

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Казань-2024

Работа выполнена на кафедре органической и медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Научный консультант:	Стойков Иван Иванович доктор химических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Калинин Алексей Александрович доктор химических наук, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», лаборатория функциональных материалов, ведущий научный сотрудник
	Белоглазкина Елена Кимовна доктор химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, профессор кафедры органической химии
	Аксенов Николай Александрович доктор химических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», заведующий кафедрой органической химии
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Защита диссертации состоится 22 ноября 2024 г. в 10:00 ч. на заседании диссертационного совета 24.2.312.03, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, зал заседаний Учёного совета, А-330.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах с подписями, заверенными печатью, просим направлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68, КНИТУ, учёному секретарю диссертационного совета 24.2.312.03.

С диссертаций можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» и на сайте КНИТУ https://www.kstu.ru/event.jsp?id=157495&id_cat=141.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.2.312.03

Нуруллина Наталья Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 сульфонами: влияния природы макроцикла, длины метиленового линкера в сульфоне, 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 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 (псевдоротаксаны, комплексы самовключения, супрамолекулярные полимеры, твердые липидные наночастицы, мицеллы);
- синтез полифункциональных частиц (интерполиэлектrolитных ассоциатов) путем нековалентной сборки двух полиионных платформ (как органических – пиллар[5]аренов и (тия)каликс[4]аренов, так и неорганической – химически модифицированного SiO_2).

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 пропилтриалкоксилана 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 – (тия)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 (тия)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 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 интерполиэлектrolитного 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 SiO₂, 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. Автор 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. Шурпином, к.х.н. П.Л. Падня, к.х.н. Р.В. Зиятдиновой, 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 проведенных 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 школеконференции 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 включенных в международные системы цитирования Scopus, Web of Science и Chemical Abstracts, получен патент на изобретение.

Объем 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 РФ 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), РФ 17-13-01208 «Супрамолекулярные полимеры нового поколения на основе функционализированных макроциклов для медицинской диагностики: дизайн и применение в составе электрохимических сенсоров» (2017-2019), РФ 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. Шибаевой 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ литературных данных показал, что 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».

Именно поэтому представляло интерес выбрать несколько принципиально отличающихся по структуре и некоторым свойствам платформы (каликс[4]арен, тиакаликс[4]арен, пиллар[5]арен и диоксид кремния), 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.

Пиллар[5]арены, несмотря на схожесть в структуре мономерных звеньев с каликсаренами, связаны метиленовыми мостиками не в мета-, а в пароположениях, 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 псевдоротаксанов;
- за счет селективной функционализации с получением монозамещенных пиллар[5]аренов открывается возможность формирования различных типов наноструктур: псевдоротаксанов, супрамолекулярных полимеров, комплексов самовключения и т.п.

Для решения поставленных задач и достижения целей были выбраны именно макроциклические структуры, поскольку они содержат макроциклическую полость и пространственно распределенные относительно этой полости функциональные группы. И соответственно, вводя в структуру макроцикла катионные и анионные функции, можно обеспечивать взаимодействие с биосубстратом за счет ион-ионных взаимодействий, а вводя нейтральные функции, в частности, аминогруппы, - за счет водородного связывания.

Таким образом, с учетом литературных данных для синтеза полифункциональных (тия)каликс[4]аренов, пиллар[5]аренов, а также химически модифицированного диоксида кремния, мы остановились на следующей синтетической стратегии, которая включала два подхода: (1) одностадийный синтез, когда полифункциональные соединения можно получать в одну стадию, и (2) многостадийный синтез, когда за счет последовательных реакций в структуру макроцикла или на поверхность частиц диоксида кремния вводится необходимое количество функциональных групп.

1. Водорастворимые производные (тия)каликс[4]арена и пиллар[5]арена, содержащие катионные и анионные фрагменты, и их комплексообразующие свойства по отношению к низкомолекулярным субстратам

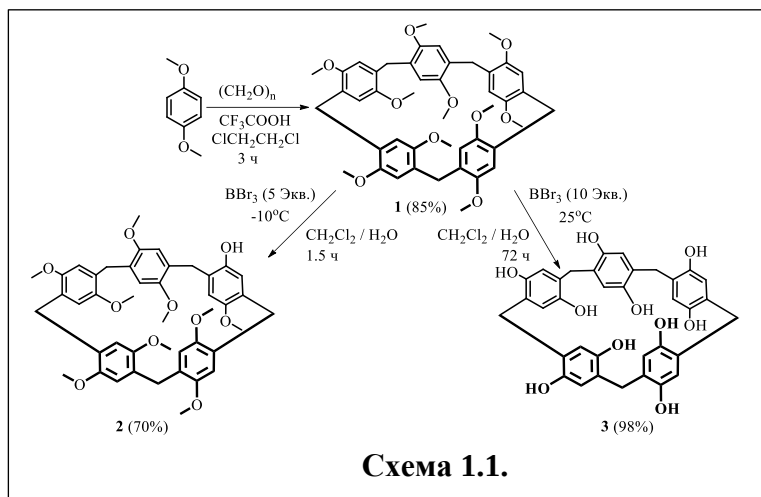
В данной главе рассмотрены подходы к синтезу водорастворимых макроциклических соединений на платформе «классического» каликс[4]арена, тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена путем одностадийного прямого алкилирования свободных ОН-групп макроциклов, а также с использованием последовательной функционализации макроциклической платформы. Особое внимание уделено особенностям химического поведения трех типов макроциклов: каликс[4]арена, тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена.

1.1 Синтез макроциклов, содержащих алкилсульфонатные фрагменты, прямым алкилированием свободных гидроксильных групп

Анализ литературных данных по синтезу целевых макроциклических производных показал, что алкилирование гидроксидных 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, актуальным стало применение синтетических подходов, известных для «классических» каликс[4]аренов, для новой макроциклической платформы, пиллар[5]арена, с целью получения полифункциональных производных.

На первом этапе были оптимизированы условия синтеза пиллар[5]аренов, содержащих десять CH_3O -групп (декаметоксипиллар[5]арен **1**), одну (моногидроксилированный **2**) и десять (пергидроксилированный **3**) гидроксидных групп (Схема 1.1), поскольку известные до

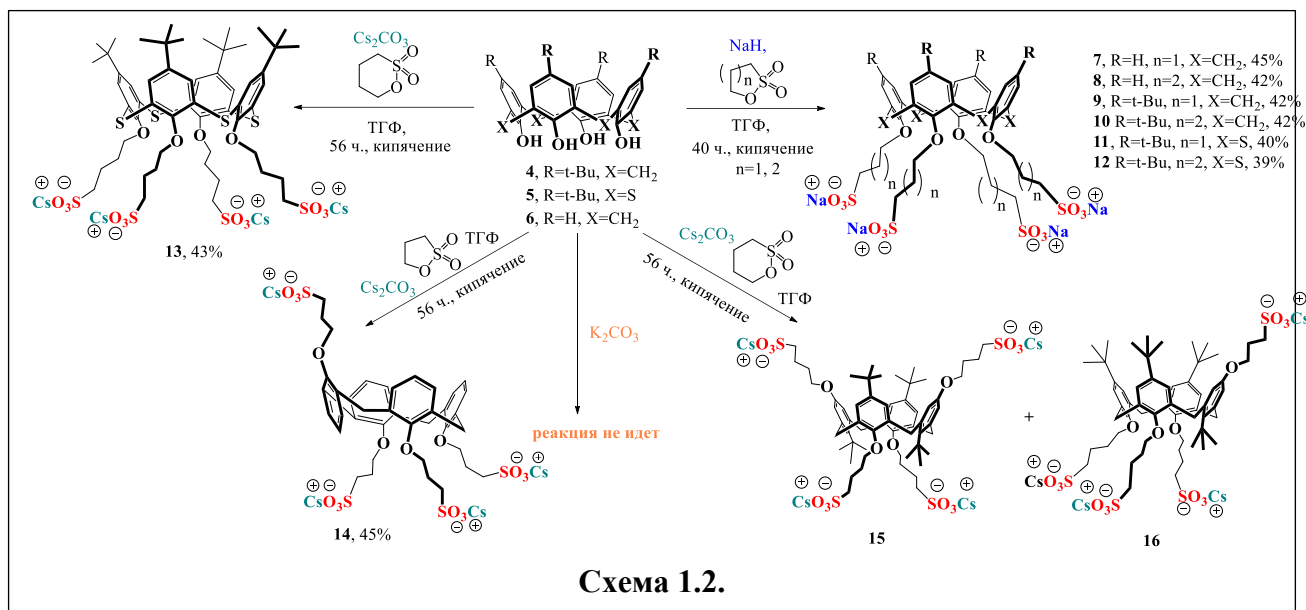


начала наших исследований подходы не позволяли масштабировать условия синтеза и получать целевые продукты с высокими выходами. Для получения макроцикла **1** было увеличено время реакции с двух до трех часов, и на предварительном этапе был приготовлен раствор CF_3COOH (массовая доля кислоты не более 5%), в котором растворяли параформ. Лишь после этого добавлялся 1,4-диметоксибензол.

Выход целевого макроцикла **1** при масштабировании реакции достигает 85%. Пергидроксилированный пиллар[5]арен **3** получался с выходом 98% в присутствии десяти эквивалентов BBr_3 . Для получения моногидроксилированного пиллар[5]арена **2** также была оптимизирована литературная методика, и выход целевого продукта увеличился до 70%. Стоит отметить, что удаление даже одной CH_3O -группы сильно нарушает симметрию и это отражается на характере спектра ЯМР ^1H . Протоны $-\text{CH}_2-$, Ar, $\text{CH}_3\text{O}-$ фрагментов становятся неэквивалентными, в связи с чем их сигналы представлены в спектре как группы синглетов в узкой области.

Для реализации одностадийной функционализации и получения анионных макроциклов было проведено алкилирование «классических» каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов пропан- и бутансульфонами. Для получения производных, содержащих на нижнем ободе пропокси- и бутоксисульфонатные фрагменты, соединения **4-6** «активировались» NaNH для образования высокореакционных фенолят-ионов в абсолютном ТГФ, а затем *in situ* вступали в реакцию с 1,3-пропансульфоном при кипячении в течение 40 часов (Схема 1.2). Четырехкратный избыток сульфона на каждую фенолятную группу обеспечивал полноту протекания реакции даже в условиях «холостого» раскрытия сульфона без вступления в реакции с фенолятными группами. К сожалению, получить целевые продукты с высокими выходами не удалось, поскольку данные вещества представляют собой поверхностно-активные вещества, сильно пенящиеся при выделении из смеси растворителей при пониженном давлении. Стоит отметить, что для алкилирования вместо NaNH чаще используют Na_2CO_3 , но в его присутствии реакции с сульфонами не идут.

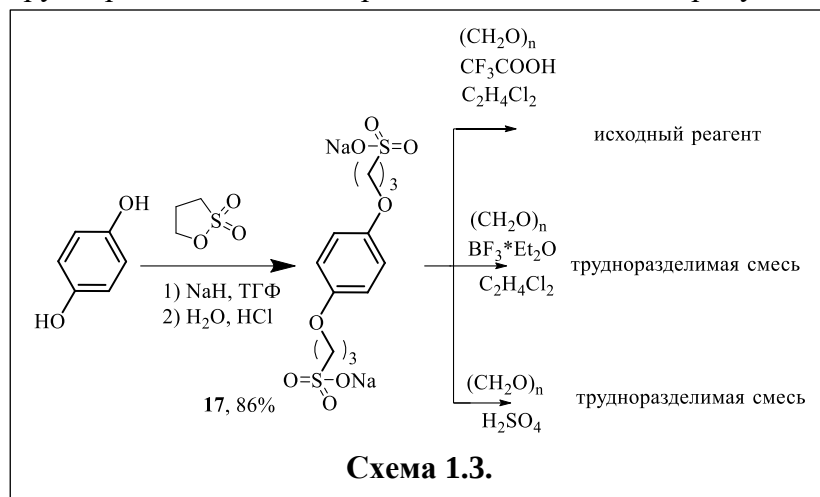
Из синтетической химии каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов хорошо известно, что условия алкилирования нижнего обода влияют на образующиеся стереоизомерные формы. Чтобы оценить влияние природы катиона металла, контролирующего формирование стереоизомерных форм, была проведена серия экспериментов аналогичным ранее, где NaH был заменен на K_2CO_3 или Cs_2CO_3 .



К сожалению, в присутствии K_2CO_3 не удалось получить продукты алкилирования в чистом виде. Была высказана гипотеза, что в изученных условиях K_2CO_3 является недостаточно реакционноспособным, а образующиеся феноляты калия недостаточно растворимы в используемых растворителях. Ожидалось, что замена K_2CO_3 на Cs_2CO_3 должна была привести к образованию целевых продуктов, так как катион Cs^+ имеет больший ионный радиус, низкую плотность заряда и высокую поляризуемость. В апротонных растворителях катионы Cs^+ максимально десольватированы и, соответственно, обладают наибольшей реакционной способностью в реакциях нуклеофильного замещения. В то же время, по сравнению с K_2CO_3 карбонат цезия лучше растворяется в апротонных растворителях, что также приводит к более высокой доступности Cs^+ , а, следовательно, к его более высокой реакционной способности. При использовании Cs_2CO_3 выделить в чистом виде удалось два продукта **13** и **14**. Из литературных данных известно, что для каликс[4]аренов при алкилировании нижнего обода в присутствии Cs_2CO_3 характерно образование продуктов в конфигурации *частичный конус* и *1,3-альтернат*, тогда как формирование в данных условиях стереоизомера *конус* для продукта алкилирования *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена является неожиданным. Вероятно, данный результат в случае тиааналога связан с тем, что атакуемый фенолятом макроцикла атом углерода в сульtone стерически экранирован сульфонатным фрагментом и наличие *n*-трет-бутильных групп негативно сказывается на протекании реакции в случае конформации *1,3-альтернат*. Низкие выходы продуктов алкилирования сультонами связаны с их хорошей растворимостью в воде и соответственно потерям в ходе выделения из реакционных смесей и очистки. Очевидно, что природа макроцикла, сультона, основания и катиона металла оказывают влияние на соотношение стереоизомеров.

Изучение прямого одностадийного введения алкилсульфонатного фрагмента, используя 1,3-пропан- и 1,4-бутансультоны, в пиллар[5]арен **3** по свободным гидроксидным группам в условиях, реализуемых для производных (тия)каликс[4]аренов в присутствии NaH,

не позволила получить целевой продукт. Как и в реакциях с (тия)каликс[4]аренами, были использованы различные растворители (ТГФ, ацетон, ацетонитрил), варьировали время протекания реакции (до 72 часов). Однако во всех случаях была получена трудноразделимая смесь осмоленных продуктов. 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-пропансультоном и был получен продукт **17** с выходом 86% (Схема 1.3). Однако использование альтернативного подхода – макроциклизации алкилсульфонатного производного гидрохинона, несмотря на варьирование условий также привела к получению трудноразделимой смеси различно замещенных продуктов.



По-видимому, такое различие в химическом поведении макроциклических производных фенола и гидрохинона обусловлено несколькими факторами, в частности, (1) высокой конформационной подвижностью гидрохиноновых фрагментов за счет отсутствия циклической водородной связи в пиллар[5]арене, которая

присутствует в тиакаликс[4]аренах, а также (2) различием в рКа этих групп, что приводит к получению различно замещенных продуктов, либо реакция не протекает вовсе. Кроме того, при функционализации каждой последующей гидроксильной группы пиллар[5]арена меняется растворимость соединений и стерическая загруженность ОН-группы, что также сказывается на дальнейшей функционализации и получении деказамещенных пиллар[5]аренов.

Таким образом, были синтезированы новые тетразамещённые по нижнему ободу алкилсульфонатными фрагментами производные каликс[4]арена и *n*-трет-бутил(тия)каликс[4]арена в стереоизомерных формах *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Обнаружена конфигурационная стереоселективность функционализации (тия)каликс[4]аренов пропан- и бутансультонами, которая определяется природой катиона (Na^+ , K^+ , Cs^+), силой основания (гидрид- и карбонат-ионы), размером цикла реагента (пятичленный 1,3-пропан- и шестичленный 1,4-бутансультон) и особенностями строения макроциклической платформы (каликс[4]арен и тиакаликс[4]арен). При этом, высокая конформационная подвижность гидрохиноновых фрагментов за счет отсутствия циклической водородной связи в пиллар[5]арене, различие в количестве ОН-групп, а также в природе Н-связей в «классическом» каликс[4]арене, тиакаликс[4]арене и пиллар[5]арене, не позволили выделить целевые продукты алкилирования пиллар[5]арена сультонами в чистом виде.

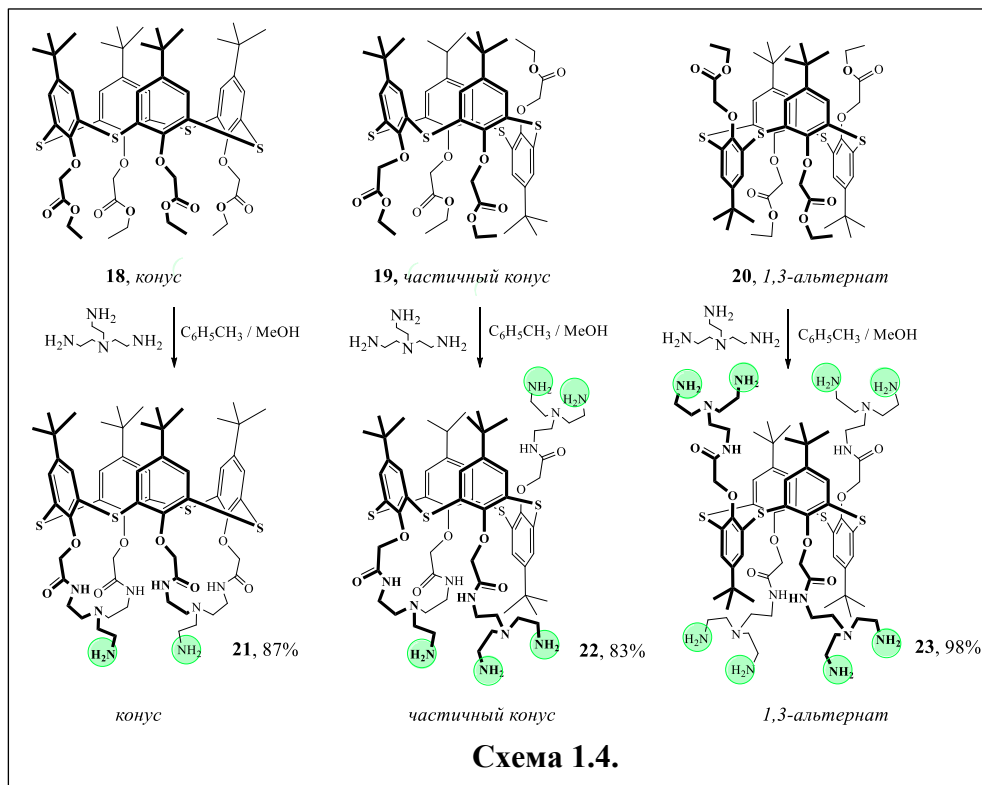
1.2. Синтез полифункциональных производных тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена последовательной функционализацией ОН-групп.

Хорошо изученный и достаточно результативный, но многостадийный способ введения функциональных групп, в частности амидных, в структуру макроциклов – это аминолиз (1)

сложноэфирной группы в одну стадию, либо (2) через гидролиз сложноэфирной группы до карбоновой кислоты с последующим переводом её в хлорангидрид, который реагирует с амином. В связи с этим, далее провели аминолит сложноеэфирных групп для получения полифункциональных структур на платформах тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена.

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

Прямым аминолитом сложноеэфирных групп *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов **18-20** трис(2-аминоэтил)амином (TREN) был получен ряд водорастворимых макроциклических производных **21-23**, содержащих одновременно первичные и третичные аминогруппы, причем структура конечного продукта зависела от исходной конфигурации макроцикла (Схема 1.4).

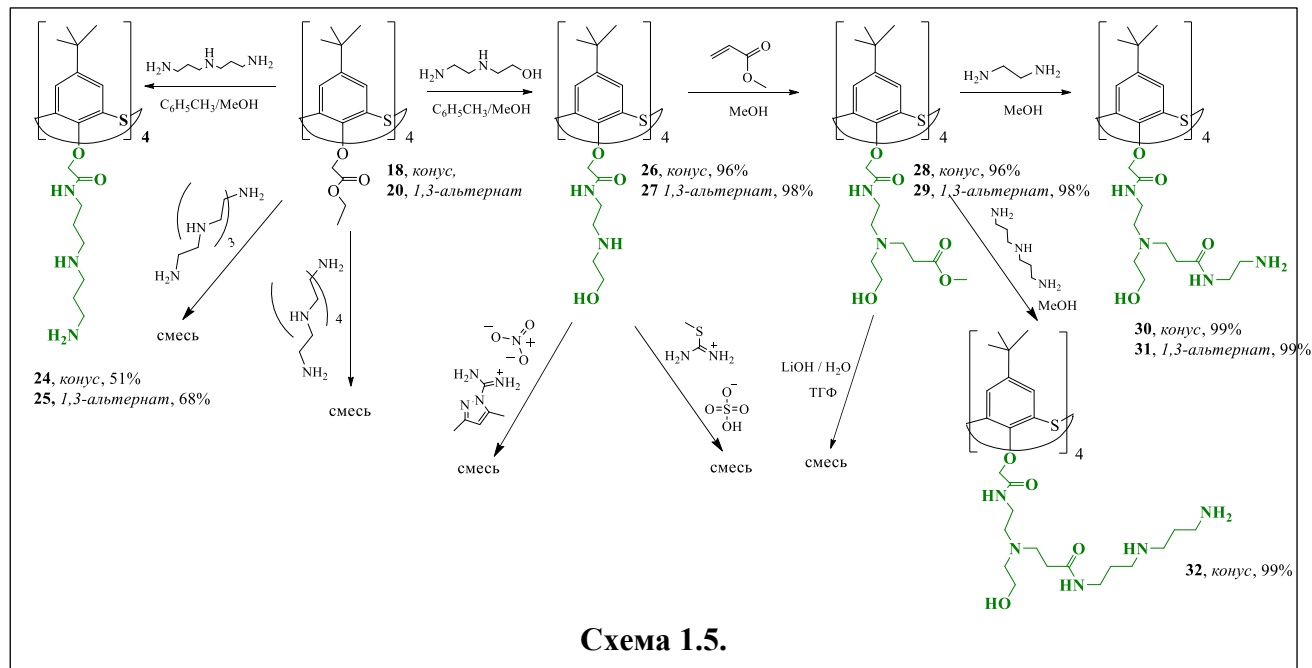


Стоит отметить, что, используя подход прямого аминолита, удалось получить целевые макроциклы с хорошими выходами, в отличие от ранее применяемых в литературе для синтеза амидных производных активных хлорангидридов карбоновых кислот либо самих кислот с активирующими агентами.

Ожидалось, что реакция макроциклов **18-20** с TREN приведет к получению полиаминопроизводных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, в которых каждый заместитель в нижнем ободу макроцикла будет содержать две терминальные аминогруппы и третичный атом азота, что позволит получить хорошо растворимые в воде макроциклы для применения их в биомедицинских приложениях. Однако пространственная сближенность двух сложноеэфирных групп в стереоизомерных формах *конус* и *частичный конус* при взаимодействии с TREN привела к образованию дополнительных циклов в структуре продуктов, что в целом нехарактерно для данного амина и, по-видимому, обусловлено комплементарностью центров двух реагирующих молекул (амино- и сложноеэфирных групп).

В случае конфигурации *1,3-альтернат* циклических продуктов реакции зафиксировано не было; макроцикл **23** содержит восемь терминальных аминогрупп. Как видно, стереоизомеры *конус* и *1,3-альтернат* привели к получению двух кардинально отличающихся по структуре продукта реакции. Полиамин был получен только в случае *1,3-альтерната*. Поэтому следующим шагом стало введение в реакцию с макроциклами линейных полиаминов: бис(3-аминопропил)амин, тетраэтиленпентамина и пентаэтиленгексамина

(Схема 1.5). Увеличение числа аминогрупп в аминах на примере тетраэтиленпентамина и пентаэтиленгексамина при аминоллизе макроциклов **18** и **20** всегда приводило к трудноразделимым продуктам реакции, несмотря на выбор различных растворителей, время реакции и соотношение исходных реагентов (1:20 и 1:100).



Удалось выделить только продукты аминоллиза бис(3-аминопропил)амином. Для того чтобы ввести дополнительные возможности образования водородных связей в макроцикле, был приведен аминоллиз тетраэфиров *N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамином, в результате чего получили тетразамещенные продукты, каждый фрагмент которых содержал концевую гидроксидную группу.

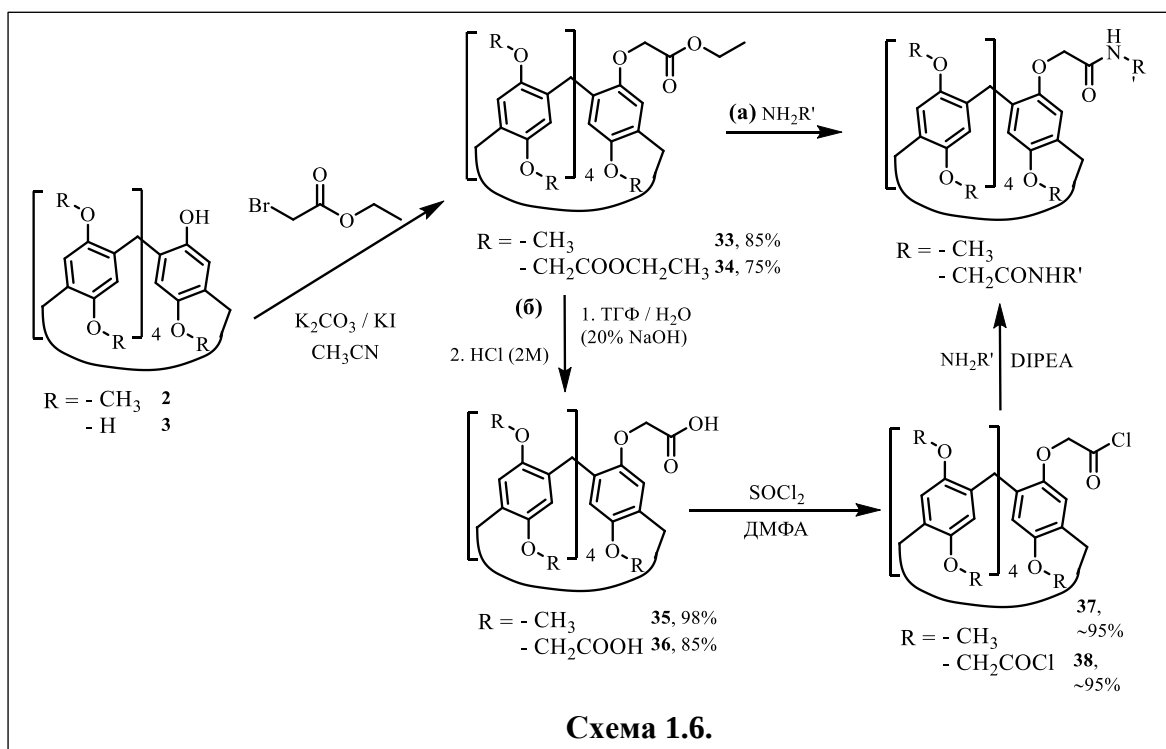
Для введения в структуре макроциклов фрагментов, способных к ион-ионным взаимодействиям, была проведена реакция с гуанидирующими соединениями, но целевые продукты в чистом виде выделить не удалось. Поэтому предварительно синтезированные **26** и **27**, содержащие вторичные аминогруппы, были вовлечены в реакцию аза-Михаэля, и были выделены целевые продукты **28** и **29** с высокими выходами (96-98 %). Однако их дальнейший гидролиз с целью получения терминальных карбоксильных групп привел к трудно разделяемым смесям продуктов. При этом аминоллиз сложноэфирных групп макроциклов **28** и **29** олигоаминами позволил получить полифункциональные структуры, содержащие первичные, вторичные и третичные аминогруппы, гидроксидные и амидные фрагменты. Важно отметить уникальность синтезированных макроциклов **28** и **29**, которые содержат одновременно три функционально важные в синтетическом плане группы: гидроксидные и аминогруппы, а также сложноэфирные фрагменты, которые являются платформой для создания трёхмерных архитектур с несколькими центрами связывания и их различным расположением относительно макроциклической платформы, благодаря селективным превращениям: алкилированию аминогрупп и аминолизу сложноэфирных групп.

Таким образом, полученные результаты прямого аминоллиза сложноэфирных групп *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена показали, что применение разветвленного олигоамина TREN не привело в случае стереоизомерных форм конус и частичный конус к целевым тиакаликс[4]аренам с восемью первичными аминогруппами. При этом подход, основанный на аминоллизе сложноэфирных групп, показал свою универсальность как на примере прямого

аминолиза тетраэфиров *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, так и на примере последовательно функционализированных разветвленных макроциклических структур: предложен и реализован простой способ получения разветвлённых тетразамещенных по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, функционализированных первичными и третичными аминогруппами в стереоизомерных формах *конус* и *1,3-альтернат*, путем вовлечения в реакцию аза-Михаэля с метилакрилатом и дальнейшего аминолиза сложноэфирных групп олигоаминами с малой длиной цепи. Таким образом, сложноэфирные производные *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов **18-20** могут быть использованы в качестве строительных платформ для создания разветвлённых полиаминных структур.

1.2.2. Синтез моно- и декафункционализированных пиллар[5]аренов, содержащих амидные фрагменты

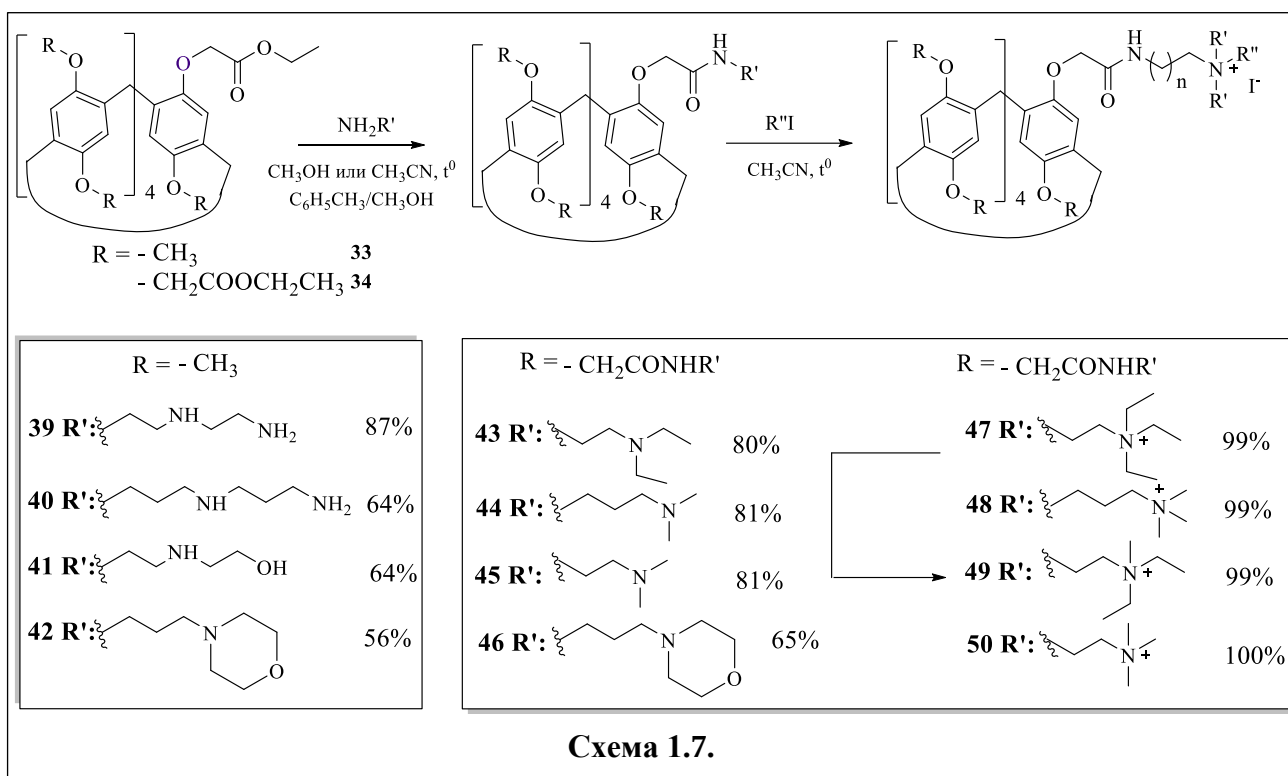
Полифункциональные структуры можно получать не только за счет удлинения заместителей путем функционализации каждой последующей введенной в заместитель группы, но и за счет увеличения числа мономерных звеньев в макроциклической платформе и, как следствие, увеличения числа сайтов для модификации. В связи с этим, несомненный



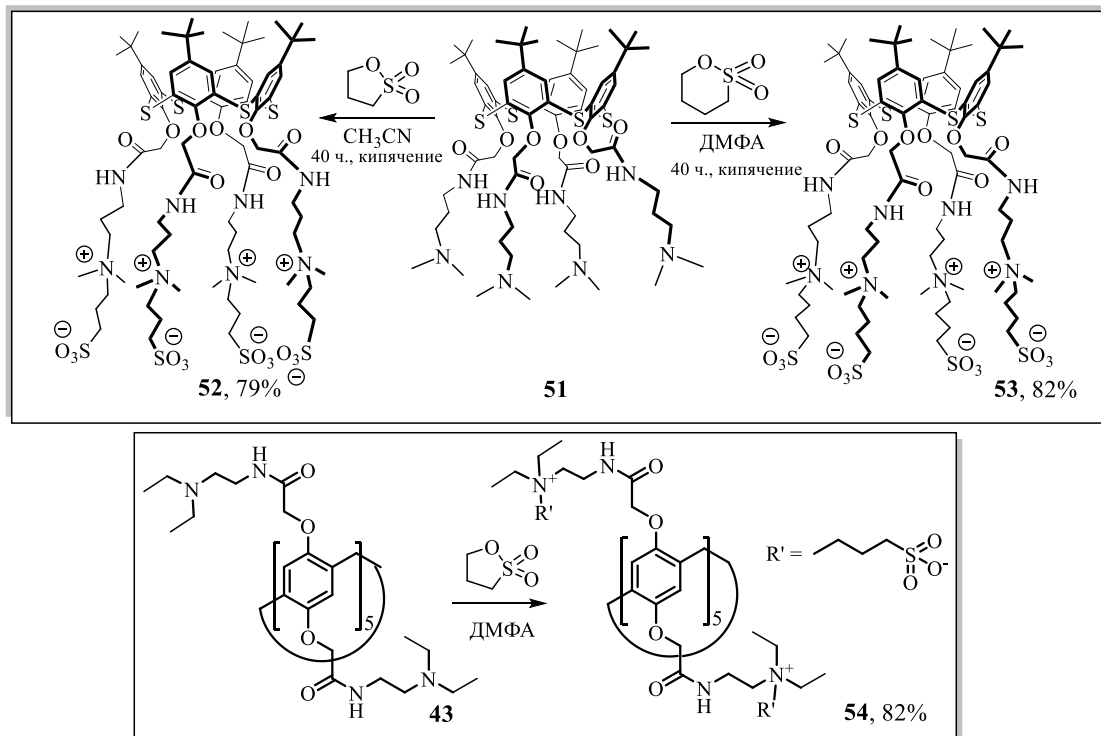
интерес в синтетическом плане представляет переход от каликс[4]арена к пиллар[5]арену на примере подходов к синтезу полифункциональных макроциклов. Стоит отметить, что до наших работ реакции аминолиза сложных эфиров на примере пиллар[5]аренов исследованы не были. На примере моно- и декаэфиров пиллар[5]аренов **33** и **34** были рассмотрены два способа введения амидной группы в структуру соединений (Схема 1.6).

Используя одностадийный аминолиз сложноэфирных групп на примере моно- и декаэфиров были получены макроциклы, содержащие первичные, вторичные и третичные аминогруппы (Схема 1.7). Растворимость в воде монозамещенных макроциклов ожидаемо оказалась низкой. Однако и растворимость в воде деказамещенных соединений, за некоторым исключением, оказалась невысокой, поэтому для получения хорошо растворимых в воде пиллар[5]аренов синтезированные макроциклы **43-46** вводили в реакцию Меншуткина. Стоит

отметить, что данные реакции в целом протекают медленнее, чем аналогичные для калекс[4]аренов, вероятно, из-за большого числа реакционных центров в макроцикле.



Для получения более сложных полифункциональных макроциклов, хорошо растворимых в воде (Схема 1.8), помимо успешного применения реакции Меншуткина представляло интерес получение хорошо растворимых в воде макроциклов, сохраняющих электронейтральность за счет присутствия в структуре положительно и отрицательно заряженных групп (бетаиновых фрагментов).



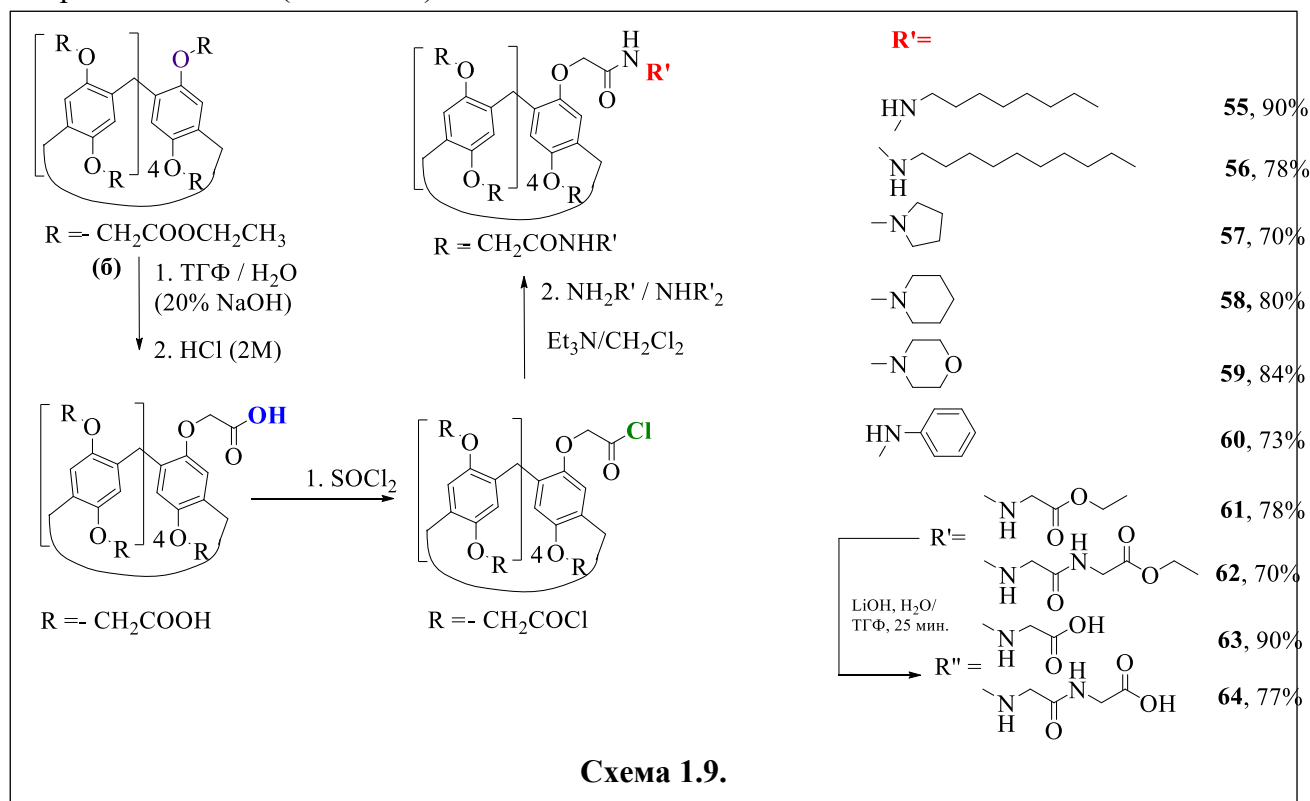
Кроме того, анализируя реакционную способность тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов в одних и тех же реакциях, мы показали значительное отличие. В связи с

этим, синтез бетаиновых структур целесообразно рассмотреть на примере обоих поколений макроциклов. Для этого некоторые производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена, содержащие третичные аминогруппы, были вовлечены в реакцию нуклеофильного замещения с сульфатами (Схема 1.8).

Реакция макроцикла **51**, предварительно синтезированного по литературной методике, с 1,3-пропансультоном в ацетонитриле в течение 40 часов привела к получению макроцикла **52** (Схема 1.8). Однако в данных условия продукт реакции **53** 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 CH_3CN на высококипящий ДМФА без увеличения времени реакции позволила выделить целевое соединение **53** с выходом 82%.

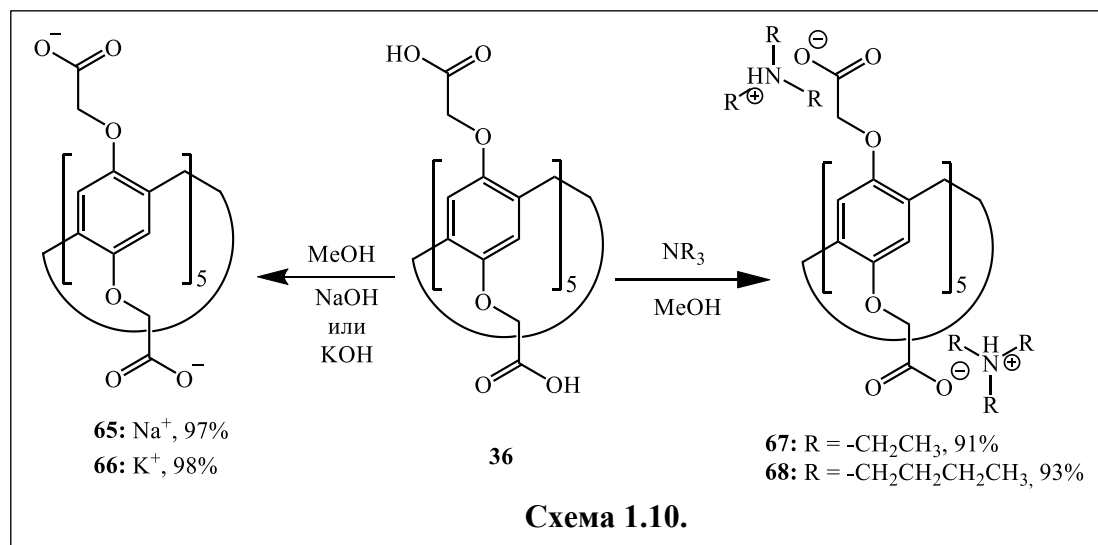
По апробированной на тиакаликс[4]аренах методике пиллар[5]арен **43** был введен в реакцию нуклеофильного замещения с сульфатами (1,3-пропансультон и 1,4-бутансультон). Ввиду большего числа реакционных центров и, соответственно, более жестких условий протекания реакций с участием пиллар[5]аренов по сравнению с тиакаликс[4]аренами было решено сразу проводить реакции в более высококипящем растворителе ДМФА. После разработки реакционной смеси макроцикл **54** был выделен с выходом 82%, в то время как реакция макроцикла **43** с 1,4-бутансультоном привела к смеси нескольких различно замещенных продуктов. Увеличение времени проведения реакции и температуры не повлияло на ход протекания реакции.

Для расширения структурного многообразия полифункциональных пиллар[5]аренов, содержащих $-\text{NH}-\text{CO}-$ фрагменты, используя второй подход, была синтезирована серия макроциклов **55-64** (Схема 1.9) в соответствии со схемой 1.6.



Интересно, что пиллар[5]арен **36**, содержащий десять карбоксильных групп, все так же плохо растворим в воде, как и (тиа)каликс[4]арен, содержащий лишь четыре карбоксильные группы. Для повышения растворимости полученная декаислота **36** была переведена в

натриевые, калиевые и аммониевые соли (Схема 1.10). Нами было предложено использовать в качестве растворителя метанол, что позволило получить целевые соли **65-68** с практически количественными выходами.

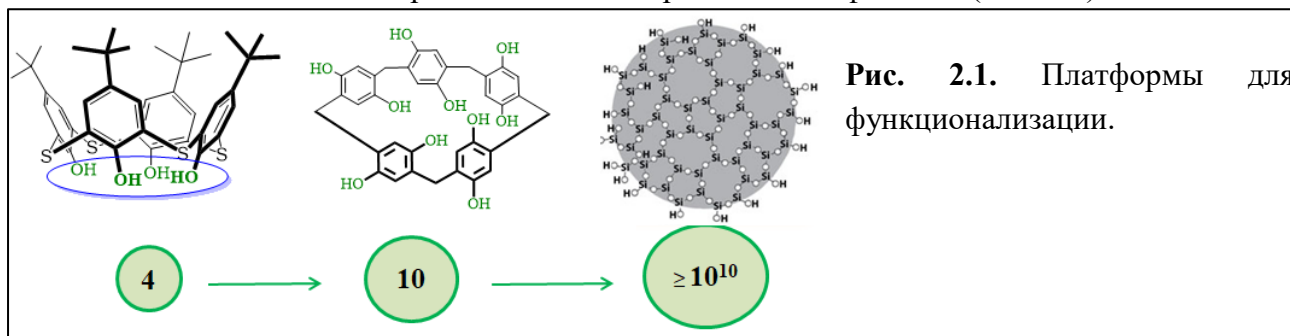


Введение более объёмной три-*n*-бутиламмониевой группы в структуру приводит к уширению сигнала протонов оксиметиленового фрагмента в спектре ЯМР ^1H . Такое уширение, согласно литературным данным, указывает на замедление вращения арильных фрагментов в макроцикле **68**, поскольку для несимметричных и симметричных пиллар[*n*]аренов характерной стереохимической особенностью является рацемизация при вращении на 180° арильных фрагментов, которая реализуется для макроциклов с относительно коротким заместителем. Подобная рацемизация обнаруживается в спектрах ЯМР ^1H при анализе сигналов оксиметиленовых и мостиковых протонов метиленовых групп. Если вращение замедленное или отсутствует, то, благодаря диастереотопности, сигналы оксиметиленовых протонов проявляются как АВ-квадруплет. При свободном вращении ароматических фрагментов они энантиотопны и представляют собой синглет.

Таким образом, используя аминолиз сложноэфирных групп на примере моно- и декаэфиров пиллар[5]аренов, получен широкий ряд полифункциональных макроциклов, содержащих первичные, вторичные и третичные аминогруппы. Растворимость в воде монозамещенных макроциклов ожидаемо оказалась низкой. К сожалению, растворимость в воде деказамещенных соединений, несмотря на десять терминальных аминогрупп и наличие десяти амидных фрагментов, за некоторым исключением, оказалась невысокой. Для решения данной проблемы нами успешно реализованы два подхода для повышения растворимости полифункциональных макроциклов, содержащих терминальные третичные аминогруппы: (1) перевод макроциклов в аммониевые соли с применением реакции Меншуткина, и (2) нуклеофильное замещение с сульфонами с получением нейтральных бетаиновых структур. Увеличение числа амидных фрагментов в структуре деказамещенных полифункциональных пиллар[5]аренов привело к получению водорастворимых макроциклов, содержащих 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.

2. Синтез и свойства поверхностно-модифицированных полифункциональными фрагментами наночастиц диоксида кремния и силсесквиоксанов

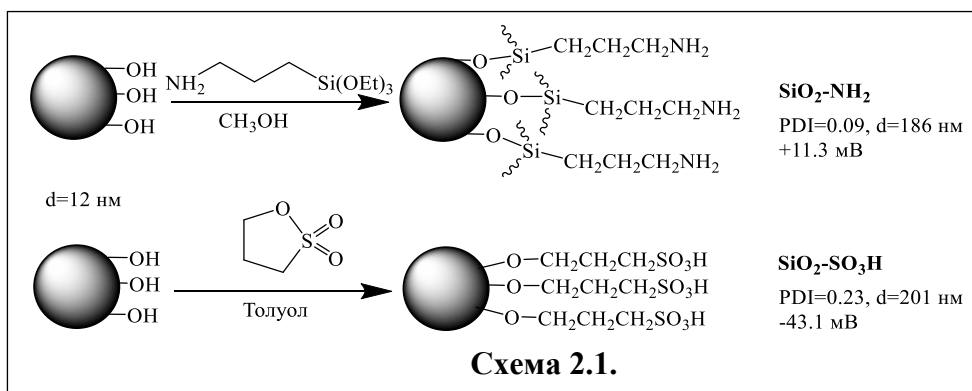
Диоксид кремния SiO_2 , благодаря поверхностным группам (в основном, силанольным), аналогично макроциклическим соединениям, может быть функционализирован различными фрагментами, селективно взаимодействующими с биологически значимыми соединениями. Несомненным преимуществом данной платформы по сравнению с макроциклическими (тиакаликс[4]арены и пиллар[5]арены) является большая удельная поверхность, что обеспечивает большее число реакционных центров для модификации (Рис. 2.1).



Кроме того, в отличие от макроциклов, частицы SiO_2 являются коммерчески доступной, готовой платформой для функционализации, что, несомненно, облегчает и ускоряет этапы синтеза целевого продукта. Частицы SiO_2 имеют большую площадь поверхности, внешние и внутренние поры, биосовместимость, механическую и термическую стабильность, а также способность к загрузке биологически значимыми субстратами. Однако, несмотря на явные преимущества платформы SiO_2 для получения биосовместимых материалов, для SiO_2 характерны низкая растворимость, агрегация в процессе модификации, приводящая в ряде случаев к значительному укрупнению частиц, что снижает их биодоступность и способность преодолевать клеточный барьер. Поэтому важным этапом в разработке подходов к синтезу наночастиц SiO_2 , функционализированных различными по строению и свойствам фрагментами, является оценка влияния прививаемой группы и способа её введения на важнейшие характеристики коллоидной системы, а именно: агрегацию и коллоидную стабильность.

2.1. Синтез химически модифицированного SiO_2 одностадийной функционализацией свободных гидроксильных групп немакроциклическими соединениями.

Для реализации одностадийной функционализации по аналогии с макроциклами и получения частиц SiO_2 , содержащих анионные и катионные терминальные группы, было проведена функционализация сульфатами и 3-аминопропилтриэтоксисиланом (Схема 2.1).



Во всех случаях модификация привела к значительному увеличению размеров по сравнению с немодифицированными частицами, причем модификация нанопорошка диоксида кремния 1,3-пропансультоном привела к формированию монодисперсной системы с высокой стабильностью ($\zeta = -43$ мВ) (Схема 2.1). Подтверждение модификации наночастиц SiO_2 осуществлено методами ЯМР ^1H , УФ, ИК-спектроскопией, совмещенной термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ-ДСК) анализа и просвечивающей электронной спектроскопии (ПЭМ). В спектре ЯМР ^1H наночастиц $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$, диспергированных в воде, 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 ($-\text{CH}_2\text{-NH}-$) 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. Метод ТГ-ДСК для частиц $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$ и $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ подтвердил модификацию нанодисперсного порошка SiO_2 (потеря органической части составила 3-9 %). В обоих случаях модификация привела к значительному увеличению размеров по сравнению с немодифицированными частицами ($d=12$ нм). Необходимо обратить внимание, что наличие анионных групп сильной кислоты на поверхности частиц стабилизирует коллоидный раствор: значения ζ -потенциала раствора частиц $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ равен -43.1 мВ. В виду способности 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).

2.2. Синтез химически модифицированных макроциклическими структурами наночастиц SiO_2 и силсесквиоксанов $\text{SiO}_{1.5}$

Для получения полифункциональных гибридных частиц с участием макроциклов были предложены два основных подхода для объединения в единую молекулярную структуру оксидов кремния и тиакаликс[4]аренов: поверхностная функционализация коммерческих наночастиц SiO_2 (А и Б) и синтез силсесквиоксанов $\text{SiO}_{1.5}$ (В) (Рис. 2.2).

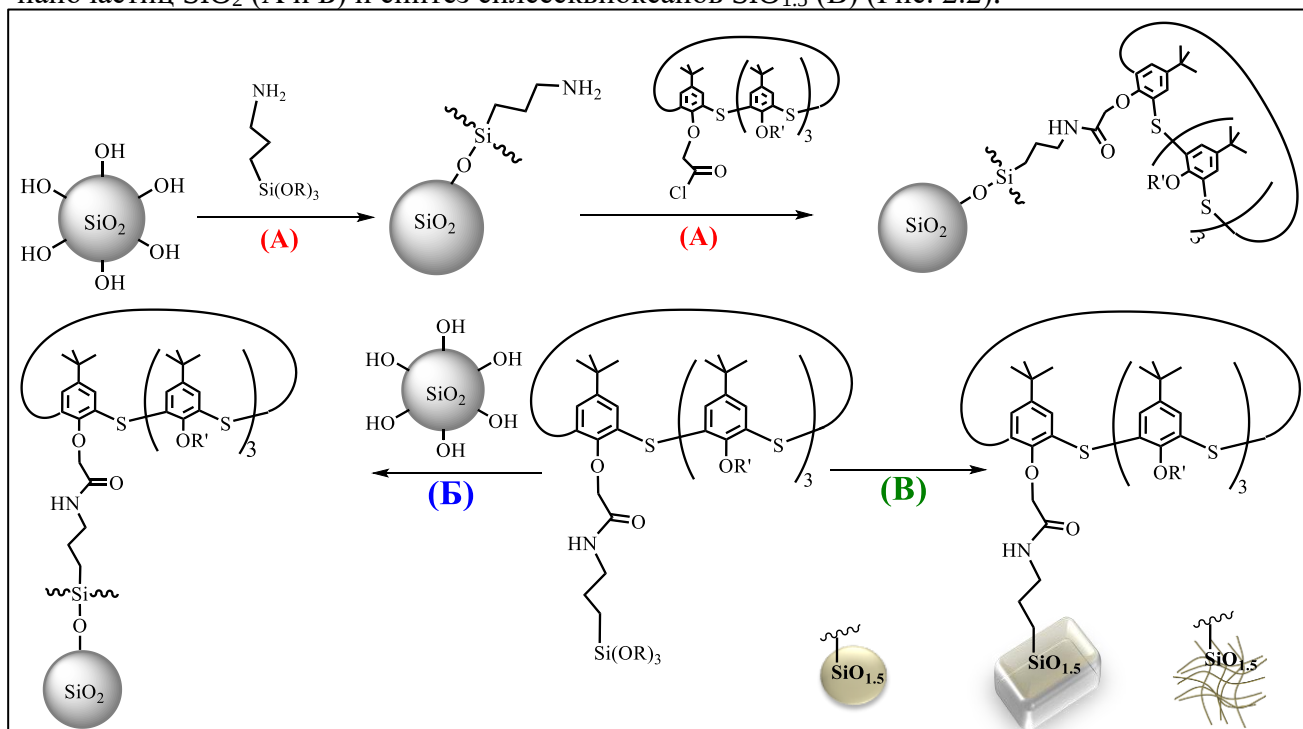


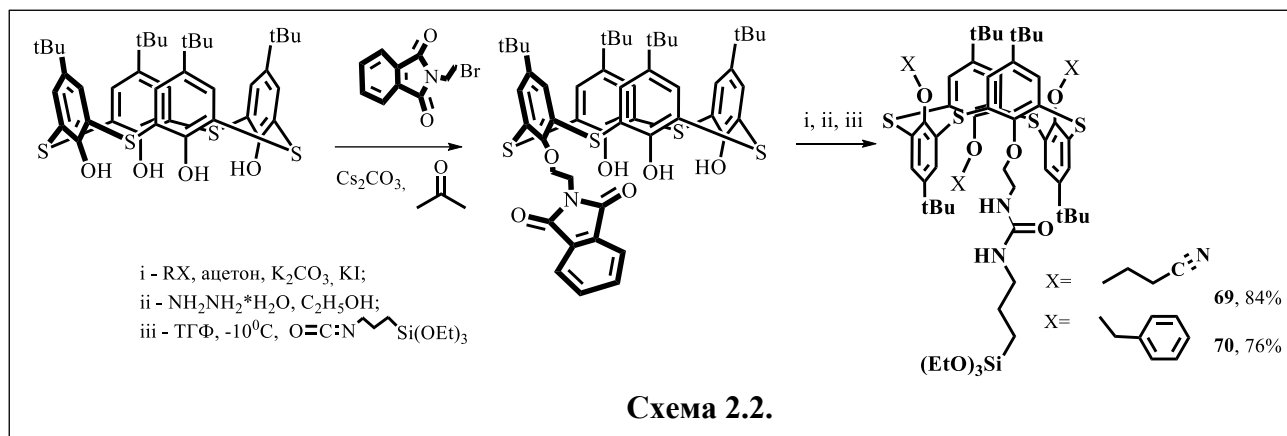
Рис. 2.2. Подходы к синтезу химически модифицированных макроциклическими структурами наночастиц SiO_2 и силсесквиоксанов $\text{SiO}_{1.5}$.

Первый подход заключается в поверхностной модификации наночастиц диоксида кремния производными *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена: пошаговый (А) или блочный (Б) синтезы. При пошаговой модификации на первом этапе проводится аминирование наночастиц SiO₂, а затем вводится производное тиакаликс[4]арена. Применение такого типа модификации в большинстве случаев приводит к укрупнению частиц на каждой стадии процесса и позволяет получать целевой продукт с невысокими выходами. Поэтому как альтернатива также может быть использован блочный синтез: функционализация ОН-групп на поверхности SiO₂ триалкоксисилильными производными *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена.

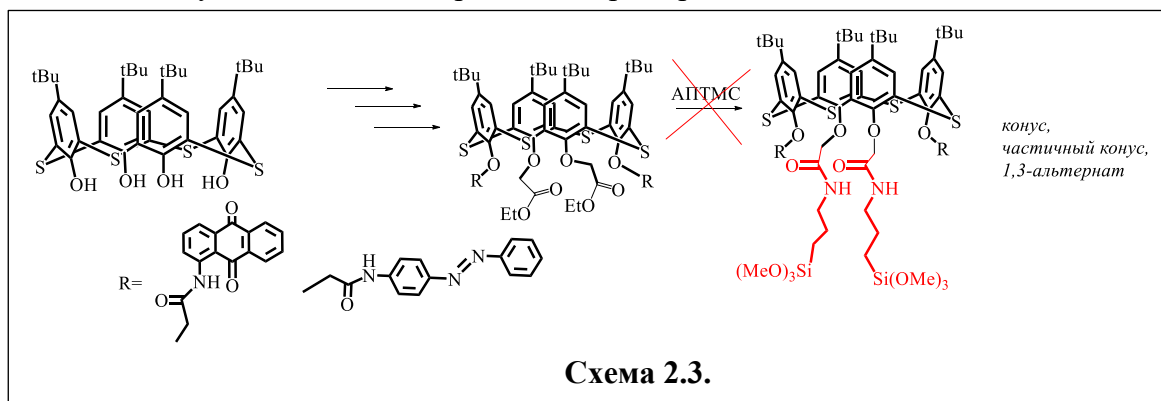
На основе этих же макроциклов в ходе поликонденсации были получены другие типы частиц – силсесквиоксаны - класс соединений с общей формулой (RSiO_{1.5})_n, где R – заместитель, связанный с атомом кремния. Силсесквиоксаны имеют каркасную структуру, образованную атомами кислорода и кремния. Стоит отметить, что силсесквиоксаны на примере немакроциклических соединений широко представлены в литературе. Однако примеры подобных соединений на основе макроциклических соединений до начала наших работ в литературе отсутствовали. В связи с этим, помимо поверхностной функционализации, которая включает пошаговый и блочный синтезы, можно выделить второй подход к получению гибридных частиц, который заключается в конденсации триалкоксисилильных производных тиакаликс[4]арена и формировании силсесквиоксановых гибридных материалов.

2.2.1. Пошаговый и блочный синтезы поверхностно-модифицированного производными *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена диоксида кремния.

Несмотря на значительное число работ по модификации поверхности SiO₂ каликс[4]аренами, применение нами тиааналогов для этих целей является пионерским. Для реализации пошагового синтеза были использованы высокореакционноспособные хлорангидриды кислот. Однако оказалось, что уже в случае стереоизомерной формы *конус* полученные частицы имели микронные размеры (более 1 мкм). 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 SiO₂, было решено перейти к блочному синтезу триалкоксисилильных тетразамещенных макроциклических производных. Причем представляло интерес получить не только тетразамещенные производные, но и различно замещенные полифункциональные макроциклы. Для синтеза различно замещённых по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих один триалкоксисилильный фрагмент (Схема 2.2), на первой стадии алкилированием *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена бромэтилфталимидом в присутствии Cs₂CO₃ был получен монофталимид, алкилированием которого на следующих этапах бензилбромидом/4-хлорбутиронитрилом (RX) с последующим гидразинолизом были получены моноамины соответственно, обработка которых 3-(триэтоксисилил)пропилизотиоцианатом в ТГФ при пониженной температуре для смещения конформационного равновесия в сторону образования термодинамически более стабильного конформера привела к получению макроциклов **69** и **70** в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*. Стоит отметить, что макроцикл **69** оказался не стабильным (полимеризуется), возможно, вследствие наличия полярной нитрильной группы, которая способствует протеканию гидролиза и конденсации триэтоксисилильных фрагментов. Поэтому в



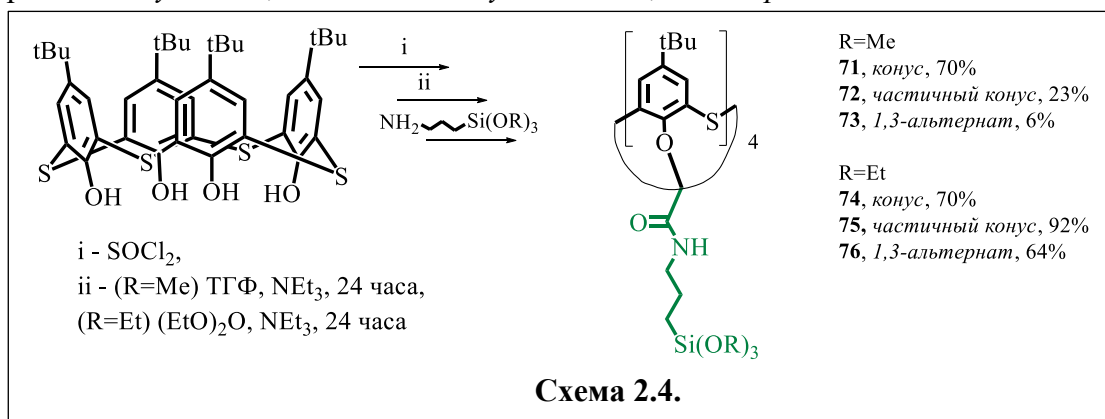
дальнейшем реализация блочного синтеза проводилась лишь с участием макроцикла **70**. Для получения различно замещённых производных тиакаликс[4]арена, содержащих два триалкоксисилильных фрагмента, было решено модифицировать нижний обод *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена сложноэфирными и амидоазобензольными/1-амидоантрахиноновыми фрагментами (Схема 2.3). Были предложены два основных направления для введения сложноэфирного и фотопереключаемого фрагментов в структуру макроцикла. Первый заключается в получении 1,3-дизамещенного по нижнему ободу тиакаликс[4]арена с фотопереключаемым фрагментом и последующим его алкилировании этилбромацетатом. Второй состоит в получении по литературной методике 1,3-дизамещенного по нижнему ободу тиакаликс[4]арена, содержащего сложноэфирный фрагмент, с последующим его алкилированием бромпроизводным аминоктобензола.



Для введения алкоксисилильных групп следующим был проведен аминолиз 3-(триметоксисилил)пропан-1-амином (АПТМС) производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих сложноэфирные группы (Схема 2.3). Оказалось, что в процессе аминолиза сложноэфирных фрагментов соединений в безводном ТГФ и смеси метанол/толуол, а также в растворе АПТМС реакция идёт не до конца, независимо от количества реагента и температуры. Низкая реакционная способность сложноэфирных фрагментов, обусловленная как влиянием объёмных амидоароматических фрагментов, так и водородными связями с амидными фрагментами, приводит к образованию трудноразделимой смеси тиакаликсаренов. Чувствительность к нагреванию делает методы перекристаллизации неприменимыми. Все вышеперечисленные сложности, а также ограничения в выборе растворителей для перекристаллизации в комбинации с низкими выходами трудноразделимых смесей продуктов частичного и полного аминолиза, делает практически невыполнимой задачей получение кремнийорганических производных на основе тиакаликсарена,

содержащих одновременно несколько различных заместителей на нижнем ободе, два из которых являются триметоксисилильными фрагментами.

Из литературных данных известно о повышенной реакционной способности триметоксисилильных групп, что приводит не только к сшивке с поверхностными силанольными группами SiO_2 , но и к поликонденсации с образованием силсесквиоксановых структур, отделение которых от поверхностно-модифицированных частиц является нетривиальной задачей. В связи с этим, было решено заменить АПТМС на 3-(триэтоксисилил)пропан-1-амином (АПТЭС) в реакциях ацилирования с производными тиакаликс[4]арена с целью увеличения выхода модифицированных частиц (Схема 2.4). Ацилированием АПТМС и АПТЭС хлорангидридами тетракислот в безводных ТГФ и $(\text{EtO})_2\text{O}$ в присутствии NEt_3 были получены тетразамещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены в конфигурациях *конус* **71/74**, *частичный конус* **72/75** и *1,3-альтернат* **73/76**.



Примечательно, что с увеличением растворимости в ТГФ хлорангидридов в ряду *1,3-альтернат* **73** < *частичный конус* **72** < *конус* **71**, 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 неэффективность выбранного основания в качестве ловушки выделяющегося в ходе реакции 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*-нитрофенильными 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 **73** с выходом 63%. Кроме того, видно, что замена АПТМС на АПТЭС в реакциях ацилирования с производными тиакаликс[4]арена **74-76** 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 триметоксисилильных 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

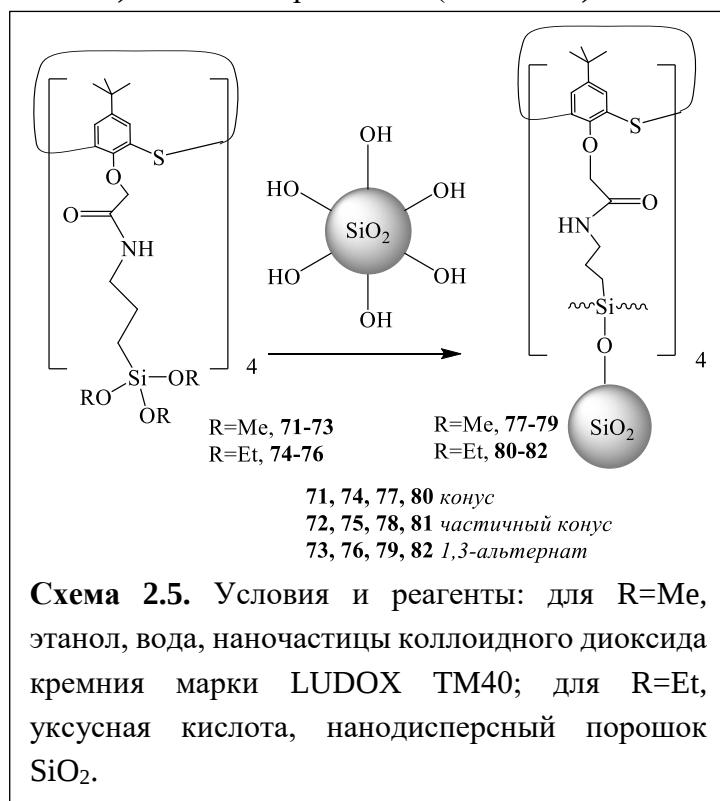
ориентацией кремнийорганических фрагментов относительно макроциклической платформы, является особенно интересным с точки зрения изучения влияния предорганизации на процессы конденсации, как с поверхностью SiO_2 , так и для получения силсесквиоксанов на их основе, которые будут рассмотрены в следующих разделах.

Получив серии макроциклов, моно- (**70**) и тетразамещенных (**71-76**) триалкоксисилильными группами по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, был реализован блочный подход к синтезу гибридных частиц. При этом стоит учесть, что наличие в соединениях **72** и **73**, а также **75** и **76**, нескольких конденсируемых фрагментов расположенных по разные стороны макроцикла позволяет ожидать сшивку с поверхностями нескольких частиц SiO_2 . Полученные коллоидные суспензии были охарактеризованы методом ДСР: при модификации макроциклом **71** (*конус*) размер частиц **77** был найден как 24 нм ($\text{PDI}=0.25$). При модификации поверхности макроциклом **72** (*частичный конус*) наблюдалось два размерных распределения с диаметром частиц (**78**) 56 (66%) и 390 (34%) нм с индексом $\text{PDI}=0.65$. Для частиц **79**, полученных модификацией поверхности макроциклом **73** (*1,3-альтернат*), в системе 54% составляли частицы с размером 51 нм, остальная фракция была с частицами более микрона ($\text{PDI}=0.91$). Такое укрупнение при переходе от стереоизомерной формы *конус* к *1,3-альтернат*, скорее всего, связано с расположением метоксильных групп относительно макроцикла, приводящим к сшивке сразу нескольких частиц SiO_2 при модификации.

Поскольку этоксильные группы являются менее реакционноспособными по сравнению с метоксильными, модификацию поверхности нанодисперсного порошка SiO_2 (12 нм) синтезированными тиакаликс[4]аренами **74-76** проводили в активной среде (уксусной кислоте) в течение трех часов (Схема 2.5). Стоит отметить аналогичное изменение размеров

частиц после модификации при переходе от стереоизомерной формы *конус* к *1,3-альтернату*. Все частицы имели сферическую форму согласно данным ПЭМ.

В аналогичных условиях активной среды была проведена поверхностная модификация нанодисперсного порошка SiO_2 (12 нм) различным замещенным макроциклом **70**, содержащим, наряду с одним кремнийорганическим фрагментом, три бензильные группы. Согласно данным ДСР образуется монодисперсная коллоидная система с диаметром частиц 13 нм и $\text{PDI}=0.12$, что свидетельствует о мономолекулярном покрытии наночастиц макроциклом. Аналогичные размерные



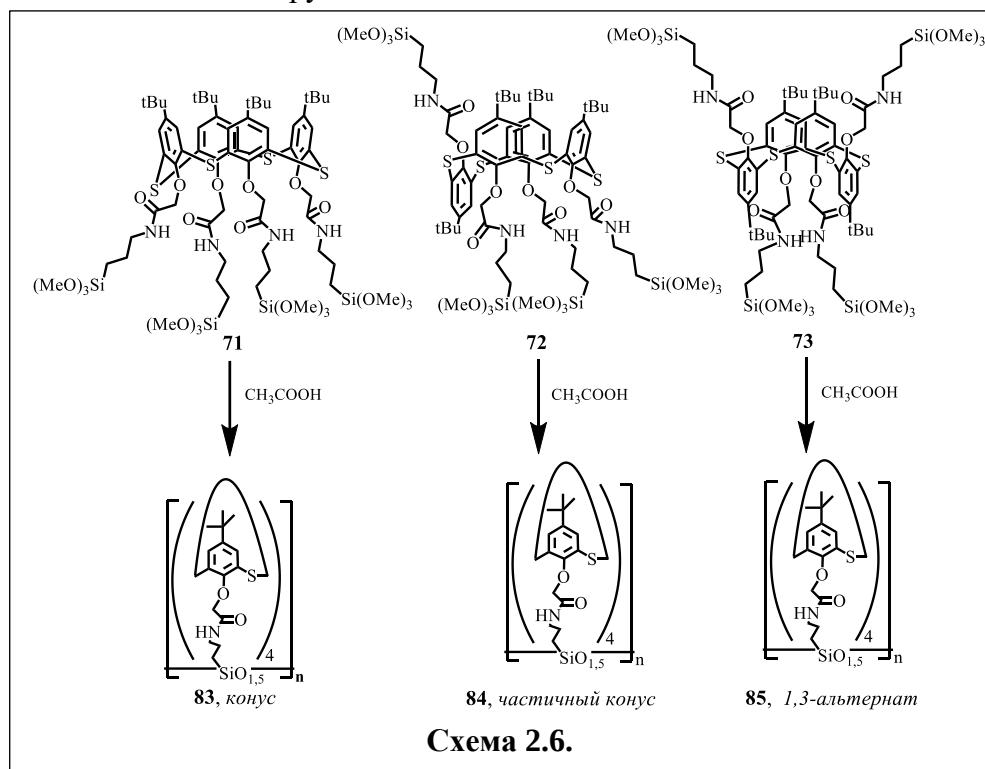
характеристики были получены с помощью ПЭМ.

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

2.2.2. Синтез и изучение структуры коллоидных силсесквиоксанов на основе кремнийорганических производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена

Одновременно с блочной модификацией поверхности SiO_2 замещенными по нижнему ободу триалкоксисилильными группами *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренами **71-76** может протекать и поликонденсация макроциклов с образованием силсесквиоксанов. Разделение смеси поверхностно-модифицированных наночастиц и соответствующих олиго- и полисилсесквиоксанов на сегодняшний день представляется трудновыполнимой процедурой. В связи с этим требовалось оценить условия поликонденсации тиакаликсаренов, содержащих триметоксисилильные и триэтоксисилильные фрагменты.

В качестве активной среды поликонденсации (Схема 2.6) 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 сореагентом. Из литературных данных известно, 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.



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. 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. К настоящему времени были получены масс-спектры для конденсированных продуктов кремнийорганических производных, которые содержат только одну кремнийорганическую группу

Несмотря на то, что сам метод синтеза силсесквиоксанов, основанный на конденсации различных производных, в литературе описан, работ по характеристике подобных силсесквиоксанов методом масс-спектрометрии не опубликовано. С целью установления структуры поликонденсированных продуктов кремнийорганических производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **71-73**, содержащих на нижнем ободе четыре 3-аминопропилтриметоксисильных фрагмента, был проведён ряд экспериментов в различных матрицах и в различных соотношениях «силсесквиоксан:матрица». Основываясь на литературных данных, посвященных характеристике олигомерных силсесквиоксановых производных, в качестве матриц были применены соединения различной природы: α -циано-4-гидроксикоричная кислота (HCCA), 2,5-дигидроксibenзойная кислота (DHB), *n*-нитроанилин (pNa), *транс*-2-[3-(4-трет-бутилфенил)-2-метил-2-пропенилиден]малонитрил (DCTB), пиколиновая (PA) и синаповая кислоты (SA). Наиболее информативные масс-спектры были получены в случае матрицы DHB.

Так, в масс-спектрах полисилсесквиоксанового производного тиакаликсарена в конфигурации *конус* **83** (Рис.2.3) 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.

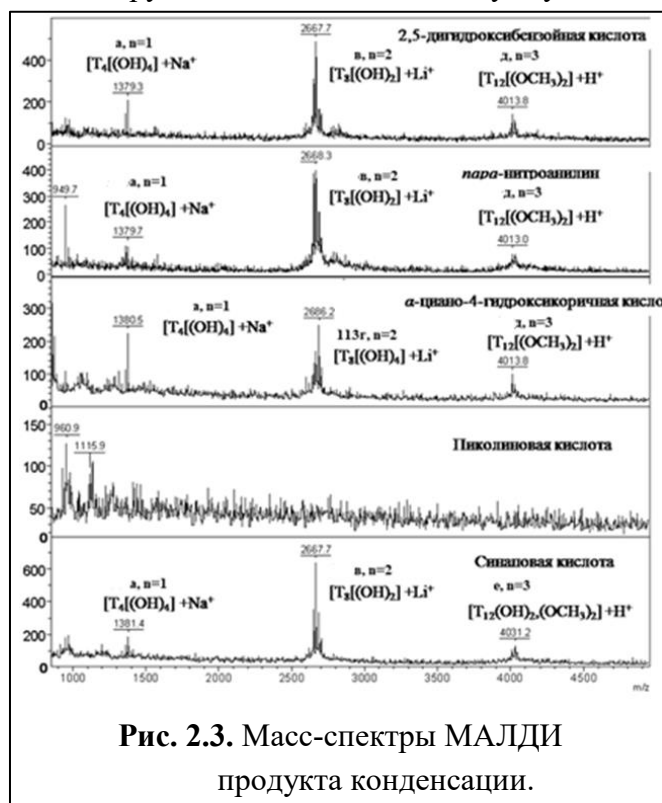


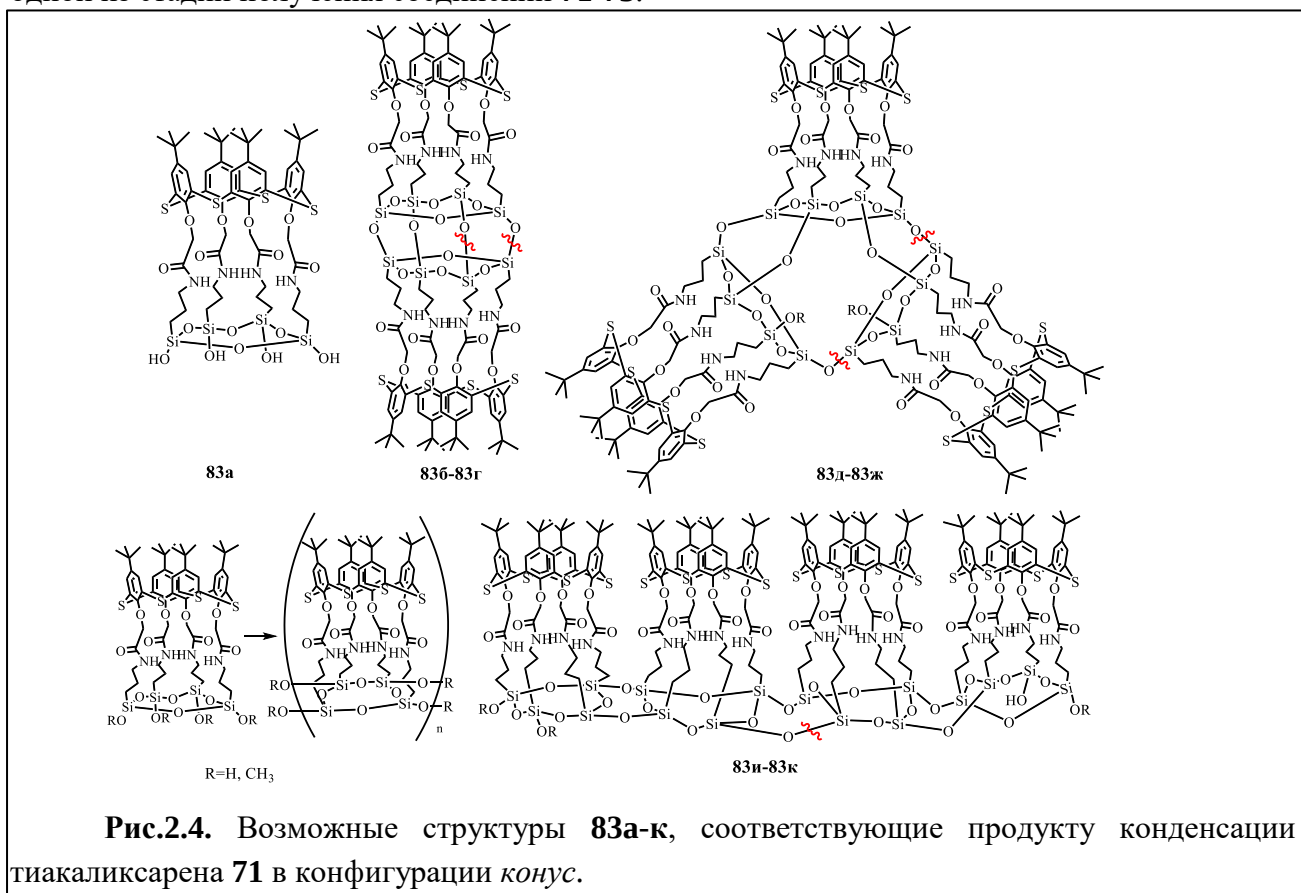
Рис. 2.3. Масс-спектры МАЛДИ продукта конденсации.

В масс-спектрах наблюдаются пики ионов от тиакаликсаренового производного (мономер) до гептакистиакаликсарена (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 **71** [$T_4(OR)_4$, R = CH_3 , OH].

Для продуктов конденсации производного тиакаликсарена **71** в конфигурации *конус* в уксусной кислоте была предложена лестничная структура силсесквиоксанового каркаса (рис.2.4). 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 **83a**, из которой затем образуются димеры **83б-г** с m/z , соответствующей структуре T_8 силсесквиоксанового каркаса.

Среди матриц, используемых для характеристики полученных частиц, лучшие результаты были достигнуты с применением «мягкого» основания *para*-нитроанилина и «мягкой» α -циано-4-гидроксикоричной кислоты. При использовании пикотиновой 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 **71-73**.



Таким образом, впервые были получены и охарактеризованы олигомерные продукты поликонденсации кремнийорганических производных тиакаликс[4]арена. Установлены основные факторы, позволяющие получать информативные масс-спектры: требуется применение «мягких» кислот и оснований Бренстеда (оптимальны рNa, HCCA, DHB, в то время как сравнительно сильная пикотиновая 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.

2.2.3. Применение гибридных органо-неорганических наночастиц на основе SiO₂

Разработанные методики синтеза и функционализации поверхности SiO₂ позволили создать нанонаполнители для полимеров, а также адсорбенты ароматических нитросоединений и фенолов.

Нами запатентован композитный материал, состоящий из полидиметилсилоксана и гибридных частиц **80**, модифицированных тиакаликс[4]ареном в конфигурации *конус*, для которого расширен термический диапазон до 420-500°C, где не наблюдается разложение композитного материала. Увеличение термостабильности композитного материала на основе линейного полидиметилсилоксана является преимуществом для использования синтезированных гибридных наночастиц в качестве нанонаполнителя для волокон в твердофазной микроэкстракции, которые требуют стабильности в широком температурном диапазоне.

Гибридными частицами на основе SiO₂ и макроциклов **70**, **74-76** показана селективность извлечения из водных растворов ароматических нитропроизводных: 2,4,6-тринитрофенола (2,4,6-ТНФ), 2,4-динитрофенола (2,4-ДНФ), 2-нитроанилина (2-НФ), 3-нитроанилина (3-НА), 4-нитроанилина (4-НА), 2,4-динитроанилина (2,4-ДНА)) (Табл. 2.1).

Таблица 2.1. Адсорбционная способность SiO₂ и гибридных частиц **80-82**, а также частиц **SiO₂-70**, функционализированных макроциклом **70**, по отношению к ряду ароматических нитросоединений.

Адсорбат	SiO ₂	SiO ₂ -70	82	81	80
2,4,6-ТНФ (λ 370 нм) ^а	28%	- ^б	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.

Выявлено, что поверхностная модификация нанодисперсного порошка SiO₂ синтезированными производными *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена приводит к изменению его адсорбционной способности по отношению к ряду ароматических нитропроизводных и показана селективность извлечения синтезированными адсорбентами: гибридные частицы тиакаликс[4]арен/SiO₂ в конфигурациях *частичный конус* и *1,3-альтернат* демонстрируют адсорбционную аффинность к нитропроизводным фенола, гибридные частицы тиакаликс[4]арен/SiO₂ на основе производного тиакаликсарена, содержащего на нижнем ободе одновременно три бензильных и одну триэтоксисилильную группы, частицы проявляют сродство к *орто*-замещенным нитропроизводным анилина.

Таким образом, разработаны синтетические подходы, позволяющие получать гибридные органо-неорганические наночастицы диоксида кремния, модифицированные

производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, для которых показаны перспективы применения в качестве нанонаполнителей и адсорбентов.

3. Комплексообразующие свойства деказамещённых пиллар[5]аренов и супрамолекулярная самосборка производных (тия)каликс[4]арена и пиллар[5]арена

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 – интерполиэлектrolитных ассоциатов, также для распознавания биополимеров. Полифункциональные структуры за счет введения в структуру макроцикла амидных, гидроксильных, карбоксильных и заряженных фрагментов различной природы становятся 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 рецепторов на неорганические катионы и органические/неорганические анионы и оценено влияние природы заместителей на их комплексообразующую способность.

3.1. Комплексообразующие свойства деказамещённых пиллар[5]аренов.

Поскольку основной целью работы является получение полифункциональных частиц на основе нескольких платформ, то несомненный интерес, помимо самосборки, вызывает дополнительная способность макроциклов включать в свою полость различные биологически значимые субстраты, образуя в перспективе нагруженные частицы.

Для оценки влияния природы заместителей в макроцикле на способность распознавать ионы металлов, включая *s*-элементы (Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+) и *d*-элементы (Ag^+ , Cu^{2+} , Fe^{3+}), были исследованы пиллар[5]арены **1**, **3**, **36**, **57-59**, **63**, **64** (рис. 3.1). Методом УФ-видимой

спектроскопии обнаружены существенные изменения в спектре поглощения макроциклов только после добавления Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ . Гиперхромный эффект наблюдался при 200–250 нм.

Несмотря на то, что фенольные атомы кислорода в макроциклах **1** и **3** имеют две неподеленные электронные пары,

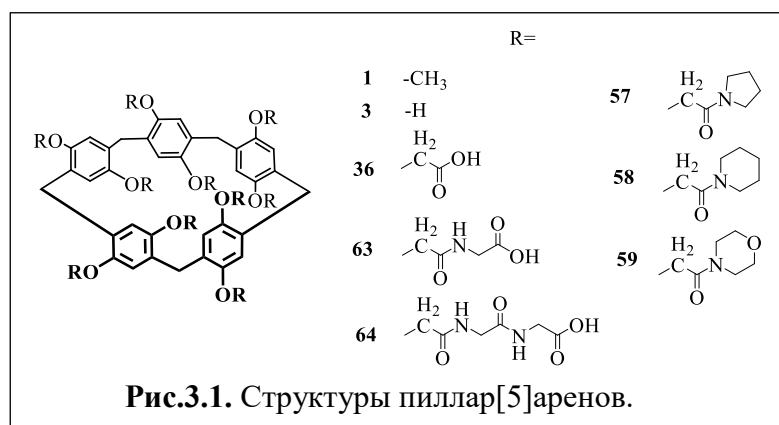


Рис.3.1. Структуры пиллар[5]аренов.

которые могут способствовать связыванию катионов металлов, комплексообразования не происходит. Очевидно, это связано с +M-эффектом групп -ОН и -ОСН₃, вызывающим делокализацию одной неподеленной электронной пары атома кислорода, а также свободным вращением ароматических колец, которое было показано нами ранее. Кроме того, катионы *d*-элементов не связываются ни одним из исследованных макроциклов.

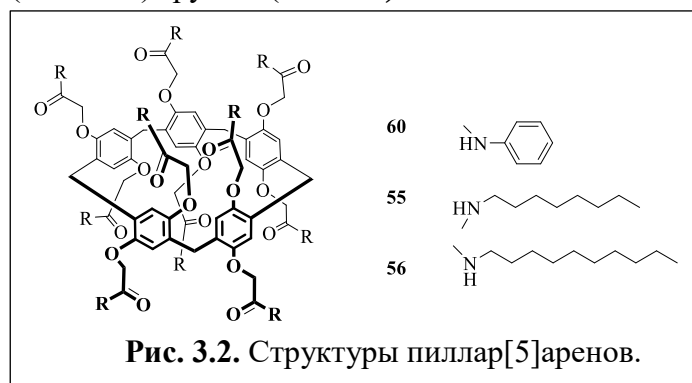
Для пиллар[5]аренов **36**, **57-59**, **63**, **64** были установлены константы ассоциации с катионами щелочных металлов (Табл. 3.1) и стехиометрия ассоциатов (1:1). Значения $\lg K_a$

полученных комплексов варьировались от 1.69 до 4.96, причем в случае макроциклов **63** и **64** значение K_a увеличивается на 1-2 порядка по всем катионам щелочных металлов. 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.

Таблица 3.1. Логарифмы констант ассоциации $\lg K_a$ комплексов пиллар[5]аренов **36**, **57-59**, **63**, **64** с катионами щелочных металлов.

Макроцикл	$\lg K_a$			
	Li^+	Na^+	K^+	Cs^+
36	3.33±0.11	2.67±0.18	2.71±0.13	2.52±0.16
63	4.67±0.17	3.71±0.29	3.26±0.19	2.62±0.15
64	4.96±0.43	4.81±0.15	4.09±0.18	3.51±0.30
57	3.53±0.11	2.19±0.16	2.78±0.12	2.31±0.14
58	2.98±0.17	2.27±0.05	2.06±0.20	1.69±0.28
59	3.60±0.07	2.15±0.02	2.46±0.17	2.45±0.12

Известно, что при конструировании молекул-«хозяев» для связывания анионных субстратов в структуру макроциклов вводят амидные фрагменты, способные как к образованию водородных связей, так и к ион-ионному взаимодействию с анионами. В связи с этим было выдвинуто предположение, что синтезированные пиллар[5]арены **55**, **56**, **60** являются потенциальными рецепторами на анионы, так как содержат протонодонорные (амидные) группы (Рис. 3.2).



В УФ спектрах пиллар[5]аренов **55**, **56**, **60** в присутствии 100-кратного избытка солей ($\text{X}=\text{F}^-$, Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , AcO^- , H_2PO_4^-) тетрабутиламмония (TBAX) 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 **60** с ацетат-, дигидрофосфат- и фторид-ионами, а в случаях макроциклов **55** и **56** только с $\text{TBAX} \cdot \text{H}_2\text{PO}_4$. В случае остальных анионов (Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^-) изменений в электронных спектрах не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии взаимодействия.

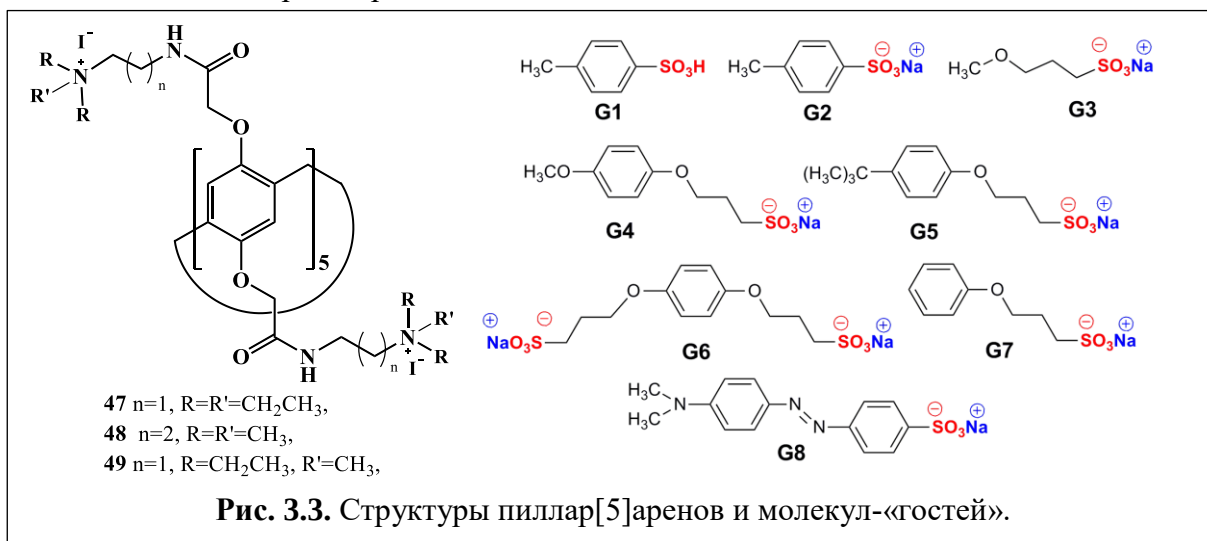
Методами УФ и ЯМР ^1H спектроскопии установлено, что деказамещенный пиллар[5]арен с анилидным фрагментом эффективно и селективно связывает фторид-, дигидрофосфат- и ацетат-анионы, причем связывание аниона происходит за счет NH протонов макроцикла и свободной пары электронов аниона. Таким образом, задача селективного связывания дигидрофосфат- или ацетат-иона, которая в супрамолекулярной химии решалась

многие десятилетия, нами была решена с использованием пиллар[5]аренов, содержащих амидные фрагменты.

Помимо хорошо известных водорастворимых пиллар[5]аренов, содержащих либо карбонильные, либо аммониевые группы, в структурах **47-49** впервые были объединены аммониевые 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-ионным, гидрофобным и π - π -взаимодействиям между «хозяином» и «гостем» в качестве движущих сил.

В связи с этим, макроциклы **47-49** были использованы в качестве рецепторов на ряд производных ароматических сульфокислот и их натриевых солей различного строения (Рис. 3.3). Методом УФ-спектроскопии обнаружен гиперхромный эффект в области 270-320 нм при добавлении большинства изученных «гостей», кроме **G3**, **G5** и **G6**.

В случае азокрасителя **G8** значения 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. Данные ^1H ЯМР, 2D ЯМР NOESY ^1H - ^1H и диффузионной спектроскопии ЯМР ^1H (DOSY) подтвердили образование комплекса «хозяин-гость» **47/G8** в растворе.



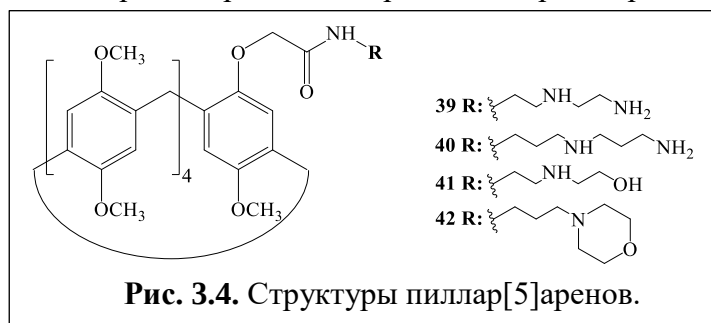
Так, благодаря столпообразной форме макроцикла, пиллар[5]арены могут образовывать комплексы не только за счет заместителей, что очень характерно для производных (тия)каликс[4]аренов, но и за счет электронодонорной полости, что проявилось в эффективном связывании метилового оранжевого **G8** серией водорастворимых макроциклов. Включение такой полифункциональной, достаточно «жесткой» молекулы, как метилового оранжевого, 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.

3.2. Супрамолекулярная самосборка производных (тия)каликсарена и пиллар[5]арена

На заключительном этапе работы была исследована как самосборка самих полифункциональных макроциклов, так и самосборка макроциклов и гибридных частиц в интерполиэлектrolитные ассоциаты, для распознавания биополимеров.

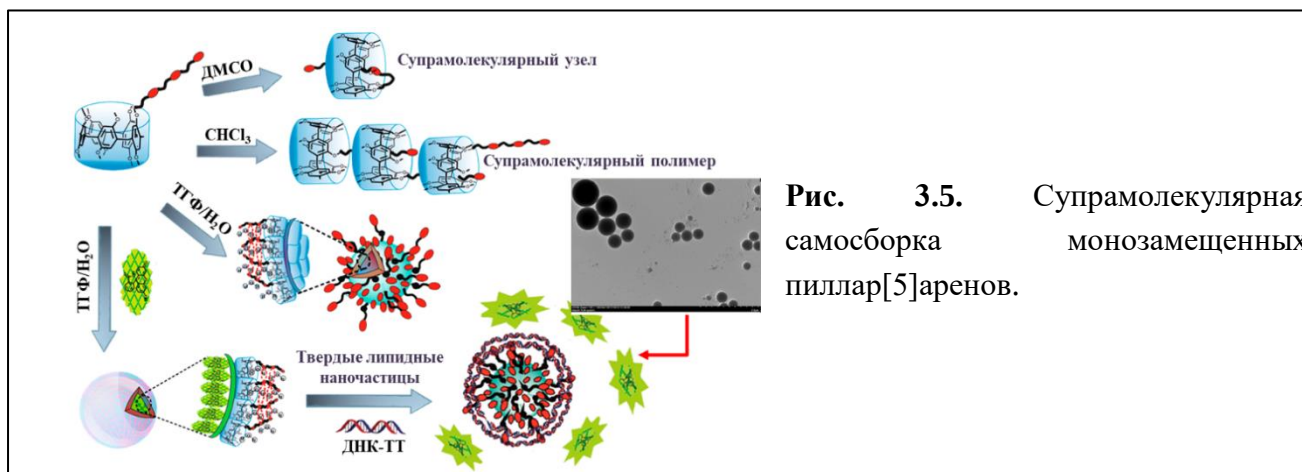
3.2.1. Супрамолекулярная самосборка монофункционализированных пиллар[5]аренов

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. Синтезированные производные **39-42** (Рис. 3.4) были исследованы на способность к формированию самоассоциатов, для чего была изучена самосборка макроциклов в различных растворителях методом ЯМР ^1H спектроскопии.



Обнаружено формирование комплексов самовключения и супрамолекулярных ассоциатов в зависимости от природы растворителя (ДМСО, CHCl_3), при этом, удлинение алкильного линкера в заместителе, замена аминогруппы на гидроксильную и изменение размера заместителя

оказывают существенное влияние на самоассоциацию монозамещенных пиллар[5]аренов. Для получения стабильных в воде частиц методом нанопреципитации были синтезированы стабильные в воде ассоциаты – твердые липидные наночастицы (ТЛН), форма и размер которых зависят от структурных особенностей макроциклов. Кроме того, для этих макроциклов показана возможность образования комплексов «гость-хозяин» с красителями (флуоресцеином, родамином В, родамином 6G), что позволило сформировать на их основе ТЛН, содержащие флуоресцентную метку, способные к высвобождению визуализирующего агента при взаимодействии с биополимером – ДНК из тимуса телят (ДНК-ТТ) (Рис. 3.5).

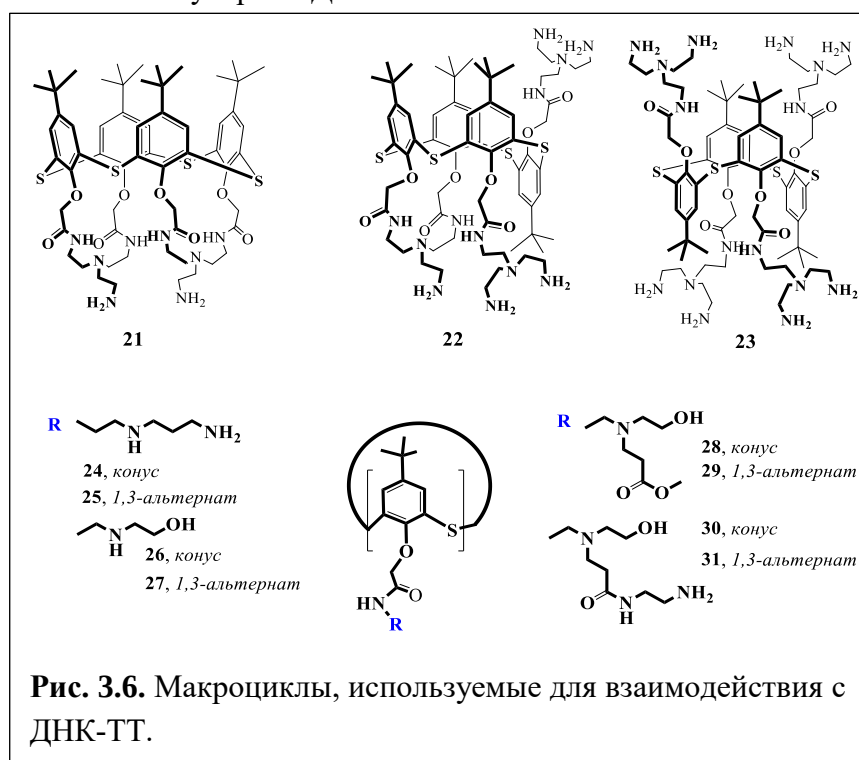


Таким образом, мы показали, что синтезированные монопроизводные пиллар[5]арена способны к формированию самоассоциатов в различных растворителях. Причем, в зависимости от природы и длины заместителя, а также природы растворителя образуются

различные типы ассоциатов. При этом, несмотря на 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). Полученные результаты свидетельствуют о перспективе применения данных макроциклов и наноносителей на их основе для решения актуальной задачи таргетной доставки фармацевтических средств.

3.2.2. Самосборка олигоаминов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с ДНК-ТТ

Одним из обязательных свойств эффективных трансфекционных агентов является их способность образовывать наноразмерные агрегаты с молекулами ДНК. Полифункциональные тиакаликс[4]арены (Рис. 3.6) были применены для упаковывания высокомолекулярной ДНК-ТТ.



При сравнении производных тиакаликс[4]арена **21-23**, функционализированных TREN фрагментами, с макроциклами, функционализированными норспермидином, в конфигурациях конус **24** и 1,3-альтернат **25**, выявлено, что, в целом, соединения в конфигурации конус более эффективны. При этом сложноэфирные производные **28** и **29** оказались более эффективны в конденсации ДНК, чем продукты их аминолиза **30** и

31. Найден новый синтетический рецептор на основе стереоизомера 1,3-альтернат *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **28**, содержащий сложноэфирные, гидроксильные и третичные аминогруппы, способный упаковывать ДНК до размеров наночастиц (51-85 нм) при низких мольных соотношениях [H]/[G], равных 0.26-0.50, и высокой степенью монодисперсности.

Таким образом, изучение супрамолекулярной самосборки производных (тиа)каликсарена и пиллар[5]арена, содержащих amino-, аммониевые 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.

4. Синтез интерполиэлектrolитных 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 SiO_2 в качестве компонентов полифункциональных частиц, а именно, интерполиэлектrolитных (ИПЭ) ассоциатов, для применения их в биомедицинских приложениях в водных средах.

На завершающем этапе данной работы, имея серии водорастворимых макроциклов с различной функциональностью, мы нековалентно собрали мультивалентные частицы на основе противоположно заряженных полиионных платформ по аналогии с интерполиэлектrolитами (Рис. 4.1). Они представляют собой класс полимерных материалов, образованных противоположно заряженными полиэлектrolитами с использованием нековалентных связей. Однако, полимеры характеризуются молекулярно-массовым распределением и для них характерна полидисперность, что оказывает существенное влияние на макроскопические свойства, распределение заряда по поверхности, количество заряженных фрагментов, стабильность и т. д.

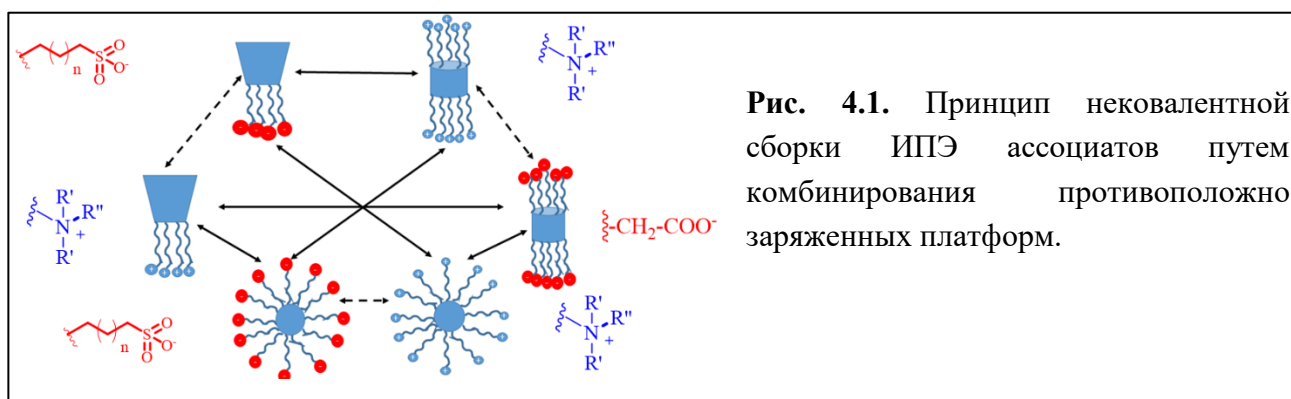


Рис. 4.1. Принцип нековалентной сборки ИПЭ ассоциатов путем комбинирования противоположно заряженных платформ.

Мы первые предложили использовать преимущества полифункциональных макроциклических соединений, которые могут существовать в различных стереоизомерных формах для синтеза ИПЭ. Макроциклы, такие как производные тиакаликс[4]арена и пиллар[5]арена, являются олигомерными молекулами, имеют точную молекулярную массу, структуру, количество функциональных групп. В отличие от полимеров, они конформационно стабильны и нетоксичны, способны к самосборке и молекулярному распознаванию. Использование для этих целей химически модифицированного SiO_2 открывает возможность создания гетерогенных систем (Рис. 4.1).

Для синтеза первых ИПЭ ассоциатов были выбраны два строительных блока: катионный и анионный производные тиакаликс[4]арена в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* (рис. 4.2). Самосборку ИПЭ ассоциатов проводили путем смешения водных растворов макроциклов **11+86** и **11+87** в соотношении 1:1. При определенных концентрациях формируются системы с мономодальным размерным распределением и частицами

нанометрового размера (Табл. 4.1). При определенных концентрациях формируются системы с мономодальным размерным распределением и частицами нанометрового размера (Табл. 4.1).

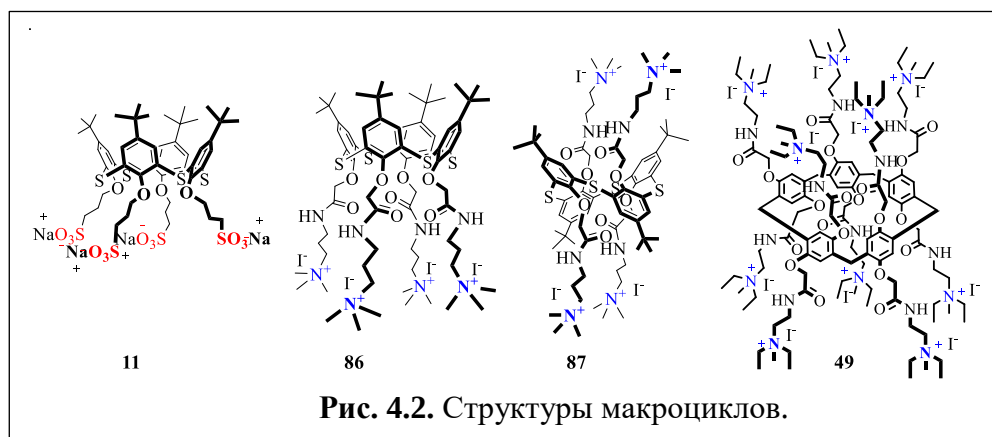


Таблица 4.1. Гидродинамический диаметр частиц (d , нм), PDI и электрокинетический потенциал (ζ , мВ) ассоциатов, образованных соединениями **11**, **86** и **87** в воде.

с, моль/л	11+86			11+87		
	PDI	d , нм	ζ , мВ	PDI	d , нм	ζ , мВ
$3 \cdot 10^{-3}$	0.84 ± 0.25	Система полидисперсна	$+27 \pm 2$	0.72 ± 0.32	Система полидисперсна	$+16 \pm 2$
$3 \cdot 10^{-4}$	0.75 ± 0.14	918 ± 302	-29 ± 1	0.96 ± 0.09	672 ± 244	$+2 \pm 0$
$3 \cdot 10^{-5}$	0.21 ± 0.01	72 ± 4	$+7 \pm 1$	0.47 ± 0.05	2083 ± 576	-3 ± 0
$3 \cdot 10^{-6}$	0.39 ± 0.06	173 ± 19	-25 ± 4	0.23 ± 0.01	127 ± 6	-6 ± 1

В зависимости от концентрации макроциклов в растворе образуются либо стабильные в воде ИПЭ ассоциаты в области низких концентраций, либо нерастворимые ИПЭ ассоциаты при высокой концентрации исходных компонентов. Методом ПЭМ показано, что при упаривании растворителя из раствора **11+86** образуются сферические частицы с размерами ~ 90 нм. Интересно, что при разбавлении системы *1,3-альтернат*+*конус* ζ -потенциал уменьшается, а в случае смеси *конус*+*конус* каждое десятикратное разбавление коллоидной системы приводит к изменению знака ζ -потенциала на противоположный. Такая резкая разница в поведении двух коллоидных систем при разбавлении, очевидно, связано с упаковкой макроциклов в структуре полиэлектролитных ассоциатов (рис. 4.3).

Чтобы подтвердить влияние конформации тиакаликс[4]арена на его упаковку в структуре ассоциата, было решено использовать пиллар[5]арен **49**, который похож на *1,3-альтернат* по расположению функциональных групп. Оказалось, что поведение смешанной системы тиакаликс[4]арен-пиллар[5]арен при разбавлении аналогично системе тиакаликсарен-тиакаликсарен (*1,3-альтернат*), что однозначно подтверждает наше предположение об упаковке макроциклов в структуре ИПЭ ассоциатов.

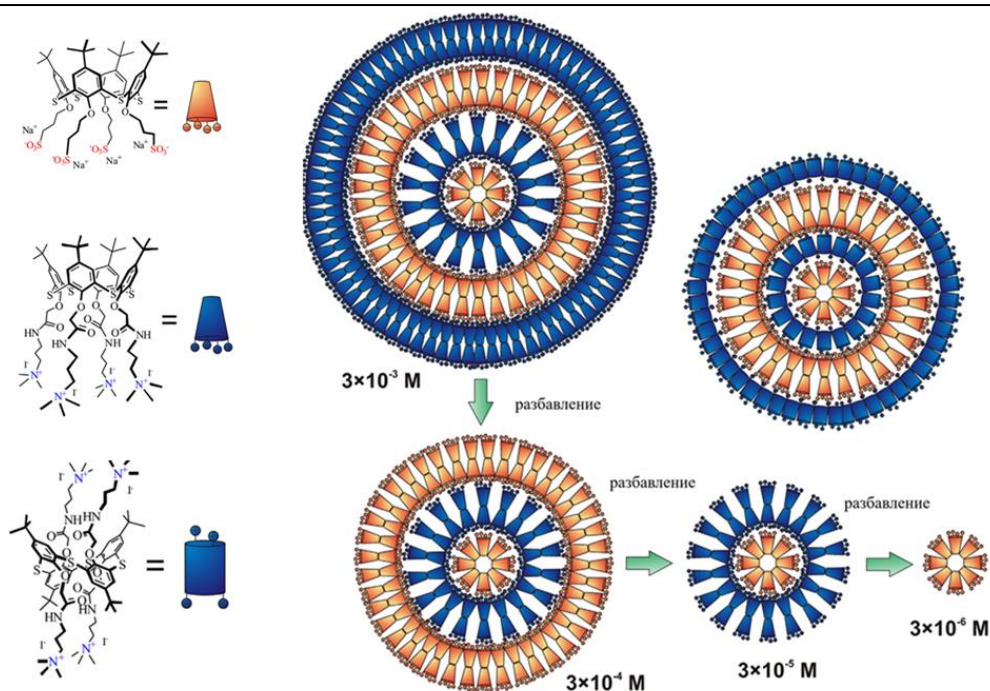
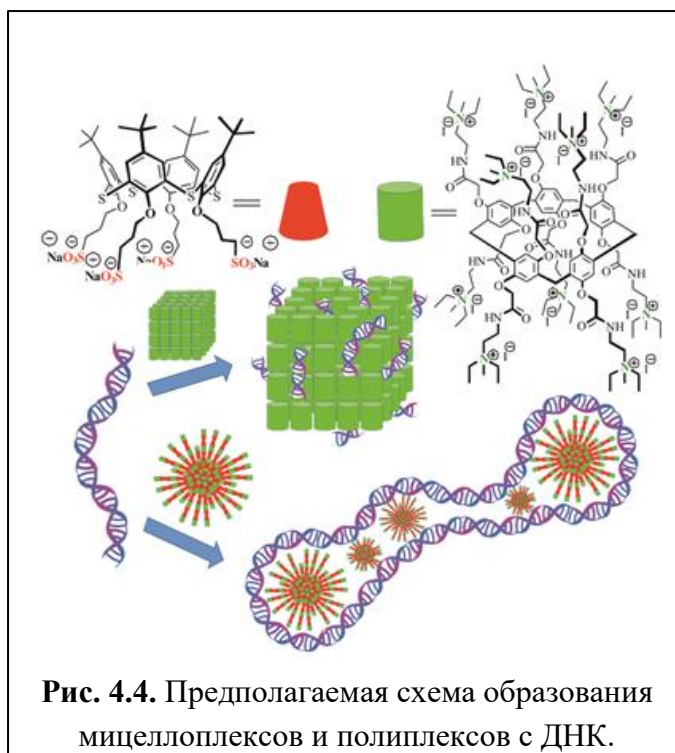


Рис. 4.3. Схематичное представление структуры интерполиэлектролитных ассоциатов между анионным и катионными макроциклами при соотношении 1:1 в воде при различных концентрациях.

Получив первые типы ИПЭ ассоциатов на основе макроциклов **11+86** и **11+87**, мы исследовали их способность к распознаванию биополимеров – белков и ДНК. Положительно заряженные ассоциаты **11+86** (*конус+конус*) оказались способны к «упаковыванию» высокомолекулярной ДНК до нанометровых размеров (105 нм). Причем несмотря на невысокий положительный ζ -потенциал, она оказалась эффективна в конденсации в отличие от четвертичной аммониевой соли **86**. Система с отрицательным ζ -потенциалом **11+87** (*конус+1,3-альтернат*) была использована для взаимодействия с белками: БСА и лизоцимом. Таким образом, для изменения селективности ИПЭ ассоциатов по отношению к различным заряженным биополимерам (ДНК или белки) достаточной является смена стереоизомерной формы макроцикла без изменения природы функциональных групп.

Аналогично вышеописанной системе, положительно заряженные ассоциаты тиакаликсарен-пилларарен **11+49** приводят к компактизации высокомолекулярной ДНК с образованием мицеллоплексов сферической формы (рис. 4.4). Это говорит о том, что именно знак заряда поверхности является определяющим в распознавании биополимеров, которое осуществляется преимущественно за счет ион-ионных взаимодействий. Также обнаружено, что аммониевый пиллар[5]арен **49**, в отличие от аммониевого тиакаликс[4]арена **86**, оказался способен взаимодействовать с ДНК с образованием полиплексов кубической формы. Очевидно, что кроме определенного заряда поверхности, необходимым условием для распознавания является формирование монодисперсной системы с частицами строго определенного размерного диапазона.

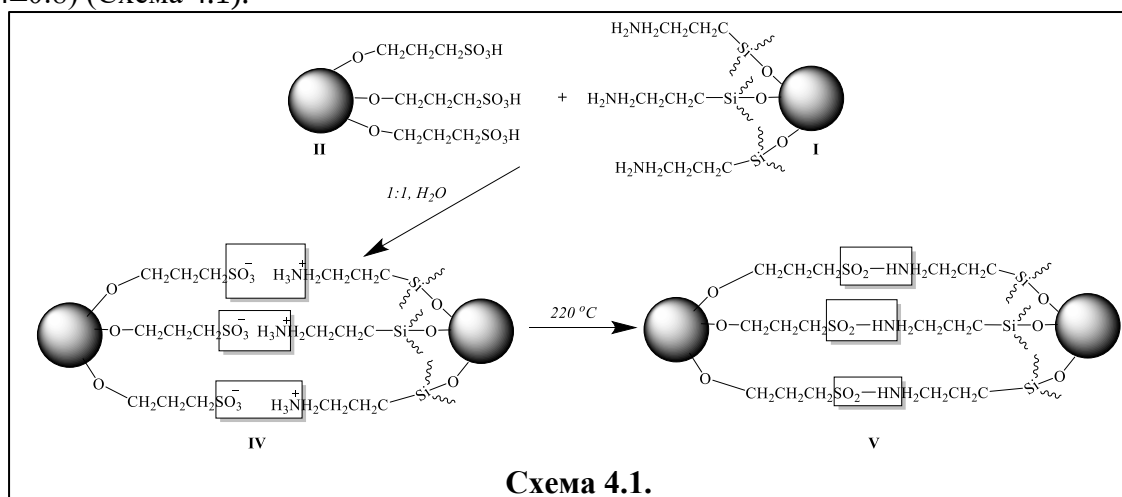
Данные закономерности были продемонстрированы и на других системах. Интерполиэлектролитный комплекс **50+66** на основе аммониевого пиллар[5]арена и калиевой соли карбоксилированного пиллар[5]арена с размером частиц 9 нм эффективно связывает кверцетин и высвобождает его в нейтральной и слабощелочной среде, при этом сохраняя антиоксидантные свойства кверцетина при высвобождении.



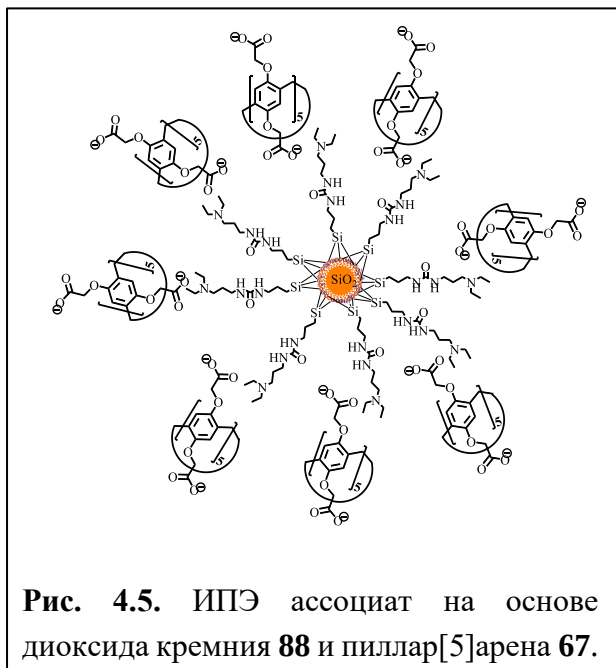
Интересно проследить изменение селективности взаимодействия с биополимерами при переходе от нековалентных ион-ионным взаимодействиям, которые реализуются в ИПЭ ассоциатах, к ковалентным, когда два противоположно заряженных фрагмента связаны в одной молекуле алкилиденным линкером. Это привело к резкому изменению селективности. Так, сульфобетайновое производное **52** не взаимодействует ни с ДНК, ни с лизоцимом, в отличие от ИПЭ ассоциатов **11+86**, **11+87**, **11+49**, однако оно оказалось способным выделять мономерную форму альбумина (диаметр ассоциата 7 нм).

Таким образом, мы показали, что образование ассоциатов ковалентной и нековалентной сборкой приводит к изменению селективности во взаимодействии с биополимерами.

Чтобы подтвердить это на примере других систем, используя химически модифицированные amino- и сульфогруппами SiO_2 , варьированием способов получения (нековалентной и ковалентной сборкой) 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 , $+4.7 \pm 0.4$, $+12.4 \pm 0.8$) (Схема 4.1).



Установлено, что эффективность адсорбции модельной высокомолекулярной ДНК-ТТ в ряду изученных модифицированных частиц SiO_2 увеличивается в соответствии с ζ -потенциалами «буферных» смешанных субмикронных частиц ($+4.7$ мВ), аминированных наночастиц ($+11.3$ мВ), сшитых субмикронных частиц ($+12.4$ мВ). Показано, что взаимодействие изученных модельных белков (БСА и лизоцим) с синтезированными наночастицами $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$ усиливается при понижении pH среды.



Смешанные полиэлектролитные частицы (Рис. 4.5) на основе химически модифицированного диоксида кремния **88** и пиллар[5]арена **67** оказались стабильнее ($\xi = -26.1 \pm 3.1$ мВ), чем системы каждого компонента по отдельности ($+16.6 \pm 0.6$ и -13.3 ± 2.3 мВ, соответственно). Показана селективность распознавания модельных биополимеров. Так, при смешении ИПЭ ассоциатов **88+67** с модельными белками (БСА и лизоцим) 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 **88+67** с биополимерами. Обобщая полученные методом ДСР данные, мы полагаем, что взаимодействие лизоцима со всеми ИПЭ ассоциатами 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 ассоциатов на основе общего заряда поверхности ассоциата для взаимодействия с биомacroмолекулами 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 взаимодействий;

- обнаружено, что для селективного распознавания, выделения, упаковывания биополимера в нанометровые ассоциаты 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 различным заряженным биополимерам (ДНК или белки) достаточной является смена конформации макроцикла (в случае производных тиакаликс[4]арена) без изменения природы функциональных групп.

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_2 .
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 NaN приводит к образованию тетразамещенных макроциклов в стереоизомерной форме *конус*, а в присутствии Cs_2CO_3 – к соединениям в стереоизомерных формах *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Впервые выявлено, что для *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена при взаимодействии с изученными сульфтонами, независимо от природы основания (NaN , Cs_2CO_3), 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 восемью 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 сульфтонами 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 (тия)каликс[4]аренов к пиллар[5]аренам в реакциях аминолиза.

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 SiO₂ (пошаговый и блочный синтезы) и поликонденсацией макроциклических триалкоксисилильных производных с образованием силсесквиоксанов RSiO_{1.5}. 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 силсесквиоксанов SiO_{1.5} 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 SiO₂ низкомолекулярными реагентами с последующим взаимодействием с производными тиакаликс[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 SiO₂, 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 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

аминоспирта (*N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамина) в различные типы ассоциатов в зависимости от используемого растворителя. Методами ДСР и ЯМР ^1H спектроскопии установлено, что в 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 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 интерполиэлектrolитных 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 интерполиэлектrolитных ассоциатов, а также проведена выборка на основе заряда поверхности ассоциата для взаимодействия с биомacroмолекулами. Обнаружено, что для изменения селективности интерполиэлектrolитного 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-ГТ 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_2 . Продемонстрировано многообразие применения полученных макроциклических производных и гибридных органо-неорганических частиц оксидов кремния (диоксида кремния SiO_2 и силсесквиоксанов $\text{SiO}_{1.5}$) с поверхностью, модифицированной макроциклическими фрагментами в качестве наноразмерных систем в биомедицинских приложениях, нанонаполнителей для полимеров и адсорбентов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. 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. Kononov // NY: Novapublisher. – 2011. – p.337. ISBN: 978-1-61122-734-5
2. **Yakimova, L.S.** Polyammonium derivatives of (thia)calix[4]arene: Synthesis and interaction with nucleic acids / **L.S. Yakimova**, J.B. Puplampu, A.A. Vavilova, I.I. Stoikov // Advances in Chemistry Research, Elsevier. – 2015. – V. 28. – P. 145-169.
3. **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, Elsevier. – 2019. – P. 1-65.
4. **Якимова, Л.С.** Совместная самосборка макроциклических соединений: новые перспективы дизайна супрамолекулярных систем / **Л.С. Якимова**, И.И. Стойков // Успехи химии. – 2021. – Т. 90. – №8. – С. 1009-1015. – раздел в обзоре коллектива авторов: 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.
5. 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.
6. Зиатдинова, Р. В. Полиэлектrolитные наночастицы на основе функционализированных производных диоксида кремния и пиллар[5]арена для распознавания модельных белков / Р. В. Зиатдинова, А. А. Назарова, **Л. С. Якимова**, О. А. Мостовая, В. И. Калинин, Ю. Н. Осин, И. И. Стойков // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – №. 11. – С. 2065-2074.
7. 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.
8. **Yakimova, L. S.** Self-assembled fractal hybrid dendrites from water-soluble anionic (thia)calix[4]arenes and Ag⁺ / **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.
9. Nugmanova, A. R. Metal (Na⁺, K⁺, Cs⁺) 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.
10. 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 // Macroheterocycles. – 2014. – V. 7. – P. 337-344.
11. 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.
12. 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.
 13. 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.
 14. **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 // *Materials Chemistry Frontiers*. – 2020. – V. 4. – №. 10. – P. 2962-2970.
 15. **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.
 16. **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 // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – V. 14. – P. 4233-4238.
 17. **Yakimova, L. S.** Amide-functionalized pillar[5]arenes as a novel class of macrocyclic receptors for the sensing of H_2PO_4^- anion / **L. S. Yakimova**, D. N. Shurpik, I. I. Stoikov // *Chemical Communications*. – 2016. – V. 52. – №. 84. – P. 12462-12465.
 18. 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.
 19. **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.
 20. **Якимова, Л. С.** Гибридные тиакаликс[4]арен/ SiO_2 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.
 21. Stoikov, I. I. Synthesis of hybrid nano- and micro-sized 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 // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2013. – №. 15. – P. 1617.
 22. 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. Ситдинов, 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.
 23. 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 // *Ученые записки Казанского университета. Серия: Естественные науки*. – 2010. – Т. 152. – Кн. 1. – С. 38-50.
 24. 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. Konovalov, I. Zharov, I. I. Stoikov // *Silicon*. – 2011. – V. 3. – №. 1. – P. 5-12.

25. **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.
26. **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.
27. Зиятдинова, Р. В. Модификация наночастиц диоксида кремния стереоизомерами *n*-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.
28. Горбачук, В. В. Синтез коллоидных силсесквиоксанов на основе кремнийорганических производных *n*-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.
29. Горбачук, В. В. Силсесквиоксаны на основе кремнийорганического производного *n*-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.
30. **Якимова, Л. С.** Синтез полисилсесквиоксанов на основе *n*-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.
31. 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.
32. **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. Kunafina, A. Nugmanova, I. Stoikov // Mendeleev Communications. – 2019. – V. 29. – №. 1. – P. 86-88.
33. 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. Puplampu, A. A. Vavilova // Organic Nanoreactors: From Molecular to Supramolecular Organic Compounds. – 2016. – P. 85-110.
34. **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. Puplampu, G. A. Evtugin, I. I. Stoikov // Russian Chemical Bulletin. – 2017. – V. 66. – №. 8. – P. 1515-1523.
35. **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.
36. **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.
37. **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.

38. **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 // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. – 2021. – V. 611. – Article 125897.
39. **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.
40. 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.
41. **Якимова, Л.С.** Полифункциональные частицы на основе макроциклических соединений и диоксида кремния / **Л.С. Якимова**, И.И. Стойков / X Международный симпозиум «Дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур», посвященном 90 – летнему юбилею академика РАН Александра Ивановича Коновалова. – Казань. – 2024. – Мат. устн. докл. – С. 67.
42. **Якимова, Л.С.** Полифункциональные макроциклические соединения для 3D конструктора самособирающихся наноструктур / **Л.С. Якимова**, И.И. Стойков // IV Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием). – Казань. – 2022. – Мат. устн. докл. – С.45.
43. **Yakimova, L.S.** Self-assembling systems based on pillar[5]arenes and surfactants / **L.S. Yakimova**, A.A. Nazarova, I.I. Stoikov // III Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием). – Казань. – 2021. – Мат. устн. докл. – С. 18.
44. **Yakimova, L.S.** Interpolyelectrolytes based on thiacalix[4]arene and pillar[5]arene: self-assembly in micelleplexes and polyplexes at packaging DNA / **L.S. Yakimova**, A.R. Nugmanova, D.N. Shurpik, I.I. Stoikov // II Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием). – Казань. –2020. – Мат. устн. докл. – С. 106.
45. **Якимова, Л.С.** Супрамолекулярная самосборка производных тиакаликс[4]арена, функционализированных по нижнему ободу остатками аминокислоты и фрагментами её аммониевой соли / **Л.С. Якимова**, К.С. Шибаева, В.Р. Султанаев, И.И. Стойков // II Научная конференция «Динамические процессы в химии элементоорганических соединений», посвященная 75-летию ИОФХ им. А.Е. Арбузова и Казанского научного центра РАН. – Казань. –2020. – Мат. устн. докл. – С. 143.
46. **Якимова, Л. С.** Совместная самосборка полиионных макроциклов для распознавания биополимеров / **Л. С. Якимова**, А. Р. Нугманова, К. С. Шибаева, И. И. Стойков // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии». – Екатеринбург. – 2020. – Мат. устн. докл. – С.174.
47. **Yakimova, L.S.** Polyionic functionalized platforms to solve problems of biomedical diagnostics, gene therapy (nonviral vectors), address delivery systems / **L. S. Yakimova**, I. I. Stoikov // 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. – Мат. станд. докл. – Р.30.
48. **Якимова, Л.С.** Полиионные гибридные системы на основе макроциклических соединений и химически модифицированного диоксида кремния / **Л.С. Якимова**, И.И. Стойков // Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием). – Казань. –2019. – Мат. устн. докл. – С. 45.
49. **Yakimova, L. S.** Supramolecular self-assembly and synthesis of nanostructured hybrid systems based on polyfunctional (thia)calixarenes, pillar[5]arenes and chemically modified silicon dioxide

- / **L. S. Yakimova**, I. I. Stoikov // Markovnikov Congress on Organic Chemistry. – Moscow-Kazan. – 2019. – Мат. устн. докл. – Р. 210.
50. **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, I.I. Stoikov // 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. – Мат. стенд. докл. – Р. 76.
51. **Якимова, Л.С.** Дизайн полиионных гибридных систем на основе макроциклических соединений и химически модифицированного диоксида кремния / **Л.С. Якимова**, И.И. Стойков // Научная конференция грантодержателей РНФ «Современные тенденции в химии, биологии, медицине. От молекулы к лекарству». – Казань. – 2018. – Мат. устн. докл. – С. 66.
52. **Якимова, Л.С.** Самособирающиеся гибридные системы на основе полифункциональных макроциклов и наночастиц диоксида кремния / **Л.С. Якимова**, А.Р. Нугманова, Д.Н. Шурпик, П.Л. Падня, И.И. Стойков // Четвертый междисциплинарный научный форум с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии». – Москва. – 2018. – Мат. устн. докл. – С. 560.
53. **Yakimova, L.S.** Self-assembled hybrid nanoparticles based on macrocycles and silica / **L.S. Yakimova**, I.I. Stoikov // Международная научная конференция «Органические и гибридные функциональные материалы и аддитивные технологии», ChemTrends-2018. – Москва. – 2018. – Мат. устн. докл. – С. 43.