

На правах рукописи



**Шibaева Ксения Сергеевна**

**СИНТЕЗ АМИНОФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ  
*П-ТРЕТ*-БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА И ИХ САМОСБОРКА В  
НАНОРАЗМЕРНЫЕ АССОЦИАТЫ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2020

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

**Научный руководитель:**

**Стойков Иван Иванович**

доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Бурилов Александр Романович,**

доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика (ЭОС) ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань

**Арсеньев Максим Вячеславович,**

кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории фотополимеризации и полимерных материалов ФГБУН «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук», г. Нижний Новгород

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г. Казань

Защита диссертации состоится « 8 » октября 2020 года в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета КФУ.02.01 при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

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

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

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 г.

Учёный секретарь

диссертационного совета КФУ.02.01

к.х.н., доцент



Якимова Людмила Сергеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Дизайн и синтез полифункциональных соединений (в том числе дендримеров, гиперразветвленных полимеров) в последнее время привлекают повышенное внимание специалистов в области супрамолекулярной и органической химии. На их основе создаются эффективные и селективные рецепторы и сенсоры на заряженные и нейтральные субстраты, катализаторы, средства для адресной доставки лекарственных препаратов и контрастных веществ и т. д.

Особый интерес представляет получение полифункциональных соединений на основе циклофанов из-за наличия в них трехмерного пространственно организованного макроциклического остова, с введением которого, с одной стороны может быть включена гидрофобная полость синтетической платформы, а с другой - можно расположить множество центров связывания (полифункциональных групп) определенным образом. Среди большого разнообразия циклофанов макроциклические платформы (тиа)каликсаренов привлекают особое внимание благодаря своим уникальным свойствам, таким как: нетоксичность, возможность различной модификации верхнего и нижнего обода, существование нескольких устойчивых конформаций, которые предоставляют широкие возможности для совмещения и пространственной предорганизации нескольких, в том числе различных по своей природе, рецепторных функций.

В свою очередь, такие соединения, как аминокислотные кислоты и их производные, биоизостерны аминокислотам благодаря схожей структуре, имеют в своем составе одновременно фосфорильную и аминогруппы, предоставляя этим соединениям как протонодонорные, так и протоноакцепторные участки связывания и тем самым повышая эффективность комплексообразования с различными биологическими субстратами, и привлекают своим высоким сродством к аминокислотам и белкам. Кроме того, эти соединения находят применение в промышленности, сельском хозяйстве, а также медицинской химии.

Производные (тиа)каликсаренов, содержащие фрагменты (амино)фосфоновых кислот в своей структуре, представляют особый интерес для дизайна потенциальных синтетических рецепторов на биологические субстраты (аминокислоты, белки), для разработки супрамолекулярных систем, эффективных для доставки лекарственных препаратов. Однако в литературе встречается мало примеров таких соединений, особенно среди тиакаликсаренов. В связи с этим актуальным представляется синтез производных тиакаликсаренов, содержащих фрагменты (амино)фосфоновых кислот и их эфиров, а также другие участки связывания (аминные, амидные и т.д.), и изучение их способности к взаимодействию с белками, что в перспективе может привести к получению полифункциональных молекул, способных к модуляции активности белков и ферментов, а также к нековалентной самосборке бионаноматериалов, для создания средств адресной доставки лекарств и систем для диагностики и лечения различных заболеваний.

**Степень разработанности темы исследования.** К настоящему моменту накоплен обширный экспериментальный материал по синтезу производных *n*-трет-бутил(тиа)каликс[4]аренов, содержащих фосфорорганические фрагменты, а также изучены их разнообразные, в том числе комплексообразующие и агрегационные, свойства. Показана их способность взаимодействовать с биологически активными соединениями, такими как аминокислоты, белки (в том числе ферменты), а также проявлять биологическую активность. Представленные в литературе подходы к получению фосфорорганических производных (тиа)каликсаренов свидетельствуют о перспективности и доступности данного класса

соединений. Однако публикации, посвящённые синтезу и изучению свойств производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты 1-аминофосфоновых кислот, имеющих широкое потенциальное применение в различных областях науки, в частности, в медицине, представлены в единичном количестве, а их свойства недостаточно исследованы. В связи с этим можно заключить, что производные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с фрагментами 1-аминофосфоновых кислот на нижнем ободе макроцикла на сегодняшний день практически не исследованы, разработка подходов к их получению и дальнейшее изучение свойств востребованы.

**Цели и задачи работы.** Целью данной работы является разработка и оптимизация подходов к синтезу тетразамещённых производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободе макроцикла 1-аминофосфонатные, 1-аминофосфоновые, аминобис(метиленфосфоновые) фрагменты, фосфонатные и аминогруппы, а также изучение их агрегационных и комплексообразующих свойств по отношению к модельным белкам (лизоцим, бычий сывороточный альбумин, гемоглобин) в водной среде. Для достижения поставленных целей необходимо последовательно решить следующие задачи: 1) изучить подходы к синтезу производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих по нижнему ободу амидную и фосфонатную группы; 2) разработать подходы к получению тетразамещённых производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободе 1-аминофосфонатные фрагменты; 3) разработать и оптимизировать методику получения тетразамещённых по нижнему ободу производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты 1-аминофосфоновой кислоты; 4) разработать методику получения тетразамещённых по нижнему ободу производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты аминобис(метиленфосфоновой кислоты) и ее солей, растворимых в воде; 5) разработать и оптимизировать методики получения тетразамещённых производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, одновременно содержащих на нижнем ободе фосфонатную и аминогруппы; 6) установить пространственную структуру полученных производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена рядом физических методов: одномерной ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  и двумерной ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектроскопией, ИК-спектроскопией и масс-спектрометрией МАЛДИ и ESI; 7) изучить способность синтезированных водорастворимых макроциклов, содержащих фрагменты аминобис(метиленфосфоновой кислоты) и ее аммониевой соли, к самоассоциации, а также к образованию наноразмерных ассоциатов в присутствии катионов серебра или производного *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащего гуанидиниевые фрагменты на нижнем ободе макроцикла, с помощью метода динамического светорассеяния (ДСР); 8) оценить способность полученных водорастворимых производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты аминобис(метиленфосфоновой кислоты) и ее аммониевой соли на нижнем ободе макроцикла, а также интерполиэлектrolитных ассоциатов на их основе связываться с белками с помощью методов ДСР, УФ-спектроскопии, спектроскопии кругового дихроизма (КД), а также сканирующей электронной микроскопии.

**Научная новизна работы** заключается в следующем: 1) показано, что введение в реакцию Арбузова бромпроизводных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободе помимо атомов брома амидные группы, при варьировании различных условий реакции (растворитель, температура, присутствие катализатора) не приводит к образованию соответствующих фосфонатных производных вследствие пространственного влияния макроциклического фрагмента и в связи с доминированием побочных процессов; 2) установлено, что в отличие от производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на

нижнем ободе аминоалкиламидные группы, производные с аминоалкильными группами вступают в реакцию Кабачника-Филдса с образованием соответствующих 1-аминофосфонатов; 3) показано, что получение производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободе аминоалкиламидные фрагменты, невозможно посредством гидразинолиза соответствующих фталимидоалкиламидных производных тиакаликсарена из-за образования трудно разделяемых смесей, однако возможно с помощью восстановления по Штаудингеру соответствующих азидопроизводных тиакаликсарена; 4) установлено, что оптимальным методом получения 1-аминофосфоновых кислот *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена из соответствующих 1-аминофосфонатов является применение методики МакКенны, а возможности синтеза 1-аминофосфоновых кислот введением макроциклических аминов в реакцию Кабачника-Филдса с бис(триметилсилил)фосфитом ограничены в связи с различной реакционной способностью используемых кетонов (циклогексанон, циклопентанон, ацетон), среди которых только циклогексильный фрагмент при  $\alpha$ -углеродном атоме таким образом предорганизует реакционный центр, что он становится пространственно более доступным для нуклеофильной атаки стерически загруженного атома фосфора бис(триметилсилил)фосфита; 5) оптимизирован подход к получению тетразамещенных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободе фрагменты амино(бисметиленфосфоновой кислоты), и их водорастворимых аммониевых солей; 6) установлено, что наличие в аминопроизводных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена фенольных гидроксильных групп на нижнем ободе препятствует протеканию реакции Кабачника-Филдса в модификации Моедритцера-Ирани; 7) впервые предложена и реализована стратегия синтеза дитопных синтетических рецепторов на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена с пространственно разделенными фосфонатной и аминной/фталимидной функциями в конфигурации *1,3-альтернат*; 8) показано, что анионные производные тиакаликс[4]арена, функционализованные по нижнему ободу остатками аминокислот (метиленфосфоновой кислоты) и ее аммониевой солью, в воде в широком диапазоне концентраций ( $10^{-4}$  –  $10^{-6}$  М) представляют собой полидисперсную систему; 9) установлено, что добавление в системы анионных производных тиакаликс[4]арена, функционализованных по нижнему ободу остатками аминокислот (метиленфосфоновой кислоты) или ее аммониевой соли, катионов серебра приводит к образованию наноразмерных частиц в воде, причем размер частиц зависит от типа терминальной функциональной группы (кислотная или солевая): в случае макроцикла с кислотными группами размеры агрегатов и индекс полидисперсности оказываются меньше; 10) показана ключевая роль электростатических взаимодействий для формирования стабильных монодисперсных систем на основе фосфорсодержащих производных тиакаликс[4]арена: введение в систему объемного макроцикла с положительно заряженными группами привело к формированию монодисперсных систем с частицами нанометрового размера с отрицательно заряженной поверхностью; 11) исследовано взаимодействие *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, функционализованных фрагментами аминокислот (метиленфосфоновой кислоты) и ее аммониевой соли, а также интерполиэлектролитных ассоциатов на их основе с модельными белками. Показано, что распознавание селективно и определяется типом биополимера, способностью к формированию макроциклами наноассоциатов и природой (зарядом) функциональных групп на поверхности интерполиэлектролитного ассоциата.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Был разработан синтетический подход к получению тетразамещенных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих на

нижнем ободе 1-аминофосфонатные фрагменты, фрагменты 1-аминофосфоновой или аминокислоты (метиленфосфоновой кислот), а также одновременно фосфонатные и фталимидные/аминогруппы, в конфигурации *1,3-альтернат*. Были оптимизированы методики получения тетразамещённых производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободе гидроксиалкиламидные, бромалкиламидные, азидоалкиламидные и аминокислотные фрагменты, в различных конфигурациях (*конус*, *частичный конус*, *1,3-альтернат*). Установлено, что наличие фенольного гидроксила наряду с аминокислотной группой на нижнем ободе *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурации *1,3-альтернат* препятствует протеканию реакции Кабачника-Филдса в модификации Моедритцера-Ирани и получению соответствующих аминокислот (метиленфосфоновых кислот). Интерполиэлектродитные ассоциаты, полученные из тетразамещённых *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих фрагменты аминокислоты (метиленфосфоновой кислоты) и ее аммониевой соли, и *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с гуанидиниевыми остатками на нижнем ободе макроцикла способны селективно распознавать лизоцим из ряда некоторых модельных белков (лизоцим, бычий сывороточный альбумин, гемоглобин). Полученные результаты могут быть использованы для повышения способности *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, функционализированных фрагментами аминокислот, к комплексообразованию и селективности связывания с целевыми «гостями», в том числе белками. Кроме того, эти результаты открывают перспективы для синтеза новых синтетических рецепторов на биологически значимые субстраты, необходимых в медицинской диагностике и лечении различных заболеваний.

**Методология и методы исследования.** При выполнении диссертационной работы был использован широкий набор методов органического синтеза и методов, позволяющих установить структуру и состав синтезированных соединений (одномерная и двумерная спектроскопия ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY), ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия МАЛДИ и ESI, элементный анализ). Для изучения комплексообразующих и агрегационных свойств синтезированных макроциклов были использованы следующие методы: ДСР, электронная спектроскопия поглощения, спектроскопия КД, а также метод сканирующей электронной микроскопии.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработка подходов к синтезу тетразамещённых производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, функционализированных 1-аминофосфонатными фрагментами и фрагментами 1-аминофосфоновой кислоты.
2. Методики получения тетразамещённых *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих фрагменты аминокислоты (метиленфосфоновой кислоты) и ее аммониевой соли.
3. Синтез *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов с пространственно разделёнными фосфонатной и аминной/фталимидной функциями, основанный на пошаговой хемоселективной функционализации нижнего обода макроцикла.
4. Закономерности, связывающие электронную структуру синтезированных аминокислотных производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена со способностью к получению интерполиэлектродитных ассоциатов на их основе и селективному распознаванию некоторых модельных белков.

**Личный вклад автора.** Автор принимала участие в постановке цели и задач исследования, анализе литературных данных, выполнении экспериментальных исследований, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке публикаций по

теме исследования. Все соединения, представленные в диссертационной работе, синтезированы соискателем лично.

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

**Апробация работы.** Основные результаты исследования докладывались и обсуждались на следующих конференциях: на Всероссийской школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Материалы и технологии XXI века" (Казань, 20-23 сентября, 2014), XXII Международной молодежной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов" (Москва, 13-17 апреля, 2015), I Международной школе-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Биомедицина, материалы и технологии XXI века" (Казань, 25-28 ноября, 2015), 21<sup>st</sup> International Conference on Phosphorus Chemistry (Казань, 5-10 июня, 2016), кластере конференций по органической химии «Оргхим-2016» (Санкт-Петербург, 27 июня - 1 июля, 2016), X Международной конференции молодых учёных по химии «Менделеев-2017» (Санкт-Петербург, 4 - 7 апреля, 2017), II и III Международных школах-конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2016, 2018), конференции «Kazan precision medicine workshop» (Казань, 10-12 сентября, 2018).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых отечественных и международных журналах, 10 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста, включает 67 рисунков, 4 таблицы и 77 схем. Работа состоит из введения, литературного обзора (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка использованных библиографических источников, включающего 182 ссылки.

**Работа выполнена** на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», является частью исследований по основному научному направлению «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений». Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № 0671-2020-0063). Исследования проводились в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-2499.2020.3) и при поддержке грантов РФФИ №18-33-01095 мол\_а «Функционализированные аминофосфонатными фрагментами *para*- и *meta*-циклофаны как основа биосовместимых систем целевой доставки наночастиц гидроксиапатита» (2018-2019), РФФИ №15-03-02877 А «Мультициклофаны на основе тиакаликс[4]аренов и пиллар[5]аренов: дизайн и закономерности самосборки полианилиновых наночастиц» (2015-2017).

Запись ИК-спектров выполнялась на кафедре неорганической химии Химического института им. А.М. Бутлерова к.х.н. А.А. Ханнановым и к.х.н., доцентом М.П. Кутыревой. Запись масс-спектров выполнена в лаборатории физико-химического анализа Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова под руководством к.х.н. И.Х.

Ризванова. Исследования методом сканирующей электронной микроскопии проведены к.б.н. В.Г. Евтюгиным в Междисциплинарном центре Аналитической микроскопии КФУ. Регистрация спектров КД выполнена на кафедре физической химии Химического института им. А.М. Бутлерова к.х.н. Т.А. Мухаметзяновым. В выполнении отдельных разделов работы принимали участие студенты А.А. Назарова, Д.И. Кузнецова и И.Э. Шиабиев, которые под руководством автора выполняли курсовые и дипломные работы. Регистрация спектров ЯМР выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ к.х.н. Д.Н. Шурпиком и к.х.н. А.А. Назаровой.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объединение практически полезных свойств (амино)фосфоновых кислот и макроциклической платформы тиакаликсарена может привести к созданию эффективных синтетических рецепторов, направленных на избирательное связывание и/или распознавание определённых белковых структур, что очень актуально и важно для создания лекарств нового поколения, распознавания различных заболеваний по белковым маркерам. Для получения производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих в своём составе фосфонатные (фосфоновые) и амидные или аминные функции, в настоящей работе представлено несколько подходов, а именно: 1) реакция Арбузова; 2) реакция Кабачника-Филдса; 3) метод Моедритцера-Ирани.

### 1. Синтез производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих амидные и фосфонатные фрагменты

На первом этапе исследования нами была изучена возможность получения амидофосфоновых кислот на платформе *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена. Для осуществления реакции Арбузова первоначально были получены макроциклические прекурсоры - производные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие в своём составе амидные и галогенидные (бромидные) функции.

Для этого кипячением тетраэфиров тиакаликсарена **1а-в** в конфигурациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат* с 3-амино-1-пропанолом в смеси толуол-метанол (1:1) в течение 40 часов (схема 1) были синтезированы производные *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена **2а-в**, содержащие амидные и гидроксильные группы на нижнем ободе макроцикла, с выходами 88-92%. Далее их вводили в реакцию Аппеля с трифенилфосфином и бромом при кипячении реакционных смесей в течение 86 часов в ТГФ для соединений **2а,б**, или 110 часов в ацетонитриле для **2в** (схема 1). Выбор растворителей связан с различной растворимостью в них макроциклов. Выходы продуктов **3а-в** составили 23-80%.

Низкий выход продукта **3в** в конфигурации *1,3-альтернат*, вероятно, связан с низкой растворимостью исходного макроцикла и продукта реакции в ацетонитриле, в результате чего образуется смесь различно замещённых продуктов.

Сравнение спектров ЯМР  $^1\text{H}$  макроциклов **2а-в** и соответствующих бромпроизводных **3а-в** показало, что при замене гидроксильной группы на галоген происходит смещение сигналов метиленовых протонов пропильного фрагмента ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ) в область сильных полей в связи с уменьшением электроотрицательности соседнего атома. Так, в случае стереоизомера *конус* сигнал протонов метиленовой группы  $\text{CH}_2\text{-OH}$ -фрагмента при замене гидроксильной группы на атом брома смещается из области 3.64 м.д. в область 3.40 м.д.

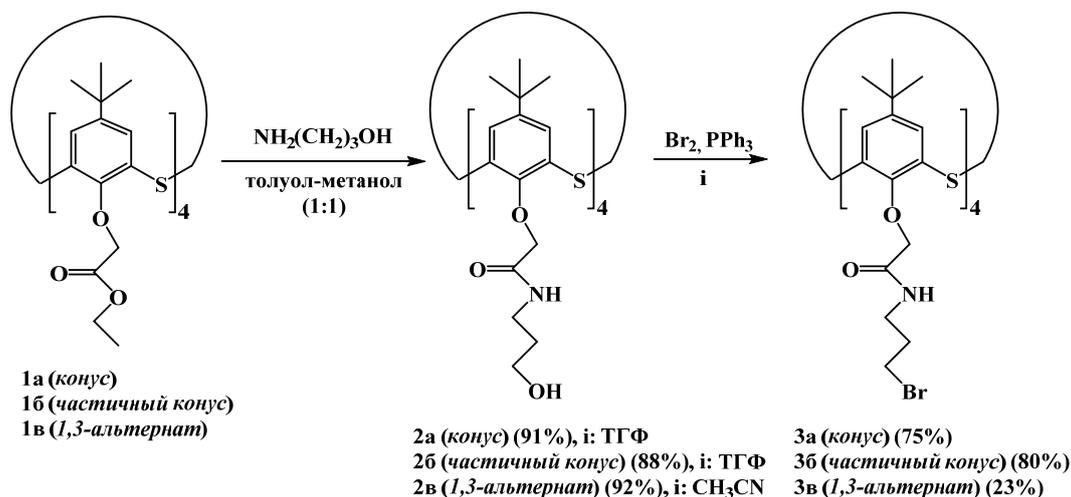


Схема 1.

Далее было изучено взаимодействие бромпроизводных тиакаликс[4]арена **3a** и **3b**, в конфигурациях *конус* и *частичный конус*, с триэтилфосфитом по реакции Арбузова (схема 2). В связи с низким выходом и плохой растворимостью макроцикла **3v** изучение его поведения в реакции Арбузова не проводилось.

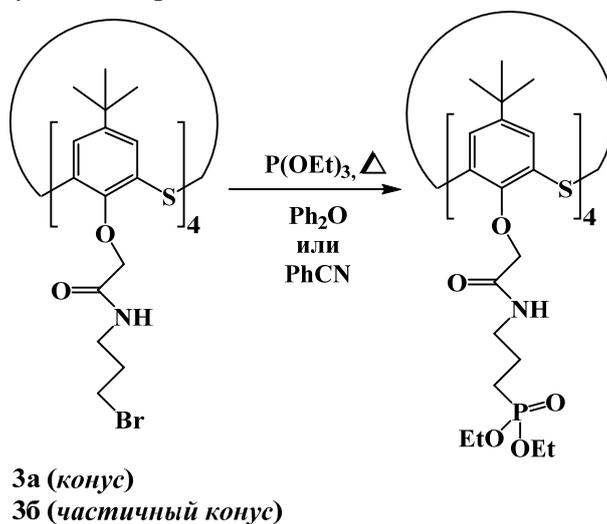


Схема 2.

К сожалению, применение различных условий реакции: использование разных растворителей (дифениловый эфир, бензонитрил, триэтилфосфит), отсутствие/присутствие катализатора ( $\text{NiCl}_2$ ), варьирование температуры и времени реакции, - не привело к получению целевых продуктов. В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  реакционных смесей наблюдались сигналы исходного триэтилфосфита, побочных продуктов (диэтилфосфита, триэтилфосфата, диэтилэтилфосфоната), а также сигналы с очень низкой интенсивностью, соответствующие фосфонатному фрагменту. Дальнейшая их разработка, в том числе колоночная хроматография, не привели к выделению целевых продуктов.

Полученные результаты свидетельствуют, что в изученных условиях протекают гидролиз и окисление исходного триэтилфосфита, а также побочная реакция  $\beta$ -элиминирования с образованием алкена и диэтилэтилфосфоната. При этом скорость реакции Арбузова с макроциклическими бромидами **3a** и **3b** низка вследствие, вероятно, стерического влияния тиакаликсаренового фрагмента, что приводит к очень низким выходам целевых продуктов и невозможности выделить их из реакционных смесей.

## 2. Синтез производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих амидные и 1-аминофосфонатные фрагменты

В связи с безуспешностью введения в тиакаликсарены амидофосфонатного фрагмента, было предложено модифицировать нижний обод амидоалкил-1-аминофосфонатным фрагментом. Для его введения был выбран один из наиболее удобных методов получения 1-аминофосфонатов – реакция Кабачника-Филдса. С целью синтеза симметричных продуктов в качестве гидрофосфорильной компоненты был выбран диэтилфосфит, карбонильной – различные кетоны, а аминной – производные *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие на нижнем ободе амидные и первичные аминогруппы. Для получения последних было исследовано 2 пути. Первый представлял собой синтез производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фталимидные фрагменты, с последующим их гидразинолизом (схема 3).

Для этого соединения **2а-в** вводили в реакцию Мицунобу с трифенилфосфином и фталимидом в присутствии диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты (схема 3). Тиакаликсарены **4а** и **4б** были получены с выходами 55 и 51% соответственно. В случае стереоизомера *1,3-альтернат* выделить целевой фталимид в индивидуальном виде не удалось.

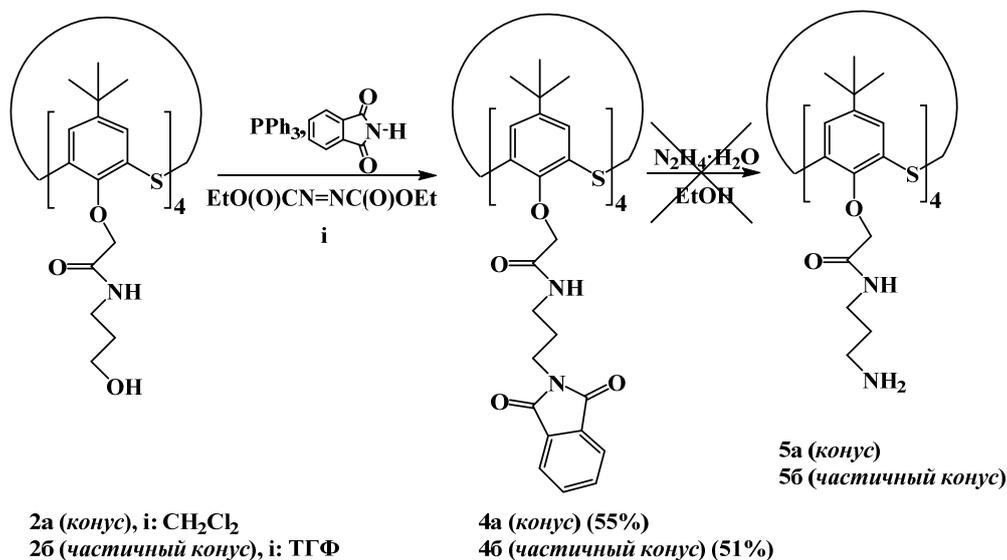


Схема 3.

Последующая реакция соединений **4а,б** с гидразин-гидратом привела к образованию трудноразделимой смеси различно замещённых производных тиакаликс[4]арена. Вероятно, это связано с тем, что в ходе реакции наряду с фталимидными фрагментами расщеплению подвергались и N-C-связи амидных групп.

В основу второго пути легли получение азидопроизводных и последующая реакция восстановления по Штаудингеру (схема 4). Синтез азидопроизводных **6а** и **6б** осуществляли при нагревании бромпроизводных тиакаликсарена **3а,б** с азидом натрия в течение 20 часов при температуре 110 °С в ДМФА. Для восстановления азидных групп **6а,б** кипятили с трифенилфосфином в течение пяти часов, после чего добавляли воду. Выход целевых соединений **5а** и **5б** составил 71 и 73% соответственно.

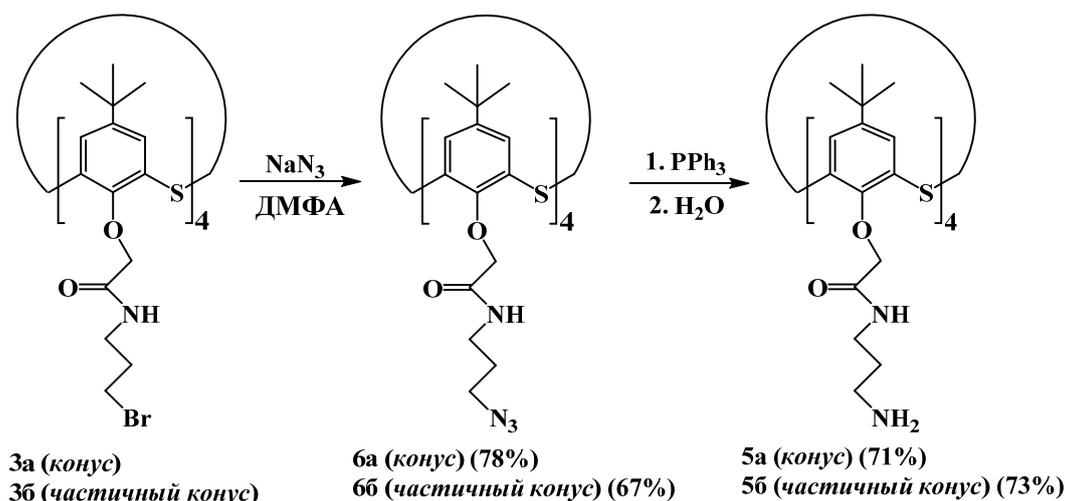


Схема 4.

Дальнейшее введение полученных аминопроизводных **5a,б** в реакцию Кабачника-Филдса с выбранными кетонами (ацетон, циклопентанон, циклогексанон) и диэтилфосфитом, к сожалению, не привело к получению целевых 1-аминофосфонатов тиакаликсарена. В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  реакционных смесей через 40 часов наблюдались сигналы исходного диэтилфосфита (7.0 м.д.) и сигналы низкой интенсивности в области, соответствующей целевым продуктам. Увеличение времени протекания реакции не привело к изменению отношения интенсивностей, а при разработке реакционной смеси не удалось выделить целевые соединения.

### 3. Синтез производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих 1-аминофосфонатные фрагменты

В связи с полученными результатами, для получения 1-аминофосфонатных производных тиакаликсарена по реакции Кабачника-Филдса было решено заменить макроциклы, содержащие амидоалкиламинные заместители, на *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены, содержащие на нижнем ободе алкиламинные заместители. Реакции с тетраамином **7** проводили при нагревании в бензоле при 60 °С в течение 23 часов. В результате с выходами 69 и 72% были выделены 1-аминофосфонаты **8a** и **8б** соответственно (схема 5).

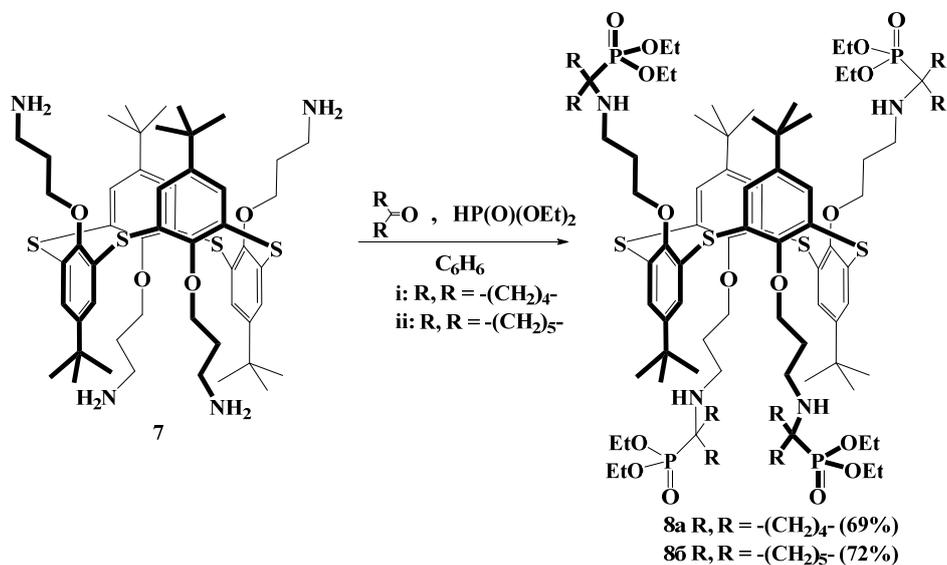


Схема 5.

При проведении аналогичной реакции с октаамином **9** целевой 1-аминофосфонат **10** был выделен только в случае использования циклогексанона в качестве карбонильной компоненты (схема 6).

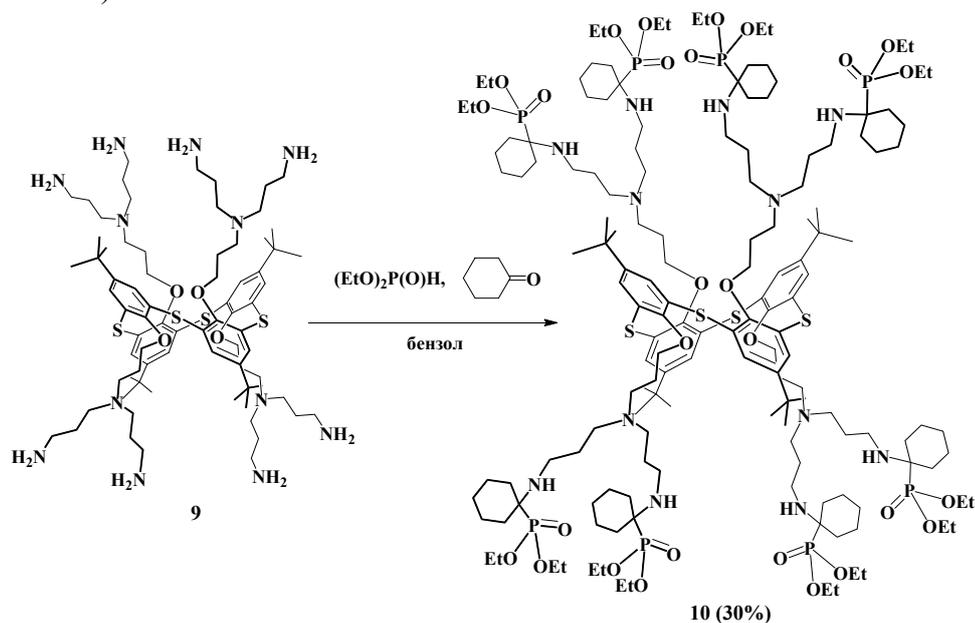


Схема 6.

Нужно отметить, что выход макроцикла **10** оказался существенно ниже, чем для тетрааминофосфонатов **8a** и **8b**. Вероятно, это связано с увеличением числа реакционных центров и со стерическими факторами, затрудняющими подход к ним реагентов. Это предположение подтверждает изучение взаимодействия октамина **9** с диэтилфосфитом и циклопентанонам. После разработки из реакционной смеси был выделен исходный амин. Полученные результаты свидетельствуют о том, что образование октакис(1-аминофосфонатов) затруднено в случае циклических кетонов вследствие пространственной загруженности их карбонильных групп.

#### 4. Синтез производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты 1-аминофосфоновой кислоты

С целью получения 1-аминофосфоновых кислот на платформе тиакаликс[4]арена был проведен гидролиз 1-аминофосфонатных производных **8a,b** и **11**, для чего их нагревали в метаноле с соляной кислотой. Однако, в спектрах ЯМР <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} реакционных смесей, зарегистрированных после 8 часов кипячения, помимо сигналов с химическим сдвигом 23.0 м.д. – в области, характерной для ожидаемого продукта, наблюдаются сигналы побочных продуктов, близких по структуре. Вероятно, их появление связано с расщеплением Р-С связи в кислой среде. К сожалению, выделить целевые продукты в чистом виде из реакционной смеси не удалось.

В связи с этим решено было перейти к другому методу получения кислот из имеющихся α-аминофосфонатов. Соединения **8a,b** и **11** перемешивали с триметилсилилбромидом в безводном дихлорметане в течение 20 часов, затем к реакционным смесям добавляли этанол. Целевые аминофосфоновые кислоты **12a-в** были получены с выходами 53-65%.

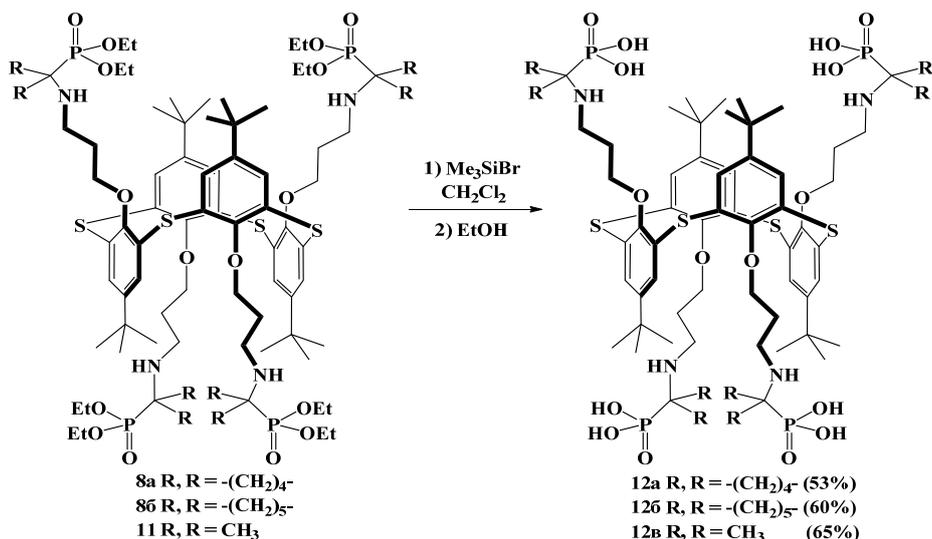


Схема 7.

Кроме того, было показано, что 1-аминофосфоновые кислоты на платформе тиакаликсарена могут быть получены по реакции Кабачника-Филдса при использовании бис(триметилсилил)фосфита в качестве фосфорильной компоненты. При проведении данной реакции с тетраамином **7** целевая аминофосфоновая кислота была получена только в реакции с циклогексаноном (схема 8).

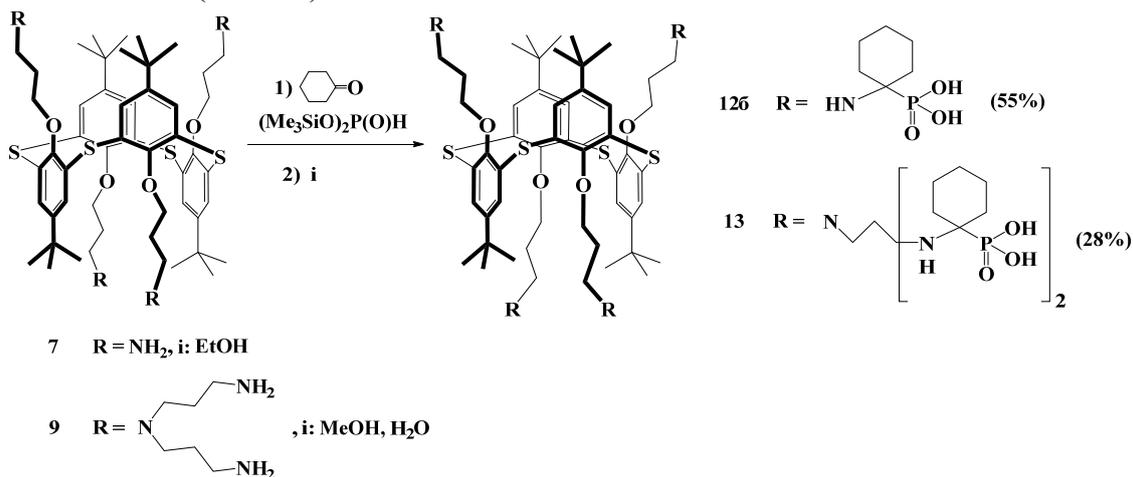


Схема 8.

При проведении аналогичных реакций с ацетоном и циклопентаноном в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  реакционных смесей после 10 часов проведения реакции сигналы ожидаемых продуктов наблюдались с очень низкой интенсивностью. Увеличение времени проведения реакции не привело к увеличению интенсивности сигнала и из реакционных смесей не удалось выделить целевые продукты даже с использованием колоночной хроматографии.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о различной реакционной способности рассмотренных кетонов (циклогексанон, циклопентанон, ацетон) в реакции Кабачника-Филдса с бис(триметилсилил)фосфитом. В случае протекания реакции через «иминный» механизм (реакция Пудовика), по-видимому, определяющим фактором является стерическая доступность  $\text{sp}^2$ -гибридного атома углерода. Скорее всего, конформация циклогексильного фрагмента при  $\alpha$ -углеродном атоме таким образом предорганизует реакционный центр, что он становится пространственно более доступным для нуклеофильной атаки стерически загруженного атома фосфора бис(триметилсилил)фосфита.

В связи с полученными результатами было решено провести аналогичную реакцию с октаамином **9** в качестве аминной компоненты, бис(триметилсилил)фосфитом и циклогексаноном, и с выходом 28% была выделена октакислота **13** (схема 8).

### 5. Синтез производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты аминобис(метиленфосфоновой кислоты)

Существует еще один удобный метод, предложенный Моедритцером и Ирани, позволяющий получать в одну стадию аминобис(метиленфосфоновые кислоты). Этот метод представляет собой взаимодействие между фосфористой кислотой, амином и формальдегидом, протекающее в трёхкомпонентной системе в кислой среде. В качестве исходных соединений были выбраны аминированные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены **7**, **9**, **14** и **15** (схема 9), содержащие различное количество аминогрупп на нижнем ободе, синтезированные по известным методикам.

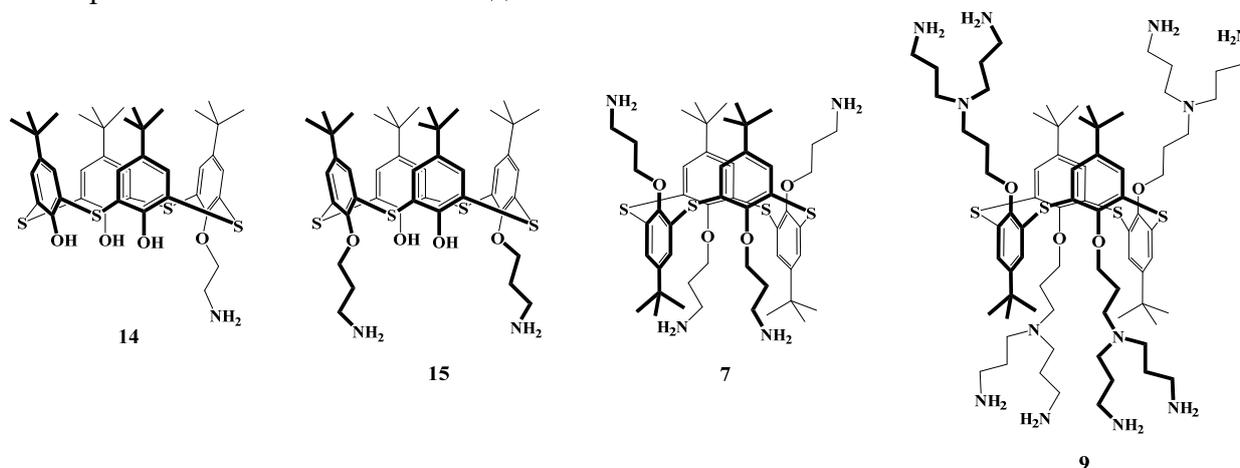


Схема 9.

Оптимизацию методики синтеза аминобис(метиленфосфоновых кислот) проводили на примере бензиламина, в результате была получена соответствующая аминобис(метиленфосфоновая кислота). При проведении реакции с тетраамином **7** в условиях, оптимальных для бензиламина, с использованием 37%-ого раствора формалина из реакционной смеси был выделен исходный амин.

Однако при использовании параформа вместо формалина в качестве исходного реагента после 6 часов проведения реакции была получена целевая аминобис(метиленфосфоновая кислота) на платформе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена **16** (схема 10). Последующее взаимодействие с водным раствором аммиака позволило получить соответствующую аммониевую соль **17**, растворимую в воде. С помощью ионно-обменной хроматографии было определено, что соединение **17** содержит 16 катионов аммония на одну молекулу. Далее по аналогичной методике нами была проведена реакция фосфористой кислоты и параформа с октаамином **9**. В качестве растворителя в этом случае применялся этанол (схема 10).

При варьировании различных условий проведения аналогичной реакции с макроциклами **14** и **15** были выделены исходные амины (схема 11). Вероятно, это связано с наличием гидроксильных групп на нижнем ободе данных макроциклов. Фенольные гидроксилы могут связывать близко расположенные аминогруппы и, таким образом, препятствовать протеканию реакции. Кроме того, в случае с моноамином **14** также возможны стерические затруднения для сближения активных центров реагентов.

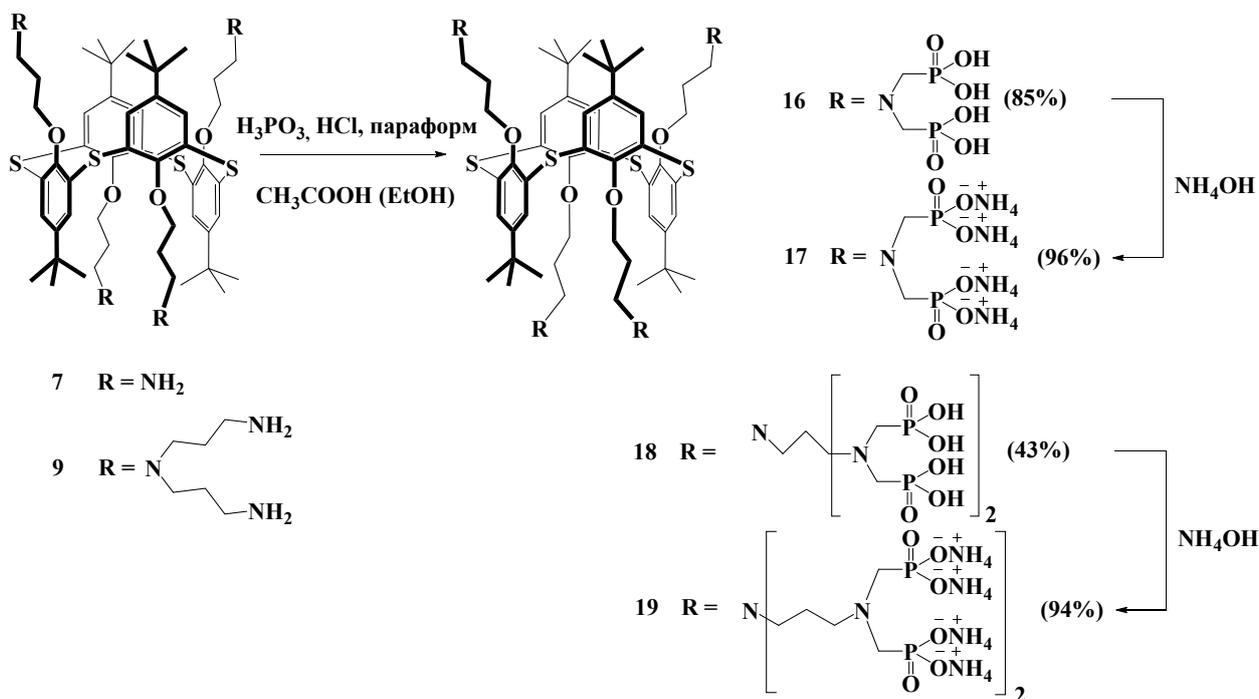


Схема 10.

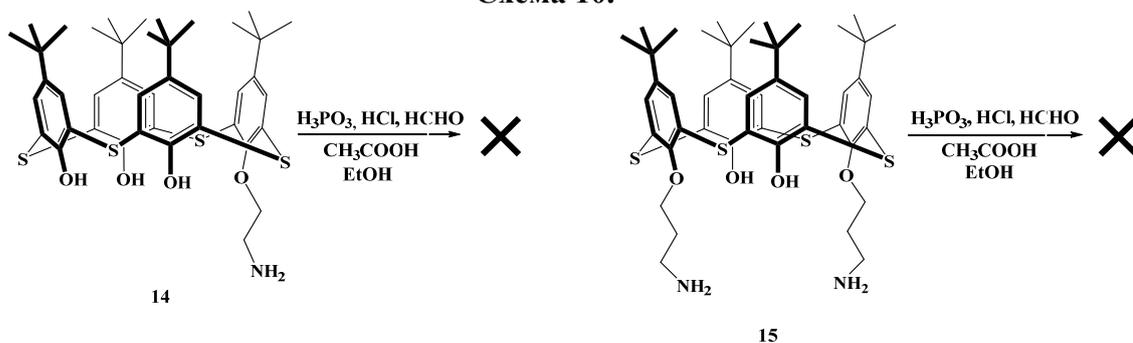


Схема 11.

## 6. Синтез производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фосфонатные фрагменты и аминогруппы

Фосфорильная и аминная функции аминофосфоновых кислот определяют их рецепторные способности по отношению к субстратам определённого вида. Платформа тиакаликсарена позволяет разделить эти две функциональные группы, что может привести к интересным свойствам полученных новых структур. Таким образом, заключительным этапом нашего исследования стало получение тиакаликс[4]аренов с разделёнными фосфорильной и аминной группами.

Для этого на первой стадии было решено получить алкилированием исходных моно- и дифталимидных производных тиакаликс[4]арена **20** и **21** фосфонатом **22**, полученным по литературной методике, соответствующие фосфорилированные аддукты (схема 12).

Взаимодействие между алкилирующим агентом **22** и дифталимидом **20** с использованием в качестве основания карбоната калия (схема 12), судя по данным, полученным методом спектроскопии ЯМР <sup>31</sup>P, завершается за 48 часов и приводит к образованию нескольких продуктов. Вероятно, это обусловлено изменением конфигурации исходного соединения при проворачивании бензольного кольца в ходе реакции, что закономерно для химии тиакаликсаренов. Замена основания на более сильное (карбонат

цезия) приводит к уменьшению времени реакции до 30 часов и образованию только целевого продукта **23**, который был выделен с выходом 72%.

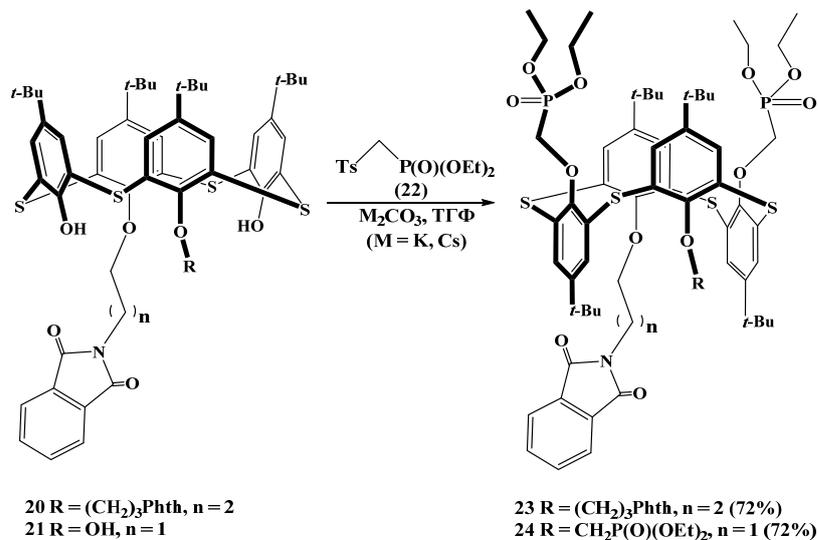


Схема 12.

При проведении реакции с монофталимидным производным **21** в условиях, оптимизированных для тиакаликсарена **20**, было получено соединение **24**. Конфигурация соединений **23** и **24** – *1,3-альтернат*, была установлена с помощью двумерной спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY.

Следующим этапом нашей работы стало превращение фталимидных фрагментов ди- и трифосфонатов **23** и **24** в аминогруппы. Первоначально было изучено взаимодействие между фосфонатами **23** и **24** и гидроксидом лития в смеси растворителей ТГФ-вода (схема 13). Однако спектры ЯМР <sup>1</sup>H однозначно свидетельствуют об образовании в качестве продуктов соединений **25** и **26**, то есть частичном гидролизе фталимидных групп. При замене основания на более сильное (NaOH) также происходит неполное раскрытие фталимидных фрагментов.

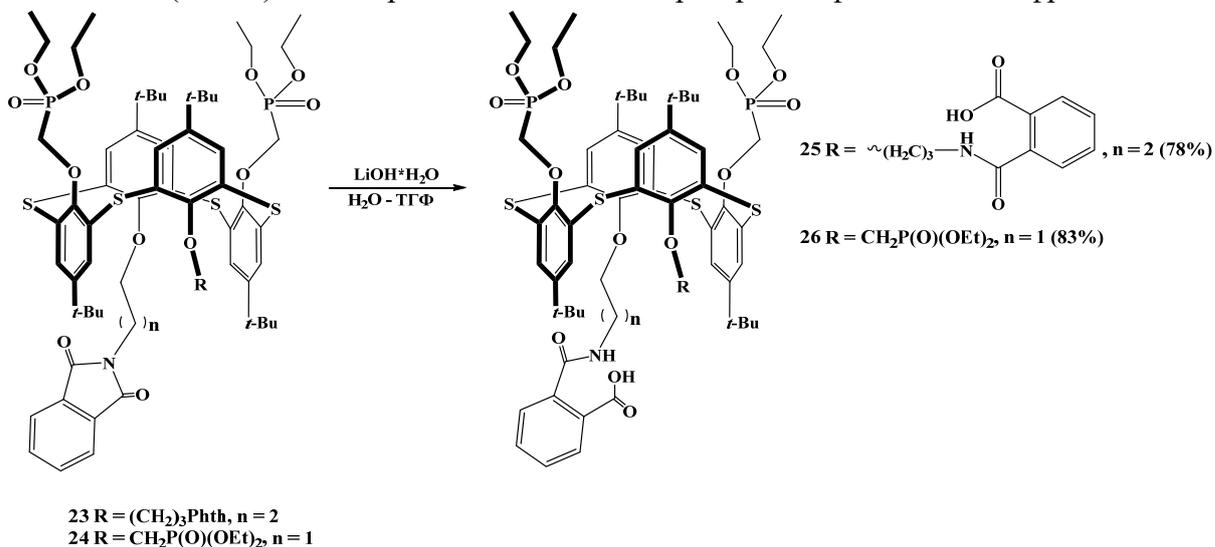


Схема 13.

В связи с этим было решено изменить подход и провести гидразинолиз соединений **23** и **24** (Схема 14). В результате, с выходами 56 и 47% были выделены соединения **27** и **28** соответственно.

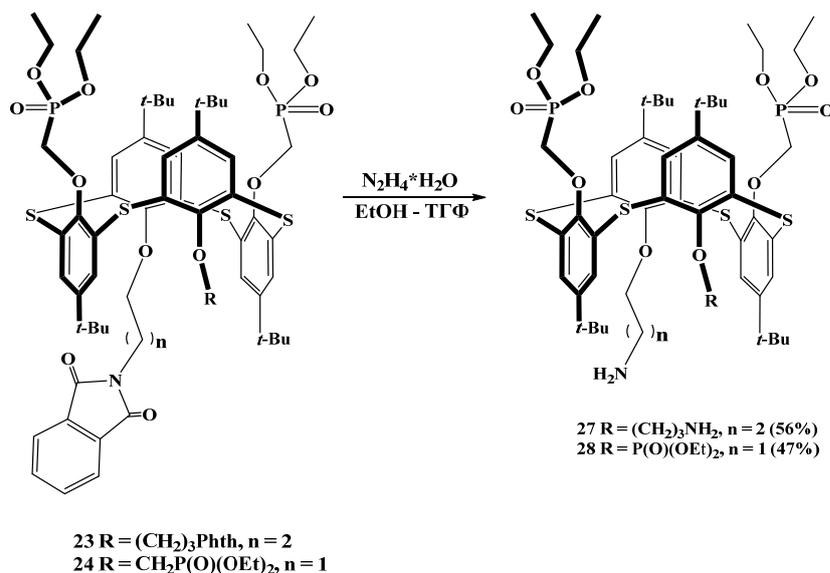


Схема 14.

Таким образом, впервые предложен и разработан подход к синтезу тетразамещенных по нижнему ободу производных *p*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фосфонатные и аминогруппы, 1-аминофосфонатные, 1-аминофосфоновые и фрагменты аминокислот (метиленфосфонової кислоти) и ее аммониевой соли. Структура всех полученных соединений охарактеризована рядом физических методов: ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  и  $^{13}\text{C}$ , двумерной ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY спектроскопией, ИК спектроскопией и масс-спектрометрией МАЛДИ и ESI, а состав подтвержден данными элементного анализа.

#### 7. Самосборка производных тиакаликс[4]арена, функционализированных по нижнему ободу остатками аминокислот (метиленфосфонової кислоти) и фрагментами ее аммониевой соли

Водорастворимые тиакаликсарены **16** и **17** (схема 10), содержащие фрагменты аминокислот (метиленфосфонової кислоти) и ее аммониевой соли, были изучены на способность формировать нано- и супрамолекулярные структуры посредством нековалентной самосборки. Самосборка макроциклов **16** и **17** в воде была исследована методом динамического светорассеяния (ДСР). Было показано, что соединения **16** и **17** в диапазоне концентраций  $1 \times 10^{-4}$ - $1 \times 10^{-6}$  М не образуют устойчивых самоассоциатов.

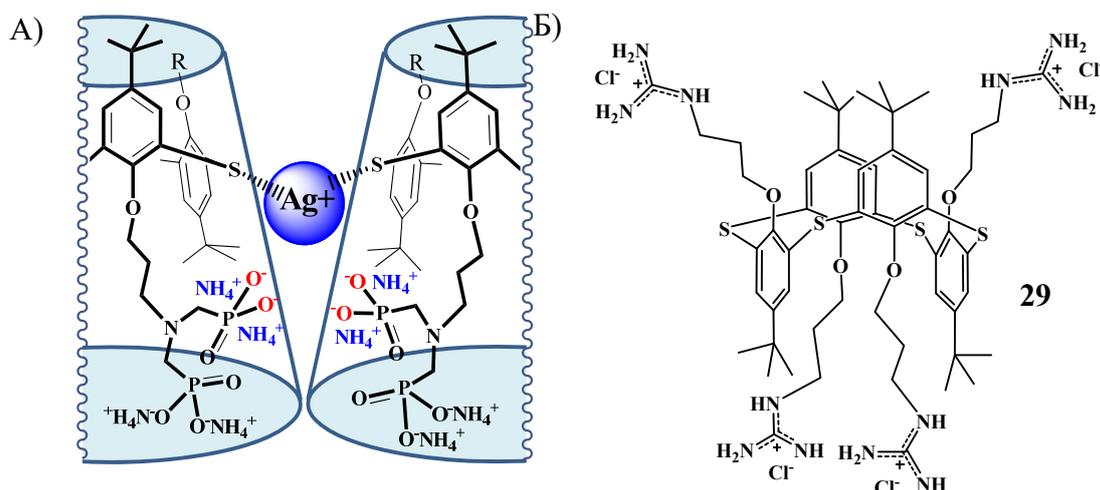
Однако при добавлении к водному раствору **16** нитрата серебра образуются стабильные монодисперсные системы уже при соотношении 1:1 (моль/моль). При различных мольных соотношениях образовывались ассоциаты с размером от 65 (1:1 моль/моль) до 55 нм (1:10 моль/моль) (табл.1). При этом оба макроцикла при соотношении 1:1 образуют с нитратом серебра (I) наноразмерные структуры по типу металл-органических координационных полимеров с одинаковым способом координации катионов (координационное число=2) по мостиковым атомам серы в соответствии с принципом ЖМКО. Повышение полидисперсности в случае макроцикла **17** при увеличении содержания катиона серебра свидетельствует о формировании ассоциатов, где реализуется два типа межмолекулярных взаимодействий, как показано на рисунке 1А.

Гуанидиниевые фрагменты комплементарны фосфатным группам, поэтому было решено заменить катион серебра, координирующийся по мостиковым атомам серы, на тиакаликс[4]арен, содержащий гуанидиниевые фрагменты **29** (рис. 1Б), с целью реализации другого подхода для формирования новых наноматериалов. При смешении водных

растворов двух соединений (**16+29**, **17+29**) в соотношении 1:1 при концентрации **16+29**  $5 \times 10^{-7}$ , а **17+29** –  $5 \times 10^{-5}$  М были получены интерполиэлектролитные ассоциаты с размерами 74 и 62 нм соответственно (табл. 2). Как и в случае системы **16+29** ( $5 \times 10^{-7}$  М), так и в случае системы **17+29** ( $5 \times 10^{-5}$  М), поверхность частиц заряжена отрицательно, и их  $\zeta$ -потенциал равен -18 мВ и -19 мВ соответственно.

**Таблица 1.** Размеры агрегатов (гидродинамические диаметры частиц  $d$ , нм), распределение по интенсивности частиц, образованных в результате ассоциации соединений **16** и **17** в воде, индекс полидисперсности (PDI) при различных соотношениях макроцикл: $\text{Ag}^+$ .

Макроцикл : $\text{Ag}^+$	<b>16</b>		<b>17</b>	
	PDI	$d$ , нм	PDI	$d$ , нм
1:1	$0.13 \pm 0.02$	$65 \pm 1$	$0.30 \pm 0.04$	$50 \pm 1$ (89%)
1:2	$0.11 \pm 0.01$	$67 \pm 1$	$0.16 \pm 0.01$	$60 \pm 1$ (98%)
1:4	$0.13 \pm 0.02$	$57 \pm 1$	$0.28 \pm 0.01$	$52 \pm 1$ (87%)
1:10	$0.14 \pm 0.03$	$55 \pm 1$	$0.51 \pm 0.17$	$27 \pm 1$ (63%) $591 \pm 166$ (36%)



**Рис. 1.** Схематичное представление координации катиона серебра (I) в структуре металл-органического полимера с макроциклом **17** в составе (А). Соединение **29** (Б).

**Таблица 2.** Размеры агрегатов (гидродинамические диаметры частиц  $d$ , нм), распределение по интенсивности частиц, образованных в результате интерполиэлектролитной ассоциации соединений **16**, **17** и **29** в воде, индекс полидисперсности (PDI).

$c^*$ , моль/л	<b>16+29</b>		<b>17+29</b>	
	PDI	$d$ , nm	PDI	$d$ , nm
$5 \times 10^{-5}$	$0.50 \pm 0.30$	$2266 \pm 685$	<b><math>0.20 \pm 0.01</math></b>	<b><math>62 \pm 1</math></b>
$5 \times 10^{-6}$	$0.27 \pm 0.01$	$440 \pm 49$	$0.48 \pm 0.02$	$427 \pm 213$
$5 \times 10^{-7}$	<b><math>0.11 \pm 0.01</math></b>	<b><math>74 \pm 2</math></b>	$0.56 \pm 0.14$	$642 \pm 186$

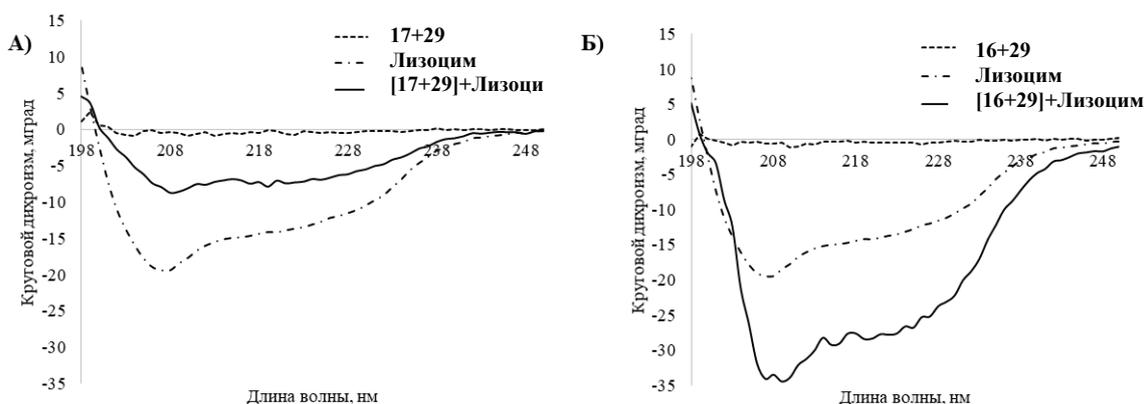
\* - концентрация макроцикла в интерполиэлектролитном комплексе.

## 8. Взаимодействие тиакаликс[4]аренов, функционализированных по нижнему ободу фрагментами аминокислоты (метиленфосфоновой кислоты) или ее аммониевой соли, а также интерполиэлектролитных ассоциатов на их основе с белками

Заключительным этапом работы стало изучение взаимодействия макроциклов **16** и **17** и интерполиэлектролитных ассоциатов на их основе (**16+29**, **17+29**) с модельными белками: бычьим сывороточным альбумином, гемоглобином и лизоцимом.

Методом ДСР было установлено взаимодействие только между агрегатами (**16+29** и **17+29**) и лизоцимом. При этом образуются частицы с диаметром 214 и 99 нм соответственно, и происходит смена заряда на положительный ( $\zeta=+18$  мВ). Каких-либо значительных изменений в УФ спектрах поглощения зафиксировано не было, что свидетельствует об исключительной роли электростатических взаимодействий при формировании ассоциатов с лизоцимом и сохранении структуры/конформации белка в процессе взаимодействия.

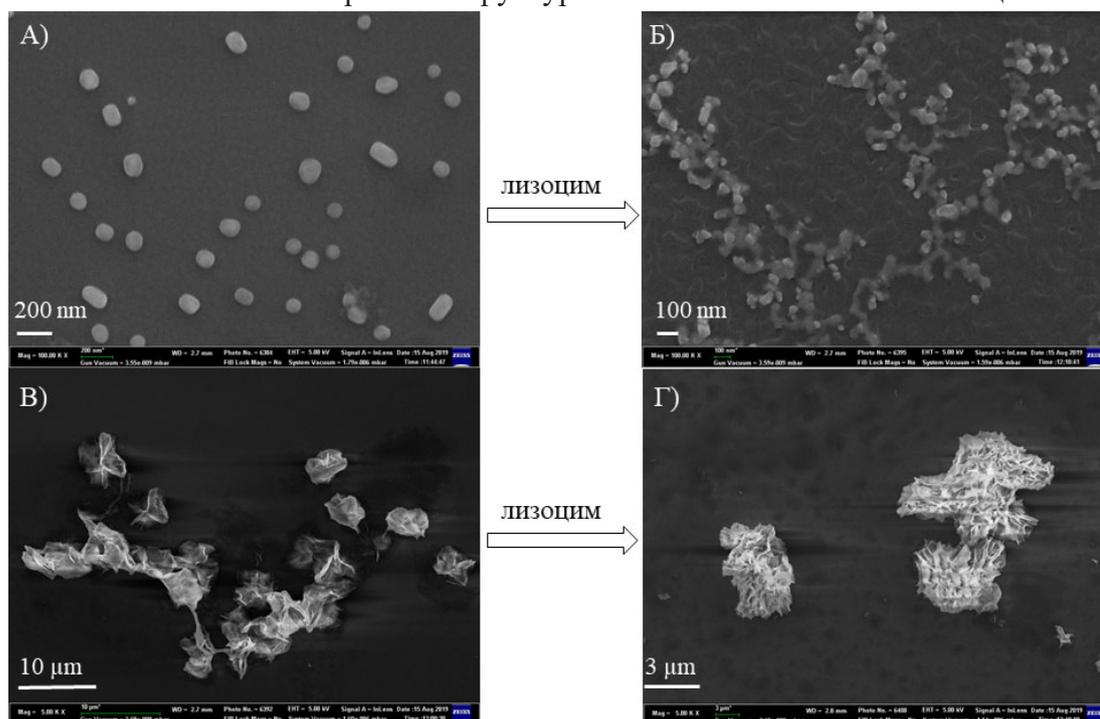
Чтобы исследовать взаимодействие и возможное влияние этого процесса на вторичную структуру лизоцима при его связывании с макроциклами **16** и **17** и полиэлектролитными ассоциатами на их основе были зарегистрированы спектры кругового дихроизма. Видимые изменения в спектрах КД наблюдались только в случае лизоцима. При добавлении к раствору лизоцима интерполиэлектролитных частиц **16+29** в мольном соотношении (1:1) наблюдалось значительное увеличение отрицательной эллиптичности, что вызвано уменьшением расстояния между витками  $\alpha$ -спирали белка (рис. 2Б). В случае [**17+29**]+лизоцим – наоборот, уменьшение отрицательной эллиптичности указывает на то, что формируется более рыхлая структура  $\alpha$ -спирали (рис. 2А).



**Рис. 2.** Спектры КД смесей интерполиэлектролитных ассоциатов: А) [**17+29**]+лизоцим и Б) [**16+29**]+лизоцим в фосфатном буфере при рН=7.4 (концентрация макроциклов –  $8.3 \times 10^{-6}$  М, концентрация лизоцима –  $8.3 \times 10^{-7}$  М).

Морфология интерполиэлектролитных ассоциатов (**16+29** и **17+29**) до и после взаимодействия с лизоцимом была исследована методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) (рис. 3). Ассоциаты **17+29**, как правило, имеют близкую к сферической форму с гладкой поверхностью, с небольшой шероховатостью (рис. 3А) и средний диаметр  $113 \pm 17$  нм. После ассоциации с лизоцимом частицы **17+29** электростатически склеились и образовали рыхлые протяженные супрамолекулярные ассоциаты с областями повышенной сольватации (рис. 3Б). В случае **16+29** образуются неупорядоченные ассоциаты, которые, после нанесения на подложку и полного испарения растворителя, формируют плёнку. В областях повышенной концентрации частиц эта пленка лопается, образуя объёмные слоистые структуры (рис. 3В). Из рисунка 3Г видно, что добавление лизоцима к раствору

ассоциатов **16+29** привело к формированию более плотных объёмных структур, подобных «гипсовой розе». Это хорошо согласуется с результатами метода кругового дихроизма о формировании более плотной вторичной структуры за счет понижения сольватации белка.



**Рис. 3.** Микрофотографии СЭМ ассоциатов **17+29** (А) и **16+29** (В) до и после взаимодействия с лизоцимом (Б и Г, соответственно).

Таким образом, методом динамического светорассеяния была изучена возможность тиакаликс[4]аренов, функционализированных по нижнему ободу остатками аминокислот (метиленфосфоновой кислоты) и ее аммониевой соли, образовывать в воде наноразмерные частицы с нитратом серебра и интерполиэлектролитные агрегаты с противоположно заряженным гуанидиниевым производным *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена. Исследована способность распознавания модельных биополимеров (лизоцима, гемоглобина и бычьего сывороточного альбумина) синтезированными макроциклами **16** и **17** и интерполиэлектролитными частицами на их основе **16+29** и **17+29**. Показано, что распознавание этих биополимеров селективно и определяется типом биополимера, способностью к формированию наноассоциатов и природой (зарядом) функциональных групп на поверхности интерполиэлектролитного ассоциата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённых исследований сделаны следующие выводы:

1. Синтезированы новые тетразамещенные производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие *N*-(гидроксикал)амидные, *N*-(бромалкил)амидные, *N*-(фталимидалкил)амидные, *N*-(азидоалкил)амидные, *N*-(аминоалкил)амидные, 1-аминофосфонатные фрагменты, фрагменты 1-аминофосфоновой и аминокислот (метиленфосфоновой кислот), а также фосфонатные и аминогруппы, в различных конфигурациях. Структура полученных макроциклов подтверждена комплексом физических методов (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  и ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией), индивидуальность - измерением температуры плавления, а состав - элементным анализом.

2. Разработан подход к получению тетразамещённых производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих *N*-(аминоалкил)амидные фрагменты, основанный на получении соответствующих азидопроизводных и дальнейшем применении реакции восстановления по Штаудингеру.
3. Выявлено, что введение в реакцию Арбузова *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих на нижнем ободе *N*-(бромалкил)амидные фрагменты, при варьировании различных условий реакции (растворитель, температура, катализатор) не приводит к образованию соответствующих амидофосфонатных производных вследствие пространственного влияния макроциклического фрагмента и доминирования побочных процессов. Установлено, что в отличие от производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих на нижнем ободе *N*-(аминоалкил)амидные фрагменты, производные с аминоалкильными фрагментами вступают в реакцию Кабачника-Филдса с образованием соответствующих 1-аминофосфосфонатов. При этом на ход реакции влияют число реакционных центров макроциклического амина и стерические факторы (природа кетона): увеличение количества первичных аминогрупп с четырех до восьми на нижнем ободе *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, а также замена ацетона на циклические кетоны (циклопентанон, циклогексанон) приводят к существенному увеличению времени протекания реакции.
4. Предложены и реализованы подходы к синтезу тетразамещённых производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты 1-аминофосфоновой кислоты, основанные на предварительном получении макроциклов с 1-аминофосфонатными фрагментами и проведении с ними реакции МакКенны.
5. Разработан подход к получению тетразамещённых производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты аминокислот (метиленфосфоновой кислоты) и ее аммониевой соли. Установлено, что наличие на нижнем ободе макроцикла наряду с аминогруппами фенольных гидроксидов препятствует протеканию реакции.
6. Предложена и реализована стратегия синтеза дитопных синтетических рецепторов - *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов с пространственно разделенными фосфонатной и аминной/фталимидной функциями в конфигурации *1,3-альтернат*, основанная на пошаговой хемоселективной функционализации нижнего обода макроцикла.
7. Установлено, что *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арены, функционализированные по нижнему ободу остатками аминокислот (метиленфосфоновой кислоты) и ее аммониевой соли, в присутствии катионов серебра образуют частицы нанометрового размера в воде. Размер частиц зависит от типа терминальной функциональной группы (кислотная или солевая): в случае макроцикла с кислотной группой размеры агрегатов и индекс полидисперсности оказываются меньше, чем для агрегатов, сформированных соответствующей аммониевой солью на основе *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена.
8. Показано, что синтезированные аминокислоты (метиленфосфоновая кислота) и ее аммониевая соль на основе *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена образуют интерполиэлектродитные ассоциаты с производным *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащим гуанидиниевые фрагменты. Установлено, что полученные интерполиэлектродитные агрегаты способны к селективному распознаванию лизоцима в ряду модельных белков (лизоцим, бычий сывороточный альбумин, гемоглобин). Методом СЭМ показано, что при добавлении лизоцима интерполиэлектродитные сферические агрегаты, образованные аммониевой солью аминокислот (метиленфосфоновой кислоты) на

основе *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена и *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]ареном с гуанидиниевыми фрагментами, формируют протяженные супрамолекулярные ассоциаты.

9. Полученные новые тетразамещенные производные *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие фрагменты 1-аминофосфоновых кислот и их производных, представляют интерес для получения селективных и эффективных синтетических рецепторов на аминокислоты и белки. Разработанные синтетические подходы к получению водорастворимых производных *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты аминобис(метиленфосфоновых кислот) и их аммониевых солей, способных к образованию наноразмерных интерполиэлектролитных ассоциатов с гуанидиниевым производным *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена, в сочетании со способностью последних к селективному связыванию лизоцима, открывают возможность получения новых супрамолекулярных систем для медицинских диагностических и терапевтических целей.

#### Основное содержание работы отражено в следующих публикациях

1. **Шibaева, К. С.** Реакция Кабачника–Филдса в синтезе полиаминофосфонатных производных *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена / **К. С. Шibaева**, О. А. Мостовая, А. А. Назарова, Д. Н. Шурпик, И. Э. Шиabiев, Д. И. Кузнецова, И. И. Стойков // Журнал общей химии. - 2018. - Т. 88. - № 9. - С. 1466-1471.
2. **Шibaева, К. С.** Синтез *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена с пространственно-разделенными фосфорильными и аминогруппами / **К. С. Шibaева**, А. А. Назарова, Д. И. Кузнецова, И. И. Стойков // Журнал общей химии. - 2017. - Т. 87. - № 9. - С. 1560-1563.
3. **Шibaева, К. С.** Синтез аминобисметиленфосфоновых кислот на платформе *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурации *1,3*-альтернат / **К. С. Шibaева**, А. А. Назарова, Д. И. Кузнецова, И. И. Стойков // Журнал общей химии. - 2016. - Т. 86. - № 3. - С. 437-441.
4. **Shibaeva, K. S.** Synthesis of *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene derivatives with 1-aminobis(methylenephosphonic acid) fragments by Moedritzer-Irani reaction / **K. S. Shibaeva**, A. A. Nazarova, I. I. Stoikov // Phosphorus, sulfur, and silicon and the related elements. - 2016. - V. 191. - P. 1585-1586.
5. **Шibaева, К. С.** Синтез бромпроизводных *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена, тетразамещенных по нижнему ободу амидными группами, - прекурсоров для создания систем доставки лекарственных препаратов для лечения остеопороза / **К. С. Шibaева**, И. Э. Шиabiев, Д. Н. Шурпик, И. И. Стойков // Байкальская школа-конференция по химии: Сборник научных трудов II Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ БШКХ-2018, 24-28 сентября 2018 г. / ФГБОУ ВО «ИГУ» – Иркутск: Изд-во «Оттиск», 2018. – С. 59-61.
6. Кузнецова, Д. И. Синтез 1-аминофосфонатов на платформе *n*-*tert*-бутилтиакаликс[4]арена для создания наноконтейнеров для наногидроксиапатита для лечения остеопороза / Д. И. Кузнецова, **К. С. Шibaева**, Д. Н. Шурпик, И. И. Стойков // III международная школа-конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века». Сборник тезисов (Казань, 29-31 октября 2018): Казанский (Приволжский) федеральный университет (КФУ); отв. ред. А. В. Герасимов. — Казань: Изд-во Казанского ун-та, 2018. – С. 254.
7. **Shibaeva, K. S.** Anticancer supramolecular system: Synthesis of thiacalix[4]arene aminobis(methylenephosphonic acids) / **K. S. Shibaeva**, I. E. Shiabiev, A. A. Nazarova, I. I.

Stoikov // «Kazan precision medicine workshop». Abstract book (Kazan, Russia, September 10–12, 2018) – Kazan, 2018. – P. 33.

8. **Shibaeva, K. S.** Design and synthesis of *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene derivatives with 1-aminobismethylenephosphonic acid fragments / **Shibaeva K. S.**, Nazarova A. A, Stoikov I. I. // X Международная конференция молодых учёных по химии "МЕНДЕЛЕЕВ-2017", II школа-конференция "Направленный дизайн веществ и материалов с заданными свойствами". Сборник тезисов докладов (Санкт-Петербург, 4-7 апреля, 2017) - Санкт-Петербург, 2017. - С. 581.

9. **Shibaeva, K. S.** *p*-*Tert*-butylthiacalix[4]arenes functionalized by a-aminobismethylenephosphonic acid fragments / **K. S. Shibaeva**, A. A. Nazarova, I. I. Stoikov // XXI Международная конференция по фосфорной химии (Казань, 2016): тезисы докладов. – М.: Эко-Пресс, 2016. - P. 238.

10. **Шibaева, К. С.** Синтез производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих аминную и фосфонатную функции на нижнем ободе макроцикла / **К. С. Шibaева**, А. А. Назарова, И. И. Стойков // Тезисы докладов Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016». Санкт-Петербург (пос. Репино). 27 июня - 1 июля 2016 г. - СПб: Изд-во ВВМ, 2016. - С. 255-256.

11. Кузнецова, Д. И. Синтез новых фосфорсодержащих производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих первичную аминогруппу на нижнем ободе макроцикла / Кузнецова Д. И., **Шibaева К. С.**, Назарова А. А., Стойков И. И. // Сборник тезисов II Международной школы–конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (20-23 сентября, 2016, Казань) / Отв. ред. А.В. Герасимов. [Электронный ресурс] – Казань.: КФУ, 2016. – 1 USB-flash-накопитель. – Систем. требования: ПК с процессором с тактовой частотой не менее 1 ГГц; Windows XP; USB 2.0; Adobe Acrobat Reader. - С. 261.

12. **Шibaева, К. С.** Функционализация нижнего обода *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена фрагментами альфа-аминометилбисфосфоновых кислот / **К. С. Шibaева**, А. А. Назарова, И. И. Стойков // Сборник тезисов I Международной школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Биомедицина, материалы и технологии XXI века» (Казань, 25-28 ноября 2015 г) [Электронный ресурс] / отв. ред. А. В. Герасимов. — Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2015. - 1 электрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. – Систем. требования: ПК с процессором с тактовой частотой не менее 1 ГГц; - Windows XP; дисковод CD-ROM; Adobe Acrobat Reader. - С. 606.

13. Назарова, А. А. Синтез 1-аминометилбисфосфоновых кислот на основе *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена / А. А. Назарова, **К. С. Шibaева** // XXII Международная молодежная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов". Сборник тезисов докладов (Москва, МГУ имени М.В. Ломоносова, 13-17 апреля, 2015). – Секция "Химия". – Подсекция "Органическая химия" – М.: МАКС Пресс, 2015. – С. – 532.

14. **Шibaева, К. С.** Синтез производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих фрагменты альфа-аминометилбисфосфоновых кислот / **К. С. Шibaева**, А. А. Назарова, И. И. Стойков // Сборник тезисов Всероссийской школы-конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Материалы и технологии XXI века» (11-12 декабря, 2014, Казань) – Казань.: Изд-во КФУ, 2014. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см. – Систем. требования: ПК с процессором 486+; Windows 95; дисковод CD-ROM; Adobe Acrobat Reader. - С. 368.