7700 (Япония, Hitachi). Исследования УФ-спектроскопии проводились на спектрометре “Shimadzu UV-3600”. Содержание натрия в полученных солях определяли с помощью ионной хроматографии на приборе ICS-5000 DIONEX. ККМ соединений определяли на кондуктометре inoLab Cond Level 1. Диспергирование коллоидных и нерастворимых образцов ультразвуком выполнялось на приборе Sonics Vibracell VCX 500 с применением ступенчатого микротипа (диаметр 3 мм), погружаемого в коллоидный раствор, при нормальных условиях.

В работе использовали реагенты и растворители каталогов Sigma-Aldrich, Acros, Merk, Maclin, а также отечественные растворители марок х.ч., которые перед применением очищали по известным методикам.

Данные к Главе 2.

**Декаметоксипиллар[5]арен 185** синтезировали по литературной методике [256]. Т.пл. 249 °С.

**Пиллар[5]арен 8** синтезировали по литературной методике [31]. Т.пл. 230 °С с разложением.

**Методика получения 4-гидрокси-8,14,18,23,26,28,31,32,35-нонаметоксилпиллар[5]арена 186.**

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и капельной воронкой, поместили 1.00 г (1.3 ммоль) соединения **1** в 40 мл трихлорметана. Затем в течение 15 мин добавили 0.62 мл (1.66 г, 6.62 ммоль, 5 экв.)  $VBr_3$  при  $-10^\circ C$ . Реакционную массу перемешивали в течение 3ч при  $-10^\circ C$ . После окончания реакции реакционную смесь промыли дистиллированной водой ( $3 \times 30$  мл). Затем её концентрировали до 10 мл при пониженном давлении. Остаток вылили в метанол (20мл). Выпавший осадок отфильтровали и сушили при комнатной температуре. Выход: 0.68 г (70%). Т.пл.: 203 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 3.51- 3.86 (м, 38H,  $-O-\underline{CH}_3$ ,  $-\underline{CH}_2-$ ,  $-OH$ ), 6.59 - 6.88 (м, 10H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 29.01, 29.74, 30.08, 30.24, 31.09 ( $-\underline{CH}_2-$ ), 55.83, 55.92, 55.97, 55.99, 56.03, 56.12, 56.20, 56.25, 56.50 ( $-O-\underline{CH}_3$ ), 113.05, 113.11, 114.00, 114.25, 114.25, 114.47, 114.66, 114.73, 119.04 ( $-\underline{C}_{Ph}H-$ ), 125.13, 126.94, 127.85, 128.25, 128.40, 128.46, 128.52, 128.83, 129.46, 130.14 ( $=\underline{C}_{Ph}-O-CH_3$ ), 147.69, 148.74, 150.95, 151.06, 151.08, 151.10, 151.12, 151.24, 152.00 ( $=\underline{C}_{Ph}-CH_2-$ ). ИК спектр ( $\nu/cm^{-1}$ ): 3189 ( $-OH-$ ), 2942 ( $-C_{Ph}-H$ ), 2939-2828 ( $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_3$ ), 1490 ( $-CH_2-$ ), 1208 ( $C_{Ph}-O-CH_2-$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[M^+]$   $m/z = 736.3$ , найдено  $[M^+]$   $m/z = 736.3$ ,  $[M+Na]^+$   $m/z = 759.3$ ,  $[M+K]^+$   $m/z = 775.3$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 71.48; H, 6.34.  $C_{44}H_{48}O_{10}$ . Вычислено (%): C, 71.72; H, 6.57.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека[(этоксикарбонил)метокси]-пиллар[5]арен 9** синтезировали по литературной методике. Т.пл. 199 °С [71].

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арен 10** синтезировали по литературной методике [71]. Т.пл. 291 °С.

**Методика получения соединений 187-190.**

Соединение **10** (0.23 г, 0.20 ммоль) помещали в 20 мл метанола и добавляли основание (NaOH, KOH, триэтиламин и трибутиламин) (3.90 ммоль). Смесь перемешивали в течение 12 часов. После окончания реакции, метанол отгонялся досуха на ротормном испарителе, а полученный осадок сушился при пониженном давлении над оксидом фосфора (V).

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-** Дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арен  
натриевая соль **187**. Выход: 97 %. Т.пл.: 203 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\text{J}/\text{Гц}$ ): 3.81 (с, 10H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.22 (с, 20H,  $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 6.85 (с, 10H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 29.22, 46.47, 51.37, 67.71, 115.11, 128.87, 149.45, 176.97. ИК спектр ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 1661.33 (C=O). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1410.1$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 1411.1$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 46.68; H, 2.79.  $\text{C}_{55}\text{H}_{40}\text{Na}_{10}\text{O}_{30}$ . Вычислено (%): C, 46.83; H, 2.86.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-** Дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арен  
калиевая соль **188**. Выход: 97 %. Т.пл.: 237 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\text{J}/\text{Гц}$ ): 3.81 (с, 10H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.22 (с, 20H,  $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 6.85 (с, 10H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 29.22, 46.47, 51.37, 67.71, 115.11, 128.87, 149.45, 176.97. ИК спектр ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 1661.33 (C=O). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1569.8$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 1570.8$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 42.13; H, 2.62.  $\text{C}_{55}\text{H}_{40}\text{K}_{10}\text{O}_{30}$ . Вычислено (%): C, 42.03; H, 2.57.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-** Дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арен  
триэтиламмониевая соль **189**. Выход 0.39 г (91 %). Т.пл.: 87 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\text{J}/\text{Гц}$ ): 1.11 (т, 90H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.2$  Гц), 2.98 (кв, 60H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.25$  Гц), 3.85 (уш.с, 10H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.31 (с, 20H, ArOCH<sub>2</sub>), 6.81 (с, 10H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 176.44, 149.47, 128.94, 115.28, 67.52, 46.46, 29.00, 8.01. Масс-спектр (ESI): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 2201.4$ , найдено  $[\text{M}-10\text{NHEt}_3^++9\text{H}^+]$   $m/z = 1189.4$ . Вычислено (%): C, 62.70; H, 9.15; N, 6.36.  $\text{C}_{115}\text{H}_{200}\text{N}_{10}\text{O}_{30}$ . Найдено (%): C, 63.50; H, 8.88; N, 6.24.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-** Дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арен  
трибутиламмониевая соль **190**. Выход 0.46 г (93 %). Т.пл.: 93 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $\text{J}/\text{Гц}$ ): 0.88 (т, 90H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.2$  Гц), 1.30 (м, 60H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.73 (м, 60H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.22 (кв, 60H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.25$  Гц), 3.81 (уш.с, 10H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 5.05 (с, 20H, ArOCH<sub>2</sub>), 6.86 (с, 10H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 180.50, 150.50, 129.30, 113.80, 78.52, 54.46, 30.10, 25.71, 18.72, 13.81. Масс-спектр (ESI): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 3043.4$ , найдено  $[\text{M}-10\text{NHBu}_3^++9\text{H}^+]$   $m/z = 1206.4$ . Вычислено (%): C, 68.63; H, 10.49; N, 4.59.  $\text{C}_{175}\text{H}_{320}\text{N}_{10}\text{O}_{30}$ . Найдено (%): C, 69.04; H, 10.59; N, 4.60.

**Общая методика синтеза соединений 15, 192-195.**

0.1 г (4 ммоль) NaH (60% в масле) промывали гексаном и помещали в круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, привалили 15 мл ТГФ. Соединения **1**, **2** и **13** (0.3 ммоль) растворяли в небольшом количестве ТГФ и в течение 15 минут добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения растворителя в течение 30 мин. Далее в реакционную смесь добавляли 4 ммоль 1,3-пропансультона (1,4-бутансультона) и кипятили в течение 40 часов. Продукт отфильтровывали на воронке Шотта и промывали 10 мл метанола, затем перекристаллизовали из 20 мл смеси ацетон-вода (3:1 для соединений **15**, **193**, **192**, **195** и 4:1 для соединения **194**), отфильтровывали и полученный осадок сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

***n*-Трет-бутилкаликс[4]арен-тетра-(4-бутоксисульфонат) натрия 193** (конус). Выход: 0.13 г (41%). Т.пл.: 215 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м. д., J/Гц): 1.06 (с, 36H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.28 (м, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3.04 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Гц, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); 3.28 (д, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=12.4 Гц, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar); 4.09 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.1 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-); 6.97 (с, 8H, ArH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, δ, м. д., J/Гц): 31.2, 31.7, 27.4, 19.5, 34.5, 68.5, 52.3, 125.4, 114, 6, 142.3, 156.1. ИК-спектр (ν/cm<sup>-1</sup>): 1185 (SO<sub>2</sub>), 1128, 1048 (S=O). Масс-спектр МАЛДИ: Найдено: [M]<sup>+</sup> m/z = 1312.49. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> m/z = 1313.67. Элементный анализ. Найдено (%): C, 56.47; H, 6.84; S, 10.28. C<sub>62</sub>H<sub>88</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>16</sub>S<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 56.22; H, 6.59; S, 10.40.

***n*-Трет-бутилкаликс[4]арен-тетра-(4-пропоксисульфонат) натрия 192** (конус). Выход: 0.16 г (42%). Т.пл.: 205 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м. д., J/Гц): 0.8 (с, 36H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.10 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.5 Гц, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); 2.85 (м, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3.18 (AB, 4H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.6 Гц, - Ar-CH<sub>2</sub>-Ar); 3.32 (AB, 4H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 12.6 Гц, - Ar-CH<sub>2</sub>-Ar); 3.79 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Гц, -O-CH<sub>2</sub>-); 6.68 (с, 8H, ArH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (D<sub>2</sub>O, δ, м. д., J/Гц): 31.1, 31.5, 23.5, 34.4, 66.7, 48.3, 114.7, 125.3, 142.6, 156.7. ИК-спектр (ν/cm<sup>-1</sup>): 1240 и 1043 (S=O), 1180 (SO<sub>2</sub><sup>-</sup>), 893 (S-O<sup>-</sup>), 744 (C-S). Масс-спектр (МАЛДИ): Найдено: [M]<sup>+</sup> m/z = 1240.37. Вычислено: [M+H]<sup>+</sup> m/z = 1241.67. Элементный анализ. Найдено (%): C, 55.40; H, 6.73; S, 10.20. C<sub>58</sub>H<sub>84</sub>Na<sub>4</sub>O<sub>16</sub>S<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 55.10; H, 6.55; S, 10.03.

***n*-Трет-бутилтиакаликс[4]арен-тетра-(4-пропоксисульфонат) натрия 194** (конус). Выход: 0.08 г (40%). Т. пл.: 208 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, δ, м. д., J/Гц): 1.06 (с, 36H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.22 (м, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3.29 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.4 Гц, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>);

4.38 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}}=5.8$  Гц, -O-CH<sub>2</sub>-); 7.41 (с, 8H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 31.4, 24.5, 34.1, 67.5, 54.3, 114.3, 125.8, 142.5, 156.1. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1240, 1043 (S=O), 1180 ( $\text{SO}_2$ ), 893 (S-O), 744 (C-S). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено:  $[\text{M}]^+ m/z = 1305.67$ , найдено:  $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 1328.25$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 48.46; H, 5.53; S, 19.53.  $\text{C}_{54}\text{H}_{72}\text{Na}_4\text{O}_{16}\text{S}_4$ . Вычислено (%): C, 48.06; H, 5.93; S, 19.57.

**Каликс[4]арен-тетра-(4-пропоксисульфонат) натрия 15** (конус).

Выход: 0.11 г (45%). Т.пл.: 205 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.28 (м, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 3.04 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}}=7.5$  Гц, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); 3.28 (д, 8H,  $^3J_{\text{HH}}=12.8$  Гц, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar); 4.09 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}}=7.5$  Гц, -O-CH<sub>2</sub>-); 6.59 (т, АВ, 4H,  $^2J_{\text{HH}}=7.3$  Гц, ArH); 6.75 (д, АВ, 4H,  $^2J_{\text{HH}}=7.5$  Гц, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 23.7, 66.4, 48.1, 129.7, 120.5, 129.1, 114.1, 159.1. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1185, 1046 (S=O), 1090 ( $\text{SO}_2$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}]^+ m/z = 1016.14$ , найдено  $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 1039.57$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 48.42; H, 4.76; S, 12.61.  $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{Na}_4\text{O}_{16}\text{S}_4$ . Вычислено (%): C, 47.98; H, 4.37; S, 13.04.

**Каликс[4]арен-тетра-(4-бутоксисульфонат) натрия 191** (конус).

Выход: 0.13 г (45%). Т.пл.: 214 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.84 (м, 8H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); 2.07 (м, 8H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2.95 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}}=7.6$ , -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); 3.26 (д, АВ, 4H,  $^2J_{\text{HH}}=13.1$ , Ar-CH<sub>2</sub>-Ar); 3.97 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}}=7.0$ , -O-CH<sub>2</sub>-); 4.43 (д, АВ, 4H,  $^2J_{\text{HH}}=13.2$ , Ar-CH<sub>2</sub>-Ar); 6.61 (т, АВ, 4H,  $^2J_{\text{HH}}=7.2$ , Ar<sup>1</sup>H); 6.79 (м, 8H, Ar<sup>2</sup>H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 7.6, 19.5, 68.7, 52.6, 120.5, 129.5, 114.7, 114.4, 159.3. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1182 ( $\text{SO}_2$ ), 1090, 1047 (S=O). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}]^+ m/z = 1056.17$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 1057.35$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 1079.97$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 49.99; H, 4.96; S, 12.33.  $\text{C}_{44}\text{H}_{52}\text{Na}_4\text{O}_{16}\text{S}_4$ . Вычислено (%): C, 49.67; H, 5.66; S, 10.57.

***n*-Трет-бутилтиакаликс[4]арен-тетра-(4-бутоксисульфонат) натрия 195**

(конус). Выход: 0.10 г (39%). Т.пл.: 216 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.07 (с, 36H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.93 (м, 8H, ArH, --CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); 2.03 (м, 8H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2.98 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}}=7.8$  Гц, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); 4.24 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}}=6.4$ , -O-CH<sub>2</sub>-); 7.14 (с, 8H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.12, 28.64, 30.58, 31.10, 33.76, 51.10, 75.25, 134.12, 143.3, 158.2. Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}]^+ m/z = 1368.28$ , найдено:  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 1369.55$ . ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1381 ( $\text{SO}_2$ ), 1044, 1175 (S=O). Элементный анализ.

Найдено (%): С, 50.27; Н, 6.11; S, 18.51.  $C_{58}H_{84}Na_4O_{16}S_8$ . Вычислено (%): С, 51.03; Н, 6.47; S, 17.75.

#### Общая методика синтеза соединений 196-199.

1.4 г (4 ммоль) прокаленного  $Cs_2CO_3$  помещали в круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, и приливали 15 мл ТГФ. Соединение **1 (13)** (0.3 ммоль) растворяли в небольшом количестве ТГФ и в течение 15 минут добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения растворителя в течение 30 минут. Далее в реакционную смесь добавляли 4 ммоль 1,3-пропансультона (1,4-бутансультона) и кипятили в течение 48 часов. Продукт отфильтровывали на воронке Шотта, промывали 10 мл метанола, затем перекристаллизовывали из 20 мл смеси ацетон-вода (3:1). Выпавший осадок сушили в вакууме над пятиокисью фосфора.

#### Каликс[4]арен-тетра-(4-пропоксисульфонат) цезия **196** (*частичный конус*).

Выход: 0.16 г (42%). Т.пл.: 209 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 1.95 (м, 2H,  $-CH_2-(\underline{CH_2})-CH_2-$ ); 2.31 (м, 6H,  $-CH_2-(\underline{CH_2})-CH_2-$ ); 2.95 (м, 2H,  $-\underline{CH_2}-SO_3^-$ ); 3.08 (м, 6H,  $-\underline{CH_2}-SO_3^-$ ); 3.47 (AB, 2H,  $-CH_2-(\underline{CH_2})-CH_2$ ); 4.08-4.20 (м, 4H,  $-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-$ ); 4.08-4.20 (м, 4H,  $-O-\underline{CH_2}-$ ); 4.24-4.45 (AB, 2H,  $-O-\underline{CH_2}-$ ); 6.55 (т, 1H,  $^3J_{HH}=7.5$  Гц, ArH); 6.71-6.90 (м, 1H, ArH); 7.30 (AB, 2H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 23.7, 66.5, 48.4, 120.5, 129.6, 129.4, 114.5, 159.7. ИК-спектр ( $\nu/cm^{-1}$ ): 1087, 1009 (S=O), 1179 ( $SO_2$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[M]^+ m/z = 1488.87$ , найдено  $[M+2Na]^+ m/z = 1534.28$ . Элементный анализ. Найдено (%): С, 34.23; Н, 3.63; S, 8.70.  $C_{42}H_{54}Cs_4O_{16}S_4$ . Вычислено (%): С, 35.02; Н, 3.83; S, 9.21.

#### *n*-Трет-бутилтиакаликс[4]арен-тетра-(4-бутоксисульфонат) цезия **197** (*конус*).

Выход: 0.17 г (43%). Т.пл.: 216 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 1.06 (с, 36H,  $C(CH_3)_3$ ); 1.96 (м, 8H,  $-\underline{CH_2}-CH_2-SO_3^-$ ); 2.01 (м, 8H,  $-O-CH_2-\underline{CH_2}-$ ); 2.96 (т, 8H,  $^3J_{HH}=7.2$  Гц,  $-\underline{CH_2}-SO_3^-$ ); 4.22 (т, 8H,  $^3J_{HH}=6.6$  Гц,  $-O-\underline{CH_2}-$ ); 7.39 (с, 8H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J/Гц$ ): 31.5, 31.4, 27.6, 34.5, 68.4, 52.5, 125.4, 114.4, 142.5, 156.7. ИК-спектр ( $\nu/cm^{-1}$ ): 1178 ( $SO_2$ ), 1123, 1048 (S=O). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[M]^+ m/z = 1791.35$ , найдено  $[M+H]^+ m/z = 1792.18$ . Элементный анализ. Найдено (%): С, 37.51; Н, 4.27; S, 14.30.  $C_{56}H_{76}Cs_4O_{16}S_8$ . Вычислено (%): С, 38.01; Н, 4.02; S, 14.35.

Смесь *n*-Трет-бутилкаликс[4]арен-тетра-(4-бутоксисульфонатов) цезия **195+199** [*1,3-альтернат+частичный конус*]. Выход: 0.16 г (40%). Спектр ЯМР  $^1H$

(D<sub>2</sub>O, δ, м. д., J/Гц): 0.69 (с, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**199**)), 0.97 (с, 27H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**199**)), 1.04 (с, 36H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (**198**)); 1.86 (м, 16H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>); 2.11 (м, 16H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 2.96 (м, 16H, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>); 3.20 (д, 4H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>=12.7 Гц, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar (**199**)); 3.90 (м, 22H, -O-CH<sub>2</sub>- , Ar-CH<sub>2</sub>-Ar (**198**)); 4.38 (д, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=12.8 Гц, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar (**199**)); 6.48 (с, 2H, ArH (**91**)); 6.76 (с, 6H, ArH); 6.96 (с, 8H, ArH (**198**)); 7.12 (с, 2H, ArH (**199**)).

#### Методика синтеза соединения **200**.

0.56 г (23 ммоль) NaN (60% в масле) промыли гексаном и поместили в круглодонную колбу на 100 мл с магнитной мешалкой и обратным холодильником, прилили 15 мл ТГФ. *n*-Гидрохинон (11 ммоль) растворили в небольшом количестве ТГФ и в течение 15 минут добавляли в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавили 3 г (24 ммоль) 1,3-пропансультона и перемешивали 3 ч. Продукт отфильтровали на воронке Шотта и промывали 5 мл ТГФ, перекристаллизовали из смеси ацетон-вода (10 мл), отфильтровали. Фильтрат реакционной смеси упарили при пониженном давлении.

#### **3,3'-(1,4-Фениленбис(окси))бис(пропан-1-сульфоната) натрия 200.**

Выход: 0.41 г (34 %). Т.пл.: >300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, D<sub>2</sub>O, (δ, м. д., J/Гц): 6.89 с (4H, ArH); 4.03 (т, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-); 2.08 (п, 4H, -CH<sub>2</sub>-); 2.98 (т, 4H, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>).

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетра-[(этоксикарбонил)метокси]-тиакаликс[4]арены** в конфигурации *конус 5*, *частичный конус 6* и *1,3-альтернат 7* были синтезированы по литературной методике [58].

**Общая методика синтеза *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов 201-203, содержащих трис(2-аминоэтил)аминный фрагмент.**

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили соединение **5** или **6** (0.50 г, 0.47 ммоль), 30 мл смеси толуола и метанола (1:1), затем 1.41 мл (9.39 ммоль) трис(2-аминоэтил)амина. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 5 дней в атмосфере аргона. Затем растворитель удалили с помощью роторного испарителя. К вязкому остатку было добавлено 30 мл воды для осаждения продукта. После фильтрования осадок промыли водой, затем высушили над NaOH в вакууме.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-(25,26),(27,28)-ди(бис[(a,b,c,d-(3'-[N,N'-(2-аминоэтил)диэтилентриаминоамидо)бис-краун])-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 201** (*конус*). Выделен в виде порошка белого цвета, выход: 0.53 г (87 %). Т.пл.: 241 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.11 (с, 36H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 2.57 (м, 4H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.67 (м, 8H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.72 - 2.78 (м, 8H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.35 – 3.45 (м, 8H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 4.61 (д, 4H, АВ-система,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$  Гц,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 5.20 (д, 4H, АВ-система,  $^2J_{\text{HH}} = 15.2$  Гц,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 7.32 (д, 4H, АВ-система,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Гц, ArH), 7.40 (д, 4H, АВ-система,  $^4J_{\text{HH}} = 2.2$  Гц, ArH), 8.22 (т, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 168.59, 157.63, 147.43, 136.06, 134.27, 128.03, 127.05, 74.75, 58.33, 54.26, 39.71, 38.33, 34.27, 31.09. Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1172.5$ . Найдено:  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 1173.1$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 1195.0$ . Элементный анализ: Вычислено: С, 61.40; Н, 7.21; N, 9.55; S, 10.93 %.  $\text{C}_{60}\text{H}_{84}\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_4$ . Найдено: С, 61.63; Н, 7.51; N, 9.98; S, 10.31 %.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,28-бис[(N-(2'',2''-бис[2'-аминоэтил)амино)этил) карбамоилметокси]-26,27-бис[(a,b,c,d-(3'-[N,N'-(2-аминоэтил)диэтилентриаминоамидо)бис-краун])-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 202** (*частичный конус*). Выделен в виде порошка белого цвета, выход: 0.51 г (83 %). Т.пл.: 145 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.97 (с, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.13 (с, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.30 (с, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.35 (с, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.61 (уш.с, 10H,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.45 – 3.50 (м, 28H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.58 (дт, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 11.0$  Гц,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Гц,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.53 (д, 1H, АХ-система,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$  Гц,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 3.98 (д, 1H, АХ-система,  $^2J_{\text{HH}} = 15.0$  Гц,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 3.99 (д, 1H, АХ-система,  $^2J_{\text{HH}} = 14.3$  Гц,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 4.94 (с, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 5.14 (д, 1H, АХ-система,  $^2J_{\text{HH}} = 14.3$  Гц,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 5.22 (д, 1H, АХ-система,  $^2J_{\text{HH}} = 15.0$  Гц,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 5.25 (д, 1H, АХ-система,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$  Гц,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 6.84 (д, 1H, АХ-система,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Гц, ArH), 7.01 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.4$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 7.23 (д, 1H, АВ-система,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Гц, ArH), 7.46 (д, 1H, АВ-система,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Гц, ArH), 7.60 (д, 1H, АХ-система,  $^4J_{\text{HH}} = 2.4$  Гц, ArH), 7.61 (д, 1H, АВ-система,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$  Гц, ArH), 7.68 (д, 1H, АВ-система,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$  Гц, ArH), 7.73 (д, 1H, АВ-system,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Гц, ArH), 7.76 (д, 1H, АВ-система,  $^4J_{\text{HH}} = 2.6$  Гц, ArH), 7.84 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.4$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 8.08 (т, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 8.76 (1H, т,  $^3J_{\text{HH}} = 5.5$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 168.9, 168.7, 168.4, 168.1, 159.4, 158.8, 155.9, 154.8,

147.9, 147.6, 146.7, 146.1, 137.2, 136.5, 135.6, 135.3, 135.2, 133.9, 133.5, 132.9, 128.9, 128.3, 127.0, 126.7, 126.5, 125.9, 125.8, 124.7, 73.7, 73.6, 73.4, 69.3, 57.6, 57.4, 53.9, 53.6, 52.3, 51.9, 40.1, 40.0, 39.2, 37.8, 37.7, 36.9, 36.6, 34.4, 34.3, 34.1, 31.3, 31.1, 31.05, 31.01. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3298 (NH), 1661, 1573, 1529 (C(O)). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено  $[M^+]$   $m/z = 1318.7$ . Найдено:  $[M+Na]^+$   $m/z = 1340.4$ . Элементный анализ: Вычислено: C, 60.06; H, 7.79; N, 12.73; S, 9.72 %.  $C_{66}H_{102}N_{12}O_8S_4$ . Найдено: C, 59.86; H, 7.39; N, 12.83; S, 10.01 %.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(N-(2'',2''-бис[2'-аминоэтил)амино)этил)карбамоилметокси)]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 203 (1,3-альтернат).** В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили соединение **7** (0.50 г, 0.47 ммоль), 30 мл смеси толуола и метанола (3:1), затем 1.41 мл (9.39 ммоль) трис(2-аминоэтил)амина. Реакционную смесь кипятили в течение 72 ч в атмосфере аргона. Затем растворитель удалили с помощью роторного испарителя. К вязкому остатку добавили 30 мл воды для осаждения продукта. После фильтрования промыли осадок водой, затем высушили над NaOH в вакууме. Выделен в виде порошка белого цвета, выход: 0.62 г (98%). Т.пл.: 118°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.20 (с, 36H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.62 (уш.с, 16H,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ ), 2.52 (уш.т, 16H,  $^3J_{\text{NH}} = 5.1$  Гц,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ ), 2.63 (уш.т, 8H,  $^3J_{\text{NH}} = 6.3$  Гц,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.71 (м, 16H,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ ), 3.34 (м, 8H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2$ ), 3.97 (с, 8H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 7.53 (с, 8H, ArH), 8.11 (уш.т, 4H,  $^3J_{\text{NH}} = 5.0$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 168.19, 156.89, 147.31, 133.58, 127.33, 71.35, 57.63, 53.51, 39.95, 37.51, 34.29, 31.12. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3298 (NH), 1661, 1573, 1529 (C(O)). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено  $[M^+]$   $m/z = 1464.8$ . Найдено:  $[M+H]^+$   $m/z = 1465.8$ ,  $[M+Na]^+$   $m/z = 1487.9$ . Элементный анализ: Вычислено: C, 58.98; H, 8.25; N, 15.29; S, 8.75 %.  $C_{72}H_{120}N_{16}O_8S_4$ . Найдено: C, 57.62; H, 8.42; N, 16.05; S, 8.31.

**Общая методика синтеза *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов 204 и 205, содержащих бис(3-аминопропил)аминный фрагмент.**

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[N-(1'-(4',8'-диазаоктил)-карбамоилметокси)]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 204 (конус).** В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили соединение **3** (0.50 г, 0.47 ммоль) и 1.5 мл (10.72 ммоль

) бис(3-аминопропил)амин. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 72 ч в атмосфере аргона. Осаждали и промывали осадок диэтиловым эфиром. Вязкий остаток высушили над NaOH в вакууме. Выделен в виде порошка белого цвета. Выход: 0.34 г (51 %). Т.пл.: 107 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.11 (с, 36H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.76 (м, 16H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.64 (м, 8H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.73 (м, 8H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.85 (уш.с, 8H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.42 (м, 16H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4.81 (с, 8H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 4.93 (уш.м, 4H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 7.33 (с, 8H, ArH), 8.27 (уш.т, 4H,  $^3J_{\text{NH}} = 5.8$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 168.37, 157.69, 147.45, 134.83, 128.13, 74.47, 47.98, 47.79, 40.49, 37.49, 34.26, 33.74, 31.10, 29.69. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3297 (NH); 1661, 1541 (C(O)). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1404.8$ . Найдено:  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 1405.9$ . Элементный анализ: Вычислено: C, 61.50; H, 8.32; N, 11.95; S, 9.12 %.  $\text{C}_{72}\text{H}_{120}\text{N}_{16}\text{O}_8\text{S}_4$ . Найдено: C, 61.10; H, 8.44; N, 12.08; S, 8.26. **5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[N-(1'-(4',8'-диазооктил)-карбамоилметокси)]-2,8,14,20-тетрагикаликс[4]арен 205 (1,3-альтернат)**. В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили соединение 7 (0.50 г, 0.47 ммоль), 30 мл смеси толуола и метанола (3:1), затем 1.5 мл (10.72 ммоль) бис(3-аминопропил)амин. Реакционную смесь кипятили в течение 72 ч в атмосфере аргона. Осаждали и промывали осадок диэтиловым эфиром. Вязкий остаток высушили над NaOH в вакууме. Выход: 0.44 г (66%). Т.пл.: 97 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.22 (с, 36H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), 1.67 (п, 8H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 1.79 (п, 8H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.37 (уш.с, 8H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.69 (м, 8H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.73 (м, 8H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.81 (м, 8H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.27 (уш.м, 4H,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.35 (м, 8H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.06 (с, 8H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 7.54 (с, 8H, ArH), 8.14 (уш.т, 4H,  $^3J_{\text{NH}} = 5.4$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 168.20, 156.89, 147.35, 133.42, 127.25, 71.17, 47.93, 47.74, 40.54, 37.74, 34.29, 33.57, 31.11, 29.64. ИК-спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3302 (NH); 1658, 1572, 1533 (C(O)). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1404.8$ . Найдено:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 1428.1$ . Элементный анализ: Вычислено: C, 61.50; H, 8.32; N, 11.95; S, 9.12 %.  $\text{C}_{72}\text{H}_{120}\text{N}_{16}\text{O}_8\text{S}_4$ . Найдено: C, 61.78; H, 8.51; N, 11.51; S, 8.72.

**Общая методика синтеза *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов 214 и 215, содержащих *N*-(2-гидроксиэтил)этилендиаминный фрагмент.**

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис-[*N*-(1'-(3'-аза-6'-гидроксигексил)-карбамоилметокси)]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 214 (конус).** В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили 0.50 г (0.47 ммоль) *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **3** и 30 мл смеси толуола и метанола (1:1). Затем добавили 0.5 мл (4.94 ммоль) *N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамина. Реакционную смесь кипятили в течение 84 часов. После охлаждения реакционной смеси удалили растворитель при пониженном давлении. Продукт осадили из реакционной смеси ацетонитрилом и перекристаллизовали из ацетонитрила. Продукт высушили над NaOH в вакууме. Выделен в виде белого кристаллического порошка, выход: 0.58 г (96 %). Т.пл.: 169 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO<sub>4</sub>-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.07 (с, 36H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 2.57 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Гц, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.63 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.5 Гц, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-), 3.26 (т, 8H, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-), 3.33 (уш. м, 4H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.42 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Гц, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.79 (с, 8H, -OCH<sub>2</sub>C(O)NH), 7.39 (с, 8H, ArH), 8.36 (уш.т, 4H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Гц, -C(O)NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 169.39, 157.58, 147.58, 134.88, 128.06, 74.57, 60.92, 51.60, 48.85, 39.40, 34.29, 31.09. ИК-спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3302 (OH); 1664 (C(O)). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 1296.6. Найдено: [M+H]<sup>+</sup> m/z = 1297.8, [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 1319.9. Элементный анализ: Вычислено: C, 59.23; H, 7.46; N, 8.63; S, 9.88 %. C<sub>64</sub>H<sub>96</sub>N<sub>8</sub>O<sub>12</sub>S<sub>4</sub>. Найдено: C, 58.43; H, 7.35; N, 8.20; S, 10.76.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис[*N*-(1'-(3'-аза-5'-гидроксигексил)-карбамоилметокси)]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 215 (1,3-альтернат).** В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили 0.50 г (0.47 ммоль) *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **7** и 30 мл смеси толуол и метанол (2:1). Затем к реакционной смеси добавили 0.5 мл (4.94 ммоль) *N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамина. Реакционную смесь кипятили в течение 84 часов. Затем растворитель удалили с помощью роторного испарителя. Реакционную смесь растворили в 20 мл хлороформа и экстрагировали водой (3×30 мл), а органическую фракцию упарили при пониженном давлении. Продукт высушили над NaOH в вакууме. Выделен в виде порошка белого цвета 0.59 г (98 %). Т.пл.: 166 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO<sub>4</sub>-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.20 (с, 36H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 2.57

(т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Гц,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.62 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ), 3.18 (м, 8H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ), 3.33 (уш. м, 4H,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.42 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$  Гц,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.91 (с, 8H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 7.56 (с, 8H, ArH), 7.79 (уш.т., 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.3$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 168.62, 156.58, 147.54, 132.88, 127.15, 70.91, 60.89, 51.02, 48.72, 39.43, 34.35, 31.16. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3412 (NH); 3301 (OH); 1664 (C(O)NH). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1296.6$ . Найдено:  $[[\text{M}+\text{H}]^+]$   $m/z = 1298.1$ ,  $[\text{M}+\text{K}]^+]$   $m/z = 1336.0$ . Элементный анализ: Вычислено: С, 59.23; Н, 7.46; N, 8.63; S, 9.88 %.  $\text{C}_{64}\text{H}_{96}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{S}_4$ . Найдено: С, 60.78; Н, 7.24; N, 8.34; S, 10.71.

**Общая методика синтеза *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов 216 и 217.**

К раствору 0.50 г (0.4 ммоль) соответствующего *n*-трет-бутилкаликс[4]арена 214 или 215 в 20 мл метанола добавили 1.5 мл метилакрилата. Смесь перемешивали в течение 24 часа при комнатной температуре, затем метилакрилат упарили вместе с метанолом при пониженном давлении. Продукт высушили над NaOH в вакууме.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[N-(1'-((3'-((2''-гидроксиэтил)-3'-[(метоксикарбонил)этил])-3'-азапропил)-карбамоилметокси)]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 216 (конус).** Выход: 0.63 г (99 %). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.12 (с, 36H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 2.49 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Гц,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 2.67 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 4.9$  Гц,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.72 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.1$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ), 2.88 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Гц,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 3.45 (м, 8H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ), 3.59 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.0$  Гц,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.64 (с, 12H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.88 (с, 8H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 7.34 (с, 8H, ArH), 8.28 (уш.т., 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.6$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 173.17, 169.05, 157.75, 147.33, 134.74, 128.18, 74.26, 59.41, 56.21, 53.47, 51.68, 49.89, 37.59, 34.25, 32.40, 31.10. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3327, 1655 (C(O)NH); 1734 (C(O)OC). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1640.8$ . Найдено:  $[\text{M}+\text{H}]^+]$   $m/z = 1641.1$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+]$   $m/z = 1663.1$ . Элементный анализ: Вычислено: С, 58.51; Н, 7.37; N, 6.82; S, 7.81 %.  $\text{C}_{80}\text{H}_{120}\text{N}_8\text{O}_{20}\text{S}_4$ . Найдено: С, 58.98; Н, 7.42; N, 6.99; S, 7.92.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[N-(1'-((3'-((2''-гидроксиэтил)-3'-[(метоксикарбонил)этил])-3'-азапропил)-карбамоилметокси)]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 215 (1,3-альтернат).** Выход: 0.63 г (99 %). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.24 (с, 36H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ),

2.49 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.3$  Гц,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 2.62 – 2.76 (м, 16H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.87 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Гц,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 3.35 – 3.45 (м, 8H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ), 3.57 – 3.62 (м, 8H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.63 (с, 12H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4.03 (уш.с, 8H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 7.58 (с, 8H, ArH), 7.98 (уш.с, 4H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.4$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 172.90, 168.47, 156.94, 147.48, 133.53, 127.35, 71.18, 59.22, 56.24, 53.27, 51.72, 49.65, 37.24, 34.30, 32.43, 31.11. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3314, 1653 ( $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ); 1734 ( $\text{C}(\text{O})\text{OC}$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1640.8$ . Найдено:  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 1641.0$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 1663.0$ . Элементный анализ: Вычислено: С, 58.51; Н, 7.37; N, 6.82; S, 7.81%.  $\text{C}_{80}\text{H}_{120}\text{N}_8\text{O}_{20}\text{S}_4$ . Найдено: С, 58.52; Н, 7.54; N, 6.9; S, 7.14.

#### Общая методика синтеза *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов 218-220.

К раствору 0.50 г (0.3 ммоль) соответствующего *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **216** или **217** в 20 мл метанола добавили 1.5 мл этилендиамина или бис(2-аминопропил)амина. Смесь перемешивали в течение 30 часов (48 часов в случае бис(2-аминопропил)амина) при 60°C, затем этилендиамин упарили при пониженном давлении. Продукт промыли от остатков этилендиамина или бис(2-аминопропил)амина ацетонитрилом. Продукт высушили над NaOH в вакууме.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis[(N-(2''-(2''-(3'-(2'-аминоэтиламино)-3'-оксипропил)(2'''-гидроксиэтил)амино)этиламино)-карбамоилметокси)]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 218** (конус). Выделен в виде белого кристаллического порошка. Выход: 0.53 г (99 %). Т.пл.: 72 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}_4\text{-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.07 (с, 36H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 2.19 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Гц,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 2.43 – 2.64 (м, 24H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$ ,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.70 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.6$  Гц,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 3.02 (м, 8H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 3.25 (м, 8H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.41 (т, 8H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Гц,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.79 (с, 8H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 7.38 (с, 8H, ArH), 7.96 (уш.т, 4H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ), 8.35 (уш.т, 4H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}_4\text{-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 171.55, 167.90, 157.59, 146.43, 134.35, 128.07, 73.81, 59.07, 55.88, 52.94, 50.53, 41.93, 41.18, 36.87, 33.85, 33.41, 30.70. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3286 (NH); 1647, 1543 ( $\text{C}(\text{O})$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1752.9$ . Найдено:  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 1753.6$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 1775.5$ . Элементный анализ: Вычислено: С, 57.51; Н, 7.81; N, 12.77; S, 7.31%.  $\text{C}_{84}\text{H}_{136}\text{N}_{16}\text{O}_{16}\text{S}_4$ . Найдено: С, 57.45; Н, 7.76; N, 12.38; S, 7.59.

**5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетракис[(*N*-(2''-(2''-(3'-2'-аминоэтиламино)-3'-оксопропил)(2''-гидроксиэтил)амино)этиламино)-карбамоилметокси)]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 220** (*1,3-альтернат*). Выделен в виде белого кристаллического порошка. Выход: 0.53 г (99 %). Т.пл.: 82 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO<sub>4</sub>-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.21 (с, 36H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 2.21 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.7 Гц, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-), 2.43 – 2.60 (м, 24H, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.70 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.8 Гц, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-), 3.04 (м, 8H, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 3.18 (м, 8H, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3.43 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Гц, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 3.83 (с, 8H, -OCH<sub>2</sub>C(O)NH), 7.56 (с, 8H, ArH), 7.98 (уш.т, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH-), 7.78 (уш.т, 4H, -OCH<sub>2</sub>C(O)NH-). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO<sub>4</sub>-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 171.41, 167.09, 156.58, 146.27, 132.70, 127.68, 70.65, 59.20, 55.99, 52.92, 50.64, 41.83, 41.19, 36.91, 33.87, 33.43, 30.77. ИК-спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3284 (NH); 1646, 1542 (C(O)). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 1752.9. Найдено: [M+H]<sup>+</sup> m/z = 1753.5, [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 1776.5. Элементный анализ: Вычислено: C, 57.51; H, 7.81; N, 12.77; S, 7.31%. C<sub>84</sub>H<sub>136</sub>N<sub>16</sub>O<sub>16</sub>S<sub>4</sub>. Найдено: C, 57.54; H, 8.02; N, 12.54; S, 7.26.

**5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетракис[17'-амино-6'-(2'-гидроксиэтил)-2',9'-ди-оксо-3',6',10',14'-тетразагептадецилокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 219** (*конус*). К раствору 0.50 г (0.30 ммоль) *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **216** в 20 мл метанола добавили 1.5 мл бис(3-аминопропил)амина. Смесь перемешивали в течение 48 часов при 60°C, затем продукт осадили из реакционной смеси диэтиловым эфиром. Продукт перекристаллизовали из ацетонитрила и высушили над NaOH в вакууме. Выделен в виде белого кристаллического порошка. Выход: 0.61 г (99 %). Т.пл.: 91 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO<sub>4</sub>-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.09 (с, 36H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.49 (м, 16H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2.20 (уш.т, 8H, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-), 2.40 – 2.67 (м, 24H, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.71 (м, 8H, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-), 2.90 (уш.с., 8H, -NH<sub>2</sub>) 3.07 (м, 8H, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-), 3.26 (м, 8H, -C(O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N-), 3.43 (т, 8H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Гц, -NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4.82 (с, 8H, -OCH<sub>2</sub>C(O)NH), 7.40 (с, 8H, ArH), 7.99 (уш.с, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH-), 8.40 (уш.с, 4H, -OCH<sub>2</sub>C(O)NH-). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO<sub>4</sub>-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 171.40, 167.96, 157.72, 146.44, 134.43, 128.13, 73.92, 59.14, 55.89, 52.96, 50.60, 47.00, 46.66, 36.91, 36.56, 33.89, 33.44, 30.74, 29.20. ИК-спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3283 (NH); 1646, 1546 (C(O)). Масс-спектр (МАЛДИ): Вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 2038.2.

Найдено:  $[M+Na]^+ m/z = 2059.2$ . Элементный анализ: Вычислено: С, 58.91; Н, 8.50; N, 13.74; S, 6.29 %.  $C_{100}H_{172}N_{20}O_{16}S_4$ . Найдено: С, 58.52; Н, 8.25; N, 13.61; S, 6.22.

**4-(Этоксикарбонилметокси)-8,14,18,23,26,28,31,32,35-**

**нонаметоксипиллар[5]арен 221** синтезировали по литературной методике [258].

**4-(Гидроксикарбонилметокси)-8,14,18,23,26,28,31,32,35-**

**нонаметоксипиллар[5]арен 222** синтезировали по литературной методике [258].

**Общая методика синтеза моноаминов 225-228.**

Исходный макроцикл **221** 0.5 г (0.61 ммоль) растворяли в 6 мл смеси этанол/толуол (1:1) и добавляли соответствующий амин в количестве 1.82 ммоль. Реакцию проводили в запаянной ампуле в инертной атмосфере аргона в течение 48 часов при нагревании. По окончании реакции смесь растворителей отогнали досуха. Целевые продукты выделяли перекристаллизацией из изопропанола.

**4-[N-(2-(2-Аминоэтиламино)этил)ацетамидокси]-8, 14, 18, 23, 26, 28, 31, 32, 35 - нанаметоксилпиллар[5]арен 225.** Выход: 0.43 г (86%) Т.пл.: 172 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta H$ , м.д., J/Гц): -0.71 (уш. м., 2H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 0.48 (м., 2H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>), 1.20 (м., 2H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-), 2.67 (м., 2H, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-), 3.53 – 3.81 (м., 37H, O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-) 4.54 (с., 2H, -CH<sub>2</sub>-C(O)-), 6.62 – 6.92 (м., 10H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta C$ , м.д.): 28.17, 28.54, 28.67, 28.82, 29.32, 36.48, 40.53, 46.04, 49.05, 54.92, 55.02, 55.13, 55.21, 55.22, 55.43, 66.29, 112.53, 112.78, 112.82, 112.87, 112.91, 113.47, 126.93, 126.98, 127.04, 127.33, 127.32, 127.35, 127.38, 127.52, 127.58, 127.62, 147.31, 149.59, 149.61, 149.68, 149.77, 149.83, 150.03, 150.06, 167.43. ИК спектр ( $\nu/cm^{-1}$ ): 3480 (-NH-), 2976 (-C<sub>Ar</sub>-H), 2842 (-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1693 (-C=O), 1236 (C<sub>Ar</sub>-O-CH<sub>2</sub>-). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[M^+]$   $m/z = 879.45$ , найдено  $[M+H]^+ m/z = 880.53$ ,  $[M+Na]^+ m/z = 903.49$ .

**4-[N-(2-(2-Аминопропиламино)пропил)ацетамидокси]-**

**8,14,18,23,26,28,31,32,35-нонаметоксилпиллар[5]арен 226.** Выход: 0.21 г (64%) Т.пл.: 217 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta H$ , м.д.): -1.40 (уш. м., 2H, NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), -0.24 (уш. м., 2H, NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.84 (уш.м., 2H, NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 0.90 (уш.м., 2H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-), 1.36 (уш.м., 2H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-), 2.95 (уш. м., 2H, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-), 3.63-3.72 (м., 37H, O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-), 4.44 (с., 2H, -CH<sub>2</sub>-C(O)-), 6.65 – 6.95 (м., 10H, ArH), 8.23 (уш. м., 1H, -C(O)-NH-). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMCO- $d_6$ ,  $\delta C$ , м.д.): 28.46, 29.06, 29.41, 30.00, 37.84, 46.71, 50.05, 55.47, 55.58,

55.65, 55.85, 60.40, 67.00, 113.06, 113.18, 113.58, 113.74, 114.07, 127.08, 127.87, 128.27, 150.18, 150.36, 150.55, 167.32. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3398 (-NH-), 2936 ( $-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 2828 ( $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1680 ( $-\text{C}=\text{O}$ ), 1496 ( $-\text{NH}^+$ ), 1207 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 907.50$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}] + m/z = 908.49$ ,  $[\text{M}+\text{Na}] + m/z = 930.49$ .

**4-[N-(2-(2-Аминоэтилгидрокси)этил)ацетамидокси]-**

**8,14,18,23,26,28,31,32,35-нонаметоксилпиллар[5]арен 227.** Выход: 0.22 г (64%)  
Т.пл.: 242 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta\text{H}$ , м.д.): 0.86-0.89 (уш. м., 3H,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-$ ), 2.38 (уш. м., 3H,  $-\underline{\text{CH}_2}-\text{NH}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-$ ), 2.77-2.99 (уш. м., 2H,  $-\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ), 3.62-3.74 (м., 37H,  $\text{O}-\underline{\text{CH}_3}$ ,  $-\underline{\text{CH}_2}-$ ,  $-\text{OH}$ ), 4.48 (с., 2H,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ), 6.75-6.89 (м., 10H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta\text{C}$ , м.д.): 28.43, 29.41, 30.00, 37.85, 46.69, 50.04, 55.46, 55.58, 55.65, 55.85, 60.42, 66.95, 113.05, 113.16, 113.55, 113.74, 114.08, 127.07, 127.75, 127.88, 128.8, 148.00, 149.97, 150.20, 150.37, 150.55, 167.61. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3574 ( $-\text{OH}-$ ), 3398 (-NH-) 2936 ( $-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 2830 ( $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1680 ( $-\text{C}=\text{O}$ ), 1265 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 880.40$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}] + m/z = 881.84$ .

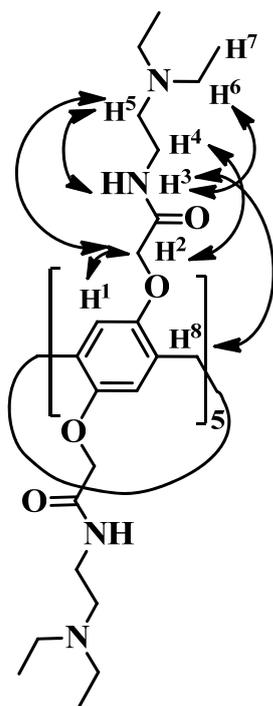
**4-[N-(2-(2-Аминоморфолин)пропил)ацетамидокси]-**

**8,14,18,23,26,28,31,32,35-нонаметоксилпиллар[5]арен 228.** Выход: 0.2 г (56%)  
Т.пл.: 118 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta\text{H}$ , м.д., J/Гц): 1.18 (уш. м., 2H,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$ ), 2.05-2.12 (м., 4H,  $-\text{N}(-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.36 (уш. м., 4H,  $-\text{N}(-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-)_2\text{O}$ ), 3.66 – 3.69 (м., 37H,  $\text{O}-\underline{\text{CH}_3}$ ,  $-\underline{\text{CH}_2}-$ ), 4.36 (уш. м., 2H,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-$ ), 4.66 (с., 2H,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ), 6.65 – 6.96 (м., 10H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta\text{C}$ , м.д.): 28.84, 29.39, 29.75, 37.22, 51.75, 55.71, 55.78, 55.86, 55.96, 65.53, 66.65, 113.53, 113.66, 113.73, 113.88, 114.17, 127.75, 127.87, 128.06, 150.34, 170.05. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3403 (-NH-), 2933 ( $-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ ), 2829 ( $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1675 ( $-\text{C}=\text{O}$ ), 1206 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 920.40$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}] + m/z = 921.87$ ,  $[\text{M}+\text{Na}] + m/z = 943.92$ .

**Общая методика синтеза декаамидов пиллар[5]аренов 229-232.**

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещали 0.30 г декаэфира **6** (0.2 ммоль) в 10 мл метанола и 3.1 ммоль амина (*N,N*-диэтилэтан-1,2-диамин; *N*-диметилпропан-1,3-диамин; *N*-диметилэтан-1,2-диамин; *N*-аминоэтилморфолин). Реакционную

смесь кипятили с обратным холодильником 72 часа. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве трихлорметана и несколько раз промывали насыщенным раствором NaCl (2×30 мл) и дистиллированной водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над молекулярными ситами 3 Å, затем растворитель удаляли при пониженном давлении и сушили в вакууме над пентаоксидом фосфора. Получали вязкое масло светло-жёлтого цвета.



**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека-[(N-2',2'-диэтиламиноэтил)-карбаомилметокси]-пиллар[5]арен 229.**

Выход: 0.52 г (71%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0,91 (т, 60H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Гц,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2.41-2.52 (м, 60H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.24 (м, 20H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.79 (с, 10H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.32 (с, 20H,  $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 6.85 (с, 10H, ArH), 7.86 (т, 10H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.2$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 11.75, 28.80, 36.59, 46.47, 51.37, 67.71, 114.71, 127.97, 148.95, 167.64. ИК спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1661.33 (C=O); 3311.05 (N-H). Спектр  $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики) (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.):  $\text{H}^3/\text{H}^5$ ;  $\text{H}^3/\text{H}^6$ ;  $\text{H}^3/\text{H}^8$ ;  $\text{H}^1/\text{H}^2$ ;  $\text{H}^2/\text{H}^4$ ;  $\text{H}^2/\text{H}^5$ . Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 2172.4$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 2173.4$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 2195.4$ .

Элементный анализ. Найдено (%): C, 63.32; H, 8.55; N, 12.49.  $\text{C}_{115}\text{H}_{190}\text{N}_{20}\text{O}_{20}$ . Вычислено (%): C, 63.57; H, 8.81; N, 12.89.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека-[(N-3',3'-диметиламинопропил)-карбаомилметокси]-пиллар[5]арен 230.** Выход: 0.3 г (72%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.27 (м, 20H,  $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ), 1.95 (м, 20H,  $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ), 2.01 (с, 60H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ ), 3.01 (м, 20H,  $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ ), 3.8 (с, 10H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.37 (с, 20H,  $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 6.83 (с, 10H, ArH), 7.74 (т, 10H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 26.47, 28.79, 37.10, 45.14, 56.57, 67.19, 114.44, 127.58, 148.79, 167.77. ИК спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1655.47 (C=O); 3288.59, 3079.05 (N-H). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 2032.3$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 2033.3$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 2055.3$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 61.75; H, 8.65; N, 13.67.  $\text{C}_{105}\text{H}_{170}\text{N}_{20}\text{O}_{20}$ . Вычислено (%): C, 62.04; H, 8.43; N, 13.78.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека-[(N-3',3'-диметиламиноэтил)-карбамоилметокси]-пиллар[5]арен 231.** Выход: 0.33 г (71%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.20 (с, 60H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -), 2.40 (м, 20H,  $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ -), 3.12 (м, 20H,  $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ -), 3.81 (с, 10H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.47 (с, 20H,  $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 6.86 (с, 10H, ArH), 8.03 (т, 10H,  $^3J_{\text{NH}}=5.1$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 30.23, 39.10, 46.54, 59.96, 67.21, 113.43, 129.56, 150.76, 166.67. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1655.23 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 3287.31, 3078.12 (N-H). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1891.1$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 1892.1$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 2055.3$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 60.33; H, 7.95; N, 14.83.  $\text{C}_{95}\text{H}_{150}\text{N}_{20}\text{O}_{20}$ . Вычислено (%): C, 60.30; H, 7.99; N, 14.80.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека-[(N-2-морфолиноэтилэтил)-карбамоилметокси]-пиллар[5]арен 232.** Выход: 0.31 г (65%). Т.пл.: 154 °C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 2.36 (м, 60H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.33 (м, 20H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.51 (т, 40H,  $^3J_{\text{NH}}=4.0$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ), 3.84 (с, 10H,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.33 (с, 20H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ), 6.87 (с, 10H, ArH), 7.86 (уш. с, 10H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 35.37, 38.20, 53.14, 53.43, 57.01, 66.07, 114.85, 127.82, 148.94, 167.62. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3310.05 (N-H), 1659.34 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 2312.2$ , найдено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 2311.4$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 2336.3$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 60.03; H, 7.62; N, 12.28.  $\text{C}_{115}\text{H}_{170}\text{N}_{20}\text{O}_{30}$ . Вычислено (%): C, 59.72; H, 7.41; N, 12.11.

#### **Общая методика синтеза декаамидов пиллар[5]аренов 233-238.**

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещали 0.30 г декакислоты **10** (0.25 ммоль), затем добавляли 10 мл тионилхлорида (84 ммоль) и каталитическое количество ДМФА. Реакционную смесь нагревали в течение 18 часов до полного растворения декакислоты **10**. Избыток тионилхлорида удаляли при пониженном давлении, остаток сушили в течение двух часов при пониженном давлении. Полученный сухой остаток растворяли в дихлорметане (10 мл). Затем полученный раствор добавляли в течение 20 минут к смеси 7.56 ммоль реагента (этилового эфира глицина гидрохлорида, этилового эфира глицилглицина гидрохлорида, морфолина, пирролидина, пиперидина, анилина, *n*-октиламина и *n*-дециламина) и 5 мл триэтиламина (36 ммоль) в 20 мл дихлорметана. Смесь перемешивали при

комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 48 часов. Затем реакционную смесь промывали 2М раствором соляной кислоты (2×30 мл) и дистиллированной водой (2×30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над молекулярными ситами 3 Å, затем растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из 2-пропанола или этанола. Сушили при пониженном давлении над фосфорным ангидридом.

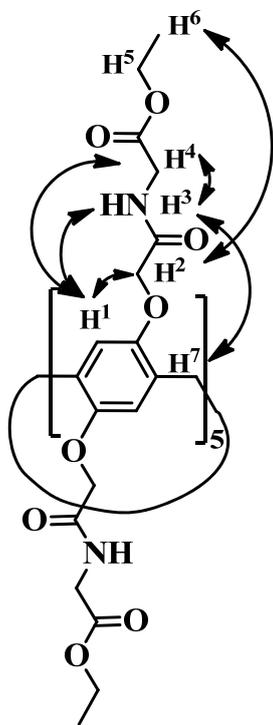
**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека-[(N-пирролидидокарбонил)метокси]-пиллар[5]арен 233.** Выход: 0.30 г (70%). Т.пл.: 267°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.86 (м, 30H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.98 (м, 10H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.36 (м, 10H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.45 (м, 10H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.58 (м, 10H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.87 (м, 10H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.94 (с, 10H, -CH<sub>2</sub>-), 4.57 (д, АВ-системы, 10H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 14.4 Гц, O-CH<sub>2</sub>-C(O)N-), 4.85 (д, АВ-системы, 10H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 14.4 Гц, O-CH<sub>2</sub>-C(O)N-), 7.48 (с, 10H, Ar-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 24.26, 26.36, 29.45, 45.37, 45.79, 66.78, 114.81, 128.31, 149.25, 167.66. ИК спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 2923 (-CH<sub>2</sub>-), 2870 (-CH<sub>2</sub>-), 1651 (C(O)N=), 1210 (Ph-O-CH<sub>2</sub>-). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 1721.9, найдено [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 1744.8, [M+K]<sup>+</sup> m/z = 1759.8. Элементный анализ. Найдено (%): С, 65.91; Н, 6.87; N, 7.80. C<sub>95</sub>H<sub>120</sub>N<sub>10</sub>O<sub>20</sub>. Вычислено (%): С, 66.26; Н, 7.02; N, 8.13.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека-[(N-пиперидидокарбонил)метокси]-пиллар[5]арен 234.** Выход: 0.35 г (74%). Т.пл.: 253°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.60 (м, 60H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.31 (м, 20H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.69 (м, 10H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.83 (м, 10H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.92 (с, 10H, -CH<sub>2</sub>-), 4.63 (д, АВ-системы, 10H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 13.8 Гц, O-CH<sub>2</sub>-C(O)N-), 4.70 (д, АВ-системы, 10H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 13.8 Гц, O-CH<sub>2</sub>-C(O)N-), 7.42 (с, 10H, Ar-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 24.85, 25.85, 26.57, 29.44, 42.86, 45.87, 66.42, 114.79, 128.43, 149.31, 167.15. Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 1862.0, найдено [M<sup>+</sup>] m/z = 1861.9. ИК спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 2945 (-CH<sub>2</sub>-), 2883 (-CH<sub>2</sub>-), 1662 (C(O)N=), 1207 (Ph-O-CH<sub>2</sub>-). Элементный анализ. Найдено (%): С, 67.44; Н, 6.15; N, 7.23. C<sub>105</sub>H<sub>140</sub>N<sub>10</sub>O<sub>20</sub>. Вычислено (%): С, 67.72; Н, 7.58; N, 7.52.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-[(N-морфолидокарбонил)метокси]-пиллар[5]арен 235.** Выход: 0.4 г (84%). Т.пл.: 233°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 3.60–3.49 (м, 20H, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.80–3.67 (м, 60H, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O), 3.9 (с, 10H, -CH<sub>2</sub>-), 4.65 (д, АВ-системы, 10H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 13.8 Гц, O-CH<sub>2</sub>-C(O)N-

), 4.75 (д, АВ-системы, 10Н,  $^2J_{\text{HH}} = 13.8$  Гц, О-CH<sub>2</sub>C(O)N-), 7.39 (с, 10Н, Ar-H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 29.31, 41.89, 45.23, 66.25, 66.80, 114.91, 128.41, 149.19, 167.39. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 2855 (-CH<sub>2</sub>-), 1652 (C(O)N=), 1208 (Ph-O-CH<sub>2</sub>-). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>]  $m/z = 1881.8$ , найдено [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z = 1904.6$ , [M+K]<sup>+</sup>  $m/z = 1919.6$ . Элементный анализ. Найдено (%): С, 60.34; Н, 6.18; N, 6.87. C<sub>95</sub>H<sub>120</sub>N<sub>10</sub>O<sub>30</sub>. Вычислено (%): С, 60.63; Н, 6.43; N, 7.44.

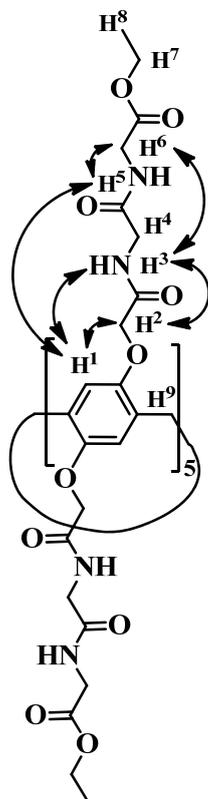
**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-[(фениламидокарбонил)метокси]-пиллар[5]арен 236.** Выход: 0.37 г (76%). Т.пл.: 164°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.83 (с, 10Н, -CH<sub>2</sub>-), 4.67 (д, АВ-системы, 10Н,  $^2J_{\text{HH}} = 14.1$  Гц, О-CH<sub>2</sub>-C(O)N-), 4.91 (д, АВ-системы, 10Н,  $^2J_{\text{HH}} = 14.1$  Гц, О-CH<sub>2</sub>-C(O)N-), 6.98 (т, 10Н,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Гц, -NH-Ph), 7.17 (т, 20Н,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Гц, -NH-Ph), 7.25 (с, 10Н, ArH), 7.61 (д, 20Н,  $^3J_{\text{HH}} = 7.7$  Гц, -NH-Ph), 10.10 (с, 10Н, -NH-Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 28.97, 67.95, 114.74, 119.51, 123.50, 128.26, 128.69, 138.51, 149.04, 167.02. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3378 (-NH-C(O)-), 3200-3060 (Ar, -CH-, -CH<sub>3</sub>-), 1674 (-NH-C(O)-), 1192 (Ar-O-CH<sub>2</sub>-). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>]  $m/z = 1941.7$ , найдено [M+H]<sup>+</sup>  $m/z = 1943.3$ . Элементный анализ. Найдено (%): С, 70.83; Н, 5.54; N, 7.47. C<sub>115</sub>H<sub>100</sub>N<sub>10</sub>O<sub>20</sub>. Вычислено (%): С, 71.12; Н, 5.19; N, 7.21.



**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-[(этоксиацетидамидокарбонил)метокси]-пиллар[5]арен 237.** Выход: 0.40 г (78%). Т.пл.: 76°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.12 (т, 30Н,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.86 (уш. с, 10Н, -CH<sub>2</sub>-), 3.96 (д, 20Н,  $^3J_{\text{HH}} = 4.6$  Гц, -NH-CH<sub>2</sub>-), 4.04 (кв, 20Н,  $^3J_{\text{HH}} = 6.9$  Гц, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.38 (уш. с, 20Н, -O-CH<sub>2</sub>-C(O)-), 6.91 (с, 10Н, ArH), 8.25 (уш. с, 10Н, -NH-CH<sub>2</sub>-). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMCO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.96, 28.73, 40.57, 60.55, 67.60, 114.92, 128.18, 148.90, 168.57, 169.69. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3345 (-NH-, ассоциированная), 3069 (-NH-), 2982 (-CH<sub>2</sub>-,-

CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1740 (-C(O)-), 1668 (-C(O)-NH-), 1190 (Ar-O-CH<sub>2</sub>-). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>]  $m/z = 2041.7$ , найдено [M+Na]<sup>+</sup>  $m/z = 2064.3$ , [M+K]<sup>+</sup>  $m/z = 2080.2$ . Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики) (DMCO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): H<sup>1</sup>/H<sup>3</sup>, H<sup>1</sup>/H<sup>4</sup>, H<sup>2</sup>/H<sup>1</sup>, H<sup>3</sup>/H<sup>4</sup>, H<sup>6</sup>/H<sup>2</sup>, H<sup>7</sup>/H<sup>3</sup>. Элементный

анализ. Найдено (%): С, 55.63; Н, 5.44; N, 6.36.  $C_{95}H_{120}N_{10}O_{40}$ . Вычислено (%): С, 55.88; Н, 5.92; N, 6.86.



**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-[(этоксиацетидацетида-карбонил)метокси]-пиллар[5]арен 238.** Выход: 0.46 г (70%). Т.пл.: 87°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.18 (т, 30H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Гц, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.80–4.00 (50H, м, -CH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-), 4.09 (кв, 20H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Гц, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4.41 (уш. с, 20H, -O-CH<sub>2</sub>-C(O)-), 6.96 (с, 10H, ArH), 8.17 (т, 10H,  $^3J_{HH} = 5.3$  Гц, -NH-CH<sub>2</sub>-), 8.37 (т, 10H,  $^3J_{HH} = 5.3$  Гц, -NH-CH<sub>2</sub>-). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.06, 28.73, 40.70, 41.65, 60.48, 67.43, 114.89, 114.89, 128.02, 148.81, 168.31, 169.42, 169.79. ИК спектр ( $\nu/cm^{-1}$ ): 3300 (-NH -, ассоциированная), 3074 (-NH -), 2983 (-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1737 (-C(O)-), 1654 (-C(O)-NH-), 1196 (Ar-O-CH<sub>2</sub>-). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[M^+]$   $m/z = 2611.9$ , найдено  $[M+H]^+$   $m/z = 2612.8$ ,  $[M+Na]^+$   $m/z = 2634.9$ . Спектр  $^1H$ - $^1H$  NOESY (ЯЭО)

(приведены наиболее важные кросс-пики) (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.):  $H^1/H^2$ ,  $H^1/H^3$ ,  $H^1/H^5$ ,  $H^3/H^2$ ,  $H^5/H^6$ ,  $H^3/H^6$ . Элементный анализ. Найдено (%): С, 52.42; Н, 5.72; N, 10.52.  $C_{115}H_{150}N_{20}O_{50}$ . Вычислено (%): С, 52.87; Н, 5.79; N, 10.72.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-[(октиламидокарбонил)метокси]-пиллар[5]арен 239.** Выход: 0.41 г (90%). Т.пл.: 164°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.83 (т, 30H,  $^3J_{HH} = 7.0$  Гц, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.22 (м, 120H, -NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.06 (м, 20H, -NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.72 (с, 10H, -CH<sub>2</sub>-), 4.36 (с, 20H, O-CH<sub>2</sub>-C(O)NH-), 6.89 (с, 10H, ArH), 7.84 (уш. с, 10H, -NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.96, 22.18, 26.21, 28.80, 28.85, 31.44, 38.38, 67.09, 113.77, 127.53, 148.64, 167.66. Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[M^+]$   $m/z = 2302.6$ , найдено  $[M+H]^+$   $m/z = 2304.4$ . ИК спектр ( $\nu/cm^{-1}$ ): 3306 (-NH-C(O)-), 3050(Ar), 2977-2857 (-CH-, -CH<sub>3</sub>-), 1671 (-NH-C(O)-), 1187 (Ar-O-CH<sub>2</sub>-). Элементный анализ. Найдено (%): С, 69.97; Н, 9.76; N, 5.80.  $C_{135}H_{220}N_{10}O_{20}$ . Вычислено (%): С, 70.40; Н, 9.63; N, 6.08.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-[(дециламидокарбонил)метокси]-пиллар[5]арен 240.** Выход: 0.43 г (88%). Т.пл.: 164°C. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.83 (т, 30H,  $^3J_{HH} = 7.0$  Гц, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.22 (м, 120H, -NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>),

3.06 (м, 20H, -NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.72 (с, 10H, -CH<sub>2</sub>-), 4.36 (с, 20H, O-CH<sub>2</sub>-C(O)NH-), 6.89 (с, 10H, ArH), 7.84 (уш. с, 10H, , -NH-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ, м.д.): 13.96, 22.18, 26.21, 28.80, 28.85, 31.44, 38.38, 67.09, 113.77, 127.53, 148.64, 167.66. Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 2302.6, найдено [M+H]<sup>+</sup> m/z = 2304.4. ИК спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3306 (-NH-C(O)-), 3050(Ar), 2977-2857 (-CH-, -CH<sub>3</sub>-), 1671 (-NH-C(O)-), 1187 (Ar-O-CH<sub>2</sub>-). Элементный анализ. Найдено (%): C, 69.97; H, 9.76; N, 5.80. C<sub>137</sub>H<sub>225</sub>N<sub>10</sub>O<sub>20</sub>. Вычислено (%): C, 70.40; H, 9.63; N, 6.08.

**Общая методика синтеза декафункционализированных пиллар[5]аренов 241, 242.**

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещали 0.5 г (2.46 ммоль) пиллар[5]арена **8**, добавляли 5 г безводного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.036 моль), приливали 70 мл безводного CH<sub>3</sub>CN. Реакционную смесь кипятили в течение 20 минут. Далее к ней добавляли каталитическое количество KI (~70 мг), затем 12.6 г бензилбромида (0.074 моль, 8.8 мл) (в случае бромацетона – 6.2 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 24 часов. После этого её охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, осадок на фильтре промывали трихлорметаном. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве хлороформа и медленно выливали в избыток метанола. Выпавший осадок отфильтровывали и сушили при комнатной температуре.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Декабензилоксипиллар[5]арен 241.** Выход: 2.34 г (63%). Т.пл. 197 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 3.91 (с, 10H, -CH<sub>2</sub>-), 4.46 (д, АВ-система, 10H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Гц, O-CH<sub>2</sub>-Ar), 4.58 (д, АВ-система, 10H, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 11.7 Гц, O-CH<sub>2</sub>-Ar), 6.89 (с, 10H, Ar<sub>π[5]A</sub>-H), 7.28 (с, 10H, Ar-H). ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м. д.): 29.57, 69.48, 114.55, 127.40, 127.63, 128.37, 138.08, 149.55. ИК спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 3063 – 3033 (-C<sub>Ph</sub>-H), 2934, 2859 (-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-Ph), 1199 (C<sub>Ph</sub>-O-CH<sub>2</sub>-). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 1511.7, найдено [M<sup>+</sup>] m/z = 1511.3. Элементный анализ. Найдено (%): C, 83.11; H, 5.92. C<sub>105</sub>H<sub>90</sub>O<sub>10</sub>. Вычислено C, 83.42; H, 6.00.

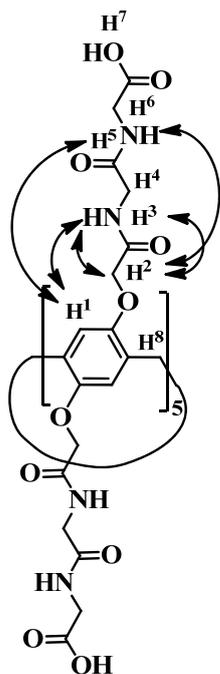
**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека[(пропан-2-он)окси]-пиллар[5]арен 242.** Выход: 2.12 г (76%). Т.пл. 203 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.96 (с, 10H, -CH<sub>3</sub>), 3.84 (с, 10H, -CH<sub>2</sub>-), 4.57 (с, 20H, -CH<sub>2</sub>-C(O)-), 6.86 (с, 10H, Ar-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 29.75, 26.21, 73.31, 149.01, 128.44, 114.73, 204.81. ИК

спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3002 ( $-\text{C}_{\text{Ph}}-\text{H}$ ), 2913 ( $-\text{CH}_2-$ ), 1725 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1171 ( $\text{C}_{\text{Ph}}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1170.5$ , найдено  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 1193.7$ ,  $[\text{M}+\text{K}]^+$   $m/z = 1209.72$ . Элементный анализ. Найдено (%): С 66.12; Н 6.31.  $\text{C}_{65}\text{H}_{70}\text{O}_{20}$ . Вычислено (%): С, 66.66; Н, 6.02.

**Общая методика синтеза декааминокислот пиллар[5]аренов 243, 244.**

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещали соединение **237** или **238** (0.12 ммоль), 6 мл тетрагидрофурана, 4 мл воды и 0.22 г гидроксида лития (9.10 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 25 минут в атмосфере аргона. Тетрагидрофуран упаривали при пониженном давлении. Затем в реакционную смесь добавляли 20 мл 2 М  $\text{HCl}$ , выпавший осадок центрифугировали, промывали водой и перекристаллизовывали из смеси ацетон/этанол. Сушили при пониженном давлении над фосфорным ангидридом.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-[(гидроксиацетидакарбонил) метокси]пиллар[5]арен 243.** Выход: 0.18 г (90%). Т.пл.:  $135^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.75–4.00 (м, 30H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-$ ), 4.40 (уш. с, 20H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ), 6.92 (с, 10H, ArH), 8.18 (уш. с, 10H,  $-\underline{\text{NH}}-\text{CH}_2-$ ), 12.69 (уш. с, 10H,  $-\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 28.69, 40.61, 67.50, 114.96, 128.06, 148.98, 168.47, 171.24. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3378 ( $-\text{NH}-$ ), 2927 ( $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1726 ( $-(\text{O})\text{C}-$ ), 1653 ( $-(\text{O})\text{C}-\text{NH}-$ ), 1196 ( $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1760.4$ , найдено  $[\text{M}+\text{Li}]^+$   $m/z = 1767.3$ . Элементный анализ. Найдено (%): С, 51.03; Н, 4.29; N, 7.82.  $\text{C}_{75}\text{H}_{80}\text{N}_{10}\text{O}_{40}$ . Вычислено (%): С, 51.14; Н, 4.58; N, 7.95.



#### 4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-

#### [(гидроксиацетидацетида-карбонил)метокси]-

пиллар[5]арен **244**. Выход: 0.20 г (77%). Т.пл.: 128°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.70–4.00 (м, 60H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ), 4.41 (уш. с, 20H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ), 6.96 (с, 10H, ArH), 8.17 (т, 10H,  $^3J_{\text{HH}} = 4.6$  Гц,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ), 8.28 (т, 10H,  $^3J_{\text{HH}} = 5.1$  Гц,  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ), 12.61 (уш. с, 10H,  $-\text{OH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 28.70, 40.65, 41.63, 67.42, 114.86, 128.01, 148.79, 168.26, 169.20, 171.18. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3299 ( $-\text{NH}-$ ), 2933 ( $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1731 ( $-(\text{O})\text{C}-$ ), 1647 ( $-(\text{O})\text{C}-\text{NH}-$ ), 1197 (Ar-O- $\text{CH}_2-$ ). Спектр  $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики) (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.):  $\text{H}^1/\text{H}^4$ ,  $\text{H}^1/\text{H}^2$ ,  $\text{H}^1/\text{H}^3$ ,  $\text{H}^3/\text{H}^2$ ,  $\text{H}^3/\text{H}^4$ . Масс-спектр

(МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z=2331.6$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z=2332.0$ ,  $[\text{M}+\text{Li}]^+$   $m/z=2339.0$ . Элементный анализ. Найдено (%): С, 48.72; Н, 4.53; N, 11.95.  $\text{C}_{95}\text{H}_{110}\text{N}_{20}\text{O}_{50}$ . Вычислено (%): С, 48.93; Н, 4.75; N, 12.01.

#### Общая методика синтеза декааммониевых солей **245-248**.

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещали 0.15 моль соединений **229-231** в 10 мл ацетонитрила. Затем добавляли 4.5 ммоль йодметана/йодэтана. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 72 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток сушили при пониженном давлении над фосфорным ангидридом.

#### 4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека-[(*N*-(2',2',2'-триметиламиноэтил)-карбамоилметокси]-пиллар[5]арен декайодид **245**.

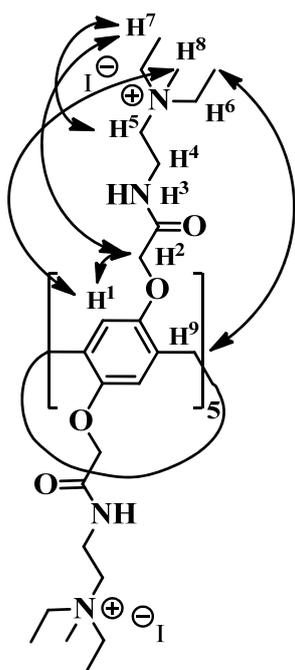
Выход: 0.61 г (99%). Т.пл.: 155 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 3.20 (с, 90H,  $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ), 3.49-3.53 (м, 20H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ), 3.63-3.69 (м, 20H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ), 3.93 (с, 10H, Ar $\text{CH}_2$ Ar), 4.37 (д, АВ-система, 10H,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ), 4.46 (д, АВ-система, 10H,  $^2J_{\text{HH}} = 16.0$  Гц,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ), 6.83(с,10H, ArH), 8.36-8.39 (м, 10H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 32.7, 43.4, 56.2, 57.7, 64.3, 68.1, 113.7, 128.8, 153.2, 170.9. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3332, 3283 (N-H); 1664 (C=O). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}]^+$   $m/z = 3310.41$ , найдено  $[\text{M}-\text{I}]^+$   $m/z =$

3183.51. Элементный анализ. Найдено (%):C, 37.96; H, 5.64; N, 8.45.  $C_{105}H_{180}I_{10}N_{20}O_{20}$ . Вычислено (%):C, 38.08; H, 5.48; N, 8.46.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека-[(N-(2',2',2'-триэтиламиноэтил)-карбамоилметокси]-пиллар[5]арен декайодид 246.** Выход: 0.52 г (97%). Т.пл.: 147 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1,31 (т, 90H,  $^3J_{HH} = 7.0$  Гц,  $-N(CH_2CH_2)_3$ ), 3.36 (м, 80H,  $-CH_2CH_2-N(CH_2CH_2)_3$ ), 3.63-3.85 (м, 20H,  $-CH_2CH_2-N(CH_2CH_2)_3$ ), 3.98 (с, 10H,  $-CH_2-$ ), 4.08 (д, АВ-система, 10H,  $^2J_{HH} = 15.0$  Гц,  $O-CH_2C(O)NH-$ ), 4.37 (д, АВ-система, 10H,  $^2J_{HH} = 15.0$  Гц,  $O-CH_2C(O)NH-$ ), 6.73 (с, 10H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $D_2O$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.21, 28.56, 32.28, 52.38, 52.94, 52.94, 66.94, 114.61, 127.45, 148.30, 168.95. ИК спектр ( $\nu/cm^{-1}$ ): 3331.5 (N-H), 2975.3 ( $-CH_2-CH_3$ ,  $-CH_2-$ ), 1665.9 (C=O). Масс-спектр (ESI): вычислено  $[M - 4 I]^{4+} m/z = 806.1$ ,  $[M - 5 I]^{5+} m/z = 619.5$ ,  $[M - 6 I]^{6+} m/z = 495.2$ , найдено  $m/z = 806.2$ , 619.6, 496.8. Элементный анализ. Найдено (%): C, 57.4; H, 8.23; N, 9.65.  $C_{135}H_{240}I_{10}N_{20}O_{20}$ . Вычислено (%): C, 57.54; H, 8.58; N, 9.94.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека-[(N-(3',3'3'-триметиламмоний-пропил)-карбамоилметокси]-пиллар[5]арен декайодид 247.** Выход: 0.48 г (96%). Т.пл.: 124 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.93 (м, 20H,  $=NCH_2CH_2CH_2NH-$ ), 3.13 (с, 90H,  $(CH_3)_3N^+$ ), 3.25 (м, 20H,  $=NCH_2CH_2CH_2NH-$ ), 3.39 (м, 20H,  $=NCH_2CH_2CH_2NH-$ ), 3.9 (с, 10H,  $-CH_2-$ ), 4.41 (с, 20H,  $O-CH_2C(O)-$ ), 6.83 (с, 10H, ArH), 7.74 (т, 10H,  $^3J_{HH} = 5.6$  Гц,  $-C(O)NH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 22.68, 29.12, 35.88, 53.09, 64.09, 68.30, 116.22, 129.88, 149.48, 170.89. ИК спектр ( $\nu/cm^{-1}$ ): 1662.39 (C=O); 3285.31, 3386.07 (N-H). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[M]^+ m/z = 3451.6$ , найдено  $[M-I]^+ m/z = 3325.2$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 39.05; H, 5.43; N, 8.10.  $C_{115}H_{200}I_{10}N_{20}O_{20}$ . Вычислено (%): C, 40.01; H, 5.84; N, 8.13.

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека-[(N-(2'-метил-2',2'-диэтил-аммонийэтил)-карбамоилметокси]-пиллар[5]арен декайодид 248.** Выход: 0.45 г (88%). Т.пл.: 153



°С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.32 (т, 60Н,  $^3J_{\text{HH}} = 6.1$  Гц,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.02 (с, 30Н,  $-\text{N}-\text{CH}_3$ ), 3.41 (м, 40Н,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.77 (м, 20Н,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 4.01 (с, 10Н,  $-\text{CH}_2-$ ), 4.20 (д, АВ-система, 10Н,  $^2J_{\text{HH}} = 15.1$  Гц,  $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ), 4.40 (д, АВ-система, 10Н,  $^2J_{\text{HH}} = 15.1$  Гц,  $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ), 6.76 (с, 10Н, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.50, 30.36, 32.68, 47.48, 57.17, 57.74, 64.09, 67.88, 115.35, 128.90, 149.17, 171.06. ИК спектр ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3331.48 (N-H); 1665.92 (C=O); 1665.92 (C=O). Спектр  $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики) ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.):  $\text{H}^1/\text{H}^2$ ;  $\text{H}^7/\text{H}^5$ ;  $\text{H}^7/\text{H}^9$ ;  $\text{H}^7/\text{H}^2$ ;  $\text{H}^1/\text{H}^8$ . Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}]^+$   $m/z = 3591.73$ , найдено  $[\text{M}-\text{I}]^+$

$m/z = 3463.7$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 41.53; H, 5.93; N, 7.45.  $\text{C}_{125}\text{H}_{220}\text{I}_{10}\text{N}_{20}\text{O}_{20}$ . Вычислено (%): C, 41.79; H, 6.17; N, 7.80.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис[(N-(2',2'-диэтиламиноэтил)-карбамоилметокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 246** (конус) синтезирован по литературной методике [294].

#### Методика синтеза соединения 250.

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали соединение **249** (0.20 г, 0.16 ммоль), 15 мл ацетонитрила, затем добавляли эквимолярное количество (0.62 ммоль) 1,3-пропансультона. Реакционную смесь кипятили в течение 72 часов. Затем растворитель удаляли при на роторном испарителе. Остаток сушили в вакууме над пятиокисью фосфора.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис[(N-(3',3'-диметил-3'-{3''-сульфонатопропил})аммонийпропил)-карбамоилметокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 250** (конус). Выход: 0.19 г (42%). Т.(пл.): 258 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.07 (с, 36Н,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.95 (м, 8Н,  $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ), 2.01 (м, 8Н,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.53 (м, 8Н,  $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ), 3.04 (с, 24Н,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+$ ), 3.27 (м, 8Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.35 (м, 8Н,  $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ), 3.45 (м, 8Н,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.85 (с, 8Н,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ ), 7.40 (с, 8Н, ArH), 8.52 (уш.т,  $^3J_{\text{HH}} = 5.2$  Гц, 4Н, CONH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMCO}-d_6$ ,  $\delta$ , м.д.) 168.24, 157.82, 146.70, 134.51, 128.15, 74.11, 61.98, 60.73, 50.30, 47.74, 35.50, 33.97,

30.76, 22.44, 18.89. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1659 (C=O), 2964, 3339 (NH). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}]^+ m/z = 1730.8$ , найдено  $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+} m/z = 1776.3$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 54.00; H, 7.31; N, 6.30; S 14.41.  $\text{C}_{80}\text{H}_{128}\text{N}_8\text{O}_{20}\text{S}_8$ . Вычислено: C, 54.03; H, 7.25; N, 6.30; S, 14.42.

#### Методика получения соединения 251.

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, помещали соединение **249** (0.20 г, 0.16 ммоль), 15 мл ДМФА, затем добавляли эквимолярное количество (0.62 ммоль) 1,4-бутансультона. Реакционную смесь кипятили в течение 72 часов. Затем растворитель удаляли с помощью роторного испарителя. Остаток сушили в вакууме над пятиокисью фосфора.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис[(N-(3',3'-диметил-3'-{4''-сульфонатобутил})аммонийпропил)-карбамоилметокси]-2,8,14,20-тетраэтикаликс[4]арен 251 (конус)**. Выход: 0.18 г (82%). Т.пл.: 290 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.08 (с, 36H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.63 (м, 8H,  $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ), 1.79 (м, 8H,  $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ), 1.93 (м, 8H,  $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.53 (м, 8H,  $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ), 3.02 (с, 24H,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+$ ), 3.29 (м, 8H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.29-3.35 (м, 8H,  $\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.84 (с, 8H,  $\text{OCH}_2\text{CO}$ ), 7.41 (с, 8H, ArH), 8.51 (уш.т.,  $^3J_{\text{NH}} = 5.4$  Гц, 4H, CONH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО,  $\delta$ , м.д.) 168.84, 158.26, 147.27, 134.97, 128.58, 74.43, 62.84, 61.28, 50.74, 50.67, 36.05, 34.45, 31.20, 22.86, 22.64, 21.20. ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1648 (C=O), 2964, 3343 (NH). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}]^+ m/z = 1833.7$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 1834.8$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 54.90; H, 7.38; N, 6.23; S, 14.03.  $\text{C}_{84}\text{H}_{136}\text{N}_8\text{O}_{20}\text{S}_8$ . Вычислено: C, 54.99; H, 7.47; N, 6.11; S, 13.98.

#### Методика синтеза соединения 252.

В круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой растворили 0.4 г (0.18 ммоль) макроцикла **229** в 13 мл безводного ДМФА, после чего к реакционной смеси добавили 5.52 ммоль 1,3-пропансультона. Реакция проводилась в атмосфере аргона при температуре кипения растворителя в течение 52 часов. После этого реакционную массу охладили и вылили в 18 мл диэтилового эфира. Полученный осадок отфильтровали и промыли на фильтре диэтиловым эфиром (3×18 мл). Осадок перекристаллизовывали из смеси

ацетон/вода (v/v = 12:4). Выпавший осадок отфильтровывали через воронку Шотта. Полученный осадок сушили при пониженном давлении над оксидом фосфора (V).

**4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-Дека-[(N-(2',2'-диэтил,2'-(3''-сульфонатопропил)-аммонийэтил)-карбамоилметокси]-пиллар[5]арен 252.**  
Выход: 0.51 г (82%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.35 (т, 60H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Гц,  $\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2.17-2.24 (м, 20H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ), 3.11-3.23 (м, 40H,  $\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$ ), 3.38-3.45 (м, 40H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.74-3.79 (м, 20H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 3.92 (с, 10H,  $\text{ArCH}_2\text{Ar}$ ), 4.56-4.60 (м, 20H,  $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 6.85 (с, 10H, ArH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.3, 32.1, 32.7, 41.2, 47.5, 50.4, 58.6, 60.4, 67.9, 113.6, 128.6, 152.7, 169.8. ИК спектр ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ): 3279 (NH), 1663 (C=O), 1200 ( $\text{ArOCH}_2$ ), 1168, 1035 ( $\text{SO}_3^-$ ). Масс-спектр (ESI): вычислено  $[\text{M}]^+ m/z = 3391.48$ , найдено  $[\text{M}+3\text{Na}]^{3+} m/z = 1153.75$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 51.09; H, 7.35; N, 8.29; S, 9.53.  $\text{C}_{145}\text{H}_{250}\text{N}_{20}\text{O}_{50}\text{S}_{10}$ . Вычислено (%): C, 51.31; H, 7.42; N, 8.25; S, 9.45.

#### Определение констант ассоциации $\text{lg}K_a$ и стехиометрии комплексов с помощью УФ-видимой спектроскопии

К 0.5 мл  $3 \times 10^{-5}$  М раствора пиллар[5]аренов **10**, **233-235**, **185**, **241** и **242** в метаноле добавляли по 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 и 1000 мкл  $10^{-3}$  М раствора в метаноле нитрата металла ( $\text{LiNO}_3$ ,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{KNO}_3$ ,  $\text{CsNO}_3$ ) и доводили до 3 мл метанолом.

К 0.1 мл  $3 \cdot 10^{-4}$  М раствора пиллар[5]аренов **236**, **239** и **240** в дихлорметане добавляли по 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 и 1000 мкл  $10^{-3}$  М раствора в дихлорметане соли тетрабутиламмония ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ) и доводили до 3 мл дихлорметаном.

К 0.5 мл  $3 \cdot 10^{-4}$  М раствора макроциклов **246-248** добавляли  $1 \cdot 10^{-3}$  М раствор **G1-G7** (100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 и 1000 мкл) в воде. Для **G8**: к 0.03 мл раствора **G1** добавляли  $3 \cdot 10^{-5}$  М раствор макроциклов **246-248** (300, 500, 600, 800, 900, 1000, 1100, 1300, 1500 и 2000 мкл) в воде.

Записывали УФ-спектры полученных растворов.

Равновесие системы описывается уравнением (1), где H, G,  $G_n\text{H}$  - обозначает лиганд (макроцикл), субстрат (нитраты щелочных металлов), комплекс с субстратом соответственно, а n – число субстратов, взаимодействующих с одним лигандом.



Константа ассоциации была найдена по уравнению (2).

$$K_{\text{acc}} = [G_nH] / [G]^n [H] \quad (2)$$

Для определения стехиометрического коэффициента  $n$  комплекса уравнение (2) было преобразовано в уравнение (3).

$$\lg K_a = \lg [G_nH] - n \lg [G] - \lg [H] \quad (3)$$

В спектре раствора поглощение  $A$  при определенной длине волны, соответствующей максимальному поглощению в районе переноса заряда, является суммой поглощений компонентов, что выражается уравнением (4).

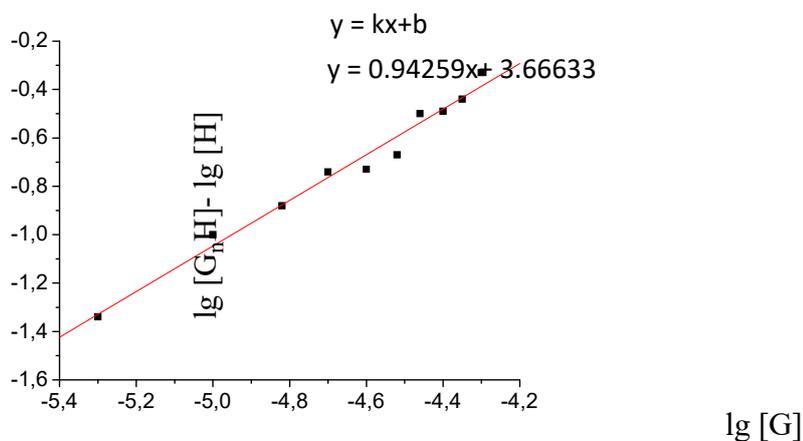
$$A = A_{G_nH} + A_H \quad (4)$$

где  $A_{G_nH}$  и  $A_H$  – это поглощения комплекса и лиганда соответственно. Так как закон Бугера – Ламберта – Бэра выполняется для всех компонентов раствора, мы получаем уравнение (5)

$$A_i = c_i \varepsilon_i l \quad (5)$$

где  $A_i$  – поглощение  $i$ -того компонента раствора,  $c_i$  – его молярная концентрация,  $\varepsilon_i$  – его коэффициент экстинкции, и  $l$  – длина поглощающего слоя. Концентрация комплекса  $[G_nH]$  в системе рассчитывалась согласно уравнениям (4) и (5).

График зависимости  $\lg [G_nH] - \lg [H]$  от  $\lg [G]$  (Рис. 3.1) представляет прямую линию, наклон которой равняется  $n$ . Константа ассоциации была рассчитана с использованием значения точки пересечения (6).



**Рис. 6.1.** График зависимости  $\lg [G_nH] - \lg [H]$  от  $\lg [G]$ .

$$b = \lg K_a \quad (6)$$

При определении константы ассоциации и стехиометрии комплексов для каждой системы было проведено три независимых эксперимента. Статистическая обработка данных проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента.

### **Определение стехиометрии методом изомолярных серий**

При определении состава комплексных соединений методом изомолярных серий были приготовлены несколько растворов производных пиллар[5]аренов, в которых отношение концентрации раствора «хозяина» к концентрации раствора «гостя» варьировалось от 0.6:2.4 до 2.4:0.6, а суммарная концентрация «гостя» и «хозяина» остается постоянной, при  $C_{init}$  (Н или G)= $1 \cdot 10^{-5}$  М. Растворы использовались сразу, без дополнительного перемешивания. По максимуму на графике зависимости  $M^{n+}_{org}$  от концентрационного соотношения  $H/(H+M^{n+})$  определяли состав комплексов.

Данные к Главе 3.

**Частицы SiO<sub>2</sub>, функционализированные 3-аминопропильными фрагментами 253a'**, были получены по методике, описанной в работе [344]. В круглодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой и капельной воронкой с компенсатором, к 19 мл 40 % коллоидного раствора частиц SiO<sub>2</sub> добавляли по каплям 12.5 мл 1 % раствора 3-(триметоксисилил)пропан-1-амина (в деионизированной воде первой степени очистки) в течение 30 минут при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь перемешивали со скоростью 1200 об/мин в течение 72 часов. Избыток АПТМС экстрагировали диэтиловым эфиром (3×10 мл). Образовавшуюся коллоидную суспензию центрифугировали и полученный белый стеклообразный порошок сушили в вакууме.

ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1651 (Н-О связанной воды); 1490 (Si-O - Н-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>); 972 (CH<sub>2</sub>); 1190, 1112, 799, 721, 474 (Si-O-Si).

**Общая методика модификации частиц SiO<sub>2</sub>, содержащих аминопропильные фрагменты, ангидридами кислот (уксусным, бензойным, фталевым, янтарным, глутаровым – коллоидные частицы 254-259) и фенилизотиоцианатом (коллоидные частицы 260a).** В круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой, к 7.5 мл раствора частиц 253a' (0.1535 ммоль аминогрупп), при интенсивном перемешивании добавили 0.400 ммоль ангидрида соответствующей тетракислоты (0.164 ммоль – в случае фенилизотиоцианата).

Реакционную смесь перемешивали со скоростью 1200 об/мин при комнатной температуре в течение 72 часов. Формирование амидной/мочевинной связи определялось по появлению новой полосы поглощения в ИК-спектрах полученных соединений в области  $1515\div 1530\text{ см}^{-1}$  (CONH). Образовавшуюся коллоидную суспензию центрифугировали и полученный белый стеклообразный порошок сушили в вакууме.

**Коллоидные частицы, функционализированные ацетамидными фрагментами 254.** Выход: 2.32 г (97%). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1463 ( $\text{CH}_2$ ), 1202 (Si-O-Si), 1115 (Si-O-Si), 966 ( $\text{CH}_2$ ), 802 (Si-O-Si), 476 (Si-O-Si), 722 (Si-O-Si).

**Коллоидные частицы, функционализированные бензоиламидными фрагментами 255.** Выход: 2.34 г (98%). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1641 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1461 ( $\text{CH}_2$ ), 1174 (Si-O-Si), 1111 (Si-O-Si), 975 ( $\text{CH}_2$ ), 799 (Si-O-Si), 720 (Si-O-Si), 473 (Si-O-Si).

**Коллоидные частицы, функционализированные *транс*-циннамидными фрагментами 256.** Выход: 2.31 г (96%). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1652 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1464 ( $\text{CH}_2$ ), 1177 (Si-O-Si), 1111 (Si-O-Si), 982 ( $\text{CH}_2$ ), 800 (Si-O-Si), 720 (Si-O-Si), 476 (Si-O-Si).

**Коллоидные частицы, функционализированные 2-карбоксібенамидными фрагментами 257.** Выход: 2.34 г (98%). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1641 ( $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 1461 ( $\text{CH}_2$ ), 1176 (Si-O-Si), 1112 (Si-O-Si), 965 ( $\text{CH}_2$ ), 807 (Si-O-Si), 720 (Si-O-Si), 474 (Si-O-Si).

**Коллоидные частицы, функционализированные карбоксипропиламидными фрагментами 258.** Выход: 2.37 г (99%). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1463 ( $\text{CH}_2$ ), 1176 (Si-O-Si), 1113 (Si-O-Si), 987 ( $\text{CH}_2$ ), 799 (Si-O-Si), 720 (Si-O-Si), 474 (Si-O-Si).

**Коллоидные частицы, функционализированные 4-карбоксібутамидами фрагментами 259.** Выход продукта **171** составил 2.35 г (98%). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1465 ( $\text{CH}_2$ ), 1176 (Si-O-Si), 1113 (Si-O-Si), 969 ( $\text{CH}_2$ ), 803 (Si-O-Si), 720 (Si-O-Si), 474 (Si-O-Si).

**Коллоидные частицы, функционализированные фенилмочевинными фрагментами 260а.** Выход продукта **156а** составил 2.33 г (98%). ИК-спектр

(вазелиновое масло,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1637 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1458 ( $\text{CH}_2$ ), 1192 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 1104 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 959 ( $\text{CH}_2$ ), 791 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 718 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 524 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 471 ( $\text{Si-O-Si}$ ).

### **Модификация поверхности нанодисперсного порошка $\text{SiO}_2$ с помощью АПТЭС.**

0.3 г (5 ммоль) нанодисперсного порошка  $\text{SiO}_2$  Sigma-Aldrich, 12 нм, площадь поверхности составляет 175-225 м<sup>2</sup>/г (ВЕТ)) диспергировали в 15 мл метанола при ультразвуковой обработке в течение часа. К коллоидной суспензии по каплям добавляли 0.12 мл (0.5 ммоль) 3-аминопропилтриэтоксисилана в 15 мл метанола. Через 60 минут ультразвуковой обработки коллоидный раствор оставляли на 24 часа для конденсации кремнийорганического модификатора на поверхности наночастиц. Далее коллоидную суспензию промывали метанолом (3 × 30 мл). Этанол, продукты поликонденсации отделяли от частиц центрифугированием. Полученный влажный порошок растворяли в 25 мл метанола. Доказательством успешной модификации наночастиц  $\text{SiO}_2$  является наличие характеристических полос в ЯМР <sup>1</sup>H и ИК спектрах. Выход: 0.28 г (95 %).

**Частицы  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$  253а''.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ( $\text{D}_2\text{O}$ , м. д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.69 (м, 2H,  $-\text{Si-CH}_2-$ ); 1.76 (м, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 3.00 (м, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ). ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 1651 (H-O связанной воды); 1490 ( $\text{Si-O-H-NH}_2^+$ ); 972 ( $\text{CH}_2$ ); 1190, 1112, 799, 721, 474 ( $\text{Si-O-Si}$ ).

### **Модификация поверхности нанодисперсного порошка $\text{SiO}_2$ с помощью 1,3-пропансультона [419].**

0.3 г (5 ммоль) нанодисперсного порошка  $\text{SiO}_2$  (12 нм) диспергировали в 15 мл толуола при ультразвуковой обработке в течение часа. К коллоидной суспензии по каплям добавляли 0.06 г (0.5 ммоль) 1,3-пропансультона в 15 мл толуола. Через 60 минут ультразвуковой обработки коллоидный раствор нагревали 48 часов при температуре кипения толуола для раскрытия 1,3-пропансультона и конденсации на поверхности наночастиц. Далее коллоидную суспензию промывали толуолом (3 × 30 мл). Этанол, продукты поликонденсации, непрореагировавший 1,3-пропансультон отделяли от частиц центрифугированием. Полученный влажный порошок растворяли в 25 мл толуола. Доказательство успешной модификации наночастиц  $\text{SiO}_2$  - наличие характеристических полос в ЯМР <sup>1</sup>H и ИК спектрах. Выход: 0.28 г (95 %).

**Частицы SiO<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H 261.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, м. д., J/Гц): 1.15 (м, 2H, -Si-CH<sub>2</sub>-); 1.94 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 2.97 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H). ИК-спектр (ν/см<sup>-1</sup>): 1440 – 1480, 1586, 2970-3057 (CH<sub>2</sub>); 1068-1101 (Si-O-Si); 814 (Si-OH); 738, 1379 (-SO<sub>3</sub>H).

**1-Фенил-3-(3-(триметоксисилил)-пропил)мочевина 260.** В круглодонной колбе объёмом 150 мл, снабжённой магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, перемешивали 80 мл MeCN с молекулярными ситами 3Å. Через 30 минут при перемешивании добавили 2.0 мл (18.4 ммоль) фенилизоцианата и 3.3 мл (18.4 ммоль) 3-(триметоксисилил)пропан-1-амина. Смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре и оставили на ночь. Затем сита отфильтровали на воронке Шотта, а фильтрат упарили в вакууме. Остаток – прозрачное вязкое масло. Выход: 4.5 г (82 %). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.66 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>Si), 1.63 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.22 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>NH-), 3.57 (с, 9H, -Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.47 (т, H, -CONHCH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>NH</sub>=1.5 Гц), 7.15 (с, H, PhNHCO-), 7.32 (м, 5H, -Ph). ИК-спектр (KBr, ν/см<sup>-1</sup>): 1648 (-NHCONH-); 3339 (NH). Элементный анализ: Найдено (%): C, 52.48; H, 7.34; N, 9.57; Si, 9.59. C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si. Вычислено (%): C, 52.32; H, 7.43; N, 9.39; Si, 9.41.

#### **Общая методика получения соединений 262-168.**

В круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, смесь 0.30 г (3.19 ммоль) 4-аминопиридина и 1.59 мл (6.37 ммоль) 3-(триэтоксисилил)пропилизоцианата в 50 мл безводного тетрагидрофурана нагревали при перемешивании в течение 12 часов при температуре 65 °С (либо при комнатной температуре в случае синтеза 1-(метилпиридин-2-ил)-3-(3-(триэтоксисилил)пропил)-мочевины (**266**)). После охлаждения к реакционной смеси прилили 50 мл безводного диэтилового эфира, в результате чего выпал осадок, который отфильтровали на воронке Шотта, промывая безводным гексаном (20 мл).

**1-(Пиридин-4-ил)-3-(3-(триэтоксисилил)пропил)мочевина 262.** Порошок белого цвета. Выход: 1.00 г (54 %). Т.разл. 270°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.62 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.19 (т, 9H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>NH</sub>=6.9 Гц), 1.62 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>NH</sub>=6.9 Гц), 3.23 (тд, 2H, -NHCH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>NH</sub>=6.9 Гц, <sup>3</sup>J<sub>NH</sub>=6.0 Гц), 3.79 (к, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>NH</sub>=6.9 Гц), 5.87 (уш. т, 1H, -NHCH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>NH</sub>=6.0 Гц), 7.33 (дд, 2H, -Ar-H, <sup>3</sup>J<sub>NH</sub>=6.4 Гц, <sup>4</sup>J<sub>NH</sub>=1.4 Гц), 8.28 (дд, 2H, -Ar-H, <sup>3</sup>J<sub>NH</sub>=6.4 Гц, <sup>4</sup>J<sub>NH</sub>=1.3 Гц), 8.47

(уш. с, 1H, -NHAr). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3372 (NH), 1555 (Ar-H), 1687 (C=O), 1473 (CH<sub>3</sub>), 1382 (CH<sub>3</sub>), 1030 (Si-O), 746 (Ar-H). Элементный анализ. Найдено (%): C, 52.34; H, 7.82; N, 12.51, Si, 8.35. C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si. Вычислено (%): C, 52.76; H, 7.97; N, 12.31; Si, 8.22.

**1-(Пиридин-2-ил)-3-(3-(триэтоксисилил)пропил)мочевина 263.** Порошок белого цвета. Выход: 1.20 г (64 %). Т.пл. >300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.71 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.23 (т, 9H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.0 Гц), 1.73 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.8 Гц), 3.38 (тд, 2H, -NHCH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.8 Гц, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.3 Гц), 3.83 (к, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.0 Гц), 6.71 (дд, 1H, -Ar-H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8.3 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=1.3 Гц), 6.87 (тд, 1H, -Ar-H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.3 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=1.3 Гц), 7.58 (тд, 1H, -Ar-H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8.0 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=2.0 Гц), 7.67 (уш. с, 1H, -CH<sub>2</sub>-NH), 8.17 (дд, 1H, -Ar-H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5.3 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=2,5 Гц), 9.34 (уш. с, 1H, -NHAr). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3377 (NH), 1688 (C=O), 1469 (CH<sub>3</sub>), 1554 (Ar-H), 1385 (CH<sub>3</sub>), 1025 (Si-O), 746 (Ar-H). Элементный анализ. Найдено (%): C, 52.28; H, 7.80; N, 12.48; Si, 8.42. C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si. Вычислено (%): C, 52.76; H, 7.97; N, 12.31; Si, 8.22.

**2-Никотиноил-4-(3-(триэтоксисилил)пропил)семикарбазид 264.** Выход: 0.66 г (48 %). Т.пл.=122 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.63 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.12 (т, 9H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.0 Гц), 1.61 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.7 Гц), 3.16 (тд, 2H, -C(O)NHCH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.7 Гц, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.2 Гц), 3.80 (к, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.0 Гц), 5.79 (уш. т, 1H, -NHCH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.2 Гц), 7.35 (дд, 1H, -Ar-H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.8 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=4.7 Гц), 7.51 (уш. с, 1H, -NHNH(C(O)NH-), 8.17 (дд, 1H, -Ar-H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=8.0 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=1.8 Гц), 8.70 (дд, 1H, -Ar-H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5.0 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=1.6 Гц), 9.08 (м, 1H, -Ar-H), 9.65 (уш. с, 1H, ArC(O)NH-). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3371 (NH), 1683 (C=O), 1578 (Ar-H), 1466 (CH<sub>3</sub>), 1380 (CH<sub>3</sub>), 1023 (Si-O), 742 (Ar-H). Элементный анализ: Найдено (%): C, 50.27; H, 7.34; N, 14.57; Si, 7.30. C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Si. Вычислено (%): C, 50.54; H, 7.92; N, 15.72; Si, 7.88.

**2-Изоникотиноил-4-(3-(триэтоксисилил)пропил)семикарбазид 265.** Выделили порошок белого цвета. Выход: 1.15 г (84 %). Т.пл.=200 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, δ, м.д., J/Гц): 0.52 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>Si(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.18 (т, 9H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.9 Гц), 1.44 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.0 Гц), 2.99 (тд, 2H, -NHCH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.0 Гц, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.4 Гц), 3.74 (к, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.9 Гц), 6.59 (уш. т, 1H, -NHCH<sub>2</sub>-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=6.4 Гц), 7.79 (дд, 2H, Ar-H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5.7 Гц, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=1.6 Гц), 7.92 (уш. с, 1H, -

$\underline{\text{NH}}\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ ), 8.74 (дд, 2H, Ar-H,  $^3J_{\text{HH}}=6.0$  Гц,  $^4J_{\text{HH}}=1.7$  Гц), 10.39 (уш. с, 1H, ArC(O) $\underline{\text{NH}}$ -). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3349 (NH), 1467 (CH<sub>3</sub>), 1686 (C=O), 1561 (Ar-H), 1380 (CH<sub>3</sub>), 1026 (Si-O). Элементный анализ. Найдено (%): C, 50.07; H, 7.60; N, 14.78; Si, 7.51. C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Si. Вычислено (%): C, 49.98; H, 7.34; N, 14.57; Si, 7.30.

**1-(Метилпиридин-2-ил)-3-(3-(триэтоксисилил)пропил)мочевина 266.**

Получен порошок белого цвета. Выход: 0.89 г (53 %). Т.разл. = 93 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.52 (м, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 1.15 (т, 9H, -CH<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{HH}}=6.9$  Гц), 1.43 (м, 2H, -CH<sub>2</sub> $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}=6.8$  Гц), 2.98 (тд, 2H, -NH $\underline{\text{CH}}_2$ -,  $^3J_{\text{HH}}=6.8$  Гц,  $^3J_{\text{HH}}=6.1$  Гц), 3.73 (к, 6H, -O $\underline{\text{CH}}_2$ -,  $^3J_{\text{HH}}=7.0$  Гц), 4.28 (д, 2H, - $\underline{\text{CH}}_2\text{Ar}$ -,  $^3J_{\text{HH}}=5.8$  Гц), 6.16 (уш. т, 1H, -C(O) $\underline{\text{NH}}\text{CH}_2$ -,  $^3J_{\text{HH}}=6.1$  Гц), 6.41 (уш. т, 1H, - $\underline{\text{NH}}\text{CH}_2\text{Ar}$ ,  $^3J_{\text{HH}}=5.8$  Гц), 7.24 (м, 2H, -Ar-H), 7.74 (тд, 1H, -Ar-H,  $^3J_{\text{HH}}=7.5$  Гц,  $^4J_{\text{HH}}=1.8$  Гц), 8.47 (кд, 1H, -Ar-H,  $^3J_{\text{HH}}=4.8$  Гц,  $^3J_{\text{HH}}=1.8$  Гц,  $^4J_{\text{HH}}=0.9$  Гц). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3368 (NH), 1650 (C=O), 1581 (Ar), 1468 (CH<sub>3</sub>), 1380 (CH<sub>3</sub>), 1147 (Si-O). Элементный анализ. Найдено (%): C, 54.38; H, 8.58; N, 11.99; Si, 7.86. C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si. Вычислено (%): C, 54.06; H, 8.22; N, 11.82; Si, 7.90.

**1-(3-(1-Н-Тетразол-2-ил)фенил)-3-(3-(триэтоксисилил)пропил)-мочевина 267.**

Синтез проводили в присутствии каталитических количеств триэтиламина. Выделили порошок белого цвета. Выход: 0.7 г (56 %). Т. разл. = 220-223 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.57 (м, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 1.15 (т, 9H, -CH<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{HH}}=6.8$  Гц), 1.50 (м, 2H, -CH<sub>2</sub> $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2$ -,  $^3J_{\text{HH}}=7.5$  Гц), 2.95 (уш. с, 1H, - $\underline{\text{NH}}\text{Ar}$ ), 3.06 (тд, 2H, -NH $\underline{\text{CH}}_2$ -,  $^3J_{\text{HH}}=7.5$  Гц,  $^3J_{\text{HH}}=6.9$  Гц), 3.76 (к, 6H, -O $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_3$ -,  $^3J_{\text{HH}}=6.8$  Гц), 6.25 (уш. т, 1H, -CH<sub>2</sub> $\underline{\text{NH}}$ -,  $^3J_{\text{HH}}=6.9$  Гц), 7.41 (тд, 1H, -Ar-H,  $^3J_{\text{HH}}=8.1$  Гц,  $^4J_{\text{HH}}=0.9$  Гц), 7.52 (дд, 2H, -Ar-H,  $^3J_{\text{HH}}=7.5$  Гц,  $^4J_{\text{HH}}=2.4$  Гц), 8.15 (д, 1H, -Ar-H,  $^4J_{\text{HH}}=1.6$  Гц), 8.68 (уш. с, 1H, - $\underline{\text{NH}}\text{Ar}$ ). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3374 (NH), 1671 (C=O), 1580 (Ar), 1467 (CH<sub>3</sub>), 1380 (CH<sub>3</sub>), 1089 (Si-O), 741 (Ar). Элементный анализ. Найдено (%): C, 50.18; H, 7.08; N, 20.78; Si, 6.88. C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Si. Вычислено (%): C, 49.98; H, 6.91; N, 20.57; Si, 6.87.

**1-(Нафталин-1-ил)-3-(3-(триэтоксисилил)пропил)мочевина 268.**

Выделили порошок белого цвета. Выход: 0.36 г (30 %). Т.пл. = 153 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.61 (м, 2H,  $-\underline{\text{CH}}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ ), 1.16 (т, 9H, -CH<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{HH}}=7.0$  Гц), 1.52 (м, 2H, -CH<sub>2</sub> $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2$ -,  $^3J_{\text{HH}}=7.4$  Гц), 3.13 (тд, 2H, -NH $\underline{\text{CH}}_2$ -,  $^3J_{\text{HH}}=7.4$  Гц,

$^3J_{\text{NH}}=5.9$  Гц), 3.77 (к, 6H,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $^3J_{\text{NH}}=7.0$  Гц), 6.62 (уш. т, 1H,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $^3J_{\text{NH}}=5.9$  Гц), 7.41 (уш. тд, 1H, -Ar-H), 7.53 (м, 3H, -Ar-H), 7.88 (уш дд, 1H, -Ar-H), 7.99 (м, 1H, -Ar-H), 8.08 (м, 1H, -Ar-H), 8.48 (с, 1H, Ar-NH-). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3333 (NH), 1640 (C=O), 1467 (CH<sub>3</sub>), 1572 (Ar), 1380 (CH<sub>3</sub>), 1103 (Si-O), 790 (Ar). Элементный анализ. Найдено (%): C, 61.27; H, 7.56; N, 7.86; Si, 7.24. C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si. Вычислено (%): C, 61.51; H, 7.74; N, 7.17; Si, 7.19.

**Взаимодействие частиц SiO<sub>2</sub> с 1-фенил-3-(3-(триметоксисилил)пропил)мочевиной 260b.** В круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой и капельной воронкой с компенсатором, к 19 мл 40 % коллоидного раствора частиц диоксида кремния LUDOX (TM40) в течение 30 минут через капельную воронку приливали 12.5 мл 1 % раствора 1-фенил-3-(3-(триметоксисилил)пропил)мочевины **260** (0.387 ммоль) в 2-пропанол. Реакционную смесь перемешивали со скоростью 1200 об/мин при температуре 30 °С в течение 72 часов. ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1644 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 1462 (CH<sub>2</sub>), 1177 (Si-O-Si), 1105 (Si-O-Si), 970 (CH<sub>2</sub>), 799 (Si-O-Si), 721 (Si-O-Si), 472 (Si-O-Si).

**Взаимодействие частиц SiO<sub>2</sub> с 1-(метилпиридин-2-ил)-3-(3-(триэтоксисилил)пропил)мочевиной 269.** В круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой и капельной воронкой с компенсатором, к 19 мл коллоидного раствора частиц диоксида кремния LUDOX (TM40) в течение 30 минут через капельную воронку приливали 12.5 мл 1 % раствора 1-(метилпиридин-2-ил)-3-(3-(триэтоксисилил)пропил)мочевины **266** в метаноле. Реакционную смесь перемешивали со скоростью 1200 об/мин при температуре 30 °С в течение 72 часов. Образовавшуюся коллоидную суспензию центрифугировали и полученный белый стеклообразный порошок **269** сушили в вакууме. Выход: 9.32 г (93%). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3363 (NH), 1655 (C=O), 1585 (Ar), 1465 (CH<sub>3</sub>), 1382 (CH<sub>3</sub>), 1148 (Si-O).

**Синтез силсесквиоксановых частиц, функционализированных фенилмочевинными фрагментами (260с, 260с', 260с'').**

*а) Поликонденсация 1-фенил-3-(3-(триметоксисилил)пропил)мочевины (206) при низкой её концентрации (0.2 ммоль/л).* В герметично закрытой круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой, 1.49 мг (0.005 ммоль) 1-фенил-3-(3-(триметоксисилил)пропил)мочевины в 25 мл 27 % раствора аммиака в воде

перемешивали со скоростью 1200 об/мин в течение 72 часов до формирования коллоидной суспензии. Образовавшуюся коллоидную суспензию центрифугировали и полученный белый стеклообразный порошок сушили в вакууме.

ИК-спектр продукта **260с** (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1641 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1454 ( $\text{CH}_2$ ), 1193 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 1104 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 897 ( $\text{CH}_2$ ), 796 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 751 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 705 ( $\text{Si-O-Si}$ ).

*б) Поликонденсация 1-фенил-3-(3-(триметоксисилил)пропил)мочевины (260) при высокой её концентрации (1.6 моль/л).* В круглодонной колбе объёмом 10 мл, снабжённой магнитной мешалкой, к смеси 144 мкл воды, 737 мкл спирта (этанола в случае **260с'** или 2-пропанола в случае **260с''**), 9 мкл водного раствора аммиака (25 %) при интенсивном перемешивании добавили 835 мкл (2.8 ммоль) 1-фенил-3-(3-(триметоксисилил)пропил)мочевины. Смесь перемешивали три дня при комнатной температуре до образования белой коллоидной суспензии. Образовавшуюся коллоидную суспензию центрифугировали и полученный белый стеклообразный порошок сушили в вакууме.

Выход продукта **260с'** составил 0.63 г (76%). ИК-спектр продукта **156с'** (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1643 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1453 ( $\text{CH}_2$ ), 1192 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 1104 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 894 ( $\text{CH}_2$ ), 795 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 753 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 702 ( $\text{Si-O-Si}$ ).

Выход продукта **260с''** составил 0.69 г (83%). ИК-спектр продукта **156с''** (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1642 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 1452 ( $\text{CH}_2$ ), 1191 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 1103 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 894 ( $\text{CH}_2$ ), 796 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 754 ( $\text{Si-O-Si}$ ), 704 ( $\text{Si-O-Si}$ ).

**Модификация поверхности частиц  $\text{SiO}_2$  251a', содержащих 3-аминопропильные фрагменты, 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис[(гидроксикарбонил)метокси]тиакаликс[4]-ареном 4 (конус).** В круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой, 0.33 г (0.35 ммоль) макроцикла **4** растворили в  $\text{SOCl}_2$  (3 мл). Реакционную смесь кипятили при интенсивном перемешивании при температуре 150°C. Затем растворитель был удален при пониженном давлении и осушен течение 2 часов. Продукт сразу ввели в следующую стадию: раствор хлорангидрида макроцикла в 25 мл дихлорметана был смешан с раствором коллоидных частиц  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$  **251a'** (3.1 г, 0.35 ммоль аминопропильных групп) в смеси вода:ацетонитрил (50/50 по объёму) в присутствии пиридина (0.1 мл,  $1.4 \cdot 10^{-3}$  моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре

в течение 12 часов. Избыток непрореагировавшего тиакаликсарена экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл).

Выход продукта **270** составил 3.05 г (89 %). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3412 (NH), 1720 (COOH), 1664 (CO(NH)), 1658 (CO(NH)), 1650 (CO(NH)), 1572 (CO(NH)), 1539 (CO(NH)).

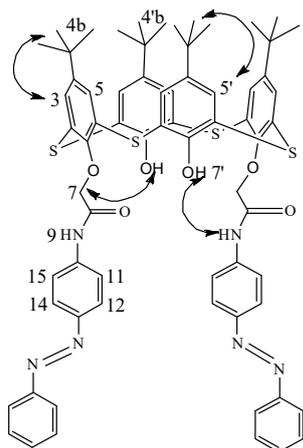
**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27-трибензоксид-28-[2'- $\gamma$ -уреидопропил-триэтоксисилан]-2,8,14,20-тетраакаликс[4]арен **277** (1,3-альтернат).** В круглодонной колбе с обратным холодильником кипятили смесь 0.50 г (0.48 ммоль) тиакаликс[4]арена **276** и 0.12 мл (0.48 ммоль) 3-изоцианатопропилтриэтоксисилана в 20 мл абсолютного тетрагидрофурана (ТГФ) в течение 168 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток промывали абсолютным *n*-гексаном (3×10 мл) и сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Получен порошок светло-желтого цвета. Выход: 0.51 г (76 %). T<sub>пл</sub> 125-131°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.82-0.86 (2H, м, CH<sub>2</sub>Si), 1.01 (9H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.05 (9H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.09 (18H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.84 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.37 (2H, дт, <sup>3</sup>J = 12.9, 6.5 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.59-3.62 (2H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.99 (9H, кв, <sup>3</sup>J = 7.0 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.50 (2H, т, <sup>3</sup>J = 4.5 Гц, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5.26 (4H, с, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.29 (2H, с, OCH<sub>2</sub>Ph), 6.34 (2H, м, NH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>), 7.15-7.24 (15H, м, Ph<sup>1</sup>H), 7.37 (2H, с, Ar<sup>1</sup>H), 7.46 (2H, с, Ar<sup>1</sup>H), 6.77 (2H, д, <sup>4</sup>J = 1.5 Гц, Ar<sup>2</sup>H), 7.33 (2H, д, <sup>4</sup>J = 1.5 Гц, Ar<sup>2</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 7.8, 18.3, 23.5, 30.7, 30.8, 30.8, 33.8, 33.9, 40.5, 43.4, 58.4, 68.4, 71.0, 72.5, 76.7, 77.0, 77.4, 124.9, 126.2, 126.7, 126.9, 127.3, 127.8, 127.9, 128.1, 128.3, 128.5, 129.1, 129.3, 130.2, 137.5, 137.9, 145.5, 146.5, 146.5, 155.9, 156.8, 157.2. Спектр <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY: H<sup>1</sup>/H<sup>4</sup>, H<sup>1</sup>/H<sup>5</sup>, H<sup>2</sup>/H<sup>3</sup>. ИК, ( $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 1011 (Si-O-Si), 1638 (Амид I), 1544 (Амид II), 3340 (NH). *m/z* (МАЛДИ): 1281.3 [M+H<sup>+</sup>], 1303.5 [M+Na<sup>+</sup>], 1319.5 [M+K<sup>+</sup>]. Элементный анализ. Вычислено (%): C, 68.40; H, 7.23; N, 2.19; S, 10.01; Si, 2.19. C<sub>73</sub>H<sub>92</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub>Si. Найдено (%): C, 67.21; H, 7.77; N, 3.05; S, 9.98; Si, 2.28.

**Макроцикл 274.** В круглодонной колбе с обратным холодильником кипятили смесь 0.50 г (0.52 ммоль) тиакаликс[4]арена **273** и 0.14 мл (0.57 ммоль) 3-изоцианатопропилтриэтоксисилана в 20 мл абсолютного тетрагидрофурана (ТГФ) в течение 168 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении. Остаток промывали абсолютным *n*-гексаном (3×10 мл) и сушили в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.59-0.63 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 1.20-1.25 (2H, уш.т.,  $\text{CH}_2\text{-CN}$ ), 1.25-1.29 (9H, уш.т.,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.33-1.34 (36H, м,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ), 1.96 (4H, уш.т.,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 1.37-1.48 (6H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.58 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.11 (2H, уш.т.,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.19 (2H, уш.т.,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.78-3.83 (6H, уш.кв.,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.43 (2H, м,  $\text{NH}\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 5.01 (2H, м,  $\text{NH}\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 3.84-3.88 (2H, уш.т.,  $\text{OCH}_2$ ), 3.93-4.02 (6H, м,  $\text{OCH}_2$ ), 7.32 (2H, с,  $\text{Ar}^1\text{H}$ ), 7.41 (2H, с,  $\text{Ar}^1\text{H}$ ), 7.35 (2H, уш.д.,  $\text{Ar}^2\text{H}$ ), 7.44 (2H, уш.д.,  $\text{Ar}^2\text{H}$ ).

**5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-бис[4'-(2'-оксо)-2'-{(E)-4''-(фенилдиазенил)анилино}метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 279 (конус).** В круглодонной колбе на 250 мл, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, смесь 3.00 г (4.16 ммоль) *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **2**, 0.88 г (8.32 ммоль) безводного  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 70 мл ацетона кипятили 1 час. Затем к реакционной смеси добавили раствор 2.65 г (8.30 ммоль) *N*-[(*E*)-4'-(фенилдиазенил)фенил]-2-бромацетамида **278** в 80 мл ацетона. Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 60 часов. После охлаждения реакционной смеси отфильтровали осадок, который затем растворили в 40 мл  $\text{CHCl}_3$  и промыли органический слой 30 мл 2М  $\text{HCl}$ . Органическую фазу отделили, сушили над молекулярными ситами, затем удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали из смеси тетрагидрофуран-метанол. Получен порошок светло-оранжевого цвета.

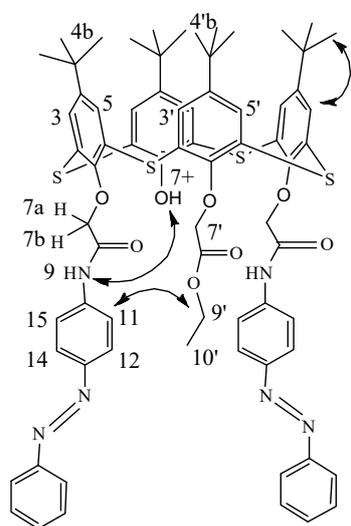


Выход соединения **279** составил 2.19 г (44 %). Т.пл. 291-292 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 1.13 (с, 18H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.31 (с, 18H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.77 (с, 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ ), 7.56 (с, 4H,  $-\text{Ar}-\text{H}$ ), 7.76 (с, 4H,  $-\text{Ar}'-\text{H}$ ), 7.48 (м, 6H,  $-\text{Ar}''-\text{H}$ ), 7.66 (м, 4H,  $-\text{Ar}''-\text{H}$ ), 7.91 (м, 8H,  $-\text{Ar}''-\text{H}$ ), 8.77 (с, 2H,  $-\text{OH}$ ), 10.47 (с, 2H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 31.1; 31.6; 76.1; 119.9; 120.8; 123.0; 124.1; 128.2; 129.1; 130.6; 135.8; 136.6; 140.4; 144.5; 149.2; 150.6; 153.0; 156.5; 157.1; 165.5. Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики):  $\text{H}^3/\text{H}^{4b}$ ,  $\text{H}^5/\text{H}^{4'b}$ ,  $\text{H}^5/\text{H}^{3'}$ ,  $\text{H}^9/\text{H}^{7'}$ ,  $\text{H}^9/\text{H}^{11}$ ,  $\text{H}^9/\text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^9/\text{H}^7$ ,  $\text{H}^7/\text{H}^{7'}$ . ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3384 ( $\text{OH}$ ), 1683 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1600 ( $\text{ArH}$ ), 1520 ( $\text{ArH}$ ), 1466 ( $\text{CH}_2$ ), 1372 ( $\text{CH}_3$ ), 1248 ( $\text{COC}$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1194.4$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 1195.0$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 68.84; H, 6.33; N, 7.34; S, 8.86.  $\text{C}_{68}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_4$ . Вычислено (%): C, 68.31; H, 5.90; N, 7.03; S, 10.73.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25-гидрокси-26,28-бис[4'-(2'-оксо)-2'-{(E)-4''-(фенилдиазенил)анилино}метокси]-27-[(этоксикарбонил) метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 280 (конус).** В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили 1.00 г (0.83 ммоль) 1,3-дизамещённого соединения **138**, 0.36 г (3.35 ммоль) безводного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, прилили 30 мл ацетона, смесь кипятили 1 час. Затем прилили 0.37 мл (3.35 ммоль) этилбромацетата в 40 мл ацетона. Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 60 часов. После охлаждения реакционной смеси отфильтровали осадок, который затем растворили в 20 мл CHCl<sub>3</sub> и промыли органический слой 10 мл 2М HCl. Органическую фазу отделили, сушили над молекулярными ситами, удалили растворитель при пониженном давлении и

перекристаллизовали из смеси дихлорметан-этанол.

Получен порошок светло-оранжевого цвета.

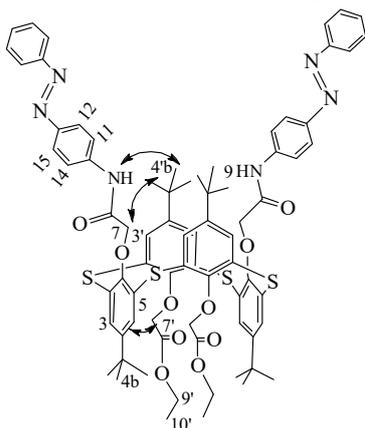


Выход: 0.29 г (27 %). Т. пл. 290 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.96 (т, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.2 Гц, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.99 (с, 18H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.22 (с, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (с, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.87 (к, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.2 Гц), 4.42 (д АВ-системы, 2H, -OCH<sub>2</sub>C(O)-, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 15.2 Гц), 4.80 (с, 2H, -OCH<sub>2</sub>CO-), 5.21 (д АВ-системы, 2H, -OCH<sub>2</sub>C(O)NH-, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 15.2 Гц), 7.18 (д АВ-системы, 4H, -Ar-H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>= 2.4 Гц), 7.37 (м, 6H, -Ar'-H), 7.55 (с, 2H, -Ar''-H), 7.64 (с, 2H, -Ar'''-H),

7.76 (м, 4H, -Ar'-H), 7.86 (AA'BB'-система, 8H, -Ar'-H, <sup>3</sup>J<sub>AB</sub>+<sup>5</sup>J<sub>AB'</sub> = 8.8 Гц), 8.52 (с, 1H, -OH), 10.17 (с, 2H, -C(O)NH-). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 14.0; 29.9; 31.1; 31.3; 31.5; 74.8; 119.7; 120.0; 120.2; 123.0; 124.1; 129.1; 129.2; 130.6; 133.3; 134.0; 135.0; 135.1; 140.6; 149.0; 167.5. Спектр <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики): H<sup>3</sup>/H<sup>4b</sup>, H<sup>3</sup>/H<sup>4'b</sup>, H<sup>3+</sup>/H<sup>4+b</sup>, H<sup>5</sup>/H<sup>3</sup>, H<sup>9</sup>/H<sup>11</sup>, H<sup>9</sup>/H<sup>12</sup>, H<sup>9</sup>/H<sup>7</sup>, H<sup>9</sup>/H<sup>7+</sup>, H<sup>9</sup>/H<sup>9'</sup>, H<sup>11</sup>/H<sup>9'</sup>, H<sup>12</sup>/H<sup>9'</sup>, H<sup>7a</sup>/H<sup>7b</sup>. ИК-спектр (вазелиновое масло, ν/см<sup>-1</sup>): 3341 (OH); 3313 (NH); 1750 (C(O)OEt); 1537 (C(O)NH). Масс-спектр МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 1280.5, найдено [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 1303.4, [M+K]<sup>+</sup> m/z = 1319.4. Элементный анализ. Найдено (%): C, 67.80; H, 7.24; N, 6.40; S, 10.38. C<sub>72</sub>H<sub>76</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 67.47; H, 5.98; N, 6.56; S, 10.01.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-ди-[(этоксикарбонил)метокси]-тиакаликс[4]арен 281** был синтезирован по методике, описанной в работе [61], Т.пл. 269 °С.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,27-бис[4'-(2'-оксо)-2'-{(E)-4''-**



**(фенилдиазенил)анилино}метокси]-26,28-  
ди[(этоксикарбонил)метокси]-2,8,14,20-**

**тетратиакаликс[4]арен 282 (1,3-альтернат).**

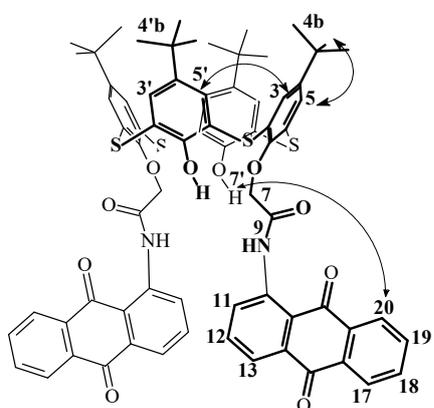
В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили 0.50 г (0.56 ммоль) 1,3-дизамещённого соединения **281**, 0.73 г (2.24 ммоль) безводного  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , прилили 30 мл ацетона, смесь кипятили 1 час. Затем добавили 0.71 г (2.24 ммоль)

(*N*-[(*E*)-4'-((фенилдиазенил)фенил)-2-бромацетамида **278** в 20 мл ацетона. Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 60 часов. После охлаждения реакционной смеси отфильтровали осадок, удалили растворитель при пониженном давлении. Осадок растворили в 20 мл  $\text{CHCl}_3$  и промыли органический слой 10 мл 2М  $\text{HCl}$ . Органическую фазу отделили, сушили над молекулярными ситами, после чего удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали из смеси дихлорметан-этанол. Получен порошок светло-оранжевого цвета. Выход: 0.23 г (30 %). Т. пл. 258 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.69 (с, 18H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.25 (т, 6H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}=7.2$  Гц), 1.31 (с, 18H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.21 (к, 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}=7.2$  Гц), 4.64 (с, 4H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 4.81 (с, 4H,  $-\text{OCH}_2-$ ), 7.30 (с, 4H, -Ar-H), 7.44-7.55 (м, 4H, -Ar'-H), 7.59 (с, 4H, -Ar-H), 7.72 (AB часть AA'BB'- системы, 4H, -Ar-H,  $^3J_{\text{AB}} + ^5J_{\text{AB}'} = 8.8$  Гц), 7.91 (A'B' часть AA'BB'- системы, 4H, -Ar-H,  $^3J_{\text{AB}} + ^5J_{\text{AB}'} = 8.8$  Гц), 7.94-7.96 (м, 6H, Ar'H), 8.95 (с, 2H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.3; 30.6; 31.1; 30.7; 60.9; 66.1; 120.5; 123.0; 124.1; 126.2; 128.2; 128.4; 129.0; 129.2; 130.9; 132.3; 133.3; 140.0. Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики):  $\text{H}^5/\text{H}^7$ ,  $\text{H}^7/\text{H}^{4b}$ ,  $\text{H}^5/\text{H}^{4b}$ ,  $\text{H}^9/\text{H}^{4b}$ ,  $\text{H}^7/\text{H}^{4b}$ ,  $\text{H}^7/\text{H}^3$ ,  $\text{H}^9/\text{H}^{11}$ ,  $\text{H}^9/\text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^9/\text{H}^7$ ,  $\text{H}^{10'}/\text{H}^{9'}$ . ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3385 (NH); 1771 (C(O)OEt); 1531 (C(O)NH). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1368.5$ , найдено  $[\text{M}+\text{Na}]^+ m/z = 1391.2$ ,  $[\text{M}+\text{K}]^+ m/z = 1407.2$ .

**2-Бром-*N*-(9',10'-диоксо-9',10'-дигидроантрацен-1'-ил)ацетамид 283** был синтезирован по методике, описанной в работе [420], Т.пл. 189 °С.

**Взаимодействие макроцикла 2 с 2-бром-*N*-(9',10'-диоксо-9',10'-дигидроантрацен-1'-ил)ацетамидом 283 в присутствии карбоната калия в ацетоне.** В круглодонной колбе объёмом 250 мл, снабжённой магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, к смеси 3.00 г (4.17 ммоль)

5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетрагидрокситиакаликс[4]арена, 1.15 г (8.33 ммоль) безводного карбоната калия и 80 мл ацетона прилили 2.87 г (8.33 ммоль) 2-бром-*N*-(9',10'-диоксо-9',10'-дигидроантрацен-1'-ил)ацетамида в 60 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения растворителя в течение 60 ч. Затем осадок из реакционной смеси отфильтровали, промыли 40 мл тетрагидрофурана. Из полученного фильтрата после добавления 15 мл метанола был выделен 1,3-дизамещённый продукт **284**. Выход соединения **284** составил 1.40 г (27 %). Т.пл. 273 °С. Фильтрат реакционной смеси упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток растворили в хлороформе. После длительного охлаждения выпал осадок, который отфильтровали и сушили при пониженном давлении. Выход соединения **285** составил 0.25 г (6 %). Т.пл. 295 °С.

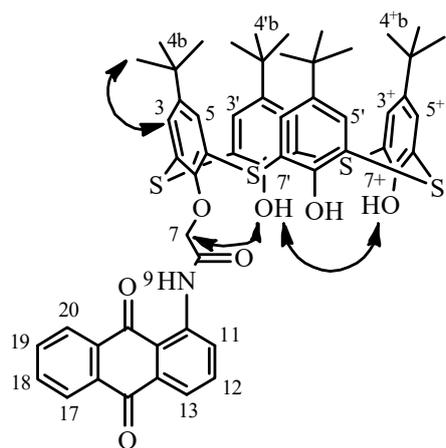


**5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-бис[*N*-(9',10'-диоксо-9',10'-дигидроантрацен-1'-ил)-карбамоилметокси]-**

**2,8,14,20-тетрааçaликс[4]арен **284** (конус).**

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.94 (с, 18H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.35 (с, 18H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.71 (с, 4H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ), 7.10 (с, 4H,  $-\text{Ar}-\text{H}$ ), 7.71 (с, 4H,  $-\text{Ar}-\text{H}$ ), 7.45–8.81 (м, 14H,  $-\text{Ar}-\text{H}$ ), 8.13 (с, 2H,  $-\text{OH}$ ), 13.32 (с, 2H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 30.9; 31.5; 30.6; 34.2; 34.2; 75.0; 117.3; 122.5; 122.9; 125.4; 126.4; 128.1; 129.3; 132.0; 132.8; 133.19; 133.22; 134.1; 134.3; 140.7; 142.7; 148.5; 155.8; 156.0; 167.8; 181.6; 186.5. Спектр  $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики):  $\text{H}^5/\text{H}^{4b}$ ,  $\text{H}^{5'}/\text{H}^{4'b}$ ,  $\text{H}^3/\text{H}^{5'}$ ,  $\text{H}^7/\text{H}^{20}$ ,  $\text{H}^7/\text{H}^{11}$ ,  $\text{H}^{11}/\text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^{12}/\text{H}^{13}$ ,  $\text{H}^{17}/\text{H}^{18}$ ,  $\text{H}^{18}/\text{H}^{19}$ ,  $\text{H}^{19}/\text{H}^{20}$ . ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3410 (OH), 3185 (NH), 1668 ( $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 1649 ( $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ), 1590 ( $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1246.4$ , найдено  $[\text{M}+\text{H}]^+$   $m/z = 1247.6$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 1269.3$ ,  $[\text{M}+\text{K}]^+$   $m/z = 1285.3$ . Элементный анализ. Вычислено (%): C, 69.32; H, 5.33; N, 2.25; S, 10.28.  $\text{C}_{72}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_4$ . Найдено (%): C, 69.22; H, 3.89; N 2.59; S, 10.41.

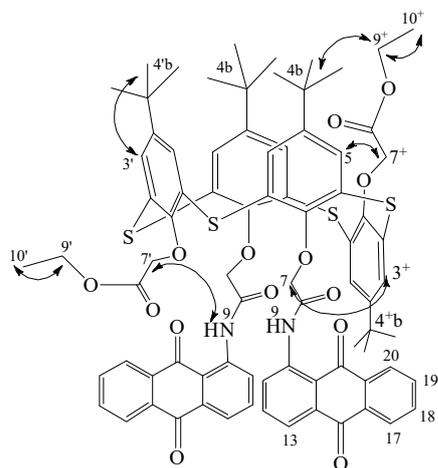
**5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27-тригидрокси-28-[*N*-(9',10'-диоксо-9',10'-дигидроантрацен-1'-ил)-карбамоилметокси]-2,8,14,20-**



**тетратиакаликс[4]арен 285 (конус).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.80 (с, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.17 (с, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.29 (с, 18H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.94 (с, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ ), 7.03 (с, 2H,  $-\text{Ar}-\text{H}$ ), 7.52 (с, 2H,  $-\text{Ar}-\text{H}$ ), 7.68 (AB-система, 4H,  $^4J_{\text{HH}}=2.4$  Гц,  $-\text{Ar}-\text{H}$ ), 7.77-7.88 (м, 3H,  $-\text{Ar}'-\text{H}$ ), 8.17 (м, 1H,  $-\text{Ar}'-\text{H}$ ), 8.30 (м, 1H,  $-\text{Ar}'-\text{H}$ ), 8.59 (с, 2H,  $-\text{OH}$ ), 8.60 (м, 1H,  $-\text{Ar}'-\text{H}$ ), 9.22 (с, 1H,  $-\text{OH}$ ), 9.27 (м, 1H,  $-\text{Ar}'-\text{H}$ ), 13.30 (с, 1H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 30.8; 31.3; 31.6; 75.3; 120.6; 121.2; 122.1;

123.4; 127.2; 127.2; 128.2; 129.0; 133.1; 134.5; 134.7; 135.1; 135.6; 135.9; 136.2; 143.7; 155.8. Спектр  $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики):  $\text{H}^9/\text{H}^{11}$ ,  $\text{H}^9/\text{H}^7$ ,  $\text{H}^7/\text{H}^{7'}$ ,  $\text{H}^7/\text{H}^{7+}$ ,  $\text{H}^3/\text{H}^{4b}$ ,  $\text{H}^{3+}/\text{H}^{4+b}$ ,  $\text{H}^{3'}/\text{H}^{4+b}$ ,  $\text{H}^7/\text{H}^{11}$ ,  $\text{H}^{11}/\text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^{12}/\text{H}^{13}$ ,  $\text{H}^{17}/\text{H}^{18}$ ,  $\text{H}^{18}/\text{H}^{19}$ ,  $\text{H}^{19}/\text{H}^{20}$ . Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 983.3$ , найдено  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 1006.40$ . Элементный анализ. Вычислено (%): C, 68.33; H, 5.84; N, 1.42; S, 13.03.  $\text{C}_{56}\text{H}_{57}\text{NO}_7\text{S}_4$ . Найдено (%): C, 65.57; H, 6.09; N 3.85; S, 12.69.

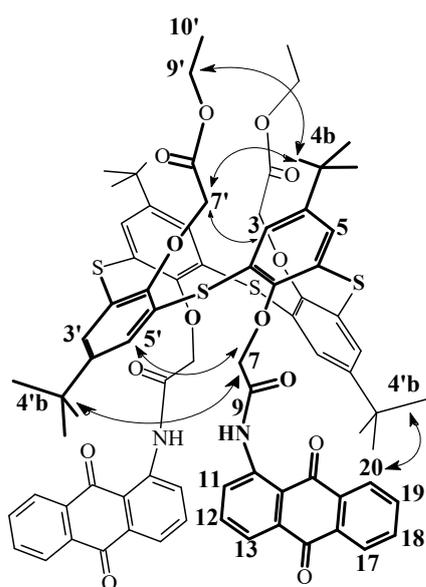
**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,27-бис[N-(9',10'-диоксо-9',10'-дигидроантрацен-1'-ил)-карбамоилметокси]-26,28-ди[(этоксикарбонил)метокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 286 (частичный конус).** В круглодонной колбе объёмом 100 мл, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, смесь 0.50 г (0.40 ммоль) соединения **284**, 0.22 г (1.60 ммоль) безводного  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 30 мл ацетона кипятили 1 час. Затем добавили 0.27 г (1.60 ммоль) этилбромацетата в 20 мл ацетона. Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 60 часов. После охлаждения реакционной смеси отфильтровали осадок, удалили растворитель при пониженном давлении. Осадок



растворили в 20 мл  $\text{CHCl}_3$  и промыли органический слой 10 мл 2М  $\text{HCl}$ . Органическую фазу отделили, сушили над молекулярными ситами, удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали из смеси дихлорметан-этанол. Получен порошок жёлтого цвета. Выход: 0.13 г (22 %). Т.пл.  $288^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.82 (т, 3H,  $^3J_{\text{HH}}=7.2$  Гц,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.10 (с, 18H, -

C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (т, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.2 Гц), 1.33 (с, 18H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.65 (к, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.2 Гц), 4.25 (к, 2H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.2 Гц), 4.70 (д АВ-системы, 2H, -OCH<sub>2</sub>C(O)NH-, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>=13.6 Гц), 4.72 (с, 2H, -OCH<sub>2</sub>C(O)-), 4.83 (с, 2H, -OCH<sub>2</sub>C(O)-), 5.07 (д АВ-системы, 2H, O-CH<sub>2</sub>C(O)NH, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>= 13.6 Гц), 7.11 (д АВ-системы, 2H, -ArH, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>= 2.8 Гц), 7.59 (с, 2H, -Ar-H), 7.61 (д АВ-системы, 2H, -Ar-H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>= 2.8 Гц), 7.70÷7.78 (м, 6H, -Ar'-H), 7.89 (с, 2H, -Ar-H), 8.09 (м, 2H, -Ar'-H), 8.16–8.26 (м, 4H, -Ar'-H), 9.13 (м, 2H, -Ar'-H), 12.47 (с, 2H, -C(O)NH-). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 13.8; 14.4; 31.3; 31.3; 31.6; 60.1; 69.4; 123.0; 127.1; 127.1; 127.7; 127.2; 128.4; 128.7; 129.8; 133.8; 134.2; 134.3; 134.4; 134.5; 135.0; 135.2; 135.5; 141.5; 147.1; 168.1; 170.1. Спектр <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики): H<sup>3'</sup>/H<sup>4'b</sup>, H<sup>4b</sup>/H<sup>9+</sup>, H<sup>4b</sup>/H<sup>7+</sup>, H<sup>3+</sup>/H<sup>7</sup>, H<sup>3+</sup>/H<sup>7'</sup>, H<sup>4+b</sup>/H<sup>9</sup>, H<sup>7'</sup>/H<sup>9</sup>, H<sup>5</sup>/H<sup>7+</sup>, H<sup>9</sup>/H<sup>7</sup>, H<sup>9'</sup>/H<sup>10'</sup>, H<sup>11</sup>/H<sup>12</sup>, H<sup>12</sup>/H<sup>13</sup>, H<sup>17</sup>/H<sup>18</sup>, H<sup>18</sup>/H<sup>19</sup>, H<sup>19</sup>/H<sup>20</sup>. ИК-спектр (вазелиновое масло, ν/см<sup>-1</sup>): 3204 (NH), 1733 (C(O)OEt), 1674 (C=O), 1646 (C(O)NH). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 1418.4, найдено [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 1441.7, [M+K<sup>+</sup>] m/z = 1459.7. Элементный анализ. Вычислено (%): C, 67.58; H, 5.67; N, 1.97; S, 9.02. C<sub>80</sub>H<sub>78</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>S<sub>4</sub>. Найдено (%): C, 66.54; H, 5.86; N 3.61; S, 8.05.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,27-бис[N-(9',10'-диоксо-9',10'-дигидроантрацен-1'-ил)-карбамоилметокси]-26,28-ди[(этоксикарбонил)метокси]-2,8,14,20-тетрагиакаликс[4]арен 287 (1,3-альтернат).** В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, к смеси 0.50 г (0.40 ммоль) 1,3-дизамещённого соединения **284**, 0.52 г (1.60 ммоль) безводного Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> прилили 30 мл ацетона, смесь кипятили 1 час. Затем добавили 0.27 г (1.60 ммоль) этилбромацетата в 20 мл ацетона. Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 60 часов. После охлаждения реакционной смеси отфильтровали осадок, удалили растворитель при пониженном давлении. Осадок растворили в 20 мл CHCl<sub>3</sub> и промыли органический слой 10 мл 2M HCl. Органическую фазу отделили, сушили над молекулярными ситами (3Å), затем удалили растворитель при пониженном давлении и перекристаллизовали из смеси дихлорметан-этанол. Получили порошок жёлтого цвета. Выход: 0.10 г (18 %). Т.пл. 249 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.07 (с, 18H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28 (с, 18H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.24 (т, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.3 Гц), 3.91 (с, 4H, -OCH<sub>2</sub>CO-), 4.19 (к, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=7.3 Гц), 4.67 (с, 4H, -OCH<sub>2</sub>CO-), 7.43 (с, 4H, -Ar-H), 7.62 (с, 4H, -Ar-



H), 7.66÷9.19 (м, 14H, -Ar'-H), 12.53 (с, 2H, -C(O)NH-). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.1; 30.9; 31.0; 34.2; 34.2; 60.6; 66.8; 118.5; 122.5; 126.8; 126.9; 127.2; 127.6; 129.4; 130.3; 132.8; 134.0; 134.0; 134.2; 134.2; 135.1; 146.2; 147.4; 155.4; 168.0; 168.1; 182.9; 186.1. Спектр  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики):  $\text{H}^5/\text{H}^{4b}$ ,  $\text{H}^5/\text{H}^{4'b}$ ,  $\text{H}^{4b}/\text{H}^{7'}$ ,  $\text{H}^{4'b}/\text{H}^7$ ,  $\text{H}^{4b}/\text{H}^{9'}$ ,  $\text{H}^{9'}/\text{H}^{10'}$ ,  $\text{H}^{4'b}/\text{H}^{20}$ ,  $\text{H}^7/\text{H}^{5'}$ ,  $\text{H}^{7'}/\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{11}/\text{H}^{12}$ ,  $\text{H}^{12}/\text{H}^{13}$ ,  $\text{H}^{17}/\text{H}^{18}$ ,  $\text{H}^{18}/\text{H}^{19}$ ,  $\text{H}^{19}/\text{H}^{20}$ . ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3327, 3192 (NH); 1730 (C(O)OEt); 1670 (C(O)NH); 1649, 1578 (C(O)NH).

Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1418.4$ , найдено  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 1441.4$ . Элементный анализ. Найдено (%): С, 67.24; Н, 5.52; N, 2.00; S, 9.43.  $\text{C}_{80}\text{H}_{78}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}_4$ . Вычислено (%): С, 67.68; Н, 5.54; N, 1.97; S, 9.03.

**Методика получения 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетракис[*N*-(пропилтриметоксисиланат)-карбамоилметокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]аренов 291-293 (конус, частичный конус, 1,3-альтернат).**

В круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, смесь 1.00 г (1.05 ммоль) соответствующего стереоизомера (**288**, **289** или **290**) и 12 мл хлористого тионила кипятили в течение двух часов. Затем отогнали избыток тионилхлорида, остаток сушили при пониженном давлении, используя трубку, наполненную KOH. Далее полученный хлорангидрид тетракислоты **288-290** растворили в сухом ТГФ, перенесли в делительную воронку с компенсатором и медленно прикапали в смесь 0.79 мл (4.41 ммоль) 3-(триметоксисил)пропан-1-амина и 0.62 мл (4.41 ммоль) триэтиламина в ТГФ. Полученную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем растворитель из реакционной смеси удалили при пониженном давлении, к остатку добавили 15 мл диэтилового эфира. Образовался осадок, который отфильтровали и сушили при пониженном давлении.

**5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетракис[*N*-(пропилтриметоксисиланат)-карбамоилметокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 291 (конус).** Порошок белого цвета, выход 1.18 г (70 %). Т. пл. 82 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

(CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.67 (м, 8H, -CH<sub>2</sub>Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.10 (с, 36H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.70 (м, 8H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.40 (м, 8H, -NHCH<sub>2</sub>-), 3.55 (с, 36H, -Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.83 (с, 8H, -OCH<sub>2</sub>-), 7.32 (с, 8H, -Ar-H), 7.97 (уш.с, 4H, -C(O)NH-). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 6.6; 22.1; 31.1; 34.4; 42.0; 50.5; 74.5; 128.1; 134.8; 147.4; 157.7; 168.2. ИК-спектр (вазелиновое масло, ν/см<sup>-1</sup>): 1653 (CO(NH)), 1549 (CO(NH)), 1506 (CO(NH)). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 1597.8, найдено [M+H]<sup>+</sup> m/z = 1598.3, [M+Li]<sup>+</sup> m/z = 1605.2, [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 1620.2, [M+K]<sup>+</sup> m/z = 1637.1. Элементный анализ. Найдено (%): C, 52.78; H, 7.04; N, 3.64; S, 10.92, Si, 8.28. C<sub>72</sub>H<sub>116</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 52.90; H, 7.10; N, 3.68; S, 11.05, Si, 8.37.

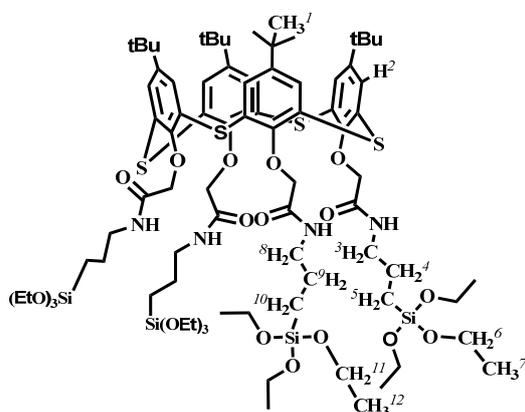
**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис[N-(пропилтри-метоксисиланат)-карбамоилметокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 292 (частичный конус).** Порошок белого цвета, выход 0.39 г (23 %). Т.пл. 85 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.36 (м, 2H, -CH<sub>2</sub>Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.69 (м, 6H, -CH<sub>2</sub>Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.04 (с, 18H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (с, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 (с, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.75 (м, 8H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.12 (м, 2H, -NHCH<sub>2</sub>-), 3.30 (м, 2H, -NHCH<sub>2</sub>-), 3.41 (м, 4H, -NHCH<sub>2</sub>-), 3.50 (с, 9H, -Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.54 (с, 9H, -Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.55 (с, 18H, -Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.34 (д АВ-системы, 2H, -OCH<sub>2</sub>C(O)-, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>=14.4 Гц), 4.40 (с, 2H, -OCH<sub>2</sub>C(O)-), 4.86 (д АВ-системы, 2H, -OCH<sub>2</sub>C(O)-, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub>=14.4 Гц), 4.96 (с, 2H, -OCH<sub>2</sub>C(O)-), 7.04 (д, 2H, -Ar-H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=3.3 Гц), 7.27 (т, 1H, -C(O)NH-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5.6 Гц), 7.48 (д, 2H, -Ar-H, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub>=3.3 Гц), 7.61 (с, 2H, -Ar-H), 7.79 (с, 2H, -Ar-H), 7.96 (т, 2H, -C(O)NH-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5.6 Гц), 8.71 (т, 1H, -C(O)NH-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5.9 Гц). ИК-спектр (вазелиновое масло, ν/см<sup>-1</sup>): 3629 (NH), 1676 (CO(NH)), 1542, 1655 (CO(NH)). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 1597.8, найдено [M+H]<sup>+</sup> m/z = 1598.4, [M+Li]<sup>+</sup> m/z = 1605.4, [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 1620.4, [M+K]<sup>+</sup> m/z = 1636.3. Элементный анализ. Найдено (%): C, 52.88; H, 7.01; N, 3.72; S; 11.22, Si, 8.24. C<sub>72</sub>H<sub>116</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 52.90; H, 7.10; N, 3.68; S, 11.05; Si, 8.37.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетракис[N-(пропилтри-метоксисиланат)-карбамоилметокси]-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 290 (1,3-альтернат).** Выход 0.10 г (6%). Т.пл. 81 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.64 (м, 8H, -CH<sub>2</sub>Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21 (с, 36H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.70 (м, 8H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 3.27 (м, 8H, -NHCH<sub>2</sub>-), 3.56 (с, 36H, -Si(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.05 (с, 8H, -OCH<sub>2</sub>CO-), 7.54 (с, 8H, -Ar-H), 7.89 (т, 4H, -C(O)NH-, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub>=5.6 Гц). ИК-спектр (вазелиновое масло, ν/см<sup>-1</sup>): 3317

(NH), 3416 (NH), 1664 (Амид I), 1538 (Амид I). Масс-спектр (МАЛДИ): вычислено  $[M^+]$   $m/z = 1597.8$ , найдено  $[M+H]^+$   $m/z=1598.5$ ,  $[M+Li]^+$   $m/z = 1605.4$ ,  $[M+Na]^+$   $m/z=1620.5$ ,  $[M+K]^+$   $m/z=1636.5$ . Элементный анализ. Вычислено (%): С, 52.90; Н, 7.10; N, 3.68; S, 11.05; Si, 8.37.  $C_{72}H_{116}N_4O_{20}S_4Si_4$ . Найдено (%): С, 52.83; Н, 7.14; N, 3.62; S, 11.15; Si, 8.08.

**Общая методика получения 5,11,17,23-тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраakis{2'-оксо-2'-[3'-(триэтоксисилил)пропиламино]этокси}-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]аренов 294-296 (конус, частичный конус, 1,3-альтернат).**

В круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, смесь 0.20 г (2.10 ммоль) соответствующего стереоизомера (**288**, **289** или **290**) и 5 мл (42 ммоль) тионилхлорида кипятили в течение двух часов. Затем удаляли избыток тионилхлорида. Остаток сушили при пониженном давлении, используя трубку, наполненную NaOH, в течение 2 часов. Далее добавляли раствор 0.20 мл (0.861 ммоль) АПТЭС и 0.12 мл (0.861 ммоль) триэтиламина в диэтиловом эфире. Полученную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем образовавшийся осадок удаляли из реакционной смеси центрифугированием. Органический слой выпаривали, остаток сушили в вакууме при пониженном давлении.



**5,11,17,23-Тетра-*трет*-бутил-25,26,27,28-тетраakis{2'-оксо-2'-[3'-(триэтоксисилил)пропиламино]этокси}-2,8,14,20-тетратиакаликс[4]арен 294 (конус).**

Получен порошок коричневого цвета, выход 0.26 г (70%). Т.пл. 220°C. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/Гц$ ): 0.62-0.67 (8H, м,  $CH_2Si$ ), 1.10 (36H, с,  $(CH_3)_3C$ ), 1.19 (36H, т,  $^3J_{HH} = 7.0$

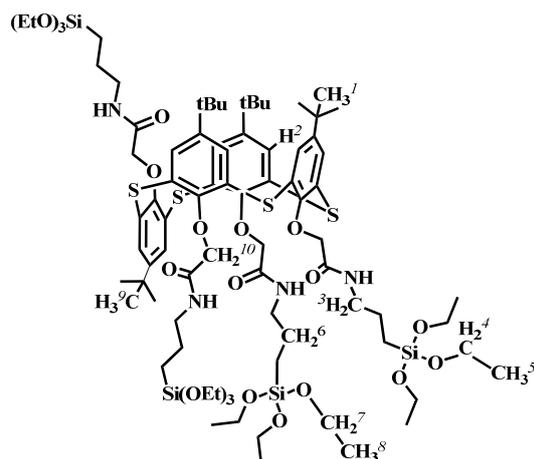
Гц,  $CH_2CH_3$ ), 1.64-1.74 (8H, м,  $CH_2CH_2CH_2$ ), 3.33-3.38 (8H, м,  $NHCH_2$ ), 3.79 (24H, кв,  $^3J_{HH} = 7.0$  Гц,  $CH_2CH_3$ ), 4.82 (8H, с,  $OCH_2C(O)$ ), 7.32 (8H, с, Ar-H), 7.91 (4H, т, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 7.9, 18.6, 28.3, 31.2, 42.2, 58.6, 128.1, 134.8, 135.2, 147.5, 158.0, 168.3. Спектр  $^1H-^1H$  NOESY (приведены наиболее важные кросс-пики):  $H^1/H^2$ ,  $H^3/H^9$ ,  $H^3/H^{10}$ ,  $H^4/H^8$ ,  $H^4/H^{10}$ ,  $H^5/H^8$ ,  $H^5/H^9$ ,  $H^6/H^{12}$ ,  $H^7/H^{11}$ . ИК-спектр ( $\nu/cm^{-1}$ ): 1165 (C-O-C), 1650 (C=O), 2969, 3290 (N-H). Масс-спектр (электроспрей): вычислено  $[M^+]$   $m/z = 1764.8$ , найдено  $[M+Na]^+$   $m/z = 1788.8$ . Элементный анализ. Найдено (%):

C, 56.85; H, 7.26; N, 3.64; S, 7.88. C<sub>84</sub>H<sub>140</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>4</sub>. Вычислено (%): C, 57.11; H, 7.99; N, 3.17; S, 7.26.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis{2'-оксо-2'-[3'**

**(триэтоксисилил)пропиламино]этокси}-2,8,14,20-тетрагиакаликс[4]арен 295**

**(частичный конус).** Получен порошок светло-коричневого цвета, выход 0.34 г (92%). Т.пл. 118°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.37-0.42 (2H, м, CH<sub>2</sub>Si), 0.66-0.72 (6H, м, CH<sub>2</sub>Si), 1.04 (18H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.17-1.21 (36H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (9H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.33 (9H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.72-1.85 (8H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.10-3.15 (2H, м, NHCH<sub>2</sub>), 3.25-3.34 (2H, м, NHCH<sub>2</sub>), 3.40-3.52 (4H, м, NHCH<sub>2</sub>), 3.73-3.83 (24H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.38 (2H, д АВ-система, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.7 Гц, OCH<sub>2</sub>C(O)), 4.42 (2H, с, OCH<sub>2</sub>C(O)), 4.84 (2H, д, АВ-система, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 14.7 Гц, OCH<sub>2</sub>C(O)), 4.96 (2H, с, OCH<sub>2</sub>C(O)), 7.04 (2H, д АВ-система, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Гц, Ar-H), 7.31 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.8 Гц, NH), 7.47



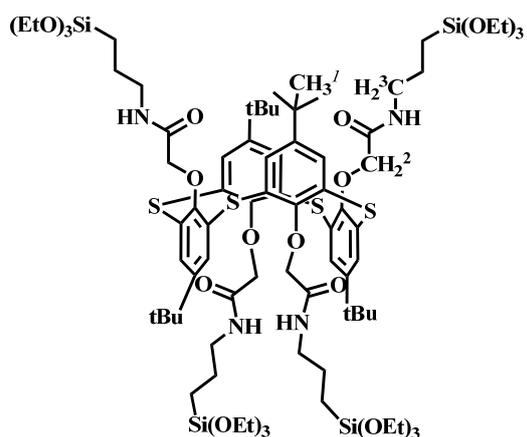
(2H, д, АВ-система, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2.4 Гц, Ar-H), 7.61 (2H, с, Ar-H), 7.80 (2H, с, Ar-H), 7.94 (2H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.9 Гц, NH), 8.66 (1H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.7 Гц, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 7.9, 8.2, 8.4, 18.5, 23.1, 23.3, 23.6, 31.2, 31.3, 31.4, 34.3, 34.4, 34.5, 41.9, 42.2, 42.3, 58.5, 58.6, 69.8, 74.3, 74.7, 125.8, 125.9, 127.4, 127.7, 133.5, 135.2, 135.3, 136.8, 146.5, 146.8, 147.6, 155.6, 158.4, 159.7, 168.0, 168.4, 168.7. Спектр <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики): H<sup>1</sup>/H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>/H<sup>6</sup>, H<sup>4</sup>/H<sup>8</sup>, H<sup>5</sup>/H<sup>7</sup>, H<sup>9</sup>/H<sup>10</sup>. ИК-спектр (ν/cm<sup>-1</sup>): 1165 (C-O-C), 1650 (C=O), 2969, 3290 (N-H). Масс-спектр (электроспрей): вычислено [M<sup>+</sup>] m/z = 1764.8, найдено [M+Na]<sup>+</sup> m/z = 1788.8. Элементный анализ. Найдено (%): C, 56.92; H, 7.73; N, 3.17; S, 7.26. C<sub>84</sub>H<sub>140</sub>N<sub>4</sub>O<sub>20</sub>S<sub>4</sub>Si<sub>4</sub>. Вычислено: C, 57.11; H, 7.99; N, 3.17; S, 7.26.

**5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,26,27,28-тетраakis{2'-оксо-2'-[3'**

**(триэтоксисилил)пропиламино]этокси}-2,8,14,20-тетрагиакаликс[4]арен 296**

**(1,3-альтернат).** Получен порошок светло-желтого цвета, выход 0.24 г (63.5%).

Т.пл. 125°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.60-0.66 (8H, м, CH<sub>2</sub>Si), 1.21 (36H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.21 (36H, т, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.66-1.77 (8H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.27 (8H, дт, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 14.5, 6.5 Гц, NHCH<sub>2</sub>), 3.81 (24H, кв, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Гц, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04 (8H, с,



$\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})$ ), 7.54 (8H, c, Ar-H), 7.90 (4H, t,  $^3J_{\text{NH}} = 5.6$  Гц, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 8.4, 18.5, 23.3, 31.3, 34.4, 42.4, 58.6, 71.6, 127.3, 133.8, 147.5, 157.2, 168.2. Спектр  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (ЯЭО) (приведены наиболее важные кросс-пики):  $\text{H}^1/\text{H}^2$ ,  $\text{H}^1/\text{H}^3$ . ИК-спектр ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 799 (Si-O); 1244 (COC); 1673 (C=O); 2962, 3210 (NH). Масс-спектр (электроспрей): вычислено  $[\text{M}^+]$   $m/z = 1764.8$ , найдено  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z = 1788.8$ . Элементный анализ. Найдено (%): C, 56.87; H, 7.52; N, 3.58; S, 7.61.  $\text{C}_{84}\text{H}_{140}\text{N}_4\text{O}_{20}\text{S}_4\text{Si}_4$ . Вычислено: C, 57.11; H, 7.99; N, 3.17; S, 7.26.

**Общая методика модификации поверхности частиц  $\text{SiO}_2$  органотриметоксисилильными производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена 291-293 (конус, частичный конус, 1,3-альтернат).** В круглодонную колбу, снабжённую магнитной мешалкой и капельной воронкой с компенсатором, налили 19 мл коллоидного раствора частиц диоксида кремния LUDOX (TM40), затем в течение 30 минут через капельную воронку приливали 12.5 мл 1 % раствора макроцикла (291-293) в этаноле. Реакционную смесь перемешивали со скоростью 1200 об/мин при температуре 30 °С в течение 72 часов. Образовавшуюся коллоидную суспензию центрифугировали и полученный белый стеклообразный порошок сушили в вакууме.

**Частицы  $\text{SiO}_2$  297, модифицированные тиакаликс[4]ареном 291 (конус).** Выход 9.68 г (97 %). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3422 (NH), 1637 (Амид I), 1108 (Si-O-Si), 801 (Si-O-Si), 473 (Si-O-Si).

**Частицы  $\text{SiO}_2$  298, модифицированные тиакаликс[4]ареном 292 (частичный конус).** Выход 9.72 г (97 %). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3422 (NH), 1637 (Амид I), 1108 (Si-O-Si), 799 (Si-O-Si), 473 (Si-O-Si).

**Частицы  $\text{SiO}_2$  299, модифицированные тиакаликс[4]ареном 293 (1,3-альтернат).** Выход 9.54 г (97 %). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ ): 3422 (NH), 1637 (Амид I), 1113 (Si-O-Si), 802 (Si-O-Si), 477 (Si-O-Si).

**Общая методика модификации нанодисперсного порошка  $\text{SiO}_2$  органотриэтоксисилильными производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена 294-296 (конус, частичный конус, 1,3-альтернат).** 0.04 г Макроцикла 294-296 диспергировали в 5 мл ледяной уксусной кислоты при ультразвуковой обработке,

затем добавляли в раствор 0.4 г нанодисперсного порошка SiO<sub>2</sub> (Sigma-Aldrich, 12 нм, площадь поверхности составляет 175-225 м<sup>2</sup>/г (ВЕТ)), растворенного в 15 мл ледяной уксусной кислоты. Коллоидную суспензию диспергировали в ультразвуковой ванне в течение 1 ч. Далее коллоидную суспензию промывали метанолом (3×30 мл). Метанол отделяли от частиц центрифугированием. Полученный влажный порошок диспергировали в 5 мл метанола под действием ультразвуковой обработки. Далее растворитель упаривали, остаток сушили в вакууме при пониженном давлении.

**Частицы SiO<sub>2</sub> 300, модифицированные тиакаликс[4]ареном 294 (конус).** ИК, (v/cm<sup>-1</sup>): 466, 808, 1087 (Si-O-Si), 1738 (амид I NH), 3726 (NH). Элементный анализ. Найдено (%): C, 3.44; H, 0.48; N, 1.40; S, 0.57; Si, 44.38, для частиц, содержащих 3.74 % (по данным ТГ/ДСК/МС анализа) тиакаликсарена.

**Частицы SiO<sub>2</sub> 301, модифицированные тиакаликс[4]ареном 295 (частичный конус).** ИК, (v/cm<sup>-1</sup>): 810, 1085 (Si-O-Si), 1625 (амид I NH), 3745 (NH). Элементный анализ. Найдено (%): C, 3.88; H, 2.13; N, 1.90; S, 0.57; Si, 57.38, для частиц, содержащих 5.46 % (по данным ТГ/ДСК/МС анализа) тиакаликсарена.

**Частицы SiO<sub>2</sub> 302, модифицированные тиакаликс[4]ареном 296 (1,3-альтернат).** ИК, (v/cm<sup>-1</sup>): 466, 808, 1087 (Si-O-Si), 1651 (амид I NH), 3521 (NH). Элементный анализ. Найдено (%): C, 4.44; H, 1.48; N, 2.40; S, 1.57; Si, 45.38, для частиц, содержащих 6.04 % (по данным ТГ/ДСК/МС анализа) тиакаликсарена.

**Частицы SiO<sub>2</sub> 303, модифицированные тиакаликс[4]ареном 277 (1,3-альтернат).** 0.330 г нанодисперсного порошка SiO<sub>2</sub> диспергировали в 5 мл ледяной уксусной кислоты при ультразвуковой обработке, затем добавляли 0.033 г тиакаликсарена 277. Через 90 мин. ультразвуковой обработки при мощности диспергирования 40 % от максимальной, коллоидную суспензию оставляли на 24 ч для конденсации кремнийорганического производного тиакаликсарена на поверхности наночастиц. Далее коллоидную суспензию промывали диэтиловым эфиром (3×30 мл). Диэтиловый эфир отделяли от частиц центрифугированием. Полученный влажный порошок диспергировали в 5 мл ацетона под действием ультразвуковой обработки. ИК, (v/cm<sup>-1</sup>): 461, 815, 1072 (Si-O-Si), 1637 (амид I NH), 3422 (NH). Элементный анализ. Найдено (%): C, 4.05; H, 0.43; N, 0.13; S, 0.57, для частиц, содержащих 5.93 % (по данным ТГ/ДСК/МС анализа) тиакаликсарена.

**Поликонденсация макроцикла 291 (конус).** В круглодонной колбе, снабжённой магнитной мешалкой и обратным холодильником, смесь 0.15 г (0.94

ммоль) макроцикла и 15 мл уксусной кислоты кипятили в течение 24 часов с обратным холодильником. Затем реакционную смесь центрифугировали и промывали три раза порциями этанола по 30 мл, редиспергируя под действием ультразвука, затем сушили в вакууме. Получен белый порошок. Для записи спектра ЯМР  $^1\text{H}$  продукт поликонденсации **303** диспергировали в  $\text{CDCl}_3$  под действием ультразвука. Выход 0.08 г (53%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.72-0.95 (м, 8H,  $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$ ), 1.10 (с, 18H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.25 (с, 18H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.32 (м, 8H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 1.81 (уш. м, 8H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.33-3.38 (уш. м, 2H  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 3.55 (м, 4H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 3.65 (м, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 4.22 (с), 4.30 (с), 4.74 (с), 4.86 (м), 4.70 (уш.с), 4.92 (уш.с, 3H,  $-\text{SiOH}-$ ), 7.37 (м, 4H,  $-\text{Ar-H}$ ), 7.53 (м, 2H,  $-\text{Ar-H}$ ), 7.70 (м, 2H,  $-\text{Ar-H}$ ), 8.05 (уш.с, 4H,  $-\text{CONH}-$ ). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3425 (NH), 1632 (Амид I), 1102 (Si-O-Si), 803 (Si-O-Si), 478 (Si-O-Si). Элементный анализ. Найдено (%): C, 54.69; H, 6.15; N, 14.18; S, 9.40; Si, 7.79.  $\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_4\text{Si}_4$  (структурная формула, соответствующая полной конденсации). Вычислено (%): C, 54.52; H, 6.10; N, 16.94; S, 9.70; Si, 8.50.

**Поликонденсация макроцикла 292 (частичный конус).** В круглодонную колбу поместили 0.1 г (0.63 ммоль) макроцикла и залили 10 мл уксусной кислоты. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов до формирования белого коллоидного раствора. Реакционную смесь центрифугировали и промывали три раза порциями этанола по 30 мл, редиспергируя под действием ультразвука, затем сушили в вакууме. Для записи спектра ЯМР  $^1\text{H}$  продукт поликонденсации **304** диспергировали в  $\text{CDCl}_3$  под действием ультразвука. Выход 0.083 г (85%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.72 (м, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.83 (м), 0.86 (м), 0.88 (с), 0.90 (м), 0.95 (м) (15H,  $-\text{CH}_2\text{Si}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.11 (м, 8H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 1.26 (с, 36H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.86 (с, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.22 (с, 27H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.5-1.75 (уш.с., 8H,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 2.03 (м, 2H,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 2.33, (м, 4H,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 2.55 (м, 2H,  $-\text{NHCH}_2-$ ), 3.66 (м, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 3.73 (м, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 4.23 (м, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 4.31 (м, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 5.36 (м, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 7.00 (с, 1H,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ ), 7.38 (м, 1H,  $-\text{Ar-H}$ ), 7.47 (м, 1H,  $-\text{Ar-H}$ ), 7.52 (м, 2H,  $-\text{Ar-H}$ ), 7.63 (м, 1H,  $-\text{Ar-H}$ ), 7.71 (м, 2H,  $-\text{Ar-H}$ ), 8.07 (м, 1H,  $-\text{Ar-H}$ ), 9.69 (уш.с, 4H,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3426 (NH), 1631 (Амид I), 1104 (Si-O-Si), 795 (Si-O-Si), 475 (Si-O-Si). Элементный анализ. Найдено (%): C, 54.27; H, 6.12; N, 3.72; S, 5.96; Si, 8.44.  $\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_4\text{Si}_4$  (структурная формула, соответствующая полной конденсации). Рассчитано (%): C, 54.52; H, 6.10; N, 16.94; S, 9.70; Si, 8.50.

**Поликонденсация макроцикла 293 (1,3-альтернат).** В круглодонной колбе смесь 0.1 г (0.63 ммоль) макроцикла и 10 мл уксусной кислоты для полного его растворения обработали ультразвуком в течение часа, оставили смесь при комнатной температуре на 72 часа. Реакционную смесь центрифугировали и промывали три раза порциями этанола по 30 мл, редиспергируя под действием ультразвука, затем сушили при пониженном давлении. Получили белый порошок частиц **305**. Выход 0.085 г (85%). ИК-спектр (KBr,  $\nu/\text{см}^{-1}$ ): 3425 (NH), 1637 (Амид I), 1108 (Si-O-Si), 801 (Si-O-Si), 474 (Si-O-Si). Элементный анализ. Найдено (%): C, 46.44; H, 5.33; N, 3.44; S, 6.81; Si, 7.79.  $\text{C}_{60}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{14}\text{S}_4\text{Si}_4$  (структурная формула, соответствующая полной конденсации). Рассчитано (%): C, 54.52; H, 6.10; N, 16.94; S, 9.70; Si, 8.50.

#### **Получение дисперсий $\text{SiO}_2$ в ПДМС.**

Для приготовления композитного материала ПДМС/**300** смешивали модифицированный  $\text{SiO}_2$  **300** с соответствующей навеской линейного полидиметилсилоксана в ацетоне при ультразвуковой обработке, до полного испарения ацетона и дегидратации ПДМС (90 мин). Затем образец сушили при комнатной температуре в течение 24 часов.

#### **Адсорбция нитропроизводных анилина и фенола.**

0.005 г образца (**300-303**) перемешивали с 5 мл адсорбата ( $c=5 \times 10^{-5}$  М в воде) в течение 24 ч при комнатной температуре, затем водный раствор над слоем сорбента отфильтровывали через нейлоновый фильтр (0.45 мкм). Остаточную концентрацию растворенного вещества в фильтрате измеряли с использованием УФ спектрометра (используя максимум поглощения при определенной для каждого ароматического вещества длине волны: 2,4,6-ТНФ = 355 нм, 2-НА = 282 нм, 3-НА = 280 нм, 4-НА = 271 нм, 2,4-ДНФ = 358 нм и 2,4-ДНА = 413 нм).

Время выхода на полную насыщенность сорбента было определено исследованием кинетики сорбции путем перемешивания на магнитной мешалке систем «сорбат-сорбент» при температуре  $25 \pm 2$  °С. Образцы растворов после сорбции отбирались в разные промежутки времени (30 мин, 40 мин, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 24 часа, 48 часов, 72 часа), фильтровались через фильтр с размером пор 0.45 мкм. Для данных водных растворов были записаны электронные спектры поглощения и найдено, что по истечении 24 часов оптическая плотность раствора аналита не изменяется, и это соответствует максимальному насыщению сорбента.

Эффективность извлечения адсорбата из раствора, R (%), была рассчитана с использованием следующего уравнения:  $R=(c_0-c_a) \cdot 100\%/c_0$ , а т.к. согласно закону

Бугера-Ламберта-Бера  $A \sim c$ , то можно записать:  $R=(A_0-A_a) \cdot 100\%/A_0$ , где  $c_0$  и  $c_a$  (мг/л) – начальная и остаточная концентрация адсорбата соответственно,  $A_0$  и  $A_a$  – оптическая плотность раствора до и после сорбции сорбата соответственно. Каждый эксперимент по адсорбции проводили три раза, и экспериментальные результаты являются средними значениями.

#### **Общая методика синтеза ТЛН.**

Монозамещенный пиллар[5]арен 3 мг растворяли в 1 мл ТГФ и после пятиминутного перемешивания добавляли 10 мл сверхчистой деионизированной воды. Далее в течение 15 минут диспергировали суспензию ультразвуком, после чего упаривали ТГФ при пониженном давлении и 40 °С. Концентрация полученных частиц составила 3 мг/мл.

#### **Общая методика синтеза ТЛН, нагруженных флуоресцентными маркерами.**

Монозамещенный пиллар[5]арен (0.00034 моль) и краситель (флуоресцеин, родамин В, родамин 6G) (0.00034 моль) растворяли в 1 мл ТГФ и после пятиминутного перемешивания добавляли 10 мл сверхчистой деионизированной воды. Далее в течение 15 минут диспергировали суспензию ультразвуком, после чего упаривали ТГФ при пониженном давлении и 40 °С. Концентрация полученных частиц составила 3 мг/мл.

#### **Взаимодействие олигоаминов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с ДНК-ТТ.**

Концентрацию раствора ДНК-ТТ определяли с использованием молярного коэффициента поглощения  $\epsilon_{260} = 6600 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ . Чистоту ДНК проверяли путем определения отношения поглощения  $A_{260} / A_{280}$ , которое составило более 1.8, что указывает на то, что ДНК была достаточно свободной от белка. Растворы готовили с использованием водного буфера (10 mM Трис-НСl, 10 mM NaCl, pH = 7.4 или 10 mM фосфатный буфер, 10 mM NaCl, pH=5.0). Спектры соединения, ДНК-ТТ и их смеси измеряли в диапазоне длин волн 190–400 нм.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предложена синтетическая стратегия, позволяющая получать катионные и анионные полифункциональные соединения в одну стадию либо за счет последовательной функционализации в несколько стадий, реализуемая на трех платформах: макроциклических производных фенола и гидрохинона – (тия)каликс[4]аренах и пиллар[5]аренах, и нанодисперсном порошке SiO<sub>2</sub>.
2. Установлено влияние природы макроцикла, длины метиленового линкера в сультоне, природы основания и катиона щелочного металла на стереоселективную функционализацию нижнего обода каликс[4]арена, *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена 1,3-пропан- и 1,4-бутансульфонами, позволяющее регулировать стереохимический результат реакции (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*). Взаимодействие сультонов с каликс[4]ареном и *n*-трет-бутилкаликс[4]ареном в присутствии NaNH приводит к образованию тетразамещенных макроциклов в стереоизомерной форме *конус*, а в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – к соединениям в стереоизомерных формах *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Впервые выявлено, что для *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена при взаимодействии с изученными сульфонами, независимо от природы основания (NaNH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), характерно образование продукта исключительно в стереоизомерной форме *конус*.
3. На основе аминолиза сложноэфирных групп изученных макроциклов разветвленным (трис(2-аминоэтил)амином) и линейными олигоаминами (этилендиамином, бис(3-аминопропил)амином, тетраэтиленпентамином и пентаэтиленгексамином) впервые разработан метод синтеза тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, функционализированных первичными, вторичными и третичными аминогруппами, основанный на гомогенных условиях протекания реакции в смеси толуол-метанол. Показано, что применение разветвленного полиамина для трех стереоизомерных форм тиакаликс[4]арена приводит в случае *конуса* и *частичного конуса* к образованию дополнительных циклов в структуре продуктов, а в случае *1,3-альтерната* - к целевому макроциклу с восьмью терминальными первичными аминогруппами. Обнаружено, что аминолиз сложноэфирных групп *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена изученными линейными олигоаминами протекает с практически количественными выходами при использовании этилендиамина, бис(3-аминопропил)амина.
4. Установлены особенности реакционной способности производных (тия)каликс[4]аренов и пиллар[5]аренов. Обнаружено, что конформационная подвижность гидрохиноновых фрагментов в пиллар[5]арене вследствие отсутствия циклической водородной связи, которая присутствует в тиакаликс[4]аренах, не

позволила выделить продукты одностадийного алкилирования сульфонами в чистом виде. Выявлено, что увеличение числа реакционных центров в макроцикле, в целом, приводит к понижению реакционной способности (увеличение времени реакции и уменьшение выхода целевого продукта) при переходе от (тиа)каликс[4]аренов к пиллар[5]аренам в реакциях аминолитизации.

5. Впервые осуществлен целенаправленный синтез органо-неорганических материалов на основе диоксида кремния и трех стереоизомерных форм производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена: поверхностной модификацией наночастиц SiO<sub>2</sub> (пошаговый и блочный синтезы) и поликонденсацией макроциклических триалкоксисилильных производных с образованием силсесквиоксидов RSiO<sub>1.5</sub>. Разработанные методики синтеза и функционализации поверхности диоксида кремния позволили создать нанонаполнители для полимеров и адсорбенты для извлечения из водных растворов ароматических нитропроизводных.

6. Разработан метод синтеза коллоидных силсесквиоксидов SiO<sub>1.5</sub> на основе трёх стереоизомерных форм *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, функционализированных кремнийорганическими группами по нижнему ободу. Обнаружено, что поликонденсация в активной среде (уксусная кислота выступает как растворитель и катализатор реакции) производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободу четыре этоксисилильные группы, протекает значительно медленнее по сравнению с поликонденсацией макроциклов с метоксисилильными фрагментами. Установлено влияние стереоизомерной формы на морфологию образующихся ассоциатов: в случае макроцикла в конфигурации *конус* происходит образование наноразмерных частиц, а в случае соединений в конфигурации *частичный конус* и *1,3-альтернат* образуются полимерные гели.

7. Предложены и реализованы два синтетических подхода к поверхностной модификации наночастиц диоксида кремния производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена - пошаговый и блочный. Пошаговый метод заключается в предварительной модификации частиц SiO<sub>2</sub> низкомолекулярными реагентами с последующим взаимодействием с производными тиаккаликс[4]арена, блочный основан на реакции кремнийорганических производных макроцикла с силанольными группами наночастиц в условиях активной среды. Обнаружено, что применение пошагового синтеза в большинстве случаев приводит к укрупнению частиц на каждой стадии процесса и позволяет получать целевой продукт с невысокими выходами. Установлено влияние стереоизомерной формы макроциклических производных на размеры полученных на их основе модифицированных частиц SiO<sub>2</sub>, которое заключается в увеличении размеров частиц в ряду *конус* – *частичный конус* – *1,3-альтернат*.

8. Выявлена способность пиллар[5]аренов, содержащих амидные фрагменты, образовывать комплексы с различными субстратами (катионами, анионами, органическими молекулами) посредством одновременно макроциклической полости и «псевдополости», образованной заместителями на обоих ободах макроцикла. Показано, что с увеличением количества амидных фрагментов в заместителе увеличивается прочность комплекса: так, введение в структуру макроцикла остатков глицилглицина позволило увеличить константы ассоциации с  $\text{Li}^+$  на два порядка по сравнению с макроциклами, содержащими в заместителе один амидный фрагмент. Обнаружено, что с увеличением кислотности N-H протонов амидной группы в деказамещенных пиллар[5]аренах возрастает прочность комплекса: введение *N*-ароматического (анилидного) заместителя привело к увеличению константы связывания на один порядок по сравнению с макроциклами, содержащими *N*-алифатический заместитель при связывании дигидрофосфат-аниона.

9. Выявлены особенности супрамолекулярной самосборки монозамещенных производных пиллар[5]арена, содержащих фрагменты линейных олигоаминов (бис(3-аминоэтил)амин, бис(3-аминопропил)амин и *N*-(2-(2-аминоморфолин)пропил)амин) и аминспирта (*N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамина) в различные типы ассоциатов в зависимости от используемого растворителя. Методами ДСР и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии установлено, что в  $\text{CHCl}_3$  и ДМСО образуется два типа ассоциата: супрамолекулярные полимеры и комплексы самовключения, причем с удлинением заместителя преобладают супрамолекулярные полимеры, как в случае с макроциклом, содержащим фрагмент бис(3-аминопропил)амин. В случае монозамещенных пиллар[5]аренов, содержащих фрагменты бис(3-аминоэтил)амин и *N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамина, в  $\text{CHCl}_3$  и ДМСО образуются комплексы самовключения, при этом в данных растворителях заместитель пиллар[5]арена, содержащий фрагмент *N*-(2-(2-аминоморфолин)пропил)амин, находится вне полости макроцикла в свободной форме. Все изученные макроциклы образуют стабильный в воде тип ассоциатов – твердые липидные наночастицы, синтезированные из системы ТГФ/вода.

10. Предложены методики формирования наноструктурированных интерполиэлектролитных ассоциатов путем комбинирования макроциклических платформ (производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена) и наночастиц диоксида кремния, содержащих анионные (сульфо-, карбоксилатные, фосфониевые) и катионные (аммониевые и гуанидиниевые) фрагменты, основанные на смешении поликатионных и полианионных платформ при соотношениях,

близких к стехиометрическим. Получена серия интерполиэлектролитных ассоциатов, а также проведена выборка на основе заряда поверхности ассоциата для взаимодействия с биомакромолекулами. Обнаружено, что для изменения селективности интерполиэлектролитного ассоциата по отношению к биополимерам (ДНК или белки) достаточной является смена стереоизомерной формы макроцикла без изменения природы функциональных групп: положительно заряженные ассоциаты на основе аммониевых (*конус*) и сульфопроизводных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена (*конус*) оказались способны к «упаковыванию» высокомолекулярной ДНК-ТТ до нанометровых размеров (105 нм), в то время как ассоциат (*1,3-альтернат*+*конус*) с отрицательно заряженной поверхностью распознает модельные белки (бычий сывороточный альбумин и лизоцим).

\*\*\*

Полученные в рамках данной диссертационной работы результаты, сформулированные на их основе выводы и положения, выносимые на защиту, являются **новым крупным научным достижением в органической химии макроциклических соединений**, которое заключается в создании комплексного подхода к синтезу полифункциональных частиц, базирующегося на особенностях химического поведения макроциклических производных фенола и гидрохинона ((*тиа*)каликс[4]арена и *пиллар*[5]арена), и конструировании на их платформе новых супрамолекулярных и наноразмерных систем методами ковалентной и нековалентной сборки. Предложенная синтетическая стратегия, включающая два подхода (одностадийный синтез и последовательная функционализация в несколько стадий), позволяющая получать катионные и анионные полифункциональные соединения, была успешно реализована на трех принципиально отличающихся платформах: макроциклических производных фенола и гидрохинона – (*тиа*)каликс[4]аренах и *пиллар*[5]аренах, и нанодисперсном порошке SiO<sub>2</sub>. Продемонстрировано многообразие применения полученных макроциклических производных и гибридных органо-неорганических частиц оксидов кремния (диоксида кремния SiO<sub>2</sub> и силсесквиоксанов SiO<sub>1.5</sub>) с поверхностью, модифицированной макроциклическими фрагментами в качестве наноразмерных систем в биомедицинских приложениях, нанонаполнителей для полимеров и адсорбентов.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ**

ESI - электроспрей или ионизация распылением в электрическом поле (electrospray ionization)

LUDOX – коммерческое название суспензии частиц диоксида кремния фирмы DuPont

NOESY – Спектроскопия с использованием ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)

HSQC - гетероядерная корреляционная ЯМР спектроскопия;

МАЛДИ – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с время пролетным масс-анализатором

PDI - индекс полидисперсности (polydispersity index)

АПТМС - 3-(триметоксисилил)пропан-1-амин

АПТЭС - 3-(триэтоксисилил)пропан-1-амин

ТЭОС – тетраэтоксисилан

АСМ – атомно-силовая микроскопия

ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия

ДТГ - дифференциальная термогравиметрия

ТГ – термогравиметрия

ТГ/ДСК - метод совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии

ТГФ – тетрагидрофуран

ЯЭО – ядерный эффект Оверхаузера

$\text{SOCl}_2$  – тионилхлорид;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ДМФА – N,N-диметилформамид;

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота;

ДСР - метод динамического светорассеяния;

КД – круговой дихроизм;

ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия;

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография

ИПЭ ассоциат – интерполиэлектролитный ассоциат

ТЭПА - тетраэтиленпентамин

ПЭГА – пентаэтиленгексамина

TREN - трис(2-аминоэтил)амин

HCCA -  $\alpha$ -циано-4-гидроксикоричная кислота,

DHB - 2,5-дигидроксибензойная кислота,

pNa - *n*-нитроанилин,

DCTB - *транс*-2-[3-(4-*трет*-бутилфенил)-2-метил-2-пропенилиден]малонитрил,

PA - пиколиновая

SA - синаповая кислоты

HELW – лизоцим из белка куриных яиц

TFA – трифторуксусная кислота

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Steed, J. W. *Supramolecular chemistry*. / J. W. Steed, J. L. Atwood // John Wiley & Sons. – 2022. – 1216 P.
2. Khan, S. B. *Supramolecular chemistry: Host–guest molecular complexes* / S. B. Khan, S.-L. Lee // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – №. 13. – P. 3995.
3. Gao, L. *Combating antibiotic resistance: Current strategies for the discovery of novel antibacterial materials based on macrocycle supramolecular chemistry* / L. Gao, H. Wang, B. Zheng, F. Huang // *Giant*. – 2021. – V. 7. – P. 100066.
4. Qin, B. *Supramolecular polymer chemistry: From structural control to functional assembly* / B. Qin, Z. Yin, X. Tang, S. Zhang, Y. Wu, J.-F. Xu, X. Zhang // *Progress in Polymer Science*. – 2020. – V. 100. – P. 101167.
5. Williams, G. T. *Advances in applied supramolecular technologies* / G. T. Williams, C. J. E. Haynes, M. Fares, C. Caltagirone, J. R. Hiscock, P. A. Gale // *Chem. Soc. Rev.* – 2021. – V. 50. – №. 4. – P. 2737-2763.
6. Li, J. *Supramolecular materials based on AIE luminogens (AIEgens): construction and applications* / J. Li, J. Wang, H. Li, N. Song, D. Wang, B. Z. Tang // *Chemical Society Reviews*. – 2020. – V. 49. – P. 1144-1172.
7. Pisula, W. *Pronounced Supramolecular Order in Discotic Donor–Acceptor Mixtures* / W. Pisula, M. Kastler, D. Wasserfallen, J. W. F. Robertson, F. Nolde, C. Kohl, K. Müllen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45 – №. 5. – P. 819-823.
8. Zhang, X. *Vesicular perylene dye nanocapsules as supramolecular fluorescent pH sensor systems* / X. Zhang, S. Rehm, M.M. Safont-Sempere, F. Würthner // *Nature Chemistry*. – 2009. – V. 1. – P. 623-629.
9. Wang, Y. *Photocontrolled reversible supramolecular assemblies of an azobenzene-containing surfactant with alpha-cyclodextrin* / Y. Wang, N. Ma, Z. Wang, X. Zhang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – P. 2823-2826.
10. Zhang, X. *Morphology Control of Fluorescent Nanoaggregates by Co-Self-Assembly of Wedge- and Dumbbell-Shaped Amphiphilic Perylene Bisimides* / X. Zhang, Z. Chen, F. Würthner // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – №. 5. – P. 4886-4887.
11. Balzani, V. *Molecular Machines* / V. Balzani, M. Gómez-López, J. F. Stoddart // *Acc. Chem. Res.* – 1998. – V. 31. – № 7. – P. 405-414.

12. Blanco, M.-J. Rotaxanes as new architectures for photoinduced electron transfer and molecular motions / M.-J. Blanco, M. C. Jimenez, J.-C. Chambron, V. Heitz, M. Linke, J.-P. Sauvage // *Chem. Soc. Rev.* – 1999. – V. 28. – № 5. – P. 293-305.
13. Liu, Y. A Proton-Triggered ON–OFF–ON Fluorescent Chemosensor for Mg(II) via Twisted Intramolecular Charge Transfer / Y. Liu, M. Han, H.-Y. Zhang, L.-X. Yang, W. Jiang // *Org. Lett.* – 2008 – V. 10. – № 13. – P. 2873-2876.
14. Suresh, M. First demonstration of two-step FRET in a synthetic supramolecular assembly / M. Suresh, A. K. Mandal, E. Suresh, A. Das // *Chem. Sci.* – 2013. – V. 4. – P. 2380-2386.
15. Xu, H. Reversible Chemistry of CO<sub>2</sub> in the Preparation of Fluorescent Supramolecular Polymers / H. Xu, D. M. Rudkevich // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – № 25. – P. 8609-8617.
16. Gutsche, C.D. (1998) Calixarenes Revisited. In Stoddart, F.J., Ed., *Monographs in Supramolecular Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, London, 79-114.
17. Patel, N. A Review: A Novel Approach of Sulfur-Bearing Macro-Cyclic Compound and Its Sensing Application / N. Patel, K. Bhatt, K. Modi // *Tailored Functional Materials.* – 2022. – P. 117-130.
18. Vicens, J. Calixarenes: a versatile class of macrocyclic compounds / J. Vicens, V. Böhmer // *Springer Science & Business Media* – 2012. – 264 P.
19. Gutsche, C.D. Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from p-tert-butylphenol / C.D. Gutsche, B. Dhawan, K.H. No, R. Muthukrishnan // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – V. 103. – № 13. – P.3782–3792.
20. Gutsche, C.D. Calixarenes. 19. Syntheses procedures for p-tert-butylcalix[4]arene / C.D. Gutsche, M. Iqbal, D. Stewart // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – № 5. – P. 742–745.
21. Kumagai, H. Facile synthesis of p-tert-butylthiacalix[4]arene by the reaction of p-tert-butylphenol with elemental sulfur in the presence of a base / H. Kumagai, M. Hasegawa, S. Miyanari, Y. Sugawa, Y. Sato, T. Hori, S. Ueda, H. Kamiyama, S. Miyano // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – №. 22. – P. 3971-3972.
22. T. Sone, Y. Ohba, K. Moriya and H. Kumada, *Abstract Book of Workshop on Calixarenes and Related Compounds*, Fukuoka, Japan, 1993, PS/B-36.

23. Iki, N. Can Thiacalixarene Surpass Calixarene? / N. Iki, S. Miyano // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2001. – V. 41. – P. 99–105.
24. Akdas, H. Thiacalixarenes: synthesis and structural analysis of thiacalix[4]arene and of p-tert-butylthiacalix [4] arene / H. Akdas, L. Bringel, E. Graf, M. W. Hosseini, G. Mislin, J. Pansanel, A. D. Cian, J. Fischer // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39(16). – P. 2311-2314.
25. Ikeda, A. Novel cavity design using calix[n]arene skeletons: toward molecular recognition and metal binding / A. Ikeda, S. Shinkai // *Chemical reviews.* – 1997. – V. 97. – №. 5. – P. 1713-1734.
26. Peters, M. S. Interactions of calix [n] arenes with nucleic acids / M. S. Peters, M. Li, T. Schrader // *Nat. Prod. Commun.* – 2012. – V. 7. – №. 3. – P. 409-417.
27. Crowley, P. B. Protein–Calixarene Complexation: From Recognition to Assembly / P. B. Crowley // *Accounts of Chemical Research.* – 2022. – V. 55. – №. 15. – P. 2019-2032.
28. Tian, H. W. Assembling features of calixarene-based amphiphiles and supra-amphiphiles / H. W. Tian, Y. C. Liu, D. S. Guo // *Materials Chemistry Frontiers.* – 2020. – V. 4. – №. 1. – P. 46-98.
29. Yang, X. X. Monocarboxylate-driven structural growth in Calix[n]arene-polyoxotitanate hybrid systems: utility in hydrogen production from water / X. X. Yang, W. D. Yu X. Y. Yi, L. J. Li, C. Liu // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – №. 90. – P. 14035-14038.
30. Gragg, P. Pillar[5]arenes: fascinating cyclophanes with a bright future / P. Gragg, K. Sharma // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – P. 597-607.
31. Ogoshi, T. para-Bridged symmetrical pillar[5]arenes: their Lewis acid catalyzed synthesis and host-guest property / T. Ogoshi, S. Kanai, S. Fujinami, T. Yamagasi, Y. Nakamoto // *J. Am. Soc.* – 2008. – V. 130. – P. 5022-5023.
32. Ogoshi, T. Pillar-haped Macrocyclic Hosts Pillar[n]arenes: New Key Players for Supramolecular Chemistry / T. Ogoshi, T. Yamagishi, Y. Nakamoto // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – P. 7937-8002.
33. Wu, J. R. Pillararene-inspired macrocycles: From extended pillar[n]arenes to geminiarenes / J. R. Wu, G. Wu, Y. W. Yang // *Accounts of Chemical Research.* – 2022. – V. 55. – №. 21. – P. 3191-3204.

34. Lou, X. Y. Pillar[n]arene-Based Supramolecular Switches in Solution and on Surfaces / X. Y. Lou, Y. W. Yang // *Adv. Mat.* – 2020. – V. 32. – №. 43. – P. 2003263.
35. Cao, S. Pillararene-based self-assemblies for electrochemical biosensors / S. Cao, L. Zhou, C. Liu, H. Zhang, Y. Zhao, Y. Zhao // *Biosens. Bioelectron.* – 2021. – V. 181. – P. 113164.
36. Yang, W. Mono-functionalized pillar[n]arenes: Syntheses, host–guest properties and applications / W. Yang, W. Zhang, J. Chen, J. Zhou // *Chinese Chem. Lett.* – 2023. – P. 108740.
37. Ogoshi, T. Supramolecular assemblies and polymer recognition based on polygonal and pillar-shaped macrocycles “pillar[n]arenes” / T. Ogoshi // *Polym. J.* – 2023. – V. 55. – №. 12. – P. 1247-1260.
38. Bhaumik, S. K. Cucurbituril based luminescent materials in aqueous media and solid state / S. K. Bhaumik, R. Biswas, S. Banerjee // *Chem. Asian J.* – 2021. – V. 16. – №. 16. – P. 2195-2210.
39. Peng, S. Strapped calix[4]pyrroles: from syntheses to applications / S. Peng, Q. He, G. I. Vargas-Zúñiga, L. Qin, I. Hwang, S. K. Kim, N. J. Heo, C.-H. Lee, R. Dutta, J. L. Sessler // *Chem. Soc. Rev.* – 2020. – V. 49. – №. 3. – P. 865-907.
40. Bardelang, D. Cucurbit[n]urils (n = 5–8): a comprehensive solid state study / D. Bardelang, K. A. Udachin, D. M. Leek, J. C. Margeson, G. Chan, C. I. Ratcliffe, J. A. Ripmeester // *Cryst. growth des.* – 2011. – V. 11. – №. 12. – P. 5598-5614.
41. Lorraine, E. D. Detection of clinically important cations by a pillar[5]arene-modified electrochemical sensor / E. D. Lorraine, B. A. Patel, F.-M. Aidan, R. R. Kothur, P. J. Cragg // *Chem. Sensors.* – 2013. – V. 3. – P. 1-4.
42. Ogoshi, T. Effect of an Intramolecular Hydrogen Bond Belt and Complexation with the Guest on the Rotation Behavior of Phenolic Units in Pillar[5]arenes / T. Ogoshi, K. Kitajima, T. Aoki, T. Yamagishi, Y. Nakamoto // *J. Phys. Chem. Lett.* – 2010. – V. 1. – №. 5. – P. 817-821.
43. Xue, M. Pillararenes, A New Class of Macrocycles for Supramolecular Chemistry / M. Xue, Y. Yang, X. Chi, Z. Zhang, F. Huang // *Acc. Chem. res.* – 2012. – V. 45. – №. 8. – P. 1294-1308.

44. Ogoshi, T. Pillar[5]- and pillar[6]arene-based supramolecular assemblies built by using their cavity-size-dependent host–guest interactions / T. Ogoshi, T. Yamagasi // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – P. 4776-4787.
45. Yang, K. Recent advances in the development of rotaxanes and pseudorotaxanes based on pillar[n]arenes: from construction to application / K. Yang, S. Chao, F. Zhang, Y. Pei, Z. Pei // *Chem. Commun.* – 2019. – V. 55. – №. 88. – P. 13198-13210.
46. Kato, K. Noncovalently bound and mechanically interlocked systems using pillar[n]arenes / K. Kato, S. Fa, S. Ohtani, T. H. Shi, A. M. Brouwer, T. Ogoshi, // *Chem. Soc. Rev.* – 2022. – V. 51. – №. 9. – P. 3648-3687.
47. Xiao, T. Supramolecular polymers fabricated by orthogonal self-assembly based on multiple hydrogen bonding and macrocyclic host–guest interactions / T. Xiao, L. Zhou, X. Q. Sun, F. Huang, C. Lin, L. Wang // *Chinese Chem. Lett.* – 2020. – V. 31. – №. 1. – P. 1-9.
48. Padnya, P. The Role of Calix[n]arenes and Pillar[n]arenes in the Design of Silver Nanoparticles: Self-Assembly and Application / P. Padnya, V. Gorbachuk, I. Stoikov // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21. – №. 4. – P. 1425.
49. Liu, Z. Pillar[n]arene–calix[m]arene hybrid macrocyclic structures / Z. Liu, B. Li, L. Song, H. Zhang, // *RSC advances.* – 2022. – V. 12. – №. 43. – P. 28185-28195.
50. Duan, Q. Recent advances in macrocyclic arenes-based fluorescent indicator displacement assays / Q. Duan, F. Wang, K. Lu // *Front. Chem.* – 2022. – V. 10. – P. 973313.
51. Español, E. S. Calixarenes: Generalities and Their Role in Improving the Solubility, Biocompatibility, Stability, Bioavailability, Detection, and Transport of Biomolecules / E. S. Español, M. M. Villamil // *Biomolecules.* – 2019. – V. 9 – №. 3. – P. 90.
52. Da Silva, E. Anti-thrombotic activity of water-soluble calix[n]arenes. / E. Da Silva, D. Ficheux, A. W. Coleman // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2005. – V. 52. – P. 201-206.
53. Mazzone, G. Anion– $\pi$  weak interactions in a heteroaromatic calixarene receptor. A theoretical investigation. / G. Mazzone, M. E. Alberto, P. Fortuna, R. Nino, M. Toscano // *Inorg. Chim. Acta.* – 2018. – V. 470. – P. 379-384.

54. Schadel, U. Synthesis of upper rim calix[4]arene divalent glycoclusters via amide bond conjugation / U. Schadel, F. Sansone, A. Casnati, R. Ungaro // *Tetrahedron*. – 2005. – V. 61. – P. 1149-1154.
55. Kazakova, E. K. The complexation properties of the water-soluble tetrasulfonatomethylcalix[4]resorcinarene toward  $\alpha$ -aminoacids. / E. K. Kazakova, A. U. Ziganshina, L. A. Muslinkina, J. E. Morozova, N. A. Makarova, A. R. Mustafina, W. D. Habicher // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2002. – V. 43. – P. 65-69.
56. Arduini, A. p-tert-Butyl-calix[4]arene tetracarboxylic acid. A water-soluble calixarene in a cone structure / A. Arduini, A. Pochini, S. Reverberi, R. Ungaro // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1984. – V. 15. – P. 981-982.
57. Iwamoto, K. Synthesis and ion selectivity of all conformational isomers of tetrakis[(ethoxycarbonyl)methoxy]calix[4]arene / K. Iwamoto, S. Shinkai // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57– №. 26. – P. 7066-7073.
58. Iki, N. Selective synthesis of three conformational isomers of tetrakis[(ethoxycarbonyl)methoxy]thiacalix[4]arene and their complexation properties towards alkali metal ions / N. Iki, F. Narumi, T. Fujimoto, N. Morohashi, S. Miyano. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1998. – P. 2745-2750.
59. Shinkai, S. Synthesis and ion selectivity of all conformational isomers of tetrakis[(ethoxycarbonyl)methoxy]calix[4]arene / S. Shinkai, K. Iwamoto. // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – P. 7066-7073.
60. Bernardino, R. J. Complexation of calix[4]arene with alkali metal cations: Conformational binding selectivity and cation- $\pi$  driven inclusion / R. J. Bernardino, B. J. Costa Cabral // *Supramolecular Chemistry*. – 2002. – V. 14. – №. 1. – P. 57-66.
61. Iki, N. Novel molecular receptors based on a thiacalix[4]arene platform. Preparations of the di- and tetracarboxylic acid derivatives and their binding properties towards transition metal ions / N. Iki, N. Morohashi, F. Narumi, T. Fujimoto, T. Suzuki, S. Miyano // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – P. 7337-7341.
62. Lhotak, P. Synthesis and  $^1\text{H}$  NMR complexation study of thiacalix[4]arene tetraacetates / P. Lhotak, V. Stastny, P. Zlatuskova, I. Stibor, V. Michlova, M. Tkadlecova, J. Havlíček, J. Sykora // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2000. – V. 65. – P. 757-771.

63. Perez-Casas, C. Hard-soft receptors tetrakis[(N,N-diethylaminocarbonyl)methoxy]thiacalix[4]arene derivatives with cone and 1,3-alternate conformation / C. Perez-Casas, T. Yamato // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2005. – V. 53. – P. 1-8.
64. Lamartine, R. Synthesis, X-ray crystal structure and complexation properties towards metal ions of new thiacalix[4]arenes / R. Lamartine, C. Bavoux, F. Vocanson, A. Martin, G. Senlis, M. Perrin // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – P. 1021-1024.
65. Ye, Z. Synthesis and properties of new thiacalixarene derivatives with palladium ion / Z. Ye, Z. Pan, W. He, X. Shi, L. Zhu // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2001. – V. 40. – P. 89-93.
66. Gafiullina, L. New host molecules based on the thiacalix[4]arene platform for cation recognition / L. Gafiullina, I. Vershinina, I. Stoikov, I. Antipin, A. Konovalov // *J. Struct. Chem.* – 2005. – V. 46. – P. 22-27.
67. Iki, N. A New Chiral Stationary Phase for Gas Chromatography by Use of a Chiral Thiacalix[4]arene Derivative. / N. Iki, Narumi F., Suzuki T., Sugawara A., Miyano S. // *Chemistry Letters* 1998. - P. 1065-1066.
68. Miyano, S. Novel molecular receptors based on a thiacalix[4]arene platform. Preparation of di-and tetracarboxylic acid derivatives and their binding properties towards transition metal ions / N. Iki, N. Morohashi, F. Narumi, T. Fujimoto, T. Suzuki, S. Miyano // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – P. 7337-7341.
69. Stoikov, I. I. Array of fluorescent chemosensors for molecular recognition of halide anions on the basis of the stereoisomers of thiacalix[4]arene tetranaphthylamides / I. I. Stoikov, V. A. Smolentsev, I. S. Antipin, W. D. Habicher, M. Gruner, A. I. Konovalov // *Mend. Comm.* – 2006. – V.16. – №. 6. – P. 294-297.
70. Ogoshi, T. Synthesis, conformational and host–guest properties of water-soluble pillar[5]arene / T. Ogoshi, M. Hashizume, T. A. Yamagishi, Y. Nakamoto // *Chem. Commun.* – 2010. – V. 46. – № 21. – P. 3708-3710.
71. Li, C. Complexation of 1,4-bis(pyridinium)butanes by negatively charged carboxylatopillar[5]arene. / C. Li, X. Shu, J. Li, S. Chen, K. Han, M. Xu, B. Hu, Y. Yu, X. Jia // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 8458-8465.
72. Li, C. Molecular selective binding of basic amino acids by a water-soluble pillar[5]arene / C. Li, J. Ma, L. Zhao, Y. Zhang, Y. Yu, X. Shu, J. Li, X. Jia // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – P. 1924-1926.

73. Valente, A. J. M. The formation of host–guest complexes between surfactants and cyclodextrins / A. J. M. Valente, O. Söderman // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2014. – V. 205. – P. 156-176.
74. Bai, L. Inclusion complexation, encapsulation interaction and inclusion number in cyclodextrin chemistry / L. Bai, X. M. Xu, J. He, S. Z. Pan // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2009. – V. 253. – №. 9-10. – P. 1276-1284.
75. Lagona, J. The cucurbit[n]uril family / J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2005. – V. 44. – №. 31. – P. 4844-4870.
76. De Namor, A. F. D. Thermodynamics of calixarene chemistry / A. F. D. De Namor, R. M. Cleverley, M. L. Zapata-Ormachea // *Chem. Rev.* – 1998. – V. 98. – №. 7. – P. 2495-2525.
77. Böhmer V. Calixarenes, macrocycles with (almost) unlimited possibilities // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1995. – V. 34. – №. 7. – P. 713-745.
78. Shinkai, S. Syntheses and aggregation properties of new water-soluble calixarenes / S. Shinkai, T. Arimura, K. Araki, H. Kawabata, H. Satoh, T. Tsubaki, O. Manabe, J. Sunamoto // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* – 1989 – V. 11. – P. 2039-2045.
79. Shinkai S. Hexasulfonated calix[6]arene derivatives: a new class of catalysts, surfactants, and host molecules / S. Shinkai, S. Mori, H. Koreishi, T. Tsubaki, O. Manabe // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – V. 108 – №. 9. – P. 2409-2416.
80. Shinkai, S. NMR determination of association constants for calixarene complexes. Evidence for the formation of a 1:2 complex with calix[8]arene / S. Shinkai, K. Araki, O. Manabe // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – V. 110. – №. 21– P. 7214-7215.
81. Shinkai, S. Calixarenes as new functionalized host molecules / S. Shinkai // *Pure and Applied Chemistry*. – 1986. – V. 58. – №. 11. – P. 1523-1528.
82. Iki, N. A New Water-Soluble Host Molecule Derived from Thiocalixarene/ N. Iki, T. Fujimoto, S. Miyano // *Chem. Lett.* – 1998. – P. 625-626.
83. Shinkai, S. Selective adsorption of  $UO_2^{2+}$  plus to a polymer resin immobilizing calixarene-based uranophiles / S. Shinkai, H. Kawaguchi, O. Manabe // *J. Polym. Sci., Polym. Lett.* – 1988. – V. 26. – №. 9 – P. 391-396.

84. Shinkai, S. New water-soluble host molecules derived from calix[6]arene / S. Shinkai, S. Mori, T. Tsubaki, T. Sone, O. Manabe // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V. 25. – №. 46. – P. 5315-5318.
85. Tauran, Y. Calix-arene silver nanoparticles interactions with surfactants are charge, size and critical micellar concentration dependent / Y. Tauran, A. Brioude, P. Shahgaldian, A. Cumbo, B. Kim, F. Perret, A. W. Coleman, I. Montasser // *ChemComm.* – 2012. – V. 48. – №. 76. – P. 9483-9485.
86. Guo, D. S. Supramolecular chemistry of p-sulfonatocalix[n]arenes and its biological applications / D. S. Guo, Y. Liu // *Accounts of chemical research.* – 2014. – V. 47. – №. 7. – P. 1925-1934.
87. Noruzi, E. B. Para-sulfonatocalix[n]arene-based biomaterials: Recent progress in pharmaceutical and biological applications / E. B. Noruzi, M. Molaparast, M. Zarei, B. Shaabani, Z. Kariminezhad, B. Ebadi, V. Shafiei-Irannejad, M. Rahimi, J. Pietrasik // *EJMECH.* – 2020. – V. 190. – P. 112121.
88. Takeshita, M. Recent Topics on Functionalization and Recognition Ability of Calixarenes: The 'Third Host Molecule' / M. Takeshita, S. Shinkai // *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* – 1995. – V. 68. – №. 4. – P. 1088-1097.
89. Dong, J. Molecular Recognition Mediated by Hydrogen Bonding in Aqueous Media / J. Dong, A. P. Davis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – №. 15. – P. 8035-8048.
90. Yao, H. Molecular Recognition of Hydrophilic Molecules in Water by Combining the Hydrophobic Effect with Hydrogen Bonding / H. Yao, H. Ke, X. Zhang, S.-J. Pan, M.-S. Li, L.-P. Yang, G. Schreckenbach, W. Jiang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – V. 140. – №. 41. – P. 13466-13477.
91. Li, D. Pattern recognition receptors in health and diseases / D. Li, M. Wu // *Signal Transduction Targeted Ther.* 6. – 2021. – №. 291.
92. Bruice, T. C. Chemical basis for enzyme catalysis / T. C. Bruice, S. J. Benkovic // *Biochemistry.* – 2000. – V. 39. – №. 21. – P. 6267-6274.
93. Zhang, H. Assembling DNA through affinity binding to achieve ultrasensitive protein detection / H. Zhang, F. Li, B. Dever, C. Wang, X.-F. Li, X. C. Le // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – P. 10698-10705.

94. Raposo, C. D. Human Lectins, Their Carbohydrate Affinities and Where to Find Them / C. D. Raposo, A. B. Canelas, M. T. Barros // *Biomolecules*. – 2021. – V. 11 – №. 2. – P. 188.
95. Chao, J. Study on the inclusion interaction of p-sulfonatocalix [n] arenes with norfloxacin. / J. Chao, K. Song, H. Wang, Z. Guo, B. Zhang, T. Zhang // *Physics and Chemistry of Liquids*. – 2017. – V. 55. – №. 5. – P. 579-588.
96. Chao, J. Characterization and enhanced antioxidant activity of the inclusion complexes of baicalin with p-sulfonatocalix[n]arenes / J. Chao, X. Wang, M. Xu, Y. Zuo // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2019. – V. 93. – P. 361-370.
97. Chao, J. Baicalein-p-sulfonatocalix[n]arenes inclusion complexes: characterization, antioxidant ability and stability / J. Chao, M. Xu, X. Wang, Z. Guo // *Polymer Bulletin*. – 2019. – V. 76. – P. 989-1006.
98. Rudzevich, V. Dimeric capsules formed by tetra-CMPO derivatives of (thia)calix[4]arenes / V. Rudzevich, O. Kasyan, A. Drapailo, M. Bolte, D. Schollmeyer, V. Bohmer // *Chem. Asian J.* – 2010. – V. 5. – №. 6. – P. 1347-1355.
99. Liu, Q. Calixarene-Embedded Nanoparticles for Interference-Free Gene-Drug Combination Cancer Therapy / Q. Liu, T.-X. Zhang, Y. Zheng, C. Wang, Z. Kang, Y. Zhao, J. Chai, H.-B. Li, D.-S. Guo, Y. Liu, L. Shi // *Small*. – 2021. – V. 17. – №. 8. – P. 2006223.
100. Xu, L. Calixarene-integrated nano-drug delivery system for tumor-targeted delivery and tracking of anti-cancer drugs in vivo / L. Xu, J. Chai, Y. Wang, X. Zhao, D.-S. Guo, L. Shi, Z. Zhang, Y. Liu // *Nano Res.* – 2022. – V. 15 – P. 7295-7303.
101. Hu, X.-Y. Controllable Construction of Biocompatible Supramolecular Micelles and Vesicles by Water-Soluble Phosphate Pillar[5,6]arenes for Selective Anti-Cancer Drug Delivery / X.-Y. Hu, X. Liu., W. Zhang, S. Qin, C. Yao, Y. Li, D. Cao, L. Peng, L. Wang // *Chem. Mater.* – 2016. – V. 28. – №. 11. – P. 3778-3788.
102. Xue, W. Pillar[n]MaxQ: A New High Affinity Host Family for Sequestration in Water / W. Xue, P. Y. Zavalij, L. Isaacs // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – V. 59. – №. 21. – P. 13313-13319.
103. Arbuzov, A. E. On the Structure of Phosphonic Acid and Its Derivates: Isometization and Transition of Bonds from Trivalent to Pentavalent Phosphorus. *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* 1906, 38, 687

104. McKenna, C. E. The Facile Dealkylation of Phosphonic Acid Dialkyl Esters by Bromotrimethylsilane / C. E. McKenna, M. T. Higa, N. H. Cheung, M. C. McKenna // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – V. 18. – №. 2. – P. 155-158.
105. Chandramouli, N. Iterative design of a helically folded aromatic oligoamide sequence for the selective encapsulation of fructose / N. Chandramouli, Y. Ferrand, G. Lautrette, B. Kauffmann, C. D. Mackereth, M. Laguerre, D. Dubreuil, I. Huc // *Nat. Chem.* – 2015. – V. 7. – P. 334-341.
106. Klein, E. Solvent effects in carbohydrate binding by synthetic receptors: implications for the role of water in natural carbohydrate recognition / E. Klein, Y. Ferrand, N. P. Barwell, A. P. Davis // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – №. 14. – P. 2693-2696.
107. Davis, A. P. Editorial: Supramolecular chemistry in water / A. P. Davis, S. Kubik, A. D. Cort // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – P. 2499-2500.
108. Anslyn, E. V. *Modern Physical Organic Chemistry* / E. V. Anslyn, D. A. Dougherty // University Science Books: Sausalito, CA. – 2006. – 1104 pp.
109. Weber, P. C. Structural origins of high-affinity biotin binding to streptavidin / P. C. Weber, D. H. Ohlendorf, J. J. Wendoloski, F. R. Salemme // *Science.* – 1989. – V. 243. – №. 4887 – P. 85-88.
110. McMahon, R. J. *Avidin-Biotin Interactions: Methods and Applications* / McMahon, R. J. // Humana Totowa, NJ. – 2008. – 232 P.
111. Hu, X. B. Single-molecular artificial transmembrane water channels / X. B. Hu, Z. Chen, G. Tang, J. L. Hou, Z. T. Li // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – №. 20. – P. 8384-8387.
112. Zhou, X. Design, synthesis, and applications of DNA–macrocylic host conjugates / X. Zhou, P. Pathak, J. Jayawickramarajah // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – №. 83. – P. 11668-11680.
113. Pinalli, R. Biochemical sensing with macrocylic receptors / R. Pinalli, A. Pedrini, E. Dalcanale // *Chem Soc Rev.* – 2018. – V. 47. – №. 18. – P. 7006-7026.
114. Naseer, M. M. Functionalized calix[4]arenes as potential therapeutic agents / M. M. Naseer, M. Ahmed, S. Hameed // *Chem Biol Drug Des.* – 2017. – V. 89. – №. 2. – P. 243-256.

115. Tauran, Y. Bio-applications of calix[n]arene capped silver nanoparticles / Y. Tauran, B. Kim, A. W. Coleman // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2015. – V. 15. – №. 9. – P. 6308-6326.
116. Pur, F. N. Calix[4]API-s: fully functionalized calix[4]arene-based facial active pharmaceutical ingredients // F. N. Pur // *Mol. Divers.* – 2021. – V. 25. – P. 1247-1258.
117. Liu, Z. Organic supramolecular aggregates based on water-soluble cyclodextrins and calixarenes / Z. Liu, X. Dai, Y. Sun, Y. Liu // *Aggregate.* – 2020. – V. 1. – №1. – P. 31-44.
118. Gutsche, C. D. Synthesis of calixarenes and thiacalixarenes. / C. D. Gutsche // *Calixarenes 2001.* – Kluwer Academic Publishers. – 2001. – P. 1-25.
119. Kumar, R. Recent developments of thiacalixarene based molecular motifs / R. Kumar, Y. O. Lee, V. Bhalla, M. Kumar, J. S. Kim // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – V. 43 – P. 4824-4870.
120. Desroches, C. Nitration of thiacalix[4]arene using nitrosium nitrate complexes: synthesis and characterization of tetranitro-, tetraamino-, and tetra(4-pyridylimino)tetrahydroxythiacalix[4]arene / C. Desroches, S. Parola, F. Vocanson, M. Perrin, R. Lamartine, J.-M. Letoffe, J. Bouix // *New J. Chem.* – 2002. – V. 26. – P. 651-655.
121. Shahgaldian, P. Amino-substituted amphiphilic calixarenes: self-assembly and interactions with DNA / P. Shahgaldian, M. A. Sciotti, U. Pieleles // *Langmuir.* – 2008. – V. 24. – P. 8522-8526.
122. Morohashi, N. Thiacalixarenes / N. Morohashi, F. Narumi, N. Iki, T. Hattori, S. Miyano // *Chem. Rev.* – 2006. – V. 106. – P. 5291-5316.
123. Lhoták, P. Chemistry of Thiacalixarenes / P. Lhoták // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – V. 2004. – P. 1675-1692.
124. Cascio, S. Protonation of polyamines in NaCl aqueous solution and binding of Cl<sup>-</sup> by polyammonium cations / S. Cascio, A. De Robertis, C. Foti // *Fluid Phase Equilib.* – 2000. – V. 170. – P. 167-181.
125. Cascio, S. Protonation of Diamines H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub> (n = 2 - 10) in NaCl Aqueous Solution at Different Ionic Strengths / S. Cascio, A. D. Robertis, C. Foti // *J. Chem. Eng. Data.* – 1999. – V. 44. – P. 735-738.

126. Stoikov, I. I. Synthesis and complexation properties of 1,3-alternate stereoisomers of p-tert-butylthiacalix[4]arenes tetrasubstituted at the lower rim by the phthalimide group / I. I. Stoikov, A. V. Galukhin, E. N. Zaikov, I. S. Antipin // *Mendeleev Commun.* – 2009. – V. 19. – P. 193-195.
127. Galukhin, A. V. Mono-, 1,3-Di- and Tetrasubstituted p-tert-Butylthiacalix[4]arenes Containing Phthalimide Groups: Synthesis and Functionalization with Ester, Amide, Hydrazide and Amino Groups / A. V. Galukhin, E. N. Zaikov, I. S. Antipin, A. I. Konovalov, I. I. Stoikov // *Macroheterocycles.* – 2012. – V. 5. – P. 266-274.
128. Fayzullin, D. A. Influence of Nature of Functional Groups on Interaction of Tetrasubstituted at Lower Rim p-tert-Butylthiacalix[4]arenes in 1,3-Alternate Configuration with Model Lipid Membranes / D. A. Fayzullin, N. N. Vylegzhanina, O. I. Gnezdilov, V. V. Salnikov, A. V. Galukhin, I. I. Stoikov, I. S. Antipin, Y. F. Zuev // *Appl. Magn. Reson.* – 2011. – V. 40. – P. 231-243.
129. Khairutdinov, B. Supramolecular complex formed by DNA oligonucleotide and thiacalix[4]arene. NMR-spectroscopy and molecular docking / B. Khairutdinov, E. Ermakova, A. Sitnitsky, I. Stoikov, Y. Zuev // *J. Mol. Struct.* – 2014. – V. 1074. – P. 126-133.
130. Shi, Y. Interactions between aminocalixarenes and nucleotides or nucleic acids / Y. Shi, H.-J. Schneider // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1999. – P. 1797-1803.
131. Zadnard, R. DNA recognition with large calixarene dimers / R. Zadnard, T. Schrader // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45. – P. 2703-2706.
132. Rodik, R. V. Virus-sized DNA nanoparticles for gene delivery based on micelles of cationic calixarenes / R. V. Rodik, A. S. Klymchenko, N. Jain, S. I. Miroshnichenko, L. Richert, V. I. Kalchenko, Y. Mely // *Chemistry.* – 2011. – V. 17. – P. 5526-5538.
133. Lalor, R. Efficient gene transfection with functionalised multicalixarenes / R. Lalor, J. L. DiGesso, A. Mueller, S. E. Matthews // *Chem. Commun.* – 2007. – P. 4907-4909.
134. Nierengarten, I. Polycationic pillar[5]arene derivatives: interaction with DNA and biological applications / I. Nierengarten, M. Nothisen, D. Sigwalt, T. Biellmann, M. Holler, J.-S. Remy, J.-F. Nierengarten // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – №. 51. – P. 17552-17558.
135. Ogoshi, T. “Clickable pillar[5]arenes” / T. Ogoshi, R. Shiga, M. Hashizume, T.-a. Yamagishi // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – P. 6927-6929.

136. Nierengarten, I. Building liquid crystals from the 5-fold symmetrical pillar[5]arene core / I. Nierengarten, S. Guerra, M. Holler, J.-F. Nierengarten, R. Deschenaux // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – P. 8072-8074.
137. Nierengarten, I. Macrocyclic Effects in the Mesomorphic Properties of Liquid-Crystalline Pillar[5]- and Pillar[6]arenes / I. Nierengarten, S. Guerra, M. Holler, L. Karmazin-Brelot, J. Barbera, R. Deschenaux, J.-F. Nierengarten // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – V. 2013. – №. 18. – P. 3675–3684.
138. Zhang, H. Dynamic clicked surfaces based on functionalised pillar[5]arene / H. Zhang, N. L. Strutt, R. S. Stoll, H. Li, Z. Zhu, J. F. Stoddart // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – P. 11420-11422.
139. Strutt, N. L. Monofunctionalized Pillar[5]arene as a Host for Alkanediamines / N. L. Strutt, R. S. Forgan, J. M. Spruell, Y. Y. Botros, J. F. Stoddart // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – №. 15. – P. 5668-5671.
140. Strutt, N. L. A self-complexing and self-assembling pillar[5]arene / N. L. Strutt, H. Zhang, M. A. Giesener, J. Lei, J. F. Stoddart // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – P. 1647-1649.
141. Deng, H. Synthesis of a Fully Functionalized Pillar[5]arene by ‘Click Chemistry’ and Its Effective Binding toward Neutral Alkanediamines / H. Deng, X. Shu, X. Hu, J. Li, X. Jia, C. Li // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – P. 4609-4612.
142. Yu, G. Cavity-Extended Pillar[5]arenes: Syntheses and Host–Guest Complexation with Paraquat and Bispyridinium Derivatives / G. Yu, Z. Zhang, J. He, Z. Abliz, F. Huang // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 2012. – №. 30 – P. 5902-5907.
143. Hawker, C. J. A new convergent approach to monodisperse dendritic macromolecules / C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1990. – P. 1010-1013.
144. Hawker, C. J. Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules / C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – P. 7638-7647.
145. Mostovaya, O. PAMAM-calix-dendrimers: Synthesis and Thiocalixarene Conformation Effect on DNA Binding / O. Mostovaya, P. Padnya, I. Shiabiev, T. Mukhametzyanov, I. Stoikov // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – №. 21. – P. 11901.

146. Mostovaya, O. Novel lactide derivatives of p-tert-butylthiacalix[4]arene: Directed synthesis and molecular recognition of catecholamines / O. Mostovaya, P. Padnya, D. Shurpik, I. Shiabiev, I. Stoikov // *J. Mol. Liq.* – 2020. – V. 327. – P. 114806.
147. Dudic, M. A general synthesis of water soluble upper rim calix[n]arene guanidinium derivatives which bind to plasmid DNA / M. Dudic, A. Colombo, F. Sansone, A. Casnati, G. Donofrio, R. Ungaro // *Tetrahedron.* – 2004. – V. 60. – P. 11613-11618.
148. Bagnacani, V. Macrocyclic nonviral vectors: high cell transfection efficiency and low toxicity in a lower rim guanidinium calix[4]arene / V. Bagnacani, F. Sansone, G. Donofrio, L. Baldini, A. Casnati, R. Ungaro // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – P. 3953-3956.
149. Sansone, F. DNA condensation and cell transfection properties of guanidinium calixarenes: dependence on macrocycle lipophilicity, size, and conformation / F. Sansone, M. Dudic, G. Donofrio, C. Rivetti, L. Baldini, A. Casnati, S. Cellai, R. Ungaro // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – P. 14528-14536.
150. Bagnacani, V. Lower rim guanidinocalix[4]arenes: macrocyclic nonviral vectors for cell transfection / V. Bagnacani, V. Franceschi, L. Fantuzzi, A. Casnati, G. Donofrio, F. Sansone, R. Ungaro // *Bioconjugate Chem.* – 2012. – V. 23. – P. 993-1002.
151. Bagnacani, V. Arginine clustering on calix[4]arene macrocycles for improved cell penetration and DNA delivery / V. Bagnacani, V. Franceschi, M. Bassi, M. Lomazzi, G. Donofrio, F. Sansone, A. Casnati, R. Ungaro // *Nat. Chem.* – 2013. – V. 4. – P. 1721.
152. Galukhin, A. V. Guanidine-equipped thiacalix[4]arenes: synthesis, interaction with DNA and aggregation properties / A. V. Galukhin, I. I. Stoikov // *Mendeleev Commun.* – 2014. – V. 24. – P. 82-84.
153. Xi, L. First Description of a Guanidine-embedded Pillar[5]arene: Opening New Avenues for Biological Applications / L. Xi, R. R. Shaikh, P. Roosevelt, X. Du, H. Yu, D. Novack, K. Meguellati // *Mediterr. J. Chem.* – 2017. – V. 6. – P. 49-52.
154. Guo, S. Synthesis and Bioactivity of Guanidinium-Functionalized Pillar [5] arene as a Biofilm Disruptor / S. Guo, Q. Huang, Y. Chen, J. Wei, J. Zheng, L. Wang, Y. Wang, R. Wang // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2021. – V. 60. – №. 2. – P. 618-623.
155. Yang, Y.-B. Characterization of a novel stationary phase derived from a hydrophilic polystyrene-based resin for protein cation-exchange high-performance liquid chromatography / Y.-B. Yang, K. Harrison, J. Kindsvater // *J. Chromatogr. A.* – 1996. – V. 723. – №. 1. – P. 1-10.

156. Perçin, I. Strong cation-exchange chromatography of proteins on a sulfoalkylated monolithic cryogel. / I. Perçin, R. Khalaf, B. Brand, M. Morbidelli, O. Gezici // *J. Chromatogr. A.* – 2015. – V. 1386. – P. 13-21.
157. Arena, G. Two calix-crown based stationary phases. Synthesis, chromatographic performance and x-ray photoelectron spectroscopy investigation. / G. Arena, A. Contino, E. Longo, D. Sciotto, G. Spoto, A. Torrisi // *J. Supramol. Chem.* 2002. – V. 2. – №. 6. – P. 521-531.
158. Lee, Y.K. Reversed-phase liquid chromatography of some positional isomers on calix[6]arene-p-sulfonate-bonded silica / Y. K. Lee, Y. K. Ryu, J. W. Ryu, B. E. Kim, J. H. Park // *Chromatographia.* – 1997. – V. 46. – P. 507-510.
159. Xiao, X.-Z. Preparation and evaluation of p-tert-butyl-calix[4]arene bonded silica stationary phases for high performance liquid chromatography / X.-Z. Xiao, Y.-Q. Feng, S.-L. Da, Y. Zhang // *Chromatographia* – 1999. – V. 49. – P. 643-648.
160. Dehghani, Z. Highly sensitive enantioselective spectrofluorimetric determination of R-/S-mandelic acid using l-tryptophan-modified amino-functional silica-coated N-doped carbon dots as novel high-throughput chiral nanoprobe / Z. Dehghani, M. Akhond, S. R. H. Jangi, G. Absalan // *Talanta.* – 2024. – V. 266 – P. 124977.
161. Giri, A. The order-disorder conundrum: a trade-off between crystalline and amorphous porous organic polymers for task-specific applications / A. Giri, Y. Khakre, G. Shreeraj, T. K. Dutta, S. Kundu, A. Patra // *Journal of Materials Chemistry A.* – 2022. – V. 10. – №. 33. – P. 17077-17121.
162. Yesypenko, O. A. Surface Modification of Aminopropylated Silica Gel with Tetraphosphorylated bis-Methoxycarbonylmethoxycalix[4]Arenes for Effective Europium (Iii) Sorption / O. A. Yesypenko, Y. S. Boiko, K. N. Belikov, K. Y. Bryleva, Z. Y. Bunina, A. B. Rozhenko, S. V. Shishkina, A. B. Drapailo, R. V. Rodik, L. I. Atamas, A. A. Golub, Kalchenko, V. I. // *Theoretical and Experimental Chemistry.* – 2020. – V. 56. – P. 252-260.
163. Mattiuzzi, A. Strategies for the formation of monolayers from diazonium salts: unconventional grafting media, unconventional building blocks. / A. Mattiuzzi, Q. Lenne, J. C. Padilha, L. Troian-Gautier, Y. R. Leroux, I. Jabin, C. Lagrost // *Frontiers in chemistry.* – 2020. – V. 8. – P. 559.

164. Malytskyi, V. Synthesis of a Calix[4]arene-Monodiazonium Salt for Surface Modification / V. Malytskyi, L. Troian-Gautier, A. Mattiuzzi, S. Lambotte, B. Cornelio, I. Jabin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 2018 – №. 46. – P. 6590-6595.
165. Troian-Gautier, L. Controlled modification of polymer surfaces through grafting of calix[4]arene-tetradiazoate salts / L. Troian-Gautier, D. E. Martínez-Tong, F. Reniers, J. Hubert, M. Sferrazza, A. Mattiuzzi, C. Lagrost, I. Jabin // *The Journal of Physical Chemistry C.* – 2016. – V. 120. – №. 40. – P. 22936-22945.
166. Makarov, E. Synthesis of functional (thia)calix[4]arene derivatives using modular azide-alkyne cycloaddition approach / E. Makarov, Z. Iskhakova, V. Burilov, S. Solovieva, I. Antipin, // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2023. – V. 103. – №. 9. – P. 319-353.
167. Abbassi, H. Synthesis and characterization of chloromethyl-calix[4]arene-grafted silylated clay nanocomposite. / H. Abbassi, M. Benna-Zayani, M. Mezni, R. Abidi // *Journal of Nanoparticle Research.* – 2021. – V. 23. – P. 1-16.
168. Mollard, A. Molecular transport in thiacalix[4]arene-modified nanoporous colloidal films / A. Mollard, D. Ibragimova, I. S. Antipin, A. I. Konovalov, I. Stoikov, I. Zharov // *Microporous Mesoporous Mater.* – 2010. – V. 131. – № 1-3. – P. 378-384.
169. Deng, Z. Liquid chromatographic behavior of two alanine-substituted calix[4]arene-bonded silica gel stationary phases / Z. Deng, J. Liu, C. Hu, L. Yang, H. Du, K. Hu, Y. Huang, X. Yang, Q. Jiang, S. Zhang // *J. Sep. Sci.* – 2014. – V. 37. – №. 22. – P. 3268-3275.
170. Gezici, O. Synthesis of p-tert-butylcalix[4]arene dinitrile bonded aminopropyl silica and investigating its usability as a stationary phase in HPLC / O. Gezici, M. Tabakci, H. Kara, M. Yilmaz // *J. Macromol. Sci. Pure A.* – 2006. – V. 43. – №. 2. – P. 221-231.
171. Huai, Q. Y. Preparation and evaluation of an end-capped p-tert-butyl-calix[4]arenebonded-silica stationary phase for reversed-phase high-performance liquid chromatography / Q. Y. Huai, B. Zhao, Y. M. Zuo // *Chromatographia.* – 2004. – V. 59. – №. 9-10. – P. 637-645.
172. Xiao, Y.-X. High-performance liquid chromatography of sulfonamides and quinolones on p-tert-butyl-calix[6]arene-bonded silica gel stationary phase / Y.-X. Xiao, X.-Z. Xiao, Y.-Q. Feng, Z.-H. Wang, S.-L. Da // *Talanta.* – 2002. – V. 56. – №. 6. – P. 1141-1151.

173. Tabakci, M. Immobilization of calix[6]arene bearing carboxylic acid and amide groups on aminopropyl silica gel and its sorption properties for Cr(VI) / M. Tabakci // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2008. – V. 61. – №. 1-2. – P. 53-60.
174. Yushkova, E. A. Silica nanoparticles surface-modified with thiacalixarenes selectively adsorb oligonucleotides and proteins / E. A. Yushkova, P. A. A. Ignacio-de Leon, A. Khabibullin, I. I. Stoikov, I. Zharov // *J. Nanopart Res.* – 2013. – V. 15. – P. 2012-2021.
175. Zhao, W. Preparation and evaluation of pillararene bonded silica gel stationary phases for high performance liquid chromatography / W. Zhao, J. Chu, F. Xie, Q. Duan, L. He, S. Zhang // *Journal of Chromatography A.* – 2017. – V. 1485. – P. 44-51.
176. Liu, M. High performance liquid chromatography with cyclodextrin and calixarene macrocycle bonded silica stationary phases for separation of steroids / M. Liu, L.-S. Li, S.-L. Da, Y.-Q. Feng // *Talanta.* – 2005. – V. 66. – №. 2. – P. 479-486.
177. Taghizadeh, F. Highly selective CO<sub>2</sub> uptake in Calix[4]arene compounds immobilized on silica gel / F. Taghizadeh, B. Mokhtarani, R. Zadmand, M. R. Jalali // *Chemical Engineering Journal.* – 2021. – V. 417. – №. 12. – Article 128115.
178. Thompson, A. B. Adsorption of n-butanol from dilute aqueous solution with grafted calixarenes / A. B. Thompson, S. J. Cope, T. D. Swift, J. M. Notestein // *Langmuir.* – 2011. – V. 27. – №. 19. – P. 11990-11998.
179. Zhou, T. Pillar [5, 6] arene-functionalized silicon dioxide: synthesis, characterization, and adsorption of herbicide / T. Zhou, N. Song, H. Yu, Y. W. Yang // *Langmuir.* – 2015. – V. 31. – №. 4. – P. 1454-1461.
180. Hofer, S. Static and dynamic binding capacities of human immunoglobulin G on polymethacrylate based mixed-modal, thiophilic and hydrophobic cation exchangers / S. Hofer, A. Ronacher, J. Horak, H. Graalfs, W. Lindner // *J. Chromatogr. A.* – 2011. – V. 1218. – №. 49. – P. 8925-8936.
181. Narkhede, N. Silica–Calix Hybrid Composite of Allyl Calix[4]arene Covalently Linked to MCM-41 Nanoparticles for Sustained Release of Doxorubicin into Cancer Cells / N. Narkhede, B. Uttam, R. Kandi, C. P. Rao // *ACS Omega.* – 2018. – V. 3. – №. 1. – P. 229-239.
182. Narkhede, N. Calixarene-Assisted Pd Nanoparticles in Organic Transformations: Synthesis, Characterization, and Catalytic Applications in Water for C–C Coupling and for

the Reduction of Nitroaromatics and Organic Dyes / N. Narkhede, B. Uttam, C. P. Rao // ACS Omega. – 2019. – V. 4. – №. 3. – P. 4908-4917.

183. Lu, H. F. Functionalization of calix[4]arene as a molecular bridge to assemble luminescent chemically bonded rare-earth hybrid systems / H. F. Lu, B. Yan, J. L. Liu // Inorg. Chem. – 2009. – V. 48. – №. 9. – P. 3966-3975.

184. Li, Y. J. Rare earth ( $\text{Eu}^{3+}$ ,  $\text{Tb}^{3+}$ ) mesoporous hybrids with calix[4]arene derivative covalently linking MCM-41: Physical characterization and photoluminescence property / Y. J. Li, B. Yan, L. Wang // J. Solid State Chem. – 2011. – V. 184. – P. 2571-2579.

185. Yan, B. Molecular Construction, Characterization, and Photophysical Properties of Supramolecular Lanthanide-Calix[4]arene Covalently Bonded Hybrid Systems / B. Yan, Q.-M. Wang, D.-J. Ma // Inorg. Chem. – 2009. – V. 48. – P. 36-44.

186. Bozkurt, S. Synthesis and dichromate anion sorption of silica gel-immobilized calix[4]arenes / S. Bozkurt, E. Kocabas, M. Durmaz, M. Yilmaz, A. Sirit // J. Hazard. Mater. – 2009. – V. 165. – P. 974-979.

187. Muravev, A. Thiocalixarenes with sulfur functionalities at lower rim: Heavy metal ion binding in solution and 2D-confined space. / A. Muravev, A. Yakupov, T. Gerasimova, D. Islamov, V. Lazarenko, A. Shokurov, A. Ovsyannikov, P. Dorovatovskii, Y. Zubavichus, A. Naumkin, S. Selektor, S. Solovieva, I. Antipin // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – V. 23. – №. 4. – Article 2341.

188. Phichi, M. Paper-based cation-selective optode sensor containing benzothiazole calix[4]arene for dual colorimetric  $\text{Ag}^+$  and  $\text{Hg}^{2+}$  detection / M. Phichi, A. Imyim, T. Tuntulani, W. Aeungmaitrepirom // Analytica Chimica Acta. – 2020. – V. 1104. – P. 147-155.

189. Lian, J. D. Synthesis of Upper-Rim Sulfanylpropyl-and p-Methoxyphenylazo-Substituted Calix [4] arenes as Chromogenic Sensors for  $\text{Hg}^{2+}$  and  $\text{Ag}^+$  Ions / J. D. Lian, H. Y. Hu, Y. H. Lin, P. Raghunath, M. C. Lin, W. S. Chung // J. Org. Chem. – 2023. – V. 88. – №. 20. – P. 14292-14302.

190. Mohamad, A. D. M. Synthesis, characterization of novel p-tert-butylthiocalix[4]arene derivatives and its application for extraction of alkali and transition elements. / A. D. M. Mohamad, O. A. Omran // Journal of the Iranian Chemical Society. – 2019. – V. 16. – P. 2197-2202.

191. Regayeg, M. Second-order non linear optical properties of nitrocalixarenes grafted to a sol-gel matrix / M. Regayeg, A. Fort, O. Cregut, A. Coleman, P. Shahgaldian, J. Mugnier, R. Lamartine, F. Vocanson // *J. Mater. Chem.* – 2002. – V. 12. – P.2231-2236.
192. Su, B.-L. SBA-15 mesoporous silica coated with macrocyclic calix[4]arene derivatives: Solid extraction phases for heavy transition metal ions / B.-L. Su, X.-C. Ma, F. Xu, L.-H. Chen, Z.-Y. Fu, N. Moniotte, S.B. Maamar, R. Lamartine, F. Vocanson // *J. Colloid Interface Sci.* – 2011. – V. 360. – P. 86-92.
193. Huang, H. Preparation, characterization and application of p-tert-butyl-calix[4]arene-SBA-15 mesoporous silica molecular sieves / H. Huang, C. Zhao, Y. Ji, R. Nie, P. Zhou, H. Zhang // *J. Hazard. Mater.* – 2010. – V. 178. – P. 680-685.
194. Metivier, R. A mesoporous silica functionalized by a covalently bound calixarene-based fluoroionophore for selective optical sensing of mercury(II) in water / R. Metivier, I. Leray, B. Lebeau, B. Valeur // *J. Mater. Chem.* – 2005. – V. 15. – P. 2965-2973.
195. Zhou, H. Polyhedral oligomeric silsesquioxane-based hybrid materials and their applications / H. Zhou, Q. Ye, J. Xu // *Materials Chemistry Frontiers.* – 2017. – V.1. – №. 2. – P. 212-230.
196. Tanaka, K. Advanced functional materials based on polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) / K. Tanaka, Y. Chujo // *Journal of Materials Chemistry.* – 2012. – V. 22. – №. 5. – P. 1733-1746.
197. Wang, M. Progress in the synthesis of bifunctionalized polyhedral oligomeric silsesquioxane / M. Wang, H. Chi, J. KS, F. Wang // *Polymers.* – 2019. – V. 11. – №. 12. – Article 2098.
198. Mohamed, M. G. Progress in the self-assembly of organic/inorganic polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) hybrids / M. G Mohamed, S. W. Kuo // *Soft Matter.* – 2022. – V. 18. – P. 5535-5561.
199. Chen, F. Polyhedral oligomeric silsesquioxane hybrid polymers: well-defined architectural design and potential functional applications. / F. Chen, F. Lin, Q. Zhang, R. Cai, Y. Wu, X. Ma // *Macromolecular Rapid Communications.* – 2019. – V. 40. – №. 17. – Article 1900101.
200. Loman-Cortes, P. Use of polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) in drug delivery, photodynamic therapy and bioimaging. / P. Loman-Cortes, T. B. Huq, J. L. Vivero-Escoto // *Molecules.* – 2021. – V. 26. – №. 21. – Article 6453.

201. Wang, C. Synthesis, properties and applications of well-designed hybrid polymers based on polyhedral oligomeric silsesquioxane / C. Wang, L. Zhou, Q. Du, T. Shan, K. Zheng, J. He, H. He, S. Chen, X. Wang // *Polymer International*. – 2022. – V. 71. №. 4. – P. 379-392.
202. Dong, F. Silsesquioxane-Containing Hybrid Nanomaterials: Fascinating Platforms for Advanced Applications. / F. Dong, L. Lu, C. S. Ha // *Macromolecular Chemistry and Physics*. – 2019. – V. 220. – №. 3. – P. 1800324.
203. Chen, X. Polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) nano-composite separation membranes – A review / X. Chen, L. F. Dumée // *Advanced Engineering Materials*. – 2019. – V. 21. – №. 2. – P. 1800667.
204. Moein, A. New Insights into the Structure, Properties, and Applications of Polyhedral Oligomeric Silsesquioxane / A. Moein, A. Kebritchi // *Silicon*. – 2023. – P. 1-31.
205. John, Ł. A Brief Review on Selected Applications of Hybrid Materials Based on Functionalized Cage-like Silsesquioxanes. / Ł. John, J. Ejfler // *Polymers*. – 2023. – V. 15. – №. 6. – P. 1452.
206. Ahmed, N. Nano-engineering and micromolecular science of polysilsesquioxane materials and their emerging applications / N. Ahmed, H. Fan, P. Dubois, X. Zhang, S. Fahad, T. Aziz, J. Wan // *Journal of Materials Chemistry A*. – 2019. – V. 7. – №. 38. – P. 21577-21604.
207. Rathnayake, H. Polysilsesquioxane-based organic-inorganic hybrid nanomaterials and their applications towards organic photovoltaics. / H. Rathnayake, J. White, S. Dawood // *Synthetic Metals*. – 2021. – V. 273. – P. 116705.
208. Croissant, J. G. Synthetic amorphous silica nanoparticles: toxicity, biomedical and environmental implications / J. G. Croissant, K. S. Butler, J. I. Zink, C. J. Brinker // *Nature Reviews Materials*. – 2020. – V. 5. – №. 12. – P. 886-909.
209. Soldatov, M. Hybrid porous polymers based on cage-like organosiloxanes: Synthesis, properties and applications. / M. Soldatov, H. Liu // *Progress in Polymer Science*. – 2021. – V. 119. – P. 101419.
210. Li, H. Functionalized silica nanoparticles: classification, synthetic approaches and recent advances in adsorption applications. / H. Li, X. Chen, D. Shen, F. Wu, R. Pleixats, J. Pan // *Nanoscale*. – 2021. – V. 13. – №. 38. – P. 15998-16016.

211. Lambert, J. B. Solid Phase Host-Guest Properties of Cyclodextrins and Calixarenes Covalently Attached to a Polysilsesquioxane Matrix / J. B. Lambert, C. Liu, M. T. Boyne, A. P. Zhang, Y. Yin // *Chem. Mater.* – 2003. – V. 15. – P. 131-145.
212. Yang, X. Organic/inorganic supramolecular nano-systems based on host/guest interactions. / X. Yang, D. Yuan, J. Hou, A. C. Sedgwick, S. Xu, T. D. James, L. Wang // *Coordination Chemistry Reviews.* – 2021. – V. 428. – P. 213609.
213. Chen, G. Advances in cancer theranostics using organic-inorganic hybrid nanotechnology. / G. Chen, Y. Qian, H. Zhang, A. Ullah, X. He, Z. Zhou, H. Fenniri, J. Shen // *Applied Materials Today.* – 2021. – V. 23. – P. 101003.
214. Kashapov, R. Nanocarriers for biomedicine: From lipid formulations to inorganic and hybrid nanoparticles. / R. Kashapov, A. Ibragimova, R. Pavlov, D. Gabdrakhmanov, N. Kashapova, E. Burilova, L. Zakharova, O. Sinyashin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – №. 13. – P. 7055.
215. Yang, Y. W. Switchable host–guest systems on surfaces / Y. W. Yang, Y. L. Sun, N. Song // *Accounts of Chemical Research.* – 2014. – V. 47. – №. 7. – P. 1950-1960.
216. Rex, A. The use of Sol–Gel processes in the development of supported catalysts. / A. Rex, J. H. Z. Dos Santos // *Journal of Sol-Gel Science and Technology.* – 2023. – V. 105. – №.1. – P. 30-49.
217. Barczak, M. Micro-and nanostructured sol-gel-based materials for optical chemical sensing (2005–2015) / M. Barczak, C. McDonagh, D. Wencel // *Microchimica Acta.* – 2016. – V. 183. – P. 2085-2109.
218. Mirchandani, Y. Solid lipid nanoparticles for hydrophilic drugs. / Y. Mirchandani, V. B. Patravale, S. Brijesh // *J. Control. Release.* – 2021. – V. 335. – P. 457-464.
219. Антипин, И.С. Функциональные супрамолекулярные системы: дизайн и области применения / И.С. Антипин, М.В. Алфимов, В.В. Арсланов, В.А. Бурилов, С.З. Вацадзе, Я.З. Волошин, К.П. Волчо, В.В. Горбачук, Ю.Г. Горбунова, С.П. Громов, С.В. Дудкин, С.Ю. Зайцев, Л.Я. Захарова, М.А. Зиганшин, А.В. Золотухина, М.А. Калинина, Э.А. Караханов, Р.Р. Кашапов, О.И. Койфман, А.И. Коновалов, В.С. Коренев, А.Л. Максимов, Н.Ж. Мамардашвили, Г.М. Мамардашвили, А.Г. Мартынов, А.Р. Мустафина, Р.И. Нугманова, А.С. Овсянников, П.Л. Падня, А.С. Потапов, С.Л. Селектор, М.Н. Соколов, С.Е. Соловьева, И.И. Стойков, П.А. Стужин, Е.В. Суслов, Е.Н. Ушаков, В.П. Федин, С.В. Федоренко, О.А. Федорова, Ю.В.

- Федоров, С.Н. Чвалун, А.Ю. Цивадзе, С.Н. Штыков, Д.Н. Шурпик, М.А. Щербина, Л.С. Якимова // *Успехи химии*. – 2021. – Т. 90. – №8. – С.895–1107.
220. Li, W. Supramolecular Biopharmaceutical Carriers Based on Host–Guest Interactions / W. Li, W. Xu, S. Zhang, J. Li, J. Zhou, D. Tian, J. Cheng, H. Li / *J. Agric. Food Chem.* – 2022. – V. 70. – №. 40. – P. 12746-12759.
221. Farokhi, M. Functionalized silk fibroin nanofibers as drug carriers: Advantages and challenges / M. Farokhi, F. Mottaghitlab, R. L. Reis, S. Ramakrishna, S. C. Kundu // *J. Control. Release.* – 2020. – V. 321. – P. 324-347.
222. Manzano, M. Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery / M. Manzano, M. Vallet-Regí // *Adv. Funct. Mater.* – 2020. – V. 30. – №. 2. – P. 1902634.
223. Wei, S. Synthesis of chitosan aerogels as promising carriers for drug delivery: A review / S. Wei, Y. C. Ching, C. H. Chuah // *Carbohydr. Polym.* – 2020. – V. 231. – P. 115744.
224. Yang, J. Supramolecular nanomaterials based on hollow mesoporous drug carriers and macrocycle-capped CuS nanogates for synergistic chemo-photothermal therapy / J. Yang, D. Dai, X. Lou, L. Ma, B. Wang, Y. W. Yang // *Theranostics.* – 2020. – V. 10. – №. 2. – P. 615-629.
225. Cai, W. Metal-Organic Framework-Based Nanomedicine Platforms for Drug Delivery and Molecular Imaging. / W. Cai, C. C. Chu, G. Liu, Y. X. Wang // *Small.* – 2015. – V. 11. – №. 37. – P. 4806-4828.
226. Olov, N. Combinational drug delivery using nanocarriers for breast cancer treatments: A review / N. Olov, S. Bagheri-Khoulenjani, H. Mirzadeh // *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* – 2018. – V. 106. – №. 8. – P. 2272-2283.
227. Zhang, L. Electrical-Driven Release and Migration of Herbicide Using a Gel-Based Nanocomposite / L. Zhang, C. Chen, G. Zhang, B. Liu, Z. Wu, D. Cai // *J. Agric. Food Chem.* – 2020. – V. 68. – №. 6. – P. 1536-1545.
228. Wang, Y. Supramolecular polymeric prodrug micelles for efficient anticancer drug delivery / Y. Wang, P. Chen, Q. J. Luo, X. D. Li, W. P. Zhu // *Polym. Chem-Uk.* – 2022. – V. 13. – №. 20. – P. 2964-2970.
229. Barooah, N. Cucurbituril-Based Supramolecular Assemblies: Prospective on Drug Delivery, Sensing, Separation, and Catalytic Applications / N. Barooah, J. Mohanty, A. C. Bhasikuttan // *Langmuir.* – 2022. – V. 38. – №. 20. – P. 6249-6264.

230. Crini, G. Review: A History of Cyclodextrins / G. Crini // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114. – P. 10940.
231. Lagona, J. The Cucurbit[n]uril Family / J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, L. Isaacs // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – P. 4844-4870.
232. Hu, X. Dynamic Supramolecular Complexes Constructed by Orthogonal Self-Assembly / X. Hu, T. Xiao, C. Lin, F. Huang, L. Wang // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – V. 47. – P. 2041-2051.
233. Liu, Y. Characterization of supramolecular polymers / Y. Liu, Z. Wang, X. Zhang // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – P. 5922-5932.
234. He, Z. Integrative self-sorting: a versatile strategy for the construction of complex supramolecular architecture / Z. He, W. Jiang, C. Schalley // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – V. 44. – P. 779-789.
235. Zhang, Z. Formation of Linear Supramolecular Polymers That Is Driven by C–H $\cdots$  $\pi$  Interactions in Solution and in the Solid State / Z. Zhang, Y. Luo, J. Chen, S. Dong, Y. Yu, Z. Ma, F. Huang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – V. 50. – P. 1397-1401.
236. Fox, J. High-Strength, Healable, Supramolecular Polymer Nanocomposites / J. Fox, J. J. Wie, B. W. Greenland, S. Burattini, W. Hayes, H. M. Colquhoun, M. E. Mackay, S. J. Rowan // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – №. 11. – P. 5362-5368.
237. Lin, Q. Pillar[5]arene-Based Supramolecular Organic Framework with Multi-Guest Detection and Recyclable Separation Properties / Q. Lin, Y.-Q. Fan, P.-P. Mao, L. Liu, J. Liu, Y.-M. Zhang, H. Yao, T.-B. Wei // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24. – №. 4. – P. 777-783.
238. Ma, X. Stimuli-Responsive Supramolecular Polymers in Aqueous Solution / X. Ma, H. Tian // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – V. 47. – №. 7. – P. 1971-1981.
239. Ma, X. Biomedical Applications of Supramolecular Systems Based on Host–Guest Interactions / X. Ma, Y. Zhao // *Chem. Rev.* – 2015. – V. 115. – №. 15. – P. 7794-7839.
240. Li, H. Supramolecular Alternating Polymer from Crown Ether and Pillar[5]arene-Based Double Molecular Recognition for Preparation of Hierarchical Materials / H. Li, X. Fan, M. Qi, Z. Yang, H. Zhang, W. Tian // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – №.1. – P. 101-105.

241. Manganaro, N. Self-sorting assembly of a calixarene/crown ether polypseudorotaxane gated by ion-pairing / N. Manganaro, I. Pisagatti, A. Notti, M. F. Parisi, G. Gattuso // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43. – P. 7936-7940.
242. Wang, W. The construction of complex multicomponent supramolecular systems via the combination of orthogonal self-assembly and the self-sorting approach / W. Wang, Y. Zhang, B. Sun, L.-J. Chen, X.-D. Xu, M. Wang, X. Li, Y. Yu, W. Jiang, H.-B. Yang // *Chem. Sci.* – 2014. – V. 5. – P. 4554-4560.
243. Chen, Y. Molecular Selective Binding and Nanofabrication of Cucurbituril/Cyclodextrin Pairs / Y. Chen, Y.-M. Zhang, Y. Liu. // *Isr. J. Chem.* – 2011. – V. 51. – №. 5-6. – P. 515-524.
244. Ding, Z.-J. A Heterowheel [3]Pseudorotaxane by Integrating  $\beta$ -Cyclodextrin and Cucurbit[8]uril Inclusion Complexes / Z.-J. Ding, H.-Y. Zhang, L.-H. Wang, F. Ding, Y. Liu // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – №. 5. – P. 856-859.
245. Liu, Y. Reversible 2D Pseudopolyrotaxanes Based On Cyclodextrins and Cucurbit[6]uril / Y. Liu, C.-F. Ke, H.-Y. Zhang, W.-J. Wu, J. Shi // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – №. 1. – P. 280-283.
246. Hou, X. Efficient syntheses of pillar[6]arene-based hetero[4]rotaxanes using a cooperative capture strategy / X. Hou, C. Ke, C. Cheng, N. Song, A. K. Blackburn, A. A. Sarjeant, Y. Y. Botros, Y.-W. Yang, J. F. Stoddart // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – P. 6196-6199.
247. Ogoshi, T. Spherical Vesicles Formed by Co-Assembly of Cyclic Pentagonal Pillar[5]quinone with Cyclic Hexagonal Pillar[6]arene / T. Ogoshi, R. Sueto, K. Yoshikoshi, K. Yasuhara, T.-A. Yamagishi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – №. 26. – P. 8064-8067.
248. Fa, S. One-, Two-, and Three-Dimensional Supramolecular Assemblies Based on Tubular and Regular Polygonal Structures of Pillar[n]arenes / S. Fa, T. Kakuta, T.-A. Yamagishi, T. Ogoshi // *CCS Chem.* – 2019. – V. 1. – №. 1. – P. 50-63.
249. Ogoshi, T. Molecular Recognition with Microporous Multilayer Films Prepared by Layer-by-Layer Assembly of Pillar[5]arenes / T. Ogoshi, S. Takashima, T.-A. Yamagishi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – №. 34. – P. 10962-10964.
250. Costanzo, L. D. Calixarene–Porphyrin Supramolecular Complexes: pH-Tuning of the Complex Stoichiometry / L. D. Costanzo, S. Geremia, L. Randaccio, R. Purrello, R.

- Lauceri, D. Sciotto, F. G. Gulino, V. Pavone // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2001. – V. 40. – №. 22. – P. 4245-4247.
251. Guo, D.-S. Nano-Supramolecular Assemblies Constructed from Water-Soluble Bis(calix[5]arenes) with Porphyrins and Their Photoinduced Electron Transfer Properties / D.-S. Guo, K. Chen, H.-Q. Zhang, Y. Liu // *Chem. Asian J.* – 2009. – V. 4. – №. 3. – P. 436-445.
252. Xu, Z. Heteromultivalent peptide recognition by co-assembly of cyclodextrin and calixarene amphiphiles enables inhibition of amyloid fibrillation / Z. Xu, S. Jia, W. Wang, Z. Yuan, B. J. Ravoo, D.-S. Guo // *Nature Chem.* – 2019. – V. 11. – P. 86-93.
253. Жуков, А. Ю. Синтез и комплексообразующие свойства стереоизомеров тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих олигофункциональные группы: дис. канд. ... хим. наук: 02.00.03 / Жуков Аркадий Юрьевич. – Казань, 2009. – 141 с.
254. Wang, K. One-pot synthesis of pillar[n]arenes catalyzed by a minimum amount of TfOH and a solution-phase mechanistic study / K. Wang, L. L. Tan, D. X. Chen, N. Song, G. Xi, S. X. A. Zhang, Y. W. Yang // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – №. 47. – P. 9405-9409.
255. Ogoshi, T. Facile, rapid, and high-yield synthesis of pillar[5]arene from commercially available reagents and its X-ray crystal structure / T. Ogoshi, T. Aoki, K. Kitajima, S. Fujinami, T. A. Yamagishi, Y. Nakamoto // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 76. – №. 1. – P. 328-331.
256. Boinski, T. Facile, moisture-insensitive method for synthesis of pillar[5]arenes – the solvent templation by halogen bonds / T. Boinski, A. Szumna // *Tetrahedron.* – 2012. – V. 68. – №. 46. – P. 9419-9422.
257. Шурпик, Д. Н. Ковалентная сборка триспиллар[5]арена / Д. Н. Шурпик, И. И. Стойков // *Журн. общ. химии.* – 2016. – Т. 86. – №. 3. – С. 559-562.
258. Chen, Y. Monoester copillar[5]arenes: synthesis, unusual self-inclusion behavior, and molecular recognition / Y. Chen, D. Cao, L. Wang, M. He, L. Zhou, D. Schollmeyer, H. Meier // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – №. 22. – P. 7064-7070.
259. Nazarova, A. Encapsulation of the quercetin with interpolyelectrolyte complex based on pillar[5]arenes / A. Nazarova, L. Yakimova, O. Mostovaya, T. Kulikova, O.

- Mikhailova, G. Evtugyn, I. Ganeeva, E. Bulatov, I. Stoikov // *Journal of Molecular Liquids*. – 2022. – V. 368. – Article 120807.
260. Li, H. Viologen-mediated assembly of and sensing with carboxylatopillar[5]arene-modified gold nanoparticles / H. Li, D. X. Chen, Y. L. Sun, Y. B. Zheng, L. L. Tan, P. S. Weiss, Y. W. Yang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – №. 4. – P. 1570-1576.
261. Зиятдинова, Р. В. Полиэлектролитные наночастицы на основе функционализированных производных диоксида кремния и пиллар[5]арена для распознавания модельных белков / Р. В. Зиятдинова, А. А. Назарова, Л. С. Якимова, О. А. Мостовая, В. И. Калинин, Ю. Н. Осин, И. И. Стойков // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2019. – №. 11. – С. 2065-2074.
262. Nazarova, A. Self-assembling systems based on pillar[5]arenes and surfactants for encapsulation of diagnostic dye dapi / A. Nazarova, A. Khannanov, A. Boldyrev, L. Yakimova, I. Stoikov // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – V. 22. – №. 11. – Article 6038.
263. Han, C. DIBPillar[n]arenes (n= 5, 6): syntheses, X-ray crystal structures, and complexation with n-octyltriethyl ammonium hexafluorophosphate / C. Han, F. Ma, Z. Zhang, B. Xia, Y. Yu, F. Huang // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – №. 19. – P. 4360-4363.
264. Ogoshi, T. Synthesis and conformational characteristics of alkyl-substituted pillar[5]arenes / T. Ogoshi, K. Kitajima, T. Aoki, S. Fujinami, T. A. Yamagishi, Y. Nakamoto // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – №. 10. – P. 3268-3273.
265. Ogoshi, T. Planar-chiral macrocyclic host pillar[5]arene: no rotation of units and isolation of enantiomers by introducing bulky substituents / T. Ogoshi, K. Masaki, R. Shiga, K. Kitajima, T. A. Yamagishi // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – №. 5. – P. 1264-1266.
266. Yao, Y. An amphiphilic pillar[5]arene: synthesis, controllable self-assembly in water, and application in calcein release and TNT adsorption / Y. Yao, M. Xue, J. Chen, M. Zhang, F. Huang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – №. 38. – P. 15712-15715.
267. Yakimova, L. S. Self-assembled fractal hybrid dendrites from water-soluble anionic (Thia)calix[4]arenes and Ag<sup>+</sup> / L. S. Yakimova, L. H. Gilmanova, V. G. Evtugyn, Y. N. Osin, I. I. Stoikov // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2017. – V. 19. – P. 173-183.
268. Nugmanova, A. R. Metal (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>) template effect-controlled synthesis of stereoisomers of tetrasubstituted (thia)calix[4]arene derivatives containing sulfonatoalkyl

- moieties on the lower rim / A. R. Nugmanova, L. S. Yakimova, K. S. Shibaeva, I. I. Stoikov // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2022. – V. – 92. – №. 12. – P. 2582-2589.
269. Otsuka, H. Stereochemical control of calixarenes useful as rigid and conformationally diversiform platforms for molecular design / H. Otsuka, S. Shinkai // *Supramol. Sci.* – 1996. – V. 3. – №. 4. – P. 189-205.
270. Iwamoto, K. Syntheses of all possible conformational isomers of O-alkyl-p-*t*-butylcalix[4]arenes / K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai // *Tetrahedron*. – 1991. – V. 47. – №. 25. – P. 4325-4342.
271. Iwamoto, K. Conformations and structures of tetra-O-alkyl-p-*tert*-butylcalix[4]arenes. How is the conformation of calix[4]arenes immobilized / K. Iwamoto, K. Araki, S. Shinkai // *J. Org. Chem.* – 1991. – V. 56. – №. 16. – P. 4955-4962.
272. Lhotak, P. Tetraalkylated 2,8,14,20-tetrathiacalix[4]arenes: novel infinite channels in the solid state / P. Lhotak, M. Himl, S. Pakhomova, I. Stibor // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – №. 48. – P. 8915-8918.
273. Lhotak, P. Alkylation of thiacalix[4]arenes / P. Lhotak, M. Himl, I. Stibor, H. Petrickova // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – №. 52. – P. 9621-9624.
274. Shinkai, S. Ion template effects on the conformation of water-soluble calixarenes / S. Shinkai, K. Araki, M. Kubota, T. Arimura, T. Matsuda // *J. Org. Chem.* – 1991. – V. 56. – №. 1. – P. 295-300.
275. Puplampu, J. B. Synthesis of p-*tert*-butylthiacalix[4]arenes functionalized with tris(2-aminoethyl)amine fragments at the lower rim and their interaction with model lipid membranes / J. B. Puplampu, L. S. Yakimova, A. A. Vavilova, D. A. Fayzullin, Yu. F. Zuev, I. I. Stoikov // *Macrocyclic Chem.* – 2014. – V. 7. – P. 337-344.
276. Drain, C. M. Self-organized porphyrinic materials / C. M. Drain, A. Varotto, I. Radivojevic // *Chem. Rev.* – 2009. – V. 109. – P. 1630-1658.
277. Sansone, F. Calixarenes: from biomimetic receptors to multivalent ligands for biomolecular recognition / F. Sansone, L. Baldini, A. Casnati, R. Ungaro // *New J. Chem.* – 2010. – V. 34. – P. 2715.
278. Stoikov, I. I. The synthesis of p-*tert*-butylthiacalix[4]arenes functionalized with secondary amide groups at the lower rim and their extraction properties and self-assembly into nanoscale aggregates / I. I. Stoikov, E. A. Yushkova, A. Yu. Zhukov, I. Zharov, I. S. Antipin, A. I. Konovalov // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64. – P. 7112–7121.

279. St'astný V. Synthesis of unique cagelike thiacalix[4]arene derivatives in a 1,3-alternate conformation / V. St'astný, I. Stibor, I. Císařová, J. Sýkora, M. Pojarová, P. Lhoták // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – P. 5404-5406.
280. St'astný, V. Thiacalix[4]arene derivatives with proximally bridged lower rim / V. St'astný, I. Stibor, H. Petricková, J. Sýkora, P. Lhoták // *Tetrahedron.* – 2005. – V. 61. – P. 9990-9995.
281. Chakrabarti, A. Synthesis of conformationally diverse tetrathiacalix[4]arene(amido)crowns and tetrathiacalix[4]arene amides with pendant amine functions / A. Chakrabarti, H. M. Chawla, N. Pant, S. P. Singh, S. Upreti // *Tetrahedron.* – 2006. – V. 62. – P. 8974-8981.
282. Puplampu, J. B. p-tert-Butylthiacalix[4]arene derivatives functionalized in the lower rim with bis(3-aminopropyl)amine: synthesis and interaction with DNA / B. J. Puplampu, L. S. Yakimova, A. A. Vavilova, I. K. Rizvanov, I. I. Stoikov // *Macroheterocycles.* – 2015. – V. 8. – №. 1. – P. 75-80.
283. Gokel, G. W. Crown ethers: sensors for ions and molecular scaffolds for materials and biological models / G. W. Gokel, W. M. Leevy, M. E. Weber // *Chem. Rev.* – 2004. – V. 104. – P. 2723-2750.
284. Пуплампу, Дж. Б. Синтез производных п-трет-бутилтиакаликс[4]арена, функционализированных по нижнему ободу фрагментами N-(2-гидроксиэтил)этилендиамина, в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* и их взаимодействие с ДНК / Дж. Б. Пуплампу, Л. С. Якимова, И. Х. Ризванов, И. И. Стойков // *Бутлеровские сообщения.* – 2014. – Т. 39. – №. 8. – С. 57-64.
285. Пуплампу, Дж. Б. Синтез новых типов ПАМАМ-дендримеров на основе п-трет-бутилтиакаликс[4]арена / Дж. Б. Пуплампу, Л. С. Якимова, И. Х. Ризванов, И. И. Стойков // *Бутлеровские сообщения.* – 2014. – Т. 39. – №. 8. – С. 65-71.
286. Yakimova, L. S. Morphology, structure and cytotoxicity of dye-loaded lipid nanoparticles based on monoamine pillar[5]arenes / L. S. Yakimova, E. G. Guralnik, D. N. Shurpik, V. G. Evtugyn, Y. N. Osin, E. V. Subakaeva, E. A. Sokolova, P. V. Zelenikhin, I. I. Stoikov // *Mater. Chem. Front.* – 2020. – V. 4. – №. 10. – P. 2962-2970.
287. Yakimova, L. S. Fluorescein-loaded solid lipid nanoparticles based on monoamine pillar[5]arene: synthesis and interaction with DNA / L. S. Yakimova, D. N. Shurpik, E. G.

- Guralnik, V. G. Evtugyn, Y. N. Osin, I. I. Stoikov // *ChemNanoMat*. – 2018. – V. 4. – №. 9. – P. 919-923.
288. Yakimova, L. S. Highly selective binding of methyl orange dye by cationic water-soluble pillar[5]arenes / L. S. Yakimova, D. N. Shurpik, L. H. Gilmanova, A. R. Rakhimbekova, I. I. Stoikov // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – P. 4233-4238.
289. Yakimova, L. S. Amide-functionalized pillar[5]arenes as a novel class of macrocyclic receptors for the sensing of  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  anion / L. S. Yakimova, D. N. Shurpik, I. I. Stoikov // *Chem. Comm.* – 2016. – V. 52. – №. 84. – P. 12462-12465.
290. Shurpik, D. N. Pillar[5]arenes with morpholide and pyrrolidide substituents: Synthesis and complex formation with alkali metal ions / D. N. Shurpik, L. S. Yakimova, L. I. Makhmutova, A. R. Makhmutova, I. K. Rizvanov, V. V. Plemenkov, I. I. Stoikov // *Macroheterocycles*. – 2014. – V. 7. – №. 7. – P. 351-357.
291. Stoikov, I. I. Solvent extraction and self-assembly of nanosized aggregates of p-tert-butylthiacalix[4]arenes tetrasubstituted at the lower rim by tertiary amide groups and monocharged metal cations in the organic phase / I. I. Stoikov, E. A. Yushkova, A. Y. Zhukov, I. Zharov, I. S. Antipin, A. I. Konovalov // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64. – №. 32. – P. 7489-7497.
292. Cao, D. Pillar[n]arenes – a novel, highly promising class of macrocyclic host molecules / D. Cao, H. Meier // *Asian J. Org. Chem.* – 2014. – V. 3. – №. 3. – P. 244-262.
293. Yakimova, L. S. Pillar[5]arenes bearing amide and carboxylic groups as synthetic receptors for alkali metal ions / L. S. Yakimova, D. N. Shurpik, A. R. Makhmutova, I. I. Stoikov // *Macroheterocycles*. – 2017. – V. 10. – №. 2. – P. 226-232.
294. Andreyko, E. A. Supramolecular “containers”: self-assembly and functionalization of thiacalix[4]arenes for recognition of amino- and dicarboxylic acids / E. A. Andreyko, P. L. Padnya, R. R. Daminova, I. I. Stoikov // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – №. 7. – P. 3556-3565.
295. Dube, L. E. Detection of clinically important cations by a pillar[5]arene-modified electrochemical sensor / L. E. Dube, B. A. Patel, A. Fagan-Murphy, R. R. Kothur, P. Cragg // *Chemical Sensors*. – 2013. – V. 3. – №. 18. – P. 1-6.
296. Moragues, M. E. Chromogenic and fluorogenic chemosensors and reagents for anions. A comprehensive review of the year 2009 / M. E. Moragues, R. Martínez-Mañez, F. Sancenón // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – V. 40. – P. 2593-2643.

297. Gale, P. A. Preface: supramolecular chemistry of anionic species themed issue / P. A. Gale, T. Gunnlaugsson // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – P. 3595-3596.
298. Hay, B. P. De novo structure-based design of anion receptors / B. P. Hay // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – P. 3700-3708.
299. Gale, P. A. Anion receptor chemistry: highlights from 2008 and 2009 / P. A. Gale // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – V. 39. – P. 3746-3771.
300. Kondo, S. Selective Detection of Dihydrogen Phosphate Anion by Fluorescence Change with Tetraamide-Based Receptors Bearing Isoquinolyl and Quinolyl Moieties / S. Kondo, R. Takai // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 538-541.
301. Chen, Q.-Y. A Highly Selective Fluorescent Chemosensor for  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  Based on a Calix[4]arene Tetraamide Derivative / Q.-Y. Chen, C.-F. Chen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – V. 2005. – №. 7. – P. 2468-2472.
302. Ghosh, K. Pyridinium amide-based simple synthetic receptor for selective recognition of dihydrogenphosphate / K. Ghosh, A. R. Sarkar, A. Patra // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – №. 47. – P. 6557-6561.
303. Robinson, S. W. Evidence for Halogen Bond Covalency in Acyclic and Interlocked Halogen-Bonding Receptor Anion Recognition / S. W. Robinson, C. L. Mustoe, N. G. White, A. Brown, A. L. Thompson, P. Kennepohl, P. D. Beer // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – №. 1. – P. 499-507.
304. Hargrove, A. E. Artificial Receptors for the Recognition of Phosphorylated Molecules / A. E. Hargrove, S. Nieto, T. Zhang, J. L. Sessler, E. V. Anslyn // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – №. 11. – P. 6603-6782.
305. Gale, P. A. From Anion Receptors to Transporters / P. A. Gale // *Acc. Chem. Res.* 2011. – V. 44. – №. 3. – P. 216-226.
306. Cai, J. Neutral CH and cationic CH donor groups as anion receptors/ J. Cai, J. L. Sessler // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – V. 43. – P. 6198-6213.
307. Stoikov, I.I. Molecular Recognition: Biotechnology, Chemical Engineering and Materials Applications. Molecular Recognition of Carboxylic Acids and Carboxylate Anions by Synthetic Receptor / I.I. Stoikov, M.N. Agafonova, L.S. Yakimova, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // NY: Novapublisher. – 2011. – p.337. ISBN: 978-1-61122-734-5.
308. Yakimova, L. S. Molecular Recognition of Organic Vapors by Adamantylcalix[4]arene in QCM Sensor Using Partial Binding Reversibility // L. S.

- Yakimova, M. A. Ziganshin, V. A. Sidorov, V. V. Kovalev, E. A. Shokova, V. A. Tafeenko and V. V. Gorbachuk // *J. Phys. Chem. B.* – 2008. – V. 112. – №. 49. – P. 15569-15575.
309. Ziganshin, M. A. Guest exchange in dimeric capsules of a tetraurea calix[4]arene in the solid state / M. A. Ziganshin, L. S. Yakimova, K. R. Khayarov, V. V. Gorbachuk, M. O. Vysotsky, V. Böhmer // *Chem. Commun.* – 2006. – V. 37. – P.3897-3899.
310. Yuan, M.-S. Host–guest complexation of pillar[6]arenes towards neutral nitrile guests / M.-S. Yuan, H. Chen, X. Du, J. Li, J. Wang, X. Jia, C. Li // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – P. 16361-16364.
311. Braga, M. A. Clonidine complexation with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin: From physico-chemical characterization to *in vivo* adjuvant effect in local anesthesia / M. A. Braga, M. F. Martini, M. Pickholz, F. Yokaichiya, M. K. D. Franco, L. F. Cabec, V. A. Guilherme, C. M. G. Silva, C. E. G. Limia, E. de Paula // *J. Pharm. and Biomed. Analysis.* – 2016. – V. 119. – P. 27-36.
312. Arantes, L. M. Proparacaine complexation with  $\beta$ -cyclodextrin and p-sulfonic acid calix[6]arene, as evaluated by varied  $^1\text{H-NMR}$  approaches / L. M. Arantes, C. Scarelli, A. J. Marsaioli, E. de Paula, S. A. Fernandes // *Magn. Reson. Chem.* – 2009. – V. 47. – №. 9. – P. 757-763.
313. Hatzakis, E. Analysis of marine dietary supplements using NMR spectroscopy / E. Hatzakis, P. Dais, M. Misiak // *Anal. Methods.* – 2015. – V. 7. – 5226-5238.
314. Sadeghi-Ghadi, Z. Improved oral delivery of quercetin with hyaluronic acid containing niosomes as a promising formulation / Z. Sadeghi-Ghadi, P. Ebrahimnejad, F. T. Amiri, A. Nokhodchi // *J. Drug Target.* – 2021. – V. 29. – P. 225-234.
315. Gupta, A. A review on recent technologies and patents on silica nanoparticles for cancer Treatment and diagnosis / A. Gupta, S. S. Kushwaha, A. Mishra // *Recent Pat Drug Deliv. Formul.* – 2020. – V. 14. – P. 126-144.
316. Liu, X. Advanced Silica Nanomaterials for Drug Delivery / X. Liu, Y. Jiang, P. Cai, R. Gao // *Front. Chem.* – 2021. – V. 9. – Article 677647.
317. Narayan, R. Mesoporous silica nanoparticles: A comprehensive review on synthesis and recent advances / R. Narayan, U.Y. Nayak, A.M. Raichur, S. Garg // *Pharmaceutics.* – 2018. – V. 10. – P. 118.

318. Yakimova, L. S. Hybrid silica materials: synthesis and recognition oligo- and polynucleotides, proteins / L. S. Yakimova, A. A. Vavilova, I. I. Stoikov // *Advances in Chemistry Research Nova Publisher*. – 2019. – P. 1-65.
319. Якимова, Л. С. Гибридные тиакаликс[4]арен/SiO<sub>2</sub> наночастицы: синтез и селективная адсорбция нитропроизводных анилина и фенола/ Л. С. Якимова, Р. В. Зиатдинова, В. Г. Евтюгин, И. Х. Ризванов, И. И. Стойков // *Известия АН. Серия химическая*. – 2016. – №. 4. – С. 1053-1060.
320. Stoikov, I. I. Synthesis of hybrid nano- and microsized particles on the base of colloid silica and thiacalix[4]arene derivatives / I. I. Stoikov, A. A. Vavilova, R. D. Badaeva, V. V. Gorbachuk, V. G. Evtugyn, R. R. Sitdikov, L. S. Yakimova, I. Zharov // *J. Nanopart. Res.* – 2013. – №. 15. – P. 1617.
321. Стойков, И. И. Модификация коллоидных наночастиц диоксида кремния (LUDOX TM40) стереоизомерами тиакаликс[4]арена, содержащего 3-амидопропилтриметоксисилильный фрагмент / И. И. Стойков, А. А. Янтемирова, Р. Д. Бадаева, Р. Р. Ситдииков, В. В. Горбачук, Л. С. Якимова, И. С. Антипин, А. И. Коновалов // *Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки*. – 2011. – Т. 153. – №. 3. – С. 9-21.
322. Davies, G.-L. Preparation and size optimisation of silica nanoparticles using statistical analyses / G.-L. Davies, A. Barry, Y. K. Gun'ko // *Chem. Phys. Lett.* – 2009. – V. 468. – P.239-244.
323. Bagwe, R. P. Surface Modification of Silica Nanoparticles to Reduce Aggregation and Nonspecific Binding / R. P. Bagwe, L. R. Hilliard, W. Tan // *Langmuir*. – 2006. – V. 22. – P. 4357-4362.
324. Mohamed, M. G. Progress in the self-assembly of organic/inorganic polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) hybrids / M. G. Mohamed, S. W. Kuo // *Soft Matter*. – 2022. – V. 18. – №. 30. – P. 5535-5561.
325. Loman-Cortes, P. Use of polyhedral oligomeric silsesquioxane (POSS) in drug delivery, photodynamic therapy and bioimaging / P. Loman-Cortes, T. B. Huq, J. L. Vivero-Escoto // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – №. 21. – P. 6453.
326. Kuo, S. W. Hydrogen bonding interactions in polymer/polyhedral oligomeric silsesquioxane nanomaterials / S. W. Kuo // *Journal of Polymer Research*. – 2022. – V. 29. – №. 2. – P. 69.

327. Badawy, M. E. A review of the modern principles and applications of solid-phase extraction techniques in chromatographic analysis / M. E. Badawy, M. A. El-Nouby, P. K. Kimani, L. W. Lim, E. I. Rabea // *Analytical Sciences*. – 2022. – V. 38. – №. 12. – P. 1457-1487.
328. Wang, D. Recent advances of ordered mesoporous silica materials for solid-phase extraction / D. Wang, X. Chen, J. Feng, M. Sun // *Journal of Chromatography A*. – 2022. V. 1675. – Article 463157.
329. Medina, D. A. V. Current materials for miniaturized sample preparation: recent advances and future trends / D. A. V. Medina, A. T. Cardoso, E. V. Soares, F. M. Lanças // *Trends in Analytical Chemistry*. – 2023. – Article 117120.
330. Pham, K. N. Surface modification for stability of nano-sized silica colloids / K. N. Pham, D. Fullston, K. Sagoe-Crentsil // *J. Colloid Interface Sci.* – 2007. – V. 315. – P. 123-127.
331. Горбачук, В. В. Синтез гибридных органосиликатных частиц, содержащих протоноакцепторные (C(O), P(O)) и протонодонорные (NH) группы / В. В. Горбачук, Л. С. Якимова, О. А. Мостовая, И. С. Антипин, А. И. Коновалов, И. И. Стойков // *Учёные записки Казанского университета. Серия: Естественные науки*. – 2010. – Т. 152. – Кн. 1. – С. 38-50.
332. Gorbachuk, V. V. Silica Nanoparticles with Proton Donor and Proton Acceptor Groups: Synthesis and Aggregation / V. V. Gorbachuk, L. S. Yakimova, O. A. Mostovaya, D. A. Bizyaev, A. A. Bukharaev, I. S. Antipin, A. I. Kononov, I. Zharov, I. I. Stoikov // *Silicon*. – 2011. – V. 3. – №. 1. – P. 5-12.
333. Yakimova, L. S. Mixed systems based on aminated and sulfonated silica nanoparticles: synthesis, self-assembly, and selective adsorption of certain biopolymers / L. S. Yakimova, A. R. Nugmanova, V. G. Evtugyn, Y. N. Osin, I. I. Stoikov // *Russian Chemical Bulletin*. – 2019. – V. 68. – №. 2. – P. 262-269.
334. Горбачук, В. В. Синтез органотриалкоксисиланов и получение гибридных органосиликатных наночастиц на их основе / В. В. Горбачук, А. А. Вавилова, М. В. Мелёшина, Л. С. Якимова, И. И. Стойков // *Бутлеровские сообщения*. – 2012. – Т. 29. – №. 2. – С.1-7.

335. Nakamura, M. Synthesis and Characterization of Organosilica Nanoparticles Prepared from 3-Mercaptopropyltrimethoxysilane as the Single Silica Source / M. Nakamura, K. Ishimura // *J. Phys. Chem. C.* – 2007. – V. 111. – P. 18892-18898.
336. Nakamura, M. One-Pot Synthesis and Characterization of Three Kinds of Thiol–Organosilica Nanoparticles / M. Nakamura, K. Ishimura // *Langmuir.* – 2008. – V. 24. – P. 5099-5108.
337. Nakamura, M. Size-Controlled, One-Pot Synthesis, characterization, and biological Applications of Epoxy–Organosilica Particles Possessing Positive Zeta Potential / M. Nakamura, K. Ishimura // *Langmuir.* – 2008. – V. 24. – P. 12228-12234.
338. Stober, W. Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range / W. Stober, A. Fink, E. Bohn // *J. Colloid Interface Sci.* – 1968. – V. 26. – P. 62-69.
339. Deng, T. One-step synthesis of highly monodisperse hybrid silica spheres in aqueous solution / T. S. Deng, Q. F. Zhang, J. Y. Zhang, X. Shen, K. T. Zhu, J. L. Wu // *J. Colloid Interface Sci.* – 2009. – V. 329. – P. 292-299.
340. Lee, Y. Preparation of Highly Monodispersed Hybrid Silica Spheres Using a One-Step Sol-Gel Reaction in Aqueous Solution / Y.-G. Lee, J.-H. Park, C. Oh, S.-G. Oh, Y. C. Kim // *Langmuir.* – 2007. – V. 23. – P. 10875-10878.
341. Nair, B. Bifunctionalized Hybrid Silica Spheres by Hydrolytic Cocondensation of 3-Aminopropyltriethoxysilane and Vinyltriethoxysilane / B. P. Nair, C. Pavithran // *Langmuir.* – 2010. – V. 26. – №. 2. – P.730-735.
342. Deng, G. Control of surface expression of functional groups on silica particles / G. Deng, M. A. Markowitz, P. R. Kust, B. P. Gaber // *Mater. Sci. Eng.: C.* – 2000. – V. 11. – P. 165-172.
343. Li, Y. Functionalization of Silica Nanoparticles via the Combination of Surface-Initiated RAFT Polymerization and Click Reactions / Y. Li, B. C. Benicewicz // *Macromolecules.* – 2008. – V. 41. – P. 7986-7992.
344. Pham, K. N. Surface Charge Modification of Nano-Sized Silica Colloid / K. N. Pham, D. Fullston, K. Sagoe-Crentsil // *Austr. J. Chem.* – 2007. – V. 60. – №. 9. – P. 662-666.

345. Nosov, R. V. Pentakis-amidothiacalix[4]arene stereoisomers: Synthesis and effect of central core conformation on their aggregation properties / R. V. Nosov, I. I. Stoikov // *Macroheterocycles*. – 2015. – V. 8. – №. 2. – P. 120-127.
346. Galukhin, A. V. Pentakis-thiacalix[4]arenes with nitrile fragments: receptor properties toward cations of some s- and d-metals and self-assembly of nanoscale aggregates / A. V. Galukhin, E. A. Andreyko, I. H. Rizvanov, I. I. Stoikov // *Mendeleev Commun.* – 2013. – V. 23. – P. 196-198.
347. Han, D.Y. ESIPT-based anthraquinonylcalix[4]crown chemosensor for  $\text{In}^{3+}$  / D. Y. Han, J. M. Kim, J. Kim, H. S. Jung, Y. H. Lee, J. F. Zhang, J. S. Kim // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V. 51. – P. 1947-1951.
348. Formica, M. New fluorescent chemosensors for metal ions in solution / M. Formica, V. Fusi, L. Giorgi, M. Micheloni // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2012. – V. 256. – P. 170-192.
349. Akoz, E. Immobilization of novel the semicarbazone derivatives of calix[4]arene onto magnetite nanoparticles for removal of Cr(VI) ion / E. Akoz, S. Erdemir, M. Yilmaz // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2012. – V. 73. – P. 449-458.
350. Lu, H. T. Synthesis and characterization of amino-functionalized silica nanoparticles / H. T. Lu // *Colloid Journal*. – 2013. – V. 75. – P. 311-318.
351. Зиятдинова, Р. В. Модификация наночастиц диоксида кремния стереоизомерами п-трет-бутилтиакаликс[4]арена, тетразамещённого по нижнему ободу 2-оксо-2-[3-(триэтоксисилил)проп-1-иламино]этоксигруппами / Р. В. Зиятдинова, Н. А. Лосев, И. С. Тереньтев, А. В. Герасимов, Л. С. Якимова, В. Г. Евтюгин, И. И. Стойков // *Журнал общей химии*. – 2017. – Т. 87. – №. 9. – С. 1487-1494.
352. Горбачук, В. В. Синтез коллоидных силсесквиоксенов на основе кремнийорганических производных п-трет-бутилтиакаликс[4]арена / В. В. Горбачук, Л. С. Якимова, А. А. Вавилова, Р. В. Зиятдинова, И. Х. Ризванов, И. И. Стойков // *Бутлеровские сообщения*. – 2012. – Т. 32. – №. 12. – С. 8-14.
353. Горбачук, В. В. Силсесвиоксаны на основе кремнийорганического производного п-трет-бутилтиакаликс[4]арена: применение метода MALDI-TOF масс-спектрометрии для установления структуры / В. В. Горбачук, Л. С. Якимова, А.

А. Вавилова, Р. В. Зиятдинова, И. Х. Ризванов, И. И. Стойков // Бутлеровские сообщения. – 2012. – Т. 32. – №. 12. – С. 15-18.

354. Якимова, Л. С. Синтез полисилсесквиоксанов на основе п-трет-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурации *конус* в условиях основного катализа / Л. С. Якимова, Р. В. Зиятдинова, В. В. Горбачук, А. А. Вавилова, И. И. Стойков // Бутлеровские сообщения. – 2013. – Т. 36. – №. 12. – С. 75-81.

355. Santos, V. P. Decolourisation of dye solutions by oxidation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the presence of modified activated carbons / V. P. Santos, M. F. R. Pereira, P. C. C. Faria, J. J. M. Orfa // J. Hazard. Mater. – 2009. – V. 162. – P. 736-742.

356. Егорова, Е. В. Поликонденсация алкоксисиланов в активной среде – универсальный метод получения полиорганосилоксанов / Е. В. Егорова, Н. Г. Василенко, Н. В. Демченко, Е. А. Татарина, А. М. Музафаров // Доклады академии наук – 2009. – Т. 424. – №. 2. – С. 200-204.

357. Valencia, M. Synthesis and characterization of silsesquioxane prepolymers bearing phenyl and methacryloxypropyl groups obtained by cohydrolysis / M. Valencia, W. Dempwolf, F. Gunzler, O. Knopfmacher, G. Schmidt-Naake // Macromolecules. – 2007. – V. 40. – P. 40-46.

358. Pescarmona, P. P. Mechanistic study of silsesquioxane synthesis by mass spectrometry and in situ ATR FT-IR spectroscopy / P. P. Pescarmona, M. E. Raimondi, J. Tetteh, B. McKay, T. Maschmeyer // J. Phys. Chem. A. – 2003. – V. 107. – P. 8885-8892.

359. Liu, C. A Novel family of ordered, mesoporous inorganic/organic hybrid polymers containing covalently and multiply bound microporous organic hosts / C. Liu, J. B. Lambert, L. J. Fu // Am. Chem. Soc. – 2003. – V. 125. – P. 6452-6461.

360. Karas, M. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons / M. Karas, F. L. Hillenkamp // Anal. Chem. – 1998. – V. 60. – №. 20. – P. 2299-2301.

361. Tanaka, K. Protein and polymer analyses up to *m/z* 100,000 by laser ionization time-of-flight mass spectrometry / K. Tanaka, H. Waki, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida, T. Yoshida // Rapid. Commun. Mass. Spectrom. – 1988. – V. 2. – P. 151-153.

362. Fasce, D. P. One-step synthesis of polyhedral silsesquioxanes bearing bulky substituents: UV-MALDI-TOF and ESI-TOF mass spectrometry characterization of

- reaction products / D. P. Fasce, R. J. J. Williams, R. Erra-Balseiis, Y. Ishikawa, H. Nonami // *Macromolecules*. – 2001. – V. 34. – P. 3534-3539.
363. Gorbachuk, V. V. MALDI-TOF MS and morphology studies of thiacalixarene-silsesquioxane products of oligo- and polycondensation / V. V. Gorbachuk, L. S. Yakimova, A. A. Vavilova, R. V. Ziatdinova, I. Kh. Rizvanov, A. A. Trifonov, A. I. Samohina, V. G. Evtugyn, I. I. Stoikov // *Silicon*. – 2014. – V. 6. – P. 215-226.
364. Стойков, И. И. Композитный материал с высокой температурой разложения / И. И. Стойков, Е. Е. Стойкова, В. В. Горбачук, Р. В. Зиятдинова, Л. С. Якимова // Патент на ИЗ №2571979 рег. В Госреестре РФ 30.11.2015 по заявке N 2014134545/05 от 22.08.2014.
365. Bibby, A. Adsorption and separation of water-soluble aromatic molecules by cyclodextrin-functionalized mesoporous silica / A. Bibby, L. Mercier // *Green Chem.* – 2003. – V. 5. – P. 15-19.
366. Zhang, B. Adsorption of p-nitrophenol from aqueous solutions using nanographite oxide / B. Zhang, L. Feng, T. Wu, D. Sun, Y. Li // *Colloids Surf., A: Physicochem. Eng. Aspects*. – 2015. – V. 464. – P. 78-88.
367. Su, J. Adsorption of phenol from aqueous solutions by organomontmorillonite / J. Su, H.-f. Lin, Q.-P. Wang, Z.-M. Xie, Z.-l. Chen // *Desalination*. – 2011. – V. 269. – P. 163-169.
368. Танабе, К. Твердые кислоты и основания. / К. Танабе // М.: «Мир». – 1973. – С. 184.
369. Yakimova, L. Sulfobetaine derivatives of thiacalix[4]arene: synthesis and supramolecular self-assembly of submicron aggregates with Ag I cations / L. Yakimova, P. Padnya, A. Kunaфина, A. Nugmanova, I. Stoikov // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29. – №. 1. – P. 86-88.
370. Huang, Z. Development and evaluation of lipid nanoparticles for camptothecin delivery: a comparison of solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, and lipid emulsion / Z. Huang, S. Hua, Y. Yang, J. Fang // *Acta Pharmacol Sin.* – 2008. – V. 29. – № 9. – P. 1094-1102.
371. Galukhin, A. Investigation of DNA binding abilities of solid lipid nanoparticles based on p-tert-butylthiacalix[4]arene platform / A. Galukhin, A. Erokhin, I. Imatdinov, Y. Osin // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 33351-33355.

372. Zhang, H. Biocompatible pillararene-assembly-based carriers for dual bioimaging / H. Zhang, X. Ma, K. Nguyen, Y. Zhao // *ACS Nano*. – 2013. – V. 7. – P. 7853-7863.
373. Truong, N. The Importance of Nanoparticle Shape in Cancer Drug Delivery / N. Truong, M. Whittaker, C. Mak, T. Davis // *Expert Opin. Drug Del.* – 2015. – V. 12. – P. 129-142.
374. Arnida, Geometry and Surface Characteristics of Gold Nanoparticles Influence Their Biodistribution and Uptake by Macrophages / Arnida, M. M. Janat-Amsbury, A. Ray, C. M. Peterson, H. Ghandehari // *Eur. J. Pharm Biopharm.* – 2011. – V. 77. – №. 3. – P. 417-423.
375. Blanco, E. Principles of Nanoparticle Design for Overcoming Biological Barriers to Drug Delivery / E. Blanco, H. Shen, M. Ferrari // *Nat. Biotechnol.* – 2015. – V. 33. – P. 941-951.
376. Champion, J. A. Role of target geometry in phagocytosis / J. A. Champion, S. Mitragotri // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006. – V. 103. – №. 13. – P. 4930-4934.
377. Li, H. Two Rhodamine Lactam Modulated Lysosome-Targetable Fluorescence Probes for Sensitively and Selectively Monitoring Subcellular Organelle pH Change / H. Li, C. Wang, M. She, Y. Zhu, J. Zhang, Z. Yang, P. Liu, Y. Wang, J. Li // *Anal. Chim. Acta.* – 2015. – V. 900. – P. 97-102.
378. Gokce, E. H. Cyclosporine A loaded SLNs: evaluation of cellular uptake and corneal cytotoxicity / E. H. Gokce, G. Sandri, M. C. Bonferoni, S. Rossi, F. Ferrari, T. Güneria, C. Caramella // *Int. J. Pharm.* – 2008. – V. 364. – P. 76-86.
379. Magut, P. K. S. Tunable Cytotoxicity of Rhodamine 6G via Anion Variations / P. K. S. Magut, S. Das, V. E. Fernand, J. Losso, K. McDonough, B. M. Naylor, S. Aggarwal, I. M. Warner // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 15873-15879.
380. Stoikov, I. I. Systems Based on Calixarenes as the Basis for the Creation of Catalysts and Nanocontainers / I. I. Stoikov, L. S. Yakimova, J. B. Pupilampu, A. A. Vavilova // *Organic Nanoreactors: From Molecular to Supramolecular Organic Compounds*. – 2016. – P. 85-110.
381. Yushkova, E. A. Heteroditopic p-tert-butylthiacalix[4]arenes for creating supramolecular self-assemblies by cascade or commutative mechanisms / E. A. Yushkova, I. I. Stoikov, A. Yu. Zhukov, J. B. Pupilampu, I. Kh. Rizvanov, I. S. Antipin, A.I. Konovalov // *RSC Adv.* – 2012. – V. 2. – P. 3906-3919.

382. Yakimova, L. S. Polyfunctional branched nitrogen-containing p-tert-butylthiacalix[4]arene derivatives as efficient agents for packaging calf thymus DNA / L. S. Yakimova, J. B. Pupilampu, G. A. Evtugin, I. I. Stoikov // *Russian Chemical Bulletin*. – 2017. – V. 66. – №. 8. – P. 1515-1523.
383. Izzo, I. Cationic calix[4]arenes as anion-selective ionophores / I. Izzo, S. Licen, N. Maulucci, G. Autore, S. Marzocco, P. Tecilla, F. De Riccardis // *Chem. Commun.* – 2008. – P. 2986-2988.
384. Rodik, R. V. Cationic amphiphilic calixarenes to compact DNA into small nanoparticles for gene delivery / R. V. Rodik, A.-S. Anthony, V. I. Kalchenko, Y. Mély, A. S. Klymchenko // *New J. Chem.* – 2015. – V. 39. – №. 3. – P. 1654-1664.
385. Yakimova, L. S. Polyammonium derivatives of (thia)calix[4]arene: Synthesis and interaction with nucleic acids / L. S. Yakimova, J. B. Pupilampu, A. A. Vavilova, I. I. Stoikov // *Advances in Chemistry Research, Elsevier*. – 2015. – V. 28. – P. 145-169.
386. El-Say, K. M. Polymeric nanoparticles: promising platform for drug delivery / K. M. El-Say, H. S. El-Sawy // *Int. J. Pharm.* – 2017. – V. 528 – №. 1-2. – P. 675-691.
387. Li, Q. L. Self-assembly and applications of poly(glycidyl methacrylate)s and their derivatives / Q. L. Li, W.-X. Gu, H. Gao, Y.-W. Yang // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – №. 87. – P. 13201-13215.
388. Zhang, Y. Polymeric micelles: nanocarriers for cancer-targeted drug delivery / Y. Zhang, Y. Huang, S. Li // *AAPS PharmSciTech.* – 2014. – V. 15. – №. 5. – P. 862-871.
389. Zylberberg, C. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape / C. Zylberberg, S. Matosevic // *Drug Deliv.* – 2016. – V. 23. – №. 9. – P. 3319-3329.
390. Chen, S. Multifunctional bacterial imaging and therapy systems / S. Chen, Q. Li, X. Wang, Y.-W. Yang, H. Gao // *J. Mater. Chem. B.* – 2018. – V. 6. – №. 32. – P. 5198-5214.
391. Pergushov, D. V. Micellar interpolyelectrolyte complexes / D. V. Pergushov, A. H. E. Müller, F. H. Schacher // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – №. 21. – P. 6888-6901.
392. Morais, W. A. Interpolyelectrolyte complex formation: from lyophilic to lyophobic colloids / W. A. Morais, G. T. M. Silva, J. S. Nunes, A. W. Neto, M. R. Pereira, J. L. C. Fonseca // *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.* – 2016. – V. 498. – №. 4. – P. 112-120.

393. Lua, X. Polyelectrolyte complex nanoparticles of amino poly(glycerol methacrylate)s and insulin / X. Lua, H. Gaoa, C. Li, Y.-W. Yang, Y. Wang, Y. Fan, G. Wu, J. Ma // *Int. J. Pharm.* – 2012. – V. 423. – №. 2. – P. 195-201.
394. Perret, F. Biochemistry of the *para*-sulfonato-calix[n]arenes / F. Perret, A. N. Lazar, A. W. Coleman // *Chem. Commun.* – 2006. – V. 23. – №. 5. – P. 2425-2438.
395. Padnya, P. L. Towards macrocyclic ionic liquids: novel ammonium salts based on tetrasubstituted *p-tert*-butylthiacalix[4]arenes / P. L. Padnya, E. A. Andreyko, P. A. Gorbatova, V. V. Parfenov, I. Kh. Rizvanov, I. I. Stoikov // *RSC Adv.* – 2017. – V. 7. – №. 3. – P. 1671-1686.
396. Yakimova, L. Interpolyelectrolyte mixed nanoparticles from anionic and cationic thiacalix[4]arenes for selective recognition of model biopolymers / L. Yakimova, P. Padnya, D. Tereshina, A. Nugmanova, A. Kunafina, Y. Osin, V. Evtugyn, I. Stoikov // *Journal of Molecular Liquids.* – 2019. – V. 279. – P. 9–17.
397. Yakimova, L. S. Nanostructured polyelectrolyte complexes based on water-soluble thiacalix[4]Arene and pillar[5]arene: Self-assembly in micelleplexes and polyplexes at packaging DNA / L. S. Yakimova, A. R. Nugmanova, O. A. Mostovaya, A. A. Vavilova, D. N. Shurpik, T. A. Mukhametzyanov, I. I. Stoikov // *Nanomaterials* – 2020. – V. 10. – Article 777.
398. Yakimova, L. Micelleplexes and Polyplexes with DNA from Salmon Sperm Based on Pillar[5]arenes and Thiacalix[4]arene / L. Yakimova, A. Nugmanova, D. Shurpik, P. Padnya, T. Mukhametzyanov, I. Stoikov // *AIP Conference Proceedings.* – 2022. – V. 2390. – №. 1. – P. 030098.
399. Jiang, Y. Packaging pDNA by polymeric ABC micelles simultaneously achieves colloidal stability and structural control / Y. Jiang, T. P. Lodge, T. M. Reineke // *J. Am. Chem. Soc.* – 2018. – V. 140. – №. 35. – P. 11101-11111.
400. Amjad, M. W. Recent advances in the design, development, and targeting mechanisms of polymeric micelles for delivery of siRNA in cancer therapy / M. W. Amjad, P. Kesharwani, M. C. I. M. Amina, A. K. Iyer // *Prog. Polym. Sci.* – 2017. – V. 64. – P. 154-181.
401. Boeckle, S. Purification of polyethylenimine polyplexes highlights the role of free polycations in gene transfer / S. Boeckle, K. Gersdorff, S. Piepen, C. Culmsee, E. Wagner, M. Ogris // *J. Gene Med.* – 2004. – V. 6. – №. 10. – P. 1102-1111.

402. Pradines, V. Adsorption of protein-surfactant complexes at the water/oil interface / V. Pradines, V. B. Fainerman, E. V. Aksenenko, J. Kragel, W. Wustneck, R. Miller // *Langmuir*. – 2011. – V. 27. – №. 3. – P. 965-971.
403. Sathiyajith, C. W. Biological and related applications of pillar[n]arenes / C. W. Sathiyajith, R. R. Shaikh, Q. Han, Y. Zhang, K. Meguellati, Y.-W. Yang // *Chem. Commun.* – 2017. – V. 53. – №. 4. – P. 677-696.
404. Landsdown, A. B. Silver in healthcare: Its antimicrobial efficacy and safety in use / A. B. Landsdown // *Royal Soc. of Chem.* – Cambridge. – 2010. – 256 p.
405. Kasyanenko, N. A. DNA Complexes with Cobalt(II) Phthalocyanine Disodium Disulfonate / N. A. Kasyanenko, R. A. Tikhomirov, V. M. Bakulev, V. N. Demidov, E. V. Chikhirzhina, E. B. Moroshkina // *ACS Omega*. – 2019. – V. 4. – P. 16935-16942.
406. Zadnurd, R. DNA recognition with large calixarene dimers / R. Zadnurd, T. Schrader // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45. – P. 2703-2706.
407. Pabbathi, A. Spectroscopic and Molecular Docking Study of the Interaction of DNA with a Morpholinium Ionic Liquid / A. Pabbathi, A. Samanta // *J. Phys. Chem. B.* – 2015. – V. 119. – P. 11099-11105.
408. Banerjee, D. Dynamics in the DNA Recognition by DAPI: Exploration of the Various Binding Modes / D. Banerjee, S. K. Pal // *J. Phys. Chem. B.* – 2008. – V. 112. – P. 1016-1021.
409. Bhattacharjee, S. DLS and zeta potential. What they are and what they are not? / S. Bhattacharjee // *J. Control. Release.* – 2016. – V. 235. – P. 337-351.
410. Pedersen, J. N. A complete picture of protein unfolding and refolding in surfactants / J. N. Pedersen, J. Lyngsø, T. Zinn, D. E. Otzen, J. S. Pedersen // *Chemical science.* – 2020. – V. 11. – №. 3. – P. 699-712.
411. Højgaard, C. Can a charged surfactant unfold an uncharged protein? / C. Højgaard, H. V. Sørensen, J. S. Pedersen, J. R. Winther, D. E. Otzen // *Biophysical Journal.* – 2018. – V. 115. – №. 11. – P. 2081-2086.
412. Yakimova, L. Supramolecular approaches to the formation of nanostructures based on phosphonate-thiacalix[4]arenes, their selective lysozyme recognition / L. Yakimova, A. Vavilova, K. Shibaeva, V. Sultanaev, T. Mukhametzyanov, I. Stoikov // *Colloid. Surface A.* – 2021. – V. 611. – Article 125897.

413. Yakimova, L.S. Self-assembly of interpolyelectrolyte complexes and mixed micelles from guanidinium and phosphonate derivatives of p-tert-butylthiacalix[4]arene and solubilization of paclitaxel / L.S. Yakimova, V.R. Sultanaev, A.A. Vavilova, K.S. Shibaeva, I.I. Stoikov // *Journal of Molecular Liquids*. – 2024. – V.395. – Article 123836.
414. Song, X. Mechanism of antioxidant properties of quercetin and quercetin-DNA complex / X. Song, Y. Wang, L. Gao // *J. Mol. Model.* – 2020. – V. 26. – Article 133.
415. Azeem, M. An insight into anticancer, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anti-inflammatory effects of quercetin: a review / M. Azeem, M. Hanif, K. Mahmood, N. Ameer, F. R. S. Chughtai, U. Abid // *Polym. Bull.* – 2023. – V. 80. – P. 241-262.
416. Yi, S. Controlled drug release from cyclodextrin-gated mesoporous silica nanoparticles based on switchable host-guest interactions / S. Yi, J. Zheng, P. Lv, D. Zhang, X. Zheng, Y. Zhang, R. Liao // *Bioconjugate Chem.* – 2018. – V. 29. – № 9. – P. 2884-2891.
417. Zhang, J. Stimuli-responsive nanoparticles for controlled drug delivery in synergistic cancer immunotherapy / J. Zhang, Y. Lin, Z. Lin, Q. Wei, J. Qian, R. Ruan, X. Jiang, L. Hou, J. Song, J. Ding, H. Yang // *Adv. Sci.* – 2021. – V. 9. – № 5. – Article 2103444.
418. Rezwan, K. Lysozyme and bovine serum albumin adsorption on uncoated silica and AlOOH-coated silica particles: the influence of positively and negatively charged oxide surface coatings / K. Rezwan, L. P. Meier, L. J. Gauckler // *Biomaterials*. – 2005. – V. 26. – P. 4351-4357.
419. Smith, J. J. Ion Transport in Sulfonated Nanoporous Colloidal Films / J.J. Smith, I. Zharov // *Langmuir*. - 2008.-V.6.-P.2651–2655.
420. Etukala, J.R. Synthesis of 1-(Phenylsulfanyl/Phenoxy)-3Hnaphtho[1,2,3-de]quinoline-2,7-diones / J.R. Etukala, J.S. Yadav // *Heteroatom Chem.* – 2008. – V.19. – №2. – P.221-227.