

На правах рукописи

Стойков Иван Иванович

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ НА ОСНОВЕ
ЗАМЕЩЕННЫХ (ТИА)КАЛИКС[4]АРЕНОВ**

02.00.03 - Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Казань-2008

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Казанский государственный университет им. В.И.Ульянова-Ленина” Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный консультант: член-корреспондент РАН
Антипин Игорь Сергеевич

Официальные оппоненты: член-корреспондент РАН
Громов Сергей Пантелеймонович,
доктор химических наук, профессор
Киселев Владимир Дмитриевич
доктор химических наук, профессор
Бурилов Александр Романович

Ведущая организация: Институт элементоорганических соединений
им. А.Н.Несмеянова РАН, г. Москва.

Защита состоится “9” октября 2008 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата химических наук при Казанском государственном университете им. В.И.Ульянова-Ленина по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М.Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И.Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, Научная часть.

Автореферат разослан “__” _____ 2008 года.

Ученый секретарь диссертационного
совета, кандидат химических наук, доцент



М.А.Казымова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Одним из бурно развивающихся направлений органической химии является создание синтетических рецепторов, способных к распознаванию определенного типа субстратов. Потребности в дизайне высокоселективных синтетических комплексообразователей связаны с различными аспектами обеспечения молекулярного распознавания, включая процессы темплатного органического синтеза и разделения (хроматография, мембранные технологии), конструирование миниатюрных рецепторных устройств, адресную доставку лекарств, хранение и передачу информации на молекулярном уровне. Значительно вырос интерес к проблемам моделирования и получения синтетических препаратов в связи с решением задач биомиметики - имитирование ряда свойств биологических систем, таких как кодирование и воспроизведение генетической информации, ферментативный катализ и иммунологический отклик, активный трансмембранный перенос ионов и молекул.

Все указанные природные и техногенные процессы, так или иначе, включают в качестве обязательной стадии молекулярное распознавание. Таким образом, задача целенаправленного синтеза соединений, способных к молекулярному распознаванию, является весьма актуальной не только для развития синтетической органической химии, но и для исследований как фундаментального, так и прикладного характера во многих смежных областях наук. Ее решение напрямую обусловлено установлением закономерностей, связывающих структуру рецептора (переносчика, комплексообразователя, катализатора) и субстрата с фундаментальными характеристиками зависимости «структура - свойство», включая транспорт, эффективность распознавания, стереоселективность химических реакций и межфазного переноса исходных компонентов и образующихся супрамолекулярных комплексов.

Проблема выбора структуры и способа синтеза молекул-«хозяев» для отдельных субстратов имеет много решений. Однако в последние два десятилетия наиболее пристальное внимание в данном вопросе сфокусировано на макроциклических соединениях, и среди них - на метациклофанах, называемых также каликсаренами. Их неоспоримым преимуществом как молекулярной платформы для создания синтетических рецепторов является разнообразие возможностей дизайна трехмерных молекул-«хозяев», обладающих высокой лабильностью структуры, за счет направленного внедрения функциональных заместителей. Сами каликсарены - продукты конденсации фенолов и формальдегида – доступны и дешевы и могут быть легко получены одностадийным синтезом. Функционализация фенольных групп макроцикла, ароматических колец и мостиковых фрагментов соответствующими органическими и элементоорганическими реагентами может многократно изменять

эффективность и селективность связывания как ионов, так и нейтральных органических молекул.

В отличие от распознавания сферических неорганических катионов и анионов, задача молекулярного распознавания органических соединений представляется существенно более сложной. Несмотря на существующие примеры синтетических рецепторов дикарбоновых, α -гидрокси- и α -аминокислот, эффективное распознавание широкого ряда этих субстратов остается нерешенной задачей. Небольшое количество публикаций по данной тематике связано с дополнительными объективными сложностями, возникающими при дизайне рецепторов на анионы и нейтральные органические кислоты. В частности, при молекулярном распознавании синтетическими рецепторами этих субстратов, особенно полифункциональных (пептиды, нуклеозиды, дикарбоновые, α -гидрокси- и α -аминокислоты), в отличие от сферического распознавания неорганических катионов, для достижения геометрической комплементарности центров координации требуется более сложная их пространственная организация.

Вышесказанное определяет актуальность настоящего исследования, посвященного выявлению закономерностей молекулярного распознавания органических молекул с помощью синтетических рецепторов на каликсареновой платформе и установлению принципов направленного дизайна и синтеза новых молекул, способных к молекулярному распознаванию, на основе (тия)каликс[4]аренов.

Диссертация является составной частью исследований по основному научному направлению «Строение и реакционная способность органических, элементоорганических и координационных соединений» в рамках госбюджетных тем Минобрнауки РФ «Теоретическое и экспериментальное исследование термодинамики меж- и внутримолекулярных взаимодействий и взаимосвязи с реакционной способностью органических соединений в термических реакциях» (№ государственной регистрации 01.2.00 308752), «Дизайн и закономерности молекулярного распознавания биологически значимых соединений природными и синтетическим наноразмерными рецепторами» (№ государственной регистрации 1.11.06 308752). Исследования проводились при поддержке РФФИ (гранты № 95-03-09273 (1995-1997), 98-03-33051 (1998-2000), 02-03-32888 (2002-2004), 02-03-32934 (2002-2004), 03-03-96185 (2003-2005), 03-03-33112 (2003-2005), 04-03-32178 (2004-2006), 04-03-97511 (2004-2006), 06-03-32160 (2006-2008)), Санкт-Петербургского конкурсного центра (грант 095-0-9.3-51, (1996-1997)), Министерства образования РФ (грант PD 02-1.3-95 (2002-2004)), Программы Министерства образования и науки РФ «Развитие научного потенциала высшей школы» (гранты 3763, 4012, 4098 (2005)), Федерального агентства по науке и инновациям РФ (гранты 2005-ИН-12.1/012 (2005-

2006), РИ-19.0/001/184 (2006)), совместной программы CRDF и Министерства образования РФ «Фундаментальные исследования и высшее образование» (грант У 1-С-07-08, (2003-2005)), международного гранта CRDF (RUC1-2825-КА-06, 2006-2008), Академии Наук Республики Татарстан (гранты 07-7.4-14 (2001-2002), 07-7.4-04 (2001-2002), 07-7.4-225 (2004-2005)), грантов Президента РФ на поддержку ведущих научных школ (рук. А.И.Коновалов) НИИ-2030.2003.3, НИИ-5934.2006.3, НИИ-3769.2008.3.

Целью работы явилось развитие теоретических и прикладных основ дизайна и синтеза рецепторов и наноразмерных структур на основе (тия)каликс[4]аренов, способных к молекулярному распознаванию биологически значимых субстратов, включая установление и практическую реализацию закономерностей, связывающих структурные факторы с эффективностью и селективностью экстракции, скоростью, энантио- и субстратной селективностью мембранного транспорта, обеспечиваемых производными каликс[4]арена.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие взаимосвязанные **основные задачи**:

- поиск и реализация новых эффективных подходов к синтезу синтетических рецепторов на каликсареновой и тиакаликсареновой платформе, включая тетра- и 1,3-дизамещенные по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[4]арены в конформации конус и стереоизомеры производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена - конус, частичный конус и 1,3-альтернат;

- выявление особенностей химического поведения производных *n*-трет-бутилкаликс[4]арена и *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена при функционализации нижнего обода макроцикла гетероциклическими, ароматическими, сложноэфирными и элементоорганическими группами;

- установление пространственной структуры синтезированных каликс[4]аренов в растворе методами двумерной ЯМР-спектроскопии и строения впервые синтезированных соединений физическими методами (ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия), а также методом рентгеноструктурного анализа;

- выявление закономерностей между структурой замещенных по нижнему ободу каликс[4]аренов и их способностью к комплексообразованию с различными типами субстратов - «гостей» (органические кислоты, катионы металлов и галогениды);

- установление путем кинетических исследований закономерностей «структура - свойство» массопереноса α -гидрокси- и α -аминокислот, дикарбоновых кислот, индуцированного синтетическими молекулами-переносчиками; выявление факторов, связывающих структурную комплементарность макроциклического переносчика и

органической кислоты со скоростью, энантио- и субстратной селективностью мембранного транспорта;

- выявление методом пикратной экстракции эффективности и селективности связывания катионов *s*- и *d*-элементов синтетическими рецепторами с целью установления стехиометрии комплексов, количественной характеристики образования комплексов «гость-хозяин» и определения основных алгоритмов поиска новых перспективных ионофоров и лигандов с заданными параметрами распознавания ионов металлов.

Научная новизна полученных результатов состоит в следующем:

- На примере различных производных каликс[4]арена и его тиа-аналога с заместителями, содержащими гетероциклические, ароматические, сложноэфирные и элементоорганические функциональные группы, сформулированы и обоснованы в различных вариантах межфазного переноса (мембранный транспорт, экстракция) структурные критерии и требования, определяющие эффективность и специфичность связывания ряда субстратов - катионов *s*-, *p*-, *d*-элементов, дикарбоновых, α -амино- и α -гидроксикислот, а также их анионов.

- Предложены новые и оптимизированы известные пути синтеза широкого круга синтетических рецепторов на каликсареновой и тиакаликсареновой платформах, реализующие особенности трехмерной организации центров связывания и обеспечивающие высокую стереоселективность синтеза за счет направленного выбора органического растворителя, использования темплатного эффекта щелочных металлов и учёта стерических факторов каликсаренового фрагмента: фосфор- и кремнийорганических производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена в конформации *1,2-альтернат*, содержащих два мостиковых фрагмента; рецепторов, содержащих α -аминофосфонатный фрагмент; 1,3-ди- и тетразамещенных по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилкаликс[4]аренов; моно-, ди- и тризамещенных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов с *N*-(4'-нитрофенил)-аминокарбонилметоксильным заместителем в конформациях *конус* и *частичный конус*; стереоизомеров *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов с гидразидокарбонилметоксильным заместителем; трис-каликсаренов, содержащих в качестве соединительного мостикового фрагмента тиакаликс[4]арен в конформации *1,3-альтернат*, а в качестве терминального фрагмента - каликс[4]арен в конформации *конус*; бис-каликс[4]аренов в реакции [2+2]-макроциклизации *n*-*трет*-бутилкаликс[4]арена с бифункциональными алкилирующими реагентами. Комплексом современных физико-химических методов установлена структура и охарактеризованы физико-химические свойства новых синтезированных соединений, а также структурно близких аналогов каликс[4]аренов - циклических гидрофосфорильных производных бисфенолов.

- На основе кинетических исследований трансмембранного переноса дикарбоновых, α -гидрокси- и α -аминокислот установлены факторы, определяющие селективность переноса, структуру координационного узла и лимитирующие стадии мембранной экстракции и трансмембранного переноса субстратов. Предложены новые высокоселективные переносчики для ряда органических кислот и анионов - щавелевой и глутаминовой кислот, ацетат-иона. Установлена возможность применения α -аминофосфонатов для разделения оптических изомеров α -гидрокси- и α -аминокислот. На примере функционализированных *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов установлены закономерности «структура - свойство», позволяющие направленно менять рецепторную способность замещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов.

- Методом пикратной экстракции установлены факторы, определяющие стехиометрический состав и селективность формирования комплексов тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов с катионами щелочных металлов.

- На основе изучения влияния природы галогенид-ионов и конформации макроциклического кольца на флуоресцентные свойства стереоизомеров *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих вторичные амидные группы, предложены новые подходы к селективному определению галогенид-ионов с помощью *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с *N*-нафтиламидными группами.

Практическая значимость работы.

- Синтезированы и охарактеризованы новые селективные и эффективные экстрагенты: серия α -аминофосфонатов - для селективного переноса дикарбоновых, α -гидрокси- и α -аминокислот, в том числе, для разделения смесей дикарбоновых кислот и энантиоселективного разделения оптических изомеров α -гидрокси- и α -аминокислот; ряд функционализированных *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов - для переноса α -амино-, дикарбоновых кислот и ацетат-иона.

- Разработаны новые удобные и высокоэффективные методики селективного синтеза моно-, 1,2-ди-, 1,3-ди- и тризамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов для получения макроциклических рецепторов с различной степенью функционализации.

- Предложен и реализован подход к получению трубчатых наноразмерных структур на основе [2+2]- и [2+1]-макроциклизации исходного *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с получением бис- и трис-каликсаренов как исходных фрагментов для синтеза новых супрамолекулярных материалов.

- Синтезированы новые фосфорорганические производные ряда (тиа)каликс[4]аренов и *n*-трет-бутилкаликс[6]арена, проявляющие туберкуло-статическую активность.

- Показана возможность использования синтезированных рецепторов в качестве ионофоров в ионоселективных сенсорах для определения ионов щелочных металлов, а также флуорофоров - в составе флуоресцентных молекулярных сенсоров на галогенид-ионы.

На защиту выносятся:

- Методы селективной функционализации карбонил- и карбамоил-содержащими группами нижнего обода *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена.

- Новые селективные методы синтеза кремний- и фосфорорганических производных (тиа)каликсаренов.

- Методы синтеза полимакроциклических соединений на основе [2+2]- и [2+1]-макроциклизации исходного *n-трет*-бутилкаликс[4]арена с получением бис- и трис-каликсаренов.

- Молекулярный дизайн рецепторов (“докинг” и “пинцет”) на основе 1,3-ди- и тетразамещенных каликс[4]аренов в конформации конус и оценка факторов, определяющих эффективность и селективность трансмембранного переноса α -гидрокси-, α -амино- и дикарбоновых кислот.

- Закономерности влияния структурных и стерических факторов на комплексообразующие и экстракционные свойства синтетических рецепторов на основе функционализированных по нижнему ободу *n-трет*-бутилкаликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов с биологически значимыми соединениями (органические кислоты, ионы металлов).

- Закономерности влияния галогенид-ионов на флуоресцентные свойства тетразамещенных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов с полициклическими ароматическими фрагментами.

Совокупность полученных в диссертационной работе результатов и сформулированных на их основе выводов и теоретических положений, выносимых на защиту, является ***новым крупным научным достижением в органической химии макроциклических соединений***, которое заключается в создании комплексного подхода к конструированию синтетических рецепторов на основе функционализированных *n-трет*-бутилкаликс[4]аренов и *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, проявляющих высокое сродство и селективность связывания в отношении различных групп субстратов - α -аминокислот, α -гидроксикислот, карбоновых и дикарбоновых кислот, ионов *s*-, *p*- и *d*-элементов.

Личный вклад автора. Все включенные в диссертацию результаты получены лично автором либо при его непосредственном участии. В совокупности исследований, составляющих диссертационную работу, личный вклад автора заключается в общей постановке целей и задач исследования, планировании экспериментов, проведении синтезов ряда исходных, промежуточных и целевых соединений, выполнении кинетических и спектральных исследований, интерпретации

и обобщении полученных результатов, формулировке выводов. В диссертации использованы данные, полученные и опубликованные в соавторстве с академиком РАН А.И.Коноваловым и чл.-корр. РАН И.С.Антипиным, А.А.Хрустальевым, С.А.Репейковым, Н.А.Фицевой, О.А.Омраном, Д.Ш.Ибрагимовой, Л.И.Гафиуллиной, В.А.Смоленцевым, Л.Р.Ахметзяновой, Е.Н.Зайковым, А.Ю.Жуковым, Дж.Б.Пуплампу и Е.А.Юшковой.

Рентгеноструктурный анализ выполнен И.А.Литвиновым и А.Т.Губайдуллиным. Исследование термодинамики взаимодействия аминзамещенных фосфонатов с протонодонорными и протоноакцепторными центрами было проведено совместно с исследовательской группой проф. В.В.Овчинникова (Казанская государственная архитектурно-строительная академия). Серия α -аминофосфонатов, содержащих β -гидроксиэтильный фрагмент, была синтезирована В.Ф.Желтухиным, А.И.Девятериковым и проф. В.А.Альфонсовым. Часть исследований, посвященная синтезу каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов, осуществлена совместно с исследовательскими группами проф. И.Стибора (Пражский институт химической технологии, Чехия) и доц. В.Д.Хабишера (Технический университет Дрездена, Германия). Исследования пространственной структуры каликс[4]аренов методом двумерной спектроскопии ЯМР NOESY проведены совместно с исследовательской группой проф. В.В.Ключкова. Остальные соавторы опубликованных работ принимали участие в обсуждении результатов: А.Р.Гарифзянов - постановка мембранной экстракции, Е.М.Пинхасик, В.А.Сидоров и И.Стибор - синтез рецепторов на основе каликс[4]аренов, Э.Г.Яркова – установление структуры комплексов α -аминофосфонатов с α -гидроксикислотами в растворах.

Автор выражает особую признательность чл.-корр. РАН, профессору И.С.Антипину за научное консультирование работы и многолетнее сотрудничество, а также академику РАН А.И.Коновалову за помощь в организации работы и общей постановке исследований.

Автор выражает благодарность сотрудникам Института органической и физической химии им А.Е.Арбузова КНЦ РАН с.н.с., к.х.н. С.Е.Соловьевой за запись масс-спектров MALDI-TOF, с.н.с., к.х.н. А.В.Черновой за запись ИК-спектров и помощь в их интерпретации, в.н.с., д.х.н. А.Т.Губайдуллину за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н. И.Х.Ризванову за запись масс-спектров и помощь в их интерпретации.

Апробация работы. Результаты исследований докладывались на X Всероссийской конференции по экстракции (Уфа, 1994 г.), XIII Международной конференции по химии фосфора – «ICPC-XIII» (Иерусалим, Израиль, 1995 г.), XI Международной конференции по химии соединений фосфора – «ICSPS-XI» (Казань, 1996 г.), III Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных

систем» (Йошкар-Ола, 1996 г.), IV Международной конференции по каликсаренам «I.C.C.-4» (Парма, Италия, 1997 г.), Молодежном симпозиуме по химии фосфорорганических соединений «Петербургские встречи '97» памяти академика М.А.Кабачника (С.-Петербург, 1997 г.), Научной конференции памяти профессора И.М.Шермергорна (Казань, 1997 г.), XIV Международной конференции по химии фосфора «XIVth-ICPC» (Цинциннати, Огайо, США, 1998 г.), I-IV Международных симпозиумах «Молекулярный дизайн и синтез супрамолекулярных архитектур» (Казань, 2000, 2002, 2004, 2006 гг.), XVII и XVIII Менделеевских съездах по общей и прикладной химии (Казань, 2003 г., Москва, 2007 г.), Итоговой научной конференции Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН (Казань, 2003 г.), IV Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2003 г.), Международной конференции, посвященной 50-летию института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова, «Modern trends in organoelement and polymer chemistry» (Москва, 2004 г.), V и VII Молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2002, 2004 гг.), XXI Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Киев, 2003 г.), XI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, Республика Марий-Эл, 2004 г.), IX Международной конференции «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах» (Плес, 2004 г.), II Международной молодежной конференции-школе «Синтез и строение супрамолекулярных соединений» (Туапсе, 2004 г.), XXX Международном симпозиуме по макроциклической химии (Дрезден, Германия, 2005 г.), VIII Международной конференции по каликсаренам CALIX 2005 (Прага, Чехия, 2005 г.), X Международном семинаре по соединениям включения (ISIC-10) (Казань, 2005 г.), Итоговых научных конференциях Казанского государственного университета (Казань, 1997, 2003, 2004, 2005, 2006 гг.).

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 99 работах, в том числе, 59 тезисах докладов на российских и международных конференциях и 40 статьях в отечественных и международных научных журналах (Известия Академии наук, Серия химическая; Журн. Общ. Химии; Журн. Аналит. Химии; Журн. Структ. Химии; Доклады РАН; Успехи химии; Mendeleev Communications; Tetrahedron; Tetrahedron Letters; J. Chem. Soc.; Perkin Trans.; Org. Biomol. Chem.; Heteroatom Chemistry; J. Inclusion Phenomena; Journal of Thermal Analysis; Phosphorus, Sulfur and Silicon), в том числе, 24 статьи в журналах, рекомендованных экспертным советом ВАК.

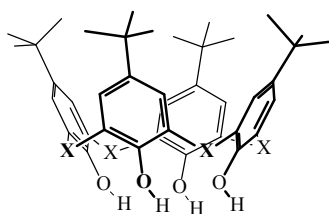
Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 7 глав, выводов, списка использованных библиографических источников, включающего 307 ссылок на отечественные и зарубежные работы. Материалы работы изложены на 395 страницах машинописного текста и содержат 51 таблицу, 102 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Моделирование и синтез рецепторов, содержащих α -аминофосфонатный фрагмент, и изучение их транспортных свойств на примере массопереноса дикарбоновых α -гидрокси- и α -аминокислот

1.1. Моделирование рецепторов, содержащих α -аминофосфонатный фрагмент, на дикарбоновые, α -гидрокси- и α -аминокислоты

Для наиболее эффективного распознавания субстрата рецептором необходимо, чтобы площадь контакта (взаимодействия) между ними была максимальной. Это реализуется в том случае, когда рецептор способен связывать субстрат посредством многочисленных межмолекулярных взаимодействий, тем самым определяя размер, форму и структуру «гостя». Следовательно, принципиально важным для молекулярного распознавания α -гидрокси- и α -аминокислот является эффективное взаимодействие рецептора не только с полярными и заряженными функциональными группами субстрата, но и с боковой цепью этих кислот, содержащей, обычно, малополярные алкильные или ароматические заместители.



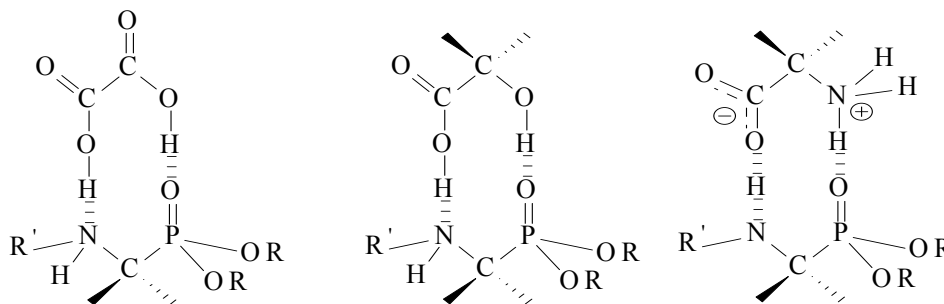
1 X = -CH₂-

2 X = -S-

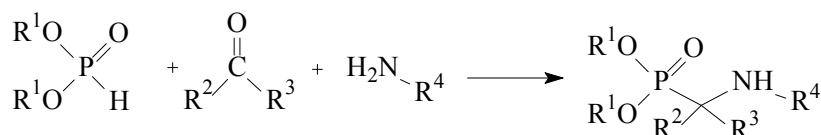
В связи с этим перспективно выглядит использование *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **1** и *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **2** в качестве базовых «блоков» для создания молекул «хозяев». Уникальное сочетание таких свойств, как достаточная конформационная жесткость макроцикла, фиксированная ориентация центров связывания в пространстве и нетоксичность метациклофанов делает эти макроциклы удобными для конструирования синтетических рецепторов.

До начала выполнения диссертационной работы в литературе были представлены лишь единичные примеры молекул «хозяев» для дикарбоновых, α -гидрокси- и α -аминокислот. Это соединения на основе производных трикислот Кемпа и краун-эфиров, содержащих фрагмент арилборной кислоты.

Очевидно, эффективное взаимодействие рецептора с дикарбоновыми, α -гидрокси- и α -аминокислотами возможно, если молекула-«хозяин» содержит в своем составе как протоноакцепторный, так и протонодонорный центры. В связи с этим несомненный интерес представляют α -аминофосфонаты, содержащие NH- и P=O группы и способные выступать в качестве и протонодонора, и протоноакцептора. Более того, компьютерный дизайн возможных структур комплексов α -аминофосфонатов с дикарбоновыми, α -гидрокси- и α -аминокислотами (Схема 1) подтвердил пространственную комплементарность взаимодействующих центров.



Для установления возможности использования α -аминофосфонатных фрагментов в качестве участков связывания органических кислот по реакции Кабачника-Филдса были синтезированы 22 новых липофильных α -аминофосфоната **3-24** с выходом 60-90%, в которых варьировали число и структуру (циклическая и ациклическая) заместителей у α -углеродного атома, а также строение алкоксильных радикалов у атома фосфора.



где **3**, $\text{R}^1 = -\text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_5-$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **4**, $\text{R}^1 = -\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **5**, $\text{R}^1 = -\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; **6**, $\text{R}^1 = -\text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_4-$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **7**, $\text{R}^1 = -\text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **8**, $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **9**, $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_4-$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **10**, $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_5-$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **11**, $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = -\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **12**, $\text{R}^1 = -\text{C}_{10}\text{H}_{21}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **13**, $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = -\text{H}$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **14**, $\text{R}^1 = -\text{н-C}_6\text{H}_{11}$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_5-$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **15**, $\text{R}^1 = -\text{н-C}_6\text{H}_{11}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{H}$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **16**, $\text{R}^1 = -\text{C}_{10}\text{H}_{21}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{H}$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **17**, $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{Ph}$; **18** (+), $\text{R}^1 = -\text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$; **19** (-), $\text{R}^1 = -\text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$; **20** (+), $\text{R}^1 = -\text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_4-$, $\text{R}^4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$; **21** (-), $\text{R}^1 = -\text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^2, \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$; **22** (+), $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$; **23** (-), $\text{R}^1 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$; **24** (-), $\text{R}^1 = -\text{C}_5\text{H}_{11}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = -\text{CH}_3$, $\text{R}^4 = l$ -борнил.

Предварительно проведенное термодимическое исследование взаимодействия α -аминофосфонатов с хлороформом (протонодонор) и пиридином (протоноакцептор) продемонстрировало способность изучаемых соединений эффективно связываться как с протонодонорными, так и с протоноакцепторными центрами. Об этом свидетельствуют большие отрицательные величины энтальпий специфического взаимодействия ($\Delta H_{\text{сп.взм}}$) α -аминофосфонатов с хлороформом (-34 кДж/моль) и пиридином (-21 кДж/моль). Для сравнения, $\Delta H_{\text{сп.взм}}$ дипропилметилфосфоната и циклогексиламина с хлороформом составляют -14.3 и -15.0 кДж/моль, соответственно.

Далее методами ИК-, ЯМР ^1H , ^{31}P спектроскопии и рентгеноструктурного анализа (рис.1, А) на примере α -гидроксикислот была исследована структура комплексов синтезированных α -аминофосфонатов с рацемической *d,l*-миндальной и гликолевой кислотами в CD_2Cl_2 и CS_2 , а также в твердой фазе. Вся совокупность полученных

данных свидетельствует о том, что в растворе происходит перенос протона от α -гидроксикислот к α -аминофосфонату и образование устойчивого комплекса за счет электростатического взаимодействия противоионов в ионной паре и возникновения системы водородных связей, в которой участвуют фосфорильная, гидроксильная, аммонийная и карбоксилатная группы (рис.1, Б), что соответствует результатам компьютерного моделирования, представленным на схеме 1.

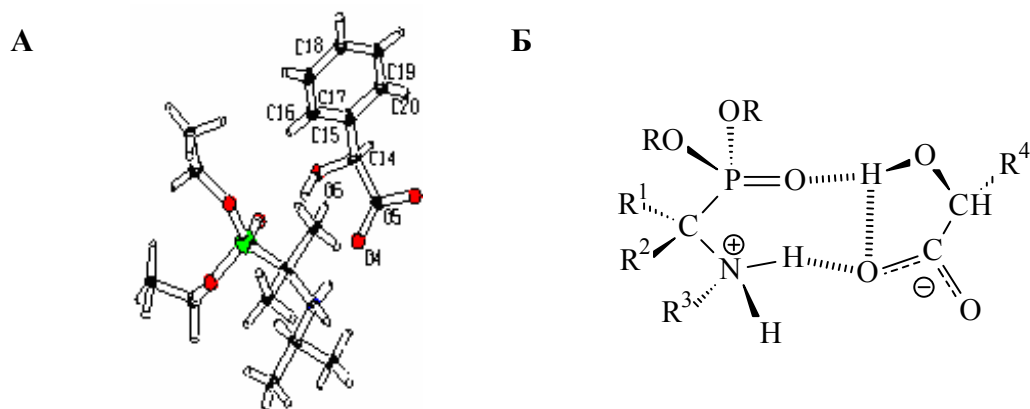


Рис.1. (А) Структура комплекса *O,O*-диэтил-1-метил-1-(*N*-изопропил)-аминоэтилфосфоната с *d,l*-миндальной кислотой в кристаллическом состоянии. (Б) Структура комплекса α -аминофосфоната с α -гидроксикарбоновой кислотой.

С целью изучения возможности использования α -аминофосфонатов в процессах мембранной экстракции были определены скорости мембранного транспорта кислотных субстратов на примере ряда дикарбоновых и α -гидроксикарбоновых кислот (гликолевая, винная, миндальная, щавелевая, малоновая и янтарная), индуцированного ациклическими α -аминофосфонатами **3-24**.

Жидкая мембрана представляла собой раствор переносчика в *o*-нитрофенилоктиловом эфире, импрегнированный в поры тefлонового фильтра Millipore Type FA. Сравнение величин массопереноса с данными «холостого» эксперимента показало, что введение в мембрану α -аминофосфоната приводит к увеличению скорости транспорта субстрата в 10-620 раз (рис.2). Наименьшие коэффициенты усиления наблюдаются для наиболее липофильной в изученном ряду миндальной кислоты, хотя общей зависимости между коэффициентами усиления потока, с одной стороны, и липофильностью ($\lg P$) и силой (pK_a) кислот, с другой, не обнаружено. Наиболее селективно и эффективно α -аминофосфонатами переносится щавелевая кислота. На транспортную способность изученных α -аминофосфонатов **3-24** существенно влияют их липофильность и стерическая загруженность центров связывания. Варьирование числа и природы алкильных и арильных заместителей у α -углеродного атома в α -аминофосфонатах позволяет значительно менять

эффективность транспорта дикарбоновых и α -гидроксикарбоновых кислот через липофильные жидкие мембраны.

Установлено, что ациклические α -аминофосфонаты являются эффективными переносчиками α -гидрокси- и дикарбоновых кислот, причем щавелевую кислоту способны распознавать в ряду близких по структуре субстратов. Эффективность и селективность массопереноса

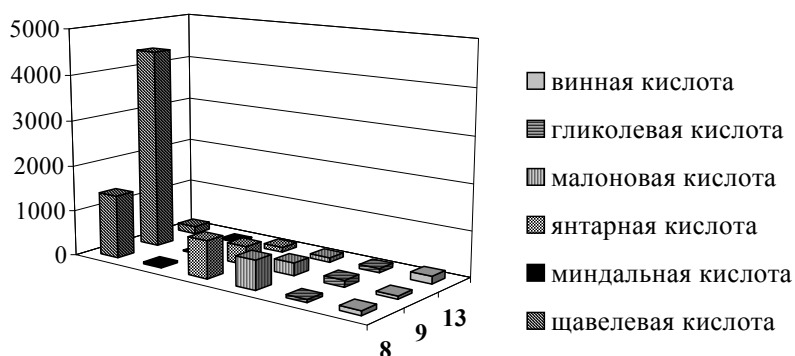


Рис.2. Коэффициенты усиления потока ряда органических кислот через жидкую импрегнированную мембрану, содержащую переносчики 8, 9, 13.

щавелевой кислоты растет с увеличением липофильности α -аминофосфоната.

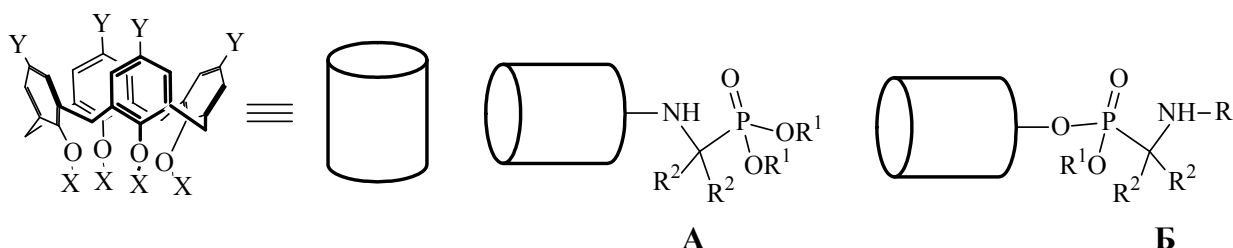
Таким образом, синтетическая доступность аминокзамещенных фосфонатов открывает большие возможности варьирования их структуры, введения хиральных центров,

достижения необходимого гидрофильно-липофильного баланса. Все вышеперечисленное, а также высокая протонодонорная и протоноакцепторная способность α -аминофосфонатов подвели нас к идее синтеза и применения каликсаренов, содержащих α -аминофосфонатный фрагмент, в качестве переносчиков α -гидрокси- и α -аминокислот.

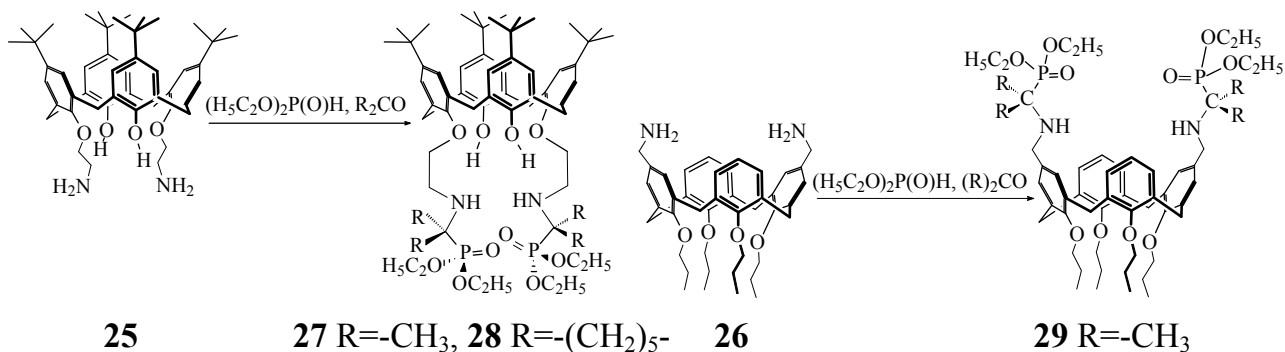
1.2. Синтез рецепторов на основе каликс[4]аренов, содержащих α -аминофосфонатный фрагмент

Для создания синтетических рецепторов на основе (тия)каликс[4]аренов, содержащих ациклические (конформационно подвижные) α -аминофосфонатные фрагменты, были изучены возможности синтеза двух типов таких производных, в которых каликсареновый фрагмент находится либо в амино-компоненте (Схема 2, А), либо в гидрофосфорильном соединении (Схема 2, Б). Эти два типа соединений отличаются различным расположением атомов α -аминофосфонатной группы относительно каликсареновой платформы.

Схема 2.

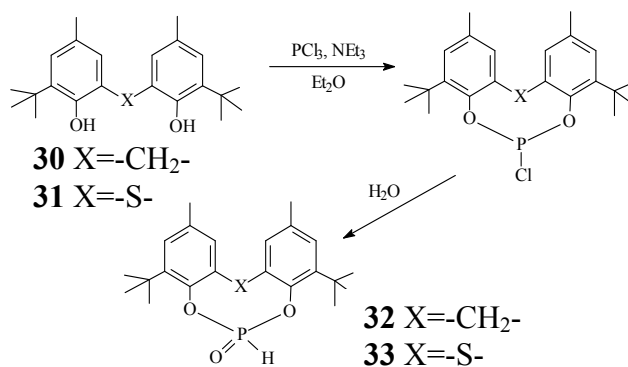


Производные первого типа были успешно синтезированы по реакции Кабачника-Филдса, исходя из известных аминоалкильных производных *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, содержащих амино-группы на нижнем (25) и верхнем (26) ободах макроцикла, диалкилфосфита и карбонильного соединения.



Данные по синтезу гидрофосфорильных соединений на каликс[*n*]ареновой платформе в литературе до нашей работы отсутствовали. В связи с этим был предпринят их синтез как прекурсоров для дальнейшего получения макроциклических α-аминофосфонатов по реакции Кабачника-Филдса или Пудовика. С этой целью были выбраны два фосфорилирующих реагента - PCl₃ и этиленхлорфосфит.

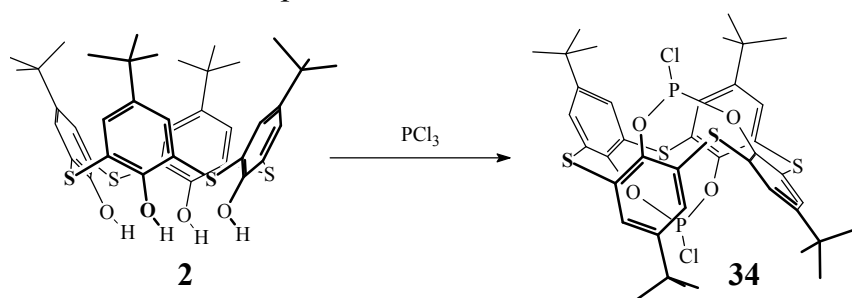
По литературным данным из бисфенолов **30** и **31** (ациклических моделей каликсаренов), содержащих мостиковые метиленовый и тиа-фрагменты, циклические фосфиты **32** и **33** могут быть получены в две стадии взаимодействием с PCl₃ в присутствии триэтиламина в диэтиловом эфире с последующим гидролизом образовавшегося хлорфосфита следовыми количествами воды.



Однако каликсареновая платформа оказывает существенное влияние на реакционную способность присоединенных к ней функциональных групп. Так, в случае *n*-трет-бутилкаликс[4]арена представленную схему реализовать не удалось, поскольку при добавлении воды происходил полный гидролиз соответствующих хлорфосфитов с образованием исходного макроцикла **1**.

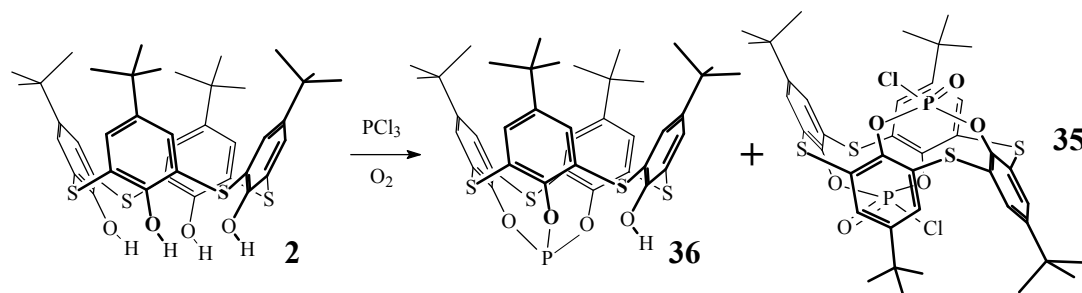
С использованием PCl₃ нами впервые проведена функционализация тиакаликс[4]арена фосфорсодержащими реагентами и получены первые фосфорорганические производные тиакаликс[4]арена. Взаимодействие PCl₃ с *n*-трет-бутилтиакаликс[4]ареном **2** при комнатной температуре в толуоле в присутствии

триэтиламина привело к единственному продукту **34**. В спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси наблюдался один сигнал при 170.2 м.д.



Однако при разработке реакционной смеси количественно был выделен исходный *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арен **2**. Очевидно, что в процессе отделения гидрохлорида триэтиламина фильтрацией реакционной смеси под действием влаги воздуха происходил полный гидролиз соединения **34**. Повышенная реакционная способность продукта **34** может быть связана с отмеченным в литературе влиянием атома серы в диоксафосфоциновом цикле вследствие донорно-акцепторного взаимодействия фосфор-сера.

Для предотвращения гидролиза образующегося в реакции хлорфосфита **34** было осуществлено взаимодействие *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **2** с PCl_3 в отсутствие триэтиламина. При проведении реакции макроцикла **2** с избытком PCl_3 в *n*-бромтолуоле в отсутствие основания при повышенной температуре (150°C) были выделены два продукта: циклический хлорфосфат **35** и полный фосфит **36**, которые по данным ЯМР ^1H спектроскопии находятся, соответственно, в конформациях *1,2-альтернат* и *конус*. Наличие не двух, как в бисфеноле, а четырех близко расположенных гидроксильных групп в макроцикле **2** приводит к тому, что наряду с хлорфосфитом возможно образование полного фосфита **36**. Оба соединения были охарактеризованы методами ЯМР ^1H и ^{31}P спектроскопии и масс-спектрометрии.



Для соединения **35** были получены также данные рентгеноструктурного исследования (рис.3). По-видимому, первоначально образующийся хлорфосфит **34** окисляется кислородом воздуха, содержащимся в исходных реагентах или растворителе, до хлорфосфата **35**.

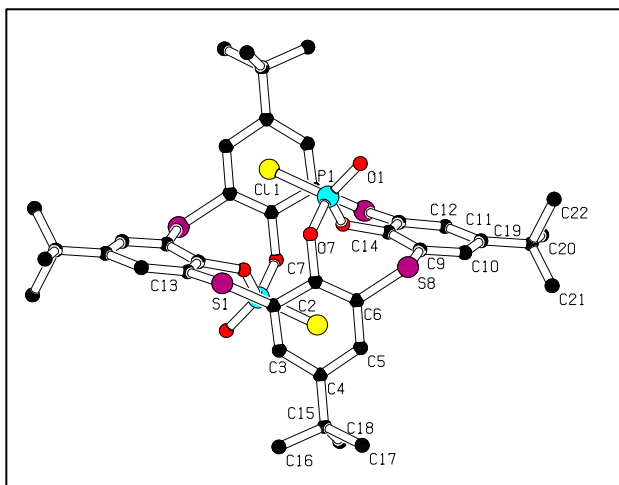
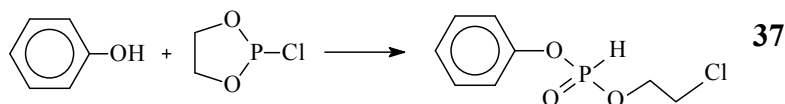
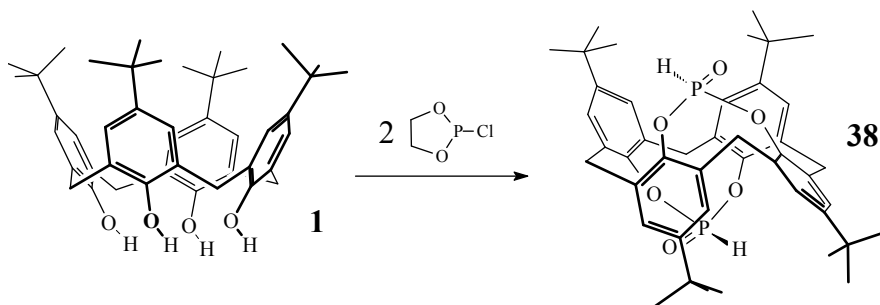


Рис.3. Геометрия соединения **35** в кристалле.

Другим способом получения гидрофосфорильных соединений является взаимодействие фенола с этиленхлорфосфитом (ЭХФ).



При взаимодействии ЭХФ с *n*-трет-бутилкаликс[4]ареном **1** при соотношении реагентов 1:2 в течение 6 ч с выходом 100 % было выделено высокоплавкое кристаллическое вещество - по данным ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии - циклическое гидрофосфорильное производное **38**.



Пространственная структура в кристаллическом состоянии продукта **38** была также подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис.4).

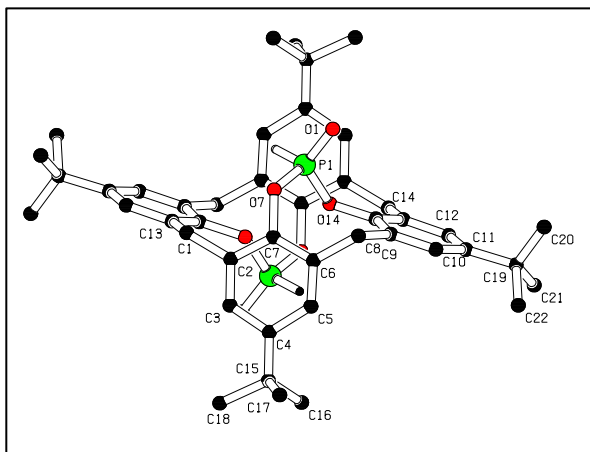
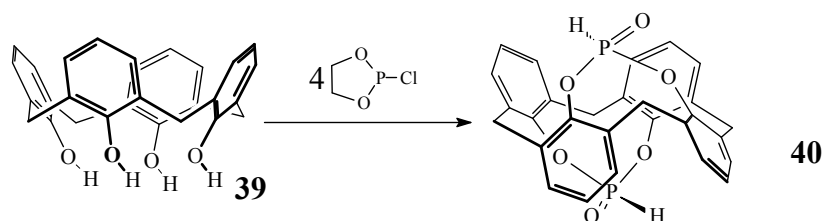


Рис.4. Геометрия соединения **38** в кристалле.

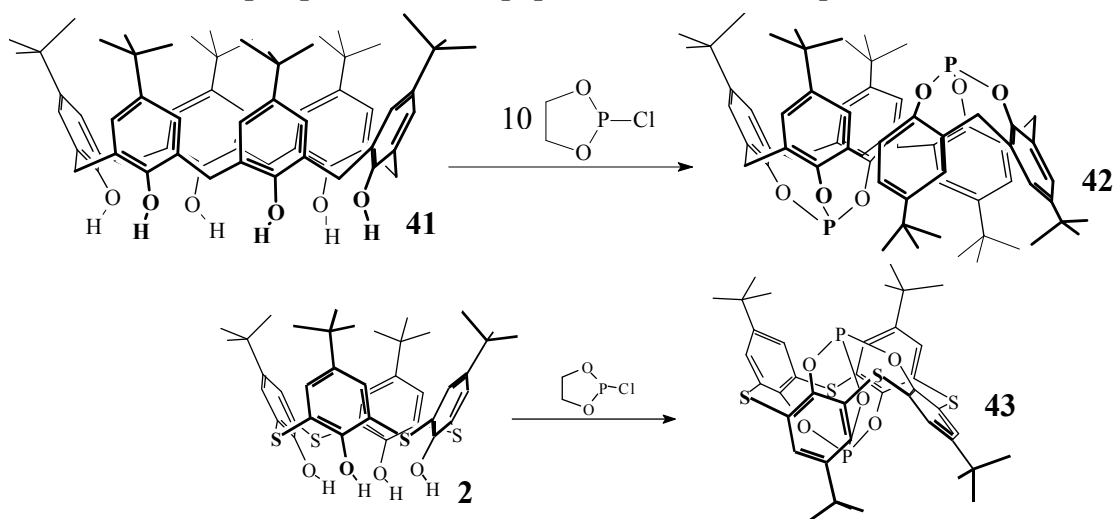
При проведении реакции с соотношением реагентов 1:4 на основе **39** с выходом 62% получено циклическое гидрофосфорильное соединение **40**.

Отсутствие объемных *n*-трет-бутильных групп в верхнем ободе каликсареновой платформы, а также высокотемпературный

режим проведения реакции привели к уменьшению пространственной предорганизованности структуры при взаимодействии с этиленхлорфосфитом вследствие увеличения конформационной лабильности макроцикла. Это привело к понижению выхода продукта по сравнению с каликс[4]ареном **38**.



Развивая эту идею, были изучены реакции этиленхлорфосфита с конформационно более подвижными *n*-*tert*-бутилкаликс[6]ареном **41** и *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]ареном **2**. В случае *n*-*tert*-бутилкаликс[6]арена при соотношении реагентов 1:3 и 1:6 взаимодействия не происходило, но десятикратное увеличение количества фосфорилирующего реагента в реакционной смеси привело к образованию полного фосфита **42** в конформации *1,2,3-альтернат*.



В то же время, при взаимодействии ЭХФ с тиакаликс[4]ареном **2** при различном соотношении реагентов был выделен пирофосфит **43** в конформации *1,2-альтернат*, в котором два атома фосфора соединяются кислородным мостиком через макроциклическое кольцо. По-видимому, образование продукта **43** происходит через высоко реакционноспособный интермедиат - гидрофосфорильное производное. Наличие в макроцикле **2** только четырех соседних фенольных групп, в отличие от *n*-*tert*-бутилкаликс[6]арена **41**, привело к образованию пирофосфита **43**, а не полного фосфита. Однако в результате увеличения размера молекулярной полости в соединении **2**, по сравнению с *n*-*tert*-бутилкаликс[4]ареном **1**, становится возможным образование мостиковой структуры (-O-) внутри макроцикла.

Таким образом, при использовании этиленхлорфосфита удалось впервые синтезировать гидрофосфорильные соединения на каликс[4]ареновой платформе,

которые затем были исследованы в условиях реакций Кабачника-Филдса и Пудовика с целью получения искомым аминофосфонатных производных. Однако каликсареновая платформа оказывает столь существенное влияние на гидрофосфорильную группу, что макроциклы **38** и **40** не вступают в реакции Кабачника-Филдса и Пудовика даже в присутствии катализаторов. Инертность в реакциях, характерных для обычных диарилфосфитов, может быть объяснена стерическим экранированием фосфорильной группы арильными фрагментами каликс[4]арена.

1.3. Индуцированный α -аминофосфонатами мембранный транспорт дикарбоновых, α -гидрокси- и α -аминокислот

Следующим этапом стало изучение полученных α -аминофосфонатов, закрепленных на каликсареновой платформе, **27-29** в качестве переносчиков ароматических α -аминокислот из их водных растворов. Параллельно была проведена мембранная экстракция данных «гостей» линейным α -аминофосфонатом **8** для определения влияния на скорость транспорта каликсаренового фрагмента. Результаты мембранной экстракции α -аминокислот макроциклическими переносчиками **27-29** представлены в таблице 1.

Таблица 1. Величины потока массопереноса (j_i) ряда ароматических α -аминокислот через жидкие импрегнированные мембраны при 25°C, $j_i \cdot 10^9$, кмоль \cdot с $^{-1}$ \cdot м $^{-2}$.

Аминокислота	lgP	8	27	28	29
d,l-Phe	-1.45	13.3	8.6	14.4	26.9
d,l-DOPA	-2.06	8.1	8.3	7.8	15.8
d,l-His	-2.85	6.7	18.3	18.9	14.2
d,l-Tir	-1.95	4.7	7.8	8.3	12.5
d,l-Trp	-1.16	1.8	1.8	1.9	0.7

Прямая зависимость скорости переноса субстратов через жидкую органическую мембрану от lgP (параметра гидрофобности) для этих соединений отсутствует, и даже самая липофильная из исследуемых кислот - триптофан - обладает наименьшей величиной потока. Ациклический α -аминофосфонат **8** в целом не проявляет высокой селективности переноса. Введение α -аминофосфонатных фрагментов в верхний обод каликс[4]арена **29**, закрепленного в конформации *конус*, увеличивает поток ароматических аминокислот через жидкие импрегнированные мембраны, причем значительно увеличивается селективность переноса фенилаланина по отношению к триптофану. Макроциклы **27** и **28** с α -аминофосфонатными фрагментами, закрепленными на нижнем ободе, проявляют высокую селективность

по отношению к гистидину, хотя в общем массоперенос аминокислот мало отличается от их транспорта линейным α -аминофосфонатом.

Замена в α -аминофосфонате каликсаренового фрагмента на объемную хиральную борнильную группу, максимально приближенную к центрам координации и обладающую большой липофильностью, привело к селективному транспорту через жидкую импрегнированную мембрану оптических изомеров кислот. Была изучена возможность реализации с помощью синтезированного α -аминофосфоната **24** стереоселективного мембранного транспорта α -амино- и α -гидроксикислот на примере энантиомеров винной кислоты и β -фенилаланина. α -Аминофосфонат **24** отчетливо проявляет способность к хиральному распознаванию. В обоих случаях предпочтение отдается l-энантиомеру. Коэффициент селективности транспорта d- и l-форм винной кислоты равен 4.6. Энантиоселективность переноса β -фенилаланина значительно меньше ($K_{LD} = 1.3$), чем в случае мембранного транспорта эфиров аминокислот. Однако более технологичным является разделение с помощью мембранной экстракции аминокислот, а не их эфиров.

Таким образом, фиксация ациклических (конформационно подвижных) аминофосфонатных фрагментов на циклической платформе позволяет конструировать эффективные и селективные переносчики α -аминокислот.

2. Молекулярный дизайн и изучение комплексообразующих свойств синтетических рецепторов на основе каликс[4]арена

На основе полученных результатов по мембранной экстракции каликс[4]аренами **27** и **28**, содержащими α -аминофосфонатные фрагменты, был предложен новый тип рецепторов α -гидрокси-, α -амино- и дикарбоновых кислот на основе 1,3-дизамещенных по нижнему ободу каликс[4]аренов, две свободные гидроксильные группы которых расположены комплементарно карбоксильной группе и карбоксилат-аниону (рис.5).

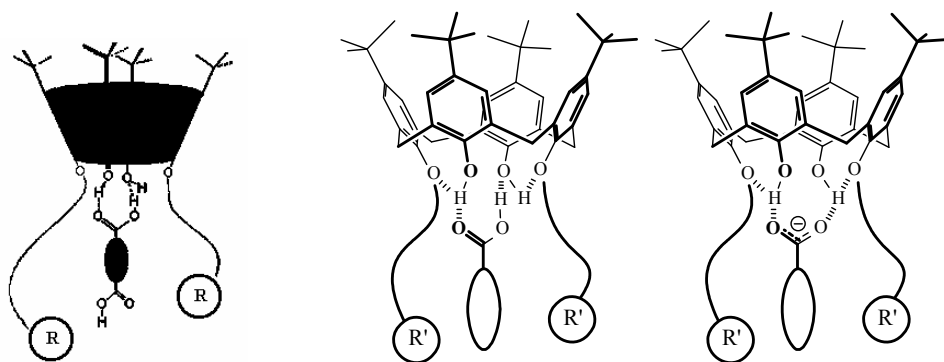


Рис.5. Модель взаимодействия рецепторов на основе *n*-*tert*-бутилкаликс[4]ареновой платформы с субстратами, содержащими карбоксильные и карбоксилатные группы.

Для выявления стерических и/или электронных препятствий образованию комплекса были проведены квантово-химические расчеты предполагаемой модели связывания органических кислот 1,3-дизамещенными *n*-трет-бутилкаликс[4]аренами. Результаты расчетов методом РМЗ показали (рис.6), что гидроксильные группы *n*-трет-бутилкаликс[4]арена, содержащего на нижнем ободе два бензильных фрагмента, расположены комплементарно карбоксильному фрагменту.

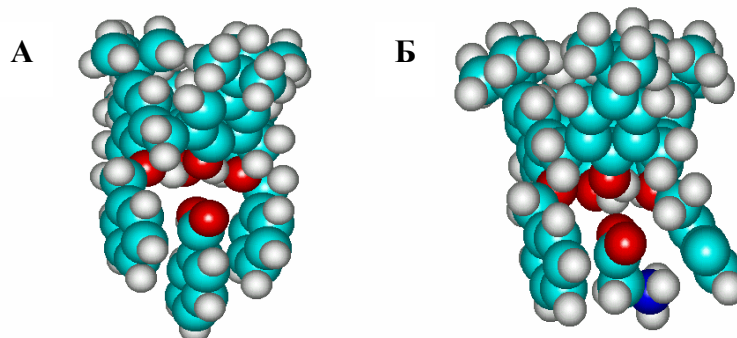


Рис.6. Результаты моделирования методом РМЗ комплексов 5,11,17,23-тетра-трет-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-добензилоксиаликс[4]арена с бензойной (А) и аминокусусной (Б) кислотами.

При этом ароматическая система бензойной кислоты ориентирована таким образом, что становится возможным π - π взаимодействие с бензильными заместителями каликсарена. В случае аминокусусной кислоты N-H связи аммонийной группы ориентированы на ароматическое кольцо заместителя каликс[4]арена, что свидетельствует о возможности их водородного связывания.

Для изучения способности связывания карбоновых кислот был получен ряд соединений **44-54** с выходом 56-94% (табл.2). Синтез продукта **54** был осуществлен нитрованием макроцикла **44** азотной кислотой в дихлорметане в присутствии уксусной кислоты при комнатной температуре. В данной серии соединений с целью анализа π - π взаимодействий, водородного связывания, в том числе OH- π , NH- π , между субстратом и рецептором нами варьировались такие структурные факторы, как площадь π -системы заместителей (эффективность π - π взаимодействия), их акцепторные характеристики (способность рецептора служить акцептором водородных связей), кислотно-основные свойства свободных фенольных групп каликсарена (способность образовывать водородные связи с карбоксильными или карбоксилатными группами субстратов).

Для повышения эффективности переносчика в нижний обод каликсарена были введены функциональные группы, способные к образованию водородных связей с карбоксильными, гидроксильными и аммонийными группами субстратов, – карбонильные, амидные, пиридиновые. Следует отметить, что введение

дополнительных функциональных групп в заместители каликсарена может привести к образованию двух основных типов комплекса с субстратами, один из которых – “докинг”, а другой – “пинцет” (рис.7). В последнем случае только заместители каликсарена обеспечивают связывание функциональных групп субстрата.

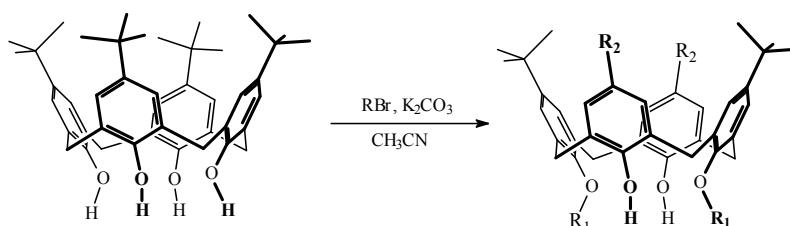


Таблица 2. Выходы 1,3-дизамещенных каликс[4]аренов 44-54.

Соединение	R ₁	R ₂	Выход, %
44		-C(CH ₃) ₃	79
45		-C(CH ₃) ₃	59
46		-C(CH ₃) ₃	60
47		-C(CH ₃) ₃	56
48		-C(CH ₃) ₃	78
49		-C(CH ₃) ₃	68
50		-C(CH ₃) ₃	59
51		-C(CH ₃) ₃	94
52		-C(CH ₃) ₃	86
53		-C(CH ₃) ₃	71
54		-NO ₂	63

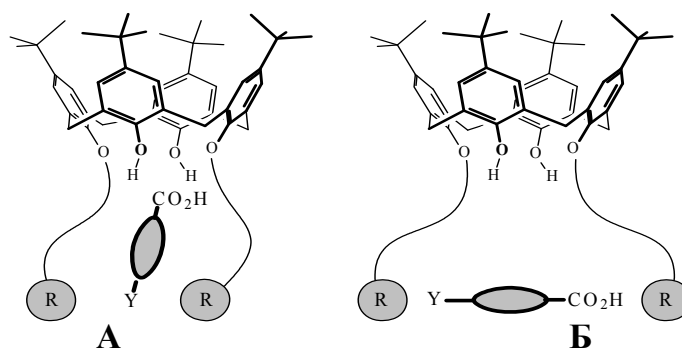
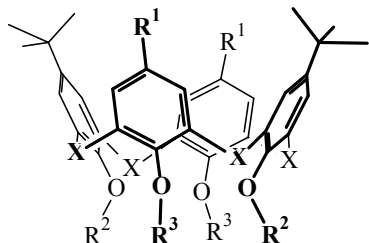


Рис.7. Предполагаемые модели связывания органических кислот 1,3-дизамещенными по нижнему ободу каликс[4]аренами: комплексы “докинг” (А) и “пинцет” (Б).

Для реализации обоих типов взаимодействия – “докинга” и “пинцета” – нами были синтезированы замещенные по нижнему ободу производные каликс[4]арена и тиакаликс[4]арена **55-64**.



- 55:** X=CH₂, R¹=-*t*-Bu, R²=-CH₂-C(O)-O-Et, R³=H
56: X=CH₂, R¹=-*t*-Bu, R²=-CH₂-C(O)-OH, R³=H
57: X=CH₂, R¹=-*t*-Bu, R²=-CH₂-CH₂-NH-C(O)-Ph, R³=H
58: X=CH₂, R¹=-*t*-Bu, R²=-CH₂-C(O)-NH-(CH₂)₇-CH₃, R³=H
59: X=CH₂, R¹=-*t*-Bu, R²=-CH₂-C(O)-NH-Ph, R³=H
60: X=CH₂, R¹=-NO₂, R²=-CH₂-CH₂-NH-C(O)-Ph, R³=H
61: X=CH₂, R¹=-*t*-Bu, R²=-4-CH₂-Pyr, R³=H
62: X=CH₂, R¹=-*t*-Bu, R²=R³=-CH₂-C(O)-CH₃
63: X=CH₂, R¹=-*t*-Bu, R²=R³=-CH₂-C(O)-O-Et
64: X=S, R¹=-*t*-Bu, R²=R³=-CH₂-C(O)-O-Et

Диамиды **58** и **59** были получены по реакции диэфира **55** с избытком соответствующего амина при температуре 110°C с выходами 60% и 38%, соответственно. Синтез каликс[4]арена **57**, содержащего на нижнем ободу два *N*-бензоиламидоэтоксильных фрагмента, с выходом 60% был осуществлен кипячением в бензоле соответствующего диамина с избытком ангидрида бензойной кислоты. Селективное *ипсо*-нитрование диамида смесью азотной и уксусной кислот в условиях строгого контроля температуры (20°C) и времени протекания реакции (30 минут) привело к образованию динитропроизводного **60**, выход которого составил 28%. Структура полученных соединений подтверждена методами ¹H ЯМР-спектроскопии, двумерной ЯМР-спектроскопии, данными масс-спектрометрии и элементного

анализа. Анализ ЯМР ¹H спектров показал, что все полученные соединения находятся в конформации конус.

Введение соединений **44-64** в мембранную фазу приводит к различным величинам коэффициента усиления потока ($\varepsilon=j_i/j_0$) субстратов через жидкие импрегнированные мембраны. Макроциклы **57**, **58** и **60**, содержащие на нижнем ободу амидную функцию, продемонстрировали существенно различающуюся селективность транспорта кислот (рис.8).

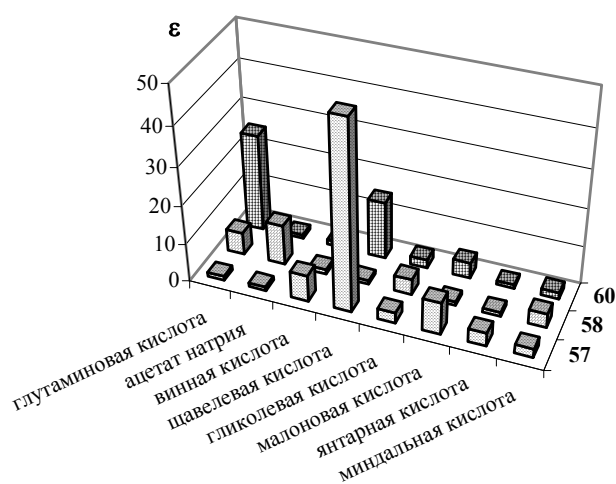


Рис.8. Коэффициенты усиления потока ряда органических кислот через жидкую импрегнированную мембрану (25°C), содержащую соединения **57**, **58** и **60**.

Введение в мембрану переносчика **58** приводит к увеличению потоков всех содержащих карбоксильную группу субстратов. В случае щавелевой кислоты скорость транспорта увеличивается в 50 раз, в то время как для гидроксикарбоновых (гликолевой и миндальной), других дикарбоновых (малоновой и янтарной) кислот – не более чем в 7 раз. Результаты молекулярного моделирования для комплексов макроцикла **58** с изученными кислотами показали, что только в случае субстрата с минимальной длиной углеродной цепи – щавелевой кислоты – может реализоваться комплекс типа “пинцет”, когда с амидными группами связаны обе карбоксильные группы кислоты. Образование данного типа комплекса было доказано методом ЯМР ^1H спектроскопии: сигнал протонов гидроксильных групп каликс[4]арена не претерпевает изменений в спектре, в то время как для сигнала NH протонов наблюдается слабopольный сдвиг на 0.15 м.д.

Молекулярное моделирование показало, что с увеличением длины дикарбоновой кислоты (малоновая, янтарная кислоты) для каликс[4]аренов **57-59** более вероятно образование комплексов по типу “докинг”. С целью создания рецептора на глутаминовую кислоту было синтезировано соединение **60**, в котором две свободные гидроксильные группы каликс[4]арена участвуют в комплексообразовании не как протонодоноры, а как протоноакцепторы, как и в случае каликс[4]арена **55**. Увеличение кислотности свободных фенольных групп за счет введения электроноакцепторных нитрогрупп в верхний обод макроцикла **60** приводит к эффективному и селективному транспорту глутаминовой кислоты. Использование более короткого мостика между амидными группами и макроциклом в каликсарене **58** также приводит к переключению субстратной специфичности рецептора.

Наиболее эффективным и селективным переносчиком щавелевой кислоты среди изученных макроциклов оказался 1,3-дизамещенный каликс[4]арен **61** с пиридиновыми фрагментами. Этот макроцикл переносит самую сильную кислоту – щавелевую – с коэффициентом усиления потока 277, тогда как для следующего субстрата – гликолевой кислоты – коэффициент усиления потока равен только 5. Для более детального исследования причин подобной селективности каликс[4]арена **61** было изучено его взаимодействие с карбоновыми кислотами спектрофотометрическим методом в дихлорметане. Вычисленная для комплекса каликсарена **61** с щавелевой кислотой константа устойчивости в дихлорметане составила $(1.2 \pm 0.15) \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$, с гликолевой кислотой – $(2.8 \pm 0.4) \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$. Полученное значение константы устойчивости для комплекса каликс[4]арена **61** с щавелевой кислотой находится в интервале величин, характерных для эффективных переносчиков в динамическом процессе транспорта веществ через жидкую мембрану.

Итак, был синтезирован ряд 1,3-дизамещенных и тетразамещенных по нижнему ободу каликс[4]аренов с различными арилметоксильными, амидными, пиридиновыми, карбонильными фрагментами для связывания карбоновых кислот. Все синтезированные соединения были изучены в качестве переносчиков ряда дикарбоновых, α -гидрокси- и α -аминокислот через липофильные жидкие импрегнированные мембраны. Установлено, что свободные гидроксильные группы каликсарена участвуют в комплексообразовании в качестве протоноакцепторных фрагментов. Однако взаимодействия субстратов только с гидроксильными группами на нижнем ободу 1,3-дизамещенного *n*-трет-бутилкаликс[4]арена недостаточно для связывания и экстракции карбоновых кислот в мембранную фазу. Показано, что 1,3-дизамещенные калликс[4]арены, содержащие в нижнем ободу макроцикла фрагмент $OCH_2C(O)XAlk$, где $X = O$ или NH , способны к молекулярному распознаванию карбоксилатной группы. Найден эффективный и селективный рецептор, осуществляющий распознавание щавелевой кислоты в ряду структурно подобных субстратов – калликс[4]арен с *n*-метоксипиридильными фрагментами. Замена амидных фрагментов в нижнем ободу дизамещенного калликс[4]арена на эфирные приводит к изменению рецепторной способности: распознается не карбоксильная, а карбоксилатная группа. Замена метиленовых мостиков в калликс[4]арене, содержащем сложноэфирные фрагменты, на атомы серы усиливает способность к взаимодействию со щавелевой кислотой. Установленные закономерности позволяют направленно менять рецепторную способность 1,3-дизамещенных калликс[4]аренов путем варьирования природы заместителей.

3. Синтез и изучение экстракционных свойств тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих карбонильные фрагменты

Производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов по своим конформационным, комплексообразующим и другим свойствам заметно отличаются от соответствующих производных классического калликс[4]арена, однако вопросы функционализации

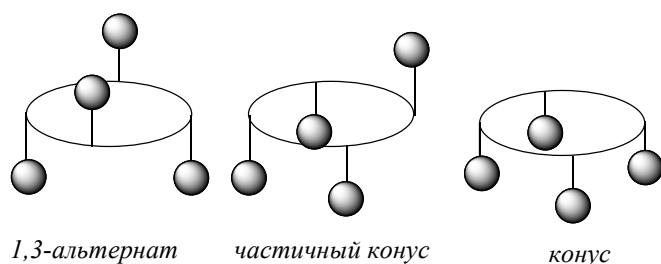


Рис.9. Схематичные структуры стереоизомеров тетрафункционализованного по нижнему ободу тиакалликс[4]арена.

тиакалликсаренов мало изучены, особенно касательно синтеза стереоизомеров тиакалликс[4]арена и варьирования степени функционализации (схематичные структуры стереоизомеров приведены на рис.9).

Различное пространственное положение заместителей при

фенольных атомах кислорода позволяет организовать индивидуальную для каждого стереоизомера ориентацию центров связывания. Так, в структуре *1,3-альтерната* наличествуют два центра связывания субстрата с каждой из сторон плоскости макроциклического кольца, и в силу подвижности макроцикла тиакаликс[4]арена при связывании субстрата одним из активных центров рецептора может быть реализован аллостерический эффект.

Для достижения геометрической комплементарности катионам металлов могут быть использованы псевдополости, образуемые заместителями стереоизомеров *n-трет-бутилтиакаликс[4]арена* (рис.9), а для электронного соответствия - неподеленные электронные пары карбонильных групп.

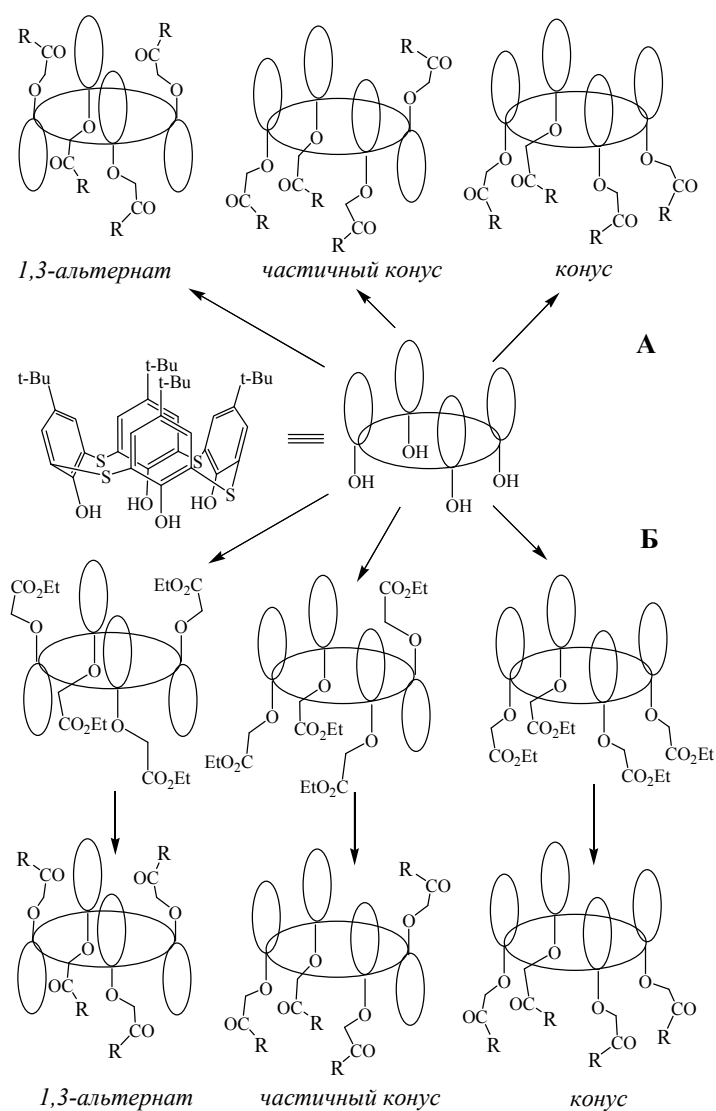


Рис.10. Схема получения стереоизомеров *n-трет-бутилтиакаликс[4]аренов*, функционализированных по нижнему ободу фрагментами, содержащими карбонильную группу.

Функционализацию *n-трет-бутилтиакаликс[4]арена* **2** по нижнему ободу фрагментами, содержащими карбонильную группу, и получение ряда стереоизомеров можно проводить прямым взаимодействием исходного макроцикла с алкилирующим реагентом с использованием темплатного эффекта (рис.10, **А**) и модификацией стереоизомеров тетраэфиров на основе тиакаликс[4]арена **2** (рис.10, **Б**).

Реализация темплатного эффекта катиона позволяет уже в процессе синтеза тиакаликс[4]арена («хозяина») заложить в него способность к узнаванию «гостя». В связи с этим, были изучены закономерности функционализации нижнего обода *n-трет-бутилтиакаликс[4]арена*, и

получены новые эффективные и селективные экстрагенты на катионы щелочных

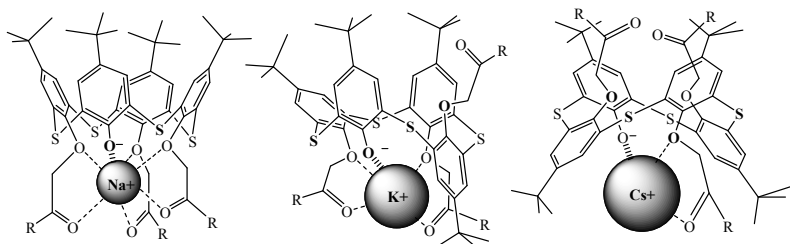
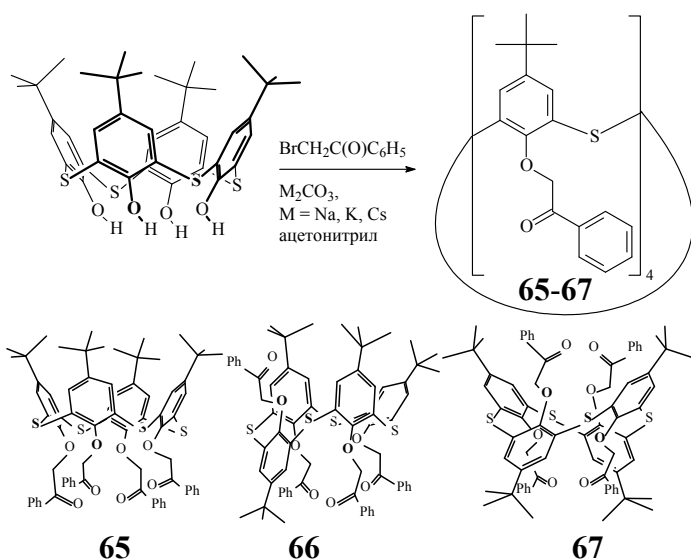


Рис.11. Использование темплатного эффекта катионов щелочных металлов для образования возможных три-*O*-алкилированных интермедиатов при получении различных конформационных изомеров: *конуса*, *частичного конуса*, *1,3-альтерната*.

должен проявиться темплатный эффект катиона металла (рис.11).

Исследование реакции между α -бромацетофеноном и *n*-трет-бутилтиакаликс[4]ареном **2** позволило получить стереоизомеры тетраалкилированного *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **65-67** (*конус* **65**, *частичный конус* **66**, *1,3-альтернат* **67**). Тетра-*O*-алкилирование *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена



в ацетонитриле при температуре кипения позволяет достичь высоких выходов и стереоселективности реакции в зависимости от природы основания (табл.3), что подтверждено методами одно- и двумерной ^1H - ^1H ЯМР NOESY и ИК-спектроскопии. Дополнительно структура соединения **66** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рис.12).

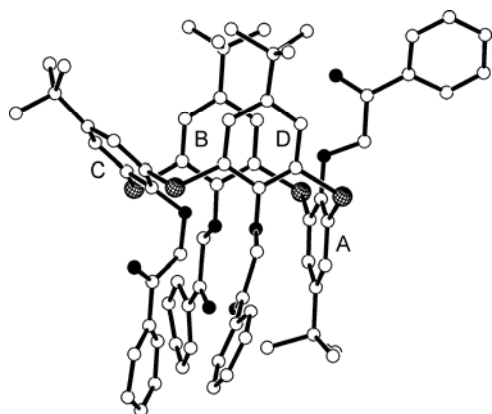


Рис.12. Геометрия соединения **66** в кристалле.

Таблица 3. Выходы продуктов алкилирования *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **2** α -бромацетофеноном в ацетонитриле при соотношении реагентов $2 : \text{PhC(O)CH}_2\text{Br} : \text{M}_2\text{CO}_3 = 1 : 6 : 6$.

Основание	Выход продуктов, %		
	65	66	67
Na_2CO_3	68	7	-
K_2CO_3	-	75	-
Cs_2CO_3	-	7	40

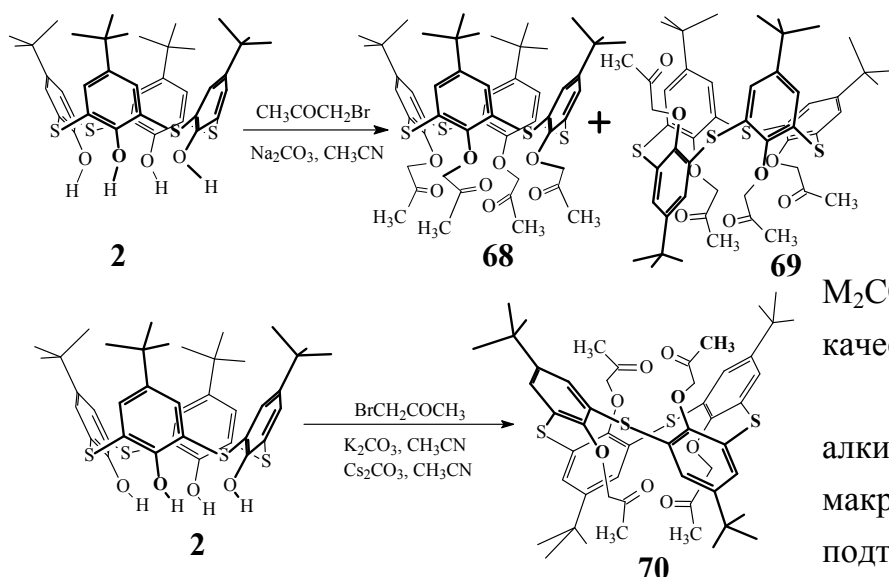


Таблица 4. Выходы продуктов алкилирования *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена бромацетоном в ацетонитриле при соотношении реагентов $2 : \text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br} : \text{M}_2\text{CO}_3 = 1 : 6 : 6$.

Основание	Выход продуктов, %		
	68	69	70
Na_2CO_3	29	9	-
K_2CO_3	-	-	68
Cs_2CO_3	-	-	52

O-алкилирования *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена α -бромацетофеноном и этилбромацетатом взаимодействие **2** с бромацетоном в присутствии карбоната калия приводит к селективному образованию стереоизомера *1,3*-альтернат **70**, а не частичный конус **69**. В присутствии карбоната цезия был также получен *1,3*-альтернат **70**.

Для оценки способности *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]аренов **65-70** распознавать ионы щелочных металлов была проведена жидкостная экстракция пикратов металлов во взаимно насыщенной системе вода - дихлорметан. Были определены константы экстракции K_{ex} и стехиометрический коэффициент n комплексов, образующихся в органической фазе (табл.5).

Пикрат лития образует в органической фазе комплексы с макроциклами **65-67** различной стехиометрии ($\text{L}:\text{M}^+$): 1:1, 1:2 и 1:4 в конформации конус, частичный конус и *1,3*-альтернат, соответственно. Таким образом, в связывании иона лития могут участвовать четыре, два или один $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$ фрагмент. Возможные структуры этих комплексов схематично представлены на рис.13.

Взаимодействие *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]-арена с α -бромацетоном в присутствии карбонатов щелочных металлов M_2CO_3 ($\text{M} = \text{Na}, \text{K}, \text{Cs}$) в качестве основания приводит к стереоселективному алкилированию нижнего обода макроцикла, что было подтверждено методами одно- и двумерной $^1\text{H}-^1\text{H}$ ЯМР NOESY и ИК-спектроскопии. В присутствии карбоната натрия при алкилировании нижнего обода *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена бромацетоном образуются тетразамещенные *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арены в конформации конус **68** и частичный конус **69** (табл.4). В отличие от тетра-

Таблица 5. Константы экстракции $\lg K_{\text{ex}}$ и стехиометрия n комплексов *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов **65-67** с ионами щелочных металлов, образующихся в органической фазе.

Макроцикл	Li ⁺			Na ⁺			K ⁺			Cs ⁺		
	n ^{a)}	lgK _{ex}	%E ^{b)}	n ^{a)}	lgK _{ex}	%E ^{b)}	n ^{a)}	lgK _{ex}	%E ^{b)}	n ^{a)}	lgK _{ex}	%E ^{b)}
65	0.86	2.05	12	0.67	3.50	85	0.71	2.77	46	0.70	1.87	10
66	0.23	0.77	10	0.78	2.95	46	1.06	4.61	88	0.93	3.32	44
67	0.44	1.51	19	0.59	2.22	33	1.00	5.45	99	0.92	4.33	76

^a Средняя погрешность $n \pm 0.08$. ^b Условия экстракции: $[L (=65-67)]_{\text{org.init.}} = 2.5 \cdot 10^{-3}$ М, $[\text{МОН}]_{\text{aq.init.}} = 0.1$ М, $[\text{HPic}]_{\text{aq.init.}} = 2.5 \cdot 10^{-4}$ М.

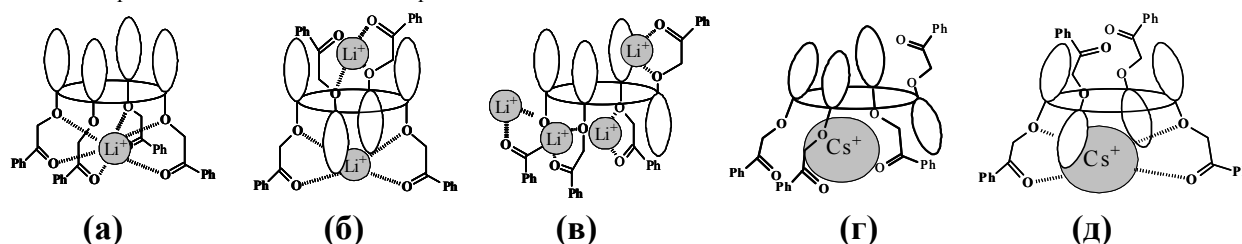


Рис.13. Возможные структуры комплексов стереоизомеров *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **65-67** с Li⁺ и Cs⁺: а) конус-Li⁺, б) 1,3-альтернат-Li⁺, в) частичный конус-Li⁺, г) частичный конус-Cs⁺, д) 1,3-альтернат-Cs⁺. Маленькие эллипсы обозначают 4-трет-бутил-фенильные фрагменты.

Соединение **65** наиболее селективно экстрагирует ион натрия по сравнению с другими ионами щелочных металлов. Макроциклы **66** и **67** более эффективно экстрагируют большие по размеру катионы, такие как K⁺.

При изучении экстракционных свойств **68-70**, показавших неожиданное распределение конформеров в синтезе в присутствии карбонатов щелочных металлов (табл.4), прежде всего, интересовала экстракционная способность стереоизомеров 1,3-

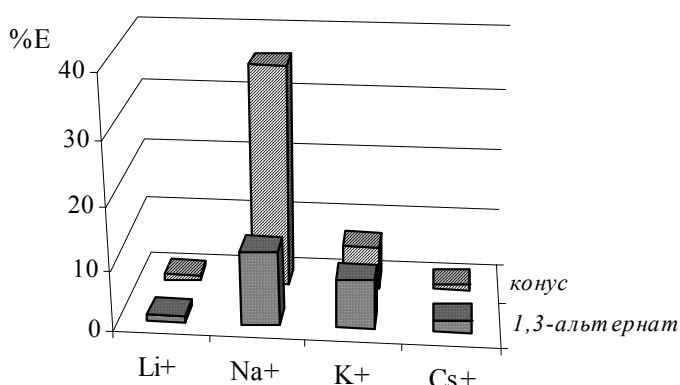


Рис.14. Степень экстракции (%E) ионов щелочных металлов двумя стереоизомерами конус **68** и 1,3-альтернат **70**. Условия экстракции: $[L (=68, 70)]_{\text{org.init.}} = 2.5 \cdot 10^{-3}$ М, $[\text{МОН}]_{\text{aq.init.}} = 0.1$ М, $[\text{HPic}]_{\text{aq.init.}} = 2.32 \cdot 10^{-4}$ М.

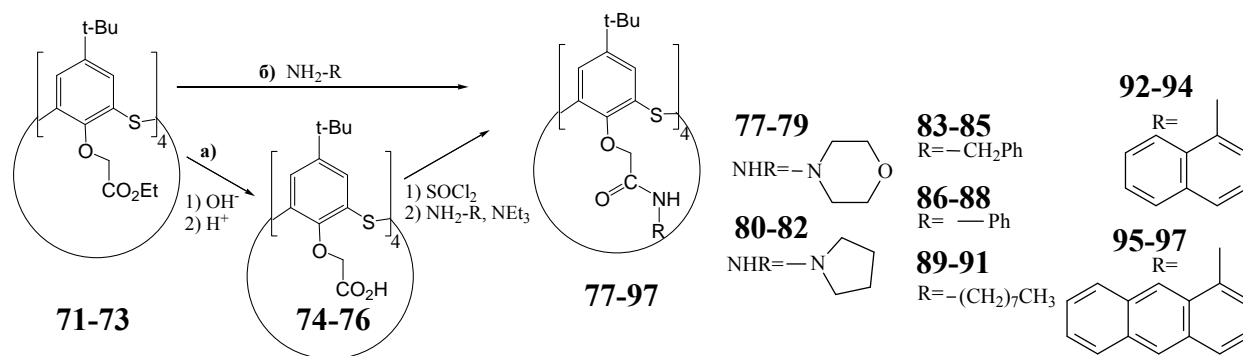
альтернат **70** и конус **68** (рис.14). В целом каликсарены **68-70** с метилкарбонилметоксильными фрагментами менее эффективно экстрагируют пикраты щелочных металлов, чем **65-67**. Стереоизомер конус **68** (рис.14) оказался более эффективным и селективным экстрагентом ионов щелочных металлов по

сравнению с *1,3-альтернатом* **70**. Оба соединения лучше связывают катионы натрия и калия, чем лития и цезия.

4. Синтез и исследование рецепторных свойств амидов и гидразидов на основе *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена

Для синтеза производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих амидные функции на нижнем ободе, была использована двухстадийная стратегия (рис.10, Б), на первой стадии которой алкилированием исходного макроцикла **2** α -бромэтилацетатом в присутствии карбонатов щелочных металлов достигается фиксация макроциклического кольца *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена в требуемой конформации (*конус*, *частичный конус* или *1,3-альтернат*). На второй стадии полученные стереоизомеры тетраэфира **71-73** модифицируются до соответствующих карбамоильных производных.

Синтетический потенциал тетраэфиров на основе тиакаликс[4]арена **2** предлагает два основных подхода к получению соответствующих стереоизомеров карбамоильных производных (рис.10, Б): а) гидролиз стереоизомеров тетраэфира **71-73** до соответствующих тетракислот **74-76**, с последующим переводом их в хлорангидриды, и реакция последних с соответствующими аминами в присутствии основания; б) прямое взаимодействие соответствующих аминов с тетраэфирами **71-73** на основе тиакаликс[4]арена.



Первоначально было изучено взаимодействие хлорангидридов тетракислот **74-76** на основе тиакаликс[4]арена **2** с различными аминами в присутствии триэтиламина. Выходы продуктов **77-97** составили 52-95 % (табл.6).

Таблица 6. Выходы соединений **77-97** (%).

Сtereoизомер	морфолид	пирролидид	бензил	фенил	<i>n</i> -октил	1-нафтил	1-антранил
<i>конус</i>	93 (77)	84 (80)	94 (83)	90 (86)	75 (89)	72 (92)	52 (95)
<i>частичный конус</i>	82 (78)	95 (81)	92 (84)	90 (87)	76 (90)	86 (93)	52 (96)
<i>1,3-альтернат</i>	76 (79)	90 (82)	90 (85)	89 (88)	72 (91)	79 (94)	63 (97)

Структуры всех полученных соединений были определены комплексом физических методов: ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопией, масс-спектрометрией, ИК-спектроскопией. В спектрах всех конформеров вторичных амидов **83-97** присутствует полоса поглощения ассоциированного амидного фрагмента ($3300\text{-}3250\text{ см}^{-1}$). Структуры соединений **92-97**, содержащих антраценовые и нафталиновые фрагменты, были охарактеризованы комплексом двумерных ЯМР спектров: NOESY $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$, COSY $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$, HMBC $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$ и HSQC $^{13}\text{C}\text{-}^1\text{H}$. Двумерные ЯМР эксперименты подтвердили конформацию макроциклического кольца тиакаликс[4]арена.

Для первичных аминов, являющихся активными нуклеофилами, был исследован подход к получению амидов на основе тиакаликс[4]арена аминотизом стереоизомеров тетраэфира **71-73**. Использование пятикратного избытка амина при температуре 150°C привело к образованию макроциклов **89-91** и **98-103** с высокими выходами (табл.7).

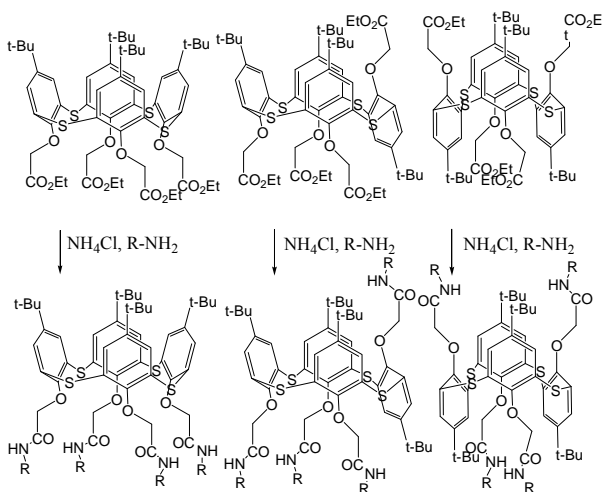


Таблица 7. Выходы соединений **89-91** и **98-103** (%).

R =	конус	частичный конус	1,3-альтернат
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	95 (89)	86 (90)	89 (91)
<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	92 (98)	91 (99)	93 (100)
<i>n</i> -C ₁₈ H ₃₇	92 (101)	96 (102)	81 (103)

Установлено, что в изученных условиях при взаимодействии стереоизомеров тетраэфира **71-73** с *n*-октиламином, *n*-додецил- и *n*-октадециламином конформация макроциклического кольца тиакаликс[4]арена остается неизменной.

Далее было изучено влияние заместителей при карбамоильной функции на рецепторные свойства тетрафункционализированных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов по отношению к катионам металлов. Для изучения влияния циклических фрагментов и донорности заместителя при амидной группе на рецепторные свойства тиакаликс[4]аренов методом пикратной экстракции были изучены экстракционные свойства стереоизомеров производных тиакаликс[4]аренов **77-82** по отношению к катионам щелочных металлов (табл.8). Макроциклы **77-79**, содержащие наименее донорные заместители при амидных группах, являются наименее эффективными экстрагентами катионов щелочных металлов. Четко прослеживается влияние конформации тиакаликсаренового макроцикла в структуре соединений **80-82**, содержащих пирролидинные фрагменты, на эффективность

Таблица 8. Степень экстракции (%E) катионов щелочных металлов стереоизомерами тетраамидов тиакаликс[4]арена **77-82***.

	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺
холостой эксперимент	0.9	2.0	1.5	0.7
<i>конус 77</i>	9.9	12.2	5.1	5.9
<i>конус 80</i>	77.7	78.4	60.0	51.2
<i>частичный конус 78</i>	5.5	7.9	13.6	9.5
<i>частичный конус 81</i>	18.1	37.7	55.3	18.8
<i>1,3-альтернат 79</i>	15.8	39.8	77.3	40.5
<i>1,3-альтернат 82</i>	18.1	74.3	97.4	79.2

*C(лиганда) = $2.5 \cdot 10^{-3}$ М, C(M⁺) = $2.32 \cdot 10^{-4}$ М,
C(Pic⁻) = $2.32 \cdot 10^{-4}$ М.

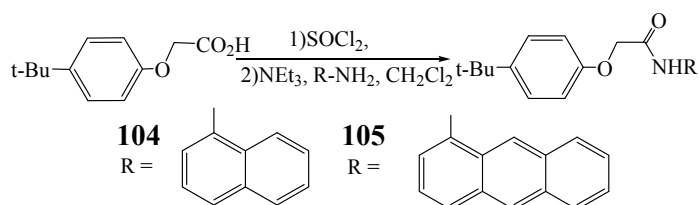
связывания катионов щелочных металлов: эффективность экстракции падает в ряду *1,3-альтернат* > *конус* > *частичный конус*.

Синтезировано 30 новых тетразамещенных по нижнему ободу *n-трет-бутилтиакаликс[4]аренов*, содержащих амидные и гидразидные фрагменты, в конформациях *конус*, *частичный*

конус и *1,3-альтернат*. Методом пикратной экстракции были изучены рецепторные свойства 24 новых производных *n-трет-бутилтиакаликс[4]арена* по отношению к широкому кругу катионов металлов: *s-* (Li⁺, Na⁺, K⁺, Cs⁺), *p-* (Al³⁺, Pb²⁺) и *d-* (Ag⁺, Fe³⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Co³⁺, Hg²⁺, Cd²⁺) элементов. Было изучено влияние заместителей при амидной группе (RR'N-C(O)-) производных *n-трет-бутилтиакаликс[4]арена 77-91* и **98-103** на экстракционные свойства. Установлен ряд закономерностей молекулярного дизайна рецепторов на катионы металлов на основе тетразамещенных по нижнему ободу *n-трет-бутилтиакаликс[4]аренов*, содержащих карбамоильные группы. Показано, что введение циклического пирролидинового фрагмента в карбамоильную функцию повышает эффективность экстракции катионов *p-* и *d-*элементов; введение морфолинового фрагмента понижает эффективность экстракции изученных катионов металлов; замена третичного амидного фрагмента на вторичную амидную группу (R-NH-C(O)-) приводит к резкому понижению эффективности экстракции катионов металлов; переход от вторичных амидных заместителей к гидразидным (H₂N-NH-C(O)-) приводит к повышению эффективности экстракции катионов *p-* и *d-*элементов.

Для изучения возможности использования стереоизомеров вторичных амидов на основе тиакаликс[4]арена в качестве молекулярных сенсоров на различные анионные субстраты были получены амиды **92-94** и **95-97**, содержащие нафталиновые и антраценовые флуорофорные группы. Из литературных данных известно, что нафталиновые и антраценовые фрагменты способны к образованию эксимеров.

Для изучения влияния тиакаликс[4]ареновой платформы на спектры флуоресценции нафталиновых и антраценовых флуорофоров были получены ациклические амиды (*4-трет-бутилфеноксид*)уксусной кислоты **104** и **105**, содержащие нафталиновую и антраценовую группы.



Спектр испускания нафтамида **104** содержит единственный максимум при 350 нм, соответствующий испусканию нафталинового фрагмента (рис.15).

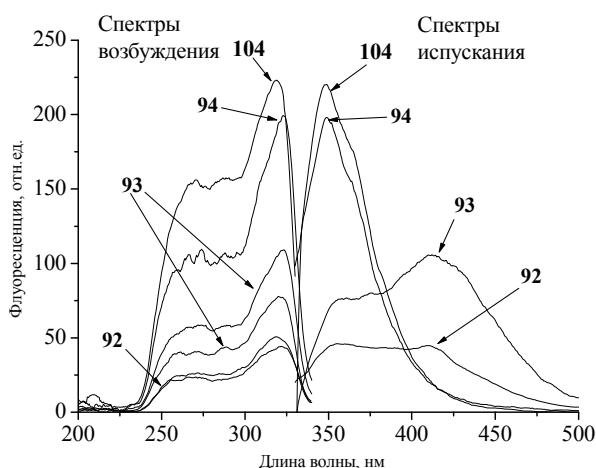


Рис.15. Спектры испускания (возбуждение при 320 нм) и возбуждения соединений **92-94** и **104**. При получении спектров возбуждения испускание регистрировалось при 350 нм для соединений **94** и **104**, и при 350 и 410 нм для соединений **92** и **93**.

данного соединения имеется только один максимум, соответствующий испусканию изолированной нафтильной группы.

Иная картина наблюдается для производных антрацена **95-97** и **105**. Исследование флуоресцентных свойств данных соединений показало, что, несмотря на очевидно различное химическое окружение флуорофорных групп, спектры возбуждения и испускания всех стереоизомеров тетраантриламида на основе *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена **95-97** и низкомолекулярного антриламида **105** идентичны.

Далее было изучено влияние галогенид-ионов на спектры флуоресценции соединений **92-94** и **104**, содержащих нафталиновые флуорофорные фрагменты. Спектры флуоресценции регистрировали в CHCl_3 при длине волны возбуждения 320 нм (рис.16).

Спектр флуоресценции модельного соединения **104** не изменяется в присутствии анионов галогенов, за исключением взаимодействия с иодид-ионом. Несмотря на это, макроциклические нафтамиды **92-94** проявляют сенсорные свойства по отношению к галогенид-ионам, причем характер аналитического сигнала и специфичность сенсоров **92-94** определяется конформацией тиакаликс[4]аренового

В спектрах испускания макроциклических тетранафталиамидов **92** и **93** присутствуют два максимума при 350 нм и 410 нм, относящиеся к испусканию изолированной нафтильной группы и эксимера, образуемого двумя пространственно сближенными нафталиновыми остатками, соответственно. Нафтильные группы тетраамида **94** экранированы друг от друга объемными *tert*-бутильными фрагментами, что было подтверждено двумерной ЯМР-спектроскопией, в связи с чем в спектре испускания

макроцикла. Влияние галогенид-ионов на спектральные характеристики амидов, содержащих нафтильный флуорофор, обобщено в табл.9. Разнонаправленный характер изменений люминесцентных свойств соединений **92-94** при взаимодействии с каждым из галогенид-анионов указывает на возможность применения данных соединений для создания массива флуоресцентных молекулярных сенсоров на анионы галогенов в физиологическом (миллимолярном) диапазоне концентраций.

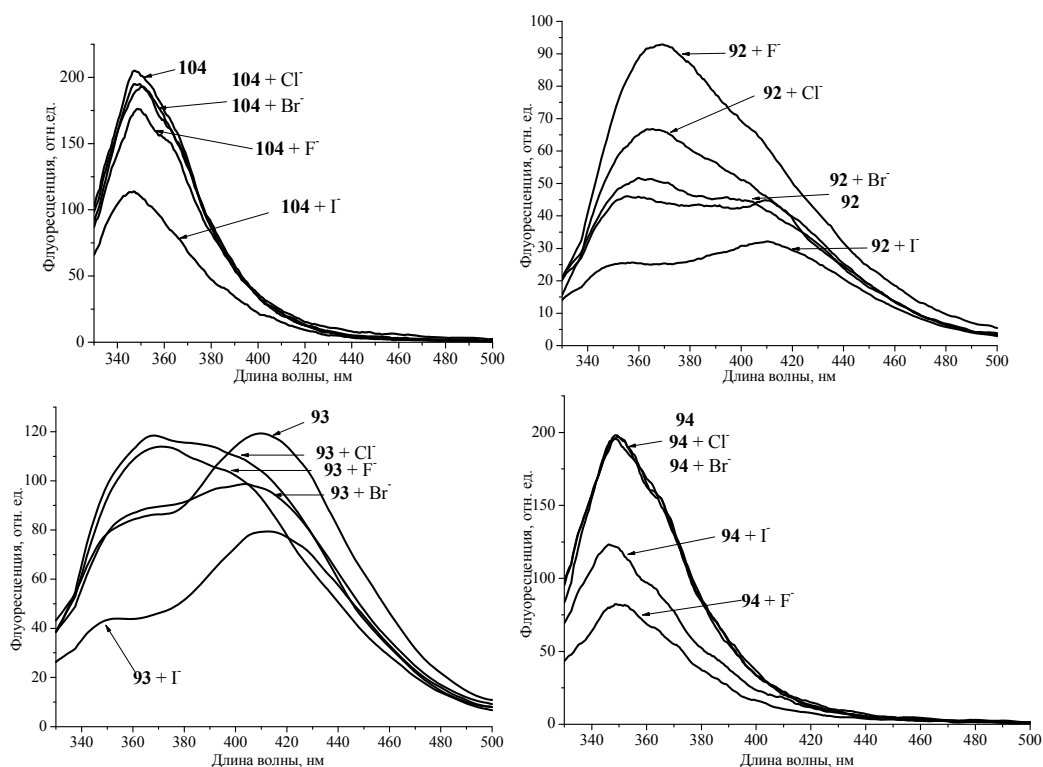


Рис.16. Спектры флуоресценции соединений **92-94** (10^{-4} М, хлороформ, возбуждение при 320 нм) и модельного нафтиламида **104** ($4 \cdot 10^{-4}$ М) в присутствии галогенидов тетра-*n*-бутиламмония (0.05 М).

Таблица 9. Изменения* интенсивности испускания при 350 нм и при 410 нм в спектрах флуоресценции соединений **92-94** и **104** при взаимодействии с галогенид-ионами.

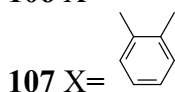
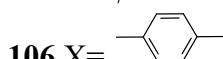
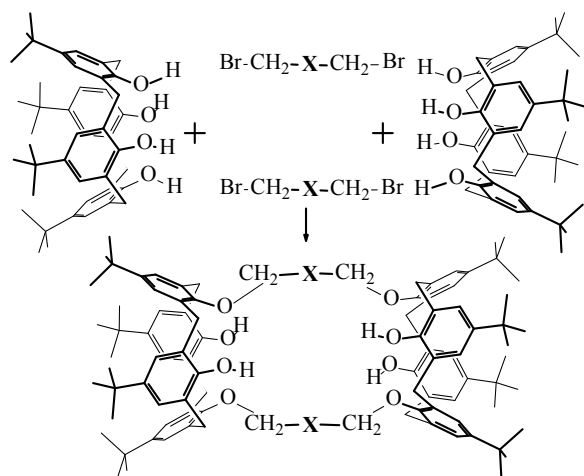
	F ⁻		Cl ⁻		Br ⁻		I ⁻	
	350 нм	410 нм	350 нм	410 нм	350 нм	410 нм	350 нм	410 нм
104	⊗	-	⊗	-	⊗	-	↓	-
92	↑	⊗	↑	⊗	⊗	⊗	↓	↓
93	↑	↓	↑	↓	⊗	↓	↓	↓
94	↓	-	⊗	-	⊗	-	↓	-

*↑ - интенсивность испускания увеличивается, ↓- интенсивность испускания уменьшается, ⊗- интенсивность испускания не изменяется.

Галогенид-анионы не влияют на спектры флуоресценции производных тиакаликс[4]арена **95-97**, содержащих антраценовые флуорофорные группы, и мономерного антриламида **105**.

5. Синтез бис- и трис-каликс[4]аренов, их предшественников на основе производных *n*-трет-бутилкаликс[4]арена и *n*-трет-бутилтриакаликс[4]арена

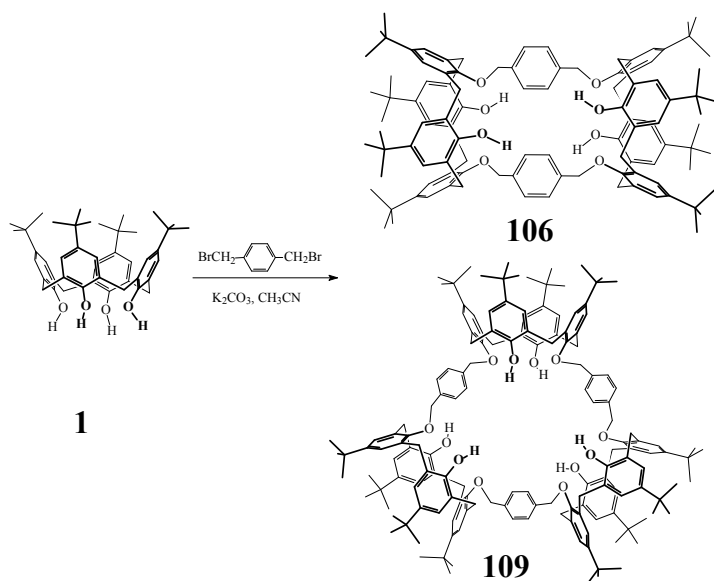
Основной стратегией синтеза наноразмерных структур на основе каликс[4]арена является сшивка предварительно функционализированных метациклофанов подходящими бифункциональными реагентами. С целью увеличения доступности целевых продуктов был осуществлен одностадийный синтез бис-каликсаренов, соединенных двумя мостиками по нижнему ободу, исходя из немодифицированного *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **1**, [2+2]-макроциклизацией с подходящими бифункциональными алкилирующими реагентами, т.е. макроциклизацией сразу четырех фрагментов. Такой подход требует либо реализации матричного (темплатного) синтеза, либо жесткой и комплементарной ориентации центров взаимодействия. В связи с этим, в качестве бифункциональных алкилирующих агентов нами были использованы 1,5-дибром-3-оксапентан, бромистые *o*- и *p*-ксилилены.



образованию бис-каликс[4]аренов **106-108** с выходом 45%, 33% и 30%, соответственно.

Взаимодействием макроцикла **1** с бромистым *n*-ксилиленом в ацетонитриле в присутствии поташа при соотношении реагентов *n*-трет-бутилкаликс[4]арен **1**: RBr₂: K₂CO₃ = 1 : 1.25 : 8 были синтезированы бис-каликсарен **106** и трис-каликсарен **109** с выходами 45% и 23%, соответственно. В соединении **109** в образовании единой макроциклической полости участвуют три каликс[4]ареновых фрагмента. Структура и состав полученных соединений **106-109** были охарактеризованы методами

Изучена [2+2]-макроциклизация *n*-трет-бутилкаликс[4]арена **1** с соответствующими бифункциональными алкилирующими реагентами и установлены структуры продуктов. Реакции были проведены в условиях, аналогичных селективному 1,3-диалкилированию бензилбромидом нижнего обода соединения **1**. Взаимодействие эквимольного количества *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с соответствующим бифункциональным алкилирующим реагентом при температуре кипения ацетонитрила в присутствии поташа приводит к



конформациях *конус* и *1,3-альтернат*, внутренний диаметр которых обуславливает способность катионов Na^+ и K^+ проходить через макроцикл. Нами предложено использовать ди- и тетразамещенные по нижнему ободу тиакаликс[4]арены, соответственно, в конформациях *конус* и *1,3-альтернат*, в качестве прекурсоров при получении трис- и олигокаликс[4]аренов.

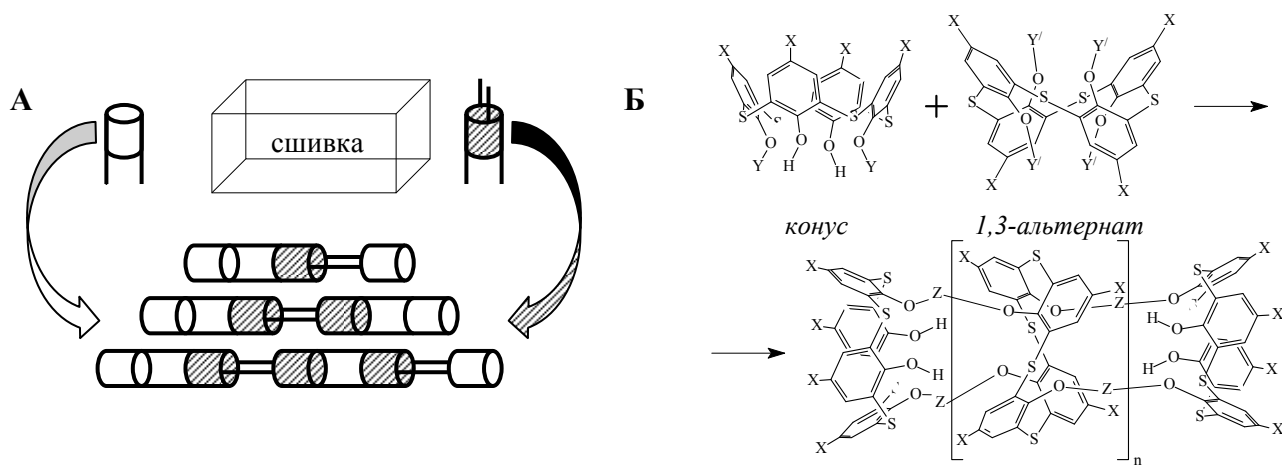
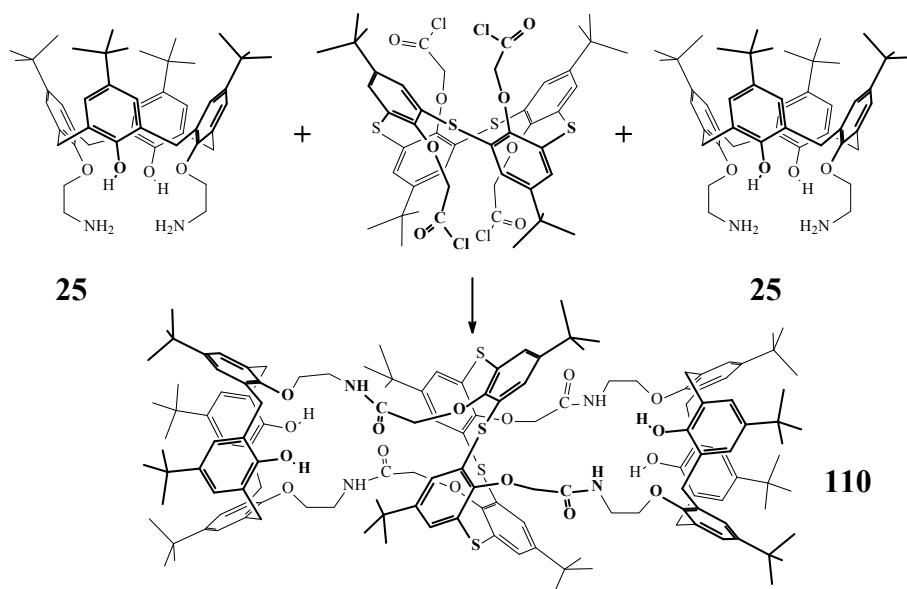


Рис.17. Блочный, или модульный подход к синтезу органических нанотрубок (**А**) на основе тиакаликс[4]аренов (**Б**).

Взаимодействием хлорангида тетракислоты **76** с диамином **25** был получен трис-каликсарен **110** с выходом 42%. Структура и состав полученного соединения **110** были охарактеризованы методами ЯМР, ИК-спектроскопии, а также масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и данными элементного анализа. Мостиковые метиленовые протоны каликс[4]аренового цикла в ЯМР ^1H спектре трис-каликсарена **110** проявляются в виде АВ-спиновой системы, что свидетельствует о сохранении каликс[4]ареновыми фрагментами конформации *конус*.

одномерной и двумерной ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF, ЭУ, электроспрей) и данными элементного анализа.

Далее был изучен модульный подход к синтезу трис-каликсаренов, представляющих собой стопку из трех каликсаренов (рис.17). Синтетически удобной макроциклической платформой (рис.17, **Б**) для конструирования трубчатых наноразмерных структур являются каликс[4]арены в



Таким образом, был предложен и реализован подход к получению наноразмерных структур на основе метациклофанов, а именно, [2+2]-макроциклизация исходного *n*-трет-бутилкаликс[4]арена с бифункциональными алкилирующими реагентами и [2+1]-макроциклизация трех каликс[4]ареновых фрагментов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Синтетические рецепторы на основе функционализированных *n*-трет-бутилкаликс[4]аренов и *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов проявляют сродство и селективность связывания в отношении различных групп субстратов - α -аминокислот, α -гидроксикислот, карбоновых и дикарбоновых кислот, ионов *s*-, *p*- и *d*-элементов. Изменение пространственной координации, природы и степени стерической загруженности центров взаимодействия позволяет управлять селективностью связывания как в пределах группы «гостей», так и между группами, а также варьировать стехиометрию и структуру комплексов. Каликсареновая платформа обеспечивает пространственную предорганизацию центров связывания, реализуя высокую комплементарность и кооперативность взаимодействия при образовании комплексов «гость-хозяин» и при их межфазном переносе.
2. Скорость массопереноса α -гидрокси- и α -аминокислот через пористые тефлоновые мембраны, импрегнированные α -аминофосфонатами, как правило, лимитируется процессом экстракции транспортируемого вещества из водной фазы в мембрану. Стадия рекстракции субстрата в принимающую фазу становится скоростьюопределяющей при увеличении липофильности и концентрации в исчерпываемой фазе транспортируемых соединений. Способность α -аминофосфонатов к массопереносу зависит от их липофильности, числа и размера

заместителей у α -углеродного атома, а также от природы алкоксильных радикалов у атома фосфора. Установление структуры координационного узла в комплексах α -аминофосфонатов с α -гидроксикислотами в твердом состоянии и в растворах позволило объяснить влияние структурных факторов на скорость мембранного транспорта α -гидроксикислот α -аминофосфонатами.

3. Впервые синтезированные каликс[4]арены, содержащие α -аминофосфонатные фрагменты на нижнем и верхнем ободах, являются синтетическими рецепторами на цвиттер-ионную форму ароматических α -аминокислот. Предорганизация ациклических α -аминофосфонатных фрагментов на макроциклической платформе в конформации *конус* приводит к повышению эффективности и селективности переносчиков α -аминокислот: каликс[4]арены с двумя α -аминофосфонатными группами на нижнем ободу селективно переносят гистидин, а на верхнем ободу - β -фенил- α -аланин.

4. Квантово-химическими методами проведено моделирование нового типа рецепторных молекул для дикарбоновых, α -гидрокси- и α -аминокислот на основе 1,3-дизамещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилкаликс[4]аренов и синтезирован двадцать один 1,3-ди- и тетразамещенный по нижнему ободу *n-трет*-бутилкаликс[4]арен в конформации *конус*. Показана способность синтезированных макроциклических рецепторов осуществлять молекулярное распознавание и транспорт гидрофильных α -гидрокси-, α -амино- и дикарбоновых кислот в условиях индуцированного массопереноса через липофильные мембраны. Установлены два типа связывания исследованных кислот 1,3-дизамещенными каликс[4]аренами – “*докинг*” (с участием свободных гидроксильных групп) и “*пинцет*” (только центрами связывания заместителей нижнего обода).

5. Выявлены основные закономерности молекулярного дизайна рецепторов для α -гидрокси-, α -амино- и дикарбоновых кислот на основе замещенных по нижнему ободу каликс[4]аренов:

- взаимодействия субстратов только с гидроксильными группами на нижнем ободу 1,3-дизамещенного каликс[4]арена недостаточно для связывания и экстракции карбоновых кислот в мембранную фазу;
- при связывании карбоксильных, но не карбоксилатных групп свободные гидроксилы каликсарена выступают в качестве не протонодоноров, а протоноакцепторов;
- увеличение кислотности свободных фенольных групп, а также замена амидных фрагментов в заместителях на нижнем ободу макроцикла на сложноэфирные переключают специфичность рецептора с карбоксильной группы на карбоксилатную;

- увеличение размера полости, образованной заместителями, в тетразамещенных по нижнему ободу каликс[4]аренах, повышает эффективность и селективность синтетического рецептора по отношению к щавелевой кислоте.

6. Алкилирование фенольных групп *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в присутствии карбонатов щелочных металлов приводит к образованию трех стереоизомеров - конус, частичный конус и 1,3-альтернат. Метод экстракции ионных пар подтверждает, что стереоселективность реакции достигается за счет темплатного эффекта катиона щелочного металла. Соотношение лиганд:ион для комплексов, образующихся в органической фазе, варьируется от 1:1 до 1:4 и зависит, в первую очередь, от соответствия размеров иона и полости, образованной четырьмя лигандирующими фрагментами на нижнем ободу. Изучение экстракционных свойств полученных тетракетонов на основе тиакаликс[4]арена показало, что стереоизомер конус наиболее эффективно экстрагирует катион натрия, а частичный конус и 1,3-альтернат - катион калия.

7. По результатам систематического исследования экстракционных свойств *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, модифицированных карбамоильными функциями, по отношению к широкому кругу катионов металлов, показано, что эффективность и селективность экстракции зависят от конформации макроциклического кольца и природы заместителей при карбамоильных группах (RR'N-C(O)-). Установлены закономерности молекулярного дизайна рецепторов на катионы металлов на основе тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих карбамоильные группы:

- введение циклического пирролидинового фрагмента в карбамоильную функцию повышает эффективность экстракции катионов *p*- и *d*-металлов и, в то же время, понижает эффективность и изменяет селективность экстракции катионов щелочных металлов по сравнению с ациклическими аналогами;

- введение морфолинового фрагмента снижает во всех изученных случаях эффективность экстракции катионов металлов из-за электроноакцепторных свойств атома кислорода;

- замена третичного амидного фрагмента заместителей на вторичную амидную группу (R-HN-C(O)-) приводит к резкому понижению эффективности экстракции катионов металлов;

- переход от вторичных амидных заместителей к гидразидным (H₂N-NH-C(O)-) приводит к повышению эффективности экстракции катионов *p*- и *d*-металлов, в то время как катионы щелочных металлов не связываются.

8. Флуоресцентные свойства тетразамещенных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов с (1-нафтиламидокарбонил)метоксильной группой на нижнем ободу, в отличие от

аналогичного антраценового производного, зависят от конформации тиакаликс[4]аренового макроцикла, что связано с образованием внутримолекулярного эксимера. Вторичные амиды - стереоизомеры тетразамещенного *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена - являются молекулярными флуоресцентными сенсорами на анионы галогенов, селективность которых определяется конформацией макроциклического кольца тиакаликс[4]арена: *1,3-альтернат* селективен по отношению к фторид-ионам, *конус* обеспечивает распознавание фторид- и хлорид-ионов, а *частичный конус* дает два отдельных сигнала - один на F⁻ и Cl⁻ и второй на Br⁻.

9. Разработаны новые подходы и оптимизированы известные способы синтеза стереоизомеров замещенных *n-трет*-бутилкаликс[4]арена и *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена. Установлена регио- и стереоселективность реакции *O*-алкилирования *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена *N*-(4'-нитрофенил)- α -бромацетамидом в присутствии карбонатов щелочных металлов и оптимизированы условия селективного получения моно-, 1,2-ди-, 1,3-ди- и тризамещенных по нижнему ободу тиакаликс[4]аренов. В частности, впервые синтезирован 1,2-дизамещенный тиакаликсарен в конформации *1,2-альтернат*. Развитие этого подхода применительно к бифункциональным алкилирующим реагентам позволило получить новые бис- и трис-каликс[4]арены.

10. Синтезированы первые представители фосфор- и кремнийорганических производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие мостиковые фрагменты. Установлены закономерности функционализации фенольных гидроксиллов (тиа)каликс[4]аренов элементоорганическими соединениями (дихлорсиланами, этиленхлорфосфитом) и PCl₃. Показано, что химические свойства циклических гидрофосфорильных соединений на основе каликсаренов принципиально отличаются от свойств диалкил(арил)фосфитов и зависят от природы макроциклической платформы.

11. Многие из полученных в рамках выполнения данной работы соединений, в том числе и на каликс[4]ареновой и тиакаликс[4]ареновой основе, являются высокоселективными и эффективными синтетическими рецепторами, мембранными переносчиками и экстрагентами, которые могут найти применение в соответствующих технологиях разделения, очистки и определения соединений биологического значения - органических кислот и ионов металлов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНЫ**В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:**

1. Антипин, И.С. (-)О,О-Диамил-1-метил-1-[N-(1-борнил)-амино]-этилфосфонат - стереоселективный переносчик для мембранного транспорта α -окси- и α -аминокислот [Текст] / И.С. Антипин, И.И. Стойков, А.Р. Гарифзянов, А.И. Коновалов // Доклады Акад. наук. - 1996. - Т.347, N. 5. - С.656-658.
2. Antipin, I.S. Chiral alpha-aminophosphonates: synthesis and transport properties [Text] / I.S. Antipin, I.I. Stoikov, A.R. Garifzyanov, A.I. Konovalov // Phosphorus, Sulfur and Silicon. - 1996. - V.111. - P.117-120.
3. Антипин, И.С. Мембранная экстракция органических соединений. 1. α -Аминофосфонаты как переносчики α -окси- и α -аминокислот [Текст] / И.С. Антипин, И.И. Стойков, А.Р. Гарифзянов, А.И. Коновалов // Ж. общ. химии. - 1996. - Т.66, N. 3. - С.402-406.
4. Антипин, И.С. Кинетика массопереноса ряда органических кислот через тефлоновые мембраны, импрегнированные раствором альфа-аминофосфоната [Текст] / И.С. Антипин, И.И. Стойков, А.Р. Гарифзянов, А.И. Коновалов // Сборник статей «Структура и динамика молекулярных систем», Йошкар-Ола. - 1996. - С.154-157.
5. Antipin, I.S. Calix[4]arene based α -aminophosphonates: novel carriers for zwitterionic amino acids transport [Text] / I.S. Antipin, I.I. Stoikov, E.M. Pinkhassik, N.A. Fitseva, I. Stibor, A.I. Konovalov // Tetrahedron Letters. - 1997. - V.38, N. 33. - P.5865-5868.
6. Ovchinnikov, V.V. Thermochemistry of heteroatomic compounds. X. The thermochemistry of solution and solvation of substituted alkylphosphonic derivatives [Text] / V.V. Ovchinnikov, E.V. Sagadeev, L.I. Lapteva, L.R. Khasieva, M.Z. Alikberov, E.Yu. Sitnicova, I.S. Antipin, I.I. Stoikov, A.I. Konovalov // Journal of Thermal Analysis. - 1998. - V.54. - P.505-509.
7. Фицева, Н.А. Определение некоторых α -аминокислот методами проточно-инжекционного и непрерывного проточного анализа с использованием мембранной экстракции [Текст] / Н.А. Фицева, И.И. Стойков, И.М. Фицев, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Ж. аналит. химии. - 1998. - Т.53, N. 7. - С.729-733.
8. Антипин, И.С. Структура комплексов N-замещенных α -аминофосфонатов с α -оксикислотами в растворе и твердой фазе [Текст] / И.С. Антипин, И.И. Стойков, С.А. Репейков, Э.Г. Яркова, А.Т. Губайдуллин, И.А. Литвинов, А.И. Коновалов // Ж. общ. химии. - 1998. - Т.68, N. 9. - С.1524-1530.
9. Овчинников, В.В. Термохимия производных α -аминофосфоновой кислоты [Текст] / В.В. Овчинников, Е.В. Сагадеев, И.И. Стойков, Ю.Г. Сафина, В.Ф. Сопин // Ж. общ. химии. - 1998. - Т.68, N. 9. - С.1557-1561.

10. Антипин, И.С. Мембранная экстракция органических соединений. Сообщение 2. Индуцированный α -аминофосфонатами транспорт гликолевой кислоты: кинетическое исследование [Текст] / И.С. Антипин, И.И. Стойков, С.А. Репейков, А.И. Коновалов // Изв. Акад. наук. Сер. хим. - 1998. - N. 9. - С.1746-1750.
11. Евтюгин, Г.А. Ферментативное определение α -аминофосфонатов с помощью бутирилхолинэстеразы и карбоксилэстеразы [Текст] / Г.А. Евтюгин, Е.Е. Стойкова, И.И. Стойков, Г.К. Будников, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Ж. аналит. химии. - 1999. - Т.54, N. 3. - С.321-328.
12. Antipin, I.S. α -Aminophosphonates: effective carriers for the membrane transport of biorelevant species [Text] / I.S. Antipin, I.I. Stoikov, A.I. Konovalov // Phosphorus, Sulfur and Silicon. - 1999. - V.144-146. - P.347-350.
13. Antipin, I.S. The novel phosphadiazacalixcrown compounds [Text] / I.S. Antipin, I.I. Stoikov, G.N. Nikonov, A.I. Konovalov // Phosphorus, Sulfur and Silicon. - 1999. - V.144-146. - P.837-838.
14. Stoikov, I.I. Membrane transport of the zwitterionic aromatic α -amino acids by α -aminophosphonates [Text] / I.I. Stoikov, N.A. Fitseva, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // Phosphorus, Sulfur and Silicon. - 1999. - V.144-146. - P.839-840.
15. Antipin, I.S. Phosphorylation of *p*-tert-butylthiacalix[4]arene: reaction with phosphorus trichloride [Text] / I.S. Antipin, I.I. Stoikov, D. Weber, W.D. Habicher, A.I. Konovalov // Tetrahedron Letters. - 1999. - V.40, N. 48. - P.8461-8464.
16. Weber, D. Phosphorylation of *p*-tert-butylthiacalix[4]arene: reaction with phosphorous triamides [Text] / D. Weber, M. Gruner, I. Stoikov, I. Antipin, W. Habicher // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. - 2000. - N. 8. - P.1741-1744.
17. Стойков, И.И. Исследования ряда фосфорорганических производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена [Текст] / И.И. Стойков, М. Грюнер, И.С. Антипин, Д. Вебер, А.О. Омран, В.Д. Хабишер, А.И. Коновалов // Новости ЯМР в письмах. - 2000. - N. 1-2. - С.951-956.
18. Stoikov, I.I. Lipophilic aminophosphonates and their calix[4]arene derivatives: synthesis and membrane transport of biorelevant species [Text] / I.I. Stoikov, S.A. Repeikov, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // Heteroatom Chemistry. - 2000. - V.11, N. 7. - P.518-527.
19. Стойков, И.И. 5,11,17,23-Тетра-трет-бутил-25,27-дигидрокси-26,28-бис-(арилокси)-каликс[4]арены - новые переносчики для мембранного транспорта α -гидрокси- и α -аминокислот [Текст] / И.И. Стойков, А.А. Хрусталёв, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Доклады Акад. наук. - 2000. - Т.374, N. 2. - С.202-205.
20. Stoikova, E.E. 1,3-Disubstituted *p*-tert-butylcalix[4]arenes as cholinesterase inhibitors [Text] / E.E. Stoikova, G.A. Evtugyn, S.V. Beljakova, A.A. Khrustalev, I.I. Stoikov, I.S.

Antipin, H.C. Budnikov, A.I. Konovalov // J. Inclusion Phenomena. - 2001. - V.39, N. 3/4. - P.339-346.

21. Антипин, И.С. Мембранная экстракция органических соединений. Сообщение 3. Новый рецепторный фрагмент для карбоксилатных групп на основе каликс[4]ареновой платформы [Текст] / И.С. Антипин, И.И. Стойков, А.А. Хрусталева, А.И. Коновалов // Изв. Акад. наук. Сер. хим. - 2001. - N. 11. - С.2038-2047.

22. Каратаева, Ф.Х. Структура простых и сложных эфиров *n*-замещенных каликс[4]аренов [Текст] / Ф.Х. Каратаева, А.В. Аганов, И.И. Стойков, И.С. Антипин, В.В. Клочков // Новости ЯМР в письмах. - 2002. - N. 1-2. - С.1317-1322.

23. Гадиев, Т.А. Изучение пространственной структуры замещенных каликс[4]аренов в димерных и мономерных формах в растворах [Текст] / Т.А. Гадиев, Б.И. Хайрутдинов, В.В. Клочков, И.И. Стойков, И.С. Антипин // Сборник статей X Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем», Йошкар-Ола. - 2003. - С.199-202.

24. Гадиев, Т.А. Изучение пространственной структуры замещенных каликс[4]аренов [Текст] / Т.А. Гадиев, Б.И. Хайрутдинов, И.И. Стойков, И.С. Антипин, В.В. Клочков // Новости ЯМР в письмах. - 2003. - N. 1-2. - С.1426-1434.

25. Евтюгин, Г.А. Холинэстеразный сенсор на основе графитового электрода, модифицированного 1,3-дизамещенными каликсаренами [Текст] / Г.А. Евтюгин, И.И. Стойков, Г.К. Будников, Е.Е. Стойкова // Ж. аналит. химии. - 2003. - Т.58, N. 12. - С.1284-1290.

26. Stoikov, I.I. The synthesis of tetracarbonyl derivatives of thiacalix[4]arene in different conformations and their complexation properties towards alkali metal ions [Text] / I.I. Stoikov, O.A. Omran, S.E. Solovieva, Sh.K. Latypov, K.M. Enikeev, A.T. Gubaidullin, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // Tetrahedron. - 2003. - V.59, N. 9. - P.1469-1476.

27. Стойков, И.И. Искусственные ионные каналы [Текст] / И.И. Стойков, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Успехи химии. - 2003. - Т.72, N. 12. - С.1190-1216.

28. Вершинина, И.С. Синтез тетракетонов с псевдополостью для селективного связывания катионов щелочных металлов [Текст] / И.С. Вершинина, Л.И. Гафиуллина, Д.Б. Пуплампу, И.А. Безкишко, Т.А. Финк, И.И. Стойков, В.В. Клочков, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Сборник статей XI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем», Йошкар-Ола. - 2004. - С.143-146.

29. Ибрагимова, Д.Ш. Региоселективный синтез новых ингибиторов холинэстеразы на основе тиакаликс[4]арена, содержащего N-(4-нитрофенил)-ацетамидный фрагмент [Текст] / Д.Ш. Ибрагимова, И.И. Стойков, Е.Е. Стойкова, Г.А. Евтюгин, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Сборник статей XI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем», Йошкар-Ола. - 2004. - С.147-152.

30. Ибрагимова, Д.Ш. Синтез новых криптандов – бис- и трис-каликс[4]аренов [Текст] / Д.Ш. Ибрагимова, И.И. Стойков, Е.Е. Стойкова, Г.А. Евтюгин, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Сборник статей XI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем», Йошкар-Ола. - 2004. - С.153-158.
31. Антипин, И.С. Экстракция технеция (VII) тетракетонами и тетраэфирами каликс[4]аренов из кислых и щелочных сред [Текст] / И.С. Антипин, С.Е. Соловьева, И.И. Стойков, И.С. Вершинина, Г.А. Прибылова, И.Г. Тананаев, Б.Ф. Мясоедов // Изв. Акад. наук. Сер. хим. - 2004. - N. 1. - С.124-129.
32. Стойков, И.И. Синтетические рецепторы на основе функционализированного по нижнему ободу каликс[4]арена в молекулярном распознавании дикарбоновых, α -гидрокси- и α -аминокислот [Текст] / И.И. Стойков, Л.И. Гафиуллина, Д.Ш. Ибрагимова, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Изв. Акад. наук. Сер. хим. - 2004. - N. 6. - С.1125-1133.
33. Клочков, В.В. Использование лиотропной жидкокристаллической среды и констант остаточного диполь-дипольного взаимодействия для определения пространственного строения тиакаликс[4]аренов в растворах [Текст] / В.В. Клочков, Б.И. Хайрутдинов, А.В. Клочков, М.С. Тагиров, К.М. Тейл, С. Бергер, И.С. Вершинина, И.И. Стойков, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Изв. Акад. наук. Сер. хим. - 2004. - N. 7. - С.1370-1377.
34. Стойков, И.И. Индуцированный α -аминофосфонатами мембранный транспорт дикарбоновых и α -гидроксикарбоновых кислот [Текст] / И.И. Стойков, Н.А. Фицева, Л.Р. Ахметзянова, Л.И. Гафиуллина, И.С. Антипин, В.Ф. Желтухин, А.И. Девятерикова, В.А. Альфонсов // Изв. Акад. наук. Сер. хим. - 2004. - N. 7. - С.1362-1369.
35. Стойков, И.И. Новые материалы на основе трубчатых наноразмерных структур. Сообщение 1. Синтез, изучение структуры и определение межпротонных расстояний в растворах функционализированных тиакаликс[4]аренов по данным спектроскопии ЯМР NOESY [Текст] / И.И. Стойков, Д.Ш. Ибрагимова, И.С. Антипин, А.И. Коновалов, Т.А. Гадиев, Б.И. Хайрутдинов, Ф.Х. Каратаева, В.В. Клочков // Изв. Акад. наук. Сер. хим. - 2004. - N. 10. - С.2172-2178.
36. Gafioullina, L.I. New host molecules based on thiacalix[4]arene platform for cation recognition [Text] / L.I. Gafioullina, I.S. Vershinina, I.I. Stoikov, I.S. Antipin, A.I. Kononov // Journal of Structural Chemistry. - 2005. - V.46. - P.25-29.
37. Стойков, И.И. Ингибиторы холинэстеразы и синтетические рецепторы щавелевой кислоты на основе производных каликс[4]арена [Текст] / И.И. Стойков, А.А. Хрусталева, Д.Ш. Ибрагимова, Е.Е. Стойкова, Г.А. Евтюгин, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // Журнал общей химии. - 2005. - Т.75, N. 2. - С.305-312.

38. Stoikov, I.I. Array of fluorescent chemosensors for molecular recognition of halide anions on the basis of the stereoisomers of thiacalix[4]arene tetranaphthylamides [Text] / I.I. Stoikov, V.A. Smolentsev, I.S. Antipin, W.D. Habicher, M. Gruner, A.I. Konovalov // *Mendeleev Communications*. - 2006. - V.16, N. 6. - P.294-297.
39. Stoikov, I.I. Novel synthetic receptors for transition metal cations – tetrahydrazides on the basis of p-tert-butylthiacalix[4]arene [Text] / I.I. Stoikov, R.Z. Nasibullin, V.A. Smolentsev, L.I. Gafiullina, A.Yu. Zhukov, J.B. Pupilampu, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // *Mendeleev Communications*. - 2006. - V.16, N. 5. - P.248-249.
40. Стойков, И.И. Синтез и пространственное строение новых кремнийорганических производных *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена по данным двумерной спектроскопии ЯМР [Текст] / И.И. Стойков, О.А. Мостовая, И.С. Антипин, А.И. Коновалов, М.Х. Грюнер, В.Д. Хабихер // *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* - 2007. - N. 2. - С.297-302.

Тезисы докладов:

41. Omran, A.O. Lower Rim Selective Functionalization of p-Tert-butylthiacalix[4]arene by α -Bromoacetophenone [Text] / A.O. Omran, I.I. Stoikov, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // *Book of abstracts of 6th International conference on Calixarene* - Enschede, Netherlands, 2001. - Enschede, 2001. - P.4.
42. Ибрагимова, Д.Ш. Новые подходы к созданию искусственных ионных каналов: синтез и изучение структуры новых производных каликс[4]арена и тиакаликс[4]арена [Текст] / Д.Ш. Ибрагимова, А.А. Хрусталева, И.И. Стойков, И.С. Антипин, А.И. Коновалов // V Молодежная научная школа-конференция по органической химии. - Екатеринбург, Россия, 22-26 апреля 2004. - Екатеринбург, 2004. - С.2002.
43. Stoikov, I.I. Molecular recognition of some organic acids by calix[4]arene's based receptors [Text] / I.I. Stoikov, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // *Third International Symposium «Molecular Design and Synthesis of Supramolecular Architectures»*. - Kazan, Russia, 20-24 September, 2004. - Kazan, 2004. - P.41.
44. Stoikov, I.I. Novel distal hydrophosphoric compound on the basis of calix[4]arenes [Text] / I.I. Stoikov, I.S. Vershinina, I.S. Antipin, N.A. Fitseva, A.I. Konovalov // *Book of abstracts of International Conference Dedicated to 50th Anniversary of A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds (INEOS), Russian Academy of Sciences, «Modern trends in organoelement and polymer chemistry»*. - Moscow, Russia, 2004. - Moscow, 2004. - P.53.
45. Стойков, И.И. Концепция молекулярного распознавания в супрамолекулярной химии [Текст] / И.И. Стойков // *Тезисы докладов II Международной молодежной конференции-школы «Синтез и строение супрамолекулярных соединений»*. - Туапсе, Россия, 26 сентября – 1 октября, 2004. - Туапсе, 2004. - С.15.

46. Stoikov, I.I. Supramolecular assemblies of some carboxylic acids with substituted aminophosphonates in solution and solid state [Text] / I.I. Stoikov, L.I. Gafioullina, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // Book of abstracts of XIV International conference on chemistry of phosphorus compounds. - Kazan, Russia, June 27 - July 1, 2005. - Kazan, 2005. - P.141.
47. Stoikov, I.I. Membrane transport of dicarboxylic and hydroxycarboxylic acids induced by lower rim substituted calix[4]arenes [Text] / I.I. Stoikov, L.I. Gafioullina, I.S. Antipin // Book of abstracts CALIX 2005 of 8th International Conference on Calixarenes. - Prague, CR, July 25-27, 2005. - Prague, 2005. - P.37.
48. Stoikov, I.I. New macrocyclic receptors for hydroxy-, amino- and dicarboxylic acids: di- and tetrasubstituted on the lower rim calix[4]arenes [Text] / I.I. Stoikov, L.I. Gafioullina, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // Book of abstracts of XXX International symposium on macrocyclic chemistry. - Dresden, Germany, July 17-21, 2005. - Dresden, 2005. - P.187.
49. Stoikov, I.I. Solubilization of the insoluble carboxylic acids in dichloromethane by the disubstituted on the lower rim calix[4]arene [Text] / I.I. Stoikov, L.I. Gafioullina, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // Book of abstracts of XXX International symposium on macrocyclic chemistry. - Dresden, Germany, July 17-21, 2005. - Dresden, 2005. - P.188.
50. Stoikov, I.I. Carboxyl and carboxylate functions recognition in some acids by calixarenes [Text] / I.I. Stoikov, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // Book of abstracts of International Conference «Physical-chemical foundations of high technologies of the XXIst century». - Moscow, Russia, May 30 – June 4, 2005. - Moscow, 2005. - P.39.
51. Stoikov, I.I. Lower rim substituted calix[4]arenes as membrane carriers for dicarboxylic and hydroxycarboxylic acids [Text] / I.I. Stoikov, L.I. Gafioullina, I.S. Antipin, A.I. Konovalov // Book of abstracts of Xth International seminar on inclusion compounds (ISIC-10). - Kazan, Russia, September 18-22, 2005. - Kazan, 2005. - P.40.
52. Ибрагимова, Д.Ш. Синтез и изучение структуры новых бис-каликсаренов [Текст] / Д.Ш. Ибрагимова, Е.Н. Зайков, Э.Р. Булатов, И.И. Стойков // Тезисы докладов V научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века». - Казань, Россия, 26-27 апреля, 2005. - Казань, 2005. - С.48.