

На правах рукописи

Ибрагимова Регина Ринатовна

**СИНТЕЗ НОВЫХ АМФИФИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНА И
СОЗДАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КОЛЛОИДНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ
РАСПОЗНАВАНИЯ БИОМОЛЕКУЛ НА ИХ ОСНОВЕ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

КАЗАНЬ – 2018

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

Научный руководитель: кандидат химических наук
Бурилов Владимир Александрович

Официальные оппоненты: **Гаврилова Елена Леонидовна,**
доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

Зырянов Григорий Васильевич,
доктор химических наук, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород

Защита состоится «4» октября 2018 года в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» <http://www.kpfu.ru>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.081.30

кандидат химических наук, доцент

Якимова Л.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Создание наноразмерных систем и материалов является стремительно развивающейся мультидисциплинарной областью на стыке супрамолекулярной, органической и физической химии. Интерес к наноразмерным системам обусловлен их широким применением в создании молекулярных рецепторных систем, “умных” материалов, молекулярных устройств, катализаторов и т.д. Одной из современных тенденций развития супрамолекулярной и органической химии наноматериалов является переход от принудительного ковалентного связывания к контролируемой самоорганизации структурных элементов в ансамбли с заданными структурой и функциональными характеристиками. Наиболее просто самоорганизации структурных элементов в ансамбли за счет нековалентных взаимодействий можно добиться при использовании амфифильных молекул. Придание таким молекулам способности к молекулярному распознаванию позволяет получать высокоорганизованные наноструктуры с рецепторными свойствами. Для этого в молекулу необходимо ввести связывающий рецепторный домен и индикатор, по сигналу которого можно судить о связывании или высвобождении аналита (целевой молекулы). Подобные наноструктурированные рецепторы, сформированные на принципах самоорганизации, могут с успехом применяться для молекулярного распознавания в сложных многокомпонентных средах в биохимии, медицине и генной инженерии для целевой доставки лекарств, неинвазивного контроля различных биомаркеров в живых организмах.

Для конструирования синтетических молекулярных рецепторов широко используются макроциклы, среди которых особое место занимают каликс[4]арены. Уникальные свойства каликсаренов (предорганизация центров связывания, существование нескольких стереоизомерных форм, возможность модификации различными фрагментами, наличие полости) делают их чрезвычайно удобной платформой для конструирования широкого спектра амфифильных рецепторных структур, различающихся числом и природой центров связывания, пространственным расположением связывающих групп, гидрофильно-липофильным балансом, структурной жесткостью/гибкостью. Тиакаликс[4]арены – молекулы, в которых метиленовые мостики между фенольными фрагментами заменены на атомы серы, имеют ряд особенностей по сравнению с классическими каликс[4]аренами. Они обладают большим размером полости, атомы серы могут принимать непосредственное участие в процессах молекулярного распознавания, а также подвергаться дополнительным химическим модификациям. Кроме того, конструирование амфифильных архитектур на платформе тиакаликс[4]арена может быть легко осуществлено в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* путем поэтапной функционализации фенольных гидроксильных групп нижнего

обода, в результате чего в молекулу можно вводить как липофильные, так и гидрофильные функциональные группы.

В связи с этим представляется актуальным дизайн и синтез новых макроциклических рецепторов на основе производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, объединяющих в своей структуре как амфифильные свойства, так и способность к молекулярному распознаванию. На основе полученных макроциклических рецепторов возможно создание новых функциональных самоорганизующихся коллоидных систем с рецепторными свойствами, которые определяются функциональными группами, введенными в молекулу.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на более чем 30-летнюю историю развития химии каликсаренов, амфифильные структуры в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* встречаются редко. Большинство публикаций по амфифильным производным связано с получением макроциклов в стереоизомерной форме *конус*, синтез которых при использовании *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов является нетривиальной задачей. В литературе практически не представлены работы, посвященные систематическому изучению агрегационных характеристик амфифильных (тия)каликс[4]аренов в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, а также их использованию в составе самоорганизующихся коллоидных систем для распознавания различных субстратов.

Цели работы заключаются в дизайне, разработке удобного синтетического протокола и синтезе амфифильных рецепторов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, и изучении возможности их использования в составе функциональных коллоидных систем для распознавания биомолекул. Для достижения поставленных целей необходимо последовательно решить **следующие задачи**:

- 1) Осуществить дизайн и синтез бифункциональных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих бромалкильные/азидалкильные/алкинильные и алкильные заместители различной длины в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*;
- 2) Синтезировать амфифильные триазол-содержащие производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с головными группами катионной, анионной и неионной природы;
- 3) Получить амфифильные катионные макроциклы путем реакции кватернизации третичных аминов и N-гетероциклов бифункциональными производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащими бромалкильные и алкильные фрагменты;
- 4) Установить структуру полученных макроциклов рядом физических и физико-химических методов: одномерной ^1H и $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ и двумерной ЯМР ($^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$) спектроскопией ядерного эффекта Оверхаузера (NOESY), ИК спектроскопией, масс-

спектрометрией МАЛДИ (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация) и элементным анализом;

- 5) Изучить методами динамического рассеяния света (ДРС), электрофоретического рассеяния света (ЭФРС) агрегационные характеристики некоторых синтезированных соединений, изучить с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) морфологию агрегатов, установить значения их критической концентрации агрегации (ККА) методом мицеллизации красителя, с использованием метода изомолярных серий Жоба установить стехиометрию комплексов краситель / *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арен;
- 6) Оценить с помощью спектрофотометрии, флуориметрии, ДРС и ЭФРС связывание эозина Н с катионными макроциклами, а также изучить взаимодействие двойной системы макроцикл - краситель с ПАВами;
- 7) Изучить связывание некоторых синтезированных производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с катионными головными группами с бычьим сывороточным альбумином (БСА) с помощью флуоресцентной спектроскопии, установить значения констант связывания;
- 8) Оценить с помощью методов флуоресцентной спектроскопии с использованием бромистого этидия в качестве зонда, ДРС и ЭФРС взаимодействие синтезированных поликатионных макроциклов с ДНК тимуса теленка (ДНК ТТ);
- 9) Изучить с помощью методов флуоресцентной спектроскопии, ДРС, ЭФРС и ^{31}P ЯМР-титрования взаимодействие полученных имидазольных производных с дикалиевой солью аденозин 5'-трифосфата (АТФ).

Научная новизна проведенного исследования заключается в следующем:

1. Впервые разработан и оптимизирован универсальный протокол синтеза бифункциональных производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, заключающийся в предварительном введении алкильных заместителей различной длины по реакции Мицунобу, приводящем к получению промежуточных дизамещенных производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с дальнейшим введением бромалкильных/азидалкильных и алкинильных фрагментов;
2. С использованием подходов клик-химии (реакции азид-алкинового циклоприсоединения) получена серия амфифильных триазол-содержащих производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с головными группами катионной, анионной и неионной природы;
3. Впервые разработан новый метод получения катионных амфифильных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* путем кватернизации

третичных аминов и N-гетероциклов бифункциональными производными *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащими бромалкильные и алкильные фрагменты;

4. Впервые проведено систематическое исследование агрегационных свойств некоторых катионных и анионных амфифильных производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с различной липофильностью, установлены критические концентрации агрегации, размеры и заряд агрегатов;
5. Впервые на основе супрамолекулярных комплексов триазолильных аммониевых производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с красителем эозином Н получен оптический сенсор на анионные поверхностно-активные вещества, способный селективно определять амфифильные сульфаты;
6. Впервые установлено, что триазолильные аммониевые производные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена взаимодействуют с бычьим сывороточным альбумином, причем максимально эффективно взаимодействует наиболее липофильный макроцикл с тетрадецильными фрагментами;
7. Впервые обнаружено, что триазолильные производные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие диэтилентриаминные фрагменты, взаимодействуют с ДНК тимуса теленка с образованием липоплекса, что приводит к 4-кратному сжатию ДНК;
8. Впервые показано, что имидазолиевые производные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена взаимодействуют с дикалиевой солью аденозин 5'-трифосфата (АТФ) с образованием комплекса со стехиометрией 1:1.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в разработке эффективных методик синтеза широкого круга амфифильных рецепторов на основе *n-трет*-тиакаликс[4]аренов в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*. Предложенный подход к конструированию амфифильных рецепторов с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения и алкилирования аминов и N-гетероциклов галогеналкильными производными макроциклов является универсальным и позволяет получить молекулы различной природы с полярными головными группами. Полученные на основе амфифильных рецепторов функциональные коллоидные системы могут быть использованы для селективного молекулярного распознавания поверхностно-активных веществ (ПАВ), белков, нуклеотидов, нуклеиновых кислот.

Методология и методы исследования. При выполнении диссертационной работы был использован широкий набор современных методов синтеза (в частности, микроволновый синтез, медь-катализируемые реакции циклоприсоединения азидов к алкинам (CuAAC), алкилирование по Мицунобу) и методов установления структуры и состава органических соединений (ИК спектроскопия, одномерная и двумерная спектроскопии ядерного

магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрия МАЛДИ, элементный анализ, рентгено-структурный анализ (РСА)). Для изучения агрегационных характеристик синтезированных макроциклов в водных растворах, их морфологии в твердом виде, а также взаимодействия функциональных коллоидных систем с аналитами, были использованы методы ДРС и ЭФРС, спектрофотометрия и флуоресцентная спектроскопия, электронная просвечивающая микроскопия, комбинированная с энергодисперсионным анализатором.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Методы синтеза амфифильных тетразамещенных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, содержащих алкильные фрагменты с одной стороны макроциклической полости, и триазольные фрагменты с соответствующими полярными группами катионной (аммониевые, диэтилентриаминные) и анионной (карбоксильные, сульфонатные) природы – с другой;
2. Методы синтеза катионных амфифильных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* путем прямого алкилирования третичных аминов и N-гетероциклов производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащими бромалкильные и алкильные фрагменты;
3. Влияние стерических факторов на реакцию нуклеофильного замещения и азид-алкинового циклоприсоединения в ряду дибром(азидо)пропильных и дибром(азидо)бутильных производных макроцикла;
4. Сенсоры на анионные ПАВ, полученные на основе супрамолекулярных комплексов триазол-содержащих аммониевых производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с красителем эозином Н, работающие на принципе вытеснения красителя;
5. Особенности взаимодействия производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих катионные головные группы, с белками, нуклеотидами и нуклеиновыми кислотами;

Апробация работы. Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на следующих конференциях: XXVI Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Казань, 2014), V Международной конференции по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов, посвященной 290-летию основания РАН (Туапсе, 2014), Siberian winter conference «Current topics in Organic Chemistry» (Sheregesh, 2015), XXV Российской молодежной научной конференции, посвященной 95-летию основания Уральского университета «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2015), IV Международной конференции «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела» (Туапсе, 2015), I Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» (Казань, 2015), VIII International Symposium «Design and Synthesis of Supramolecular

Architectures» (Kazan, 2016), International Conference «Modern Trends in Organic Chemistry» (Dombay, 2016), кластере конференций по органической химии «OrgХим-2016» (Санкт-Петербург (пос. Репино), 2016), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016), XVIth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry (Kazan, 2017), Международном юбилейном конгрессе, посвященном 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включающим Школу молодых ученых (Иркутск, 2017), итоговых научных конференциях сотрудников Казанского федерального университета (2017, 2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 9 статей в изданиях, рекомендованных ВАК, а также 24 тезиса докладов в материалах симпозиумов, конгрессов, съездов и конференций различного уровня.

Личный вклад автора. Экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Автором было проведено установление структуры новых соединений с применением ряда современных физических методов, проведен анализ литературы, выявлены перспективные направления работы, обобщены полученные экспериментальные результаты и сформулированы основные положения, выносимые на защиту. Диссертант также принимал участие в постановке задачи и разработке плана исследований, подготовке статей, представлении докладов по теме диссертационной работы на конференциях различного уровня.

Работа выполнена в лаборатории исследования органических соединений кафедры органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета и является частью исследований по основному научному направлению «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений». Работа является частью исследований по гранту РФФИ № 14-13-01151 «Создание смарт-везикул с использованием новых амфифильных (тия)каликс[4]аренов, обладающих рецепторными свойствами» (2014-2016, 2017-2018), РФФИ мол_а 14-03-31235 ««интеллектуальные» наночастицы – прототип нанороботов, обладающие двигательной, сигнальной и рецепторной функциями», РФФИ мол_а 16-33-00337 «1,3-бутадиинсодержащие производные (тия)каликсарена: синтез и получение полидиацетиленсодержащих функциональных наноматериалов».

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 163 страницах печатного текста и содержит 23 таблицы, 78 схем, 61 рисунок и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка

использованных сокращений и списка литературы, включающего 208 ссылок на отечественные и зарубежные работы. В первой главе диссертации представлен обзор литературных данных по синтезу, функционализации, рецепторным свойствам амфифильных тиакаликс[4]арена. Вторая глава посвящена изложению и обсуждению результатов собственных исследований. Экспериментальные данные приведены в третьей главе.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Создание новых амфифильных рецепторов является одним из перспективных направлений в супрамолекулярной химии и нанотехнологии в целом. Амфифильные рецепторы могут быть использованы для распознавания биомолекул, создания систем адресной доставки лекарственных веществ, биомиметических систем и т.д. Благодаря уникальной химии (тия)каликс[4]аренов, на их основе можно получать различные амфифильные рецепторы путем поэтапной функционализации как верхнего, так и нижнего обода. Принимая во внимание многообразие стереоизомерных форм, при дизайне амфифильных рецепторов на (тия)каликс[4]ареновой платформе стоит учитывать, что лишь в стереоизомерной форме *конус* и *1,3-альтернат* достигается эффективное разделение липофильной и гидрофильной областей (схема 1). Однако при конструировании

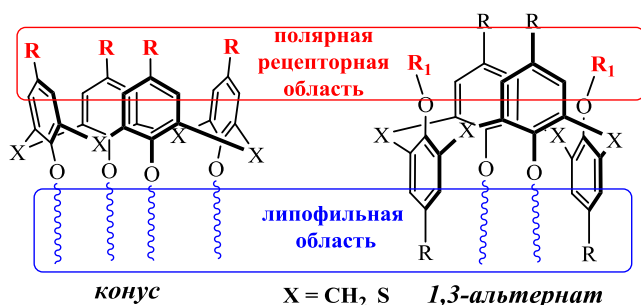


Схема 1

амфифильных рецепторов в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* достаточно использовать поэтапную селективную функционализацию только нижнего обода макроцикла, что является более удобным в случае тиакаликс[4]арена вследствие трудности функционализации его верхнего обода.

Предложенная стратегия синтеза широкой серии амфифильных макроциклов включает в себя поэтапную селективную функционализацию нижнего обода макроцикла с получением бифункциональных тетразамещенных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих бромалкильные/азидоалкильные/алкинильные и алкильные фрагменты в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* с последующей их функционализацией полярными рецепторными группами с использованием реакций азид-алкинового циклоприсоединения или N-алкилирования азот-содержащих нуклеофилов согласно схеме 2. Отдельной задачей работы является изучение агрегационных характеристик некоторых полученных макроциклов в водных растворах: размеров и заряда агрегатов, установления значений ККА, а также морфологии образующихся агрегатов

методами микроскопии. Завершающим этапом работы является создание самоорганизующихся молекулярных сенсорных систем, а также изучение взаимодействия полученных макроциклов с биополимерами.

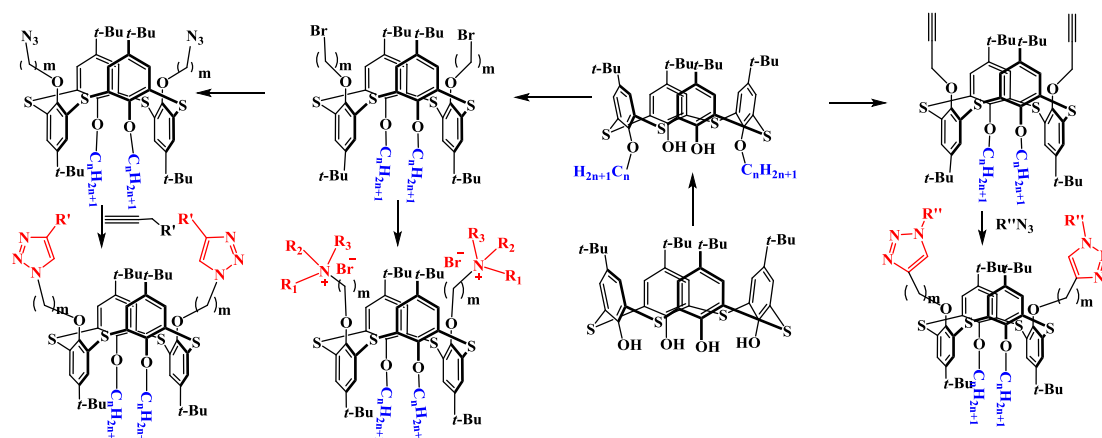


Схема 2. Стратегия получения амфифильных соединений на тиакаликс[4]ареновой платформе.

1. Синтез производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих азидо/бромалкильные/алкинильные и алкильные фрагменты в стереоизмерной форме 1,3-альтернат

Для формирования липофильной области с использованием реакции Мицунобу в платформу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена были введены алкильные заместители различной длины C_nH_{2n+1} ($n=4, 8, 14$) (схема 3).

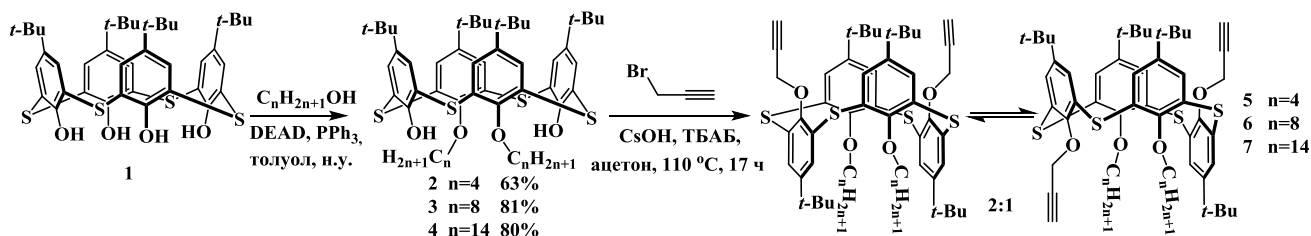


Схема 3

Для синтеза целевых амфифильных молекул на платформе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с использованием реакции азид-алкинового циклоприсоединения

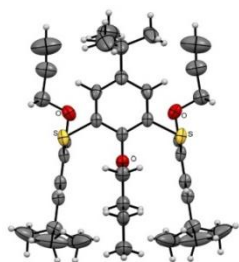


Рисунок 1.
Структура соединения 5 по данным PCA.

можно использовать два подхода: вводить в молекулу макроцикла либо алкинильные, либо азидоалкильные фрагменты. Тетразамещенные производные 5-7, содержащие пропаргильные фрагменты, были получены по реакции Вильямсона в виде смеси стереоизомеров 1,3-альтернат:частичный конус 2:1 (схема 3). Из раствора соединения 5 удалось получить кристаллы одного из стереоизомеров – 1,3-альтерната, структура которого была подтверждена методом PCA (рисунок 1).

Вторым типом прекурсоров для реакции азид-алкинового циклоприсоединения являются азид-содержащие макроциклы. Одним из важных преимуществ таких макроциклов является отсутствие необходимости использования взрывоопасных низкомолекулярных азидов в дальнейшей функционализации макроцикла для синтеза амфифильных триазолов.

Для получения целевых азид-содержащих макроциклов были синтезированы тетразамещенные производные *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие алкильные и бромалкильные фрагменты. Тетразамещенные производные, содержащие бромпропильные фрагменты, были синтезированы с использованием реакции Мицунобу (схема 4). Получение бром-содержащих макроциклов с линкером, в составе которого более трех метиленовых фрагментов в условиях реакции Мицунобу затруднительно, так как необходимые для этого галогеналканола являются коммерчески недоступными. В связи с этим данная синтетическая задача была решена с помощью реакции Вильямсона (схема 4). Использование микроволнового нагрева позволило существенно ускорить реакции по сравнению с использованием обычного нагрева. В случае алкилирования соединения **2** 1,6-дибромгексаном помимо целевого продукта реакции **16** в реакционной смеси также наблюдалось образование циклического эфира **17**, который был выделен с помощью колоночной хроматографии с выходом 18% (схема 4).

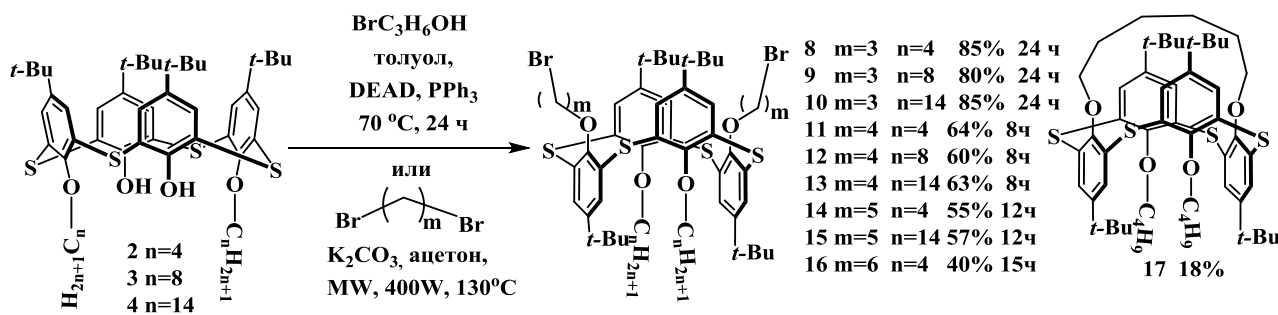


Схема 4

Бром-содержащие макроциклы **8-11** были использованы для синтеза азид-содержащих производных **18-21** (схема 5).

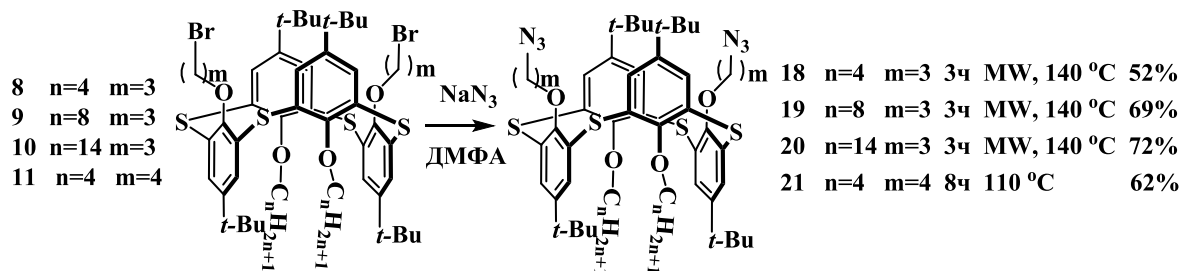


Схема 5

Реакция макроциклов **8-10**, содержащих бромпропильные фрагменты, с 10-кратным избытком азид-натрия в ДМФА при использовании обычного нагрева не стартовала даже

после 10 часов, и прошла только с использованием микроволнового нагрева, в то время как аналогичная реакция соединения **11** с бутиленовым линкером при обычном нагреве привела к целевому продукту **21**. Данный феномен может быть объяснен стерическими препятствиями со стороны *трет*-бутильных групп на верхнем ободе макроцикла, которые затрудняют атаку азид-иона с тыла в случае макроциклов **8-10**. Увеличение линкера всего на один метиленовый фрагмент приводит к значительному снижению стерических препятствий, в результате чего реакция может быть проведена при обычном нагреве за меньшее время.

Таким образом, были синтезированы бифункциональные тетразамещенные производные *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, содержащие бромалкильные/азидоалкильные/алкинильные фрагменты с одной стороны макроцикла и алкильные заместители различной длины – с другой.

2. Синтез триазолов на основе производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих терминальные алкинильные/азидоалкильные фрагменты

Полученные производные **5-7**, содержащие терминальные тройные связи, были использованы в медь-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) с рядом модельных азидов различной природы (схема 6).

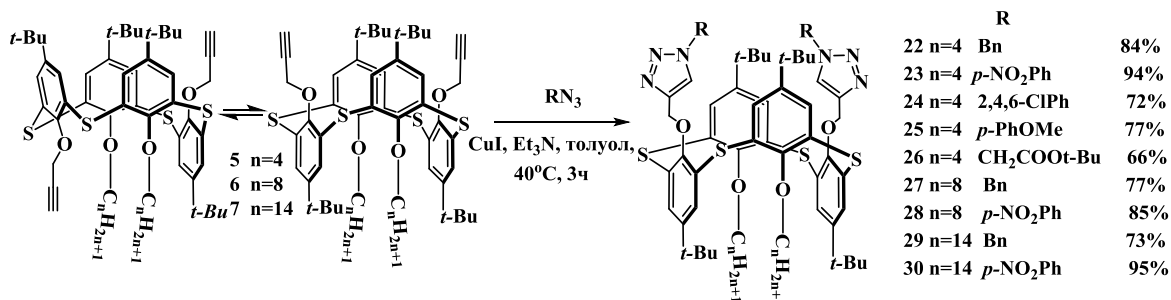


Схема 6

Было исследовано влияние электронного характера заместителей в азидах. Наибольшие выходы реакции наблюдались в случае *n*-нитрофенилазида (соединения **23**, **28**, **30**), что может быть связано как с электроноакцепторным характером нитро-группы, так и отсутствием

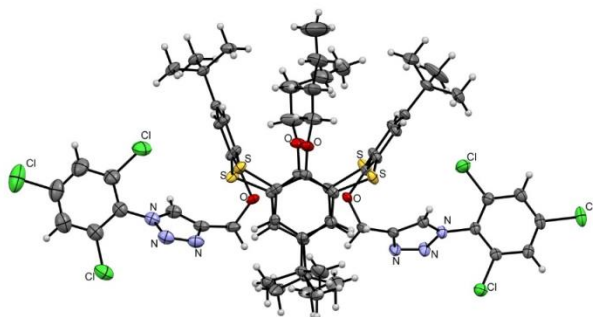


Рисунок 2. Структура соединения **24** по данным РСА.

стерических препятствий с ее стороны вследствие ее расположения в *пара*-положении. Во всех остальных случаях несколько меньшие выходы могут быть объяснены стерическими факторами или наличием дезактивирующей электронодонорной группы. Для кристаллов

соединения **24** был осуществлен рентгеноструктурный анализ (рисунок 2). Была выявлена удивительная стереоспецифичность реакции: несмотря на то, что исходные макроциклы находились в виде смеси стереоизомерных форм *частичный конус*: *1,3-альтернат* = 1:2, реакция проходила стереоселективно и приводила к образованию продуктов **22-30** исключительно в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*. Учитывая механизм реакции CuAAC, наблюдаемая стереоспецифичность может быть связана с образованием устойчивого симметричного интермедиата – тетраядерного ацетиленида меди с участием двух молекул макроцикла в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*.

Вторым путем получения амфифильных рецепторов на *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]ареновой платформе является CuAAC реакция азид-содержащих производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена с функциональными алкинами. На основе азидов **18-20** были синтезированы триазолы, содержащие анионные и катионные головные группы (схема 7, таблица 1).

Реакцией соединений **18-20** с ацетилендикарбоновой кислотой был получен ряд

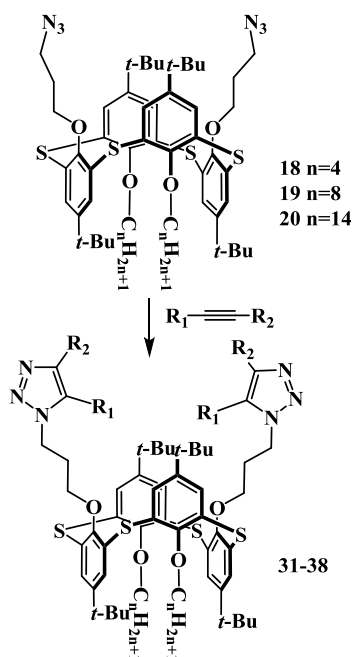


Схема 7

Таблица 1. Номера, заместители, условия реакции и выходы соединений **31-38**.

№	n	R ₁	R ₂	Условия реакции	Выход, %
31	4	-COOH	-COOH	ацетон, 60 °С, 8 ч	74
32	8	-COOH	-COOH		70
33	14	-COOH	-COOH		61
34	8	-H	-SO ₃ Na	CuSO ₄ , Аскорбат натрия, Et ₃ N,	60
35	14	-H	-SO ₃ Na	ТГФ:Н ₂ O, инерт. атм., 60 °С, 8 ч (34), 40 ч (35)	75
36	4	-H	-N ⁺ Et ₃ Br ⁻	CuI, Et ₃ N, Толуол/ДМФА,	75
37	8	-H	-N ⁺ Et ₃ Br ⁻	инерт. атм., 60 °С, 12 ч	84
38	14	-H	-N ⁺ Et ₃ Br ⁻		81

тетракислот **31-33**. Макроциклы **34, 35** были получены в условиях CuAAC реакции соединений **19-20** с пропаргилсульфонатом натрия. С целью получения аммониевых/амино производных были осуществлены CuAAC реакции макроциклов **18-20** с N-

пропаргил-N,N,N-триэтиламмония бромидом и N,N-бис[2-(*трет*-бутилкарбониламино)этил]пропаргиламином (схемы 7, 8, таблицы 1, 2). Снятие Вос-защиты в соединениях **39-41** было проведено в присутствии соляной кислоты в диоксане, макроциклы **42-44** были получены в виде дигидрохлоридов с практически количественными выходами. Макроцикл **18** был также использован в CuAAC реакции с N,N-ди-(*трет*-бутилоксикарбонил) N-пропаргил гуанидином (схема 8, таблица 2), однако, реакция не

начиналась даже через 40 часов. Были проварьированы растворители, избытки реагентов и температурные условия реакции.

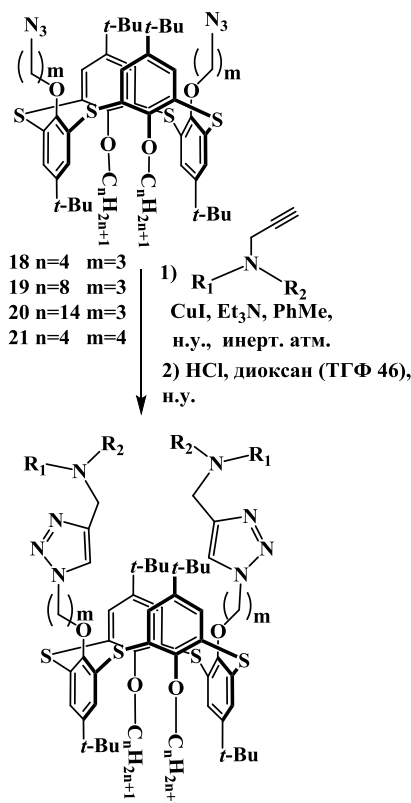


Схема 8

Таблица 2. Номера, заместители, время реакции и выходы соединений 39-46.

№	n	m	R ₁	R ₂	Время, ч	Выход, %
39	4	3	C ₂ H ₄ NHBoc	C ₂ H ₄ NHBoc	19	80
40	8	3	C ₂ H ₄ NHBoc	C ₂ H ₄ NHBoc	19	78
41	14	3	C ₂ H ₄ NHBoc	C ₂ H ₄ NHBoc	19	73
42	4	3	C ₂ H ₄ NH ₂	C ₂ H ₄ NH ₃ ⁺ Cl ⁻	24	95
43	8	3	C ₂ H ₄ NH ₂	C ₂ H ₄ NH ₃ ⁺ Cl ⁻	24	94
44	14	3	C ₂ H ₄ NH ₂	C ₂ H ₄ NH ₃ ⁺ Cl ⁻	24	90
45	4	4	-	=C(NHBoc) ₂	48	80
46	4	4	-	=C(NH ₂) ₂ *HCl ⁻	24	95

Согласно квантово-химическому моделированию, причиной низкой реакционной способности N,N-ди-(*трет*-бутилоксикарбонил) N-пропаргил гуанидина с каликсареном **18** являются взаимные стерические препятствия со стороны ВОС-групп алкина и *трет*-бутильных групп макроцикла. При использовании макроцикла **21** с азидобутильными фрагментами наблюдался старт реакции, однако для полной конверсии исходного реагента потребовалось 48 часов.

Снятие Вос-защиты было проведено в присутствии соляной кислоты в ТГФ.

Таким образом, были синтезированы амфифильные тетразамещенные производные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, содержащие триазольные фрагменты и катионные/анионные группы с одной стороны макроцикла и алкильные заместители различной длины – с другой.

3. Синтез производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* путем кватернизации серии третичных аминов и азот-содержащих гетероциклов

Одним из наиболее часто используемых подходов к синтезу катионных ПАВ является кватернизация соответствующих третичных аминов или N-содержащих гетероциклов алкилгалогенидами. С целью получения серии аммониевых производных были осуществлены реакции соединений **8**, **11**, **13** с некоторыми третичными аминами и N-гетероциклами (схема 9, таблица 3). Было проведено исследование влияния стерических и электронных эффектов на время протекания реакции и выход продукта. Реакцию

бромпропил-содержащего макроцикла **8** с триэтиламином проводили как в растворителях (CHCl_3 , CH_3CN , CH_3COCH_3 , ТГФ, ДМФА), так и без растворителя. Реакция не начиналась даже через 120 часов при обычном или микроволновом нагреве. Реакции макроцикла **8** с диметилбензиламином и N-метилморфолином также не увенчались успехом.

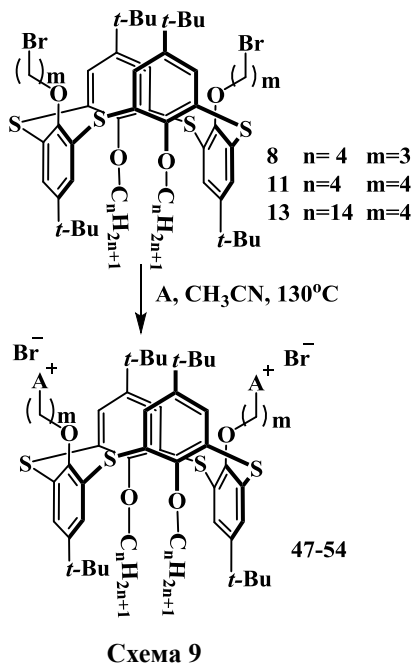


Таблица 3. Номера соединений, нуклеофилы, время и выходы продуктов реакций **8**, **11** и **13** с N-нуклеофилами.

Соединение	Нуклеофил (A)	n	m	время, ч	Выход, %
47	пиридин	4	3	37	88
48	N-метилимидазол	4	3	34	87
49	пиридин	4	4	12	84
50	N-метилимидазол	4	4	10	85
51	N-метилморфолин	4	4	45	81
52	пиридин	14	4	25	79
53	N-метилимидазол	14	4	23	75
54	N-метилморфолин	14	4	31	73

И только взаимодействие с пиридином и N-метилимидазолом привело к целевым продуктам **47** и **48** с высокими выходами (таблица 3). Такая реакционная способность N-нуклеофилов в реакциях $\text{S}_{\text{N}}2$ была

совершенно неожиданной, поскольку известно, что алифатические амины более нуклеофильны по сравнению с N-гетероциклами. Учитывая, что реакции $\text{S}_{\text{N}}2$ очень чувствительны к стерическим факторам, необычно низкая реакционная способность более нуклеофильного триэтиламина может быть связана со стерическими препятствиями как со стороны объемных *трет*-бутильных групп макроцикла **8**, так и со стороны этильных заместителей самого амина. Менее нуклеофильные N-метилимидазол и пиридин обладают более высокой реакционной способностью из-за их плоских компактных структур. Этот вывод был подтвержден реакцией соединений **11** и **13**, в которых спейсер между макроциклом и бромом был увеличен до четырех метиленовых групп (схема 9). Так, реакция каликсарена **11** с пиридином и N-метилимидазолом привела к целевым соединениям **49** и **50** с высокими выходами за 12 и 10 часов нагрева соответственно, и даже реакция с N-метилморфолином прошла за 45 часов нагрева с образованием продукта **51**. Наличие длинных алкильных фрагментов в соединении **13** привело к двукратному увеличению времени реакции и незначительному снижению выходов в соединениях **52-54**.

4. Изучение агрегационных характеристик полученных соединений и создание функциональных коллоидных систем на их основе

В процессе выполнения синтетической части диссертационного исследования была получена серия амфифильных макроциклов, содержащих катионные и анионные головные группы. Для некоторых макроциклов были установлены агрегационные характеристики, и получены рецепторные системы, работающие на принципе конкурентного вытеснения красителя, а также было изучено взаимодействие с биополимерами (ДНК, БСА).

Было установлено, что производные **36-38** хорошо растворимы в воде. Значения ККА

Таблица 4. ККА соединений **36-38**, рассчитанные с помощью метода мицеллизации красителя (пирена или эозина Н).

Соединение	ККА (пирен), мкмоль	ККА (эозин Н), мкмоль
36	91±5	2.0±0.1
37	59±3	2.6±0.2
38	33±2	2.0±0.1

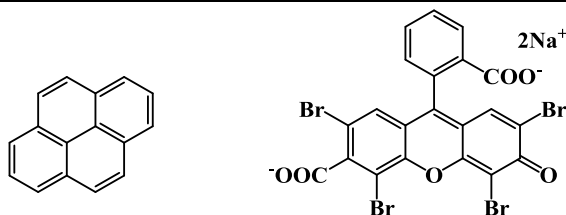


Схема 10. Структуры пирена и эозина Н.

эозином Н было проведено флуоресцентное титрование эозина Н производными **36-38**. Было обнаружено, что при росте концентрации макроциклов происходит существенное тушение флуоресценции красителя и батохромный сдвиг максимума с последующим ростом интенсивности. Предположительно, тушение связано с образованием “темного” комплекса эозин-каликсарен, затем при достижении ККА часть красителя мигрирует в гидрофобный

были определены с использованием метода мицеллизации красителя с использованием пирена (схема 10) в качестве флуоресцентного зонда. ККА уменьшается в ряду **36-38**, что полностью согласуется с увеличением липофильности соединений (таблица 4). Наличие двух катионных головных групп в макроциклах **36-38** предполагает возможность связывания анионов. Для создания рецепторной системы, работающей на основе конкурентного вытеснения красителя, нами был подобран анионный краситель эозин Н (схема 10).

Для изучения взаимодействия макроциклов с эозином Н было проведено флуоресцентное титрование эозина Н производными **36-38**. Было обнаружено, что при росте концентрации макроциклов происходит существенное тушение флуоресценции красителя и батохромный сдвиг максимума с последующим ростом интенсивности. Предположительно, тушение связано с образованием “темного” комплекса эозин-каликсарен, затем при достижении ККА часть красителя мигрирует в гидрофобный слой агрегата, что приводит к батохромному смещению максимума флуоресценции и к ее росту. Предлагаемый механизм связывания эозина Н согласуется со стехиометрией комплексов эозин Н/**36-38**, установленной в концентрациях ниже и выше ККА (таблица 5). Данные флуориметрического титрования эозина Н также могут быть использованы для расчета

Таблица 5. Стехиометрия комплексов краситель/**36-38** ниже и выше ККА, установленная методом изолярических серий.

Соединение	Соотношение краситель/каликс[4] арен, С(общ) 70мкмоль	Соотношение краситель/ каликс[4]арен, С(общ) 2мкмоль
36	2.0:1	2.0:1
37	2.8:1	2.0:1
38	3.4:1	2.0:1

значений ККА макроциклов. Значения ККА, полученные с помощью эозина Н (таблица 4), существенно (в 16-45 раз) ниже значений, полученных с помощью пирена, что может быть связано с компенсацией заряда при связывании катионных макроциклов с анионным

красителем и, как следствие,

Таблица 6. Средний гидродинамический диаметр, индекс полидисперсности и дзета-потенциал водных растворов **38**.

Соединение	Добавка	d, нм	PDI	ξ , мВ
38	-	125±2	0.179±0.05	+47±2
	+ эозин Н	115±8	0.283±0.01	+21±2
	SDS + эозин Н	287±5	0.342±0.13	-93±1

уменьшением отталкивания головных групп в агрегате.

Согласно данным ДРС, бис-аммониевые каликсарены **36-38** образуют агрегаты с

размерами ~125 нм с электрокинетическим потенциалом ~ +47 мВ (таблица 6, на примере **38**). Добавление эозина Н к **36-38** приводит к уменьшению поверхностного заряда агрегатов до +21 мВ. Была изучена флуоресценция эозина Н в составе тройной системы: *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арен **36-38** /эозин Н/ПАВ в водных растворах.

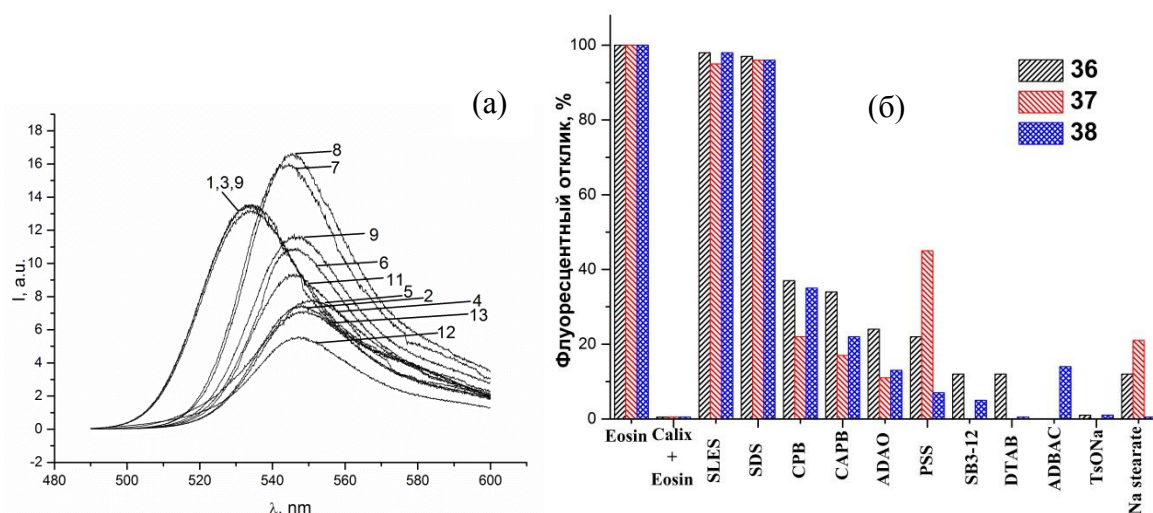


Рисунок 4. Спектры флуоресценции эозина Н (1), систем эозин Н-**38** (2), эозин Н-**38**-SDS, DTAB (4), PSS (5), SB3-12 (6), CPB (7), CAPB (8), SLES (9), ADBAC (10), ADAO (11), TsONa (12), Na stearate (13) (a); флуоресцентный отклик системы **36-37-38**/эозин Н в присутствии ПАВ, рассчитанный на основе изменения интенсивности эмиссии красителя при 533 и 547 нм (б); С (**36-38**) = 100 мкмоль, С (эозин Н) = 10 мкмоль, С (ПАВ) = 70 мкмоль в 50 ммоль ТРИС-буфере (pH = 7.4).

Согласно полученным данным, добавление поверхностно-активных веществ к производным **36-38** привело к незначительным изменениям интенсивности флуоресценции без гипсохромного сдвига максимума флуоресценции, что свидетельствует о сохранении значительной доли красителя внутри агрегатов. И лишь при добавлении лаурил- (SDS) и лаурет- (SLES) сульфатов натрия наблюдалось увеличение флуоресценции, сопровождаемое гипсохромным сдвигом максимума эмиссии. При этом добавка *n*-толуолсульфоната натрия (TsONa) равно как и неорганических сульфатов не оказывает существенного влияния на спектры флуоресценции (рисунок 4). Следовательно, ключевую роль во флуоресцентном

отклике на алкилсульфаты играет комбинация анионной сульфатной группы с гидрофобным алкильным фрагментом. Методом ЭФРС было установлено, что при добавлении SDS к системе **36-38**/эозин Н происходит перезарядка поверхности образовавшихся наночастиц (таблица 6). Таким образом, анионные молекулы ПАВ внедряются в агрегаты макроцикла с красителем с образованием смешанных ассоциатов, что сопровождается перезарядкой поверхности и вызывает вытеснение красителя, который переходит в водную фазу.

Была изучена агрегация макроциклов **42-44**, а также их взаимодействие с ДНК ТТ. Наличие полиаммониевых фрагментов в их составе в некоторой степени подражает известным биологически важным ациклическим полиаминам, таким, как путресцин, спермидин и спермин, которые известны своей аффинностью к нуклеотидам и ДНК. Значения ККА, определенные с использованием пирена, оказались равны 24, 25 и 9 мкмоль для макроциклов **42**, **43** и **44**, соответственно. Существенное уменьшение ККА в случае макроцикла **44** хорошо согласуется с его большей липофильностью по сравнению с соединениями **42** и **43**. Образование наноагрегатов с размерами 90, 100 и 50 нм для макроциклов **42**, **43** и **44**, соответственно, было установлено методом ДРС. Уменьшение размеров агрегатов макроцикла **44** может быть связано с увеличением плотности упаковки за счет усиления гидрофобных взаимодействий. Значения дзета-потенциалов макроциклов **42-44** составили +60–70 мВ, что хорошо согласуется с катионной природой макроциклов.

Дальнейшие исследования были направлены на изучение взаимодействия синтезированных макроциклов **42-44** с модельной ДНК ТТ, для чего был использован флуоресцентный метод, основанный на конкурентном вытеснении бромистого этидия (ЭБ) из молекулы ДНК. Было установлено, что добавление **42-44** к раствору ДНК ТТ–ЭБ вызывает тушение флуоресценции ЭБ, что свидетельствует о вытеснении молекул ЭБ из соответствующих центров ДНК. При этом наблюдалось увеличение эффективности вытеснения ЭБ при росте липофильности макроцикла: в то время как дибутил-замещенный макроцикл **42** вызывает лишь 28 % тушение, диоктил-производное **43** – 54 %, то в случае

Таблица 7. Величины среднего гидродинамического диаметра, индекса полидисперсности и величины электрофоретического потенциала водных растворов ДНК ТТ в присутствии соединений **42-44**.

макроцикл/ 50 мкмоль	d, нм	PDI	ξ , мВ
-	266±124	0.740±0.40	-6±2
42	140±22	0.388±0.30	-21±5
43	91±8	0.139±0.04	-20±3
44	57±1	0.344±0.02	-19±1

дитетрадецильного производного **44** наблюдается уже 79 % тушение флуоресценции ЭБ.

Также было изучено взаимодействие соединений **42-44** с ДНК ТТ методами ДРС и ЭФРС (таблица 7). По данным ДРС средний гидродинамический диаметр ДНК ТТ составляет 266±124 нм, при этом система

коллоидно неустойчива, что хорошо видно по значению электрофоретического потенциала (-6 мВ) и высокого значения индекса полидисперсности (0.740).

Было установлено, что при добавлении макроциклов в концентрациях, превышающих ККА, размеры ДНК уменьшаются в соответствии с увеличением липофильности макроцикла, а поверхностный потенциал увеличивается до ~ -20 мВ. Таким образом, все макроциклы **42-44** вызывают сжатие ДНК ТТ в 2 и более раза, причем самым эффективным является макроцикл **44**, сжимающий ДНК ТТ в ~ 5 раз. Исходя из полученных данных, можно предположить, что при взаимодействии ТТ ДНК с агрегатами производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена происходит образование липоплекса, в котором ДНК «обматывает» агрегаты, сформированные макроциклами.

Известно, что катионные ПАВ могут образовывать комплексы с белками. Изучение взаимодействия белка с катионными ПАВ представляет интерес как с точки зрения влияния ПАВ на нативную структуру белка, так и для создания систем адресной доставки лекарств, в которых используются транспортные белки и контейнеры ПАВ, содержащие действующее вещество. Для оценки взаимодействия катионных макроциклов **36-38** с БСА была изучена флуоресценция эозина в тройной системе эозин/каликсарен/БСА и было установлено, что присутствие БСА вызывает частичное высвобождение красителя из совместных агрегатов. Более точная информация о связывании была получена при изучении собственной флуоресценции БСА в присутствии макроцикла. Было обнаружено, что все три макроцикла **36-38** вызывают тушение флуоресценции БСА с сохранением полосы максимума эмиссии альбумина, что может свидетельствовать о сохранении конформации белка. Изучение тушения флуоресценции при разных температурах позволило сделать вывод, что тушение флуоресценции происходит преимущественно по статическому механизму. По данным флуоресцентного титрования были определены десятичные логарифмы констант связывания, которые составили 4.67, 4.85 и 8.45 для макроциклов **36**, **37** и **38**, соответственно. Увеличение значения константы при переходе к более липофильному макроциклу **38** может быть связано с комбинацией электростатических взаимодействий и гидрофобных взаимодействий макроцикла с гидрофобным карманом БСА.

Таблица 8. Величины среднего гидродинамического диаметра, индекса полидисперсности водных растворов соединений **50, 53**.

Соединение	d, нм	PDI
50	79 $\pm$ 3	0.259 $\pm$ 0.11
53	77 $\pm$ 22	0.269 $\pm$ 0.04

На основе имидазолиевых производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **50** и **53** были получены функциональные коллоидные системы, дающие отклик на аденозинтрифосфат (АТФ). Предварительно с помощью метода ДРС были определены размеры агрегатов, полученные результаты приведены в таблице 8. Морфология агрегатов

макроцикла **53** была исследована с помощью ТЭМ (рисунок 5). Было обнаружено, что

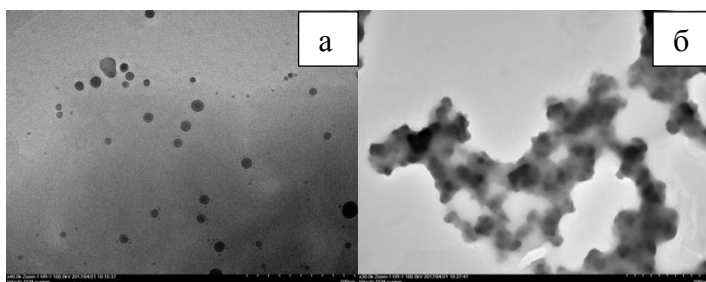


Рисунок 5. ТЭМ-микрофотографии агрегатов, образованных соединением **53**, нанесенных из воды (а) или из смеси вода:этанол=1:1 (б) ($C(\mathbf{53})=0.01$ ммоль).

перенос **53** из воды приводит к формированию отдельных частиц размером $\approx 20-100$ нм, тогда как перенос из водно-этанольной смеси приводит к разветвленным агрегатам, образованным из мелких частиц размером $\approx 40-80$ нм. ККА макроциклов **50** и **53** были

определены методом солюбилизации красителя с эозином Н и составили 0.010 и 0.022 ммоль для **50** и **53**, соответственно. Также была определена стехиометрия комплексов эозина Н с производными **50** и **53** методом Жоба с $C_{\text{общ}} = 0.01$ ммоль, которая составила 1:1. Значения ККА, установленные с использованием пирена, оказались равны 0.19 и 0.07 ммоль для производных **50** и **53**, соответственно.

Спектрофотометрически было изучено взаимодействие макроциклов **50** и **53** с АТФ.

Таблица 9. Величины среднего гидродинамического диаметра, индекса полидисперсности и электрофоретического потенциала водных растворов макроцикла **50** в присутствии/отсутствии красителя и/или АТФ.

Система	d, нм	PDI	ξ , мВ
50	79 $\pm$ 3	0.259 $\pm$ 0.11	+19.2 $\pm$ 2.7
50 + эозин Н	156 $\pm$ 8	0.550 $\pm$ 0.45	+4.7 $\pm$ 0.8
50 + эозин Н + АТФ	170 $\pm$ 20	0.333 $\pm$ 0.01	-2.2 $\pm$ 0.8
50 + АТФ	155 $\pm$ 23	0.243 $\pm$ 0.06	-4.1 $\pm$ 1.2

Согласно полученным данным, вытеснение эозина Н из агрегатов каликсарена, проявляющееся в виде гипсохромного сдвига максимума поглощения красителя от 524 до 517 нм, происходит при добавлении 3-140 мкмоль АТФ в случае

макроцикла **50** и 12-320 мкмоль АТФ в случае **53**. С помощью метода ДРС были изучены размеры агрегатов макроцикла **53** в присутствии эозина Н и АТФ (таблица 9).

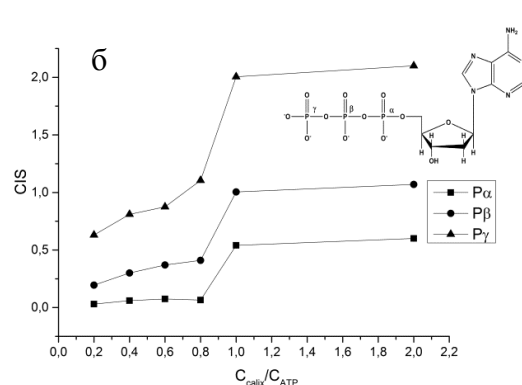
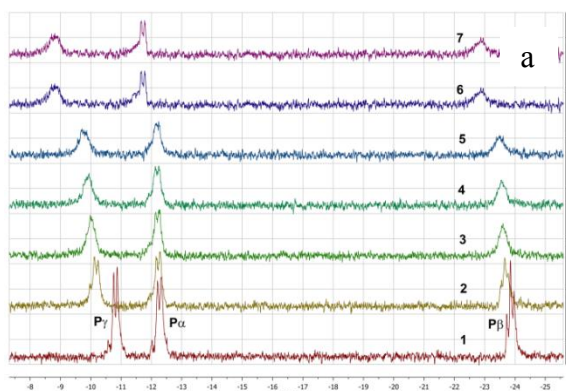


Рисунок 6. ^{31}P ЯМР спектр АТФ (1) и смесей АТФ-**50** (2-7), содержащих различные количества макроцикла (а); зависимость значений CIS сигналов атомов Р АТФ от концентрации макроцикла **50** (б); $C(\text{АТФ}) = 5$ ммоль, $C(\mathbf{50}) = 1, 2, 3, 4, 5, 10$ ммоль, $C(\text{ТРИС})=50$ ммоль, $\text{pH}=7.4$.

Добавление анионного красителя к макроциклу **50** приводит к уменьшению поверхностного потенциала, что снижает коллоидную стабильность частиц. Добавление избытка АТФ приводит к перезарядке поверхностного потенциала до -2.2 мВ. Те же результаты наблюдаются при добавлении АТФ к **50** в отсутствие красителя. Связывание **50** с АТФ также было установлено с использованием ЯМР ^{31}P – титрования (рисунок 6). Смещение сигналов атомов фосфора АТФ при увеличении концентрации макроцикла однозначно свидетельствует о взаимодействии анионных фосфатных цепей с катионным макроциклом. Соответствующие значения CIS выходят на плато при соотношении каликсарен:АТФ 1:1, что свидетельствует о стехиометрии комплекса 1:1.

Основные результаты и выводы

1. Разработаны и оптимизированы методы синтеза бифункциональных тетразамещенных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, содержащих с одной стороны макроциклической полости бром/азидалкильные либо алкинильные фрагменты, а с другой – липофильные алкильные заместители различной длины с хорошими выходами, заключающиеся в последовательной селективной модификации *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена необходимыми функциональными фрагментами в условиях реакций Мицунобу и Вильямсона.
2. Получена серия амфифильных водорастворимых производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с триазолильными группами, содержащих в своем составе головные группы как катионной, так и анионной природы реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с алкинами. Установлено, что в случае макроциклов, содержащих азидопропильные фрагменты, реакция циклоприсоединения возможна лишь с пространственно-незагруженными алкинами – ацетилендикарбоновой кислотой, пропаргилсульфонатом натрия, N-пропаргил-N,N,N-триэтиламмония бромидом, N,N-бис[2-(трет-бутилкарбониламино)этил]пропаргиламином. Увеличение линкера до четырех метиленовых групп между макроциклической платформой и азидной группой приводит к существенному ускорению реакций циклоприсоединения с объемными алкинами, в том числе и с N,N-ди-(трет-бутилоксикарбонил)-N-пропаргил гуанидином.
3. Разработан простой и эффективный метод синтеза катионных амфифильных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме *1,3-альтернат*, заключающийся в N-алкилировании третичных аминов и N-гетероциклов тетразамещенными бифункциональными производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащими бромалкильные фрагменты разной длины с одной стороны платформы, и алкильные заместители – с другой. Установлено, что, несмотря на меньшую нуклеофильность, плоские N-гетероциклы более реакционноспособны в реакции N-алкилирования по сравнению с более нуклеофильными разветвленными третичными аминами. Реакция N-алкилирования производными *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена существенно ускоряется при увеличении числа метиленовых групп бромалкильных фрагментов от трех до четырех, что свидетельствует о существенном стерическом влиянии трет-бутильных заместителей макроцикла в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* на доступность реакционного центра.

4. Изучены агрегационные характеристики ряда синтезированных катионных макроциклов в водно-буферных растворах. Установлено, что все изученные макроциклы образуют коллоидно-устойчивые агрегаты со средним гидродинамическим диаметром 100-200 нм и значениями ККА в пределах 20-100 мкмоль.
5. Впервые на основе комплекса синтезированных аммонийных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с красителем эозином Н разработан селективный флуоресцентный/колориметрический сенсор на алкилсульфатные ПАВ, работающий на принципе конкурентного вытеснения красителя.
6. Установлено, что аммонийные производные тиакаликс[4]арена образуют комплекс с БСА. Показано, что взаимодействие макроциклов с белком происходит как через электростатические взаимодействия, так и через гидрофобные, что проявляется в увеличении константы связывания в ряду бутил-, октил- и тетрадецил-замещенных макроциклов.
7. Впервые обнаружено, что амфифильные производные тиакаликс[4]арена, содержащие в своем составе диэтилентриаминные фрагменты, образуют комплекс (липоплекс) с ДНК ТТ, вызывая его компактизацию, причем самым эффективным сжимающим агентом является наиболее липофильный тетрадецил-замещенный *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арен.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Burilov, V.A. 'Click chemistry' in the synthesis of new amphiphilic 1,3-*alternate* thiacalixarenes / V.A. Burilov, R.I. Nugmanov, R.R. Ibragimova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Mendeleev Communications. – 2015. – V.25. – P.177-179.
2. Бурилов, В.А. Влияние меди(I) на конформацию тиакаликсареновой платформы в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения / В. А. Бурилов, Р.Р. Ибрагимов, Р. И. Нугманов, Р. Р. Ситдинов, Д. Р. Исламов, О. Н. Катаева, С. Е. Соловьева, И. С. Антипин // Изв. АН. Сер. хим. – 2015. – V.9. – P.2114-2124.
3. Burilov, V.A. Thiacalix[4]arene-functionalized vesicles as phosphorescent indicators for pyridoxine detection in aqueous solution / V.A. Burilov, D.A. Mironova, R.R. Ibragimova, S.E. Solovieva, B. Konig, I.S. Antipin // RSC Adv. – 2015. – V.5. – P.101177-101185.
4. Burilov, V.A. Interactions of new bis-ammonium thiacalix[4]arene derivatives in 1,3-*alternate* stereoisomeric form with bovine serum albumin / V.A. Burilov, D.A. Mironova, R.R. Ibragimova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // BioNanoSci. – 2016. – V.6. – P.427-430.
5. Бурилов, В.А. Синтез бифункциональных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих алкильные- и бромалкильные фрагменты, в условиях микроволнового нагрева / В.А. Бурилов, Р.Р. Ибрагимов, Б.Х. Гафиятуллин, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // Бутлеров. сооб. – 2016. – Т.47, №8. – С.23-28.
6. Ибрагимов, Р.Р. Поликатионные производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в стереоизомерной форме 1,3-*альтернат*: новые вещества для компактизации ДНК / Р. Р. Ибрагимов, В. А. Бурилов, А. Р. Айметдинов, Д. А. Миронова, В. Г. Евтюгин, Ю. Н. Осин, С. Е. Соловьева, И. С. Антипин // Макрогетероциклы. – 2016. – Т.9., №4. – С.433-441.
7. Burilov, V.A. Detection of sulfate surface-active substances via fluorescent response using new amphiphilic thiacalix[4]arenes bearing cationic headgroups with Eosin Y dye. / V.A. Burilov, D.A. Mironova, R.R. Ibragimova, R.I. Nugmanov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects – 2017. – V.515. – P.41-49.
8. Burilov, V.A. Unusual reactivity of aliphatic and aromatic amines with bromoalkyl derivatives of thiacalix[4]arene in 1,3-*alternate* stereoisomeric form / V.A. Burilov, R.R. Ibragimova, B.H. Gafiatullin, R.I. Nugmanov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Macroheterocycles. – 2017. – V.10(2). – P.215-220.
9. Burilov, V.A. Imidazolium *p*-tert-butylthiacalix[4]arene amphiphiles—aggregation in water solutions and binding with adenosine 5'-triphosphate dipotassium salt / V.A. Burilov, D.A. Mironova, R.R. Ibragimova, V.G. Evtugyn, Yu.N. Osin, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // BioNanoSci. – 2018. – V.8, Iss.1. – P.337-343.

10.Ибрагимова, Р.Р. Бифункциональные производные *n-tert*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие длинноцепочечные алкильные и алкинильные/алкилазидные фрагменты: синтез и клик-реакции / Р.Р. Ибрагимова, Р.И. Нугманов, В.А. Бурилов, И.Р. Набиуллин, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // XXVI Международная Чугаевская конференция по координационной химии: тезисы докладов. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2014. – С.496.

11.Бурилов, В.А. Триазол-содержащие амфифильные производные (тиа)каликсарена: синтез и изучение комплексообразования в мицеллярных средах / В.А. Бурилов, Р.Р. Ибрагимова, Р.И. Нугманов, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // XXVI Международная Чугаевская конференция по координационной химии: тезисы докладов. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2014. – С.482.

12.Ибрагимова, Р.Р. Бифункциональные производные *n-tert*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие длинноцепочечные алкильные и алкинильные/алкилазидные фрагменты: синтез и клик-реакции / Р.Р. Ибрагимова, Р.И. Нугманов, В.А. Бурилов, И.Р. Набиуллин, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // V Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов, посвященная 290-летию основания РАН: тезисы докладов. – Москва: Изд-во ФГБУН Инст. физ. химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, 2014. – С. 73.

13.Бурилов, В.А. Триазол-содержащие амфифильные производные (тиа)каликсарена: синтез и изучение комплексообразования в мицеллярных средах / В.А. Бурилов, Р.Р. Ибрагимова, Р.И. Нугманов, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // V Международная конференция по физической химии краун-соединений, порфиринов и фталоцианинов, посвященная 290-летию основания РАН: тезисы докладов. – Москва: Изд-во ФГБУН Инст. физ. химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, 2014. – С. 64.

14.Ibragimova, R.R. Click-reactions with bifunctional *p-tert*-butylthiacalix[4]arenes derivatives with long chain alkyl and alkynyl fragments / R.R. Ibragimova, R.I. Nugmanov, V.A. Burilov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // Siberian winter conference "Current topics in Organic Chemistry": Book of Abstracts. – Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, 2015. – P.86.

15.Ибрагимова, Р.Р. Бифункциональные производные *n-tert*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие длинноцепочечные алкильные и алкинильные фрагменты: синтез и клик-реакции / Р.Р. Ибрагимова, Р.И. Нугманов, В.А. Бурилов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XXV Рос. молодеж. науч. конф., посвящ. 95-летию основания Урал. ун-та. – Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2015. – С.399-400.

16.Бурилов, В.А. Новые прекурсоры клик реакций на основе производных (тиа)каликсарена: синтез, клик-реакции и иммобилизация на везикулах DOPS / В.А. Бурилов, Р.Р. Ибрагимова, Г.А. Фатыхова, Д.А. Миронова, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // IV Международная конференция «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела»: тезисы докладов. – Москва: Изд-во ФГБУН Инст. физ. химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, 2015. – С.19.

17.Ибрагимова, Р.Р. Амфифильные триазол-содержащие производные *n-tert*-бутилтиакаликс[4]арена: синтез и изучение иммобилизации на фосфолипидных везикулах / Р.Р. Ибрагимова, Р.И. Нугманов, В.А. Бурилов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // IV Международная конференция «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела»: тезисы докладов. – Москва: Изд-во ФГБУН Инст. физ. химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, 2015. – С.43.

18.Миронова, Д.А. Взаимодействие новых амфифильных производных тиакаликс[4]арена с бислоем DPPC / Д.А. Миронова, В.А. Бурилов, Р.Р. Ибрагимова, Н.И. Шалин, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // IV Международная конференция «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела»: тезисы докладов. – Москва: Изд-во ФГБУН Инст. физ. химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, 2015. – С.65.

19.Ибрагимова, Р.Р. Амфифильные производные *n-tert*-бутил(тиа)каликс[4]арена: синтез, клик-реакции и изучение физико-химических свойств / Р.Р. Ибрагимова, Р.И. Нугманов, В.А. Бурилов, Д.А. Миронова, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // I Международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века»: тезисы докладов. – Казань.: Изд-во Казан. ун-та, 2015. – С.427.

20.Ibragimova, R.R. Click reactions in synthesis of new amphiphilic *p-tert*-butylthiacalix[4]arenes derivatives in 1,3-*alternate* stereoisomeric form / R.R. Ibragimova, V.A. Burilov, D.A. Mironova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // VIII International Symposium 'Design and Synthesis of Supramolecular Architectures': Book of Abstracts. – Kazan Federal University, 2016. – P.69.

21.Burilov, V.A. Bifunctional calixarenes with triazolyl groups – from amphiphiles to polymerized nanomaterials / V.A. Burilov, R.R. Ibragimova, A.M. Valiyakhmetova, D.A. Mironova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // VIII International Symposium 'Design and Synthesis of Supramolecular Architectures': Book of Abstracts. – Kazan Federal University, 2016. – P.37.

22. Mironova, D.A. Study of bovine serum albumin interactions with diammonium thiacalix[4]arene derivatives / D.A. Mironova, R.R. Ibragimova, V.A. Burilov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // VIII International Symposium 'Design and Synthesis of Supramolecular Architectures': Book of Abstracts. – Kazan Federal University, 2016. – P.131.
23. Ibragimova, R.R. Synthesis of new amphiphilic *p*-tert-butylthiacalix[4]arenes derivatives in 1,3-alternate stereoisomeric form via CuAAC reactions / R.R. Ibragimova, V.A. Burilov, D.A. Mironova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // International Conference 'Modern Trends in Organic Chemistry': Book of Abstracts. – Moscow State University, 2016. – P.126.
24. Mironova, D.A. Fluorescent detection of sulfonate SAS using new amphiphilic derivatives of thiacalix[4]arene with Eosin Y / D.A. Mironova, R.R. Ibragimova, V.A. Burilov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // International Conference 'Modern Trends in Organic Chemistry': Book of Abstracts. – Moscow State University, 2016. – P.210.
25. Ибрагимова, Р.Р. Амфифильные бифункциональные производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие различные функциональные группы / Р.Р. Ибрагимова, В.А. Бурилов, Д.А. Миронова, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016». – СПб.: Изд-во ВВМ, 2016. – С.111.
26. Ибрагимова, Р.Р. Создание амфифильных рецепторов на основе производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с использованием подходов клик-химии / Р.Р. Ибрагимова, Д.А. Миронова, В.А. Бурилов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 5 т. Т. 1 : тез. докл. – Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук, 2016 г. – С.196.
27. Миронова, Д.А. Взаимодействие новых амфифильных полиаммонийных производных тиакаликс[4]арена с некоторыми биополимерами / Д.А. Миронова, Р.Р. Ибрагимова, В.А. Бурилов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. В 5 т. Т. 2а : тез. докл. – Екатеринбург: Уральское отделение Российской академии наук, 2016 г. – С.451.
28. Solovieva, S.E. Thiacalix[4]arene-functionalized vesicles as phosphorescent indicators for pyridoxine detection in aqueous solution / S.E. Solovieva, V.A. Burilov, D.A. Mironova, R.R. Ibragimova, I.S. Antipin // XX Mendeleev Congress on general and applied chemistry. Five-volumes book. Vol. 5 : abstracts. – Ekaterinburg : Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2016. – P.165.
29. Burilov, V.A. New thiacalixarene amphiphiles with triazolyl groups – synthesis and applications / V.A. Burilov, R.R. Ibragimova, A.M. Valiyakhmetova, D.A. Mironova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // XVth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry: book of abstracts. – Kazan: Kazan federal university, 2017. – P.45.
30. Ibragimova, R.R. Synthesis of new amphiphilic *p*-tert-butylthiacalix[4]arene derivatives in 1,3-alternate stereoisomeric form and binding abilities toward some biorelevant molecules / R.R. Ibragimova, B.H. Gafiatullin, V.A. Burilov, D.A. Mironova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // XVIth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry: book of abstracts. – Kazan: Kazan federal university, 2017. – P.78.
31. Gafiatullin, B.H. New amphiphilic thiacalix[4]arene derivatives via quaternization with tertiary amines and heterocycles of corresponding bromoalkyl derivatives / B.H. Gafiatullin, R.R. Ibragimova, V.A. Burilov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // XVIth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry: book of abstracts. – Kazan: Kazan federal university, 2017. – P.105.
32. Mironova, D.A. Study of interactions between amphiphilic thiacalix[4]arene derivatives and biopolymers / D.A. Mironova, A.R. Aymetdinov, R.R. Ibragimova V.A. Burilov, S.E. Solovieva, I.S. Antipin // XVIth International seminar on inclusion compounds (ISIC 16) and 3 Youth school on supramolecular and coordination chemistry: book of abstracts. – Kazan: Kazan federal university, 2017. – P. 119.
33. Ибрагимова, Р.Р. Синтез новых амфифильных производных тиакаликс[4]арена и изучение их связывания с некоторыми биополимерами / Р.Р. Ибрагимова, Б.Х. Гафиатуллин, Д.А. Миронова, В.А. Бурилов, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин // Международный юбилейный конгресс, посвященный 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017», включающий Школу молодых ученых: сборник тезисов докладов международной научной конференции. – Иркутск: Издательство Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, 2017. – С.161.